

## Efeito agudo da digoxina sobre a circulação e a motilidade do miocárdio isquêmico

Waldomiro Carlos Manfroi \*, Silvia Regina Rios Vieira \*\*, Roberto Telles de Freitas Ludwig \*\*, José Roberto Goldim \*\*\*, Flávio Maciel de Freitas \*\*\*\*, Eduardo Zaccaro Faraco \*\*\*\*\*

---

*Foram estudados, hemodinâmica e cineangiograficamente, 20 pacientes, 14 do sexo masculino, com idade média 53 anos, portadores de cardiopatia isquêmica sintomática, em situação basal e 30 min após o uso de 1 mg de digoxina por via venosa. Houve aumento da pressão máxima da artéria pulmonar, de  $23,7 \pm 1,1$  (desvio-padrão da média) em situação basal, para  $27,1 \pm 2,0$  mmHg ( $p < 0,001$ ); da pressão mínima da artéria pulmonar, de  $12,2 \pm 1,1$  mmHg em situação basal, para  $15,0 \pm 2,0$  mmHg ( $p < 0,05$ ); da pressão média da artéria pulmonar, de  $16,8 \pm 1,5$  mmHg em situação basal para  $19,5 \pm 2,1$  mmHg ( $p < 0,02$ ). Constatou-se ainda aumento da pressão máxima da aorta, de  $146 \pm 6,0$  mmHg em situação basal, para  $158 \pm 6,0$  mmHg ( $p < 0,001$ ); da pressão aórtica média, de  $106,5 \pm 3,8$  mmHg em situação basal, para  $113,3 \pm 5,0$  ( $p < 0,05$ ) e da  $dp/dt$  máxima do ventrículo esquerdo, de  $1984 \pm 115$  mmHg/s em situação basal, para  $2213 \pm 97$  mmHg/s após o uso da digoxina ( $p < 0,05$ ). Não foram observadas alterações na pressão média no átrio direito, na diastólica final do ventrículo esquerdo, na aórtica mínima, no débito e na frequência cardíaca, no volume sistólico e na resistência vascular sistêmica, no volume diastólico final de ventrículo esquerdo, na fração de ejeção e na velocidade média de encurtamento circunferencial. Houve melhora da motilidade segmentar em 5 dos 30 segmentos hipocinéticos, em 1 dos 5 acinéticos. Dos 13 segmentos discinéticos, 4 aumentaram sua área e 9 mantiveram-se inalterados.*

---

A ação dos digitálicos reside na propriedade que possuem de aumentar a força contrátil do miocárdio, provocando o aumento do débito cardíaco e a diminuição do volume cardíaco, da pressão venosa, da volemia, e da frequência cardíaca, quando usados em pacientes portadores de insuficiência cardíaca<sup>1</sup>.

Entretanto, trabalhos mais recentes demonstraram que, além da ação inotrópica positiva, os digitálicos aumentam a resistência vascular sistêmica, quando usados de forma aguda por via venosa<sup>2-6</sup>. O aumento da resistência periférica e da contratilidade miocárdica provocado pelo medicamento causaria elevação do consumo de oxigênio pelo coração, propiciando condições para o agravamento da isquemia miocárdica. Esses novos enfoques terapêuticos de terminaram restrições ao uso do medicamento em pacientes com isquemia miocárdica,

principalmente durante a fase evolutiva do infarto do miocárdio.

Ainda que essas possibilidades tenham sido demonstradas em animais de experimentação, os trabalhos de investigação realizados no homem não têm comprovado, de forma inequívoca, uma relação constante entre o uso agudo do medicamento, o aumento da isquemia ou da área de infarto e a piora no desempenho do ventrículo esquerdo<sup>7-14</sup>.

Apesar das dúvidas que ainda persistem quanto à indicação dos digitálicos no tratamento da insuficiência cardíaca, seja ela aguda ou crônica, há consenso de que o medicamento tende a agravar a isquemia miocárdica quando usado na fase aguda, ou aumentando a incidência de arritmias graves e de morte

---

Trabalho realizado na Unidade de Hemodinâmica do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

\* Professor-Adjunto, Departamento de Medicina Interna, UFRGS. Médico da Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia. Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

\*\* Aluno do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia, UFRGS.

\*\*\* Biólogo da Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia, HCPA.

\*\*\*\* Professor-Adjunto, Departamento de Medicina Interna, UFRGS. Chefe da Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia do HCPA.

\*\*\*\*\* Professor-Titular, Departamento de Medicina Interna da UFRGS, Chefe de Serviço de Cardiologia do HCPA.

súbita quando utilizado a longo prazo por pacientes acometidos de infarto do miocárdio<sup>15,16</sup>.

Na revisão da literatura, constatamos que a grande maioria dos autores limitou-se a estudar os efeitos dos digitálicos sobre a isquemia miocárdica, o desempenho do coração como um todo e a atividade enzimática na fase aguda do infarto do miocárdio, bem como a incidência de arritmias e de morte súbita entre os pacientes portadores de cardiopatia isquêmica. Não encontramos trabalhos que procurassem estabelecer uma correlação entre os efeitos agudos dos digitálicos sobre a circulação e as alterações da motilidade segmentar e o desempenho do ventrículo esquerdo em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica.

Face a essa constatação, planejamos o presente trabalho de investigação, com o objetivo de avaliar os efeitos agudos da digoxina sobre a circulação geral, a motilidade segmentar e o desempenho do ventrículo esquerdo em pacientes com diversos graus de alteração da sinergia de contração do miocárdio ventricular decorrente de obstrução fixa das artérias coronárias.

## Material e métodos

Foram estudados 20 pacientes (14 do sexo masculino) com média de idade 53 anos (máxima de 70 e mínima de 40 anos). Do total de pacientes estudados, 12 apresentavam angina do peito e infarto prévio, e 8 angina do peito sem infarto. Nenhum dos pacientes apresentava sinais de insuficiência cardíaca. O estudo constou de cateterismo cardíaco direito e esquerdo, cineventriculografia seletiva.

Todos os pacientes foram estudados durante o período de hospitalização, após jejum de 12 horas, sem o efeito de pré-medicação anestésica ou sob ação de medicamentos com efeito sobre o sistema cardiovascular. O cateterismo cardíaco foi realizado por meio de dissecação da veia basílica e da artéria braquial direitas, na dobra do cotovelo, sob anestesia local (xilocaína a 1%).

Inicialmente, foram introduzidos um cateter tipo Swan-Ganz n.º 7 por via venosa até as cavidades direitas e a artéria pulmonar, e um cateter tipo Lehman n.º 7 por via arterial até o ventrículo esquerdo. Os cateteres estavam ligados a dois transdutores de pressão tipo P23 DB da Statham e esses a um registrador DR8 da Eletronics for Medicine. Foram medidas as pressões no átrio direito, artéria pulmonar, aorta e ventrículo esquerdo com sua 1ª derivada em relação ao tempo (dp/dt máxima), bem como aferido o débito cardíaco por meio de termo diluição<sup>17,18</sup>. Em seqüência, foi realizada a ventriculografia esquerda com injeção de 40 ml de contraste (Isopaque cor) sob pressão da bomba injetora Contract III na vazão de 15ml/s. O ventriculograma foi filmado por meio de uma filmadora Arrithcno, com a velocidade de 48 quadros por segundo, na nu projeção de 40°, em oblíqua anterior direita.

Todos os pacientes permaneceram em repouso após a realização da ventriculografia, enquanto eram medidas as pressões no ventrículo esquerdo e artéria pulmonar de minuto a minuto, até o desaparecimento do efeito do contraste sobre o coração e a circulação pulmonar. Atingida a condição basal, os pacientes receberam 1 mg de digoxina no átrio direito através do cateter utilizado para obtenção do débito cardíaco. Decorridos 30 min, foram obtidas novamente as curvas de pressão no átrio direito, artéria pulmonar, ventrículo esquerdo, aorta ascendente, débito cardíaco, bem como uma nova ventriculografia esquerda, obtida nas mesmas condições da primeira.

Após a realização da segunda ventriculografia, procedeu-se ao estudo seletivo das artérias coronárias por meio da técnica de Sones<sup>19</sup>. Na identificação das obstruções das artérias coronárias, foi utilizada a nomenclatura anteriormente proposta<sup>20</sup>.

O cálculo dos volumes ventriculares e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi realizado segundo a técnica de Greene e Col.<sup>21</sup>. A velocidade média de encurtamento circunferencial foi calculada pela técnica de Karliner e col.<sup>22</sup>. A análise das variações da motilidade segmentar do miocárdio ventricular esquerdo foi feita por meio da proposição de Herman e Col.<sup>23</sup>.

As variáveis analisadas em cada período de estudo foram: frequência cardíaca, pressão média no átrio direito, pressão máxima, mínima e média na artéria pulmonar e aorta, pressão sistólica e diastólica final do ventrículo esquerdo, fração de ejeção, dp/dt máxima e velocidade média de encurtamento circunferencial do ventrículo esquerdo.

Para a análise estatística das variáveis estudadas, foi empregado o teste de Student-Fisher para dados emparelhados<sup>24</sup> e o nível de significância foi previamente estabelecido em 5%.

## Resultados

Do total de pacientes estudados, 4 apresentavam obstrução significativa (igual ou superior a 75%) em uma coronária, 8 apresentavam obstrução em duas coronárias, 7 em três coronárias e um, ponte intramiocárdica na coronária descendente anterior.

A análise da motilidade segmentar do miocárdio ventricular, antes e depois do uso do medicamento, identificou a presença de 30 segmentos hipocinéticos, 5 acinéticos e 13 discinéticos. Após o uso da digoxina, houve melhora da motilidade em 5 das áreas hipocinéticas e em uma das áreas acinéticas. Quatro das áreas discinéticas apresentaram maior extensão do movimento paradoxal e 9 mantiveram-se inalteradas.

A pressão média no átrio direito, a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, a pressão aórtica mínima, o rendimento cardíaco, o índice cardíaco, a frequência cardíaca, o volume sistólico, a resistência vascular sistêmica, o volume diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo, a fração de ejeção, a ve-

efeito agudo da digoxina

locidade média de encurtamento circunferencial não apresentaram alterações significativas após o uso da digoxina (tab. I).

A pressão máxima da artéria pulmonar (PAP máx), a pressão mínima da artéria pulmonar (PAP mín) e a pressão aórtica máxima (PAO máx), a pressão aórtica média (PAO) e a dp/dt máxima do ventrículo esquerdo aumentaram após a digoxina (gráficos 1 e 2).

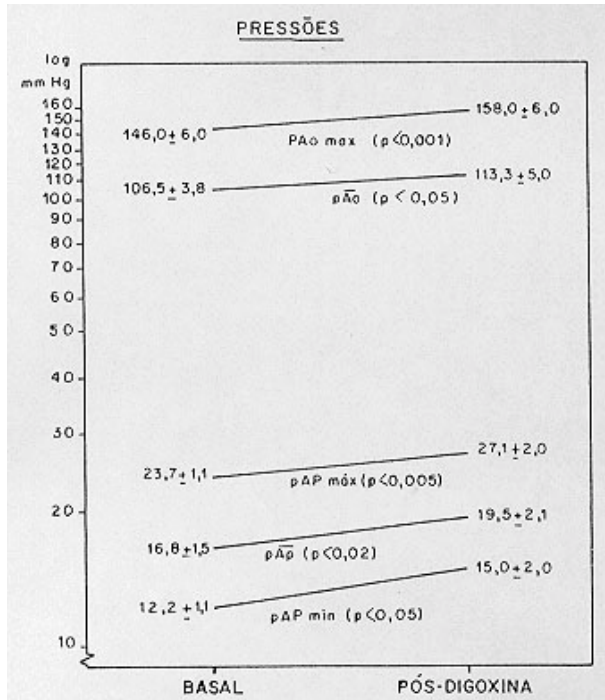


Gráfico 1 - Média e desvio-padrão da média das variáveis antes e depois do uso da digoxina em 20 portadores da doença isquêmica do miocárdio.

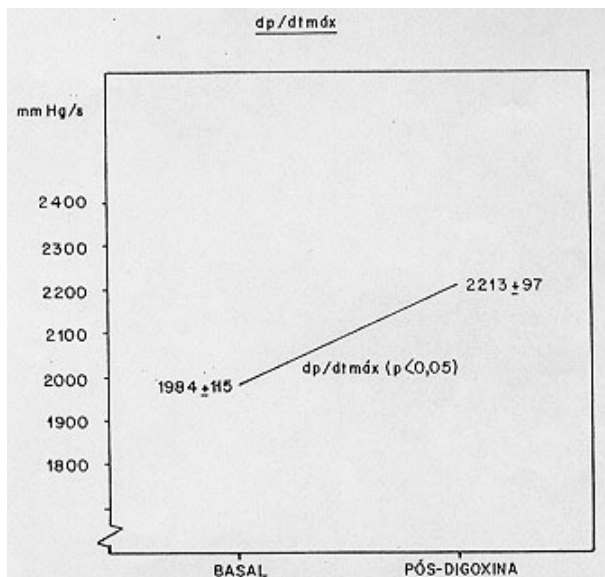


Gráfico 2 - Média e desvio-padrão da derivada primeira da pressão do ventrículo esquerdo antes e depois do uso de digoxina em 20 portadores de doença isquêmica.

**Tabela I - Média (9) e desvio padrão (s) de cada variável conforme o período de estudo e valor da estatística t.**

Variável	Período basal		Após digoxina		Valor da estatística t	
	X	s	s	s	t	n
pAD	5,10	1,77	5,95	2,65	1,58	20
pd2 VE	19,15	9,57	10,55	9,88	0,62	20
pAO min	80,30	13,83	85,90	15,08	0,89	20
DC	5,34	1,61	5,50	1,30	1,20	20
FC	80,95	12,01	84,05	15,11	1,38	20
VS	64,45	17,70	66,10	19,20	0,69	20
RVS	20,20	5,22	20,88	5,86	0,98	20
VDF	137,22	53,62	137,39	36,45	0,02	20
VSF	80,80	41,80	78,50	44,80	0,15	20
FE	47,19	16,88	49,24	20,31	0,65	20
Vcf	0,98	0,59	10,8	0,67	1,29	20

## Comentários

O efeito dos digitálicos e suas conseqüências sobre a isquemia miocárdica têm sido motivo de grande interesse e muita controvérsia, especialmente quando usados de forma aguda, em portadores de cardiopatia isquêmica.

Considerando a ação que exerce, aumentando a resistência vascular sistêmica e a contratilidade miocárdica e, conseqüentemente, o consumo de oxigênio, poderíamos admitir que o medicamento provocasse o agravamento da isquemia miocárdica e das alterações da sinergia de contração do miocárdio ventricular. Embora tais efeitos tenham sido observados, a experiência clínica demonstra que os digitálicos não provocam, necessariamente e de modo uniforme, o agravamento das condições hemodinâmicas nos pacientes com isquemia miocárdica.

Assim, embora autores como DeMost e col.<sup>5</sup> e Varonkov e col.<sup>8</sup> tenham concluído que o efeito agudo dos digitálicos aumenta a resistência vascular sistêmica e coronária e o consumo de oxigênio pelo miocárdio em portadores de cardiopatia isquêmica, acarretando um aumento da atividade enzimática quando usado na fase aguda do infarto do miocárdio, outros, como Morrison e col.<sup>11</sup> demonstraram que os digitálicos produzem a melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em 50% dos pacientes os utilizam na fase evolutiva do infarto.

Os resultados do presente trabalho demonstram que, quando usada por via venosa em pacientes com isquemia miocárdica sem insuficiência cardíaca, a digoxina não altera a pressão no átrio direito. Ocasionalmente, entretanto, um significativo aumento das pressões máxima, mínima e média da artéria pulmonar. Como não foi observado aumento correspondente da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, deve-se admitir que a alteração das pressões nesse território ocorre pela ação específica do medicamento que provoca o aumento da resistência vascular pulmonar.

Quanto à ação da digoxina sobre a circulação arterial sistêmica, observa-se um efeito semelhante àquele registrado sobre a circulação pulmonar, ou seja, o medicamento determina um aumento da pres-

são arterial máxima e média da aorta ascendente como já havia sido demonstrado por outros autores. Essa constatação nos permite afirmar que a digoxina cria condições para que ocorra um aumento do trabalho de ventrículo esquerdo e, conseqüentemente, maior consumo de oxigênio pelo miocárdio ventricular, quando utilizada de forma aguda.

Com relação aos efeitos dos digitálicos sobre a contratilidade miocárdica, os resultados do presente estudo não diferem dos de outros publicados. Após o uso da digoxina, foi constatado um aumento significativo da dp/dt máxima do ventrículo esquerdo constituindo esse mais um dos fatores que determinam a elevação no consumo de oxigênio pelo miocárdio ventricular. Deve ser salientado que, ao indicar o medicamento no tratamento da insuficiência cardíaca, deseja-se promover o aumento da contratilidade miocárdica, que se deverá traduzir na melhora do desempenho do coração como um todo. A análise das variáveis que avaliam o desempenho do coração como bomba permite-nos constatar que o aumento da contratilidade miocárdica não foi acompanhado de redução da frequência cardíaca, da pressão diastólica, do volume diastólico final do ventrículo esquerdo nem pelo aumento do débito cardíaco, da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ou da velocidade média de encurtamento circunferencial.

Ao analisarmos as alterações da sinergia de contração, antes e após o uso da digoxina, constatamos que, dos 30 segmentos hipocinéticos, 5 normalizaram sua motilidade e 25 mantiveram a mesma alteração. Dos 5 segmentos acinéticos, 1 melhorou sua motilidade e 4 mantiveram a mesma alteração, enquanto que, dos segmentos discinéticos, 4 aumentaram sua área de anormalidade e 9 mantiveram a mesma área de comprometimento. Essas observações levaram-nos a concluir que o medicamento não agrava a motilidade segmentar das áreas hipocinéticas e acinéticas, tendendo a agravar a das áreas discinéticas. Esses achados talvez não cheguem a traduzir os efeitos reais da digoxina sobre os diversos graus de comprometimento da função cardíaca, já que o uso do medicamento poderia provocar melhora do desempenho do coração em pacientes que apresentam maior comprometimento da função cardíaca.

O trabalho de Mason e col.<sup>25</sup> demonstrou que, quando usada na fase evolutiva do infarto do miocárdio, a droga aumenta o débito cardíaco nos casos que apresentam maior grau de comprometimento hemodinâmico. A análise da fração de ejeção do ventrículo esquerdo da nossa amostra, paciente a paciente, revela que 12 deles apresentavam fração de ejeção inferior a 50% em situação basal. Após o uso da digoxina, houve aumento da fração de ejeção em 5 pacientes, redução em 5 e manutenção dos mesmos valores em dois. Esses dados não nos permitem confirmar a idéia de que a digoxina melhoraria, de modo uniforme, o desempenho do coração. O que podemos constatar foi que a melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ocorreu somente nos pacientes que apresentavam

hipertrofia e dilatação do ventrículo esquerdo decorrente de hipertensão arterial sistêmica prévia.

Em conclusão, o presente trabalho de investigação permite-nos admitir que, quando usada de forma aguda por via venosa, em portadores de cardiopatia isquêmica sem insuficiência cardíaca, a digoxina determina o aumento da pressão arterial sistêmica, da pressão em artéria pulmonar e da dp/dt máxima de ventrículo esquerdo; não diminui a frequência cardíaca, a pressão e o volume diastólico final de ventrículo esquerdo, nem aumenta o débito cardíaco, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a velocidade média de encurtamento circunferencial, tendendo a agravar as áreas discinéticas. A partir desses achados, parece-nos lícito admitir que o uso da digoxina em pacientes isquêmicos tenderia a aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio ventricular, sem produzir melhora no desempenho do coração como um todo, tendendo a agravar as alterações da sinergia de contração nas áreas discinéticas.

Permanecem ainda dúvidas quanto ao efeito favorável do medicamento no desempenho do coração como bomba em pacientes que apresentam hipertrofia e dilatação associados, decorrente de hipertensão arterial sistêmica. Essas dúvidas poderão ser esclarecidas com a realização de novos trabalhos que comparem o efeito do medicamento em grupos de pacientes isquêmicos, com e sem cardiopatia hipertensiva.

## Summary

Twenty patients (14 males, 6 females, with a mean age of 53 years) with ischemic heart disease were submitted to hemodynamic and cineangiocardigraphic studies, in the basal conditions and 30 minutes after a 1 mg endovenous dose of digoxin.

There was an increase in the maximum, minimum and mean pulmonary artery pressures, the maximum and mean aortic pressures and in the peak left-ventricular pressure. The mean aortic pressure, cardiac output, cardiac index, systolic volume, mean circumferential fiber shortening velocity, end-diastolic ventricular volume and ejection fraction did not change. There was improvement of segmental motility in five hypokinetic wall segments, of five akinetic wall segments. Four of thirteen disketic wall segments increased their areas and nine did not change after digoxin.

## Referências

1. Goodman, L. S.; Gilman, A. - The Pharmacological basis of therapeutics. 5th ed. MacMillan, New York, 1975.
2. Mason, D. T.; Braunwald, E. - Study on digitalis. X. Effects of ouabain on forearm vascular resistance and venous tone in normal subjects in patients with heart failure. J. Clin. Invest. 43: 532, 1964.
3. Vatner, S. P.; Hoggins, C. B.; Franklon, D.; Braunwald, E.- Effects of digitalis glycoside on coronary and systemic dynamics in conscious dogs. Circ. Res. 28: 470, 1971.

4. Schinz, A.; Schnelle, K.; Klein, G.; Bloomer, G. - Time sequence of direct vascular and inotropic effects following intravenous administration of digoxin in normal man. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 15: 189, 1977.
5. DeMost, G.; Rahimtoola, S. G.; McNulty, J.; Poster, G. - Effects of ouabain on coronary, systemic vascular resistance and myocardial oxygen consumption in patients without heart failure. *Am. J. Cardiol.* 41: 88, 1978.
6. Lown, B.; Klein, M. D.; Barr, J.; Hagemeyer, F.; Kosowski, B. D.; Garrison, H. - Sensitivity to digitalis drug in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 30: 388, 1972.
7. Maroko, P. R.; Kjekshus, J. K.; Sobel, R. E. et al. - Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusion. *Circulation*, 43: 67, 1971.
8. Varonkov, Y.; Shell, W. E.; Smirnov, V. et al. - Augmentation of serum CPK activity by digitalis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 55: 719, 1977.
9. Luz, P. L.; Forester, J.; Wyatt, H. L. - Efeito da ouabaina e do propranolol sobre a função mecânica e o metabolismo do miocárdio isquêmico. *Arq. Bras. Cardiol.* 40: 155, 1983.
10. Banka, V. S.; Yamazaki, H.; Agarvard, J. B.; Bodenheimer, M. M.; Helfant, R. - Effects of digitalis on subendocardial and subepicardial dysfunction during acute ischemia. *Circulation*, 65: 1315, 1982.
11. Morisson, J.; Coromiles, J.; Roblins, M. et al. - Digitalis and myocardial infarction in man. *Circulation*, 62: 8, 1980.
12. Marcus, F. I. - Use of digitalis in acute myocardial infarction. *Circulation*, 62: 17, 1980.
13. Vogel, R.; Frischeknecht, J.; Steel, P. - Short and long term effects of digitalis on resting and posthandgrip hemodynamics in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 40: 171, 1977.
14. Kotter, V.; Schuren, K. P.; Schroder, R. - Effects of digoxin on coronary blood flow and myocardial oxygen consumption in patients with chronic coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 42: 564, 1978.
15. Ryan, T. J.; Bailey, R.; McCabe, C. H.; Luk, S.; Fischer, L. D. - The effects of digitalis on survival in high risk patients with coronary artery disease. *Circulation*, 67: 735, 1983.
16. Moss, A. J.; Davis, H. T.; Conrad, D. L.; Decamilla, J.; Odoroff, C. L. - Digitalis associated cardiac mortality after myocardial infarction. *Circulation*, 64: 1150, 1981.
17. Forrester, J. S.; Ganz, W.; Diamond, G.; Mhugh, T.; Chonette, D. W.; Swan, H. J. C. - Thermodilution cardiac output determination with a single flow-directed catheter. *Am. Heart. J.* 88: 306, 1972.
18. Ganz, W.; Takamura, K.; Marcus, H. S.; Donoso, R.; Yoshida, S.; Swan, H. - Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. *Circulation*, 44: 181, 1971.
19. Sones, M. F.; Shriey, E. X. - Cinecoronary arteriography. *Mod. Conc. Cardiovasc. Dis.* 31: 735, 1962.
20. Gensini, G. C.; Manfroi, W. C.; Kelly, A. - International angiographic nomenclature of the human coronary circulation. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 171, 1976.
21. Greene, D. G.; Carlisle, R.; Grant, C. et al. - Estimation of left ventricular volume. *Circulation*, 35: 61, 1967.
22. Karliner, J. S.; Gault, J. H.; Eckerberg, D. et al. - Mean velocity fiber shortening. A simplified measure of left ventricular myocardial contractility. *Circulation*, 44: 323, 1971.
23. Herman, M. V. et al. - Localized disorders of myocardial contraction and its role in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 277: 222, 1967.
24. O'Brien, P. C.; Shampo, M. A. - Comparing two samples (The two samples t test). *Mayo Clin. Proc.* 56: 393, 1981.
25. Mason, S. T.; Amsterdam, E. A.; Miller, R. R.; William S. O. - What is the role of positive inotropic agents in the treatment of acute myocardial infarction? *Cardiovasc. Clin.* 8: 113, 1977.