

DIGITAL. POR QUÊ NÃO UTILIZÁ-LO?

CHARLES MADY, ANTONIO CARLOS PEREIRA BARRETTO

São Paulo, SP

Os compostos digitálicos vêm sendo utilizados há mais de 200 anos, tendo sido a base do tratamento da insuficiência cardíaca até a sexta década deste século, quando os diuréticos para uso oral foram lançados. Apenas recentemente, novas drogas inotrópicas positivas para uso crônico foram lançadas, mas nenhuma delas ainda devidamente aprovada, apesar de extensos protocolos de pesquisa realizados por seus laboratórios. Estes medicamentos, por serem novos, obtiveram fácil e ampla aceitação. O modismo que surgiu, conseqüente a esta mentalidade, foi o de criticar e não mais utilizar compostos digitálicos o que, em nossa opinião, é incorreto. Vamos tentar justificar nosso ponto de vista.

Em função do seu predomínio durante longo tempo, por ser droga única, demorou-se muito para se testar a digital com métodos mais modernos, o que possibilitou o aparecimento de dúvidas sobre sua eficácia. Graças a essa necessidade, vários estudos fidedignos foram desenvolvidos recentemente. Grande número de trabalhos demonstrou aumento da contratilidade, utilizando-se ora preparações isoladas de músculo, ora parâmetros clínicos e laboratoriais em animais de laboratório e seres humanos.

Sonnenblick e col¹, em 1965, utilizando músculos papilares humanos isolados, observaram aumento da força e velocidade de contração quando se acrescentava digital ao experimento.

Em 1974, Vatner e Braunwald² demonstraram aumento da contratilidade em corações de cães normais e com insuficiência cardíaca com o uso de digital, sendo nestes o efeito inotrópico positivo mais evidente. Para se comprovar que esse efeito se mantinha cronicamente, Mahler e col³, nesse mesmo ano, por estudos hemodinâmicos, mostraram aumento significativo de índices de função sistólica ventricular com o uso a longo prazo da droga.

Mas a eficiência da medicação deveria ser testada em seres humanos. Alguns experimentos significativos foram realizados com métodos não invasivos. Em 1974, Carliner e col⁴ registravam diminuição dos intervalos sistólicos à fonomecanocardiografia após o uso de digital em pacientes em ritmo sinusal, em curto espaço de tempo. À ecocardiografia, Crawford e col⁵, em 1976, observaram elevação significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, assim como diminuição do

volume sistólico final, após o uso de digoxina por duas semanas.

Estes resultados demandavam comprovação clínica. Com essa finalidade, Hull e MacKintosh⁶, em 1977, observaram necessidade de elevação das doses de diuréticos após a suspensão de digoxina em bom número de pacientes em ritmo sinusal.

Outra importante observação foi realizada por Dobbs e col⁷, em 1977, em estudo duplo-cego comparativo de digital e placebo em 46 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Administravam-se após três meses de estabilidade clínica, digoxina ou placebo de forma randomizada, cruzando-se o tratamento após seis semanas. Porcentagem expressiva de pacientes piorou clinicamente com o uso de placebo, e metade deles recuperou-se quando digoxina foi reintroduzida. Observação interessante, em alguns pacientes nos quais não houve piora do estado clínico com placebo, a reintrodução de digoxina levou à diminuição do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.

Estudo semelhante foi realizado por Lee e col⁸, em 1982, chegando às mesmas conclusões.

Mas, nem todas publicações mostram melhora clínica. Fleg e col⁹ em 1982, não notaram piora clínica com a suspensão de digital e administração de placebo. Entretanto, mostraram aumentos significativos nos volumes diastólicos finais e nos tempos de ejeção e de pré-ejeção de ventrículo esquerdo quando havia suspensão do digital. A crítica a este estudo foi a falta de randomização.

Mais recentemente, publicação importante foi feita por Guyatt e col¹⁰, em 1988, de 20 pacientes com ICC e ritmo sinusal. O estudo foi duplo-cego, cruzando digoxina e placebo. Os resultados mostraram melhora clínica evidente com o uso de digital, além da elevação da fração de ejeção à ecocardiografia. Todos os pacientes que deterioraram clinicamente estavam utilizando placebo.

Para comprovar que a melhora subjetiva clínica se acompanhava de melhora objetiva hemodinâmica, Arnold e col¹¹, em 1980, estudaram as pressões intracavitárias em repouso e durante exercício em pacientes com ICC e ritmo sinusal. Estavam todos compensados com diurético e digoxina por pelo menos dois meses antes da investigação. Os estudos hemodinâmicos foram realizados durante o uso de digoxina e repetidos de seis a sete semanas após a sua retirada, ou antes, no caso de piora clínica. Nos estudos sem digoxina houve quedas significativas, em repouso e durante esforço, do índice cardíaco e do volume sistólico de ejeção, além da ele-

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas—FMUSP.
Correspondência: Charles Mady—Instituto do Coração
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44—CEP 05405. São Paulo. SP.

vação significativa da pressão de capilar pulmonar. Redigitalização aguda levou a elevações significativas nos índices mencionados, além de queda significativa da pressão capilar pulmonar. Além desses fatos, houve rebaixamento na fração de ejeção medida à ventriculografia radioisotópica com a suspensão de digoxina.

Algo deve ser comentado em relação ao uso de digital em portadores de disfunção ventricular causada por insuficiência coronária, por esta ser etiologia freqüente de insuficiência cardíaca, e pelo temor dos clínicos em utilizar a droga nesta situação.

Basicamente, dois estudos^{12,13} descreveram aumento de mortalidade após a ocorrência de infarto agudo do miocárdio em pacientes tratados com digital. Porém, ambos os trabalhos são retrospectivos e observação cuidadosa permite identificar que os grupos que receberam a droga tinham comprometimento miocárdico maior e grau bem mais evidente de insuficiência cardíaca, portanto, com pior prognóstico.

Observação mais apurada, prospectiva, foi realizada por Ryan e col¹⁴ em pacientes do "Coronary Artery Surgery Study" (CASS), onde não se observou efeito deletério do digital em qualquer grupo de indivíduos com insuficiência coronária, após período de observação de quatro anos. Resultados semelhantes foram obtidos por Madsen e col¹⁵. De fato, como comenta Braunwald¹⁶, na insuficiência cardíaca, o digital diminui o volume de cavidades ventriculares e a tensão miocárdica, além de reduzir a freqüência cardíaca por diminuição do estímulo simpático e a pós-carga, mantendo ou diminuindo o consumo de oxigênio.

Fato que tem contribuído para o decréscimo no uso de digital é a possibilidade de intoxicação pela droga. Estudos clínicos têm indicado que praticamente não há benefício adicional ao se elevar a dose quando os níveis séricos estão entre 1,5 e 2 ng/ml, não havendo, portanto, necessidade de se atingir níveis próximos à intoxicação¹⁷.

Observação interessante foi efetuada por Turto¹⁸, de que o depósito de colágeno é menor em miocárdio de ratos submetidos a agressões, quando tratados com digital, em comparação a grupo não tratado. Este achado abre uma perspectiva terapêutica, pois quanto menor for o índice de fibrose conseqüente a processo inflamatório ou degenerativo, melhor seria a evolução.

Escolhemos estes trabalhos, dentre muitos, por julgá-los cientificamente fiéis e conclusivos. Eles mostram de forma convincente que digital é droga eficiente no tratamento da ICC. Mesmo em pacientes com sintomas bem controlados com diuréticos, a adição de digital aumenta o desempenho ventricular e reduz o número de internações. Alguns investigadores levantaram dúvidas em relação a essas con-

clusões, mas várias dessas publicações que contestam a eficácia têm falhas, ora em casuísticas pequenas e não homogêneas, ora na não randomização de seus trabalhos.

Outras observações importantes foram feitas por outros pesquisadores. Como já comentamos, em pacientes recebendo digital, a retirada da droga pode se acompanhar de piora clínica, que pode não ser impedida pela adição de outros agentes. Isto significa que o tratamento da ICC é multifatorial. Há drogas que atuam na pré-carga, outras na contratilidade miocárdica e outras na pós-carga. Cada qual tem o seu papel, o seu local de ação e, conseqüentemente, o seu resultado terapêutico. Entretanto, o mais interessante é que, mesmo estes trabalhos não deixaram de mostrar o efeito inotrópico da digital. Mesmo o sempre citado estudo multicêntrico de captopril e digital¹⁹ referido como trabalho demonstrativo da ineficácia da digital, na verdade mostra que ela aumenta a fração de ejeção, o que não ocorre com o captopril. Portanto, não é coerente comparar resultados terapêuticos de drogas que atuam de formas diferentes. Devemos sim, discutir quais são as melhores drogas que atuam na pré-carga, as melhores que atuam na contratilidade e as melhores que atuam na pós-carga, pois os três setores são importantes na história natural da ICC. Nenhuma das drogas que atua em cada setor preenche todas as características desejadas e nenhuma controla a ICC em todas as suas fases, quando usada isoladamente. As drogas que atuam na pré-carga controlam retenção de líquido, mas não mantêm estabilidade clínica. As que o fazem na pós-carga diminuem a morbidade e mortalidade, mas não previnem retenção de líquido.

Os digitálicos reduzem o índice de internação a longo prazo, apesar das dúvidas quanto a seu efeito sobre a mortalidade. Mas, ainda não surgiu droga mais eficaz. Parece estar na moda criticar aqueles que utilizem digital, em detrimento destas novas drogas, também ainda não documentadas como de real eficácia. A digital pode não ser a droga ideal para aumentar contratilidade miocárdica. Mas é eficaz e, muito importante, economicamente acessível.

REFERÊNCIAS

1. Sonnenblick EH, Braunwald E, Morrow AG—The contractile properties of human heart muscle: studies on myocardial mechanics of surgically excised papillary muscles. *J Clin Invest*, 1965; 44: 966-77.
2. Vatner SF, Braunwald E—Effects of chronic heart failure on the inotropic response of the right ventricle of the conscious dog to a cardiac glycoside and to tachycardia. *Circulation*, 1974; 50: 728-34.
3. Mahler F, Karlner JS, O'Rourke RA—Effects of chronic digoxin administration on left ventricular performance in the normal conscious dog. *Circulation*, 1974; 450: 720-7.
4. Carlner NH, Gilbert CA, Pruitt AW, Goldberg LI—Effects of maintenance digoxin therapy on systolic time intervals and serum digoxin concentrations. *Circulation*, 1974; 50: 94-8.
5. Crawford MH, Karlner JS, O'Rourke RA—Favorable effects of oral maintenance digoxin therapy on left ventricular performance in

- normal subjects: echocardiographic study. *Am J Cardiol*, 1976; 38: 843-7.
6. Hull SM, Mackintosh A—Discontinuation of maintenance digoxin therapy in general practice. *Lancet*, 1977; 2: 1054-5.
 7. Dobbs SM, Kenyon WI, Dobbs RJ—Maintenance digoxin after an episode of heart failure: placebo-controlled trial in outpatients. *Br Med J*, 1977; 1: 749-52.
 8. Lee DCS, Johnson RA, Bingham JB et al—Heart failure in out patients. A randomized trial to digoxin versus placebo. *N Engl J Med.*, 1982; 306: 699-705.
 9. Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta ED—Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure? A placebo controlled crossover study in patients with sinus rhythm. *Am J Med*, 1982; 73: 244-50.
 10. Guyatt GH, Sullivan MJJ, Fallen EL et al.—A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 372-5.
 11. Arnold SB, Byrd RC, Meister W et al.—Long-term digitalis therapy improves left ventricular function in heart failure. *N Engl J Med*, 1980; 303: 1443-8.
 12. Moss AJ, Davis HT, Conard DL, DeCamilla JJ, Odoroff CL—Digitalis-associated cardiac mortality after myocardial infarction. *Circulation*, 1981; 64: 1150-6.
 13. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Merab JP, Ferrick KS— Effect of digitalis on survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 623-30.
 14. Ryan TJ, Bailey Kid, McCabe CH - The effects of digitalis on survival in high-risk patients with coronary artery disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation*, 1983; 67: 735-42.
 15. Madsen ED, Gilpin E, Henning H et al.—Prognostic importance of digitalis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 3: 681-9.
 16. Braunwald E—Effects of digitalis on the normal and the failing heart. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 5: 51A-59A.
 17. Smith IW Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med*, 1988; 318: 358-65.
 18. Turto H—Collagen metabolism in experimental cardiac hypertrophy in the rat and the effect of digitoxin treatment. *Cardiovasc Res*, 1977;11: 358-66.
 19. Captopril Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA*, 1988; 259: 359-64.