

## Estado Atual do Uso Clínico do Digital

Charles Mady

São Paulo, SP

Os compostos digitálicos foram introduzidos há mais de 200 anos no tratamento da insuficiência cardíaca (IC), permanecendo como droga única na terapêutica dessa síndrome até há poucas décadas, quando os diuréticos para uso oral foram lançados. Em função desta predominância por longo tempo, não houve preocupação em se demonstrar a sua eficácia, até que novas drogas inotrópicas positivas e vasodilatadoras foram lançadas, com amplos programas de difusão por parte dos laboratórios farmacêuticos. Muitos desses medicamentos, por serem novos, obtiveram grande aceitação, boa parte deles sem base científica sólida para penetrar o mercado. Uma minoria deles, porém, veio para ficar, com demonstrações amplas e irrefutáveis de melhoria de qualidade e quantidade de vida. A conseqüência imediata destes fatos foi a de uma valorização expressiva destes medicamentos, com justa razão, e uma desvalorização do antigo e não devidamente comprovado, até aquele momento. O bom senso, aliado à enorme experiência adquirida em quase dois séculos de uso, deveriam levar à mente de clínicos, munidos de senso crítico, julgar que nenhuma droga ineficaz poderia se manter em uso por tanto tempo em uma síndrome tão grave.

Estas dúvidas quanto à utilidade do digital no tratamento da IC estimularam os pesquisadores a desenvolver trabalhos tanto experimentais como clínicos. Em trabalhos experimentais<sup>1,2</sup>, foram usados modelos com músculos papilares isolados de humanos e animais, observando-se aumento de força e velocidade de contração quando se acrescentava digital ao experimento. A seguir, utilizaram-se animais anestesiados para se atingir a mesma conclusão<sup>3</sup>.

Mas, a eficácia destas drogas deveria ser testada em seres humanos. Os trabalhos clínicos iniciais, geralmente não randomizados e com casuísticas pequenas, mostraram resultados variáveis, tanto no quadro clínico como no laboratorial, invasivo ou não-invasivo<sup>4-8</sup>. Aqueles com resultados negativos foram utilizados para criticar o uso desses medicamentos, justamente em época em que outros estavam sendo lançados e necessitavam penetrar o mercado. Para tanto, as indústrias farmacêuticas desenvolveram protocolos de pesquisa, comparando a eficácia

clínica e em laboratório dos digitálicos com outras drogas inotrópicas positivas<sup>9-11</sup> ou vasodilatadoras<sup>12,13</sup>. As novas drogas inotrópicas positivas, aminas simpatomiméticas e inibidores da fosfodiesterase, revelaram efeito agudo positivo, com melhora de função ventricular tanto subjetiva como objetivamente. Mas, a médio e longo prazo aumentaram os índices de mortalidade, sendo, portanto, evitadas para uso crônico<sup>14</sup>. Isso se deve, provavelmente, ao aumento do índice de colágeno intersticial e de degeneração de fibras musculares com o uso prolongado desses medicamentos. Esse fato é de enorme importância, principalmente quando sabemos, por demonstrações bem realizadas, que digitálicos diminuem o depósito de colágeno em portadores de dilatação cardíaca, como que protegendo o miocárdio da conseqüência da ação de agentes agressores presentes<sup>15</sup>. Hoje, acredita-se que uma das causas desse fato seja que a ação do digital não se relaciona apenas ao efeito inotrópico positivo, mas também relacionada a efeitos salutares no eixo neuro-hormonal, com diminuição dos níveis de catecolaminas e outras substâncias que, além de aumentar a resistência vascular periférica, aceleram a deposição de colágeno no miocárdio<sup>16-18</sup>. Esses fatos revestem-se de enorme importância clínica a longo prazo, pois, quanto menor o índice de fibrose conseqüente a processos inflamatórios ou degenerativos, melhor o prognóstico, abrindo possibilidade de melhor evolução a longo prazo com sua utilização. Dados recentes indicam que esse estímulo neuro-hormonal precede o início do quadro clínico de IC. Estes dados enfatizam a necessidade de se diagnosticar disfunções ventriculares em fases iniciais, pré-clínicas, em portadores de processos etiopatogênicos potencialmente capazes de gerar dilatações cardíacas. Persiste a dúvida sobre a necessidade ou validade de tratamento nesta fase, no intuito de se evitar ou retardar o aparecimento de disfunções maiores. Nós, subjetivamente, sem dados científicos que nos dêem suporte, utilizamos digital nesses pacientes que, apesar de não apresentarem insuficiência cardíaca congestiva, evidenciam dados laboratoriais que mostram queda de reserva cardíaca<sup>19</sup>.

A seguir, foram realizados estudos comparativos entre digital e drogas inibidoras da enzima de conversão, com a intenção de se averiguar qual medicamento seria mais útil no tratamento da IC<sup>12,13</sup>. Uma das conclusões foi a de que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo aumentava de forma mais evidente no grupo tratado com digital. Mas, trabalhos desse tipo pecam pela falta de coerência científica, pois são produtos químicos diferentes, com ações múltiplas e em locais diversos. A

droga inibidora de enzima de conversão não é inotrópica positiva, como é o digital. Portanto, não é de estranhar que a fração de ejeção tenha se elevado no grupo que utiliza digital. Como a IC é um complexo fisiopatológico gerado por queda de contratilidade, sobrecarga de volume e alteração de resistência vascular periférica conseqüente a alterações no sistema neuro-hormonal, é lógico supor-se que um tipo de droga não seja capaz de controlar devidamente essa síndrome, melhorando o prognóstico e qualidade de vida. Cada qual tem os seus locais de ação e os seus resultados terapêuticos. Nenhuma delas preenche todas as características desejadas e nenhuma controla a IC em todas as suas fases, quando usadas isoladamente.

Para que os compostos digitálicos ocupassem o seu devido lugar na história do tratamento da IC, vários trabalhos randomizados, com casuísticas bem elaboradas desenvolveram-se nesses últimos anos. Esses trabalhos, em síntese, demonstraram que o digital melhora a função sistólica ventricular, aumenta a capacidade ao exercício e previne a piora do quadro clínico, diminuindo o índice de internações. A retirada da droga era associada à piora clínica e hemodinâmica<sup>20</sup>. Para coroar as observações homogêneas desses diversos trabalhos, recente metanálise atingiu as mesmas conclusões em pacientes crônicos, em ritmo sinusal<sup>21</sup>. Portanto, hoje devemos aceitar os compostos digitálicos como drogas fundamentais no tratamento da IC, por melhorar de forma evidente a qualidade de vida. Mas, ainda não se demonstrou aumento na quantidade de vida naqueles que os utilizam, como já foi mostrado em grupos de pacientes utilizando drogas inibidoras da enzima de conversão. Para responder tal questão, está em andamento um estudo multicêntrico para se analisar o efeito do digital sobre a mortalidade em pacientes com IC, patrocinado pelo *National Heart, Lung and Blood Institute* e pelo *Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program*, nos Estados Unidos da América. Este protocolo deverá ter seus resultados divulgados em 1996.

Além desses importantes dados científicos, o digital é droga de baixo custo, o que é muito importante hoje em dia em nossa sociedade, de uso seguro, quando utilizada de forma criteriosa, e a única droga inotrópica positiva, hoje no mercado, que pode ser utilizada, cronicamente, por via oral, no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva.

## 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, Karliner JS, O'Rourke RA - Effects of chronic digoxin administration on left ventricular performance in the normal conscious dog. *Circulation* 1974; 450: 720-7.
4. Crawford MH, Karliner 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.
5. Hull SM, Mackintosh A - Discontinuation of maintenance digoxin therapy in general practice. *Lancet* 1977; 2: 1054-5.
6. 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.
7. Lee DCS, Johnson RA, Bingham JB et al - Heart failure in outpatients. A randomized trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med* 1982; 306: 699-705.
8. Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta EG - 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.
9. The German and Austrian Xamoterol Study Group - Double-blind placebo controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet* 1988; i: 489-93.
10. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R for the Milrinone Multicenter Trial Group - A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989; 320: 677-83.
11. Alicandri C, Fariello R, Boni E, Zaninelli A, Muiasan G - Ibopamine vs digoxin in chronic heart failure: a double-blind, crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 577-82.
12. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group - Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-44.
13. Braune J for the Enalapril Versus Digoxin French Multicenter Study Group - Comparison of enalapril versus digoxin for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 68:22D-5D.
14. Packer M, Carver Jr, Rodeheffer RJ et al for the Promise Study Research Group - Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic failure. *N Engl J Med* 1991; 326: 1468-75.
15. Turto H - Collagen metabolism in experimental cardiac hypertrophy in the rat and the effect of digitoxin treatment. *Cardiovasc Res* 1977; 11: 358-66.
16. Gheorghide M, Fergusson DW - Digoxin: a neurohormonal modulator? *Circulation* 1991; 84: 2181-4.
17. Alicandri C, Fariello R, Boni E et al - Captopril versus digoxin in mild-moderate chronic heart failure: a crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9: 561-7.
18. Ferguson DW - Digitalis and neurohormonal abnormalities in heart failure and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 24G-33G.
19. Mady C, Pereira Barretto AC, Nacrueth R, Mesquita ET, Bellotti G, Pileggi F - Maximal functional capacity in patients with cardiomyopathy due to Chagas' disease without cardiac heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 103A.
20. Jarschker R, Oxman AD, Guyatt GH - To what extent do congestive heart failure patients in sinus rhythm benefit from digoxin therapy? A systematic overview and meta-analysis. *Am J Med* 1990; 88: 279-86.
21. Gheorghide M, Zarowitz BJ - Review of randomized trials of digoxin therapy in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 48G-63G.