

## Digital e sua importância atual no tratamento da insuficiência cardíaca

Há vários anos, vem sendo discutido o papel do digital no tratamento da insuficiência cardíaca<sup>1</sup>. Embora sua importância clínica nesta síndrome, quando associada a fibrilação atrial, não deixe dúvida, sua eficácia, quando o ritmo é sinusal, constitui, ainda, motivo de controvérsia<sup>2-4</sup>. Esta é, sem dúvida, o resultado de estudos não adequadamente conduzidos e do sucesso das drogas inibidoras da síntese de angiotensina na melhora da qualidade de vida e na longevidade dos pacientes com falência miocárdica<sup>5</sup>.

Os cardiotônicos digitálicos exercem moderado efeito inotrópico positivo no músculo cardíaco, ligando-se às membranas dos cardiomiócitos e inibindo a Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase delas. Atuam, conseqüentemente, aumentando o sódio intracelular, que, por meio do sistema trocador de cálcio, aumenta, também, este e o inotropismo da fibra muscular cardíaca.

A ação inotrópica positiva do digital em dose terapêutica é uma propriedade não tão importante como se admitia ser no passado. Em pacientes com insuficiência cardíaca, sua ação moduladora neuro-hormonal tem sido valorizada, mais recentemente, e inclui redução na atividade plasmática da renina, diminuição do *drive* simpático, restabelecimento da sensibilidade dos barorreceptores e menor liberação de noradrenalina, com conseqüente diminuição do seu nível plasmático. Este efeito neuro-hormonal permanece durante o tratamento e não é dose-dependente. A combinação das propriedades inotrópica e não-inotrópica produz resultado hemodinâmico benéfico, que se mantém, determinando melhora evidente da fração de ejeção e redução da pressão de enchimento ventricular<sup>6</sup>.

Desde 1980, vêm sendo realizados estudos mais rigorosos e melhor conduzidos sobre o uso da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca e ritmo sinusal. As últimas análises destes estudos envolvendo 617 pacientes demonstraram, clínica e estatisticamente, o benefício desta droga<sup>7</sup>, tanto em relação aos sintomas, como na capacidade ao

exercício e necessidade de hospitalização<sup>8,9</sup>.

Os *trials* clínicos PROVED<sup>10</sup> e RADIANCE<sup>11</sup>, com a finalidade de demonstrar a eficácia e segurança da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva leve e moderada secundária à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em uso de digoxina e diurético (PROVED), ou digoxina, diurético e inibidor de enzima conversora de angiotensina (RADIANCE), demonstraram que os pacientes que suspenderam o digital, em ambos estudos, apresentaram piora clínica e da função cardíaca, com menor tolerância ao exercício, quando comparados aos pacientes que mantiveram a droga em nível sérico de 0,9 a 2,0mg/mL.

Até recentemente, o benefício da digoxina na mortalidade por insuficiência cardíaca não havia sido devidamente analisada utilizando-se protocolos randomizados. O *trial* DIG (*Digitalis Investigators Group*) foi recentemente apresentado na Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (março/1996); 7.788 pacientes com idade média de 64 anos, com classe funcional II-III (NYHA) e ritmo sinusal, foram acompanhados em 301 centros nos EUA e Canadá; 25% dos pacientes eram mulheres. O estudo preliminar avaliou os que possuíam disfunção sistólica (fração de ejeção de ventrículo esquerdo menor ou igual a 45%), embora, aproximadamente, 1.000 pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção superior a 45% fossem seguidos como estudo auxiliar. A dose de digoxina empregada variou de 0,125mg a 0,5mg ao dia, baseada no algoritmo que considera idade, sexo, peso e função renal. Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou digoxina enquanto mantinham o tratamento com diurético e inibidores de enzima conversora de angiotensina; 93% que entraram no estudo estavam recebendo esta droga.

Os resultados da primeira análise sobre todas as causas de mortalidade em 37 meses de seguimento revelaram diferença não-significante entre os pacientes tratados com digoxina e com placebo, e que a fração de ejeção baixa e/ou superior a 45%

não influenciou no resultado. Eles evidenciaram, contudo, redução estatisticamente significativa no risco de morte decorrente da piora da insuficiência cardíaca no grupo tratado com digoxina, comparado com o grupo que recebeu placebo; mas esse benefício foi contrabalançado por um risco acumulado de morte atribuído a presumível arritmia ou infarto do miocárdio.

A análise da morbidade, também, demonstrou um aparente benefício da digoxina em pacientes sem arritmia. Os pacientes tratados com a droga tiveram 28% de redução no risco de primeira hospitalização secundária a piora da insuficiência cardíaca, comparado com placebo, com redução de risco de infecção pulmonar, presumivelmente indicando menor congestão pulmonar. Houve suspeita de intoxicação digitalica somente em 110 pacientes, e verificou-se que vários pertenciam ao grupo placebo.

Em relação à mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca, a digoxina mostrou-se eficiente, quando comparada ao placebo.

O estudo posterior de subgrupos sugeriu que seu benefício é maior em paciente com menor fração de ejeção e maior cardiomegalia, e os resultados preliminares deste estudo sugerem que é segura e seu benefício é incrementado com a associação da enzima inibidora da síntese de angiotensina e diurético. Ela é bem tolerada e menos tóxica do que se advoga.

É importante salientar-se que, à luz dos conhecimentos atuais, a digoxina possui ação inotrópica positiva e neuro-hormonal, com efeito benéfico mesmo na insuficiência cardíaca com ritmo sinusal e, até mesmo, quando há predomí-

nio da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, havendo dúvidas, ainda, se ela é realmente uma droga pró-arritmica em pacientes com falência miocárdica.

#### **A.C. Lopes**

*Editor da Revista da Associação Médica Brasileira; Professor Livre-Docente de Clínica Médica e Chefe da Disciplina de Medicina de Urgência da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina.*

1. Lee C, Johnson RA, Bingham JB. Heart failure in outpatients. *N Engl J Med* 1982; 306: 699-705.
2. Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta EG. Is digoxin really important in treatment of congestive heart failure? *Am J Med* 1982; 73: 244-50.
3. Taggart AJ, Johnston GD, McDevitt DG. Digoxin withdrawal after cardiac failure in patients with sinus rhythm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 229-34.
4. Young JB. Do digitalis glycosides still have a role in congestive heart failure? *Cardiol Clin* 1994; 12: 51-61.
5. 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.
6. The German and Austrian Xamoterol Study Group. Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and Xamoterol in chronic heart failure. *Lancet* 1988; 1: 489-93.
7. Jaeschke R, Oxman A, Guyatt G. 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.
8. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W *et al.* 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.
9. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL *et al.* A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 61: 371-5.
10. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE *et al.* Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED Trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.
11. Packer M, Gheorghiade M, Young JB *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal study of digoxin in patients with chronic heart failure treated with converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.