

Digital no Moderno Tratamento da Insuficiência Cardíaca

Joel Alves Pinho Filho

Hospital Santa Izabel; Escola Bahiana de Medicina, Salvador, Bahia - Brasil

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) sofreu grandes mudanças nos últimos anos, após um melhor entendimento da sua fisiopatologia e surgimento de fármacos que atuam inibindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona e os bloqueadores dos receptores b-adrenérgicos. Esses novos medicamentos promovem melhoria da qualidade de vida e aumento da sobrevida dessa população. Ainda assim, é muito grande a mortalidade, sobretudo, nas formas muito sintomáticas.

Os digitálicos são o grupo de fármacos mais antigo no tratamento da IC, entretanto, seu uso vem sendo reduzido paulatinamente, sem uma razão apropriada, conforme iremos demonstrar. Há mais de dois séculos esses compostos vêm sendo empregados no manuseio dessa condição; em 1785 o médico inglês William Withering chamou a atenção da comunidade médica sobre os poderes da erva luva-da-raposa **“tem um poder sobre o movimento do coração em um grau ainda não observado com nenhum outro remédio e tal poder pode encerrar fins terapêuticos”**. Em 1799 John Ferrier descreveu o efeito primário dos digitálicos sobre o coração, relegando a segundo plano a ação diurética. Embora, seja a droga mais antiga ainda em uso na cardiologia, sua trajetória nunca foi tranqüila, sempre cercada de muita controvérsia. No início do século XX, dois eminentes professores, Sir James Mackenzie e Henry Christian, ambos, co-editores da Oxford Medicine, travaram grande discussão científica. Mackenzie defendia o uso nos casos de IC com fibrilação atrial, enquanto Christian empregava digital mesmo na ausência de pulso irregular. Nos anos 70, a situação da digital voltou a ser questionada, o que foi agravada pela introdução dos novos produtos e do melhor entendimento da complexidade do processo de IC.

A ação da digital no coração se faz quando ela se liga ao seu receptor no sarcolema, a bomba de sódio (Na/K-ATPase); digital inibe essa bomba, resultando no aumento de sódio no meio intracelular, favorecendo a troca do sódio pelo cálcio, resultando em aumento da contratilidade. Outras ações podem ser de maior valor, como o efeito vagal, melhora da sensibilidade dos barorreceptores, redução da concentração de norepinefrina, diminuição da atividade simpática, aumento da liberação de BNP, do peptídeo natriurético atrial e, redução da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Os

efeitos eletrofisiológicos sobre o automatismo sinusal, embora discretos, e sobre a condução nodal, são muito importantes e se devem tanto a ação direta nessas estruturas, quanto ao aumento do tônus vagal. Como agente inotrópico, é pouco potente, e, esse pode ser o motivo da droga ainda estar em uso até os dias atuais, já que inotrópicos muito fortes mostraram benefícios quando do uso em curto prazo, seguido de aumento de mortalidade com o prolongar do tratamento.

Um dos grandes problemas com essa droga é que o nível sérico terapêutico é muito próximo do tóxico. No passado se empregava doses muito altas, 0,25mg à 0,50mg/dia o que freqüentemente levava a quadros de grave intoxicação digitalica. Hoje não se aconselha ultrapassar a dose de 0,25mg, empregando-se na maioria das situações a dose de 0,125mg ao dia.

Somente nos anos 90 estudos bem elaborados, randomizados, placebo controlados e duplo-cegos investigaram o emprego da digital na IC. Dois desses estudos, ficaram conhecidos como estudos de suspensão. O primeiro deles (PROVED) avaliou 88 pacientes, com IC e disfunção sistólica em CF II e III e ritmo sinusal, estáveis sob o uso digoxina e diurético. De maneira randômica 46 pacientes passaram a usar placebo, enquanto 42 mantiveram o emprego da digital. Resultou que após doze semanas, os pacientes sob uso de placebo de digital, deterioraram sua capacidade de exercício e tiveram maior número de internação por piora da IC.¹ O segundo estudo (RADIANCE) avaliou uma amostra de 178 pacientes, com as mesmas características da amostra anterior agora em uso de digital, diurético e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Mais uma vez, quando se retirou digital, os pacientes reduziram sua capacidade de exercício e pioraram sua capacidade funcional (CF), com maior taxa de internação por piora da IC, a despeito do uso de I-ECA e diurético.^{2,4,5} O estudo mais importante foi o DIG³ por ter randomizado 6800 pacientes com IC, em ritmo sinusal e com FE < 45%, sob efeito de diurético e I-ECA, para usar digital ou placebo de modo duplo cego, com um seguimento médio de 37 meses. O desfecho principal foi mortalidade por todas as causas, não sendo diferente nos dois grupos, entretanto, mais uma vez hospitalização total e por piora da IC foi mais frequente na ausência de digital, confirmando os estudos

anteriores. A dose empregada foi em média 0,25 mg, com muitos pacientes sob uso de 0,375 mg e alguns com 0,50 mg. Quando em um subgrupo⁶ se avaliou o nível sérico do fármaco, ficou claro que concentrações séricas abaixo de 1,0 ng/ml conseguiram reduzir mortalidade total de modo significativo, levantando a hipótese que se repetirmos esse estudo com as doses preconizadas na atualidade de 0,125 mg ao dia, provavelmente o resultado será diferente, com grande chance de demonstrar redução de hospitalização e de mortalidade. Também, análise de subgrupo, revelou que as mulheres^{6,7} tiveram resultado pior sob o uso de digital, com maior mortalidade e, isso necessita ser esclarecido em um estudo desenhado para esse fim. Enquanto isso não acontece, doses menores são ainda mais indicadas nas mulheres, sobretudo se idosas e com baixo peso. Dessa maneira, sabemos hoje, que digital reduz hospitalização e descompensação da IC apesar do uso de I-ECA e diuréticos, já que os B-bloqueadores não eram rotineiramente empregados nessa condição quando da realização desses estudos. Saliento, entretanto, que todos os estudos com esses últimos fármacos, tiveram como terapia de base digital, e, não sabemos quais teriam sido os resultados na sua ausência. No estudo US Carvedilol 91% dos pacientes faziam uso de digital.^{8,9}

A população que melhor responde a digital¹⁰ é a que apresenta cardiomegalia significativa (ICT>0,54), sintomas importantes (CF III e IV), estase de jugulares (> 6 cm) e menor desempenho (<300m) no teste de caminhada de 6 minutos. A despeito desse conhecimento, o emprego de digital vem sendo reduzido sem uma razão adequada para isso, como se viu no material apresentado até então. Possíveis razões são: falta de promoção pela indústria, já que é uma droga barata; pouca atenção nos eventos científicos, onde as medicações que atuam preferencialmente nos sistemas Renina-angiotensina-aldosterona e simpático despertam maior interesse; receio do uso no sexo feminino e etc.

Estamos assistindo entrar no mercado, um fármaco novo, Ivabradine,¹¹⁻¹³ com mecanismo de ação através redução do automatismo do Nó sinusal. Apesar de ter sido testada em dois estudos, com uma população grande analisada, deixa a

desejar em termos de resultados. O trabalho mais importante é o SHIFT que randomizou 6558 pacientes com IC, FE<35% , em ritmo sinusal e com FC superior a 70 bpm, sob uso do tratamento indicado pelas diretrizes, para usar ivabradine ou placebo. Houve redução significativa do desfecho primário, morte cardiovascular ou hospitalização por piora da IC, entretanto, o resultado se deveu a redução de hospitalização, já que a mortalidade total e cardiovascular foi igual. Nesse trabalho apenas 22% dos pacientes faziam uso de digital e, apesar de 90% deles estarem sob proteção de B-bloqueadores, somente 26% estavam otimizados, por diversas razões. O fato é que quando a dose empregada de b-bloqueador foi superior a 50% da preconizada, não se registrou quaisquer benefícios, seja em hospitalização ou mortalidade. Assim, é com espanto que assistimos, várias diretrizes¹⁴⁻¹⁶ recomendá-la como classe IIa, quando digital, nessas mesmas diretrizes aparece com restrições importantes e indicação IIb. Alguns autores recentemente têm chamado atenção para as ações da digital¹⁷⁻¹⁹, havendo necessidade de um estudo sério, no modelo do DIG, empregando a dose adequada de 0,125 mg ao dia, para uma resposta final do seu papel nessa síndrome.

Digital é o único inotrópico oral que não aumenta a mortalidade em longo prazo, tem baixa toxicidade quando usado na dose apropriada, não afeta a pressão arterial ou a função renal, é de fácil uso mesmo quando associado e tem baixo custo. Pacientes com IC crônica, baixa FE, e piora clínica com o tratamento habitual, visitam com mais frequência salas de emergência e tem mais internações e mortalidade. Assim, uma triagem com digital se faz necessária, visando equilíbrio do quadro clínico e hemodinâmico.

Acredito que, como nos insultos que ao longo de mais de dois séculos, perseguiram esse fármaco, mais uma vez ele sairá fortalecido, pois enquanto for preciso vários medicamentos para tratar adequadamente essa complexa síndrome, a modificação autonômica e a redução da atividade do sistema-renina-angiotensina produzidas pela digital, embora pequenas, devem favorecer os efeitos dos demais produtos, já que com a sua retirada ocorre deterioração do quadro clínico na maioria das vezes.

Artigo de Revisão

Referências

1. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. for the PROVED Investigative Group. 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;22:955–962.
2. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med*. 1993;329:1–7.
3. The Digital Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *NEJM*. 1997;336:525–533
4. Adams KS, Gheorghiade M et al. Patients With Mild Heart Failure Worsen During Withdrawal From Digoxin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:42–8
5. Young JB, Gheorghiade M et al. Superiority of “Triple” Drug Therapy in Heart Failure: Insights from the PROVED and RADIANCE Trials. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:686–92
6. Rathore SS, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289:871–878.
7. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006;27:178–186.
8. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.
9. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8.
10. Guyatt et al *Am J Cardiol* 1988;61:371-75
11. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.
12. Swedberg K, Komajda M et al. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose? *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938–45
13. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16
14. Fuster V, Ryde ´n LE, Cannon DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:e149–e246.
15. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787–1847.
16. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98(1 supl. 1): 1-33
17. Michael Ehle, Chandni Patel, and Robert P. Giugliano. A Review of Digoxin and Its Use in Contemporary Medicine *Crit Pathways in Cardiol* 2011;10: 93–98.
18. Vaduganathan M, Fonarow GC, Gheorghiade M. Drug Therapy to Reduce Early Readmission Risk in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2013;1:361–4.
19. Ambrosy AP, Butler J, Ahmed A et al. Digoxin in Worsening Heart Failure *JACC* 2014;63:1823–32