

Digitalis e Hidropsia: do empirismo do século XVI à indústria farmacêutica do século XX

Fernando Batista da Costa

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
Av. do Café, S/No - CEP 14040-903 - Campus Universitário
Ribeirão Preto - SP - Brasil

Durante o Renascimento houve um grande aumento de interesse por plantas medicinais, sendo que dentre as publicações existentes, a mais popular foi *The Herball, or General Historie of Plants*, de John Gerard, em 1597, uma das poucas que continuou sendo impressa na língua inglesa por cerca de 400 anos. O livro, com 1.392 páginas e 2.200 imagens de plantas medicinais, foi apreciado por diversas autoridades no assunto e muitos médicos prescreviam a enfermos plantas ali relacionadas, incluindo *Digitalis purpurea*.

Digitalis purpurea é o binômio latino que designa a planta mundialmente conhecida como "digitalis". A origem da palavra "digitalis" é bem clara, sendo utilizada pela primeira vez em 1942 pelo botânico alemão Leonhardt Fuchs. O nome em alemão para as flores de dedaleira era "*Fingerhut*" (dedal) e então a palavra em latim que significa dedo, *digitalis*, foi adaptada como nome para o gênero dessa planta. A derivação da palavra em inglês *foxglove* (luva de raposa) é mais obscura, mas uma sugestão plausível é o uso corrompido do termo "folk's glove" (luva do povo). Em português essa planta é conhecida como dedaleira ou simplesmente digitalis.

Extratos da dedaleira foram utilizados por muitos séculos e um pesquisador inglês do século XVII chamado Nicholas Culpeper (1616-1654), autor da obra *The English Physician Enlarged, with 369 Medicines made of English Herbs*, de 1653, fez referência ao seu uso para "o mal do rei" (*scrofula* = doença que causava inchaço dos nódulos linfáticos - provavelmente uma forma de tuberculose). John Murray, professor de medicina em Hanover, em 1769, também foi um entusiasta sobre o seu uso medicinal: "*um homem com um tumor no cotovelo direito, passou 3 anos com dores terríveis e foi praticamente curado após 4 doses do suco [Digitalis purpurea] tomadas uma vez por mês*". A afirmação de Gerard sobre os efeitos da dedaleira em órgãos internos não havia sido examinada até 1775, quase 200 anos depois.



Após uma década de investigação, o escocês William Withering publicou em 1785 o livro *An account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses*. Withering referiu-se à narrativa de Gerard sobre as virtudes da dedaleira e propôs que a planta poderia ser um importante medicamento para a hidropsia (retenção de água pelo organismo), doença caracterizada pelo inchaço dos membros e do tronco, a qual sabemos ser devido ao

bombeamento ineficaz do coração.

Withering certamente sabia sobre muitos remédios, mas até 1775 não havia evidência de que ele conhecia o uso da dedaleira para o tratamento de hidropsia. Withering foi o pioneiro no uso cuidadoso da dedaleira.



Como muitos dos estudantes de medicina da época, Withering não estava muito entusiasmado com a idéia de aprender botânica. Seu interesse pela botânica permaneceu dormente até 1775, quando ele foi tocado pela presença de Helen Cookes, uma artista em ascensão que adorava pintar quadros de plantas. Ainda jovem, ele coletou várias plantas para ela desenhar. Durante esse romântico interlúdio, as plantas absorveram sua imaginação. Embora tenha continuado suas práticas em medicina, ele publicou posteriormente vários textos sobre botânica, sendo eleito bolsista da *Linnean Society of London*. Assim, pode estudar a botânica e a medicina ao mesmo tempo, sendo bem preparado para fazer a mais importante descoberta científica de sua era.

Seu interesse no uso da dedaleira surgiu através de um pedido por informação sobre um remédio secreto para hidropsia, prescrito por uma mulher de Shropshire, sua terra natal: *"No ano de 1775 indaguei a mim mesmo sobre uma receita familiar para a cura da hidropsia. Me disseram que a receita era mantida em segredo por uma velha senhora em Shropshire, que várias vezes curou pessoas as quais não o foram por práticos ... Esse*

medicamento era composto de 20 ou mais diferentes ervas, mas não foi difícil perceber, através de uma conversa com um bom observador, que a planta mais ativa não poderia ser outra senão a dedaleira".

Após ser a ele relatado um outro exemplo da eficácia da dedaleira, Withering determinou que se iniciasse uma cuidadosa avaliação clínica e, após efetuar vários experimentos com essa planta, decide pela administração de infusões das folhas pulverizadas. Seus experimentos clínicos com esses preparados são descritos em seu livro na forma de 163 estudos de caso, tornando-se uma leitura fascinante, como pode ser visto no exemplo abaixo.

O caso IV (julho de 1775) tratava-se de uma mulher de meia idade com sintomas clássicos de falha crônica do coração: *"Eu a encontrei em um estado de sufocação próxima; seu pulso extremamente fraco e irregular, sua respiração muito curta e difícil, sua aparência cansada, seus braços com cor acinzentada, úmidos e frios ... Seu estômago, pernas e coxas foram inchando progressivamente; sua urina muito pouca em quantidade, não mais que uma colher de cada vez.* Ela havia sido previamente tratada pelo Dr. Erasmus Darwin, avô de Charles Darwin, mas sem alívio dos sintomas. Withering decidiu administrar de uma só vez a dedaleira em mistura com noz-moscada e muito do inchaço diminuiu. Ela recebeu em seguida algumas porções de *Guaiacum officinale* (geralmente utilizado no tratamento da sífilis), mirra, sulfato de zinco, calomelano

(cloreto mercurioso), sublimado de mercúrio corrosivo (cloreto mercúrico), sulfato de potássio, ruibarbo (*Rheum palmatum* ou *R. officinale*), casca do Peru (quinina, de espécies de *Cinchona*) e doses adicionais de dedaleira. Misteriosamente ela conseguiu sobreviver a tudo isso, e ainda viveu por 9 anos com apenas alguns sinais de hidropsia.

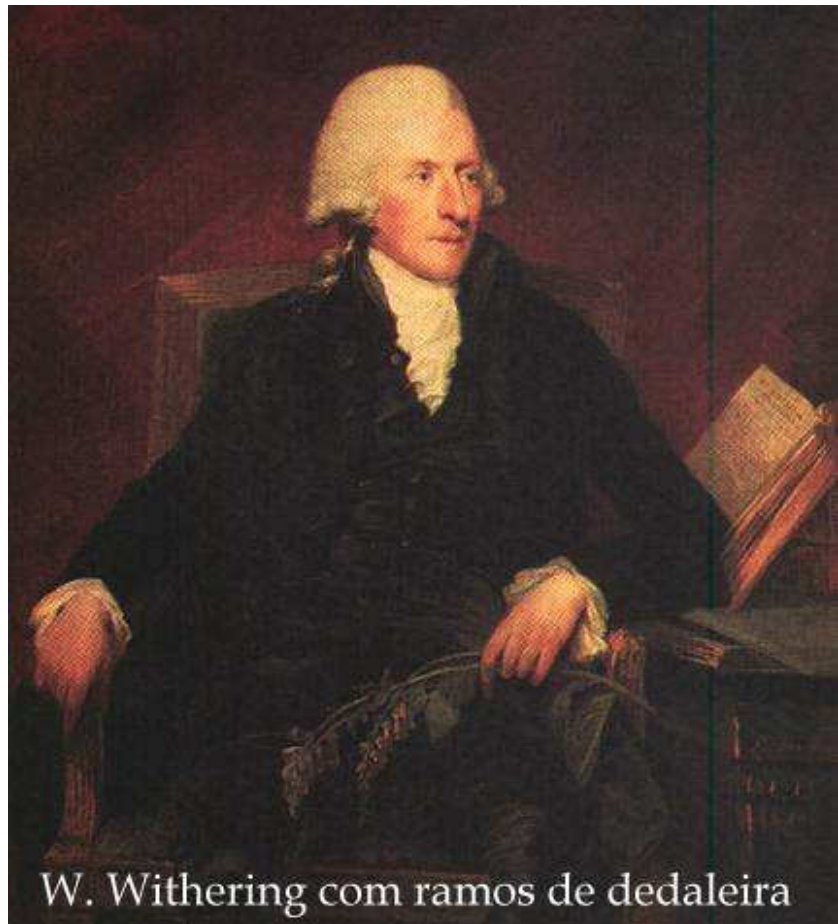
Os vários exemplos de sucesso (e outros não) foram conseguidos sem nenhum conhecimento prévio do modo de ação da dedaleira, que foi oficialmente por ele introduzida na Europa em 1785. Withering nunca teve algum conhecimento de que o aumento do fluxo urinário e conseqüente alívio dos sintomas eram devidos primeiramente ao aumento da contração do músculo cardíaco induzido pela administração de dedaleira. Essa ignorância não deve diminuir sua importante contribuição para a medicina, não apenas por ele ter realizado um exaustivo estudo dos efeitos da dedaleira em seus pacientes, mas também enfatizou a importância da escolha das doses. Esse foi um conselho mais que necessário, pois os médicos daquela época empregavam doses elevadas de coquetéis de extratos de plantas. Parte deste problema foi por ele resolvido padronizando-se a dose a partir de folhas secas.

Em 1799, Withering ficou muito doente e parecia que sabia que iria morrer. Um de seus amigos, que era conhecido pelo seu senso de humor negro, disse: "*The flower of Physic is withering*" - um inteligente, talvez insípido trocadilho. E quando finalmente ele veio a falecer, seus amigos coloraram um maço de dedaleira em seu memorial.

Após a morte de Withering em 1799 o uso da dedaleira diminuiu. Esse fato foi causado primeiramente porque os médicos tentaram utilizá-la para todo e qualquer mal imaginável e sua falha em curar enfermidades desde bronquite a mania, levou a uma falta de confiança na eficácia da dedaleira. Houve assim um estado de ignorância relativo ao modo de ação da dedaleira até o século XX.

Em 1905 Sir James MacKenzie, médico responsável pelo setor de coração do Hospital Mount Vernon de Londres, reconheceu corretamente a condição de fibrilação atrial. Ele administrou a dedaleira em pacientes com esse quadro e observou que ocorria um aumento da contratilidade do coração, mas um melhor entendimento dos

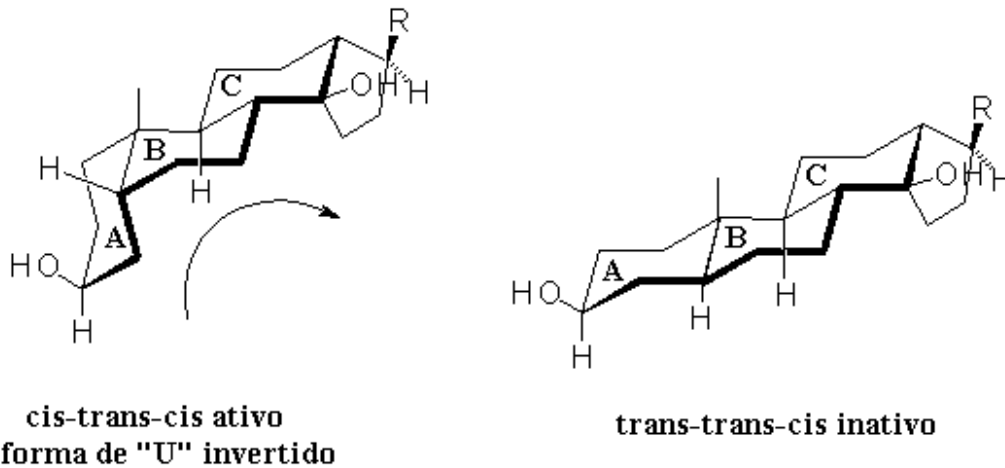
efeitos da droga não foi possível até os médicos começarem a utilizar o eletrocardiograma, em 1903. Logo ficou claro que a dedaleira exercia uma ação direta no músculo cardíaco e era benéfica na maioria dos tipos de insuficiência cardíaca.



W. Withering com ramos de dedaleira

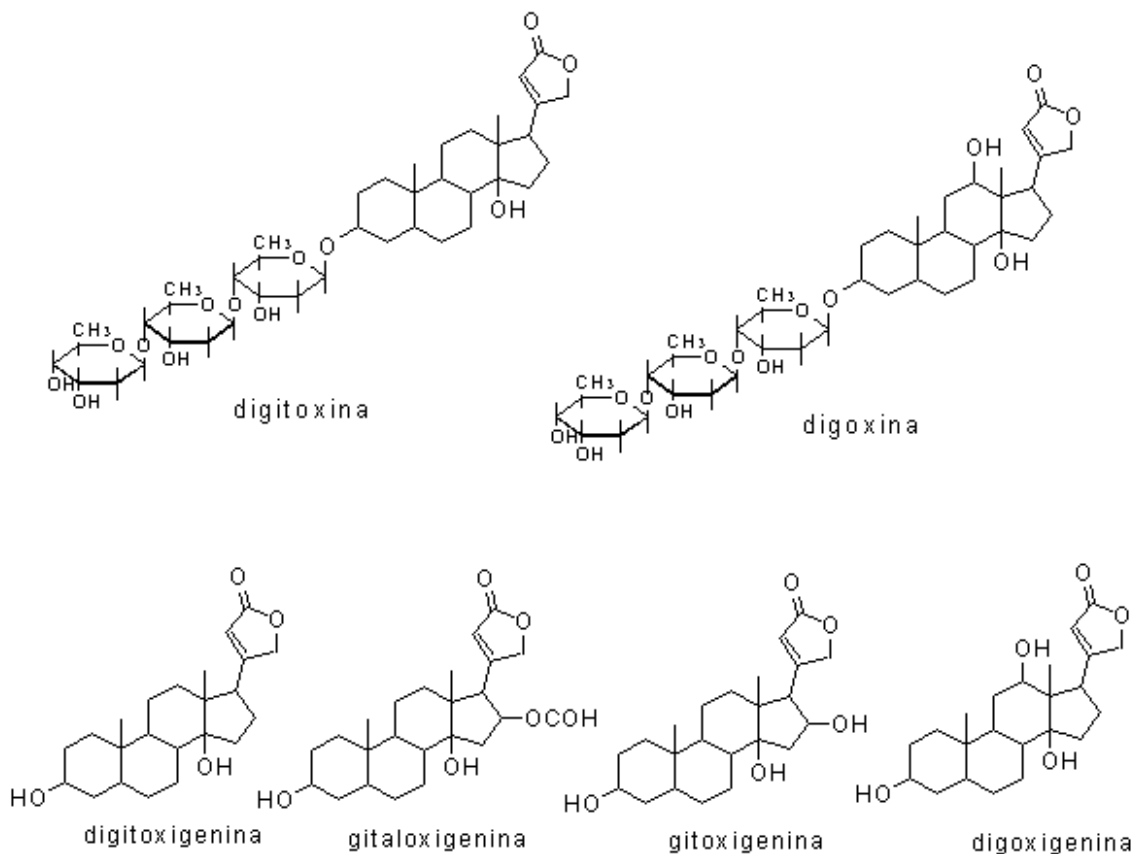
Outros avanços tiveram que aguardar o isolamento dos constituintes ativos da planta em 1928, quando Windaus e colaboradores relataram que os constituintes principais de *Digitalis purpurea*, digitoxina e digitalina (ou gitoxina), eram as verdadeiras estruturas ativas. Dois anos mais tarde a digoxina, o principal componente de *Digitalis lanata*, foi isolada por Sydney Smith, do Burroughs Wellcome, em Dartford, Inglaterra. Ele demonstrou que a digoxina era mais potente que qualquer outra substância de *D. purpurea* e a Wellcome lançou no mercado essa substância natural com o nome de Lanoxina. Esta é ainda hoje amplamente empregada no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva.

Heterosídeos cardíacos ou cardiotônicos, os componentes ativos de espécies de *Digitalis*, são substâncias esteroidais com um característico esqueleto carbônico de 17 átomos com unidades de açúcares a ele ligados, assim batizados devido à sua potente ação no coração. Através da hidrólise ácida desses heterosídeos da dedaleira são obtidas as 3 principais agliconas, todas elas com núcleo esteroidal do tipo ciclopentano peridrofenantreno. Além dos açúcares, esse núcleo ainda contém um anel lactônico α, β - insaturado de 5 membros ligado em β ao C-17, juntamente com outras similaridades, como configuração *cis-trans-cis* dos anéis A-B-C-D, um grupo hidroxila em β no C-3 e outro no C-14. Esses são os principais quesitos para que haja nessas estruturas atividade como droga ativa, além do fato de ser necessária a presença de 3 unidades de açúcares ligadas ao grupo hidroxila em C-3, sendo que a mais comum é a digitoxose.



Estereoquímica dos heterosídeos cardiotônicos

Mais de 30 glicosídeos cardiotônicos já foram isolados das folhas de *D. purpurea* e *D. lanata*, incluindo a digoxina e a digitoxina que são os principais. Nenhuma dessas substâncias foi até hoje comercialmente sintetizada e ambas ainda são extraídas das folhas dessas espécies, sendo que atualmente há na Europa alguns cultivares geneticamente melhorados onde o rendimento de tais substâncias é bem superior ao da planta nativa. A cada ano, cerca de 1.500 Kg de digoxina e 200 Kg de digitoxina são prescritas para centenas de milhares de pacientes ao redor de todo o mundo. Embora o desenvolvimento de novas drogas tenha se somado ao vasto repertório de drogas cardíacas, as digitalis ainda salvam muitas vidas a cada ano.



Alguns cardiotônicos de *Digitalis*

A presente vista de suas utilidades clínicas podem ser resumidas da seguinte maneira: é a droga de escolha para pacientes com a arritmia cardíaca denominada de fibrilação atrial rápida, mas seu uso é mais controverso em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sem arritmia associada. O modo de ação dos glicosídeos cardíacos como a digoxina aumentam a contração do músculo do coração, provavelmente pelo aumento da disponibilidade intracelular de íons Ca^{2+} .

Em uma recente revisão na revista *Chemistry in Britain* celebrando os 200 anos do aniversário da publicação do livro de Withering, Aronson [J. K. Aronson, um estudioso inglês dos trabalhos de Withering] fez o seguinte comentário: "*Em muitos centros, as taxas de intoxicação e de sucesso terapêutico associados ao uso de digitalis não são melhores do que aquelas obtidas por Withering no final do século XVIII*". Apesar disso, as cuidadosas análises de William Withering sobre o uso de uma substância natural derivada de uma planta permanecem como um dos marcos da descoberta de medicamentos.

Para ler mais sobre o assunto:

- Aronson, J.K. The discovery of the foxglove as a therapeutic agent. **Chemistry in Britain** 23, p. 33, 1987.
- Balick, M. J. e Cox, P. A. **Plants, People and Culture**. New York, Scientific American Library, 1997.
- Evans. W. C. **Trease & Evans' Pharmacognosy**. London, WB Saunders Company Ltd., 1996.
- John Mann. **Murder, Magic and Medicine**. Oxford, Oxford University Press, 1996.
- Robbers, J. E., Speedie, M. K. e Tyler, V. E. **Farmacognosia e Farmacobiotechnologia**. São Paulo, Editorial Premier, 1997.
- [Digitalis no projeto "Molecule of the Month"](#)