

TRATAMENTO DO CARDÍACO PELA FOLINERINA (*)

DR. REINALDO CHIAVERINI

(Docente-livre de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo)

Constitue finalidade desta ligeira palestra, a exposição de algumas noções práticas acêrca do emprêgo da folinerina no tratamento do cardíaco. Para isso, dividirei o assunto em quatro partes:

- 1) Posição da folinerina entre as glicósides cardíacas;
- 2) propriedades físicas e químicas;
- 3) ação fármaco-dinâmica;
- 4) emprêgo terapêutico.

1) *Posição da folinerina entre as glicósides cardíacas.* As glicósides cardíacas constituem um grupo de substâncias que possuem propriedades químicas e fármaco-dinâmicas comuns. Sob o ponto de vista químico, trata-se de compostos definidos, caracterizados por possuírem, na sua molécula, dois radicais bem distintos, separáveis por hidrólise: o primeiro, o *aglicon* ou *genina*, de característica ação cardiotônica e o segundo, um hidrato de carbono.

Sob o ponto de vista fármaco-dinâmico, apresentam uma ação semelhante à da digital e daí o nome genérico, dado por alguns autores, de *glicósides digitálicas*.

Estas glicósides começaram a ser estudadas em fins do século XVIII, após os trabalhos sistemáticos de WILLIAM WITHERING, em 1785, sobre a *Digitalis purpurea*.

Existem outras substâncias, que não pertencem ao grupo das glicósides, mas que possuem propriedades cardiotônicas. Estas substâncias foram bem estudadas, nos Estados Unidos, por CHEN, que as extraiu das assim chamadas glândulas parótidas do sapo e as denominou *bufaginas* e *bufotoxinas*. As glicósides cardíacas são, como se disse, de origem vegetal e encontram-se na natureza, abundantemente, em mais de uma família.

Assim, na família das Escrofulariáceas, existem 2 espécies de interesse: a *D. purpurea* e a *D. lanata*. A primeira possui, em suas folhas, pelo menos 3 glicósides: a *digitoxina*, a *gitalina* ou *verodigeno*

(*) Conferência proferida na 2.ª Medicina de Homens, no curso para "Atualização dos conhecimentos médicos" patrocinado pelo prof. Luiz V. Décourt.

e a *gitoxina*. Nas sementes dessa espécie de *Digitalis* encontramos uma quarta glicósido, o *digitalinum verum*. Na família *D. Lanata*, temos varias outras glicósides, bem estudadas por STOLL, as *digitalides A, B e C*.

Na família das Liliáceas, temos plantas portadoras de glicósides cardíacas, dentre as quais salientamos a *Scilla maritima*, conhecida desde os tempos mais remotos. Dessa planta, STOLL isolou uma glicósido pura, cristalina, o *scilareno A*, e uma fração amorfa, o *scilareno B*. Ainda nessa família, encontramos a *Convallaria majalis*, de onde se extrai uma glicósido, a *convallatoxina*.

Na família das Ranunculáceas, existem duas espécies conhecidas, com propriedades cardiotônicas: o *Adonis vernalis* e o *Helleborus*.

Na família das Apocináceas, temos diversas espécies com propriedades cardiotônicas. Em primeiro lugar, as diversas espécies do gênero *Strophanthus*: o *S. Kombé*, de onde se retira a k — estrofantina e a k — estrofantina-beta; o *S. gratus*, de onde se extrai uma glicósido de grande importância prática, a *ouabaina* de Arnaud, em estado cristalino, que pode ser isolada também da *Acocanthera ouabaio*, da mesma família. Nessa família existe outra espécie, a *Thevetia nerifolia* ou *Oleandro amarelo*, de onde se isolou a *tevetina*, bem estudada por CHEN, nos Estados Unidos. Pertence, finalmente, a esta família o *Nerium oleander* ou *oleandro negro*. Existem, nas folhas desta espécie, diversas glicósides, dentre as quais cumpre destacar o *oleandrin*, isolado por WINDAUS. Só muito recentemente, uma glicósido oleândrica pura, em estado cristalino, com fórmula química perfeitamente determinada passou a ser aplicada na prática, depois de estudada por FERDINAND FLURY e WILHELM NEUMANN (1935), no Instituto Farmacológico da Universidade de Würzburg. A essa glicósido foi dado o nome de *Folinerina*.

a) *Propriedades físicas e químicas*. A folinerina é, portanto, uma glicósido cristalina, obtida das folhas do *Nerium oleander*, com atividade ótica levógira. Possui por fórmula química $C_{29}H_{46}O_8$. E' constituída por um aglicon, a *oleandrigenina*, e por um hidrato de carbono, cujas relações com os hidratos de carbono de outras glicósides cardíacas não estão bem estabelecidas.

3) *Ação fármaco-dinâmica*. Interessam, sobretudo, os estudos fármaco-dinâmicos sobre esta glicósido cardíaca. Esses estudos foram levados a efeito por FLURY e NEUMANN, na Alemanha. Verificaram esses autores que a folinerina possui, de um modo geral, todas as propriedades assim chamadas cardiotônicas das glicósides de tipo digitálico. Verificaram eles que, em diluição muito grande, dá-se a paralização tônica do coração da rã. Provaram, com o coração do gato, as atividades fundamentais dos digitálicos e estabeleceram a atividade biológica, igual a 0,24 mg. para uma unidade-gato: o que quer dizer que 1 mg. de folinerina corresponde a 4 unidades gato.

Estas experiências foram, depois, reproduzidas por diversos outros autores. Particularmente BALDASSARRE, realizou, na Argentina, um estudo completo da folinerina no coração da rã, do sapo, do gato e do cão.

BALDASSARRE pôde verificar que a folinerina possui propriedades inotrópicas acentuadas, determinando aumento da energia de contração do coração isolado ou do coração do animal vivo. Tem propriedades cronotrópicas negativas, isto é, diminui a frequência cardíaca, ação essa que se exerceria por intermédio do vago, indiretamente, através do sinus carotidiano. Verificou ainda que ela possui uma ação dromotrópica negativa, prolongando a condutibilidade do estímulo, talvez não tão intensamente como a digitoxina. Tem, finalmente, propriedades batmotrópicas positivas no sentido que, em doses próximas às tóxicas, ou mesmo em doses francamente tóxicas, determina extrasístoles e ritmos ectópicos. Possui, pois, todos os característicos dos digitálicos. Além disso, de acordo com essas mesmas experiências, a folinerina é dotada de ação vaso-constritora, em doses elevadas, próximas às tóxicas.

Verificou BALDASSARRE, ao proceder á titulação biológica que esta substância apresenta uma atividade constante e invariável, embora tivesse usado outro material, em outro clima, portanto, em condições diversas das de FLURY e NEUMANN, tendo concluído que 0,24 mg. correspondem a 1 unidade-gato.

As experiências sobre a folinerina não se limitaram a determinar sua atividade fármaco-dinâmica; procuraram verificar também qual era o seu poder de acúmulo.

Já FLURY e NEUMANN haviam notado que a ação da folinerina, sobre o coração isolado da rã, era muito mais facilmente removível, pela lavagem, do que a mesma ação, quando determinada pela digitoxina. Verificaram ainda FLURY e NEUMANN que, se se administra ao gato, animal sensível, uma certa "pré-dose", próxima da tóxica, de 1/3, aproximadamente, de unidade gato, a intoxicação provocada não era tão intensa e grave como no caso de se fazer a mesma experiência com a digitoxina.

HEUBNER e v. NYÁRY, afim de estudarem o poder de acúmulo das glicósides digitálicas, injetaram-nas por via venosa, com velocidade decrescente e verificaram que a dose letal de digitoxina é a mesma, quer a injeção se processe em alguns minutos, quer em algumas horas; ao contrário, injetando a g-estrofantina observaram que a sua dose letal é bem maior quando a injeção se processa lentamente do que quando a injeção é rápida. Isto se dá porquê a g-estrofantina tem poder de acúmulo muito pequeno e, no caso de a injeção ser muito lenta, ao serem administradas as últimas porções, as primeiras já foram eliminadas. Reproduzindo essas experiências com a folinerina, verificaram FLURY e NEUMANN que o seu poder de acúmulo é intermediário entre o da digitoxina e o da g-estrofantina, aproximando-se mais do da digitoxina.

Sob o ponto de vista fármaco-dinâmico, pois, a folinerina tem todas as qualidades essenciais da digitoxina: aumenta a energia de contração do coração, atua sobre a condução do estímulo, sobre a frequência cardíaca e pode agir aumentando a excitação miocárdica, causando extrassístoles.

Por outro lado, a folinerina, pelas experiências farmacológicas citadas, possui um poder de acúmulo intermediário entre o muito grande da digitoxina e ao muito pequeno da ouabaina.

4) *Emprêgo terapêutico*: Vejamos, agora, o estudo que mais nos interessa, isto é, o seu emprêgo terapêutico.

A folinerina, possuindo propriedades fármaco-dinâmicas semelhantes às dos digitálicos em geral, foi, desde logo, experimentada em terapêutica. Os seus primeiros resultados terapêuticos foram publicados na Alemanha, tendo sido mais tarde confirmados por vários autores.

Hoje, a sua bibliografia é extensa e tende a aumentar, o que indica que esta glicósido encontrou pleno apóio em clínica.

Vejamos, em primeiro lugar, a forma de apresentação e as vias de administração. Entre nós, a folinerina é apresentada sob a forma de pequenos comprimidos dosados a 0,10 mg. Na Europa a folinerina é também acondicionada sob a forma de solução.

As vias de administração se restringem à via bucal e à via retal. Até agora parece não ter sido experimentada a via parenteral.

Uma questão muito importante vem a ser a da posologia.

De início, a folinerina foi usada em doses relativamente pequenas de 0,6 até no máximo 0,8 mg. correspondendo a 6-8 comprimidos. Os primeiros AA., ou porquê a aplicaram em casos não muito graves, ou porquê a utilizaram prolongadamente, relatam bons resultados, mesmo com essas doses.

Mais tarde, VONDRACEK e POHL, tendo verificado que essas doses não eram muito eficazes, elevaram-nas para 10, 12, 14 e mesmo 16 decimiligramas.

Quando usei, pela primeira vez, a folinerina, sem conhecer bem a sua atividade, administrei-a na dose de 6 comprimidos por dia, o que me valeu uma grande desilusão, porquê tal dose era geralmente ineficaz. Comecei a administrar doses mais altas de 8, 10, 12 e 16 comprimidos por dia. Por fim, depois de uma experiência bastante prolongada, passei a usar, para o tratamento de ataque, 10-12 compr. por dia, se necessário, mais, mas cautelosamente. Essa última posologia pode ser mantida durante vários dias, sempre, porém, sob vigilância médica, que permite controlar-se a atividade terapêutica, evitando-se assim fenômenos de intoxicação.

Vê-se, pois, que a "folinerinização" obedece aos princípios gerais da digitalização. De fato, admite-se, em geral, que a dose digitalizante média, para um indivíduo adulto, de peso regular, seja de 20 a 25 unidades gato de glicósido ativa, que poderão ser administradas

no decurso de poucas horas (método de Eggleston) ou no decurso de 2-3-4 dias, como é geralmente feito atualmente. Ora, aplicando-se êsse raciocínio ao caso da folinerina e, visto como 1 mg. ou 10 comprimidos da mesma correspondem, aproximadamente, a 4 unidades gato, resulta teoricamente certo o critério de se administrarem 10-14 comprimidos, nos primeiros dias, até a obtenção de efeito terapêutico apreciável. Durante êste período de folinerinização, o doente deve permanecer sob vigilância médica e cabe ao médico variar as doses, aumentando-as ou diminuindo-as, ao cabo de poucos dias, de acôrdo com os resultados obtidos.

Quando não podemos realizar a vigilância diária do doente, devemos-nos contentar com doses menores, de 8-10 comprimidos diários, doses essas menos eficazes e de efeitos mais tardios. De fato, com as doses de 10-12-14 comprimidos os efeitos soem aparecer depois de 24-48 horas. Ao contrário, quando empregamos 6-8 comprimidos os efeitos podem aparecer precocemente, mas, em geral, eles só surgem depois de uma semana ou mais.

A folinerina tem, sob o ponto de vista clínico, um poder de acúmulo que muito se aproxima do da ouabaina, daí, talvez, poder ela ser usada sem tantas precauções como a digitoxina.

Realmente, a folinerina é tão ativa e tão tóxica como a digitoxina, mas, na prática, a sua toxicidade é reduzida porquê não se acumula, ou, pelo menos, porquê se acumula pouco, o que torna mais fácil a sua administração, não exigindo uma vigilância tão cuidadosa como no caso da digitoxina.

A ação terapêutica da folinerina reflete-se sôbre a frequência do pulso, a dispnéia, os fenômenos congestivos e, secundariamente, sôbre a diurese. A ação sôbre a frequência cardíaca é nítida, ainda que não tão intensa como a da digitoxina, manifestando-se, particularmente, nos casos de fibrilação auricular, mas também quando o ritmo sinusal esteja conservado. Paralelamente à diminuição da frequência do pulso, observa-se, nos casos de fibrilação auricular com deficit, uma gradual redução do mesmo, até o seu desaparecimento. Note-se, todavia, que a ação da folinerina sôbre a frequência do pulso nem sempre é acentuada, ao menos com as doses habituais, mesmo quando os outros efeitos terapêuticos são patentes. A dispnéia, as congestões passivas do pulmão, do fígado e tracto gastro-intestinal regridem mais ou menos rapidamente, por efeito da folinerina, ao mesmo tempo que se estabelece uma diurese por vezes notável, que pode atingir e ultrapassar 5 e 6 litros em 24 horas, conforme me foi dado observar. O efeito diurético da folinerina parece estar na dependência exclusiva, pelo menos até prova contrária, da melhora das condições circulatórias, conforme acontece com as outras glicósides digitálicas, com a eventual exceção do scilareno.

Os efeitos da folinerina sôbre o eletrocardiograma assemelham-se aos das outras glicósides cardíacas: a-par-da redução da frequência cardíaca, são observáveis as comuns alterações da onda T e do seg-

mento S-T (achatamento, inversão de T, desnivelamento de S-T), aumento de espaço P-R, diminuição do número de extrassístoles porventura existentes; aparentemente, mais do que qualquer outra glicosíde, segundo observação pessoal, ela determina um aumento, por vezes notável da amplitude de QRS.

Ao lado de sua ação terapêutica propriamente dita, que é a ação medicamentosa aproveitável, possui a folinerina ações secundárias e ações tóxicas, que devem ser bem conhecidas pelo médico. A tolerância gástrica para com esta glicosíde é boa, aparentemente muito melhor do que para com as outras drogas do grupo digitálico: assim sendo, muitos doentes, que não toleram a digitalina, dão-se perfeitamente bem com a folinerina, não sentindo, com a mesma, náuseas ou vômitos. Ao contrário, o intestino, por vezes manifesta uma marcada intolerância para com o oleandro, que pode provocar diarréias mais ou menos intensas. Esta diarréia, que só se verifica, em geral, com doses elevadas, mas que pode também ocorrer com doses muito pequenas, não raro é benéfica, concorrendo para a eliminação do edema ou corrigindo uma constipação intestinal rebelde. Contudo, a sua intensidade, por vezes, obriga ao uso de um corretivo (subnitrato de bismuto, ópio), à diminuição da posologia, à temporária suspensão do medicamento, nos casos mais graves. Convém, por outro lado, ser prudente, na posologia, em indivíduos já propensos à diarréia por distúrbios intestinais preexistentes.

Finalmente, no que diz respeito á toxicidade, deve-se notar que, sob o ponto de vista fármaco-dinâmico, todas as glicosídes cardíacas são tóxicas, baseando-se na sua toxicidade o seu efeito terapêutico. Mesmo sob o ponto de vista clínico, é de esperar-se uma certa toxicidade de qualquer produto digitálico realmente ativo. A folinerina não escapa à regra. Só não são patentemente tóxicas as doses de 0,5 e 0,8 mg. que, porém, não são também, em geral, patentemente ativas. Ao contrário, as doses de 1,0-1,5 mg., sobretudo se insistentemente empregadas, podem determinar todos os sintomas tóxicos comuns às demais glicosídes cardíacas: inapetência, náuseas e vômitos, acentuada bradicardia, extrassístolia até o bigeminismo, e fibrilação auricular: todos êsses fenômenos foram por mim repetidamente observados.

Do que ficou dito sobre a ação fármaco-dinâmica e terapêutica da folinerina, resulta que as suas indicações são idênticas às das demais glicosídes cardíacas, podendo ela ser empregada, de início, em qualquer caso de insuficiência cardíaca congestiva, direita, esquerda ou total. Existe apenas indicação expressa, para os casos em que, por qualquer razão, sobretudo por intolerância gástrica, a digital tenha falhado: nestes casos, se o paciente foi recentemente digitalizado, convém esperar alguns dias (10 a 15) antes de se começar a administrar a folinerina, ou então começar com doses pequenas de glicosíde oleândrica (0,6-0,8 mg.), para tatear o estado anterior de digitalização do doente. As contra-indicações da folinerina também são as mesmas

que as das glicósides digitálicas, acrescentando-se os casos de colite mais ou menos grave, que podem piorar com a administração de folinerina: é de se notar que, no caso, de intestino já doente, mesmo doses pequenas de folinerina podem agravar o seu estado, sendo, pois, indicada, sempre que possível, a abstenção do oleandro.

RESUMO

A folinerina é uma glicósida pura do *Nerium oleander* com propriedades cardiotônicas comparáveis às da digital, mas com menor poder de acúmulo. Deve ser administrada, por via bucal, na dose de 10 a 14 decimiligramas ao dia (10-14 comprimidos) até obtenção do efeito digitálico. Obtido êste, as doses podem ser reduzidas para 5-10 comprimidos ao dia afim de manter-se aquele efeito cardiotônico, e estas últimas doses podem ser administradas indefinidamente, quanto muito, com 1 a 2 dias de descanso por semana. A folinerina é, em geral, bem tolerada pelo estômago, mas, por vezes, provoca diarréia mais ou menos intensa. A sua principal vantagem reside no fato de ser dosada ponderalmente e não em unidades biológicas: a sua posologia não está, portanto, sujeita aos inconvenientes decorrentes das titulações biológicas, ultimamente evidenciadas por diversos autores.

LABORATORIO DE ANALISES CLINICAS

— SÃO PAULO —

Dr. J. Campana - Dr. L. S. Fortes

Rua Marconi, 94 - 1º andar

Salas 101-102

Telefone: 4-2933

LEIA

CRIANÇA

REVISTA PARA OS PAIS

Assinaturas — Rua Cons. Crispiniano 154 — 4.º and.

TELEFONE 4-6242 — C. Postal 6-B — S. Paulo



ESTADOS ANÊMICOS
ANEMIA PALUSTRE
CLOROSE
DESNUTRIÇÃO

Hemotonine

Metilarsinato de ferro e sódio
 + glicerofosfato de estriçina





Placivacina

ANTI-PIÓGENA (anti-virus de Besredka)

CICATRIZANTE (Oleo de fígado de bacalhau)

Laboratorio Torres — Rua Glicerio, 429 — São Paulo