

A ESTROFANTINA NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Dante Pazzanese (*)
São Paulo

A digitalis, êsse miraculoso medicamento estudado e aplicado com sucesso há mais de 100 anos, hoje é, muitas vêzes, superada no tratamento da insuficiência cardíaca, pela estrofantina. Essa apreciação vem depois de observarmos os seus efeitos durante mais de 20 anos em que a aplicamos largamente, e estamos convencidos de que, pelo menos entre os cardiologistas paulistas, no seio dos quais convivemos, a maioria compartilha dessa opinião, dada a freqüência em que a vemos aplicada nas clínicas de São Paulo.

Outro tanto, porém, não sucede em outros centros. Sem o menor espírito de crítica, recorrendo-se aos tratados dos grandes autores da atualidade, vemos que, ao lado de estudos detalhados sôbre a digitalis, poucas referências são feitas à estrofantina.

Na literatura alemã de antes da guerra, encontramos numerosos trabalhos, tanto de investigadores como clínicos; êsses últimos, porém, na maioria, deixam a estrofantina em lugar secundário diante da digitalis, recomendando-a quase exclusivamente nos casos de urgência e com muita cautela (Parade ¹, Büchner ², Modrakowski ³, Pribram ⁴, Scherf ⁵). Mesmo Edens ⁶, um de seus grandes apreciadores, preconizando-a sistematicamente na angina e no "infarctus", indica-a sômente nos casos de urgência, nos casos de pulso lento e quando falha a digitalis. Scherf ⁵ preconiza-a também, mas sômente nos casos de emergência, acautelando-se demasiadamente, a nosso ver, quanto ao risco de uma fibrilação ventricular (Strophantinherztod), de modo a deixar o leitor temeroso de seu uso.

Na França, onde era reconhecido o prestígio de Vaquez, o uso da estrofantina ficou também circunscrito às eventualidades de urgência.

O seu uso na América do Norte é tão pouco generalizado que Kisch ⁷ justifica o lançamento de seu livro com a finalidade de tornar êsse medicamento mais conhecido na América.

Êsse emprêgo limitado da estrofantina se deve ao prestígio enorme da digitalis consolidado durante tantos anos, à repulsa pelas in-

(*) Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital Municipal de São Paulo.

jeções endovenosas e sobretudo ao fato de, como diz Mendonça de Barros ⁸, ser uma substância altamente tóxica, de ação rápida e que, no início, pecou pelas dosagens mal estudadas, acarretando uma série de acidentes.

Depois dos trabalhos de Fraenkel ⁹, porém, após o estudo de uma dosagem mais perfeita com um produto mais puro, os acidentes tornaram-se praticamente inexistentes. Temos feito dezenas de milhares de injeções sem ter assistido a um único acidente pelo qual se pudesse responsabilizar a droga. Muitos pacientes nossos fizeram centenas de injeções com a mais perfeita tolerância, conforme veremos. Às vezes, sobrevém um acidente, mas do tipo anafilático, acidente êsse raro e inerente a qualquer injeção endovenosa.

Procuramos aqui expor apenas os resultados a que chegamos, sob o ponto de vista clínico, após cêrca de 20 anos de uso da estrofantina K.

Creemos serem dispensáveis, no presente trabalho, detalhes relativos ao histórico, às variedades de plantas, à composição química, aos trabalhos experimentais, todos êles extensos e muito bem condensados no livro recente de Bruno Kisch. ⁷ Citemos apenas, como homenagem aos grandes introdutores dêsse medicamento, os nomes de John Kirk, da expedição Livingstone à Zambesia ¹⁰, o descobridor da planta, Fraser ¹¹, Fagge e Stevenson ¹² e Pélikan ¹³, os descobridores da ação digitálica, Arnaud ¹⁴, o iniciador dos estudos químicos, e Fraenkel ⁹, que determinou dosagens mais exatas e introduziu a injeção endovenosa da estrofantina K, único meio eficiente de administração e posteriormente Vaquez ¹⁵ fazendo o mesmo com a estrofantina G.

Quanto à parte farmacológica, lembremos sua ação semelhante à da digitalis: inibe a formação do estímulo sinusal por excitação vagal e tem ação sôbre a fase refratária. Aumenta a excitabilidade com tendência ao aparecimento de extra-sístoles, taquicardias paroxísticas e fibrilação ventricular. Inibe a condução do estímulo, trazendo um retardo A-V e bloqueio. Aumenta a contratilidade tanto diretamente como por meio da ação vagal. Torna a onda T do eletrocardiograma negativa com desnível de ST. Sua ação é mais rápida por ser usada em injeções endovenosas, sua eliminação é também mais rápida (horas) e tem ação superior à da digitalis sôbre a fibra cardíaca, agindo também no coração não-hipertrófico e não-taquicárdico, onde a ação digitálica é nula ou discutível.

Quanto às variedades de estrofantinas em uso, das duas mais generalizadas - a ouabaína ou estrofantina G, empregada pela escola francesa e originária do "Strophanthus gratus", e a estrofantina K, originária do "Strophanthus Kombé" - nossa experiência se resume quase que exclusivamente à última variedade.

Usamos no início a estrofantina, com muito cuidado, sòmente nos casos de urgência, associada ao sôro glicosado que, além de dimi-

nuir a rapidez de introduz, previne, segundo alguns autores, as manifestações tóxicas e torna menos emetizante a ação do medicamento.

Posteriormente, a vulgarização dos derivados das xantinas, também de ação preferentemente endovenosa e de resultados às vezes espectaculares, fez com que associássemos os três: estrofantina, sôro glicosado, aminofilina. Dada a inexistência de acidentes, suprimimos, na maioria das vezes, o sôro glicosado, reservando-o a casos especiais, sobretudo de desnutridos e de doentes com tendência exagerada a vômitos, pois se observa, então, uma tolerância maior.

Dissemos acima que a digitalis é superada, em muitos casos, pela estrofantina. Por que estabelecer um paralelo quando se poderia fazer a apologia de uma sem detrimento da outra? Porque a estrofantina é indicada em quase tôdas as formas de insuficiência cardíaca onde é preconizada a digitalis por quase todos os autores.

Quais as vantagens e as desvantagens da estrofantina? Quanto às vantagens, a maior de tôdas é a sua tolerância em doses eficazes sob o ponto de vista terapêutico. Raro é o doente digitalizado que não seja um queixoso permanente de um mal-estar indefinido, geral ou gástrico, mesmo com doses não-tóxicas. Chegam muitos a ponto de preferir a dispnéia a se submeter a tal tratamento. É tão flagrante o contraste entre a melhora dos sinais e as queixas dos pacientes que chegamos a não lhes dar crédito, levando à conta de uma implicância do paciente. É natural essa reação do médico que conseguiu sucesso em relação aos fenômenos muito mais graves e de maior significação. Com a estrofantina, porém, observa-se o oposto. Raro é o paciente que não sente, ao lado do desaparecimento dos sinais, um bem-estar geral e uma boa disposição de espírito. Isso só pode provir do fato de a estrofantina ser mais eficaz em doses menos tóxicas, pois, com o agravamento progressivo da moléstia e a elevação necessária da dose de estrofantina, vemos, no fim, a mesma intolerância.

Outra vantagem da estrofantina e sua ação forte sôbre a contratilidade cardíaca independente da diástole. Dêsse modo obtém-se, mesmo nos bradicárdicos, uma eficiência maior da sístole. Daí sua indicação sobretudo nos casos não acompanhados de grande taquicardia, como se vê habitualmente no “infarctus” e nos hipertensos com galope.

Mas mesmo nas taquicardias e na fibrilação auricular, muitas vezes apelamos para a estrofantina, devido à rapidez de ação, ao contrôlo mais severo das doses, embora reconheçamos ser o terreno mais favorável aqui para a digitalis, permitindo doses mais elevadas, com maior eficiência e maior tolerância.

Outra vantagem ainda é a sua ação sôbre o coração não-dilatado ou hipertrófico, em casos de afecções febris e em casos de choque com fator central, casos nos quais o efeito da digitalis é pequeno, se não nulo.

Observação: L. P. 3.^a semana de febre tifóide grave. Taquicardia de 120 com temperatura de 40 à tarde. Galope, dispnéia, grande mal-estar, sobretudo noturno. Estrofantina 1/4 m111. + sôro glicosado na veia. Desaparecimento do galope, pulso a 100, melhora geral. Abandono dessa medicação 3 dias após e volta dos mesmos sinais. Novamente, a estrofantina reduz o pulso em tórno de 100, desaparece o galope. Abandono do remédio após 4 dias e volta dos mesmos sinais e sintomas. Repetiu-se pela 3.^a vez a ação extraordinária do medicamento.

Quanto às desvantagens, concentram-se em uma única: a injeção na veia e isso tanto mais quanto muitos dos casos nos quais observamos os melhores resultados, aquêles de hipertensão, “infarctus”, não são acompanhados frequentemente de distensão das veias, dificultando sobremodo a sua aplicação.

As injeções intramusculares de estrofantina juntamente com novocaína (Decostello ¹⁶) foram por nós muitas vêzes experimentadas. Além de exigir doses maiores, a sua ação não é tão regular e não raramente observamos a formação de escara.

Quanto à via oral, além de serem necessárias doses enormes, pois a absorção é reduzida, há uma grande irregularidade no seu aproveitamento. A via retal, preconizada por alguns autores, nunca a empregamos.

A outra desvantagem da estrofantina é não se acumular, exigindo, por isso, injeções repetidas.

Quanto aos perigos relativos à toxidez e às dificuldades de dosagem, cremos tê-los removido não ultrapassando nunca as doses terapêuticas e observando o aparecimento do mal-estar gástrico e de salvas extra-sistólicas. Evitamos a estrofantina nos casos de bigeminismo, de salvas extra- sistólicas e de extra-sístoles de focos múltiplos.

Como temos empregado a estrofantina?

Embora o emprêgo da estrofantina de modo isolado tenha sucesso evidente, a sua associação à aminofilina apresenta uma sinergia das mais perfeitas, pois ambas são medicamentos indicados sobretudo na insuficiência esquerda. Por isso, quase sempre receitamos êsses dois medicamentos associados a todos os pacientes com insuficiência, com exceção de casos com congestão passiva intensa e edemas, casos com fibrilação auricular, casos com extra-sístoles freqüentes e taquicardia paroxística. No primeiro caso, quando se trata de fortes edemas, eventualidade hoje mais rara devido ao uso dos diuréticos mercuriais, geralmente a necessidade de doses de saturação faz com que evitemos a estrofantina, cuja elevação de dose apresenta perigos. Na fibrilação auricular, por ser indubitavelmente o caso onde a tolerância é a maior possível e a reação das mais favoráveis à ação da digitalis, dispensando as injeções na veia. Aqui também, muitas vêzes temos de elevar tanto as doses, não sendo raros os casos que reagem sòmente com 100 ou 200 gôtas de digitalina Nativelle, que a sua substituição pela

estrofantina em doses equivalentes nos deixa temerosos. Nos casos de extrasístoles freqüentes e nos de taquicardia paroxística, pelo receio de uma fibrilação ventricular, embora a tenhamos empregado em casos excepcionais, não observando êsse acidente.

Prescrevemos a estrofantina na dose de 1/4 de mill. juntamente com 0,24 de aminofilina em injeções endovenosas diárias, preferentemente de manhã, injeção que deve ser dada lentamente (6 a 8 minutos). Quando o estado do paciente exige uma dosagem maior, chegamos a repeti-la à tarde, tacteando antes, durante 1 ou 2 dias, a sensibilidade do paciente, com apenas 1/8 de mill. na dose vespertina. Quando as melhoras se acentuam, passamos a dá-la em dias alternados e às vêzes de 3 em 3 dias. Como não há o perigo de taquifilaxia, não havendo hábito, pois, se um aumento determinado de estrofantina provoca vômitos e mal-estar 1 ou 2 anos após o uso sistemático, a mesma elevação de dose provocará os mesmos efeitos, preferimos antes usá-la mais longo tempo do que abreviar o seu uso.

Não hesitamos mesmo em usá-la a título profilático de uma descompensação durante meses ou anos. Acresce ainda o fato de que não são raros os pacientes nos quais se torna difícil dizer se há uma ameaça imediata de descompensação. O hipertenso muitas vêzes se apresenta, mesmo após um edema agudo ou uma crise de asma, com freqüência ventricular boa, ausência de sinais congestivos, de dispnéia acentuada de esforço etc. Apenas o galope e a negatividade de T no ecg com correspondente aumento do ventrículo denotam o grande comprometimento. Casos assim, porém, às vêzes passam anos sem crises agudas. O galope não desaparece, na maioria das vêzes, com a estrofantina ou digitalis, não se tendo assim um critério seguro da conveniência de suspender a medicação.

Na maioria dos casos, passamos, após meses, a dar a digitalina. Aqui, porém, é que se tem apresentado o grande contraste que nos levou a considerar a estrofantina superior. Embora as doses não sejam elevadas, pois são dadas mais a título profilático, raro é o paciente que não volta descontente e muitos dêles recorrem por si mesmos à injeção de estrofantina. E isso apesar de estarem cansados de tantas injeções na veia.

Para alguns pacientes, as injeções na veia, dada a obesidade, a inexistência de distensão das veias e a profundidade delas constituem um verdadeiro martírio. No entanto, tôdas as tentativas de abandono, e que foram muitas, pois as observações a que me refiro foram de 1-2-3 anos, não só deixaram piorar o paciente como a elevação das doses de digitalis tornada necessária acarretou um mal-estar tão grande que os pacientes apelaram, êles próprios, para as injeções endovenosas.

Dissemos acima que nunca observamos acidentes ligados à droga e isso em dezenas de milhares de injeções. Nunca, porém, emprega-

mos mais de 1 mill. nas 24 horas e raramente mais de 1/2 mill. Quando com 1 ampôla de 1/4 de mill. não obtemos resultados satisfatórios, passamos a dar 1/4 de mill. 2 vêzes ao dia. Não se obtendo ainda resultado, passamos a dar a Digitalina Nativelle por via oral ou Digilanide na veia. Isso porque, com êsses medicamentos, a saturação é fãcilmente constatável pelo médico e o único inconveniente das doses tóxicas é o vômito, incômodo para o paciente mas sem risco imediato de vida. Quando após a saturação digitálica não obtemos os resultados almejados, interrompemos a medicação por alguns dias, e então nos sentimos mais encorajados ao aumento da dose de estrofantina acima de 1/2 mill., mas nunca ultrapassando 1 mill. Geralmente nos restringimos a 3/4 de mill.

Sempre obedecemos, na passagem da digitalis para a estrofantina, às recomendações da maioria dos autores modernos, de deixar um espaço de 3-5 dias. É natural que estando o coração saturado de um medicamento que se acumula como a digitalis, a introdução brusca de um medicamento como a estrofantina, de absorção também rápida, possa acarretar uma saturação total além de sua capacidade.

Observação: E .A.63 anos, vítima de 2 infarctus com dilatação do coração, galope e ortopnéia. Melhora sensivelmente sob a ação da estrofantina (1/4 de mill. + aminofilina 0,24 na veia.) Após 3 meses de tratamento, substituída essa medicação pela digitalis via oral, e teobromina, sentiu mal-estar gástrico e dispnéia de esforço mais acentuada. Voltou à injeção de estrofantina 1/4 de mill. + aminofilina. Após 3 meses, sinais mais pronunciados de insuficiência. Aumento da dose para 1/2 mill., isto é, 2 ampolas de Cardiovitól, trazendo melhora rápida, em dias. Após 4 meses, devido à dificuldade de injeção na veia, passamos à digitalis via oral. Sentiu mal-estar geral, perda de apetite, desânimo. Volta à injeção de estrofantina.

Após alguns meses dêsse tratamento, pequena piora. Substituição das 2 ampolas de Cardiovitól por 1 de Kombetin de 1/2 mill. (já difícil de ser encontrada.) Persiste a piora. Substituição pela Digilanide na veia até provocar vômitos, sem melhora. Volta ao Kombetin e aumento progressivo da dose até 3/4 mill. Melhora progressiva. Com o evoluir da moléstia, piora.

Substituição a princípio pela digitalina Nativelle e posteriormente pela Digilanide, ambas até saturação. Melhora pequena dos fenômenos de insuficiência com grande mal-estar, vômitos etc. Volta ao Kombetin com aumento progressivo até 2 ampolas, isto é, 1 mill. e melhora progressiva. Depois de alguns meses de melhora, volta progressiva dos fenômenos de insuficiência com morte lenta.

Poderíamos enumerar muitas observações idênticas, o que achamos dispensável. Queremos apenas chamar a atenção para a superioridade de efeitos, a maior tolerância e a inexistência nos nossos casos de acidente fatal ligado às injeções endovenosas de estrofantina. Queremos também realçar o seu valor para maior generalização de seu uso, não se restringindo apenas aos casos de urgência.

A ação extraordinária dêsse medicamento, sob o ponto de vista clínico, deve incentivar os pesquisadores a criar novos métodos de

aplicação via muscular ou oral, o que não será difícil dado o ponto que a ciência chegou, removendo assim o único inconveniente desse medicamento maravilhoso.

RESUMO

A estrofantina K supera a digitalis em muitos casos de insuficiência cardíaca. Observando-se o seu uso com um produto puro e em doses reduzidas (1/4 mill. diariamente, e excepcionalmente 1/2 mill.), os efeitos terapêuticos são obtidos sem a menor manifestação tóxica e o máximo de tolerância.

Em dezenas de milhares de injeções endovenosas aplicadas no decorrer de mais de 20 anos, nunca observamos um efeito tóxico mortal imediato. Raramente, reação do tipo anafilático.

A associação com a aminofilina é de uma sinergia das mais perfeitas.

Não nos restringimos a casos de emergência, estendendo o seu uso a casos crônicos e muitas vezes a empregamos para prevenir uma crise de descompensação durante anos, variando a aplicação conforme as circunstâncias: diárias, em dias alternados ou de 3 em 3 dias.

Seu efeito superior se faz notar sobretudo nos casos não acompanhados de grandes edemas ou congestão venosa, taquicardia, extra-sístoles freqüentes e fibrilação auricular onde muitas vezes, aliás, se observam também grandes resultados.

Os seus inconvenientes se resumem na eliminação rápida e na necessidade de injeção endovenosa, único meio em que é assegurada uma absorção constante.

Devem-se pesquisar novos produtos da mesma origem, de absorção fácil por via bucal, o que enriqueceria sobremaneira a terapêutica cardíaca. As manifestações tóxicas mais freqüentemente observadas por nós foram o mal-estar gástrico e as extra-sístoles em salvas.

SUMMARY

Strophanthin K is superior to digitalis in many cases of heart failure.

Observing its use, with a pure drug and in limited doses (1/4 mill. daily and exceptionally 1/2 mill.), the therapeutic effects are obtained without the least toxic manifestation and the most of tolerance.

In a great number of intravenous injections applied in more than 20 years, we never observed an immediate mortal toxic effect. Rarely, a reaction of anaphylatic type.

Its association with aminophillin realizes one of the most perfect synergies.

We do not restrain its use to emergency cases, but we prescribe it also in chronic cases and often to prevent a crisis of decompensation, during years, varying the dosis according to the circumstances: daily, every 2 days or every 3 days.

Its excellent effects are noticed especially in cases of heart failure following infarction, hypertension and coronary arteriosclerosis.

Its best results are in the cases not accompanied by great oedema or venous congestion, tachycardia, frequent extrasystoles, auricular fibrillation, cases in which there are also sometimes very good results.

Its great disadvantages are a rapid elimination and the necessity of intravenous injection, the only way to obtain a regular absorption.

New products of the same origin and easily administrated orally ought to be investigated, and those studies would enrich cardiac therapeutics very much.

The toxic manifestations we observed most frequently were gastric malaise and extrasystoles in succession.

REFERÊNCIAS

1. Parade, G. W.: Über Digitalis und Strophanthin therapie. Therapie der Gegenwart, 75: 102, 1934.
2. Büchner, F.: Koronarinsuffizienz durch Strophanthin, Verb. Deut. Path. Ges., 28: 188, 1935.
3. Modrakowski, G.: Intravenöse Injektion von Digitoxin versus Strophanthin, Wien. Arch. inn. Med. 27: 319, 1935.
4. Pribram, H.: Therapie der Herzinsuffizienz. Med. Klin., 25:808, 1935. 26:843, 1935.
5. Scherf, D.: Klinik und Therapie der Herzkrankheiten. Julius Springer, Wien 1935, pg. 198.
6. Edens, E.: Digitalis und Strophanthinbehandlung, Zeit. f. Kreis. 24:935, 1936.
7. Kisch, Bruno: Strophanthin. Clinical and Experimental experiences of the past 25 years. Brooklyn Medical Press New York City, N.Y. 1941.
8. Mendonça de Barros, L.: Tratamento da insuficiência cardíaca, Rev. Clínica de S. Paulo, 8:46, 1940.
9. Fraenkel, A.: Zur Digitalistherapie. Über intravenöse Strophanthin-Therapie. Verh. Deut. Ges. inn. Med. 23:257, 1906. - Pharmacological Aspect of digitalis therapy, Lancet 2: 1101, 1935.
10. Livingstone, D. and Ch.: Exploration du Zambese, French translation by Mine. Lorrean, Paris 1868, pg. 434. Apud Kisch, B.
11. Fraser, Th. R.: The action and uses of digitalis and its substitute with special reference to strophanthus, Brit. Med. J. 11: 904, 1885; 13: 151, 1887.
12. Fagge, H. and Stevenson: Application of physiological tests for certain organic sons, Proc. Roy. Soc. London, 14: 274, 1865.
13. Pélikan: Sur un nouveau poison du coeur provenant de l'Inée ou Arrage et employé au Gabon (Afrique Occidentale) comme poison des flèches, Compte rendu Acad. Se. Paris, 60:1209, 1865.
14. Arnaud: Sur la matière cristallisée active des flèches empoisonnées de Çomalis extraite du bois Ouabolo. Compte relidu Acad. Sc. Paris 106: 1011, 1888. - Sur la composition élémentaire de la Strophantine cristallisée, extraite du Stroph. Kombé. Compte rendu Acad. Se. Paris 107: 179, 1888. - Recherches sur l'ouabaïne. Compte rendu Acad. Se. Paris 126: 346, 1208, 1898. - Sur la matière cristallisée active, extraite des sémences du Strophantus glabre de Gabon. Compte rendu Acad. Se. Paris 107: 1162, 1888.
15. Vaquez, H.: Comparison of digitalis and ouabain. Riforma med. 36: 685, 1920. - Maladies du coeur. J. B. Baillièere et Fils. Paris 1928. Vaquez, H., Lutembacher: Ouabaïne. Arch. Mal. Coeur, 10:197, 1917.
16. Decostello, A.: Über intramusculäre Strophanthinbehandlung. Med. Klin 32: 176, 1936.