

LUDGERO PINTO BASTO

CORTISONA

SUA SIGNIFICAÇÃO BIOLÓGICA E SEU VALOR TERAPÊUTICO

SEPARATA DA REVISTA «MEDICINA MODERNA», N.º 1, PRIMEIRO TRIMESTRE DE 1951, PUBLICADA PELOS SERVIÇOS DE INFORMAÇÃO E INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA DO INSTITUTO LUSO-FÁRMACO

LISBOA

1951

CORTISONA

SUA SIGNIFICAÇÃO BIOLÓGICA E SEU VALOR TERAPÊUTICO

por LUDGERO PINTO BASTO

O QUE É A CORTISONA

Há mais de catorze anos (1936), no período de desenvolvimento do estudo bioquímico da secreção da supra-renal, KENDALL e colaboradores isolaram da glândula uma substância em estado cristalino com actividade hormonal, à qual deram o nome de composto E. A mesma substância foi isolada independentemente por REICHSTEIN que lhe chamou substância FA e por WINTERSTEIN e PFFIFNER que lhe chamaram composto F¹. Dez anos mais tarde, SARETT conseguiu a síntese do composto E de Kendall a partir de um ácido biliar.

Quando, em Abril de 1949, HENCH e colaboradores fizeram a sua famosa comunicação sobre os surpreendentes resultados obtidos no tratamento da artrite reumatóide com o composto E de Kendall, o interesse e o rumor que se levantaram em torno dessa substância e dos seus maravilhosos efeitos ultrapassaram o âmbito dos meios científicos. Como é próprio dos nossos dias, aquela imprensa que se atribuiu o encargo de uma mais que duvidosa vulgarização científica apoderou-se do «caso» sensacional. O resultado foi que pouco tempo depois começou a aumentar desmedidamente a venda da vitamina E... Aproveitando a confusão, chegou mesmo a lançar-se no mercado esta vitamina com o nome de «Vitamina E compound».

Para evitar a continuação de mal-entendidos, HENCH e KENDALL resol-

veram substituir o nome de composto E por outro que não fôsse tão facilmente confundível. «Cortisone», derivado da designação química da substância (11-dehidro-17-hidroxycorticosterona), foi o nome escolhido.

A Cortisona é portanto o composto E de Kendall ou seja um dos 30 esteróides isolados até hoje do córtex da cápsula supra-renal. Deste numeroso grupo de esteróides, alguns são fisiologicamente inactivos, pelo menos nas condições em que têm sido estudados, outros exercem uma influência mais ou menos acentuada sobre vários processos fisiológicos e em especial metabólicos.

Na diversidade dos esteróides supra-renais averiguadamente activos pôde estabelecer-se uma certa ordenação agrupando-os consoante os seus efeitos dominantes. Em primeiro lugar podem pôr-se à parte os que não são, por assim dizer, especificamente supra-renais, ou seja a progesterona e compostos análogos; os estrogéneos e os androgéneos. Dos restantes podem separar-se dois grupos: um, cuja acção metabólica se exerce predominantemente sobre a água e os electrólitos (hormona «sódio», hormonas do «grupo sódio»); outro, cuja acção afecta sobretudo o metabolismo dos hidratos de carbono (hormona «açúcar», hormonas do «grupo açúcar»). A nomenclatura proposta por SELYE para distinguir estes diferentes grupos de esteróides tem tido certa fortuna, provavelmente pela sua simplicidade: luteóides, foliculóides, testóides, mineralo-corticóides, glico-corticóides.

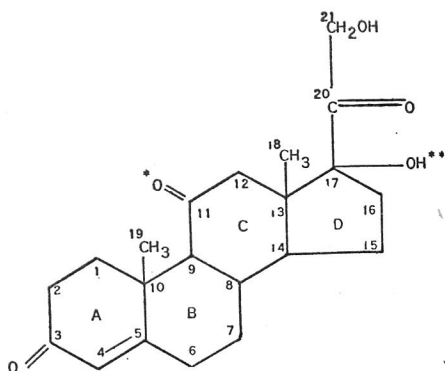
Cada uma das hormonas abrangidas por estas designações tem naturalmente

¹ Não confundir com o composto F: de Kendall, a 17-hidroxycorticosterona.

Medicina Moderna

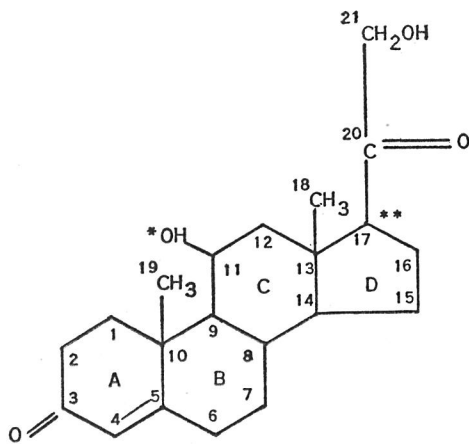
acções múltiplas, mas o seu agrupamento fez-se, como dissemos acima, em ordem à sua acção fundamental.

A Cortisona ou composto E de Kendall pertence ao grupo dos glico-corti-



Cortisona, composto E de Kendall
(11-dehidro-17-hidroxicorticosterona)

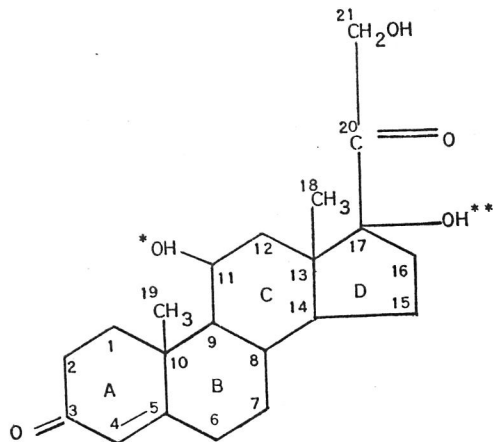
cóides, juntamente com a dehidrocorticosterona ou composto A de Kendall; a corticosterona ou composto B de Kendall, a 17-hidroxicorticosterona ou composto F de Kendall e ainda outras, cuja importância fisiológica é menor ou não



Corticosterona, composto B de Kendall

está ainda averiguada, do mesmo modo que a D. O. C. A. ou desoxicorticosterona e o composto S de Reichstein ou

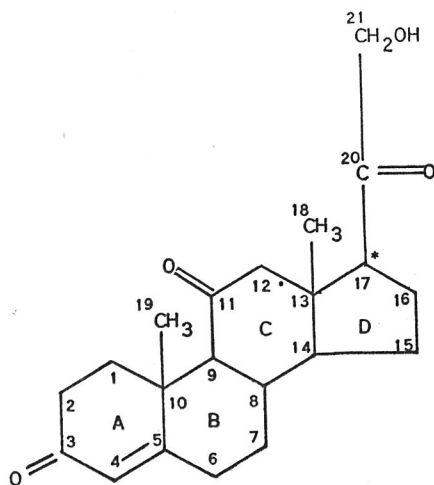
17-hidroxi-11-desoxicorticosterona ou 11-desoxicortisona pertencem ao grupo dos mineralo-corticóides, juntamente com outros compostos análogos e ainda com outras substâncias até agora não identi-



Composto F de Kendall
(17-hidroxicorticosterona)

cadás, existentes na fracção amorfa dos extractos do córtex da supra-renal.

A actividade corticóide parece ser



Composto A de Kendall
(11-dehidrocorticosterona)

determinada pela presença de 1 átomo de oxigénio com dupla ligação em C3 e um grupo alfa-cetol em C17.

Medicina Moderna

A actividade glico-corticóide depende da presença de 1 átomo de oxigénio em C₁₁.

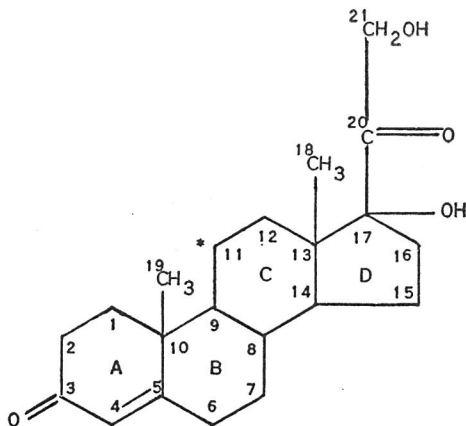
Estudos farmacológicos iniciais levaram à conclusão errada de que a actividade mineralo-corticóide era determinada pela ausência de oxigénio em C₁₁ e que a ausência de 1 oxidrilo em C₁₇ determinava uma acção negativa sobre a excreção renal do sódio enquanto que a presença de um oxidrilo nesta posição determinava uma acção oposta. Hoje sabe-se que pode haver acção mineralo-corticóide de retenção de sódio e água, com oxigénio ou oxidrilo em C₁₁ e oxidrilo em C₁₇ (compostos E e F de Kendall), mas a sua presença diminui muito essa acção sobre o sódio.

A acção sobre o tecido linfóide e os eosinófilos é exclusiva destes mesmos 11, 17-oxi-esteróides. Parece que é também exclusivo deles o efeito anti-reumático.

A Cortisona ou composto E de Kendall é um glico-corticóide, cujo papel

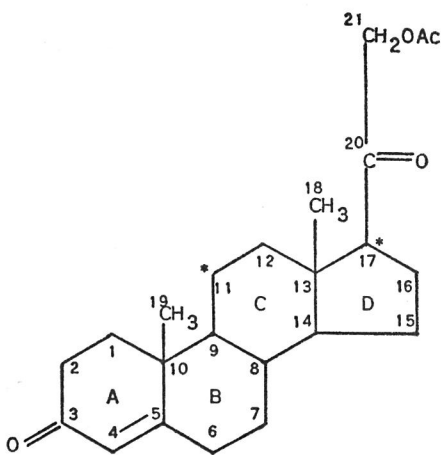
e uma única dupla ligação no núcleo fenantrénico em 4-5.

Não se trata de uma «nova hormona», como algumas vezes se tem escrito, mas



Composto S de Reichstein

(11-desoxi-17-hidroxicorticosterona
ou 11-desoxicortisona)



DCA, DOCA

(Acetato de desoxicorticosterona)

fisiológico e cuja actividade farmacológica serão revistos adiante, e cuja estrutura química se caracteriza pela presença de O em C₁₁, OH em C₁₇

sim de uma hormona identificada e isolada há já cerca de 15 anos, cuja utilização terapêutica só recentemente se tornou possível e, graças aos trabalhos de HENCH e colaboradores, atingiu uma amplitude que não se tinha previsto.

RAZÕES POR QUE MEDIU TANTO TEMPO ENTRE A DESCOBERTA DA CORTISONA E A SUA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA

Desde o isolamento do composto E em 1936, foi entrevista pelo próprio KENDALL a sua importância fisiológica. Este e outros autores continuaram os seus estudos nos anos seguintes. Em 1937 foi determinada a sua fórmula química e, pouco depois, INGLE verificava o seu efeito sobre a actividade muscular. A seguir foi comprovada por vários autores a sua acção sobre o metabolismo dos hidratos de carbono e sobre a resis-

Medicina Moderna

tência ao «stress», ao frio e a certas substâncias tóxicas.

No entanto a exiguidade do produto, em consequência de ser obtido a partir das cápsulas supra-renais onde existe em pequenas quantidades, limitava muitíssimo a sua utilização nos trabalhos de investigação experimental. Por isso KENDALL insiste, desde 1940, em que é necessário procurar fontes mais abundantes deste e de outros produtos (compostos A, B e F), que se lhe afiguram fundamentais na função supra-renal, a fim de os obter em quantidades suficientes para o prosseguimento útil das investigações. Desde essa ocasião começaram a fazer-se tentativas de síntese parcial, com ponto de partida nos ácidos biliares, que contêm o mesmo núcleo ciclopentano-fenantrénico dos esteróides.

Em 1941 são organizadas nos Estados Unidos investigações sistemáticas no sentido de tornar possível a produção de grandes quantidades de hormonas supra-renais, com fins de guerra. (Por essa ocasião tinha-se propalado que as forças armadas alemãs conseguiam um alto nível combativo e de resistência graças ao uso de hormonas supra-renais). Os trabalhos de colaboração entre vários laboratórios então encetados permitiram os primeiros passos na síntese parcial das hormonas glicocorticóides.

O composto A é sintetizado em 1944 e pode já ser fornecido no ano seguinte em quantidades razoáveis. A sua aplicação no tratamento da doença de ADDISON deu resultados inteiramente negativos.

KENDALL continua a insistir na preparação do composto E, que lhe parece poder ser de grande utilidade clínica.

Em 1946, SARETT, dos Laboratórios da Merck, consegue obter por síntese, a partir de um ácido biliar, uma pequena quantidade de composto E. O seu método de síntese era no entanto muito caro e de pouco rendimento. Ul-

teriores estudos feitos de colaboração entre os laboratórios da Merck e da Mayo Foundation levaram a novos métodos de síntese parcial que permitem a produção de quantidades bastante maiores da substância. No entanto tais métodos não são ainda satisfatórios porque são dispendiosos e de rendimento limitado, muito para aquém das necessidades actuais da investigação e da clínica. Por isso continuam os estudos quer para se conseguir a síntese total, quer para se encontrar matéria prima mais abundante do que a biliar, de onde possa fazer-se facilmente a síntese parcial. Está em curso o estudo de várias espécies vegetais que contêm esteróides, entre as quais o *Strophantus sarmmentosus*.

No dizer de KENDALL, a preparação do composto E constitue o mais complicado processo da química farmacêutica.

Estas dificuldades para preparar o produto em quantidades suficientes, tão lenta e penosamente vencidas, retardaram a exploração das propriedades hormonais da cortisona vislumbradas por KENDALL desde que pela primeira vez a obteve, e retardaram, de Janeiro de 1941 até Setembro de 1948, a realização do projecto de HENCH e KENDALL de a experimentarem no tratamento da artrite reumatóide.

COMO NASCEU A IDEIA DE APLICAR A CORTISONA NA ARTRITE REUMATÓIDE

Foi o êxito obtido no tratamento da artrite reumatóide — doença relativamente frequente, de evolução progressiva muito arrastada e conducente à invalidez, caracterizada por sintomas morfológicos e funcionais impressionantes e, além disso, carente de qualquer terapêutica específica — que fez a rápida fortuna da Cortisona. A utilização das suas propriedades hormonais já conhecidas há tanto tempo, embora lhe

viesses a dar um importante lugar no arsenal terapêutico, nunca lhe traria a notoriedade e a popularidade que resultaram do êxito espectacular obtido pelo grupo de HENCH no tratamento da artrite reumatóide. O mais sensacional da famosa comunicação de Abril de 1949 foi não só o particular aspecto da doença e o subsequente aspecto tautológico da sua cura, mas também e sobretudo o inesperado efeito de um produto fisiológico sobre uma afecção com a qual não parecia ter relação alguma. Aliás é nisto que reside o enorme interesse teórico do acontecimento terapêutico, cuja explicação é afanosamente procurada por uns, enquanto que outros apoiam nele uma nova doutrina na patologia — o Síndrome geral de adaptação e as Doenças da Adaptação — e o explicam por essa mesma doutrina.

No entanto a aplicação da cortisona no tratamento da artrite reumatóide não foi obra do acaso. A realização desta tentativa tinha já sido assente por HENCH e KENDALL em 1941, com base nos estudos do primeiro sobre a artrite reumatóide e do segundo sobre as hormonas supra-renais.

PHILIP HENCH, dedicado aos estudos do reumatismo há muitos anos, foi impressionado pela manifesta reversibilidade da maior parte dos sintomas da artrite reumatóide, em contraste com a cronicidade habitual da doença e o carácter de progressividade fatal que lhe é atribuído.

Na realidade, é frequentemente referido e, pode dizer-se, da observação de todos os clínicos, o êxito parcial e temporário de alguns métodos terapêuticos, tais como proteinoterapia, dietas restritivas mais ou menos apertadas, cirurgia dirigida a vários órgãos, etc. HENCH salientou além disso as remissões observadas no decurso de certas icterícias e durante a gravidez.

Visto que as remissões se dão sob o efeito de acções tão diferentes e apa-

rentemente sem relação com as linhas gerais aceites na interpretação etio-patogénica desta doença, torna-se necessário rever essa interpretação.

Não lhe parece compatível com os factos citados a doutrina microbiana. Pelo contrário, estes factos sugerem-lhe a ideia de que a doença resulta de uma alteração bioquímica, que seria mais ou menos corrigida em qualquer dos estados capazes de suscitar remissões. Daí a pesquisa de uma «substância X anti-reumática» comum a esses estados. As investigações sobre os efeitos benéficos da gravidez levaram-no à conclusão de que tal substância devia ser um produto fisiológico e provavelmente uma hormona, dado que há alterações profundas da situação endócrina durante a gestação. Estas alterações afectam em especial as hormonas esteróides, daí o ter pensado numa hormona esteróide, que devia ser bi-sexual, partindo da hipótese de que a substância X» era comum às icterícias e aos outros estados remissores existentes em ambos os sexos. As hormonas da supra-renal foram apontadas entre as que deviam ser ensaiadas, e algumas tentativas começaram a ser feitas já em 1941 com extracto total de supra-renal, aliás sem êxito apreciável.

Por outro lado, HENCH fez notar que outras doenças, sem qualquer relação aparente com a artrite reumatóide, são também melhoradas por acções ao parecer inespecíficas, verificadas benéficas para a artrite reumatóide, principalmente a icterícia ou a gravidez ou ambas (Psoríase, fibrose, asma, febre dos fenos, enxaqueca, doença de ADDISON, miastenia grave).

Esta circunstância constituiu mais um estímulo para os esforços na pesquisa da «substância X anti-reumática», que provavelmente teria um vasto campo de acção terapêutica.

A ideia de que a «substância X» pudessem ser uma hormona supra-renal foi reforçada pelo ulterior conhecimento de

Medicina Moderna

que as anestésias gerais e as intervenções cirúrgicas — umas e outras capazes de produzirem remissões na artrite reumatóide — estimulam o córtex da supra-renal.

Enquanto que HENCH, convencido da reversibilidade da artrite reumatóide e portanto da possibilidade da sua cura, procurava experimentar drogas no tratamento desta afecção em busca da «substância X», KENDALL, convencido do valor fisiológico e terapêutico do seu composto E, procurava obtê-lo em quantidades suficientes para amplos ensaios laboratoriais e clínicos, que se lhe afiguravam muito prometedores. A feliz circunstância de trabalharem os dois investigadores na Mayo Clinic facilitou a sua colaboração, que levou aos ensaios da Cortisona no tratamento da artrite reumatóide.

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Nas afecções em que a hormona foi empregada como tal, isto é, quer como tratamento de substituição quer como correctivo de hiperprodução de uma hormona antagonista, os seus efeitos confirmaram plenamente a expectativa.

Os surpreendentes efeitos da Cortisona na artrite reumatóide, que parece não ter relação alguma com alterações da supra-renal, levaram naturalmente a uma mais longa exploração das suas possibilidades terapêuticas. Assim a Cortisona tem sido experimentada num grande número de doenças. Os resultados são muito diversos. Por vezes respondem igualmente bem afecções que parecem radicalmente diferentes, enquanto que afecções que julgamos aparentadas respondem de maneira muito diferente.

Tais resultados, inicialmente desconcertantes, animaram, como é natural, a aplicação indiscriminada da droga, aplicação que só tem sido limitada pela sua relativa escassez e pelo seu elevado

custo. Destas tentativas feitas à aventura resultaram inegavelmente conhecimentos úteis, não só para a prática clínica como também para a compreensão do mecanismo de acção da droga e da patogenia de algumas afecções.

Não vamos passar em revista todas as tentativas terapêuticas feitas com a Cortisona. Limitar-nos-emos a mencionar aqui as situações em que a droga se mostrou totalmente ineficaz, tais como a *poliomielite*, *miopatias*, *úlceras pépticas*, *sarcóide de Boeck*, *fibrose quística do pâncreas*, *Herpes simples*, *Herpes zoster*, *Varicela* e *Moniliase* e aquelas às quais encontramos referências contraditórias, mas em todo o caso pouco animadoras, tais como *psicopatias*, *escleroderma*, *tireotoxicode*, *hipertensão*, *miastenia grave*, *hepatopatias*, *anemia perniciosa*, *estados de anóxia*, *doença de Paget*, *esclerose em placas*, *pênfigo* e *agranulocitose*.

A propósito apontaremos as situações em que pode ser nociva, ou seja as contra-indicações da Cortisona: *Diabetes*, *Síndrome de Cushing*, *acne*, *hirsutismo*, *osteoporose* e *osteomalácia*.

As afecções sobre as quais se verificou com segurança um maior ou menor grau de eficácia da droga, faremos referência individualizada, embora muito resumidamente, para dar ideia ao leitor das possibilidades terapêuticas que ela oferece.

AFECÇÕES ENDÓCRINAS

Doença de Addison — Como se sabe o prognóstico da doença de ADDISON melhorou consideravelmente desde que se iniciou a utilização clínica da desoxicorticosterona e sobretudo desde que esta substância passou a ser administrada sob a forma de implantação sub-cutânea.

No entanto alguns problemas ficaram por resolver, particularmente a regulação do metabolismo hidrocarbonado,

que em alguns doentes constitue a mais instante necessidade. O recurso aos extractos totais do córtex supra-renal era dificultado, não só por ser elevado o preço destes produtos, mas também por ser incômoda a sua aplicação continuada.

A Cortisona permitiu resolver a maior parte destes problemas. Em doses relativamente pequenas (15 a 30 mgrs. diários), associada à desoxicorticosterona, equilibra perfeitamente a insuficiência supra-renal crônica. Em implantação subcutânea de 1 ou 2 comprimidos de 1 grama, o seu efeito prolonga-se por 3 a 6 meses. Esperemos que o barateamento da droga permita o seu uso em larga escala.

O apetite, o estado de nutrição e a capacidade para o trabalho melhoram muito mais do que com a desoxicorticosterona só, mesmo em doentes relativamente bem equilibrados com esta última. Desaparecem os sintomas de hipoglicemia, nos casos em que existiam, bem como as alterações electrocardiográficas e electroencefalográficas próprias da doença.

Para o tratamento das crises addisonianas, ou para a sua profilaxia durante a incidência de circunstâncias que podem desencadeá-las (intervenções cirúrgicas, esforços físicos e mentais, doenças intercorrentes, etc.) a Cortisona mostrou ser um medicamento precioso, resolvendo situações que considerávamos irreversíveis.

Tivemos ocasião de ver um doente em crise addisoniana gravíssima, com anorexia intensa e vômitos incoercíveis que o tinham levado a um estado de desidratação extrema, apesar do tratamento que vinha fazendo com desoxicorticosterona e soro cloretado hipertónico em doses apropriadas. A situação era agravada ainda pela coexistência de tuberculose evolutiva cavitária, em tratamento pela estreptomicina. Iniciado o tratamento com 200 mgrs. de Cortisona diários, começaram a evi-

denciar-se melhoras, cessando os vômitos ao fim de 24 horas. Ao segundo dia o doente comia com apetite e saía do profundo estado de astenia que o mantinha prostrado no leito. Ao fim de uma semana o estado de nutrição tinha melhorado de um modo impressionante; o doente podia levantar-se e fazer a sua «toilette». O equilíbrio da função supra-renal continuou a manter-se sem qualquer outra medicação além de 5 mgrs. de desoxicorticosterona, primeiro diariamente, depois em dias alternados. As doses de Cortisona tinham sido reduzidas progressivamente para 100, 50 e 25 mgrs. diários, num total de 1 grama.

As doses diárias usadas pelos vários autores no tratamento das crises addisonianas têm sido de 100 a 300 mgrs.

Insuficiência supra-renal funcional e insuficiência supra-renal secundária a hipopituitarismo — A Cortisona, por si só ou associada a outras hormonas tem-se mostrado perfeitamente eficaz nestas situações em doses que variam entre 20 e 200 mgrs. diários.

Síndromas de superdosagem da desoxicorticosterona — A Cortisona substitue com vantagem os extractos totais de córtex supra-renal nestas situações. A posologia depende da gravidade do síndrome.

Hipoglicemia espontânea — A Cortisona ou a corticotrofina hipofisária são capazes de suprimir os sintomas desta afecção, por vezes em pequenas doses aplicadas a largos intervalos (até 2 vezes por semana). A posologia varia naturalmente com o grau da hipoglicemia.

AFECÇÕES NÃO ENDÓCRINAS

Artrite reumatóide — Os resultados obtidos em todos os doentes de artrite reumatóide foram surpreendentemente favoráveis e rápidos. A rigidez muscular e articular, as dores e a tumefacção das articulações começaram a

Medicina Moderna

ceder muitas vezes dentro das primeiras 48 horas. Dentro de poucos dias os doentes podiam executar movimentos e exercícos até então impossíveis, ao mesmo tempo que recobravam o apetite e adquiriam uma sensação de bem estar, uma euforia que não era explicável apenas pelo alívio das dores. A temperatura normaliza-se. Em vários casos diminuem ou desaparecem os nódulos reumatóides e as adenopatias. A velocidade de sedimentação baixa progressivamente até atingir valores normais; os níveis de albumina e globulina no soro bem como os seus valores relativo normalizam-se, quando alterados; nos doentes anemiados, sobe a hemoglobina e o número de eritrocitos.

Estas extraordinárias modificações dos aspectos clínicos e laboratoriais são tanto mais impressionantes quanto em muitos casos se tratava de doentes entevados havia anos, que se viram súbitamente livres das mais importantes das suas deformidades, recuperaram os movimentos dos membros, e em muitos casos, puderam retomar o trabalho.

A melhoria do quadro clínico e a normalização dos dados laboratoriais corresponde uma nítida modificação do quadro histo-patológico verificado em fragmentos de sinóvia obtidos por biópsia: a reacção celular e as proliferações papilares diminuem, a deposição de fibrina reduz-se ou desaparece, a necrose e o edema atenuam-se.

Infelizmente a espectacular melhoria obtida com o tratamento não se mantém quando este é suspenso. Habitualmente há um retorno rápido de todos os sintomas e sinais, que se inicia já ao cabo de 1 ou 2 dias. Mas, se a recaída rápida é a regra, nem por isso deixa de haver excepções, cuja importância é desnecessário encarecer. Efectivamente, alguns doentes mantêm por semanas ou meses, após a suspensão da Cortisona, uma remissão parcial ou completa.

As recaídas respondem igualmente bem ao tratamento e parece serem mais

demorados os períodos de remissão que se lhe seguem.

As doses usadas no tratamento da artrite reumatóide têm sido de 100 mgrs. diários de acetato de Cortisona. Em regra dão-se 200 a 300 mgrs. no primeiro ou nos primeiros dias. Alguns autores baixaram para 75, 50 ou 25 mgrs. diários a dose de manutenção sem recaídas outros, porém, verificaram nos seus casos que tais doses eram insuficientes. Em alguns casos tem-se conseguido manter a remissão com injeções de 100 mgrs. 3 vezes por semana.

Não há qualquer vantagem, tanto no tratamento desta como das restantes afecções tratadas por via intramuscular, em fraccionar a dose diária.

Estudos em curso parecem indicar que o tratamento por via gástrica é também eficaz, em doses aproximadamente iguais às usadas por via parentérica.

A duração do tratamento, ainda em estudo, tem variado longamente (entre 8 e 187 dias), repetindo-se em alguns casos os períodos de tratamento até 3 vezes ou mais com intervalos de dias ou semanas.

Reumatismo articular agudo — Os fenómenos articulares, a febre e os sinais laboratoriais cedem rapidamente, como na artrite reumatóide. A taquicárdia desapareceu dentro de 1 a 4 dias, segundo a experiência de vários clínicos, e, nalguns casos, foi substituída por bradicárdia, que desapareceu por sua vez quando a droga foi suspensa ou se diminuíram as suas doses. Quando existia aumento do espaço P-R, este aumento desapareceu ou pelo menos atenuou-se dentro de 1 a 11 dias.

Leves recidivas, aliás prontamente suprimidas pela renovação do tratamento, foram observadas em alguns casos.

Nos períodos de observação subsequentes, que em alguns casos foram prolongados por 10 meses ou mais, não se notaram quaisquer sinais de reacção da cardite reumática.

Medicina Moderna

A posologia é análoga à empregada na artrite reumatóide, e tem-se prolongado entre 22 e 40 dias.

Artrite tuberculosa — Desaparecem os sinais subjectivos e a rigidez articular, mas mantém-se o espessamento da articulação. A velocidade de sedimentação cai a valores normais.

Apesar de desaparecerem os sintomas e sinais de hiperergia, mantém-se o processo infeccioso, como se verifica por inoculação no cobaio ou cultura de BK a partir de material de biópsia.

Osteoartrite — Pode também obter-se atenuação dos sintomas subjectivos em doentes de osteoartrite.

A experiência da droga nesta afecção, bem como na artrite tuberculosa, é ainda muito restrita para que possam tirar-se conclusões.

Gota — A aplicação da Cortisona e da corticotrofina hipofisária na gota foi sugerida por observações bioquímicas em gotosos, que revelaram correlação entre o metabolismo do ácido úrico e o metabolismo dos esteróides corticais. Efectivamente nos gotosos há uma diminuição dos 17-cetosteróis urinários com alterações da função sexual; por sua vez, extractos de hipófise anterior e extractos de supra-renal aumentam a eliminação de ácido úrico e diminuem a concentração deste no sangue durante os períodos de acalmia da gota.

A administração de Cortisona em doses fortes (200 a 300 mgrs. diários) jugula rapidamente o acesso agudo, iniciando-se o alívio dentro de 5 a 18 horas a partir da primeira injeção. Nas formas subagudas obtêm-se bons resultados com menores doses (100 mgrs. diários). Além dos efeitos favoráveis sobre os sintomas subjectivos e os fenómenos inflamatórios articulares, a Cortisona faz regressar os tofos cutâneos.

É habitual o desencadeamento de um acesso agudo 2 a 3 dias depois de suspender o tratamento pela Cortisona ou pela corticotrofina hipofisária. Para evitar estas recaídas deve usar-se a colchi-

cina, associada ou não ao salicilato, durante e depois do tratamento pela Cortisona.

Psoríase — Na dose de 100 mgrs. diários a Cortisona pode melhorar ou fazer desaparecer as lesões cutâneas da psoríase, mas em regra estas voltam ao estado inicial pouco depois de se suspender o tratamento. Se coexistem manifestações artríticas, estas cedem muito mais rapidamente que as cutâneas.

Os resultados são por vezes mais duradouros quando se administra Corticotrofina hipofisária em vez de Cortisona.

Observou-se baixa de títulos de Vitamina A no sangue durante a administração da Corticotrofina. Este facto parece justificar o tratamento da psoríase por dietas pobres em Vitamina A, anteriormente empregado.

Periarterite nodosa e arterite craniana — Rápida remissão dos sintomas subjectivos, com apirexia em 1 a 3 dias; a velocidade de sedimentação normaliza-se dentro de alguns dias mais. Paralelamente evoluem para a cura as lesões arteriais, como se verificou em biópsias e necrópsias. A cura destas lesões faz-se com fibrose, da qual resulta muitas vezes obliteração do lume arterial. Daí os infartos viscerais que podem vitimar o doente em plena cura do processo.

Nos casos de arterite craniana, a evolução do processo anátomo-patológico observada foi mais lenta e sem os sinais inequívocos de cura apresentados pelos casos de periarterite nodosa.

É claro que o tratamento terá tanto mais êxito quanto mais precoce fôr a fase evolutiva da doença e menos disseminadas as lesões. A fibrose cicatricial pode deixar sequelas de consequências graves, consoante os órgãos em que assentam as lesões. Deste modo podem persistir ou mesmo agravar-se os sintomas de insuficiência renal, insuficiência coronária, etc.

A posologia empregada foi variável com a gravidade do quadro e as respostas bioquímicas. A dose parcial va-

Medicina Moderna

riou dentro dos limites apontados anteriormente para as outras afecções. A dose total oscilou entre 1,5 e 13,4 grs., administradas contínua ou intermitentemente durante 3 semanas a 4 meses.

Lupus eritematoso disseminado — Rápida supressão de algumas manifestações, tais como artrite, pericardite, pleurisia, etc. A albuminúria e a hematúria persistem e, em alguns casos, agravam-se. A evolução dos dados laboratoriais não é concordante nas referências dos vários autores. Alguns observaram, outros não, diminuição ou normalização da velocidade de sedimentação e atenuação ou desaparecimento da leucopenia, da trombocitopenia e da hiperglobulinemia relativa, etc. Também só alguns observaram diminuição ou desaparecimento das «células de lupus» da medula.

A remissão que se obtém com a Cortisona, embora sujeita a recidivas, é de particular importância nos casos agudos, que têm péssimo prognóstico e em que a remissão espontânea é verdadeiramente excepcional.

Em alguns casos muito graves a Cortisona não pôde impedir o êxito letal.

De qualquer maneira, a droga não faz mais de que dominar o surto da doença, que seguirá depois a sua evolução própria quando fôr interrompido o tratamento. Contudo a acção da droga pode ser decisiva, dado que tais surtos eram frequentemente fatais.

Posologia semelhante à da periarterite nodosa.

Dermatomiosite — Melhoram em grau variável as manifestações artríticas, as perturbações da actividade muscular e as lesões cutâneas. A duração das remissões é variável, mas em todo o caso estas permitem uma maior eficácia do tratamento ulterior com testosterona.

É também variável o grau de melhora das lesões histo-patológicas estudadas por biópsia.

As doses empregadas foram de 100 mgrs. diárias por 3 ou mais semanas.

Asma e febre dos fenos — Alívio rápido dos sintomas, mais acentuado na asma que na febre dos fenos e em ambos os casos mais nítido do que com o habitual tratamento dessensibilizante. Ao fim de 3 dias os doentes sentiam-se perfeitamente bem. Ocasionalmente, ligeiros sintomas muito fugazes surgiram ainda depois deste período.

Poucos dias depois de ter cessado a administração da droga, restabelecem-se os sintomas, se os doentes são expostos ao alérgeno.

Nas crises de mal asmático, tantas vezes difíceis de jugular pelos métodos de que dispúnhamos, a Cortisona exerce um excelente efeito, produzindo alívio já ao fim de algumas horas de aplicação.

As doses empregadas foram de 100 mgrs. diários por tempo variável. Nas crises de mal asmático administram-se doses mais elevadas (200 a 300 mgrs. diários), durante o primeiro ou os primeiros dois dias.

Rinite vasomotora; síndrome de Loeffler, urticária, doença sérica e dermatite exfoliativa — Em todas estas afecções alérgicas a Cortisona actuou favoravelmente suprimindo rapidamente os seus sintomas e sinais.

A dose habitual é de 100 mgrs. diários durante os poucos dias correspondentes ao período crítico.

Icterícia hemolítica adquirida — Em alguns casos de ictericia hemolítica adquirida, a Cortisona na dose habitual de 100 mgrs. diários produziu franca melhora do quadro hemático, desaparecimento do aumento de fragilidade osmótica e mecânica dos eritrócitos, diminuição do título da prova de Coombs e redução da esplenomegalia.

A Cortisona pode ser de grande utilidade para dominar uma crise grave, de modo a permitir prontamente a execução da esplenectomia.

Colite ulcerosa e enterite regional — Resultados variáveis. Em alguns casos diminuição do número de dejectões,

melhoria do aspecto das fezes, recuperação do apetite e do peso, redução do tenesmo e das dores abdominais, melhoria da mucosa intestinal verificada por rectoscopia e pelo aspecto radiográfico, normalização da velocidade de sedimentação e aumento de valor hematócrito.

A dose habitual de 100 mgrs. deve ser administrada durante 1 a 2 meses.

Leucemia aguda, leucemia linfática crônica, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo linfossarcoma, Carcinoma.

Leucemia aguda — Em alguns doentes a Cortisona produz uma remissão completa dos sintomas e do quadro hemático e medular. Na maioria não se observam quaisquer melhoras.

Leucemia linfática crônica — Em alguns doentes a Cortisona produz estabilização das leucémides cutâneas; em todos, diminuição do baço, do fígado e dos gânglios; em nenhum se modifica o quadro hemático ou medular.

Doença de Hodgkin — Regressão do baço e gânglios em todos os doentes, mas nenhuma modificação do quadro hemático nem do quadro histológico de biópsia.

Mieloma múltiplo — Resultados variáveis. Em alguns casos, melhoria do estado geral, recuperação do apetite e do peso, diminuição da globulina plasmática, desaparecimento dos plasmoblastos da medula, melhoria do aspecto radiográfica dos ossos, diminuição do cálcio e aumento da fosfatase alcalina no sangue. Estes 3 últimos elementos parecem indicar que melhorou a actividade osteoblástica.

Linfossarcoma — Diminuição do volume dos gânglios, desaparecimento da febre e melhoria do estado geral. Recaída ao fim de 3 a 6 semanas, mas igual remissão com novo tratamento.

Carcinoma — Em 3 casos de carcinoma espinho-celular foi observada me-

lhoria com sedação das dores e redução no volume dos gânglios metastáticos.

Em nenhuma destas doenças a melhoria parece ser definitiva. Os efeitos mantêm-se apenas durante algumas semanas.

Em qualquer delas a Cortisona tem a vantagem, sobre os tratamentos anteriormente usados, de não produzir sintomas tóxicos, manifestando-se apenas as acções secundárias, adiante descritas, inerentes à droga, se esta é aplicada por longos períodos.

Parece que os doentes, que respondem favoravelmente ao primeiro tratamento também respondem do mesmo modo aos tratamentos subsequentes.

Em relação ao efeito da Cortisona sobre ulteriores tratamentos por outros métodos, os resultados são contraditórios.

Nefropatias — Não se verificou qualquer efeito benéfico sobre a nefrite aguda, nem sobre a nefrite crônica com uremia. Pelo contrário a Cortisona parece aumentar a retenção azotada e o catabolismo proteico. É possível que a Cortisona possa actuar favoravelmente, se fôr administrada em fases muito precoces da nefrite aguda.

Nas nefrites com grande componente nefrótico e sem uremia, a Cortisona causa inicialmente oligúria com aumento do edema, da proteinúria e da retenção de sal, mas ao fim de 8 a 10 dias o seu efeito inverte-se, aumentando a diurese, com eliminação de sal e diminuição da proteinúria e dos edemas, que podem chegar a desaparecer por completo.

Depois de cessar a administração da droga verifica-se por vezes um novo aumento da eliminação de água e sal.

O síndrome nefrótico, em alguns casos, pode melhorar a ponto de desaparecer a hipoproteïnemia, a lipídemia e os sinais urinários.

THORN observou acção insignificante da Cortisona sobre 2 casos de síndrome

Medicina Moderna

nefrótico. Pelo contrário 4 outros casos responderam favoravelmente à Corticotrofina hipofisária.

As doses usadas vão de 50 a 200 mgrs. diários por períodos de 2 ou mais semanas.

Afecções oculares — De uma maneira geral pode dizer-se que as afecções oculares inflamatórias agudas, particularmente as de feição alérgica, respondem favorável e prontamente ao tratamento pela Cortisona, quer em aplicação local (colírio ou injeção subconjuntival), quer por via intramuscular. Em afecções recidivantes inflamatórias também se obtêm em regra bons resultados no tratamento de cada surto.

No entanto também podem ser muito favoravelmente influenciadas oftalmopatias de natureza e etiologia desconhecidas, tais como a oftalmia simpática e talvez o exoftalmo maligno. As possibilidades terapêuticas da Cortisona neste departamento da patologia continuam em estudo.

Dos casos que tivemos ocasião de observar foram particularmente brilhantes, e notáveis por não responderem habitualmente à terapêutica clássica, um de oftalmia simpática e vários de uveíte hipertensiva, com remissão completa em poucos dias.

A posologia para a via parentérica tem sido tateada como para as restantes afecções com doses de 50 a 200 grs. diários. Parece que não se justifica a continuação do uso desta via para a Cortisona em oftalmologia, dado que se obtêm os mesmos ou melhores efeitos com muito menores doses em aplicação local. Esta tem a vantagem de tornar o tratamento muito mais barato e de não se correr o risco de efeitos secundários.

O colírio faz-se com o produto original (suspensão a 25%) ou depois de o diluir a $\frac{1}{2}$ ou $\frac{1}{4}$ (consoante a susceptibilidade do doente), de hora a hora, de 2 em 2 ou de 3 em 3 horas. A inje-

ção subconjuntival faz-se com o produto original, de 2 em 2, de 3 em 3 dias ou ainda com maiores intervalos.

Queimaduras — As poucas observações comunicadas de tratamento pela Cortisona de queimaduras extensas indicam que esta hormona influencia favoravelmente não só o estado geral do doente, produzindo uma notável sensação de bem-estar e aumento do apetite, mas também a evolução do processo cicatricial, impedindo a formação de tecido fibroso retráctil.

Os seus efeitos sobre o síndrome humoral dos queimados ainda não estão averiguados.

Alcoolismo — Excelentes resultados foram obtidos no tratamento do síndrome de Korsakov pela Cortisona. Pelo contrário a corticotrofina mostrou uma acção ligeira ou nula nesta afecção.

A intoxicação alcoólica aguda é favoravelmente influenciada por ambas as hormonas.

O delirium tremens, cujo quadro clínico e humoral tem certa semelhança com a insuficiência supra-renal, cede também a ambas as hormonas, mas mais pronta e brilhantemente à Corticotrofina.

Não há ainda conclusões firmes em relação ao alcoolismo crónico.

Pneumonias — A restrita experiência do tratamento de pneumonias pneumocócicas e viróticas pela Cortisona e pela corticotrofina hipofisária, mostrou que estas drogas são capazes de produzir uma rápida remissão dos sintomas e sinais de toxémia, sem que se manifestasse qualquer acção bactericida nem sobre a produção de anti-corpos.

Presumivelmente a Cortisona pode actuar de maneira semelhante em outras doenças infecciosas.

Tuberculose — São contraditórios os resultados obtidos pela Cortisona sobre tuberculosos. Das poucas referências que se encontram na literatura pode no entanto depreender-se que a acção da droga é prejudicial no que se refere à

evolução da doença. Efectivamente, se em regra desaparecem ou diminuem os sintomas e sinais atribuíveis à hipersensibilidade tuberculínica, parece que, pelo menos em alguns casos, as lesões continuam a progredir. Isto quereria dizer que, a par da hipersensibilidade, diminui a resistência.

Todavia nem sempre assim sucede. THORN admite a possibilidade de se dissociarem por acção da droga estes dois factores da evolução da doença, isto é, conservar-se a resistência diminuindo a hipersensibilidade. No nosso caso, atrás referido, de crise grave de insuficiência supra-renal, verificou-se, além da remissão da crise em pouco mais de 24 horas, nítida melhoria da lesão pulmonar cavitada coexistente, em tratamento pela estreptomycina. Em cerca de 3 semanas, a cavidade, das dimensões de uma noz, deixou de ver-se em radiografia simples (ainda não examinámos as tomografias); o infiltrado pericavitário diminuiu também de maneira notável. Passado mais de 1 mês sobre a última injeção de Cortisona, o doente mantém as melhoras da sua afecção pulmonar.

Isto mostra que, pelo menos, não foi impedida a acção bacteriostática da estreptomycina, ao contrário do que afirmam alguns autores.

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Embora não se trate de verdadeiras acções tóxicas, mas sim de um exagero nocivo de certos dos efeitos biológicos da droga, considerados adiante em capítulo à parte, convém destacá-los aqui pelo seu significado clínico prático.

Os mais notáveis são formas mais ou menos completas de síndrome de Cushing, que se manifestam no decurso do tratamento prolongado pela Cortisona. Hirsutismo, acne, queratose papilar, depressão mental, amenorreia, diminuição do líbido, edemas, alcalose, estrias cutâ-

neas, fraqueza muscular, diminuição da tolerância para os hidratos de carbono e balanço negativo do azoto podem aparecer em variadas combinações. Todas estas manifestações são reversíveis. Algumas podem ser evitadas ou suprimidas com estrogéneos, luteína ou androgéneos, consoante os casos.

Outro efeito secundário a ter em conta é a depressão funcional da supra-renal por acção directa sobre esta glândula e por inibição da actividade corticotrófica da hipófise. Daqui resultam as recaídas exacerbadas, quando se suprime a droga. É possível que um tratamento muito prolongado produza mesmo atrofia do córtex supra-renal.

A profilaxia das recaídas de supressão da droga tem-se tentado quer reduzindo a dose progressivamente nos últimos dias de tratamento, quer terminando este com um ou dois dias de corticotrofina hipofisária.

Nas nefropatias a Cortisona pode ocasionar retenção azotada e hidro-salina, bem como agravamento da proteinúria e da hematúria. Estas manifestações não são constantes, nem estão ainda bem estudadas as circunstâncias especiais que as condicionam em alguns casos.

Outro inconveniente da Cortisona, apontado mas não provado, é a sua suposta acção inibitória sobre as defesas do organismo contra a infecção. Recentes observações em doenças infecciosas parecem mostrar que, pelo contrário, a Cortisona é capaz de suprimir a hipersensibilidade sem afectar os mecanismos de resistência. Com efeito, em pneumonias de etiologia vária, verificou-se que a rápida remissão obtida não diminui nada a produção de anti-corpos reveláveis.

A astenia por depleção de potássio no decurso do tratamento pode exigir a administração deste elemento sob a forma de cloreto.

A Cortisona parece ser nociva para os processos que necessitam de cica-

Medicina Moderna

trização rápida com produção abundante de tecido fibroso (feridas, tuberculose pulmonar).

O efeito da Cortisona pode ser ainda prejudicial por mascarar a sintomatologia de doenças intercorrentes (doenças infecciosas, peritonites agudas, etc.) diminuindo os fenómenos de hipersensibilidade e de uma maneira geral os processos reactivos e as manifestações dolorosas.

Tem-se tentado evitar ou diminuir o aparecimento de efeitos secundários reduzindo as doses ao mínimo possível e fazendo tratamento intermitente.

ACÇÕES BIOLÓGICAS DA CORTISONA

Experimentalmente e na clínica, verificaram-se as seguintes acções da Cortisona, além dos efeitos terapêuticos e secundários atrás referidos e do efeito geral de manter em vida os animais adrenalectomizados e de lhes aumentar a resistência ao «stress» e a capacidade de trabalho muscular:

Sobre o metabolismo proteico — Diminui o anabolismo proteico, distraindo radicais amino-ácidos para a formação de ácido pirúvico e glicose.

Torna negativo o balanço do azote.

Metabolismo hidrocarbonado — Favorece a neoglucogénese pelo mecanismo indicado no parágrafo precedente.

Dificulta a utilização dos hidratos de carbono pelos tecidos. Crescem assim as disponibilidades de açúcar, o que por sua vez facilita a conversão deste em glicogénico, que se deposita mais abundantemente nos músculos e no fígado.

Baixa o limiar de excreção renal da glicose de modo que pode produzir glicosúria.

Consequentemente baixa a tolerância para os hidratos de carbono e aumenta a tolerância para a insulina.

Metabolismo das gorduras — Aumenta

a mobilização das gorduras e a sua utilização pelos tecidos (em substituição dos hidratos de carbono). Aumenta a absorção intestinal das gorduras. Aumenta a colesterinémia.

Metabolismo dos electrólitos — Exerce uma fraca acção de retenção de sódio e de cloro, com retenção de água. Esta acção inverte-se em presença de um excesso de desoxicorticosterona ou substâncias análogas e em outras circunstâncias mal esclarecidas.

Na clínica, particularmente no síndrome nefrótico, pode haver retenção de água e sal, pelo menos transitória, seguida em regra por excreção aumentada durante a administração da droga e por vezes também depois desta. Nos addisonianos com síndrome de hiperdosagem de desoxicorticosterona com retenção de sal e água, a Cortisona provoca aumento da diurese com eliminação de sódio e cloro.

Aumenta a excreção de potássio, fósforo e cálcio. Aumenta a reserva alcalina.

Metabolismo úrico — Aumenta a depuração renal do ácido úrico.

Sangue e órgãos hematopoiéticos — Aumenta o número de eritrócitos, com reticulocitose, e o título da hemoglobina, bem como o número de neutrófilos e plaquetas.

Diminui o número de linfócitos e eosinófilos.

Diminui o volume das formações linfóides, parecendo provocar lise das células de estirpe linfática.

Diminui a velocidade de sedimentação dos eritrócitos e o título do fibrinogénico e das globulinas do plasma.

Reacções das células e tecidos — Modifica a permeabilidade dos tecidos.

Impede ou faz regressar os exsudados inflamatórios e sobretudo o afluxo de fibroblastos aos focos inflamatórios.

Aumenta a proliferação dos macrófagos e diminui a dos fibroblastos.

Diminui ou impede as reacções de hipersensibilidade de tipo pólen e de

tipo tuberculínico. São contraditórios os dados relativos à acção da Cortisona sobre o fenómeno de ARTHUS e a anafilaxia. No entanto, de acordo com o que se conhece destes fenómenos, pode supor-se que se trata apenas de elevados graus de hipersensibilidade, para dominar os quais são insuficientes as doses de Cortisona empregadas nas experiências negativas.

Parece diminuir a produção e aumentar a destruição da histamina, mas não impede a reacção geral ou local à histamina injectada.

Inibe a acção citolítica da tuberculina «in vitro».

Não afecta a reacção de Prausnitz-Künster.

Estes dois últimos factos parecem demonstrar que a acção anti-alérgica da Cortisona não se exerce sobre os anti-corpos circulantes, mas sobre os próprios tecidos.

São contraditórios os dados experimentais relativos à acção da Cortisona sobre a formação de anti-corpos, no entanto, recentes observações clínicas, já citadas, indicam que a formação de anti-corpos não é alterada pela droga.

Enzimas — A Cortisona actua como inibidor do efeito da hialuronidase (embora não inative este fermento «in vitro»), e da produção ou libertação de outros fermentos, tais como o lisozima do intestino. Pelo contrário aumenta a secreção gástrica de pepsina, a excreção urinária de uropepsina, o conteúdo do fígado e do rim em arginase e dos tecidos em histaminase e a actividade péptica do soro. É provável que active a citocromo-oxidase, o citocromo C e as fosfatases alcalinas.

Parece que a Cortisona actua sobre a inactivação metabólica dos grupos sulfidrílicos, que, como se sabe, condicionam a actividade de muitos sistemas enzimáticos celulares.

Glândulas endócrinas — A Cortisona produz depressão funcional e atrofia do córtex supra-renal, atrofia do timo e

inibição da função corticotrófica da hipófise.

A eliminação de corticosteróides (esteróides redutores) é aumentada durante a administração de Cortisona, naturalmente devido à sobre-carga desta, descendo depois lentamente até níveis normais ou subnormais. A eliminação de 17-cetesteróides diminui durante o tratamento, mantendo-se baixa ainda bastantes dias depois de terminado este.

A função tiróideia é deprimida (inibição da actividade tireotrófica da hipófise?), mas aumenta a actividade periférica da hormona tiróideia.

Diminui a actividade anti-diurética devida à hormona post-hipofisária, seja por inibição da post-hipófise seja por destruição da anti-diuretina.

Aumenta a secreção de insulina. Recentes estudos parecem mostrar que a associação da insulina à Cortisona permite baixar muito a dose desta, mantendo os efeitos terapêuticos.

Deprime as funções gonadais, talvez por acção inibitória sobre a actividade gonadotrófica hipofisária.

Tensão arterial — A Cortisona produz uma ligeira depressão da tensão arterial nos hipertensos e uma marcada acção hipotensora nos doentes com superdosagem de desoxicorticosterona.

Sistema nervoso e músculos — A Cortisona corrige as alterações electroencefalográficas da doença de Addison e produz por sua vez outras alterações nos traçados. É possível que isto esteja relacionado com as perturbações psíquicas (depressão, ou euforia com tendência a hipomania) que surgem por vezes nos doentes tratados com Cortisona.

A Cortisona não mostrou qualquer efeito anestésico, ao contrário do que sucede com muitos outros esteróides; tem no entanto uma nítida acção analgésica.

As perturbações que origina na relação sódio-potássio podem acarretar fraqueza muscular e mesmo paralisia por

Medicina Moderna

alterações funcionais da placa neuromuscular.

As perturbações do metabolismo do azoto e dos hidratos de carbono já referidas bem como o aumento da creatinúria traduzem alterações da função muscular.

COMO ACTUA A CORTISONA?

Dada a enorme variedade de afecções, de etiologia e patogenia tão diversas, influenciadas pela Cortisona, não é de crer que a droga actue sobre todas elas da mesma maneira. Por outro lado, embora sejam múltiplas as suas acções fisiológicas, não podem atribuir-se a estas os efeitos curativos sobre doenças que parece não terem relação alguma com alterações das supra-renais.

SELYE pretende enquadrar a acção da Cortisona na sua teoria das Doenças da Adaptação. Para este autor haveria um desequilíbrio entre mineralo-corticóides (desoxicorticosterona e esteróides análogos com acção predominante sobre o metabolismo mineral) e glico-corticóides (Cortisona e esteróides análogos com acção predominante sobre o metabolismo hidrocarbonado), em favor dos primeiros, mercê do desvio de adaptação causador da doença. (Pondo de lado as doenças que chama primárias dos órgãos da adaptação, como por exemplo a doença de Addison).

O tratamento pela Cortisona tenderia a restabelecer o equilíbrio entre as duas hormonas e, portanto, o estado de normalidade, ou melhor, o estado de resistência adequado ao «stress» desencadeante do síndrome de adaptação.

Não parece fácil admitir que, por exemplo, os linfomas, a icterícia hemolítica e o síndrome nefrótico sejam igualmente doenças da adaptação e sobretudo que haja necessariamente em todas elas excesso relativo de mineralo-corticóides, aliás nem de longe sugerido por qualquer indício clínico ou laboratorial fidedigno.

Para procurarmos compreender o mecanismo de acção da Cortisona temos de tentar estabelecer relação entre o que se conhece dos efeitos biológicos da droga e o que se conhece da etiopatogenia das afecções que ela é capaz de influenciar.

Nas doenças endócrinas que atrás citámos a acção da droga é naturalmente a sua acção fisiológica: de substituição da hormona natural que falta, na insuficiência supra-renal primária ou secundária; de contra-regulação do nível da glicemia nas hipoglicemias espontâneas. Dos estudos feitos nestes dois últimos anos com Cortisona e adeno-corticotrofina tem-se concluído que é certamente o composto F, e não a Cortisona, a hormona glico-corticóide fisiologicamente mais importante mas, de qualquer maneira, uma e outra podem exercer os mesmos efeitos e por isso pode falar-se de terapêutica substitutiva.

Nas restantes afecções porém, é necessário procurar um mecanismo farmacológico, visto que todas as investigações feitas no sentido de verificar a existência de hipofunção da supra-renal foram sistematicamente negativos. Será esse mecanismo o mesmo ou diferente de umas para outras das afecções em questão? Será único ou múltiplo em cada uma delas? Algumas podem reunir-se em grupos, atendendo à sua provável patogénese comum, outras apresentam características que sugerem uma patogénese peculiar. Vejamos o que se sabe e o que se pensa acerca de umas e de outras.

Afecções seguramente alérgicas — Neste grupo que inclui, como se sabe, a asma, a febre dos fenos, a urticária, a conjuntivite vernal, etc., a acção terapêutica da Cortisona é particularmente brilhante. Ela consiste em impedir a reacção de hipersensibilidade própria da afecção. Por que mecanismo?

Já vimos que não existem provas seguras de que haja qualquer modificação nos anti-corpos circulantes. Pelo

Medicina Moderna

contrário a inibição da acção citolítica da tuberculina «in vitro», a ausência de efeito sobre a transmissão passiva da hiper-sensibilidade (prova de Prausnitz-Künster) e a verificação em doenças humanas de que a droga não interfere com a produção de anti-corpos circulantes reveláveis laboratorialmente, provam que a acção da Cortisona não se efectua sobre tais anti-corpos.

Não é de crer que a droga actue sobre a noxa privando esta do seu poder alergénico. Aliás seria fácil fazer a prova desta hipótese, por tentativa de neutralização do antigénico adicionando-lhe a droga em doses apropriadas e injectando a mistura longe do foco de reacção. Não vimos qualquer referência a trabalhos neste sentido.

O efeito da Cortisona exerce-se no local do foco de reacção, pelo menos em alguns casos, como o prova a eficácia do tratamento local nas afecções oculares.

É possível que se trate de uma neutralização dos produtos libertados pela reacção antigénico-anticorpos, tais como a histamina ou substância histaminóides, ou de uma diminuição da produção ou de um aumento da destruição desses produtos. Já vimos que a Cortisona aumenta o conteúdo de histaminase dos tecidos, que diminui a produção de histamina e que aumenta a sua destruição, embora não impeça os efeitos da histamina injectada.

É possível que modificações da permeabilidade dos tecidos impeçam o afluxo, ao foco de reacção, de células migrantes ou de alergenos.

É possível que as alterações apontadas sobre os sistemas enzimáticos, inibindo-os ou estimulando-os, constitua a base da acção da Cortisona.

E naturalmente muitas outras hipóteses se poderiam formular sobre os escassos dados objectivos que se possuem em relação à actividade bioquímica da Cortisona.

Isto significa apenas que o estudo do

medicamento está ainda no seu início e que requiere aturado trabalho de investigação.

Doenças do colagénico — Esta designação, devida a Klemperer, abrange um grupo de doenças (Lupus eritematoso disseminado, periartrite nodosa, dermatomiosite, febre reumática, artrite reumatóide, etc.) caracterizadas por alterações difusas do mesénquima e particularmente do colagénico (degenerescência fibrinóide), por alterações da permeabilidade dos endotélios (disória) e por reacções inflamatórias de aspecto histológico semelhante em todas elas. A etiologia destas doenças é desconhecida e a sua patogenia muito obscura e discutida. Últimamente têm sido consideradas por alguns autores afecções alérgicas. As provas aduzidas não são contudo suficientes para que este ponto de vista seja unânimemente aceite, nem tampouco estabelecem de maneira decisiva a homogeneidade do grupo.

Na maior parte das doenças deste grupo, o efeito da Cortisona é verdadeiramente espectacular, como vimos. No entanto, dada a falta de conhecimentos sobre os mecanismos etiopatogénicos, nada se tem avançado na compreensão dos mecanismos de acção da droga. Por sua vez, ao contrário do que se esperava, o estudo dos efeitos terapêuticos da Cortisona não trouxe por enquanto qualquer esclarecimento importante aos problemas etio-patogénicos destas doenças.

Como em relação às afecções alérgicas, podem sugerir-se múltiplas hipóteses (modificações da permeabilidade, acções sobre os sistemas enzimáticos, modificações de estrutura química e físico-química da substância fundamental, etc.), mas nada mais se conhece de certeza além da incontestável acção anti-flogística da droga.

É provável que intervenha o efeito inibidor da droga sobre a hialuronidase.

Gota — Hoje muitos autores consideram também a gota como doença

Medicina Moderna

Acerca do substracto bioquímico destas acções terapêuticas averiguadas, nada se conhece por agora.

PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Que pode esperar-se da Cortisona no terreno terapêutico?

Já tivemos ocasião de dizer noutro lugar que a Cortisona, a avaliar pelo que se conhece actualmente do seu modo de acção, não pode constituir medicação única e definitiva para curar qualquer doença. Vejamos porquê.

Nos estados de insuficiência supra-renal a Cortisona tem de ser usada permanentemente (como todos os medicamentos de substituição) e na maioria das vezes associada à desoxicorticosterona. E se, como nos tem mostrado a nossa experiência pessoal, a desoxicorticosterona basta em muitos casos para manter um Addisoniano em estado de compensação perfeitamente satisfatório, só raras vezes se consegue esse objectivo com a Cortisona empregada isoladamente.

Nos casos de hipoglicemia espontânea a Cortisona actua compensando o defeito metabólico existente, mas é óbvio que não pode suprimi-lo definitivamente.

Nas doenças alérgicas atenua ou impede a reacção de hipersensibilidade, mas não faz desaparecer a mesma hipersensibilidade.

Na artrite reumatóide e doenças afins suprime ou atenua os fenómenos inflamatórios e outras manifestações mórbidas, mas não afecta a causa da doença como se verifica pela inevitabilidade das recaídas.

Nas doenças do tipo das leucemias e neoplasias, produz remissões comparáveis às dos raios X, das mostardas ni-

trogenadas, etc., mas não evita a evolução fatal da doença.

Em suma, a Cortisonaterapia nem é etiológica nem modifica de uma maneira definitiva os mecanismos fisiopatológicos presentes nas doenças em que actua, por isso não pode constituir tratamento único e definitivo.

Isto não impede que o tratamento pela Cortisona seja de fundamental utilidade em várias situações, quer evitando os efeitos deletérios imediatos de certas reacções patológicas, quer evitando a constituição de graves lesões irreversíveis. Pode salvar a vida de um doente em crise Addisoniana; pode evitar a cegueira na oftalmia simpática e na uveíte hipertensiva e a constituição de sinéquias nas irites agudas; pode impedir o colapso circulatório em pneumonias e provavelmente noutras doenças infecciosas agudas, suprimindo prontamente os sintomas gerais destas doenças; pode talvez impedir a constituição de lesões cardíacas irreversíveis quando empregada nas fases iniciais da doença reumática; pode permitir o emprego mais seguro de outros tratamentos durante a acalmia que produz na artrite reumatóide, etc., etc. Em doenças agudas auto-limitadas a Cortisona pode suprimir total ou parcialmente os sintomas até que se efectua a cura do processo. Nestes casos representa, no dizer de HENCH, uma cota de amianto sob a protecção da qual o paciente pode resistir à prova de fogo da doença e esperar, em segurança, que esta se extinga.

Pode dizer-se que a Cortisona, sem ser uma panacea, é já uma droga de extraordinário valor, quando empregada criteriosamente, e que oferece ainda grandes possibilidades de mais vasta aplicação.

BIBLIOGRAFIA

- ADLERSBERG — J. A. M. A., 144-909, 11 Nov., 1950.
- ATERMAN — Lancet, 259-517, 11 Nov., 1950.
- BAEHR e SOFFER — Bull. New York Ac. Mec. (ref. in American Practitioner, 1-883, Ag., 1950).
- BLAKE — Am. J. Ophthalmology, 33-1231, 1950.
- CARLISLE — Brit. Med. J., 32-590, 9 Set., 1950.
- COPEMAN, BISHOP e outros — Brit. Med. J., 32-849, 14 Out., 1950.
- CORIELL e outros — J. A. M. A., 142-1279, Abril, 1950.
- COSTE e outros — Presse Medicale, 58-1337, Nov., 1950.
- CRASSWELLER e outros — Brit. Med. J., 32-977, 28 Out., 1950.
- DUCOMMUN e MACH — Semaine Hôp. Paris, 65-3170, 2 Out., 1950.
- FREIBERG e outros — Science, 112-429, 13 Out., 1950.
- FINKLEIN e COWER — Am. Practitioner, 1-1161, Nov., 1950.
- HARDY — Am. J. Med. Sc., 220-290, Março, 1950.
- HART e REES — Lancet, 259-391, 23 Set., 1950.
- HENCH e colab. — Proceed. Staff Meet. Mayo Cl., 24-167, 181 e 277, 1949.
- HENCH e colab. — Proceed. Staff Meet. Mayo Cl., 25-474 e seg., 1950 (Symposium).
- HENCH e colab. — Arch. Int. Med. 85-199, Fev., 1950.
- HENCH e colab. — Proceed. Royal Soc. Med., 43, n.º 10, Out., 1950.
- HENDERSON e outros — J. Cl. Endocrinology, 10-800, Out., 1950.
- HUSSAR — Am. Practitioner, 1-798, Ag., 1950.
- IRIARTE PEIXOTO — Terapêutica das doenças Endócrinas, Edit. Luso-Espanhola, Lisboa-Barcelona, 1946.
- J. A. M. A. — Editorial, 142-340, Fev., 1950.
- KASS, INGBAR e FINLAND — Ann. Int. Med., 33-1081, Nov., 1950.
- KAUFMAN — Am. Practitioner, 1-602, Junho, 1950.
- KENDALL — Proceed. Staff Meet. Mayo Cl., 24-298, Maio, 1950.
- KENDALL — Ann. Int. Med., 33-787, Out., 1950.
- LAQUEUR — Science, 102-429.
- MACH — J. Suisse Méd., 80-691, 8 Julho, 1950.
- MCNEE — Brit. Med. J., 32-113, Jan., 1950.
- MEIKLEJOHN — Lancet, 259-154, 22 Julho, 1950.
- MOUTINHO, H. e PINTO BASTO, L. — Comunicação à Soc. Ciências Med., 12 Dez., 1950.
- PICKERING — Lancet, 259-81, 15 Julho, 1950.
- PINTO BASTO, L. e CELESTINO DA COSTA, J. — Amatus Lusitanus, 6, n.ºs 7, 8 e 9, 1947.
- SELYE — J. Cl. Endocrinology, 6-117, 1946.
- SELYE — Brit. Med. J., 32-1362, Julho, 1950.
- SELYE — Brit. Med. J., 32-1383, Julho, 1950.
- SELYE — Textbook of Endocrinology, 2.ª Ed. Acta, Montréal, 1949.
- SELYE — Stress. Ed. Acta, Montréal, 1950.
- SHICK e outros — Proceed. Staff Meet. Mayo Cl., 25-135, Março, 1950.
- SHICK e outros — Proceed. Staff Meet. Mayo Cl., 25-492, 1950.
- SMITH — J. A. M. A., 143, Julho, 1950.
- SOFFER — Diseases of the adrenals, Ed. Lea & Febiger, Filadélfia, 1946.
- SOFFER e colab. — Arch. Int. Med., 86-558, Out., 1950.
- SOMMERVILLE — Brit. Med. J., 32-860, 14 Out., 1950.
- SPAIN — Science, 112-335, 22, Set., 1950.
- SPIES e outros — Lancet, 259-241, Ag., 1950.
- SPRAGUE, HENCH, KENDALL e outros — Arch. Int. Med., 85-545, Abril, 1950.
- STEFFENSON — Am. J., Ophthalmology, 33-1033, 1950.
- STONE e outros — Lancet, 259-555, 18 Nov., 1950.
- TAYLOR, AYER e MORRIS JR. — J. A. M. A., 144-1058, Nov., 1950.
- THORN e colab. — New Engl. J. M., 241-529, Out., 1949.
- THORN e colab. — New Engl. J. M., 242-783, 824 e 865, 1950.
- THORN e colab. — Arch. Int. Med., 86-319, Set., 1950.
- WILKINS — Schweiz. Med. Woch., 80-766, 22 Julho, 1950.
- WOODS — Am. J. Ophthalmology, 33-1325, 1950.