

LUDGERO PINTO BASTO

PREGNENOLONA

SUA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA, ESPECIALMENTE NAS AFECÇÕES REUMÁTICAS

SEPARATA DA REVISTA «MEDI-
CINA MODERNA», N.º 2, SEGUNDO
TRIMESTRE DE 1951, PUBLICADA
PELOS SERVIÇOS DE INFORMAÇÃO
E INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA DO
INSTITUTO LUSO-FÁRMACO

LISBOA

1 9 5 1

PREGNENOLONA

SUA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA, ESPECIALMENTE NAS AFECÇÕES REUMÁTICA

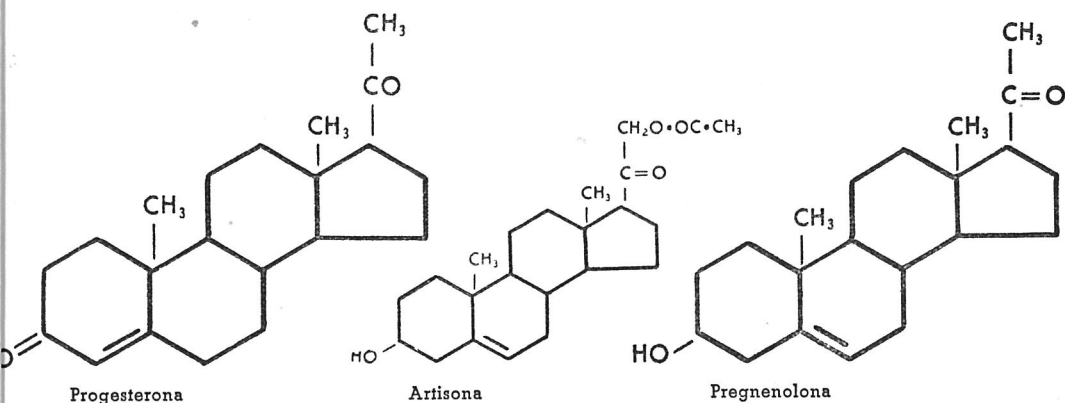
por LUDGERO PINTO BASTO

A pregnenolona ou Δ_5 -pregnenolona-3 β -ol-20-ona foi preparada sinteticamente a partir do estigmasterol, em 1934, por Butenandt, que pôs já então em relevo o seu parentesco com a hormona do corpo lúteo. Cerca de 9 anos mais tarde, Ruzicka isolou-a do testículo do porco, de onde tem sido ulteriormente extraída por vários autores em quantidades mínimas. Até hoje não conseguiu en-

contrar-se em qualquer produto do organismo humano.

A sua preparação industrial faz-se actualmente a partir de materiais de origem animal (colesterol) e vegetal (Dioscorea).

O acetoxi-pregnenolona (artisona) ou Δ_5 -pregnenolona-3 β , 21 diol-20-ona 21 monoacetato tem também sido experimentada no laboratório e na clínica revelando propriedades muito semelhantes às da pregnenolona.



Apesar da semelhança da sua estrutura com a da progesterona, a pregnenolona não apresenta, como veremos, qualquer predomínio das suas propriedades progestínicas sobre outras propriedades hormonais comuns a cada um dos restantes grupos de esteróides.

A utilização terapêutica da pregnenolona foi tentada por vários autores em afecções endócrinas (Tyler, Payne e Kirsch, 1943), nos estados

de fadiga (Hoagland, 1944), no reumatismo (Lansbury, 1946), etc. Os seus efeitos biológicos têm sido estudados em animais de experiência por Butenandt, Mühlbock, Selye e muitos outros investigadores.

Últimamente, em consequência dos êxitos obtidos com a cortisona por Hench e colaboradores, a pregnenolona, como vários outros esteróides, foi de novo ensaiada num certo número de afecções reumáticas, em especial a artrite reumatóide.

ACÇÕES BIOLÓGICAS

A investigação experimental mostrou que a pregnenolona exerce acções hormonais de tipo androgénico, estrogénico, progestínico e corticóide. Estas acções hormonais da droga são contudo suficientemente débeis para que só se observem em determinadas condições experimentais e com doses muito elevadas.

Actividade androgénica — No rato hipofisectomizado, a pregnenolona impede a atrofia dos testículos e mantém a espermatogénese, do mesmo modo que a testosterona. Não exerce porém qualquer acção sobre os testículos já atrofiados, ao contrário do que sucede com a testosterona, segundo Mason. Esta diferença de acção entre os dois esteróides deve ser apenas uma diferença quantitativa, visto que outros autores (Gasche e Schuler) negam também qualquer efeito da testosterona sobre o testículo atrofico. Contraria, em muito menor grau que a testosterona, o efeito inibitório dos estrogéneos sobre a espermatogénese.

Actividade estrogénica — Na rata castrada, aumenta o peso do útero e mantém a cornificação vaginal.

Actividade progestínica — Como a progesterona, mas em menor grau, mantém a actividade da «glândula metrial» (estrutura residual constituída em consequência de um decíduoma produzido artificialmente), aumenta as glândulas prepuciais, hipertrofia a próstata do animal jovem, estimula o desenvolvimento do sistema lóbulo-alveolar da mama.

Actividade corticóide — Em grandes doses, a pregnenolona é capaz de manter em vida o animal suprarrenalectomizado. Parece não exercer efeito apreciável sobre o metabolismo dos hidrocarbonatos. A sua acção sobre o metabolismo mineral e pro-

teico está mal esclarecida, apesar das investigações feitas.

Outras acções hormonais — Foi descrita também uma acção lactogénea da pregnenolona, semelhante à da prolactina, e uma acção inibitória sobre a produção do fibroma uterino na cobaia. A acção da droga sobre a secreção hipofisária não está esclarecida, nem mesmo pode afirmar-se que exista, apesar dos estudos experimentais feitos nesse sentido.

Outras acções farmacológicas — Não pode falar-se com propriedade de acções fisiológicas da pregnenolona, uma vez que se ignora mesmo se este esteróide existe como tal na economia. As acções hormonais atrás referidas são fisiológicas no sentido de semelhantes às acções normalmente exercidas por produtos fisiológicos. Aliás, mesmo no que respeita a produtos fisiológicos, é difícil demarcar os limites entre a sua acção fisiológica e a sua acção farmacológica e muito menos, como querem alguns autores, em relação aos esteróides e de um modo geral às hormonas, demarcar os limites entre a sua acção hormonal e não hormonal. A regulação do equilíbrio hidro-salino, por exemplo, não pode deixar de considerar-se como acção hormonal dos mineralo-corticoides; não se compreende por que a mesma regulação haja de considerar-se uma acção não hormonal dos outros esteróides.

A **acção anticonvulsivante** da pregnenolona, comparada com a dos restantes esteróides biologicamente activos, é insignificante, praticamente nula.

A sua **acção anestésica** é também mínima, comparada à dos outros esteróides.

Alguns autores (Selye e colab.), assinalam uma **acção renotrófica** da pregnenolona semelhante à da testosterona, em determinadas condições

experimentais; porém, outros autores (Kockakian), em outras condições experimentais, referem uma acção oposta.

De importância farmacológica capital parece ser a **acção sobre a permeabilidade das membranas** exercida pela pregnenolona.

Este asteróide, do mesmo modo que a cortisona e outros glicocorticóides mas em maior grau, diminui a permeabilidade das membranas sinoviais, do cristalino e da bexiga; a desoxicorticosterona e a hialuronidase aumentam a permeabilidade das mesmas membranas. Os efeitos antagónicos destes dois grupos de substâncias foram verificados experimentalmente, estabelecendo-se «grosso modo» uma relação quantitativa entre eles mediante a qual pode obter-se um efeito hiper ou hipopermeabilizante, fazendo actuar simultaneamente ou sucessivamente substâncias de um e de outro grupo.

TOXICIDADE. ACÇÕES SECUNDÁRIAS

A pregnenolona não mostrou qualquer acção tóxica, mesmo em altas doses, quer nos animais de laboratório quer na clínica. O caso, aliás único, de erupção cutânea eritematosa, referido por Tyler, Payne e Kirsch, parece ser de natureza alérgica. Reacções urticariformes com edemas das mãos e dos lábios foram também referidas em dois doentes alérgicos por Cohen. Não são de temer quaisquer alterações endócrinas funcionais induzidas pela droga, dado que a sua actividade hormonal, aliás muito débil, só foi posta em evidência em condições experimentais particulares. Funções endócrinas tão lábeis como as da regulação do ciclo menstrual não sofreram a mínima alteração em

nenhuma das mulheres tratadas com pregnenolona, mesmo nas mais elevadas doses. Poliúria, sensação de distensão dos seios e eructações foram referidas em raros doentes. Com doses superiores a 600 mg. diários, a droga produziu cefaleias em dois doentes, entre todos os referidos na literatura que consultámos. Em injeccção intramuscular pode produzir reacção local, que consiste em tumefacção, endurecimento, rubor e dor na região injectada. Foram referidos também alguns casos de abcesso da nádega, que naturalmente, em parte, podem ter resultado de defeituosos cuidados de assépsia. No entanto, alguns abscessos estéreis resultaram, sem dúvida, da persistência de cristais de pregnenolona, difficilmente absorvíveis, no local da injeccção.

Nos poucos casos de artrite reumatóide (4) em que nós próprios estamos ensaiando a droga, verificámos sistematicamente uma exacerbação transitória das dores articulares nos primeiros dias de tratamento.

RESULTADOS CLÍNICOS

Na artrite reumatóide — Desde que Lansbury aconselhou o uso da pregnenolona (1946) no tratamento da artrite reumatóide e publicou os primeiros três casos com resultados favoráveis (1947), vários clínicos ensaiaram a droga. Porém, a maior parte dos trabalhos sistematizados sobre este assunto são posteriores a Abril de 1949, data da comunicação de Hench acerca dos efeitos da cortisona, que marca o início das tentativas terapêuticas em larga escala com esteróides de acção hormonal.

A impressão geral que se colhe passando em revista a já numerosa literatura acerca da acção terapêutica da pregnenolona e acetoxi-pregnenolona sobre a artrite reumatóide é a

de que a droga exerce efeitos benéficos numa percentagem apreciável de casos. O grau de melhoria é muito variável de doente para doente, indo desde a remissão completa dos sintomas e desaparecimento da maior parte das alterações objectivas, funcionais e orgânicas das articulações, até um ligeiro alívio das dores que dificilmente se distingue dos efeitos sugestivos que se obtêm nestes doentes crónicos com qualquer medicação nova. Nestas condições, para se fazer um juízo de valor da droga não resta senão o critério estatístico. Por isso, apontamos a seguir os resultados consignados nos trabalhos que nos pareceram mais importantes e fidedignos, quer pela abundância de casuística quer pelo rigor de observação e crítica que revelam.

De todos os trabalhos clínicos de que tomámos conhecimento, só três apresentam resultados inteiramente negativos: o de Copeman, Bishop, Savage e Dodds (8 casos); o de Poley e Mason (1 caso) e o de Margolis e Caplan (5 casos, tratados com artisona). O de Guest, Kameron, Cecil e Berson, embora francamente desfavorável (17 insucessos em 19 casos), aponta dois casos de espondilite reumatóide nitidamente melhorados. O de Stock e McClure, apesar de estes autores concluírem que não lhes parece que a pregnenolona venha a ser largamente aplicável no tratamento da artrite reumatóide, pelo menos nas doses por eles empregadas (300 mgrs. diários inicialmente, seguidos de 200 mgrs. diários, por via intramuscular, durante cerca de três semanas), regista três casos favoravelmente influenciados, em 10 tratados. Num destes casos, pelo menos, as melhoras observadas não podem deixar de ser atribuídas ao tratamento, mesmo dentro do critério rigorosamente crítico dos Autores.

Também é inteiramente negativo o trabalho experimental de Coutu com artisona.

Nos restantes trabalhos, a média de casos melhorados, em maior ou menor grau, vai acima de 50% dos tratados:

Davis (1949) — De 17 casos tratados, cinco obtiveram melhoras acentuadas; nove, melhoras moderadas e três ficaram no mesmo estado.

Cohen, Goldman, Dubbs e McBride (1949-1950) — De 20 casos, melhoras acentuadas em 12, alguns dos quais com remissões espectaculares; ligeiras melhoras em três.

Warter (1949) — De vinte e um casos, melhoras acentuadas em oito, moderadas em quatro e ligeiras em outros quatro. Os restantes cinco casos não obtiveram qualquer benefício do tratamento.

Ishmael, Hellbaum, Kuhn e Duffy (1949) — 123 doentes tratados com a pregnenolona só, ou combinada com estrogéneos e androgéneos. «Cerca de metade dos doentes tratados com pregnenolona responderam de uma maneira completamente satisfatória».

Robles Gil e Gomez Mont (1949) — De 30 doentes, 22 obtiveram melhoras.

Davison, Koets, Snow e Gabrielson (1950) — 30 casos, dos quais 14 de artrite reumatóide. Só a primeira série de 12 casos é descrita em pormenor. Destes, 7 são de artrite reumatóide, em todos os quais se observaram melhoras subjectivas ou objectivas, em grau variável.

Freeman, Pincus, Johnson, Bachrach, McCabe e Mac Gilping (1950) — De 30 doentes, 15 melhoraram notavelmente, 11 moderadamente e só 4 não obtiveram qualquer alívio.

Ballabio e Sala (1950) — De 4 doentes, tratados com Artisona, 1 obteve boa remissão, 2, remissão discreta e 1 não melhorou.

Strazza (1950) — Em 22 doentes tratados, 16 obtiveram excelentes resultados e 4 melhoraram notavelmente.

Mc Gavack (1950) — 60% de bons resultados. Não encontramos referência ao número de casos.

Freeman, Pincus, Bachrach, Johnson, McCabe e Mac Gilping (1950) — Em 64 doentes, 24 obtiveram notáveis melhoras, 26 melhoraram ligeiramente e 14 não obtiveram qualquer resultado.

Mais recentemente (Março, 1951), Dordick, Alexander e Kissin apresentam resultados menos alentadores. De 25 dos seus doentes, só 2 obtiveram melhoras nítidas, 4 melhoras discutíveis e os restantes 19 não colheram qualquer benefício do tratamento.

Os resultados, mesmo à parte os dados numéricos, são bastante diferentes nas diversas séries referidas e, dentro de cada uma delas, de doente para doente. Enquanto em alguns casos as melhoras se limitam a um maior ou menor alívio das dores articulares, em outros os fenómenos dolorosos chegam a desaparecer por completo, melhora o apetite e o estado de nutrição, os doentes sentem um bem estar que há muito desconheciam, os sinais inflamatórios desaparecem ou atenuam-se e as articulações readquirem, em maior ou menor grau, a sua capacidade funcional. Os autores que se referem ao efeito da droga sobre a série vermelha assinalam normalização de hemoglobina nos casos em que havia anemia.

Também são divergentes os resultados quanto à duração da remissão depois de suspenso o tratamento. Em alguns casos a recaída é quase imediata, como sucede com a cortisona; em outros chegam mesmo a surgir recaídas no decurso do tratamento; em alguns, contudo, a re-

missão mantém-se por semanas ou meses.

Enquanto alguns autores (Davis, Guest e colab., etc.) não notaram qualquer efeito da droga sobre a velocidade de sedimentação, outros (Davison e colab.) referem que não há relação regular entre o efeito terapêutico e a velocidade de sedimentação, baixando esta, quando baixa, muito depois da remissão clínica, e outros ainda (Freeman, Pincus e colab.) notaram que a velocidade de sedimentação se normaliza numa alta percentagem nos casos que respondem bem ao tratamento e tende a manter-se alta nos casos refractários.

Não se notaram alterações da tensão arterial durante o tratamento. O nível de glicemia também não foi afectado pela pregnenolona mesmo nos doentes diabéticos. De uma maneira geral, não se notou efeito da droga sobre o nível de eosinófilos no sangue. Freeman e Pincus, no entanto, referem diminuição dos eosinófilos numa percentagem apreciável dos casos que respondem bem ao tratamento.

Para a impressionante variabilidade de resultados que se nota ao rever os trabalhos dos diferentes autores, não se encontrou ainda explicação cabal. É certo que alguns insucessos podem atribuir-se a insuficiência da dose, mas muitos dos casos refractários receberam doses superiores às de outros que responderam bem.

Freeman, Pincus e colab. pretendem ter encontrado na sua série de casos uma certa relação entre a eficácia terapêutica da droga, por um lado, e o grau de evolução da doença, o grau de incapacidade funcional e a idade dos doentes, por outro lado. Haveria tanto mais probabilidades de cura ou remissão quanto menos avançada estivesse a doença, quanto

menor fosse o grau de incapacidade e quanto mais jovens fossem os doentes. O tempo de duração da doença não lhes parece influenciar de maneira apreciável os resultados.

Julgamos que a casuística destes autores não é suficientemente numerosa para que se possam tirar com segurança semelhantes conclusões.

Quanto à duração dos resultados depois de terminado o tratamento parece poder depreender-se da experiência clínica, de uma maneira geral, que as remissões são tanto mais duradouras quanto mais prolongada tiver sido a administração da droga.

Em outras formas de reumatismo crónico

O primeiro trabalho de Davison e Koets (1949) incidiu sobre 5 casos de espondilartrite anquilosante, nos quais observaram efeitos benéficos do tratamento pela pregnenolona.

Subsequentemente vários dos autores citados têm obtido uma percentagem apreciável de bons resultados em casos de espondilartrite.

Do mesmo modo se tem obtido uma boa percentagem de resultados favoráveis em artrites crónicas não identificáveis com a artrite reumatóide.

Longhi (1951) assinala 80% de remissões duradouras em 25 casos de artrose deformante.

No reumatismo articular agudo

Bastonie, Franken e Callebaut referem muito bons resultados em dois casos de reumatismo articular agudo. Seifter, Warter e Fitch obtiveram remissões prontas em surtos agudos sobrevindos em 7 doentes de reumatismo crónico. Kearns tratou com êxito, em 5 doentes, um síndrome reumático relacionado com prostatite.

Aumento da capacidade de trabalho e a resistência à fadiga

Hoagland e Pincus e Hoagland verificaram que a pregnenolona administrada a trabalhadores e a desportistas lhes aumentava a capacidade de trabalho e a resistência à fadiga. Estas conclusões não foram confirmadas por Forbes, Graham-Bryce e Bullen, que retomaram os trabalhos de Pincus e Hoagland.

Hadorn afirma que a pregnenolona reduz a adinamia dos Addisonianos.

Perturbações da espermatogénese

Fundamentados nos trabalhos experimentais atrás citados, sobre a acção espermatogénica da pregnenolona, Tyler, Payne e Kirsch experimentaram a droga no tratamento da esterilidade masculina. Embora tivessem observado efeitos favoráveis sobre a oligospermia, a insuficiência de motilidade e a percentagem de formas patológicas dos espermatozóides, não consideraram esses efeitos de grande utilidade clínica.

Virilismo — Koets verificou diminuição da excreção de 17-cestosteróis por efeito do tratamento com pregnenolona em casos de virilismo na mulher.

Não encontrámos referência aos resultados deste autor quanto à evolução do síndrome clínico sob o tratamento.

MECANISMO DE ACÇÃO

Dada a verificação de Hoagland e a de Hoagland e Pincus de que a pregnenolona diminuía a excreção urinária de 17-cestosteróis, aumentada nos estados de fadiga e de «stress», Davison e Koets experimentaram a droga na espondilartrite anquilosante, na qual também

tinham observado um aumento da excreção dos mesmos 17-cestosteróis. Também nesta afecção baixaram os 17-cestosteróis na urina por acção da pregnenolona. Foi sugerido que a droga actuaria «poupando» a actividade da suprarrenal, que tende a ser exagerada nestas situações. Esta explicação parece-nos meramente verbalista e, de qualquer maneira, não é válida para os casos de artrite reumatóide, nos quais não há alterações apreciáveis dos 17-cestosteróis urinários. Por outro lado, Freeman, Pincus e colab. verificaram que, durante o tratamento com a pregnenolona, os 17-cestosteróis urinários, longe de diminuírem, aumentavam de uma maneira geral nos seus doentes de artrite reumatóide.

Não parece sustentável a hipótese de que a pregnenolona se transforme no organismo em produtos semelhantes à cortisona, já que os seus efeitos terapêuticos e secundários são muito diferentes dos desta hormona. Aliás nada ou pouco se conhece sobre o metabolismo da pregnenolona. No entanto, o facto de a pregnenolona ser incapaz de impedir, quando injectada directamente no testículo, a acção hipotrófica do estradiol sobre o tecido espermatogénico, ao passo que a impede ou retarda quando administrada «per os» ou injectada por via intramuscular, parece indicar que a acção protectora sobre a função espermatogénica, pelo menos, não é exercida pela própria pregnenolona mas por substâncias formadas a partir dela no metabolismo orgânico.

Outra explicação sugerida foi a de que a pregnenolona ou os seus metabolitos actuariam por competição com produtos semelhantes à desoxicorticosterona, a cujo excesso se atribui papel patogénico tanto nos estados de fadiga e «stress» como nas afecções reumáticas.

A explicação mais plausível para o efeito anti-reumático da pregnenolona é certamente a que se baseia na sua acção sobre a permeabilidade das membranas. Efectivamente, nas afecções reumáticas está aumentada a permeabilidade das sinoviais articulares. Está demonstrado que a pregnenolona (como os glicocorticóides) diminui a permeabilidade normal das sinoviais e a permeabilidade das mesmas membranas depois de ter sido aumentada pela hialuronidase ou pela desoxicorticosterona. Quer os fenómenos inflamatórios reumáticos sejam devidos a esta hormona ou àquele enzima, a pregnenolona poderia actuar pelo seu reconhecido efeito antagónico a qualquer destes produtos.

MODO DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA

Os primeiros ensaios terapêuticos foram feitos com suspensões aquosas de cristais de pregnenolona ou solutos oleosos de pregnenolona ou acetato de pregnenolona por via intramuscular.

O uso de suspensões de cristais tem sido abandonado quer pelas dificuldades técnicas da injeção, quer por a droga ser menos activa, segundo alguns autores, sob esta forma do que em soluto oleoso, quer ainda por os cristais serem de difícil absorção e provocarem, pela sua prolongada persistência no sítio da injeção, irritação local que pode ir até à formação de abscessos assépticos. Como a pregnenolona é insolúvel em meios aquosos, não é de admirar que a sua absorção nos tecidos seja realmente lenta e difícil, sobretudo quando injectada sob a forma de cristais.

Verificado que a pregnenolona se absorve por via digestiva e que é

activa por esta via, tem sido abandonada progressivamente a via intramuscular, mesmo sob a forma de solutos oleosos. Os inconvenientes da pregnenolona por esta última via foram atrás apontados a propósito das suas acções secundárias.

A via de escolha parece ser a digestiva (Freeman, Pincus, e colab.).

As doses apropriadas para o tratamento das afecções reumáticas ainda não estão perfeitamente estabelecidas e devem ser adaptadas a cada caso individual.

Nos tratamentos por via intramuscular usaram-se doses de 50 a 300 mgs., de início diariamente, depois em dias alternados ou mesmo duas vezes por semana, durante 3 a 8 semanas ou mais.

Nos tratamentos por via oral, as doses iniciais usadas são de 300 a 600 mgs. diários, parecendo que a dose diária de 500 mgs. é a que se adapta melhor à maioria dos doentes. A dose de manutenção, depois de conseguida a remissão, é um pouco menor (200 a 500 mgs.) e muito variável segundo os casos individuais.

Alguns autores preferem reforçar nos primeiros dias o tratamento, associando a via intramuscular à via oral.

Nos casos crónicos, o tratamento parece dever manter-se indefinidamente, de um modo intermitente, visto que as remissões, mais ou menos prolongadas, são sempre temporárias.

A duração de cada período de tratamento parece dever ser de algumas semanas. Não são de esperar remissões duradouras com períodos de tratamento inferiores a 8 semanas, segundo Freeman, Pincus e colab.

Os intervalos de período a período serão naturalmente regulados pela duração das remissões.

CONCLUSÕES

Não merece interesse o uso da pregnenolona no tratamento da **esterilidade masculina**. Os resultados obtidos são muito duvidosos e de qualquer maneira muito inferiores aos que proporciona o tratamento pela testosterona ou pelas gonadotrofinas.

Também não são ainda seguros os efeitos sobre a **resistência à fadiga e ao «stress»** e sobre a **capacidade de trabalho**, referidos inicialmente por Hoagland e Pincus. Este assunto continua em estudo e não pode por agora fazer-se um juízo sequer aproximado das possibilidades da droga neste campo.

Quando ao tratamento das **afecções reumáticas**, a experiência clínica, já abundante, particularmente em relação à artrite reumatóide, mostra que a pregnenolona pode ser de real utilidade. É indiscutível que a droga produziu franca remissão em vários casos de reumatismo crónico, contra o qual não dispomos ainda senão de muito escassos recursos.

É certo que os efeitos benéficos da pregnenolona sobre as afecções reumáticas são menos constantes e menos acentuados do que os da cortisona. Mas aquela droga tem sobre esta a enorme vantagem de não desenvolver acções secundárias de considerar, o que permite utilizá-la sem receios em diabéticos, em hipertensos, em cardíacos, em renais, etc.

Também não altera, como vimos, as funções genésicas, que são profundamente afectadas pelo uso prolongado da cortisona.

De uma maneira geral, pode concluir-se da literatura que revimos que as remissões obtidas pela pregnenolona são mais duradouras que as obtidas pela cortisona.

Em relação a esta última, representam ainda vantagens da pregnen-

nolona o seu menor custo e a sua maior abundância.

É claro que estas vantagens não bastam para dar à pregnenolona um lugar proeminente entre os meios terapêuticos como o que a cortisona conquistou, mas estabelecem sem dúvida indicações bastante precisas

para que não possam ignorá-las os médicos incumbidos da espinhosa tarefa de tratar os doentes de reumatismo crônico, e justificam o seu emprego pelo menos naqueles casos em que sabemos serem inoperantes ou inaplicáveis os outros recursos de que actualmente dispomos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ballabio e Sala — L'impiego del 21-Acetossipregnenolona (Artisone) solo ed associato a Vitamina C nel trattamento delle artropatie — Atti della Società Lombarda di Scienze Medico-Biologiche. Sessão de 17 de Março de 1950.
- 2) Bastenie, Franken e Callbaut — Effets du pregnenolone sur l'arthrite rhumatoïde et R. A. A. Brux. méd. 30, 1945-1950.
- 3) Butenandt e colab. — Vários trabalhos citados em 10 e 18.
- 4) Cohen — Citado em 18.
- 4-A) Cohen e colab. — Citado em 14.
- 5) Copeman, Bishop, Savage e Dodds — Cortisone and other steroids in rh. arthr. — British Med. J. XXXII, 849 — Outubro 1950.
- 6) Coutu — Action du 21 — acétoxy — pregnenolone (Artisone) comparée a celle de l'acétate de désoxicorticostérone et du composé E de Kendall — Presse Médicale 58, 781 — 5 de Julho de 1950.
- 7) Davis — Citado em 18.
- 8) Davison e Koets — Citado em 18.
- 9) Davison, Koets e Kuzell — Excretion of 17 — Ketosteroids in ankylosing Spon. and in rh. arthr. — J. Cl. Endocr. 7, 201 — 1947.
- 10) Davison, Koets, Snow e Gabrielson — Effects of Δ_5 Pregnenolone in rh. arthr. — Arch. Int. Med. 85, 365 — 1950.
- 11) Dordick, Ehrlich, Alexander e Kissin — Pregnenolone in rh. arthr. — The New England J. Med. 244, 324 — 1951.
- 12) Forbes, Graham — Bryce e Bullen — Citado em 18.
- 13) Freeman, Piscus, Johnson e Bachrach, Mc Cabe e Mac Gilgin — Therapeutic efficacy of Δ_5 Pregnenolone in rh. arthr. — J. A. M. A. 142; 1124 — 1950.
- 14) Freeman, Pincus, Bachrach, Johnson, Mc Cabe e Mac Gilgin — Oral steroid medication in rh. arthr. — J. Cl. Endocr. 10, 1523 — 1950.
- 15) Golche e Schuler — Zur Wirkung von Pregnenolone und Testeronpropionat auf Rattenorgane — Helvet, physiol. Acta 4, 11.
- 16) Guest, Kamerer, Cecil e Berson — Epinephrine, Pregnenolone and Testosterone in treat. of rh. arthr. — J. A. M. A. — 143, 338 — 1950.
- 17) Hadorn — Klinische Demonstrationen — Praxis 37, 102 — 1948.
- 18) Henderson, Weinberg e Wright — Pregnenolone. (An endocrine review) J. Cl. Endocr. 10, 455 — 1950.
- 19) Hoagland — Adventures in biological engineering — Science 100, 63 — 1944.
- 20) Holland — Tratamiento de las artritis con Pregnenolone — El Farmaceutico 26, n.º 7.
- 21) Ishmael, Hellbaum, Kuhn e Duffy — Citados em 11 e 18.
- 22) Kearns — Citado em 18.
- 22-A) Kling — Citado em 14.
- 23) Koets — Citado em 10 e 18.
- 24) Lansbury — Citado em 18.
- 25) Longhi — Il Δ_5 pregnenolone nella terapia dell'artrosi deformante — Gazzeta Sanitaria — 22, 67 — Fevereiro de 1951.
- 26) Manning e Brugsch — Citados em 18.
- 27) Margolis e Kaplan — The effect of some steroids in rh. arthr. — Ann. Int. Med. 34, 61 — 1951.
- 28) Mason — Spermatogenic activity of various steroids — Am. J. M. Sc. 209, 324 — 1945.
- 29) Mason — The spermatogenic activity of Δ_5 Pregnenolone and of its esters — Am. J. Med. Sc. 212, 1 — 1946.
- 30) Mühlbock — Citado em 18.
- 31) Pincus e Hoagland — Citados em 10 e 18.
- 32) Pincus e Thimann — The Hormones 1.º vol. — Edit. Academic Press Inc. — New York — 1948.
- 32-A) Pincus e Thimann — The Hormones 2.º vol. — Edit. Academic Press Inc. — New York — 1950.
- 33) Polley e Mason — Rheumatoid arthritis — Effects of certain steroids other

tant cortisone and of some adrenal cortex extracts — J. A. M. A. 143, 1474 — 1950.

34) Robles Gil e Gómez Mont — Citados em 11 e 18.

35) Ruzicka e colab. — Vários trabalhos citados em 10 e 18.

36) Seifter, Baeder e Begany — Citados em 1.

37) Seifter, Fitch, Baeder e Begany — The action of hyaluronidase and steroids on membrane permeability — Am. J. Med. Sciences 219, 346 — 1950.

37-A) Seifter, Warter e Fitch — Citados em 1.

38) Selye — Vários trabalhos citados em 10, 13, 14, 18 e 32-A.

39) Stock e Mc Clure — Pregnenolone in the treatment of rh. arthr. — The Lancet 259, 125, Julho de 1950.

40) Strazza — The J. of Med. Soc. of New Jersey 47, 472 — 1950. Referata em Drug Trade News — 13 de Novembro de 1950, pg. 48.

41) Tyler, Payne e Kirsch — Citados em 18.

42) Warter — Citado em 18.

43) Weiss — Gazzeta Med. Ital. — 1950, 109. Referata em Minerva Medica XLI — Vol. 2, n.º 60, pg. 1091 — Novembro de 1950.