

HENRIQUE MOUTINHO e L. PINTO BASTO

Terapêutica ocular pela Cortisona em aplicações locais



LISBOA
1 9 5 1

Separata do «Jornal da Sociedade
das Ciências Médicas de Lisboa»
Tomo CXV — N.ºs 1 e 2 — 1951

Terapêutica ocular pela Cortisona em aplicações locais*

por Henrique Moutinho e L. Pinto Basto

O eco da comunicação de *Hench* e colaboradores na Clínica Mayo sobre os primeiros resultados do tratamento da artrite reumatoide pela Cortisona, despertou um interesse geral por esta hormona e originou um grande número de trabalhos sobre as possibilidades da sua aplicação nas mais variadas afecções.

Na realidade, além da insuficiência supra-renal, para a qual se tinha previsto a sua acção específica, a Cortisona foi experimentada, também com êxito, nas doenças que podiam ter alguma relação com a artrite reumatoide, tais como as abrangidas na designação comum de "Doenças do Colagénio". Verificou-se assim que o seu campo de utilização terapêutica era muito mais vasto do que se poderia supor. Ulteriores tentativas terapêuticas mostraram que as doenças tipicamente alérgicas, tais como a asma e a febre dos fenos, eram particularmente sensíveis à Cortisona.

A aplicação da Cortisona nas afecções inflamatórias dos olhos, foi naturalmente sugerida por várias razões:

1.^a — Algumas destas afecções podem ser tratadas, mais ou menos eficazmente, por choque proteico e por outros choques terapêuticos que se sabe hoje produzirem acção estimulante sobre o cortex supra-renal;

2.^a — O mesenquima — sede da reacção de degenerescência do colagénio — é o tipo tecidual mais atingido nas afecções oculares;

* Trabalho da Clínica Oftalmológica do Hospital Militar Principal de Lisboa.

3.^a — As afecções oftálmicas inflamatórias — sobretudo as das estruturas intra-oculares — são mais frequentemente devidas a reacções alérgicas do que a localização de germens.

Nesta ordem de ideias conhecemos já alguns trabalhos que demonstram os mais brilhantes efeitos obtidos pelo ACTH e pela Cortisona num certo número de afecções oculares internas e externas.

Imediatamente se põe a questão de saber se a Cortisona directamente aplicada sobre o olho, poderá ter uma acção favorável no processo inflamatório.

Sabe-se que o ACTH excita, no cortex supra-renal, a produção de Cortisona. É de admitir que esta exerça periféricamente a sua acção, dado que os efeitos obtidos pela aplicação parentérica de ambas as hormonas, conduz a resultados terapêuticos semelhantes.

A aplicação local da Cortisona (colírio e injeções sub-conjuntivais) é eficaz, como já o provou a experiência clínica, apesar de ainda reduzida, e tem vantagens extraordinárias:

1.^a — As quantidades necessárias são muito reduzidas e o tratamento resulta económico;

2.^a — Evita todas as complicações gerais e acções secundárias que, como já sabemos, podem assumir aspectos graves;

3.^a — Dispensa o internamento dos doentes na clínica e permite tratar todos sem atender aos estados hipertensivos, existência de nefropatias ou endocrinopatias, etc.

As injeções sub-conjuntivais de Cortisona foram ensaiadas no animal por *Johns* e *Mayer* e aplicadas na clínica. Foi uma técnica de administração que começámos a utilizar nos nossos primeiros casos porque nos pareceu que a acção da droga por esta via deve ser mais intensa e terá mais probabilidades de actuar no segmento posterior do olho. Fizemos sempre uma só injeção em cada dia com 0,1 c. c. da suspensão de Acetato de Cortisone do comércio (25 mmgr. por c. c.). O colírio que utilizámos foi sempre obtido pela mistura desta suspensão com soro fisiológico na proporção de 1 para 4.

Apresentamos neste trabalho a nossa primeira série constituída por 30 casos de que damos a seguir os resumos das respectivas histórias clínicas sendo 8 casos de conjuntivite, 5 de esclerites e escleroqueratites, 2 de irites e 15 de uveites.

Conjuntivites

António, de 33 anos — Conjuntivite de tipo alérgico com 8 anos de duração, surtos prolongados e rebeldes que prejudicam seriamente a actividade profissional. Exacerbação recente com episclerite O. D. Colírio de Cortisona. Cura completa em 48 horas. O doente declara que nunca se sentiu tão bem.

Orlando, de 20 anos — Conjuntivite primaveril bulbar e palpebral exacerbada há quatro meses impedindo a actividade profissional. Colírio de Cortisona durante 3 dias. Fica somente com ligeiras rugosidades das conjuntivas palpebrais, retomando a sua actividade sem queixas. Dez dias depois recomeça com sintomas subjectivos que progressivamente se acentuam. Volta a aplicar colírio regressando de novo rapidamente os sintomas subjectivos.

António, de 10 anos — Conjuntivite primaveril que data de há quatro meses sem remissão. Colírio de Cortisona durante quatro dias e fica curado. Apresenta apenas ligeira foliculose conjuntival.

Fernando, de 71 anos — Conjuntivite de tipo alérgico desde há dois meses que não cede à terapêutica. Colírio de Cortisona durante 3 dias, praticamente curado.

António, de 16 anos — Conjuntivite primaveril típica há 9 anos com exacerbações estivais, mantendo se a última até agora com intenso prurido e fotofobia. Colírio de Cortisona durante 3 dias. Desaparecem os fenómenos subjectivos e diminui a hiperemia e a secreção.

José, de 8 anos — Há 18 meses Querato conjuntivite flictenular bilateral que curou após 2 meses de intensa terapêutica. Há 8 dias novo surto com lesões vascularizadas da córnea. Começa Colírio de Cortisona de 2 em 2 horas. 6 dias depois cura total.

Daniel, de 22 anos — Há 3 semanas sub-conjuntivite OD., de feição alérgica, rebelde a todos os tratamentos que lhe foram instituídos. Colírio de Cortisona de 2 em 2 horas. Ao quinto dia completamente curado.

Francisco, de 38 anos — Conjuntivite alérgica. Evolução por surtos demorados durante 3 anos e meio. Em vários pontos fora de Portugal (Açores, Cabo Verde, Inglaterra) nunca teve inflamação. Recidiva recente. Colírio concentrado de Cortisona 4 vezes por dia. Curou em 24 horas.

Esclerites e Esclero-queratites

Manuel, de 67 anos — Episclerite difusa OE. rebelde a todos os tratamentos durante 5 meses. Colírio de Cortisona. Em 40 horas desaparecem os sintomas subjectivos e dos objectivos resta hiperemia ligeira. Duas semanas depois recaída moderada que cede prontamente a nova aplicação do Colírio.

Ilda, de 40 anos — Esclerite localizada intensa OD. tratada durante 2 meses sem resultado. Colírio de Cortisona durante 3 dias; fica sem queixas, apenas leve vaso-dilatação local que desaparece em mais 5 dias.

Ludovina, de 55 anos — Há 10 meses com diversos tratamentos sem

resultado. Aparece com esclero-quarante OE. e sinequias posteriores fortes. $VOE + 1 \text{ d.} = \text{d. } 4 \text{ m.}$ Colirio de Cortisona durante 3 dias. Córnea OE. transparente, sinequias desfeitas, estado inflamatório atenuado, $VOE + 1 = 5/20$.

Emília, de 60 anos — História de um ano de uveíte bilateral aparecendo com esclero-querato-irite típica OE. $V = \text{d. } 0,5 \text{ m.}$ Uma injeção sub-conjuntival e Colirio de Cortisona durante 3 dias. Regressam consideravelmente os sintomas inflamatórios, mantém sinequias e turvação do vítreo, $V = \text{d. } 2 \text{ m.}$

Maria, de 62 anos — Há 15 dias cefaleias fortes, vômitos frequentes, estado nauseoso permanente e mal estar geral. Vem para exame dos fundos oculares. A observação mostra episclerite difusa ODE. Extraordinária sensibilidade ciliar e fotofobia intensa, dificultando o exame dos fundos que parecem normais. Para facilitar um posterior exame prescreve-se Colirio de Cortisona de 3 em 3 horas. A doente volta 5 dias depois completamente curada: boa disposição, bom estado geral, não tendo voltado a ter cefaleias nem vômitos, globos oculares de aspecto normal sem fotofobia nem dor à palpação, fundos oculares normais.

Irites

Antônio, de 47 anos — Piorreia alveolar. Irite OD, com dor e congestão ciliar, sinequias e equoso turvo, $V = 0,4$. Doença com 3 dias de evolução. Duas injeções de Cortisona sub-conjuntivais. Cura completa em 48 horas. $V = 1$.

Maria Rosa, de 38 anos — Antecedentes bacilosos e granulomas dentários tratados. Irite plástica OD, intensamente tratada durante 2 semanas. Moderada reacção ciliar, sinequias, aquoso turvo, $V = 0,4$. Duas injeções de Cortisona. Cura completa em 48 horas. $V = 1$.

Uveítes

Constança, de 16 anos — Doença com duração superior a 2 meses, intensamente tratada. Pesquisa etiológica muito completa sem resultado. $VOE = \text{vultos próximos.}$ Duas injeções sub-conjuntivais de Cortisona, em 48 horas $V = 0,2$. Colirio de Cortisona durante 12 dias e injeções sub-conjuntivais de 3 em 3 dias. Curada com visão normal. Passado um mês da suspensão do tratamento volta com novo surto, vítreo turvo, $V = \text{d. } 2 \text{ m.}$ Recomeça idêntico tratamento regressando os sintomas em 3 semanas.

Idalina, de 45 anos — OD cego após traumatismo, desde a infância. Recentemente contusão OD seguida de dor intensa, forte reacção e atrofia progressiva. Três semanas depois baixa progressiva da visão OE. Passadas mais 3 semanas a observação mostra: $VOD = 0$, $VOE = \text{d. } 0,5$. Oftalmia simpática típica mostrando o exame histológico do olho simpatisante, imediatamente enucleado, um «processo inflamatório granulomatoso em parte tuberculóide e cicatrizante de toda a uvea com o aspecto que se costuma encontrar

na *oftalmia simpática*» (Prof. J. Horta). Após a enucleação faz durante um mês tratamento enérgico sem resultado apreciável. Suspende toda a terapêutica precedente e passa a injeções sub-conjuntivais de Cortisona diárias. Ao terceiro dia $V = 0,1$. Segue com Colírio de Cortisona durante 12 dias e repete injeções de 3 em 3 dias. Fica com $V = 0,8$ e vítreo limpo permitindo observar no fundo do olho lesões nodulares disseminadas da coroideia revestindo o aspecto de pequenos melanomas múltiplos. Com mais 15 dias de aplicação do Colírio estas lesões nodulares da coroideia desaparecem totalmente deixando como único sinal manchas pigmentares.

Adriano, de 30 anos — Irite focal OD, há 3 anos por granuloma dentário. Depois surtos de descemetite de cada vez mais intensa, que curavam em 2 a 3 semanas com terapêutica local e geral inespecífica. O último dura há dois dias e o doente tem $VOD = 0,1$. Duas injeções de Cortisona sub-conjuntivais provocam a cura total em 48 horas, $V = 1$.

António, de 78 anos — Diabetes moderada. Uveíte hipertensiva OE. Forte reacção ciliar. T. oc. até 50 mm. Hg. $V = 0,1$? Tratamento durante 3 meses, incluindo ciclodiatermia não perfurante, sem resultado. Colírio de Cortisona durante 2 semanas. Fica sem reacção. T. oc. = 15 mm. Hg. $V = 5/20$.

Maria Cesária, de 21 anos — Síndroma de Behcet tratado durante 3 anos em várias clínicas da Europa, tendo-lhe sido enucleado OE. por uveíte hipertensiva. No OD uveíte crónica com $V = 0,2$. Hiperergia tuberculosa extraordinariamente intensa pelo que se faz dessensibilização com T. A. K. No princípio de Outubro eritema nodoso seguido de exacerbação da uveíte, reaparecendo a injeção ciliar e o hipopio. $V. = 1/00$. Uma injeção de Cortisona e aplicação de colírio. Em 48 horas desaparece a injeção ciliar e o hipopio, limpa a câmara anterior mas a visão não melhora devido à turvação do vítreo que se mantém. Continua o colírio durante 20 dias repetindo injeção sub-conjuntival cada 4 dias. Progressivo aclaramento do vítreo e da visão até $V = 5/15$. Posteriormente novo surto com idêntico resultado terapêutico.

Maria, de 42 anos — Desde os 16 anos repetidas irites de provável etiologia tuberculosa. Actualmente uveítes crónicas, seclusão pupilar bilateral, sem reacção. $VODE = 0,1$? Uma injeção sub-conjuntival seguida de colírio durante 6 dias, sem resultado, como era de esperar. Após 15 dias de intervalo volta a aplicação do colírio durante 20 dias. Situação idêntica.

Joaquim, de 54 anos — Miopia — 11 D. Catarata operada OE. Ciclite post-operatória que se reacendeu três meses depois de forma intensa, não cedendo a quatro meses de terapêutica intensiva. $V = 1/00$. Forte injeção e dor ciliar, oclusão e seclusão pupilares. Duas injeções conjuntivais de Cortisona fizeram desaparecer completamente todos os sintomas inflamatórios, permitindo Irido-capsulectomia que foi bem tolerada. Sem resultado visual por sequelas de Uveíte posterior.

Patrocínia, de 54 anos (Doente do Dr. J. Afonso dos Santos — Castelo Branco) — História de dor e congestão OE durante dois anos. Em Julho apresenta uveíte hipertensiva com dor e congestão cílio-conjuntival intensas, hipertonia, córnea muito infiltrada, ausência de visão. Durante perto de 3 meses faz vários tratamentos, melhorando um pouco: $V = d. 3m$. Cortisona em colírio de 3 em 3 horas, com suspensão de toda a restante terapêutica.

No dia imediato apresenta consideráveis melhoras e tem $V = 0,2$. Quarenta horas depois do início do tratamento, não tem dores, o aspecto do globo é normal, o fundo observa-se com nitidez e tem $V = 0,7$. No dia imediato está completamente curada com visão normal e não voltou a queixar-se.

Maria, de 68 anos — Operada de extracção total de catarata OE ficando com reacção irido-ciliar intensa, rebelde, turvação dos meios, dores fortes, visão inferior a 0,1 com qualquer correcção. Colírio de Cortisona durante 3 dias: olho calmo e indolor; $VOE + 11$ Cil. $+ 2$ h. $= 5/15$.

Emília, de 84 anos — Operada de extracção total de catarata OE. Irite intensa exacerbada ao décimo dia com dores fortes. Com correcção não atinge 0,1 de visão. Injecção sub-conjuntival de Cortisona. No dia imediato sem dor, menor reacção; passa a colírio e 2 dias depois tem $VOE + 10$ Cil. $+ 2$ h. $= 5/30$.

Maria, de 64 anos. — Há três semanas com OE muito doloroso, forte congestão, fotofobia e perda completa de visão. Tem injecção e dor ciliar, câmara anterior turva e extraordinariamente profunda por hipotonia muito acentuada (T. oc. $= 5$ mm. Hg.). Cortisona: injecção sub-conjuntival e colírio. 48 horas depois desapareceram as dores e a fotofobia que eram intensíssimas, e tem hiperemia moderada, melhor tensão ocular e $V = d.$ Im.

Beatriz, de 24 anos — Miopia. Hipererg a bacilosa (Pirquet intensamente positiva), Pan sinusite e disfunção ovárica, se apre cuidadosamente tratadas. Coroidite peri-macular bilateral datando de há 5 anos em surtos espaçados. Numerosíssimos tratamentos locais e gerais. Actualmente em novo surto evolutivo. Escotoma paracentral e $V = 0,5$ em ODE. Duas injecções sub-conjuntivais e colírio de Cortisona durante 4 dias. Diminuição do escotoma e $VODE = 1$. As lesões dos fundos mantém o mesmo aspecto objectivo.

António, de 30 anos — Operado de extracção transcleral de corpo estranho intraocular, com um mês de permanência, seguindo-se ciclite com dor, congestão, hipotonia, que se agrava progressivamente durante duas semanas depois de operado. Começa então colírio de Cortisona e 48 horas depois a dor e a congestão são insignificantes desaparecendo totalmente ao quinto dia de tratamento.

Rita, de 75 anos — Catarata incipiente OD há dois anos. Há um ano irite que curou. Há três meses uveíte com descemetite bilateral, $VOD = d.$ 0,5 $VOE = d.$ 5 m. Colírio de duas em duas horas e injecção de 0,2 cc. de 5 em 5 dias. Em 15 dias meios ópticos quase transparentes. $VOD = 5/40$ $VOE = 5/15$.

Isolina, de 48 anos — Doença inflamatória OE com dor e fotofobia intensíssimas e perda de visão. Insucesso de toda a terapêutica. $V = 1/00$, reacção escleral periqueratica acentuada, numerosos depósitos na Descemet, vascularização profunda, edema da córnea, sinequias e meios turvos não se iluminando o fundo. Uma injecção sub-conjuntival e colírio de duas em duas horas acalmam completamente as dores, regressando os sintomas inflamatórios, em 70 horas. Suspendeu tratamento por faltar Cortisona e quatro dias depois volta a piorar com idênticas dores e fotofobia. Repete injecção sub-conjuntival e no dia imediato desaparecem as dores mas de novo, quatro dias depois, recidiva e ao voltar a aplicar colírio de Cortisona sente-se progressivamente pior. Verifica-se posteriormente nesta doente um agravamento

nítido a cada aplicação de colírio de Cortisona que é no entanto bem suportada em injeção sub-conjuntival, com claro benefício. A cura verifica-se em 15 dias só com injeções de 0,2 cc. cada 3 dias, e colírio de atropina diário. Depois recaiu e está em tratamento.

Comentários e conclusões

Em face deste efeito benéfico da Cortisona sobre afecções oftálmicas tão dispares, em muitos pontos semelhante ao referido por vários autores noutros departamentos da Patologia, levanta-se o problema, doutrinário e prático, do mecanismo de acção da droga.

Pode dizer-se que a Cortisona tem acções farmacológicas etiológicamente inespecíficas, além das acções fisiológicas já previstas e verificadas agora quer experimentalmente quer pelo seu emprego em casos de insuficiência supra-renal.

Por outro lado, verifica-se que, pelo menos em certos casos, particularmente nos nossos e nos doutros autores que usaram os mesmos processos de administração, actua localmente sobre os tecidos lesados, em doses diminutas.

Da natureza destes efeitos farmacológicos da droga — local e directo sobre os tecidos lesados, geral sobre a constituição bioquímica dos humores e sobre a estrutura e funções dos vários órgãos e sistemas — pouco se sabe por agora.

A parte o seu papel na terapêutica de substituição na insuficiência supra-renal, a Cortisona tem sido empregada, com mais ou menos proveito, no tratamento de alterações metabólicas e humorais (gota, síndrome nefrótica, queimaduras extensas), de doenças neoplásicas ou hiperplásicas (linfossarcoma, leucemia linfóide, linfogranuloma maligno), de doenças neurológicas (miastenia grave, esclerose em placas), etc. Mas onde os seus resultados se têm manifestado mais brilhantes e com mais regularidade é nas chamadas “doenças do colagénio,” (artrite reumatóide, doença reumática, lúpus eritematoso agudo, periarterite nodosa, etc.) e nas doenças tipicamente alérgicas (asma, febre dos fenos, doença sérica, conjuntivite vernal, etc.) inibindo a reacção inflamatória causadora dos sintomas nestes processos.

Foi esta mesma acção antiflogística inespecífica que se manifestou nos nossos casos.

Nada se conhece de positivo sobre o mecanismo desta nem das restantes acções farmacológicas da droga.

Selye explica globalmente a acção terapêutica da Cortisona

dentro da sua doutrina do síndrome geral de adaptação. A Cortisona actuaria sobre aquelas doenças da adaptação, originadas na fase de resistência, nas quais o desvio de adaptação seria fundamentalmente uma rotura do normal equilíbrio entre glicocorticoides e mineralo-corticoides, em favor destes últimos. O suplemento de Cortisona fornecido pelo tratamento restabeleceria o equilíbrio fazendo desaparecer portanto as manifestações da doença.

O valor explicativo da teoria de *Selye* — atraente síntese elaborada sobre um copioso trabalho experimental de muitos anos — não pode ainda pesar-se devidamente. Só o seu confronto prolongado com as realidades clínicas e os frutos da sua utilidade como hipótese de trabalho, nos darão medida desse valor.

Alguns dos doentes tratados apresentaram já recidivas das suas afecções, depois de terem suspenso o uso da droga por algum tempo. Trata-se de afecções crónicas de evolução arrastada, cuja recorrência era de prever, em face da experiência de diversos autores sobre doenças do mesmo tipo evolutivo.

Apenas um destes 30 casos mostrou intolerância à droga, respondendo favoravelmente de início mas agravando-se depois a nova aplicação sob a forma de colírio. Mas mesmo neste caso, é curioso notar, que a via sub-conjuntival foi bem tolerada e conduziu à cura.

Do exame dos nossos resultados e do seu confronto com os alheios, podem tirar-se as seguintes conclusões:

1.º — A Cortisona tem uma acção terapêutica etiológicamente inespecífica numa grande variedade de doenças oculares;

2.º — Nestas doenças oculares susceptíveis de serem tratadas pela Cortisona, a aplicação local da hormona (injecções sub-conjuntivais e colírio, separadamente ou associados) é perfeitamente eficaz. É preferível empregar as injecções sub-conjuntivais (associadas ou não ao colírio) nas lesões das estruturas profundas do olho;

3.º — Justificam-se ensaios terapêuticos em casos muito diferentes e de patogenia obscura, dado que nos encontramos ainda numa fase experimental;

4.º — O poderoso efeito antiflogístico da droga sugere-nos que a sua aplicação possa ser também de grande utilidade em situações inflamatórias de etiologia conhecida (infecciosa, traumática, química), quer por si só quer associada aos meios de que já dispomos;

5.º — A mais completa eficácia da Cortisona parece verificar-se em afecções alérgicas e muito principalmente nas que evoluem por

surtos agudos separados por longos períodos de remissão e nas que têm uma evolução auto-limitada;

6.º — Nas afecções de evolução crónica mais ou menos continua, parece ser de regra a recidiva, pouco tempo depois de se suspender a medicação. Não pode porém excluir-se a possibilidade de melhoras prolongadas ou definitivas, se o tratamento for repetidamente aplicado por períodos extensos;

7.º — A Cortisona parece constituir tratamento eficaz em certas situações oculares de extrema gravidade, para as quais não dispunhamos até hoje de qualquer meio terapêutico seguro. Neste sentido parecem-nos dignos de destaque os resultados obtidos nos casos de oftalmia simpática e de glaucoma secundário por uveíte hipertensiva, cuja resposta à Cortisona foi verdadeiramente notável. Esta verificação é valorizada pela sua inteira concordância com a de todos os autores que usaram a droga em situações idênticas;

8.º — Por mais brilhantes que sejam os efeitos da Cortisona parece não poder esperar-se, pelo que se conhece da sua acção, que esta droga constitua medicação definitiva e única de qualquer doença. O seu emprêgo, sobretudo em situações agudas, pode ser de inestimável valor para cortar um ciclo vicioso, para resolver uma crise ou para impedir que dela fiquem alterações irreparáveis, mas o nosso objectivo tem de continuar a ser a investigação dos mecanismos etio-patogénicos, afim de dirigirmos o nosso esforço terapêutico no sentido de os suprimir.
