

GLICOCORTICÓIDES, ESTERÓIDES SINTÉTICOS E CORTICOTROPINA EM REUMATOLOGIA

CASTOR JORDÃO COBRA *

A *história dos glicocorticóides e da corticotropina* se relaciona intimamente com os conhecimentos referentes à artrite reumatóide. A individualização clínica e anatômica do que hoje se chama artrite reumatóide estabeleceu-se há cerca de 100 anos. Nos últimos 80 anos, os autores têm exaltado “a desagradável cronicidade da doença”. A artrite reumatóide, na opinião de Lane e Griffiths, emitida em 1890, é “uma das mais rebeldes, obstinadas e nocivas doenças que podem atingir o homem”. Notáveis médicos ingleses interessaram-se vivamente pelo assunto e chamaram a atenção “para a grande e persistente fraqueza” (Garrod, 1890) que a moléstia produz e para “os casos de ruína orgânica e desajuste social, de significado mais maligno do que o do câncer” (Spender, 1889).

Fato paradoxal da artrite reumatóide, o das suas remissões eventuais, atraiu a atenção de muitos estudiosos. Entretanto, as remissões relativamente completas são tão raras, ou tão imprevisíveis, que foram consideradas como curiosidades clínicas, cujo aparecimento espontâneo ou cuja indução terapêutica não são de esperar com frequência. Esse pessimismo relativo à artrite reumatóide em particular e às afecções reumáticas em geral ainda se percebe claramente em alguns dos escritos modernos.

Foi sob essa tradição eminentemente sombria que Hench iniciou

em 1923 as suas atividades reumatológicas. Profundamente impressionado com as melhoras observadas no quadro clínico da artrite reumatóide de um seu paciente que, em 1929, aos 65 anos de idade, apresentara-se súbitamente icterico, imaginou que a artrite reumatóide, em vez de ser implacavelmente progressiva, poderia ser potencialmente reversível, mais do que se acreditara até então, talvez até rapidamente reversível. De 1929 a 1934 observou Hench 16 pacientes, nos quais se desenvolveram icterícias de diferentes graus e tipos. Quando a icterícia era suficientemente acentuada e se caracterizava por bilirrubinemia do tipo direto, os sintomas reumáticos diminuam rapidamente ou desapareciam por tempo variável, dias a meses, para depois voltarem gradualmente.

O fato de, ao contrário da opinião dominante, a artrite reumatóide ser potencial e rapidamente reversível, tornou-se cada vez mais notório. De início, a visão da icterícia sugeria que um constituinte biliar pudesse ser o responsável pelas remissões. Seria a melhora da artrite reumatóide o resultado do excesso temporário, no sangue e nos tecidos, de um constituinte biliar normal, tal como a bilirrubina ou os ácidos bi-

Chefe da Seção de Reumatologia da Cadeira de Terapêutica Clínica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Prof. Cantídio de Moura Campos).

liares ou, ao contrário, decorria a melhora de uma substância anormal, produzida durante a icterícia, tal como um autolisado do fígado ou de algum outro órgão? Parecia razoável acreditar que a melhora espetacular fôsse desencadeada por alguma "substância química específica" normal no organismo humano, antes que por produtos anormais. Por essa razão admitiu-se "que a icterícia fornece à circulação geral, não um produto anormal, mas um constituinte normal que o artrítico não possui em quantidades adequadas" Como o efeito benéfico da icterícia às vezes durava algumas semanas depois de terem voltado ao normal os valores da bilirrubina do sôro sangüíneo, não parecia verossímil que os pigmentos biliares fôsem os responsáveis. Não obstante, iniciou-se a procura do agente de melhora, do "antídoto dramático da natureza" Empregaram-se vários métodos no sentido de verificar a validade das conjecturas mencionadas acima e numa tentativa de reproduzir o fenômeno de melhora que pode ocorrer durante a icterícia espontânea. A voluntários portadores de artrite reumatóide foram administrados sais biliares, por via oral; um derivado de um ácido biliar, o Decholin, tanto por via oral como intravenosamente; extratos de fígado, por via parenteral; bile de boi, por proctoclise; grandes quantidades de transfusão de sangue de pacientes altamente ictéricos. Entretanto, êsses processos não demonstraram efeito anti-reumático algum. A outros voluntários administrou-se bilirrubina intravenosamente, pura ou em combinação com Decholin, segundo o método de Thompson e Wyatt. Embora os pacientes apresentassem acentuada hiperbilirrubinemia e se tornassem intensamente

pigmentados, os resultados foram negativos ou muito inferiores aos efeitos da icterícia espontânea.

A ineficácia dessas várias substâncias, as mais evidentemente relacionadas com a icterícia, revigorou a suspeita inicial de que o fator anti-reumático deveria ser "uma substância extra-hepática, encontrada ou ativada em algum lugar fora do fígado, como resultado indireto da icterícia" ou de que poderia ser alguma substância não necessariamente relacionada com a icterícia. Assim, afirmou-se: "Entre outros fenômenos, a gravidez, que parece ter pouca ou nenhuma relação com a bilirrubina, muitas vezes provoca remissões semelhantemente eficientes na artrite reumatóide" Se tais fatos representam verificação química, pode perguntar-se se a natureza, em última análise, tem mais de um caminho para jugular o processo reumatóide. Deve haver um denominador comum entre as duas reações e a bilirrubina parece estar excluída.

Durante muitos anos os observadores, notando a maior incidência da artrite reumatóide nas mulheres, procuraram possíveis relações entre essa doença e os ciclos menstruais, a gestação e o puerpério. A literatura do século passado contém referências esparsas sobre o assunto. Os autores mais remotos geralmente acreditavam que a gestação e especialmente o puerpério exercem efeito nocivo sobre as pacientes reumatóides. Ocasionalmente, notou-se também que a gestação, às vezes, detém temporariamente a doença. Em suma, opiniões confusas e contraditórias afirmavam que a artrite reumatóide pode ser precipitada ou aparecer durante a gestação; que pode tanto ser agravada como melhorada parcial ou completamente

pela gestação; ou que a doença não é influenciada pela gravidez, mas agravada pelo puerpério. Nenhuma investigação crítica foi levada a efeito para esclarecer tal confusão. Na Mayo Clinic, Hench estudou, com certa freqüência, pacientes que engravidaram em pleno surto de artrite reumatóide; observou que a maioria delas, no início da gestação, experimentava melhora gradual e lentamente progressiva da afecção articular.

Com referência à possível relação entre o fator anti-reumático da icterícia e o da gestação, tentou Hench, em 1938, a seguinte conclusão: "Não parece ilógico supor que os agentes responsáveis por êstes fenômenos estejam intimamente relacionados, sendo talvez idênticos e que, no caso de substância química, não deveria ser bilirrubina nem um hormônio sexual feminino" E prossegue, ainda em 1938, o mesmo autor: "É interessante notar a estreita relação química entre certas substâncias, como o *colesterol* (que pode estar aumentado no sangue, quer na gravidez, quer na icterícia), o *ergosterol* (precursor da vitamina D, por alguns considerada útil na artrite reumatóide), alguns dos *hormônios sexuais* (que foram administrados ocasionalmente a pacientes reumatóides, com resultados duvidosos ou negativos), a *cortina* e os *ácidos biliares*. Prosseguem novos estudos, com objetivos terapêuticos, para a descoberta dos agentes responsáveis. Caso se descubra o poderoso denominador comum dêsses dois fenômenos — os efeitos benéficos da gravidez e da icterícia — pode contar-se com progressos no tratamento"

Sabia-se que uma das principais modificações biológicas relacionadas com a gestação é o aumento acen-

tuado na concentração orgânica de certos hormônios. Assim, foram os estudos referentes à ação benéfica da gestação que levaram à transferência do interesse de alguma substância biliar para a observação de alguns hormônios, na procura do possível fator de melhora, comum à icterícia e à gestação. Embora a cortina (extrato supra-renal total) fôsse um dos extratos glandulares anotados por Hench para estudo, ela não foi empregada por êsse autor na fase inicial dos seus estudos.

Apesar do fato dominante da gravidez, alguns argumentos pareciam falar contra a possibilidade de que o agente anti-reumático desconhecido fôsse um hormônio unissexual, isto é, um hormônio feminino, ou um hormônio estritamente relacionado com a gestação: 1) ictéricos com artrite reumatóide obtinham o mesmo alívio que grávidas não ictéricas; 2) o padrão de alívio não coincidia claramente com os períodos durante os quais se sabia estar aumentado qualquer dos então conhecidos hormônios sexuais femininos; 3) certos hormônios sexuais femininos administrados periódicamente a alguns reumatóides por diferentes pesquisadores não produziam efeitos consideráveis ou consistentes. Daí se concluiu que, se o agente anti-reumático desconhecido fôsse um hormônio, não deveria ser unissexual (feminino) e sim bissexual.

Variam muito as opiniões quanto à especificidade dos efeitos da icterícia e da gestação. Entre os primeiros pacientes de Hench beneficiados pela icterícia ou pela gestação estavam alguns de fibrosite, hidrartose intermitente ou ciática, além daqueles de artrite reumatóide. Por isso, em 1934, o fenômeno de melhora era considerado como "provavelmente inespecífico", pelo me-

nos não específico da artrite reumatóide apenas. Em 1938, o fenômeno foi considerado como "relativamente específico para a artrite reumatóide e a fibrosite" Em 1940, verificou-se que pacientes portadores de febre de feno e asma grave, sensibilidade ao ôvo ou enxaqueca, foram aliviados algumas vezes por icterícia intercorrente; em outras palavras, a hepatite com icterícia parecia "invocar reação anti-alérgica e anti-reumática" Finalmente, em 1949, Hench colheu dados sugestivos de alívio de pacientes portadores de psoríase, artrite psoriática, asma, enxaqueca, febre de feno, moléstia de Addison e miastenia grave, durante a gestação ou a icterícia. Por essa razão, a melhora pelo hipotético denominador comum da icterícia e gestação passou a ser considerada como "específica do grupo" em vez de "específica de doença" Isto, naturalmente, elevou muito a importância potencial daquele denominador comum.

Através dos anos durante os quais se realizaram estudos relativos aos efeitos da icterícia e da gestação sobre as várias doenças referidas, mas especialmente sobre a artrite reumatóide, verificou-se que, embora menos dramáticas, podiam ser induzidas remissões sintomáticas, ocasionalmente, por reações à vacina tifóide, não raro por operações cirúrgicas e também por curtos períodos de inanição. Suspeitou-se de que a anestesia por si só pudesse constituir fator importante na produção do alívio fugaz pós-operatório observado em vários pacientes reumatóides, fato êsse confirmado por Slocumb, que produziu certos graus de melhora articular, administrando vários agentes anestésicos a voluntários reumatóides.

Os fenômenos de alívio por êsses vários outros processos foram considerados como provavelmente relacionados, de algum modo, aos fenômenos mais familiares induzidos pela icterícia e pela gravidez. Entretanto, por muito tempo, as pesquisas subseqüentes não deram orientação quanto à provável identidade do fator comum ainda desconhecido. A partir de 1938, Hench passou a trabalhar em conexão íntima com Kendall, procurando descobrir a possível natureza do denominador comum anti-reumático; nas inúmeras eventualidades em que, de 1938 a 1948, discutiram e estudaram profundamente o assunto, nenhum dos dois percebeu que, juntamente com seus inúmeros colaboradores, trabalhando com o então chamado composto E (a substância adrenocortical, 17-hidroxi-11-deidrocorticosterona), estavam ao mesmo tempo isolando, identificando e caminhando para a síntese do tão procurado denominador comum. Ambos estavam freqüentemente no terreno das hipóteses; reconheciam francamente que as suas principais presunções não se baseavam em fatos ou conhecimentos certos, mas eram o desenvolvimento lógico de alguma outra presunção que, embora aparentemente razoável, poderia ser errônea. Por isso admitiram outras possibilidades, periôdicamente, assim como toleraram ocasionais digressões pelo empirismo. Em janeiro de 1941, Hench e Kendall resolveram afinal administrar a pacientes reumatóides a substância adrenocortical chamada composto E de Kendall, ou 17 hidroxi-11-deidro-corticosterona, logo que ela estivesse disponível. Eles reconhecem que os fundamentos dessa decisão conjunta eram frágeis, mas afirmam que eram também lógicos à luz dos conhecimentos

da época. Em 1925, 16 anos antes, a fadiga, a fraqueza e a hipotensão arterial comuns em pacientes reumatóides, considerados então portadores de "artrite infecciosa crônica" sugeriam que, associadas ao suposto fator infeccioso, estavam presentes alterações metabólicas secundárias e que as supra-renais poderiam, de algum modo, ser atingidas nessa doença. Mas o exame post mortem, em 1925, de supra-renais de dois pacientes reumatóides não trouxe confirmação para a vaga suspeita referente ao fator supra-renal e a noção, embora não esquecida, foi posta de lado.

Em 1941, o composto E de Kendall estava sendo extraído em pequenas quantidades das glândulas supra-renais de animais, mas ainda não tinha sido empregado em qualquer doença humana. Anotada a decisão de experimentá-lo, Hench e Kendall ignoravam então que ainda decorreriam quase 8 anos antes que dispusessem de quantidade suficiente da referida substância supra-renal para administrar a um paciente reumatóide.

Durante o período de espera, Slocumb e Hench administraram a cortina, em 1941, a três pacientes com artrite reumatóide e não obtiveram resultados consideráveis.

A conjectura inicial de Hench e de Kendall de que o procurado denominador comum pudesse ser um hormônio supra-renal tornava-se cada vez mais intensa, pelas observações de outros pesquisadores, de que alguns dos diversos agentes que frequentemente aliviam os pacientes reumatóides (reações a proteínas estranhas, inanição, operações cirúrgicas) são capazes de estimular o córtex supra-renal.

Em 4 de setembro de 1948, Hench e Kendall enviaram à Merck & Co. — cujos químicos, em colaboração com Kendall, tinham conseguido afinal produzir pequena quantidade de composto E — uma carta pedindo quantidade suficiente dessa substância para aplicar num paciente. A carta concluía: "Sabemos que há um mecanismo potencialmente provocável (para a reversibilidade da artrite reumatóide), que é ativado muito rapidamente pela gestação e pela icterícia, por exemplo em três dias. Portanto, se qualquer composto supra-renal fôr de real significado na artrite reumatóide, esperamos ver alguns resultados dentro de muito poucos dias"

Recebida a pequena quantidade do composto córtico-supra-renal, Hench e Kendall decidiram usar nesse primeiro doente doses diárias de 100 mg por via intramuscular, com o intuito de evitar doses insuficientes. Assim, em 21 de setembro de 1948, Slocumb começou a administrar ao paciente supracitado doses diárias de 100 mg do composto E (não o acetato) sob a forma de suspensão cristalina em solução salina. Dentro de 3 dias o paciente tinha melhorado nitidamente e continuou a melhorar, até que a dose diária foi reduzida para 25 mg.

Devido às quantidades disponíveis muito limitadas e às dificuldades encontradas na preparação de suspensões para uso imediato, os referidos autores, desde setembro de 1948 até janeiro de 1949, só administraram a mais 4 pacientes o composto E de Kendall (que mais tarde Hench e Kendall passaram a chamar cortisona, com o intuito de evitar confusões com a vitamina E).

Em janeiro de 1949, Hench e colaboradores requisitaram dos labo-

ratórios da Armour & Co. uma partida de ACTH, que foi empregado pela primeira vez num reumatóide em 8 de fevereiro de 1949. Daí por diante a cortisona ou o ACTH, ou ambos, foram administrados por Hench e colaboradores a uma série de pacientes com artrite reumatóide grave ou moderadamente grave. A primeira publicação de resultados foi apresentada em 13 de abril de 1949 por Hench, Kendall, Slocumb e Polley, nos "Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic"

Tais resultados foram amplamente confirmados por inúmeros autores, como Freyberg e Boland, nos Estados Unidos da América do Norte, e Copeman, Savage e colaboradores, na Inglaterra. Por outro lado, ampliou-se espantosamente o campo de pesquisas quanto à aplicação dos referidos hormônios em numerosas outras doenças.

Em 1950, Hench, Kendall e Reichstein foram laureados com o Prêmio Nobel de Medicina pelo seu valioso trabalho de pesquisa.

ESTERÓIDES CORTICAIS

Os compostos cristalinos obtidos a partir dos extratos do córtex da supra-renal e os hormônios sexuais masculinos e femininos se agrupam sob a denominação genérica de *esteróides*. Por sua vez, os esteróides constituem parte integrante de uma família química muito mais ampla, cuja denominação geral é a de *esteróis*, na qual se inclui o colesterol, o estigmasterol, os ácidos biliares, as agluconas dos cardiotônicos — digital, estrofantó — as geninas dos venenos de sapo e grande número de substâncias afins, que se acham amplamente distribuídas nos reinos animal e vegetal.

Parece-nos indispensável, para a boa compreensão do assunto, estudar algumas normas que regem a nomenclatura dos esteróides.

Os *esteróis* possuem um núcleo químico comum denominado *ciclopentanoperidrofenantreno* ou *noroestrano*. Esta substância é um hidrocarboneto policíclico saturado, isto é, se compõe tão só de átomos de hidrogênio e carbono, agrupados estereoquimicamente em quatro anéis desprovidos de ligações duplas (fig. 1).

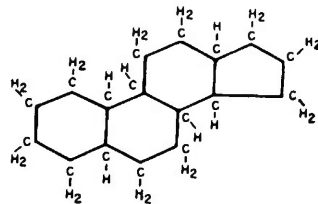


Figura 1

Habitualmente se prescinde dos símbolos correspondentes ao carbono e ao hidrogênio, convencionando-se que a união de duas ou mais linhas corresponde a um átomo de carbono, o qual, por sua vez, está unido a dois átomos de hidrogênio, exceção feita dos seis átomos de carbono comuns a dois anéis, que se ligam a um único átomo de hidrogênio.

Os quatro anéis do ciclopentanoperidrofenantreno se designam com as quatro primeiras letras do alfabeto, empregando-se números convencionais para designar os 17 átomos de carbono (fig. 2).

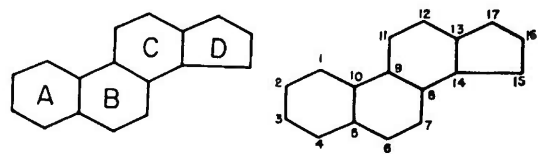


Figura 2

Todos os *esteróides* isolados a partir do córtex supra-renal possuem um ou dois grupos metílicos (CH₃-), em substituição de dois átomos de hidrogênio correspondentes aos carbonos 10 e 13. Esses grupos metílicos se denominam *metilas angulares*, graças à sua localização no ângulo formado pela união de dois anéis; o átomo de carbono da metila angular colocada em C-13 recebe o número 18 e em C-10 o número 19.

A introdução de um ou dois grupos metílicos angulares dá origem a vários hidrocarbonetos, três dos quais — o estrano, o androstano e o eticolano — podem considerar-se como precursores diretos dos esteróides corticais. As diferenças entre estes três compostos residem na presença de um grupo metílico, no caso do estrano, e de dois grupos, no caso do androstano e do eticolano, assim como na situação especial isomérica dos anéis (fig. 3).

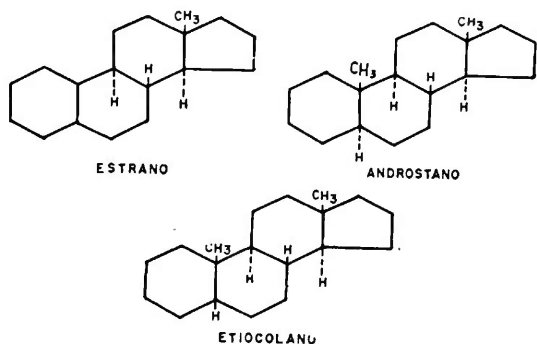


Figura 3

Os esteróides corticais derivam dos três hidrocarbonetos mencionados por substituição de algum de seus átomos de hidrogênio por grupos alcoólicos, cetônicos ou etílicos. De acordo com a nomenclatura química, a introdução de um grupo alcoólico (HO-) se indica com o sufixo *ol*, ou com o prefixo *hidroxi*. Análogamente, a função cetona (C=O) se expressa com o sufixo *ona*, ou com o prefixo *ceto*. Quando, no mesmo composto, aparece mais de uma função alcoólica ou cetônica, antepõem-se aos prefixos ou sufixos correspondentes as partículas numerais di, tri, tetra. É o que sucede com o androstendiol, a eticolanona, a hidroxiandrostanona, o cetoandrostano. Quando o composto tem grupos hidroxílicos (alcoólicos) e cetônicos, costuma preceder, na nomenclatura, a indicação do grupo OH: androstanol-ona, ou hidroxiandrostanona.

Finalmente, com o objetivo de indicar a situação, dentro da molécula, das

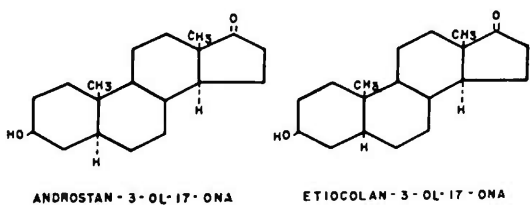


Figura 4

diferentes funções substitutivas, antepõem-se aos correspondentes prefixos e sufixos os números dos respectivos átomos de carbono, como em androstan-3-ol-17-ona e eticolan-3-ol-17-ona (fig. 4).

A metade dos 28 esteróides isolados do córtex supra-renal tem as valências do núcleo policíclico totalmente saturadas com átomos de hidrogênio ou funções cetônicas e alcoólicas. A outra metade é capaz de admitir novos átomos de hidrogênio ou outros radicais. Os primeiros não apresentam ligações duplas em seus anéis; os segundos têm uma ou mais.

A indicação de uma ou várias ligações duplas se procede fazendo o nome do hidrocarboneto fundamental terminar em eno, dieno, trieno, segundo seja o número das valências naturais. Com o objetivo de indicar a situação das ligações duplas emprega-se o sinal Δ , com um ou vários expoentes, que expressam os átomos de carbono unidos entre si; com a designação $\Delta^{4:5}$ -androsten-3-11-17-triona, indicamos um esteróide derivado do androstano com uma ligação dupla (terminação eno) dirigida do carbono 4 para o carbono 5, provido de três funções cetônicas nos átomos 3, 11 e 17 (3-, 11-, 17-triona). Quando existe uma só ligação dupla, basta, na maior parte dos casos, juntar um só número ao símbolo Δ , subentendo-se que a dupla ligação une o carbono indicado com o imediatamente superior. Convém não esquecer que uma ligação dupla que parte, por exemplo, de C₅, pode terminar em C₆ ou em C₁₀; para evitar confusões não se pode prescindir, nestes casos, do segundo número. Quando um esteróide

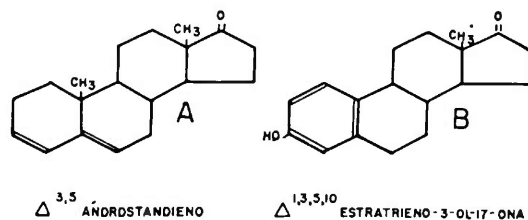


Figura 5

possui várias ligações duplas, colocam-se em seguida ao sinal os números dos carbonos correspondentes (fig. 5A), juntando-se dois números sempre que possa existir dúvida quanto à sua direção, como em: $\Delta^{3,5:10}$ -androstandieno-17-ona, $\Delta^{1,3,5:10}$ -estratrieno-3-ol-17-ona (fig. 5B).

Existem 24 esteróides corticais providos de uma cadeia alifática saturada unida ao C₁₇. Estas 24 substâncias se consideram derivadas diretamente do *pregnano* e do *alopregnano*, os quais, por sua vez, procedem do *androstano* e do *etiocolano*, pela adição de uma cadeia lateral comum aos respectivos C₁₇.

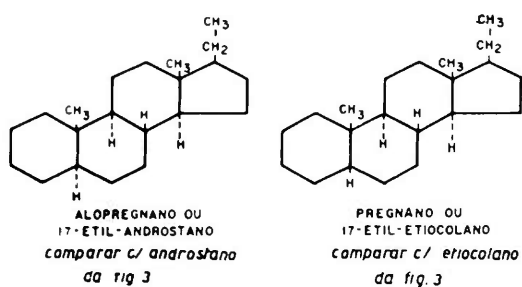


Figura 6

De acôrdo com o que ficou exposto, um grupo de esteróides corticais pode considerar-se como derivado diretamente do *pregnano* e do *alopregnano*. Por outro lado, os 4 esteróides restantes, que não dispõem de cadeia alifática, procedem do *androstano* e do *estrano*.

Os dois átomos de carbono da cadeia alifática do *pregnano* e do *alopregnano* se designam com os números 20 e 21 (C₂₀ e C₂₁). Um ou mais hidrogênios desta cadeia podem ser substituídos por radicais alcoólicos ou cetônicos.

A presença da cadeia alifática no C₁₇ não modifica as normas gerais de nomenclatura expostas anteriormente. Os esteróides dêste grupo podem designar-se como derivados do *pregnano* e do *alopregnano* ou, respectivamente, como derivados do *androstano* e do *etiocolano*. No primeiro dos casos prescinde-se da cadeia alifática, mencionando somente os radicais OH- e O= unidos aos seus átomos de carbono C₂₀ e C₂₁, precedidos pelos números correspondentes à sua posição. Se os esteróides com cadeia alifática se consideram derivados do *androstano* e do *etiocolano*, em sua nomenclatura se faz preceder o nome de substância fundamental da denominação da cadeia — etil — e suas funções de substituição entre colchetes.

Os exemplos seguintes contribuirão para esclarecer o que acabamos de expor. O composto *alopregnano-20-ona-21-ol* (fig. 7A) pode também denominar-se de *17[1ceto-2-hidroxi-etil]-androstano*. O esteróide Δ^4 *pregnano-17,20,21-triol-3-11-diona* (fig. 7B), é igual ao composto

17[1-2-dihidroxi-etil]- Δ^4 androsteno-17-ol-3,11-diona. O Δ^4 *pregnano-20-21-diol-3-11-diona* (fig. 7C) equivale ao *17[1-2-dihidroxi-etil]- Δ^4 androsteno-3-11-diona*.

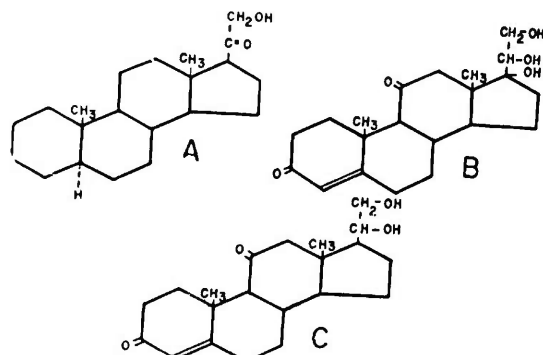


Figura 7

Ambos os sistemas de nomenclatura são corretos, mas, por simplicidade, empregam-se com maior freqüência as denominações derivadas do *pregnano* e do *alopregnano*.

A união de dois anéis saturados de forma que haja dois átomos de carbono comuns a ambos permite a existência de dois isômeros distintos, conforme os dois átomos de hidrogênio unidos aos respectivos ângulos de conjugação se encontrem no mesmo plano — posição *cis* — ou em planos opostos — posição *trans* — em relação ao plano formado pelos anéis. Para expressar no plano do papel a situação relativa de ambos os átomos de hidrogênio, representam-se as linhas de união das respectivas valências por um traço contínuo, quando ambos os hidrogênios se acham num mesmo plano — posição *cis*; se os dois hidrogênios se encontram em planos opostos — posição *trans* — uma de suas valências se expressa com uma linha contínua e a outra com um traço pontilhado (fig. 8).

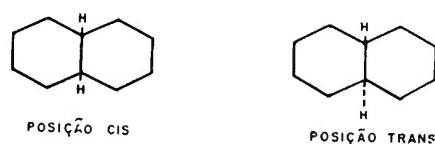


Figura 8

O núcleo policíclico dos esteróides tem 6 átomos de carbono comuns a dois anéis: átomos 5 e 10, 8 e 9, 13 e 14 (fig. 2). Cada um dêstes átomos de carbono está provido de um átomo de hidrogênio ou de um grupo metílico — metilas

angulares — e a situação relativa de cada uma delas pode determinar dois isômeros. Daí resulta que o número de isômeros possíveis é igual a 26, ou 64. Felizmente, este tipo de isomeria se apresenta nos esteróides corticais somente em relação a C_5 .

A isomeria pode atingir também os radicais de substituição alcoólicos — grupos OH — e a cadeia alifática. Tanto aquêles como esta podem achar-se no plano oposto ao dos grupos metílicos — posição *trans* — ou no mesmo plano — posição *cis*. A situação pode ser indicada com essas partículas, ou juntando as letras α e β , colocadas entre parêntesis, em seguida ao número correspondente ao átomo de carbono. A letra α indica a posição *trans* e sua união ao carbono se indica na fórmula por meio de um traço descontínuo; a letra β indica a posição *cis* e se expressa por uma linha contínua.

Exemplifiquemos: o esteróide androstan-3-ol-17-ona se apresenta em duas formas isoméricas, em relação às duas possíveis situações especiais do seu radical alcoólico. Os dois isômeros são o androstan-3(α)-ol-17-ona e o androstan-3(β)-ol-17-ona (fig. 9).

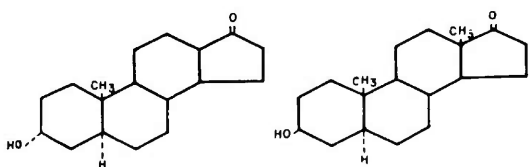


Figura 9

Nos esteróides corticais este tipo de isomeria só atinge os radicais alcoólicos unidos aos anéis ou à cadeia alifática.

Os nomes dos esteróides, segundo as regras da nomenclatura química internacional, indicam claramente a sua composição e a sua fórmula estrutural. Inversamente, conhecida a fórmula estrutural, fica relativamente simples deduzir a denominação química.

A nomenclatura química completa é pouco adequada para expressar na prática as denominações de uso mais frequente em biologia, farmacologia e terapêutica clínica, pelo que alguns esteróides receberam outros nomes, que têm a grande vantagem de ser mais simples.

O primeiro esteróide cristalizado obtido a partir de extratos corticais foi chama-

do *corticosterona*, com o objetivo de indicar a sua procedência cortical e a sua composição esteroidal; quimicamente é o Δ^4 -pregnen-11(β),21-diol-3,20-diona.

Ulteriormente se identificaram novos esteróides de composição química análoga à da corticosterona, os quais receberam nomes que derivam do anterior pela adição de diferentes prefixos. O esteróide 11-desoxicorticosterona deriva da corticosterona por supressão do átomo de oxigênio de C_{11} e sua substituição por outro átomo de hidrogênio. O prefixo 11-deidro indica a supressão do átomo de hidrogênio de C_{11} e a conversão do grupo OH- em um radical cetônico (O=). A 17-hidroxicorticosterona difere do primeiro dos esteróides corticais pela presença de um radical hidroxílico em C_{17} (fig. 10).

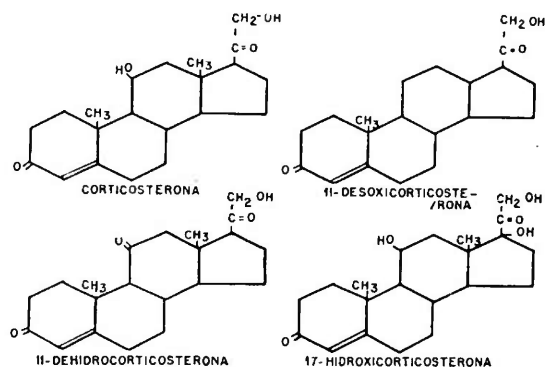


Figura 10

Quatro esteróides obtidos a partir dos extratos corticais possuem atividade biológica análoga à do hormônio sexual masculino. Dois dêles receberam nomes que lembram os seus efeitos androgênicos — 11-hidroxiandrosterona e androsterona — assim como as suas relações químicas com compostos análogos.

Finalmente, isolaram-se também esteróides semelhantes aos hormônios sexuais femininos. Os seus nomes comuns são os mesmos ou então derivam diretamente dos nomes daqueles: progesterona, 17-hidroxiprogesterona, estrona.

Os 28 esteróides corticais são diferentemente classificados por vários autores, em função de critérios vários. Uns se baseiam no número de átomos de carbono e de oxigênio dos diferentes compostos; outros, na presença ou ausência de radicais de substituição em C_{11} ; outros, na presença ou ausência de um grupo hidroxila em C_{17} ; outros, nas características do anel A do núcleo, pos-

suidor ou não de uma ligação dupla entre C_4 e C_5 , e de uma função cetônica em C_3 ; outros, finalmente, na presença ou ausência de cadeia alifática em C_{17} , e na composição dessa cadeia.

A atividade biológica dos esteróides isolados dos extratos corticais difere quantitativa e qualitativamente. Muitos deles são próprios e exclusivos do córtex e sua atividade biológica difere naturalmente daquela de outros hormônios esteroidais. Selye propôs a denominação genérica de *corticóides*. Estes, por sua vez, podem dividir-se em dois grupos: os que atuam sobre o metabolismo dos hidratos de carbono ou *glicocorticóides* e os que regulam o metabolismo hídrico e mineral ou *mineralocorticóides*. A existência de lipocorticóides é discutível.

Outros esteróides corticais, os *gonadocorticóides*, possuem atividades biológicas análogas àquelas dos hormônios sexuais masculinos e femininos e neste sentido cabe considerá-los como andrógenos, estrógenos ou progestógenos. Os equivalentes destas denominações, segundo a nomenclatura de Selye, são os nomes de testóides, foliculóides e luteóides.

A 17-hidroxi-11-deidro corticosterona, ou cortisona, é um dos muitos esteróides originalmente obtidos por extração das glândulas supra-renais.

Por ocasião do isolamento e identificação, Kendall designou os vários esteróides corticais com as letras do alfabeto de A a F. Mais tarde, alguns dos corticosteróides foram parcialmente sintetizados a partir de vários precursores de origem animal ou vegetal. No primeiro método de síntese parcial empregou-se, como ponto de partida, o ácido desoxicólico, existente na bile do boi.

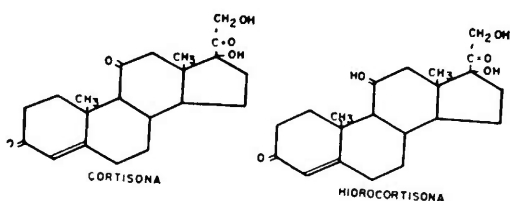


Figura 11

As fórmulas dos vários esteróides podem apresentar semelhança considerável, diferindo às vezes apenas por um único átomo. A estrutura da cortisona ou composto E de Kendall, por exemplo, é a mesma da hidrocortisona, ou com-

posto F, exceto quanto ao radical hidroxila (OH), ligado ao carbono 11 da hidrocortisona, em oposição ao oxigênio (O) existente na cortisona, na mesma localização (fig. 11).

As vezes, pequenas diferenças na composição dos esteróides correspondem a grandes diferenças nas propriedades químicas, físicas e farmacológicas.

Já vimos que o grupo dos *esteróides* pode ser subdividido, de acordo com a presença ou ausência de um átomo de O na posição C_{11} : os que contêm oxigênio se chamam *oxi-corticosteróides* e os que não contêm se chamam *desoxi-corticosteróides*, havendo certas propriedades farmacológicas gerais inerentes a cada subgrupo.

Comparativamente, a cortisona é produzida pelo córtex supra-renal em quantidades muito menores do que a hidrocortisona, que é o esteróide cortical mais abundantemente secretado. Quando preparados por síntese parcial, os referidos esteróides se apresentam sob a forma de cristais, ou de pós cristalinos, brancos e inodoros. São relativamente insolúveis na água e em soluções fisiológicas, de modo que as preparações injetáveis são representadas por suspensões aquosas de microcristais. Tais preparações são estáveis à temperatura ambiente.

A *corticotropina* é o hormônio adrenocorticotrópico, ou ACTH, produzido pelo lobo anterior da hipófise. Obtém-se por extração da hipófise de animais domésticos. Desde o isolamento inicial da corticotropina, em 1943, têm sido constantes os esforços no sentido de lhe aumentar a produção. A riqueza das hipófises das diferentes espécies animais varia amplamente, sendo sucessivamente mais ricas em ACTH as glândulas procedentes de boi, de carneiro e de porco. Admite-se que a hipófise humana contenha ACTH equivalente a 20% do seu peso, quando seca.

Ainda se desconhece a natureza química exata do ACTH. Trata-se de uma proteína, mistura de polipeptídeos, que se observou terem atividade biológica comparável à da proteína original. Segundo observações de Li, o princípio ativo pode ser de tamanho molecular relativamente pequeno e é representado por um polipeptídeo que seria 10 vezes mais ativo do que o ACTH procedente de hipófise de porco. Espera-se que estudos químicos futuros venham esclari-

recer a natureza química da corticotropina e possibilitar a sua síntese. Atualmente, a disponibilidade de corticotropina depende integralmente da disponibilidade de hipófises. A corticotropina se prepara sob a forma de cristais liofilizados, para dissolução em água, em concentrações variáveis. Sob forma seca, a preparação é perfeitamente estável, especialmente se colocada em geladeira. Alguns laboratórios vêm preparando ultimamente soluções estáveis.

A maioria das propriedades fisiológicas da cortisona e da corticotropina são semelhantes, uma vez que esta última exerce os seus efeitos através da excitação do córtex supra-renal, no sentido de produzir maior quantidade de esteróides ativos, isto é, cortisona, hidrocortisona e outros esteróides. A corticotropina só pode ser eficiente quando aplicada em quantidade suficiente e em face de supra-renais capazes de responder ao estímulo. Desde que tais condições não se conseguem, uniformemente, em todos os casos, observam-se, na prática, variações amplas de resposta à corticotropina. A ação da cortisona se exerce provavelmente sobre o plano tecidual, diretamente sobre o tecido afetado; ela independe do estado anatômico e fisiológico das supra-renais do paciente em questão. Por conseguinte, a cortisona administrada ao paciente, por via parenteral ou digestiva, parece precisar apenas atingir os tecidos para exercer os seus efeitos fisiológicos que, portanto, só parecem limitados pela dose eficiente do esteróide. A cortisona produz apenas os seus próprios efeitos, enquanto a corticotropina corresponde à soma dos efeitos de todos os esteróides produzidos pelo córtex supra-renal; por esse motivo pode haver alguma diferença entre os dois efeitos. Entretanto, a semelhança surpreendente dos resultados de administração desses dois hormônios se explica pelo fato da ação predominante da corticotropina injetada ser o seu "efeito cortisônico". Assim se justifica que o estudo das ações fisiológicas e farmacológicas dos glicocorticóides e da corticotropina se simplifique, baseando-se no referido "efeito cortisônico".

MECANISMO DE AÇÃO DOS ESTERÓIDES

Apesar dos inúmeros estudos já realizados, ainda não se esclareceu bem o mecanismo de ação da corti-

sona; sabe-se, apenas, que é muito complexo.

Efeitos metabólicos — O aumento de quantidade de glicocorticóides circulantes (quer por administração direta, quer pelo estímulo do córtex supra-renal através da injeção de corticotropina) ocasiona várias modificações nos processos metabólicos, especialmente quanto aos eletrólitos e os metabólitos orgânicos. Em geral se observa retenção de sódio e de água, fato êsse que pode ocasionar o aparecimento de edema. Os cloretos podem ser retidos com o sódio ou eliminados com o potássio. Em consequência do aumento de eliminação do potássio pela urina, pode haver diminuição do teor de potássio nos tecidos e no soro sanguíneo. O cálcio e o fósforo são excretados em quantidades maiores do que as normais, pelo que, depois de algum tempo, pode sobrevir osteoporose. Quanto ao metabolismo orgânico, verifica-se aumento do catabolismo protéico, que acarreta balanço azotado negativo e desgaste do tecido muscular. A albumina do soro diminuída se normaliza; o mesmo sucede com a globulina aumentada. A excreção do ácido úrico e da creatinina se eleva. Os efeitos periféricos da insulina são inibidos, a combustão dos carboidratos, prejudicada; a glicemia se mostra aumentada em alguns casos, podendo sobrevir glicosúria. A gliconeogênese e a deposição de glicogênio no fígado sofrem aumento. A deposição de gorduras pode ser aumentada. Pode aparecer aumento de corpos cetônicos no sangue.

Efeitos endócrinos — A maior parte da cortisona é armazenada ou metabolizada; entretanto, cerca de 10% de cortisona se excreta pela urina, sob a forma de corticóides, esteróides redutores neutros, esteróides for-

maldeidogênicos ou 17-cetosteróides. A cortisona retida no organismo produz várias modificações inter-hormonais. Às vezes a menstruação é suspensa; pode ser completamente inibida, surgindo sintomas de menopausa. Depois da administração prolongada de glicocorticóides aparecem fenômenos próprios da síndrome de Cushing, tais como arredondamento da face, seguido da constituição da chamada "cara de lua" (moon face). Comumente surgem efeitos androgênicos, como acne e hirsutismo. Aparecem também estrias cutâneas, quando é considerável o efeito adipogênico. Quando se procede à administração exógena de glicocorticóides, diminui o estímulo fisiológico para a produção dos referidos hormônios e, como resultado, a função do córtex supra-renal fica muito reduzida; do mesmo modo, decai muito a produção hipofisária de corticotropina. A função da tireóide pode também ser atenuada.

Efeitos citológicos e fisiológicos — É bem evidente a diminuição de eosinófilos circulantes. Há estimulação da medula óssea, no sentido de aumentar o número de eritrócitos e neutrófilos. O número de linfócitos e os tecidos linfóides sofrem diminuição. Quanto ao sangue, além das modificações citológicas, pode haver aumento da pressão sangüínea, às vezes considerável. O tempo de protrombina pode estar diminuído, possibilitando assim aumento de tendência à trombose.

Os glicocorticóides são capazes de aumentar a produção de pepsina e de tripsina, assim como de diminuir a produção de lisozima intestinal. A atividade da hialuronidase diminui pela ação dos glicocorticóides.

Efeitos sobre o sistema nervoso central — Os efeitos sobre a função

do sistema nervoso central ainda não se conhecem em detalhe. É muito comum a manifestação de euforia, mesmo em face de pequenas doses de glicocorticóides. Com doses maiores, observa-se freqüentemente o aparecimento de insônia e de tensão nervosa. Às vezes se observa modificação do comportamento, assim como da atividade psicomotora. As manifestações de excitação e de depressão raramente chegam às proporções de psicose.

Efeito anti-alérgico — Muitos estudos têm sugerido diferentes mecanismos através dos quais os glicocorticóides poderiam modificar as reações antígeno-anticorpo, de modo a abrandar as reações alérgicas; entretanto, em 1951, Wedgood e colaboradores demonstraram que tais hormônios agem diretamente sobre as células do órgão afetado (órgão de choque). Esses investigadores conseguiram evitar, em animais, a ocorrência de nefrite, que deveria aparecer cerca de duas semanas depois da administração intravenosa de γ globulina; para isso empregaram injeções de corticotropina 5 dias depois da administração do antígeno. Entretanto, os títulos de anticorpos contra o antígeno e a redução nos títulos do complemento foram idênticos no grupo tratado e no não tratado. Disso transparece que o glicocorticóide produz o seu efeito protetor diretamente sobre a célula, sem interferir na formação de anticorpos ou na reação antígeno-anticorpo. Estudando o mesmo assunto, no mesmo ano, Rich e colaboradores chegaram às mesmas conclusões.

Efeito anti-inflamatório — Os glicocorticóides suprimem a resposta inflamatória dos tecidos a praticamente todas as formas de irritação; diminuem a magnitude de todo o

complexo de fenômenos inflamatórios: vasodilatação, hiperemia, permeabilidade capilar, exsudação celular, infiltração leucocitária, fagocitose e proliferação fibroblástica. Ate-nuam, por isso, os sinais cardiais de inflamação: calor, dor, tumor e rubor. Rose, em 1950, procurou explicar êsses efeitos pelo aumento da destruição de histamina ou pela diminuição da produção local. Estas reações evitam a formação da barreira linfocítica usual e da barreira fibroblástica ao agente nocivo; fica assim suprimido o estabelecimento das linhas naturais de defesa. Em última análise, o resultado da ação dos glicocorticóides sobre tecidos lesados ou inflamados é a tendência a amenizar a reação ao agente nocivo, quase nada fazendo para evitar a invasão dos tecidos vizinhos. Ragan e colaboradores demonstraram em animais que, em doses muito elevadas, os glicocorticóides podem provocar inibição da proliferação dos tecidos mesenquimais, inclusive os fibroblastos e seus derivados, a ponto de interferir com os processos de reparação do tecido conectivo e a formação de cicatrizes. Nas doses habitualmente empregadas em terapêutica, raramente se observa essa inibição fibroblástica em grau considerável.

Correlações da cortisona com outros esteróides e com o ACTH — O único esteróide cortical que tem efeitos comparáveis aos da cortisona é a *hidrocortisona*, ou composto F de Kendall. Ele é atualmente considerado o principal responsável pelos efeitos primitivamente atribuídos à cortisona, nas glândulas supra-renais normalmente funcionantes ou estimuladas pela corticotropina, porque é o esteróide quantitativamente predominante nas secreções corticais.

Salvo diferenças insignificantes, os efeitos fisiológicos produzidos pela injeção de *corticotropina* são os mesmos descritos para a cortisona e para a hidrocortisona. A redução dos eosinófilos circulantes é usualmente maior e ocorre mais precocemente do que a observada em seguida à injeção de cortisona. Por isso, a medida do grau de eosinopenia tornou-se bom índice de estimulação córtico-supra-renal e passou a ser usada como guia laboratorial do efeito da corticotropina. A corticotropina estimula o córtex supra-renal para a produção de todos os seus esteróides, de modo que resulta uma mistura de muitos esteróides e não apenas o “efeito cortisônico” puro. Às vezes o uso de corticotropina produz, além de efeitos terapêuticos, maior retenção de sódio ou maior excreção de azoto do que a quantidade de glicocorticóide capaz de desenvolver aqueles mesmos efeitos terapêuticos. As alterações endócrinas constituem diferença importante entre os efeitos da corticotropina e dos glicocorticóides. Como resultado da estimulação pela corticotropina o córtex supra-renal se torna hipertrófica diminui a secreção endógena de corticotropina pela hipófise. Clinicamente, os resultados da administração da corticotropina são, sob muitos aspectos, equivalentes aos produzidos pelos glicocorticóides.

NOVOS ESTERÓIDES

O conhecimento de que várias atividades biológicas dos esteróides corticais podem ser modificadas seletivamente, através de transformações nas suas fórmulas químicas, suscitou a procura de novos esteróides que possuam atividade anti-reumática mais especializada. Durante o ano de 1955 esta pesquisa foi coroada de êxito, com a introdução de

dois esteróides sintéticos, a *prednisona*, Δ^1 -deidro-cortisona, ou metacortandracina, e a *prednisolona*, Δ^1 -deidro-hidro-cortisona, ou metacortandralona. Êsses compostos são análogos à cortisona e à hidrocortisona, respectivamente, diferindo dêles apenas por um detalhe estrutural: êles têm uma ligação dupla, em vez de uma ligação simples, entre o primeiro e o segundo carbonos do núcleo esteróide (fig. 12).

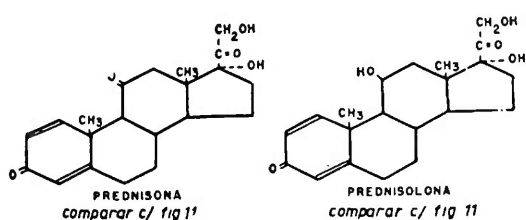
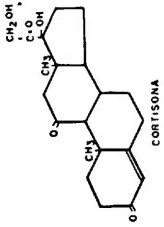
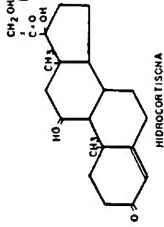
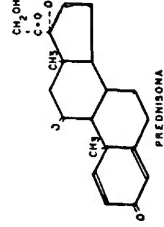
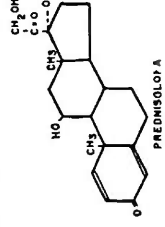


Figura 12

Herzog e colaboradores verificaram que a prednisona e a prednisolona exibem atividade hormonal córtico-supra-renal que, medida por meios biológicos em animais, é três a quatro vêzes maior do que a da cortisona e da hidrocortisona. Bunim, Pechet e Bollet e, subsequente-mente muitos outros, demonstraram que os derivados exercem influência supressiva poderosa na artrite reumatóide*. que as doses necessárias são nitidamente menores e que, empregados em doses terapêuticas (30 mg diários ou menos) não acarretam distúrbios do metabolismo eletrolítico, nem induzem balanço azotado negativo. Sua tendência para ocasionar outros efeitos indesejáveis e sua eficiência terapêutica em administração prolongada ainda não estão bem definidas. Referências recentes ao aparecimento, depois do seu uso, de complicações graves, inclusive estados psicóticos e produção de úlceras pépticas, vieram trazer certa inquietação.

Recentemente, Boland analisou as observações clínicas de 141 pacientes reumatóides tratados ininterruptamente com prednisona ou prednisolona durante períodos variáveis de 6 a 9 meses e chegou à conclusão de que a descoberta dêses esteróides sintéticos representa mais um passo no caminho que possivelmente levará ao desenvolvimento de agentes supressivos ideais para a artrite reumatóide. Concluiu também que, como agentes terapêuticos práticos, os novos análogos apresentam a maioria dos defeitos dos glicocorticóides; comparados com a hidrocortisona, possuem tanto vantagens como desvantagens, que consistem, principalmente, de um lado, na ausência virtual, em doses terapêuticas, de retenção de água e de cloreto de sódio e, de outro lado, na maior propensão a produzir complicações digestivas. Salvo circunstâncias especiais, parece difícil escolher entre a hidrocortisona, a prednisona e a prednisolona para início de tratamento. A prednisona e a prednisolona parecem preferíveis diante do problema atual ou potencial de retenção de água ou de cloreto de sódio (insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão essencial, edema conseqüente ao uso de cortisona ou de hidrocortisona) e nos pacientes que não respondem adequadamente aos glicocorticóides ou que deixam de responder a êles, depois de uso prolongado. Inversamente, a hidrocortisona deve ser preferida em pacientes com história pregressa de úlcera péptica e com irritação gástrica decorrente do uso dos novos esteróides sintéticos.

* Em maio do corrente ano, publicaremos, na Revista do Hospital das Clínicas, um estudo sobre a prednisona na artrite reumatóide, realizado em colaboração com D'Auria e Teixeira Mendes.

Nome	Sinónimos	Nomenclatura química	Fórmula estrutural
Cortisona	Composto <i>E</i> de Kendall	17-hidroxi-11-deidrocorticosterona Δ^4 pregneno-17 α ,21-diol,3,11,20-triona	 CORTISONA
Hidrocortisona	Composto <i>F</i> de Kendall	17-hidroxicorticosterona Δ^4 pregneno-11 β ,17 α ,21-triol,3,20-diona	 HIDROCORTISONA
Prednisona	Metacortandracina	Δ^1 deidrocortisona Δ^1 ,4pregnadieno-17 α ,21-diol,3,11,20-triona	 PREDNISONA
Prednisolona	Metacortandralona	Δ^1 deidroidrocortisona Δ^1 ,4pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol,3,20-diona	 PREDNISOLONA
ACTH	Corticotropina	Natureza protéica (mistura de polipéptidos)	Não conhecida

Quadro 1 — Glicocorticóides, esteróides sintéticos e corticotropina.

PREPARADOS. METODOS DE
ADMINISTRAÇÃO

Cortisona — Inicialmente, a cortisona foi preparada sob a forma de suspensão aquosa de microcristais para injeção intramuscular. Mais tarde verificou-se ser vantajoso prepará-la sob a forma de acetato, pela substituição do hidrogênio do radical OH no Carbono 21 pelo acetato. Este sal se apresenta no comércio em suspensão aquosa de duas concentrações: 25 mg e 50 mg por ml. O progresso seguinte foi a demonstração feita por Freyberg, em 1950, de que a cortisona e o acetato de cortisona são eficientes por via oral. Desde então a cortisona tem sido administrada de preferência por via oral, devido à maior facilidade e à falta de dependência do paciente, em relação a outras pessoas, para a aplicação de injeções.

Não é de surpreender que este esteróide seja eficiente por via oral, pois alguns outros esteróides também o são; o que causou surpresa foi o fato de que o efeito de doses iguais é mais precoce e de duração mais curta quando se emprega a via oral. A quantidade de cortisona oral necessária para se obter efeito clínico comparável ao resultante de certa dose intramuscular varia de certo modo entre os diferentes pacientes, mas a quantidade média necessária por via oral é apenas ligeiramente maior (cêrca de 20%), do que a quantidade necessária, por via intramuscular, para produzir efeito comparável.

Obtêm-se os melhores resultados quando se administra a cortisona por via oral em doses fracionadas, quatro vêzes por dia. O efeito é mais suave e a eficiência da droga é maior quando se fracionam as doses. O acetato de cortisona é vendido por

vários laboratórios farmacêuticos, com diferentes nomes comerciais, em comprimidos de 5, 10 e de 25 mg. Tais comprimidos em geral são sulcados, com o objetivo de facilitar maior fracionamento.

São evidentes as vantagens técnicas e econômicas da cortisona oral sobre a intramuscular. Há pequena variação no efeito da cortisona oral, entre os vários pacientes. O maior ou menor teor de ácido clorídrico do suco gástrico e os distúrbios hepáticos não têm alterado a absorção ou a eficiência biológica da cortisona oral. O uso da via oral, evidentemente, reduz a incidência dos abscessos produzidos na sede da injeção de acetato de cortisona.

A náusea, o vômito e a diarréia constituem fatores de restrição da confiança nos efeitos da cortisona empregada por via oral. O principal problema relacionado com o uso de comprimidos de cortisona reside no fato de que a responsabilidade pela dosagem e pela ingestão da droga fica tôda com o paciente; em consequência de mal-entendido ou de descuido, ou por motivos intencionais, a prescrição médica pode não ser seguida a contento.

Para uso tóxico existem suspensões e pomadas à base de acetato de cortisona, de grande uso em dermatologia e em oftalmologia.

Hidrocortisona — Os preparados comerciais consistem em suspensões de microcristais, na concentração de 25 mg de acetato de hidrocortisona por ml. Aplicada por via intramuscular esta suspensão tem efeitos comparáveis aos do acetato de cortisona; pode também ser aplicada nas cavidades do organismo, empregando-se comumente em injeções intra-articulares para obter ação local.

Os comprimidos de acetato de hidrocortisona têm as mesmas propriedades dos de acetato de cortisona. Entretanto, a hidrocortisona, sob a forma de álcool livre, tem sido consideravelmente superior ao acetato de cortisona, pelo que tem sido apresentada em comprimidos de 20 e de 10 mg. Afirma-se que a hidrocortisona é cerca de 50% mais potente do que o acetato de cortisona; por isso recomendam-se doses proporcionalmente menores de hidrocortisona, sob a forma de álcool livre.

Prednisona e prednisolona — Apresentam-se no comércio em comprimidos de 5 mg. Têm propriedades comparáveis às da cortisona e da hidrocortisona, sendo, porém, cerca de três a quatro vezes mais ativas. Por esse motivo empregam-se em doses bem menores do que os glicocorticóides.

Corticotropina — Por muito tempo a única preparação de corticotropina disponível se apresentava sob forma de pó cristalino desidratado, para fazer suspensão em água esterilizada no momento do uso por via intramuscular. Pode preparar-se em várias concentrações, porque o ACTH é muito solúvel. A ação desse preparado é rápida e, em geral, decresce a grau mínimo dentro de 6 a 8 horas depois da injeção; por isso o seu emprêgo é mais eficiente quando se aplicam injeções com o intervalo de 6 horas. Esse esquema de administração logo se tornou muito desagradável para o paciente e problemático para a enfermagem; por isso, procurou-se conseguir preparações de ação prolongada, havendo hoje algumas que se podem injetar cada 12 ou cada 24 horas. Existem também soluções estáveis de

corticotropina cristalina já prontas para emprêgo clínico.

A corticotropina pode também ser aplicada por via venosa, misturada a 500 ou 1.000 ml de sôro glicosado a 5 ou 10%. Em gôta a gôta lento, durante o período de 6 a 8 horas, determinada dose de corticotropina produz estimulação das supra-renais equivalente à de quatro ou cinco vezes a mesma dose, aplicada por via intramuscular, fracionadamente, com intervalos de 6 horas, durante um dia.

Tem-se procurado empregar a corticotropina por via oral. Entretanto, devido à sua natureza protéica, ela é rapidamente hidrolisada no tubo digestivo, de modo que não se produzem efeitos hormonais satisfatórios.

Sabido que os efeitos do ACTH resultam da estimulação das supra-renais, compreende-se que seja inútil o emprêgo tópico ou regional da corticotropina.

CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS

Por ocasião das primeiras comunicações sobre a cortisona e a corticotropina, Hench e colaboradores procuraram acentuar que não estavam apresentando um novo agente terapêutico, mas sim um preparado para experimentação fisiológica, pelo que eles obtiveram em relação à tentativa de emprêgo imediato de tais substâncias na prática médica. Consideravam esses hormônios importantes elementos de pesquisa, como realmente o são. Entretanto, com o aumento da disponibilidade, a sua aplicação prática se foi estendendo imperativamente, uma vez que eles modificam o quadro clínico de inúmeras entidades mórbidas. Do estudo da abundante literatura sobre o assunto depreende-se que há afecções em que esses hormônios são

muito benéficos, outras em que são benéficos, mas em graus variáveis e, finalmente, outras em que são discutivelmente benéficos. No primeiro grupo se encontram algumas formas de reumatismo, podendo dizer-se que as mais beneficiadas são as de caráter inflamatório. Nestas doenças o chamado "efeito anti-reumático" da cortisona e da corticotropina nada mais é do que o seu "efeito anti-inflamatório"

Efeito anti-reumático — Em todas as formas inflamatórias de reumatismo observa-se o efeito anti-reumático dos glicocorticóides e da corticotropina, dentro de determinado padrão. Verifica-se considerável redução da rigidez muscular, o que facilita e amplia a capacidade de movimentação articular, mesmo em relação a articulações inflamadas. Diminui e freqüentemente desaparece a artralgia e a dor dos tecidos conectivos não articulares. O tempo necessário para que se opere a diminuição ou o desaparecimento da dor varia de poucos dias, em afecções agudas, a várias semanas, em casos de reumatismo mais crônicos ou mais graves. Quando tratadas precocemente, com doses suficientes de glicocorticóides ou de corticotropina, observa-se completo desaparecimento de todos os sinais físicos de inflamação, assim como recuperação funcional completa; nos casos de evolução mais longa, pode persistir certo grau de edema, de derrame ou de qualquer outro indício de inflamação, embora freqüentemente desapareçam todos os sintomas. Os sinais e sintomas de inflamação extra-articular concomitante (bursite, tenossinovite, nódulos e outros fenômenos não articulares) melhoram ou desaparecem paralelamente à melhora da sinovite articular. As lesões destrutivas de cartilagem e de osso,

freqüentemente encontradas em fases avançadas da artrite reumatóide, evidentemente não se modificam com o tratamento hormonal; permanecem imutáveis, também, as atrofia de cartilagens, as alterações císticas de ossos, a osteoporose, as exostoses, a calcificação de ligamentos, a ancilose fibrosa ou óssea e as deformidades articulares estruturais.

Ao mesmo tempo em que melhoram as manifestações locais, cedem também as manifestações sistêmicas da doença em questão. A febre desaparece, o apetite melhora, às vezes exageradamente, seguindo aumento do peso e da força muscular, assim como aparecimento de bem-estar geral. Freqüentemente surge euforia.

As anormalidades características da doença tendem a desaparecer. A anemia melhora ou desaparece, a composição protéica do plasma se reequilibra, pela diminuição das globulinas e aumento da albumina. Quase sempre cai consideravelmente a velocidade de hemossedimentação. O quadro radiológico articular não se modifica, uma vez que as alterações anatômicas traduzidas radiologicamente são em geral irreversíveis.

O grau de efeito anti-reumático, assim como os outros efeitos desses hormônios, está diretamente relacionado com a quantidade administrada. A ação hormonal pode ser regulada pelas variações de doses, de modo que é possível aumentar ou diminuir a atividade da doença à vontade. O efeito anti-reumático dura enquanto persiste a administração do hormônio, de modo que, nas doenças reumáticas caracterizadas por períodos longos de atividade, observam-se recidivas em seguida à suspensão do hormônio. A rapidez e grau de recidiva têm variações imprevisíveis em cada caso.

Ainda não se conhece o *mecanismo* pelo qual os glicocorticóides e a corticotropina produzem êsse notável efeito anti-reumático. Em 1951, Dobriner verificou que os pacientes reumatóides excretam esteróides não naturais e quantidades anormais de esteróides naturais, o que sugere a existência de certa anormalidade na função supra-renal de tais pacientes; nem por isso está evidenciado que qualquer das doenças reumáticas seja causada por disfunção das supra-renais ou por deficiência de cortisona. A administração de cortisona a um reumático não vai compensar uma deficiência dêste esteróide; pelo contrário, a quantidade administrada produz estado de hipercortisonismo. A grande quantidade de cortisona necessária para garantir êsse efeito anti-reumático sugere a necessidade de serem os tecidos conectivos inundados com excesso dêsse hormônio para que se produza efeito satisfatório. Nenhuma das ações metabólicas ou hormonais da cortisona pode explicar o mecanismo de produção do efeito anti-reumático. A velocidade de resposta (diminuição natural da rigidez e da dor, permitindo, em poucas horas, grande aumento da movimentação de articulações ainda inflamadas) sugere fortemente que o efeito benéfico se processe ao nível do tecido conectivo, através de alterações benéficas no sistema enzimático. Admitindo-se que seja êsse o mecanismo, não se sabe ainda qual a alteração e nem como se processa. Admitem-se também alterações nas relações antígeno-anticorpo ou na permeabilidade de tecidos. A causa básica da inflamação não é eliminada pela cortisona, como demonstra a reativação da doença decorrente da suspensão do uso do hormônio. O resultado da administração da cortisona é a supressão dos sintomas,

mas não a eliminação do estado patológico.

Efeitos colaterais — Ao empregar os glicocorticóides ou a corticotropina com o objetivo de obter efeitos anti-reumáticos, qualquer dos outros efeitos fisiológicos dos referidos hormônios pode acarretar complicações. Estas podem ser banais, mas também podem ter significado tal que contra-indiquem a continuação do tratamento.

A natureza de tais complicações decorre dos efeitos fisiológicos dos hormônios e o estudo das primeiras se resume no estudo dos referidos efeitos. Os fenômenos característicos da síndrome de Cushing (obesidade, arredondamento da face ou cara de lua, hirsutismo, acne) podem apresentar-se em graus inconvenientes. O *edema* pode ser considerável e nocivo, especialmente quando atinge os pulmões, como pode acontecer quando o aumento do volume de sangue circulante contribui para a instalação de insuficiência cardíaca congestiva. O excesso de excreção de potássio pode redundar em estado de *deficiência de potássio* nas células, com sérias conseqüências. A *osteoporose* acentuada pode acarretar tendência a fraturas, em face de traumatismos insignificantes. Os distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono podem desenvolver *síndromes diabéticas*. A supressão da função ovariana pode levar a manifestações de *menopausa* muito desagradáveis. Para o lado do *sangue* e da *circulação* são inúmeras as possibilidades de efeitos indesejáveis: taquicardia, hipertensão, telangiectasia, púrpura, hemorragias de vários setores orgânicos inclusive do tubo digestivo, trombozes, descompensação cardíaca. Complicações *nervosas* e *mentais* graves

incluem a tensão nervosa, a insônia e as psicoses, quer com excitação e agitação, quer com depressão.

A observação tem mostrado que *as complicações são mais freqüentes e podem ser mais graves nas mulheres*, especialmente naquelas que se acham na menopausa ou nas suas proximidades. Este fato assume grande importância prática.

Em seguida ao uso prolongado de glicocorticóides a *hipofunção córtico-supra-renal* pode provocar sérias complicações, especialmente se houver suspensão abrupta do uso do hormônio. Do mesmo modo, a *hipofunção pituitária* pode acarretar distúrbios depois do uso prolongado de corticotropina.

Uma vez que os glicocorticóides inibem os processos inflamatórios, que são barreiras às infecções, estas últimas, em conseqüência da ação hormonal, podem assumir caráter mais invasivo, deixando de se localizar e se transformando em *infecções sistêmicas graves*. Esta complicação é ainda mais problemática, porque os principais sinais de infecção ficam mascarados pelos glicocorticóides e, conseqüentemente, o início do tratamento anti-infeccioso, que se faz indispensável, pode ser lamentavelmente retardado. A tuberculose inativa pode ser reativada graças ao efeito inibidor dos glicocorticóides sobre a fibrose.

O desenvolvimento de *hipersensibilidade a proteína estranha* constitui complicação peculiar à corticotropina, uma vez que só esta é de natureza protéica. Embora raros, o choque anafilático grave, ou outras reações de sensibilidade graves e alarmantes, não devem ser esquecidos.

Todos os efeitos colaterais dos glicocorticóides e da corticotropina são

temporários, desaparecendo com a suspensão do uso dos hormônios. Tal fato sucede, também, com a depressão supra-renal, hipofisária e tireóidea, que pode ocorrer durante o uso prolongado de glicocorticóides. O temor de alterações permanentes das supra-renais parece descabido.

DOSES

Nas formas de reumatismo que tenham naturalmente curta duração, deve esperar-se dos glicocorticóides e da corticotropina consideráveis benefícios para o paciente, enquanto serão poucos ou inexistentes os efeitos colaterais, graças ao período curto de emprêgo do hormônio. Pode-se, por isso, empregar doses diárias maiores. Entretanto, nas doenças cujos períodos de atividade são longos, como a artrite reumatóide, surgem problemas mais sérios, quanto aos efeitos indesejáveis, em vista da necessidade do uso prolongado e às vezes intensivo dos hormônios. A resposta clínica das diferentes doenças reumáticas e dos diferentes pacientes em face da hormonioterapia é muito variável, pelo que as doses habitualmente empregadas não admitem esquemas rígidos. A título didático podemos, entretanto, estabelecer padrões médios de posologia para algumas entidades mórbidas, passíveis, evidentemente, de modificações para mais ou para menos, em função das eventualidades práticas.

Febre reumática — Em vista de se tratar de doença cujos surtos de atividade em geral não são muito longos, as doses de hormônios a empregar devem ser suficientes para produzir rápida e completa supressão da sintomatologia, o que só se consegue com doses grandes. Embora a dose deva ser individualizada

Metabólicos		Endócrinos	Citológicos	Imunológicos e sorológicos	Enzimológicos	Neuromusculares
Inorgânicos	Orgânicos					
<p><i>Aumenta:</i></p> <p>a) retenção de sódio</p> <p>b) retenção de cloretos</p> <p>c) retenção de água</p> <p>d) excreção de potássio</p> <p>e) excreção de cálcio</p> <p>f) excreção de fósforo</p>	<p><i>Aumenta:</i></p> <p>a) glicogênese</p> <p>b) deposição de glicogênio no fígado</p> <p>c) glicemia</p> <p>d) absorção de gorduras</p> <p>e) deposição de gorduras</p> <p>f) catabolismo proteico</p> <p>g) excreção de nitrogênio</p> <p>h) excreção de ácido úrico</p> <p>i) excreção de creatinina</p> <p><i>Diminui:</i></p> <p>a) ação periférica da insulina</p> <p>b) limiar renal de excreção da glicose</p>	<p><i>Aumenta:</i></p> <p>a) necessidade de insulina</p> <p><i>Diminui:</i></p> <p>a) fluxo menstrual</p> <p>b) função tireóidea</p> <p>c) função córtico-supra-renal</p> <p>d) secreção de corticotropina</p>	<p><i>Aumenta:</i></p> <p>a) produção e liberação de reticulócitos</p> <p>b) eritrócitos</p> <p>c) neutrófilos</p> <p>d) frequência de incidência de atividade ulcerosa</p> <p>e) involução do tecido linfóide em alguns linfoblásticas</p> <p><i>Diminui:</i></p> <p>a) eosinófilos</p> <p>b) linfócitos</p> <p>c) fibroplasia</p> <p>d) cicatrização de feridas (em grandes doses)</p>	<p><i>Aumenta:</i></p> <p>a) sôro-albumina</p> <p><i>Diminui:</i></p> <p>a) sôro-globulina</p> <p>b) a resposta dos anticorpos (sob certas condições)</p> <p>c) a reação à tuberculina</p> <p>d) ou evita a irritableção tissular por alguns agentes químicos</p> <p>e) localização de infecções (em grandes doses)</p> <p>f) manifestações clínicas de infecção</p>	<p><i>Aumenta:</i></p> <p>a) pepsina</p> <p>b) tripsina</p> <p><i>Diminui:</i></p> <p>a) atividade da hialuronidase</p> <p>b) lisozima</p>	<p><i>Aumenta:</i></p> <p>a) força muscular</p> <p>b) capacidade de trabalho muscular</p> <p>c) atividade psicomotora</p> <p><i>Pode produzir:</i></p> <p>a) sensação exagerada de bem-estar</p> <p>b) precipitação de psicoses (excitação ou depressão)</p> <p>c) alterações eletrencefalográficas</p>

Quadro 2 — Efeitos da cortisona.

para cada caso, é possível aceitar padrões médios.

A *cortisona* pode ser empregada inicialmente na dose diária de 300 mg, até que se consiga supressão completa ou quase completa da sintomatologia, o que em geral se consegue em cerca de 3 dias; nos 3 a 5 dias seguintes pode passar-se para 200 mg diários; na segunda semana chega-se a 100 mg diários e daí por diante é preferível procurar reduzir ainda mais a dose diária, para evitar efeitos colaterais muito acentuados. Quando usada por via oral, os comprimidos devem ser dados de 6 em 6 horas, para que se obtenha o máximo de efeito terapêutico. No caso de via intramuscular é suficiente fazer uma única injeção cada 24 horas, em vista de absorção relativamente lenta e contínua; justifica-se o fracionamento em duas aplicações por dia, quando o volume a injetar é muito grande. A *hidrocortisona* se aplica apenas por via oral e em doses ligeiramente menores (cerca de 80% da dose de cortisona). A *prednisona* e a *prednisolona* também só se usam por via oral e em doses ainda menores (cerca de 20% da dose de cortisona).

O *ACTH* ou *corticotropina* só se usa por via parenteral; no caso de via intramuscular a dose diária inicial média de *ACTH* é de cerca de 100 U.I. (aproximadamente 100 mg), fracionadas em injeções a serem aplicadas de 6 em 6 horas, em vista de sua absorção e utilização rápida. A dose inicial deve ser continuada durante cerca de uma semana, sendo depois gradualmente reduzida. Se, ao fim de duas semanas de tratamento, já estiverem ausentes todos os sintomas e sinais de cardite,

pode tentar-se a redução da dose; se, entretanto, ainda houver indícios de cardite, a dose inicial pode ser mantida por mais uma semana e depois gradualmente reduzida. O início tardio do tratamento em geral implica em resultados menos rápidos e menos satisfatórios, sendo mais provável a constituição de seqüelas cardíacas. É de se notar que a criança tolera doses relativamente maiores do que o adulto, pelo que estas não devem ser calculadas em relação ao peso corporal e sim em função das necessidades terapêuticas, podendo chegar, em geral, até 80 U.I. por dia.

A prova de Thorn, ou a simples contagem de eosinófilos circulantes, realizada antes e repetida 48 horas depois do início do tratamento pelo *ACTH*, se reveste de grande importância prática porque, se não se observar diminuição considerável do número de eosinófilos, deve preferir-se o emprêgo de glicocorticóides, pois tudo indica que as supra-renais não estão respondendo satisfatoriamente à estimulação do *ACTH*. Especialmente na fase de dose de manutenção pode empregar-se o *ACTH* de absorção retardada, em forma de *gel*, com o fim de reduzir as injeções diárias para duas e até mesmo para uma única.

Em certas circunstâncias é interessante o uso da *via venosa*, que potencia o valor terapêutico do hormônio. Em geral, 20 U.I., ou mesmo 10 U.I., dissolvidas em 500 ml de soro glicosado a 5%, para aplicação na veia na velocidade de 15 gôtas por minuto, garantem efeitos úteis correspondentes a cerca de 150 U.I. por via intramuscular, fracionadas em quatro injeções; além de

mais econômico, esse método tem a vantagem de acarretar efeitos colaterais menos acentuados.

A duração do tratamento hormonal na febre reumática constitui problema muito controverso, mas não há dúvida de que está na dependência direta da provável duração do surto de atividade em tratamento, devendo, portanto, ser individualizada para cada caso.

Artrite reumatóide — A perspectiva de empregar os hormônios por tempo muito mais dilatado modifica, na artrite reumatóide, a técnica terapêutica. O problema tem merecido a mais cuidadosa atenção dos inúmeros autores interessados pelo assunto, desde 1949. Muitas técnicas têm sido propostas, com justificativas diferentes. Esquemáticamente, podemos resumir o que se tem feito, em três possibilidades: a) administração repetida dos hormônios em períodos curtos, separados por períodos de suspensão; b) administração de doses moderadas dos hormônios, em períodos longos, como tratamento de manutenção; c) administração intensiva dos hormônios, com o objetivo de suprimir a sintomatologia e depois procurar manter os benefícios por outros meios.

O chamado tratamento de manutenção, de administração de doses moderadas em períodos longos, parece atender melhor às necessidades práticas, desde que se individualize cada caso e se faça a necessária alternância dos hormônios, podendo-se, em circunstâncias especiais, recorrer, periodicamente, a medidas terapêuticas não hormonais.

A *cortisona* pode ser empregada inicialmente na dose diária de 100

mg, não devendo haver a preocupação de suprimir completamente a sintomatologia, uma vez que a diminuição ulterior de doses implicaria no reaparecimento dos sintomas com a mesma intensidade pregressa. Cumpre lembrar aqui o fato de que, por ter experimentado alívio durante o período de doses eficientes, o doente tem a impressão subjetiva de passar a situação pior do que a inicial, em conseqüência do contraste chocante e brusco entre o bom estado decorrente das doses elevadas e o mau estado conseqüente a doses baixas. As vias e o modo de emprêgo já foram suficientemente explanadas, mas a via oral é, sem dúvida, a de escolha.

A *hidrocortisona* está sujeita a considerações equivalentes às feitas em relação à cortisona, empregando-se por via oral sob a forma de comprimidos. Em casos de comprometimento pauciarticular ou monoarticular, assim como diante de contra-indicações formais para o emprêgo de tratamento hormonal, a hidrocortisona pode ser muito útil para aplicação intra-articular. Usada por essa via, a hidrocortisona costuma produzir efeitos locais imediatos e às vezes duradouros, sem acarretar fenômenos gerais. O plano de tratamento deve ser idealizado de modo que não se aplique a hidrocortisona em mais de duas ou três articulações em cada sessão, para evitar a absorção de quantidades grandes do hormônio e os conseqüentes efeitos sistêmicos. A *técnica de injeção*, assim como a quantidade a injetar, variam para cada articulação. No joelho, por exemplo, a dose média para cada injeção é de cerca de 25 mg. A repetição em cada articulação fica na dependência do

reaparecimento dos sintomas e, por isso, deve ser individualizada para cada caso. Qualquer articulação periférica, inclusive a têmporo-mandibular, a acrômio-clavicular e esterno-clavicular, pode ser injetada; as condições anatômicas das pequenas articulações da coluna vertebral tornam pouco recomendável o emprêgo desse método de tratamento na espondilite ancilosante. A técnica da paracentese e da injeção articular é simples e bem padronizada; consiste em puncionar o saco sinovial, aspirar o excesso de líquido articular e injetar o hormônio, com o mínimo de dor, com o mínimo trauma da articulação e das estruturas adjacentes e com o máximo de assepsia, para evitar infecção da cavidade articular. De modo geral, a sede ótima da paracentese se encontra na superfície de extensão, onde o saco sinovial se acha mais próximo da pele e mais distante de nervos, artérias e veias importantes. Segundo Hollander, que tem grande experiência no assunto, a técnica da paracentese e da injeção articular é tão simples e segura quanto a técnica da retirada de sangue de uma veia e da injeção intravenosa. Do mesmo modo que o médico pode encontrar dificuldade para puncionar uma veia, pode ter dificuldade para aspirar ou injetar certa articulação.

As mesmas considerações feitas em relação ao emprêgo da cortisona e da hidrocortisona por via oral na artrite reumatóide podem ser repetidas em relação à *prednisona* e à *prednisolona*. Tratando-se de drogas de efeitos terapêuticos muito intensos, as doses necessárias são muito menores, representando cerca de 20% da dose de cortisona.

O ACTH se pode empregar inicialmente na artrite reumatóide, nas mesmas doses estudadas para a febre reumática, quer por via intramuscular, quer por via venosa. Em vista da perspectiva de tratamento muito prolongado, passa-se, logo que possível, a empregar glicocorticóides ou outros meios terapêuticos de aplicação mais cômoda. O ACTH de absorção retardada, em determinados casos, pode ser muito útil porque às vezes é possível conseguir certo equilíbrio do paciente com doses pequenas e espaçadas de até 2 ou 3 dias.

O tratamento hormonal de outras formas de doenças reumáticas segue, em linhas gerais, a orientação descrita para as duas doenças já referidas, devendo-se lembrar que as doses ficam na dependência da duração provável do surto de atividade do processo inflamatório; serão empregadas doses grandes, supressivas, nas doenças de surto de atividade de pequena duração e, ao contrário, doses pequenas quando houver perspectiva de uso muito prolongado.

As *contra-indicações* do tratamento pelos glicocorticóides e pela corticotropina decorrem claramente de seus efeitos fisiológicos já ventilados. Do mesmo modo, fica evidente a necessidade de certas precauções durante o uso dos referidos hormônios, tais como a dieta pobre em sódio e a administração de cloreto de potássio para evitar possíveis manifestações clínicas de deficiência de potássio.

É de grande significado o emprêgo eventual de agentes antibióticos, especialmente a penicilina, no sentido de evitar o possível desenvolvimento de complicações infecciosas.

Medicamento	Doenças	Doses diárias	Via oral	Via intramuscular	Via intravenosa	Via intra-articular
Cortisona	Febre reumática	300 mg — 3 dias 200 mg — 5 dias 100 mg — daí por diante Menores — mais adiante	Comprimidos de 25 mg cada 6, 8 ou 12 horas	Solução de 25 mg/ml Injeções cada 12 ou 24 horas	—	—
	Artrite reumatóide	100 mg — algumas semanas Menores — mais adiante	Comprimidos de 25 mg, ou fração, cada 6, 8 ou 12 horas	Solução de 25 mg/ml Injeções cada 12 ou 24 horas	—	—
Hidrocortisona	Febre reumática	250 mg — 3 dias 150 mg — 5 dias 80 mg — daí por diante Menores — mais adiante	Comprimidos de 10 ou 20 mg cada 6, 8 ou 12 horas	Pouco usada	—	—
	Artrite reumatóide	60 ou 80 mg — algumas semanas Menores — mais adiante	Comprimidos de 10 ou 20 mg cada 6, 8 ou 12 horas	Pouco usada	—	Solução de 25 mg/ml — doses variáveis — cada 3 dias ou mais — poucas articulações de cada vez
Prednisona	Febre reumática	60 mg — 3 dias 40 mg — 5 dias 20 mg — daí por diante Menores — mais adiante	Comprimidos de 5 mg cada 6 horas	—	—	—
	Artrite reumatóide	20 mg — algumas semanas Menores — mais adiante	Comprimidos de 5 mg cada 6 horas	—	—	—
Prednisolona	Febre reumática	60 mg — 3 dias 40 mg — 5 dias 20 mg — daí por diante Menores — mais adiante	Comprimidos de 5 mg cada 6 horas	—	—	—
	Artrite reumatóide	20 mg — algumas semanas Menores — mais adiante	Comprimidos de 5 mg cada 6 horas	—	—	—
Corticotropina (ACTH)	Febre reumática	100 U.I. — I.M. 10 a 20 U.I. — I.V.	—	25 U.I. cada 6 horas — 1 semana Menores — em seguida	10 ou 20 U.I. em 500 ml de soro glicosado a 5% — 15 gotas/minuto	—
	Artrite reumatóide	100 U.I. — I.M. 10 a 20 U.I. — I.V.	—	25 U.I. cada 6 horas — 1 semana Menores — em seguida	10 ou 20 U.I. em 500 ml de soro glicosado a 5% — 15 gotas/minuto	—

Quadro 3 — Glicocorticóides, esteróides sintéticos e corticotropina. Esquema de aplicação em Reumatologia.

BIBLIOGRAFIA ACONSELHADA

1. Boland, E. W. — Prednisone and prednisolone therapy in rheumatoid arthritis. *J.A.M.A.*, 160:613, 1956.
2. Boland, E. W. — Prednisone and prednisolone as suppressive agents for rheumatoid arthritis. *Bull. Rheumat. Dis.*, 6:107, 1956.
3. Bunin, J. J.; Pechet, M. M. — Studies on metacortandralone and metacortandracin in rheumatoid arthritis. *J.A.M.A.*, 157:311, 1955.
4. Bunin, J. J. et al. — Cortisone therapy in rheumatoid arthritis: a four-year appraisal. *Bull. Rheumat. Dis.*, 5:73, 754.
5. Cañadel, J. M. — *Suprarrenales: Fisiopatología y Clínica*. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1953.
6. Copeman, W. S. C. — *Textbook of the Rheumatic Diseases*, ed. 2. E. and S. Livingstone, Edinburgo e Londres, 1955.
7. Dordick, J. R.; Gluck, E. J. — Preliminary clinical trials with prednisone (Meticorten) in rheumatic diseases. *J.A.M.A.*, 158:166, 1955.
8. Hench, P. S. — The potencial reversibility of rheumatoid arthritis. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 24:167, 1949.
9. Hench, P. S. — The reversibility of certain rheumatic and nonrheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotrophic hormone. *Ann. Int. Med.*, 36:1, 1952.
10. Hench, P. S. et al. — Review of American and English literature of recent years (ninth review). *Ann. Int. Med.*, 28:309, 1948.
11. Hench, P. S.; Kendall, E. C.; Slocumb, C. H.; Polley, H. F. — The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc. Meet. Mayo Clin.*, 24:181, 1949.
12. Hollander, J. L. et al. — Hydrocortisone and Cortisone injected into arthritic joints: comparative effects of and use of hydrocortisone as a local anti-arthritis agent. *J.A.M.A.*, 147:1629, 1951.
13. Hollander, J. L. et al. — *Comroe's Arthritis and Allied Conditions*, ed. 5. Lea and Febiger, Filadélfia, 1953.
14. Keefer, C. S. — Present status of ACTH and cortisone in therapy. *M. Clin. North America*, 35:1229, 1951.
15. Lucherini, T.; Cecchi, E. — *Trattato di Reumatologia (I e II)*. Casa Editrice F. Vallardi, Milano, 1954.
16. Massel, B. F. — Hormone treatment of rheumatic carditis. *Bull. Rheumat. Dis.*, 6:99, 1955.
17. Ragan, C. et al. — Primer on rheumatic diseases (Prep. Comm. Am. Rheum. Ass.). *J.A.M.A.*, 152:232; 405; 522, 1953.
18. Spies, T. D. et al. — Prednisone and prednisolone as therapeutic agents. *J.A.M.A.*, 159:645, 1955.
19. Steinberg, C. L. — *Arthritis and Rheumatism. The Diseases and their Treatment*. Springer Publishing Co. Inc., Rochester, Nova York, 1954.
20. Steinberg, C. L.; Roodenburg, A. I. — Corticotropin (ACTH) in the treatment of acute subacromial bursitis. *J.A.M.A.*, 149:1458, 1952.