

# GLICOCORTICÓIDES EM AFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO

## MECANISMO DE AÇÃO

A. SPINA-FRANÇA \*

Tem sido pouco estudado o modo pelo qual os corticosteróides atuam em afecções do sistema nervoso e constitui objeto desta revisão apresentar alguns dos pontos de vista atualmente aceitos sobre o problema. Tomando como base dados reunidos por Foster<sup>21</sup>, Mills<sup>46</sup> e Ganong<sup>24</sup>, o assunto será analisado mediante algumas modulações que atendem ao interesse dos neurologistas. A primeira é a de restringir o estudo aos glicocorticóides; a segunda é a de adir tópicos relacionados ao hormônio adrenocorticotrófico e ao fator liberador respectivo; a última é a de considerar interrelações de certas estruturas nervosas e êsses hormônios.

## GLICOCORTICÓIDES. ACTH E FATOR LIBERADOR DA CORTROFINA

*Glicocorticóides* — Os esteróides da córtex adrenal (CAD) apresentam em comum a estrutura básica (núcleo ciclopentanoperidrofenantreno), diferenciando-se entre si pelos agrupamentos que a ela se associam. Na síntese dos adrenosteróides sucessivos compostos são formados, principalmente a partir do colesterol, mediante modificações estruturais que envolvem processos enzimáticos complexos. Desempenham papel importante nesses processos o difosfopiridinanucleotídeo (DPN), o trifosfopiridinanucleotídeo reduzido (TPNH) e o oxigênio.

A poucos corticosteróides é atribuída atividade hormonal: muitos são considerados produtos intermediários entre o colesterol e os hormônios propriamente ditos. Estes são grupados, segundo sua atividade biológica principal, em glicocorticóides, mineralocorticóides e andrógenos. Entre os mineralocorticóides (MC) destaca-se a aldosterona (ALD), cuja presença se evidencia a partir da zona glomerulosa da CAD. O cortisol (hidrocortisona) é o mais importante dos glicocorticóides (GC) humanos, sendo secretado principalmente pela zona fasciculada. A corticosterona (CST) é outro dos hormônios desse grupo; ela é menos ativa que o cortisol, sendo produzida pelas zonas fasciculada e glomerulosa.

No homem o cortisol (CH) é secretado em maior quantidade que a CST, sendo aproximadamente de 7/1 a relação entre a produção diária de ambos (20 e 3 mg, respectivamente). É bem menor a produção diária de ALD (cerca de 0,15 mg/dia)<sup>24</sup>. A ALD, o CH e a CST têm ação mineralocorticóide e glicocorticóide, embora em

---

Parte desta atualização foi apresentada, como relatório, no III Congresso Brasileiro de Neurologia (Recife, julho-1968).

\* Docente-Livre de Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

proporções bastante diversas<sup>46</sup>. Considerando como 100 a potência glicocorticóide do CH, a da CST seria 50 e a da ALD 0,1. Já em relação à potência mineralocorticóide, considerando como 100 a da ALD, seria 1,5 a da CST e 0,4 a do CH. Dos esteróides sintéticos muitos gozam de propriedade glicocorticóide superior à do CH; considerando como 1,0 a potência glicocorticóide do CH e 0,8 a da cortisona, seria 5,0 a da prednisona e da prednisolona e 30 a da betametasona e a da dexametasona.

Da CAD o CH passa à corrente sanguínea, na qual a maior parte fica ligada à albumina e a fração da globulina alfa-2 (transcortina). Em condições normais a concentração do CH ligado a proteínas no sangue oscila ao redor de 12,5 microg/100 ml. Parece que a capacidade de fixar CH apresentada por proteínas plasmáticas atua como sistema tampão que garante a quantidade de CH livre (cerca de 0,5 microg/100 ml), propiciando a ação biológica do hormônio, pois o CH livre é a porção atuante dele. A concentração plasmática de CH varia no decorrer do dia: os valores mais elevados ocorrem entre 6 e 10 horas e os mais baixos entre meia noite e 4 horas. As variações de concentração próprias a esse ciclo circadiano podem sofrer variações como aquelas observadas em pacientes com úlcera péptica<sup>46</sup>.

Do plasma o CH se distribui aos vários territórios do organismo, parecendo manter-se em equilíbrio com o líquido extracelular. Um aumento do CH plasmático, provocado por injeção desse hormônio, reduz-se à metade uma a duas horas depois. Esse decréscimo resulta de aumento da excreção urinária de CH, de maior intensidade de sua metabolização e de maior passagem dele para o espaço extravascular.

A maior parte do CH é metabolizada no fígado no qual, entre outros metabolitos, forma-se a cortisona que é também um GC ativo. Ela praticamente não atinge a circulação, por ser metabolizada a seguir. Quando se administra cortisona, ela é transformada em CH antes de ser utilizada pelo organismo. O metabolismo da CST é semelhante ao do CH em quase todos os seus pontos.

É pequena a concentração de GC no sistema nervoso, quando comparada à de outros órgãos. Experimentalmente já foi demonstrada a capacidade do encéfalo para metabolizar GC<sup>28</sup>. No homem, o CH e a CST são os principais corticosteróides presentes no encéfalo, variando a concentração segundo a área considerada<sup>28</sup>. No líquido cefalorraqueano (LCR) a concentração de CH é pequena, sendo encontrado apenas sob forma livre, em concentração que representa cerca da metade da que é atingida por essa porção do CH no plasma<sup>46</sup>. Após injeções intravenosas de CH, a concentração máxima do LCR é observada cerca de 90 minutos depois; injeções intrarraqueanas de CH levam também a aumento da concentração plasmática desse hormônio, a qual atinge o máximo cerca de 11 horas depois<sup>46</sup>.

*Adrenocorticotrofina* — Para a identificação das células que, na hipófise anterior, elaboram hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), muito têm contribuído estudos mediante microscopia eletrônica<sup>39, 40</sup>. O ACTH é um polipeptídio constituído de cadeia de 39 amino-ácidos, dos quais os 24 primeiros representam a parte fundamental do hormônio. Através da corrente sanguínea o ACTH atinge a CAD, sítio de sua ação específica.

Sabe-se que um aumento no nível plasmático de ACTH tende a cair à metade cerca de 10 minutos depois, mas pouco se conhece quanto ao local de sua inativação ou ao modo pelo qual esta se dá. O nível plasmático de ACTH sofre variações no decorrer do dia que se assemelham e precedem às variações circadianas do CH.

*Fator liberador da corticotrofina* — Na eminência mediana do hipotálamo é secretado o fator liberador da corticotrofina (CRF), que atinge a hipófise mediante o sistema porta da haste respectiva. O CRF é um dos 6 fatores produzidos no hipotálamo que influenciam a liberação dos hormônios da hipófise anterior. Ele é um polipeptídio de cadeia curta, semelhante à da vasopressina (ADH).

Distintos núcleos do hipotálamo produzem os fatores liberadores. As terminações nervosas que procedem das células desses núcleos terminam na eminência mediana, junto às alças capilares do sistema porta, área em que esses fatores seriam armazenados<sup>47</sup>. Essas terminações se assemelham às fibras dos núcleos supra-óptico e paraventricular embora não contenham grânulos de neurosecreção<sup>15</sup>. Evidências de secreção de CRF pela hipófise posterior são atualmente consideradas discutíveis<sup>44</sup>.

Conjuntamente, a eminência mediana do hipotálamo, o sistema porta de haste hipofisária e a hipófise anterior representam, na expressão de Sayers, uma «via final comum» ,mediante a qual muitos influxos convergem e influem na secreção hormonal<sup>25</sup>.

#### INTERAÇÃO CRF-ACTH-GC

É por intervir num ou mais dos componentes do sistema CRF-ACTH-GC que vários fatores modulam a ação glicocorticóide. Tanto o CRF, como o ACTH e os GC são considerados fundamentais no mecanismo de interatuação do qual resulta função hormonal adequada.

O CRF determina aumento da liberação de ACTH por atuar diretamente sobre células da hipófise anterior<sup>52</sup>. Parece que a liberação do ACTH pode ocorrer na ausência de CRF e certos dados sobre a inibição da secreção do ACTH são dificilmente explicáveis a não ser que se admita a existência de secreção oposta ao CRF, também produzida no encéfalo mas de natureza ainda desconhecida<sup>15</sup>.

É difícil, no homem, analisar diretamente a secreção do ACTH, obrigando a que sejam utilizados métodos indiretos nos quais entram em consideração interrelações hipotálamo-hipófise-adrenais<sup>70</sup> e a correlacionar os resultados aos conhecimentos obtidos por experimentação em animais.

Através do sistema porta da haste hipofisária o ACTH pode inibir localmente a liberação de novas quantidades de CRF. Tratamentos prévios com ACTH podem inibir a liberação aguda de CRF<sup>12</sup>.

A ação precipua do ACTH ocorre na CAD, na qual incrementa a secreção dos GC (especialmente do CH) mediante ação em sistemas enzimáticos intracelulares. Essa ação propicia, ao final de várias reações intermediárias, maior quantidade de TPNH necessário à síntese hormonal<sup>19, 24, 27, 45</sup>. Na secreção dos GC, as células da CAD são capazes de reconhecer, fixar e/ou inativar o ACTH e esse processo ocorre na ausência de modificação reflexa na secreção de ACTH<sup>41</sup>. A influência do ACTH na produção da ALD é pequena, não sendo considerada essencial como a da angiotensina II<sup>26, 53</sup>.

Em pessoas normais, a administração do ACTH produz rápido aumento do nível plasmático de CH. Esse aumento depende da dose empregada, da potência da amostra, da duração da administração e da capacidade de resposta da CAD<sup>46</sup>. Quando 2,5 unidades de ACTH são administradas por via intravenosa, o aumento de CH é da ordem de 50 a 100% em meia hora e de 100 a 200% em 4 horas. Se forem administradas 4 unidades por hora, pela mesma via, o nível sanguíneo máximo de CH é atingido cerca de 12 horas depois. A dose máxima estimulante é de 40 unidades de ACTH e o nível plasmático máximo de CH que se obtém oscila ao redor de 30-50 microg/100 ml, quer seja o ACTH administrado por via intravenosa ou intramuscular. Se for empregada esta última via o aumento de CH é nítido duas horas depois e se mantém por cerca de 8 horas. Se o ACTH for administrado por via intravenosa por um período de 8 horas, o maior aumento de metabólitos de CH na urina ocorre nas 8 horas que se seguem ao fim da administração. Quando são empregadas doses de ACTH acima do limite máximo estimulante, pode prolongar-se o período de produção máxima de CH.

A concentração plasmática de CH influi na produção de novas quantidades desse hormônio mediante sua atuação na CAD e na hipófise anterior. A ação dos GC sobre a CAD se faz por modificar a sensibilidade dela ao ACTH. Nem todos os GC

possuem essa propriedade: a dexametasona, por exemplo, é desprovida de tal ação<sup>34</sup>. Embora os conhecimentos sobre o modo e o local em que se processa a ação dos GC na regulação da secreção do ACTH permaneçam obscuros<sup>32</sup>, admite-se que esses mecanismos reguladores hormonais sejam secundários. É principalmente através de receptores especializados, situados no sistema nervoso central (SNC) que se produz tal modulação<sup>42</sup>.

#### SISTEMA NERVOSO E INTERAÇÃO CRF-ACTH-GC

Receptores particularmente sensíveis aos níveis plasmáticos de CH e de outros adrenosteróides existem no mesencéfalo e no hipotálamo. Sua localização exata não é bem conhecida; sabe-se, por exemplo, que a resposta a GC varia conforme as diversas áreas hipotalâmicas<sup>10</sup>. O aumento da concentração de GC no plasma leva a que a ação desses receptores se faça no sentido de reduzir a produção de ACTH e vice-versa; a ação deles se inicia rapidamente (2 minutos) e se faz através da via hipotálamo-sistema porta-hipófise anterior. O efeito depressor de alguns GC tem sido comparado: considerando 1,0 o da prednisolona, é de 17,5 o da dexametasona<sup>31</sup>.

Estímulos externo e interoceptivos podem modular a secreção do ACTH. É possível reconhecer pontos essenciais à análise e redistribuição de tais estímulos em impulsos inibidores ou facilitadores da secreção de ACTH<sup>12</sup>, embora ainda sejam escassos os conhecimentos sobre as vias pelas quais trafegam esses impulsos.

Impulsos resultantes da estimulação de nervos periféricos têm ação facilitadora sobre a secreção de ACTH. Após secções medulares completas, as respostas a stress desencadeado a jusante do nível de secção são abolidas ou se tornam discretas e retardadas. No mesencéfalo existem áreas facilitadoras e inibidoras; a ação das áreas inibidoras parece ser mais acentuada que a das facilitadoras. Os componentes do sistema límbico atuam de modo variado: o núcleo amigdalóide, o lóbo orbitário e o giro cíngulo têm ação facilitadora; o hipocampo tem ação inibidora. A parte ventral do hipotálamo participa também do controle da secreção do ACTH e para a eminência mediana convergem os diversos impulsos referidos<sup>42</sup>.

Estímulos resultantes de stress neurogênico parecem proceder do sistema límbico, via núcleos amigdalóides; os de stress somático, da parte alta do sistema reticular do tronco do encéfalo. Condições de stress determinam aumento da secreção de ACTH quase exclusivamente por estímulos mediados pela via hipotálamo-porto-hipofisária. Quando o stress é intenso a quantidade de ACTH secretada é maior que a necessária para produzir o máximo de liberação de CH. A liberação de GC provocada por stress independe do nível plasmático de CH e a inibição dessa liberação não resulta desse nível ter atingido valores elevados<sup>32</sup>. Estudantes de medicina durante fase de stress neurogênico acentuado, provocado por exames, apresentavam aumento do CH plasmático, que atingia níveis médios de  $33,7 \pm 10,2$  microg/100 ml<sup>6</sup>. Diversos tipos de estímulos somáticos podem desencadear aumento de GC. Alguns, como o trauma cirúrgico, dependem da integridade do sistema nervoso periférico; outros, como a anóxia, podem atuar diretamente sobre o

sistema CRF-ACTH-GC<sup>15</sup>. Certos estímulos podem, ou não, desencadear o stress somático: no exercício físico, por exemplo, só quando se instala fadiga é que se verifica aumento de metabolitos urinários de GC<sup>64</sup>.

Parece que os receptores encefálicos sensíveis aos níveis plasmáticos de CH, enviam também impulsos a outras áreas, modificando o ritmo de suas descargas neuronais. Atuando na região centrencefálica, podem determinar modificações da atividade elétrica cerebral<sup>9</sup>. Na insuficiência adrenal o ritmo eletrencefalográfico torna-se mais lento que o normal; a administração de GC pode determinar o aparecimento de ritmos rápidos<sup>50</sup>. Em ratos, os GC diminuem o limiar convulsígeno, enquanto os MC aumentam esse limiar. Há evidências da atuação de tais estímulos ao nível de outras estruturas do sistema nervoso; entre elas se encontram o aumento das sensibilidades olfatória e gustatória que se observa na insuficiência adrenal.

A ação favorecedora do ADH sobre o conjunto CRF-ACTH-GC levou a supor que êle fôsse o próprio CRF, fato não mais admitido<sup>43, 60</sup>. O ADH parece agir no hipotálamo, promovendo maior liberação do CRF<sup>14, 30</sup>. A ocitocina parece não participar diretamente no controle da secreção do ACTH<sup>60</sup>.

Não há indicações experimentais favoráveis à hipótese de que as mono-aminas do hipotálamo influam no sistema CRF-ACTH-GC<sup>61</sup>; entretanto, na ausência de GC circulantes há aumento da excreção urinária de catecolaminas<sup>33</sup>.

A epinefrina, a acetilcolina e a histamina são capazes de estimular discretamente a secreção do ACTH<sup>44</sup>. A neostigmina determina aumento de GC no sangue<sup>49</sup>. Drogas simpatomiméticas com ação central não atuam no sistema CRF-ACTH-GC, ao contrário das que têm ação central e periférica. A ação destas últimas parece depender de quimiorreceptores periféricos, pois a secção do mesencéfalo resulta em abolição de seu efeito<sup>49</sup>.

#### ACÇÃO GLICOCORTICÓIDE

A ação dos GC se processa mediante a regulação de várias etapas do metabolismo intermediário, segundo mecanismos complexos e nem todos bem conhecidos<sup>2, 24, 36</sup>. Interferem êles, em especial, no metabolismo da água, de glicídios, lipídios e proteínas. Salientam-se entre os resultados de sua ação os aumentos dos níveis plasmáticos de glicose, amino-ácidos, ácidos graxos livres, lactato e piruvato. Da ação dos GC no metabolismo intermediário hepático resultam efeitos diversos, destacando-se o aumento da glicogênese e da gliconeogênese.

Nos processos metabólicos intracelulares de outros tecidos destacam-se a estimulação da lipólise provocada pelos GC e sua atuação no metabolismo intracelular da glicose, mediante interferência na produção de vários enzimas. Os GC provocam também diminuição gradual da capacidade celular em absorver amino-ácidos, secundária à diminuição de elementos protéicos lábeis intracelulares necessários à integridade funcional dos processos de

transporte pela membrana celular<sup>37</sup>. A diminuição desses elementos é devida à ação inibidora que têm os GC sobre a síntese protéica em tecidos periféricos<sup>67</sup>. Essa ação se processa por interferência nos processos enzimáticos que operam ao nível de mitocôndria, do núcleo e, especialmente, de microsomas<sup>68</sup>. Da interferência resulta também inibição da síntese protéica, com o que são comprometidos o crescimento celular, mitoses e a formação de anticorpos. Embora essa ação seja verificada em vários tecidos periféricos, ela parece ser mais acentuada no timo e em tecidos linfoblásticos<sup>13</sup>.

A ação dos GC é mais evidente em relação aos mecanismos metabólicos acima apontados. Mediante processos semelhantes podem eles participar do metabolismo de outros compostos. Essa participação pode ser de tipo direto e de tipo permissivo. Neste, os GC não atuam na reação mas sua presença é necessária para que ela se dê. É o caso da necessidade da presença dos GC para que se processe o efeito calorígeno das catecolaminas na suplência energética de emergência. Também a resposta dos músculos lisos dos vasos periféricos à epinefrina e norepinefrina não ocorre na ausência de GC.

A interferência dos GC no metabolismo da água pode resultar da ação glomerular direta, de insuficiente inativação hepática do ADH ou de interferência nos osmorreceptores. Na insuficiência adrenal há comprometimento da excreção da sobrecarga de água, que é corrigida pela administração de GC.

Os mecanismos de atuação dos GC acham-se envolvidos na resposta ao stress, embora permaneça obscuro o modo de ação. O aumento dos GC que se verifica em tais situações e que pode ser reproduzido mediante a administração de ACTH ou de GC amplia os mecanismos fisiológicos, traduzindo-se por efeitos aproveitáveis em terapêutica. Sumariamente pode-se dizer que transparecem no sangue circulante e na atividade do sistema retículo-endotelial (SRE). Observa-se no sangue circulante eosinofilia, basofilia e linfocitopenia, ao lado de aumento de polinucleares neutrófilos, de plaquetas e de hemácias. Sua ação sobre o SRE transparece pela diminuição dos nódulos linfáticos e do timo, por inibição da atividade mitótica das células linfoblásticas e por maior destruição de linfócitos.

Os fatos mencionados permitem compreender a atuação anti-inflamatória do ACTH e dos GC. Em doses terapêuticas, eles bloqueiam o componente sistêmico da inflamação, reduzem a formação de anticorpos (após fase inicial de ativação de sua produção). Na sede do processo inflamatório, os GC aumentam a habilidade de resposta vascular a aminas vasopressoras. Com isto diminuem o fluxo sanguíneo e a permeabilidade vascular, reduzindo-se o edema e o afluxo de elementos figurados do sangue. A atividade fibroblástica é também inibida, resultando prevenção de enclausramento bacteriano por fibrose e de aderências locais. A inativação de antígenos por anticorpos determina liberação local de histamina, resultando reação alérgica de intensidade variável. Os GC não têm atuação sobre a histamina já liberada: eles diminuem ou abolem a produção de novas quantidades.

A administração de GC não implica em somação de seus efeitos com os do GC endógenos; o aumento do nível plasmático resultante da administração de GC deprime ou inibe a atividade da CAD. É especialmente quando, com a administração de GC, se pretende corrigir defeitos metabólicos da elaboração de corticosteróides que está indicado o tratamento com doses pequenas e a longo prazo <sup>35</sup>.

Quando se deseja atuação anti-inflamatória ou anti-alérgica devem ser adotados esquemas que garantam nível elevado de GC na sede principal da afecção. Assim, devem ser utilizadas dosagens regularmente distribuídas, não superiores às que permitem alcançar o efeito desejado e o seu uso deve ser mantido só durante período de ação mais nítida. A maior ou menor rapidez com que se pretenda alcançar o máximo efeito glicocorticóide bem como a desejada intensidade dêsse efeito devem orientar a escolha do GC a ser utilizado e a via de administração. Assim, a cortisona e a prednisona são ativos apenas quando transformados no organismo em CH e prednisolona, sendo, portanto, contraindicadas para uso tópico. O acetato de cortisona é absorvido lentamente quando empregado por via intramuscular; quando usado por via oral, sua absorção é rápida. Quando se pretende obter efeito rápido, deve-se dar preferência à utilização intravenosa de succinato ou hemi-succinato de hidrocortisona, de fosfato de prednisolona, ou de fosfato de dexametascna, todos de ação imediata <sup>46</sup>.

Adotando êsses princípios consegue-se reduzir a ocorrência de efeitos colaterais. Dêles, a retenção de sódio é um dos principais e resulta da ação mineralocorticóide secundária. GC sintéticos apresentam efeito mineralocorticóide reduzido, sendo praticamente nulo o da dexametascna. A supressão da função da CAD, o suprarrenalismo, às úlceras pépticas, a disseminação de infecções são comuns entre os efeitos colaterais. Problemas de crescimento <sup>22</sup>, miopatias secundárias <sup>56</sup>, quadros encefalíticos <sup>11</sup> ou complicações de encefalites em evolução <sup>20</sup>, bem como perturbações mentais <sup>51</sup>, convulsões e edema cerebral também têm sido assinalados.

Como o ACTH influi na produção de outros adrenosteróides e como tem ação pós-estímulo máximo existem defensores do seu emprêgo de preferência aos GC. A produção de outros GC com atividade mineralocorticóide e capazes de modular a interrelação GC-MC — ação por vêzes desejada em terapêutica <sup>50</sup> — é argumento alinhado também pelos defensores do emprêgo do ACTH. A possibilidade de o ACTH influir na atividade de outras glândulas endócrinas e as interrelações entre êle e outros hormônios da hipófise são lembradas por alguns, já que observações experimentais sugerem essa hipótese <sup>3, 29, 62</sup>. O uso prolongado do ACTH pode levar à produção de anticorpos anti-ACTH, capazes de bloquear sua ação e a ação do ACTH endógeno <sup>19</sup>, o que contraindica tratamentos prolongados com ACTH, fato discutível até certo ponto <sup>22</sup>.

## AÇÃO GLICOCORTICÓIDE EM AFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO

Ao rever o emprêgo de ACTH e GC em moléstias do sistema nervoso, Foster<sup>21</sup> chamou a atenção para a escassez de dados experimentais sôbre o assunto. Alguns dados vêm resultando do estudo da secreção de GC e de ACTH em afecções do âmbito neurológico, como a distrofia miotônica<sup>69</sup> e a esclerose múltipla<sup>57</sup> e de desmielinizações associadas a insuficiência adrenal<sup>17</sup> sem que, contudo, permitam conclusões até o presente. A análise dos registros acumulados nos últimos anos permite verificar que muitos dos insucessos terapêuticos resultam da aplicação inadequada dos princípios de ação desses hormônios e não de problemas relativos a uma ação específica em afecções do âmbito da neurologia, como sugerem alguns. A possível superioridade de ação do ACTH parece resultar do seu emprêgo em condições que obedecem mais de perto aos mecanismos de ação já apontados, possibilitando a vigência de níveis elevados de CH por maiores prazos de tempo. A administração de vários tipos de GC em doses insuficientes ou em intervalos superiores à sua meia-vida pode ser a causa dos insucessos às vêzes observados. A ação mais satisfatória observada com o emprêgo da associação ACTH + GC, quando comparada a grupos de pacientes tratados com um ou com outro dos hormônios, pode estar relacionada a doses insuficientes de um e/ou de outro.

Os mecanismos de ação analisados justificam grande parte dos resultados terapêuticos em vários grupos de afecções do SN. A análise de resultados obtidos em clínica neurológica e as considerações sôbre a literatura respectiva foram motivo de estudo feito por Assis e Tetner<sup>1</sup>.

Nas afecções que têm como tipo a polirradiculoneurite (PRN), ocorrem alterações próprias a processos hiperérgicos, tendo como órgão de choque principal as raízes raqueanas. A hiperemia e o edema local dão lugar a compressão dos cilindroeixos; cessado o fenômeno hiperérgico desaparece a compressão e as seqüelas dependerão do menor ou maior dano causado às fibras radiculares. Pela redução dos fenômenos alérgicos locais, justifica-se o emprêgo do ACTH e dos GC na fase aguda de PRN. Quanto mais precocemente fôrem alcançados níveis plasmáticos úteis e continuados de CH melhores serão resultados, pois diminui a possibilidade de o sofrimento radicular determinar lesão das fibras nervosas. Esses níveis úteis devem ser mantidos até que cesse o período em que se desenvolvem as reações hiperérgicas, já que a suspensão precoce do emprêgo dos hormônios pode acarretar reagravamento do quadro. Pouco é de esperar da ação glicocorticóide após a fase aguda, quando a lesão radicular se acha estabelecida. Mediante esse mecanismo de ação é possível compreender também a ação satisfatória dos GC na fase aguda de novos surtos de PRN. Permanecem em plano hipotético as indagações sôbre a ocorrência de PRN em pacientes em tratamento por GC, fato esporadicamente registrado<sup>38</sup>.

A redução do edema é o mecanismo aceito também para explicar a ação glicocorticóide favorável em radiculopatias secundárias a outros tipos de compressão, nas quais melhores resultados são referidos quando os GC são administrados por via raqueana. O mesmo modo de ação pode explicar a



melhora observada no tratamento de paralisias faciais periféricas a frigore, quando o emprêgo é iniciado de modo precoce<sup>65</sup>, bem como a melhora mais rápida em neurites retrobulares<sup>54</sup>.

Nos processos que obedecem a mecanismos patogênicos semelhantes aos da PRN mas em que há sofrimento do neuroeixo (radiculomielites, mielites ascendentes, certas mielites transversas) parece ser semelhante o modo de ação do ACTH e dos GC mas os resultados são menos satisfatórios. Isto parece devido a que o sofrimento neuronal provocado pelo edema ocorre de modo mais precoce e se torna irreversível em menor prazo de tempo.

Os mesmos mecanismos de ação possibilitam compreender observações quanto à ação de ACTH e dos GC em processos desmielinizantes: praticamente nula nas desmielinizações primárias, duvidosa na neuroaquilia e satisfatória nas desmielinizações secundárias a vacinações e doenças exantemáticas. Nestas últimas há paralelismo entre o maior ou menor comprometimento vascular e ocorrência de edema perifocal e a maior ou menor possibilidade de serem observados efeitos satisfatórios com a terapêutica hormonal. Também dessa forma se explica o fato de que os efeitos satisfatórios do emprêgo de ACTH ou GC na esclerose múltipla serem descritos nos surtos de agudização<sup>8, 58</sup>; a evolução natural da doença, no entanto, não é influenciada.

Uma interferência na produção autoimuno-anticorpos parece ser o modo de atuação dos GC na miastenia grave. Falam a favor desse mecanismo de ação varias observações concernentes às modificações do timo que podem associar-se à doença e que costumam beneficiar-se com o tratamento, bem bem como a piora por vêzes verificada na fase inicial do tratamento<sup>23</sup>. É difícil admitir modo de ação ligado a outros fatores, especialmente quando se considera a ação dos GC nas afecções musculares; sua ação é nula nas miodistrofias primárias e mesmo certos GC podem desencadear miopatias, fato não observado em relação ao ACTH<sup>56</sup>. Em altas doses os GC têm-se mostrado úteis no tratamento da polimiosite.

Desde que seja possível controlar mediante antibióticos, quimioterápicos ou outros medicamentos os agentes etiológicos responsáveis por processos inflamatórios do SNC e/ou leptomeninges, torna-se possível utilizar GC em tais processos, sendo vários os mecanismos pelos quais os GC podem influenciar a evolução: em meningites bacterianas agudas, como resultado de sua ação anti-inflamatória geral e local<sup>55</sup>; pela ação substitutiva do CH endógeno quando se acompanham de comprometimento da adrenal. Mediante a ação frenadora dos GC sobre a proliferação fibroblástica<sup>63</sup> pode-se tentar moderar o desenvolvimento de espessamentos leptomeníngios locais ou difusos. Essa ação representa um dos principais motivos do emprêgo dos GC na meningencefalite tuberculosa e em outras meningencefalites com tendência a desenvolver precocemente reações inflamatórias de tipo produtivo. Em processos inflamatórios crônicos, teriam ação semelhante, além de reduzir a produção local de imunoproteínas. O emprêgo de GC em doenças resultantes da agressão direta de vírus ao SNC é encarada como perigosa. Não se contando com medicamentos que ajam eficazmente sobre eles, a redução da reação inflamatória poderia facilitar sua disseminação ou potenciar sua ação.

A dor do herpes zóster costuma ser aliviada pelo emprego do ACTH ou de GC embora o decurso da doença não seja influenciado e haja risco de propagação do vírus ao neuroeixo.

A ação centrencefálica indireta dos GC pode sugerir explicação para os efeitos do ACTH nas hipsarritmias. Contudo, estudos satisfatórios sobre essa possibilidade ou qualquer outra, não foram desenvolvidos até o presente. Da mesma forma coloca-se o problema da ação dos GC e do ACTH nas epilepsias, recentemente analisado<sup>50</sup>. Também são difíceis de explicar os resultados na na coreia de Sydenham, pois o próprio tipo de evolução da doença prejudica as avaliações.

Mediante a ação sobre a permeabilidade vascular, o ACTH e os GC são empregados visando influir na evolução de edema e tumefação cerebral<sup>59</sup>. A variabilidade dos resultados obtidos em clínica algumas vezes marcados por efeitos paradoxais — resulta da multiplicidade dos fatores envolvidos na gênese de tais condições. Muito se tem escrito, por exemplo, sobre sua ação no edema dos acidentes vasculares cerebrais, sem que conclusões possam ser firmadas. Por outro lado, o edema e a tumefação cerebral podem desencadear modificações metabólicas gerais<sup>7</sup> quer por prejudicar a chegada de estímulos reguladores ao hipotálamo, quer por comprometê-lo diretamente. Agindo em conjunto ou isoladamente<sup>4</sup>, esses fatores podem provocar alterações do controle hipófiso-adrenal e da produção dos hormônios neuro-hipofisários. Os estudos sobre as perturbações metabólicas resultantes dessas disfunções conjugadas ainda se acham em estádios iniciais<sup>5</sup>. As tentativas terapêuticas neles baseadas não permitem ainda maiores conclusões.

Ao analisar as vantagens e desvantagens do emprego de corticosteróides em afecções do sistema nervoso, Foster em 1962, salientava que uma posição final sobre o assunto dependia de melhores conhecimentos sobre os processos patofisiológicos nelas envolvidos e sobre os mecanismos pelos quais os GC atuam sobre eles. Como vimos, pouco se progrediu nesse sentido desde então. Embora os mecanismos de ação dos GC em afecções do sistema nervoso pareçam ser quase sempre os mesmos pelos quais atuam em processos situados em outros pontos da economia, não ocorreram avanços nos conhecimentos que permitam conclusões definitivas. Isto se deve à lacuna deixada pela falta de suficientes estudos experimentais sobre o assunto, só parcialmente compensada pelos dados oriundos de observações clínicas.

#### RESUMO

Avaliação dos conhecimentos sobre os possíveis mecanismos da atuação glicocorticóide em afecções do sistema nervoso. Os dados sobre os hormônios glicocorticóides, a corticotrofina e o fator liberador da corticotrofina são revistos, bem como aqueles sobre a interação respectiva e o papel desempenhado por estruturas do sistema nervoso. As funções metabólicas dos glicocorticóides são revistas nos aspectos de maior interesse para o tema, após o que é discutida a atuação glicocorticóide em diversos grupos de afecções do sistema nervoso.

## SUMMARY

*Mode of action of glucocorticoids in diseases of the nervous system*

Literature data were reviewed in order to evaluate the possible mode of action of glucocorticoid hormones in diseases of the nervous system. Several reports concerning to the glucocorticoid hormones, adrenocorticotrophin and corticotrophin-releasing factor as well as on their interaction were quoted. The role played by structures of the nervous system in the control mechanisms of hormonal interaction and several metabolic aspects of glucocorticoid action were considered. Those related to the possible mechanisms admitted to explain the therapeutic action of glucocorticoids in several diseases of the nervous system were pointed out.

## REFERÊNCIAS

1. ASSIS, J. L. & TETNER, J. — Corticotrofina e corticóides em neurologia: avaliação crítica dos resultados em 518 pacientes hospitalizados. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 26:273, 1968.
2. BARRETT, A. M. — The role of plasma free fatty acids in the elevation of plasma cholesterol and phospholipids produced by adrenaline. *J. Endocr.* 36: 301, 1966.
3. BEARN, J. G. — Role of the fetal pituitary and adrenal glands in the development of the fetal thymus of the rabbit. *Endocrinol.* 80:979, 1967.
4. BERNARD-WEIL, E. — Effects de l'ocytocine dans les syndromes de secretion inappropriée d'hormone antidiurétique et en particulier chez les malades cancéreux. *Schw. med. Wschr.* 96:212, 1966.
5. BERNARD-WEIL, E. & DAVID, M. — Association ACTH-ocytocine dans le traitement de l'oedème cérébral des accidents vasculaires et des traumatismes crâniens. *Psychiat. Neurol.* (Basel) 154:78, 1967.
6. BRIDGES P. K. & JONES, M. T. — Relationship of personality and physique to plasma cortisol levels in response to anxiety. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 31:57, 1968.
7. CACIAGLI, P. & TUSINI, G. — Iponatremia neurogena. *Omnia med. terap.* 15:548, 1967.
8. CENDROWSKI, W. S. — Follow-up on corticotrophin treatment of multiple sclerosis. *Psychiat. Neurol.* (Basel) 154:65, 1967.
9. CHAMBERS, W. F.; DUNIHUE, F. W.; SMITH, C. J.; BLANCHARD, R. R.; TAYLOR, C. H. & HILL, D. B. — Effect of vasopressin and adrenal steroids on cortical responses evoked at the midbrain level in aged rats. *Gerontol.* 12:65, 1966.
10. CHOWERS, I.; CONFORTI, N. & FELDMAN, S. — Effect of corticosteroids on the hypothalamic corticotropin releasing factor and the pituitary ACTH content. *Neuroendocrinol.* 2:193, 1967.
11. CROMPTON, M. R. & TEARE, R. D. — Encephalitis after the reduction of steroid maintenance therapy. *Lancet* 2:1318, 1965.
12. DALLMAN, M. F. & YATES, F. E. — Anatomical and functional mapping of central neural input and feed back pathways of adrenocortical system. *Proc. R. Soc. Med.* 60:904, 1967.

13. De VENUTO, F. & CHADER, G. — Interactions between cortisol or corticosterone and fractions of rat thymus, brain and heart cell, *Biochim. Biophys. Acta* 121:151, 1966.
14. de WIED, D.; BOHUS, B.; ERNST, A. M.; de JONG, W.; NIEURVEHUIZEN, W.; PIEPER, E. E. M. & YASUMURA, S. — Several aspects of the influence of vasopressin on pituitary-adrenal activity. *Proc. R. Soc. Med.* 60:907, 1967.
15. EGDAHL, R. H. — Excitation and inhibition of ACTH secretion. *Proc. R. Soc. Med.* 60:904, 1967.
16. FARESE, R. V. — Quantitative comparison on the effects of ACTH administration on the activities of soluble cell fraction and microsomes for incorporation of amino-acid into protein. *Endocrinol.* 76:795, 1965.
17. FARKAS-BARGETON, E.; SARRUT, S.; PHILIPPART, M. & LAUNAY, C. — Demyélinisation du système nerveux central associée à une atrophie cortico-surrenale. *Rev. neurol. (Paris)* 117:627, 1967.
18. FAZEKAS, I. G. & FAZEKAS, A. T. — Die Corticosteroide-Fraktionnen des menschlichen Gehirns. *Endokrinol.* 51:183, 1967. *Resumo in Excerpta Med.* 8A, 21:1546, 1968.
19. FLEISCHER, N.; ABE, K.; LIDDLE, G. W.; ORTH, D. N. & NICHOLSON, W. E. — ACTH antibodies in patients receiving depot porcine ACTH to hasten recovery from pituitary adrenal suppression. *J. clin. Invest.* 46:196, 1967.
20. FONTAN, A.; BATTIN, J. J. & GAMBETTI, P. — Leucoencéphalite sclerosante subaguë, corticothérapie prolongée, varicelle grave. Essai d'interprétation du caractère oedémateux et nécrosant des lésions. *J. neurol. Sci.* 4:455, 1967.
21. FOSTER, J. B. — The use of adrenal steroids in diseases of the nervous system. *In Modern Trends in Neurology*, ed. por D. Williams, vol. 3, pg. 292. Butterworths, Londres, 1962.
22. FRIEDMAN, M. & GREENWOOD, F. C. — The effects of prolonged ACTH or corticosteroid therapy in children on growth and on pituitary adrenal function. *Proc. R. Soc. Med.* 60:910, 1967.
23. GANDIGLIO, G. & PINELLI, P. — EMG analysis of myasthenic ACTH deterioration. *Europ. Neurol.* 1:2, 1968.
24. GANONG, W. F. — Review of Medical Physiology. Ed. 2. Lange Med. Publ., Los Aitos (Calif.), 1965, pg. 288.
25. GANONG, W. F. — Neuroendocrine integrating mechanisms. *In Neuroendocrinology*, ed. por L. Martini & W. F. Ganong, vol. 1, pg. 1. Academic Press, New York, 1966.
26. GANONG, W. F.; BORYESKA, A. T. & SHACKELFORD, R. — Effect of renin on adrenocortical sensitivity to ACTH and angiotensin II. in dogs. *Endocrinol.* 80:703, 1967.
27. GRANT, J. K.; GRIFFITHS, K. & LOWE, M. — Biochemical investigations of the actions of corticotrophin on the adrenal cortex. *Proc. R. Soc. Med.* 60:906, 1967.
28. GROSSER, B. I. — 11-beta-hydroxysteroid metabolism by mouse brain and glioma 261. *J. Neurochem.* 13:475, 1966.
29. GUILLEMIN, R. — Hypothalamic control of concomitant secretion of ACTH and TSH. *Proc. R. Soc. Med.* 60:903, 1967.
30. HEDGE, G. A.; YATES, R. M. & YATES, F. E. — Site of action of vasopressin in causing corticotrophin release. *Endocrinol.* 79:328, 1966.
31. HEDNER, L. P. — Quantitative assay of the acute hypothalamo-pituitary depressing effect of corticosteroids in man. *J. Endocr.* 37:57, 1967.

32. HODGES, J. R. — The influence of corticosteroids on the stress-induced release of corticotrophin. *Proc. R. Soc. Med.* 60:905, 1967.
33. IMMS, F. J. & JONES, M. T. — Catecholamine excretion and adrenocortical hormones. *J. Endocr.* 38:xvii, 1967.
34. JAMES, V. H. T. & LANDON, J. — Some observations on the control of cortisol secretion in man. *Proc. R. Soc. Med.* 60:907, 1967.
35. JEFFERIES, W. Mc. K. — Low dosage glucocorticoid therapy. *Arch. int. Med.* 119:265, 1967.
36. KLAUSNER, H. & HEIMBERG, M. — Effect of adrenalcortical hormones on release of triglycerides and glucose by liver. *Amer. J. Physiol.* 212:1236, 1967.
37. KOSTYO, J. I. & REDMOND, A. F. — Role of protein synthesis in the inhibitory action of adrenal steroid hormones on amino-acid transport by muscle. *Endocrinol.* 79:531, 1967.
38. KRUGER, E.; LANG, U. & KÜHNER, K. — Polyneuritis Guillain-Barré im Verlaufe von Kortikosteroid-Langzeit Behandlungen. *Psychiat. Neurol. (Basel)* 154:266, 1967.
39. KUROSUMI, K. & KOBAYASHI, Y. — Corticotrophs in the anterior pituitary gland of normal and adrenalectomised rats as revealed by electron microscopy. *Endocrinol.* 78:745, 1966.
40. LE BEAU, J.; FONCIN, J. F. & NICOLAIDIS, S. — Neurological and physiological comments on the section of the pituitary stalk in humans (mischotomy). *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 25:239, 1967.
41. LIPSCOMB, H. S. & CRITCHLOW, B. V. — A study of compensatory adrenal hypertrophy and hyperfunction. *Proc. R. Soc. Med.* 60:905, 1967.
42. MANGILI, G.; MOTTA, M. & MARTINI, L. — Control of adrenocorticotronic hormone secretion. *In Neuroendocrinology*, ed. por L. Martini & W. F. Ganong, vol. 1, pg. 297. Academic Press, New York, 1966.
43. Mc CANN, S. M.; ANTUNES-RODRIGUES, J. & NALLAR, R. — Pituitary Adrenal cortical levels in human cerebrospinal fluid. *Canad. Med. Assoc. J.*
44. Mc CANN, S. M. & DHARIVAL, A. P. S. — Hypothalamic releasing factors and neurovascular link between the brain and the anterior pituitary. *In Neuroendocrinology*, ed. por L. Martini & W. F. Ganong, vol. 1, pg. 261. Academic Press, New York, 1966.
45. Mc KERNS, K. — Hormone regulation of the genetic potential through the pentose phosphate pathway. *Biochem. Biophys. Acta* 121:207, 1966.
46. MILLS, I. H. — *Clinical Aspects of Adrenal Function.* Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1964.
47. MOTTA, M.; FRASCHINI, F.; PIVA, F. & MARTINI, L. — Hypothalamic mechanisms controlling adrenocorticotrophin secretion. *Proc. R. Soc. Med.* 60:903, 1967.
48. MURPHY, E. P.; COSGROVE, J. B.; Mc ILQUHAM, M. C. & PATTEE, J. C. — Adrenal cortical levels in human cerebrospinal fluid. *Canad. Med. Assoc. J.* 97:13, 1967.
49. NAUMENKO, V. — Role of adrenergic and cholinergic structures in the control of the pituitary-adrenal system. *Endocrinol.* 80:69, 1967.
50. OP DE COUL, A. A. W. — The effect of ACTH and corticosteroids on the brain. *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)* 69:385, 1966.
51. POHL, O. & HAITTS, G. — Über die Corticosteroid-Depression. *Nervenarzt* 37:406, 1967.

52. PORTER, J. C.; DHARIWAL, A. P. S. & Mc CANN, S. M. — Response of the anterior pituitary-adrenocortical axis to purified CRF. *Endocrinol.* 80:679, 1967.
53. RAITI, S.; KOWARSKI, A.; MORRIS Jor., R. E. & MIGEON, C. J. — Some aspects of the control of aldosterone secretion in man. *Bull. J. Hopkins Hosp.* 119:276, 1966..
54. RAWSON, M. D. & LIVERSEDGE, L. A. — Treatment of acute retrobulbar neuritis with corticotrophin. *Lancet* 2:1044, 1966.
55. REYNOLDS, R. C. — Pneumococcal meningitis. The effect of adrenal steroids on the level of consciousness. *Bull. J. Hopkins Hosp.* 119:276, 1966.
56. RINNE, U. K. — Studies on myopathy during corticotrophin treatment in multiple sclerosis patients. *Psychiat. Neurol. (Basel)* 153:226, 1967.
57. RINNE, U. K. — Corticotrophin secretion capacity in multiple sclerosis. *Europ. Neurol.* 1:221, 1968.
58. RINNE, U.; SONNINEN, V. & TUOVINEN, T. — Corticotrophin treatment in multiple sclerosis. *Acta neurol. scandinav.* 44:207, 1968.
59. ROVIT, R. L. & HAGAN, R. — Steroids and cerebral edema: the effects of glucocorticoids on abnormal capillary permeability following cerebral injury in cats. *J. Neuropath. experiment. Neurol.* 27:277, 1968.
60. SAWYER, W. H. & MILLS, E. — Control of vasopressin secretion. *In Neuroendocrinology*, ed. por L. Martini & W. F. Ganong, vol. 1, pg. 187, Academic Press, New York, 1966.
61. SMELIK, P. G. — ACTH secretion after depletion of hypothalamic monoamines by reserpine implants. *Neuroendocrinol.* 2:247, 1967.
62. STARK, E.; VARGA, B. & ACS, Z. — An extraadrenal effect of corticotrophin. *J. Endocr.* 37:247, 1967.
63. STRICKLAND Jor., G. T. & MOSER, K. M. — Sarcoidosis with a Landry-Guillain-Barré syndrome and clinical response to corticosteroids. *Amer. J. Med.* 43:131, 1967.
64. SUZUKI, T.; OTSUDA, K.; MATSUI, H.; OHUKUSI, S.; SAKAI, K. & HARADA, Y. — Effect of muscular exercise on adrenal 17-hydroxycorticosteroid secretion in the dog. *Endocrinol.* 80:1148, 1967.
65. SYTCHEV, Y. M. — Le traitement hormonal des nevrites du nerve facial. *J. Neuropatol. Psiquiat. (Moscou)* 65:1335, 1965.
66. TARQUINI, B.; DELLA CORTE, M. & ORZALESI, R. — Circadian studies on plasma cortisol in subjects with peptic ulcer. *J. Endocr.* 38:475, 1967.
67. UETE, T. — Mode of action of glucocorticoids: Early effects of triamcinolone on amino-acid incorporation into various tissues *in vivo*. *Biochim. Biophys. Acta* 121:386, 1966.
68. UETE, T. — Mode of action of glucocorticoids: The inhibition of amino-acid incorporation *in vitro* following administration of triamcinolone. *Bioch. Biophys. Acta* 121:395, 1966.
69. WINKLER, G. & KUHN, E. — Beitrag zur Nebennierenrindenfunktion bei Dystrophia myotonica. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 191:91, 1967.
70. WYNN, V. — The assessment of hypothalamic-pituitary adrenocortical function in man. *Proc. R. Soc. Med.* 60:909, 1967.