CÓRTICOESTEROIDES E SUAS INDICAÇÕES NA HEPATITE VIRAL *

ENNIO BARCELLOS FERREIRA **
VERA MARIA SAMPAIO ***

Kendall isolou, pela vez primeira, os hormônios adrenocorticais. Selye, reunindo e interpretando uma série considerável de fatos esparsos, deu-lhes unidade e firmou a doutrina do stress. Hench, em memorável sessão, referiu ao mundo médico os prodigiosos resultados obtidos no tratamento da poliartrite crônica evolutiva com os córticoesteróides. Com a descoberta de Kendall, a teoria de Selye e as observações de Hench teve início a era cortisônica da Medicina contemporânea.

A obtenção dos sucessivos esteróides sintéticos, cada vez mais potentes e com menor incidência de efeitos nocivos colaterais, ampliou a pouco e pouco as indicações da terapêutica córticoesteróide. Se é verdade que os corticóides mais recentes podem acarretar os mesmos acidentes induzidos com o emprêgo dos mais antigos, também o é que tornaram possível, com mais ampla margem de segurança, a obtenção de resultados mais favoráveis na luta contra as enfermidades. Convém ressaltar, ainda, que os acidentes, de caráter grave ou benigno, costumam ser observados de preferência nas curas prolongadas — administração continuada por períodos superiores a 3 meses. Destaque-se, também, que com doses inferiores a 15 mgs. diários não costumam ser verificadas reações colaterais graves (Barcellos Ferreira, E. 1961).

Penetrou, então, a córticoterapia em todos os ramos da Medicina, promovendo a cura de inúmeros estados mórbidos, favorecendo e potencializando a ação de outros fármacos específicos, prolongando, em alguns casos, a sobrevida do doente ,atenuando seus sofrimentos, tornando-o eufórico, confiante e melhorando o seu estado geral (ação eucenestésica). É o "prodígio cortisônico" que se repete diàriamente, recuperando vidas preciosas para a sociedade (Barcellos Ferreira, E. 1960).

No entanto, segundo Brette e Grand Motet (1959), não foi precisamente a gastroenterologia a especialidade que mais se beneficiou com os progressos da medicação glicocorticóide: "O aporte desta terapêutica é menor aqui do que em reumatologia ou em alergologia, por exemplo, já que não influi pràticamente na cura das afecções gástricas ou biliares, em patologia intestinal se limita à retocólite hemorrágica e à algumas raras afecções e, sòmente em hepatologia, conquistou um lugar preponderante no tratamento das hepatites e, sobretudo, das cirroses. Por outro lado, o aparelho digestivo paga elevado tributo à generalização da córticoterapia, já que ao seu nível se fazem presentes os acidentes mais importantes: perfurações e hemorragias".

Realmente, se em determinadas especialidades ou em certas afecções é reconhecida e indiscutível a ação benéfica dos glicocorticóides, em outros setores da Medicina e em inúmeras enfermidades a vantagem, ineficácia ou nocividade da terapêutica corticóide é motivo de controvérsias intermináveis. Esta última eventualidade se faz sentir no âmbito geral da gastroenterologia e, nos domínios da hepatologia, em particular. Não há acôrdo unânime entre os diversos autores quanto às indicações da medicação

* Trabalho da 2.ª Cadeira de Clínica Médica da Fac. de Medicina de Pôrto Alegre (Serviço do Prof. Alvaro Barcellos Ferreira).
** Livre-Docente e Assistente de Clínica Médica.
*** Interna da 2.ª Clínica Médica.

córticoesteroide e à interpretação de seus resultados. Senão vejamos, a título ilustrativo e particularizando as cirroses, que enquanto Dupuy e Vallin (1961) afirmam que seus inconvenientes certos predominam sôbre suas vantagens hipotéticas, Wells (1960) verifica redução acentuada da mortalidade e morbilidade nos pacientes tratados com Prednisolona.

O mesmo desacôrdo se observa, naturalmente que com mais moderação, em relação aos efeitos indesejáveis. Neste particular podemos, com justeza, aplicar o velho aforisma "Em Medicina não há doenças e sim doentes" e adaptá-lo ao caso "Em córticoterapia não há contra-indicações e sim situações particulares a merecerem equilibrada avaliação". Mencionemos, para justificar esta asserção, as considerações de Arditi (1959) sôbre os resultados obtidos em úlcera péptica ativa humana com glicocorticóides. Reuniu o autor 84 casos da literatura, com os seguintes resultados: 48 mantiveram-se inalterados, em 29 houve melhoria e sòmente 7 apresentaram agravação do processo. Repisando o que atualmente se admite quanto às chamadas contra-indicações da medicação glicocorticóide, devemos dizer que elas sòmente são absolutas quando para o tratamento da afecção em causa não é imprescindível a córticoterapia. Tornam-se relativas se há imediato perigo de vida. (Vignon e col., 1959).

A hepatite a virus é enquadrada por Fongi, Faustinoni e Rospide (1957) no grupo nosológico das hepatopatias parenquimatosas difusas caracterizadas pela existência de alterações hepáticas não supurativas, que implicam numa participação primária da célula hepática no processo mórbido.

Não vamos, naturalmente, considerá-la sob as múltiplas facetas de um estudo clínico, por fugir ao nosso desiderato, mas apenas encarar no capítulo da terapêutica, a administração dos glicocorticóides.

E aqui confirma-se o que já dissemos anteriormente. Não existe uniformidade de critério. Enquanto uns proscrevem de maneira sistemática o seu uso, outros os prescrevem como medida de rotina. "In medio virtus": é imprescindível avaliar particularmente os casos e indicar com precisão o hormônio adrenal.

Para melhor compreensão e avaliação dos resultados, mister se torna considerar separadamente as distintas formas clínicas da hepatite. Elas evoluem diversamente e têm prognósticos diferentes. Para facilitar e esquematizar, assim as resumimos:

1) Forma comum benigna
2) Forma grave fulminante
3) Forma prolongada

1 — Forma comum

Constitui a forma clínica de observação habitual. A hepatite viral é geralmente benigna e auto-limitada. Sua duração média gira em tôrno de 45 dias e, a partir da 4.ª ou 5.ª semana, descrescem as lesões hepáticas. Após a normalização da bilirrubinemia, a recuperação do parênquima é a regra. (Pereira Lima e col., 1960). No entanto, como afirmam Goldgraber e Kirsner (1959) em um reduzido número de casos torna-se severa, progredindo para a insuficiência hepática e a morte. Sendo difícil prever os casos que seguem êste curso, surge o desejo de utilizar a córticotrofina e os esteróides em pacientes que não melhoram ràpidamente.

Com a glicocórticoterapia obtém-se realmente efeitos salutares que induziram Caroli, qualificando-os de "sucesso quase revolucionário", a recomendar a corticoterapia sistemática de tôdas as hepatites. Assiste-se, então, a um aumento do apetite, melhoria do estado geral, desaparecimento do prurido e icterícia. (Colbert, citado por Jonhson e Bennett, 1955). Verifica-se, ainda, marcada sensação de bem estar, diminuição da taxa de bilirrubina sanguínea, estímulo da esterificação do colesterol e, possìvelmente, redução na duração da enfermidade. (Barondess, 1960).

Surge a objeção ao emprêgo sistemático dos córticoesteroides na forma comum da hepatite viral: sendo habitual a recuperação da grande maioria dos pacientes sem o uso da medicação hormonal e por serem benignas a maioria das hepatites ictéricas, deve-se esperar a regressão expontânea da icterícia.

Reforçando esta atitude expectante, mencionemos as observações de Ducci e Katz (1955) que verificaram 10% de recrudescências no grupo de enfêrmos tra-

tados com córticoesteroides em oposição à cifra de 2% no grupo contrôle. Romansky (1959) refere cifras ainda muito mais significativas: 20% de recidivas nos casos tratados e ausência nos indivíduos contrôle. Deve-se êste fenômeno, provàvelmente a 3 fatôres representados por:

a) doses insuficientes de glicocorticóides administradas em prazos demasiadamente curtos.

b) diminuição na formação de anticorpos.

c) atrofia da glândula suprarrenal com insuficiência adrenal correlata e conseqüente à inhibição da ântero-hipófise.

Em suma, na forma comum da hepatite viral não devem os córticoesteroides ser utilizados como medida terapêutica de rotina. Fica seu uso limitado àqueles casos particulares em que determinados sintomas — como a anorexia severa e a hipertermia elevada e persistente — adquirindo relevância indicam maior gravidade do processo. É, por conseguinte, uma medida terapêutica de exceção nas formas comuns. Ao ser utilizada, é preferível a administração de doses médias de glicocorticoides, por prazos mais prolongados — embora ocorra resposta clínica satisfatória, com o intuito de prevenir as recaidas — e com supressão progressiva da dose. Um esquema a ser empregado seria iniciar com 20 a 30 mgs. de Prednisolona ou 3 a 4,50 mgs. de Dexametasona durante 5 dias e a seguir reduzir 5 mgs. ou 0,75 cada 5 dias.

2 — Forma grave

Sua evolução é rápida, levando ao coma e à morte em curtos prazos. A hepatite viral representa um dos fatôres etiológicos do quadro complexo do coma hepático que se caracteriza pela abolição da consciência, perda da sensibilidade e motilidade voluntária, com conservação das funções vegetativas. (Arditi, 1961). É um viver, sem estar vivendo, no pórtico da morte.

Maggi (1961), entre outros, ressalta a importância extraordinária do reconhecimento do estado precomatoso pois o diagnóstico oportuno desta fase, por seu carácter de reversibilidade tem 80% de probabilidade de sobrevida, enquanto que, quando se chega ao coma, não ultrapassam a 5% estas possibilidades.

Surge esta complicação em conseqüência do processo hépatocelular que compromete o funcionamento dos hepatócitos, impedindo sua ação sôbre o sangue portal e permitindo sua passagem para as veias supra-hepáticas, portalisando assim o meio humoral que vai a seguir irrigar o encéfalo. (Palacio e col., 1961).

Nesta situação grave e desesperadora há, pràticamente, acôrdo quanto à correta indicação (Toledo, 1956 — Ingle e Baker, 1955) e, habitualmente, aos benefícios da glicocórticoterapia.

Naturalmente, seu emprêgo não é sinônimo de recuperação, mas modifica em muito o seu gravíssimo prognóstico. Katz e col. (1962) verificaram recuperação em 9 casos de 23 pacientes em coma tratados com glicocorticóides, contrastando com o êxito letal de 16 pacientes observados anteriormente à terapêutica hormonal.

Beretervide (1961) afirma ser a hormonioterapia a única medida capaz de atuar sôbre a hiperreação mesenquimal — por sua ação antiflogística — e sôbre o hepatócito, impondo-se, por isto, sua generalização. Quando deparamos com o coma terminal das hepatites agudas fulminantes, o prolongamento de alguns dias de vida pode dar margem a que o fígado em base à sua tremenda capacidade de regeneração — exaltada na Mitologia com o castigo eterno, imposto a Prometeu, que via seu fígado devorado, durante o dia, por enorme abutre e reconstituído durante a noite, dando, assim, alimento permanente à ave vingadora — consiga, salvado o coma, superar a fase crítica (Barcellos Ferreira, A., 1961). Esta é, também, a afirmação de Sheila Sherlock (citado por Schaposnik, 1961): embora os esteróides não afetem o substrato lesional, permitem na hepatite ganhar tempo para se recompor a enorme capacidade regenerativa post-necrótica do fígado.

Por sua extrema gravidade, as doses de córticoesteroides utilizadas devem ser altas e corresponderiam para Maldonado-Allende e Parodi (1961) a 1 gr. diária de cortisona ou o equivalente de outro esteróide. Rigoli (1961) recomenda nas formas graves e no pré-coma, sendo

possível a administração oral ou por sonda gástrica; 100 mgs. diários de Prednisolona ou 10 a 20 mgs. de Dexametasona. As doses empregadas por via parenteral são de 4 a 8 mgs. de Dexametasona repetidas com intervalos de 6 horas.

3 — Formas prolongadas

Na hepatite viral, em que se prolonga a icterícia por mais de 6 semanas, há indicação segura dos hormônios adrenocorticais. Miniconi assim se expressa: tôda icterícia que se prolonga além de quatro semanas deve ser submetida a tratamento cortisônico. A utilização de doses suficientes — 30 a 40 mgs. de Prednisolona — por espaços de tempo prolongados — 2 meses a mais — e com redução lenta e progressiva das doses, suplementadas pela ação estimulante do ACTH de lenta absorção, costuma fornecer resultados auspiciosos.

—o—

Naturalmente, continua o uso dos córticoesteroides na hepatite viral um campo aberto a merecer a atenção e o cuidado dos pesquisadores. Ao lado de resultados brilhantes e encorajadores, contam-se insucessos desconcertantes e desanimadores. E, ressaltando a dúvida que ainda persiste, citemos êste comentário, recentemente publicado: os glicocorticóides constituem, atualmente, os únicos fármacos realmente eficazes de que dispomos para o tratamento das hepatites virais. Em tôda forma grave de hepatite devem ser administrados. A não administração dos mesmos não é considerada, no entanto, na Alemanha, como êrro (punível), pois ainda não se demonstrou que os casos de desenlace fatal em que não foram empregadas tais substâncias, poderiam curar-se de outro modo.

—o—

Tivemos oportunidade de observar, recentemente, 14 casos de hepatite viral, que assim resumimos com a finalidade de salientar o critério terapêutico por nós adotado ou seja o emprêgo dos glicocorticóides nas formas graves e prolongadas e só excepcionalmente nos tipos comuns e benignos.

Oito enfêrmos estiveram hospitalizados na 37.ª enf. da Santa Casa (Serviço do Prof. Alvaro Barcellos Ferreira). Os 6 restantes receberam tratamento em domicílio.

Dez pertenciam ao sexo feminino (71%) e 4 ao sexo masculino (29%).

A distribuição etária foi a seguinte, com idades limites de 5 a 57 anos:

1.ª década	6 casos	43%
2.ª década	2 casos	14%
3.ª década	1 caso	7%
4.ª década	4 casos	29%
6.ª década	1 caso	7%

Treze pacientes (93%) eram de côr branca e um único (7%) pertencia à raça negra.

Em 10 casos (71%) o agente etiológico foi o virus IH e em 4 (29%) foi responsabilizado o virus SH.

Quanto à forma clínica, observamos a hepatite benigna em 12 casos (86%), prolongada em 1 (7%) e grave no caso restante (7%). Êstes 2 últimos casos foram tratados com glicocorticóides, segundo o esquema mencionado. Também recebeu tratamento hormonal um caso em que houve recurrência da enfermidade (no surto inicial não recebeu a glicocórticoterapia). Todos os casos evoluiram favoràvelmente.

QUADRO I

N.º	Identidade	Idade	Côr	Sexo	Etiologia	Forma clínica	Tratamento
1	D. P.	33	Branca	fem.	IH	benigna	sem corticóides
2	M. A. G.	12	"	"	IH	benigna	"
3	E. P. S.	22	preta	"	IH	benigna	"
4	R. C. A.	38	Branca	"	IH	prolongada	corticóides após um mês
5	M. A.	37	"	"	IH	grave	com corticóides
6	M. R. S.	57	"	"	IH	benigna	sem corticóides
						recurrência	com corticóides
7	P. S. M.	19	"	"	IH	benigna	sem corticóides
8	E. B. F.	8	"	masc.	IH	benigna	"
9	E. G. B. F.	7	"	"	IH	benigna	"
10	O. G. M.	10	"	fem.	SH	benigna	"
11	L. G. M.	8	"	masc.	SH	benigna	"
12	V. G. M.	7	"	"	SH	benigna	"
13	C. G. M.	5	"	fem.	SH	benigna	"
14	M. C. N.	25	"	"	IH	benigna	"

QUADRO II

Casos	Bilirrubinemia (mgs%)			Hanger	Timol	Urina	
	Total	Direta	Indireta			Pigm. biliares	Urobilina
1	12,41	8,76	3,65	++	+	+	+
2	44,67	25,55	19,12	+++	+++	+	+
3	8,50	5,10	3,40	++	++	+	+
4	7,30	4,30	3,0	++	++	+	+
5	40,40	21,31	19,09	+++	+++	+	+
6	13,30	8,30	5,0	++	++	+	+
	16,79	11,68	5,11	++	++	+	+
7	12,62	8,60	4,02	+++	+++	+	—
8	2,93	2,20	0,73	+++	+++	+	+
9	3,93	3,20	0,73	++++	+++	+	+
10	5,40	3,60	1,80	++	++	+	+
11	4,20	3,10	1,10	+++	++	+	+
12	2,80	1,90	0,90	+++	+++	+	+
13	3,20	2,20	1,0	++	++	+	+
14	18,25	10,95	7,30	+++	+++	+	—

50
100
Formas benignas
86%
Formas graves
7%
Formas prolongadas
7%
Virus IH
71%
Virus SH
29%
Tratamento sem corticóides
78,5%
Tratamento com corticóides
21,5%

QUADRO III

RESUMO

Os autores procurando avaliar o uso dos córticoesteroides na hepatite viral, revisam a bibliografia existente. Verificam desde logo, a discordância existente, atribuível à diversidade das formas clínicas. Fixam, a seguir, as corretas indicações dos córticoesteroides, que devem ser sempre orientadas pelos distintos tipos evolutivos. Neste particular são estabelecidas as doses recomendáveis. Concluem que seu uso deva se restringir ùnicamente às formas prolongadas e graves. Na forma comum é terapêutica de exceção. Finalizam apresentando 14 casos para ressaltar que, predominando a incidência das formas benignas, a glicocórticoterapia tem seu uso relativamente restrito na hepatite viral.

SUMMARY

The authors seeking to apraize the use of the corticosteroids in the viral hepatitis, revise the existent bibliography. They verify immediately an existing discordance, attributable to the diversity of clinic forms. After that, they set the correct indications of the corticosteroids, which must always be driven by the distinctive evolutionary types. In this specific case recommended dosis are established. They conclude that its use must only be restricted to the prolonged and serious forms. In the benign form is not current therapeutic. Ending, they present 14 cases to point out that, prevailing the incidence of the benign forms, the glycocorticotherapy has its use relatively restricted in viral hepatitis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1 — Arditi, J. (1961) — "Etiologia y patogenia del coma hepático". An. del Primer Congreso Rioplatense de Medicina Interna. Ed. Universitaria, B. Aires.

2 — Arditi, J. (1959) — "Glucocorticoides y tracto gastro intestinal". El Dia Medico XXXI 69:1895.

3 — Barcellos Ferreira, A. (1961) — "Coma hepático". An. del Primer Congreso Rioplatense de Med. Interna. Ed. Universitaria, B. Aires.

4 — Barcellos Ferreira, E. (1961) — "Corticóides em Patologia". An. del Primer Congreso Rioplatense de Med. Interna. Ed. Universitaria, B. Aires.

5 — Barcellos Ferreira, E. (1960) — "Córticoesteroides em emergências clínico-cirúrgicas". An. da Faculdade de Med. de P. Alegre, ... 20:91-114.

6 — Barondess, J. A. (1960) — "The management of severe viral hepatitis". Med. Clin. North America, 44 n.º 3:743.

7 — Beretervide, J. J. (1961) — "Tratamiento del coma hepatico". An. del Primer Congreso Rioplatense de Med. Interna. Ed. Universitaria, B. Aires.

8 — Brette, R. e Grand Motet, P. .. (1959) — "La corticoterapia en las afecciones del tubo digestivo y de las glandulas anexas". (Corticoterapia. Actualizacion) — La Prensa Medica Argentina XLVI, n.º 32:2049.

9 — Ducci, H. e Katz, R. (1955) — "Treatment of acute hepatitis with cortisone and antibiotics". Gastroenterology, 29:381.

10 — Dupuy, R. e Vallin, J. (1961) — "Variation du sodium sanguin et urinaire au cours du traitement des cirrhoses alcooliques traitées par la delta-cortisone". Sem. Hop. 37 n.º 1:41.

11 — Fongi, E. G., Fustinoni, O. e Rospide, P. C. (1957): "Tratado de Patologia Interna". Tomo II. Ed. Lopez y Etchegoyen, Buenos Aires.

12 — Goldgraber, M. B. e Kirsner, J. B. (1959) — "Corticotropin (ACTH) and adrenal steroids in liver disease". A M A, Arch. Int. Med., 104:469.

13 — Ingle, D. J. e Baker, B. L. (1955) — "Efectos fisiologicos y terapeuticos de la corticotropina ((ACTH) y cortisona". Coleccion El Dia Medico, B. Aires.

14 — Johnson, E. C. e Bennett, H. D. (1955) — "ACTH in the treatment of viral hepatitis". Gastroenterology, 28 n.º 2:265.

15 — Katz, R., Velasco, M., Klinger, J. e Alessandri, H. (1962) — "Corticosteroids in the treatment of acute hepatitis in coma". Gastroenterology, 42 n.º 3:258.

16 — Maldonado-Allende, I. e Parodi, H. (1961) — "Coma hepatico. Etiopatogenia y tratamiento". An. del Primer Congreso Rioplatense de Med. Interna. Ed. Universitaria, B. Aires.

17 — Palacio, E. J., Elizalde, J. F. e Bolo, P. O. (1961) — "Nuestra experiencia en el manejo del coma hepatico". An. del Primer Congreso Rioplatense de Med. Interna. Ed. Universitaria, B. Aires.

18 — Pereira Lima, J., Silva, N. N., Fagundes, L. A. (1960) — "Hepatite por virus". Separata da Rev. da Associação Médica do RGS, 4 n.º 1.

19 — Rigoli, M. H. (1961) — "Los glucocorticoides en las enfermedades del aparato digestivo". An. del Primer Congreso Rioplatense de Med. Interna. Ed. Universitaria, B. Aires.

20 — Romansky, M. J. (1959) — "Steroid therapy in systemic infections". J. A. M. A., 170:1179.

21 — Schaposnik, F. (1961) — "Coma hepatico". El Dia Medico XXXIII, n.º 43:1113.

22 — Toledo, J. (1956) — "Tratamento da insuficiência hepática". Resenha Clínico-Científica XXV, n.º 8 e 9:247.

23 — Vignon, G. e col. (1959) — "Accidentes y contraindicaciones de la corticoterapia". (Corticoterapia. Actualizacion). La Prensa Medica Argentina XLVI, n.º 32:2038.

24 — Wells, R. (1960) — "Prednisolone and testosterone propionate in cirrhosis of the liver". The Lancet II, 7166:1416.