AMATUS LUSITANUS

VOL. VI

AGOSTO DE 1947

NÚM. 8

REVISTAS GERAIS

TERAPÊUTICA POR IMPLANTAÇÃO INTRATECIDUAL DE COMPRIMIDOS DE HORMONAS

por

L. PINTO BASTO

e

J. CELESTINO DA COSTA

I — INTRODUÇÃO

A terapêutica hormonal iniciada em 1889 por *Brown-Séguard*, tem sido aplicada com maior ou menor êxito por vários métodos. A ideia inicial de substituir a acção da glândula por um seu extracto não deu os resultados previstos por este fisiologista. Os enxertos glandulares homo e heteroplásticos também não corresponderam às esperanças que se tinham depositado neles.

O relativo fracasso destes métodos deve-se essencialmente à impossibilidade de dosear a substância ou substâncias activas por eles fornecidos ao organismo. Por outro lado a preparação dos extractos, sem o conhecimento químico destas substâncias activas, não podia dar garantias de que elas não fossem destruídas ou alteradas pelas manipulações a que o órgão era submetido. A fugacidade dos efeitos dos enxertos, mesmo dos homoplásticos bem tolerados, breve se verificou ser devida a que o enxerto não pegava e era simplesmente reabsorvido, durando, portanto, o seu efeito apenas o tempo que durava o processo de reabsorção.

Os progressos da terapêutica hormonal acentuam-se à medida que se vão isolando as várias hormonas, conhecendo-se a sua composição química ou a dos radicais que condicionam a sua actividade. Assim se tem tornado possível dosear

exactamente os produtos administrados e portanto manejá-los com mais segurança.

Novo progresso é trazido pela obtenção sintética de hormonas de constituição química idêntica ou aproximada à das hormonas naturais ou de produtos de acção hormonal idêntica, embora de constituição química diferente. Isto permitiu uma produção mais fácil e mais económica de drogas activas e, por consequência, uma mais larga aplicação experimental e clínica.

Mas não basta conhecer e possuir o produto químico que substitui total ou parcialmente a acção da secreção de uma glândula, é necessário ainda conseguir uma via de administração que permita a sua utilização pelo organismo.

As vias clássicas de administração nem sempre satisfizeram completamente ao objectivo em vista. Realmente o fornecimento intermitente do produto é bem diferente da secreção contínua, ou condicionada por processos fisiológicos, das glândulas endócrinas.

A destruição ou a inactivação dos produtos administrados por via digestiva e os óbvios inconvenientes das injeções repetidas são outras tantas limitações.

Procurou-se vencer estas dificuldades, por um lado utilizando a mucosa bucal para a absorção dos produtos que são tornados ineficazes quer pelos sucos digestivos quer pela acção do fígado (androgéneos e estrogéneos), por outro lado retardando a absorção dos produtos injectados, pela adição ou combinação da hormona com certas substâncias (insulinas retardadas).

Estas tentativas foram coroadas de um inegável êxito mas não eliminaram completamente todos os inconvenientes apontados. O aproveitamento da mucosa bucal para a absorção dos androgéneos e estrogéneos (em gotas e em comprimidos sub-linguais) não evita a descontinuidade da acção e exige um gasto excessivo do produto.

O uso da insulina-protamina-Zinco, embora tenha reduzido o número de injeções necessárias para obter um equilíbrio metabólico satisfatório, não impede que o doente tenha de ser injectado pelo menos uma vez por dia.

De todos os produtos hormonais administrados pelas vias clássicas, pode dizer-se que só a tiroidina «per os» tem uma acção plenamente satisfatória.

Por tudo isto a implantação intratecidual de hormonas em estado sólido (cristais em suspensão ou comprimidos) parece iniciar uma nova era na terapêutica endócrina, obtendo condições muito mais aproximadas da normal actividade das glândulas cujos produtos se pretende substituir.

Com efeito, a implantação assegura um fornecimento contínuo da hormona (embora irregular, como veremos), ao contrário do que acontece quando ela é fornecida intermitentemente com as consequentes variações extremas (excessos transitórios, seguidos de períodos em que a hormona circula no organismo em

quantidade insuficiente ou não existe de todo). Nestas condições não admira que os resultados terapêuticos sejam superiores aos dos outros métodos, como se verifica na prática.

Além da vantagem do fornecimento contínuo da hormona, o método de implantação permite, com uma única aplicação terapêutica, manter o doente compensado durante longos períodos.

Não é necessário encarecer o benefício que representa para o doente, sujeito a administrações repetidas do medicamento, ver-se liberto da seringa de injeções e do tubo de comprimidos.

Outra considerável vantagem, de resto resultante das anteriores, é de ordem económica: obtêm-se efeitos iguais ou superiores com muito menores quantidades totais da droga, aplicando-a com intervalos muitíssimo maiores.

Em resumo o método faculta-nos:

- 1) aumento da eficiência terapêutica;
- 2) diminuição da frequência de administração das hormonas;
- 3) economia que resulta de ambas estas vantagens.

Na prática, este método só tem sido aplicável, por agora, às hormonas do grupo dos esteróis.

Os inconvenientes gerais do método são os seguintes:

- 1) necessidade de uma pequena intervenção cirúrgica, quando não se possa proceder à implantação por meio de um trocáter;
- 2) impossibilidade de corrigir a dose sem recorrer a nova intervenção cruenta;
- 3) irregularidades imprevisíveis da reabsorção;
- 4) dificuldade actual de obtenção de comprimidos apropriados ou suspensão de cristais.

Os inconvenientes e limitações peculiares a umas ou outras hormonas serão referidas a propósito de cada uma.

II — GENERALIDADES SOBRE O MÉTODO

Técnica— A técnica mais corrente é a implantação subcutânea dos comprimidos através de uma pequena incisão feita na pele, sob anestesia local com novocaína; a partir da incisão fazem-se, com uma pinça de Kocher, vários túneis em direcções radiárias ou paralelas, nos quais são introduzidos os comprimidos de forma a ficarem o mais longe possível da incisão e afastados uns dos outros, o que parece aumentar a tolerância. A operação deve ser feita com os maiores cuidados de assépsia. Os comprimidos devem ser colocados delicadamente, para não se partirem nem esboroarem, o que poderia originar erros no cálculo do ritmo de

absorção. Efectivamente esta passaria a fazer-se mais rapidamente por aumento da superfície do material implantado.

A região em que se faz a incisão parece ser indiferente sob o ponto de vista da absorção escolhendo-se, em regra, as menos expostas a traumatismos ou atritos. Tem sido preferida a região inter-escapular, a glútea, o abdomen, a axila e a coxa.

Em vez do tecido celular subcutâneo pode escolher-se, como local de implantação, o tecido muscular em que a absorção parece ser mais rápida.

Alguns autores têm utilizado um trocáter e comprimidos cilíndricos que são empurrados para os tecidos por meio de um mandril (*Hartmann, Vest e Howard, Biskind, Müller*).

Deve fazer-se a implantação por incisão ou por meio de trocáter?

A implantação por incisão tem a vantagem de não exigir instrumental especial bem como de permitir um manejo mais fácil dos comprimidos. Há, portanto, menor risco de os fragmentar, e a sua colocação pode fazer-se com mais precisão. Tem porém o inconveniente de ser uma pequena intervenção cirúrgica e implicar um maior risco de contaminação séptica.

Da experiência que até agora existe do método, parece-nos que não pode ainda decidir-se qual a técnica preferível. Supomos que ela dependerá em larga medida da escolha da forma dos comprimidos.

A implantação de cristais em suspensão faz-se como qualquer injeção subcutânea ou intramuscular, com a particularidade de utilizar uma agulha grossa.

Absorção — As condições especiais de absorção de substâncias sólidas postas em contacto directo com a intimidade dos tecidos constituem a particularidade fundamental do método e delas derivam as vantagens deste. Por outro lado, certos dos seus inconvenientes e incógnitas resultam da falta de um conhecimento exacto dessas condições.

Duas ordens de factores condicionam a absorção das substâncias implantadas: por um lado as propriedades inerentes à própria substância; por outro lado o comportamento do organismo que recebe a implantação. O estudo destes diversos factores está ainda em marcha, embora se conheça já um certo número de factos que nos podem servir de orientação.

a) *factores dependentes da substância implantada.*

1) *Constituição química* — A constituição química determina em primeiro lugar o grau de solubilidade nos humores; ela determina ainda a forma e o tamanho dos cristais, características estas que parecem influir na absorção. A esterificação das hormonas retarda, de uma maneira geral, a absorção. Por sua vez a reacção dos tecidos é também condicionada pela natureza química do produto implantado.

A influência da constituição química na absorção será estudada a propósito de cada hormona.

2) *Propriedades físicas* — A extensão da superfície, a forma, o volume, o peso e o grau de consistência são factores de primeira importância; a absorção será tanto mais rápida quanto maior for a *superfície* do material implantado e quanto menor for a sua *consistência*. A importância da *forma* resulta das relações que estabelece entre a superfície e o volume (com um mesmo volume podem obter-se superfícies muito diferentes fazendo variar a forma) e resulta ainda das variações muito díspares da superfície que podem originar-se no decurso do processo de absorção, consoante a forma do material implantado.

Exemplificando: para um mesmo volume a forma esférica é a que apresenta a menor superfície; as formas achatadas como, por exemplo, os comprimidos discóides proporcionam as mais largas superfícies. Parece resultar daqui que a forma esférica seria a mais conveniente para obter um efeito prolongado. Porém, a superfície da esfera diminui muito rapidamente quando diminui o volume no processo de absorção e por isso diminui também, de uma maneira excessivamente rápida, a quantidade de hormona fornecida ao organismo na unidade de tempo. Ora o objectivo que se persegue com a implantação é não só obter um efeito o mais prolongado possível, mas também o fornecimento tanto quanto possível uniforme de uma dose suficiente.

Este último desiderato só se consegue quando a superfície do material implantado varia muito pouco no decurso do processo de absorção. Por isso tem sido preferida a forma discóide em que as variações de superfície são mínimas.

O uso de comprimidos cilíndricos, embora inconveniente pela relativamente rápida diminuição da superfície com o desgaste da absorção, impõe-se quando se pretende fazer uso do trocáter.

A importância do *volume* reside sobretudo nas variações de tolerância tecidual que determina. É óbvio que deve ser o menor possível, para um determinado peso.

O *peso*, elemento fundamental da posologia total de cada implantação, tem uma influência mínima na velocidade de absorção, ou seja, na dose fornecida por unidade de tempo. Efectivamente podem obter-se doses diárias idênticas com pesos muito diferentes, fazendo variar o factor principal da velocidade de absorção, a superfície. Por isso se regula a velocidade de absorção fazendo variar o número de comprimidos e não o peso de cada um.

A diminuição de superfície que se dá no decurso do processo de absorção, mesmo nos comprimidos de forma discóide, é de certa maneira compensada pelas irregularidades e anfractuosidades que o mesmo processo origina.

b) Factores dependentes do comportamento do organismo

1) Tolerância — A velocidade da absorção varia de indivíduo para indivíduo, exactamente como em qualquer outro processo biológico. Além disso as condições de absorção são influenciadas pela maior ou menor tolerância de cada indivíduo à mesma espécie de comprimidos. Tem-se verificado que o grau de tolerância individual é muito variável, havendo mesmo doentes cujo mesenquima reage sempre com expulsão do comprimido. Nestes casos a absorção é muito reduzida.

2) Reacções locais — Os aspectos morfológicos da reacção local estão ainda mal estudados, por isso as descrições são díspares ou mesmo contraditórias. Há autores que descrevem uma cápsula fibrosa avascular envolvendo o comprimido (*Parkes e Young, Vest, Young, Langworthy, etc.*) e cercada, por sua vez, por tecido conjuntivo muito vascularizado.

Outros descrevem, pelo contrário, (*Alphonse e Wacker*), um tecido de granulação ricamente vascularizado em volta dos comprimidos. Outros ainda (*Thorn e Öbnell*) referem que a reacção é mínima ou nula.

Forbes e de Wattenwyl encontraram que a reacção tecidual inicial se limita a um ligeiro edema e hiperémia, constituindo-se pouco a pouco uma cápsula conjuntiva. Só raras vezes encontraram nas duas primeiras semanas uma infiltração leucocitária importante, que em certos casos vai até à formação de minúsculos abscessos estéreis com expulsão do comprimido.

Folley descreveu a penetração nos comprimidos de uma substância insolúvel que reduz a sua actividade.

Parece que, em larga medida, as reacções locais dependem da natureza da substância implantada.

3) Sede da implantação — Encontrou-se que a absorção no epiploon (*Vest*) e no músculo (*Parade*) é mais rápida do que no tecido celular subcutâneo. Isto parece depender da mais rica vascularização daqueles tecidos. Contudo *Mark e Biskind* não encontraram diferenças da velocidade de absorção, implantando comprimidos no tecido celular, no fígado e no baço.

4) «Idade» da implantação — A velocidade de reabsorção vai decrescendo à medida que o tempo vai passando, a menos que haja alterações do material implantado, tais como esboroamento e efracção. A diminuição da velocidade de absorção deve-se não só à diminuição da superfície, mas também à transformação fibrosa do tecido de reacção local. *Howard e Jewett*, fundamentados na observação de comprimidos de propionato de testosterona que extraíram em várias «idades» da implantação, distinguem duas fases inteiramente diferentes no decurso da absorção: nos primeiros dias, antes da formação de uma cápsula fibrosa, a absorção far-se-ia muito rapidamente e com grandes diferenças individuais, dependentes da

variável reacção dos tecidos; mais tarde, depois de constituída a cápsula, a absorção tornar-se-ia muito mais lenta e mais regular, atenuando-se também as diferenças individuais.

III — APLICAÇÕES ESPECIAIS

A — Tratamento da doença de Addison

1) *Evolução da terapêutica do Addison* — Desde que Addison descreveu a doença, em 1855, até 1930 nenhum método terapêutico seguro foi proposto. Depois de diagnosticada a doença, um addisoniano não durava em regra mais de dois anos. Foi nesta data que Swingle e Pfiffner prepararam pela primeira vez extractos activos de córtex supra-renal. Por outro lado Loeb e Harrop (1933) mostraram os benefícios da administração de doses grandes de Cl Na. Mas o passo mais importante na evolução terapêutica e no conhecimento fisiopatológico da glândula só foi dado em 1837, quando Reichstein descobriu a estrutura da corticosterona e, no mesmo ano, conseguiu sintetizar a desoxicorticosterona. Esta foi isolada, um ano mais tarde, do córtex supra-renal.

Posteriormente isolaram-se mais de 20 substâncias diferentes do córtex mas verificou-se que aquelas substâncias podiam ser agrupadas em duas fracções: um primeiro grupo — o da desoxicorticosterona — com uma acção predominante sobre o metabolismo dos electrólitos e da água, e um segundo grupo — o da corticosterona — que exerce a sua acção sobre o metabolismo hidrocarbonado, regulando as oxidações dos hidratos de carbono e a gluconeogénese.

A presença de um oxidrilo em C₁₇ condiciona uma acção positiva sobre a excreção urinária do sódio.

Pelo contrário, a ausência de OH em C₁₇ condiciona uma acção negativa sobre a excreção urinária do Na, que se traduz pela sua retenção.

Não se encontrou ainda uma substância ou grupo de substâncias com uma acção incontestável sobre a pigmentação.

Como acabemos de ver, a insuficiência do córtex supra-renal, insuficiência das suas várias funções, caracteriza-se por um síndrome mais ou menos complexo em que se destacam três grupos de sintomas.

a) *Alterações do metabolismo dos electrólitos e da água*, com aumento da excreção do cloro e sódio, diminuição do volume do plasma, desidratação e hipotensão, podendo chegar-se a uma desidratação extrema e alteração da função renal (urémia). Por outro lado o K aumenta por retenção gerando-se um desequilíbrio da relação Na/K.

b) *Alteração do metabolismo hidrocarbonado* por falência do controle da oxidação dos hidratos de carbono e por falta de gluconeogénese. Embora a hipoglicémia em jejum seja pouco frequente, encontra-se em regra uma curva de hipoglicémia reaccional duas a três horas depois da administração da glucose. Existe ainda uma hipersensibilidade à insulina e falta da resposta à acção hiperglicémica da adrenalina.

c) *A pigmentação*, influenciada por factores desconhecidos.

À primeira vista poderia parecer que a insuficiência cortico-supra-renal só seria eficazmente compensada quando aqueles três grupos de sintomas fossem corrigidos, mas verificou-se a breve trecho que a desoxicorticosterina era capaz só por si de manter os addisonianos em vida e restitui-los mesmo a um estado quase normal.

Esta verificação não fazia, de resto, mais que confirmar a experiência da terapêutica do Addison com Cl Na. Efectivamente, estando compensado o metabolismo dos sais e da água e normalizada a pressão sanguínea, o volume plasmático e o equilíbrio electrónico, o addisoniano pode viver numa situação boa ou razoável sem que seja necessário fornecer-lhe as substâncias do grupo da corticosterona, ou seja, as que influenciam o metabolismo dos hidratos de carbono. Quando há uma ingestão e absorção suficientes de hidratos de carbono, a glicémia mantém-se muitas vezes a níveis perfeitamente compatíveis com uma vida praticamente normal. É verdade que em alguns casos a perturbação do metabolismo dos hidratos de carbono domina o quadro e é a mais grave ameaça que impende sobre o doente, mas estes casos são relativamente pouco frequentes.

Nas crises é sempre grave a perturbação do metabolismo dos hidratos de carbono, sendo muitas vezes a hipoglicémia a causa da morte. Nestas situações é obrigatório o uso dos extractos totais quando se podem obter. Outro tanto pode suceder, mesmo em doentes mantidos em equilíbrio pela desoxicorticosterona, no decurso de infecções intercorrentes. Por isso também nestes casos há indicação expressa para o uso dos extractos totais.

Sobre a pigmentação não temos ainda qualquer possibilidade de actuar.

Os factos atrás expostos explicam por que razão a terapêutica pela desoxicorticosterona tomou logo um lugar proeminente no tratamento da doença de Addison.

Além disso ainda não foi possível obter sinteticamente (e comercialmente) os esteróides supra-renais do grupo regulador do metabolismo hidrocarbonado e, por outro lado, os extractos totais, hidro-solúveis, do córtex são de um preço proibitivo e exigem doses muito altas e repetidas, o que restringe muito a sua aplicação prática, embora sejam de uma utilidade indiscutível em formas graves que exijam uma terapêutica intensa, total e de acção rápida.

Por todos estes motivos, na terapêutica das insuficiências crónicas, usa-se

correntemente o acetato de desoxicorticosterona e foi esta substância a utilizada quando se pensou aplicar o método de implantação de comprimidos de hormonas à insuficiência supra-renal.

Podemos acrescentar que essa aplicação marca um novo passo de primeira importância na terapêutica da doença e mostrou ser uma das aplicações mais úteis do método.

2) *A implantação de comprimidos de acetato de desoxicorticosterona* — No Addison, mais do que em qualquer das outras insuficiências endócrinas susceptíveis de serem tratadas por implantação de comprimidos, se manifestam os inconvenientes dos métodos clássicos. Efectivamente a sujeição que para qualquer doente representa a injeção diária é agravada, no caso do addisoniano, pela má tolerância do seu sistema muscular às injeções repetidas. Por outro lado, como se trata de uma necessidade vital quase permanente, o uso da desoxicorticosterona em injeções, em comprimidos sublinguais ou gotas, constitui um encargo económico incomportável para a grande maioria dos doentes.

A implantação liberta o doente da preocupação quotidiana do tratamento, diminui a quantidade necessária da droga em cerca de 40 %, reduz ao mínimo as despesas com a manipulação, esterilização e embalagem da droga total necessária e assegura um resultado terapêutico manifestamente mais satisfatório.

Em compensação é no tratamento do Addison que são mais salientes as desvantagens do método, particularmente a da hiperdosagem. Por este motivo a implantação de comprimidos em addisonianos requer meticolosos cuidados.

Por um lado é indispensável fazer uma boa preparação prévia da pequena intervenção cirúrgica que o método implica, dada a conhecida susceptibilidade dos addisonianos às mais insignificantes intervenções. Por outro lado é preciso submeter o doente a um longo período de estudo das suas necessidades diárias de hormona para se obter uma dosagem o mais correcta possível.

Atingem-se estes dois objectivos injectando diariamente desoxicorticosterona em doses variáveis (em geral decrescentes), ao mesmo tempo que se lhe fornece uma quantidade suplementar de Cl Na (de 2-6 gr. diários). Este período preparatório deve estender-se durante cerca de 2 ou 3 meses, período em geral necessário para se obter uma estabilização do efeito da droga.

Efectivamente as exigências da hormona vão diminuindo progressivamente no decurso da sua administração continuada, até um certo limite. Atingido este pode fazer-se a implantação.

A avaliação dos efeitos da droga faz-se pelas modificações do quadro clínico (astenia e adinamia, sensação de mal-estar, perturbações digestivas) e pelos dados objectivos da tensão e, sobretudo, do peso. *Thorn* e colaboradores consideram que um aumento de peso superior a 500 gr. diários na 1.^a semana e a 300 gr. nas

seguintes é sinal de uma hiperdosagem e pelo contrário, se não há aumento de peso nas primeiras 48 a 72 horas, a dosagem deve ser insuficiente. A hipertensão, edemas, insuficiência cardíaca e fraqueza muscular são sinais de acentuada hiperdosagem que devem pesquisar-se por uma observação quotidiana cuidada e por pesagens repetidas.

O fornecimento suplementar de Cl Na, «pero os», durante o período preparatório e de teste da dose, além de diminuir a quantidade de hormona necessária, dá-nos uma margem de segurança que permite corrigir os sintomas de hiperdosagem que porventura se manifestem depois da implantação. Com efeito, se apesar de todas as precauções, a dose implantada for excessiva bastará, na maioria dos casos, reduzir a ingestão do sal. Contudo, em raros casos, nem a supressão do sal suplementar, nem mesmo a instituição de uma dieta descloretada são capazes de corrigir a hiperdosagem. Nestes casos não há outro remédio senão remover uma parte dos comprimidos implantados.

Devemos acentuar que aqui, como sempre que se emprega desoxicorticosterona, não deve recorrer-se ao uso de dietas pobres em K porque com esta droga são grandes os perigos de hipokalicémia.

Uma vez estabelecida a necessidade diária de hormona, calcula-se a dose total a implantar com base em dados empíricos: tem-se verificado (*Thorn, Soffer, etc.*) que cada comprimido de 100-125 mgrs. fornece ao organismo à volta de 0,3 mgrs. diárias, e, por outro lado, que a necessidade de hormona implantada é cerca de 60-75 % (*Soffer*) da injectada. Posto isto, se um doente necessita, por exemplo, de 10 mgrs. em injeção diária, necessitará de 6 mgrs. (60 %) diários de hormona implantada; fornecendo cada comprimido de 100 mgrs. implantado 0,3 mgrs. diários, necessitará de vinte comprimidos.

Vários autores afirmam ter obtido resultados perfeitamente satisfatórios com doses muito menores (*Palliard e Plauchu, Lambert, Kappert*) mas, em geral, não tinham feito o cálculo prévio das necessidades diárias de hormonas.

Em todos os nossos casos verificámos que as doses baseadas nos cálculos de *Thorn e Soffer* eram excessivas, pelo que passámos a usar doses menores.

A duração do efeito terapêutico suficiente é variável. Mas, em todo o caso, bastante longa. *Soffer* obteve períodos de remissão de 10 a 13 meses e *Thorn* de 9 a 12.

Outros autores obtiveram remissões muito mais duradoiras. *Palliard e Plauchu* referem dois casos em que a remissão se mantinha passados mais de 2 anos da implantação. Num dos nossos casos a remissão mantém-se há 17 meses.

O reaparecimento dos sintomas, ao esgotar-se o depósito da droga, é gradual e lento. Aqui ainda a tensão e, principalmente, o peso são os dados objectivos que nos informam da necessidade de nova implantação.

Os comprimidos de DOCA são, de uma maneira geral, bem tolerados, mais bem tolerados que quaisquer outros.

Contra-indicações — *Soffer* afirma que os doentes de mais de 40 anos suportam mal as implantações, pelo contrário *De Gennes* (*Med. Franc.* 52, 1945) diz que a velhice, bem como a diabetes e a «debilidade cardíaca», não constituem contra-indicações. Recentemente (*Press Med.*, 48, 541, 1947) este último autor chama a atenção para o perigo da implantação de desoxicorticosterona em indivíduos predispostos para a hipertensão ou que apresentem quaisquer sinais de insuficiência renal.

*

*

B — *Testosterona*

Desde que se conseguiu em 1935 a síntese da testosterona (*Butenandt e Hanisch; Ruzicka, Wettstein e Kägi*) e se fizeram as primeiras tentativas da sua utilização terapêutica, reconheceu-se a necessidade de prolongar o efeito de cada dose administrada. Efectivamente, os resultados obtidos com cada administração de testosterona eram por vezes excessivos e sempre fugazes. Vários caminhos se seguiram para obviar a estes inconvenientes. A esterificação com o ácido propiónico proporcionou um composto mais lentamente absorvido e mais lentamente destruído no organismo, tornando a droga quatro vezes mais eficaz (*Gustavson*). Recentemente têm-se introduzido na prática clínica métodos com os quais se obtém um maior retardamento da absorção: a implantação intratecidual de comprimidos, o uso de gotas e comprimidos (linguetas) para absorção perlingual e injeções de suspensão aquosa de cristais.

Como o objectivo do presente trabalho é o estudo da acção dos hormonas introduzidos nos tecidos em estado sólido, só nos ocuparemos da implantação de comprimidos.

Para a administração dos androgéneos, do mesmo modo que para a de desoxicorticosterona, o método apresenta as vantagens de aumentar a eficácia, diminuir a dose total necessária da droga e suprimir ou reduzir os incómodos da administração repetida com curtos intervalos; não apresenta porém o mais sério inconveniente das implantações daquela hormona: o temível perigo do excesso de dose. Efectivamente, com os androgéneos não se descrevem senão muito ligeiras acções secundárias, mesmo com as mais elevadas doses implantadas.

1) Aplicações terapêuticas

Vest e Howard, tendo tomado conhecimento dos trabalhos experimentais em curso de *Deanesly e Parkes*, tentam em fins de 1937, pela primeira vez na clínica a implantação de comprimidos de testosterona num caso de hipogonadismo. Os resultados terapêuticos foram pouco animadores, ao que parece por insuficiência de dose.

Depois de publicado o trabalho inicial de *Deanesly e Parkes*, tanto *Vest e Howard* como outros autores em vários países retomaram as tentativas terapêuticas com a implantação de androgêneos, obtendo por vezes êxitos brilhantes. Como para a implantação das restantes hormonas, o método não tem tido uma difusão muito larga, já pela dificuldade de aquisição dos comprimidos implantáveis, já pelas especiais condições criadas pelo deflagrar da guerra pouco depois de se ter iniciado o seu uso clínico. Contudo já se encontram hoje referências na literatura a muitas dezenas de casos tratados pela implantação de androgêneos.

Além da sua indicação *princeps* — a insuficiência da secreção interna do testículo — a testosterona e seu derivados têm sido empregados em muitas outras situações patológicas, e em quase todas elas a implantação tem provado ser o método preferível de administração. Com maior ou menor êxito tem sido ensaiado nas várias formas de insuficiência das gonadas maculinas (castração, eumicoïdismo de diferentes origens, impotência, homossexualidade, criptorquídia, etc.), hiperpituitarismo e hipopituitarismo, hipertrofia da próstata, fraqueza senil, angina pectoris, perturbações premenstruais, menopausa, hemorragias por fibroma uterino, mastites crônicas, cancro da mama, etc.

2) Absorção

A velocidade de absorção dos androgêneos implantados nos tecidos sob a forma de comprimidos obedece aos princípios gerais de absorção dos comprimidos implantados, que atrás expusemos. Não depende da solubilidade nos diversos solventes químicos nem do ponto de fusão da substância. É mais rápida para os androgêneos do que para os estrogêneos e para a desoxicorticosterona. Entre os androgêneos, a velocidade de absorção é diferente de substância para substância, decrescendo pela seguinte ordem: testosterona, metil-testosterona, monopropionato de testosterona, dipropionato de testosterona. Contudo *Biskind e Meyer* encontraram uma actividade sensivelmente igual para iguais doses destes compostos, ao contrário do que sucede quando injectados em soluto oleoso (por ordem decrescente de actividade: propionato de testosterona, metil-testosterona, testosterona). *Schoeler e Gebrke* tinham chegado a resultados semelhantes.

As tentativas de determinação da quantidade de hormona absorvida na unidade de tempo têm conduzido a resultados por vezes muito discordantes. No cobaio, *Deanesly* e *Parker* encontram uma média de 25 % para a absorção mensal, com comprimidos de 29 a 100 mgrs. No rato, *Emens* encontrou 36 % para a testosterona, 21,8 % para o propionato e 23 % para a metil-testosterona. No murganhão, *Kochakian* determinou valores entre 23 e 34,5 %. No macaco, *Vest*, *Drew* e *Longworthy* verificaram uma absorção diária de 1,4 mgrs. a 4,7 mgrs. em comprimidos de peso entre 166,5 e 267 mgrs. No rato, *Forbes*, trabalhando com grande número de animais, conclui que os comprimidos pequenos de testosterona e derivados fornecem uma quantidade diária de hormona praticamente constante, até se terem absorvido cerca de 90 % da substância implantada.

Em todas estas tentativas de determinação não são tomadas em conta conjuntamente as características que influenciam mais decisivamente a velocidade de absorção (superfície, forma, densidade ou grau de compressão), por isso não são de grande valor prático para a terapêutica as conclusões tiradas.

No homem não tem sido possível fazer um estudo preciso da absorção, já pelas dificuldades comuns às experiências nos animais (falta de exactidão nas pesagens antes da implantação por exigências da assépsia, dificuldade técnica de extrair os comprimidos implantados, efracção ou fragmentação destes ao extrai-los, etc.), já pela dificuldade em convencer os doentes a permitirem que se lhes extraiam os comprimidos em «idades» diferentes da implantação.

Já existem, contudo, alguns dados utilizáveis na prática como orientação para a dose total a administrar e para a escolha do tamanho e da forma dos comprimidos.

Vest e *Howard* implantaram, nos músculos lombares, 3 comprimidos de testosterona pura, com o peso total de 671 mgrs., que foram completamente absorvidos em 3 meses (6,9 mgrs. por dia; 2,3 mgrs. de cada comprimido).

Eidelsberg e *Ornstein*, implantando 2 comprimidos de 150 mgrs. em cada um de 3 doentes e removendo-os 1, 2 e 3 meses depois, respectivamente, verificaram que no primeiro mês a média absorvida foi de 30 %, no segundo mês 23 % e no terceiro 15 %. O valor destas determinações é limitado pelo facto de ser muito reduzido o número de experiências e de haver grandes diferenças entre a velocidade de absorção dos dois comprimidos implantados em cada doente.

Biskind encontrou que 0,1 a 0,17 mgrs. de cada comprimido implantado eram absorvidos em média cada dia. O mesmo autor, com *Escamille* e *Lisser*, trabalhando com comprimidos de 10 mgrs. e menos, verificaram uma menor velocidade de absorção em muitos casos; as suas conclusões são, porém, tiradas globalmente para cada implantação de 14 a 20 pequenos comprimidos, tomando como indicação do tempo total de absorção o tempo que dura o efeito da implan-

tação. Nestas condições, não pôde dizer-se que haja grande rigor na avaliação da velocidade de absorção.

Mais dignas de confiança são as conclusões de *Howard* e *Jewet* sobre uma série de 14 implantações, rigorosamente seleccionadas de entre um total de 22, com comprimidos discóides de 200 mgrs. cada um. Observações seriadas em várias «idades» da implantação mostram que nos primeiros dias a absorção é rápida e variável de doente para doente, em virtude das reacções individuais dos tecidos. Ao cabo de uma ou mais semanas constituiu-se uma grossa cápsula fibrosa em torno dos comprimidos, e a absorção torna-se notavelmente regular e constante, decrescendo muito lentamente até que os comprimidos se tornem muito pequenos: uma média de 0,60 a 0,75 mgrs. diários por cada comprimido entre o 180.º e 220.º e de 0,50 mgrs. depois do 400.º dia.

Escamilla e *Lisser*, num doente implantado com 4 comprimidos de 200 mgrs. de metil-testosterona, chegam a resultados semelhantes: uma média de 0,87 mgrs. por comprimido e por dia.

Eidelsberg e *Ornstein* encontram largas variações individuais de absorção, que atribuem à reactividade tecidual peculiar a cada doente, sem as relacionarem com a «idade», precoce ou tardia, da implantação. Pensam que a encapsulação, que só observaram em alguns casos, retarda ou impede a absorção da hormona.

Tem-se tentado também avaliar a velocidade de absorção indirectamente, doseando os androgéneos excretados na urina. Este processo foi usado e recomendado por *Vest* e *Howard*, *Eidelsberg* e *Ornstein* e *Eidelsberg*. As observações de *Biskind*, *Escamilla* e *Lisser* e *Grauer* e *Alexander*, mostram, porém, que os androgéneos urinários variam irregularmente dentro de largos limites, sem relação aparente com o tratamento, não podendo portanto ser utilizados como controle da absorção.

3) Reacção dos tecidos e tolerância local

A reacção dos tecidos é descrita por todos os autores como uma granulação de corpo estranho, mas, enquanto que a maioria tem observado de uma maneira constante a formação de uma cápsula nítida em torno dos comprimidos, *Eidelsberg* e *Ornstein* não encontram cápsula nas implantações experimentais em coelhos. Nas suas observações clínicas, consideram a encapsulação uma reacção desfavorável que se verifica nalguns indivíduos e que diminui ou anula o efeito terapêutico da implantação por se opor à absorção da hormona.

Os comprimidos de androgéneos são menos bem tolerados do que os das restantes hormonas implantáveis (*Wenner*, *Howard* e *Jewet*, etc.). *Howard* e

Jewet atribuem esta menor tolerância a uma mais vigorosa reacção de corpo estranho dos tecidos em relação aos androgéneos.

A intolerância pode ir a ponto de conduzir à eliminação dos comprimidos. Efectivamente, a par da eliminação séptica por infecção operatória ou post-operatória, muitos autores apontam vários casos de eliminação asséptica, por vezes repetida em implantações sucessivas no mesmo doente, o que mostra uma grande variabilidade individual da tolerância dos tecidos aos comprimidos desta hormona. Nestes casos de má ou nula tolerância, os efeitos terapêuticos, mesmo enquanto se mantém o comprimido implantado, costumam ser mínimos ou nulos.

Os comprimidos mais pequenos são naturalmente melhor tolerados, de uma maneira geral.

Alguns autores afirmam não terem tido nenhum caso de eliminação desde que passaram a usar o trocáter para as implantações. Contudo *Eidelsberg*, que fazia esta afirmação num seu trabalho de 1941, já refere alguns casos de eliminação asséptica em publicação de 1946, apesar de continuar a usar o trocáter.

4) Doses

Usando o soluto oleoso de propionato de testosterona em injeções, *Eidelsberg* e *Ornstein* tinham estabelecido como doses médias (variando naturalmente com as múltiplas indicações da hormona e com a gravidade dos casos) 50 a 70 mgrs. por semana. Uma posologia exacta, dado que não dispomos, na maioria dos casos, de sinais objectivos mensuráveis com precisão para avaliar o grau de eficiência terapêutica, não é fácil de estabelecer.

Já vimos que com a implantação se podem reduzir substancialmente as quantidades da hormona a empregar e que têm praticamente a mesma acção a testosterona pura e os seus derivados. Os dados de que dispomos sobre a velocidade de absorção do implantado, embora pouco precisos e por vezes discordantes, fornecem indicações que nos permitem aproximarmo-nos das doses óptimas. De resto, a posologia pode variar-se na prática dentro de largos limites, visto que os efeitos secundários da hormona são de relativamente pequena gravidade. Por isso se puderam fazer tentativas sucessivas com diferentes doses e com quantidades, tamanhos e formas diferentes de comprimidos, com o duplo objectivo de determinar a dose óptima por unidade de tempo e a dose total, melhor distribuída e mais adequada, para que o efeito terapêutico se prolongue o mais possível.

Depois doutras tentativas atrás referidas, *Vest* e *Howard*, publicam, em 1939, 2 casos de hipogonadismo tratados com êxito por implantação de comprimidos. No primeiro caso a implantação de 3 comprimidos, totalizando 671 mgrs., foi

feita nos músculos lombares; no segundo, implantação de 1 só comprimido de 750 mgrs., no escroto. Estas doses parecem hoje desnecessariamente elevadas.

Loeser empregou também com vantagem doses totais de 600 e 900 mgrs. na mulher em casos de hemorragia por fibroma uterino e de mastites crônicas.

Biskind, *Escamilla* e *Lisser*, no tratamento de eunucóides, iniciaram a sua série com doses totais de 100 mgrs. distribuídas em 20 comprimidos cilíndricos, implantados com trocáter. Embora tivessem obtido efeitos terapêuticos satisfatórios, passaram a usar doses de 140 a 180 mgrs. em comprimidos maiores (cerca de 17 ao todo), com o fim de prolongar a acção de cada implantação. Concluem que a economia da droga é muito considerável em relação à quantidade que se gasta quando aplicada em injeção (1 para 5).

Mais tarde, *Escamilla* e *Lisser* usam comprimidos de 200 mgrs., num total de 600 a 800 mgrs.

Dorfman e *Hamilton* não obtiveram resposta satisfatória em dois casos, com doses de 90 e 280 mgrs., respectivamente, divididas em comprimidos de 10 mgrs.

Eidelsberg e *Ornstein*, numa série de 130 implantações em 47 casos de hipogenitalismo masculino primário ou secundário, começam por implantar um só comprimido de 200 mgrs., depois 2, 3 ou 4 comprimidos do mesmo peso, mais tarde 1, 2, 3 ou 4 de 150 mgrs. cada e finalmente 6 a 8 de 50 a 75 mgrs. Os comprimidos maiores, discóides, foram implantados por incisão, os comprimidos mais pequenos, cilíndricos, foram implantados por meio de trocáter. Na maioria dos casos, a primeira implantação foi precedida de tratamento por injeções, mais com o fim de demonstrar ao doente os efeitos da hormonoterapia e as vantagens do método da implantação em comparação com o das injeções, do que para calcular a dose necessária. O gasto total de hormona, também na experiência destes autores, anda por cerca de $\frac{1}{5}$ do exigido pelo tratamento de injeções do soluto oleoso de propionato.

Howard e *Jewet* preferem individualizar a dose para cada caso, partindo da necessidade diária de hormona, aproximadamente determinada por prévio tratamento com injeções de propionato de testosterona, e da velocidade de absorção calculada para cada comprimido (0,5 a 0,9 mgrs. por dia para comprimidos discóides de 200 mgrs. de testosterona). Fundam a sua opinião nos resultados do tratamento de uma série de 22 doentes de hipogenitalismo masculino, implantados subcutâneamente, por incisão da pele, com 5 comprimidos discóides de 200 mgrs. de testosterona. Salientam que esta dose produziu bons efeitos terapêuticos em todos os doentes. Como a duração do efeito foi variável (de 4 meses a mais de 1 ano), foi também variável a economia da droga (0 a $\frac{2}{3}$ de economia em relação às injeções), visto ter sido implantada em todos os doentes a mesma

quantidade de hormona, a título experimental, quantidade que, para alguns, era seguramente superior às necessidades do doente.

Grauer e Alexander usaram doses totais de 150 a 450 mgrs., em comprimidos cilíndricos de 75 mgrs. implantados com trocáter, em número de 2 a 6, ou em comprimidos discóides de 150 e 300 mgrs. implantados por incisão. Concluem que, em vista de ser mais rápida a absorção inicial dos comprimidos cilíndricos, estes deverão ser usados quando se pretende um efeito mais enérgico nos primeiros dias. Da sua experiência de implantação em 6 doentes de eunucoidismo masculino, pretendem deduzir que a presença de tecido testicular (sic) diminui a eficiência das substâncias androgénicas administradas, tornando portanto necessário doses mais altas destas para obter efeitos terapêuticos satisfatórios.

Perret-Gentil, em 25 implantações em mulheres com perturbações da menopausa de vários graus, empregou 1 ou 2 comprimidos de 50 ou 100 mgrs., com resultados satisfatórios.

Navratil, também no tratamento das perturbações da menopausa, implantou 1, 2 ou 3 comprimidos de 25 ou 50 mgrs. de testosterona.

Em 2 casos de eunucoidismo com 19 e 12 implantações, respectivamente, publicados em Junho de 1946, *Eidelsberg* empregou comprimidos cilíndricos de 75 mgrs., em número de 6, implantados com trocáter.

De Gennes, tratou 7 castrados, com implantações de 6 comprimidos cilíndricos de 100 mgrs., introduzidos em trocáter.

5) Resultados clínicos

Não vamos discutir os efeitos terapêuticos qualitativos dos androgénicos implantados, para cada uma das suas indicações, nem os fundamentos fisiopatológicos dessas indicações, visto que uns e outros são independentes em geral das vias de administração utilizadas. O que importa aqui frizar são as particularidades que o método imprime à acção destas hormonas. Tais particularidades, são, como já vimos, essencialmente quantitativas e manifestam-se por um mais alto grau de eficiência das hormonas quando administradas por implantações.

Efectivamente, da experiência de cerca de 10 anos do método, pode concluir-se que, quando bem tolerados e em boas condições de absorção, os androgénicos implantados produzem um efeito hormonal mais acentuado do que se forem administrados pelas vias clássicas. Em muitos casos mesmo (*Henninger, Biskind, Escamilla e Lisser*) conseguem obter-se excelentes resultados terapêuticos pela implantação em doentes que não tinham tido nenhuma melhoria enquanto receberam a mesma hormona, por vezes durante longos períodos, por outras vias. A exploração desta vantagem do método foi já formulada na parte geral deste trabalho.

As limitações que acima fazemos (boa tolerância e boas condições de absorção) foram estabelecidas pela observação de casos em que, por reacções peculiares do mesênquima de alguns doentes, não se conseguiu obter um resultado terapêutico satisfatório. Nalguns desses casos os comprimidos eram eliminados a curto prazo (*Eidelsberg e Ornstein*; o nosso caso 7); noutros constituíam-se formações fibrosas em torno dos comprimidos que dificultavam muito ou impediam mesmo a absorção da hormona (*Eidelsberg e Ornstein*).

A eliminação de comprimidos pode produzir-se acidentalmente em qualquer doente, por causas locais fortuitas, tais como pouca profundidade da implantação, proximidade do plano da sutura, excessivo tamanho dos comprimidos ou amontoamento destes numa região pequena, raras vezes infecção operatória ou post-operatória, etc. Algumas vezes fazem-se eliminações assépticas acidentais sem que se lhes consiga determinar a causa. Quando a eliminação é eventual, mesmo que haja infecção, pode manifestar-se o efeito terapêutico da implantação (caso 1 de *Biskind, Escamilla e Lisser*).

Mas, a-par destas eliminações que ocorrem eventualmente em qualquer indivíduo, existem doentes que, como já referimos, reagem sempre mal à implantação eliminando rapidamente os comprimidos em sucessivas implantações, seja qual for a região do corpo em que se pratiquem. Nestes casos a absorção é em geral deficiente, mesmo enquanto dura a implantação, pelo que os resultados terapêuticos são insignificantes ou nulos. A hormona injectada ou administrada por via perlingual produz os seus habituais efeitos em tais doentes.

Estes casos de intolerância local dos tecidos são mais frequentes, como já vimos, com os androgéneos do que com as restantes hormonas implantáveis. Por este motivo e porque a sua velocidade de absorção é mais rápida e portanto menor a duração do efeito terapêutico de cada implantação, tem-se abandonado o uso destes produtos nos casos em que podem ser substituídos por outras hormonas implantáveis, como sucede em diversas situações ginecológicas (menopausa, hipovovarianismo). Nestas situações os resultados obtidos com os estrogéneos são consideravelmente melhores. (*Navratil, Wenner*). Outro tanto não sucede nas hemorragias por fibroma uterino e nas mastites crónicas, em que a acção terapêutica dos androgéneos é de grande utilidade (*Lesser*). Nestes casos, se há intolerância manifesta à implantação de androgéneos, devem administrar-se estes por injeção ou por via perlingual.

É de registar a observação de *Loeser* de 2 casos de carcinoma da mama operados, em que não houve sinais de recidiva num período de 2 anos e meio (até à data da publicação da observação), depois de as doentes terem sido implantadas com comprimidos de testosterona, por menorragias abundantes.

Num caso de *Grauer e Alexander* curou-se a enurese nocturna de que o

doente também padecia, ao mesmo tempo que se desvaneciam os sintomas de hipogonadismo. O mecanismo desta acção dos androgéneos sobre o esvaziamento vesical deve ser análogo ao que produz a melhoria dos prostáticos. Provavelmente num e noutro caso, trata-se de melhoria do tonus e da irrigação do fundo da bexiga (*Henninger*).

De acordo com os estudos sobre velocidade de absorção atrás referidos, o efeito terapêutico dos androgéneos implantados é bastante mais pronunciado no primeiro mês que se segue à implantação, isto é, segundo *Howard e Jewet*, durante o período em que ainda não está constituída a cápsula fibrosa em volta dos comprimidos. Daí em diante a absorção é mais lenta e praticamente uniforme, por isso os resultados terapêuticos se fixam a um certo nível, que se mantém até o desaparecimento quase total da hormona implantada.

6) *Duração do efeito de cada implantação*

Pelo que já dissemos acerca dos factores que influenciam a absorção dos comprimidos, é óbvio que o período de duração dos efeitos de cada implantação é muito variável. Procura-se prolongá-lo o mais possível, mas não se chegou ainda a estabelecer qual a forma, o tamanho, o número e o peso total dos comprimidos a implantar que melhor satisfazem a este desiderato. A experiência do método é ainda escassa, e difícil a avaliação dos resultados terapêuticos, no que se refere aos androgéneos, por isso continua ainda em estudo o cálculo da dose e da sua mais adequada distribuição em comprimidos. As tentativas feitas terão de somar-se ainda muitas outras, até podermos dispor de um critério preciso. Uma orientação aproximada pode, contudo, deduzir-se dos resultados obtidos pelos autores que usaram o método.

Biskind, Escamilla e Lisser, usando comprimidos de metiltestosterona pequenos (5 a 10 mgrs.), cilíndricos, na dose total, primeiro, de 100 mgrs., depois, de 140 a 180 mgrs., observaram que o efeito terapêutico de cada implantação durava de 35 a 70 dias.

Eidelsberg e Ornstein, com as técnicas e doses variadas que atrás indicámos a propósito da posologia, obtêm resultados muito mais duradouros — 2 a 6 meses. Admitem que, nalguns casos de implantações sucessivas, a duração do efeito se vai prolongando progressivamente.

Apesar da numerosa casuística de que já então dispunham (130 implantações) não se julgam habilitados a tirar conclusões quanto à forma e às dimensões dos comprimidos a implantar. Consideram necessária uma boa compressão da substância para que os comprimidos sejam o menos friáveis possível, visto que a

sua fragmentação ocasiona ondas irregulares de absorção. Como a sobreposição dos comprimidos uns aos outros reduz naturalmente a superfície em contacto com os tecidos e portanto diminui a absorção em medida desconhecida, e como, por outro lado, os comprimidos maiores são mais sujeitos a partirem-se ou a esmagarem-se, parece-lhes preferível o uso de comprimidos cilíndricos, pequenos, implantados topo a topo com trocáter. Além da maior facilidade e inocuidade desta técnica, não haveria sobreposição e as probabilidades de fragmentação ou de esmagamento seriam menores. Supõem portanto que, desta maneira, a absorção será mais regular e prolongada.

Howard e Jewet referem resultados ainda melhores, com implantações de 5 comprimidos discóides de 200 mgrs. cada: o efeito manteve-se por períodos que variaram de 3 meses a mais de 1 ano. Fazem notar que provavelmente a duração do efeito terapêutico depende também das necessidades de hormona de cada doente. Efectivamente, em iguais condições de absorção e dose, um indivíduo que necessita de grandes doses diárias de hormona começará a sentir sintomas de carência antes do que outro que necessita de menores doses diárias, dado que a quantidade absorvida na unidade de tempo vai diminuindo progressivamente, embora muito lentamente.

Grauer e Alexander, quer com comprimidos cilíndricos quer com discóides, não conseguiram duração superior a 6 a 8 semanas.

Eidelsberg em 31 implantações feitas em 2 doentes, cada uma com 6 comprimidos de 75 mgrs., observou uma duração do efeito terapêutico de 3 a 4 meses para cada implantação.

Em mulheres no climatério, *Perret-Gentil*, usando comprimidos de 50 ou 100 mgrs. cada, observou uma duração média de 5 meses; *Nauratil*, com comprimidos de 25 ou 50 mgrs. cada, uma duração de 2 a 6 meses.

Herninger, em castrados adultos, com comprimidos de 100 mgrs., obteve períodos muito variáveis: entre 3 e 12 meses. Recomenda o uso de comprimidos esféricos.

De Gennes, também em castrados adultos, verificou resultados com uma duração média de 4 meses.

7) *Inconvenientes*

A implantação de comprimidos de androgéneos tem as desvantagens inerentes ao método, já expostas. Apresenta contudo a particularidade de, por um lado, ser mais frequente a intolerância local dos tecidos, por outro lado serem muito menos graves os síndromas de superdosagem.

Da intolerância já se falou em capítulo especial.

Os sintomas de superdosagem referidos na literatura foram: ligeiro edema transitório do pênis e escroto; excesso de libido e priapismo; fenómenos de virilização na mulher, quando a dose total implantada era superior a 150 mgrs. (*Navratil*). Mas o mais temido dos inconvenientes do uso dos androgéneos no homem era a atrofia do epitélio germinal dos testículos, comprovada com exame histológico por vários autores. Parece contudo que pode obviar-se a este perigo regulando a dose de hormona, e, ao contrário do que poderia parecer, ele resulta não de um excesso da hormona administrada, mas sim de uma dosagem insuficiente. Tais são as conclusões que podem tirar-se do trabalho experimental de *Holweg* e *Zehler*, que se nos afigura fundamental. Estes autores implantaram testosterona em ratos machos infantis e hipofisectomizados, quer no próprio testículo, quer noutras regiões do organismo. Nos animais em que a implantação era feita *fora dos testículos*, observavam-se os efeitos previstos: desenvolvimento dos órgãos sexuais externos e anexos (pênis, próstata, vesículos seminais) e involução dos testículos. Contudo, se a dose de testorona é elevada, a involução dos túbulos seminíferos é menos visível, podendo mesmo estes continuar a desenvolver-se normalmente. As células intersticiais têm aspecto de completa inactividade.

Pelo contrário, nos animais em que a implantação é feita *no testículo*, nunca se observa inibição mas sim desenvolvimento do epitélio dos canais seminíferos *no testículo implantado*. O outro testículo e as células intersticiais do testículo implantado reagem como se a implantação fosse extratesticular.

Conclui-se que o desenvolvimento e conservação do epitélio germinativo depende da hormona masculina elaborada pelas células intersticiais sob a influência da secreção gonadotrófica da hipófise. Esta acção da hormona masculina exerce-se directamente sobre o próprio testículo onde é segregada e não por intermédio do sangue.

Quando se administra a testosterona fora do testículo, as doses que, fornecidas directamente às células germinais, seriam suficientes para o seu desenvolvimento e conservação, provocam inibição da função gonadrófica da hipófise e por consequência uma redução da produção hormonal das células intersticiais, redução essa que leva à atrofia dos canais seminíferos. As doses de hormona administradas, diluindo-se nos humores, tornam-se insuficientes para substituírem a normal secreção das células intersticiais, *utilizada localmente*.

Para obter um efeito positivo sobre os canais seminíferos, a despeito da inibição da hipófise e, por consequência, da inibição da produção hormonal das células intersticiais, é preciso dar quantidades de hormona muito elevadas. Devem sê-lo o bastante para que no volume sanguíneo total haja uma concentração tal que possa chegar ao testículo uma quantidade de hormona aproximada da que aí se produz normalmente pela secreção das células intersticiais.

Resulta do trabalho de *Holweg e Zehler* que a implantação de testosterona no testículo permite obter facilmente uma forte concentração local neste órgão, tal como é necessária para o desenvolvimento do epitélio germinativo, e que a acção atrofiante dos androgêneos sobre os testículos, anteriormente observada, era apenas uma acção indirecta, por inibição da secreção gonadrófica da hipófise.

*
* *
*

C — *Hormonas femininas*

O método de implantação intratecidual de hormonas sólidas foi iniciado com as hormonas estrogénicas, em 1937, por *Deansley e Parkes*. Estes mesmos autores foram os primeiros a apresentar resultados com a progesterona. Aos primeiros resultados — experimentais — outros se seguiram variando as substâncias empregadas, as doses e os animais de experiência (*Mark e Biskind*: estrona e benzoato de estradiol em ratos; *Hartman*: estrona em macacos; *Lipschütz e Vargas*: estradiol em cobaias, etc.).

Os primeiros resultados clínicos foram os de *Bishop*, que, com um comprimido de apenas 14 mgrs. de estrona, conseguiu combater durante quatro a cinco semanas as manifestações menopáusicas de uma mulher castrada. Os estrogêneos foram depois largamente empregados e a progesterona foi também ensaiada isoladamente ou em combinação com os estrogêneos.

Na realidade, verificadas as primeiras acções fisiológicas das hormonas sexuais femininas administradas por estes métodos, rapidamente se seguiram os ensaios clínicos e se multiplicaram as aplicações terapêuticas. A implantação de hormonas estrogénicas inicialmente empregadas na correcção das perturbações menopáusicas (*Salmon, Walter e Geist; Salmon, Geist e Walter; Bennett, Biskind e Mark*) foi depois aplicada a mulheres com outras perturbações. *Löser* foi o primeiro a empregá-la num caso de esterilidade com útero infantil e depois muitos outros a utilizaram em casos de amenorreia primária ou secundária.

As hormonas sexuais femininas têm sido um dos campos mais férteis do método de implantação, graças ao número extraordinariamente elevado de casos de perturbações endócrinas femininas e aos resultados extremamente prometedores que se têm obtido. A economia de doses conseguida, à boa tolerância local e ao número elevado de casos em que é necessário empregar as hormonas femininas — sobretudo as estrogénicas — devemos acrescentar ainda as possibilidades de controle da sua acção, quer por dosagens quer por *tests* biológicos (exames da mucosa uterina, por ex.), como condições que conferem ao método uma importância decisiva na hormonoterapia feminina.

b) progesterona

No aborto habitual por hipoluteinémia (seleccionados).

Em certos casos de perturbações menopáusicas ou menstruais (associada a estrogéneos).

Na hiperplasia glândulo-quística recidivante e nos casos de hiperfoliculismo (irritabilidade nervosa, dismenorrea, hipertrofia mamária).

A hormona masculina parece ser, contudo, um antídoto mais poderoso neste caso.

As situações de *deficit* do climatério têm sido, certamente, a mais larga aplicação do método de implantação de estrogéneos. Actualmente o método tem sido aplicado com frequência aos casos de amenorrea secundária, com resultados prometedores, pois não só se obtêm efeitos quantitativamente superiores mas também se obtêm resultados positivos em casos em que largas doses de estrogéneos empregadas por outras vias tinham sido ineficazes. Estes factos ainda recentemente (Müller, 1946) foram confirmados.

Como aplicação terapêutica de carácter *profiláctico* queremos referir a implantação, intra-operatória, de comprimidos de estrogéneos quando é necessário praticar a ooforectomia bilateral, sobretudo em mulheres jovens. A acção imediata dos implantados impede o aparecimento das perturbações da menopausa cirúrgica.

Um outro campo de acção das hormonas femininas — da foliculina em especial — são os carcinomas do homem, especialmente o carcinoma da próstata. Conhecida a acção retardadora ou mesmo inibidora do crescimento que os estrogéneos possuem em relação àqueles tumores, é natural que se tenha querido empregar nesses casos o método de implantação. Efectivamente consegue-se assim uma acção mais prolongada e mais económica.

A foliculina foi ainda empregada em casos de Basedow de homens (Montel) tendo-se conseguido uma acção favorável (calmante) em alguns deles.

Outras indicações propostas: o prurido vulvar e a hipoplasia do seio (Montel).

2) Absorção

a) *A absorção das substâncias estrogénicas* parece fazer-se mais lentamente que no caso das restantes hormonas.

Deansley e Parkes chegaram à conclusão de que a percentagem de estrona absorvida por mês era de 6,3 % sendo a absorção do estradiol e dos estrogéneos sintéticos progressivamente mais rápida. Emmens chegou à conclusão de que tanto

o estradiol como o estriol se absorvem com uma velocidade mensal de 7 %. O benzoato de estradiol parece ser mais lentamente absorvido (6,5 % mensal). Pelo contrário o dietil-estilbesterol absorve-se muito mais rapidamente que os estrogéneos naturais (19,2 %). *Salmon, Geist e Walter* estudaram a velocidade de absorção dos comprimidos de estrogéneos implantados em 19 mulheres. (α -estradiol e benzoato de α -estradiol), excisando e pesando os comprimidos após períodos de implantação de 5 a 245 dias. Para o α -estradiol (comprimidos de 15 a 30 mgrs.) a absorção por dia foi de 0,038 mgrs. e para o benzoato de α -estradiol (comprimidos de 25 a 50 mgrs.) de 0,027 mgrs.

Ferin encontrou também a mesma escala de valores: estilbestrol, estradiol e benzoato de estradiol têm uma absorção progressivamente mais lenta.

Parece não se saber ainda definitivamente qual a melhor substância a implantar mas pela sua acção fisiológica e pela sua actividade, o estradiol ou os seus esterés, benzoato ou dipropionato, devem ser as mais favoráveis.

Os estilbenos não são vantajosos, dada a rapidez da sua absorção e a fragilidade habitual dos comprimidos.

Teòricamente, como faz notar *Müller*, a absorção deveria ser mais rápida no tecido muscular mais vascularizado que no subcutâneo, mas praticamente não há, em relação à hormona folicular, qualquer diferença na velocidade de absorção quando implantada nos músculos ou no tecido celular subcutâneo.

b) Com a *progesterona* a absorção faz-se muito mais rapidamente. *Deansley e Parkes* calcularam (para o coelho) entre 35 e 52,5 % por mês. *Warnick e Parkes* nas mulheres e em animais chegaram à conclusão de que a absorção média era de 20 % por mês. *Forbes* concluiu que são necessários 88 dias para que se absorva 90 % dos comprimidos de progesterona (ratos). Mais recentemente *Greenblatt e Hair* verificaram que a absorção na mulher era aproximadamente de 20 % quando se empregam comprimidos de 50 mgrs., o que condiz perfeitamente com os resultados de *Warnick e Parkes*.

O ritmo de absorção parece ser bastante uniforme para os primeiros 3 a 4 meses e depois diminui.

Como verificamos há uma diferença bastante marcada no ritmo de absorção das hormonas estrogénicas e da progesterona. O ritmo de absorção desta última aproxima-se muito mais do da testosterona (*Greenblatt e Hair*) o que de resto está de acordo com a sua constituição química e com as suas acções terapêuticas.

O problema do ritmo de absorção das hormonas femininas está longe de estar resolvido, e ainda recentemente *Navratil* chamou a atenção para o facto de ser muito difícil comparar os resultados da bibliografia pela falta de uma standardização dos vários comprimidos e desconhecimento da sua superfície.

3) *Reacções dos tecidos e tolerância local.*

Exactamente como acontece com o problema da absorção há diferenças entre a tolerância local das hormonas foliculares e luteína.

As substâncias estrogéneas — sobretudo as naturais — são as hormonas mais bem toleradas localmente. Todos os autores são unânimes em afirmar que é excepcional verificar-se a eliminação de um comprimido. Já para o caso da progesterona não sucede o mesmo sendo os comprimidos por vezes eliminados. Em todo o caso a tolerância para a progesterona parece ser superior à da testosterona. Para obviar aquele inconveniente propôs-se a manufactura de um comprimido com uma delgada camada superficial de hormona folicular e com a restante porção constituída por luteína. Assim haveria o tempo suficiente para se fazer um encapsulamento com boa tolerância enquanto a foliculina é absorvida fazendo-se depois a absorção da progesterona num meio já adaptado. Estuda-se a fabricação comercial deste verdadeiro *ovário sintético*.

De uma maneira geral os comprimidos de substâncias estrogéneas provocam a formação de uma cápsula em torno.

Tem sido discutida — como já vimos na parte geral — a importância desta cápsula nos fenómenos de reabsorção. Parece que ele limita a reabsorção a partir de uma determinada altura, mas não há dúvida que as hormonas foliculares, pela sua excelente tolerância local, são as que menor reacção conjuntiva provocam, o que explica a sua acção prolongadíssima mesmo com doses diminutas. Já vimos que a formação de uma cápsula depende em grande parte de factores individuais. Também neste caso particular devemos considerar esse facto e ainda a importância do tamanho do comprimido. Quanto maior o corpo estranho maior a reacção conjuntiva.

Por isso a implantação de cristais livres não provoca a formação de uma cápsula e os comprimidos levam regularmente à sua formação. A pequena dose de substância estrogénica que habitualmente se emprega é ainda um factor de boa tolerância local.

Ainda sob o ponto de vista das reacções locais tem sido discutida a possível acção carcinogénica das hormonas foliculares. Localmente nunca se observou qualquer reacção desse tipo e sob o ponto de vista clínico nunca foi possível demonstrar uma relação causal entre a terapêutica pela hormona folicular e a carcinogénese. Contudo vários autores (*Koenig, Müller*) aconselham a não se fazer uso — pelo menos prolongado — de hormonas estrogéneas em mulheres hereditariamente predispostas para as neoplasias.

4) Doses

a) Para as *hormonas foliculares* verificou-se logo de início que se obtinham bons resultados com pequenas doses e *Bishop* na experiência inicial empregou apenas 14 mgrs. e obteve resultados de várias semanas. *Salmon*, *Walter* e *Geist* empregaram α -estrodíol com um peso variando entre 4 e 7 mgrs. e depois *Salmon*, *Geist* e *Walter* empregaram o mesmo produto em comprimidos de 25 a 50 mgrs. Da mesma forma outros autores como *Bennett*, *Biskind* e *Mark*, usaram comprimidos de Theeline e outras substâncias estrogénicas (3 a 10 comprimidos com um peso total de 8 a 50 mgrs.).

Pode afirmar-se que toda a restante experiência conduziu os vários autores a reduzirem tanto quanto possível as doses e por duas razões: em primeiro lugar há *perigo de hiperdosagem* que pode ter consequências desagradáveis ou mesmo graves quando há útero, por excessiva estimulação do endométrio, hiperplasia glandular e hemorragias mais ou menos graves. Em 2.º lugar verificou-se que doses muito pequenas de estrogénicos eram capazes de dar resultados tão bons como doses maiores. Na grande maioria dos casos não se fazem hoje implantações com dose superior a 25 mgrs. por implantação e pensa-se que a dose óptima deve andar entre 10 mgrs. e 25 mgrs. de estradiol. *Salmon* e colaboradores, *Müller* e outros afirmam que quando a dose implantada não excede o limite de 10 mgrs. não há perigo de hemorragias uterinas.

Segundo *Müller* não se pode estabelecer uma relação directa entre a quantidade implantada e efeito obtido. As doses pequenas (de um cristal isolado, por exemplo), podem dar resultados semelhantes a doses muito maiores. Isto está absolutamente de acordo com o que *Wenner* observou. A determinação das quantidades de substâncias estrogénicas eliminadas pela urina não permitiu nenhuma conclusão sobre os resultados terapêuticos ou a sua eficácia: verificou-se que com grande eliminação podia haver escassos resultados e vice-versa; por outro lado, observou-se que podia haver uma diminuição do efeito terapêutico sem diminuição da eliminação.

Por isso *Wenner* conclui, como *Müller*, que muito pequenas quantidades de hormonas são suficientes para compensar fenómenos de carência graves. Actualmente há uma certa tendência a substituir os comprimidos pelos cristais livres, de aplicação mais simples e efeitos muito compensadores.

b) A *progesterona* não tem — como a testosterona — grandes perigos de hiperdosagem e pode, por isso, ser empregada em doses muito variáveis. A sua mais rápida absorção e a sua má tolerância local são outros factores que indicam a necessidade de doses relativamente elevadas.

Nos casos de aborto habitual as doses empregadas (*Wattenwyl, De Gennes*) é a de 100 mgrs. num comprimido único. Não encontramos referências bibliográficas sobre a dosagem da progesterona nas outras indicações da sua implantação. Isto explica-se em parte por não haver perigo de hiperdosagem, que limitaria as doses e obrigaria a cuidados especiais e, por outro lado, porque em muitos casos a progesterona tem sido substituída pela testosterona, reduzindo assim muito o número das suas implantações. A associação da progesterona à implantação de foliculina faz-se, em muitos casos, por injecções durante um curto período.

5) Resultados clínicos

A. Hormona folicular

Como já vimos os melhores resultados da implantação de hormona feminina obtiveram-se com os estrogéneos quando aplicados como substitutivos nos fenómenos do *climatério natural ou terapêutico*.

Depois da experiência inicial de *Bishop, Salmon, Walter e Geist* obtiveram melhoras apreciáveis em 10 mulheres menopáusicas cuja sintomatologia geral regressou. Produziram-se também hemorragias semelhantes a menstruações. A substância empregada foi o α -estradiol em comprimidos variando entre 4 e 7 mgrs. *Bennett, Biskind e Mark* trataram 21 mulheres com perturbações da menopausa (fisiológica, cirúrgica e roentgenológica) por este método (comprimidos de teelina) e verificaram uma melhoria notável ou mesmo desaparecimento dos fenómenos subjectivos. Não houve hemorragias mas a mucosa vaginal apresentou modificações proliferativas. A taxa de estrogéneos na urina aumentou tendo diminuído a eliminação urinária da hormona folículo-estimulante da hipófise anterior.

Salmon, Geist e Walter num trabalho fundamental verificaram mais uma vez a acção das hormonas estrogénicas no climatério (comprimidos e cristais livres). De 126 doentes implantados 5,5 % não apresentaram melhorias, 94,5 % não apresentavam sintomas 2 meses após a implantação, no fim de 4 meses 82 %, no fim de 6 meses 63 % e no fim de 12 meses 33 % não apresentavam ainda sintomas, chegando o efeito nalguns casos a dois anos. Estes resultados obtiveram-se com comprimidos (e cristais) de α -estradiol, benzoato de α -estradiol e dipropionato de α -estradiol.

Observaram-se em muitos casos hemorragias uterinas sem gravidade. A eficiência da implantação foi avaliada pelo grau e duração do alívio sintomático, intensidade e duração da actividade estrogénica indicada pelas alterações proliferativas do endométrio e mucosa vaginal e pela duração da inibição hipofisária (supressão da excreção da hormona gonadotrópica).

Muitos outros trabalhos (*Koenig, Wenner, Montel, Navratil e Muller*) mostraram a extraordinária eficiência do método nos fenómenos do climatério natural ou cirúrgico. A melhoria da sintomatologia neurovascular dá-se quase imediatamente, pois passados 2 horas pode haver já um benefício evidente. Por isso a *implantação profiláctica*, em mulheres ovariectomizadas, que se pode fazer na própria laparotomia, evita o aparecimento da sintomatologia após a operação.

O «pruritus vulvae» é dos sintomas mais difíceis de influenciar. Desde que se conheceram melhor as doses de implantação e se verificou que doses muito pequenas são eficientes e dão um efeito prolongado, os sintomas de hiperdosagem tornaram-se menos frequentes.

Sobretudo de início houve casos em que do hipofoliculinismo se passou a um hiperfoliculinismo sendo particularmente de temer a acção da hormona sobre o útero: a hiperplasia glandular do endométrio constitui, realmente, a complicação mais grave do método pelas hemorragias a que pode dar origem. Sempre que há útero é necessário ter em conta esta eventualidade e vários autores aconselham mesmo a fazer uma implantação de progesterona ou testosterona concomitantemente. Esta precaução não parece necessária desde que se usem as doses actualmente aconselhadas. Uma menor ou metrorragia um pouco mais abundante pode ser facilmente compensada com algumas injeções de progesterona ou testosterona.

Esta acção muito marcada dos estrogéneos implantados sobre o útero e a sua mucosa constituem, no entanto, o fundamento da aplicação do método nas *amenorreias*.

As amenorreias primárias ou secundárias com ou sem útero infantil, esterilidade, etc., constituem uma das indicações do método de implantação de estrogéneos, como já vimos, e se bem que os resultados clínicos não apresentem aqui aquela regularidade impressionante dos resultados obtidos na menopausa (possivelmente pela interferência de um maior número de factores) o método oferece ainda perspectivas muito interessantes.

Na realidade os *estrogéneos implantados parece actuarem não só como substitutivos mas teriam também uma acção estimulante sobre o próprio ovário (Navratil)*. Isto tem particular importância nos casos de amenorrea primária em que a hormona folicular pode assegurar o crescimento do útero atrófico e habilitá-lo a responder às impulsões ováricas. A acção estimulante parece fazer-se através uma hiperémia do ovário. O primeiro autor que apresentou um caso de amenorrea primária de um útero infantil tratado com comprimidos de estradiol foi *Loeser* que conseguiu aumento de volume do útero e depois uma gravidez normal. Recentemente *Navratil* retomou o estudo das amenorreias primárias e tendo verificado que a implantação simples de estrogéneos nem sempre dá resultados favoráveis resolveu seguir o método seguinte: transplantação de hipófises de animais e ao

mesmo tempo implantação de comprimidos de estradiol (50-100 mgrs.) com administração intermitente de hormona luteínica. Imita-se assim o ciclo natural. Embora ainda não se possam considerar como resultados definitivos, aquele A. descreveu já um resultado importante. Numa rapariga de 21 anos, com amenorreia primária e hipoplasia do útero, com o método indicado, foi possível obter verdadeiras menstruações. Depois de 7 menstruações, com intervalos de 24-32 dias houve novamente uma amenorreia. Foi possível fazer reaparecer a hemorragia apenas com estrogéneos administrativos por via bucal e depois injecções de luteína.

Estes resultados animadores, que contrabalançam os processos relatados por vários autores, indicam-nos a possibilidade de, com um aperfeiçoamento da técnica terapêutica, se obterem no futuro resultados mais regulares no tratamento das amenorreias primárias.

Nas *amenorreias secundárias* os resultados têm sido mais satisfatórios do que nas primárias se bem que não sejam tão constantes como nas perturbações do climatério. Deve acentuar-se, como *Müller* faz, que entre as amenorreias secundárias há várias formas mais ou menos susceptíveis de melhorar com a terapêutica por implantação. Assim a amenorreia secundárias pode aparecer como sintoma isolado (1.º grau de *Schröder*) ou associado a útero hipoplásio, etc., e sintomas subjectivos (2.º grau de *Schröder*). São estas amenorreias associadas a alterações anatómicas dos órgãos genitais (infantilismo), em que existe sobretudo um hipofoliculinismo, que cedem melhor à terapêutica hormonal e só nelas ela está plenamente indicada (*Müller*).

A implantação nunca deve ser feita sem previamente se fazer o diagnóstico do tipo de amenorreia (exame ginecológico, biopsia do endométrio (que exclui a amenorreia por hiperfoliculinismo e hiperplasia glandular), amenorreia psicogénia, etc.).

Estão descritos muitos casos de regressão completa e durável da amenorreia, com crescimento do útero até ao volume normal tornando possível mesmo gravidez e partos normais.

Deve acentuar-se que embora por vezes haja casos em que a implantação não dá qualquer resultado, noutros consegue-se uma completa regularização do ritmo e resultados muito duradouros ou mesmo sem recidiva.

Das outras aplicações da hormona folicular (*Basedow*, hipoplasia do seio, etc.), não parece haver ainda uma experiência segura do método de implantação.

Da *própria implantação em casos de carcinoma da próstata* não parece haver ainda uma grande experiência. *Henninger* relata 27 casos de carcinoma da próstata tratados com hormona feminina dos quais dois foram implantados com hormonas sintéticas (*Cyren*) com resultados benéficos.

B. Progesterona

Se verificarmos, como pudemos no esplêndido trabalho de *Wattenwyl*, a multiplicidade de causas de aborto espontâneo e que só 17 % dos abortos habituais corresponderiam a insuficiências do corpo amarelo, podemos compreender quão rigorosa e necessária deve ser a selecção dos casos para a aplicação da terapêutica por implantação. Deve ser esta a razão pela qual há muitos resultados desfavoráveis, a par de outros perfeitamente compensadores. Só em casos bem seleccionados e com uma terapêutica feita a tempo, com dose suficiente, etc., poderemos ter resultados. Parece-nos cedo ainda para termos uma opinião sobre a eficiência do método neste capítulo.

As outras aplicações da progesterona são praticamente as acções complementares ou antagonistas da foliculina.

Como complemento pode ser simplesmente injectada e por isso não se tem feito largo uso do método de implantação. Como antagonista é muitas vezes substituída pelos androgénios que têm uma acção idêntica e talvez mais intensa. Contudo parece fora de dúvida a sua acção benéfica nas metrorragias (metropatia hemorrágica, fibromas uterinos, etc.), nas mastites crónicas, etc., de que existe por enquanto uma experiência bastante escassa.

6) Duração do efeito de cada implantação

Estrogénios

É preciso distinguir claramente os casos das mulheres ainda com ovários e daquelas que foram castradas. No primeiro caso o prolongamento da acção pode ser devido a uma estimulação do ovário insuficiente que tenha readquirido o seu ritmo normal.

Embora praticamente o prolongamento da acção represente a realização do desiderato terapêutico, teòricamente nem sempre é possível considerar nesses casos a duração do efeito como devida exclusivamente ao implantado.

Segundo a maioria dos autores é muito difícil fazer um cálculo médio da acção do implantado. *Bennett*, *Biskind* e *Mark* com comprimidos de estrona (8-50 mgr.) obtiveram resultados superiores a um ano nalguns casos. *Salmon*, *Geist* e *Walter* com comprimidos de pequenas doses (10-25 mgrs.) de estradiol e seus esterés (benzoato e dipropionato) obtêm resultados entre 2 a 24 meses sendo os resultados mais favoráveis com estradiol. Para *Müller* a duração mínima é de 6 semanas, chegando a prolongar-se por 8 e 12 meses. *Koenig* verificou em 3 mulheres com perturbações do climatério resultados durante 9 a 12 meses. Segundo

Navoratil pode haver resultados duráveis e sem recidivas, ou melhorias de 2-6 meses, conforme a natureza do produto e doses implantadas. Para *Wenner* a duração dos efeitos (climatério) varia de 2 a 8 meses segundo os casos. Parece diminuir quando se repetem as implantações.

De uma maneira geral podemos concluir que dada a pequena quantidade implantada, os estrogénios têm uma acção extraordinariamente prolongada e representam, entre as várias hormonas, aquelas que têm maiores vantagens económicas.

Para a *progesterona* não conhecemos dados clínicos exactos da duração da sua acção, mas dada a rapidez da sua absorção em relação à dos estrogénios, é de prever que a sua acção seja menos prolongada.

7) *Inconvenientes*

Os inconvenientes do método no aspecto particular referente às hormonas sexuais femininas dizem respeito sobretudo aos estrogénios pelos perigos de hiperdosagem com hemorragias uterinas mais ou menos graves. Não há, praticamente, outras acções acessórias além de hiperplasias dolorosas da mama que não apresentam gravidade.

O problema teórico mais importante é o da relação dos estrogénios com a carcinogénese. A experiência humana não revelou até hoje uma relação causal entre os dois mas é evidente que este aspecto deve ser sempre considerado e, sobretudo, em mulheres predispostas para o cancro ou que já tenham tido alguma neoplasia maligna de que estejam curadas, não parece conveniente fazer-lhes uma administração prolongada de hormonas estrogénicas.

IV — CONCLUSÕES

Da revisão da literatura mundial que pudemos fazer e do estudo dos nossos casos, julgamos que é permitido concluir:

1.º O método assegura às hormonas empregadas uma maior eficiência do que qualquer dos métodos clássicos de administração.

Este aumento da eficiência traduz-se quer por uma melhoria geral dos resultados terapêuticos, quer por uma economia muito apreciável dos produtos empregados.

2.º O método, reduzindo grandemente o número de aplicações terapêuticas, torna o tratamento hormonal muito mais cómodo e menos oneroso para o doente.

3.º O método encontra-se ainda numa fase de tacteamto, podendo portanto esperar-se dele resultados ainda mais favoráveis.

4.º As tentativas de um melhor aproveitamento do método levantam um certo número de problemas que abrem novos campos à investigação da terapêutica endócrina.

BIBLIOGRAFIA

- ALMEIDA, F. DE — *A Medicina Contemporânea*, 68, 525, 1946.
ALPHONSE, P. et TH. WACKER — *Rev. Med. Suisse Rom.*, 65, 19, 1945.
BASTO, L. PINTO e J. CELESTINO DA COSTA — *Amatus Lusitanus*, VI, 7, 1947.
BENNETT, H. G., G. R. BISKIND and J. MARK — *Am. J. Obst. and Gynec.*, 39, 504, 1940.
BISHOP, P. M. — *Brit. Med. Jour.*, 30, 939, 1941.
BISKIND, G. R. and M. A. MEYER — *Endocrinology*, 28, 217, 1941.
BISKIND, G. R., R. F. ESCAMILLA and H. LISSER — *J. Clin. End.*, 1, 38, 1941.
BROCK, N. und DRUCKERY, H. — *Klin. Wschr.*, 17, 23, 1938.
BUZZONE, S., H. BOREL and J. SCHWARZ — *Endocrinology*, 19, 194, 1946.
COSTA, J. CELESTINO DA — *Amatus Lusitanus*, 1, 508, 1942.
CORNIL, J. et SCHACHTER, M. — *Marseille Medical*, 78, 301, 1941.
DEANESLY, R. and A. S. PARKES — *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 279, 1937; *Lancet*, 235, 606, 1938.
DEANESLY, R. — *J. Of. End.*, 4, 36, 1939.
DUNLOP, D. M. — *Brit. Med. J.*, 4296, 557, 1943.
EIDELSBURG, J. — *J. of Clin. End.*, 6, 423, 1946.
EIDELSBURG, J. and E. A. ORNSTEIN — *Endocrinology*, 26, 46, 1940; *J. A. M. A.*, 117, 1068, 1941.
EMMENS, C. W. — *Endocrinology*, 28, 633, 1941.
ESCAMILLA, R. F. and H. LISSER — *J. Clin. End.*, 1, 633, 1941.
FERIN, J. — *Ann. d'Endocrin.*, 5, 46, 1944; *Presse Méd.*, 52, 138, 1944.
FIROR, W. M. — *Ann. Surg.*, 111, 942, 1940.
FOLLEY, S. J. — *Nature*, 3816, 1942.
FORBES, T. R. — *Anat. Rec.*, 76, 22, 1940; *Science*, 93, 404, 1941.
FOSS, G. L. — *Lancet*, 502, Março, 1939.
GENNES, L. DE. — *Ann. d'Endocrin.*, 5, 31, 1944; *Med. Franc.*, 52, 1945; *Presse Méd.*, 48, 541, 1947.
GRAUER, R. C. and M. ALEXANDER J.^{or} — *J. Clin. End.*, 2, 111, 1942.
GREENBLATT, R. and L. Q. HAIR — *J. Clin. End.*, 2, 315, 1942; 6, 38, 1945.
HARTWAN, C. G. — *Endocrinology*, 26, 449, 1940.
HESLER, C. G. and W. O. NELSON — *J. Clin. Endoc.*, 5, 27, 1945.
HENNINGER, H. — *Klin. Med.*, 1, 451, 1946.
HOLWEG und ZEHLER — *Z. Inn. Med. u. Grenz*, Outubro, 1946.
HOWARD, J. E. and H. J. JEWETT — *J. Clin. End.*, 2, 107, 1942.
HOWARD, J. E. and S. A. VEST — *Am. J. Med. Sci.*, 198, 823, 1939.
KAPPERT, A. — *Schw. Med. Woch.*, 51, 1304, 1946.
KEMPER, C. F. — *Ann. Int. Med.*, 22, 161, 1945.
KOCHAKIAN, C. O. — *Endocrinology*, 28, 478, 1941.
KOENIG, R. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 75, 1065, 1945.
KÖHLER, V. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 75, 322, 1945.
LAMBERT, P. P. — *Bull. Acad. Roy. Med. de Belgique*, 5, 136, 1940.
LIPSCHÜTZ, A. e L. VARGAS J.^{or} — *Lancet*, 240, 568, 1941.
LISSER, H. R. and R. F. ESCAMILLA — *Urol. and Cutan. Rev.*, 46, 2, 1942.
LISSER, H. R., R. E. ESCAMILLA and L. E. CURTIS — *J. Clin. End.*, 2, 6, 1942.
LISSER, H. R. and L. E. CURTIS — *J. Clin. End.*, 3, 389, 1943.
LÖESER, A. A. — *Brit. Med. Journ.*, 479, 1940, 1.
MARK, J. and G. R. BISKIND — *Endocrinology*, 28, 465, 1941.
MOEHLIG, R. C. — *Endocrinology*, 27, 633, 1940; *J. A. M. A.*, 115, 123, 1940.
MONTEL, S. — *Min. Med.*, 17, 303, 1946.

- MULLER, C. — *Schweiz. Med. Wochr.*, 74, 671, 1944.
 NAVRATIL, E. — *Wieu. Z. im. Med.*, 29, 130, 1946; *Wieu. Klin. Weschr.*, 58, 340 e
 353, 1946.
 ÖHNELL, R. — *Z. Klin. Med.*, 140, 323, 1942.
 PALIARD e PLAUCHU — *Lyon Med.*, Out.° 1943.
 PARADE, G. W. und H. SAPINSKI — *Klin. Wschr.*, 22, 554, 1943.
 PARKES, A. S. and JOUNG — *J. of End.*, 108, 1939.
 PERRET-GENTIL, G. — *Schweiz. Med. Wochr.*, 74, 671, 1944.
 SALMON, V. J., R. WALTER and S. H. GEIST — *Science*, 90, 162, 1939.
 SALMON, V. J., S. H. GEIST and R. WALTER — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 43, 424,
 1940; *J. A. M. A.*, 117, 1843, 1941.
 SCHOELLER, W. und M. GEHRKE — *Klin. Woch.*, 17, 694, 1938.
 SEGALOFF, A. — *Endocrinology*, 38, 26, 1946.
 SOFFER, L. J., F. L. ENGEL and B. OPPENHEIMER — *J. A. M. A.*, 115, 1860, 1940.
 SOFFER, L. J. — *Diseases of the adrenals* — Lea & Febiger, Philadelphia, 1946.
 THORN, G. W. — *J. Clin. End.*, 1, 76, 1941.
 THORN, G. W., L. L. ENGEL and H. EISENBERG — *Bull. Johns Hopkins Hosp.* (64,
 115, 1939.
 THORN, G. W., R. P. HOWARD, K. EMERSON and W. M. FIROR — *Bull. John
 Hopkins, Hosp.*, 64, 339, 1939.
 THORN, G. W. and H. EISENBERG — *Endocrinology*, 25, 39, 1939.
 THORN, G. W. and W. M. FIROR — *J. A. M. A.*, 114, 2517, 1940.
 THORN, G. W., R. L. GREIF, S. O. COUTINHO e H. EISENBERG — *J. Clin. End.*, 1,
 967, 1941.
 THORN, G. W., S. S. DORRANCE and E. DAY — *Ann. Int. Med.*, 16, 1053, 1942.
 TURPAULT, M. — *Ann. d'Endocrin.*, 5, 49, 1944.
 VARANGOT, J. et H. JEANDIDIER — *Ann. Endocrin.*, 5, 19, 1944.
 VEST, S. A. and J. E. HOWARD — *J. A. M. A.*, 113, 1869, 1939.
 VEST, S. A., J. E. DREW and O. R. LANGWORTHY — *Endocrinology*, 27, 455, 1940;
 28, 257, 1941.
 WALTER, R. J., S. H. GEIST and V. J. SALMON — *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 44,
 314, 1944.
 WARNICK, M. H. and A. S. PARKES — *Lancet*, 238, 406, 1940.
 WATTENWYL, VON H. — *Schweiz. Med. Wochr.*, 71, 1331, 1941; *Helvet. Med. Acta*, 9,
 386, 1942.
 WENNER — *Cahiers Mens. Med.*, 2, 705, 1946.