

AMATUS LUSITANUS

VOL. VI

NOVEMBRO DE 1947

NÚM. 9

TRABALHOS ORIGINAIS

ALGUNS PROBLEMAS LEVANTADOS PELO MÉTODO DE IMPLANTAÇÃO DE HORMONAS SÓLIDAS

por

LUDGERO PINTO BASTO E JAIME CELESTINO DA COSTA

1) VELOCIDADE DE ABSORÇÃO

A velocidade de absorção não é uniforme ⁽¹⁾. Em primeiro lugar varia de hormona para hormona; em segundo lugar varia ou pode variar de indivíduo para indivíduo; em terceiro lugar pode variar, no mesmo indivíduo e com a mesma hormona, de implantação para implantação, embora feita no mesmo tecido. As variações consoante os tecidos em que se faz a implantação (tecido celular subcutâneo, tecido muscular, parênquima de órgãos), parece não serem muito consideráveis a avaliar pelos poucos estudos comparativos feitos nesse sentido.

Além destas variações, dependentes do doente e da constituição química da droga, já apontámos as que dependem das condições físicas do material implantado: superfície, forma, volume, peso e grau de consistência. Dada a multiplicidade de factores que sabemos intervirem na velocidade de absorção, não é de estranhar a dificuldade de a determinar com precisão em cada caso.

Os trabalhos publicados sobre este assunto não entram em linha de conta com todos estes factores em conjunto, o que torna extremamente difícil uma avaliação global dos resultados.

Os trabalhos experimentais de *Deansley* e *Parkes* bem como os de *Emmens*,

⁽¹⁾ *Amatus Lusitanus*, VI, 7 e 8.

que representam uma tentativa para estabelecer as leis que regem a absorção de modo a poderem ser utilizadas com fins terapêuticos, parece-nos que não tiveram o seguimento desejável.

Há, naturalmente, outras tentativas, quer experimentais quer clínicas, sobre aspectos particulares da absorção ⁽¹⁾, mas, pelo que vimos até agora, torna-se necessário relacionar todos os factores para se conseguirem resultados comparáveis. Por exemplo as investigações de *Eidelsberg* e *Ornstein*, de resto feitas sobre três doentes apenas, não referem claramente a forma dos comprimidos e não a tomam em consideração ao fazer o cálculo da velocidade de absorção.

Assim, para uniformizar as condições de absorção e tornar, portanto, comparáveis os resultados, parece-nos necessário:

1.º Decidir se, efectivamente, é indiferente o tecido e o local de implantação;

2.º Utilizar determinada substância em comprimidos de forma, superfície e peso perfeitamente conhecidos.

Nestes dados está implícita a dureza e, portanto, o grau de compressão (mensurável pelo peso específico), bem como o volume do comprimido.

3.º Avaliar a velocidade de absorção, nas diferentes condições resultantes da variação sistemática de cada um destes factores, utilizando apenas métodos perfeitamente objectivos. A avaliação da velocidade de absorção através de impressões clínicas introduz factores de erro incompatíveis com conclusões de rigor científico.

O doseamento de hormonas no sangue, que daria uma medida bastante fiel da velocidade de absorção, não é ainda tecnicamente possível. O método a usar terá de continuar a ser a pesagem dos comprimidos em tempos sucessivos da implantação.

4.º Referir os resultados obtidos à superfície total do implantado, factor primordial da absorção, e não ao seu peso, como geralmente se tem feito. Devemos ter em conta que a forma, o volume e o número de comprimidos influenciam a velocidade de absorção apenas porque modificam a extensão da superfície.

Parece-nos que não tem sentido a afirmação de que uma dada hormona se absorve à razão de tantos por cento por unidade de tempo, embora se faça a restrição (como *Greenblatt* e *Hair*) de que se trata de comprimidos de determinado peso. Efectivamente, com comprimidos do mesmo peso, pode-se seguramente variar a velocidade de absorção modificando-lhes a forma.

Do conhecimento das condições de absorção depende, evidentemente, a resolução dos problemas de dose e duração do efeito terapêutico.

⁽¹⁾ Devemos citar um pequeno artigo de *J. Ferin* (*Annales d'Endocrinologie*, V, 1, 1944), em que o estudo da velocidade de absorção é encarado com inteligência e com o cuidado que merece, a propósito da implantação de estrogéneos.

2) DOSES E DURAÇÃO DO EFEITO TERAPEUTICO

O significado de *dose*, quando se usa o método de implantação, não é perfeitamente equivalente ao que se lhe atribui quando se usam os métodos clássicos de administração.

A quantidade que se reabsorve na unidade de tempo é a que corresponderia, aproximadamente, ao significado de *dose* dos outros métodos. É por isso que o problema da dosagem, na implantação, depende estritamente da velocidade de absorção e portanto dos factores que condicionam esta.

A quantidade que se implanta, corresponde à soma das quantidades administradas fraccionadamente nos métodos clássicos durante um tempo igual ao da duração da absorção de cada implantado.

É a quantidade absorvida na unidade de tempo que condiciona, como é óbvio, a intensidade de efeito terapêutico e essa quantidade depende em pequena medida, como já vimos ⁽¹⁾, da quantidade implantada.

Esta última condiciona, principalmente, a duração do efeito terapêutico, que também depende, por outro lado, da velocidade de absorção. Por isso também os problemas da duração do efeito terapêutico estão, em última análise, na dependência dos factores que determinam a velocidade de absorção.

A implantação não é mais do que um depósito de hormona no organismo. O nosso objectivo é tirar desse depósito para o meio interior (humores), em cada unidade de tempo, uma quantidade de hormona aproximadamente igual à que seria estritamente necessária para cumprir as suas missões fisiológicas.

Não deve ser menor porque seria então, como é óbvio, terapêuticamente ineficaz ou pouco eficaz; não deve ser muito maior porque acarretaria quer perigos de hiperdosagem, quer um desperdício da droga. Este desperdício tem menos inconvenientes no que respeita a considerações de ordem económica do que no que respeita à duração de cada implantação. Na verdade o prolongamento da duração do efeito terapêutico constitui por certo a primacial vantagem do método. Por isso, ao calcular a dosagem, tem de ter-se sempre em vista o objectivo de fazer durar o máximo possível o efeito terapêutico de cada implantação.

Escolhida para cada hormona a combinação química mais favorável a uma absorção lenta, determinado o volume máximo de cada comprimido compatível com uma boa tolerância tecidual e obtido o máximo grau de compressão da substância e, portanto, de dureza de comprimido, poder-se-ão manejar com relativa precisão os factores peso, forma e superfície. Mas é preciso considerar sempre estas variáveis em conjunto visto que elas condicionam, de maneiras diferentes e por vezes

⁽¹⁾ *Amatus Lusitanus*, VI, 7 e 8.

opostas, os resultados que pretendemos obter. Parece-nos que isto não tem sido feito por todos os autores que abordaram o problema e que pretendem tirar conclusões quanto à escolha da forma, do número ou do peso dos comprimidos.

A primeira vista a forma esférica pareceria a mais favorável, visto oferecer a menor superfície para um dado volume, mas tem o inconveniente de diminuir rapidamente a superfície no decurso do processo de absorção. Assim, pode prever-se que em dado momento, relativamente precoce, a dose de hormona absorvida seja insuficiente, embora seja ainda grande a dose de hormona em depósito. Por outro lado também já referimos que as irregularidades da superfície do comprimido, ocasionadas pelo processo de absorção, compensam em certa medida a redução rápida da área de absorção.

Apesar dos inconvenientes que apontámos, *Henninger*, que tem já uma grande experiência do método, prefere a forma esférica.

A maioria dos autores, porém, tem usado comprimidos discóides quando implantados por incisão ou cilíndricos quando implantados por trocáter.

A forma discóide que, pelo menos teoricamente, garante uma maior regularidade de absorção, oferece uma larga superfície e, por conseguinte, condiciona uma menor duração do depósito.

A forma cilíndrica possui, também teoricamente, em grau intermédio, as vantagens e os inconvenientes das outras duas formas.

Não nos consta que haja um estudo prático comparativo da queda da velocidade de absorção e da duração do efeito terapêutico com comprimidos de várias formas.

Uma vez escolhida a forma de comprimidos mais favorável é preciso apenas, para se executar uma implantação, decidir qual o peso total e a superfície total do material a implantar.

Mas o que interessa realmente, para a duração do efeito da implantação, é o peso de cada comprimido e não o peso total do implantado. Isto é, um comprimido levará tanto tempo a ser absorvido como dois, três, quatro ou *n* comprimidos iguais a ele (supondo, evidentemente, que as condições locais de absorção são iguais para um número variável de comprimidos, problema que será discutido adiante). Por conseguinte o nosso objectivo será utilizar comprimidos com um peso tão grande quanto possível. Isto está limitado, como já vimos, pela tolerância local dos tecidos.

O número de comprimidos, nas condições que supusemos (isto é, para uma dada substância, com um determinado grau de compressão, com uma determinada forma e determinado peso de cada um), dá a medida da superfície total e servirá então para regular a dose diária.

Em resumo (pondo de lado os factores de variação inerentes ao indivíduo

implantado, sobre os quais parece que pouco ou nada poderemos influir) — analisemos quais são os problemas que falta resolver no que respeita à absorção e às suas consequências práticas: doses e tempo de duração.

A forma química da hormona parece não ter importância considerável. Está assente que o grau de compressão deve ser o maior possível não só para aumentar a coesão do implantado como também para lhe diminuir o volume. Também parece não oferecer dúvidas que o peso de cada comprimido deve aumentar-se até o nível máximo da tolerância dos tecidos com vista a prolongar a duração do efeito de cada implantação.

Por isto os problemas mais importantes que ainda esperam uma solução definitiva para uma prática mais rigorosa do método são os da escolha do volume ou peso óptimo de cada comprimido, da forma dos comprimidos e do seu número.

Quanto ao *peso ou volume*, bastará proceder a implantações de comprimidos progressivamente maiores até determinar qual o volume máximo bem tolerado. É claro que, pelo que sabemos da variabilidade individual das reacções locais dos tecidos, é de prever que teremos de usar na prática comprimidos de dimensões diferentes, consoante a reactividade de cada doente. Mas esta investigação indicar-nos-ia valores médios certamente muito úteis.

Quanto à *forma* a escolher, afigura-se-nos mais difícil de decidir. Há que conciliar a lentidão e a uniformidade da absorção. As indicações que possuímos sobre este assunto são mais de natureza teórica do que prática. Parece-nos que se impõe um estudo sistemático, de ordem prática, fazendo séries de implantações de comprimidos de características idênticas em que varie apenas a forma. Só assim se poderá averiguar o valor e a exactidão das previsões feitas com base em considerações de ordem geométrica.

Quanto ao *número* de comprimidos a implantar, terá de ser decidido depois de assente a solução dos dois problemas precedentes. Nestas condições o número de comprimidos estabelecerá a dose diária. Ele dependerá, portanto, das necessidades de hormona do doente a implantar.

3) O PROBLEMA DAS REACÇÕES LOCAIS

A introdução de comprimidos de hormonas no seio dos tecidos levanta problemas locais vários ainda não completamente esclarecidos. Efectivamente, o comprimido não pode ser encarado como um corpo estranho banal. O facto de ser progressivamente reabsorvido, embora com uma tolerância local muito boa, na maior parte dos casos, e por outro lado, o facto de ser uma substância de acção fisiológica, conferem às reacções locais desencadeadas pela implantação um lugar à parte nas reacções a corpos estranhos. Já vimos que, também neste aspecto, ainda não houve

um estudo sistemático que nos permita compreender e conhecer o que se passa nos tecidos desde as primeiras fases até ao período final da absorção. As descrições que conhecemos não são perfeitamente uniformes nem muito completas.

O problema apresenta duas faces: uma de importância prática essencial que diz respeito à influência que os processos de reacção local têm sobre a absorção; a outra de interesse biológico geral relacionada com a possibilidade de se criar uma estrutura local especial (na sua vascularização, por exemplo) destinada à absorção.

Por último deve ser considerada a possibilidade de surgirem acções morfo-genéticas locais devidas à actividade da hormona «in situ».

A importância das reacções teciduais nos fenómenos de absorção — demonstrada pelas variações individuais da tolerância e do efeito terapêutico — necessita de um estudo sistemático, pois aquelas constituem um dos factores de irregularidade de absorção. Esse estudo terá de ser feito em conjunção com o estudo das outras variantes atrás apontadas: as propriedades químicas e físicas dos comprimidos.

Na realidade se, como julgamos, apesar de se estandardizarem a substância a empregar, o seu peso, forma e superfície, ainda houver irregularidades de absorção, só um estudo metódico das reacções locais poderá permitir-nos conhecer quais os factores em jogo. Tal estudo exige exames histológicos das zonas de implantação excisadas em «idades» diferentes do implantado. Ainda não há dados seguros sobre a importância, para a absorção, do tecido em que o comprimido é implantado, se bem que pareça não haver grandes diferenças, e sobre se as diferenças individuais podem ser, de certo modo, compensadas variando o tecido de implantação. A verdadeira importância da cápsula fibrosa na redução da absorção nas fases tardias está também ainda por esclarecer completamente.

Não sabemos ainda se a reacção tecidual apresenta diferenças de hormona para hormona, quer dizer, se haverá reacções teciduais específicas para cada substância química.

Certas descrições sugerem *que a reacção local possa ser de tipo especial e é necessário saber se há diferenças marcadas entre a reacção aos comprimidos e a que se dá noutros casos de corpos estranhos bem tolerados e não reabsorvidos (linhas de seda, por exemplo) ou bem tolerados e reabsorvidos (como o cat-gut).*

A absorção continuada do produto pode, efectivamente, provocar uma neoformação vascular de tipo especial que constitua uma espécie de sistema de absorção de uma substância de acção fisiológica.

A *acção local* das hormonas implantadas tem chamado a atenção de muitos autores, sobretudo no que diz respeito à possível acção carcinogenética dos estrogéneos. Todas as investigações têm sido negativas nesse sentido mas não se averiguou se as várias hormonas têm acções morfo-genéticas locais, problema de interesse prático e com interesse biológico geral.

Um dos aspectos a considerar no problema das reacções locais é o da influência sobre estas do *volume* e do *número* de comprimidos. Justamente por estes serem factores de primeira importância na regulação da dosagem e duração do efeito é necessário saber qual é o volume ou peso máximos bem tolerados e se há grandes variações na reacção local quando os fazemos variar.

Também o número de comprimidos pode não ser indiferentes no que diz respeito à reacção local. Há que averiguar se a reacção local varia com o número de comprimidos implantados, isto é, se a reacção a um comprimido é interferida pela vizinhança de outro ou outros, sendo assim modificadas as condições de absorção. Este estudo poderá dar-nos elementos para explicar variações da absorção ou dos resultados terapêuticos de indivíduo para indivíduo e de implantação para implantação.

Se se chegasse à conclusão de que a proximidade dos comprimidos utilizados em cada implantação era desfavorável à sua acção terapêutica, proceder-se-ia à implantação simultânea de comprimidos isolados em pontos distanciados.

4) POSSÍVEL INTERACÇÃO DA HORMONA IMPLANTADA E DA GLÂNDULA CORRESPONDENTE

Este problema não é específico do método mas sim comum a toda a terapêutica hormonal. Contudo é de considerar aqui pelas relações que tem com a duração do efeito das implantações.

São conhecidas algumas acções indirectas das hormonas administradas sobre as respectivas glândulas. Referimo-nos já à acção inibitória tanto dos estrogénios como dos androgénios sobre a hipófise, repercutindo-se depois sobre a secreção interna do ovário e do testículo.

Quanto a uma possível acção directa num ou noutro sentido são muito escassas e por vezes contraditórias as indicações de que dispomos.

Assim alguns autores, como por exemplo *Wenner* («Cahiers Mensuelles de Medecine», 2, 7, 705:1946) assinalam uma diminuição da duração do efeito terapêutico quando se repetem as implantações. Pelo contrário, outros, como *Eidelsberg* e *Ornstein*, referem um aumento da duração do efeito terapêutico pela repetição das implantações. Das observações do primeiro deduzir-se-ia uma acção inibitória; das dos segundos uma acção estimulante. O problema fica portanto em aberto.

Noutra ordem de ideias há a considerar a influência da existência de um parênquima funcional, embora insuficiente, sobre os efeitos da hormona implantada. Já nos referimos ⁽¹⁾ às considerações de *Grower* e *Alexander* («J. Clin. End.»),

⁽¹⁾ *Amatus Lusitanus*, VI, 7 e 8.

2, 2, 1942), que atribuem à presença do «tecido» testicular uma diminuição da eficiência dos androgénios implantados.

As conclusões destes autores não nos parecem bem fundamentadas. De resto o conhecimento que temos da fisiologia e da fisiopatologia das secreções internas levam-nos a pensar que devem somar-se os efeitos das substâncias segregada e implantada.

Novas investigações se encarregarão de elucidar estas dúvidas.