

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA VELOCIDADE DE ABSORÇÃO DOS COMPRIMIDOS IMPLANTADOS

LUDGERO PINTO BASTO

Ex-interno dos Hospitais Cívicos de Lisboa
Voluntário do Serviço 1 do Hospital D. Estefânia

O justificado interesse despertado pelo novo método terapêutico criado por DEANSLEY e PARKES levou-nos a aplicá-lo em alguns dos doentes endócrinos que nos foram confiados. Além das 23 implantações de comprimidos de hormonas constantes do trabalho que publicamos em colaboração com o Dr. JAIME CELESTINO DA COSTA no *Amatus Lusitanus* — Vol. vi, n.º 7, efectuamos mais 14 implantações, algumas das quais executadas por este cirurgião, outras por nós próprios. Os resultados obtidos confirmam as conclusões expressas no nosso referido trabalho. Duas dessas implantações foram feitas no tecido muscular, em doentes que haviam expelido os comprimidos implantados no tecido celular subcutâneo (casos 7 e 11). Em ambos a implantação intramuscular foi perfeitamente tolerada, embora no caso 7 se tivesse anteriormente observado uma eliminação sistemática de todos os comprimidos. Isto parece indicar que, nos casos de intolerância sistemática do tecido celular subcutâneo, deve tentar-se a implantação intramuscular. Contudo, as condições de absorção não parecem ser idênticas, visto a implantação intramuscular no caso 7 não ter produzido de início efeitos terapêuticos tão favoráveis como os obtidos com algumas das implantações subcutâneas no mesmo caso. As diferenças de tolerância e de absorção

entre os tecidos muscular e conjuntivo merecem, pois, ser objecto de estudo.

O que, porém, chamou mais insistentemente a nossa atenção no decurso da revisão da literatura mundial a que procedemos e no estudo dos casos próprios, foi a importância decisiva da velocidade de absorção, tanto para a dosificação das hormonas implantadas como para a duração do efeito terapêutico de cada implantação. Num outro trabalho de colaboração com o Dr. JAIME CELESTINO DA COSTA, em publicação, tínhamos apontado os defeitos fundamentais das tentativas feitas por vários autores para o estudo da velocidade de absorção, depois dos trabalhos iniciais de DEANSLEY e PARKES e dos de EMMENS. Enumeramos os múltiplos factores que influenciam tal velocidade de absorção e mostramos que para um estudo aproveitável desta era necessário entrar em linha de conta com todos esses factores, conduta que não foi adoptada nos trabalhos que vimos sobre o assunto, em seguida aos de DEANSLEY e PARKES e aos de EMMENS. Consideramos como necessário para uniformizar as condições de absorção e tornar, portanto, os estudos comparáveis:

- «1.º — Decidir se efectivamente é indiferente o tecido e o local de implantação;
- 2.º — Utilizar substâncias determinadas, em comprimidos, de forma, superfície e peso perfeitamente conhecidos;
- 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 das hormonas no sangue, que daria uma medida bastante fiel da velocidade de absorção, não é ainda tècnicamente 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 primacial 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).»

Na impossibilidade de fazer um estudo sistemático baseado nestas premissas, por falta de condições materiais, procuramos aproveitar, para avaliar a velocidade de absorção, os comprimidos eliminados espontaneamente pelos nossos doentes e os que, por circunstâncias especiais, pudemos extrair algum tempo depois de terem sido implantados. Este nosso material, dentro dos limites impostos pelas circunstâncias, serve para utilizar de acordo com as regras acima enunciadas.

Efectivamente,

- 1.º) trata-se de implantações todas feitas no tecido celular subcutâneo;
- 2.º) trata-se de substâncias determinadas, em comprimidos, de forma, superfície e peso perfeitamente conhecidos;
- 3.º) a superfície dos comprimidos usados (de forma discóide) varia muito pouco no decurso da absorção; o seu peso pode ser rigorosamente determinado antes de implantados e depois de expelidos ou extraídos;
- 4.º) os resultados clínicos podem ser referidos à superfície total do implantado, facilmente calculável.

Pudemos comparar os pesos de 16 comprimidos, antes da implantação e alguns dias depois desta. Destes comprimidos, 8 eram de propionato de testosterona; 1 de progesterona, e 7 de desoxicorticosterona. Todos eram de forma discóide, com o peso de 100 mgrs. cada. O peso de cada um deles, depois de eliminado ou removido, foi determinado com a máxima exactidão possível pela casa produtora, a quem os enviamos.

Volume médio de cada comprimido: 116,7 mmc. Este dado condiciona a tolerância (naturalmente melhor para os comprimidos mais pequenos) e permite avaliar da sua dureza, ou seja do seu grau de compressão, em função do peso.

Espessura no centro	2,76 mm.
» » bordo	1,78 »
Diâmetro	8,16 »

Por estas medidas calculamos a superficie total de cada comprimido, considerando-o como constituído por um cilindro, a cada uma de cujas bases está justaposta uma calote esférica. A superficie total corresponde pois à soma das áreas das duas calotes, mais a área lateral do cilindro. O valor encontrado foi de 151,7 mmg.

Podemos, portanto, assentar em que a velocidade de absorção e os efeitos terapêuticos obtidos correspondem a pesos, volumes e superficies conhecidos, cujos valores estão expressos em números bastante rigorosamente exactos.

São pouco abundantes na literatura, como já tivemos ocasião de apontar, as observações sobre a velocidade de absorção de comprimidos implantados com fins terapêuticos, e em nenhuma dessas observações vimos tomar em consideração todos os factores que se nos afiguram fundamentais. Por isso nos pareceu útil aproveitar o nosso material para estudo da velocidade de absorção e registar os resultados a que chegamos.

COMPRIMIDOS DE PROPIONATO DE TESTOSTERONA

Os 8 comprimidos de propionato de testosterona que utilizamos no presente estudo foram todos eliminados espontaneamente, com supuração asséptica. Os 1.º, 4.º e 5.º, provinham dum doente; os 2.º e 3.º, doutro; os 6.º, 7.º e 8.º, doutro. Enviamos mais 2 comprimidos para pesagem, que não podem ser incluídos neste trabalho por não nos terem chegado ainda os resultados.

Os valores encontrados foram os seguintes:

	Número de dias decorridos entre a implantação e a eliminação	Peso do comprimido (em mgrs.) quando da sua eliminação	Peso da substância absorvida	Porcentagem ponderal absorvida por dia
1.º compr.	60	59,02	40,98	0,68 0/0
2.º »	30	78,9	21,1	0,7 0/0
3.º »	30	80,5	19,5	0,65 0/0
4.º »	27	82,5	17,5	0,648 0/0
5.º »	38	77	23	0,60 0/0
6.º »	24	83,9	16,1	0,67 0/0
7.º »	35	78,6	21,4	0,61 0/0
8.º »	62	60,6	39,4	0,635 0/0

É claro que as condições de absorção destes comprimidos mal tolerados são manifestamente diferentes das que se verificam nos comprimidos que se conservam nos tecidos até ao seu completo desaparecimento. Se chega a formar-se uma cápsula, esta é destruída a breve trecho pelo processo de supuração, ficando o comprimido envolvido em pus, pelo menos durante uma grande parte do tempo que durou a implantação. No entanto, a margem de variação da velocidade de absorção para estes 8 comprimidos é impressionantemente pequena, visto que os valores extremos para a absorção diária são de 0,7 % e 0,6 % com média de 0,65 %. O tempo médio de duração dos comprimidos, se estas velocidades de absorção se mantivessem sensivelmente constantes no decurso do processo de absorção, seria de 154 dias, o que corresponde à duração do efeito terapêutico observado nos nossos casos (cerca de 5 meses). É efectivamente, comparando os valores encontrados em «idades» diferentes das implantações, parece não haver decréscimo sensível da velocidade de absorção, com o tempo decorrido nos comprimidos expulsos ao fim de 24 e 27 dias a absorção tinha sido respectivamente de 0,67 % e 0,648 %, sensivelmente da mesma grandeza que nos comprimidos expulsos ao fim de 60 e 62 dias, em que a absorção tinha sido de 0,68 % e 0,635 % respectivamente. Estas nossas observações estão em contradição com as de HOWARD e JEWET, que encontram velocidades de absorção muito maiores nos primeiros dias que se seguem à implantação, do que nas semanas ulteriores. Estes autores atribuem esta diferença frisante entre os dois períodos que consideram no processo de absorção, à formação duma cápsula fibrosa em torno dos comprimidos, cápsula essa que se constitui precisamente ao fim de alguns dias, como verificaram por exame histológico.

A contradição entre as nossas observações e as de HOWARD e JEWET resulta naturalmente de não serem comparáveis as condições em que se deu a absorção nos nossos casos e nos deles. Realmente, enquanto que os comprimidos pesados por estes autores em «idades» diferentes da implantação foram expressamente retirados para esse fim, de doentes que mostravam boa tolerância local, os nossos foram expulsos com supuração, por má tolerância local. Os primeiros eram cercados ao fim de alguns dias por uma

cápsula conjuntiva, que diminuía a velocidade da sua absorção: os segundos eram envolvidos por pus asséptico, certamente logo de início ou passado pouco tempo de serem implantados, mantendo-se neste ambiente até serem expelidos.

Parece, portanto, poder inferir-se dos nossos casos, tendo em conta por um lado os resultados das pesagens dos comprimidos acima expressos, e por outro lado os resultados clínicos sempre mais ou menos favoráveis que obtivemos, que o processo de absorção continua mesmo quando a reacção local dos tecidos conduz à eliminação dos comprimidos, e que a velocidade de absorção se mantém sensivelmente ao mesmo nível, até se dar a eliminação.

A duração do efeito terapêutico nos casos em que houve boa tolerância foi, como acima dissemos, equivalente à duração da absorção completa dos comprimidos, supondo que esta se fizesse a uma velocidade constante e idêntica à que se determinou nos comprimidos expulsos. Parece, portanto, que a velocidade média de absorção dum comprimido bem tolerado, considerada durante todo o tempo da implantação, seria muito aproximada da velocidade sensivelmente constante (segundo as nossas observações) dos comprimidos eliminados com supuração asséptica.

COMPRIMIDO DE PROGESTERONA

O único comprimido de progesterona que utilizamos neste trabalho foi também expulso com supuração asséptica, ao cabo de 57 dias de ter sido implantado. O seu peso era então de 66,7 mgrs., tendo-se absorvido portanto 33,3 mgrs., ou seja 33,3 % do seu peso inicial em 57 dias, o que dá uma absorção média de 0,58 % por dia. Esta velocidade de absorção é muito próxima da da testosterona, como, de resto, já tinha sido observado por vários autores.

Aqui, como nas implantações de testosterona, o efeito terapêutico foi bastante sensível, apesar de se ter iniciado a supuração poucos dias depois de implantado o comprimido. Isto quer dizer que a absorção continuou a um nível suficiente, mesmo depois de o comprimido ter sido envolvido por pus.

COMPRIMIDOS DE ACETATO DE DESOXCORTICOSTERONA

Os 7 comprimidos de acetato de desoxicorticosterona que utilizamos neste trabalho foram retirados do cadáver duma doente de Addison no próprio dia do seu falecimento, 64 dias depois de terem sido implantados. A doente faleceu em consequência de lesões pulmonares muito extensas e altamente evolutivas, embora ficasse compensada da sua insuficiência supra-renal logo nos primeiros dias que se seguiram à implantação.

Todos os comprimidos estavam envolvidos por uma delgada cápsula fibrosa, translúcida, não aderente ao comprimido, que podia fazer-se sair do interior da cápsula, depois duma pequena incisão no bordo desta, como um tremço de dentro da sua casca. O exame histológico destas cápsulas foi amavelmente feito pelo Sr. Dr. GERALDES BARBA no Instituto de Histologia da Faculdade de Medicina.

Os pesos dos comprimidos extraídos eram respectivamente de 71,1; 72,2; 69,1; 67,5; 64,2; 65,3 e 74 miligramas. A absorção, bastante aproximada em todos eles, foi portanto, em média e em números redondos, de 30 mgrs., ou 30 %, nos 64 dias, o que corresponde a 0,47 % por dia.

As condições de absorção destes comprimidos são evidentemente muito diferentes das dos comprimidos de testosterona e de progesterona atrás mencionados. Eles foram bem tolerados, como habitualmente sucede com os comprimidos de desoxicortestesterona, e mantiveram uma compensação satisfatória da insuficiência supra-renal durante todo o tempo da implantação. Parece, portanto, que a absorção se fez nas condições em que habitualmente se faz nas implantações desta hormona.

O tempo médio de duração de cada comprimido, se a velocidade de absorção se mantivesse sensivelmente constante no decurso do processo de absorção, seria de 212 dias. Este tempo é muito inferior ao da duração do efeito terapêutico em todos os nossos doentes de Addison, implantados com comprimidos com as mesmas características dos implantados nesta doente; é do mesmo modo inferior ao da duração do efeito terapêutico referido por quase todos os autores que usaram comprimidos de caracte-

ísticas semelhantes. Parece, portanto, que devem ter ocorrido aqui as circunstâncias observadas por HOWARD e JEWET nos seus estudos da absorção dos comprimidos de testosterona. A absorção teria sido muito mais rápida nos primeiros dias da implantação, antes de se ter constituído a cápsula fibrosa que envolvia cada um dos comprimidos; depois de constituída esta, a absorção tornar-se-ia mais lenta, decrescendo muito pouco no decurso do processo de absorção. Assim, cada comprimido duraria mais do que o que fazia prever a velocidade média determinada para os primeiros 64 dias.

O problema da reacção tecidual à implantação e da sua importância no processo de absorção tem sido estudado por vários autores, que chegaram algumas vezes a resultados contraditórios. Têm sido descritas em volta dos comprimidos, cápsulas fibrosas avasculares, ou, pelo contrário, tecido de granulação ricamente vascularizado, ou infiltrações leucocitárias, ou simples edema e hiperemia ou reacção mínima ou nula. Tais discordâncias parecem resultar quer das reacções diferentes que produzem as diferentes hormonas, quer da «idade» da implantação, quer das dimensões dos comprimidos, quer das diferenças individuais dos doentes implantados.

Também são divergentes as opiniões quanto ao papel que as cápsulas, ou outras modalidades de reacção desempenham no processo de absorção. A cápsula tem sido olhada quer como um regulador da absorção, quer como um elemento impeditivo desta.

Parece-nos que as observações existentes são ainda em número insuficiente para se poderem tirar conclusões definitivas e, sobretudo, não têm sido apresentadas com as indicações necessárias para poderem ser comparadas entre si.

As cápsulas, nitidamente diferenciadas, que envolviam os nossos 7 comprimidos de desoxicortecosterona eram constituídas por uma delgada camada de tecido conjuntivo fibroso, infiltrado na maior parte da sua extensão por células conjuntivas, entre as quais se encontram células gigantes. Algumas células gigantes fazem saliência na superfície da cápsula, em contacto com o comprimido; outras ainda encontram-se no tecido celular subcutâneo, algumas delas relativamente longe da cápsula. Não se vêem

vasos na cápsula, nem se nota qualquer aumento de vascularização no tecido vizinho.

Pode presumir-se que o transporte da hormona do comprimido para os humores esteja a cargo das células gigantes.

CONCLUSÕES

O número reduzido dos nossos casos não nos autoriza, como é óbvio, a tirar conclusões gerais e definitivas. Porém, o facto de termos entrado em linha de conta com a superfície dos comprimidos e com o seu volume, permite-nos referir os nossos dados aos factores não biológicos mais importantes da absorção; extensão da área de contacto e dureza ou grau de compressão dos comprimidos.

As observações expostas no presente trabalho mostram que:

- 1.º) 8 comprimidos de propionato de testosterona, de 100 mgrs. de peso, 116,7 mmc. de volume e 151,7 mmg. de superfície, expelidos espontaneamente com supuração asséptica, depois de terem estado implantados por períodos que variaram entre 24 e 62 dias, apresentaram um desgaste correspondente à velocidade de absorção média de 0,65 % por dia, sendo as velocidades para os vários comprimidos compreendidas entre um máximo de 0,7 e um mínimo de 0,6.
- 2.º) 1 comprimido de progesterona, com as mesmas características dos anteriores, também expelido espontaneamente com supuração asséptica, depois de ter estado implantado durante 57 dias, apresentou um desgaste correspondente à velocidade de absorção de 0,58 % por dia.
- 3.º) 7 comprimidos de acetato de desoxicorticosterona, com as mesmas características dos anteriores, removidos depois de terem estado implantados durante 64 dias, mostravam-se envolvidos cada um por sua cápsula e apresentaram um desgaste correspondente à velocidade de absorção média de 0,47 % por dia.

- 4.º) pelo menos em certos casos, os comprimidos de testosterona e progesterona mal tolerados a ponto de acabarem por ser eliminados com supuração asséptica, continuam a ser absorvidos, enquanto se mantêm nos tecidos do organismo, num ritmo tal, que permite um efeito terapêutico satisfatório.
- 5.º) pelo menos em certos casos, os comprimidos de desoxicorticosterona são envolvidos por uma fina cápsula fibrosa avascular, que não prejudica a sua absorção, mas antes parece regularizá-la e retardá-la, a avaliar pela manutenção do efeito terapêutico.

RÉSUMÉ

L'A. a étudié la vitesse d'absorption de seize comprimés discoides (8 de testostérone, 1 de progestérone et 7 de désoxycorticostérone) implantés dans le tissu cellulaire sous-cutané, chez cinq malades.

Chaque comprimé avait un poids de 100 mgrs., un volume de 116,7 mm³ et une surface de 151,7 mm².

Chez trois malades, les comprimés de testostérone implantés ont été éliminés spontanément après suppuration aseptique, vingt-quatre à soixante deux jours après l'implantation. L'absorption moyenne journalière a été de 0,65 %, avec un maximum de 0,7 % et un minimum de 0,6 %, et s'est montré indépendant de la durée de l'absorption.

Le comprimé de progestérone a aussi été éliminé spontanément avec de la suppuration aseptique, au bout de cinquante sept jours. L'absorption moyenne journalière a été de 0,58 %.

Les sept comprimés de désoxycorticostérone, implantés chez une malade souffrant de maladie d'ADDISON ont été prélevés au bout de soixante quatre jours. La malade est décédée en conséquence de sa tuberculose pulmonaire étendue et évolutive; son insuffisance surrénale s'est rapidement compensé dans les premiers jours après l'implantation des comprimés.

Les comprimés ont été prélevés le jour-même de sa mort. On a constaté que chacun était enveloppé par une capsule fibreuse, avasculaire. L'absorption moyenne journalière a été de 0,47 %.

Les résultats thérapeutiques ont été satisfaisants chez tous les malades, même chez ceux dont les comprimés ont été éliminés spontanément.

L'A. attire l'attention vers l'importance du volume et de la surface des comprimés. Il considère que celle-ci représente le facteur essentiel de la vitesse d'absorption.

L'A. fait aussi des considérations sur les conditions de l'absorption des comprimés introduits dans le tissu cellulaire sous-cutané, lesquelles doivent être différentes selon le degré de la tolérance des tissus. Il met aussi en relief le rôle probable de la capsule de réaction.