

PRINCÍPIOS PRÁTICOS ATUAIS DA HORMÔNOTERAPIA (*)

ATTILIO Z. FLOSI

Academico Interno da 1.^a M. H. (Serviço do Prof. Almeida Prado). Auxiliar efetivo da Secção de Endocrinologia (S. do Dr. Mesquita Sampaio) do Ambulatório de Neurologia da Santa Casa

O evoluir constante da endocrinologia tem modificado os princípios gerais da terapêutica hormonal. Com efeito, antigamente empregavam-se com exclusividade os “extratos glandulares”, cuja atividade terapêutica é, muita vez precaria, sendo ainda controlada com dificuldades. Posteriormente, numerosas pesquisas, principalmente experimentais, vieram demonstrar a existência nesses extratos de vários princípios hormonais com atividade biológica específica. Conseqüentemente, passou-se a emprega-los isoladamente, de acôrdo com as suas atividades fisiológicas, obtendo-se melhores resultados. Por outro lado, os progressos da bio-química tornaram possível o conhecimento da estrutura molecular de vários hormônios, chegando-se mesmo a prepará-los sinteticamente, o que veio facilitar o seu emprego na prática, tornando-os mais ativos e de preço menos elevado.

* * *

Atualmente o numero de hormônios descrito é enorme. No entanto, já se observa entre os endocrinologistas modernos uma reação contra o espirito analítico de seus predecessores, admitindo-se a polivalencia funcional de um único hormônio em função da via de administração, dose, técnica de extração, etc.

* * *

A via de administração dos hormônios depende de sua estrutura molecular. Assim, os que são de natureza proteica, como a insulina, os hormônios hipofisarios e o paratormônio não tem ação quando empregados por via oral, pois são inativados pelos sucos digestivos que os destróem. Outros, como a tiroxina (exceção à regra) a estrina e a metil-testosterona são resistentes aos fermentos digestivos, portanto podem ser empregados por tal via. Neste grupo poder-se-á incluir a pregnenolona que é uma substância capaz de exer-

(*) Palestra realizada no Departamento Científico do C. A. O. C. em 25 de Julho de 1941.

cer ação semelhante a da progesterona que, como sabemos, é inativa por via oral.

Atualmente a maioria dos hormônios é empregada sob a forma de injeções sub-cutaneas ou intra-musculares, usando-se de preferência veículo oleoso. No entanto, em determinados casos, alguns hormônios (estrina, testosterona, etc) podem ser empregados sob a forma de unções, pois são perfeitamente absorvidos por via cutânea.

No tratamento sintomático do diabete insipidus emprega-se com bons resultados preparações recentes de extrato de lóbo posterior da hipófise por via nasal.

* * *

Verificou-se que a atividade dos hormônios esterólicos é inversamente proporcional à velocidade de sua absorção. Baseando-se neste importante principio de hormônoterapia, procurou-se aumentar a ação terapêutica dos hormônios aplicando-os sob a forma de tabletes em implantações subcutâneas reduzindo-se, deste modo, a velocidade de absorção. THALES MARTINS, (1) confirmando os trabalhos de DEANSLEY e PARKES, observou que a implantação subcutânea de 2 mgr. de testosterona exercia maior ação que duas injeções de 5 miligramas sobre a contratibilidade da genitalia acessória masculina. Recentemente THORN e colaboradores (2) empregaram a desoxicorticosterona segundo esse método com resultados satisfatórios, verificando que uma unica tablete de hormônio era suficiente para manter o organismo durante meses sob a sua ação. Aliás, os hormônios esteróliticos, que apresentam constituição química bem definida, foram os únicos que até agora deram resultados quando aplicados segundo tal método que apresenta as vantagens de permitir um menor numero de aplicações, com efeitos ainda mais enérgicos. Sabemos que certos hormônios (testoterona, estradiol) quando esterificados tornam-se mais ativos. Tal efeito seria em parte devido à redução da velocidade de sua absorção. (THALES MARTINS) (3).

* * *

A observação demonstra que o emprego repetido de certos hormônios produz, depois de certo tempo, no organismo que está sob a sua ação, um estado de refratariedade que seria devido à formação de substâncias inibidoras dos hormônios, denominadas **anti-hormônios**. BAUER (4) injetando pequenas doses de tiroxina em cobaia verificou posteriormente que ela se tornára resistente a tal droga, acreditando-se na formação de uma substância anti-tiroxinica. Numerosas outras experiências confirmaram este fenômeno. São particularmente interessantes os trabalhos de PARKES e ROWLANDS (5) que obtiveram estado de refratariedade em cobaia normal frente aos

hormônios gonadotrópicos hipofisários, injetando-lhes sôro de co-
baia préviamente tratada pelos hormônios referidos.

COLLIP (6) admite a existência deses anti-hormônios normal-
mente no organismo. Entretanto, tal hipótese não é mais aceita,
acreditando-se que somente os hormônios impurificados por pro-
teínas extranhas são capazes de formá-los. Segundo GORDON (7)
e colaboradores essas substâncias são elaboradas pelas células do sis-
tema retículo-endotelial. Devemos pois, ter o cuidado de empregar
somente os hormônios purificados, afim de evitar a resistência do
organismo. Esta teoria explica porque, muitas vezes, após a apli-
cação continuada de certos hormônios eles se tornam inativos.

* * *

Após essa análise sucinta de alguns princípios gerais de hor-
mônoterapia, podemos indicar as bases fundamentais do emprego dos
principais hormônios. Limitar-nos-emos a assinalar apenas os que
apresentam, na atualidade, importância prática. Consequentemente,
não serão aqui estudados os hormônios tímicos, epifisários certos
hormônios hipofisários (metabólicos, adrenotrópicos etc.). Por
outro lado, não será analisado o tratamento das diferentes endocrino-
patias, mas apenas indicaremos genericamente o possível contingente
terapêutico glandular.

HIPÓFISE ANTERIOR

Hormônio de crescimento — A experimentação demonstra
de maneira incontestada a influência da hipófise sôbre o crescimento.
Assim, a hipófisectomia praticada em animais jovens provoca-lhes
parada do crescimento (ASCHNER, 1909). Administrando-se extra-
tos hipofisários aos animais hipófisectomizados não sómente se lhes
restabelece o crescimento como poder-se-á provocar-lhes o gigan-
tismo. (EVAN e LONG, 1921).

Segundo alguns autores a hipófise age sôbre o crescimento por
intermédio dos "target-organ hormones", isto é hormônios tireo-
trópico, adrenotrópico, gonadotrópico e lactogênico. No entanto, se-
gundo EVANS, (8) pode-se restabelecer o crescimento de um animal
jovem hipófisectomizado empregando-se extratos hipofisários isentos
desses hormônios. Admite-se pois a existência de um hormônio com
ação específica sôbre o crescimento, sendo denominado **hormônio
de crescimento ou somatotrópico**. Ele é elaborado pelas
células eosinófilas encontradas no lóbo anterior da hipófise. Na
clínica emprega-se tal hormônio com êxito no tratamento das per-
turbações do crescimento de origem hipofisária. Entretanto, antes de
se instituir essa terapêutica, faz-se mistér determinar precisamente
a causa do "deficit hipofisário", tendo-se o cuidado de excluir a even-
tual presença de um tumor da hipófise, que requer tratamento espe-
cializado, (Radioterapia, cirurgica, posteriormente hormônoterapia).

Para isso, além do exame clínico detalhado, torna-se necessário radiografias da séla turcida, exames neuro-ocular, eventuais ventriculografias, exame do L. C. R., etc. Afastada a hipótese de um tumor, devemos verificar radiologicamente o estado dos ossos, pois sómente se obtem resultados quando ainda não houve soldadura das epifises, condição *sine qua non*. Na prática as radiografias da mão e do punho já nos pódem dar valiosas indicações. O hormônio de crescimento é muito instavel, altera-se facilmente. Dever-se-á portanto empregar preparações recentes e isentas da fração gonadotrópica, que iria, caso contrário, apressar a maturidade sexual, determinando em consequência, a soldadura das epifises. Autores de grande experiência como SCHAFFER e ENGELBACH (9) têm obtido excelentes resultados na prática empregando o hormônio de crescimento no tratamento do nanismo hipofisário.

Estandardização — É feita mediante ensaios biológicos em ratos. A unidade rata (U. R.) representa a menor quantidade diária de substância que injetada em rata adulta provoca-lhe aumento nítido de peso (10%) no fim do periodo de 10 dias de ensaio.

HORMÔNIO LACTOGÊNICO

Durante a gravidez a estrina (Fig. n.º 3, 11) provoca o desenvolvimento da glândula mamária e dos canais galactóferos. Associação à progesterona (Fig. 3, 12) determina um desenvolvimento dos alveolos. No parto, a hipófise anterior livra-se da ação inibidora da estrina lançando à circulação o **hormônio lactogênico** ou **prolactina** ou **mamotropina** que vai condicionar a secreção lactea. (Fig. n.º 3, 5).

As pesquisas de SEYLE e MAC KOEWN (10) demonstraram que a secreção desse hormônio sofre também a influência do sistema nervoso, pois a sucção estimula a sua produção. Segundo COLLIP (11) e colaboradores, além da estrina a repleção do útero inibe também a formação desse hormônio. Procurou-se empregá-lo na prática para estimular a secreção lactea das nutrizas, sendo ainda uma questão controvertida. Com efeito KURZROK, BATES, RIDDLE e MÜLLER (12) empregaram-no em nutrizas com secreção lactea deficiente, obtendo efeitos favoráveis. No entanto, os trabalhos recentes de STEWART e PRATT (13) não confirmaram esses resultados, pelo contrário, verificaram ser ineficaz a sua aplicação em clínica. Nutrizas que receberam mil U. P. diariamente durante 3 dias apresentaram um aumento de 40% da secreção lactea. Aumento maior (42%), foi observado em nutrizas que receberam apenas uma solução salina pura.

O hormônio lactogênico é padronizado pelo test da secreção lactea do papo de pombo. Uma unidade internacional corresponde a atividade de 1/10 de miligrama de um preparado standard.

SUBSTÂNCIAS GONADOTRÓPICAS

As substâncias gonadotrópicas constituem os estimulantes fundamentais das glândulas sexuais. São de origem hipofisária ou extra-hipofisária, de sorte que, tendo como fundamento a sua gênese, poder-se-á classificá-las em dois grandes grupos:

1.º — **Gonadotropinas hipofisárias** — São constituídas por duas frações:

a) fração foliculinizante cuja ação é estimular a maturação dos folículos dos ovários e a ovulação ou o desenvolvimento do epitélio germinativo dos testículos. É o **hormônio de maturação**. (fator *A* de ZONDEK). H. M. Fig. n.º 3, 6.

b) fração luteinizante, cuja função é estimular a formação do corpo amarelo ou o desenvolvimento do tecido intersticial dos testículos. É o **hormônio de luteinização**. (fator *B* de ZONDEK). H. L. Fig. n.º 3, 7

Segundo COLOMBO, FABIÃO (14) e outros existe um único fator gonadotrópico. A ação diversa dependeria de sua concentração.

2.º — **Gonadotropinas extra-hipofisárias** — São constituídas por dois fatores:

a) **Gonadotropina corionica ou gravidica humana** — Corresponde ao Prolan de ASCHEIN-ZONDEK. Essas substâncias, elaboradas pela placenta, são encontradas na urina de mulher grávida e apresentam propriedades semelhantes ao fator B hipofisário, tendo ação predominante sobre o desenvolvimento do tecido intersticial do testículo. (Fig. n.º 3, 8).

b) **Gonadotropina do sêro equino** — São substâncias encontradas no sêro da egua prenhe, aproximando-se pelas suas propriedades ao fator A hipofisário. A ação que predomina é foliculinizante. Fig. n. 3, 9. Portanto, em relação aos ovários o fator A hipofisário e a gonadotropina equina teriam ação foliculo-estimulante (A. F. E.). O fator B hipofisário e a gonadotropina corionica, teriam ação luteinizante (A. L.).

Os hormônios gonadotrópicos extra-hipofisários não são idênticos aos hipofisários, não os substituem plenamente. Porém, em virtude das dificuldades técnicas que se nos deparam na obtenção e conservação dos hormônios gonadotrópicos hipofisários, na prática, quasi que nos limitamos ao emprego dos extra-hipofisários.

Segundo SELYE (15) é provável que a ação do H. L. na formação do corpo luteo dependa da sensibilização previa do ovário por um princípio hipofisário ausente na urina grávida cuja elaboração seria estimulada pelo próprio H. L. Provavelmente esse princípio é o H. M.

A aplicação desses hormônios em clínica, fundamenta-se no conhecimento de suas ações fisiológicas. Assim, como são substâncias estimulantes das glândulas sexuais, empregar-se-á nos casos de hipogonadismo masculino ou feminino, conseqüentes ao deficit hipofisário. Na prática emprega-se com resultados satisfatórios a gonadotropina corionica no tratamento de certas formas de hipogonadismo secundário como no caso de criptorquidismo. Sob a ação desse hormônio poder-se-á observar muitas vezes a descida dos testículos. Quando se nos apresentam estados de hipogenitalismo conseqüentes ao deficit dos hormônios sexuais, poder-se-á tentar estimular a elaboração desses hormônios empregando-se as substâncias gonadotrópicas. Entretanto, na prática, os resultados obtidos não são convincentes, pois o efeito é apenas temporário. Os preparados hipofisários têm sido empregados no tratamento de determinados distúrbios menstruais devidos ao hipopituitarismo, porém, segundo a maioria dos ginecologistas, os resultados têm sido inseguros. Nestes casos, póde-se estimular a hipófise empregando-se processos fisioterápicos ou biológicos (transfusão de sangue de mulher grávida, dosando-se previamente as substâncias gonadotrópicas).

LÓBO POSTERIOR DA HIPÓFISE

Injetando-se extrato de lóbo posterior da hipófise no organismo vamos observar uma série de efeitos que encontram aplicações em clínica. Assim, ele determina aumento da pressão arterial, contração dos musculos lisos, expansão dos melanóforos, hiperglicemia, diminuição da diurese, etc. Desse extrato foram isoladas duas fracções;

a) **Pitressina** ou vaso-pressina ou tonefina ou Beta-hipofamina. Essa substância eleva o tonus da musculatura lisa das artérias, (fator hipertensivo) do intestino, do tracto urinário, tendo ainda ação anti-diurética. Fig. n.º 3, 10b.

b) **Pitocina** ou Oxitocina ou Alfa-hipofamina. A ação dessa substância sobre o útero é muito intensa daí ser conhecida como fator oxitocico. Fig. n.º 3 10a. Em clínica são multiplas as aplicações dos extratos hipofisários. Eles são inativos por via oral, devendo-se ministrá-los por via parenteral ou através da mucosa nasal. Alguns produtos encerram extrato total de hipófise, outros o fator hipertensivo e, finalmente, outros o fator oxitocico.

Procurou-se empregar o extrato total ou o fator hipertensivo no tratamento do colapso periférico. Os trabalhos de GROLLMAN (16) autorizam a proscrever tal indicação terapêutica em virtude de sua ação depressora sobre o coração, provocando constricção das coronárias. Aliás, em individuos sensibilizados as injeções desse medicamento podem provocar o próprio colapso periferico, acreditando-se que essa reação dependa, além da vaso-constricção coronária, da inibição dos processos de oxidação ao nivel dos tecidos. Na prá-

tica emprega-se essa substância no tratamento da distensão abdominal provocada por gases, para aumentar a nitidez das radiografias abdominais (ação sobre a musculatura lisa do intestino), no tratamento sintomático do diabetes insipidus, etc. Neste último caso dá bom resultados o extrato em pó de lóbo posterior por aspiração nasal.

O fator oxitocico tem também aplicações terapêuticas. Assim ele é empregado para estimular a contração do utero em certas fases do trabalho de parto e controlar a metrorragia post-parto dos uteros atonicos. O emprego dessa substância tem indicações precisas porém limitadas em obstetricia.

* * *

MUSSIO FOURNIER (17) e colaboradores têm empregado com êxito o hormonio melanóforo no tratamento do vitiligo.

HORMÔNIOS SEXUAIS FEMENINOS

Os ovários elaboram pelo menos dois grupos de hormônios sexuais femininos:

- a) hormônios estrogênicos;
- b) hormônio de corpo luteo.

Ainda é questão controversa a gênese normal do hormônio estrogênico ovariano, pois alguns atribuem-na as células da teca interna do folículo, outros às células intersticiais.

HORMÔNIOS ESTROGÊNICOS

São assim denominados em virtude de sua ação fundamental que é provocar o estro em animais castrados. Aliás, o test de ALEEN-DOISY que as identifica é baseado nesta ação. Em 1927 ASCHEIN e ZONDEK verificaram que as urinas de mulher grávida e das eguas prenhes são particularmente ricas em substancias estrogênicas. RUTENANDT, (19) em 1929, conseguiu isolar a primeira substância estrogênica, denominada **estrona** ou **foliculina**, sendo inicialmente considerada com o verdadeiro hormônio folicular. Posteriormente, SCHWENK e HILDEBRANDT (20) conseguiram reduzir a molecula de estrona, preparando assim o **estradiol** ou **di-hidro-foliculina**, que é a substancia estrogênica mais poderosa. Essa substancia existe normalmente no liquido folicular, sendo extraída dos ovários de porcas por DOISY (21). Ela também é encontrada na urina grávida. Hidrogenando-se o estradiol obtem-se o **estriol** que já foi também extraído da urina grávida.

Na prática, emprega-se de preferência, o estradiol sob a forma de **benzoato de estradiol**, pois a molécula esterificada torna-se ainda mais ativa. A grande fonte dessas substâncias é a urina gravídica, acreditando-se que a placenta tenha capacidade de elaborá-las. A aplicação inadequada dos termos *estrona*, *estradiol* e *estriol* tem determinado uma confusão fundamental de conceitos, o que acarreta consequentemente conclusões errôneas. Devemos seguir as normas aconselhadas por THALES MARTINS (22) empregando-se a expressão “**hormônio folicular** ou **estrina**”, (Fig. n.º 3, 11) para se designar genericamente o hormônio folicular ovariano no seu sentido biológico. Quando a designação tem caráter específico, empregar-se-ão os termos **estradiol** e **estrona**, dizendo-se portanto que o hormônio folicular se encontra sob a forma de estradiol nos ovários; de estrona, na urina. Da urina de egua grávida foram extraídas as seguintes substâncias estrogênicas: *equilina*, *equilenina* e *dihidroequilenina*.

São múltiplas as aplicações dos hormônios estrogênicos em clínica. Porém, dever-se-á ter sempre o cuidado de administrá-las em doses e ocasiões determinadas, procurando-se imitar o mecanismo fisiológico. Daí a necessidade imprescindível do conhecimento prévio da fisiopatologia sexual. Em virtude do caráter elementar desta palestra, nos limitaremos a indicar apenas os efeitos fundamentais dessas substâncias. Sabemos que o “hormônio folicular” (Fig. n.º 3, 11) mantém na fase ante-puberé, a nutrição e o desenvolvimento dos caracteres sexuais. Por outro lado, como vimos, a sua elaboração está subordinada à hipófise. Sobrevindo a puberdade, a sua ação torna-se ainda mais complexa. O folículo chega a se romper libertando o óvulo e no seu leito forma-se à custa das células da teca interna uma nova entidade endocrínica: o *corpo amarelo*. Paralelamente, o útero passa a sofrer modificações cíclicas de evolução e regressão na dependência funcional dos ovários. Sob a ação do hormônio folicular, todo o aparelho sexual feminino sofre modificações cíclicas. Assim, verificar-se-á proliferação do endométrio, (Fig. 3, 11), maior vascularização e hipertrofia do útero, crescimento e permeabilização das trompas, espessamento e proliferação do epitélio da vagina, etc. Atua ainda sobre o seio provocando-lhe o desenvolvimento como já foi assinalado.

Como se pôde prever, o *hormônio folicular* ou *estrina*, tem inúmeras aplicações. Assim, poder-se-á empregá-lo no tratamento de certos distúrbios menstruais endocrínicos (amenorréia, dismenorréias, oligomenorréia, etc., etc.), perturbações da menopausa, hipoplasia genital, vulvaginites gonocócicas, perturbações tróficas genitais, nos casos de hiperplasia dolorosa pré-menstrual dos seios, certas formas de esterilidade feminina, etc. Favorece ainda o desenvolvimento dos prematuros.

MUSSIO e FOURNIER (17) e colaboradores têm utilizado o hormônio folicular por via cutânea, no tratamento do acne juvenil e da hipertricose com excelentes resultados. Entre nós, o problema foi estudado por GONZALEZ TORRES (18) que confirmou as pesquisas dos autores uruguaios.

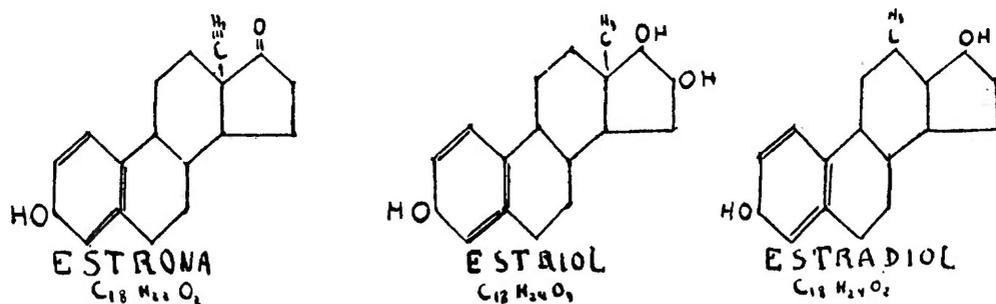


FIG. 1

Estandarização — A unidade internacional de estrona corresponde a 0,1 milésimo de miligrama de um preparado standard cristalizado. Portanto, 1 mgrs = 10.000 unidades internacionais. A unidade internacional benzoica corresponde a 0,1 milésimo de miligrama de um preparado cristalizado de benzoato de estradiol. Logo 1 mgr = 10.000 U. B. I.

Substâncias estrogênicas artificiais — Vários pesquisadores têm descrito inúmeras substâncias orgânicas artificiais com atividade estrogênica. Com efeito, verificou-se que um derivado estibeno, denominado dietil-estilboestrol ou simplesmente estilboestrol, quando injetado em animais castrados ou fêmeas jovens provocam-lhes o estro.

Ao lado do estilboestrol foram descritas inúmeras substâncias com propriedades estrogênicas (hexestrol, trifetil-cloro-etileno,, etc.).

Procurou-se então substituir na clínica o hormônio folicular por tais substâncias que apresentariam as vantagens do preço menos elevado e de maior atividade por via oral. Mas, as opiniões dos clínicos ainda não são uniformes. Assim, acham alguns que por enquanto devemos proscrevê-las do arsenal terapêutico, pois, com frequência, provocam fenômenos tóxicos, como perturbações gastro-intestinais (náuseas, vômitos, cefaléias, diarréias, cólicas, etc.), prostração etc.

No entanto, clínicos de nomeada como CASTEX e SCHTEINGART, (23) em recente trabalho afirmam: “os resultados terapêuticos do stilboestrol e de seus derivados são semelhantes aos obtidos.

com a foliculina, com a desvantagem de trazer, conforme as doses empregadas, perturbações gastro-intestinais, mais ou menos acentuadas e em proporção com as doses (30 a 60% com 5 mgr. e 20% com 1 mgr.). Essas perturbações não trazem aparentemente consequência alguma e são passageiras”

DODDS, GOLBERT, LAWSON e ROBINSON (24) verificaram que o dietilestilboestrol é estrogênico na dose de 0,004 mgr. dado subcutaneamente em veículo oleoso e na dose de 0,001 dado por boca. Cada miligrama de dietil-estilboestrol corresponde aproximadamente a 10.000 U. I. de hormônio folicular.

HORMÔNIOS DO CORPO LUTEO

FRAENKEL, em 1903, conseguiu demonstrar a atividade endocrínica do corpo amarelo, cujo hormônio é identificado pelo test descoberto por ALLEN e CORNER (1925). Em 1934 foi ele obtido cristalizado, sendo a sua estrutura molecular determinada por SLOTTA (25), que o denominou luteosterona. Posteriormente ALLEN conseguiu também isolar esse hormônio denominando-o *progestina*.

Partindo da estigmasterina (substância encontrada no óleo da fava do feijão soja) e do pregnandiol (alcool inativo encontrado na urina da mulher grávida) FERNHOLZ e BUTENANDT (26) sintetizaram-no em -934.

KAUFFMAN demonstrou que os hormônios sintéticos tinham ação idêntica a dos naturais.

No 3.º Congresso para padronização internacional de Hormônios Sexuais, reunido em Londres (1935), resolveu-se unificar a nomenclatura do hormônio do corpo amarelo, criando-se o termo **progesterona** (“proge” de progestina (ALLEN) e “sterona” de luteosterona (SLOTTA)).

Quando às suas propriedades fisiológicas (Fig. n.º 3, 12) sabemos que a fundamental é transformar o endométrio proliferado sob a ação da estrina em endométrio pré-grávidico (fase de secreção) preparando-o para receber o ovo que ainda é por êle protegido (corpo luteo grávidico), daí a sua grande importância na manutenção da gravidez.

LOEB (27) e outros pesquisadores demonstraram que a retirada dos ovários ou do corpo luteo de uma cobaia, após a fecundação, impede a fixação do ovo. HISAW (28) em 1930 mostrou a ação dos extratos luteínicos inibindo a contratibilidade do útero. Acredita-se que a progesterona é a responsável pela hipotonicidade uterina observada durante a gravidez. Sabemos que ela inibe a ovulação e atua concomitantemente com o hormônio folicular, no desenvolvimento das mamas. É interessante registrar a opinião de vá-

rios endocrinologistas modernos que admitem a secreção de hormônio folicular pelo próprio corpo amarelo.

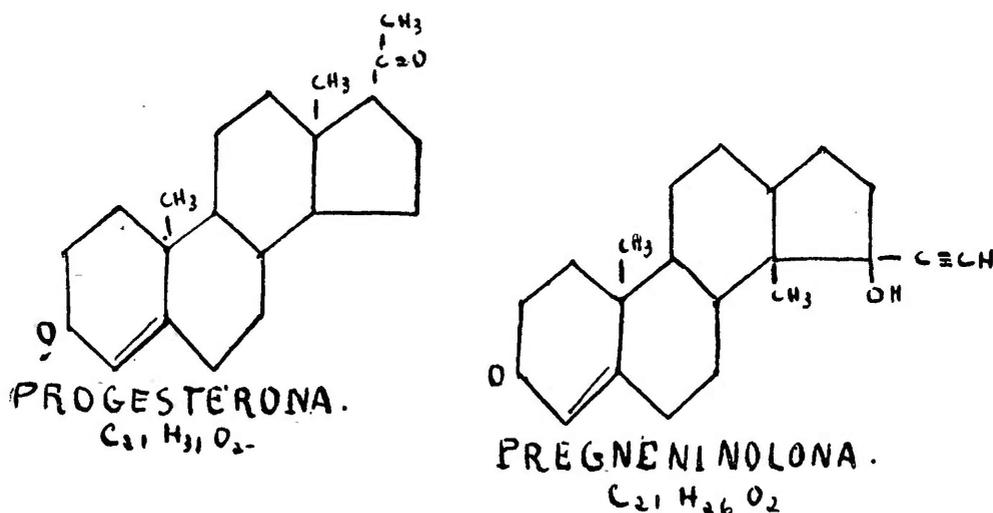


FIG. 2

Recentemente preparou-se um derivado da testosterona denominado **pregnenolona**, cuja ação sobre o organismo assemelha-se à da progesterona. Esta substância bi-sexual, pois tem a atividade androgênica e progestecional, apresenta particularidade interessante de agir sobre o útero, independentemente do hormônio folicular, sendo ainda ativa por via oral. Ela tem sido empregada em clínica com resultados promissores. A progesterona é utilizada no tratamento do abortamento habitual de fundo endocrínico, tendo também ação nitida sobre os vômitos da gravidez.

Estandardização — A unidade internacional de progesterona corresponde a 1 mgr. de hormônio cristalizado.

HORMONIOS SEXUAIS MASCULINOS

A existência da função endocrínica testicular ficou definitivamente provada quando a experimentação veio demonstrar os profundos transtornos somato-psíquicos observados em consequência da castração. Realmente, quando ela é executada no período ante-puberal, verificar-se-á inibição do aparecimento ou do desenvolvimento dos caracteres sexuais somato-psíquicos peculiares ao sexo masculino, ficando o organismo feminilizado. Após a puberdade ela determina regressão de alguns caracteres sexuais somáticos primários, sendo variável a repercussão sobre o psiquismo (modificações da libido). A administração dos princípios ativos testiculares corrige tais perturbações. Portanto, os hormônios testiculares ou substâncias androgênicas são responsáveis pelo desenvolvimento e conservação dos caracteres sexuais masculinos, sendo elaborados pelas células intersticiais de LEYDIG.

Foi BUTENANDT (29) quem isolou da urina do homem as primeiras substâncias androgenicas que foram denominadas **androstero**na e **dehidroandosterona**.

Posteriormente DAVID e LAQUER (30) conseguiram extrair dos extratos testiculares uma nova substancia androgenica muito mais ativa que as já descritas, sendo denominada **testosterona**. Em seguida, ela foi sintetizada por RUZICKA.

Varios pesquisadores (ROUSSEL, GIRARD, WETTSTEIN (31) e outros) verificaram que a esterificação da testosterona pelo ácido propionico tornava-a ainda mais ativa, criando-se assim o **propionato de testosterona**, sendo sob essa forma que se emprega em clínica o hormonio testicular.

O proprionato de testosterona constitue atualmente a substancia androgênica mais poderosa, sendo empregado geralmente sob a forma de injeções intra-musculares em veículo oleoso, podendo-se, no entanto, utiliza-lo ainda sob a forma de implantação subcutânea ou em unções.

Recentemente preparou-se um derivado da testosterona, denominado **metiltestosterona** que apresenta a particularidade interessante de ser bastante ativo quando empregado por via oral.

As indicações clinicas do hormonio testicular derivam do conhecimento de sua ação fisiológica.

Portanto, em certos casos de hipo-função testicular, não sendo possivel a terapêutica estimulante hipofisária pelas substâncias gonadotrópicas, torna-se mister recorrer à ação supletiva do hormônio testicular. Assim, será êle empregado nos casos de eunocoidismo por hipogonadismo primário (castração pré-puberal), cirurgica ou acidental ou secundária — (infecções, avitaminoses, perturbações hipotalâmicas, etc.), observando-se após o emprego de altas doses de hormônio durante certo tempo, não só o desaparecimento da efeminização pela aparição dos caracteres sexuais somato-psiquicos peculiares ao sexo masculino, como também aumento do peso corporal e do metabolismo básico. Nos casos em que a causa do eunocoidismo é o hipogonadismo secundário, como em certos casos de criptoquidismo, o tratamento fundamental é clinico (empregando-se substâncias gonadotropicas) ou cirurgico, podendo-se associar subsidiariamente em certos casos o hormônio testicular.

Ainda é questão controversa o seu emprego na hipertrofia prostática benigna. Com bons resultados tem sido empregado para corrigir as perturbações que sóem acompanhar o climatério masculino.

Baseando-se em sua ação sobre o lobo anterior da hipofise, inibindo a formação de substancias gonadotrópicas, Fig. 3, 13x pro-

curou-se empregar o hormônio testicular em ginecologia, constituindo-se assim a hormônoterapia heteróloga que tem dado excelentes resultados na prática.

Segundo os MAZER, (32) o propionato de testosterona em grandes doses (30 mgr por dia), inibe muito nitidamente a função gonadotrópica-hipofisária. Em doses menores atua diretamente sobre o útero. Daí o seu emprego no tratamento das metrorragias funcionais. Segundo Colombo (45) a testosterona não inibe o fator gonadotrópico, mas neutraliza a estrina em circulação, nivelando a curva hormonal o que faz cessar a hemorragia.

TURPAULT (33) observou a regressão da miomatose uterina sob a ação do propionato de testosterona. Essa observação foi confirmada por vários autores que passaram a emprega-lo no preparo pre-operatório das enfermas miomatosas, mormente naquelas que apresentavam hemorragias.

Entre nós, MOTTA MAIA (34) tem empregado o propionato de testosterona com sucesso no tratamento das perturbações da menopausa e no preparo pré-operatório das miomatosas.

Estandarização — É feito pelo uso do hormônio em miligramas. 1 miligrama de testosterona equivale a 50 U. I., sendo que uma U. I. é igual a 1/10 de miligrama de androsterona cristalizada.

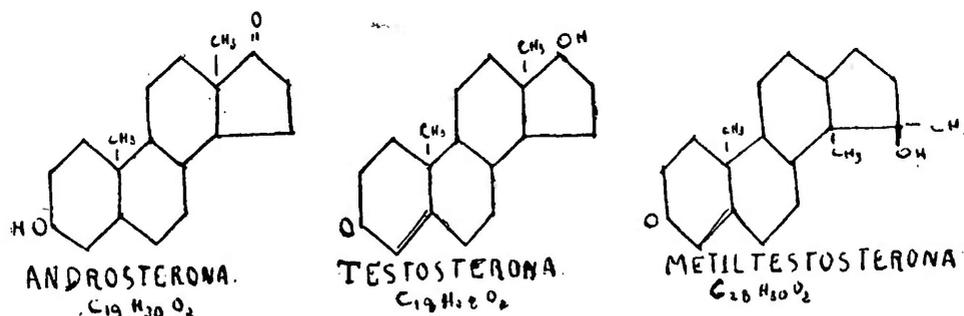


FIG. 3

GLANDULAS SUPRARRENAIS

Encontra-se na glândulas suprarrenais uma parte central, medular de origem ectodérmica e outra periférica, cortex, de origem mesodérmica. Existe paralelamente uma dualidade funcional, interessando-se no momento, principalmente, o estudo das funções dos hormônios corticais.

Em 1856, BROWN-SÉQUARD demonstrou que as glândulas suprarrenais são indispensáveis à vida. Posteriormente TAKAMINE e ALDRICH isolaram da parte medular da suprarrenal uma substância que foi denominada **adrenalina**. Esta é a droga simpaticomimétrica por excelência. Em seguida, verificou-se que essa substância não conseguia manter a vida dos animais epinefrectomizados. Atribuiu-se en-

tão à cortex a propriedade demanter a vida desses animais. E, realmente, em 1927, STEWART e ROGOF (35) conseguiram preparar extratos de cortex e suprarrenal capazes de manter a vida de animais descapsulizados. Posteriormente, HARTMANN, SWINGLE e PFIFFNER (1931) (36) obtiveram um extrato de suprarrenal isento de adrenalina, capaz de corrigir a insuficiencia da glandula. Em 1934 KENDALL (37) conseguiu extrair do extrato cortico-suprarrenal, uma substância que foi denominada **cortina**, tendo por fórmula empirica $C_{19-20} H_{28-30} O_5$. Essa substância corrige a insuficiencia suprarrenal. Varios autores conseguiram ulteriormente isolar dos extratos corticais, várias substancias cristalinas do grupo esterólico, susceptiveis de substituir eficazmente o tecido cortical. Assim, em 1936, REICHSTEIN, (38) na Suíça, conseguiu isolar da cortex uma substância bem ativa, denominada **corticosterona**. Posteriormente, REICHSTEIN e STEIGERT (39) isolaram outra substancia da cortex mais ativa que a precedente que foi denominada **desoxicorticosterona**.

Essas substâncias, como os hormônios sexuais, pertencem ao mesmo grupo esterólico.

Em 1938, conseguiu-se sintetizar a desoxicorticosterona sendo empregada na prática, sob a forma de **acetato de desoxicorticosterona**. Essas substancias são descritas como hormônios corticais, mas na verdade acredita-se que elas sejam apenas produtos de degradação do verdadeiro hormônio.

Na prática empregam-se os extratos de cortex ou as substâncias descritas, principalmente o acetato de desoxicorticosterona que é a forma mais ativa. Os extratos corticais oferecem algumas desvantagens como necessidade de grandes doses, dificuldades na padronização, etc. Essas substancias são empregadas em clínica no tratamento da insuficiencia suprarrenal (Mal de Addison, addisonismos, moléstias infecciosas, intoxicações, queimaduras, choque traumático, etc., etc.). Em individuos sensiveis elas podem provocar fenomenos toxicos algumas vezes mortais. Daí a necessidade de usa-las com cuidado, procurando-se evitar alguns acidentes como choque hipoglicemico, hipertensão arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, etc.

A standardização é feita em miligramas de peso do hormônio.

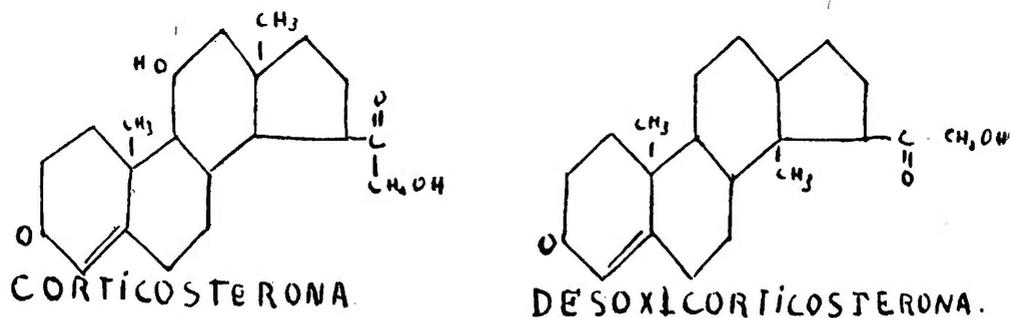


FIG. 4

TIREÓIDE

Quando as funções da tireóide tornam-se insuficientes, todos os tecidos sofrem, o que determina no organismo uma série de perturbações psico-somática caracteríticas. Poder-se-á corrigir tais perturbações pela administração de extratos de glandula tiroide (denominados simplesmente “tireóide”) ou então de *tiroxina*, que é um principio ativo da glândula. Esta é uma forma de hormônoterapia supletiva.

No extrato glandular, além da tirosina, que é um amino-acido fundamental do hormonio tiroidiano, encontramos várias substâncias iodadas: diiodotirosina, tiroxina e tireoglobina. Acredita-se que a tiroxina e diiodotirosina se combinam para formar uma molécula complexa de iodotiroglobulina que seria o verdadeiro hormônio tiroidiano. Dessas substâncias, a que apresenta maior interesse na prática é a **tiroxina** que foi isolada da tiróide por KENDALL (40) em 1914.

Em seguida, foi ela sintetizada por HARRINGTON, (41) tendo ação semelhante a da “tiroide”. Empregam-se “tiróide” ou tiroxina para suprir o deficit funcional da glândula. Entretanto, devemos assinalar que a maioria dos clinicos prefere a “tireoide”, pois a tiroxina, apesar de apresentar padronização mais perfeita, não dá resultados tão satisfatorios na prática.

E' interessante notar que a “tiróide” não é inativada pelos fermentos digestivos, podendo-se ministrá-la por via oral.

Essas substâncias foram tambem empregadas no tratamento de certos casos de obesidade. Dever-se-á, porém, ministrá-las com grande cuidado, controlando-se o estado geral dos pacientes, (exame clinico repetido, curva de peso, metabolismo basal, etc.), para se evitar os efeitos desagradaveis das super-dosagens.

A padronização é feita pelo peso do hormônio.

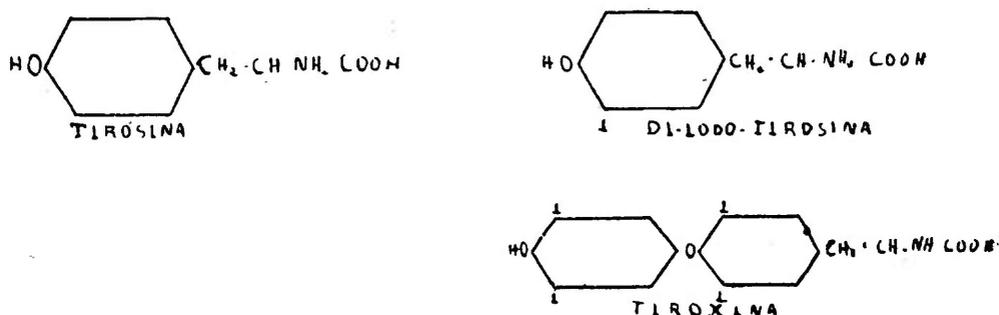


FIG. 5

PARA-TIRÓIDES

Em 1925, COLLIP conseguiu preparar um extrato de para-tiróides capaz de evitar a tetania e as alterações do equilibrio fosfo-calcio do sangue, dos animais para-tireoprivos. Esse extrato injetado em

cães normais determina: hipercalcemia, hipofosfatemia e aumento da eliminação urinaria do calcio e fosforo. Pois bem, nesse extrato encontra-se o **paratormônio** ou **hormônio das para-tiroides**, que ainda não foi obtido completamente purificado. Apesar de sua ação nitida experimental, na clínica o emprego do paratormônio tem dado resultados um tanto precários. A sua dosagem é difícil e caso se empregue dose excessiva aparecem fenômenos tóxicos. O seu uso repetido provoca no organismo a formação de anti-hormônios, que tornam inativas as doses subsequentes. Acredita-se que esse estado de imunidade aparente esteja relacionado às impurezas que sóem acompanhar o preparado. Usa-se essa substância associada ao calcio nos casos de tetania aguda paratireopriva. Nas formas crônicas poder-se-á empregá-lo associado ao calcio, vitamina D e taquisterrina (A. T. 10).

Estandardização — É baseada na propriedade que tem o hormônio de elevar a calcemia de um cão normal, após a injeção subcutânea. Uma unidade representa 1 centésimo da dose necessária para elevar a calcemia de 1 miligrama por cento, 16 a 18 horas após a sua administração.

PÂNCREAS

Insulina — Entre os hormônios do pâncreas destaca-se pela sua importância prática a insulina. Este hormônio é elaborado pelas ilhotas de Langerhans, sendo de natureza proteica, portanto inativo por via oral.

A indicação precípua da insulina é no tratamento do diabetes. Em virtude da rapidez de sua ação, o que representa inumeros inconvenientes, procurou-se retardar a sua absorção, criando-se assim as insulinas de depósito.

HAGEDORN (42) e colaboradores empregaram uma *protamina* extraída do espermatozoide do salmão, como retardadora da absorção. Posteriormente SCOTT e FISCHER (43) acrescentaram ao complexo **protamina-insulina** uma pequena quantidade de zinco, o que reforça a sua ação e conserva o preparado.

A **insulina-protamina-zinco** (I. P. Z.) difunde-se lentamente no organismo diminuindo conseqüentemente as reações hipoglicemicas e tendo uma ação mais duradoura, apresentando conseqüentemente a vantagem de reduzir o numero de injeções.

Atualmente com resultados promissores tem se empregado a insulina nativa.

A padronização da insulina é feita em diabéticos. Encontra-se em Londres e Toronto, uma insulina estandar, sendo que 1 mgr. corresponde a 22 unidades internacionais (Apud BERTRAND) (44). 1 centimetro cubico do I. P. Z. corresponde a 40 unidades de insulina.

ESQUEMA DAS INTERCORRELAÇÕES HIPÓFISE-GLÂNDULAS SEXUAIS

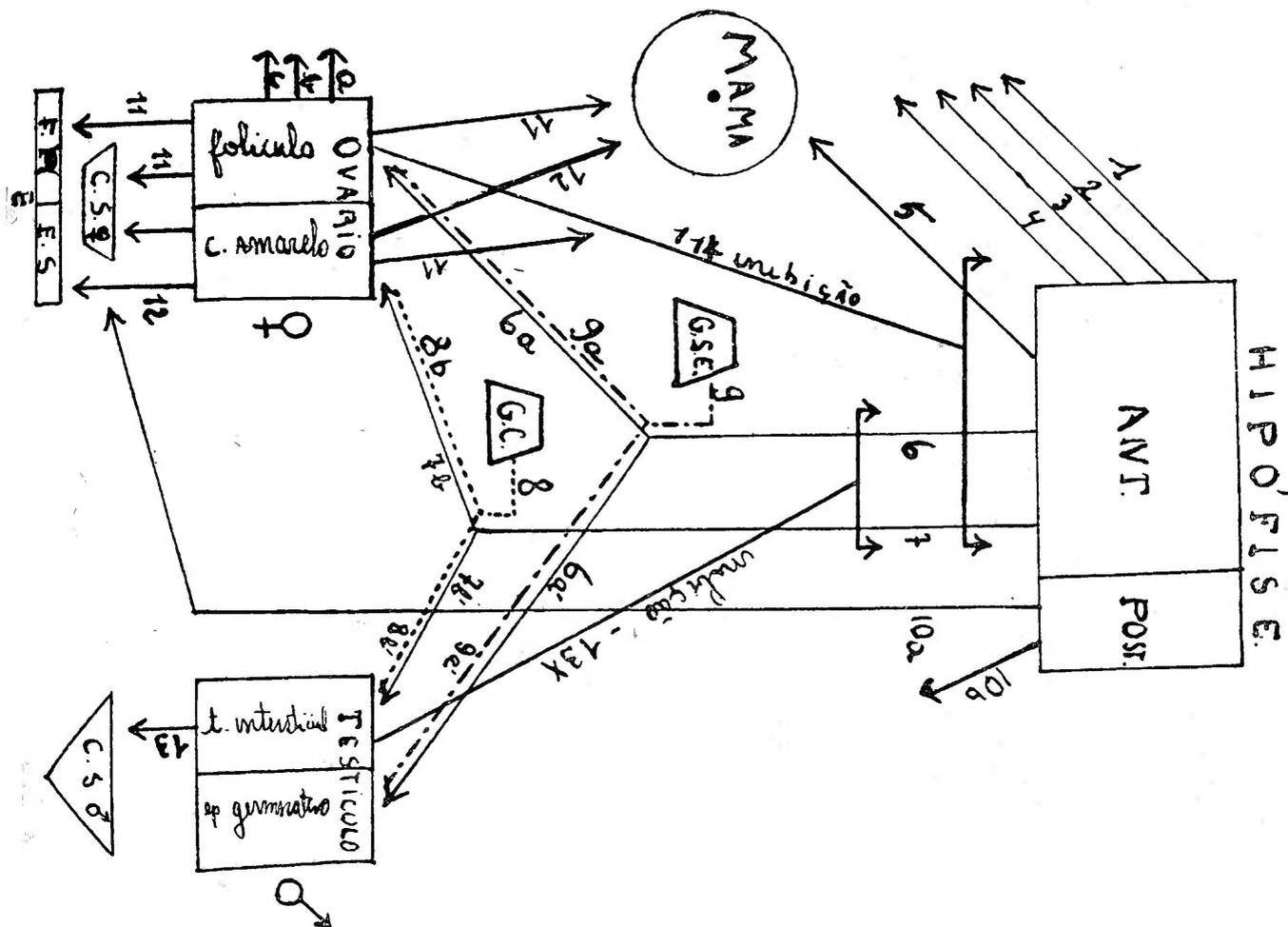


FIG. 6

- 1, 2, 3 e 4 — hormônios de crescimento tireotrópico, adrenotrópico e metabólicos.
- 5 — hormônio lactogênico.
- 6-7 — hormônios gonadotrópicos (H. G.) — 6 — h. de maturação (H. M.) e 7 — h. de luteinização. (H. L.)
- 8 — Gonadotropina corionica.
- 9 — Gonadotropina do sôro equino.
- 10a — fator oxitocico; 10b — fator hipertensivo.
- 11 — h. folicular ou estrina (H. F.); 11a — estrona; 11b — estradiol e 11c — estriol. 11x — inibição de pré-hipófise.
- 12 — h. do c. amarelo — progesterona.
- 13 — h. testicular — testosterona — 13x — inibição de pré hipófise.

C. S.: caracteres sexuais femininos
 C. S.: " " masculinos
 E = endométrio

F. H. = fase hiperplastica.
 F. S. = fase de secreção.

O H. M. (6a) agindo sôbre o ovário determina o desenvolvimento do folículo e a ovulação (mais ou menos no 15.º dia do ciclo menstrual). O folículo e o corpo amarelo elaboram o H. F. (11) que determina no endométrio a F. H. Após o 20.º dia do ciclo menstrual o corpo amarelo estimulado

pelo H. L. passa a elaborar progesterona (12) que vai determinar no endométrio a F. S.

O H. F. atingindo determinado limite de concentração vai anular biologicamente o H. G. na circulação ou, segundo alguns A.A., vai inibir a pré-hipófise, libertando o ovário do estímulo hipofisário. Os folículos em via de desenvolvimento ficam atrésicos, *baixa a concentração da estrina*, o que causa a desagregação do endométrio, iniciando-se a menstruação. Quando não há ovulação o ciclo é mono-fásico ou anovular sendo esteril, diagnosticado pelo exame histológico do endométrio— após curetagem — que demonstrará a falta da F. S. Segundo outros, aumentando a concentração da progesterona ela vai inibir a elaboração do H. L., regride o e, amarelo, e o endométrio pré-gravidico desagrega-se, iniciando-se a menstruação (ciclo ovular, di-fásico). Quando dá fecundação o corpo amarelo pré-gravidico transforma-se em gravidico (ciclo tri-fásico).

REFERÊNCIAS (*)

- 1 — MARTINS TH. — Rev. Med. Bras. — X:303,2,1941.
- 2 — THORN e FIROR — J. A. M. A. — 114:2517,1940.
- 3 — MARTINS TH. — Rev. Med. Bras. X:303,2,1941.
- 4 — Apud TORRES, G. — Rev. de Med. C.A.O.C. — 24:18,7,1940.
- 5 — PARKES e ROWLANDS — Jour. Phys. 38:305,1937.
- 6 — COLLIP, SELYE e THOMSON — Rev. Biol. 15:1,1940.
- 7 — Apud GROLLMAN — Essentials of Endocrinology, p. 13, 1941, Lippincott.
- 8 — EVANS — Res. Clin. Cientif. X:109,6,1941.
- 9 — SCHAEFFER e ENGELBACH — Endocrin. 18:387,1934.
- 10, 11 e 12 — Apud RIVOIRE — Les acquisitions Nouvelles de L'Endocrinologis. pgs. 165 e 241 — 1937. Masson Cie.
- 13 — STEWART e PRATT — Endocrin. 25:347,1939.
- 14 — FABIÃO e LAGO — Rev. Med. Bras. X:189,1,1941.
- 15 — SELYE — Res. Clin. Cient. X:217,6,1941.
- 16 — GROLLMAN — Ob. cit. pg. 69.
- 17 — MUSSIO FOUNIER — Res. Clin. Cientif. X:177,6,1941.
- 18 — TORRES, G. — Arq. Biol. XXV:115,6,1941. ^ê
- 19, 20 21 — Apud MARTINS TH. — Rev. Med. Bras. VIII:163,2,1940.
- 22 — MARTINS TH. — Rev. Med. Bras. VIII:163,2,1940.
- 23 — CASTEX e SCHTEINGART — Res. Clin. Cientif. X:213,6,1941.
- 24 — Apud BARBOSA CORREIA — Rev. Clin. S. Paulo VI:15,1,1939.
- 25, 26 — SLOTTA — An. Bras. Ginec. 11:1,4,1941.
- 27, 28 — Apud RIVOIRE — Ob. cit. pg. 144
- 29, 30 — Apud MARTINS TH. — Rev. Med. Bras. VIII:161,2,1940.
- 31 — Apud RIVOIRE — Ob. cit. pg. 191.
- 32 — CH. e M. MAZER — Endocrin. 24:599,5,1939.
- 33 — Apud MOTTA MAIA — Cult. Méd. II:262,10,1940.
- 34 — MOTTA MAIA — Cult. Med. II:262,10,1940.
- 35, 36 — Apud RIVOIRE — Ob. cit. pg. 83.
- 37 — KENDALL — J.A.M.A. 105:1486,1935.
- 38 — Apud RIVOIRE — Ob. cit. pg. 83.
- 39 — REICHSTEIN e STEIGER — Helv. Chim. Act. 20:917,1937.
- 40, 41 — Apud GROLLMANN — Ob. cit. p. 122.
- 42 — HAGEDOM, JESSEN, KRAURUP e WODSTRUP — J.A.M.A. 106:177,1936.
- 43 — Apud MACEDO R. — Rev. de Med. C.A.O.C. 24:27,8,1940.
- 44 — BELTRAM — Diabetes — p. 96 — 1939. Melhoramentos.
- 45 — COLOMBO — Rev. Med. Bras. — VIII:183,2,1940.
Rev. Med. Bras. — VIII: 41,1,1940.

(*) Em se tratando de uma simples palestra de divulgação achamos despropositada a apresentação de enorme bibliografia referente ao assunto.

NOVO MUNDO

COMPANHIA DE SEGUROS TERRESTES, MARITIMOS
E GARANTIA DE ALUGUÉIS E COMPANHIA DE
SEGUROS DE ACIDENTES DO TRABALHO

AGÊNCIA GERAL PARA O ESTADO DE SÃO PAULO :
RUA BOA VISTA, 57 — 2.º ANDAR
Telefone: 2-3099

AMBULATÓRIO :
RUA 3 DE DEZEMBRO, 47
Telefone: 3-4442

Sede: RUA DO CARMO, 65 (Edifício Próprio)
Telefone: 23-5911 — RIO DE JANEIRO



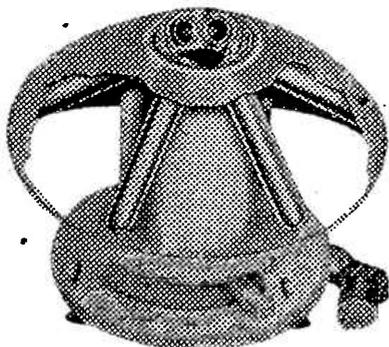
REPRESENTANTES EM TODAS
AS CIDADES DO INTERIOR



Agência em Curitiba :
RUA 15 DE NOVEMBRO, 599

Agência em Porto Alegre :
AVENIDA JÚLIO DE CASTILHOS, 133

Centrifugadores Elétricos Americanos para Laboratórios



**Novos princípios: Tubos com ângulo fixo,
centro de gravidade baixo, volume reduzido.**

**Principais vantagens: sedimentação
mais rápida, ausência de vibração,
segurança absoluta.**

**GRANDE SORTIMENTO
A PREÇOS BAIXOS NA**

CASA FRETIN

Fundada em 1895

Praça do Patriarca SÃO PAULO - Cx. Postal 1273

Gazes Impregnadas

GAZES PARA TAMPONAGEM o material indispensavel nas intervenções cirurgicas.

GAZES esterilizadas, hidrófilas, gomadas, impregnadas, laminadas, para tamponagem e outras.

ATADURAS de gaze hidrófila, de cambraia, de gaze gomada, contra queimaduras, rápidas, crepón, tricó, elasticas, gessadas, plasticas, CELLO-FIX e outras.

Fabrica de Gazes Medicinaes "CREMER" S. A.

primeira fabrica de gazes medicinais na America do Sul

BLUMENAU

CAIXA POSTAL 80

S. CATARINA

Pyorrhon

Um medicamento que veio resolver os casos de Gengivites e Pyorrhéa

Receite PYORRHON aos seus clientes

Frio ou Chuva!

GOOMETEX

A capa que veste o Brasil