

## GONADOTROPINAS (1)

D. M. GONZALEZ TORRES

A influencia da hipófise sobre as gonadas observa-se nos síndromas clínicos da patologia hipofisária:

a — *na insuficiência hipofisária* prepuberal ha falta de desenvolvimento sexual e dos caracteres sexuais: testículos atroficos ou ectópicos, bolsas pequenas, penis rudimentar, ausencia de pelos axilares e pubianos, etc...

b — *na insuficiência hipofisária do individuo adulto* (tumores destrutivos da hipófise, enfermidade de Simmonds, magreza hipofisária de von Bergmann) observam-se: *na mulher*: transtornos menstruais menstruações retardadas e escassas, amenorréia, frieza, atrofia mamária, ovariana, etc... *no homem*: frieza, impotencia, atrofia testicular etc.

A injeção de extrato, ou o enxerto, podem restituir o estado normal, se a degeneração não é muito pronunciada.

Tudo isso, em ambos os sexos alem dos transtornos metabólicos. E', porem a experiencia animal, a que nos mostra resultados mais interessantes:

Já CUSHING em 1910, e ASCHNER em 1912 descreveram que a hipofisectomia causava atrofia genital.

A hipofisectomia prepuberal do animal determina, alem dos transtornos metabólicos e do crescimento falta de desenvolvimento sexual, os órgãos genitais permanecerem atroficos, faltam os caracteres secundarios, não ha ovulação nem espermatogenese etc...

*Na hipofisectomia post-puberal* ha regressão de sexualidade: observam-se na fêmea repouso e atrofia do ovario, falta de ovulação e cio etc...

No macho: atrofia dos órgãos genitais, perda de ereção, etc... As experiencias de SMITH (1924) demonstraram que a implantação da hipófise restitue a função sexual a animais hipofisectomizados.

Este mesmo autor, e ENGLE (1927), Aschheim e outros, provocaram amadurecimento precoce em animais inteiros por injeção de extrato de lóbulo anterior;

EVANS E LONG em 1922 já haviam conseguido causar hiperluteinização em ovarios de ratas por injeção de extrato de lóbulo anterior. Tudo isso estava demonstrando, a presença, na hipófise, de uma substancia que atuava, estimulando as gonadas, de uma substancia gonadotropa; e em 1933 FEVOLD, HISAW E COLAB., e W. LAWRENCE em 1934

(1) Palestra na reunião mensal da Cad. de Neurologia (Prof. A. Tolosa) da Fac. de Med. de S. Paulo, 6-XI-1941.

demonstraram que são dois os fatores ganadotropicos hipofisários, conseguindo separá-los do extrato da hipófise, aproveitando a diferença de solubilidade na agua;

embora não separados puros, um dos fatores, muito soluvel na água, estimulava o ovário, provocando o crescimento e maturação dos folículos e no macho estimulava a linha seminal ou espermática, e chamou-se h. gonadotrope de maduração folicular, ou fator A, ou gonadoestimulina A, ou fator gametocinetico;

o outro fator, quase insolúvel na agua, estimulava a luteinização do folículo maduro (celulas da granulosa e da teca), e no macho, as celulas intersticiais, e chamaram h. gonadotrope luteinizante, gonadoestimulina B, fator B. Este hormônio não produz luteinização quando não ha folículos maduros no ovário; injetado depois do fator A, produz-se a luteinização.

Estes hormônios são polipéptidos, insolúveis no alcool absoluto; soluveis em grau variavel na água, muito frageis ao calor, ácidos e bases, e são destruidos pelos fermentos digestivos.

Posteriormente EVANS e colab. (1934) e varios outros conseguiram tambem separar esses fatores partindo do extrato do lóbulo anterior e encontrando sempre um fator A, que nos animais hipofisectomizados estimula o crescimento e maturação folicular, e um fator B de luteinização.

Por outro lado, já ASCHHEIM E ZONDEK em 1928, haviam descoberto na urina da mulher grávida a presença de gonadotropina a que chamaram *Prolan*: injetando urina de mulher grávida em animais femeas se determina um estímulo ovariano: crescimento folicular, maturação e luteinização. Sobre este principio está baseada a reação de A. Z. e as outras derivadas, para o diagnostivo da gravidez.

Muito se discutiu sobre a origem do *Prolan*: se era hipofisário ou corionico, placentario, até que ARON, COLLIP E PHILLIP desmonstraram que era de origem placentaria e não hipofisária, e BRINDEAU E HINGLAIS, que eram dois: *Prolan A* e *B* como as gonadoestimulinas hipofisárias. O *Prolan A*, de ação sobre a linha germinativa, folículo e linha espermática; *Prolan B*, estimulante do tecido intersticial: celulas da teca e intersticiais do testículo.

Apesar de não serem absolutamente identicas ás gonadotropinas hipofisarias gozam cada fator por seu lado, das mesmas propriedades. Estes prolans se encontram em grande quantidade no sangue e na urina das grávidas, mas predominando na urina o fator B em forma quase exclusiva. Mais adiante veremos o porquê disto.

Proseguindo nas investigações encontraram substancias gonadotropas em várias fontes:

Já falamos de sangue e urina de mulher grávida; tambem em sangue de égua preña (Cole e Hart em 1930) e de cavalos castrados, em sangue e urina de mulheres castradas (por qualquer meio), ou na menopausa (HAMBURGUER 1933, Leonard e Smith 1934) e mesmo certas amenorreias; no homem e na mulher (durante o ciclo menstrual. WERNER) durante a vida sexual; em certos tumores ovarianos e testiculares.

Mas as substâncias gonadotropas de tão distintas procedências não gozavam das mesmas propriedades ou não davam as mesmas reações em todos os animais, embora sempre se distinguísse a ação de um dos fatores *A* ou *B* em quantidades variáveis segundo o material de que se tratasse.

São, sobretudo, as experiências de ENGLE, SMITH, EVANS, LEONARD, TYNDALE e outros em animais hipofisectomizados ou impúberes, que permitiram agrupar as fontes de gonadotropina em duas categorias segundo a presença dos fatores *A* e *B*.

Com efeito: demonstrou-se que o extrato de urina de mulheres castradas ou em menopausa, e o de soro de égua prenha, de cavalo castrado, provocam o mesmo efeito que o fator *A* folículo-estimulante hipofisário, parecendo, portanto, que eram iguais;

e que o de urina de mulher grávida, tinha quase exclusivamente um fator de ação idêntica ao fator *B* luteinizante hipofisário.

As experiências se multiplicaram, e muitas vezes não coincidiam os resultados pela diferença dos métodos ou testes biológicos empregados ou pelas impurezas dos preparados, já que é muito difícil separar em estado puro os fatores *A* e *B*; ajuntemos a isto a confusão proveniente dos nomes empregados e aplicados indistintamente a substâncias separadas das mais diferentes fontes (prolan, gonadoestimulina, subst. gonadotropas etc. ...) e a variedade das unidades adotadas: u, rata, camondongo, biológica, etc... e compreenderemos a necessidade que houve de pôr um pouco de ordem nessas cousas.

Assim é que na última reunião da Conferência Internacional da seção Higiene da Liga das Nações (em Genebra 1939) foi proposto que se desse o nome de *Gonadotropinas* às substâncias gonadotropicas, destacando-se segundo sua origem:

- a) *hipofisárias* (fator *A*)
- b) *sericas, de soro de égua prenha* (fator *A*)
- c) *corionicas, de urina de mulher grávida* (fator *B*)

Nenhuma delas tem ação exclusivamente folículo-estimulante ou luteinizante, mas predomina uma das ações até um ponto quase exclusivo.

O fator *A* encontra-se em:

Hipófises

soro de égua prenha

urina e soro de castradas, menopáusicas, hipogonádeas;

certos tumores do testículo ou ovario em pequena quantidade.

O fator *B* encontra-se em:

Hipófises

urina e sangue de mulher grávida

Estudemos mais promenorizadamente as gonadotropinas, seguindo a classificação de Engle modificada:

1.º Grupo. *As de origem hipofisária*, diretamente da hipófise.

Com fatores *A* e *B*, separados em estado quase puro, havendo no comércio, alguns produtos quase puramente folículo estimulantes; a quantidade encontrada na hipófise é pequena por que ela não armazena,

entra logo em circulação razão por que, a hipófise não é fonte aproveitável, a preparação é difícil, e o produto caro. Além disso a concentração é baixa (não mais de 50 U.R. por ampolas)

*As de provavel origem hipofisária:* em homens e mulheres normais, em mulheres castradas por qualquer processo ou em menopausa natural ou artificial, em mulheres amenorreicas podendo encontrar-se no sangue e na urina. É uma fonte pobre que não se pode aproveitar.

*2.º Grupo. As coriônicas,* na placenta, sangue e urina de grávidas. É a fonte mais rica e empregada para os preparos comerciais.

*Séricas:* de soro de égua prenha.

Inteiramente ou quase, fator A, parecendo-se pela ação, mais à hipófise: maturação folicular, ovulação, luteinização. É fonte aproveitável embora cara. Eficaz na terapia feminina.

*Urinárias:* de urina de mulher grávida. Chamadas *Prolan*. Predominantemente ou inteiramente fator B. É a fonte mais rica, mais empregada e mais barata (até 26.000 U.R.% podendo ser empregada em forma de urina filtrada (por injeção ou cristel) ou, aproveitando a presença no sangue, em forma de pequenas transfusões).

Encontra-se também, em maior quantidade ainda, no tecido corial patológico: mola (60.000 U.R.% e mais) corioepitelioma; e em certos tumores do testículo.

Tem ação mais acentuada sobre a gonada masculina.

*Unidades e Testes.* A 3.º Conferencia Internacional para Standardização de Hormonas reunidas em Genebra em 1939, resolveu adotar unidades para as gonadotropinas, comparando com produtos Standard conservados em Londres e provenientes da mistura de produtos de varias firmas.

*Para gonadotropina de urina de mulher grávida:* 1 U. I. "é a atividade especifica gonadotropica de 0,1 mg (100 gamas) da preparação Standard".

*Para gonadotropina de soro de égua prenha:* 1 U. I "id. de 0,25 mg da preparação Standard".

*Como testes:* devem-se usar sempre animais hipofisectomizados, unica forma de obter respostas puras. Pode-se aplicar um dos seguintes métodos:

1 — *O da cornificação vaginal* (esfregaço vaginal sem leucocitos e com celulas Keratinizadas) que, também serve para os estrogénos.

É método de grande sensibilidade, e o mais empregado, servindo para o estudo de gonadotropinas das três fontes. É o recomendado pela Soc. das Nações para a g. urinária. Pode-se usar este simultaneamente com o seguinte com cuja sensibilidade corre paralelamente:

2 — *O de aumento de peso do utero* (que serve também para os estrogénos). Como todo método baseado sobre peso, tem a vantagem de sua objetividade, é prático e facil; é método muito sensível e serve para gonadotropina de qualquer origem mas exige o emprego de muitos animais porque o método tem grande variação individual (até 300%).

Pode-se usar ainda o *metodo de aumento de peso do ovario*, facil e que serve para gonadotropina de qualquer fonte, com variação individual de mais de 100%. Segundo Gustavson a sensibilidade deste método varia pouco para gonadotropina urinária de mulher grávida; tem variação moderada para a hipofisária, e pouca variação a pequenas doses para a serica sendo maior com as grandes doses. Outro método objetivo, simples e facil, é o de *aumento de peso das vesiculas seminais*, de sensibilidade moderada, e com variação individual de cerca de 100%. Serve para gonadotropina serica e urinária, e não para hipofisária.

3 — O de luteinização para o qual precisa-se praticar cortes histológicos, e tem a desvantagem de sua pouca sensibilidade, a da dificuldade de medir o grau de luteinização, e porque tem grande variação individual.

Já dissemos que a Soc. das Nações recomendava o método da cornificação vaginal para h. gonadotropa urinária. Para a serica não recomenda especificamente nenhum, como tampouco para a hipofisária, pois a seu parecer ainda não está assegurada a separação pura entre fatores foliculo-estimulante e luteinizante.

Vejamos agora como se comportam os diferentes extratos, segundo nos ensinam as experiencias.

Antes porem é necessario fazer um parêntese para recordar algo fundamental da histologia do ovario e do testículo.

*No ovario* devemos ter em conta: foliculo, com ovulo e celulas granulosas, que segregam a foliculina, e que se transformarão em corpo luteo; celulas da teca e celulas intersticiais.

*No testiculo*: linha germinativa: tubos seminiferos com epitelio seminal, espermatozoides; celulas intersticiais, que segregam os andrógenos.

*Extrato gonadotropo hipofisário.* Já falamos anteriormente de suas propriedades e usos. Injetado em camondongas ou hipofisectomizadas determina sucessivamente: (fig. 1-a) impúberes.

- 1 — maturação folicular. A foliculina produzida influencia a hipofise do animal inteiro, e produz-se a secreção de gonadotropina B;
- 2 — ruptura do foliculo e libertação do ovulo;
- 3 — formação do corpo luteo sobre as celulas da granulosa.

*Extrato de urina de mulher grávida. Prolan.* Quase que unicamente fator B.

A gonadotropina aparece no sangue e na urina da grávida desde que haja tecido corial. Esta gonadotropina luteinizante atravessa os rins e é ultra filtravel. E' pouco estavel e mesmo conservada em pó, perde sua atividade; acarreta estado refratario. Segundo a experiencia, é 4 vezes menos ativa em uma só dose subcutanea e 8 v. menos por via endovenosa, que quando se dá em 5 vezes em 48 horas.

Quanto a sua ação:

Não causa maturação folicular em roedores e monas (SMITH, COLLIP, LEONARD, SELYE, THOMSOM, ENGLE).

Em camundonga hipofisectomizada não provoca maturação folicular ou o faz muito discretamente; ha ao contrario luteinização dos foliculos atresicos, formando-se falsos corpos luteos, com celulas da teca. (fig. 2-b)

Para observar verdadeiros corpos luteos é necessario que hajam foliculos maduros, ou ser injetado depois do fator A.

Estimula, em troca derivados conetivais: celulas da teca e celulas intersticiais do ovário; celulas intersticiais do testiculo. (fig. 2-d)

Alguns autores (EVANS, SMITH, SCHAEFER, etc...) descrevem uma ligeira ação sobre o epitelio seminifero, fato este negado por *Collip*, e que seria devida á presença na urina da grávida, de uma pequena porção de fator gametocinetico, cuja ação nas ratas hipofisectomizadas é mascarada pela fração luteinizante, muito mais abundante. (Smith).

Em monas (SMITH) e na mulher (GEIST) (citados por Engle), o extrato de urina de grávida só causaria hialinização do ovário.

Segundo GEIST, em mulheres tratadas com gonatropina urinária, não ha estimulação folicular e sim uma paralização do desenvolvimento folicular. HAMBLEM não observa nem crescimento folicular, nem ovulação, nem corpo luteo (citado por ENGLE).

*Extrato de soro de égua prenha Fator A. Encontrado por Cole e Hart em 1930.*

Esta gonadotropina encontra-se somente no sangue de égua prenha, em grande quantidade no terço medio de gravidez; não atravessa os rins, não é ultrafiltravel. Injetada em animal, mesmo em grande doses endovenosa, não é eliminada pela urina.

Apresenta-se em forma de pó branco; é estavel só em pó perdendo sua atividade em solução. E' inativo por os porque é destruido pelo suco gastrico.

Não acarreta estado refratário nem efeitos humorais secundários. E' efetiva por qualquer via, e tanto em dose inteira como fracionada. E' ativa em rata, ovelha, porca, mona e mulher (Davis e Koff 1938)

Injetada em camundonga hipofisectomizada produz só maturação folicular; em impúberes inteiras determina a mesma ação que o extrato hipofisário: maturação folicular, ovulação, c. luteo; tem ação semelhante a do extrato de lóbulo anterior, estimulando aumento de peso e desenvolvimento do ovário e testiculo. (fig. 2-a)

EVANS e colab. 1933, SMITH 1934, injetando este principio em ratas hipofisectomizadas observaram: enorme hipertrofia do ovário com crescimento folicular e luteinização posterior (o que faria pensar na presença de um fator agregado ao A; confirmado por Hart e Cole em 1934).

Em machos hipofisectomizados restaura as funções estimulando tanto a linha espermática como as celulas intersticiais. (fig. 1-b)

Como se vê, a ação da gonadotropina serica é a mais hipofisária de todas

*Extrato de urina de castrada ou menopáusicas. Fator A.* Esta gonadotropina, tanto em roedores como em monas, estimula o crescimento e maturação folicular, e atua também sobre o epitélio seminal.

Em camundonga hipofisectomizada produz só maturação folicular.

Em machos hipofisectomizados este extrato (SMITH, ENGLE e TYNDALE 1934), assim como o de hipófise, fator A (EVANS e col. 1934): estimulam fortemente o epitélio seminífero que se encontra atrofiado pela hipofisectomia, com ligeira ou nenhuma ação sobre as células intersticiais.

Ha, porem, um fato demonstrado em 1933 por SMITH e ENGLE: fator A da hipófise ou de urina de castrada mesmo em grandes doses, não forma quistos de ovário nos roedores e monas; em troca o enxerto de hipófise ou a injeção de extrato não fracionado de hipófise, frequentemente ocasiona nesses animais a formação de grandes quistos.

#### EM RESUMO

*Gonadotropina A ou fator A:* tem ação gametocinética, estimula a linha germinativa, folículo, células da granulosa, epitélio seminal,

*Gonadotropina B ou fator B:* estimula derivados conectivos: células da teca e células intersticiais do ovário, células intersticiais do testículo.

A — No macho:

1 — *Hipofisectomia no animal macho* determina atrofia da linha seminal e intersticial.

2 — *O enxerto* ou extrato total hipofisário restaura ambas as linhas. (fig. 1-b)

3 — *Injeção de fator g. hipofisário ou soro de égua prenha:* proliferação da linha germinativa seminal; proliferação do tecido intersticial (com produção de androgênios); ação secundária sobre os órgãos genitais e caracteres secundários; e isso tanto em impúbere como em hipofisectomizado.

4 — *Injeção de fator A em hipofisectomizado:* só a linha germinativa se restabelece. (fig. 2-c)

5 — *Injeção de fator B ou urina de mulher grávida:* só o tecido intersticial se restabelece. (fig. 2-d)

B — Na fêmea:

1 — *Hipofisectomia em animal fêmea* determina: atrofia do ovário, tanto folículo como tecido intersticial.

2 — *Enxerto ou extrato total hipofisário* restaura tudo. (1a)

3 — *Injeção extr. gonadotrofo hipofisário em impúbere ou hipofisectomizada ou fator A em impúbere com hipófise:* maturação folicular intensa (foliculina atua sobre a hipófise causando secreção de fator B), rutura do folículo; formação do corpo lúteo verdadeiro (células da granulosa)... (3a)

4 — *Injeção de fator A em hipofisectomiz.* (soro de égua prenha, ou urina de menopáusicas); só maturação folicular intensa. (2a)

5 — *Injeção de fator A em impúbere com hipófise:* resultado igual a (3). (3a)

6 — *Injeção de fator B* (urina de mulher grávida) em hipofisectomiz: ou em impúbere com hipófise; não ha maturação folicular ou ha pouco (Blutpunkte) ha luteinização dos folículos imaturos: falsos corpos lúteos, células *tecais*. (2-b — 3-c)

*Injeção combinada ou sucessiva de fator A e B.*

As experiencias de *Brindeau e Hinglais* são interessantes: injetando primeiro extr. hipofisário A em ratas como para produzir ninfomania, e em seguida fator B ou os dois juntos:

Em ratas impúberes: ha luteinização do ovário, frequentemente acompanhada de foliculos hemorragicos.

Em ratos impúberes: não ha diferença entre resultados obtidos nestas experiencias e os resultados obtidos com prolán B. sosinho.

Mostra assim que o fator B, diretamente ativo em machos, para atuar em femeas precisa o preparo previo pelo fator A.

*Engle 1934.* A combinação da ação de extrato ganodotrope hipofisário com extrato de urina de mulher grávida, determina formação de verdadeiros corpos lúteos em monas.

#### EFEITO COMPARATIVO EM VARIOS ANIMAIS

*Em ratos infantis impúberes.* Femeas:

*Fator A* (soro de égua prenha): aumento de peso do ovário; mátureação folicular e luteinização; abertura do canal vaginal e esfregazo de oestro.

Com urina de castrada, menopausica ou amenorreica: os efeitos são menores: crescimento folicular, alguns se luteinizam.

*Fator B* (coriônica urinária): nenhuma ação aparente nos ovarios, nem tractus vaginal, nem oestro (*Brindeau*). Segundo *Leonard e Smith*, injetando logo depois da hipofisectomia podem formar-se corpos lúteos si no momento da extirpação hipofisária havia folículos maduros.

Machos *Fator A* (sérico): sem ação macroscópica.

*Fator B* ação marcada: descida testicular, hipertrofia do penis, vesiculas e testículos (sobretudo cels. intersticiais); Secreção sem espermatozoides (*Brindeau*).

*Em ratos hipofisectomizados.*

Femeas. *Fator A* (hipofisário, sérico ou material de castrada ou menopausica).

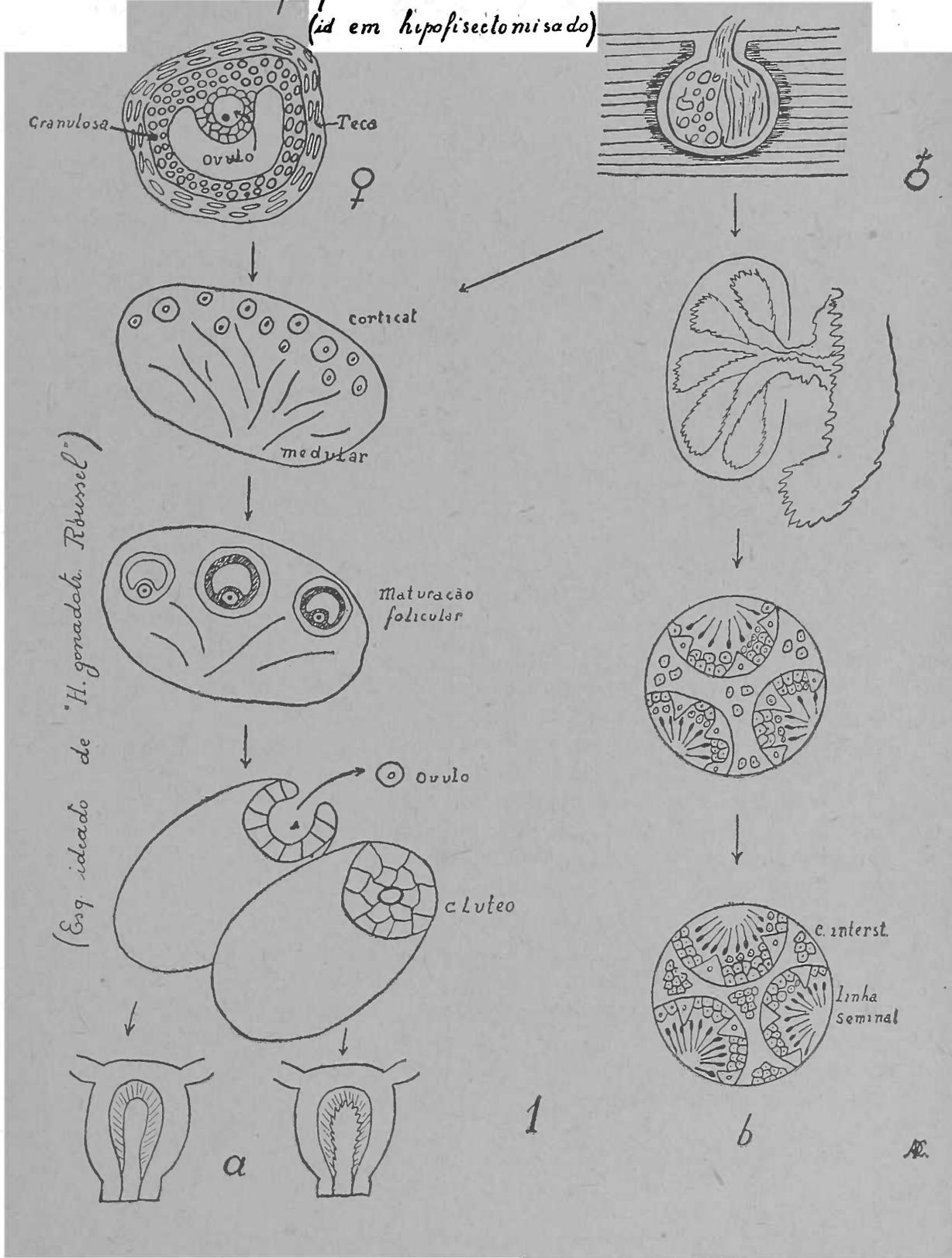
Estimula o crescimento folicular, maturação, aumento de peso do ovário com ação secundaria sobre os órgãos genitais pela secreção foliculínica.

Podem formar-se c. luteos em doses maiores embora isso não aconteça sempre.

*Fator B* (coriônico urinário): não ha estímulo folicular (a menos que antes ou junto se dê o fator B). Ha estímulo intersticial; falsos corpos lúteos da teca.

Machos. *Fator A* reparação epitelial e estímulo intersticial. Mantem a espermatogenese logo depois da hipofisectomia, porem, se passa algum tempo (se não é feito logo em seguida á hipofisectomia) atua

# Extr. hipofisario no animal impuber (id em hipofisectomizado)



apenas no tecido intersticial e secundariamente nas glândulas acessórias; espermatogenese nula ou pouca.

*Fator B* não estimula o epitélio seminal mas sim o tec. inters. ação secundária nas glandulas acessórias (pela secreção androgena).

*Machos ripofisectomizados.*

*Fator A* (sérico ou hipofisário): restabelece a função testicular logo depois da hipofisectomia: linha seminal e tecido intersticial. (de urina de castrada, menopausica ou amenorreica): resposta do epitélio seminal dos testiculos (ENGLE) debil ou nenhuma ação sobre o tecido intersticial ou órgãos anexos.

*Fator B* (corionico urinário): ação acentuada sobre o tecido intersticial com produção de andrógenos (e ação secundária sobre glandulas anexas) ligeiro estímulo sobre o epitélio seminal (espermatogenese secundaria).

Si a injeção se faz em ratos maduros hipofisectomizados, antes de 10 dias da extirpação da hipófise: mantem-se a espermatogenese e o tamanho das glândulas acessórias, com hiperplasia de celulas intersticiais e produção de andrógenos.

Se, porem, o tempo que passou é muito grande, nada restabelece a espermatogenese (nem androgenos, nem extr. coriônico) (ENGLE E LEVIN).

*Em coelhas adultas.*

*Fator A.* maturação folicular menos notavel que em ratas, rapido aumento do vol. do útero (Brindeau).

*Fator B:* ovário grande com foliculos hemorrágicos e luteinização, útero de aspeto de ação luteal.

Portanto: ação sobre o folículo maduro (Brindeau)

*Em macacas. Fator Fator A.* (sérico): para alguns numerosos folículos maduros com produção de foliculina; evolução posterior para a formação de corpos lúteos verdadeiros.

Para outros: forte estímulo folicular mas sem luteinização ou alterações fibróticas na parede tecal (como o fator gonadotropico de hipófise ou urina de mulher na menopausa)

*Fator B:* (corionico urinário) quando administrada só, não ha estímulo folicular; degeneração hialina de pequenos foliculos, citolises das celulas granulosas.

*Em macacos. Fator A.* adultos hipofisectomiz. (sérico): ação diferente da produzida nos roedores. SMITH demonstrou que depois da involução post-operatória dos testículos, o extrato não restaura a função espermatogenética, mesmo em doses altas e prolongadas.

*Fator B em macacos impúberes:* descida dos testiculos ectópicos; não ha ação espermatogenetica; estímulo sobre as celulas intersticiais com produção de androgenos.

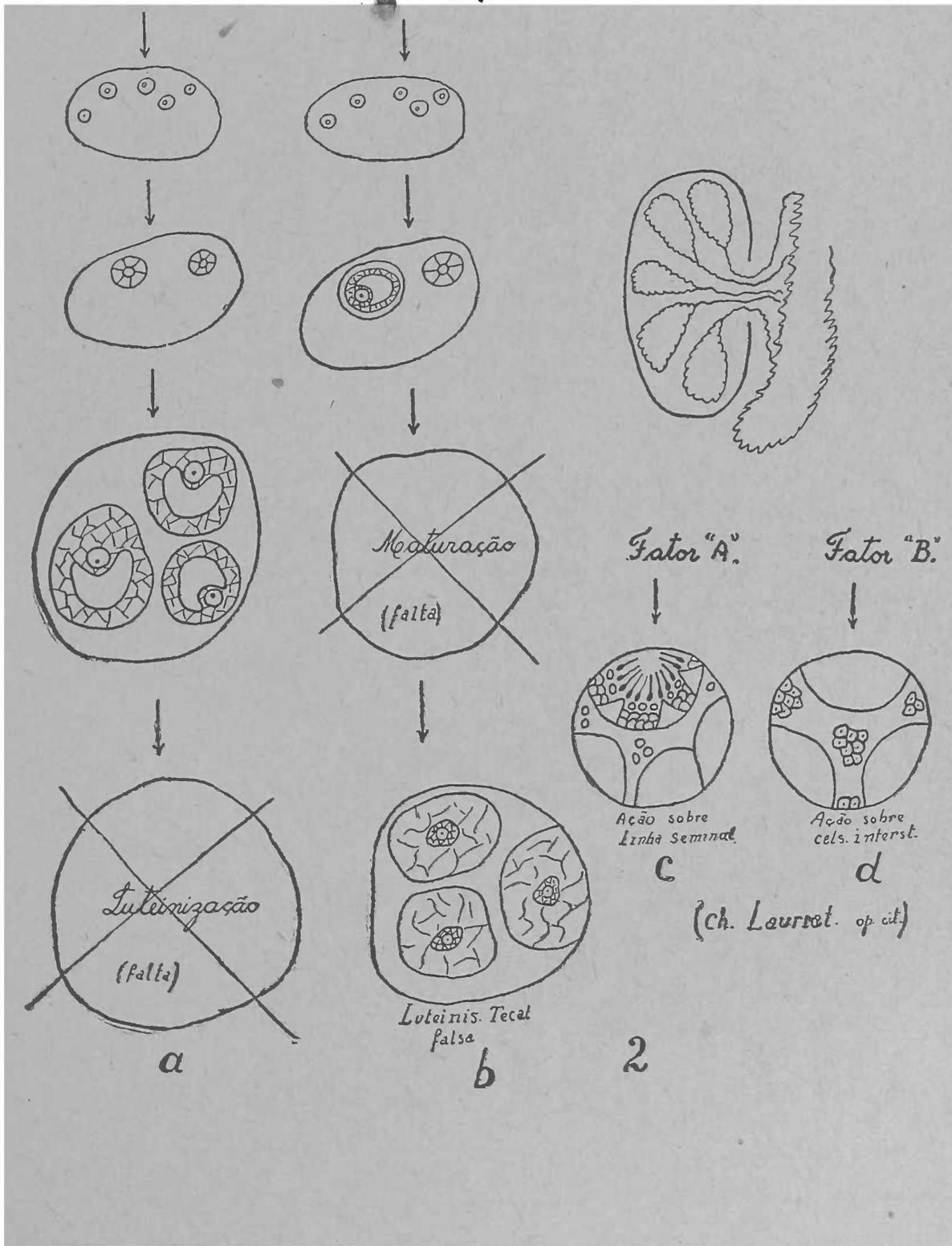
#### APLICAÇÃO NA PATOLOGIA HUMANA

A aplicação terapeutica das gonadotrópinas na patologia humana tem sido ampla; para se verificar isso basta recorrer á copiosa litera-

# Animal hipofisectomizado

Fator "A."

Fator "B."



tura a respeito, ou ler os prospectos dos preparados existentes no commercio, ao alcance de qualquer um.

Daremos aqui uma curta relação dos produtos comerciais ao nosso alcance, com a indicação do material de origem:

de Hipófise: Prephysen Chappel

Fator gonadotropo Armour

Gynantrin Searle

Anterin Cole

de soro de égua prenha: h. gonadotropo. Silva Araujo Roussel  
de urina de mulher grávida:

Prolan Bayer

Apoidin Parke Davis

Prähormon Henning

Hormolantin Labopharma

Quanto á justificação da terapia por estes meios, é interessante estudar aqui a opinião do Council of Pharmacy and Chemistry da Amer. Med. Ass.:

1 — *A respeito da gonadotropina* de soro de égua prenha nos diz em teoria, o soro de égua prenha parece possuir propriedades fisiológicas desejáveis, que podem ser aproveitadas para uso terapeutico; a gonadotropina de soro de égua prnh é capaz de estimular o crescimento de ovários de primatas, ao contrario da gonadotropina de urina de mulher grávida; estimula o epitelió germinativo do ovário e testiculos de animais de laboratorio; suas propriedades se parecem com as do fator gonadotropo hipofisário pode ser preparado para uso comercial em forma mais pura e concentrada que extr. gonadotropo de lóbulo anterior de hipófise; WESTMAN 1937 e MORICARD e SAULNIER 1937 demonstraram claramente sua ação estimulante no ovário de mulher provocando crescimento do órgão; DAVIS e KOFF 1938, produzem com esta gonadotropina, ovulação na mulrer, fato confirmado por SIEGLER e FEIN em 1939.

Deste mesmo Report tiramos os seguintes dados, que mostram que na literatura médica ha resultados obtidos com a gonadotropina sérica, os quais embora não estejam completamente de acordo com o que se podia esperar sobre as bases teoricas até aqui estudadas, são interessantes e animadoras para prosseguir em seu uso:

HARTMAN 1938, consegue ovulação em macacas somente em 7% dos casos;

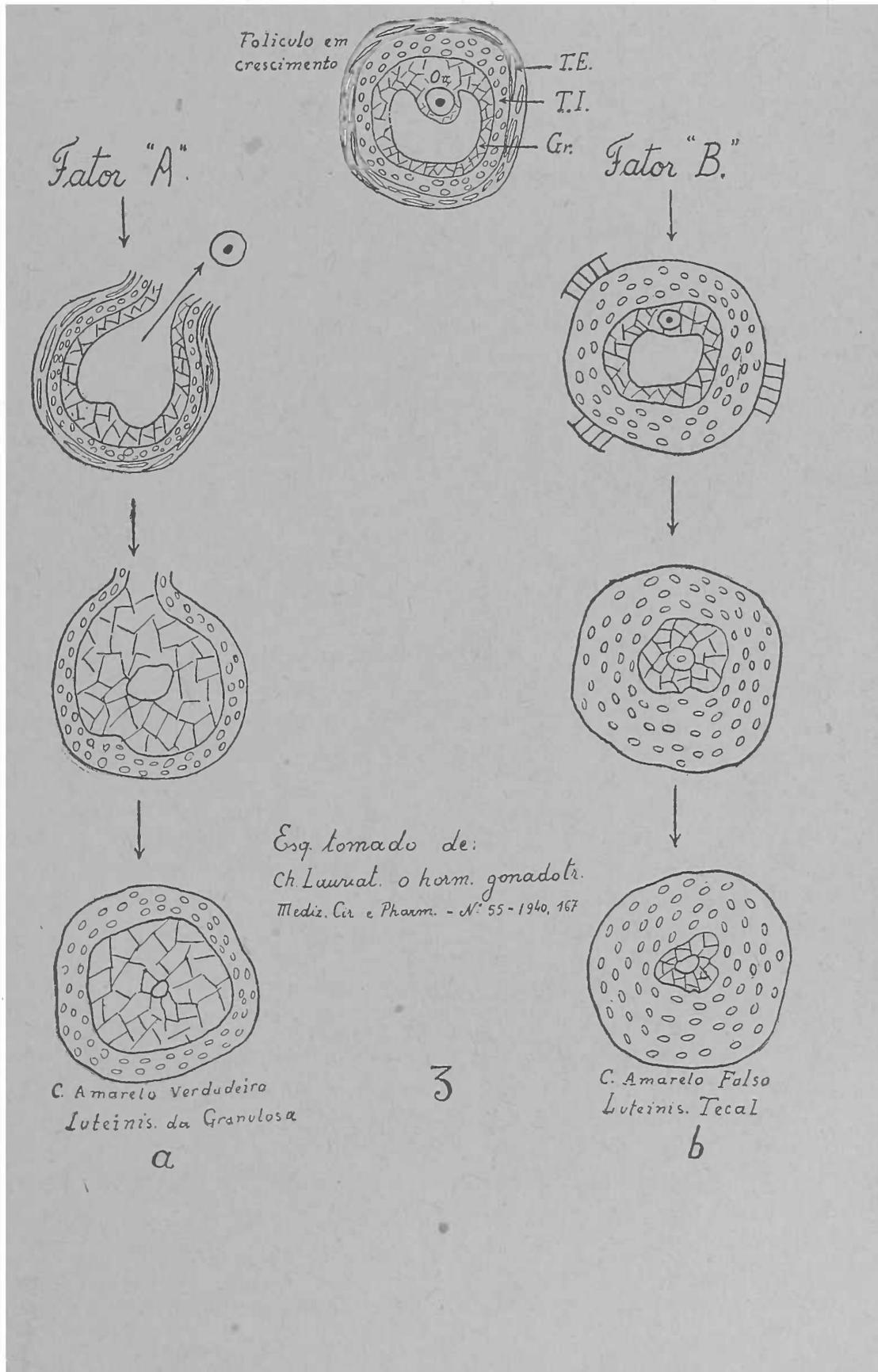
BOWES K. 1937, relata regulação menstrual em 4 das 5 pacientes;

KENNEDY e SHELTON 1939 obtêm resultados satisfatórios em 3 casos de menorrhagia e 11 casos de amenorrhagia;

HALL. 1939, obtem resultados extraordinarios em 135 pacientes: 8 sobre 17 com hipoplasia genital: curadas; 24 sobre 43 mulheres estreis; engravidaram; e o 57,6% com disturbios menstruais: curaram.

SEVRINGHAUS E. L. 1940, relata resultados animadores tanto em homens como em mulheres.

# Animal impuber, com hipófise



GRAY 1940, controlando com biopsias de endométrio antes e depois do tratamento, em 4 casos sobre 11 de amenorreia secundária, o endométrio mudou para o tipo secretório depois de 2 a 13 meses de tratamento; 8 das 11 enfermas tiveram menstruações regulares.

Em 7 casos de amenorragias com hiperplasia endometrial hemorrágica não foi refreado depois de 1 a 6 meses de tratamento, e houve pouco efeito sobre o endométrio; 2 sobre 7 casos de metrorragia, responderam com menstruações regulares.

*No homem:*

KUNDSTADER, 1939, relata resultados satisfatórios em meninos hipogonitais e criptorquídicos, porém, cre que não ha vantagem sobre a gonadotropina corionica.

ROWLANDS e SPENCER 1939, creem que o tratamento de criptorquídicos com esta gonadotropina é bem mais insatisfatório, creando além disso um estado refratário (por substancias antigonadotropa?) quando se administra durante várias semanas.

## 2 — *A respeito da gonadotropina urinária de mulher grávida.*

A diferença mais apreciável em ação, comparada com a gonadotropina hipofisária, é a sua capacidade de estimular em grau apreciável o ovário de macacas e mulheres; ao contrario alguns AA. demonstraram que sua injeção, que não da nem estímulo folicular nem corpo lúteo, causa mudanças degenerativas.

Tem em troca, uma ação acentuada no macho, estimulando as células intersticiais com produção de androgenos, que por sua vez estimulam os órgãos acessórios.

E' efetiva tanto em monos como em homens: causa descida testicular em monos impúberes e em meninos criptorquídicos.

Em ratos recentemente hipofisectomizados mantem a espermatogênese porém, não a restaura depois da atrofia dos testis em ratos normais impúberes.

Quanto a sua aplicação na terapia humana, este mesmo Report nos fornece dados que passamos a enumerar sumariamente.

Na mulher: usou-se a gonadotropina corionica urinária em muitos casos sem base científica.

NOVAK e HURD 1931 foram os primeiros a usa-la em casos de menorragia funcional, seguindo-os muitos outros, com resultados variados, alguns bons e outros nulos.

JEFFCOATE deu-se ao trabalho de estudar os casos publicados até 1937 e fazer um questionario de varias eminencias européas. Nos casos que encontrou em literatura, sobre hemorragia funcional, viu-se em grandes dificuldades, seja pela falta de bons relatorios clinicos, como falta de controles biologicos, a diversidade de tecnicas terapeuticas e de produtos usados, etc.

Sobre 594 casos, os resultados satisfatórios sobre a hemorragia, variam de 100 a 28% com u'a media total de 69%.

De 27 autoridades consultadas: só 5 relatam resultados bons (e em enfermos selecionados), só 14 relatam resultados pobres ou par-

ciais (dois deles preferem extr. tiroidiano), só 8 relatam resultados variáveis.

Os resultados são temporários: ninguém diz que os resultados sejam permanentes; 2 dizem que são provavelmente permanentes, um diz que os resultados são permanentes somente em casos de pubescentes; 21 (88%) dizem que os resultados são puramente temporários ou muito variáveis em seus efeitos remotos.

Posteriormente a este inquérito, MAZER obtem curas em 60% de casos de hemorragia disfuncionante da idade proxima á puberdade, e em porcentagem muito menor na puberdade ou menopausa.

E o pior é que ha possivelmente lesão ovariana como o demonstrariam os períodos de 6-9 meses de amenorreia que se seguem e se interpretam com uma paralização temporaria da função ovariana.

Em casos, de *Amenorreia*, *Dismenorreia*, *Esterilidade*, os resultados não são confirmados e o uso da gonadotropina urinária é injustificado.

#### *No homem. Criptorquidia:*

Desde que ENGLE mostrou que a g. urinária é capaz de fazer descer os testículos de macacos impúberes, e desde que *Chapiro* conseguiu o mesmo resultado pela primeira vez no homem em 1930, muitos AA. relatam o êxito que obtiveram com a g. urinária no tratamento da ectopia testicular.

A porcentagem dos resultados obtidos varia muito segundo os AA. devido talvez á inclusão em uns, somente dos casos de ectopia verdadeira, e em outros, tambem das falsas ectopias.

Descreveram-se alem disso casos de puberdades precoces usando doses altas e continuadas, motivo pelo qual esta gonadotropina não deve ser usada durante mais de 6-8 semanas.

O Council crê que esta terapia deve ser usada com criterio, limitada aos casos verdadeiramente indicados, sendo injustificado o exagerado otimismo do começo.

Com tais ressalvas esta gonadotropina tem um valor definido na terapia da criptorquidia.

Tambem foram relatados casos de *Hipogonadismo*, ao que frequentemente se associa o Froehlich, beneficiando o tratamento;

Foram publicados tambem casos de ação benéfica sobre a *espermato-genese* na *esterilidade*, e outros sem êxito.

O Council conclue que a gonadotropina urinária, como já dissemos, tem um valor definido no tratamento do Criptorquidismo funcional, com as limitações do caso;

que, apesar do numero de casos relatados de hemorragia uterina funcional, considera esta terapia ainda não provada, e está em fase experimental.

O uso em outros distúrbios ovarianos aparece praticamente com valor ínfimo.

Sua aplicação no Hipogonadismo masculino é tambem considerada em fase experimental.

EDIÇÕES MELHORAMENTOS *publicaram*

# Bacteriologia e Imunologia

EM SUAS APLICAÇÕES À MEDICINA E À HIGIENE  
de OTTO BIER

608 páginas impressas em couché

122 figuras e inúmeras tabelas

VOLUME ENCADERNADO: 100\$000

*À venda em todas as boas livrarias e na*

COMPANHIA MELHORAMENTOS DE S. PAULO  
INDÚSTRIAS DE PAPEL

SÃO PAULO — Rua Libero Badaró, 461 — Caixa Postal, 2941

.....  
*Executamos pedidos pelo Serviço de Reembôlo Postal*

## ELETROMEDICA LTDA.

cont. antigo BARBOZA DE ARAUJO

LABORATORIO ESPECIALISADO PARA CONCERTO E REFORMA  
DE QUALQUER APARELHO DE MEDICINA

Raios X: — Continental X Ray — Universal. — H. G. Fischer.

Diathermia Ondas Curtas: — “Kurt-Smith” — com rectificação a gaz  
mercurio equipados com Valvulas R. C. A. — garantia de dois annos.

Tubos e Valvulas Raio X: — Machlett Laboratories.

Mezas de Operações: — Typo Maquet Heidelberg.

Infra Vermelho: — Typo Hanau.

Moveis Assepticos: — Sob encomenda a preços baixos.

PEÇAS E ACESSORIOS PARA APARELHOS DE RAIOS X:

**KOCH & STERZEL**

Oficina Propria — Tecnicos Especializados

RUA DA CONSOLAÇÃO N.º 860

TELEPHONE 4-6518

SÃO PAULO