

A ACÇÃO SYNERGICA DOS HORMONIOS SEXUAES

POR

R. FRANCO DE MELLO

INTRODUÇÃO

O problema biologico do antagonismo dos hormonios sexuaes, ha muito tempo, tem preocupado a attenção dos physiologistas. Steinach (1912) levantou este problema, baseando-se no facto de que as gonadas, quando transplantadas para animaes de outro sexo, difficilmente persistiam e não mostravam effeitos hormonaes; mas si o animal era previamente castrado, o enxerto pegava facilmente. Esses e outros factos levaram o auctor viennense á hypothese de um "antagonismo sexual"; os hormonios sexuaes estimulariam os caracteres sexuaes do mesmo sexo (homologos), mas inhibiriam os caracteres do outro sexo, extendendo-se este antagonismo até ao proprio tecido da glandula.

Sand (1918) foi o primeiro que mostrou a necessidade de ser modificado o conceito de Steinach. Elle conseguiu obter enxertos ovaricos activos quando o ovario era transplantado para o testiculo da cobaia. Admittiu então que houvesse na corrente sanguinea uma substancia nutritiva necessaria ao funcionamento normal da glandula. Nos enxertos de ovario no peritoneo e no musculo, essa substancia existiria em quantidade insufficiente, ao contrario do enxerto feito no testiculo, onde o ovario iria encontrar della uma certa quantidade, capaz de satisfazer as necessidades do orgão.

Recentemente, Steinach (Steinach e Kun, 1926, 1931) reforçou a sua hypothese do antagonismo sexual, baseando-se na chamada acção anti-masculina do hormonio ovarico, que provoca degeneração seminal, quando injectado em machos normaes, alem de promover lesões nos orgãos sexuaes accessorios.

Moore (1919, 1920, 1921, 1930) tem atacado com vigor a hypothese do antagonismo sexual de Steinach. Numa longa serie de experiencias, elle mostrou que era possivel obter facilmente, em ratos e em cobaias dos dois sexos, enxertos de gonadas hetero-sexuaes, de sorte que o ovario pega em machos normaes e o

testiculo, em femeas, coexistindo assim as gonadas dos dois sexos, sem incompatibilidade funcional, como foi tambem demonstrado por Lipschütz (1929).

Moore e Price (1932) mostraram que a administração de hormonio testicular a machos infantis normaes causava lesão testicular em grau semelhante á que é produzida pela estrina. A estrina produz a já citada acção "anti-masculina", promovendo lesões no testiculo e atrophia da genitalia accessoria. Nas experiencias de Moore e Price, nós teriamos então que admittir uma acção "anti-masculina" para o hormonio masculino; porém, estes auctores explicam seus resultados, tomando por base o balanceio hypophyse-gonadas. A estrina provocaria lesões nos testiculos, não porque houvesse antagonismo sexual, mas porque ella iria supprimir ou deprimir a actividade da pre-hypophyse de tal maneira que, diminuindo os hormonios gonado-estimulantes, não haveria estimulo sufficiente para o testiculo e, consequentemente, para a genitalia accessoria. Nas femeas, a estrina tem acção inhibidora sobre o ovario; nos animaes injectados com doses physiologicas deste hormonio, não ha corpos amarellos e o peso do orgão é inferior ao normal (Allen, del Castillo e Calatroni, Lipschütz et al.). Como demonstração directa de sua these, Moore e Price administraram simultaneamente H. G. E. e hormonios sexuaes. O apparente antagonismo foi annullado; a estrina injectada em ratos machos não tinha mais a acção deletéria sobre o testiculo, que era estimulado pelos H. G. E. injectados, desenvolvendo-se normalmente. Elles concluem dahi que a acção inhibidora da estrina sobre o testiculo se passa por intermedio da hypophyse.

Esta these é baseada no conhecimento da acção exercida pelos hormonios sexuaes sobre a hypophyse, no sentido de uma inhibição reguladora. Sabe-se que o lóbo anterior se hypertrophia e apresenta alterações histologicas, depois da castração (Fichera, Schleidt, etc.); os hormonios gonado-estimulantes augmentam no sangue de castrados, como se demonstra pela injeccão de soro ou de sangue destes, em animaes infantis e pela parabiose de castrado com normal. Pela parabiose, unem-se cirurgicamente os dois animaes, suturados um ao outro, de tal modo que, depois da cicatrização, tenham uma vida em commum, com trocas humoraes reciprocas, através das anastomoses dos capillares. Kallas (1929) mostrou que, quando se unem dois animaes infantis, sendo um delles castrado, como neste não ha a inhibição reguladora da gonada sobre a hypophyse, ha consequentemente hypersecreção de hormonios gonado-estimulantes que em excesso passam para o parceiro infantil normal, estimulando o desenvolvimento sexual de tal modo que, depois de 6 a 8 dias, já ocorre a puberdade.

Mesmo sem chegar á castração total basta, no macho, a degeneração do epithelio germinativo para que a hypophyse entre em hypersecreção; é o que se dá nos casos de cryptorchidismo, ligadura da arteria espermatica interna, etc.

Smelser (1933) verificou, numa serie de experiencias, que os enxertos ovaricos em cobaios, machos normaes, persistiam, mas tinham actividade funcional

reduzida. Pela introdução dos testículos no abdome ou pela castração, o ovario enxertado passava a secretar estrina em dose suficiente, havendo então resposta das glandulas mammarias.

É sabido que a estrina corrige a hypophyse de castração, impedindo-lhe a hyperfunção, como mostram as experiencias de enxerto de ovario e de injeção daquelle hormonio; mas, em altas doses, ella promove intenso estimulo á proliferação das cellulas chromophobas do lóbo anterior, produzindo hyperplasias monstruosas da hypophyse (Cramer, 1936; McEwen, Selye e Collip, 1936; Zondek, 1936; Martins, 1936); pode-se vêr essa hypertrophia, não só na hypophyse *in situ*, como tambem em hypophyses enxertadas na camara anterior do olho. Apesar de uma tal hypertrophia, não ha efeitos physiologicos de hyperfunção da hypophyse, ao contrario.

Varios factos, além dos já apontados por Moore e Price, contradizem a noção do antagonismo sexual.

Houssay, Giusti e Gonzalez (1931) observaram hypertrophia das vesiculas seminaes de cobaios machos enxertados com ovario.

Freud, de Jongh e Laqueur (1933) encontraram crescimento das vesiculas seminaes de ratos machos castrados e injectados com estrina crystallizada á custa da musculatura e do tecido conjunctivo.

Overholser e Nelson (1935) obtiveram, pela injeção de estrina em ratos adultos (com 5 a 11 meses de idade) castrados com 1 ou 2 meses, crescimento da musculatura lisa das vesiculas seminaes. Com a injeção simultanea de estrina e de hormonio masculino, houve um reforço no augmento de peso das vesiculas; havia maior estimulo ao desenvolvimento da musculatura lisa do que nos casos de administração separada de cada hormonio.

Pfeiffer (1936) tambem verificou, em castrados enxertados com ovario, este desenvolvimento da musculatura lisa das vesiculas seminaes.

PARTE EXPERIMENTAL

— Nós abordamos a questão da coexistencia do ovario e do testiculo no mesmo soma, de sorte que ambos fossem estimulados pelos hormonios gonado-estimulantes da hypophyse. Si normalmente a actividade das duas gonadas é limitada pela concorrência ao consumo daquelles hormonios, no caso da parabiose com um castrado, este os forneceria permanentemente, em nivel elevado. Nesse caso, repitamos, o macho normal enxertado com ovario receberá do companheiro castrado uma certa quantidade de H. G. E., capaz de manter estimuladas as duas glandulas. Como "tests" dos efeitos hormonaes, temos o estudo histologico das gonadas e dos orgãos sexuaes accessorios. Nessas condições, fo-

ram feitas 10 experiencias que tiveram alguns meses de duração, e, numa dellas, 16 meses de vida parabiotica. Sobre este trabalho, do qual já publicamos uma nota (Mello, 1936), daremos em seguida alguns exemplos e a documentação iconographica.

Par A:

Peso do par, 205 gs. O enxerto de ovario foi feito 20 dias depois da parabiose, no rim esquerdo. As vesiculas seminaes do macho normal mediam 21 mms. \times 6 mms. Depois de 60 dias foram examinados os órgãos sexuaes accessorios; não havia indicios de atrophia.

Par B:

Peso do par, 180 gs. O enxerto de ovario foi feito no rim esquerdo depois de 19 dias de vida parabiotica; a vesicula seminal direita media 30 mms. \times 8 mms.; 90 dias depois, essa mesma vesicula tinha 43 mms. \times 10 mms.

Par D:

Peso do par, 314 gs. Depois de 28 dias de parabiose foi feita uma laparotomia exploradora no macho normal; as vesiculas seminaes mediam 37 mms. \times 11 mms.; foram enxertados, no rim esquerdo, dois ovarios de femea jovem; 76 dias depois do enxerto, as vesiculas seminaes eram enormes, sem indicios de regressão.

Em todos os casos, o exame histologico mostrou que não havia alterações, nem nos testiculos, nem na genitalia accessoria e os ovarios enxertados estavam bem vitalizados.

As vesiculas seminaes dos machos normaes, enxertados com ovario em parabiose com castrados, eram de dimensões acima do normal e das encontradas na parabiose de castrado com normal não enxertado, comparando-se com o material das publicações deste laboratorio. Histologicamente, encontramos estimulo intenso ao desenvolvimento da musculatura lisa e do tecido conjunctivo. Junto damos algumas microphotographias que mostram o que affirmamos.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos por nós não concordam com os das experiencias semelhantes de Kallas (1930), que descreveu alterações nos testiculos e atrophia da genitalia accessoria. Talvez essa discordancia possa ser explicada pela pequena duração do praso de vida parabiotica dos seus animaes ou pelo estado de saude dos parabiontes.

Doz diferentes resultados depreheende-se que o pseudo-antagonismo sexual póde ser explicado pela deficiencia de H. G. E na corrente sanguinea. Afóra

isso, não haveria antagonismo sexual, mas sim synergia dos hormonios sexuaes; o exame histologico dos testiculos não mostra indicios de lesão; as vesiculas seminaes nas experiencias de parabiose de castrado com normal enxertado com ovario, apresentam um desenvolvimento até maior do que no caso da parabiose de castrado com macho normal não enxertado; ha forte estimulo ao desenvolvimento da musculatura lisa e mesmo do tecido conjunctivo, facto devido, não somente ao estimulo da gonada masculina provocado pelos H. G. E., mas provavelmente á acção addicionada da estrina sobre os tecidos muscular e conjunctivo.

De qualquer modo, as nossas experiencias demonstram que, havendo hormonios gonado-estimulantes em dose sufficiente, não ha nenhum indicio apparente de antagonismo entre o ovario e o testiculo. Mais ainda; o que vemos é um reforço de certos efeitos sobre a genitalia masculina, no sentido de um agonismo entre os hormonios gonadaes.

ABSTRACT

The question of the coexistence of an ovary and a testicle in the same soma is introduced in the course of experiments of parabiosis. If the activity of the gonads is limited by the concurrence to the consumption of hypophyseal gonad-stimulating hormones, in the case of parabiosis of a castrated animal with a normal one grafted with an ovary, the latter will receive the excess of the G. S. H. existing in his castrated partner, in such a quantity as to be able to maintain the stimulation in the two glands.

Ten experiments of parabiological union between castrated males and normal ones grafted with ovaries were effected in such conditions, and necropsies took place from two to sixteen months after their union. A microscopical examination showed that there were no histological alterations in the testicles of the normal males grafted with ovaries, or in the accessory genitalia, and that the transplanted ovaries were well vitalized.

From the results thus obtained it follows that the sexual pseudo-antagonism can be explained, as Moore assumes, as a question of concurrence to the use of the G. S. H. present in the blood stream. Save for this, there would not be antagonism but synergy of sexual hormones. The histological examination of the testicles does not disclose any signs of lesions, and the seminal vesicles of the normal males grafted with ovaries and in parabiological union with castrated males show an even greater growth than in a case of parabiosis of a castrated animal with an ungrafted normal one if compared with the materials given in the publications of this laboratory. There is an intense stimulation in the development of the smooth muscle and even of the connective tissue,

a fact due not only to the stimulation given to the masculine gonad by the G. S. H., but probably also to the additional action of the œstrin on the muscular tissue.

The present experiments demonstrate that when G. S. H. are present in a sufficient quantity, there exists no sign of an apparent antagonism between testicle and ovary. What is seen is a strengthening of certain effects on the masculine genitalia, in the sense of an agonism between the heterosexual hormones.

BIBLIOGRAPHIA GERAL

- Cramer, W. & Horning, E.* — Lancet. CCXXX:1056.1936.
Freud, J., de Jongh, S. & Laqueur, E. — Nederl. Tijdsch. Geneesk: 1109.1933.
Houssay, B., Giusti, L. & Gonzales, J. Lascano — C. r. Soc. Biol. CVII:1203.1931.
Kallas, H. — Endokrinologie VI:188.1930.
Martins, Th. — C. r. Soc. Biol. CXXIII:699.1936 et CXXIII:702.1936.
Mello, R. F. de — C. r. Soc. Biol. CXXIII:213.1936.
Moore, C. R. — Jour. Exper. Zoöl. XXVIII:137.1919; Science LII:179.1920; Proc. 2nd Internat. Congress for Sex Research (London). 293.1930.
Moore, C. R. & Price, D. — Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. XXVIII:38.1930; Am. J. Anat. L:13.1932.
McEwen, C., Selye, H. & Collip, J. — Lancet CCXXX:775.1936.
Overholser, M. D. & Nelson, W. O. — Anat. Rec. LXII:247.1935.
Pfeiffer, C. A. — Anat. Rec. LXV:213.1936.
Sand, K. — Pflüger's Arch. CLXXIII:1.1918.
Smelser, G. K. — Physiol. Zoöl. VI:396.1933.
Steinach, E. — Pflüger's Arch. CXLIV:71.1912; Zbl. Physiol. XXVII:717.1913.
Steinach, E. & Kun, H. — Biol. Generalis II:815.1926; Pflüger's Arch. CCXXVII:266.1931.
Zondek, B. — Lancet. CCXXX:776.1936.

(Trabalho do serviço de Endocrinologia da Secção de Physiopathologia experimental do Instituto Butantan, recebido em dezembro de 1936. Dado á publicidade em maio de 1937).

LEGENDA DAS PHOTOGRAPHIAS

As microphotographias I, 2, 3 e 5 são do macho normal enxertado do par B; foram obtidas depois de 90 dias apoz o enxerto de ovario. As microphotographias 4 e 6 pertencem a um rato com o peso de 210 grs., testemunha solitaria.

- 1) Microphotographia x 17. Córte do ovario enxertado no rim esquerdo do macho normal em parabiose com castrado.
- 2) Microphotographia x 180. Córte do testiculo do mesmo animal.
- 3) Microphotographia x 10. Córte da vesicula seminal do mesmo animal.

- 4) Microphotographia x 10. Córte de vesicula seminal de um rato normal, testemunha solitaria.
- 5) Microphotographia x 17. Córte da extremidade da vesicula seminal do rato com enxerto.
- 6) Microphotographia x 17. Córte da extremidade da vesicula seminal de um rato normal, testemunha solitaria.
- 7) Par K. Neste par, a experiencia foi feita como as anteriores.
Devem-se notar a duração da parabiose e o funcionamento do ovario enxertado, 16 meses de vida parabiotica.
 - 1) — Vesiculas seminaes e prostata de um rato normal, testemunha solitaria.
 - 2) — Vesiculas seminaes e prostata de um rato normal enxertado com ovario e em parabiose durante 16 meses com um macho castrado Hypertrophia da genitalia accessoria.



Fig. 4

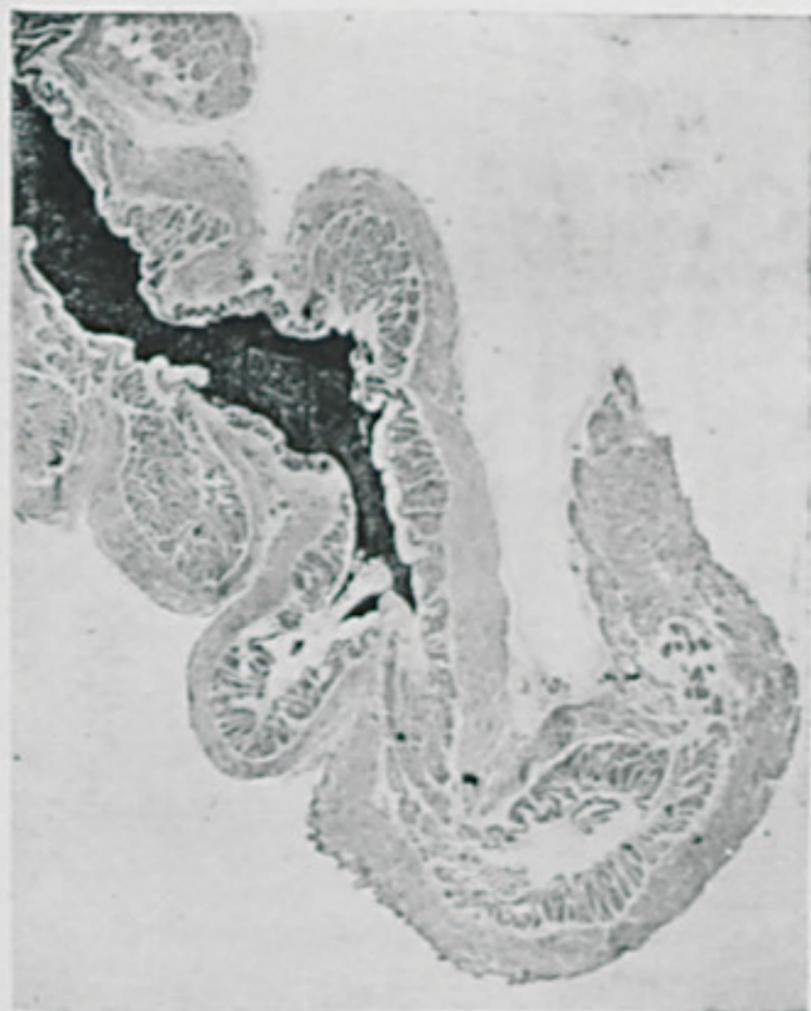


Fig. 5

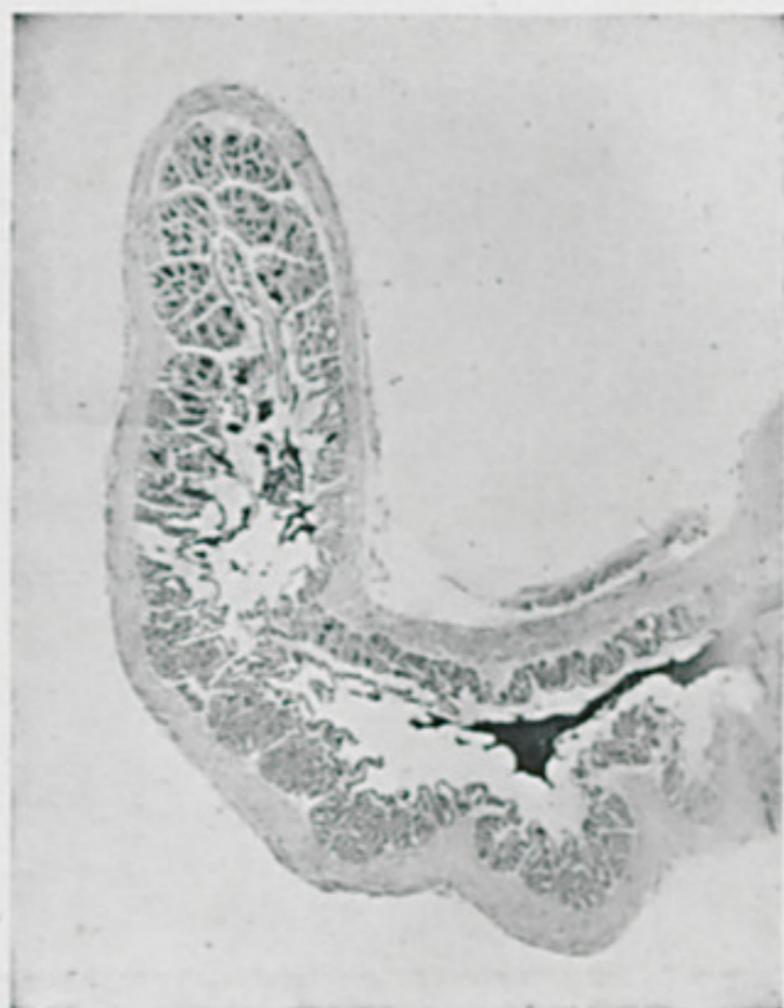


Fig. 6

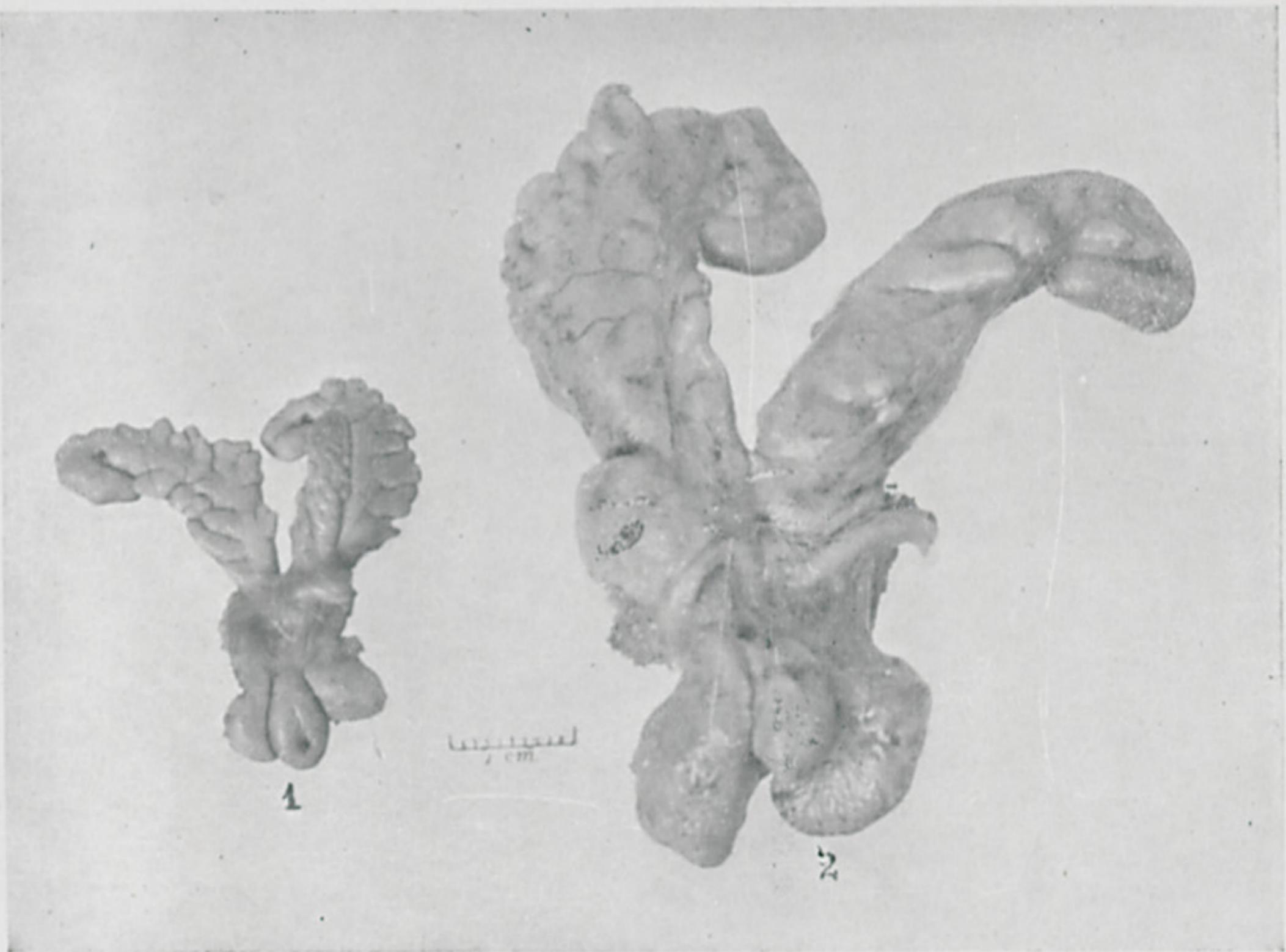


Fig. 7