

avec 10 mg pour chacun des 3 pigeons traités, les engluviés ont pesés 3745 mg, ce qui correspond à 34 u.i.

A cause de la variation des résultats: 2.7, 1.8 et 3.4 u.i. par mg, et pour le plus grand soin dans l'interprétation quantitative des réponses, nous avons traités 5 nouveaux groupes de pigeons avec des doses croissantes de 2, 4, 6, 8 et 10 mg de la même préparation. On peut voir dans le Tableau I les résultats obtenus. L'activité moyenne de l'*extrait initial* comme dans les cas précédents est de 2.6 u.i. par mg.

TABLEAU I

Groupe	Nombre de pigeons	Dose (mg)	Poids moyen à l'autopsie (g)	Poids moyen des engluviés (mg/300 g)	Poids moyen des engluviés après fixation au Bouin (mg/300 g)	u.i. par mg
A	3	2	277	1244	991	2.5
B	4	4	298	1970	1445	2.5
C	4	6	292	2300	1933	2.3
D	4	8	290	2954	2634	3.0
E	3	10	285	2988	2571	2.5

c) *Hypophyses d'hommes*: En deux séries de déterminations, employant la dose totale de 20 mg de la poudre du lobe antérieur pour chacun des 4 pigeons nous avons obtenu 2326 et 2016 mg pour le poids moyen des bourses latérales. Ces valeurs se rapportent respectivement à 14 et 12 u.i., moyenne de 0.65 u.i. de prolactine par mg.

d) *Hypophyses de femmes*: Les essais ont été faits au même temps que les précédents. Chaque fois nous avons employé la même dose de poudre et le même nombre de pigeons. Le poids des engluviés ont été de 3204 et 3028 mg, valeurs qui se rapportent à 25 et 24 u.i. de prolactine, la moyenne de 1.2 u.i. par mg.

Quoique les résultats décrits soient très intéressants puisqu'ils accusent une plus grande concentration hormonale chez l'hypophyses des femmes, nous nous sommes décidés à des nouvelles constatations en employant un plus grand nombre de pigeons et en nous astreignant à la méthode statistique quant à l'analyse des résultats obtenus. Dans le Tableau II nous présentons ces résultats. On y remarquera que la moyenne des poids des engluviés est plus élevée dans le groupe de pigeons traités par l'extrait d'hypophyses féminines; nonobstant, cette différence est plus basse que celle enregistrée dans les essais préliminaires. L'application de la formule $m'-m'' / \sqrt{E_1^2 + E_2^2}$ mise en discussion par

Burn (9), révèle que cette différence peut à peine dépendre de la variation individuelle aux réponses à l'hormone.

TABLEAU II

Pigeon No.	Poids à l'autopsie (g)	Préparation	Dose (mg)	Poids des engluviés (mg/300 g)	U. i. par mg (*)
1	298	Hypophyse ♂	20	1791	0.25
2	295	"	"	1093	
3	272	"	"	1781	
4	325	"	"	1306	
5	270	"	"	1350	
6	280	"	"	1451	
7	322	"	"	1309	
Moyenne	295 ± 13.5			1441 ± 162	
1	251	Hypophyse ♀	20	1536	0.40
2	314	"	"	1734	
3	295	"	"	1688	
4	335	"	"	1478	
5	332	"	"	1889	
6	280	"	"	1296	
7	243	"	"	1438	
8	304	"	"	1579	
Moyenne	294 ± 21.6			1580 ± 118	

(*) L'activité est de beaucoup plus basse que celle qui a été obtenue aux essais préliminaires. La cause peut être due à une extraction moins complète ou à la réduction de l'activité par le temps de conservation.

Les seules données dont nous disposons pour les comparer avec les résultats décrits antérieurement sont celles de Chance, Rowlands et Young (6). En supposant qu'ils aient employé une égale quantité d'hypophyses masculines et féminines, le contenu trouvé de 0.59 u.i. par mg s'éloigne un peu des valeurs de notre dernier essai de 0.25 u.i. par mg pour les hypophyses masculines et 0.40 u.i. par mg pour les hypophyses féminines. Une comparaison plus exacte pourra être faite avec l'activité de l'*extrait initial* vu que ces auteurs ont aussi essayé une préparation similaire à la notre, obtenue par la méthode de Bates et Riddle. Chance, Rowlands et Young donnent la teneur de 22 milles unités internationales pour 100 g avec une préparation représentant 14.5% de poudre initiale. Avec 5300 mg de poudre d'hypophyse totale nous avons obtenu 690

mg (13%) d'un *extrait initial* dosant 2.6 u.i. par mg ce qui correspond à peu près à 34 milles unités pour 100 g d'hypophyses dessechées.

On comprendra que les données citées plus haut n'ont qu'une valeur relative. Il n'a pas été possible, par exemple, de sélectionner le matériel selon l'âge et la "*causa mortis*" des donneurs, encore en trop petit nombre. On ne peut pas naturellement conclure qu'il n'existe pas une différence dans la teneur en prolactine de l'hypophyse humaine selon les conditions physiologiques. Chez la femme, comme il arrive chez d'autres espèces, la concentration hormonale doit varier, par exemple, à l'occasion de la grossesse et de la lactation. Ainsi Ehrhardt et Voller (10) ont étudié la concentration de la prolactine dans le sang et l'urine des femmes pendant le cycle menstruel et ont vérifié qu'elle est plus forte dans les périodes de l'ovulation et de la menstruation.

L'existence de la prolactine dans les hypophyses masculines n'a rien d'extraordinaire puisque l'hormone n'exerce pas seulement une action lactogénique dans l'organisme. Riddle (11) a déjà noté que le nom de l'hormone a été improprement choisi, à cause des actions métaboliques générales qui sont indépendantes du phénomène de la lactation.

RÉSUMÉ

De l'essai comparatif sur des pigeons, de la teneur en prolactine des hypophyses humaines, il a pu être déterminé dans les conditions expérimentales décrites, que la concentration de l'hormone dans l'hypophyse féminine est plus grande que dans les hypophyses masculines. Au point de vue statistique, cependant, cette différence ne peut pas être considérée comme significative.

La poudre du lobe antérieur des hypophyses des cadavres humains d'adultes possède une activité lactogénique correspondante au moins à 0.32 u.i. par mg. Un *extrait initial* obtenu selon la méthode de Bates et Riddle a montré l'activité se rapportant à 2.6 u.i. par mg.

Ces données ont naturellement une valeur relative puisque la teneur en prolactine de l'hypophyse humaine doit souffrir des variations notamment dans les différentes conditions physiologiques de la femme.

Nous remercions Mr. le Prof. Paulo Tibiriçá, de la Faculté de Médecine, le matériel humain mis à notre disposition et Mr. le Prof. Walter Leser l'analyse statistique des résultats obtenus.

RESUMO

Do ensaio comparativo, em pombos, do teor em prolactina de hipófises humanas, pudemos determinar, nas condições experimentais descritas, que a con-

centração do hormônio na hipófise feminina é maior do que na hipófise masculina. Esta diferença, entretanto, analisada estatisticamente, não se mostrou significativa.

O pó de lobo anterior de hipófises de cadáveres humanos adultos possui atividade lactogênica correspondente a pelo menos 0.32 u. i. por mg. Um *extrato inicial*, obtido segundo o método de Bates e Riddle, mostrou atividade equivalente a 2.6 u.i. por mg. Estes valores, entretanto, são relativos, pois o teor em prolactina da hipófise humana deve sofrer variações, principalmente nas diversas condições fisiológicas da mulher.

BIBLIOGRAPHIE

1. Riddle, O. & Bates, R. W. — The preparation, assay and actions of lactogenic hormone — Sex and Int. Secretions. Baltimore, 1939. 2nd ed. cap. XX:1088.
2. Riddle, O. — Endocrine aspects of the physiology of reproduction — Annual Review of Physiology 3:573.1941 cf. p. 595.
3. Lyons, W. R. & Page, E. — Detection of mammotropin in the urine of lactating women — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 32:1049.1935.
4. Lyons, W. R. — The hormonal basis for "witch's milk" — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 37:207.1937.
5. Morató Manaro, J.; Albrieux, A. & Fraenkel, L. — Prolactin en la hipófisis del recién nacido — Rev. Ginec. Obst. S. Paulo 3:269.1939.
6. Chance, M. R. A.; Rowlands, I. W. & Young, F. G. — Species variation in thyrotrophic, gonadotrophic and prolactin activities of the anterior hypophyseal tissue — J. Endocrinology 1(3):239.1939.
7. Bates, R. W. & Riddle O. — The preparation of Prolactin — J. Pharmacology a. Exp. Therap. 55:365.1935.
8. Valle, J. R. — Padronisation biologique de la prolactine — Mem Inst. Butantan 15:9.1941.
9. Burn, J. H. — Biological standardization. Oxford Press. London, 1937.
10. Ehrhardt, K. & Voller, H. F. — Untersuchungen über das Laktationshormon des Hypophysenvorderlappens — Endokrinologie 22:19.1939.
11. Riddle, O. — Lactogenic and mammogenic hormones — J. Amer. Med. Assn. 115(26):2276.1940.

(Trabalho da Seção de Endocrinologia do Instituto Butantan
Entregue para publicação em 12-10-42 e dado à publicidade em fevereiro de 1943).

EFEITOS DO TRATAMENTO PROLONGADO DE CADELAS COM O PROPIONATO DE TESTOSTERONA

POR

THALES MARTINS; JOSÉ R. VALLE & ANANIAS PORTO

Há tempos vínhamos estudando na Seção de Endocrinologia do Instituto Butantan o fenômeno da micção em cães, observando para isto animais dos dois sexos: inteiros, castrados e tratados com propionato de testosterona. É sabido que nos cães há um verdadeiro "dimorfismo" funcional quanto á postura no momento da emissão da urina; os machos ao atingirem a puberdade começam a urinar de maneira "sui generis", levantando uma das patas trazeiras. A influência hormonal não ficou, porém, manifesta: os castrados continuavam a urinar como os normais, e as fêmeas, apesar do tratamento prolongado com a substância androgênica, a exhibir o mesmo comportamento feminino no ato da micção. Em experiências, em curso, iniciamos o tratamento de animais de idade mais tenra, para eliminar a possível precocidade da diferenciação. Todavia, o material desta série foi aproveitado para um estudo dos efeitos morfológicos do propionato de testosterona nas cadelas, e que aqui vão resumidos.

MATERIAL E RESULTADOS

Empregamos 5 cadelas: uma contrôle e quatro tratadas, das quais duas inteiras, mãe e filha, e duas castradas.

Cadelas No. 1 e No. 2: Nascidas em 10 de junho de 1939, da mesma ninhada tipo Fox. A de No. 1 serviu de contrôle e a de No. 2 foi tratada com propionato de testosterona (*), 5 a 10 mg semanalmente em injeções subcutâneas e intramusculares, durante o período de 16 de agosto de 1939 a 20 de fe-

(*) Empregamos o *Testoviron* da Casa Schering e agradecemos aqui as amostras gentilmente cedidas.

vereiro de 1940. Após a segunda injeção a vulva da tratada já se apresentava mais volumosa e o clitóris bem maior e mais rubro do que na contróle. No fim do tratamento o órgão tinha o aspecto peniforme da fotografia. Vêr na Fig. 1 as fotografias A e B, que, aliás, já foram publicadas, com os nossos resultados, na tese do Dr. Delascio (1). A curva ponderal vem registada no Gráfico anexo (Fig. 2). É provável que o hormônio masculino tenha influído no ritmo de crescimento da injetada, questão que já tem sido discutida para outras espécies, por exemplo o rato (2). Um mês depois de terminado o tratamento houve cio e fecundação, e, em maio de 1940, parto normal de 5 filhotes: 3 machos e 2 fêmeas.

Cadela No. 3: Filha da anterior No. 2. No período de 27 de setembro de 1940 a 5 de fevereiro de 1941, recebeu 20 injeções num total de 100 mg de propionato de testosterona. O peso corporal aumentou de 4.7 a 8.0 kg no final do tratamento. Em 29 de outubro de 1941, o clitóris já estava bem crescido e a vulva túrgida com secreção abundante. Embora decorridos quasi dois anos de terminado o tratamento, o clitóris ainda se mantém desenvolvido e penisoide. Em coelhas, no entanto, Hu e Frazier (33) observaram a regressão do órgão uma vez cessadas as injeções.

Cadela No. 4: Adulta de 7.0 kg, castrada em 9 de setembro de 1942. De 27 de setembro a 30 de outubro do mesmo ano recebeu 50 mg de propionato de testosterona, repartidos em 8 injeções subcutâneas. Já na segunda injeção a vulva se apresentava edemaciada e o clitóris congesto. No dia da castração havia corpos amarelos nos ovários e o endométrio estava em condições progesteracionais (Fig. 3). Novo corte do útero no final do tratamento mostrou atrofia do órgão com reduzido número de glândulas endometriais. Embora se saiba das propriedades progesteracionais da testosterona (4), não houve efeito neste caso. O tempo decorrido entre a castração e o início de tratamento pôde ter prejudicado a observação, mas também Hartman (5), em macacas, não obteve endométrio progesteracional, mesmo depois do emprego de grandes doses de testosterona.

Cadela No. 5: Infantil de 2.6 kg, foi castrada e tratada como a anterior, durante o mesmo período de tempo. Findo o tratamento o clitóris estava penisoide, comparativamente mais crescido do que o da de No. 4.

Em resumo, o desenvolvimento penisoide do clitóris de cadelas tratadas com testosterona se obtem tanto nas fêmeas adultas quanto nas infantis, inteiras ou castradas. Numa cadela inteira o órgão não regrediu mesmo depois de 20 meses de terminadas as injeções.

Não foram observadas modificações do comportamento feminino no ato da micção e nem consequências, num animal inteiro, quanto às funções reprodutor-