

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS HUMANAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ANTROPOLOGIA SOCIAL

Camila Silveira Cavalheiro

"Só aumenta a musculatura, 'desfeminiza' e cria pelo": Riscos, eficácias e efeitos colaterais no uso da gestrinona (1966-2023)

PORTO ALEGRE

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS HUMANAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ANTROPOLOGIA SOCIAL

Camila Silveira Cavalheiro

"Só aumenta a musculatura, 'desfeminiza' e cria pelo": Riscos, eficácias e efeitos colaterais no uso da gestrinona (1966-2023)

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Antropologia Social da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Antropologia Social.

Orientadora: Profa. Dra. Fabiola Rohden

PORTO ALEGRE

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Cavalheiro, Camila Silveira

"Só aumenta a musculatura, 'desfeminiza' e cria pelo": Riscos, eficácias e efeitos colaterais no uso da gestrinona (1966-2023) / Camila Silveira Cavalheiro. -- 2024.

224 f.

Orientadora: Fabiola Rohden.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Programa de Pós-Graduação em Antropologia Social, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. gestrinona. 2. hormônios. 3. antropologia dos medicamentos. 4. gênero e sexualidade. I. Rohden, Fabiola, orient. II. Título.

Camila Silveira Cavalheiro

"Só aumenta a musculatura, 'desfeminiza' e cria pelo": Riscos, eficácias e efeitos colaterais no uso da gestrinona (1966-2023)

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Antropologia Social da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para obtenção do título de Mestre em Antropologia Social.

Orientadora: Profa. Dra. Fabíola Rohden

Porto Alegre, 20 de fevereiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dra. Cláudia Fonseca (PPGAS/UFRGS)

Prof. Dra. Marina Nucci (IMS/UERJ)

Prof. Dra. Rafaela Zorzanelli (IMS/UERJ)

Prof. Dra. Fabíola Rohden (PPGAS/UFRGS) - Orientadora

AGRADECIMENTOS

A ciência é sempre produzida a muitas mãos. Agradeço àqueles/as que possibilitaram a realização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Antropologia Social (PPGAS) e ao Instituto de Filosofia e Ciências Humanas (IFCH) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Aos docentes que atravessaram minha trajetória, pela formação. Aos técnicos administrativos, por tornarem nossas atividades possíveis. Aos colegas discentes, pela companhia, trocas e incentivo. Seguimos em defesa da educação pública, gratuita e de qualidade.

Ao grupo de pesquisa Ciências na Vida (PPGAS/UFRGS), que me acolhe desde a graduação. Em especial Amanda Sanguiné, Arthur Maccdonal, Cristiane Miglioranza, Cláudia Bueno, Cláudia Fonseca, Eduardo Zanella, Emília Braz, Fabíola Rohden, Isadora Costa, Larissa Costa, Lucas Besen, Marcos Carvalho, Marcelle Schmitt, Sarah Leipelt, Tifani Isabel e Vitor Richter - pelas contribuições, leituras e *insights*.

À minha orientadora, Fabíola Rohden, pelo zelo, carinho e dedicação empenhados não só nesta dissertação, mas em todas as minhas produções ao longo dos últimos seis anos. É sempre um prazer trabalhar com quem nos faz tão bem. Agradeço pelo bom humor, paciência e pulso firme, características que muito moldaram quem sou (ou quero ser).

Às professoras Cláudia Fonseca, Marina Nucci e Rafaela Zorzanelli, por gentilmente aceitarem o convite de participar desta banca. Sou grata por suas inestimáveis contribuições.

Às pesquisadoras presentes na 35ª Reunião de Antropologia do Mercosul e na IX Reunião de Antropologia da Ciência e da Tecnologia, pelo diálogo e abertura ao debate. Agradeço em especial à Daniela Manica, por compartilhar suas percepções, tão valiosas para o campo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida durante todo o mestrado.

Aos/às meus/minhas interlocutores/as, pelas contribuições e provocações inusitadas.

À minha família. Aos meus pais - Glória, Valdori e Sandro - e irmãos - Ana Paula, Bruno, Érik e Julio - pelo apoio incondicional. Por compreenderem a necessidade da distância e as visitas de final de semana cada vez mais espaçadas. Vocês tornam tudo possível. Ao meu companheiro, Leonardo, pelo carinho e cuidado, mesmo em tempos tão desafiadores. Você é minha maior inspiração. Se não por mim, por nós. À Cláudia (*in memoriam*), Thaís e Luiza, pelo exemplo de tenacidade.

Às minhas queridas amigas e colegas de turma, pela amizade e parceria ao longo do mestrado. A rotina exaustiva sempre ficou mais leve ao lado de vocês. À Emília Braz, pelas horas de estudo e escrita compartilhadas, pelo incentivo mútuo e troca infindável de áudios e reflexões. À Victoria Perfeito, pelas leituras sempre gentis e atentas, pela companhia em muitas sextas-feiras chorosas. À Camila Oliveira, pelas refeições compartilhadas com amor e pelas palavras de conforto. À Gabriela Propp, minha fiel dupla, pelas crises compartilhadas e pelo bom humor, mesmo nos momentos mais difíceis. À Larissa Costa e Lucas Besen, pelo acolhimento, conselhos, inspiração e auxílio. Espero um dia acreditar em mim como vocês o fazem. À Bruno Moraes, Ana Carolina Castro, Franco Soares, Isadora Siqueira, Leonardo Giasson, Raquel Correa e Vitória Busato, por compreenderem meu sumiço e pelos pequenos momentos de escape.

Às amigadas do projeto de extensão Bugre Lucena (ESEFID/UFRGS), em especial André Albuquerque, Amanda Olochove, Augusto Oliveira, Ariel Lima, Eduardo Wolf, Fernanda Silveira, Gaspar Guatimozin, Giovanna Marques, Jonas Camargo, Julia Machado, Louyse Brito, Lucas Müller, Maria Ludwig, Thiago Wiedemann, Verônica Tarragô e Yohann Nectoux. Afirmo com tranquilidade que esta dissertação não seria a mesma sem nossas aulas de jiu-jitsu, já que todos os capítulos foram rascunhados na saída do tatame. Agradeço aos mestres Luis Gustavo Schroeder, Mauro Lucas, Maximo Domingues e Renan Guedes, que muito me ensinaram sobre paciência e perseverança.

Agradeço, por fim, às substâncias que tornaram esse trabalho possível: aos corticóides budesonida e prednisolona, que mitigaram intermináveis crises de asma; aos antibióticos amoxicilina e clavulanato de potássio, que trataram uma sinusite de repetição que me impediu de estudar por semanas; aos anti-histamínicos loratadina, histamina e cloridrato de fexofenadina, que promoveram breves alívios na rinite crônica; ao anti-inflamatório metamizol, por proporcionar relaxamento muscular após longas sessões de escrita; e à cafeína, que foi minha fiel companheira em dias agitados e noites mal-dormidas.

RESUMO

Aumento da massa magra, diminuição do percentual de gordura e do inchaço, suspensão da menstruação e melhora do aspecto da pele e cabelos: estas são as promessas no “chip da beleza”, implante hormonal que ganhou notoriedade entre mulheres brasileiras. O hormônio responsável por estes efeitos é a gestrinona. Sintetizada na França pelo laboratório *Roussel-Uclaf* em 1966, a gestrinona foi uma das substâncias testadas como contraceptivo nas décadas de 1960 e 1970, até as pesquisas serem suspensas por conta dos efeitos colaterais observados. Foi comercializada como um medicamento para tratamento de endometriose entre os anos 1980 e 1990, mas caiu no desuso por conta dos seus efeitos potencialmente virilizantes. Pela mesma razão, foi banida dos esportes pela Agência Mundial Antidopagem (WADA) e pelo Comitê Olímpico Internacional (COI). No Brasil, seu uso é descrito como um problema de saúde pública. Em 2022, foi incluída pela ANVISA na lista C5, que sumariza as substâncias anabolizantes de venda e uso controlado. Inserida no encontro entre os campos da ciência e tecnologia, saúde, gênero e sexualidade, esta pesquisa visa reconstruir a vida social da gestrinona, atentando para aspectos sociais, políticos e econômicos imbricados no desenvolvimento e uso da molécula, que apontam para a (co)produção e reiteração de concepções específicas sobre corpo, saúde, adoecimento, “feminilidade” e “masculinidade”.

Palavras-chave: gestrinona; hormônios; antropologia dos medicamentos; gênero e sexualidade

ABSTRACT

Increased lean mass, decreased fat percentage and swelling, suspension of menstruation and improvement in the appearance of skin and hair: these are the promises of the “beauty chip”, a hormonal implant that has gained notoriety among Brazilian women. The hormone responsible for these effects is gestrinone. Synthesized in France by the Roussel-Uclaf laboratory in 1966, gestrinone was one of the substances tested as a contraceptive in the 1960s and 1970s, until research was suspended due to observed side effects. It was marketed as a medication to treat endometriosis between the 1980s and 1990s, but fell into disuse due to its potentially virilizing effects. For the same reason, it was banned from sports by the World Anti-Doping Agency (WADA) and the International Olympic Committee (IOC). In Brazil, its use is described as a public health issue. In 2022, it was included by ANVISA on the C5 list, which summarizes anabolic substances for sale and controlled use. Inserted where the fields of science and technology, health, gender and sexuality meet, this research aims to reconstruct the social life of gestrinone, paying attention to social, political and economic aspects intertwined in the development and use of the molecule, which point to the (co) production and reiteration of specific conceptions about the body, health, illness, “femininity” and “masculinity”.

Keywords: gestrinone; hormones; anthropology of pharmaceuticals; gender and sexuality

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição de número de publicações por ano (PubMed - “gestrinone”)	34
Figura 2 - Distribuição de número de publicações por ano (PubMed - “R 2323”)	35
Figura 3 - Distribuição de número de publicações por ano (PubMed - “endometriosis”)	35
Figura 4 – Moléculas de noretisterona (a) e noretinodrel (b)	51
Figura 5 – Peça publicitária do Hemostyl	55
Figura 6 - Ligantes e receptores da célula	59
Figura 7 – Linha do tempo I	70
Figura 8 - Sistematização das relações HHG-ciclo menstrual	72
Figura 9 - Sistematização - Aprimoramento da pílula.....	85
Figura 10 - Sistematização - novos dispositivos	92
Figura 11 - Escala de Ferriman-Gallwey modificada.....	97
Figura 12 – Linha do tempo II.....	104
Figura 13 – Útero afetado por focos de endometriose.....	105
Figura 14 – Fluxograma tratamento endometriose (FEBRASGO)	110
Figura 15 – Pirâmide de nível de evidências	113
Figura 16 – Tratamento de endometriose com gestrinona: Elsimar Coutinho	118
Figura 17 – Estrutura da molécula de danazol	130
Figura 18 - Linha do tempo III	147
Figura 19 - Riscos no uso de implantes	157
Figura 20 - Manifestação Abeso.....	168
Figura 21 - Aviso Elmeco.....	171
Figura 22 - Mapa do Transamérica.....	173
Figura 23 - Gestrinona.com entende posicionamento da SBEM como fake news.....	180

LISTA DE ABREVIATURAS

ABEMSS	Associação Brasileira de Estudos em Medicina e Saúde Sexual
ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
ACS	<i>American Chemical Society</i>
AFS	<i>American Fertility Society</i>
ALEG	<i>Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASRM	<i>American Society of Reproductive Medicine</i>
BALCO	<i>Bay Area Laboratory Cooperative</i>
CBEM	Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia
CEPARH	Centro de Pesquisa e Assistência em Reprodução Humana
CFM	Conselho Federal de Medicina
CID	Código Internacional de Doenças
CRM-SP	Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo
COI	Comitê Olímpico Internacional
CONFED	Conselho Federal de Educação Física
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DHT	Diidrotestosterona
DHEA	Deidroepiandrosterona
DHEAS	Sulfato de deidroepiandrosterona
DIUs	Dispositivos Intrauterinos
EAA	Esteróides Anabólico-Androgênicos
ECRs	Ensaio Clínico Randomizado
eCG	Gonadotrofina Coriônica Equina
ES	<i>Endocrine Society</i>
ESEFID	Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
FEBRASGO	Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia

FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FG	Escala de Ferriman-Gallwey
FIFA	Federação Internacional de Futebol Associado
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GnRH	Hormônios Liberadores de Gonadotrofinas
GPCON	Gerência de Produtos Controlados
hCG	Hormônio da Gonadotrofina Coriônica
HHG	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal
hGH	Hormônio do Crescimento Humano
ICCR	<i>International Committee for Contraception Research</i>
IFCH	Instituto de Filosofia e Ciências Humanas
ISH	<i>Institut de Sérothérapie Hématopoïétique</i>
IVRs	<i>Intravaginal Rings</i>
LARCS	Métodos Contraceptivos Reversíveis de Longa Duração
LH	Hormônio Luteinizante
MBE	Medicina Baseada em Evidências
OMS	Organização Mundial da Saúde
PMS	Gonadotrofina do Soro de Égua Gestante
PPGAS	Programa de Pós-Graduação em Antropologia Social
rASRM	<i>Revised American Society for Reproductive Medicine score</i>
RCE	Receita de Controle Especial
RCT	Ensaio Clínico Randomizado
SARSA	Laboratório Silva Araújo Roussel
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBE	Sociedade Brasileira de Endometriose e Cirurgia Minimamente Invasiva
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SBGG	Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia
SBMEE	Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte
SBU	Sociedade Brasileira de Urologia

Sisnad	Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas
TAR	Teoria Ator-Rede
THG	Tetrahydrogestrinona
TRH	Terapias de Reposição Hormonal
UCLA	Universidade da Califórnia
UCLAF	<i>Usines Chimiques des Laboratoires Français</i>
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFPR	Universidade Federal do Paraná
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
WADA	Agência Mundial Antidopagem

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código 001.

SUMÁRIO

PRÓLOGO	15
INTRODUÇÃO	17
Como pensar hormônios?	25
Agência e materialização: quadro teórico.....	29
Metodologia	32
Entre o êmico e o ético: algumas (in)definições	39
CAPÍTULO 1 - Prelúdio: da síntese às propriedades in vivo	45
1.1 Pesquisa com hormônios e o desenvolvimento dos contraceptivos.....	45
1.2 A gestrinona <i>in loco</i> : o laboratório	53
1.3 Da síntese aos testes in vivo.....	56
1.4 A “malha dos contextos”: experimentação e risco	62
CAPÍTULO 2 - Uma promessa: a gestrinona e o aprimoramento da pílula contraceptiva diária (1960-1970)	66
2.1 Hormônios: eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, ciclo menstrual e propriedades	71
2.2 Da pílula semanal aos implantes hormonais: a gestrinona como contraceptivo.....	73
2.2.1 Aprimorando a pílula	74
2.2.1.1 A pílula semanal	74
2.2.1.2 As pílulas de meio-de-ciclo	80
2.2.1.3 A pílula de emergência	81
2.2.2 Novos dispositivos e vias de administração	86
2.2.2.1 Os implantes.....	86
2.2.2.2 Os anéis vaginais	88
2.3 O encerramento das pesquisas: eficácia vs. efeitos colaterais	93
CAPÍTULO 3 - Fertilidade: gestrinona no tratamento de doenças estrogênio-dependentes (1980-2000)	101
3.1 Nem toda mulher com endometriose é infértil, mas muitas mulheres inférteis têm endometriose	105
3.1.1 Lesões: entre tipologias e diagnósticos	107
3.1.2 O tratamento de endometriose: manejando a dor crônica	109
3.1.3 “Preservar a função reprodutiva”: endometriose e infertilidade	112
3.2 Uma alternativa medicamentosa eficaz: gestrinona no tratamento de endometriose ...	115
3.2.1. Reinscrevendo a eficácia da gestrinona	116

3.2.1.1 Novos usos, antigas redes: Elsimar Coutinho	116
3.2.1.2 A rede se expande: do Brasil para o mundo	122
3.2.2 Uma corrida entre substâncias.....	129
3.2.2.1 Danazol.....	129
3.2.2.2 Agonistas de GnRH.....	135
3.3 Promovida a medicamento: a gestrinona e os efeitos colaterais androgênicos	139
CAPÍTULO 4 - Da tetrahydrogestrinona ao “chip da beleza”: <i>doping</i> e aprimoramento (2000-2020)	145
4.1 Gestrinona como anabolizante: doping e aprimoramento	148
4.1.1 Medicalização: do doping às drogas de “estilo de vida”.....	153
4.2 “Este é um problema nosso”: o uso de gestrinona no Brasil	156
4.2.1 “Não há controvérsia”: a conformação de um problema de saúde pública.....	159
4.2.1.1 Os implantes no CBEM.....	172
4.2.2 Marcos regulatórios e perspectivas futuras	175
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	184
E a antropologia?	189
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	194
FONTES.....	198
GLOSSÁRIO	208

PRÓLOGO

Nas primeiras semanas de aula da pós-graduação, durante o curso de teorias antropológicas, uma colega compartilhou uma série de acontecimentos que a levaram até uma entrada de campo absolutamente improvável. Na ocasião, ela descreveu sua incansável curiosidade da seguinte forma: “como maldita antropóloga que sou, não consigo me dar por satisfeita”. Fomos todos/as tomados/as por um riso sincero, repleto de reconhecimento. Como outros/as jovens pesquisadores/as, acho difícil de aceitar que, por mais que dedique horas de estudos a determinada temática, às vezes *não vou acessar* algumas informações ou simplesmente não vou compreendê-las.

Ao longo da minha aproximação com a gestrinona, foi especialmente desafiador organizar um imenso volume de dados e *não conseguir compreender o que eles significavam*. Como analisar um artigo sem ser capaz de identificar conceitos e seus significados? Foram necessários uns bons meses (e muitas reuniões de orientação) para que eu aceitasse o fato de que não precisava entender o mecanismo de funcionamento dos hormônios e a fisiologia do sistema endócrino para que essa pesquisa pudesse sair do papel. Assim, passei a dedicar meus esforços à análise do material, abrindo mão das vídeo-aulas de biologia e dos bancos de questões, que explicavam em minúcias o quebra-cabeças que eu estava tentando montar.

Com o passar dos meses, fui capaz de compreender, sim, alguns mecanismos. Me (re)apropriei de conhecimentos específicos das áreas de farmácia e química, lembrando meus meses de atuação como técnica em um laboratório de síntese e desenvolvimento de fármacos. Consegui desembaralhar a confusão que é o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e busquei descrever, de forma simples, o que esse conjunto de termos teóricos significam no campo biomédico. Neste processo, produzi um glossário. Inicialmente o glossário era uma ferramenta de uso próprio, para que eu pudesse retomar com mais facilidade os termos técnicos que embaralhavam minha compreensão do campo. Durante a escrita da dissertação, optei por incluí-lo no texto final. Os termos que podem ser consultados no glossário estão destacados em negrito, seguido de um asterisco (*) (**exemplo***). Quando considere necessário, estes também foram descritos ao longo do texto ou em notas de rodapé.

Parte das entradas foram redigidas através de descrições apresentadas em artigos científicos, livros-texto e documentos oficiais, como leis e normativas brasileiras. As referências completas estão descritas no fim do glossário. Outros foram reproduzidos com base nas explicações que interlocutores/as me apresentaram e, portanto, não estão referenciados. As substâncias citadas ao longo deste trabalho também compõem o glossário, com uma breve

descrição dos seus usos e uma imagem que representa a estrutura da molécula. Todas as imagens do glossário são de domínio público.

Busquei elaborar explicações curtas, não por ignorar a complexidade de alguns termos, mas para facilitar a consulta. Destaco que as descrições apresentadas (ao longo do texto e no glossário) muitas vezes estão em disputa dentro do próprio campo biomédico. As próprias fronteiras entre diferentes classificações - como droga e medicamento, efeito colateral e efeito adverso - são áreas cinzentas. Ao apresentar descrições, mesmo que embasada na literatura biomédica, não tenho a intenção de fixar ou atribuir significados, mas mediar o campo. Não viço, tampouco, reproduzir fatos ou incorporar as explicações biológicas, apenas facilitar a aproximação do/a leitor/a. Nesse sentido, os termos são descritos de acordo com o uso observado no contexto desta pesquisa.

Optei por incorporar o glossário neste trabalho por duas razões. A primeira é auxiliar o/a leitor/a. Talvez seja necessário consultar um mesmo termo diversas vezes, o que seria um pouco difícil em notas de rodapé explicativas. A segunda é resultado de um compromisso político, que também se traduziu na busca pela identificação de todos/as os/as autores/as dos artigos científicos que compõem as fontes desta pesquisa, comumente apresentados apenas pelo último sobrenome e pela inicial do primeiro nome. Em alguns casos, especialmente nos artigos científicos publicados nas décadas de 1960 e 1970, nem mesmo a filiação institucional é descrita. Infelizmente a identificação nem sempre foi possível e nessas situações mantive o nome dos/as autores/as conforme apresentado nas publicações. A fim de tornar o texto mais acessível, também optei por traduzir todos os trechos citados que foram publicados originalmente em inglês.

Diferente dos entraves que encontrei em campo, onde a dimensão do segredo (das pesquisas, das instituições, da indústria farmacêutica, das prescrições) era imperativa, acredito em uma ciência feminista e parcial. É neste sentido que gostaria, desde já, de reforçar meu compromisso - pessoal e profissional - com a defesa de uma produção científica crítica. Pretendo, portanto, desenvolver uma análise crítica da história de desenvolvimento, promoção, pesquisa e usos da gestrinona. Entendo que as tecnologias biomédicas de intervenção se encontram em um registro que constantemente tensiona e borra importantes fronteiras, como saúde e doença, aprimoramento e tratamento. Longe de advogar em favor de uma ou outra tecnologia, busco enriquecer o debate através de uma perspectiva sócio-antropológica.

INTRODUÇÃO

Em setembro de 2022 o complexo de eventos Transamérica Expo Center, localizado no bairro Santo Amaro, zona sul da capital paulista, foi sede do 35º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia (CBEM). Em 4 de setembro, embarquei no ônibus que realizava o traslado dos/as participantes, saído diretamente da porta de meu hotel. No curto trajeto, de cerca de 30 minutos, estava atenta às conversas e comentários das/dos demais, todas/os animadas/os para o longo dia que teríamos pela frente. A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), promotora do evento, havia providenciado estações de credenciamento em grande parte dos hotéis filiados, de maneira que já contávamos, naquela manhã, com a programação impressa. Ao longo da viagem observei as/os participantes, organizadas/os em pequenos grupos, comentando a programação do dia. Dentre as dezenas de atividades previstas, uma se destacava: a conferência sobre **implantes hormonais**^{*1} do Dr. Alexandre Hohl², ex-Presidente da SBEM.

Já no local do evento me dirigi até a sala três, onde a conferência *Implantes hormonais: do paraíso aos sete pecados capitais*, ocorreria logo mais. Com mais de quarenta minutos de antecedência, a sala, que contava com 1 200 lugares, estava parcialmente ocupada. Em curso, uma mesa-redonda sobre nódulos indeterminados na tireóide. Consegui um assento nas primeiras fileiras. Próximo das dezesseis horas as cadeiras restantes começaram a ser ocupadas e, quando me dei por conta, a lotação máxima já havia sido atingida, o que não impediu a entrada de mais participantes. Os espaços livres nos corredores de acesso e nas laterais da sala foram ocupados rapidamente por centenas de pessoas, que sentaram-se sobre o chão e, assim como eu, aguardaram. Diferente de outras palestras, mesas-redondas e painéis que acompanhei naquela semana, não era a única por ali com um gravador em mãos. Ao olhar para os lados, *notebooks*, *tablets* e celulares estavam com gravadores de som e vídeo acionados e direcionados para o palco. Com blocos de notas e canetas à mão, todas/os se preparavam. Por que aquele

¹ Quando faço referência aos “implantes hormonais”, trata-se exclusivamente dos implantes hormonais produzidos em *escala reduzida* (não industrial), em concentrações “personalizadas”. O *Implanon*®, implante contraceptivo comercializado no Brasil, não se enquadra nesta classificação. Ele possui certificação da ANVISA e conta com dados de segurança e eficácia bem estabelecidos.

² É médico endocrinologista titulado pela SBEM e foi presidente da referida sociedade entre os anos de 2015 e 2016. Atua como Professor Adjunto de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Membro da Abeso, da SBD, da Endocrine Society (ES), da Associação Brasileira de Estudos em Medicina e Saúde Sexual (ABEMSS) e da Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica (ALEG). Foi Presidente da SBEM entre 2015 e 2016.

painel era tão interessante? O que fazia, afinal de contas, uma antropóloga em um congresso de endocrinologia?

O percurso que me levou até o CBEM se iniciou anos antes, durante a minha graduação. Desde 2018, estive engajada em pesquisas de iniciação científica coordenadas pela profa. Fabíola Rohden³, minha orientadora. Dentre as temáticas que exploramos, destacam-se a dos **hormônios*** e das cirurgias plásticas, em contextos onde o uso de tecnologias ou substâncias têm como objetivo o aprimoramento de si. Ao longo dessa trajetória, voltamos nossa atenção para temas específicos, como cirurgias íntimas ou modulação hormonal⁴, realizando pesquisa em documentos e redes sociais como o *Facebook* e o *Instagram*.

Apesar das especificidades, busquei acompanhar o campo de forma ampla, atenta para discussões públicas sobre o desenvolvimento ou regulação de novas tecnologias, medicamentos e técnicas cirúrgicas voltadas para o aprimoramento. Foi neste encontro entre a antropologia da saúde, ciência e tecnologia, regulações técnicas, reportagens e publicações em redes sociais que entrei em contato com os implantes hormonais. A tecnologia é interessante por si só: um pequeno tubo de silicone, inserido sob a pele, capaz de difundir na corrente sanguínea diversos princípios ativos⁵. Isso parecia abrir um extenso horizonte de possibilidades, descartando uma série de outros objetos mediadores, como ampolas, seringas, comprimidos, adesivos, anéis, géis, pomadas, etc.

Lembro claramente do momento em que este interesse - um pouco obsessivo, cabe dizer - ganhou os primeiros contornos. Em uma pausa nos estudos, estava rolando distraidamente o *feed* do *Instagram* quando uma publicação chamou a minha atenção. Tratava-se de duas fotos, apresentadas lado a lado: uma imagem de “antes” e “depois”. Naquele momento estava pesquisando cirurgias plásticas e todos os dias fazia campo na rede social, acompanhando o trabalho de clínicas e cirurgiões plásticos. Ou seja, publicações como aquela eram comuns, eu as via todos os dias. Não se tratava, entretanto, de um tradicional “antes” e “depois”, que destacava grandes mudanças no corpo através de uma intervenção cirúrgica.

Na foto à esquerda, representativa do “antes”, a mulher *já possuía* um corpo magro e torneado, com curvas acentuadas, sem gordura localizada. No “depois”, ligeiras (mas marcadas)

³ Vinculadas aos projetos de produtividade CNPQ intitulados “Processos de subjetivação, transformações corporais e produções de gênero via a promoção e consumo de recursos biomédicos” (2016-2020) e “Novas formas de circulação de conhecimento e de acesso a tecnologias biomédicas: cenários contemporâneos para transformações corporais e subjetivas” (2020-2024).

⁴ Algumas das reflexões resultantes destas pesquisas podem ser consultadas em: Cavalheiro (2021a, 2022) e Rohden & Cavalheiro (2021) (cirurgias íntimas) e Cavalheiro (2021b) e Rohden & Cavalheiro (2023) (modulação hormonal).

⁵ Ver **princípio ativo***.

mudanças, que quase escapavam aos olhos. Músculos levemente mais definidos, com ganho de volume, abdômen “trincado”. A montagem seguinte emoldurava o rosto da mesma paciente. Na foto do “antes”, a pele e a raiz dos cabelos estavam visivelmente oleosas, com espinhas e bolsas sob os olhos. No “depois” a pele era lisa, sem marcas ou acne. A legenda da publicação apresentava o responsável pelas alterações: o “chip da beleza”. O consultório de ginecologia destacava que o “chip” era uma tecnologia *inovadora, personalizada* e voltada para o *bem-estar* da mulher moderna. No fim do texto, uma série de *hashtags*⁶ em destaque: “#gestrinona”, “#chipadas”, “#bem-estar”, “#belezaúmdireito”.

Fiquei absolutamente fascinada. Os implantes hormonais *manipulados* ou “*artesanais*”, de concentrações *personalizadas*, não eram exatamente uma novidade na literatura especializada. Algumas antropólogas já haviam discorrido sobre a tecnologia no contexto brasileiro, através de etnografias realizadas no laboratório de manipulação Elmeco, precursor na produção dos implantes no país (Manica, 2009; Sanabria, 2016; Manica & Nucci, 2017; Pimentel, 2018). Eu mesma já havia entrado em contato com usuárias dos implantes (manipulados e industriais), mas o “chip da beleza” parecia ser um objeto singular, que se distinguia. Ao se deslocar do domínio biomédico para o domínio público, os sentidos atrelados ao artefato pareciam se alterar. Ele se tornava capaz de *embelezar*, de cessar os incômodos do corpo no seu estado “natural”, associados ao feminino e atrelados às alterações hormonais e ao ciclo menstrual, como o inchaço, a dificuldade de perder peso e ganhar massa magra, a oleosidade da pele e cabelos, as flutuações da libido e do desejo sexual. Eram grandes promessas concentradas em um pequeno tubo de silicone.

Apesar dos implantes vendidos no mercado brasileiro conterem diversos princípios ativos em sua formulação, o “chip da beleza” parecia resultado da atuação de dois hormônios específicos: a **testosterona*** e a gestrinona. Aqui, cabem algumas considerações. Fisiologicamente, a testosterona é compreendida como o **hormônio sexual* masculino**. Seu uso voltado para aprimoramento corporal (estético, esportivo e sexual), através da substância direta ou seus derivados sintéticos, é recorrente. Do ponto de vista biomédico, a testosterona compõem **terapias de reposição hormonal (TRH)*** há décadas, bem estabelecida como protocolo de tratamento de diversas condições. Dada a relevância dos chamados *hormônios sexuais* na biomedicina, boa parte da produção sócio-antropológica sobre hormônios é dedicada

⁶ Nas mídias sociais, as *hashtags* atuam como uma ferramenta de identificação de temáticas comuns, ao mesmo tempo que possibilitam a criação de *hiperlinks*. Para criar ou utilizar uma *hashtag*, o/a usuário/a deve preceder determinado termo - como “gestrinona”, por exemplo - pelo símbolo cerquilha (“#”). Ao clicar na *hashtag* (#gestrinona), outros/as usuários/as podem acessar todas as publicações que também destacaram-na em seu texto.

a compreendê-los (Laqueur, 1990; Oudshoorn, 1994; Fausto-Sterling, 2000; Roberts, 2007; Sanabria, 2016; Rohden, 2008, 2018a, 2018b), em especial à testosterona (Hoberman, 2005; Rohden, 2011; Faro, 2016; Novaes, 2017; Faro & Russo, 2017; Preciado, 2018; Jordan-Young & Karkazis, 2019, Tramontano, 2023), seus análogos ditos *femininos*, **estrogênio*** e **progesterona*** (Watkins, 2007), e outros hormônios associados ao funcionamento do corpo da mulher, como a ocitocina (Rohden & Alzuguir, 2016; Nucci, Nakano & Teixeira, 2018).

Alguns meses se passaram sem que ocorressem grandes mudanças no cenário. Ocasionalmente, reportagens com atrizes, influenciadoras digitais e modelos citavam o “chip da beleza” como o segredo para um corpo esculpido. Em meados de 2018, iniciamos uma pesquisa sobre modulação hormonal. Minha entrada em campo foi realizada online, através de grupos de pacientes no *Facebook*. Mesmo que na mídia de grande circulação não houvesse furor em relação à tecnologia dos implantes, os grupos em que estava inserida estavam cada vez mais engajados com a temática. Publicações solicitando indicações de médicas/os **prescritores***⁷ eram diárias. Esse aumento na procura parece ter encontrado ressonância nos consultórios de endocrinologistas e ginecologistas. Nas redes sociais de médicas/os, questões sobre o “chip da beleza” começaram a pipocar nos comentários de vídeos e fotos. Como resposta a uma aparente demanda, diversos vídeos e textos discutindo a **segurança*** e **eficácia*** da tecnologia passaram a circular.

Em novembro de 2018, a Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) lançou uma nota (FEBRASGO, 2018a) se posicionando em relação ao uso do implante de gestrinona. Essa é a primeira de uma série de manifestações (FEBRASGO, 2018a, 2021a, 2021b; SBEM, 2021) de entidades de representação biomédicas, publicadas entre 2018 e 2021, contrárias ao uso de implantes hormonais. De maneira geral, as notas destacam a falta de dados de segurança e eficácia da tecnologia e das substâncias utilizadas, com destaque para a gestrinona. A partir das manifestações e suas reverberações, entre elas a restrição da compra e venda da gestrinona no Brasil realizada pela ANVISA (ANVISA, 2021, 2022a, 2022b), o foco parecia se deslocar do dispositivo em si (os implantes) para a substância (a gestrinona). Esse deslocamento me deixou curiosa. Que substância é essa, da qual nunca ouvira falar? Para que ela foi/é utilizada? Que propriedades ela possui? Como ela atua, a fim de gerar os efeitos citados pelas mulheres?

Busquei por “gestrinona” na barra de pesquisa e acessei os primeiros resultados. Em uma segunda-feira qualquer, iniciei o que pensei que seria apenas mais um interesse

⁷ Profissionais autorizados a prescrever medicamentos.

momentâneo, daqueles que nos pegam de surpresa e nos arrastam para uma dezena de abas abertas e hiper linkadas e logo deixam de ser importantes. Infelizmente - ou felizmente, tendo em vista que essa dissertação passou a existir dois anos depois - não encontrei exatamente as informações que estava buscando. Algumas notícias sobre implantes hormonais de gestrinona e sobre tratamento de **endometriose***, mas só. Persisti. Após alguns dias de trabalho, encontrei poucas informações: A gestrinona é uma substância derivada da **19 nor-testosterona***, também conhecida como nandrolona, e foi patenteada em 1966 pelo laboratório farmacêutico francês *Roussel-Uclaf*. No Brasil, foi comercializada como medicamento para tratamento de endometriose, retirado do mercado há mais de dez anos pelos laboratórios que o fabricavam. Era descrita como uma molécula que contava com propriedades **anti-estrogênicas***, **anti-progestênicas*** e **androgênicas***. E, obviamente, era utilizada para aprimoramento estético e esportivo, através dos implantes hormonais.

Frustrada, procurei minha orientadora. Não havia, naquele momento, razão para que eu me dedicasse a esta pesquisa. Não compreendi sequer o que essas propriedades significavam e suas implicações. Mas o concurso do mestrado iniciaria logo mais e senti que este tema - os implantes, ou mesmo a gestrinona - era uma das possibilidades a ser explorada no meu projeto. Fabíola sugeriu um levantamento da produção científica internacional, que talvez resultasse em mais dados. Através de uma pesquisa na base de dados *PubMed*, acessei os quase 300 artigos publicados sobre a temática. Ao longo desta pesquisa exploratória, percebi que havia algo de muito singular naquele conjunto de publicações. Explico:

Entre as décadas de 1960 e 1970, a gestrinona havia sido testada pelo laboratório *Roussel-Uclaf* e pelo *Population Council* como uma substância contraceptiva. No Brasil, os testes foram comandados por Elsimar Coutinho, figura controversa no campo da contracepção e médico responsável por fundar a Elmeco, laboratório já citado. Ao ler os pequenos resumos desse primeiro conjunto de artigos, algumas informações me surpreenderam. Assim como outras substâncias, a gestrinona foi adicionada aos primeiros implantes hormonais e **anéis vaginais***. Os comprimidos, que continham diferentes concentrações da substância (entre 2,5 e 400 mg), foram ingeridos oralmente ou inseridos na vagina.

Em um contexto de desenvolvimento de novas tecnologias contraceptivas e de “aprimoramento” da pílula diária (Oudshoorn, 1994; Watkins, 1998), a gestrinona já parecia prometer muito⁸. Gregory Pincus, um dos biólogos responsáveis pela criação da pílula,

⁸ A gestrinona também foi testada como um potencial contraceptivo masculino pelo próprio *Population Council* (Schearer *et. al.*, 1978). Entendo que uma análise desta produção consiste em um objeto de estudo à parte. Neste

desenhou e iniciou, em 1966, os testes clínicos promovidos pelo laboratório *Roussel-Uclaf* no Hiati. Ele apostava que a gestrinona possibilitaria o desenvolvimento da “pílula de fim de semana” (Sakiz & Azadian-Boulanger, 1971, p. 870), alterando a ingestão diária para um regime de maior aceitabilidade entre as mulheres. Mesmo após a sua morte, em 1967, os testes prosseguiram e se expandiram para outros países. Foram encerrados em 1978, após alta incidência de **efeitos colaterais*** androgênicos (**hirsutismo***⁹, acne, alterações na pele e cabelos e rouquidão na voz) e alterações na função do fígado.

Ao longo destes quase 20 anos, observou-se em algumas pacientes a redução do tecido endometrial¹⁰ e do tamanho dos seios. Estes foram interpretados como sinais de atividade anti-estrogênica. Em outras palavras, representavam a possibilidade de novas aplicações clínicas. Entre as décadas de 1980 e 2000, a literatura busca investigar a eficácia da gestrinona no tratamento de **doenças estrogênio-dependentes***, aquelas que dependem do estrogênio para se desenvolver, como a endometriose e os **miomas uterinos***. As duas condições podem gerar dor pélvica e sangramentos, mas neste conjunto de publicações aparecem diretamente relacionadas à infertilidade.

No início da década de 1980, o tratamento mais eficaz para as duas condições era cirúrgico e consistia na retirada total ou parcial dos ovários, trompas e do útero, o que compromete ou mesmo impede gestações naturais. Alternativas medicamentosas estavam sendo desenvolvidas para que a fertilidade das mulheres fosse mantida ou mesmo restaurada. Neste período foram desenvolvidos os primeiros ensaios clínicos randomizados - do inglês *randomized controlled trial (RCT)* - com a gestrinona, especificamente voltados para o tratamento de endometriose via oral. As concentrações diminuíram para 2,5 ou 5 mg, de duas a três vezes por semana, e se mostraram capazes de diminuir os focos da doença e a dor. Nesse período, a gestrinona foi comercializada em diversos países como um medicamento, e assim permaneceu no Brasil até meados de 2012. Caiu em desuso, mais uma vez, por conta dos efeitos androgênicos, observados com menor frequência em outras drogas.

No fim da década de 1990, os efeitos da gestrinona e de outros hormônios sintéticos eram conhecidos com mais clareza. Alguns países já haviam cessado o seu uso e a incluído em

sentido, quando faço referência ao eixo da contracepção, me refiro somente aos testes clínicos que visavam produzir contraceptivos femininos, em um contexto de aprimoramento da pílula oral combinada.

⁹ De acordo com a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde (2020), hirsutismo é “o aumento da quantidade de pelos no corpo da mulher em locais comuns ao homem” (s. p.). O principal sintoma da condição é “o surgimento de pelos em regiões não comuns às mulheres como queixo, buço, parte de baixo do abdômen, ao redor dos mamilos, entre as mamas, nádegas e na parte interna das coxas”. Suas causas seriam diversas, desde fatores genéticos até o uso de medicamentos e alterações menstruais.

¹⁰ Ver **endométri**o*.

listas de substâncias de controle especial e de **doping***. Mas legislar sobre as substâncias e suas aplicações não parece ser o suficiente para restringir os seus usos. Em 2003, um treinador buscou a US Anti-Doping Agency (USADA) e entregou uma seringa usada, supostamente contendo um novo tipo de hormônio anabolizante, nunca antes sintetizado. Tratava-se da tetrahydrogestrinona (THG), um derivado da gestrinona produzido e distribuído por uma empresa de suplementos nutricionais, especialmente desenvolvido para não ser identificado nos testes antidoping. O uso de hormônios e outras drogas não se limita, entretanto, aos atletas de elite. Entre as décadas de 2000 e 2020, o aprimoramento passa cada vez mais a fazer parte da vida das pessoas comuns, com a disseminação das chamadas drogas de “estilo de vida”, que visam aperfeiçoar a aparência do corpo ou mesmo performances específicas (Mamo & Fishman, 2001). É nesse contexto que o “chip da beleza” se insere.

Por conta de suas propriedades, a gestrinona é utilizada quase que exclusivamente por mulheres cisgênero. Não encontrei em campo relatos do uso seu por mulheres transgênero ou homens, sejam eles cisgênero ou transgênero. Nesse sentido, ao utilizar o termo “mulheres”, me refiro exclusivamente a mulheres cisgênero. Essa simplificação é um recurso mobilizado para tornar o texto mais fluido. Neste grupo, o que antes eram efeitos colaterais - os efeitos androgênicos - passam a ser o objetivo almejado através do uso do chip da beleza. Não se desejam os efeitos “masculinizantes” como rouquidão na voz e aumento de clitóris, mas os efeitos anabolizantes mais “leves”, alcançados com doses menores do hormônio, como ganho de massa muscular.

Ao finalizar a leitura dos resumos dessa extensa produção científica sobre a gestrinona, estava segura de algumas questões: a) de certa forma, haviam três momentos distintos em que os usos dados à molécula podiam ser agrupados; b) estes três usos (contracepção, fertilidade e aprimoramento) se relacionavam a dimensões temporais específicas (respectivamente, décadas de 1960-1970, 1980-1990 e 2000-2020); c) apesar desta classificação ser absolutamente provisória, estes três momentos poderiam atuar como eixos de análise, tendo em vista que; d) quando agrupados, pareciam expressar noções específicas sobre uma série de binômios muito caros à teoria antropológica de forma geral, como sexo/gênero, feminino/masculino, humano/não-humano, saúde/doença, sintético/natural, etc.

Foi através dessas observações que decidi dedicar meu mestrado à gestrinona. Os implantes hormonais por si só já eram interessantes, mas havia algo de especial na substância. A gestrinona parecia aglutinar uma série de expectativas em relação ao que *poderia fazer*. A própria literatura biomédica indica que ela possui um mecanismo de funcionamento *complexo* e parcialmente *desconhecido*, cujas propriedades variam de acordo com o contexto

endocrinológico em que está inserida. Definir o ponto de partida e mesmo o percurso de análise deste material não foi uma tarefa fácil. Era como se centenas de fios estivessem conectados e embaralhados, de maneira que não era possível visualizar claramente as conexões, mesmo que eu soubesse que elas estão ali.

Construir esse objeto significa adentrar em uma ampla rede permeada por diversos atores humanos e não-humanos, como laboratórios, agências de regulação, médicos/as, farmacêuticos, pacientes, enfermeiras/os, ampolas, comprimidos, anéis, géis, implantes, farmácias de manipulação, hospitais, clínicas, academias, animais, repórteres e jornalistas, rede sociais, indústrias farmacêuticas, etc. Como definir a gestrinona? Ela é um **medicamento*** ou uma **droga***? Como ela é produzida, comercializada e utilizada? Como dar conta dessa imensidão de dados? A rede se esgota, ou seguiremos expandindo-a?

Ao olhar para essa produção científica de forma mais ampla, o que parecia estar em cena desde meu interesse inicial era a aparente capacidade da biomedicina de fazer/recitar o gênero (Butler, 2018). Como os dispositivos de produção da diferença sexual se *atualizam* ao longo do tempo, em articulação com outros marcadores sociais da diferença, como raça/etnia e classe? Ao olhar para a questão desde os eixos de análise - contracepção, fertilidade e aprimoramento - pareciam se destacar diferentes maneiras pelas quais a diferença sexual *produz e é produzida a partir e no uso* da gestrinona. Nesse sentido, o efeito que desejo atingir é demonstrar como “hormônios” e “medicamentos” são construções *associadas com a prática*. É o de compreender como se cristalizam nestes objetos (as moléculas, implantes, anéis vaginais, comprimidos, etc.) concepções *específicas* sobre atributos ditos “masculinos” ou “femininos” através das complexas *intra-ações* que os (co)produzem (Barad, 2007).

Esta pesquisa visa, portanto, reconstruir a vida social (Manica, 2012) da gestrinona, desde os primeiros testes clínicos, promovidos pelo laboratório *Roussel-Uclaf*, até os seus usos contemporâneos, no polêmico “chip da beleza”. Não busco apenas historicizar um conjunto de acontecimentos, mas atentar para aspectos sociais, políticos e econômicos imbricados no desenvolvimento e uso da molécula, que apontam para a (co)produção e reiteração de concepções específicas sobre corpo, saúde, adoecimento, “feminilidade” e “masculinidade”. Ou mesmo investigar como a literatura científica sobre a gestrinona contribui na (co)produção da diferença sexual, a partir do imperativo do “corpo hormonal” (Rohden, 2008). Ao explorar os três diferentes momentos da vida social da molécula - contracepção, fertilidade e aprimoramento - viso contribuir teórica e metodologicamente com consolidadas teorias nos campos da antropologia dos medicamentos e dos estudos de ciência e tecnologia. Para além da

especificidade do objeto (a gestrinona), esta pesquisa se justifica por sua relevância social e teórica.

Esta *Introdução*, além de apresentar e discutir o tema e o problema de pesquisa, discorre sobre a construção e delimitação do objeto de pesquisa, o quadro teórico e a metodologia empregada. É também onde apresento algumas definições (mesmo que provisórias) relevantes para o campo. Iniciei a delimitação destes tópicos na ocasião de escrita do projeto de pesquisa, voltando-me para a própria literatura - tanto a antropológica quanto a biomédica. Retomo este percurso a seguir.

Como pensar hormônios?

Até dezembro de 2023, momento em que encerro a escrita desta dissertação, não existem produções sócio-antropológicas dedicadas à gestrinona. Há, entretanto, um consolidado conjunto de reflexões sobre hormônios (Laqueur, 1990; Oudshoorn, 1994; Fausto-Sterling, 2000; Hoberman, 2005; Roberts, 2007; Watkins, 2007; Sanabria, 2016; Faro, 2016; Rohden, 2008, 2011, 2018a, 2018b; Preciado, 2018; Jordan-Young & Karkazis, 2019). Estas produções discorrem, em maior ou menor medida, sobre o caráter complexo dos hormônios, uma característica que parece intrínseca à sua constituição. As próprias classificações de suas propriedades e mecanismos de ação são constantemente acompanhadas de “poréns”: “depende”, “o contexto pode trazer alterações”, “acredita-se”, “não está bem delimitado”.

Como argumenta Donna Haraway (1992), mesmo que não possamos representar os hormônios, não significa que estes sejam passivos ou não existam, do contrário: sua atividade é indicada através da sua capacidade de “escapar”, de não serem completamente capturados. Então, como construir um objeto que escorra e extravasa, que escape das demarcações? Ou, nas palavras de Fabíola Rohden (2018a):

Se assumimos que os objetos são assim tão complexos (ou se na prática devemos concebê-los sempre dessa forma porque temos a responsabilidade de os estar criando), qual seria nosso ponto de partida? Como podemos agir no sentido de ter em mente essa complexidade sem nos paralisarmos com a opacidade possivelmente provocada pelo medo e pela dificuldade de nos perdermos ora em relações de causalidade preestabelecidas, ora em espirais infinitas de multiplicidade e instabilidade? (Rohden, 2018a, p. 139)

Ao ler meu caderno de campo, é explícito como fiquei paralisada. Foram necessárias algumas reuniões de orientação e muitos cafés com colegas para dar prosseguimento à pesquisa.

Através do conselho de um querido amigo (obrigada, Lucas!), busquei refletir sobre os *efeitos* que gostaria de atingir ao fim desta empreitada. Tratava-se de demonstrar a complexidade da rede (Latour, 2012)? De explicitar como um mesmo hormônio poderia ser performado de maneiras distintas (Mol, 2002)? Pensar um objeto a partir dos fins pode gerar certo grau de estranhamento, mas este foi meu ponto de partida. O campo parecia exigir algum tipo de margem para que meu objeto pudesse emergir dentre o caos das conexões possíveis. Quais perspectivas teórico-metodológicas iriam me guiar neste processo?

Cabe dizer que cada um dos três eixos de análise que estou propondo são, individualmente, caminhos possíveis. A leitura dos resumos já havia indicado que a literatura biomédica era extensa. Isso sem levarmos em consideração a imensidão de textos, vídeos e imagens que estavam circulando nas redes sociais. Eram muitos dados e eu sabia dos riscos envolvidos em um projeto dessa magnitude, tendo em vista o curto tempo dedicado à dissertação. Apesar disso, não consegui optar por um ou outro.

A delimitação de meu objeto foi realizada, portanto, através de um duplo movimento. Por um lado, mergulhei na produção biomédica sobre a gestrinona, tentando compreender quais os seus enredamentos. Este conjunto de documentos passou a compor, posteriormente, as fontes que possibilitaram a elaboração desta pesquisa. Ao mesmo tempo, voltei-me para a literatura sócio-antropológica sobre hormônios, em busca de inspiração. Ao retomar antigos fichamentos e reler estas obras, com as quais já estava familiarizada¹¹, busquei atentar sobretudo para as maneiras pelas quais estas autoras, em sua maioria antropólogas feministas, conformaram este objeto (os hormônios). Dentre elas, destaco duas abordagens, que compreendem os hormônios: a) como mensageiros (Roberts, 2007); e b) como bons contadores de histórias (Jordan-Young & Karkazis, 2019).

Em *Messengers of Sex: Hormones, Biomedicine and Feminism* (2007), Celia Roberts se propõe a discutir o papel da biologia na produção de corpos sexualizados, repensando o diálogo entre biologia e teoria feminista, através das dicotomias aglutinadas no binômio natureza/cultura. A autora retoma os hormônios enquanto “mensageiros”, noção característica da endocrinologia do século XIX, que, a partir dos modelos de mensagem de telegrama

[...] entendia o mensageiro como uma entidade não-implicada que carrega uma mensagem estável de uma pré-existente e ativa entidade para outra. Esse modelo convencional descreve os hormônios sexuais (estrogênio, progesterona e testosterona) como transmissores do “sexo” dos genes (que programam um sexo predeterminado) para o corpo (que muda de acordo com o conteúdo da mensagem, produzindo assim diferença sexual corporal) (p. xiii, tradução minha).

¹¹ Entrei em contato com esta produção ao longo do curso de extensão *Hormonizando a diferença*, ofertado pelo grupo de pesquisa Ciências na Vida (PPGAS/UFRGS) entre novembro de 2020 e abril de 2021. Esta experiência marcou profundamente meus interesses de pesquisa.

Estes modelos sugeririam que os hormônios transmitem “o sexo” (algo definido e conhecido), entre duas entidades já existentes – “os genes” e “o corpo”. Em contrapartida aos chamados “modelos tradicionais”, a autora busca demonstrar que os hormônios participam ativamente das representações do biológico, do social e do sexo; ou seja, que a mensagem pode ser entendida como uma relação ou comunicação entre as entidades, ato que envolve o remetente e o receptor. O próprio conteúdo da mensagem, o “sexo”, não é predeterminado.

Segundo Roberts (2007), as descrições científicas dos mecanismos de ação dos hormônios os definem como “produtos químicos biologicamente ativos que são secretados no sangue pelas glândulas endócrinas em resposta a um sinal apropriado.” (p. 57, tradução minha), em um modelo autorregulado e fechado em si. Existiria, nesse contexto, três diferentes níveis da diferença corporal entre os sexos: a genética, a gonadal e a fenotípica/anatômica. Essa diferença seria pautada por meio das noções de ausência e presença (do cromossomo Y, de testosterona e do pênis). Neste modelo das descrições científicas, a feminilidade é oposta à masculinidade e, portanto, uma ameaça. Inspirada pelas contribuições de Donna Haraway, Roberts (2007) argumenta que os hormônios e substâncias químicas que agem como eles são, na verdade, disruptivos, pois “[...] violam todos os tipos de limites: entre as espécies [...], lugares [...], tempos [...] e sexos (os machos são desmasculinizados e feminizados, mulheres masculinizadas e defeminizadas). Os corpos humanos e de outros animais não são mais hermeticamente selados” (p. 191, tradução minha). Roberts (2007) sugere que, a partir dos hormônios, podemos pensar a relação entre natureza e cultura através de histórias situadas espaço-temporalmente, atentando para o apagamento das redes sócio-técnicas que transformam histórias (ficcionais) em fatos científicos.

Em um movimento que visa colocar as histórias sobre os hormônios em evidência, Rebecca Jordan-Young e Katrina Karkazis retomam a história “não autorizada” da testosterona em *Testosterone: an unauthorized biography* (2019). Na sua biografia “autorizada”, a testosterona (ou apenas “T”) é generificada e canaliza uma série de elementos de “masculinidade”: causa ousadia, coragem e confiança; e afeta diversas esferas, tais como a libido, a agressividade, o foco e a facilidade com certas áreas do conhecimento, como ciência e matemática. A fonte dessas características reside na autoridade social proveniente da ciência, que é escrita, produzida e narrada. As autoras argumentam que a T é uma ótima contadora de histórias. Além de representar a masculinidade, a T:

[...] também é um ponto de transferência ou ponto de condensação para outros modos de poder, especialmente raça e classe. Identificar esses pontos de transferência às vezes requer a leitura nas entrelinhas de um estudo, ou em vários estudos, para ver

como os estudos participam de discursos de poder, gênero, sexualidade e raça (p. 31, tradução minha)

Com base na produção de Annemarie Mol (2002), Jordan-Young & Karkazis enfatizam a complexidade e multiplicidade da testosterona, reconstruindo suas “propriedades” por meio de diversas histórias, percorrendo temas como ovulação, atletismo, violência, poder e paternidade. As autoras argumentam que a história autorizada da T é a história unificada de uma substância que produz um processo de diferenciação sexual, em diversas escalas temporais e espaciais. Apesar de estar constantemente sendo posta à prova, essa história “unificada” segue ofuscando outras narrativas porque é difusa e flexível, se atualiza constantemente. Para Jordan-Young & Karkazis, os hormônios não são entidades discretas que existem de forma independente e agem umas com as outras através da interação, mas são entidades ou fenômenos que emergem *através* do engajamento, através da intra-ação de múltiplos aspectos da natureza e da cultura. Ou seja, a T é produto emaranhado da natureza e da cultura. Ela mobiliza noções sobre hierarquias de raça e classe, fazendo muito mais do que o quadro de masculinização permite. Os seus efeitos, entretanto, são difíceis de modelar por conta da persistência do conceito de hormônio sexual.

Destaco três aspectos elencados por Roberts (2017) e Jordan-Young & Karkazis (2019). O primeiro deles diz respeito à própria constituição do conhecimento científico. Nas duas obras, as autoras explicitam que a produção da ciência é absolutamente localizada, espacial e temporalmente, e retomam o processo de constituição dos fatos científicos sobre hormônios de maneira densa e extensa. O segundo é capacidade de “atualização” destas narrativas unificadas sobre os hormônios, que apagam as redes que transformam histórias em fatos, nos termos de Roberts (2007). Por fim, chamo a atenção para a capacidade dos hormônios de produzir narrativas (científicas e não científicas) que versam não só sobre gênero e sexualidade, como descreve Roberts (2007), mas também sobre classe e raça, como apontam Jordan-Young & Karkazis (2019).

Este conjunto de reflexões nortearam meu interesse na reconstituição da vida social (Manica, 2012) da gestrinona, objetivo desta dissertação. Esta narrativa é, obviamente, composta por uma série de diferentes arranjos, recortes e agenciamentos. Ao longo dos últimos dois anos, período em que estive imersa na constante (re)leitura da literatura biomédica dedicada à gestrinona, fui interpelada por conflitos de datas e autorias e por um constante sentimento de frustração. Os documentos, em especial a ausência deles, me conduziram de maneiras tortuosas. Essa narrativa é, nos termos de Haraway (2009), parcial, localizada e absolutamente provisória. Os capítulos etnográficos, em especial, foram revisitados ao longo

da escrita da dissertação diversas vezes, a fim de incluir ou corrigir informações. Ao apresentar um encadeamento de eventos, publicações e autorias, não visou reconstruir ou mesmo acessar “a verdade”, mas destacar elementos que contribuem para a compreensão de aspectos sociais e políticos caros à antropologia. Assim, busquei encontrar caminhos que possibilitassem analisar esta vasta produção científica de maneira crítica e politicamente engajada. A seguir, apresento as perspectivas teóricas que me nortearam neste processo.

Agência e materialização: quadro teórico

A presente pesquisa se localiza no encontro entre os campos da ciência e tecnologia, saúde, gênero e sexualidade, um reflexo das especificidades do próprio objeto. Ao longo das décadas, a gestrinona recebeu diversos rótulos: substância, fármaco, medicamento, droga, anabolizante. Apesar do interessante debate em torno destas disputas, retomado ao longo do texto, gostaria de enfatizar que a gestrinona *atua* nos corpos e produz determinadas *materializações*, independente da sua classificação. É nesse sentido que me aproximo da antropologia dos medicamentos¹², em especial da noção de “vida social”. Como enfatizado por Manica (2012), atribuir concepções de “vida” para as coisas, neste caso, à gestrinona, inserindo-as no “social”, “permite que se conceda a elas um modo de existência próprio, que leve em conta, entre outras coisas, a ‘**agência**’” (*ibidem*, p. 179, grifos meus). Ao estudar os medicamentos, não se trata apenas de “ver, através deles, as relações sociais que os fazem circular, mas percebê-los como, também, **agentes definidores de determinadas dinâmicas**, resultados, ações desse “social” amplificado” (*idem*, p. 185, grifos meus).

Na literatura antropológica, utilizam-se majoritariamente duas vertentes teórico-metodológicas para pensarmos a vida social dos medicamentos: a cartografia dos medicamentos (Pignarre, 1999) e a biografia dos medicamentos (Geest, Whyte & Hardon, 1996). Baseio-me, sobretudo, na segunda abordagem. Em *The anthropology of pharmaceuticals: a biographical approach* (1996), Geest, Whyte & Hardon propõem cinco etapas da vida social dos medicamentos: produção e *marketing*, prescrição, distribuição, uso e eficácia. Segundo os autores, cada uma dessas etapas possui um contexto, atores e um regime de valores distintos; é através da passagem dos medicamentos por elas que as pessoas *dão história* às substâncias. Nesse contexto, para os autores, “biografia” atua como uma *metáfora*:

Como poderosos dispositivos técnicos e símbolos culturais, os medicamentos **adquirem status e força na sociedade**. Como tecnologia médica, os produtos

¹² Destaco a relevância do projeto *Drug Trajectories: Interviews with researchers* (<<https://drugtrajectories.org/>>), desenvolvido por Rafaela Zorzanelli (IMS/UERJ), em minha aproximação teórica com o campo.

farmacêuticos não são apenas produtos da cultura humana, mas **produtores dela**. Como veículos da ideologia, facilitadores do autocuidado e fontes percebidas de eficácia, eles **direcionam os pensamentos e ações das pessoas e influenciam sua vida social** [...] Seu papel [dos medicamentos] na vida humana vai muito além, pois eles usam as pessoas tanto quanto as pessoas as usam. Uma biografia de produtos farmacêuticos é uma metáfora adequada porque **põe ordem em seus caprichos sociais e culturais** e lança luz sobre sua **complexidade** (Geest, Whyte & Hardon, 1996, p. 156-157, grifos meus, tradução minha).

Geest, Whyte & Hardon (1996) discutem alguns dos desafios para novas pesquisas no campo da antropologia dos medicamentos, dentre eles, dar conta de “culturas de pesquisa e desenvolvimento científico comercial e de produção industrial” (p. 170, tradução minha), áreas descritas pelos autores como “etnograficamente desconhecidas”. Nesse sentido, investigar o contexto social, econômico e político que consolidou as redes de pesquisa dedicadas não só à gestrinona, mas à síntese de um conjunto de **progestinas sintéticas*** e ao desenvolvimento de diferentes contraceptivos hormonais, pode contribuir com esta lacuna.

Assim como outras contribuições inspiradas pela abordagem teórico-metodológica da biografia dos medicamentos¹³, adaptei a proposta dos autores, me atendo às etapas de *produção* e *uso*. Me interessa, sobretudo, nas tensões entre *benefícios* e *riscos* associados ao uso da gestrinona ao longo das últimas décadas e na sua (não) estabilização enquanto um medicamento com eficácia e segurança determinadas, a partir de três eixos: contracepção, fertilidade e aprimoramento. Ao propor estes eixos de análise, busquei evidenciar as alterações no campo e enfatizar as relações imbricadas no seu desenvolvimento e uso, sobretudo a partir das discussões no campo dos estudos de gênero e sexualidade. Ainda durante a delimitação desta pesquisa, quando estava incerta sobre o volume de dados e os rumos que tomaria, uma das possibilidades era demonstrar de que maneira as propriedades da gestrinona foram (co)produzidas ao longo dos testes clínicos. Mesmo que os *insights* etnográficos tenham me levado para outras direções, percebi que este era um dos argumentos centrais da dissertação. Essa discussão foi dissolvida ao longo dos capítulos. Buscarei demonstrar o caráter fluido e instável das *propriedades* atribuídas à molécula da gestrinona, sua *ação farmacêutica* e os *efeitos colaterais*, apontando para continuidades e rupturas.

Como a abordagem de Geest, Whyte & Hardon (1996), Pignarre (1999) também reconstrói, por meio da “cartografia” dos medicamentos, as diferentes etapas e conexões que levam uma molécula a se tornar um medicamento. As duas abordagens não são, portanto, divergentes. Para Pignarre (1999), é através da inserção da molécula no social que sua eficácia

¹³ Ver Pimentel (2018). Baseada na proposta metodológica de Geest, Whyte & Hardon (1996), em articulação com a noção de ciclo de vida, a autora identifica três fases distintas da vida social de implantes hormonais subdérmicos: a) fabricação, produção e comercialização; b) intermediária (distribuição); e c) final (eficácia).

pode ser estabelecida, convertendo-a em um medicamento. O autor busca fundamentar a socialização dos medicamentos *industrializados*, que se daria na relação entre médicos, farmacêuticos e pacientes, explicitada através do conceito de “econômica”. A escolha pela abordagem de Geest, Whyte & Hardon (1996), em detrimento de Pignarre (1999), se dá porque o processo de socialização da gestrinona enquanto um medicamento industrial, com taxas de eficácia e segurança estabelecidas, *não* ocorreu. Por mais que a gestrinona tenha se estabelecido momentaneamente como um medicamento voltado para o tratamento de endometriose entre o início da década de 1990 e o fim dos anos 2010, seu uso foi descontinuado e sua vida social é marcada por distintas tentativas de socialização, nos termos de Pignarre (1999), que não foram bem-sucedidas.

Por mais que não caiba no escopo da presente pesquisa discutir a eficácia da gestrinona – categoria central para Pignarre (1999) e a quinta etapa descrita por Geest, Whyte & Hardon (1996) – ênfase que esta não é somente um efeito farmacológico, mas um efeito processual, relacional e situado (Hardon & Sanabria, 2023), que passa, em grande medida, pelos processos de materialização. Compreendo agência e materialização nos termos do realismo agencial proposto por Karen Barad (2007). Em oposição à dicotomia realismo/construtivismo social, a autora propõe compreendermos a ciência como práticas “material-discursivas”, através de uma estrutura epistemológica e ontológica (Barad, 1999). Assim como outras feministas neomaterialistas, Barad argumenta em favor do entrelaçamento entre discurso e materialidade, ou seja, que não é possível estabelecermos limites entre eles. Para Barad, os fenômenos são compostos por um “emaranhamento ontológico de “agências” intra-atuantes” (*ibidem*, p. 139, tradução minha). O conceito de “intra-ação” se opõe à “interação”, que pressuporia uma existência prévia de duas ou mais entidades independentes. As relações não seriam pré-existentes, mas emergiriam por meio de intra-ações específicas. Assim sendo, a agência não é resultado de uma relação entre entidades individuais, mas se dá na inseparabilidade dos fenômenos. Entendo que as contribuições de Barad possibilitam demonstrar como os hormônios são disputados em associação com a prática.

Assumindo o realismo agencial proposto por Barad, entendo que os hormônios não só participam ativamente das representações do biológico, do social e do sexo, nos termos de Roberts (2007), mas as produzem e são produzidos por elas. Mais do que tentar estabilizá-los como entidades coesas sustentadas por uma rede de atores, estou interessada em investigar *como* se constrói, através de práticas *materiais*, o que a gestrinona *é* e como *atua*. Argumento que suas propriedades não existem antes das intra-ações que constituem seus emaranhados, e que o processo de incorporação da gestrinona ocorre em relações sociais específicas, operando

através de exclusões. Ao me dedicar à produção científica sobre a gestrinona, atentando para as complexas intra-ações que (co)produzem o hormônio em suas práticas, estou interessada em investigar de que maneiras se cristalizam concepções específicas sobre atributos ditos “masculinos” ou “femininos”, contribuindo com uma agenda já existente dos estudos feministas da ciência e tecnologia. Através deste processo, busco trazer à tona as redes sócio-técnicas que produziram os fatos científicos sobre a gestrinona, em especial os relacionados às suas capacidades masculinizantes ou virilizantes.

Movimento semelhante ao que estou propondo já foi realizado em outros momentos. Jordan-Young e Karkazis (2019) afirmam, por exemplo, que:

A descrição de Oudshoorn da maneira como os testes físicos foram escolhidos para sinalizar a “essência” da masculinidade ou feminilidade antes do isolamento de hormônios específicos é um belo exemplo de **como as práticas materializam certos objetos**: andrógenos e estrogênios foram criados por meio dessas medidas (p. 208, tradução minha, grifos meus).

Celia Roberts (2007), por sua vez, dá um passo além e argumenta que na fisiologia e na endocrinologia contemporânea os hormônios “transmitem” a diferença sexual de forma material (em razão/função da sua ação nas células) e discursiva. Para a autora, os hormônios estão engajados em articulações ou interações sociais e políticas com os humanos em momentos e lugares específicos que produzem versões particulares da diferença sexual (p. 77).

Diferente de Jordan-Young & Karkazis (2019) e Roberts (2007), que se voltam para objetos já bem estabelecidos no campo sócio-antropológico – os hormônios sexuais “naturais”, produzidos pelo corpo – acredito na potencialidade analítica das substâncias “artificiais” ou “sintéticas”, pouco investigadas. Os hormônios sintéticos, tais como a gestrinona, parecem aglutinar uma série de expectativas em relação ao que *poderiam fazer*: são a resposta para o controle populacional, no caso da pílula contraceptiva “aprimorada”; ou o melhor prognóstico para a retomada da fertilidade, no tratamento de patologias como os miomas uterinos ou endometriose; ou até mesmo a resposta para uma série de demandas contemporâneas de aprimoramento de si, possibilitando alcançar uma performance estética e esportiva específica, marcada por gênero, classe e raça/etnia. A fim de dar conta deste vasto universo, me dediquei ao desenvolvimento de uma etnografia documental, como veremos em seguida.

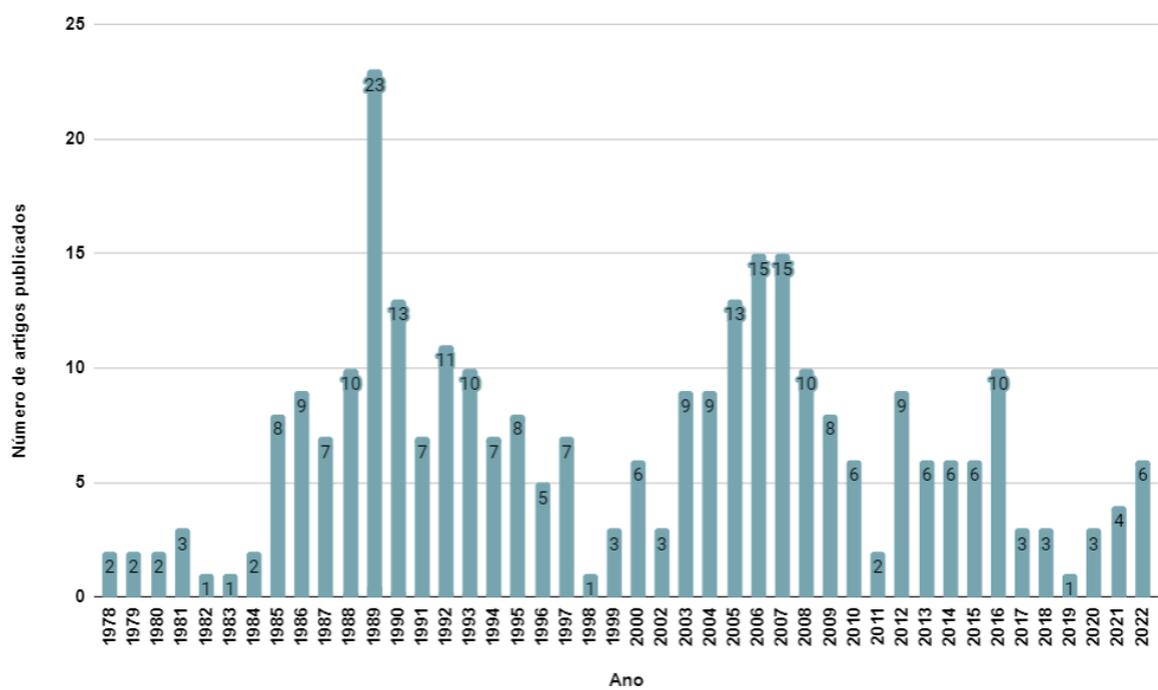
Metodologia

Esta pesquisa foi desenvolvida majoritariamente através de uma etnografia de documentos, mas também contou com um breve trabalho de campo presencial, realizado no

Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia (CBEM). Iniciei minha aproximação com a produção biomédica sobre a gestrinona nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). O objetivo, naquele momento, era apenas realizar uma pesquisa de caráter exploratório, como relatado anteriormente. Busquei pelo termo “gestrinona” e o DeCS sugeriu como termos alternativos o descritor em língua inglesa, “gestrinone”, e a denominação da substância utilizada pela indústria farmacêutica, “R 2323”. Após definir os termos de busca, prossegui com a pesquisa exploratória no *PubMed* através dos termos “gestrinone” e “R 2323”. A escolha pelo *PubMed*, em deferência de outras bases de dados, se justifica por conta da sua relevância no campo biomédico. Em setembro de 2021, obtive 297 resultados através do termo “gestrinone”. A mesma busca foi realizada em julho de 2022 (299 resultados) e em janeiro de 2023 (302 resultados). Os artigos resultantes foram publicados entre 1978 e 2022. O termo “R 2323” resultou em 31 entradas nas três ocasiões, e inclui artigos publicados entre 1974 e 2021. Destes, nove já haviam sido listados dentre os resultados de busca do termo “gestrinone”.

Entendo que a distribuição destes artigos por ano de publicação é um aspecto que deve ser levado em consideração na análise. Os gráficos das Figuras 1 e 2 apresentam a distribuição do número de publicações por ano, de acordo com os termos de pesquisa “gestrinone” e “R 2323”, respectivamente. Destaco a existências de picos nos dois gráficos, momentos em que há um maior volume de publicações. No gráfico da Figura 1, este se estende entre a segunda metade da década de 1980 e a primeira metade da década de 1990. Já no gráfico da Figura 2, corresponde ao período entre 1974 e 1978. Como veremos no Capítulo 4, estas *curvas de aprendizagem*, nos termos utilizados pelo endocrinologista por Alexandre Hohl em sua apresentação no CBEM, diferem-se das curvas obtidas através da busca por outros termos, como “endometriose” (ou no inglês “endometriosis”) (Figura 3). Isso significa que as pesquisas com gestrinona diferem-se de outras áreas, onde há uma tendência ao aumento de publicações com o passar do tempo. Suas áreas de maior volume de publicação estão *localizadas temporalmente em contextos específicos*.

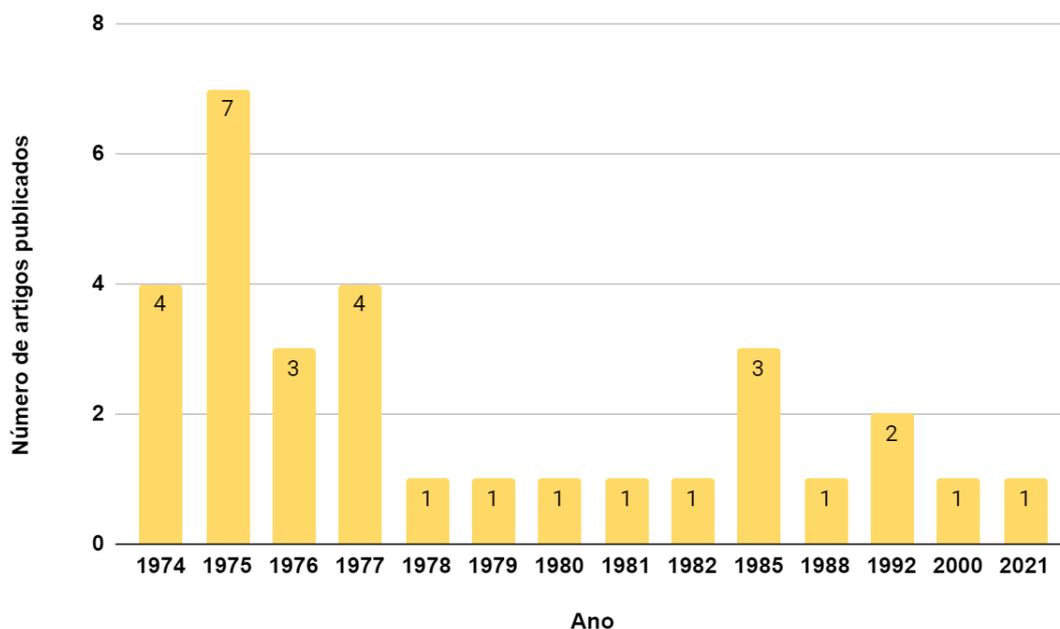
Figura 1 - Distribuição de número de publicações por ano (PubMed - “gestrinone”)¹⁴



Fonte: Elaborado pela autora

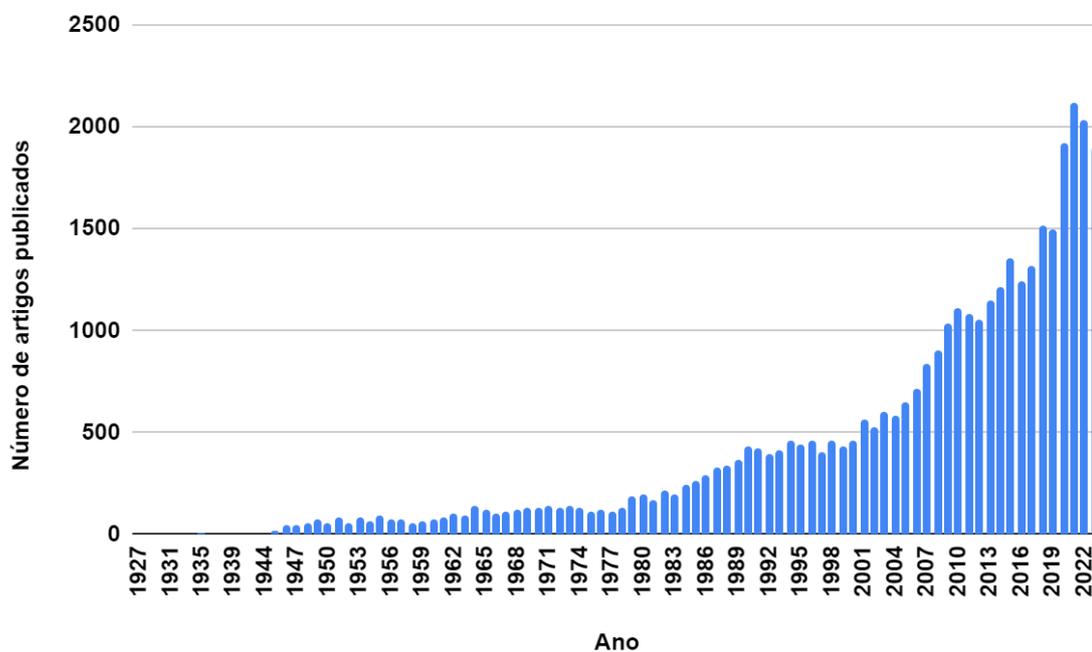
¹⁴ Inclui artigos publicados entre 1978 e dezembro de 2022, totalizando 225 referências.

Figura 2 - Distribuição de número de publicações por ano (PubMed - “R 2323”)¹⁵



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 3 - Distribuição de número de publicações por ano (PubMed - “endometriosis”)¹⁶



Fonte: Elaborado pela autora

¹⁵ Inclui artigos publicados entre 1974 e fevereiro de 2022, totalizando 31 referências.

¹⁶ Inclui artigos publicados entre 1927 e dezembro de 2023, totalizando 34 231 referências.

Esta é uma das razões que me levou à etnografia documental, em detrimento da exclusiva observação participante junto de atores engajados nas discussões contemporâneas sobre a gestrinona. Entendo que uma etnografia de documentos pode nos oferecer uma perspectiva privilegiada, destacando como essas produções são realizadas, o que significam e quais os efeitos que produzem em diferentes contextos (Lowenkron e Ferreira, 2014). Os próprios documentos - artigos científicos, manuais, anais de eventos, resoluções, reportagens e notas de manifestação - cristalizam em si determinadas relações. Essas produções são compostas por “verdades parciais, interpretações histórica e culturalmente construídas” (Cunha, 2004, p. 292), sempre sujeitas a novas interpretações. A produção biomédica sobre a gestrinona não só estabelece as bases para a discussão contemporânea, mas *é o que a torna possível*. Diversos dos atores engajados com estas produções, desde a década de 1970, são falecidos ou estão aposentados/as. O acesso às instituições financiadoras dessas pesquisas tampouco é facilitado. Nesse sentido, considero que uma etnografia documental possibilita dar conta de aspectos que uma observação participante não seria capaz, por conta, mais uma vez, da especificidade do objeto.

Após definir a abordagem metodológica, me debrucei sobre este conjunto de artigos científicos em três momentos distintos. O primeiro deles corresponde ao período de pesquisa exploratória, realizada em setembro de 2021 por meio da leitura dos resumos de 319 artigos (297 acessados através do termo “gestrinone” e 22 através do termo “R-2323”). Neste primeiro momento, identifiquei a existência de artigos publicados em inglês, português, alemão, francês e mandarim. A grande maioria apresentava resultados de testes clínicos em tecidos vivos, animais e humanos, mas havia uma escassa produção das áreas de química e bioquímica, propondo diferentes técnicas de detecção da gestrinona, por exemplo. Foi em decorrência da leitura dos resumos que identifiquei os três eixos de análise propostos nesta dissertação - contracepção, fertilidade e aprimoramento.

Tendo em vista a exequibilidade do projeto (em termos de tempo e volume de material) e a delimitação de meu objeto, considerei necessário realizar uma primeira seleção no material, realizada em julho de 2022. Neste momento, foram incluídos artigos publicados em inglês e português, que avaliassem os efeitos da gestrinona em seres humanos, sem distinção entre diferentes fins (contracepção ou tratamento de miomas, por exemplo), forma farmacêutica (comprimido, anel vaginal, implante, etc.) ou forma de administração (oral ou parental). Foram descartados os artigos que: a) apresentam e discutem técnicas de detecção da gestrinona, publicados majoritariamente em periódicos das áreas da química, bioquímica e biotecnologia; b) apresentam resultados de testes pré-clínicos (em tecidos vivos e/ou animais), salvo os artigos

que introduzem a gestrinona na literatura biomédica; c) que reproduzem comentários sobre as publicações selecionadas; e d) foram publicados em outras línguas, como alemão, francês e mandarim. Utilizando os critérios mencionados, foram pré-selecionados nesta segunda etapa 153 de 321 artigos (319 artigos obtidos em setembro de 2021, mais dois novos artigos publicados entre setembro de 2021 e julho de 2022).

A última etapa consistiu na leitura integral dos artigos pré-selecionados, e foi realizada entre agosto de 2022 e janeiro de 2023. Durante a leitura, atentei para as referências citadas pelos/as autores/as. Nesse processo, pude acessar outros artigos que não estavam catalogados no *PubMed*. Dois deles correspondem às primeiras menções ao uso da gestrinona, datadas de 1971 e 1973, e outros dois versavam sobre o uso de gestrinona como contraceptivo via oral e como tratamento de endometriose, publicados em 1984¹⁷. Todo o material foi impresso e organizado por ano de publicação e temática, de acordo com os três eixos de análise propostos. Essa terceira etapa foi responsável por uma redução significativa do material - somente 36 dos 157 artigos pré-selecionados (153 artigos provenientes do *PubMed* e quatro obtidos durante as leituras) foram selecionados para compor a estrutura da dissertação. Os critérios de inclusão e exclusão utilizados neste processo não foram tão engessados como os anteriores. Optei por selecionar artigos que apresentassem *resultados relevantes para o próprio campo*. Esta relevância se traduz em citações diretas ou indiretas, em trechos com indicações de leituras complementares ou mesmo através dos agradecimentos, que fazem referência a um/a ou outro/a pesquisador/a.

Ao analisar este material, busquei identificar as redes de pesquisa engajadas na produção científica sobre a gestrinona: quais eram as instituições responsáveis pelo financiamento; em que laboratórios, hospitais, clínicas e/ou universidades estas pesquisas clínicas foram desenvolvidas; quais os médicos/as e pesquisadores/as responsáveis. Além disso, busquei mapear as diferentes **vias de administração*** e concentração utilizadas nos testes clínicos, as diferentes populações de cada estudo, como os/as pesquisadores/as descreviam os efeitos colaterais observados e como qualificavam a eficácia do tratamento.

Apesar das inúmeras potencialidades da etnografia de documentos, observei uma diminuição significativa no número de publicações nas décadas de 2000 e 2010 (conforme apresentado nos Figura 1 e 2). Visando dar conta desta lacuna, busquei outras inserções que possibilitariam compreender melhor o campo. Em paralelo à leitura dos artigos científicos,

¹⁷ Os quatro artigos foram publicados em coletâneas e anais de congressos que não estavam disponíveis em bibliotecas brasileiras. Agradeço a Lucas Besen e Larissa Costa por possibilitarem o acesso ao material através da biblioteca da Universidade de Western (Canadá).

coletei outras fontes documentais: notícias de jornais de grande circulação, resoluções, leis e manifestações de entidades de representação biomédicas e da ANVISA. Minha aproximação com este segundo conjunto de fontes estava atrelada à minha trajetória de pesquisa, tendo em vista que vinha acompanhando os debates públicos sobre o uso de hormônios no Brasil, como explicitado anteriormente.

A partir da leitura destas outras fontes, em especial das manifestações das entidades de representação e das ações da ANVISA, que buscavam restringir ou coibir a venda e uso da gestrinona, estudei a possibilidade de realizar trabalho de campo presencial. Inspirada pelo trabalho de outros/as pesquisadores/as que realizam etnografia de congressos (Azize, 2010; Amaral, 2015; Faro, 2016), busquei me inserir em dois eventos: a) Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia (CBEM), realizado entre 2 e 7 de setembro de 2022 em São Paulo/SP; e b) Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia (CBCO), realizado na cidade do Rio de Janeiro/RJ entre 16 e 19 de novembro de 2022. O primeiro foi promovido pela SBEM e o segundo pela FEBRASGO.

Minha participação no Congresso da CBCO não foi autorizada¹⁸. A legislação vigente dos órgãos reguladores, ANVISA e Conselho Federal de Medicina (CFM), busca restringir a propaganda dos laboratórios farmacêuticos, que deve ser ofertada somente para os/as médicos/as que prescrevem medicamentos, identificados como *prescritores*. A FEBRASGO entende que a presença de não-prescritores em um evento médico incorre em desvio da legislação, o que está sujeito a penalidades legais. Destaco, entretanto, que é prevista a participação de estudantes de medicina e acompanhantes nestes congressos, identificados por crachás de “não-prescritores”. Nesse caso, as atividades previstas somente para prescritores são restritas. Mesmo após solicitar acesso somente às atividades liberadas para não-prescritores, não consegui uma inserção no evento.

No CBEM a situação foi diferente. Entrei em contato com a coordenação do evento e apresentei interesse em participar do congresso. A coordenação solicitou uma carta de minha orientadora que descrevesse a relevância do evento no desenvolvimento de minha pesquisa. Após o envio do documento, minha participação foi confirmada sem que houvesse necessidade de pagamento do valor da inscrição (próximo de setecentos reais, para estudantes de pós-graduação). Estava interessada sobretudo em uma conferência sobre os implantes hormonais.

¹⁸ Ressalto que essa negativa é relativamente recente, no que tange não só ao meu acesso, mas também de outras pesquisadoras. Em um contexto pré-pandemia de Covid-19, estudantes possuíam acesso facilitado aos congressos da área de ginecologia e obstetrícia. Pretendo desenvolver reflexões mais detidas sobre esta mudança em outra oportunidade. Agradeço à Carolina Aita Flores (IMS/UERJ) pelos debates sobre a temática.

Para além dessa atividade, participei de outros painéis e mesas que abordassem a temática dos hormônios. Mesmo que meu interesse no CBEM fosse restrito, destaco que esta ida à campo foi essencial no que tange não só a minha trajetória na pós-graduação, traduzida na produção desta dissertação, mas também em minha atuação enquanto pesquisadora de maneira mais ampla. Pude contribuir com a pesquisa de colegas que compõem minha rede de colaboração através de reflexões motivadas pelo campo e pela relatoria das atividades que pude acompanhar ao longo do evento. Mesmo que a etnografia documental tenha sido a principal metodologia empregada, enfatizo a relevância desta incursão em campo na realização desta pesquisa.

Ao longo do Congresso e durante o processo de leitura e análise das fontes de pesquisa, me vi atravessada por diversos termos desconhecidos, característicos da pesquisa e prática clínica. Nesse contexto, precisei me apropriar de uma vasta literatura biomédica para compreender o que os/as autores/as estavam apresentando. Considerei relevante incorporar parte dessa discussão, a fim de situar o debate e possibilitar uma leitura mais fluida. O *Glossário*, apresentado no *Prólogo*, também compõe este esforço. Apesar da adoção desta estratégia metodológica, entendo que há um conjunto de termos que necessitam de maior atenção, dada a centralidade que ocupam no campo e nesta dissertação. Na próxima sessão, empreendo um primeiro esforço para descrevê-los.

Entre o êmico e o ético: algumas (in)definições

Alguns conceitos, centrais na clínica e pesquisa biomédica, também atuam como categorias analíticas nesta pesquisa, como *eficácia*, *risco* e *efeitos colaterais*. Termos utilizados na farmácia para se referir às *substâncias*, como *fármaco*, *droga* e *medicamento*, também estão sendo mobilizados de maneiras específicas. Outros termos êmicos, como a noção de *controvérsia*, são importantes conceitos na teoria sócio-antropológica. Neste sentido, considero indispensável apresentar algumas definições, mesmo que provisórias.

Na biomedicina, a noção de risco está intrinsecamente relacionada à segurança das/os participantes e pacientes que fazem uso de algum medicamento ou tecnologia. No contexto das pesquisas clínicas, Castro (2020, p. 109-100) argumenta que “riscos inadmissíveis ao contexto clínico comum são os mesmos que [...] mostram-se indispensáveis à produção e identificação dos efeitos das interações entre substâncias farmacêuticas e os corpos”. Ao observar estes riscos a partir da literatura que *produz dados* sobre eficácia e segurança no contexto dos testes clínicos,

ao invés de fazê-lo por meio do *uso* das substâncias¹⁹, visto destacar como a “pesquisa clínica implica, assim, uma rearticulação do risco na qual este, ao invés de um evento a ser evitado por meio de arranjos específicos, é justamente aquilo que se visa produzir e capitalizar” (*ibidem*, p. 110).

Opto por trabalhar com as noções de *eficácia* e *risco* da maneira com que são mobilizadas pela própria literatura biomédica analisada. Não discutirei, portanto, a literatura sócio-antropológica dedicada à temática do risco²⁰. O mesmo ocorre em relação à eficácia. Não tenho a pretensão de avaliar se a gestrinona é ou não eficaz, tampouco qualificar a constituição dos testes clínicos e analisar os seus resultados. Ao colocar este conjunto de conceitos em suspenso, não pretendo negar a sua validade ou atribuir valor a eles, mas chamar atenção para um conjunto de relações intrínsecas à sua constituição.

Argumento que no conjunto de artigos analisados a noção de risco está relacionada aos *efeitos colaterais*. Os efeitos colaterais são aqueles que acontecem como uma reação do organismo a determinada substância, em paralelo aos efeitos desejados ou esperados de determinado medicamento. Como veremos ao longo dos próximos capítulos, alguns autores utilizam efeitos colaterais e **efeitos adversos*** como sinônimos. Os efeitos adversos são as respostas *indesejadas* ou *prejudiciais* produzidas pelo corpo após a ingestão de um medicamento. Um efeito colateral não é, necessariamente, um efeito adverso. Opto por utilizar ao longo do texto o conceito de efeito colateral. Nas ocasiões em que reproduzo trechos dos artigos analisados, e estes utilizam o conceito de efeito adverso, mantive a tipologia do original. No caso da gestrinona, estou interessada não só naqueles que podem indicar *riscos à saúde* das participantes dos testes clínicos e usuárias dos medicamentos, mas também aos efeitos colaterais que *coloquem em risco a própria constituição do corpo feminino*.

Pretendo demonstrar ao longo dos próximos capítulos que as **tensões entre os efeitos colaterais e a eficácia da substância, em seus diversos usos, é o que (co)produz o risco**. E isso passa, necessariamente e de diferentes maneiras, pelo *risco de masculinização*. Quando este supera os *benefícios* associados ao uso da gestrinona, tendo em vista a sua eficácia para determinado fim (contracepção ou mesmo tratamento de endometriose), os testes clínicos são

¹⁹ Por conta de suas propriedades androgênicas e anabolizantes, o uso da gestrinona é proibido em diversos contextos. Destaco, em especial, o uso por atletas profissionais e amadores, tendo em vista que a substância compõe diversas listas de substâncias controladas e de doping. Neste contexto, o risco está circunscrito a outras relações e se constrói a partir do *uso* da substância e do *gerenciamento* dos seus efeitos colaterais. Como veremos no Capítulo 4, a tetrahydrogestrinona, derivada da gestrinona, foi utilizada por atletas olímpicos sem mesmo passar por qualquer tipo de teste clínico, seja em animais, seja em humanos.

²⁰ Para uma discussão mais detida sobre “risco” a partir da antropologia da saúde, ver Neves (2004) (Capítulo 1), Ianni (2011) e Silva, Russo & Nucci (2021).

encerrados, os medicamentos retirados do mercado e a venda e uso da substância passam a ser, cada vez mais, cerceados por medidas regulatórias.

Ainda neste contexto, cabe fazer uma distinção entre uma série de tipologias utilizadas para fazer referência às substâncias. Do ponto de vista biomédico e legal, *medicamentos* são substâncias que possuem dados sobre eficácia e segurança estabelecidos através de ensaios clínicos randomizados (ECRs)²¹ e possuem registro junto às agências sanitárias. No Brasil são listados no bulário eletrônico da ANVISA, onde constam outras informações relevantes, como **posologia***, interação com outros medicamentos, dose de toxicidade, etc. Substâncias que ainda não foram lançadas no mercado e/ou estão sendo testadas são conhecidas como *fármacos* ou apenas *substâncias*. Podem ser, posteriormente, comercializadas como medicamentos ou apenas retiradas dos testes clínicos. As *drogas*, por sua vez, estão mais relacionadas ao uso de substâncias danosas à saúde. No Brasil, são drogas substâncias de uso restrito ou controlado que compõem o Anexo I da Portaria nº 344/1998²².

A fim de introduzir a temática da controvérsia, apresento uma breve anedota: da mesma forma que estava interessada nas/os endocrinologistas ao longo do CBEM, estas/es também ficaram curiosas/os ao meu respeito. Durante o Congresso, ao me apresentar enquanto antropóloga (não médica, nem acadêmica de medicina), fui interpelada por alguns participantes que questionaram as razões pelas quais eu estava ali. Poderia a antropologia discutir a temática, tão associada às práticas de cuidado e protocolos clínicos? Na percepção de muitos dos profissionais, *não havia controvérsia*. Dentre os atores engajados na estabilização de um status para a gestrinona, há um conjunto de entidades e profissionais de saúde que entendem que a questão sobre o uso de gestrinona está encerrada, tendo em vista a falta de dados de segurança e eficácia e as restrições legais na sua prescrição, venda e uso. Parecia não haver dúvidas: a gestrinona é uma droga perigosa e seu uso irrestrito, não só um risco à saúde, mas um crime. Devemos evitar a “narrativa da dúvida”. Por que dedicar dois anos a uma questão que já está resolvida?

Considero necessário, portanto, fazer uma distinção. Ao mesmo tempo que a controvérsia é um termo êmico, também é um importante conceito na teoria sócio-antropológica. Nesse sentido, me alinho com a Teoria Ator-Rede (TAR) e entendo controvérsias como situações em que um ou mais agentes estão engajados na tentativa de

²¹ Optei por utilizar a sigla em português, mas alguns atores utilizam a sigla em inglês, RCT. Não há qualquer distinção entre as duas siglas.

²² Há um importante equívoco no uso dos termos “medicamento” e “droga”, causado pela tradução do termo em inglês “*drugs*”. Na tradução para o português, muitos livros-texto das áreas da farmácia e biomedicina utilizaram a tradução literal “droga” para se referir a medicamentos ou fármacos.

estabilizar determinada definição de um objeto. É nesse sentido que afirmo que há controvérsia: no campo teórico e metodológico, ancorada em uma perspectiva sócio-antropológica, há controvérsia no uso da gestrinona, tendo em vista a existência de diferentes atores que buscam articular a discussão em torno de um ou outro pólo. A controvérsia atua, portanto, como uma estratégia metodológica: “São discordâncias entre cientistas quanto às próprias competências de seus colegas e a veracidade dos enunciados em questão. Permitem captar a transformação do conhecimento passando das incertezas à sua estabilização” (Vargas, 2013, p. 47). O que pretendo demonstrar, através do conceito de *controvérsia* proveniente da TAR, é que existem grupos que insistem na retórica da dúvida e da controvérsia.

Ao apontar o caráter instável destas definições no campo não estou me posicionando “a favor” da controvérsia (do uso da gestrinona, sobretudo), mas busco investigar quais os argumentos mobilizados pelos atores e como estas tentativas de estabilização se conformam. Ao colocar em suspenso grandes pressupostos médico-científicos, como as noções de risco e eficácia, não estou negando-os. Tampouco os efeitos biológicos dos hormônios sexuais, materializados nos corpos. Como argumenta Rohden (2018b), trata-se de olhar para os hormônios a fim de compreender o “seu papel *junto* e também *para além* das suas funções biológicas” (p. 135, grifos meus). Que conjunto de valores e moralidades são e estão encerrados dentro da caixa-preta das funções biológicas? Trata-se, portanto, de dirigir um *olhar crítico para a produção científica*, demonstrando como estes conhecimentos “são constituídos através de práticas especializadas”, engajando-me com “as evidências científicas como sendo historicamente situadas, emergentes, negociadas, apresentadas de maneiras estratégicas, parciais e incompletas” (Hardon & Sanabria, 2023, p. 275).

Apesar de atualmente a literatura biomédica ser capaz de descrever parcialmente o mecanismo de ação da molécula, nem sempre foi assim. Na ocasião dos primeiros testes clínicos para uso contraceptivo, suas propriedades ainda eram desconhecidas. Sabia-se que a molécula *provavelmente* inibe a ovulação, por conta da sua estrutura e proximidade com outras substâncias derivadas da nandrolona, ainda hoje consideradas eficazes e seguras para este fim. Mas a sua caracterização enquanto um hormônio com propriedades androgênicas, por exemplo, foi construída ao longo de décadas. A eficácia ou ação farmacêutica da gestrinona (e de qualquer outra substância) não pode ser reduzida às suas propriedades químicas. As moléculas não são “descobertas”, mas, nos termos de Hardon & Sanabria (2023, p. 264), “constituídas e reproduzidas; elas são fluidas e evoluem continuamente em relação aos seus contextos”. Como toda molécula, é “articulada, invocada e informada dentro de uma malha de contextos

experimentais, de regulamentação e de cuidado” (*idem*, p. 276). Ao retomar a vida social da gestrinona, pretendo reconstruir os retalhos desta malha contextual.

Essa dissertação está organizada em quatro capítulos. Estes se completam, mas foram pensados de maneira que pudessem ser lidos individualmente²³. No Capítulo 1, *Prelúdio: da síntese às propriedades in vivo*, apresento os contextos experimentais e de regulação que possibilitaram o desenvolvimento das pesquisas com a gestrinona. Este percurso inclui a síntese de hormônios sintéticos, o desenvolvimento da pílula contraceptiva diária e o escândalo da talidomida. É também neste capítulo que apresento o laboratório responsável pela síntese da gestrinona, o *Roussel-Uclaf*, e os resultados dos primeiros testes em animais. Em seguida, estão os três capítulos propriamente etnográficos.

No Capítulo 2, *Uma promessa: a gestrinona e o aprimoramento da pílula diária (1960-1970)*, discorro sobre as pesquisas clínicas com gestrinona voltadas ao desenvolvimento de novos contraceptivos. Estas pesquisas foram financiadas não só pelo *Roussel-Uclaf*, mas também por uma das divisões do Population Council, o *International Committee for Contraception Research* (ICCR). Ao longo do capítulo, discuto questões relativas às equipes de trabalho, à avaliação da eficácia e dos efeitos colaterais e ao próprio encerramento das pesquisas clínicas.

Em *Fertilidade: gestrinona no tratamento de doenças estrogênio-dependentes (1980-2000)* (Capítulo 3), me dedico ao momento mais marcante na história da gestrinona, em termos de volume e relevância de produção científica, responsável por possibilitar o seu *status* provisório de medicamento. Retomo as pesquisas clínicas que avaliam a sua eficácia no tratamento de endometriose, sobretudo aquelas dedicadas à melhora da dor crônica e da retomada da fertilidade. É neste capítulo que a noção de risco ganha maior notoriedade e que alguns efeitos colaterais passam a ser descritos, cada vez mais, como de origem androgênica.

No Capítulo 4, *Da tetrahydrogestrinona ao “chip da beleza”: doping e aprimoramento (2000-2020)*, discorro sobre o uso da gestrinona em práticas de aprimoramento, tanto no que

²³ Uma primeira síntese dos Capítulos 1 e 2 foi apresentada durante a XIV Reunião de Antropologia do Mercosul, que ocorreu na cidade de Niterói (RJ) em agosto de 2022, onde participei do grupo de trabalho *Antropologia da ciência e da tecnologia em perspectiva: desafios desde a América Latina*, coordenado pelas professoras Alejandra Rosario Roca (UBA) e Fabíola Rohden (UFRGS). O Capítulo 4, por sua vez, foi apresentado na IX Reunião de Antropologia da Ciência e da Tecnologia, realizada na cidade de Goiânia (GO) em novembro de 2022, onde integrei o seminário temático *Coproduções contemporâneas: intervenções biotecnológicas sobre o corpo, gênero e sexualidade*, coordenado pelas professoras Fabíola Rohden (UFRGS), Fernanda Alzuguir (UFRJ) e Marina Nucci (UERJ). Agradeço às/aos debatedoras/es presentes nos dois eventos, pelos seus comentários e contribuições.

tange ao esporte, onde a gestrinona é compreendida como *doping*, quanto ao seu uso como uma droga de “estilo de vida”, nos chamados implantes hormonais. Neste capítulo, observamos como os efeitos colaterais androgênicos, descritos desde o eixo da contracepção e melhor compreendidos no eixo da fertilidade, são mobilizados por usuárias na busca por um corpo mais belo. Discorro sobre a controvérsia em torno do uso da gestrinona no Brasil, através de uma reconstituição do que avalio como marcos regulatórios do uso de hormônios no país. Em vias de conclusão, me encaminho para as *Considerações finais*, onde busco articular os três eixos propostos com uma discussão mais geral sobre efeitos colaterais e virilização, além de discutir a conformação do campo que possibilitou o estabelecimento da atual conjuntura em torno do uso dos implantes de gestrinona no Brasil.

CAPÍTULO 1 - Prelúdio: da síntese às propriedades in vivo

Os próximos capítulos são atravessados por diversos momentos em que a molécula da gestrinona e os significados a ela atrelados são reconfigurados, alterados e modelados. Antes de mergulhar neste universo de testes clínicos e extensas descrições de **efeitos colaterais***, argumento que a *constituição* da gestrinona se insere em uma conjuntura social, política e econômica mais ampla, junto do desenvolvimento da pílula contraceptiva e de centenas de diferentes **hormônios esteróides***. Este processo, ocorrido entre as décadas de 1940 e 1960, é meu ponto de partida.

Neste capítulo, me detenho aos contextos experimentais e de regulação, nos termos de Hardon e Sanabria (2023), que possibilitaram o desenvolvimento das pesquisas com a gestrinona. Ao longo das próximas sessões, retomo a literatura sócio-antropológica que explicita as circunstâncias que viabilizaram a síntese de um amplo conjunto de moléculas, tecnologias e redes de pesquisa dedicadas ao desenvolvimento dos contraceptivos hormonais e da própria constituição do campo de pesquisa com hormônios como legítimo (Oudshoorn, 1994; Watkins, 1998; Marks, 2001). Busco inserir a gestrinona nessa narrativa através de sua síntese, dos primeiros testes em animais e tecidos vivos e das descrições preliminares das suas propriedades, apresentadas para a comunidade científica entre o fim da década de 1960 e início de 1970. Além disso, procuro explicitar as mudanças regulatórias ocorridas na elaboração de testes clínicos, em especial após o escândalo da talidomida.

1.1 Pesquisa com hormônios e o desenvolvimento dos contraceptivos

Apesar da relevância ocupada pelos hormônios na biomedicina contemporânea, o conceito foi introduzido há pouco mais de um século. Em *Beyond the natural body: An archaeology of sex hormones* (1994), Nelly Oudshoorn localiza o primeiro uso do termo “hormônio” no ano de 1905, incorporado pelo professor de fisiologia da Grã-Bretanha Ernest H. Starling. Para Ernest, os hormônios atuariam como “mensageiros químicos” responsáveis por regular os processos fisiológicos. É também neste momento que o conceito de “hormônio sexual” é introduzido. Os hormônios sexuais seriam os mensageiros originados nas **gônadas***, “o hormônio sexual masculino designando a secreção dos testículos e os hormônios sexuais femininos designando a secreção ovariana” (p. 16, tradução minha).

O desenvolvimento da chamada *endocrinologia sexual* data, portanto, do início do século XX, momento em que fisiologistas, ginecologistas e cientistas de diversas áreas

passaram a dedicar suas pesquisas aos hormônios sexuais. Oudshoorn argumenta que o conceito de hormônio foi o responsável por provocar uma nova abordagem experimental na ciência. Ao longo da década de 1910, “cientistas começaram a procurar ativamente pelas substâncias químicas nas glândulas sexuais usando as técnicas de castração e transplantação” (*ibidem*, p. 20) em animais como coelhos e porcos-da-índia. Na década seguinte (1920), com a entrada dos bioquímicos no campo de pesquisa, possibilitada por um conjunto de avanços científicos, o transplante foi substituído pela extração química das gônadas (*ibidem*, p. 22). Esta mudança teria sido a responsável pelo interesse da indústria farmacêutica, que passou a produzir extratos provenientes de animais.

Foi somente em meados da década de 1930 que os hormônios sexuais “femininos” e “masculinos” foram identificados e isolados. O material utilizado foi a urina de cavalos, homens e mulheres grávidas. Ambos foram classificados como substâncias esteróides. Diferente das primeiras concepções, onde os hormônios sexuais seriam a “chave para o entendimento do que faz o homem um homem e a mulher uma mulher” (*ibidem*, p. 16), a endocrinologia sexual foi capaz de isolar hormônios “femininos” em material biológico “masculino” e vice-versa. Ou seja, a concepção de *especificidade hormonal*, onde cada sexo era *produzido* por um hormônio sexual específico (masculino ou feminino), cai por terra. Segundo Oudshoorn, uma terminologia mais especializada passa a ser utilizada - como “estrogênio” e “testosterona”, por exemplo - mas os termos hormônio sexual “feminino” e “masculino” seguiram em uso dentro e fora da comunidade científica (*ibidem*, p. 36).

Apesar da pesquisa com hormônios ser um campo em ampla expansão, o uso voltado para a contracepção só se tornou uma realidade anos mais tarde, durante a década de 1950, com o desenvolvimento da pílula contraceptiva feminina. Enquanto os hormônios sexuais eram isolados e o funcionamento do sistema endocrinológico “desvendado”, alguns pioneiros haviam indicado a possibilidade de utilizar os hormônios para controlar a fertilidade. Segundo Oudshoorn (1994, p. 113), em 1921 o ginecologista austríaco Haberlandt descreve os resultados de experimentos onde os ovários de coelhas e porcas-da-índia prenhas foram transplantados em outros animais, que se tornaram temporariamente estéreis. O ginecologista sugere que esse método de “esterilização” poderia ser aplicado em mulheres através do uso de extratos produzidos com os ovários de animais prenhas. O debate, puramente teórico, se tornaria público durante a 7ª Conferência Internacional de Controle de Natalidade (1930 - Zurich, Alemanha). Alguns anos depois, em 1937, cientistas da Universidade da Pensilvânia testaram pela primeira vez a progesterona como um hormônio contraceptivo. Os testes, realizados em coelhas, foram capazes de provar a inibição da ovulação.

O interesse no uso dos hormônios sexuais para tratamento de uma série de “distúrbios reprodutivos” femininos, somado aos avanços tecnológicos da química e da bioquímica, possibilitaram a síntese de uma série de hormônios sintéticos. A primeira progesterona sintética, por exemplo, data de 1938: a etiniltestosterona²⁴ (Lauritzen & Studd, 2005, p. 45). Apesar dos avanços teóricos e tecnológicos, o campo da contracepção na década de 1930 enfrentava uma série de sanções e mesmo proibições legais, como era a situação nos Estados Unidos. Segundo a autora, essas restrições políticas e econômicas declinaram a partir do fortalecimento de três movimentos: de controle de natalidade, de controle populacional e eugênico (Oudshoorn, 1994, p. 115). Apesar de mobilizados por questões distintas, estes movimentos defendiam a necessidade de limitar a reprodução humana através da separação das esferas da sexualidade e da reprodução.

Em *Sexual chemistry: a history of the contraceptive pill* (2001), Lara Marks explicita que no período pós-Segunda Guerra, entre 1948 e 1953, as tensões entre os Estados Unidos e a União Soviética eram intensas. Somado a isso, se fortalecia no cenário internacional uma preocupação crescente com o aumento populacional, em especial nos países menos desenvolvidos da África, Ásia e América Latina (p. 14). A fertilidade estava em destaque, mas era mobilizada de diferentes maneiras: nas mulheres pobres de países em desenvolvimento, era uma potencial ameaça para a estabilidade do mundo. Nas classes médias e altas, em contrapartida, era encorajada. A origem para os "problemas populacionais" era atribuída aos avanços da ciência e da medicina, que foram capazes de aumentar a longevidade e diminuir a mortalidade infantil. A solução para o problema populacional passaria, portanto, pelo investimento em pesquisas que possibilitaram o desenvolvimento de métodos contraceptivos simples, como a contracepção oral. Nesse contexto, Marks argumenta que o desenvolvimento da pílula foi atravessado pela retórica e política da Guerra Fria e a ameaça da superpopulação. Simbolicamente, “foi mais do que apenas uma ferramenta para a contracepção. Desde o início esteve ligada à ciência e à esperança de que poderia conter o crescimento populacional e trazer estabilidade mundial” (p. 15, tradução minha).

Como Marks sumariza, o "problema populacional" foi uma preocupação durante séculos. No fim do século XVIII, Thomas Malthus já argumentava que o crescimento populacional desenfreado poderia esgotar os recursos do mundo. No século seguinte, essa

²⁴ Foi sintetizada por pesquisadores alemães na tentativa de produzir um ativo de testosterona. Ao longo dos testes clínicos, a molécula mostrou propriedades androgênicas fracas, mas atividade progestogênica considerável. Neste contexto, foi introduzida no mercado alemão no ano seguinte como um progestágeno. Foi aprovada pela FDA em 1945 e permaneceu em uso até meados dos anos 2000 (Lauritzen & Studd, 2005).

preocupação mudou com a queda das taxas de fertilidade na Europa nas classes médias e altas. Entre os pobres, considerados "mais ignorantes, insalubres, inaptos e imorais" (*ibidem*, p. 16), as taxas de crescimento se mantiveram altas. Nos Estados Unidos, a preocupação estava na comparação entre as taxas de nascimento nas classes-médias brancas e dos imigrantes. Dadas as especificidades,

as preocupações com as diferenças na fertilidade foram exacerbadas pelas convulsões sociais e econômicas mais amplas da época, como o crescente descontentamento político e o sindicalismo radical entre a classe trabalhadora, e os custos crescentes da reforma social, que muitos consideravam inadequados para conter a ameaça da pobreza e o descontentamento. A isso se somou a aceleração da competição econômica e militar internacional, o colapso dos impérios e o agravamento da depressão econômica. (Marks, 2001, p. 16, tradução minha)

Neste contexto, o debate público era majoritariamente engajado pelos neo-malthusianos e eugenistas. Os dois movimentos eram ideologicamente complexos e interpretavam os problemas populacionais de formas distintas, oferecendo soluções diversas. De toda maneira, ambos "temiam que o diferencial de fertilidade significasse a degeneração da saúde física e mental da nação" (*ibidem*, p. 17). No período entre guerras, as nações europeias e os Estados Unidos utilizaram diferentes estratégias para lidar com o problema populacional, entre elas, o pronatalismo, política de incentivo à fertilidade entre os "aptos" e saudáveis (*ibidem*, p. 18). Esta política encontrou particular ressonância nos regimes fascistas da Espanha, Itália e Alemanha.

Na década de 1940, com o início da Segunda Guerra Mundial e a Depressão, Marks argumenta que o debate populacional mais uma vez ganha novos ares, encorajando a racionalização e o planejamento econômico em países como a Inglaterra e os Estados Unidos. Nesse contexto, a fertilidade se tornou algo que deveria ser e era sucessível ao planejamento, momento marcado pelo "planejamento familiar", voltado para "a prevenção de gestações 'indesejadas'" (*ibidem*, p. 21). É também nesta conjuntura que uma nova preocupação vem à tona: o que constitui uma família saudável? No contexto da Guerra Fria, onde o planejamento familiar e a segurança nacional estavam em voga, a família nuclear passou a simbolizar cada vez mais a harmonia domiciliar e nacional. Marks destaca que as mulheres pobres eram consideradas "muito analfabetas, ignorantes e irresponsáveis para planejar as suas famílias" (*ibidem*, p. 22). E o crescimento acelerado ao longo do mundo era reflexo desse movimento, uma "ameaça para a ordem econômica e social e a destruição da cultura Ocidental e seus ideais" (*idem*).

No início do século XX, a contracepção se torna uma prioridade e muitos indivíduos e organizações se dedicam ao "problema da fertilidade". Dentre eles, destacam-se um conjunto

de feministas que atuaram diretamente pelo controle populacional, como Margaret Sanger nos Estados Unidos e Marie Stopes e Margery Spring-Rice na Grã-Bretanha. Estas feministas estabeleceram uma importante rede de clínicas de controle de natalidade e programas de pesquisa para investigar e desenvolver maneiras mais eficazes de controlar a fertilidade. Em paralelo, um conjunto de organizações filantrópicas estabeleceram programas para “investigar tendências demográficas e patrocinar estudos biomédicos sobre comportamento reprodutivo e controle de fertilidade” (*ibidem*, p. 26). Dentre estas instituições, destacam-se a Fundação Rockfeller, a Fundação Scripps e o Fundo Milbank Memorial.

Apesar do crescente interesse no desenvolvimento de contraceptivos acessíveis e eficazes, nas décadas de 1940 e 1950 os/as pesquisadores/as encontravam dificuldades para obter financiamento para estas pesquisas. Uma das responsáveis por possibilitar o desenvolvimento da tecnologia foi Margaret Sanger, que desde 1912 expressava sua esperança no desenvolvimento de uma "pílula mágica" para a contracepção (*ibidem*, p. 51). Uma de suas importantes aliadas foi Katherine Dexter McCormick, uma liderança do movimento feminista. Após conhecer Margaret, Katherine passou a investir seus esforços no problema do controle de natalidade. Para ambas, "a contracepção era a chave para melhorar a posição das mulheres" (*ibidem*, p. 53). Em 1950, Katherine procurou Margaret interessada em investir financeiramente no desenvolvimento da pílula contraceptiva. Neste momento, entra em cena um terceiro ator central: Gregory Goodwin Pincus.

Em 1944, o biólogo fundou um centro de pesquisa especializado em pesquisa com esteroides, o *Worcester Foundation for Experimental Biology*. No centro, eram testados "os efeitos fisiológicos de novos compostos esteróides produzidos por empresas farmacêuticas" (*ibidem*, p. 55). Enquanto consultor, Pincus investigava se os compostos sintetizados pelas indústrias farmacêuticas poderiam ser utilizados no tratamento de doenças como câncer, artrite e esquizofrenia. A parceria entre Sanger e Pincus se justificou por diversas razões:

Pincus teve acesso a muitas das últimas descobertas em química esteroidal, colocando-o em uma posição ideal para realizar a pesquisa contraceptiva hormonal proposta por Sanger. Além disso, o fato de a Worcester Foundation ser uma instituição de ensino e pesquisa independente, sem fins lucrativos e com privilégios fiscais, permitiu a ele uma liberdade muito maior para explorar a polêmica questão da contracepção - como vimos, não teria sido fácil se ele tivesse sido baseado em uma universidade ou estabelecimento patrocinado pelo governo. Para Pincus, o projeto anticoncepcional de Sanger também representou uma fonte potencialmente lucrativa de financiamento para a Fundação (Marks, 2001, p. 55, tradução minha)

Para que o desenvolvimento da pílula contraceptiva fosse possível, Pincus precisava de um composto que fosse ao mesmo tempo barato e eficaz. Isso só foi possível por conta dos avanços na química de esteróides ao longo da década de 1950. Marks (2001) argumenta que

essa evolução estava relacionada ao “surgimento de uma lucrativa indústria europeia de hormônios sexuais no início do século XX e a migração de muitos químicos europeus refugiados para os Estados Unidos e América Latina após o nazismo e a Segunda Guerra Mundial” (p. 60). E é através deste esforço conjunto que os primeiros compostos contraceptivos foram desenvolvidos.

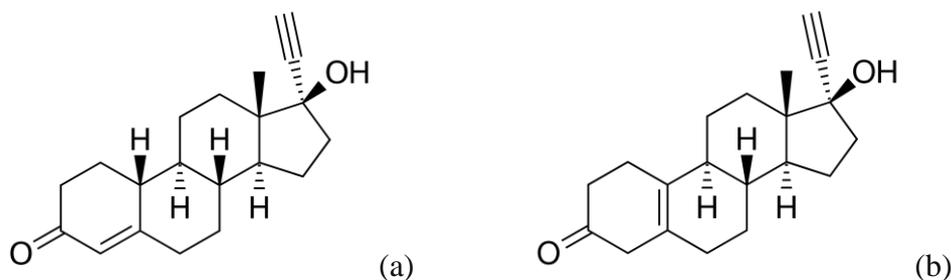
Pincus detinha acesso a centenas de novas moléculas esteróides. Dentre as indústrias atendidas pelo serviço de consultoria da *Worcester Foundation*, estavam *G. D. Searle*, de Chicago, Estados Unidos, e *Syntex*, do México. Fundada em 1944, a *Syntex* se tornou rapidamente a principal fornecedora de progesterona sintética no mercado internacional. Suas instalações eram equipadas com maquinário avançado, voltado para a pesquisa com/de esteróides. Em 1951, Carl Djerassi e Luis Miramontes (*ibidem*, p. 70) sintetizaram no laboratório o primeiro composto cristalino de progesterona capaz de ser utilizado como contraceptivo, a noretisterona. Nos Estados Unidos, a *Searle* também investia no desenvolvimento de novos compostos esteroidais. Meses depois do desenvolvimento da noretisterona, o químico Frank Colton acabou por sintetizar um segundo progestágeno oral ativo, o noretinodrel. Apesar de descoberto meses depois, o noretinodrel acabou por ser patenteado nos Estados Unidos antes da noretisterona (*ibidem*, p. 72). A patente facilitaria a comercialização do medicamento, o que teria sido um dos motivos que levaram Pincus a adotar o noretinodrel como a substância para compor a pílula contraceptiva. Este, entretanto, não foi o único:

Na verdade, sua decisão de usar noretinodrel foi fortemente influenciada pelo obstetra John Rock, que na época não tinha nenhum vínculo com a *Searle*. Uma das outras razões pelas quais o noretinodrel foi favorecido foi por causa de sua atividade biológica. Superficialmente, a estrutura química da noretisterona [Figura 4 (a)] e do noretinodrel [Figura 4 (b)] parece ser muito semelhante, diferindo apenas ligeiramente na posição de uma ligação dupla. No entanto, esse vínculo significa que eles reagem de maneira muito diferente quando metabolizados. Embora ambos tenham atividade gestacional, a noretisterona possui propriedades androgênicas (hormônio masculino) menores, enquanto o noretinodrel possui qualidades estrogênicas. (Marks, 2001, p. 72-74, tradução minha)

Marks (2001) destaca que sintéticos de progesterona e estrogênio já eram utilizados no tratamento de abortos no Reino Unido e Estados Unidos, mas Pincus encontrou razões para justificar o uso de progesterona e seus derivados: “ele sentiu que o estrogênio e as substâncias androgênicas tinham mais efeitos colaterais” (p. 93). Apesar dos pesquisadores do *Worcester Foundation* terem testado as moléculas em animais, era necessário que médicos desenhasssem e dessem continuidade aos testes em humanos. O médico responsável por testar a pílula de noretinodrel em humanos foi John Rock. O ginecologista possuía uma vasta experiência no

tratamento de infertilidade e estava convencido de que a progesterona poderia ser utilizada no tratamento de esterilidade e também como método contraceptivo.

Figura 4 – Moléculas de noretisterona (a) e noretinodrel (b)



Fonte: Domínio público

Em 1953, Pincus e Rock iniciam os testes da pílula em escala reduzida no estado de Massachusetts, nos Estados Unidos, em dois locais: no *Free Hospital for Women*, em Boston, e no *Worcester State Hospital*, em Worcester. No primeiro, as participantes eram mulheres inférteis, enquanto no segundo o foco era a contracepção, e as participantes eram enfermeiras voluntárias. Até junho do ano seguinte, 60 mulheres haviam participado dos testes (*ibidem*, p. 97). Eles demandavam, entretanto, um grande engajamento das participantes, o que era um empecilho para a coleta de dados:

Em cada etapa dos testes, esperava-se que as mulheres seguissem procedimentos muito complicados e demorados. Algumas foram obrigadas a tomar comprimidos todos os dias (cerca de um a cada seis ou oito horas). Outras tiveram que se injetar ou inserir um supositório vaginal. Cada mulher teve que fazer suas próprias leituras de temperatura corporal e esfregaços vaginais²⁵ diariamente. Todos esses dados tiveram que ser marcados em um gráfico. Elas também tiveram que coletar urina durante um período de 48 horas no sétimo e oitavo dias pós-ovulatórios para análise hormonal. Este não era um procedimento fácil, pois exigia que a mulher estivesse ao alcance de um banheiro, confinando-a assim em casa. O cheiro de urina armazenada também não seria agradável. Além disso, elas tinham que fazer biópsias endometriais todos os meses. Essas biópsias envolviam a remoção de alguns fragmentos de tecido do revestimento do útero. Este procedimento é, na melhor das hipóteses, desconfortável e, na pior das hipóteses, pode ser extremamente doloroso. Duas das mulheres também receberam laparotomias (cirurgia abdominal) no vigésimo terceiro dia de seus ciclos. Embora complicados, todos os procedimentos foram projetados para determinar se o composto suprimia a ovulação e, portanto, tinha potencial contraceptivo. (Marks, 2001, p. 96-97, tradução minha)

Para Marks (2001), algumas das vantagens destes estudos de escala reduzida eram a sua composição e contexto. As participantes eram majoritariamente mulheres de classe média, e os

²⁵ Também conhecido como exame citopatológico ou exame de Papanicolau, é a principal estratégia para detectar precocemente lesões precursoras de câncer ou o próprio câncer. É realizado através da coleta de amostra do canal cervical (BVS, 2022).

testes foram conduzidos dentro de um hospital ou em um ambiente institucional (p. 97). Se levarmos em conta, entretanto, que a pretensão era desenvolver uma pílula contraceptiva “universal”, “mulheres de uma ampla gama de origens educacionais, culturais, geográficas e de classe eram necessárias como voluntárias” (*idem*). Logo ficou claro para Pincus e Rock que estudos de larga escala, necessários para dar conta dessa demanda, não poderiam ser realizados em Massachusetts por conta de restrições legais. Vários foram os locais cotados para a realização destes testes, como Nova Iorque, Porto Rico, Japão, Havaí, Índia e México (*ibidem*, p. 98). No fim das contas, a equipe optou por realizar os testes em Porto Rico:

[...] Porto Rico foi favorecida porque muitos de seus médicos eram treinados nos Estados Unidos [...]. Além disso, a ilha ficava perto o suficiente dos Estados Unidos para permitir supervisão vigorosa. Pincus e sua equipe poderiam visitar o local facilmente e coletar lâminas de esfregaço vaginal e amostras de urina para análise nos laboratórios da Worcester Foundation. Também era considerado um cenário ideal porque não tinha leis que proibissem a contracepção. Além disso, tinha um movimento ativo de planejamento familiar e uma rede bem estabelecida de clínicas de controle de natalidade. A ilha também foi importante por causa de sua crescente população e pobreza. Muitas mulheres estavam ansiosas por métodos contraceptivos e a maioria era semi-analfabeta ou totalmente analfabeta e tinham famílias grandes. Elas foram, portanto, consideradas modelos perfeitos para testar se a pílula poderia ser usada por mulheres em todo o mundo, particularmente em lugares onde os problemas populacionais eram considerados piores. Por fim, Porto Rico era uma ilha e, portanto, tinha uma população relativamente estacionária que poderia ser facilmente monitorada. (Marks, 2001, p. 101, tradução minha)

Já em Porto Rico, novos atores entram em cena. Os testes saem do contexto clínico e passam a ser desenvolvidos em associação com organizações dedicadas ao planejamento familiar. Iniciado em abril de 1956 (Watkins, 1998, p. 31), o primeiro teste clínico em larga escala foi conduzido sob supervisão de Edris Rice-Wray em Rio Piedras, no subúrbio de San Juan, “onde um novo projeto habitacional foi montado como parte de uma campanha de remoção de favelas” (Marks, 2001, p. 102). Ou seja: as famílias residentes na área provavelmente não se mudariam com facilidade e eram fáceis de monitorar. Foram incluídas mulheres com menos de 40 anos e que já haviam tido filhos, o que comprovaria a sua fertilidade. As participantes deveriam estar dispostas a ter mais um filho, caso o contraceptivo falhasse, e garantir que não se mudariam por pelo menos um ano. Em 1957, o noretinodrel foi aprovado pela FDA para tratamento de “desordens ginecológicas” e passou a ser comercializado nos Estados Unidos como Enovid® (Watkins, 1998, p. 32).

Para Oudshoorn (1994, p. 127), ao optar por Porto Rico, a pesquisa hormonal se entrelaçou efetivamente às políticas de controle de natalidade. Longe de operar *fora* dos contextos políticos, os cientistas estariam *seleccionando* ativamente estes contextos:

Como a pílula anticoncepcional surgiu principalmente por ser considerada uma solução tecnológica para o problema populacional dos “países subdesenvolvidos”, seu

teste exigia uma população que refletisse essa ideologia: mulheres pobres e analfabetas. Porto Rico, com sua população empobrecida e pouco instruída, forneceu esse campo de testes. (Oudshoorn, 1994, p. 136, tradução minha).

Além disso, a autora argumenta que esse deslocamento das instituições médicas para as clínicas e organizações de planejamento familiar gerou enormes consequências para as participantes: “Os primeiros testes em grande escala, com todos os riscos envolvidos, não ocorreram entre a maioria branca dos americanos ou europeus. Foram as mulheres caribenhas que entraram nessa história como **cobaias** de uma das drogas mais revolucionárias da história da medicina” (*idem*, destaque meu).

Em *On the pill: A social history of oral contraceptives (1950-1970)* (1998), Elizabeth Siegel Watkins afirma que em novembro de 1958 830 mulheres já haviam utilizado a pílula contraceptiva de noretinodrel sob supervisão da equipe. Além dos testes realizados em Rio Piedras, os testes já haviam sido expandidos para Humacao, também em Porto Rico, e para Porto Príncipe, no Haiti:

Essas mulheres tomaram a pílula por apenas um ciclo até um máximo de trinta e sete ciclos consecutivos. Os ensaios demonstraram o sucesso do noretinodrel como agente contraceptivo. A pílula provou ser quase 100% eficaz na prevenção da concepção; os pesquisadores atribuíram as poucas gestações ocorridas à falha das participantes em tomar as pílulas de forma consistente. Muitas mulheres reclamaram de efeitos colaterais como náuseas, dores de cabeça, tonturas e desconforto gastrointestinal. (Watkins, 1998, p. 32, tradução minha)

Em 1959, os pesquisadores e a indústria farmacêutica *Searle* estariam satisfeitos com os dados obtidos, que comprovariam a eficácia contraceptiva do noretinodrel. A emenda Kefauver-Harris, aprovada em 1962, modificaria, entretanto, os critérios para aprovação de novos medicamentos (*idem*). Como veremos adiante, a partir da publicação da emenda, os novos medicamentos passam a ser aprovados pela FDA com base em sua *segurança*, e não somente na sua eficácia. Mesmo com os dados obtidos através do uso do Enovid® desde 1957, que comprovariam a segurança do uso, a FDA aprovou o uso do medicamento como contraceptivo em maio de 1960, mas com restrições no período de utilização: “a agência evitou o problema da segurança a longo prazo ao aprovar o uso da droga por não mais de dois anos” (*idem*). Como a gestrinona adentra este contexto?

1.2 A gestrinona *in loco*: o laboratório

Em 15 de março de 1966 é formalizada a solicitação de patente do composto RU-2323, também conhecido como R 2323 ou gestrinona. O pedido, assinado pelos químicos do

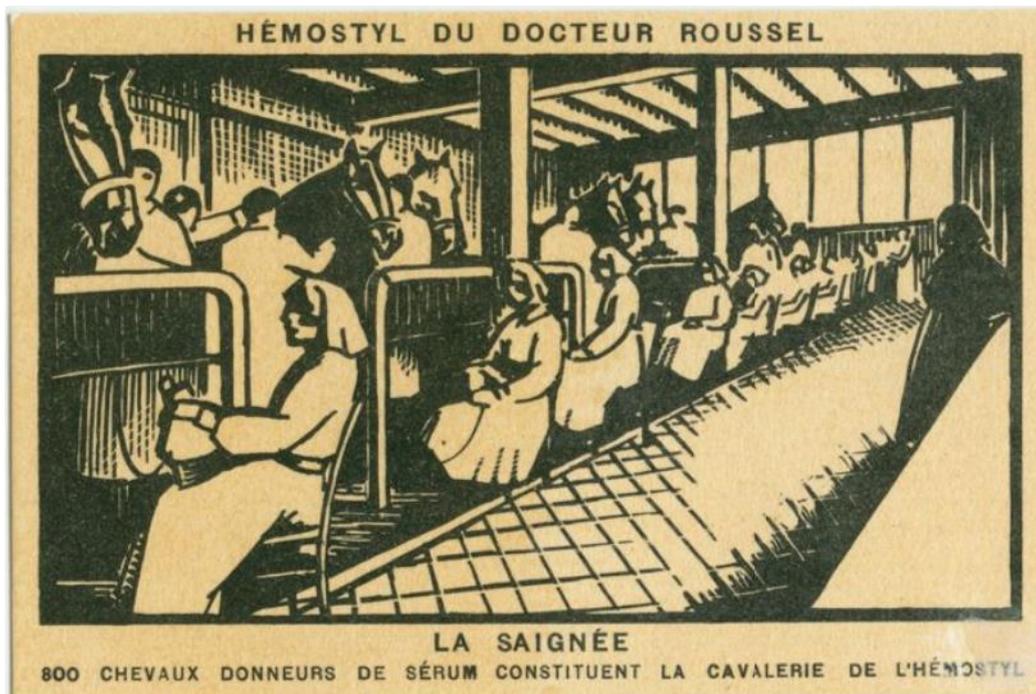
laboratório farmacêutico francês *Roussel-Uclaf*, Daniel Bertin e Andre Pierdet²⁶, foi recebido e arquivado em 10 de março de 1967 pelo *United States Patent Office*. A publicação da patente que formaliza a concessão só viria a ser realizada dois anos depois, em 11 de novembro de 1969, sob o número 3.478.067 (Bertin & Pierdet, 1969).

As origens da farmacêutica *Roussel-Uclaf* remontam às primeiras décadas do século XX. Responsável pela fundação, Gaston Roussel iniciou as atividades comerciais em 1920, com o *Institut de Sérothérapie Hématopoïétique* (ISH) (Derdak *et. al.*, 1988, p. 669). A abertura do instituto foi realizada para que ele pudesse produzir o *Hemosty* (Figura 5), soro derivado da sangria de cavalos utilizado no tratamento de anemia, tuberculose e hemorragias. Em 1927, após a contratação do químico André Girard, Roussel deu início às pesquisas químicas nos *Laboratoires Français de Chimiothérapie*. No ano seguinte, as *Usines Chimiques des Laboratoires Français* (UCLAF) foram fundadas para dar conta da produção dos fármacos desenvolvidos (Foundation Fiminco, s. d.). A expansão da produção foi rápida e nos anos seguintes foram fundadas subsidiárias no México, Brasil e Argentina (Derdak *et. al.*, 1988, p. 669).

Gaston faleceu em 1947, e seu filho, Jean-Claude Roussel, assumiu as atividades aos 24 anos. Jean-Claude foi o responsável por expandir as operações para outras áreas, como químicos e aviação. Em 1961, a demanda era tamanha que foi necessário reestruturar as operações e assim nasceu o *Roussel-Uclaf Group*. Alguns anos depois, em 1968, Jean-Claude vendeu 43% das ações do grupo para a indústria química e farmacêutica alemã *Hoechst*, iniciando uma parceria histórica entre as duas empresas. Após a morte repentina de Jean-Claude em um acidente, em 1972, *Hoechst* passou a ter 51% das ações. Neste período, também foram iniciadas discussões públicas sobre o processo de nacionalização da companhia, a fim de manter parte substancial das ações entre franceses. Como nenhuma indústria demonstrou interesse, o governo francês adquiriu uma parcela de 40% do *Roussel-Uclaf Group* em 1982 (*idem*, p. 670).

²⁶ Não foi possível encontrar informações bibliográficas que explicitem mais dados dos autores, com exceção de sua atuação profissional (Químicos) e filiação institucional (*Roussel-Uclaf*).

Figura 5 – Peça publicitária do *Hemostyl*



Fonte: *Les Archives de la Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier* (1928)²⁷

O *Roussel-Uclaf* foi responsável por desenvolver diversos compostos, alguns deles, assim como a gestrinona, envoltos em controvérsias políticas e científicas. Um deles é o RU-486, conhecido como **mifepristona***. A molécula da mifepristona foi sintetizada em 1980 como parte de um projeto que visava desenvolver novos fármacos anti-glicocorticóides²⁸ (Abboud, 2017, s.p.). De toda forma, a mifepristona também se mostrou uma substância antagonista de progesterona (que contava com propriedades antiprogestênicas). Como a progesterona é essencial para a manutenção da gestação, a substância foi avaliada como tendo potencial contraceptivo. No fim das contas, ela se ligava aos receptores de progesterona nas células de forma mais eficiente do que a própria progesterona. Ao invés de prevenir gestações, ela potencialmente poderia atuar como uma substância abortiva. Após pouco mais de uma década de testes clínicos, que estabeleceram que a mifepristona era segura e eficaz como substância

27

Disponível

em

<https://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/medica/resultats/index.php?do=zoom&cote=pharma_pub_p31186x05&p=1>. Acesso em 06 de maio de 2023.

²⁸ Os glicocorticóides são substâncias produzidas de forma endógena, como o cortisol. Possuem a capacidade de alterar o metabolismo dos carboidratos e diminuir a resposta inflamatória do organismo. Os anti-glicocorticóides são substâncias agonistas dos glicocorticóides e foram testados para tratamento de transtornos de humor como episódios depressivos e maníacos, por exemplo, mas a eficácia destes fármacos ainda não foi confirmada (Gallagher *et. al.*, 2008, p. 4).

abortiva, seu uso foi aprovado na França (1988) e nos Estados Unidos (2000) (Abboud, 2017, s.p.) como uma alternativa medicamentosa ao aborto cirúrgico.

Em junho de 2022, a Suprema Corte dos Estados Unidos anulou a sentença que garantia o acesso à mifepristona no território nacional. A partir desta anulação, cada estado poderia restringir ou proibir o acesso ao aborto medicamentoso (G1, 2023). Trata-se da revogação de um direito reprodutivo garantido legalmente há mais de 20 anos. Bom, por que estou trazendo essa discussão à tona, se o foco deste trabalho é a gestrinona? Qual a ligação existente entre as duas substâncias, além do laboratório de origem? Assim como a gestrinona, a mifepristona é uma substância cuja circulação, representações e mesmo propriedades foram se modificando. Em um curto período de tempo, um medicamento legal de fácil acesso pode ser restrito a ambientes hospitalares ou mesmo proibido. E isso não necessariamente é uma discussão centrada em taxas de segurança e eficácia, mas em um contexto social e político específico. De forma semelhante, alguns efeitos colaterais, avaliados como indiferentes ou aceitáveis, algumas décadas depois podem ser avaliados como problemas de saúde pública. São substâncias exemplares para compreendermos o caráter fluido das moléculas (Hardon & Sanabria, 2023).

Poderia citar centenas de outros exemplos, mas o que estou tentando destacar é a maneira como essas relações parecem se tornar mais evidentes em especial nos hormônios e mais destacadamente ainda naqueles que interagem diretamente com os ditos hormônios sexuais e que detêm, de alguma maneira, a capacidade de atuar materialmente nos corpos, modificando-os e interferindo em funções fisiológicas muito caras, como a fertilidade. Estou chamando a atenção para a potencialidade analítica deste conjunto de substâncias sintéticas, pouco exploradas pela antropologia, que nos permitem reconstruir redes que têm implicações políticas *hoje*. A mifepristona também é um bom exemplo de como as moléculas não se enquadram dentro das expectativas que depositamos sobre elas ou do mesmo do que imaginamos que elas são capazes de fazer. A tecnologia que dispomos nos permite supor a ação farmacêutica ou mesmo as propriedades de novas moléculas, mas isso não significa que elas *irão* atuar desta ou daquela forma. Isso já era possível na década de 1950 e 1960, de maneira menos sensível, quando estavam em desenvolvimento diversas progestinas sintéticas. Trata-se, portanto, de atentar para o caráter contextual da ação farmacêutica (*idem*).

1.3 Da síntese aos testes in vivo

Entre a síntese de uma molécula e sua consolidação enquanto um medicamento cuja eficácia e segurança estão estabilizadas a partir de um conjunto de testes clínicos, muitas etapas

precisam ser percorridas. A patente da gestrinona, adquirida em 1969, representa o marco *legal* de surgimento da substância. Mas ela já vinha sendo testada há alguns anos em animais e humanos, pelo menos desde 1966. Foi neste ano, o mesmo de solicitação da patente, que os cientistas do *Roussel-Uclaf* iniciaram testes em humanos no Haiti (Sakiz *et. al.*, 1976, p. 276). Nos anos subsequentes, outras populações foram incluídas nos testes clínicos e os resultados preliminares começaram a ser publicados a partir de 1974. Há, entretanto, uma escassa literatura publicada entre 1969 (a patente) e 1974 (os resultados preliminares de testes em humanos), apenas três artigos. Trata-se das primeiras publicações realizadas em anais de congressos, através da participação de pesquisadores e pesquisadoras do laboratório *Roussel-Uclaf*. Tive acesso a dois deles²⁹, apresentados: a) no III Congresso Internacional de Esteróides Hormonais (Sakiz & Azadian-Boulanger, 1971), ocorrido na cidade de Hamburgo, na Alemanha, em 1970; e b) no VII Congresso Mundial de Fertilidade e Esterilidade (Azadian-Boulanger, Secchi & Sakiz, 1973), sediado em Tóquio, no Japão, em 1971. Ambos descrevem os testes realizados pelo laboratório *Roussel-Uclaf* em animais, a fim de determinar possíveis propriedades da molécula.

Os testes em animais voltados para a determinação de propriedades contraceptivas eram realizados majoritariamente em ratas e coelhas. Como argumenta Lara Marks (2001, p. 91), a escolha por estes animais não é um acaso. As coelhas ovulam cerca de dez horas após o acasalamento, o que torna o monitoramento do efeito das substâncias mais fácil. As ratas, por sua vez, possuem uma ovulação espontânea durante o ciclo estral³⁰, comparável com a das fêmeas humanas. Os testes em animais descritos por Sakiz & Azadian-Boulanger (1971) e Azadian-Boulanger, Secchi & Sakiz (1973) foram desenvolvidos em ratas, camundongas e coelhas, seguindo, portanto, protocolos comuns à indústria. Os testes também buscavam avaliar qual a melhor via de administração da substância, em especial as vias oral (ingestão) e subcutânea (através de injeções).

Em *R2323 - an original contraceptive compound* (1971), Edouard Sakiz e Geneviève Azadian-Boulanger comparam a estrutura da gestrinona a outros três componentes, dos quais dois possuem conhecida ação contraceptiva, a **norgestrienona*** e o **norgestrel***. Os autores indicam que a norgestrienona já era comercializada na França, combinada com o

²⁹ O terceiro artigo foi apresentado no IV Congresso Internacional de Endometriose (Washington, Estados Unidos) em 1972. Assim como outros documentos não digitalizados, não foi possível acessá-lo. Autoria de Edouard Sakiz, Geneviève Azadian-Boulanger e Jean-Pierre Raynaud, intitula-se *Antiestrogens, antiprogesterones*. A referência completa pode ser consultada nas fontes (Sakiz, Azadian-Boulanger & Raynaud, 1974).

³⁰ Ciclo estral é o nome dado ao ciclo reprodutivo das ratas. É caracterizado por quatro momentos: proestro, estro, metaestro (ou diestro I) e diestro (ou diestro II). Entre a maturidade sexual das ratas e os seus 12 meses de idade, a duração média do ciclo é de quatro dias (Marcondes, Bianchi & Tanno, 2002).

etinilestradiol* (Sakiz & Azadian-Boulanger, 1971, p. 865). O norgestrel, por sua vez, viria a se tornar um dos componentes mais comuns da pílula contraceptiva, combinado especialmente com o etinilestradiol. Um dos seus derivados, o **levonorgestrel***, ainda hoje é o princípio ativo da pílula de contracepção de emergência (ou pílula do dia seguinte). O terceiro componente citado pelos autores é uma substância derivada da testosterona que conta com uma importante ação androgênica.

Tendo em vista a sua estrutura, próxima de compostos com notada ação contraceptiva e androgênica, os testes que se seguiram tinham como principal objetivo identificar as possíveis propriedades da molécula da gestrinona, em especial as que poderiam *impactar a ovulação e a gestação*. Visavam identificar se a molécula possui ou interage com: (1) atividade estrogênica, (2) atividade androgênica, (3) atividade progestomimética, (4) atividade progestacional, (5) inibição pituitária, (6) atividade anti-estrogênica, (7) atividade antiandrogênica, (8) atividade antiprogesterona, (8) atividade antiovulatória, (9) indução ovariana com PMS e hCG³¹, (10) transporte tubário dos óvulos, (11) atividade antiimplantação e (12) atividade abortiva.

O mecanismo de atuação dos hormônios é o que explica este conjunto de termos. As células (chamadas de célula-alvo) possuem em sua superfície receptores que se ligam a hormônios específicos. Isso acontece porque cada receptor têm afinidade com determinadas estruturas presentes nas moléculas dos hormônios, com um alto grau de sensibilidade. É através desse encaixe (entre o hormônio e o receptor da célula) que ocorre a resposta biológica (Figura 6). Os hormônios sintéticos podem possuir estruturas semelhantes a hormônios endógenos³² e se ligar a receptores nas células, desencadeando uma reação. Nesse caso, as moléculas possuem afinidade com os receptores, classificadas por exemplo como: estrogênicas (afinidade com os receptores do estrogênio), androgênicas (afinidade com os receptores androgênicos) e progestomiméticas ou progestênicas (afinidade com os receptores da progesterona).

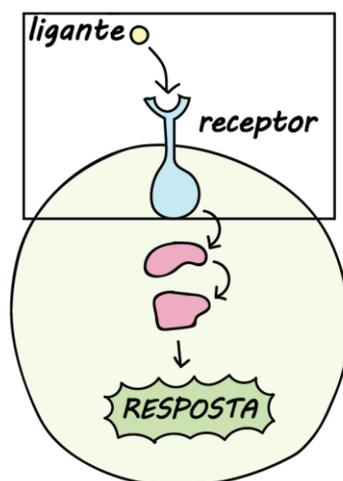
As moléculas também podem ser antagonistas, prejudicando, diminuindo ou até mesmo restringindo as respostas biológicas. Quando um hormônio é classificado como anti-estrogênico, por exemplo, significa que ele é um antagonista do estrogênio. O antagonista se liga aos receptores específicos nas células e impede que o estrogênio produzido pelos ovários

³¹ O PMS (gonadotrofina do soro de égua gestante), também conhecido como eCG (gonadotrofina coriônica equina), é produzido pelas éguas durante a gestação e possui atividade folículo estimulante e luteinizante. É utilizado na estimulação do ciclo estral e na indução de superovulação em diversas espécies (Aleixo *et. al.*, 1995). O hormônio da gonadotrofina coriônica (hCG), por sua vez, é utilizado em humanos para induzir a maturação dos folículos e estimular a ovulação. Após a nidação e durante a gestação, é o responsável por manter o corpo lúteo. A detecção dos níveis hormonais de hCG são utilizados para confirmar uma gestação, através do exame conhecido como beta-hCG. Isso é possível porque seus níveis crescem progressivamente, especialmente no primeiro trimestre.

³² Ver **endógena***.

se ligue aos receptores. O mesmo ocorre com moléculas que possuem atividade antiandrogênica (antagonista dos androgênicos, como a testosterona) e antiprogesterona (antagonista da progesterona). Algumas substâncias têm um mecanismo mais complexo e são capazes de inibir o funcionamento da hipófise (inibição pituitária), a ovulação (atividade antiovulatória), a implantação (atividade antiimplantação) e mesmo promover um aborto (atividade abortiva). Há ainda diferenças de grau: determinado hormônio pode ser um progestênico fraco, enquanto outro pode ser um progestênico forte. O que significa que eles se ligam aos receptores em maior ou menor medida.

Figura 6 - Ligantes e receptores da célula



Fonte: Khan Academy³³

Irei explorar as relações entre os hormônios, suas propriedades e como eles atuam ao longo do ciclo menstrual de forma mais detida no Capítulo 2, mas por hora é suficiente termos em mente que as substâncias contraceptivas agem sobre o ciclo menstrual de diversas formas. Enquanto alguns hormônios são capazes de evitar a ovulação, outros alteram a textura e o pH do muco vaginal e cervical, por exemplo, diminuindo ou mesmo evitando a mobilidade dos espermatozoides. Assim, as propriedades da molécula podem nos fornecer pistas ou indicações de como ela irá se comportar no organismo. Através dos resultados observados, Sakiz & Azadian-Boulanger (1971) destacam que: “A investigação sobre as propriedades endocrinológicas do R 2323 mostraram que o composto exibe (1) atividade estrogênica e androgênica muito baixa, (2) atividade progestomimética e anti-estrogênica média e (3)

³³ Disponível em <<https://pt.khanacademy.org/science/biology/cell-signaling/mechanisms-of-cell-signaling/a/signal-perception>>. Acesso em 10 de maio de 2023.

atividade inibitória hipofisária acentuada” (p. 870, tradução minha). Dentre os resultados, também destacam um pronunciado efeito inibitório da implantação, que não parece ser explicado pelas propriedades observadas.

A ênfase, entretanto, é na aparente relação da gestrinona com o funcionamento da progesterona. Com base nos resultados dos testes, os autores avaliam que a gestrinona “interfere profundamente” e possui uma “específica e marcada ação antiprogesteronas” (*ibidem*). Com base nessa propriedade:

[...] decidimos testar o R2323 como uma pílula anti-implantação para ser administrada semanalmente. No primeiro ensaio clínico, o composto foi administrado em 2 dias consecutivos por semana. Este protocolo foi escolhido pelo falecido Gregory Pincus, que viu no R2323 a pílula 'do fim-de-semana'. Desde essas investigações preliminares, observamos, no entanto, que o R2323 é igualmente eficiente quando administrado apenas uma vez por semana. Originalmente, a dose semanal era de 10 mg, mas foi reduzida para 2,5 mg e, em alguns casos, até 1 mg. (*ibidem*)

O mecanismo de ação que supostamente justificaria o funcionamento do contraceptivo é a capacidade de suprimir a implantação do óvulo fecundado no endométrio, processo conhecido como **nidação***. Em *Biological study of the antiprogestosterone effect of R 2323* (1973), Geneviève Azadian-Boulanger, Jean Secchi e Edouard Sakiz apresentam mais evidências de que este seria um dos mecanismos de ação contraceptiva da gestrinona. Não fica claro se os resultados descritos são os mesmos obtidos em trabalho anterior, mas os autores avaliam as seguintes atividades: anti-progestomimética, anti-progestacional, abortiva e no endométrio. Os testes foram realizados em ratas, camundongas e coelhas, que receberam a substância via oral e subcutânea. Com base nos resultados, os autores avaliam que estes

[...] podem oferecer uma explicação para um dos possíveis mecanismos de ação contraceptiva do R-2323. Doses não-estrogênicas de R-2323 inibiram a ação da progesterona nos camundongos; doses anti-progesterona (anti-progestomimética, anti-decidualogênica, anti-progestacional) inibiram implantação nos ratos e camundongos (p. 133, tradução minha).

Como podemos observar, esse conjunto de testes em animais e seus resultados foram os responsáveis por possibilitar o desenvolvimento dos testes em humanos. O ensaio clínico, citado por Sakiz & Azadian-Boulanger (1971), corresponde ao primeiro teste em humanos iniciado no Haiti em 1966. Os resultados dessa empreitada seriam publicados 10 anos depois, em 1976. É inegável a participação de Gregory Pincus na concepção dos ensaios clínicos, reconhecida pela literatura que comunica os resultados destes testes (Sakiz *et. al.*, 1976). Mas Pincus acabou falecendo em seguida, em agosto de 1967 (White, 1968), e uma equipe do *Roussel-Uclaf* deu seguimento aos trabalhos. Tampouco fui capaz de encontrar evidências de que estivesse envolvido anteriormente. Gostaria de destacar, portanto, o envolvimento de

outros/as pesquisadores/as engajados/as no desenvolvimento da gestrinona e dos testes com animais.

O mais proeminente deles é **Edouard Sakiz**. Médico, Sakiz é egresso do *College de France*, em Paris. Ingressou na *Roussel-Uclaf* como Diretor de Pesquisa Biológica em 1966. Entre 1981 e 1993, foi Presidente do Conselho de Administração, cargo máximo de direção do *Roussel-Uclaf Group*, desligando-se no ano seguinte (GOV.UK, s.d.). Sakiz foi um dos responsáveis por desenvolver a mifepristona e detém os seus direitos de produção e distribuição desde 1997, quando o grupo *Hoescht* suspendeu a produção da substância (Folha de São Paulo, 1997). No mesmo ano, fundou a indústria farmacêutica *Exelgyn*, especializada em saúde reprodutiva das mulheres, responsável por produzir o medicamento. Até o presente momento, segue ativo como Diretor da farmacêutica, que fornece a mifepristona para mais de 40 países (Exelgyn, s.d.).

Geneviève Azadian-Boulanger, inicialmente associada ao Centro de Pesquisas da *Roussel-Uclaf*, colaborou nas pesquisas desenvolvidas na Universidade Federal da Bahia e na Maternidade Climério de Oliveira durante a década de 1980, coordenadas pelo médico Elsimar Coutinho (Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988; Coutinho, Husson & Azadian-Boulanger, 1984). Não encontrei mais informações sobre a sua formação e atuação profissional. **Jean-Pierre Raynaud** é formado em biofísica (1965) pela Universidade de Laval. Entre 1966 e 1989, atuou no Centro de Pesquisas da *Roussel-Uclaf*. Desde 1991 é professor emérito na Universidade de Sorbonne. Desenvolve pesquisas nas áreas da andrologia, química clínica e farmacologia clínica (Researchgate, s.d.). **Jean Secchi** também esteve engajado em muitas das pesquisas sobre a gestrinona na *Roussel-Uclaf*, em cargo desconhecido. A data de seu desligamento também não é clara. Em um artigo de 2021 (Lepescheux *et. al.*, 2001), aparece como filiado à farmacêutica Sanofi S.A.

Apesar do acesso às informações ser restrito, considero relevante nomeá-los como importantes atores. Estes desempenham um papel central nas próximas décadas, colaborando com outras pesquisas realizadas em diversos países sob o financiamento não só da *Roussel-Uclaf*, mas de instituições como a Fundação Ford, a Fundação Rockefeller e o *Population Council*. Antes de nos determos nos resultados destas pesquisas, gostaria de chamar a atenção para o contexto regulatório dos testes clínicos na década de 1960. Olhando em retrospectiva, esse conjunto de testes iniciais, realizados em animais e humanos, podem ser colocados sob suspeita quando analisados sob perspectivas éticas contemporâneas. O que mudou?

1.4 A “malha dos contextos”: experimentação e risco

Antes dos ECRs se estabeleceram como o “padrão-ouro”³⁴ da pesquisa clínica, a segurança dos/as participantes não era, necessariamente, uma preocupação central. Passados os testes com animais, que tinham como principal objetivo identificar as propriedades das moléculas e sua toxicidade, os testes clínicos em humanos visavam, sobretudo, qualificar a *eficácia* das substâncias. Neste processo, nem sempre a segurança dos/as participantes estava em voga. Uma série de eventos contribuíram para que os testes clínicos fossem conformados até chegarmos aos ECRs. Na presente ocasião, não cabe retomarmos essa longa e extensa história³⁵. Nos ateremos, portanto, a dois importantes momentos: o Julgamento de Nurembergue (1946-1947) e o caso da talidomida (década de 1960).

Em *Economias políticas da doença e da saúde: uma etnografia da experimentação farmacêutica* (2020), Rosana Castro argumenta que estes dois acontecimentos são eventos críticos, nos termos de Veena Das. O primeiro implicou “na produção de noções de **autonomia** e de **consentimento informado** no contexto da experimentação em seres humanos e a sua consagração como **princípios norteadores da prática médico-científica** com a promulgação do Código de Nurembergue, em 1947” (p. 91, grifos meus), enquanto o segundo foi o responsável por disparar “uma série de **processos regulatórios** para o campo farmacêutico” (p. 91-92, grifos meus).

Na ocasião do julgamento de Nurembergue, os réus eram cientistas e médicos alemães. Durante a Segunda Guerra Mundial, esses e dezenas de outros profissionais realizaram experimentos em humanos nos campos de concentração nazistas³⁶. Os debates em torno dos crimes cometidos por estes profissionais resultaram no Código de Nurembergue, que sistematiza um conjunto de princípios norteadores da conduta ética de médicos durante a realização de experimentos e testes, garantindo a segurança dos/as participantes. O Código é “a primeira diretriz internacional para orientação da conduta ética e proteção dos direitos humanos em estudos clínicos” (*ibidem*, p. 94).

³⁴ Um teste ou tratamento “padrão-ouro” é, genericamente, avaliado como o melhor ou mais preciso disponível.

³⁵ Uma discussão extensa sobre a temática pode ser consultada em *The ethics and politics of human experimentation* (1993), de Paul M. McNeil.

³⁶ Apesar do julgamento de Nurembergue se concentrar nos experimentos nazistas, cabe destacar que há registros de outras experimentações com soldados e prisioneiros de guerra durante o mesmo período. McNeill (1993, p. 26) argumenta que a guerra parecia justificar todo o tipo de tratamento desumano. Além das experimentações nazistas e japonesas, McNeill cita os experimentos com gás mostarda realizados pelo Comando das Forças Armadas Australianas durante a guerra e, no pós guerra, os testes de armas nucleares realizados pelos britânicos no deserto australiano, que afetaram diretamente comunidades aborígenes que viviam na região.

A talidomida, por sua vez, foi um medicamento de origem alemã, sintetizado pela farmacêutica *Chemie Grünenthal*³⁷. Inicialmente, a talidomida foi produzida para ser agregada à antibióticos. Suas propriedades sedativas e hipnóticas, entretanto, deslocaram o seu uso para tratamento de insônia e de enjoos matinais (Moro & Invernizzi, 2017). Os testes realizados pelo laboratório em animais (camundongos) não demonstraram toxicidade e o medicamento foi lançado como um antigripal em 1956 e como sedativo no ano seguinte, 1957. Os primeiros casos de focomelia³⁸, provenientes do uso do medicamento durante a gestação, foram registrados já no fim da década de 1950. Em 1961, após o aumento dos casos, o laboratório retirou a droga do mercado europeu.

A talidomida nunca foi oficialmente comercializada nos Estados Unidos. A aprovação do medicamento pela agência regulatória *Food and Drug Administration* (FDA) não ocorreu e o pedido foi retirado pela farmacêutica *Merrell Company*³⁹ em 1962. A responsável pelas sanções ao medicamento foi Frances Kelsey, após avaliar os dados apresentados para aprovação da droga. Ao mesmo tempo, tramitava nos Estados Unidos um projeto de lei que visava atualizar a legislação de medicamentos, sob coordenação do senador Estes Kefauver. A soma destas duas situações acarretou em uma “defesa ampliada da centralização das ações de regulação farmacêutica na FDA e da criação de instrumentos legais e administrativos para gestão das atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D) da indústria” (Castro, 2020, p. 99). Como sumariza Castro,

As ações do governo estadunidense se organizaram em duas grandes iniciativas. Em uma frente, o senador Estes Kefauver enfatizou em seu projeto de lei uma série de questões relativas à necessidade de registro governamental de produtos farmacêuticos, mediante a apresentação obrigatória de evidências científicas de segurança e eficácia dos medicamentos pelos fabricantes. Por outro lado, funcionários da FDA pressionaram o Congresso, com o apoio do senador Oren Harris, para que parlamentares aprovassem suas proposições de procedimentos discriminatórios mais amplos para a agência, concedendo-lhes legitimidade para solicitar estudos “adequados”, “bem controlados” e realizados por profissionais “qualificados pro treinamento e experiência científicas” para a avaliação de pleitos de comercialização de novos medicamentos (Carpenter, 2010, p. 272). Juntas, essas propostas foram reunidas na conhecida emenda Kefauver-Harris, sancionada em 1962 (Castro, 2020, p. 100)

³⁷ Fundada em 1946 na cidade de Stolberg, foi a primeira empresa a introduzir a penicilina na Alemanha após a Segunda Guerra Mundial (Grünenthal, s.d.).

³⁸ Segundo Moro & Invernizzi (2017), a focomelia é caracterizada por malformações congênitas, que causam a atrofia dos ossos que compõem braços e pernas, e atingem de maneiras diversas as mãos e os pés. Castro (2020) explicita que a condição foi posteriormente renomeada como Síndrome da Talidomida (p. 97), e também pode vir acompanhada de lesões que podem gerar perda de audição, alterações de visão, paralisia facial, malformações na traqueia, laringe, coração e pulmão.

³⁹ A farmacêutica estadunidense havia assinado um acordo com a *Chemie Grünenthal* em 1958. O acordo licenciava *Merrell* como fabricante da talidomida nos Estados Unidos sob a marca *Kevadon*. Antes da retirada do pedido de registro, realizado em 1962, o medicamento foi distribuído pela indústria para alguns médicos/as ao longo do território nacional (Geng, 1973, s.p.).

Compostos por diferentes fases, os ECRs constituem um “complexo processo de rearticulação e regulamentação das práticas da indústria farmacêutica, do qual os Estados Unidos podem ser considerados o epicentro histórico” (*ibidem*, p. 103). Com sua implementação, não só a eficácia das substâncias está em jogo, mas a *segurança* do seu uso também. O primeiro ECR com a gestrinona foi publicado somente em 1987 (Thomas & Cooke, 1987), e visava avaliar a eficácia da substância no tratamento de endometriose, com ingestão oral. Todos os ensaios clínicos anteriores, portanto, foram desenhados e realizados sob outras prerrogativas. Nesse sentido, analisar os quase 60 anos de produção científica sobre a substância é um desafio não somente por conta do extenso volume de material. Testes clínicos produzidos em 2020 não podem ser sobrepostos aos dados da década de 1970. Além disso, destaco que apesar das indústrias farmacêuticas se adequarem rapidamente aos critérios de desenvolvimento dos ECRs estabelecidos pela FDA (Castro, 2020), o mesmo não pode ser dito sobre a legislação e órgãos de fiscalização dos países-sede onde estas pesquisas eram realizadas, em especial na América Latina. Os eixos de análise propostos (contracepção, fertilidade e aprimoramento) são, portanto, a maneira que encontrei de olhar para esta produção de maneira mais crítica, atentando para os contextos éticos e regulatórios que compõem estas pesquisas clínicas.

Ao longo deste primeiro capítulo, busquei apresentar qual o contexto tecnológico, social, político e econômico que possibilitou o desenvolvimento não só da gestrinona, mas de um extenso conjunto de moléculas, substâncias e dispositivos biomédicos. Ao retomar o trabalho de Oudshoorn (1994), Watkins (1998) e Marks (2001), no contexto da pílula contraceptiva diária, estou particularmente interessada em explicitar as implicações intrínsecas à promessa de uma pílula semanal - cuja substância ideal estaria personificada na gestrinona, de acordo com Pincus. As relações entre políticas eugenistas, planejamento familiar e os esforços para desenvolvimento de contraceptivos eficazes (e não necessariamente seguros) são o contexto que norteia as pesquisas clínicas com contraceptivos no início da década de 1970.

Ao retomar a história de fundação do *Roussel-Uclaf* e apresentar outras moléculas enredadas em controvérsias, como a mifepristona, busquei enfatizar como estas primeiras pesquisas clínicas e a inserção destes medicamentos no mercado, mesmo que localizados temporalmente há muitas décadas, possuem implicações nos usos dados a estas mesmas substâncias contemporaneamente. Além disso, chamo a atenção para o potencial teórico e analítico propiciado pelas substâncias sintéticas, sobretudo àquelas relacionadas aos chamados

hormônios sexuais. Como vimos, a própria escolha das substâncias que compuseram estas primeiras drogas não foi um acaso. É nesse momento que introduzo não somente o eixo da contracepção, mas também o da fertilidade. A preocupação com a fertilidade - seja no cerceamento da reprodução das mulheres não-brancas e de “terceiro mundo” ou na retomada da capacidade reprodutiva das mulheres brancas de classes médias e altas - é um dos aspectos que atravessa toda a literatura biomédica sobre a gestrinona.

Por fim, busquei discorrer sobre o contexto regulatório em que as pesquisas clínicas desenvolvidas até meados da década de 1970 estavam imersas. Trata-se de um momento marcado por pouca regulação, onde os critérios de pesquisa com/em humanos não estavam bem estabelecidos. Mesmo após a conformação de políticas mais rígidas, há uma certa *delay* entre a publicação das regulações e a adequação dos grupos de pesquisa, sobretudo no sul global, onde o acesso ao tratamento médico era escasso e a participação nos testes clínicos era uma maneira das camadas mais populares acessarem serviços de saúde. Este cenário, como veremos nos próximos capítulos, ainda é uma realidade que impacta diretamente o desenvolvimento de novas tecnologias. Nesse sentido, entendo que a determinação das populações na conformação dos ensaios clínicos é uma escolha consciente e mediada não só por razões econômicas, mas sobretudo sociais e políticas. A seguir, adentro no primeiro capítulo propriamente etnográfico, onde dou continuidade às discussões sobre contracepção.

CAPÍTULO 2 - Uma promessa: a gestrinona e o aprimoramento da pílula contraceptiva diária (1960-1970)

A 100ª reunião do *International Committee for Contraception Research* (ICCR) foi realizada na cidade de Nova Iorque, em 20 de abril de 2012. Os trabalhos apresentados durante o encontro, dedicados ao desenvolvimento e aprimoramento de novos contraceptivos como anéis vaginais e dispositivos intrauterinos (DIUs), foram publicados no ano seguinte em um número especial do periódico *Contraception*⁴⁰. Fundado em 1970 pelo *Population Council*, o ICCR visava “levar métodos seguros, eficazes, reversíveis e acessíveis às populações mais vulneráveis em países menos desenvolvidos” (Sitruk-Ware & Donaldson, 2013). Junto do *Population Council*, os/as pesquisadores/as do ICCR foram pioneiros no desenvolvimento de métodos contraceptivos. O grupo estima que “170 milhões de mulheres em todo o mundo estejam usando contraceptivos altamente eficazes desenvolvidos pelo *Council* ou relacionados à nossa tecnologia” (Population Council, s.d, tradução minha).

Início fazendo referência ao encontro de 2012 e a posterior publicação das pesquisas desenvolvidas pelo grupo para destacar a relevância da trajetória da instituição, responsável por desenvolver importantes contraceptivos como o DIU Mirena®, os implantes subdérmicos Norplant® e Jadelle® e os anéis vaginais, tecnologias estas projetadas pelos/as pesquisadores/as do ICCR e desenvolvidas pelo *Population Council*. Hoje, o ICCR é descrito como “uma rede global de cientistas clínicos, endocrinologistas, ginecologistas e andrologistas que trazem novos conceitos para o desenvolvimento clínico e fortalecem a liderança na comunidade de saúde sexual e reprodutiva” (Population Council, s.d, tradução minha) e possui membros de cinco países: Estados Unidos, França, República Dominicana, Suécia e Brasil.

Uma das substâncias que foram amplamente testadas pelo ICCR na década de 1970 foi a gestrinona. Apesar da relevância da pílula contraceptiva combinada, sua aceitação entre as pacientes não foi universal. Logo após seu lançamento para o mercado, na década de 1960, “novos regimes também estavam sendo desenvolvidos para a administração da pílula” (Marks, 2001, p. 76, tradução minha). Estes novos regimes visavam aprimorar a pílula combinada e aumentar a sua aceitabilidade. Neste contexto de grande investimento em métodos contraceptivos reversíveis e mais acessíveis, buscavam-se novas vias de administração, esforço que resultou no desenvolvimento dos anéis vaginais e dos implantes hormonais. A indústria

⁴⁰ Volume 87, número 3, março de 2013. Disponível em <[https://www.contraceptionjournal.org/issue/S0010-7824\(13\)X0002-2](https://www.contraceptionjournal.org/issue/S0010-7824(13)X0002-2)>. Acesso em 30 de maio de 2023.

farmacêutica e centros de pesquisa trabalhavam em uma crescente variação de moléculas, dosagens e métodos de ação contraceptiva. Uma destas moléculas foi a gestrinona.

Neste capítulo, vamos nos ater ao primeiro dos três eixos de análise propostos: a contracepção. Apesar das pesquisas clínicas com a gestrinona para este fim não terem avançado, estas estão intrinsecamente relacionadas ao desenvolvimento de métodos contraceptivos com comprovada eficácia e segurança, que seguem em uso. Busco argumentar que apesar de suprimida na história da contracepção, a gestrinona é uma substância que atuou diretamente na construção de pressupostos basilares. Nos deteremos, portanto, em um conjunto de publicações científicas que apresentam os resultados de testes clínicos e de investigação endocrinológica. Estas pesquisas foram realizadas pelo *Roussel-Uclaf* e pelo *International Committee for Contraception Research*, com apoio financeiro de outras instituições interessadas no desenvolvimento de contraceptivos.

Os doze artigos que compõem este eixo de análise foram publicados entre 1974 e 1984. Destes, onze datam do período entre 1974 e 1978 e foram publicados no periódico *Contraception*, revista editada pela Elsevier desde 1970. Originalmente, o periódico foi fundado pelo ginecologista e obstetra Daniel R. Mishell Jr. e era a publicação oficial da *Association of Reproductive Health Professionals*⁴¹. Desde 2005, tornou-se o jornal oficial da *Society of Family Planning*⁴². O artigo restante foi publicado em 1984 no livro *Medical management of endometriosis*, organizado por Jean-Pierre Raynaud, Tiiu Ojasoo e Luciano Martini. Os doze artigos possuem uma estrutura em comum: uma breve introdução, apresentando a temática e o objetivo do estudo, uma descrição das participantes (com ênfase na idade e número de filhos), apresentação do regime de ingestão da substância, descrição dos resultados obtidos e discussão. A análise dos resultados é realizada majoritariamente através de dois eixos: eficácia e efeitos colaterais. A aceitabilidade da substância e do regime de ingestão também se destacam. Os resultados são comparados aos encontrados pelas equipes que compõem o mesmo esforço internacional.

Não foi possível determinar a data de início dos testes clínicos e de investigação endocrinológica, com exceção dos testes iniciados pelo *Roussel-Uclaf* em 1966 (publicados por Sakiz *et. al.* em 1976). Como o ICCR foi fundado em 1970, as pesquisas desenvolvidas pela equipe possivelmente iniciaram após esta data, mas não foram encontradas informações que

⁴¹ Fundada em 1963, foi dissolvida em 2019.

⁴² Fundada em 2005, a entidade descreve-se como “a fonte para a ciência do aborto e da contracepção”. Mais informações sobre sua constituição e atividades podem ser consultadas em: <<https://www.societyfp.org/>>. Acesso em 22 de nov. de 2022.

delimitam a data de início das atividades, somente a publicação dos resultados. As pesquisas foram encerradas pelo *Roussel-Uclaf* (Deltour *et. al.*, 1984) e pelo ICCR (Alvarez *et. al.*, 1978) no mesmo ano, em 1978. Parto do pressuposto, portanto, que o recorte temporal deste capítulo corresponde ao período entre 1966 e 1978, anos em que foram iniciados e encerrados, respectivamente, os testes clínicos da gestrinona como substância contraceptiva. Por hora, é suficiente termos em mente que há evidências suficientes para determinar o início e o fim das atividades, mas não para que possamos construir uma linha do tempo detalhada, com início e fim de cada um dos testes clínicos citados⁴³.

Assim como a pílula “original”, cujas “raízes e os efeitos de sua adoção foram muito mais diversos e só podem ser compreendidos dentro de um quadro internacional mais amplo” (Marks, 2001, p. 2 , tradução minha), argumento que olharmos para essa produção incipiente sobre a gestrinona através das suas redes é uma estratégia teórica-metodológica para compreendermos os seus usos contemporâneos. É neste conjunto de pesquisas - antes mesmo da consolidação de uma compreensão mais universal da ética de pesquisa com/em humanos e da sistematização do processo de aprovação de medicamentos - que foram (co)produzidos dados elementares para a consolidação de técnicas laboratoriais e de desenvolvimento de medicamentos e insumos farmacêuticos.

Este capítulo está organizado em três sessões. Em um primeiro momento, iremos nos debruçar sobre o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e ao funcionamento do ciclo menstrual. Esta é uma das sessões biológicas-porém-importantes, relevantes para que as discussões posteriores possam ser elaboradas sem que o/a leitor/a precise buscar fontes externas. Em seguida, adentraremos nos testes clínicos e de investigação endocrinológica realizados entre 1966 e 1978. Buscarei apresentar os/as pesquisadores/as engajados, instituições financiadoras, objetivo dos testes, critérios de inclusão e exclusão de participantes, resultados obtidos e principais efeitos colaterais relatados. Por fim, apresentarei algumas considerações sobre os testes clínicos e o encerramento das atividades.

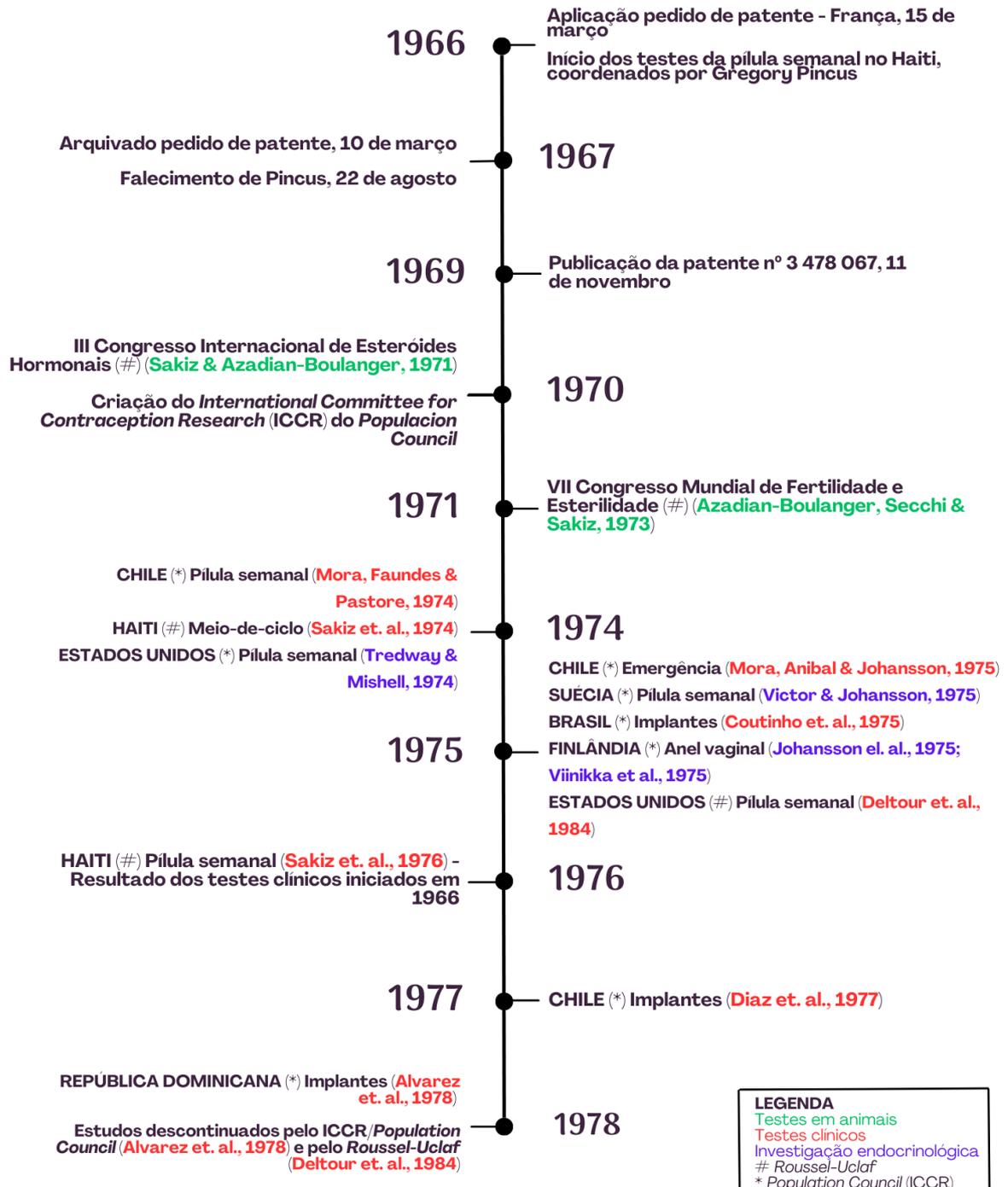
Levando em conta a característica das pesquisas analisadas - diferentes concentrações (entre 1 e 400 mg), vias de administração (oral, parental e vaginal), formatos e dispositivos

⁴³ O *Rockefeller Archive Center*, arquivo histórico da Fundação Rockefeller, possui em seu acervo minutas de reuniões e centenas de páginas com relatos de pesquisas desenvolvidas pelo IRRC durante este período. O arquivo pode ser consultado sem custos na cidade de Nova Iorque ou online com custos, através da duplicação realizada pelos arquivistas. Os altos custos deste serviço inviabilizaram o acesso. Em um desdobramento desta pesquisa, tenho a intenção de retomar estes documentos.

(cápsulas, anéis vaginais e implantes) - optei organizar a narrativa por temática. A fim de facilitar a visualização cronológica, por ano de publicação, a Figura 7 pode ser consultada. Nela, o/a leitor/a encontrará uma linha do tempo organizada majoritariamente a partir das datas de publicação dos resultados dos testes. Também foram incluídas outras informações que considero relevantes e que foram apresentadas no Capítulo 1: processo de patente, participação dos/as pesquisadores/as do *Roussel-Uclaf* em congressos internacionais e testes em animais. Na figura estão indicados: país onde cada teste foi realizado, referência da publicação dos resultados, instituição responsável (*Roussel-Uclaf* ou ICCR) e tipo de teste (animais, clínico ou de investigação endocrinológica).

Figura 7 – Linha do tempo I

Décadas de 1960 - 1970



Fonte: Elaborado pela autora

2.1 Hormônios: eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, ciclo menstrual e propriedades

Na literatura biomédica, a gestrinona é descrita como uma molécula que conta com propriedades **androgênicas***, **anti-estrogênicas*** e **anti-progestênicas**. Como explicitado no Capítulo 1, isso significa que ela possui afinidade com os receptores de hormônios androgênicos e é antagonista do estradiol e da progesterona. Através dos resultados dos testes clínicos e de investigação endocrinológica, os/as pesquisadores/as avaliam a materialidade destas propriedades a partir dos resultados observados, traduzidos em taxas de gestações e efeitos colaterais. O que estas propriedades significam, portanto, neste contexto experimental? Qual a implicação destas propriedades na concepção de diferentes métodos contraceptivos?

Para que médicos/as e cientistas pudessem interferir no sistema reprodutivo, foi necessário compreender o seu funcionamento. O responsável por manter, controlar e regular diversas das nossas funções biológicas, como o crescimento, o desenvolvimento e a reprodução é o sistema endocrinológico. Estes processos não são simples, mas fruto de complexas cascatas de produção de hormônios. Como a gestrinona interfere na produção dos chamados hormônios sexuais, nos interessa em específico o funcionamento do **eixo hipotálamo-hipófise-gonadal*** (HHG). Nas mulheres, o HHG tem diversas funções, como garantir a ovulação e a implantação do embrião no útero. Além disso, é o responsável por, a partir da puberdade, desenvolver e manter os ditos **caracteres sexuais secundários***, como volume e distribuição de pêlos e o tamanho dos seios.

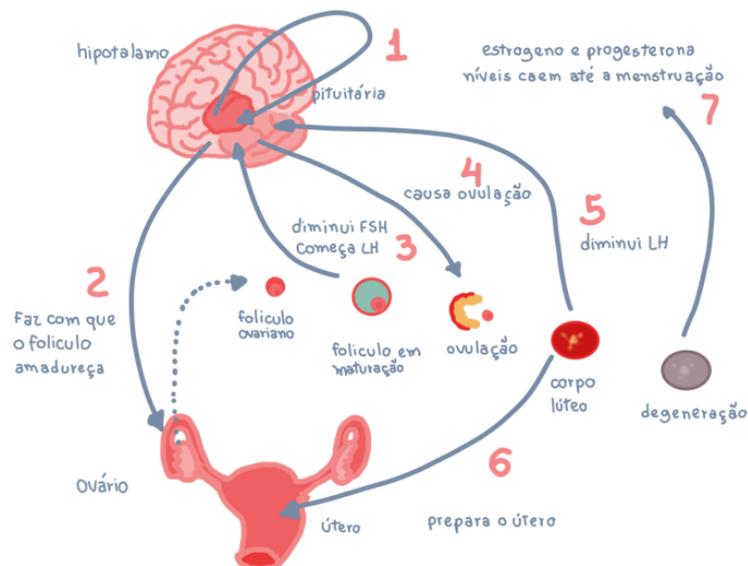
O estímulo inicial dessa cascata hormonal é dado pelo **hipotálamo***, uma pequena região do cérebro que coordena boa parte das nossas funções endocrinológicas. O hipotálamo produz os **hormônios liberadores de gonadotrofinas*** (GnRH), que são pulsos responsáveis por estimular a produção das **gonadotrofinas*** pela **hipófise***. A hipófise é uma glândula cuja função é produzir hormônios que regulam outras glândulas endocrinológicas, como a tireóide, por exemplo. Quando estimulada pelos GnRH, a hipófise produz o **hormônio folículo estimulante*** (FSH) e o **hormônio luteinizante*** (LH) (as gonadotrofinas). Ambos atuam nos ovários, maturando os folículos (que se tornarão óvulos) e induzindo a produção dos *hormônios esteróides sexuais*, a *progesterona* e o *estradiol*, responsáveis por regular a função ovariana e controlar o ciclo reprodutivo.

Vejamos quais são as relações entre o HHG e o ciclo menstrual (sintetizadas na Figura 8). Cada ciclo pode durar menos ou mais dias, mas vamos assumir um ciclo de 28 dias para ilustrar o seu funcionamento. Ele se inicia no primeiro dia da menstruação e podemos dividi-lo em fases. A primeira delas (*fase folicular*), ocorre entre o início do ciclo (dia 1) e a ovulação

(dia 14). No **endométrio***, a fase folicular é caracterizada pela ocorrência da *menstruação* e da fase *proliferativa*, ou seja, é o período de menor espessura do endométrio após a descamação. Nestes primeiros 14 dias, o hipotálamo produz pulsos de GnRH que estimulam a hipófise a produzir o FSH. Quando o FSH chega nos ovários, ele estimula a formação dos *foliculos* e a produção de altas concentrações de *estrogênio*. É neste momento que um folículo é determinado como “dominante” e se torna mais sensível ao LH.

Próximo do 14º dia do ciclo, o hipotálamo produz pulsos de GnRH que estimulam a secreção de LH em altas quantidades. O folículo dominante, sensível ao LH, é estimulado por esse crescimento na concentração do hormônio, acarretando na ovulação (segunda fase). Seguida da ovulação, inicia-se a terceira fase do ciclo menstrual, a fase *lútea*. O folículo que libera o óvulo se torna o **corpo lúteo***, uma glândula temporária que produz progesterona a partir da estimulação de LH. A progesterona é a responsável por espessar o endométrio que, na fase lútea, encontra-se na sua fase proliferativa. Caso não ocorra uma gestação, o corpo lúteo irá regredir e os níveis de progesterona irão cair. Com a queda da progesterona, o endométrio descama, e a menstruação acontece. Neste momento, os níveis de FSH aumentam gradativamente e um novo ciclo se inicia.

Figura 8 - Sistematização das relações HHG-ciclo menstrual



Fonte: Medpri⁴⁴

⁴⁴ Disponível em <<https://medpri.me/upload/texto/texto-aula-1084.html>>. Acesso em 10 de maio de 2023.

Os contraceptivos hormonais são desenvolvidos para interferir neste complexo processo. Enquanto a pílula diária inibe a ovulação, por exemplo, outros contraceptivos espessam o muco cervical, dificultando a chegada dos espermatozoides ao útero. Como discuto no Capítulo 1, os/as pesquisadores/as do *Roussel-Uclaf* observaram nos testes em animais interações entre a gestrinona e os receptores de progesterona, avaliada como uma “específica e marcada ação antiprogesterona” (Sakiz & Azadian-Boulanger, 1971, p. 870, tradução minha). Essa ação antiprogesterona parecia interferir na implantação de óvulos fecundados, atuando como uma substância contraceptiva. É com base nestes resultados que se decide testar a gestrinona como uma “pílula anti-implantação para ser administrada semanalmente” (*idem*). Este foi o ponto de partida, mas não o único mecanismo de ação contraceptiva testado pelos pesquisadores do *Roussel-Uclaf* e do ICCR.

2.2 Da pílula semanal aos implantes hormonais: a gestrinona como contraceptivo

Mesmo que avaliar a chegada da pílula combinada às prateleiras de drogarias e farmácias pelo mundo não seja o objetivo desta dissertação⁴⁵, sua recepção exerceu importante papel no encaminhamento de pesquisas clínicas posteriores. Diferentes dos métodos de barreira⁴⁶, como o preservativo e o diafragma⁴⁷, os contraceptivos hormonais podem gerar alguns efeitos colaterais indesejados, como “sintomas gástricos como náusea, gastralgia⁴⁸ ou, às vezes, vômito, dor de cabeça e tontura, nervosismo, fraqueza ou mal-estar”, relatados “em praticamente todas as investigações com contraceptivos orais” (Pincus, 1965, p. 301, tradução minha).

Na literatura sobre a gestrinona, estes efeitos colaterais indesejados são atribuídos ao estrogênio e a **anovulação**^{*49} (Sakiz *et. al.*, 1976), mas não são os únicos responsabilizados pela não aceitação da pílula diária. Outros fatores são trazidos à tona, limitações intrínsecas ao desenvolvimento da tecnologia. Uma destas limitações é a necessidade de administração diária, que “provavelmente limita sua aceitabilidade em um largo número de mulheres” (Mora, Faundes & Pastore, 1974, p. 146, tradução minha). Além do incômodo de ingerir uma pílula diariamente, esquecê-la apenas um dia poderia resultar em uma gestação não-desejada (Victor

⁴⁵ Para uma discussão mais detida sobre a temática, consultar Marks (2001), capítulos cinco a nove.

⁴⁶ Métodos contraceptivos que visam impedir a entrada do esperma no útero, como o preservativo. São frequentemente utilizados junto de espermicida.

⁴⁷ O diafragma é um pequeno disco de silicone que deve ser inserido na vagina antes do sexo, sobrando o colo uterino.

⁴⁸ Dor de estômago.

⁴⁹ Ausência de ovulação.

& Johansson, 1975). Alterar esse regime de ingestão poderia aumentar a aceitabilidade das pacientes. Uma das alternativas elencadas era o desenvolvimento de uma pílula *eficaz* sob um regime de ingestão menor, de dois a três dias (Sakiz *et. al.*, 1976; Tredway & Mishell, 1974; Victor & Johansson, 1975). Era a “pílula de fim-de-semana”, como proposto por Gregoy Pincus (Sakiz & Azadian-Boulanger, 1971).

As substâncias utilizadas na pílula “original”, responsáveis por suprimir a ovulação, não possibilitam esse tipo de funcionamento. Era necessário, portanto, buscar por outras moléculas. Uma das apostas para esse regime era a gestrinona. Pincus acreditava que ela possibilitaria trocar “a administração diária de doses baixas de progesterona” por “uma única dose semanal moderadamente alta”, regime que “imporia menos constrangimento às mulheres” (Sakiz *et. al.*, 1976, p. 276). Isso seria possível por conta das suas propriedades antiprogestênicas, observadas nos testes em animais. Diferente da pílula combinada, a pílula semana de gestrinona não inibiria a ovulação, mas *potencialmente inibiria a implantação do óvulo fecundado no endométrio*, processo conhecido como **nidação***. Com a mudança do mecanismo, seriam igualmente reduzidos os efeitos colaterais e a frequência de ingestão.

Em simultâneo às pesquisas de *aprimoramento da pílula*, estava em voga o desenvolvimento de *novos dispositivos*, que visavam mesclar a potencialidade dos hormônios aos dispositivos de longa duração, o que garantiria uma alta eficácia contraceptiva aos dispositivos de longa duração (Watkins, 1998), que não dependem tanto da usuária. Desta maneira, os esforços entorno da gestrinona se dividem em dois grandes grupos: a) aprimoramento da pílula (pílula semanal, de meio de ciclo e para contracepção de emergência); e b) criação de novos dispositivos (implantes subdérmicos e anéis vaginais). Vejamos como se desenrolaram estas iniciativas.

2.2.1 Aprimorando a pílula

2.2.1.1 A pílula semanal

Os primeiros testes clínicos, coordenados pelo *Roussel-Uclaf*, foram realizados em uma maternidade de Porto-Príncipe, no Haiti. Na literatura há uma discordância em relação à data de início das atividades e do pesquisador responsável. Mora, Faundes & Pastore (1974) afirmam que estes foram iniciados em 1967 por Felix Laraque. Mas os artigos que apresentam os resultados preliminares dos testes em animais (Sakiz & Azadian-Boulanger, 1971) e humanos (Sakiz *et. al.*, 1976) afirmam que os testes foram iniciados em 1966, coordenados pelo próprio Pincus. De toda forma, Pincus faleceu em 1967 e Laraque assumiu a coordenação dos testes no

Haiti. Nos anos seguintes, os testes clínicos foram expandidos gradativamente para outros países, financiados e coordenados majoritariamente pelo ICCR.

Em *Contraceptive efficacy of once-weekly oral administration of 2.5 mg R 2323* (1976), Edouard Sakiz, Geneviève Azadian-Boulangier, Tiiu Ojasoo e Felix Laraque apresentam os resultados finais dos testes clínicos iniciados por Pincus. Os autores afirmam que a gestrinona “foi testada na dose de 10 mg por semana, posteriormente reduzida para 7 mg, 5 mg e 2,5 mg” (Sakiz *et. al.*, 1976, p. 276, tradução minha), sem, entretanto, apresentar os dados obtidos através destes testes com outras concentrações que não 2,5 mg. As participantes selecionadas eram “mulheres saudáveis de fertilidade comprovada com relações sexuais regulares (pelo menos 4 vezes por mês)” (*idem*). Após uma exame físico geral, as avaliadas com “boa saúde” foram admitidas no estudo, totalizando 181 mulheres. A ingestão da gestrinona foi realizada via oral, uma vez por semana, com início no período menstrual.

A maioria das participantes tinha entre 21 e 30 anos (132 das 181, ou 72,9%), mas a idade das mulheres variou entre ≤ 20 e 40 anos. Todas as 181 já haviam estado grávidas pelo menos uma vez e “46% tiveram mais de 3 filhos” (*ibidem*, p. 277). A participação das mulheres neste estudo variou entre 2 e 44 meses, totalizando 2971 ciclos⁵⁰. Neste período ocorreram 18 gestações, das quais 11 foram atribuídas a falhas do medicamento e 7 às pacientes, que esqueceram de ingerir uma ou mais pílulas.

Os efeitos colaterais mais observados se relacionaram a “alterações menstruais”, em especial **amenorréia*** (ausência de menstruação) ou **oligomenorréia*** (ciclo menstrual extenso). Também são citados: nervosismo, cefaléia, desconforto ou dor estomacal (sem náusea e vômito) e perda de cabelo em “algumas incidências muito raras”, relatadas no início do tratamento. Apesar de presentes, “nenhuma dessas queixas, no entanto, foram motivos importantes para a interrupção do tratamento” (*ibidem*, p. 279). Nos 130 casos de desistência em que as razões foram explicitadas, estas se relacionam a questões familiares (desejo de engravidar, separação do marido ou desinteresse), transferência para outros grupos de tratamento ou mudança de região.

⁵⁰ Como Oudshoorn (1994) descreve, a produção de evidências sobre a eficácia dos contraceptivos em ciclos menstruais, ao invés de período transcorrido (em meses ou anos), foi uma das estratégias desenvolvidas por Gregory Pincus e John Rock para viabilizar a aprovação dos medicamentos junto à FDA. As mulheres que participaram dos testes em Porto Rico e no Haiti mantinham a ingestão por apenas alguns meses, o que não era suficiente em termos clínicos. Estas desistências estavam associadas majoritariamente aos efeitos colaterais experienciados, mas também à preferência por outros métodos contraceptivos (neste caso, esterilização), por motivos religiosos ou mesmo pela desaprovação dos companheiros. A representação em ciclos foi, por tanto, a maneira encontrada pelos autores para “inflar” os dados produzidos, invocando uma suposta segurança no uso *constante* dos medicamentos, lidos como eficazes. Esta estratégia possibilitou não só a aprovação da FDA, mas passou a ser reproduzida nos testes clínicos com contraceptivos.

Os autores avaliam que os testes com 2,5 mg de gestrinona “comparam-se favoravelmente com a administração de doses mais altas de acordo com o mesmo esquema” (*ibidem*, p. 281). Esta parece também atuar como dose limítrofe, “pois a redução para 1 mg em 29 pacientes haitianas com amenorreia levou a um aumento acentuado no número de gestações (5 gestações em 272 meses de uso)” (*ibidem*, p. 281-282). Mais uma vez, os dados destes testes com diferentes doses não foram apresentados ou publicados nesta ou em ocasião posterior. A taxa de gestações observada, como veremos mais em frente, é avaliada como “favorável” quando em comparação com as obtidas em outros estudos de administração diária de baixas doses de progestágenos, mas os autores argumentam que “tendo em vista a importância dos fatores sociais e culturais em qualquer ensaio contraceptivo que condicionam a motivação do paciente e a vigilância médica, é difícil comparar estudos em diferentes populações” (*ibidem*, p. 282).

Ao longo dos 10 anos transcorridos entre o início dos testes clínicos no Haiti e a publicação do artigo, os resultados obtidos “despertaram o interesse de outros investigadores que, desde então, conduziram estudos clínicos e farmacoclinicos semelhantes, mas menores, usando o mesmo cronograma” (Sakiz *et. al.*, 1976, p. 276, tradução minha) (doses semanais de 2,5, 5 mg ou 10 mg). Trata-se de testes clínicos realizados no **Chile** (Mora, Faundes & Pastore, 1974), **Estados Unidos** (Tredway & Mishell, 1974) e **Suécia** (Victor & Johansson, 1975), coordenados e financiados pelo ICCR. O laboratório *Roussel-Uclaf* também investiu em testes com a pílula semanal de gestrinona nos Estados Unidos entre 1975 e 1978 (Deltour *et. al.*, 1984).

Em *Clinical evaluation of an oral progestin contraceptive, R-2323, 5 mg, administered at weekly intervals* (1974), Gabriel Mora, Anibal Faundes e Umberto Pastore apresentam os resultados dos testes com a gestrinona realizados no Hospital Barros Luco-Trudeau, no Chile. Os pesquisadores, vinculados à Universidade do Chile e da Universidade Católica do Chile, contaram com o apoio da Companhia Farmacêutica *Hoechst*. Faundes também estava vinculado ao Conselho Nacional de População da Secretaria de Estado de Saúde Pública da República Dominicana.

Mora, Faundes & Pastore (1974) argumentam que, apesar de não existirem pesquisas quantitativas que avaliem de maneira comparativa a aceitabilidade da pílula diária e a pílula semanal, “os médicos que trabalham no campo da contracepção estão familiarizados com as dificuldades que algumas mulheres têm em aderir a um regime diário”. A escolha pelo regime semanal se deve ao fato de “tantas rotinas da vida serem reguladas por horários semanais”, o

que tornaria “especialmente provável que uma forma de dosagem que precise ser tomada apenas uma vez por semana encontre aceitação e seja usada com sucesso” (p. 146).

A pesquisa foi iniciada com uma dose semanal de 2,5 mg, tal qual a pesquisa descrita por Sakiz *et. al.* (1976). Foram acompanhadas 30 pacientes, que receberam a dose semanalmente. Ao fim de um ano (274 meses ou ciclos acumulados), a taxa de gestações foi avaliada como “alta”, atingindo 13,1%. Por conta deste resultado, foram iniciados novos testes clínicos com o dobro da dose semanal, 5 mg por semana. Sob este novo regime, foram acompanhadas 292 mulheres, durante aproximadamente 2000 meses. As mulheres selecionadas haviam descontinuado outros métodos contraceptivos, em especial DIUs e pílulas diárias, mas ainda buscavam contracepção. A idade média era de 26 anos, com variações entre 15 e 42 anos, e todas as mulheres haviam gestado pelo menos uma vez, com uma média de 2,4 nascimentos por participante. A fim de acompanhar os ciclos

Cada mulher recebeu um calendário no qual cada domingo estava claramente marcado como o dia em que ela deveria tomar a pílula anticoncepcional. A paciente foi instruída a marcar no prontuário, usando diferentes símbolos para sangramento e *spotting*, para indicar cada dia em que teve corrimento vaginal vermelho. As pacientes visitavam a clínica em intervalos mensais, exceto aqueles pacientes que solicitaram intervalos maiores entre as visitas e que demonstraram que preencheriam o prontuário corretamente. Nesses casos, as visitas de acompanhamento foram agendadas em intervalos de 2, 3 ou 4 meses. (Mora, Faundes & Pastore, 1974, p. 147, tradução minha)

Dentre os efeitos colaterais, destacam-se as alterações no padrão de sangramento menstrual, como a amenorréia (23% das participantes), oligomenorréia e **polimenorréia*** (diminuição do intervalo entre as menstruações). Além disso, destacam-se “nervosismo e cefaléia”, que ocorreram em cerca de 10% das pacientes, e outras alterações como “náusea e vômitos” no primeiro ano de tratamento, “cloasma⁵¹, acne ou hirsutismo”, que tenderam a aumentar durante o tempo. Os autores argumentam que “embora esses últimos problemas tenham sido observados em menos de 5% dos pacientes, juntos causaram mais interrupção do uso durante o primeiro ano do que dores de cabeça e nervosismo relatados com mais frequência” (*ibidem*, p. 149). Ao fim do estudo, este conjunto de sintomas foi o maior responsável pelas descontinuações, o que tornou claro para os autores que “estes problemas são altamente inaceitáveis para as mulheres” (*ibidem*, p. 150).

⁵¹ É uma condição onde a pele do rosto é tomada por manchas escuras durante a gestação, causada majoritariamente por variações hormonais. Quando ocorre fora do período gravídico, é conhecida como melasma. Os autores não explicitam quais foram os critérios diagnósticos e porque utilizaram o termo “cloasma” ao invés de “melasma”, tendo em vista que as participantes não estavam grávidas.

Ao fim de um ano, 56,7% das pacientes optou por continuar com a ingestão de gestrinona, mesmo quando “outros tipos de contraceptivos estavam disponíveis sem custo se elas desejassem” (*ibidem*, p. 155). Os autores afirmam que as pacientes não foram desencorajadas a trocar de método e que esterilizações cirúrgicas gratuitas estavam disponíveis para mulheres com 35 anos ou mais ou que tivessem mais de quatro filhos. Com base nesse contexto, o percentual de aceitabilidade da técnica foi avaliado como “um número aceitável” (*idem*).

Nos Estados Unidos, os testes coordenados pelo ICCR foram liderados por Donald Tredway e Daniel Mishell, e receberam apoio da Companhia Farmacêutica *Hoechst* e da Fundação Ford. Em *Effect of a once weekly oral contraceptive upon gonadotrophin and gonadal steroid levels* (1974), os pesquisadores filiados a Universidade do Sul da Califórnia buscam avaliar os efeitos da gestrinona sobre o funcionamento das gonadotrofinas e dos esteróides gonadais (progesterona e estradiol). Mesmo que não busquem avaliar a eficácia da molécula enquanto um contraceptivo, os autores contribuem para uma possível elucidação do mecanismo de funcionamento da gestrinona. Não foram registradas gestações durante a pesquisa.

Participaram do estudo dez mulheres saudáveis e não-grávidas, entre 24 e 34 anos, que foram divididas em dois grupos de cinco cada. O primeiro grupo recebeu 2,5 mg de gestrinona semanalmente, enquanto o segundo grupo recebeu o dobro, 5 mg. Foram coletadas amostras de sangue para avaliar os níveis de diferentes hormônios envolvidos no processo de ovulação (FSH, LH, progesterona e estradiol) e algumas biópsias do endométrio. A partir da avaliação dos resultados, os autores concluem:

Uma vez que a ovulação provavelmente ocorre com muito mais frequência do que a concepção durante o tratamento com esta formulação, seu principal mecanismo de ação contraceptiva é provavelmente **diferente da inibição da ovulação, possivelmente aumentando a viscosidade do muco cervical**. A dosagem mais alta, 5,0 mg de R-2323, inibe a ovulação em maior extensão do que a dosagem mais baixa, e a eficácia clínica da dosagem mais alta é aparentemente maior do que a dosagem mais baixa. (Tredway & Mishell, 1974, p. 168, tradução minha, grifos meus)

Entre 1975 e 1978, o laboratório *Roussel-Uclaf* também investiu em pesquisas com a gestrinona nos Estados Unidos. Alguns dos resultados dessa pesquisa foram publicados em 1984, em um livro sobre o manejo de endometriose. Em *Tolerance and contraceptive efficacy of gestrinone in 800 patients in the United States from 1975 to 1978*, G. Deltour, Geneviève Azadian-Boulanger, J. Nelson e Edouard Sakiz discorrem sobre a aceitabilidade e tolerância à substância. Foram selecionadas 803 mulheres saudáveis em idade fértil, entre 18 e 37 anos, que receberam doses semanais de gestrinona de 5 mg. Assim como podemos observar em Sakiz *et.*

al. (1976) e Tredway & Mishell (1974), não foram descritos os critérios clínicos utilizados para determinar que o que seriam pacientes “saudáveis”.

Os efeitos colaterais relatados pelas mulheres “foram geralmente de gravidade leve a moderada, sendo os mais frequentes acne (13,1%), aumento do apetite (4,4%), corrimento vaginal (3,5%), dor de cabeça simples, sintomas gastrointestinais diversos e aumento da libido” (Deltour *et. al.*, 1984, p. 224, tradução minha). Em relação às descontinuidades do tratamento, estas se deram “na maioria das vezes, [por] motivos pessoais e não médicos” (*ibidem*, p. 229). Dentre os efeitos colaterais que levaram à desistência, destacam-se acne (0,7%), cefaléia (0,5%) e hirsutismo (0,2%). Foram registradas 22 gestações, 13 delas consideradas falhas do método e nove falhas das usuárias.

A fim de analisar até que ponto a eficácia contraceptiva da gestrinona poderia resultar da ação exercida por ela no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (antes conhecido como hipotálamo-pituitário-gonadal), 38 mulheres receberam 5 mg de gestrinona. Os autores afirmam que a gestrinona “demonstrou suprimir o eixo” (*idem*), extinguindo os picos de LH e FSH e inibindo os níveis de estradiol e progesterona. Com base nos resultados de Victor & Johansson (1975), argumentam que em doses mais baixas (de 2,5 mg), “a inibição da ovulação foi mais irregular” e a eficácia contraceptiva da gestrinona “provavelmente não se deve apenas a uma inibição hipotalâmico-hipofisária mas a uma ação direta no útero” (*idem*).

Apesar dos testes clínicos com a pílula semanal utilizarem majoritariamente concentrações de 2,5 e 5 mg de gestrinona, doses mais altas também foram testadas pelo ICCR. Arne Victor e Elof Johansson foram os responsáveis por chefiar um teste clínico exploratório na Suécia com doses semanais de 10 mg. O objetivo do estudo era analisar o efeito de doses mais altas de gestrinona na função ovariana. Para tanto, foram coletadas amostras de sangue para avaliar os níveis de progesterona e estradiol das participantes. O teste foi realizado no Hospital Universitário de Uppsala com apoio da Fundação Ford e do Conselho Sueco de Pesquisa Médica. Os resultados foram publicados em *The effect of weekly administration of an oral progestogen - R 2323 - on the ovarian function* (1975). As nove participantes eram funcionárias do hospital, com idades entre 19 e 25 anos. Os autores observaram uma frequência ovulatória menor com doses de 10 mg do que nos testes com 2,5 e 5 mg. Com base nesta observação, argumentam que as taxas de gestações seriam menores se as concentrações de gestrinona utilizadas semanalmente aumentassem:

Há duas razões para acreditar que a taxa de gravidez diminuiria se a quantidade semanal de R 2323 aumentasse de 2,5 ou 5 mg para 10 mg. A primeira razão é que a taxa de ovulação diminuiu significativamente. A segunda razão é que se pode supor que, com a dosagem mais alta, a chance é maior de manter os níveis plasmáticos de R 2323 altos o suficiente para exercer ação local no trato reprodutivo no final da semana

de tratamento. Isso diminuiria o risco de concepção nos casos em que ocorre a ovulação. (Victor & Johansson, 1975, p. 93, tradução minha)

Apesar das taxas de ovulação mais baixas, foram observados sangramentos de escape com maior frequência, o que poderia tornar o uso da gestrinona como contraceptivo semanal “inaceitável para muitas mulheres” (*idem*).

2.2.1.2 As pílulas de meio-de-ciclo

Como a pílula semanal, as pílulas de meio-de-ciclo foram testadas pelo *Roussel-Uclaf* no Haiti, na Maternidade de Porto Príncipe. Os resultados dos testes foram publicados em dois artigos. O primeiro deles, intitulado *A new approach to estrogen-free contraception based on progesterone receptor blockage by mid-cycle administration of ethyl norgestrienone (R 2323)* (1974), é de autoria de Edouard Sakiz, Geneviève Azadian-Boulangier, Felix Laraque e Jean-Pierre Raynaud. O princípio de funcionamento da pílula de meio-de-ciclo consiste na administração de doses altas de um progestágeno durante a fase lútea, logo após a ovulação. O progestágeno (neste caso, a gestrinona), se ligaria aos receptores de progesterona no útero, impedindo que a progesterona produzida pelo corpo lúteo atue espessando o endométrio. O teste clínico descrito no artigo visava estimar a eficácia da gestrinona como substância contraceptiva no regime da pílula de meio-de-ciclo.

Ao longo dos 27 meses de pesquisa, foram coletados dados referentes a 1362 ciclos. Participaram do estudo 140 mulheres saudáveis, de “fertilidade comprovada”, com relações sexuais regulares (pelo menos quatro por mês). Todas as mulheres haviam estado grávidas pelo menos uma vez e suas idades variaram entre 19 e 39 anos. Assim como em Sakiz *et. al.* (1976), o critério de comprovação da fertilidade parece ter sido gestações anteriores. As participantes receberam oralmente comprimidos de 50 mg R 2323, uma vez ao dia durante três dias consecutivos, exatamente duas semanas após o início da menstruação (dias 15, 16 e 17 do ciclo menstrual).

Diferente da pílula semanal, foram observadas poucas alterações no fluxo menstrual. Os autores avaliam que “[o] tratamento foi praticamente isento de efeitos colaterais comumente associados a outros tipos de contracepção hormonal. Vômitos, náuseas e gastralgia ocorreram durante 90 dos 1362 ciclos de tratamento” (Sakiz *et. al.*, 1974, p. 470, tradução minha). Em relação à aceitabilidade do método, “a administração mensal em três dias consecutivos foi uma forma aceitável de contracepção para a maioria das mulheres” (*idem*). Onze gestações ocorreram, das quais seis foram consideradas falhas da droga, e seis como falhas das pacientes

(por omissão da pílula e vômito). Aumentar a dose de R 2323 para obter maior proteção “não é possível devido a problemas de tolerância” e diminuir a dose não é suficiente para impedir a síntese de progesterona. Os autores citam um teste inicial, com “três administrações de 20 mg de acordo com o mesmo cronograma”, onde o percentual de gestações foi de 44% (*ibidem*, p. 473), sem, entretanto, apresentar mais dados.

O segundo artigo foi publicado dois anos depois, em 1976. Assinado por Geneviève Azadian-Boulanger, Jean Secchi, Felix Laraque, Jean-Pierre Raynaud e Edouard Sakiz, *Action of a midcycle contraceptive (R 2323) on the human endometrium* apresenta os resultados finais dos testes clínicos descritos em Sakiz *et. al.* (1974). O regime de ingestão oral foi mantido, com administração de três doses de 50 mg de R 2323, em três dias consecutivos que correspondem aos dias 15, 16 e 17 do ciclo, exatamente duas semanas após o início da menstruação. Os autores apresentam os resultados obtidos com 160 mulheres. Destas, 36 também passaram por biópsias endometriais.

Ocorreram 17 gestações durante os 2148 ciclos, das quais nove foram classificadas como falhas da droga e oito por omissão das mulheres. Segundo os autores, “nenhum efeito colateral foi associado com o tratamento” (Azadian-Boulanger *et. al.*, 1976, p. 1054, tradução minha). Com base nos dados bioquímicos obtidos, sobretudo os observados através das biópsias do endométrio, os autores oferecem uma interpretação parcial dos resultados, sugerindo uma possível explicação para o mecanismo de ação contraceptiva da substância:

O R 2323 compete com a progesterona pelos locais de ligação da progesterona no citosol uterino. Esses locais são induzidos pelo estradiol, que, embora secretado praticamente ao longo do ciclo, atinge um nível máximo de secreção durante a fase proliferativa. Portanto, a concentração desses locais é muito alta imediatamente após a ovulação, em um momento em que o nível de progesterona ainda é baixo. Conseqüentemente, logo após a ovulação, a maioria desses locais está desocupada ou potencialmente “ocupável” pelo R 2323 administrado pós-ovulatória. Portanto, a substituição temporária de progesterona por R 2323 no nível do receptor pode impedir a indução das respostas biológicas do hormônio natural. Essas respostas anuladas não podem ser compensadas por uma atividade semelhante à progesterona “mimética”, uma vez que o R 2323 é apenas um progestágeno fraco [...]. Além disso, a ação do R 2323 seria reforçada por sua atividade anti-estrogênica, o que pode impedir qualquer síntese adicional de locais de receptores de progesterona produzidos por estradiol. (Azadian-Boulanger *et. al.*, 1976, p. 1056, tradução minha)

2.2.1.3 A pílula de emergência

Em 1975, Gabriel Mora, Aníbal Faundes e Elof Johansson publicam *Lack of clinical contraceptive efficacy of large doses of R 2323 given before implantation or after a missed period*. Mora e Faundes eram filiados ao Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital Barros Luco-Trudeau, no Chile, e Johansson ao Hospital Universitário de Uppsala, na

Suécia. O estudo, coordenado pelo ICCR, recebeu financiamento da Fundação Ford e do Conselho Sueco de Pesquisa Médica. O objetivo era: a) avaliar a eficácia contraceptiva do R 2323 logo após a ovulação; e b) sua capacidade de induzir o aborto quando administrado logo após um atraso menstrual.

Para tanto, as participantes foram organizadas em três grupos. No primeiro deles, o objetivo era avaliar a eficácia do R 2323 antes da implantação. Foi composto por 47 pacientes, que receberam tratamento durante 109 ciclos. As mulheres receberam doses de 200 mg de gestrinona por mês, em uma ingestão oral diária de 50 mg (dias 12 - 15 do ciclo ou 17 - 22⁵²). O segundo grupo incluía 57 mulheres que buscaram a Clínica de Planejamento Familiar após um atraso menstrual. O objetivo era avaliar a eficácia contraceptiva da gestrinona logo após a implantação. As participantes receberam doses totais que variaram entre 100 e 400 mg (50 a 100 mg por dia). No terceiro grupo, de apenas quatro mulheres, o objetivo era avaliar os efeitos de R-2323 na função ovariana. Ao longo de cinco ciclos, foram coletadas amostras de sangue diárias.

No primeiro grupo, sete das 47 pacientes engravidaram, todas no primeiro ciclo de tratamento. Destas gestações, seis seguiram e uma resultou em um aborto espontâneo 60 dias após o último sangramento da paciente. No segundo grupo, 37 das 57 pacientes mantiveram gestações sem complicações. Uma das participantes do terceiro grupo engravidou durante o tratamento e os pesquisadores iniciaram um regime de ingestão diária de 400 mg de gestrinona a partir do 36º dia de amenorréia, visando avaliar o efeito da substância no corpo lúteo gravídico. 100 mg de R 2323 foram administrados diariamente durante quatro dias, sem que mudanças significativas nos níveis de progesterona e estradiol fossem observadas. Um aborto eletivo foi realizado no 50º dia de amenorréia.

Os pesquisadores avaliam que, em geral, “a administração oral de altas doses de R 2323 foi tolerada. No grupo 1, quatro pacientes experienciaram náusea e desenvolveram acne facial menor. [...] Nenhuma outra reclamação foi reportada pelas pacientes” (Mora, Faundes & Johansson, 1975, p. 216, tradução minha). Em relação aos resultados, argumentam que “grandes doses de R 2323 administradas antes da implantação têm baixa eficácia contraceptiva e nenhum efeito abortivo foi encontrado quando a droga foi administrada logo após a implantação.” (*ibidem*, p. 217). Apesar da forte propriedade anti-implantação observada por Sakiz & Azadian-Boulangier (1971) nos testes em animais, “A falha de grandes doses de R 2323 administradas

⁵² O intervalo entre os dias 17 e 22 do ciclo é de seis dias, o que corresponde a uma dose de 300 mg, 100 mg a mais do que os 200 mg propostos, ingeridos em quatro doses de 50 mg. Pode se tratar de um erro de redação ou mesmo um segundo protocolo não explicitado.

antes da implantação para evitar gravidez em nossas pacientes não suporta uma atividade anti-implantatória em mulheres. Após a implantação, altas doses de R 2323 parecem não ter efeito” (*ibidem*, p. 218). Em suma, “a administração de altas doses de R 2323 no meio-de-ciclo não tem valor clínico como contraceptivo, nem como abortivo no início da gravidez” (*ibidem*, p. 219).

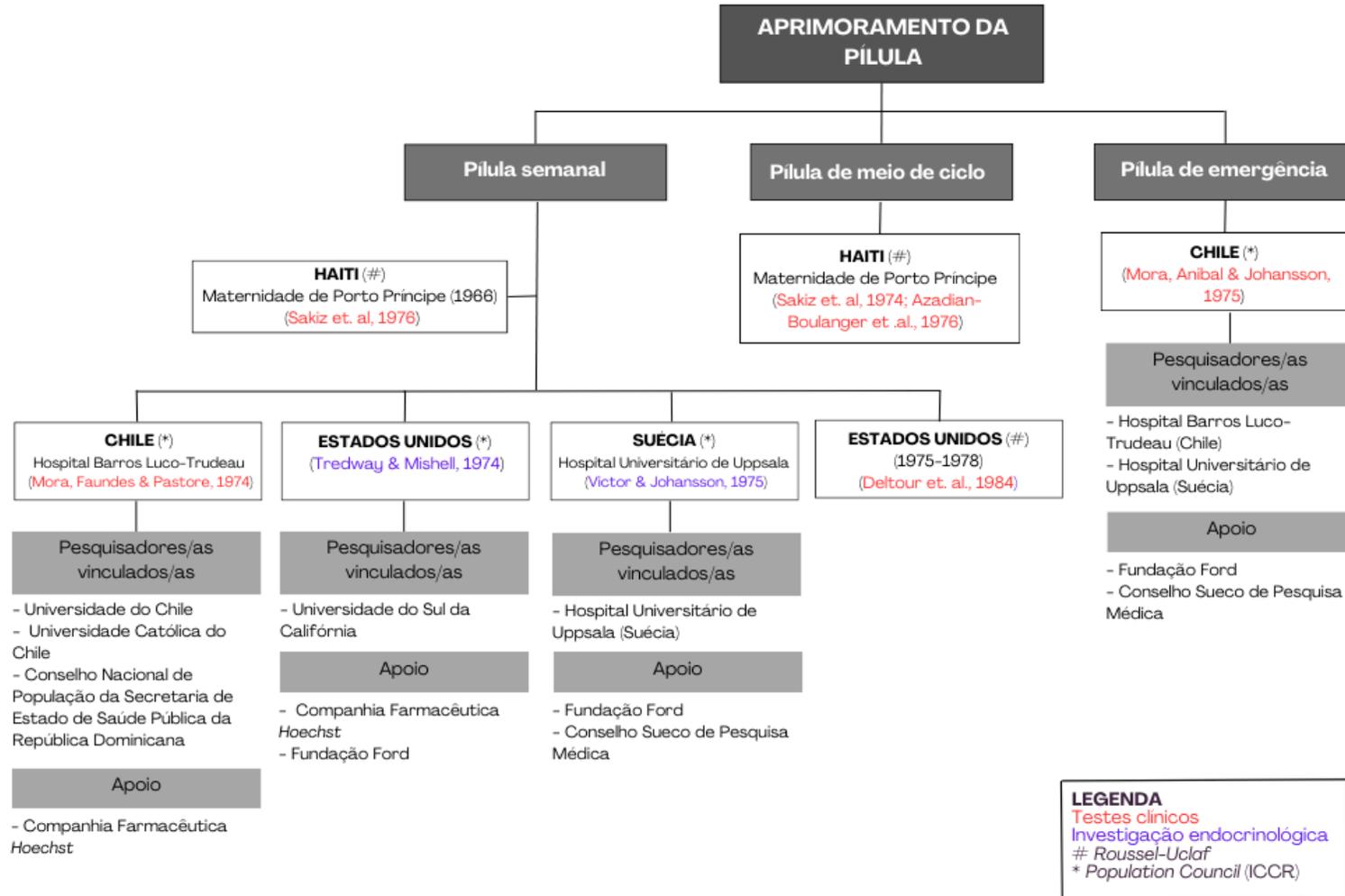
Como vimos, a pílula semanal foi testada em cinco oportunidades distintas, das quais duas eram iniciativas do *Roussel-Uclaf* e três do ICCR. Foram testadas concentrações de 2.5 mg (Sakiz *et. al.*, 1976; Tredway & Mishell, 1974), 5 mg (Mora, Faundes & Pastore, 1974; Tredway & Mishell, 1974; Deltour *et. al.*, 1984) e 10 mg (Victor & Johansson, 1975). Os efeitos colaterais mais citados se relacionam à alterações menstruais, desconfortos gastrointestinais (como dor de estômago, náusea e vômito), cefaléia e nervosismo. Um segundo conjunto de efeitos colaterais, que posteriormente seriam relacionados às propriedades androgênicas da gestrinona, foram observadas em menor número, como perda de cabelo (Sakiz *et. al.*, 1976), acne, cloasma, hirsutismo (Mora, Faundes & Pastore, 1974) e aumento de libido (Deltour, *et. al.*, 1984). A aceitação deste segundo conjunto de efeitos colaterais dentre as participantes foi distinta. Enquanto Sakiz *et. al.* (1976) argumentam que estas queixas não causaram interrupções no tratamento, o oposto foi observado por Mora, Faundes & Pastore (1974), onde foram os relatados como maiores responsáveis pelas descontinuações, o que tornou claro para os autores que “estes problemas são altamente inaceitáveis para as mulheres” (*ibidem*, p. 150).

As pílulas de meio-de-ciclo, por sua vez, foram testadas integralmente pela equipe do *Roussel-Uclaf* na concentração de 50 mg por dia, ao longo de três dias consecutivos. Neste regime, o tratamento “foi praticamente isento de efeitos colaterais” (Sakiz *et. al.*, 1974, p. 470, tradução minha), e “nenhum efeito colateral foi associado com o tratamento” (Azadian-Boulangier *et. al.*, 1976, p. 1054, tradução minha). Os testes com a pílula de emergência, realizados pelo ICCR, utilizaram concentrações diárias que variaram entre 50 e 100 mg, totalizando doses de 100 a 400 mg. Mora, Faundes & Johansson (1975) argumentam que estas doses mais altas foram bem toleradas e que, com exceção de náusea e acne, não foram registrados outros efeitos colaterais.

A Figura 9 sistematiza as pesquisas apresentadas nesta subseção, destacando: referência de publicação, responsável pela coordenação (*Roussel-Uclaf* ou ICCR), tipo de teste (teste clínico ou de investigação endocrinológica), país, local e ano de realização (quando

disponíveis), vínculos dos/as pesquisadores/as engajadas e outras instituições que prestaram apoio financeiro.

Figura 9 - Sistematização - Aprimoramento da pílula



Fonte: Elaborado pela autora

2.2.2 Novos dispositivos e vias de administração

2.2.2.1 Os implantes

A primeira publicação de um teste clínico com implantes hormonais de gestrinona foi realizada em 1975, no artigo *Contraceptive effectiveness of Silastic implants containing the progestin R-2323*, de autoria de Elsimar Coutinho, Ana Rita da Silva, Cacilda Maria Carreira, Mario Cesar Chaves e José Adeodato Filho. Coordenada pelo ICCR, a pesquisa foi realizada no Brasil, na Maternidade Climério de Oliveira. Associada à Universidade Federal da Bahia (UFBA), a Maternidade atua como um Centro de Pesquisa Clínica em Reprodução Humana, em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Participaram do estudo 531 mulheres, que receberam entre dois e cinco implantes. Cada implante continha entre 30 e 40 mg de gestrinona e foram fornecidos pelo *Population Council*. As mulheres foram divididas em quatro grupos, de acordo com o número de implantes recebidos: Grupo A - 98 mulheres, duas cápsulas; Grupo B - 180 mulheres, três cápsulas; Grupo C - 181 mulheres, quatro cápsulas; Grupo D - 68 mulheres, cinco cápsulas. O efeito colateral mais observado foi a amenorréia, mais frequente durante os primeiros cinco meses de uso em todos os grupos do estudo (Coutinho *et. al.*, 1975, p. 628). Outros efeitos colaterais observados foram “[...] acne em 3 casos, hirsutismo em 3 casos e rouquidão em 1 caso. Uma mulher reportou diminuição no tamanho dos seios, que retornaram ao tamanho normal seis meses depois do fim do tratamento” (*ibidem*, tradução minha, p. 634). Os autores avaliam que o método é eficaz na contracepção, mas “o aumento no número de gestações depois de 8 ou 9 meses de uso e o aparecimento de efeitos colaterais androgênicos tornam esse regime menos favorável que do que alguns outros que temos estudado” (*idem*).

Uma segunda equipe do ICCR publicou os resultados de seus testes em *Clinical trial with subdermal implants of the progestin R-2323* (1977). O artigo é assinado por cinco pesquisadores, Soledad Diaz, Margarita Pavez, Eliana Quínteros, Dale N. Robertson e Horacio Croxatto Avoni. Destes, Robertson é filiado ao *Population Council*, enquanto os demais compõem a Clínica de Planejamento Familiar, localizada em Santiago, no Chile. Participaram do estudo 38 mulheres, voluntárias, não lactantes e que não fizeram uso de contraceptivos orais ou injetáveis três meses antes do início do estudo. As participantes foram instruídas a utilizar outros métodos não hormonais. Suas idades variaram entre 18 e 37 anos, com uma média de gestações anteriores de 3,5 (variação entre uma e seis gestações).

Os implantes utilizados foram produzidos pelo *Population Council* em um laboratório do México. Cada implante continha em média 30 mg de gestrinona, como uma expectativa de

validade de 13 meses. O plano era que o estudo fosse realizado durante um ano e foram gerados dados referentes a 292 ciclos, com nenhuma gestação registrada. Foram observadas alterações no padrão de sangramento, em especial amenorréia, situação na qual as pacientes “ficaram ansiosas” (p. 159). 37 das 38 mulheres tiveram sangramentos induzidos como tratamento da amenorréia. Destas, 19 mulheres retomaram os sangramentos e 18 não responderam ao tratamento, permanecendo amenorréicas. Dentre os demais efeitos colaterais:

Acne, cefaléia e hipertricose foram as queixas mais relatadas. A acne distribuiu-se com maior frequência na face e ocasionalmente nas costas ou no sulco intermamário. A hipertricose foi geralmente relatada pelas pacientes como aumento de pelos nas extremidades e ocasionalmente na face (Diaz *et. al*, 1977, p. 159, tradução minha)

Os autores avaliam que os implantes, na dose testada, “são altamente eficazes na prevenção de gestações por pelo menos oito meses” (*ibidem*, p. 163). Apesar da eficácia, “uma alta incidência de reações adversas que reduziram a aceitabilidade foi associada a esse tratamento”. Os autores destacam, em especial, os períodos de amenorréia:

[...] foram a característica predominante do padrão de sangramento. A redução da perda de sangue pode ser considerada benéfica para mulheres em condições de má nutrição e higiene. No entanto, para aproveitar esse efeito, é necessário educar as pacientes, pois elas associam fortemente a menstruação regular à boa saúde e à certeza de não estar grávida. (*idem*).

Uma outra alteração importante observada são níveis elevados de transaminases séricas em grande parte das mulheres tratadas, o que indicaria “que o R-2323 pode interferir na função hepática normal” (*idem*). Mesmo que uma avaliação completa da função hepática não tenha sido investigada, “esta alteração seria suficiente para **limitar o uso clínico do R-2323** (*idem*, grifos meus)”. Veremos o que esta alteração significa mais à frente. Os autores argumentam que esta alteração deve ser lida com “cautela” e pode estar associada à população que compõe o estudo, aparecendo em menos frequência em outras localizações geográficas. Citam, por exemplo, os resultados preliminares de um estudo conduzido na República Dominicana por Anibal Faundes e Frank Alvarez, onde não foram observados estes resultados.

Alvarez, Robertson, Victor Montes de Oca, I. Silvino, Vivian Brache e Faundes apresentam os resultados dos testes na República Dominicana em *Comparative clinical trial of the progestins R-2323 and levonogestrel administered by subdermal implants* (1978). Alvarez, Montes de Oca e Brache eram filiados ao Hospital Moscoso Puello, sediado na cidade de Santo Domingo, na República Dominicana, enquanto Robertson e Sivin eram pesquisadores do *Population Council* e Faundes professor vinculado à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). O estudo foi coordenado pelo ICCR.

Diferente de Coutinho *et. al.* (1975) e Diaz *et. al.* (1977), os autores realizam um teste clínico limitado que visa *comparar* os implantes de gestrinona com outra substância, o levonorgestrel. As 100 voluntárias possuíam entre 17 e 44 anos, não estavam grávidas e nem amamentando, não utilizaram contraceptivos injetáveis desde a última gestação, eram férteis ou potencialmente férteis e realizavam sexo com frequência. Foram excluídas mulheres com função do fígado prejudicada, doenças renais ou distúrbios cardiovasculares. Inicialmente, o teste foi desenhado para que houvesse 200 participantes, 100 para cada droga. Entretanto

[...] no momento em que metade de nossos indivíduos foram incluídos, recebemos a notícia de que níveis elevados de transaminase haviam ocorrido em vários indivíduos no regime R-2323 no Chile e hirsutismo e outros sinais de resposta androgênica foram observados na Finlândia. [...] Interrompemos imediatamente a inscrição de indivíduos e começamos a testar os níveis de transaminase sérica naqueles já inscritos. (Alvarez *et. al.*, 1978, p. 153, tradução minha)

Tendo em vista este contexto, o estudo conta com 52 participantes utilizando implantes de levonorgestrel e 48 de gestrinona. Ambos foram produzidos pelo *Population Council* no México, contendo em média 30 mg de substância cada. Foram coletados dados de 504,5 meses com implantes de gestrinona, sem registro de gestações. 13 das 48 pacientes do grupo da gestrinona optaram por descontinuar o tratamento, 11 por questões médicas e duas por razões pessoais. No grupo do levonorgestrel, foram 12 remoções por questões médicas e três por razões pessoais.

Em relação aos efeitos colaterais, “prurido⁵³ e acne foram mais comuns em indivíduos usando R-2323 do que levonorgestrel. A acne foi muito menos comum do que a relatada no Chile e não houveram casos de hirsutismo, relatados como efeito colateral significativo no Chile e na Finlândia” (Alvarez *et. al.*, 1978, p. 156, tradução minha). Alterações nos padrões de sangramento também foram observados. De acordo com os autores, “Diferente da experiência reportada no Chile, a amenorréia foi bem tolerada nesta população” (*ibidem*, p. 157). De forma semelhante, “O aumento [...] no peso corporal em indivíduos no regime R-2323 não foi visto como um efeito colateral desfavorável pela população da clínica onde anemia e má nutrição não são incomuns” (*ibidem*, p. 160).

2.2.2.2 Os anéis vaginais

Os anéis vaginais foram testados na Finlândia, sob coordenação do ICCR. Os resultados destes testes clínicos foram publicados em dois artigos. O primeiro deles intitula-se *The plasma*

⁵³ Coceira.

concentration of a synthetic progestin, R 2323, released from polysilastic vaginal rings (1975). De autoria de Lasse Viinikka, Arne Victor, Olli Jänne e Jean-Pierre Raynaud, o estudo recebeu apoio da Fundação Ford. Viinikka e Jänne são pesquisadores vinculados ao Laboratório de Pesquisa com Esteróides da Universidade de Helsinki, na Finlândia, enquanto Victor é filiado ao Hospital Universitário de Uppsala, na Suécia. Raynaud, como já vimos, é pesquisador do *Roussel-Uclaf*.

A pesquisa visa desenvolver um método radioimunológico para determinar a concentração de R-2323 no plasma sanguíneo e, posteriormente, utilizar este método para avaliar a liberação do composto em anéis vaginais. Participaram do estudo 14 mulheres, que receberam anéis vaginais de 10, 50 ou 200 mg de R-2323 logo após a menstruação. Os pesquisadores coletaram amostras de sangue das participantes em intervalos que variam entre três e cinco dias, durante três semanas. Apesar das concentrações de 50 e 200 mg manterem a contracepção por pelo menos um mês, os autores observaram através dos níveis de R-2323 no plasma que há uma liberação de gestrinona expressiva e “desnecessária” logo após a inserção. Nesse sentido, recomendam que “outros materiais de matriz devem ser usados ou, alternativamente, a distribuição do esteróide dentro do material silástico deve ser alterada” (Viinikka *et. al.*, 1975, p. 314).

O segundo artigo, de autoria de Elof Johansson, Tapani Luukkainen, Erkki Vartiainen e Arne Victor, intitula-se *The effect of progestin R 2323 released from vaginal rings on ovarian function* (1975). A pesquisa também recebeu apoio financeiro da Fundação Ford. Johansson e Victor são filiados ao Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de Uppsala, na Suécia, enquanto Luukkainen e Vartiainen compõem o Laboratório de Pesquisa em Esteróides da Universidade de Helsinki, na Finlândia.

O novo método, descrito pela primeira vez em 1970 por Mishell, possibilitaria a liberação constante de baixas doses de progestágenos que seriam absorvidos pela mucosa vaginal, após a sua liberação: “A progestina era administrada colocando-se na vagina um dispositivo em forma de anel feito de uma mistura de esteróide e polímero de silicone” (Johansson *et. al.*, 1975, p. 300, tradução minha). O objetivo do estudo é avaliar se os anéis liberariam gestrinona o suficiente para afetar a função ovariana. Participaram do estudo 20 mulheres, com idades entre 19 e 29 anos. Um grupo de cinco participantes receberam anéis de 10 mg de gestrinona, quatro de 20 mg, seis de 50 mg e cinco de 200 mg. Os anéis foram inseridos no primeiro dia do ciclo, com o início do sangramento vaginal, e foram removidos após 21 dias. Os pesquisadores encontraram certa resistência no uso dos dispositivos, mas “Nas

entrevistas durante e após os testes, os indivíduos que inicialmente relutaram em usar IVRs⁵⁴ relataram que toleraram bem os anéis e que eles ou seus parceiros não sentiram a presença do anel durante as relações sexuais” (*ibidem*, p. 301).

As alterações no padrão de sangramento também estiveram presentes. Os autores avaliam que o “controle do sangramento foi insatisfatório com todas as dosagens de R 2323”, tendo em vista o volume expressivo de ocorrências de sangramento de escape, presente em nove dos vinte casos, os quais “resultaram na remoção prematura do anel em três mulheres”. Concluem que um “melhor controle da liberação da droga é obrigatório antes que esse progestágeno possa ser testado em novos ensaios usando a via vaginal de administração” (*ibidem*, p. 306).

As pesquisas de desenvolvimento de novos dispositivos foram coordenadas pelo ICCR, mas algumas das equipes possuíam membros filiados ao *Roussel-Uclaf* (Diaz *et. al.*; 1977; Viinikka *et. al.*, 1975). Os implantes utilizados nos testes clínicos possuíam concentrações de gestrinona de 30 mg (Coutinho *et. al.*, 1975; Diaz *et. al.*, 1977; Alvarez *et. al.*, 1978) e 40 mg (Coutinho *et. al.*, 1975). Dentre os efeitos colaterais, a amenorréia foi a mais observada. Outros efeitos, como acne, hirsutismo (ou hipertricose, como discutiremos adiante), rouquidão (Coutinho *et. al.*, 1975), cefaléia (Diaz *et. al.*, 1977) e prurido (Alvarez *et. al.*, 1978) também foram relatados. Coutinho *et. al.* (1975) avaliam que este método, quando em comparação com os demais, se torna menos favorável por conta do "aparecimento de efeitos colaterais androgênicos" (p. 634, tradução minha). Estes estão particularmente marcados nas pesquisas desenvolvidas no Chile, relatadas por Diaz *et. al.* (1977) como “uma alta incidência de reações adversas que reduziram a aceitabilidade foi associada a esse tratamento” (p. 163, tradução minha).

A amenorréia aparece como uma questão relevante especialmente em Diaz *et. al.* (1977). Segundo os autores, as mulheres que registraram essa alteração menstrual se mostraram ansiosas, pois associam a menstruação à boa saúde e a certeza de não estarem grávidas. Os/as pesquisadores/as optaram por induzir os sangramentos de forma medicamentosa⁵⁵, mas

⁵⁴ *Intravaginal rings* (IVRs).

⁵⁵ A prática de mimetizar o sangramento menstrual, mesmo sob uso de contraceptivos hormonais, foi sugerida por Pincus e Rock como um dos aspectos necessários para que a pílula contraceptiva diária fosse “universal”. Durante os primeiros testes clínicos, ainda com pacientes sob tratamento de infertilidade, os pesquisadores observaram a angústia das pacientes com a ausência da menstruação. Pincus sugeriu um novo regime de ingestão, não contínuo, onde as pílulas eram tomadas por 20 dias, começando no quinto dia do ciclo menstrual. Segundo Oudshoorn (1994), esse regime também foi moldado por objeções morais a qualquer tipo de medicação que pudesse interferir

argumentam que a "redução da perda de sangue pode ser considerada benéfica para mulheres em condições de má nutrição e higiene⁵⁶. No entanto, para aproveitar esse efeito, é necessário educar as pacientes" (p. 163, tradução minha). Apesar de a amenorréia ter sido registrada por Alvarez *et. al.* (1978) em um regime semelhante, foi melhor tolerada na República Dominicana do que no Chile.

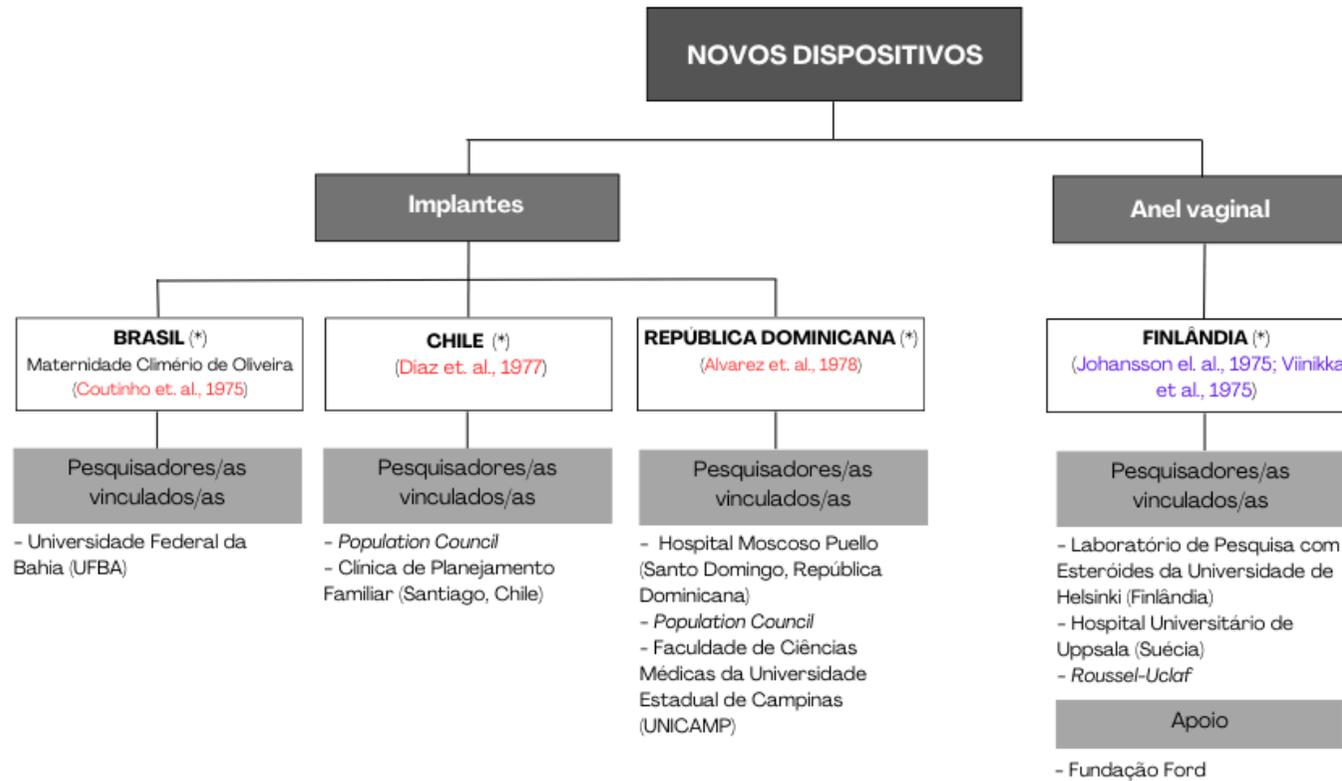
Os anéis vaginais, por sua vez, foram testados em concentrações de 10, 20, 50 e 200 mg. Apesar da boa aceitabilidade do método relatada por Johansson *et. al.* (1975), a liberação da gestrinona não era constante, o que aumentou de forma significativa as alterações menstruais. Viinikka *et. al.* (1975) apontam para a necessidade da utilização de outros materiais de matriz (para o anel) ou de alterações na distribuição da substância (a gestrinona) dentro do anel, de maneira a otimizar a liberação e torná-la mais constante.

A Figura 10 sistematiza as pesquisas apresentadas nesta subseção, destacando: referência de publicação, responsável pela coordenação (ICCR), tipo de teste (teste clínico ou de investigação endocrinológica), país, local e ano de realização (quando disponíveis), vínculos dos/as pesquisadores/as engajadas e outras instituições que prestaram apoio financeiro.

na menstruação. Os intervalos de sangramentos foram descritos posteriormente pelos pesquisadores como uma forma de "imitar a natureza".

⁵⁶ A tese de que a menstruação é uma "sangria inútil" ganhou grande repercussão através do trabalho de Elsimar Coutinho, como demonstra Manica (2003, 2009). O médico defende que a menstruação não é um fenômeno natural, mas uma maneira encontrada pela natureza de recuperar a capacidade reprodutiva da mulher rapidamente e possibilitar uma gestação. No mundo "moderno", isso não faria mais sentido. É nesse contexto que Coutinho passa a associar os ciclos menstruais a uma série de patologias, como as "ideias de hemorragia; expulsão; desorganização; queda dos níveis dos hormônios; insucesso reprodutivo - resultante da ausência ou interrupção de coito; infertilidade [...]; defeito de desenvolvimento do embrião; rejeição imonológica; não fecundação ou ovo fecundado que "não vingam"; aborto; colapso etc." (Manica, p. 2009, p. 247).

Figura 10 - Sistematização - novos dispositivos



LEGENDA
 Testes clínicos
 Investigação endocrinológica
 * Population Council (ICCR)

Fonte: Elaborado pela autora

2.3 O encerramento das pesquisas: eficácia vs. efeitos colaterais

Como explicitado anteriormente, não tenho o objetivo de avaliar a produção científica da gestrinona a fim de atestar (ou não) sua eficácia. Mas é inegável que este conjunto de testes clínicos visa produzir dados que atestem a eficácia da substância enquanto um contraceptivo eficaz. Ao estimar a eficácia de um método, os testes clínicos são desenhados partindo do pressuposto de que o uso do medicamento é correto e consistente - o *uso perfeito*. O *uso típico*, entretanto, leva em consideração que ocasionalmente o medicamento será utilizado de forma incorreta e inconsistente. Além das condições de uso, outros fatores impactam a eficácia de um contraceptivo, como idade da mulher, frequência das relações sexuais, fertilidade e mesmo o uso de outros medicamentos que podem interferir no funcionamento dos métodos hormonais, por exemplo (Drugs.com, s.d.).

Um dos índices utilizados para estimar a eficácia dos métodos contraceptivos é o Índice de Pearl (*Pearl Index*). Proposto pelo biólogo Raymond Pearl em 1933, o método calcula o número de falhas de um método contraceptivo a cada 100 anos de uso (Pearl, 1933). A fórmula utilizada é a seguinte:

$$\text{Índice Pearl} = \frac{(\text{Número de gestações} \times 12) \times 100}{(\text{Número de mulheres no estudo} \times \text{duração do estudo em meses})}$$

Em termos de eficácia contraceptiva, o Índice Pearl é o dado que sumariza o resultado dos testes clínicos elencados neste capítulo. Como busquei apresentar, os/as autores/as buscaram diferenciar nos resultados obtidos as gestações que foram resultado de falhas: a) do método e b) das pacientes. As falhas atribuídas às pacientes estão ligadas ao esquecimento da pílula (no caso de ingestão oral) ou a problemas na absorção causados por vômito, por exemplo. O Quadro I, que sintetiza os resultados obtidos, descreve: o número de ciclos coletados em cada teste clínico, a concentração de gestrinona utilizada e o Índice Pearl obtido. Quando disponíveis, estão discriminados os percentuais e números absolutos de gestações associadas a erros das pacientes e do método.

Seja através do Índice Pearl obtido, quando em comparação a outros métodos existentes, ou através de uma análise do funcionamento endocrinológico da substância - capaz de inibir o funcionamento do eixo HHG e, portanto, suspender a ovulação, de acordo com Deltour *et. al.* (1984) - a gestrinona é avaliada como um método contraceptivo *eficaz*. Se eficaz, por que os testes foram suspensos pelo ICCR e pelo *Roussel-Uclaf*?

Quadro I - Sistematização: Eficácia contraceptiva

Índice Pearl					
Percentual de gestações a cada 100 anos de exposição					
<i>Referência</i>	<i>Número de ciclos</i>	<i>Concentração gestrinona</i>	<i>Falha do método</i>	<i>Falha das pacientes</i>	<i>Total Percentual</i>
			Percentual (número de gestações)		
Pílula semanal					
Mora, Faundes & Pastore (1974)	274	2,5 mg/dia (semanal)	(3)	(1)	13,1% (4)
	2000	5 mg/dia (semanal)	3,7%	5,0%	8,7%
Sakiz <i>et. al.</i> (1976)	2971	2,5 mg/dia (semanal)	4,4% (11)	2,8% (7)	7,3% (18)
Deltour <i>et. al.</i> (1984)	6217	5 mg/dia (semanal)	(13)	(9)	4,6% (22)
Pílula de meio-de-ciclo					
Sakiz <i>et. al.</i> (1974)	1362	50 mg/dia (3 dias)	4.4% (5)	5,2% (6)	9,6% (11)
Azadian-Boularger <i>et. al.</i> (1976)	2148	50 mg/dia (3 dias)	5% (9)	4,5% (8)	9,5% (17)
Emergência					
Mora, Faundes & Johansson (1975)	109	50 mg /dia (4 dias)	-	-	(7)
	57	50 ou 100 mg/dia (2-4 dias)	-	-	(37)

Índice Pearl					
Percentual de gestações a cada 100 anos de exposição					
<i>Referência</i>	<i>Número de ciclos</i>	<i>Concentração gestrinona</i>	<i>Falha do método</i>	<i>Falha das pacientes</i>	<i>Total Percentual</i>
			Percentual (número de gestações)		
Implantes					
Coutinho <i>et. al.</i> (1975)	610	30-40 mg (2 cápsulas)	9,8%	-	9,8%
	2124	30-40 mg (3 cápsulas)	1,7%	-	1,7%
	2128	30-40 mg (4 cápsulas)	2,3%	-	2,3%
	732	30-40 mg (5 cápsulas)	4,9%	-	4,9%

* Nenhuma gestação registrada

Fonte: Elaborado pela autora

O teste clínico com implantes hormonais, realizado no Chile e publicado por Diaz *et. al.* (1977), é a chave para compreendermos a suspensão realizada pelo ICCR em 1978. Diferente do que foi relatado em todos os testes clínicos anteriores, observou-se uma alteração importante nas participantes, traduzida em níveis elevados de **transaminases*** séricas em grande parte das mulheres tratadas. As transaminases são enzimas que atuam na catalização de diversas reações bioquímicas, em especial no fígado. Elas normalmente estão retidas dentro das células (ou seja, são enzimas intracelulares) e sua concentração na corrente sanguínea é baixa. Quando as células do fígado sofrem lesões, as concentrações sanguíneas de transaminase sobem. Níveis elevados poderiam indicar, portanto, uma interferência na função do fígado. Os autores apontam que esta alteração não foi observada em outros estudos conduzidos pela equipe do ICCR e pode estar relacionada à população que compõe o estudo.

Outro fator importante na suspensão dos estudos foram os efeitos colaterais observados no Chile e na Finlândia, em especial “hirsutismo e outros sinais de atividade androgênica”

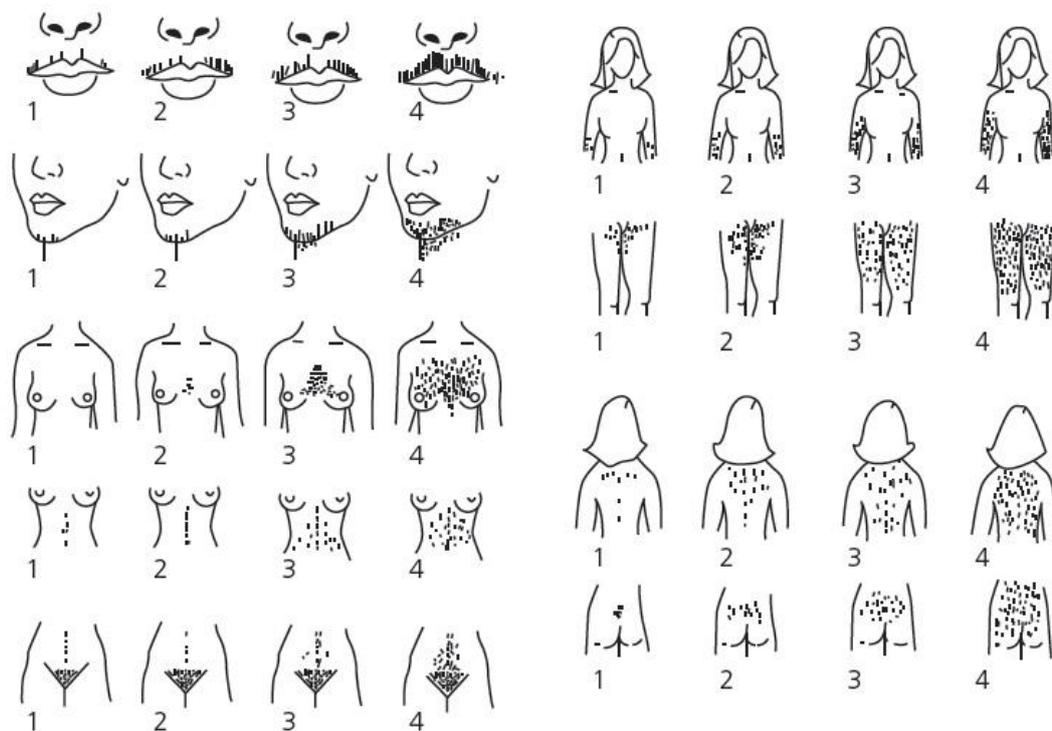
(Alvarez *et. al.*, 1978, p. 160, tradução minha). Não são descritos quais seriam os “outros sinais” de atividade androgênica observados. Cabe dizer que apesar do hirsutismo ter sido citado como efeito colateral em diversas publicações, não são explicitados os critérios utilizados para diagnosticar a condição. Este é, como veremos adiante, um dos efeitos colaterais que passa a ser associado às propriedades androgênicas (e portanto, masculinizantes) da gestrinona. Somente nas décadas seguintes é que as publicações científicas sobre a gestrinona passaram a apresentar descrições *explícitas* dos critérios utilizados no diagnóstico da condição dentre as participantes, através da escala de Ferriman-Gallwey.

A escala de Ferriman-Gallwey (FG) é uma escala visual que busca avaliar a presença e distribuição dos pelos corporais a partir de sua topografia e pigmentação (Flores, Flores & Comim, 2013, p. 233). Ela sistematiza nove áreas sensíveis à respostas androgênicas. São elas: lábio superior, mento, tórax, abdômen superior, abdômen inferior, braços, pernas, dorso e lombar. A distribuição de pelos nestas regiões podem ser classificadas em um escore que varia de zero (ausência de pelos) até quatro (padrão “masculinizado”). O escore total é dado pela soma dos escores individuais observados em cada uma das nove regiões. A Escala foi proposta em 1961 e sua versão modificada (Figura 11) é um dos critérios utilizados na literatura biomédica para diagnosticar (escore maior que 8) e classificar o hirsutismo em *leve* (escore entre 8 e 12), *moderado* (entre 13 e 18) e *severo* (acima de 19).

Os resultados dos testes no Chile, apresentados por Diaz *et. al.* (1977), são particularmente interessantes não só por conta dos altos índices observados dentre as participantes. Na redação do artigo, os/as autores/as utilizam os termos *hipertricose* e *hirsutismo* como sinônimos. A hipertricose corresponde ao “crescimento excessivo de *pelos velares*⁵⁷ em um padrão não sexual, ou seja, em locais do corpo onde normalmente já existem pelos, como antebraços e pernas”. (Flores, Flores & Comim, 2013, p. 232, grifos do original). Diferente do hirsutismo, a hipertricose é majoritariamente associada a condições genéticas e *populacionais* - ou seja, atravessada por fatores *étnicos* e *raciais*. Neste contexto, o uso das duas condições como sinônimos parece ser algo intencional, que reforça a especificidade da população que compõe o teste clínico onde estes efeitos colaterais foram observados com grande incidência. Ou seja, reforça o *caráter racializado* da população chilena.

⁵⁷ Os pelos velares são mais curtos, finos e pouco pigmentados.

Figura 11 - Escala de Ferriman-Gallwey modificada



Fonte: Spritzer (2009)

Estou chamando atenção para as maneiras pelas quais os/as pesquisadores/as constroem as narrativas em torno dos efeitos colaterais “masculinizantes”. Estes mesmos efeitos, em especial o hirsutismo, serão o centro das disputas entre eficácia e risco, sobretudo o risco de *masculinização*. No eixo da fertilidade, o hirsutismo ganha destaque nas pesquisas clínicas como um risco iminente, causado pelas propriedades androgênicas da gestrinona. Considero que esta preocupação não está associada somente aos resultados de testes clínicos anteriores, apresentados neste capítulo. Mas é uma preocupação atravessada por questões étnicas/raciais. No eixo da fertilidade, o que está em jogo é a retomada da fertilidade de *algumas* mulheres, majoritariamente mulheres brancas de classes médias e altas. Entendo que a atenção redobrada na observação deste efeito colateral dentre as pacientes em tratamento para endometriose reflete esta especificidade, algo que não observamos no eixo da contracepção, onde as relações entre os corpos e os corpos racializados das mulheres não-brancas é mais evidente⁵⁸.

Os efeitos colaterais observados na Finlândia, por sua vez, nunca foram publicados. A referência citada por Alvarez *et. al.* (1978) para justificar a informação é uma comunicação

⁵⁸ Agradeço à Emília Braz pelos debates que me possibilitaram visualizar estas relações. Sua leitura atenta e indicações de literatura foram essenciais. Temos interesse em dar prosseguimento a esta reflexão de forma conjunta em momento mais oportuno.

peçoal do pesquisador Luukkainen, que compunha a equipe responsável por avaliar os efeitos dos anéis vaginais de gestrinona na função ovariana. Os testes coordenados pelo ICCR na Finlândia eram, de acordo com a literatura, de investigação endocrinológica, não testes clínicos. Nos dois artigos que apresentam os resultados dessas pesquisas, (Viinikka *et. al.*, 1975; Johansson *et. al.*, 1975) não são citados efeitos colaterais.

A ausência de informações relevantes para a compreensão dos resultados dos testes realizados pelo ICCR e pelo *Roussel-Uclaf* não se limita à determinação e descrição dos efeitos colaterais. Parte dos dados produzidos nestas pesquisas clínicas iniciais nunca foram publicizadas. Sakiz *et. al.* (1976) citam testes clínicos realizados com concentrações semanais de 10, 7, 5 e 1 mg. Mora, Faundes & Pastore (1974) apontam que os testes foram iniciados com uma dose semanal de 2,5 mg, posteriormente dobrada por conta do alto índice de gestações observadas. Sakiz *et. al.* (1974) citam testes da pílula de meio-de-ciclo com três doses consecutivas de 20 mg, que apresentaram altos índices de gestações. Os dados produzidos sob esses regimes nunca foram publicados, apesar de serem repetidamente citados em publicações posteriores.

Mesmo os critérios de inclusão das participantes não foram explicitados de maneira clara e objetiva. Isso é particularmente latente na avaliação do que seria uma "boa saúde" ou de constituição "saudável" (Sakiz *et. al.*, 1976; Tredway & Mishell, 1974; Sakiz *et. al.*, 1976; Deltour *et. al.*, 1984). Apesar dos autores citarem repetidamente a realização de exames clínicos gerais antes do início do uso do medicamento, não são explicitados *quais* os exames e *como* eles foram avaliados. O mesmo pode ser observado no critério de "fertilidade comprovada" (Sakiz *et. al.*, 1974; Sakiz *et. al.*, 1976). Não ficam claros os critérios utilizados para classificar as participantes como férteis. Como estas são apresentadas em relação ao número de filhos, podemos inferir que gestações anteriores podem ter sido utilizadas como critério de inclusão. Deltour *et. al.* (1984), por sua vez, selecionaram mulheres em "idade fértil", mas não explicitam qual a faixa etária utilizada.

Diferente do ICCR, que justifica o fim dos testes com a gestrinona por conta dos riscos à saúde das pacientes, os testes realizados pelo *Roussel-Uclaf* foram suspensos nos Estados Unidos em 1978 por conta dos *altos custos* de desenvolvimento dos estudos de Fase II. De acordo com Deltour *et. al.* (1984) "os benefícios proporcionados pela administração semanal e uma taxa de sucesso pouco diferente dos tratamentos estabelecidos **não justificavam os custos de desenvolvimento extremamente altos incorridos**" (p. 223, tradução minha, grifos meus).

Iniciei este capítulo apresentando o complexo processo endocrinológico necessário para que a ovulação ocorra. Busquei enfatizar como a ovulação depende do encadeamento de diversos hormônios e que pequenas alterações nesta cascata são suficientes para que a fecundação não seja possível. Nos testes com animais, a gestrinona demonstrou ser capaz de diminuir ou mesmo cessar a produção de progesterona que, como vimos, exerce um papel importante no espessamento do endométrio e na implantação dos óvulos fecundados. É com base neste efeito, diferente daquele observado na pílula diária, que a gestrinona passa a ser testada como um contraceptivo semanal. O objetivo, como enfatizado pelos/as médicos/as, era tornar a tecnologia mais acessível para as mulheres que não se adaptaram à ingestão diária. O que está implícito neste processo é a busca por uma pílula “acessível” a mulheres menos instruídas, lêia-se não-brancas e do “terceiro mundo”. A “aceitabilidade” dos contraceptivos passa, portanto, por um importante recorte de classe, raça e etnia. Trata-se de controlar a fertilidade de *algumas* mulheres.

Isso se reflete particularmente na escolha das populações que iriam compor os testes clínicos com a gestrinona. O *Roussel-Uclaf* e o ICCR desenvolveram estas pesquisas em países que contavam com sistemas de saúde não abrangentes e de difícil acesso. Participaram mulheres que majoritariamente já possuíam filhos, critério utilizado para defini-las como férteis. Era também nestes países que a legislação sobre testes clínicos em/com humanos era mais flexível. A ausência de critérios clínicos de avaliação, em especial dos efeitos colaterais e de importantes categorias, como “fértil” e “saudável”, são lacunas que passam a ser melhor explicitadas nas décadas seguintes. Entendo que a observação dos efeitos colaterais é inconstante e parece ser mais baseada em percepções individuais dos/as pesquisadores/as do que inferida através de critérios específicos. Enquanto alguns pesquisadores afirmam que *não foram* observados efeitos colaterais, outros enfatizam como estes desempenharam um *papel relevante* nas desistências. Também chamo a atenção para as alterações menstruais observadas, sobretudo a amenorréia. No Brasil, desde o início da década de 2000, é justamente esta característica que mais atrai adeptas à tecnologia dos implantes hormonais.

Destaco, por fim, como a tensão entre eficácia e os efeitos colaterais passa pelo gerenciamento de riscos. Nas próximas décadas, os efeitos colaterais androgênicos - como hirsutismo (ou hipertricose), queda de cabelo, acne, rouquidão e aumento de libido - serão amplamente discutidos e, acima de tudo, mobilizados por laboratórios, médicos/as e pacientes. Como todo medicamento, parte-se do pressuposto que existirão riscos no seu uso. Em um contexto social, econômico e político interessado no desenvolvimento de contraceptivos, muitos destes efeitos colaterais *não eram* grandes impeditivos para as pesquisas em andamento,

mesmo que colocassem a saúde das mulheres em risco. Há, entretanto, um limite muito claro que não pode ser superado: o risco de masculinização. É neste contexto que os efeitos colaterais se tornam questões relevantes o suficiente para suspender os testes.

CAPÍTULO 3 - Fertilidade: gestrinona no tratamento de doenças estrogênio-dependentes (1980-2000)

Após o encerramento dos testes clínicos de desenvolvimento de novos contraceptivos, coordenados e executados pelo *Population Council* e pelo *Roussel-Uclaf*, que fim levou a gestrinona? Ao longo de mais de uma década (1966-1978), o capital investido nas pesquisas clínicas com a substância, financeiro e de pessoal, foi indubitavelmente alto. Nesse contexto, não é surpreendente que a indústria farmacêutica tenha visado novos usos para a molécula após a suspensão das pesquisas. Como argumentam Hardon & Sanabria (2023), as substâncias sofrem reinscrições de eficácia após entrar no mercado. Ou seja, é prática comum das companhias farmacêuticas “conferir sobrevida aos seus produtos associando-os a novas indicações” (p. 270). Mesmo que os contraceptivos não tenham sido comercializados (por conta dos efeitos colaterais ou dos altos custos de elaboração), as propriedades da gestrinona possibilitaram *novos efeitos farmacológicos*.

Ao longo das pesquisas contraceptivas, as equipes do ICCR observaram que o endométrio das participantes se tornava “marcadamente atrofico” (Coutinho, 1982), efeito que poderia perdurar durante meses após a descontinuação do uso da gestrinona. Em casos pontuais, também foi observada a diminuição no volume dos seios (Coutinho *et. al.*, 1975). Estes sinais (ou efeitos colaterais), atuam como indicativos da *diminuição das concentrações de estrogênio no organismo*, condizente com as propriedades da substância. É nesse contexto que a gestrinona se torna uma alternativa para tratamento de diversas **doenças estrogênio-dependentes***, como miomas e **cistos*** nos seios, alterações menstruais, e, em especial, **endometriose*** e miomas uterinos. Como dependem de altas concentrações de estrogênio, as doenças estrogênio-dependentes são mais comuns em mulheres de idade fértil. As que causam alterações no útero, como a endometriose e os miomas uterinos, podem afetar diretamente a fertilidade, diminuindo as chances de uma gestação natural.

Longe de ser uma questão superada após as pesquisas com contraceptivos, a fertilidade retorna à cena. É tão central, que compõe o segundo dos três eixos de análise propostos nesta dissertação. Diferente das pesquisas anteriores, que visavam controlar os ciclos e prevenir as gestações através de políticas de planejamento familiar e do uso de tecnologias contraceptivas, o foco passa a ser a *retomada da fertilidade* através do tratamento de condições causadas por doenças estrogênio-dependentes. Mesmo que sintomas como dor pélvica e nos seios, sangramentos vaginais e massas abdominais palpáveis e volumosas estejam presentes nos

relatos de pacientes, a literatura parece enfatizar a relação entre as doenças estrogênio-dependentes e a infertilidade.

Apesar do amplo espectro de condições tratadas por meio das propriedades anti-estrogênicas da gestrinona, optei por me dedicar à endometriose. Entre as décadas de 1980 e 2000, os primeiros ECRs com a gestrinona são produzidos, marcando uma mudança significativa no contexto de desenvolvimento e regulação das pesquisas clínicas com a substância. Estes ensaios clínicos buscavam produzir dados de eficácia e segurança do uso da gestrinona no tratamento de endometriose. O investimento realizado pela indústria farmacêutica neste período também foi profícuo: a gestrinona foi comercializada para tratamento da condição em diversos países, sob diferentes nomes comerciais. Além disso, a endometriose é uma condição relativamente comum, que afeta a vida de milhões de mulheres. A literatura biomédica dedicada ao seu tratamento, visando uma melhora na qualidade de vida através do manejo da dor pélvica e da retomada da fertilidade, é extensa⁵⁹.

Ao longo deste capítulo pretendo demonstrar como o manejo dos sintomas da endometriose, em especial da dor pélvica e da infertilidade, é atravessado pelos efeitos colaterais da gestrinona. Com a entrada de novas substâncias em cena, como o danazol e os agonistas de GnRH, alguns dos efeitos da substância, como acne e seborréia, passam a se estabelecer formalmente como efeitos colaterais marcadamente androgênicos. Outros efeitos colaterais irreversíveis, como rouquidão na voz e hipertrofia de clitóris, progressivamente se tornam alvo de maior atenção. Pretendo me ater, sobretudo, à tensão entre os benefícios no tratamento (diminuição dos sintomas e restauração da fertilidade) e seus diversos riscos.

O eixo da fertilidade é o segundo dos três eixos desta dissertação, e é composto por 17 artigos, publicados entre 1982 e 1997. Diferente do eixo da contracepção⁶⁰, aqui observamos maior variedade nos periódicos responsáveis pela publicação destes artigos: sete foram publicados na *Fertility and Sterility*, três na *American Journal of Obstetric and Gynecology*, dois na *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, e um artigo em cada uma das seguintes revistas: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *Contributions to Gynecology and Obstetrics*, *British Medical Journal*, *Annals New York Academy of Science* e *Human Pathology*. A estrutura dos artigos segue semelhante à observada nas outras fontes: introdução breve (com descrição da temática e objetivos), apresentação do desenho do teste clínico (com número de

⁵⁹ Isso não significa, entretanto, que as outras doenças estrogênio-dependentes não sejam relevantes na história da gestrinona, especialmente no que diz respeito aos efeitos colaterais androgênicos. Pretendo retomar essa literatura em um momento mais oportuno.

⁶⁰ Onze dos doze artigos analisados no eixo da contracepção foram publicados na revista *Fertility and Sterility*.

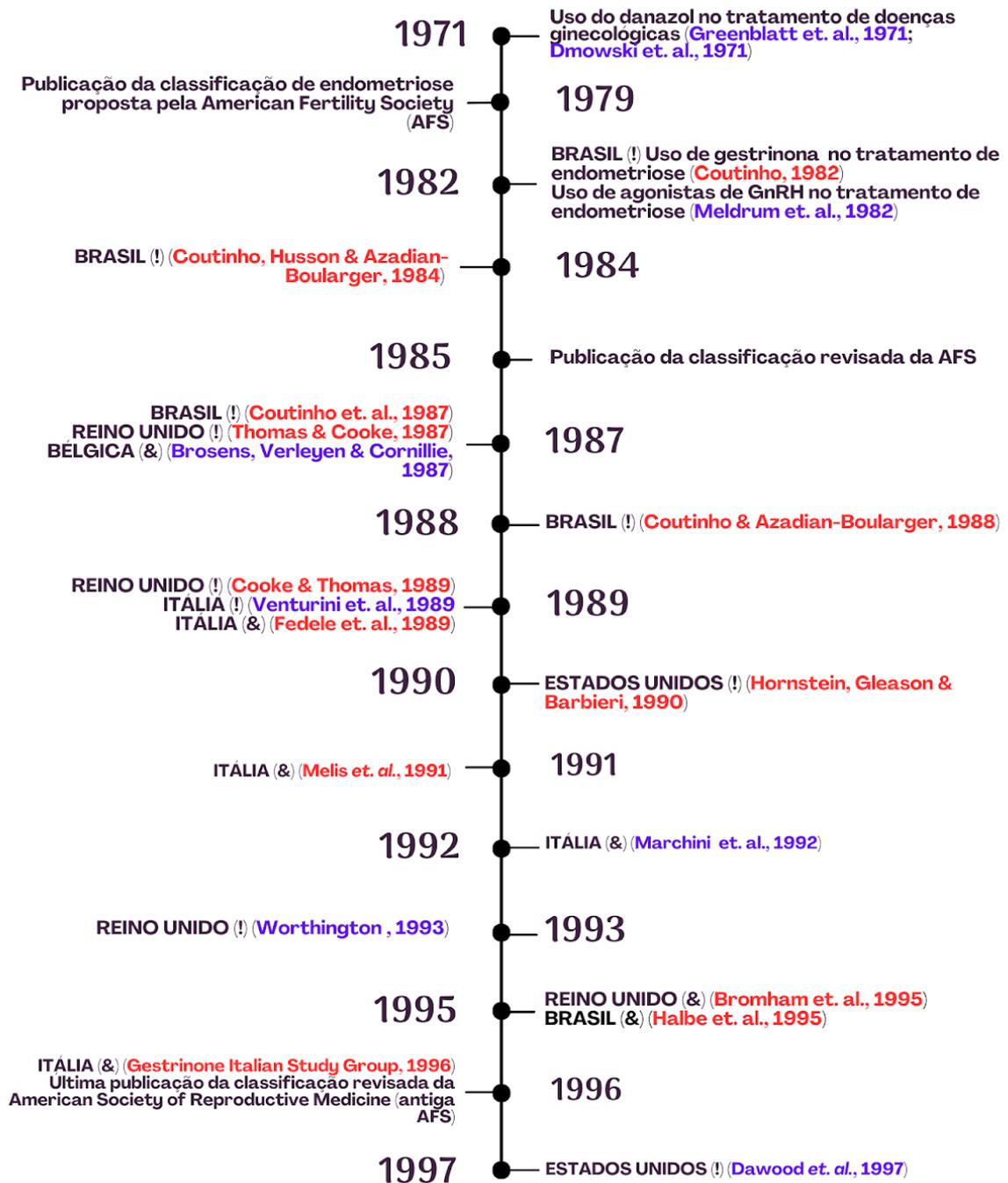
participantes e variação de idade), apresentação do regime de ingestão da(s) substância(s), descrição dos resultados obtidos e discussão. A análise dos resultados é realizada majoritariamente através de duas linhas: eficácia e efeitos colaterais. A aceitabilidade da substância e do regime de ingestão também se destacam.

Este capítulo está organizado em três sessões. Na primeira delas, busco explicitar os protocolos de diagnóstico, classificação e tratamento da endometriose, comparando as perspectivas contemporâneas ao contexto do início da década de 1980, momento em que as pesquisas com a gestrinona, voltadas ao tratamento da condição, começaram a se conformar. Em seguida, apresento o conjunto de pesquisas e testes clínicos que procuram avaliar a efetividade da gestrinona no tratamento de endometriose, atentando para os diferentes atores engajados na sua produção. Finalizo retomando a discussão sobre efeitos colaterais iniciada no Capítulo 2, em especial os associados às propriedades androgênicas da molécula.

Assim como no Capítulo 2, optei por organizar a narrativa por temática (efetividade da gestrinona por si só, em comparação com o danazol e em comparação com os agonistas de GnRH). A fim de facilitar a visualização cronológica, a Figura 12 pode ser consultada. Nela, o/a leitor/a encontrará uma linha do tempo organizada *a partir das datas de publicação* dos resultados dos ensaios clínicos, tendo em vista que não foi possível definir, a partir da literatura disponível, o período de realização dos testes. Também foram incluídas outras informações que considero relevantes, como a publicação da classificação de endometriose proposta pela American Fertility Society (AFS) e suas alterações. Na figura estão indicados: país onde cada teste foi realizado, referência da publicação dos resultados, se a gestrinona foi avaliada individualmente ou em comparação com outras substâncias e tipo de teste (clínico ou de investigação endocrinológica e/ou morfológica).

Figura 12 – Linha do tempo II

Décadas de 1980 - 1990



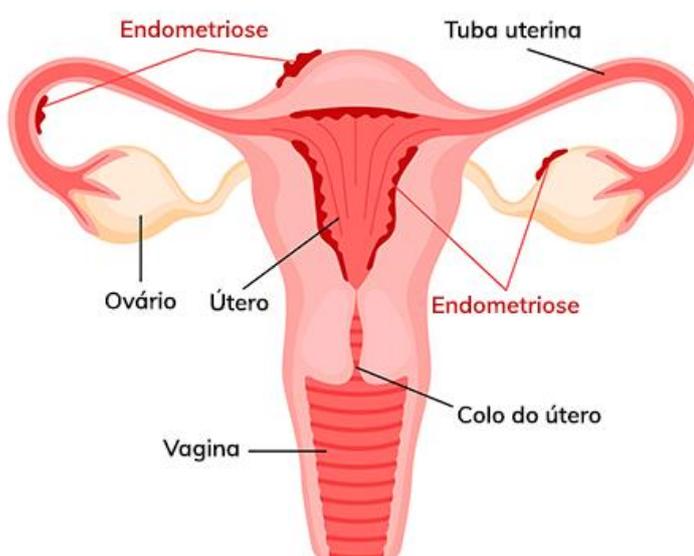
LEGENDA
Testes clínicos
Investigação endocrinológica e/ou morfológica
! Gestrinona individualmente
& Comparação com outras substâncias

Fonte: Elaborado pela autora

3.1 Nem toda mulher com endometriose é infértil, mas muitas mulheres inférteis têm endometriose

A endometriose é uma doença ginecológica caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, ou seja, ocorre quando as células do endométrio se multiplicam em outros tecidos, como os ovários e cavidade abdominal (Figura 13). Os sintomas incluem fortes cólicas menstruais, dor durante as relações sexuais, dor e sangramento para urinar e evacuar, fadiga, diarreia e infertilidade (BVS, 2012). Estes sintomas não são observados de maneira semelhante em todas as mulheres afetadas pela endometriose e podem estar relacionados a outras condições ginecológicas, o que dificulta o diagnóstico (Rosa e Silva *et. al.*, 2021; OMS, 2023). Não há consenso no que diz respeito às causas que levam ao seu desenvolvimento, mas a endometriose é compreendida como uma doença “crônica, benigna, estrogênio-dependente e de natureza multifatorial” (Podgaec *et. al.*, 2018, p. 5). É *crônica* pois apresenta um início gradual e possui duração longa ou incerta. Apesar de não ser fatal (caráter *benigno*), a doença pode ser incapacitante e é uma das principais causas de hospitalização em países industrializados (Bento & Moreira, 2018). Segundo a OMS (2023), a doença afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva, mais de 190 milhões de pessoas.

Figura 13 – Útero afetado por focos de endometriose



Fonte: Adaptado de GettyImages

Em 2021, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) publicou um artigo sobre a condição na Revista Femina⁶¹, intitulado *Endometriose: Aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento*. Assinado por pesquisadores/as do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de São Paulo (USP), o artigo apresenta a doença como “um problema de saúde pública, tanto por seu impacto na saúde física e psicológica como pelo impacto socioeconômico decorrente dos custos para o seu diagnóstico, tratamento e monitoramento” (Rosa e Silva *et. al.*, 2021, p. 135). Segundo os/as autores/as, a endometriose foi descrita detalhadamente pela primeira vez em 1890. Uma compreensão mais próxima à contemporânea, entretanto, teria sido descrita pelo ginecologista estadunidense John Sampson somente em 1927. Em seu trabalho, Sampson apresentou a hipótese da *menstruação retrógrada* como uma possível explicação para as alterações observadas na endometriose. A hipótese sustenta que nem todo sangue menstrual é expelido pelo corpo, uma parcela pode seguir o caminho inverso, voltando pelas tubas uterinas. Segundo Sampson, algumas das células endometriais ativas presentes no sangue menstrual se depositariam nas trompas e na cavidade abdominal, implantando-se e desenvolvendo tecido endometrial.

No Brasil, o tratamento da endometriose é regido pela Portaria nº 879 de 12 de julho de 2016, documento que explicita o *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da endometriose* (Brasil, 2016). A FEBRASGO também possui um protocolo próprio, apresentado em 2018 através da publicação do *Protocolo FEBRASGO n. 32: Endometriose* (Podgaec *et. al.*, 2018). A seguir, busco apresentar e descrever a doença através dos protocolos de tratamento citados, do artigo publicado na Revista Femina (Rosa e Silva *et. al.*, 2021) e do material disponibilizado pela OMS (2023), atentando para os processos de **diagnóstico, classificação e tratamento** da condição. Considero relevante explicitar estes aspectos pois eles contribuem para um entendimento mais geral do campo e assentam as bases para que possamos compreender os mecanismos de funcionamento dos protocolos propostos para o tratamento de endometriose, nos quais a gestrinona parece exercer uma posição relevante, semelhante ao que visualizamos no caso da pílula semanal (Capítulo 2). Ela era uma promessa de tratamento *eficaz* com *baixas concentrações* de medicação, *poucos efeitos colaterais* e a possibilidade de *preservar* ou mesmo *restaurar* a fertilidade. Trata-se não só de uma alternativa em relação ao tratamento cirúrgico, mas de uma alternativa a outras substâncias utilizadas no tratamento medicamentoso.

⁶¹ A Revista Femina, de publicação bimestral, é um periódico dedicado à publicação de revisões sistemáticas e artigos relacionados à área de Ginecologia e Obstetrícia, editado pela FEBRASGO. Seu primeiro número data de janeiro de 2014.

3.1.1 Lesões: entre tipologias e diagnósticos

Em 1997, Michelle Nisolle⁶² e Jacques Donnez⁶³, pesquisadores da Universidade Católica de Louvain (Bélgica), publicaram *Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities*. No texto, os/as ginecologistas argumentam que as lesões causadas pela endometriose podem ser classificadas em três grupos *distintos*, de acordo com o grau e extensão das lesões. A endometriose *peritoneal* (ou superficial) seria aquela caracterizada por lesões superficiais no peritônio, membrana que reveste a superfície dos órgãos abdominais. A endometriose *ovariana* corresponderia àquela causada por lesões superficiais nos ovários ou pela presença de cistos, os **endometriomas ovarianos***. A endometriose *profunda*, por sua vez, é definida através de lesões que penetram “no espaço retroperitoneal⁶⁴ ou na parede dos órgãos pélvicos, com uma profundidade de 5 mm ou mais” (Podgaec *et. al.*, 2018, p. 5).

Essa distinção, amplamente aceita pela comunidade biomédica, aponta para diferentes *tipos* de lesão (OMS, 2023) e não está necessariamente relacionada ao seu *grau de disseminação*. O **estadiamento***⁶⁵ mais utilizado neste caso, de acordo com o protocolo clínico apresentado na Portaria nº 879/2016, é a classificação revisada proposta pela *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM), conhecida como escala rASRM. Na escala, que varia do estágio um ao quatro, são levados em consideração aspectos como tamanho, profundidade e localização das lesões, além da gravidade das **aderências***⁶⁶, quando estas são observadas. A ASRM, ainda conhecida como American Fertility Society (AFS), propôs sua classificação baseada em um *score* cumulativo em 1979. A classificação propunha atribuir valores de acordo com o número, tamanho e a gravidade das lesões nos ovários, peritônio e tubas uterinas. O somatório das lesões foi classificado em quatro estágios: Estágio I (leve), corresponderia a um escore que varia entre 1 e 5 pontos; Estágio II (moderada), 6 e 15 pontos; Estágio III (severa), 16 e 30 pontos; e o Estágio IV (grave ou extensa), 31 e 54 pontos (AFV, 1979, p. 633).

⁶² Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Liège (Bélgica) (Liège, s.d.).

⁶³ Professor da Universidade Católica da Lovaina (Bélgica). Ao longo de sua carreira, dedicou-se aos seguintes temas de pesquisa: infertilidade tubária, endometriose, criopreservação e transplante ovariano (EndoFound, s.d.).

⁶⁴ O peritônio é uma membrana que reveste a superfície dos órgãos abdominais. Ele se desdobra em várias pregas, que protegem os nossos órgãos. Na parte frontal do abdômen, o peritônio está aderido aos músculos. Os órgãos mais próximos, como fígado, baço e o útero, são quase totalmente revestidos pelo peritônio, e são chamados de intraperitoneais. O espaço retroperitoneal, na parte de trás do abdômen, é onde ficam localizados os órgãos que não são envolvidos pelas pregas da membrana, apenas cobertos *parcialmente*, como os rins e o pâncreas.

⁶⁵ Estadiamento é o processo pelo qual se avalia a disseminação, em termos de localização e extensão, de lesões ou tumores.

⁶⁶ Quando as lesões causadas pela endometriose começam a cicatrizar, podem ser cobertas por um tecido mais espesso e fibroso, conectando regiões ou estruturas que não são comumente ligadas. Estas conexões são chamadas de aderências. Quando ocorrem entre o peritônio e as tubas, por exemplo, são chamadas de aderências peritubárias; entre o peritônio e os ovários, periovarianas.

O escore foi revisto em 1985, momento em que os pontos de estadiamento foram redimensionados para, respetivamente, 1 e 5; 6 e 15; 16 e 40; e mais que 40. É também nesta ocasião que as lesões passaram a ser classificadas como *superficiais* ou *profundas*. Somente a partir de 1996 que a classificação passa a ser conhecida como classificação revisada da ASRM (ou rASRM), ainda vigente: No estágio I (doença mínima), as implantações de tecido endometrial são isoladas e não há aderência significativa. No estágio II (doença leve), os implantes são superficiais e possuem menos de cinco centímetros. Também não há aderência significativa. No estágio III (doença moderada), as implantações são múltiplas e há aderências nas tubas e nos ovários. No estágio IV (doença grave), é possível observar implantações múltiplas, superficiais e profundas. Pode haver presença de endometriomas, além de “aderências densas e firmes” (Brasil, 2016, p. 4).

Com um quadro sintomático diverso e origens mal compreendidas, o diagnóstico da endometriose não é um processo simples. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico varia entre cinco e dez anos (Rosa e Silva *et. al.*, 2021, p. 136). Segundo o Protocolo da FEBRASGO, ele se inicia através da suspeita clínica, comumente mediada pelos sintomas relatados pela paciente - em especial dor pélvica crônica e sintomas menstruais excessivamente incômodos (OMS, 2023). Quando um exame físico detalhado indica a possibilidade de endometriose, é necessário fazer uso de algumas ferramentas diagnósticas, como exames de imagem. Dentre eles, destacam-se o ultrassom pélvico e transvaginal e a ressonância magnética, capazes de detectar lesões profundas e endometriomas. Lesões mais superficiais são de difícil visualização, mesmo através dos exames de imagens (Podgaec *et. al.*, 2018; OMS, 2023).

Antes da tecnologia dos exames de imagem possibilitar o diagnóstico de maneira mais precisa, utilizava-se com maior frequência a **laparoscopia***. A cirurgia consiste na inserção de câmeras e instrumentos cirúrgicos no abdômen do/a paciente, através de pequenas incisões, que possibilitam a visualização dos órgãos sem a necessidade de uma cirurgia mais invasiva. No que tange ao diagnóstico, a FEBRASGO preconiza o uso de métodos de imagem, indicado a laparoscopia somente em casos onde as pacientes apresentam exames normais e falha no tratamento clínico (Podgaec *et. al.*, 2018, p. 7). O Ministério da Saúde, por sua vez, defende a utilização da laparoscopia para o diagnóstico (Brasil, 2016, p. 5), seguindo a recomendação de outros órgãos internacionais, como a ASRM e a *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE).

A identificação das lesões e do estágio de sua disseminação são fatores centrais para designar o melhor protocolo de tratamento. Não há cura para a endometriose (OMS, 2023). Nesse sentido, o tratamento deve ser individualizado, na medida do possível. Leva-se em conta

“os sintomas das pacientes e o impacto da doença e de seu tratamento sobre a sua qualidade de vida” (Rosa e Silva *et. al.*, 2021, p. 138). Segundo o Ministério da Saúde, este tratamento pode ser medicamentoso ou cirúrgico. Sua eficácia seria comumente avaliada em termos da melhora da dor e das taxas de fertilidade (Brasil, 2016, p. 6). A escolha do tratamento deve “levar em consideração a gravidade dos sintomas, a extensão e localização da doença, o desejo de gravidez, a idade da paciente, efeitos adversos dos medicamentos, taxas de complicações cirúrgicas e custos” (*idem*). A OMS (2023) também enfatiza o caráter individual do tratamento, que deve se basear nas preferências das pacientes, levando em conta fatores como efetividade, efeitos colaterais, segurança a longo prazo, custos e disponibilidade. Vejamos quais seriam estes protocolos de tratamento e seu funcionamento.

3.1.2 O tratamento de endometriose: manejando a dor crônica

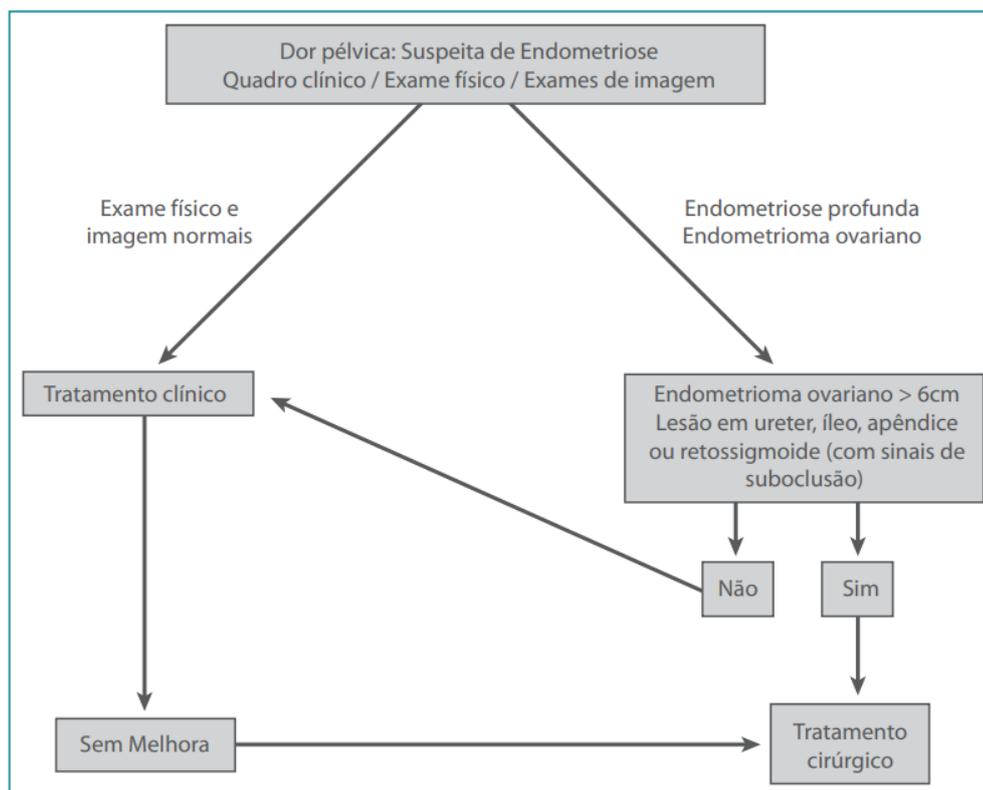
Assim como na busca por um diagnóstico, em que favorece métodos menos invasivos, a FEBRASGO defende que o tratamento clínico medicamentoso “é eficaz no controle da dor pélvica e deve ser o tratamento de escolha na ausência de indicações absolutas para cirurgia” (Podgaec *et. al.*, 2018, p. 8). Através do tratamento, almeja-se melhorar a qualidade de vida das pacientes com o alívio dos sintomas, em especial da dor pélvica. Não se espera, portanto, uma diminuição das lesões ou a cura da doença. No documento, os autores apresentam um fluxograma de tratamento da dor pélvica proveniente da endometriose (Figura 14), onde podemos observar que o tratamento cirúrgico é indicado somente em casos de lesões extensas ou quando o tratamento clínico não resultou em uma melhora dos sintomas. Este protocolo encontra ressonância nas recomendações do Ministério da Saúde, que entende que o tratamento cirúrgico é indicado:

[...] quando os sintomas são graves, incapacitantes, quando não houve melhora com tratamento empírico com contraceptivos orais ou progestágenos, em casos de endometriomas, de distorção da anatomia das estruturas pélvicas, de aderências, de obstrução do trato intestinal ou urinário e nas pacientes com infertilidade associada a endometriose. (Brasil, 2016, p. 11)

O tratamento cirúrgico da endometriose consiste na remoção dos focos da doença. Em situações onde os focos são pequenos e as aderências não comprometem os tecidos, é possível restaurar a anatomia pélvica através de uma *cirurgia* conservadora (Brasil, 2016, p. 11), comumente realizada via laparoscopia. Segundo a FEBRASGO, o objetivo da cirurgia é “a remoção completa de todos os focos de endometriose, restaurando a anatomia e preservando a função reprodutiva” (Podgaec *et. al.*, 2018, p. 10). Isso, entretanto, não é sempre possível. Nos casos mais graves, onde há “persistência de sintomas incapacitantes após terapia

medicamentosa ou cirúrgica conservadora, existência de outras doenças pélvicas com indicação de histerectomia e não há mais o desejo de gestação” (*ibidem*, p. 12), é necessário realizar uma *cirurgia definitiva*. Ou seja, uma histerectomia *parcial* (remoção do útero e do colo do útero) ou *total* (inclui também as tubas uterinas e os ovários). Isso, obviamente, impacta o futuro reprodutivo das pacientes.

Figura 14 – Fluxograma tratamento endometriose (FEBRASGO)



Fonte: Podgaec *et. al.* (2018)

Por muitas décadas, a abordagem cirúrgica era a melhor alternativa para as pacientes. Como vimos ao longo dos Capítulos 1 e 2, a biomedicina só foi capaz de compreender o mecanismo de funcionamento dos hormônios e do ciclo menstrual a partir da metade do século XX. Como a endometriose é uma doença estrogênio-dependente, um tratamento medicamentoso eficaz só viria a ser desenvolvido depois de uma compreensão mais geral sobre o funcionamento do **eixo hipotálamo-hipófise-gonadal*** (HHG) e da própria doença. Como explicam Rosa e Silva *et. al.* (2021):

O uso de terapias medicamentosas para endometriose é baseado no fato de que a endometriose é responsiva aos hormônios. Duas condições fisiológicas - gravidez e menopausa - estão frequentemente associadas à resolução da dor provocada pela endometriose. Os análogos farmacológicos dessas condições são os progestogênios e

os contraceptivos orais combinados (COCs), que levam a condições hormonais semelhantes à observada durante a gravidez, e os androgênios e agonistas do GnRH (GnRH_a), que promovem a supressão do estrogênio endógeno. (Rosa e Silva *et. al.*, 2021, p. 139)

O primeiro uso de um progestogênio sintético no tratamento de endometriose data de 1958 (*idem*). O uso dessa classe de substâncias de forma contínua é responsável pelo bloqueio da ovulação. Alguns dos medicamentos utilizados são o **acetato de noretindrona***, o **desogestrel*** e o **dienogeste***, além, é claro, dos métodos contraceptivos reversíveis de longa duração (LARCS), como o DIU de levonorgestrel (Mirena®) e o implante de etonogestrel (Implanon®)⁶⁷ (Podgaec *et. al.*, 2018, p. 9), que só seriam comercializados décadas mais tarde. Rosa e Silva *et. al.* (2021, p. 139) apontam que os COCs são a “primeira escolha de tratamento clínico em muitos centros”. Com um mecanismo de ação semelhante ao observado no caso dos progestogênios, não há consenso quanto à melhor forma de administração (contínua ou cíclica) e apresentação (oral, injetável, adesivo ou anel vaginal) (Podgaec *et. al.*, 2018, p. 9).

Os agonistas do **hormônio liberador de gonadotrofinas*** (GnRH)⁶⁸, conhecidos pela sigla GNRH_a, foram utilizados no tratamento de endometriose pela primeira vez em 1982 (Meldrum *et. al.*, 1982). Através da supressão da hipófise, estas substâncias simulam uma menopausa precoce e causam uma condição conhecida como **hipoestrogenismo***, onde os níveis endógenos de estrogênio caem bruscamente. Efeitos adversos como ondas de calor e ressecamento vaginal são observados em grande parte das pacientes que fazem uso desta medicação. Por conta de seus efeitos colaterais, vêm caindo em desuso (Podgaec *et. al.*, 2018, p. 9).

Há, ainda, um último conjunto de substâncias, os androgênios. Assim como os GNRH_a, os androgênios promovem a supressão do estrogênio endógeno. Um dos androgênios mais utilizados para o tratamento de endometriose é o **danazol***. Os resultados dos testes em animais (Dmowski *et. al.*, 1971) e humanos (Greenblatt *et. al.*, 1971), publicados em 1971, demonstraram que o danazol era eficaz no tratamento de diversas condições ginecológicas. Efeitos colaterais expressivos associados ao seu uso, como “efeitos androgênicos, alguns irreversíveis, alterações lipídicas, dano hepático, diminuição de volume das mamas, câimbras, aumento do apetite, ganho de peso, rouquidão, acne e edema” (Brasil, 2016, p. 8) tornaram a substância pouco utilizada pela prática clínica contemporânea.

⁶⁷ Como apresentado no Capítulo 2, há outras opções, como os implantes de levonorgestrel Norplant® e Jadelle®, que não são comercializados no Brasil.

⁶⁸ Como vimos no Capítulo 2, são os pulsos emitidos pelo hipotálamo, responsáveis por estimular a produção das gonadotrofinas (hormônio folículo estimulante e o hormônio luteinizante) pela hipófise.

Pretendo demonstrar de que maneiras a gestrinona se estabeleceu como uma importante alternativa de tratamento, em um contexto onde os próprios medicamentos estavam sendo desenvolvidos e as cirurgias definitivas eram o tratamento mais comum. Antes de adentrarmos nesta literatura, gostaria de enfatizar que toda esta produção - desde a descoberta da endometriose até a composição dos testes clínicos que visam produzir medicamentos - está atravessada por uma preocupação comum: a fertilidade. Como tratar uma condição potencialmente incapacitante sem comprometer o potencial reprodutivo das mulheres? Apesar dos esforços empreendidos, cabe destacar que as relações entre a endometriose e a infertilidade não estão bem estabelecidas na própria literatura biomédica.

3.1.3 “Preservar a função reprodutiva”: endometriose e infertilidade

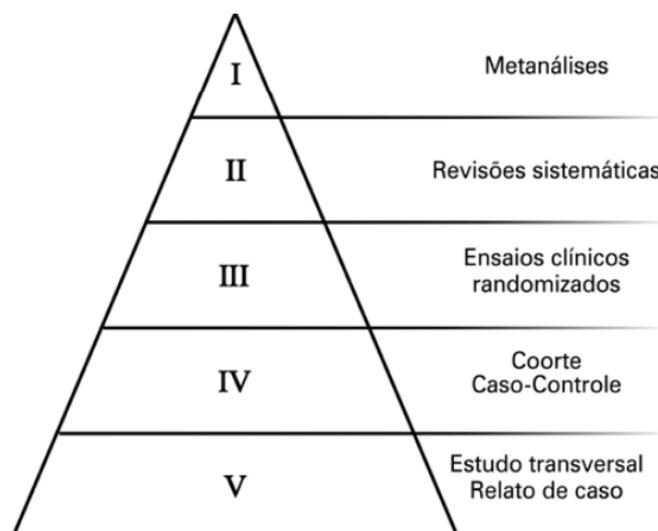
O título deste subcapítulo, “*Nem toda mulher com endometriose é infértil, mas muitas mulheres inférteis têm endometriose*”, foi proferido por uma importante endocrinologista brasileira no CBEM. Não pretendo me alongar sobre o Congresso neste capítulo, tendo em vista que acompanhei somente os minutos finais da mesa que debateu a temática. Reproduzo esta fala porque ela reflete uma importante constatação: muitas pacientes descobrem a endometriose ao investigar infertilidade e, em contrapartida, pacientes em tratamento de endometriose podem descobrir a infertilidade. Como apontam Podgaec *et. al.* (2018, p. 12):

Existe grande associação entre endometriose e a infertilidade, sendo que alguns estudos mostram que entre 25 a 50% das mulheres inférteis são portadoras de endometriose; e que 30 a 50% das mulheres com endometriose apresentam infertilidade. A abordagem da paciente com endometriose e infertilidade é controversa, uma vez que **muitas condutas não foram avaliadas em ensaios clínicos randomizados**, o que reduz o **nível de evidência para as recomendações**. (Grifos meus)

A referência a diferentes “níveis de evidências” compõe um dos pilares da medicina baseada em evidências (MBE), proposta pelo epidemiologista David Sackett na década de 1970. Sackett defendia a padronização na metodologia das pesquisas clínicas e o uso de princípios epidemiológicos na prática médica, onde os protocolos clínicos deveriam ser definidos por meio de evidências científicas robustas (Stelet, 2020). Segundo Montagna, Zaia & Laporta (2020), as evidências nas ciências médicas são produzidas através de diversas abordagens experimentais, como os estudos randomizados, por exemplo. Nesse sentido, os níveis de evidência nas ciências médicas dependem da maneira como estes dados foram gerados. Uma das representações visuais dessa avaliação é a pirâmide de evidências (Figura 15), que relaciona “os desenhos da pesquisa e os tipos de dados gerados para os quais se propõem níveis de valor de evidência” (p. 1). Ou seja, na ausência de evidências mais robustas que discorram sobre a

relação entre a endometriose e a infertilidade, não há protocolos estabelecidos, mas recomendações clínicas produzidas de acordo com a literatura biomédica existente.

Figura 15 – Pirâmide de nível de evidências



Fonte: Montagna, Zaia & Laporta (2020)

Uma destas recomendações é realizada pela FEBRASGO. Em outubro de 2021, sua Comissão Nacional Especializada em Endometriose publicou a Declaração de Posição⁶⁹ n° 10, onde são elencadas diversas recomendações do órgão no que diz respeito à preservação de fertilidade em mulheres com endometriose. O documento descreve a relação entre endometriose e infertilidade como “bastante complexa” e “indefinida”. Cita vários mecanismos que podem causar infertilidade em mulheres diagnosticadas com endometriose, como “aderências anexiais, obstrução tubária, desequilíbrios hormonais, disfunção oocitária, alterações endometriais, inflamação que interfere na interação espermatozoide-oócito, pior qualidade embrionária, menor taxa de implantação e diminuição da reserva ovariana” (2021c, p. 1). Nesse contexto, o órgão defende que a preservação da fertilidade é um dos pontos a ser elencado no cuidado das pacientes com endometriose, em especial das que são acometidas por endometriomas. Cita-se, dentre as alternativas, a criopreservação de embriões e oócitos, conhecida popularmente como congelamento de embriões e óvulos.

⁶⁹ Também conhecidas pelo termo em inglês *position statement*, são documentos utilizados para comunicar o posicionamento de um autor ou entidade em relação à determinada temática. Também comunicam recomendações específicas em situações onde não há evidências suficientes para a composição de diretrizes ou protocolos de tratamento.

O documento explicita que os mecanismos que podem levar à infertilidade, no caso das pacientes com endometriose, não são totalmente conhecidos. As pacientes que precisam passar por cirurgias, mesmo que conservadoras, podem ter sua reserva ovariana comprometida, o que diminuiria as chances de uma gestação natural. Nesse sentido, a Comissão argumenta que:

A preservação da fertilidade tornou-se [...] uma questão relevante para as mulheres com endometriose, especialmente aquelas submetidas à cirurgia para cistos ovarianos. Nesse cenário, essas mulheres devem ser adequadamente aconselhadas sobre questões de fertilidade antes do procedimento e receber informações baseadas em evidências sobre **progressão da doença, reserva ovariana**, assim como sobre as **opções terapêuticas disponíveis e os riscos envolvidos** (FEBRASGO, 2021c, p. 2, grifos meus)

Como balancear a equação entre a melhora dos sintomas e a preservação da fertilidade? Esta parece ser uma das questões centrais na avaliação da efetividade dos tratamentos disponíveis. Através da Declaração de Posição nº 10, a FEBRASGO afirma que este é um dos desafios no tratamento da condição:

O **alívio da dor** e a **melhoria da fertilidade** são os principais objetivos do tratamento cirúrgico em mulheres com endometriose. A **remoção da doença, mantendo o potencial reprodutivo** com danos mínimos aos órgãos reprodutivos, continua sendo um desafio na endometriose superficial ou ovariana ou profunda (*ibidem*, p. 3, grifos meus)

O que estou buscando destacar é o caráter *instável e provisório* das evidências que buscam estabelecer os critérios de tratamento para a infertilidade associada à endometriose, tendo em vista que: a) os tratamentos medicamentosos disponíveis pressupõem a supressão do ciclo menstrual, o que na teoria inviabilizaria gestações naturais; b) as causas da infertilidade associadas à endometriose são múltiplas, complexas e parcialmente desconhecidas; e c) as condutas de tratamento não foram avaliadas em testes clínicos randomizados, mesmo que as taxas de gestação sejam um importante marcador na eficácia dos tratamentos disponíveis. Existem, ainda, outros marcadores importantes a serem levados em consideração na definição de um protocolo de tratamento, como idade da paciente, grau de severidade da doença e mesmo o tempo de infertilidade. Mesmo que a trajetória das pacientes com endometriose seja atravessada e mediada pela dor crônica (Bento & Moreira, 2018) e que os tratamentos (medicamentosos e cirúrgicos) sejam voltados para o seu manejo, a fertilidade é um dos fatores a ser considerado pelas pacientes e pelos médicos/as na tomada decisões terapêuticas.

Ao retomar este conjunto de definições, classificações e protocolos de tratamento, gostaria de enfatizar o que esta nova inserção de eficácia (Hardon & Sanabria, 2023), caso a

gestrinona fosse capaz de diminuir os focos de endometriose e restaurar a fertilidade das mulheres, significaria. Trata-se de um novo medicamento cujo mecanismo de funcionamento impediria ou dificultaria a ovulação somente durante o período de tratamento, sem simular uma gestação ou uma menopausa como as outras alternativas medicamentosas disponíveis; com uma ingestão de fácil manutenção, apenas duas ou três vezes por semana e em doses baixas (quando comparada a outros medicamentos, como o danazol); altamente eficaz na melhora do quadro de sintomas sem comprometer a estrutura dos órgãos reprodutivos. Levando em conta a prevalência da endometriose e os esforços empenhados pela indústria farmacêutica, este seria um medicamento revolucionário. A contrapartida? Efeitos colaterais descritos como leves e toleráveis, em especial acne, seborréia e alterações no peso.

3.2 Uma alternativa medicamentosa eficaz: gestrinona no tratamento de endometriose

As décadas de 1980 e 1990 são as mais expressivas em volume de publicações dedicadas à gestrinona, como pode ser observado na Figura 1 (*Introdução*). O foco desta produção reside, majoritariamente, nas doenças estrogênio-dependentes, em especial a endometriose. É durante este período que os testes clínicos passam a ser conformados através de diretrizes éticas e regulatórias mais próximas às contemporâneas. É também neste momento que a gestrinona passa a ser comercializada como um medicamento em diversos países. Diferente do eixo da contracepção, onde a produção das pesquisas clínicas é coordenada por dois grandes grupos (o *Population Council* e o *Roussel-Uclaf*) e as redes de pesquisadores/as e instituições são relativamente fáceis de serem traçadas, a partir da década de 1980 a produção se torna mais dispersa. Outros/as profissionais e centros de pesquisa passaram a se interessar pela molécula e desenvolver testes clínicos independentes, ao mesmo tempo que as antigas relações, estabelecidas nos testes com contraceptivos, mantiveram-se ativas sob outras formas de financiamento.

Nesta sessão, busco apresentar algumas das pesquisas que considero exemplares e expressivas da produção sobre endometriose. Trata-se de um recorte, tendo em vista o volume de material disponível. De maneira geral, esta produção pode ser organizada em três grandes grupos: a) testes clínicos para avaliar a eficácia da gestrinona **individualmente**, em diferentes concentrações e vias de administração; b) testes clínicos para avaliar a eficácia da gestrinona em **comparação com o danazol**; e c) testes clínicos para avaliar a eficácia da gestrinona em **comparação com os agonistas de GnRH**. Organizei a narrativa desta sessão de acordo com estes grupos, dando preferência às pesquisas que considero mais relevantes para o campo.

3.2.1. Reinscrevendo a eficácia da gestrinona

A produção biomédica que se propunha a avaliar individualmente a eficácia da gestrinona no tratamento de endometriose se concentrou, sobretudo, em três países: **Brasil** (Coutinho, 1982; Coutinho, Husson & Azadian-Boulanger, 1984; Coutinho *et. al.*, 1987; Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988), **Reino Unido** (Thomas & Cooke, 1987; Cooke & Thomas, 1989; Worthington *et. al.*, 1993) e **Estados Unidos** (Hornstein, Gleason & Barbieri, 1990; Dawood *et. al.*, 1997). Início apresentando as pesquisas desenvolvidas pelo médico brasileiro Elsimar Coutinho, responsável pela primeira publicação, no Brasil e no mundo, que propõe o uso da gestrinona no tratamento de endometriose (Coutinho, 1982). Ao destacar a sua produção, gostaria de enfatizar o papel do pesquisador na história da gestrinona, tendo em vista que os três eixos de análise propostos são atravessados por sua atuação. Além disso, Coutinho manteve estreitas relações com o *Population Council* e com a equipe do *Roussel-Uclaf* ao longo de décadas, e considero relevante explicitar este caráter. Em seguida, apresento as demais pesquisas dedicadas à temática, onde novos atores passaram a compor a rede de pesquisadores/as e instituições engajadas nas pesquisas com a gestrinona após o fim dos testes com contraceptivos.

3.2.1.1 *Novos usos, antigas redes: Elsimar Coutinho*

Elsimar Coutinho é o responsável pela primeira publicação dedicada ao tratamento de endometriose com gestrinona, datada de 1982. Além de estrear um novo campo de pesquisa, este artigo também é relevante pois evidencia que as relações entre os pesquisadores engajados com as pesquisas com contraceptivos e as equipes do *Roussel-Uclaf* e do *Population Council* não se romperam: o autor agradece nominalmente Sakiz, Raynaud e Azadian-Boulanger pelo incentivo, material e colaboração. Nos anos seguintes, o autor colabora com Azadian-Boulanger em outras três publicações. Assim como os testes clínicos conduzidos pelo autor anteriormente, estes foram realizados na Maternidade Climério de Oliveira, filiada à UFBA. Dando prosseguimento às pesquisas com contraceptivos, Coutinho propõe tratar a endometriose com gestrinona através de diferentes vias de administração: oral, vaginal e parental. As doses também são semelhantes àquelas utilizadas nos contraceptivos, 2,5 e 5 mg.

Em *Treatment of endometriosis with gestrinone (R-2323) a synthetic antiestrogen, antiprogesterone* (1982), Coutinho afirma ter tratado 66 mulheres diagnosticadas com endometriose entre dezembro de 1978 e julho de 1981. Os resultados obtidos no primeiro grupo de 20 pacientes, que completaram dois anos de tratamento, são apresentados no artigo. As 20

pacientes, cujas idades variam entre 24 e 41, tiveram seu diagnóstico confirmado com laparoscopia e foram classificadas de acordo com a escala proposta pela ASRM em 1979⁷⁰. Duas das pacientes já haviam passado por histerectomias e as demais (18 mulheres) menstruavam normalmente. Todas foram tratadas com gestrinona por um período que variou entre seis e oito meses. O medicamento, administrado em doses de 5 mg, duas vezes por semana, foi fornecido pelo *Roussel-Uclaf*. Ao final de dois meses de tratamento, todas as pacientes estavam amenorréicas e 19 já não relataram **dispareunia***⁷¹. Todas ficaram assintomáticas a partir do terceiro mês de tratamento.

Das 20 pacientes, 15 possuíam potencial para engravidar. O critério utilizado para definir este potencial foi a ovulação, que ocorria normalmente, e pelo menos uma tuba uterina sem obstruções ou aderências (conhecida como tuba p ervia). Apenas nove pacientes tinham o desejo de engravidar e relataram estar inf ertes por um período que variava entre tr es e doze anos. Das nove pacientes que potencialmente poderiam engravidar e possuíam este desejo, tr es engravidaram nos tr es meses subsequentes ao fim do tratamento, duas ap os um ano e uma ap os 14 meses. Uma das pacientes engravidou pela segunda vez ap os dar   luz uma criança saudável. Uma das pacientes sofreu um aborto espontâneo, seguido de outras duas gesta es terminadas em abortamentos. Das tr es pacientes que não engravidaram, duas possuíam companheiro com baixa contagem de espermatozóides e apenas uma foi associada   infertilidade de causa indefinida.

Em relação aos efeitos colaterais, acne e seborr eia foram observadas em todas as pacientes, em diferentes graus. Doze mulheres relataram dor transitória nas pernas e edema, quatro mulheres se queixaram de enjoos logo ap os a ingestão da gestrinona, tr es mulheres apresentaram rouquidão e uma redução moderada no tamanho dos seios. Segundo o autor, “todos os efeitos colaterais diminuirão imediatamente ap os a descontinuação da terapia” (p. 897, tradução minha).

Coutinho argumenta que cirurgias radicais e conservadoras são comumente utilizadas para tratar casos de endometriose severa, mas o tratamento medicamentoso   preferível no tratamento dos casos leves e moderados. Como alternativas, cita as preparações hormonais e o danazol, que vinha sendo “amplamente promovido como possivelmente o agente mais eficaz” (*idem*) ao longo dos últimos 10 anos. O autor afirma que apesar dos testes clínicos com danazol terem reportado uma melhora no quadro sintomático e das taxas de gestação, a retomada dos

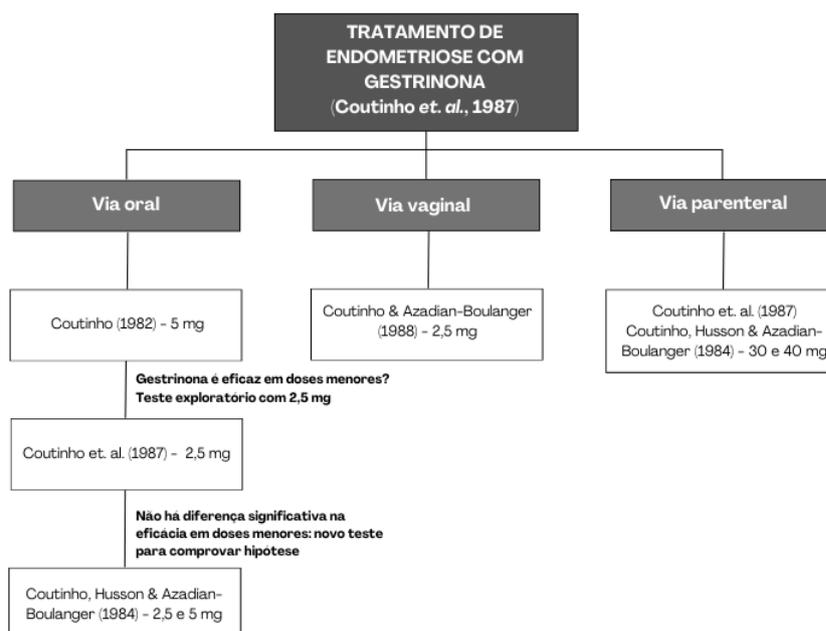
⁷⁰ Trata-se da primeira versão da escala proposta pela ASRM, não da escala revisada.

⁷¹ Dor que ocorre pouco antes, durante ou ap os relações sexuais.

focos de endometriose após finalizado o tratamento também é significativa, cerca de 39%. As doses do medicamento, de ingestão diária, variam entre 200 e 800 mg, e o tratamento deve ser seguido por pelo menos um ano. Nesse contexto, Coutinho avalia que a gestrinona se compara ao danazol de maneira satisfatória, tanto no que diz respeito ao alívio dos sintomas quanto às taxas de gestação. Além disso, a dose de gestrinona “necessária para induzir a atrofia endometrial representa uma redução significativa em relação à terapia com danazol, que requer um mínimo de 200 mg por dia ou 1.600 mg por semana, uma dose 160 vezes maior” (*idem*). As doses mais baixas de gestrinona, quando em comparação com o danazol, tornariam o tratamento a longo prazo mais aceitável. O mesmo pode ser estendido aos efeitos colaterais, geralmente “leves e facilmente tolerados”.

Em 1987, Coutinho publica, em parceria com M.T. Gonçalves, Azadian-Boulanger e A.R. Silva, *Endometriosis therapy with gestrinone by oral, vaginal or parenteral administration*. No artigo, os/as autores/as apresentam os resultados de diversos testes clínicos, enfatizando as diferenças entre distintas vias de administração da substância. Alguns dos testes citados tiveram seus resultados publicados em artigos independentes, enquanto outros só foram citados de maneira genérica neste artigo de 1987. Seguindo a narrativa construída pelos/as autores/as, o fio condutor dessa sessão é a apresentação das pesquisas explicitadas por Coutinho *et. al.* (1987). A fim de facilitar a compreensão das relações e encadeamentos existentes entre diferentes pesquisas e publicações, a Figura 16 pode ser consultada.

Figura 16 – Tratamento de endometriose com gestrinona: Elsimar Coutinho



Fonte: Elaborado pela autora

Na primeira via apresentada, **via oral**, resumem os resultados publicados anteriormente (Coutinho, 1982). Tendo em vista o aparente sucesso do teste clínico piloto, este teria sido “ampliado para incluir várias centenas de pacientes” (Coutinho *et. al.*, 1987, p. 228, tradução minha). Os/as autores/as apresentam alguns resultados do teste expandido sem, entretanto, explicitar o número real de participantes e sem apresentar os resultados obtidos em minúcias. Semelhante ao que é relatado nos testes clínicos com contraceptivos, é de interesse dos/as pesquisadores/as determinar se a gestrinona é eficaz sob um regime de ingestão menor do que 5 mg. Neste contexto, citam o desenvolvimento de um segundo teste clínico exploratório, composto por 15 pacientes, onde optam por manter a frequência de ingestão (duas vezes por semana), reduzindo a dose para 2,5 mg. As pacientes foram tratadas por oito meses. Sete pacientes desejavam engravidar e quatro conceberam naturalmente até um ano após o fim do tratamento.

Os achados deste estudo piloto sugeririam que não há diferença significativa na eficácia da gestrinona sob doses menores. Com base nesta observação, os autores conduziram, em parceria com outros pesquisadores, um novo teste clínico para confirmar os dados obtidos no teste piloto. Oitenta pacientes foram randomicamente distribuídas em dois grupos: o primeiro grupo recebeu 2,5 mg de gestrinona duas vezes por semana, enquanto o segundo grupo recebeu a mesma dose três vezes por semana. Segundo os/as autores/as, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos. As maiores queixas das pacientes eram “aquelas associadas a efeitos colaterais androgênicos, como seborreia, acne e hirsutismo. [...] Todos os efeitos colaterais desapareceram após a descontinuação do tratamento” (*ibidem*, p. 229).

Os resultados finais deste teste foram publicados nos anais de um simpósio realizado na cidade de Cannes em setembro de 1983. O artigo, intitulado *Treatment of endometriosis with gestrinone - five years experience*, é de autoria de Coutinho, J. M. Husson e Azadian-Boulanger e foi publicado na obra *Medical management of endometriosis* (1984), organizada por Jean-Pierre Raynaud, Tiiu Ojasoo e Luciano Martini. A pesquisa foi conduzida pelo *Roussel-Uclaf*. No artigo, os autores retomam os resultados anteriores, e afirmam que o teste clínico de comparação das dosagens demonstra como não há diferença significativa entre os dois grupos, no que diz respeito aos efeitos colaterais e à eficácia.

A segunda via apresentada por Coutinho *et. al.* (1987) é a **vaginal**. Esta rota de administração é apresentada como uma alternativa de ingestão, em especial para pacientes “que apresentam intolerância gástrica ou que desenvolvem efeitos colaterais. O medicamento absorvido pela vagina [evita] o impacto [...] no fígado na primeira passagem, reduzindo assim a intensidade dos efeitos colaterais” (p. 230, tradução minha). As pílulas, que continham 2,5 ou

5 mg de gestrinona, foram produzidas com lactose como excipiente⁷², a fim de obter uma melhor absorção. Participaram do estudo 100 mulheres, que inseriram as pílulas na vagina em dias alternados ou a cada dois dias. Dentre os resultados, destaca-se uma maior aceitabilidade das pacientes, atribuída a redução dos efeitos colaterais como acne e seborréia.

Os resultados finais deste teste foram publicados por Coutinho e Azadian-Boulanger em *Treatment of endometriosis by vaginal administration of gestrinone* (1988). Neste artigo indicam que a pesquisa foi patrocinada pela Fundação Rockefeller. Os autores iniciam argumentando que os efeitos colaterais da gestrinona, como acne e seborréia, dificultam a aceitabilidade das pacientes. Outras sensibilidades, como problemas gastrointestinais, também podem estar relacionados à baixa tolerância de algumas pacientes. Tendo em vista estas limitações, decidiram:

[...] investigar a eficácia da gestrinona administrada por via vaginal em pacientes com endometriose. Esperava-se que a absorção pelo epitélio vaginal resultasse em maiores concentrações do medicamento na região pélvica, onde era necessário, enquanto evitar a primeira passagem pelo fígado reduziria os efeitos colaterais associados ao impacto do esteróide sobre o fígado (Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988, p. 418)

Participaram do teste clínico 110 mulheres, diagnosticadas com diferentes estádios de endometriose. O diagnóstico foi confirmado através de laparoscopia. Destas, 75 pacientes eram inférteis. Todas apresentavam **dismenorréia***, dispareunia ou ambas. As mulheres foram divididas em quatro grupos, uniformemente distribuídas de acordo com o estágio da doença. O critério diagnóstico utilizado foi a classificação da AFS. Os primeiros três grupos receberam gestrinona via vaginal. O grupo I recebeu 2,5 mg, duas vezes por semana. O grupo II manteve a mesma dose, mas em uma frequência de três vezes por semana. O grupo III recebeu 5 mg, duas vezes por semana. O grupo IV recebeu a gestrinona via oral, com 2,5 mg, duas vezes por semana. As pílulas foram produzidas “especialmente para este teste” pelo laboratório Silva Araújo Roussel S/A (SARSA), localizado no Rio de Janeiro.

Das 16 pacientes alocadas para o grupo I, apenas 11 chegaram aos 6 meses de tratamento. As demais abandonaram o uso do medicamento porque ele falhou em suprimir a menstruação (amenorréia) ou reduzir a dor. Apenas uma das 31 participantes do grupo II abandonou o estudo. 16 das 31 mulheres desenvolveram amenorréia e a maior parte das pacientes estava assintomática ao fim do segundo mês de tratamento. No grupo III, cinco pacientes descontinuaram o tratamento antes de seis meses. Das 30 participantes restantes, 16 desenvolveram amenorréia. Assim como no grupo II, as pacientes do grupo III com

⁷² Substâncias que dão estabilidade às formulações farmacêuticas, garantindo as propriedades biofarmacêuticas dos fármacos.

endometriose severa tiveram uma redução substancial das lesões em seis meses de terapia. Nenhuma das 27 mulheres do grupo IV abandonou o tratamento e 15 desenvolveram amenorréia. Em todos os grupos foram registradas gestações.

No grupo I, todas as pacientes estavam visualmente livres de acne e seborréia. No grupo II, acne e seborréia leves foram observadas em cinco das 31 pacientes. Outras cinco relataram câibras associadas com dor nas pernas, quatro relataram prurido e 22 tiveram moderado aumento do peso corporal. No grupo III, apenas três mulheres desenvolveram acne e seborréia, 5 relataram câibras associadas com dor nas pernas e quatro prurido. 18 mulheres tiveram aumento de peso. No grupo IV, acne e seborréia foram mais comuns, atingindo quase metade das mulheres (48%). Quatro pacientes desenvolveram hirsutismo e duas relataram rouquidão na voz. 22 mulheres relataram aumento de peso.

Na avaliação dos autores, o estudo demonstra que a via vaginal é eficaz na administração de gestrinona. Quando em comparação com a via oral, a via vaginal

pode ser usada com igual sucesso [...] tanto na supressão dos sintomas quanto na taxa de gravidez após a interrupção. A incidência significativamente menor de seborréia e acne confirma a expectativa de que a absorção vaginal permite melhor tolerância em pacientes que já apresentam acne e seborreia ou que são mais suscetíveis a desenvolver essas condições sob tratamento prolongado com um anti-estrogênio. O hirsutismo, embora leve e reversível, desenvolveu-se em quatro pacientes do grupo IV (15%), mas não nos grupos tratados por via vaginal. A rouquidão também foi relatada por dois pacientes do grupo IV (7%), mas não foi relatada nos outros três grupos. Câibras e dores nas pernas ou nas articulações foram relatadas pelos grupos II e IV, e edema foi relatado por um paciente do grupo II, mas por nenhum dos outros grupos. Apenas o prurido, que pode ser causado pela diminuição do estrogênio, pareceu mais comum nos grupos II e III do que no grupo IV. O ganho de peso, que é outro efeito colateral indesejável da maioria dos tratamentos hormonais, parece ser significativamente reduzido pela administração vaginal. Parece, portanto, que a via vaginal se compara favoravelmente com a via oral no que diz respeito aos efeitos secundários indesejáveis, sendo ao mesmo tempo igualmente eficaz no que diz respeito à supressão dos sintomas e à taxa de gravidez. (Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988, p. 421, tradução minha)

A terceira e última via apresentada por Coutinho *et. al.* (1987) é a **parenteral**, através do uso de implantes hormonais de gestrinona. Foram tratadas 70 mulheres com endometriose. Observou-se que os efeitos colaterais, como seborréia e acne, ocorreram em uma incidência menor e de maneira menos intensa nas pacientes que utilizaram implantes do que das usuárias de via oral. Estes efeitos, entretanto, foram mais intensos do que os observados nas pacientes de via vaginal. Os autores avaliam que a eficácia “parece ser tão boa quanto com as outras duas vias de administração” (*ibidem*, p. 233). Coutinho, Husson & Azadian-Boulanger (1984) apresentam mais resultados de testes com implantes, mas não fica claro se se trata do mesmo grupo de pacientes. Foram selecionadas 24 mulheres, que receberam implantes que continham entre 30 e 40 mg de gestrinona. No processo de seleção, foram priorizadas pacientes que

desenvolveram intolerância gástrica à gestrinona ou tinham preferência por esta via de administração. O tratamento durou seis meses e ocorreram quatro gestações. Dez pacientes relataram seborréia leve e somente uma participante desenvolveu acne. Outros efeitos colaterais, como câibras, náuseas e intolerância gástrica não foram relatados.

Após o pontapé inicial dado por Coutinho e seus/suas colaboradores/as, um extenso conjunto de equipes passa a investigar a eficácia da gestrinona no tratamento de endometriose. Em seguida, apresento as pesquisas clínicas e de investigação endocrinológica e morfológica empreendidas por estas equipes.

3.2.1.2 *A rede se expande: do Brasil para o mundo*

Em *Impact of gestrinone on the course of asymptomatic endometriosis* (1987), Eric J. Thomas e Ian D. Cooke conduzem o primeiro ensaio randomizado controlado por placebo de um tratamento para endometriose. Dentre as substâncias disponíveis no mercado, optaram por avaliar a gestrinona. Os autores argumentam que antes da laparoscopia possibilitar o diagnóstico da endometriose assintomática, somente eram tratadas pacientes sintomáticas. Com o advento das laparoscopias, cresce o número de diagnóstico de endometriose, especialmente em mulheres inférteis. Sem ensaios clínicos controlados para avaliar a eficácia dos tratamentos disponíveis e a evolução da doença, os protocolos de tratamento não eram bem estabelecidos. Neste contexto, avaliam que a liberação da gestrinona para testes clínicos de fase III era uma “oportunidade única para realizar um ensaio controlado por placebo de um tratamento de endometriose e assim definir o curso da doença e avaliar objectivamente o impacto do tratamento” (Thomas & Cooke, 1987, p. 272, tradução minha). Na ocasião da publicação, os autores eram filiados ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital para Mulheres Jessop, em Sheffield (Inglaterra). Thomas indica ter recebido apoio financeiro do laboratório *Roussel-Uclaf*.

Foram incluídas no estudo quarenta mulheres que contavam com histórico de infertilidade por um período médio de 36 meses. As pacientes, cujas idades variam entre 21 e 35 anos, foram recrutadas depois de terem sido diagnosticadas com endometriose assintomática leve ou moderada (nos termos da escala da AFS). O diagnóstico foi realizado através de laparoscopias exploratórias. As pacientes foram alocadas aleatoriamente em dois grupos. O primeiro recebeu placebo e o segundo 2,5 mg de gestrinona, duas vezes por semana, ao longo de 24 semanas. Após cinco desistências, o grupo I foi composto por 17 pacientes e o grupo II por 18. Os autores avaliam que a gestrinona foi bem tolerada, tendo em vista que nenhuma

paciente abandonou o estudo por conta dos efeitos colaterais. Nos dois grupos, não houve aumento dos efeitos colaterais ao longo do tempo, especialmente no que tange à acne e seborréia. A fim de avaliar de forma “objetiva” (*ibidem*, p. 273) o desenvolvimento de hirsutismo, os autores basearam-se na escala de Ferriman-Gallwey (apresentada no Capítulo 2). Não houve diferenças significativas nos escores das pacientes antes e depois do tratamento.

Com base nos resultados observados, Thomas & Cooke avaliam que a gestrinona é um tratamento eficaz para a endometriose. Ao observar o desenvolvimento da doença nas participantes ao longo de seis meses, observaram que no grupo I (placebo) “ela piora em um grande número de pacientes [...] o que não ocorre naqueles em tratamento” (*ibidem*, p. 274). Em três pacientes do grupo placebo, a deterioração incluiu a formação de aderências próximas ao ovário, o que poderia mecanicamente comprometer a fertilidade. Diferente dos estudos anteriores não-controlados (Coutinho, 1982; Coutinho, Husson & Azadian-Boulanger, 1984), não foram observados efeitos colaterais androgênicos. Os autores não descartam, entretanto, que com o aumento no número de participantes possa haver um “pequeno aumento na incidência de efeitos colaterais androgênicos” (Thomas & Cooke, 1987, p. 274, tradução minha) mas descartam efeitos graves. Algumas pacientes relataram aumento de peso, que não desapareceu após a suspensão da ingestão da gestrinona. Os autores partem da hipótese de que este aumento de peso “[...] provavelmente representa um aumento do tecido muscular e adiposo e não simplesmente retenção de líquidos. Isto é provavelmente resultado da androgenicidade da droga e é o efeito colateral mais tangível” (*idem*).

Em 1989, publicaram um novo artigo, intitulado *The medical treatment of mild endometriosis*, onde Cooke seguiria filiado ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital para Mulheres Jessop e Thomas estaria vinculado ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Geral de Newcastle, em Newcastle upon Tyne (Inglaterra). Na publicação, os pesquisadores apresentaram os resultados do artigo de 1987 em maiores detalhes, explicitando, por exemplo, os padrões de sangramento observados nas participantes ao longo do tratamento. No que tange aos efeitos colaterais, afirmam que estes:

[...] foram de considerável interesse para comparação potencial com outros agentes. Foram investigados sintomas do trato gastrointestinal, mas não houve diferença de náusea ou diarreia entre os dois grupos, gestrinona e placebo. Como a gestrinona é eficaz através do aumento da testosterona livre no plasma, os efeitos colaterais androgênicos são potencialmente importantes. Não houve, no entanto, aumento na frequência de queixas de acne, seborréia ou hirsutismo, nem a pontuação formal de Ferriman & Gallwey mostrou qualquer diferença entre os dois grupos. A única diferença observada foi um aumento no ganho de peso de 2,2 kg (variação de 1,2 a 3,3 kg). Isto não foi perdido imediatamente após a interrupção da medicação, indicando que não se tratava de edema. (Cooke & Thomas, 1989, p. 28, tradução minha).

Como as pacientes levaram alguns meses para perder este peso, os autores sugerem que esse aumento foi resultado da atividade anabólica androgênica da gestrinona. Em comparação com outras substâncias - como os agonistas de GnRH acetato de buserelina, acetato de goserelina e acetato de nafarelina - a gestrinona não apresenta efeitos colaterais mais severos, como ondas de calor e osteoporose precoce. Levando em conta os dados disponíveis na literatura, Cooke & Thomas (1989) avaliam que “a gestrinona parece ser o agente de escolha [para tratamento de endometriose], com eficácia demonstrada e efeitos secundários mínimos” (p. 30, tradução minha).

No ano seguinte, Mark Hornstein, Ray Gleason e Robert Barbieri publicam *A randomized double-blind prospective trial of two doses of gestrinone in the treatment of endometriosis* (1990). Os pesquisadores eram filiados à Escola de Medicina de Harvard (Boston, Estados Unidos), especificamente aos Departamentos de Ginecologia, Obstetrícia e Medicina, e ao Hospital *Brigham and Women's*. O estudo recebeu incentivo do laboratório *Hoechst-Roussel* e do Centro de Pesquisa Clínica Geral. O objetivo era avaliar a eficácia e segurança do medicamento e os perfis hormonais e lipídicos das pacientes com endometriose leve e moderada sob uso da gestrinona. Doze pacientes da Unidade de Endocrinologia Reprodutiva do Hospital *Brigham and Women's* foram incluídas. Elas foram avaliadas através de laparoscopias, que confirmaram o diagnóstico de endometriose no estágio II ou III da escala revisada da AFS. As pacientes foram distribuídas de forma randômica em dois grupos, onde receberam 1,25 (grupo I) ou 2,5 mg (grupo II) de gestrinona via oral, duas vezes por semana, ao longo de seis meses. Duas pacientes desistiram do estudo antes do período elencado por conta de efeitos colaterais (dor contínua e enxaqueca).

Foram observados efeitos colaterais em oito das 12 pacientes (duas das seis pacientes do grupo I e todas as pacientes do grupo II). Sete mulheres relataram ganho de peso; duas, dores de cabeça; uma, palpitações; uma, edema; uma, hirsutismo; e uma, rinorreia⁷³. Cinco das seis pacientes do grupo I e 4 das seis pacientes do grupo II relataram sangramento uterino irregular durante a terapia medicamentosa. Quatro mulheres do grupo I desejavam engravidar, mas nenhuma concebeu. No grupo II, duas das quatro pacientes que desejavam gestar engravidaram nos seis meses após o fim do tratamento. Uma das gestações chegou a termo, enquanto a outra terminou em um aborto espontâneo de 11 semanas. Os autores avaliam que mesmo com uma amostra reduzida, o estudo foi capaz de demonstrar que as duas doses de gestrinona “foram bem toleradas, com efeitos colaterais relacionados principalmente às propriedades

⁷³ Produção excessiva de muco nasal.

progestogênicas e androgênicas da droga. [...] Os efeitos colaterais mais incômodos, ganho de peso e sangramento uterino irregular, foram resolvidos após o término da terapia.” (Hornstein, Gleason & Barbieri, 1990, p. 240, tradução minha).

Os estudos de investigação endocrinológica foram iniciados no mesmo período. No Reino Unido, uma equipe conduzia testes para avaliar alterações em marcadores metabólicos associados ao risco de doenças cardiovasculares e de alterações na densidade óssea, sintoma associado à osteoporose. Os resultados desta pesquisa foram publicados em *A randomized comparative study of the metabolic effects of two regimens of gestrinone in treatment of endometriosis* (1993). O artigo é assinado por Malek Worthington, Laurie Irvine, David Crook, Belinda Lees, Robert Shaw e John Stevenson. Os/as pesquisadores/as são filiados a duas instituições: o Instituto Wynn de Pesquisa Metabólica e o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Royal Free, em Londres. Dadas as altas taxas de ocorrência de doenças cardiovasculares e osteoporose em mulheres que passaram pela menopausa, e tendo em vista que a gestrinona suprime a produção de estrogênio no organismo, os/as autores/as indicam que há uma preocupação com o uso de gestrinona, que potencialmente poderia aumentar a incidência destas condições.

O teste conduzido visava avaliar os efeitos metabólicos do uso de diferentes doses de gestrinona em pacientes com endometriose leve e moderada (de acordo com os critérios da AFS). Foram incluídas 20 pacientes alocadas randomicamente em dois grupos, onde receberam 1,25 ou 2,5 mg de gestrinona, duas vezes por semana. As mulheres não faziam uso de medicações que causassem alterações no metabolismo lipídico ou ósseo e foram avaliadas por laparoscopia antes de iniciar a ingestão do medicamento e após seis meses de tratamento. Foram observados efeitos colaterais androgênicos “menores” e aumento de peso insignificante. As pacientes não descontinuaram o tratamento por conta desses efeitos colaterais. Das 20 mulheres, cinco engravidaram após o fim do tratamento e quatro deram à luz. Os/as autores/as avaliam que não há diferença significativa entre os dois regimes de ingestão, no que diz respeito à capacidade de diminuir os escores de endometriose. Com base nos resultados obtidos, julgam que o estudo demonstra que a gestrinona é eficaz no tratamento de endometriose e não causa perda de densidade óssea, mas afeta as taxas de lipídios e lipoproteínas de maneira potencialmente desfavorável. Mesmo que estas alterações tenham retomado à normalidade em seis meses, seu efeito limitaria o uso da gestrinona de longo prazo. Nesse sentido, continuaria “a existir uma clara necessidade de desenvolvimento de novas terapias para a endometriose e condições relacionadas” (Worthington *et. al.*, 1993, p. 526).

Na Itália, Pier Luigi Venturini, Stefano Bertolini, Maria Carla Marrè Brunengui, Antonio Daga, Vittorio Fasce, Aldo Marcenaro, Maura Cimato e Luigi de Cecco também conduziram uma pesquisa semelhante, analisando os efeitos endocrinológicos, metabólicos e clínicos da gestrinona em mulheres com endometriose. O artigo que apresenta os resultados foi publicado em 1989 sob o título *Endocrine, metabolic, and clinical effects of gestrinone in women with endometriosis*. Os/as pesquisadores/as eram filiados/as ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Gênova (Milão, Itália), ao Centro de Prevenção da Aterosclerose da mesma universidade e à indústria farmacêutica italiana *Schaper S.p.A.* Diferente da pesquisa apresentada por Worthington *et. al.* (1993), os/as autores/as estavam interessados/as em “caracterizar qual das ações farmacológicas do medicamento pode ser mais relevante para o efeito terapêutico” observado (Venturini *et. al.*, 1989, p. 590, tradução minha).

Onze pacientes foram selecionadas por meio de diagnóstico laparoscópico, obtido em investigações clínicas de dor pélvica e/ou infertilidade. Após a seleção, receberam 2,5 mg de gestrinona, duas vezes por semana, ao longo de seis meses. A endometriose foi escalonada de acordo com a classificação revisada da AFS. Com um mês de tratamento, cinco pacientes se tornaram amenorréicas, e ao fim do segundo mês, as seis restantes. Foram observados poucos efeitos colaterais: duas pacientes desenvolvem acne e uma depressão, ambos leves e sem que houvesse a necessidade de descontinuar a terapia. Os/as autores/as apontam que seu teste “confirmou a eficácia clínica do medicamento aliada à sua boa tolerância” (*ibidem*, p. 593). Por esta razão, a gestrinona poderia representar uma opção para o tratamento de endometriose.

Pesquisadores da Divisão de Endocrinologia Reprodutiva do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Reprodução da Universidade de Ciências Médicas do Texas (Houston, Estados Unidos) também publicaram resultados de pesquisa semelhante, em artigo intitulado *Clinical, endocrine, and metabolic effects of two doses of gestrinone in treatment of pelvic endometriosis* (1997). Assinado por Yussuf Dawood, Charles Obasiolu, Josefina Ramos e Firyal Khan-Dawood, o estudo foi financiado pela farmacêutica *Hoechst-Roussel* e compunha testes clínicos de fase II para tratamento de endometriose. Diferente dos testes anteriores, onde duas doses de gestrinona (1,25 e 2,5 mg) foram avaliadas em relação a sua eficácia na melhora do quadro (seja em relação ao escalonamento dos focos, ou a melhora de sintomas, ou mesmo no aumento de taxas de fertilidade), neste estudo os/as autores/as estavam interessados/as em “determinar e comparar a eficácia e segurança e dos efeitos hormonais e metabólicos de duas diferentes doses (1,25 mg vs 2,5 mg, duas vezes por semana) de gestrinona no tratamento de endometriose pélvica leve e moderada por 6 meses” (Dawood *et. al.*, 1997, p. 387, tradução minha).

Onze mulheres compuseram o estudo. Todas haviam sido diagnosticadas através de laparoscopia com endometriose no estágio II ou III (escala AFS revisada). Neste artigo, é a primeira vez que os/as pesquisadores/as explicitam a raça/etnia das participantes, descritas como brancas (nove mulheres), negras (duas mulheres) ou hispânicas (uma mulher). As pacientes foram randomicamente alocadas em dois grupos, cinco receberam 1,25 de gestrinona (grupo I) e seis 2,5 mg (grupo II). A ingestão foi mantida por um período de seis meses. Nenhuma paciente interrompeu o tratamento por conta dos efeitos colaterais observados, tais como: ondas de calor (10 das 11), ganho de peso (10), acne (9), dor de cabeça (7), náusea (5), pele oleosa (3), nervosismo (3), aumento ou firmeza das mamas (2), inchaço nas pernas (2), diminuição do tamanho dos seios (1), câibras nas pernas (1) e “ligeiro aumento no crescimento de pêlos” (1) (*ibidem*, p. 391).

Todas as pacientes relataram melhora na dor pélvica nos primeiros dois meses e três pacientes ficaram grávidas entre 6 e 12 meses após o fim do tratamento (duas do grupo I, uma do grupo II). Diferente das pesquisas anteriores (citados os resultados de Hornstein, Gleason & Barbieri (1990) e Worthington *et. al.* (1993) neste ensaio não foram encontradas reduções significativas nos escores das pacientes dos dois grupos:

[...] embora ambas as doses de gestrinona tenham proporcionado alívio sintomático para mulheres com endometriose pélvica leve a moderada, 2,5 mg de gestrinona duas vezes por semana induziram uma redução significativa nos escores de implantes endometriais e conservaram e aumentaram a massa óssea espinhal trabecular, enquanto 1,25 mg de gestrinona não (Dawood *et. al.*, 1997, p. 394, tradução minha).

A fim de esclarecer melhor as diferenças entre as duas doses, os/as autores/as apontam para a necessidade de realizar estudos com maior número de participantes.

Como vimos, Elsimar Coutinho foi o responsável por propor o uso da gestrinona no tratamento de endometriose. Em parceria com pesquisadores do *Roussel-Uclaf*, desenvolveu testes no **Brasil** em diferentes *vias de administração* - **oral** (Coutinho, 1982; Coutinho *et. al.*, 1987; Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988; Coutinho, Husson e Azadian-Boulanger, 1984), **vaginal** (Coutinho *et. al.*, 1987; Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988) e **parenteral** (Coutinho *et. al.*, 1987; Coutinho, Husson e Azadian-Boulanger (1984)) - e *concentrações* - **5 mg** (Coutinho, 1982; Coutinho *et. al.*, 1987; Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988; Coutinho, Husson e Azadian-Boulanger, 1984) e **2,5 mg** (Coutinho *et. al.*, 1987; Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988; Coutinho, Husson e Azadian-Boulanger, 1984). O *período de tratamento* variou entre **dois** (Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987), **seis** (Coutinho, 1982; Coutinho,

Husson e Azadian-Boulanger, 1984) e **oito meses** (Coutinho, 1982; Coutinho *et. al.*, 1987; Coutinho, Husson e Azadian-Boulanger, 1984). Os *efeitos colaterais* mais frequentes foram **acne** e **seborréia** (Coutinho, 1982; Coutinho *et. al.*, 1987; Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988; Coutinho, Husson e Azadian-Boulanger, 1984). Outros efeitos colaterais incluem: dor transitória nas pernas e edema, enjojo, rouquidão, redução no tamanho dos seios (Coutinho, 1982) e aumento de peso (Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988).

Com a expansão das redes de pesquisa, outros/as pesquisadores/as iniciaram testes clínicos para avaliar a eficácia da gestrinona no tratamento de endometriose. Estas pesquisas foram realizadas no **Reino Unido** (Thomas & Cooke, 1987; Cooke & Thomas, 1989; Worthington *et. al.*, 1993) e **Estados Unidos** (Hornstein, Gleason & Barbieri, 1990; Dawood *et. al.*, 1997). Através de *ingestão oral*, as pacientes receberam *doses* de **2,5 mg** (Thomas & Cooke, 1987; Cooke & Thomas, 1989; Venturini *et. al.*, 1989; Worthington *et. al.*, 1993; Dawood *et. al.*, 1997) ou **1,25 mg** (Hornstein, Gleason & Barbieri, 1990; Worthington *et. al.*, 1993; Dawood *et. al.*, 1997) de gestrinona. O *período de tratamento* foi de **seis meses** (Thomas & Cooke, 1987; Cooke & Thomas, 1989; Venturini *et. al.*, 1989; Hornstein, Gleason & Barbieri, 1990; Worthington *et. al.*, 1993; Dawood *et. al.*, 1997). Dentre os *efeitos colaterais*, destaca-se a **acne** (Venturini *et. al.*, 1989; Dawood *et. al.*, 1997) e **seborréia** (Thomas & Cooke, 1987; Cooke & Thomas, 1989), mas também foram relatados: aumento de peso (Thomas & Cooke, 1987; Cooke & Thomas, 1989; Hornstein, Gleason & Barbieri, 1990; Dawood *et. al.*, 1997), dores de cabeça, edema, hirsutismo (Dawood *et. al.*, 1997), palpitações, rinorreia (Hornstein, Gleason & Barbieri, 1990), depressão (Venturini *et. al.*, 1989), ondas de calor, nervosismo, diminuição no tamanho dos seios e náusea (Dawood *et. al.*, 1997).

A *ferramenta diagnóstica* mais utilizada pelos/as autores/as foi a **laparoscopia** (Coutinho, 1982; Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988; Cooke & Thomas, 1989; Venturini *et. al.*, 1989; Hornstein, Gleason & Barbieri, 1990; Worthington *et. al.*, 1993; Dawood *et. al.*, 1997; Coutinho, Husson e Azadian-Boulanger, 1984). A doença foi *escalonada* utilizando o **escore da AFS**, tanto na sua versão de 1979 (Coutinho, 1982), quanto na versão de 1985 (Coutinho, Husson e Azadian-Boulanger, 1984; Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988; Cooke & Thomas, 1989; Venturini *et. al.*, 1989; Hornstein, Gleason & Barbieri, 1990; Worthington *et. al.*, 1993; Dawood *et. al.*, 1997). A *retomada da fertilidade* das pacientes é uma das questões que atravessa grande parte das pesquisas (Coutinho, 1982; Coutinho, Husson e Azadian-Boulanger, 1984; Coutinho *et. al.*, 1987; Thomas & Cooke, 1987; Coutinho & Azadian-Boulanger, 1988; Cooke & Thomas, 1989; Hornstein, Gleason & Barbieri, 1990; Worthington *et. al.*, 1993; Dawood *et. al.*, 1997).

3.2.2 Uma corrida entre substâncias

Como busquei apresentar anteriormente, o desenvolvimento dos medicamentos para tratamento de endometriose era um campo de pesquisa em plena expansão entre as décadas de 1980 e 1990. Além dos contraceptivos orais combinados, já comercializados, haviam outras substâncias em alta, em especial o danazol, a própria gestrinona e diversos tipos de agonistas de GnRH. Além da segurança e eficácia das substâncias, os testes clínicos visavam estabelecer benefícios no uso de uma ou de outra, comparando-as constantemente. Apresentarei algumas destas pesquisas, que buscam comparar a gestrinona a outras substâncias. Os ensaios em comparação com o danazol foram produzidos na **Bélgica** (Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987), **Itália** (Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1992), **Reino Unido** (Bromham *et. al.*, 1995) e **Brasil** (Halbe *et. al.*, 1995). Já as comparações entre a gestrinona e os agonistas de GnRH foram publicados por equipes que realizaram ensaios clínicos e de investigação endocrinológica na **Itália** (Melis *et. al.*, 1991; Gestrinone Italian Study Group, 1996). Assim como na apresentação das pesquisas anteriores, não tenho a intenção de me estender em longas descrições. Me ateno, sobretudo, ao desenho mais geral dos ensaios clínicos, seus objetivos e resultados apresentados.

3.2.2.1 Danazol

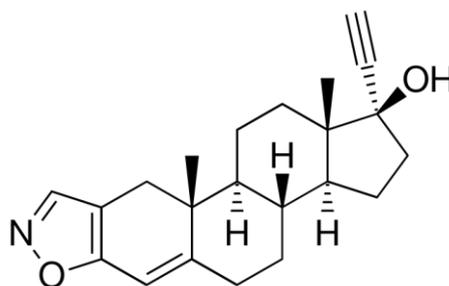
Em 1976, o danazol (Figura 17) foi aprovado pela FDA para tratamento de endometriose e rapidamente se tornou o padrão-ouro de tratamento (Halbe *et. al.*, 1995). A substância, derivada da etiniltestosterona⁷⁴, foi sintetizada por uma equipe do laboratório *Sterling Winthrop* (Estados Unidos) em 1963. Em *Clinical studies with an antigonadotropin-danazol* (1971), Greenblatt *et. al.* propõem pela primeira vez o seu uso no tratamento de diversas condições ginecológicas, como puberdade precoce, endometriose, hipertrofia mamária e mastite cística crônica. Apenas cinco anos depois, o medicamento já estava disponível no mercado internacional. Se o danazol era padrão-ouro no tratamento de endometriose em meados da década de 1980, qual o interesse em substituí-lo pela gestrinona?

Segundo Nieschlag, Behre & Nieschlag (2010), o danazol possui efeito anabolizante, assim como outras substâncias derivadas da testosterona. Mesmo que fraco, este efeito pode potencialmente acarretar em efeitos colaterais tidos como masculinizantes, como ganho de peso, acne, hirsutismo e redução do volume mamário. Em casos mais graves, observou-se o

⁷⁴ Como vimos no Capítulo 1, a etiniltestosterona foi o primeiro progestágeno ativo sintetizado.

desenvolvimento de rouquidão e aprofundamento da voz das pacientes, um efeito “irreversível” (p. 427). Apesar da sua eficácia no manejo da dor pélvica, o percentual de mulheres que relataram sofrer com estes efeitos colaterais era alto. Outra complicação relacionada às propriedades androgênicas da substância são as alterações no perfil lipídico das pacientes, um importante marcador no risco de doenças cardíacas. Além disso, o medicamento pode afetar a função do fígado, o que implica em restrições no tratamento de longo prazo e em pacientes que já possuem a função do órgão prejudicada. A dose necessária para que o tratamento fosse eficaz também era relativamente alta - entre 600 e 800 mg por dia - o que diminuía a aceitabilidade do medicamento (Hoffman *et. al.*, 2020, p. 245).

Figura 17 – Estrutura da molécula de danazol



Fonte: Domínio público

Assim como o danazol, a gestrinona possui um mecanismo de funcionamento complexo. Apesar dos efeitos colaterais relatados nos testes com contraceptivos, que indicavam que a substância possui propriedades androgênicas, estes eram semelhantes aos apresentados no uso do danazol, o que não impossibilitou a entrada do medicamento no mercado. Algumas das questões desfavoráveis no uso do danazol, como dose e frequência de ingestão e aumento de risco hepático, poderiam ser pontos a favor do uso da gestrinona: a dose e frequência necessária eram significativamente menores e os testes clínicos anteriores não indicavam risco hepático na gravidade do que foi observado no uso do danazol. É neste contexto que a gestrinona passa a ser apresentada como uma alternativa no tratamento de endometriose. Diversas equipes se dedicaram ao desenvolvimento de testes clínicos que visavam comparar a eficácia das duas substâncias. Vejamos como estas pesquisas foram desenvolvidas.

Em *The morphological effect of short-term medical therapy of endometriosis* (1987), Ivo Brosens, Ann Verleyen e Freddy Cornillie, pesquisadores/as do Departamento de

Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Católica de Lovaina (Bélgica), publicam os resultados de um estudo clínico patológico que visava comparar os efeitos morfológicos do tratamento medicamentoso para endometriose em pacientes inférteis. Foram incluídas cinquenta mulheres diagnosticadas com endometriose através de laparoscopia. O escalonamento da doença foi realizado através da classificação revisada da AFS. As pacientes foram distribuídas em três grupos. O primeiro grupo (12 participantes) recebeu 600 mg de danazol diariamente, durante quatro meses. O segundo grupo (20 pacientes) recebeu 2,5 mg de gestrinona, duas ou três vezes por semana, durante quatro meses. O terceiro grupo (18 pacientes) recebeu 1,25 mg de gestrinona diariamente, durante dois meses.

Na avaliação dos/as autores/as, as duas substâncias foram capazes de induzir a inatividade celular e a degeneração nos focos de endometriose. Os diferentes regimes de ingestão afetaram esta capacidade:

[...] uma terapia de 2 meses com gestrinona (1,25 mg por dia) pode induzir um grau de inativação celular e regressão em implantes endometrióticos peritoneais que é mais pronunciado do que após uma terapia de 4 meses com gestrinona (2,5 mg duas vezes ou três vezes por semana) ou danazol (600 mg por dia) (Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987, p. 1220, tradução minha)

Argumentam que a terapia de curto prazo é vantajosa no tratamento das pacientes inférteis e que as justificativas do uso de tratamentos de longo prazo, nessas pacientes, não foram bem esclarecidas: “Embora a terapia de longo prazo seja frequentemente necessária para o tratamento da dor pélvica na endometriose, não há razões para supor que os mecanismos da dor e da infertilidade na endometriose estejam relacionados entre si” (*idem*).

Na Itália, pesquisadores filiados ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Milão publicaram dois artigos sobre a temática. O primeiro deles, *Gestrinone versus danazol in the treatment of endometriosis* (1989) é assinado por Luigi Fedele, Stefano Bianchi, Tiziana Viezzelo, Luisa Arcaini e Giovanni Candiani. Levando em conta as especificidades da endometriose, os/as autores/as argumentam que seu tratamento parecia depender de “um medicamento capaz de inibir a produção de estrogênio ovariano e/ou interferir na ação dos esteróides sexuais endógenos ao nível dos órgãos-alvo” (Fedele *et. al.*, 1989, p. 781, tradução minha). A gestrinona poderia atuar como um destes compostos. Mesmo que os ensaios publicados (Thomas & Cooke, 1987; Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987, 1987) já tenham demonstrado a eficácia da gestrinona na redução dos focos e lesões, os/as autores avaliaram que havia necessidade de investigar a eficácia da substância na restauração da fertilidade e na redução da dor pélvica. Propõem, portanto, uma comparação entre a eficácia da

gestrinona e com a do danazol no tratamento de pacientes inférteis com endometriose. Trata-se do primeiro ensaio prospectivo randomizado que compara a eficácia das duas substâncias.

As 39 participantes, diagnosticadas via laparoscopia e escalonadas através da escala revisada da AFS, foram designadas de forma randômica para dois grupos e fizeram uso dos medicamentos por um período de seis meses. O grupo I (20 participantes) recebeu gestrinona via oral, em doses de 2,5 mg, duas vezes por semana. O grupo II (19 participantes) recebeu diariamente 600 mg de danazol, via oral. Caso as pacientes não se tornassem amenorréicas depois de um mês de tratamento, a dose era aumentada para, respectivamente, 2,5 mg, três vezes por semana, e 800 mg por dia. As pacientes foram acompanhadas por pelo menos um ano após o fim do tratamento, para que os/as pesquisadores/as avaliassem a reincidência de sintomas como dor pélvica e a restauração da fertilidade. Em ambos os grupos, o ganho de peso foi o efeito colateral mais observado - 8 no grupo I, 13 no grupo II. Outros efeitos colaterais observados foram: ondas de calor, diminuição do tamanho do seio, secura vaginal, acne, seborréia, náusea, câibras, rouquidão, hirsutismo e aumento nos níveis de transaminase⁷⁵. Destes, ondas de calor, secura vaginal, rouquidão, hirsutismo e aumento nos níveis de transaminase foram observados somente no grupo do danazol.

Não foram observadas diferenças significativas nas taxas de gestação nos 18 meses de acompanhamento. No grupo I, 35,7% das pacientes engravidaram, enquanto no grupo II esta taxa correspondeu a 40%. No grupo da gestrinona, fatores associados à infertilidade como distúrbios ovulatórios e baixa contagem de espermatozoides dos parceiros foram observados em cinco pacientes. No grupo do danazol, quatro foram as pacientes afetadas por estes fatores. Na avaliação dos/as autores/as, o estudo possui limitações, tais como o baixo número de participantes e ausência de um grupo controle (placebo). Os resultados sugerem que a gestrinona:

é tão eficaz quanto o danazol no tratamento da infertilidade associada à endometriose. [...] O tratamento com gestrinona foi bem tolerado por nossas pacientes e foi associado a menos efeitos colaterais, e de menor gravidade, do que o danazol. Não foram demonstradas alterações no metabolismo lipídico ou na função hepática, que estão presentes durante o tratamento com danazol.

[...]

Não se sabe se a gestrinona ou o danazol se mostrarão mais eficazes no controle da extensão das lesões da doença ao longo do tempo, porém, a escassez de efeitos colaterais e a praticidade de administração tornam o uso da gestrinona interessante, principalmente para tratamentos de longo prazo. (Fedele *et. al.*, 1989, p. 784, tradução minha)

⁷⁵ Como vimos no Capítulo 2, as transaminases são enzimas intracelulares cuja concentração na corrente sanguínea é baixa. Quando as células do fígado são lesionadas, o nível de transaminase no sangue sobe, o que pode indicar inferências na função do fígado.

A equipe de Fedele *et. al.* (1989) apresenta mais resultados em *Endometrial patterns during therapy with danazol or gestrinone for endometriosis: structural and ultrastructural study* (1992). Ao longo do ensaio, os/as pesquisadores/as registraram as alterações endometriais causadas pelas duas substâncias. O objetivo era avaliar os efeitos causados nas lesões endometrióticas a médio e longo prazo. Segundo os autores, essas alterações são “índices sensíveis e confiáveis da atividade dos medicamentos” (Marchini *et. al.*, 1992, p. 51). Das 39 participantes do ensaio anterior, 36 concordaram com a coleta de amostras para este segundo estudo. Destas, 17 receberam danazol e 19 gestrinona. O regime de ingestão foi descrito anteriormente. Com base nos resultados observados, os/as autores/as argumentam que

O danazol, que parece ser capaz de induzir atrofia endometrial mais precocemente, poderia ser recomendado em tratamentos de curto prazo, por exemplo, antes da cirurgia. Por outro lado, a gestrinona, devido aos seus escassos efeitos secundários, poderia ser melhor utilizada no tratamento a longo prazo da dor pélvica associada à endometriose. (*ibidem*, p. 55)

Em 1995, pesquisadores/as da Universidade de São Paulo publicaram os resultados de um teste clínico semelhante, que visava avaliar a eficácia das duas substâncias antes e depois de seis meses de tratamento. O critério de avaliação utilizado foi a observação laparoscópica, mas também foram levados em conta fatores como resposta sintomática e aparição de efeitos colaterais. O artigo intitula-se *Updating the clinical experience in endometriosis - the Brazilian perspective*. O ensaio foi realizado em quatro diferentes centros. As pacientes eram mulheres pré-menopausa com diagnóstico de endometriose confirmado por laparoscopia, que foram alocadas randomicamente para um dos dois regimes de ingestão: o grupo I recebeu 200 mg de danazol, três vezes por semana, ao longo de oito semanas. Nas 16 semanas seguintes, a dose foi reduzida para 200 mg de danazol, duas vezes por dia. O grupo II, por sua vez, recebeu 2,5 mg de gestrinona duas vezes por semana (nas terças e sextas) por 24 semanas.

Este é o segundo artigo em que a raça das pacientes é elencada junto de outras características que descrevem a amostra, como idade, peso e altura. 88% das participantes do grupo I e 81% do grupo II eram caucasianas. Para os/as autores: “Os resultados deste estudo confirmam que tanto o danazol quanto a gestrinona são eficazes no tratamento da endometriose” (Halbe *et. al.*, 1995, p. 20, tradução minha). A perda óssea, um dos efeitos colaterais da redução dos índices de estrogênio, não foi observada nos dois regimes de ingestão. Os/as pesquisadores/as atribuem este fato aos efeitos androgênicos dos dois medicamentos. As pacientes com gestrinona apresentaram mais acne e sangramento irregular do que as pacientes com danazol. Destaco que uma das vantagens atribuídas à gestrinona, quando em comparação com o danazol, é um regime de administração mais fácil, correspondente a uma ou duas

cápsulas por semana, ao invés de comprimidos diários. Nesse sentido, os/as autores/as argumentam que “[...] a aceitação de ambos os medicamentos foi excelente, mostrando que esta vantagem da gestrinona é relativa. [...] tanto o danazol quanto a gestrinona são confiáveis no tratamento da endometriose e oferecem resultados semelhantes” (*idem*).

Um ensaio clínico com número mais expressivo de pacientes foi publicado no mesmo ano. Em *Updating the clinical experience in endometriosis - the european perspective* (1995), pesquisadores/as apresentam os resultados de um teste clínico randomizado e duplo-cego que contou com a participação de 269 mulheres. Todas as pacientes tiveram o diagnóstico confirmado por laparoscopia e foram alocadas em dois grupos. No grupo do danazol (137 mulheres), receberam 200 mg do medicamento, duas vezes ao dia. No grupo da gestrinona (132 mulheres), a ingestão foi de 2,5 mg, duas vezes por semana. Após seis meses de tratamento, uma segunda laparoscopia foi realizada a fim de avaliar alterações nos escores da AFS. Houve desistências nos dois grupos, causadas pelos efeitos colaterais do tratamento, 15 no grupo da gestrinona e 17 no grupo do danazol:

O hirsutismo foi o evento adverso mais proeminente relatado no grupo da gestrinona, causando a retirada de quatro pacientes, enquanto a dor de cabeça foi o mais comum no grupo danazol, causando a retirada de seis pacientes. Outros eventos adversos que causaram a desistência incluíram erupção cutânea, náusea, alteração da voz, depressão, cansaço e câibras nas pernas. (Bromham *et. al.*, 1995, p. 13, tradução minha)

Mesmo com a boa tolerabilidade das pacientes, uma proporção significativa experimentou diferentes efeitos colaterais, que na grande maioria das vezes não constituíram indicação para interrupção do tratamento. Estes efeitos incluem: cansaço, acne, náusea, dor de cabeça, aumento de apetite, hirsutismo, seborréia, suor excessivo, ondas de calor, redução no tamanho dos seios, perda de libido, enjoo, câibras nas pernas, inchaço nos pés, perda de apetite, erupção cutânea, problemas na voz, desmaios e vômito. Os efeitos colaterais foram observados de forma semelhante nos dois grupos, exceto hirsutismo: “mais pacientes (52%) no grupo da gestrinona reclamaram pela primeira vez de hirsutismo em comparação com 27% no grupo danazol” (*idem*).

Poucos anos depois do danazol entrar no mercado, uma equipe de pesquisadores/as da Universidade da Califórnia e do Instituto Salk de Estudos Biológicos (Estados Unidos) propuseram o uso de agonistas de GnRH para tratamento de endometriose. Em *"Medical oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist-a possible new approach to the treatment of*

endometriosis (1982), os autores propõem o uso agonistas de GnRH para tratamento de endometriose, através dos quais seria possível induzir uma “pseudomenopausa reversível”, tratando a condição sem a retirada dos ovários (Meldrum *et. al.*, 1982). Não cabe retomarmos a literatura que compara a eficácia do danazol a diversos compostos agonistas de GnRH. Destaco, entretanto, que há uma escassa produção que compara os agonistas de GnRH à gestrinona . A seguir, apresentarei estas pesquisas.

3.2.2.2 Agonistas de GnRH

Em 1991, Gian Benedetto Melis, Valerio Mais, Anna Maria Paoletti, Silvia Ajossa, Stefano Guerreiro e Piero Fioretti publicam *Efficacy and endocrine effects of medical treatment of endometriosis*, onde apresentam os resultados de um ensaio controlado que visava comparar a eficácia de três substâncias no tratamento de endometriose: gestrinona, danazol e um agonista de GnRH, a **buserelina***⁷⁶. Os/as pesquisadores/as compunham os Departamentos de Ginecologia e Obstetrícia de duas universidades - Universidade de Cagliari (Cagliari, Itália) e Universidade de Pisa (Pisa, Itália). Ao longo deste capítulo, busquei explicitar as razões que tornaram a gestrinona e o danazol alternativas no tratamento de endometriose. Os agonistas de GnRH possuem um mecanismo de funcionamento semelhante, suprimindo a produção de gonadotrofinas: “Com a administração crônica [...], após uma fase inicial de estimulação, a secreção de gonadotrofinas é progressivamente suprimida devido à dessensibilização hipofisária, levando ao bloqueio da maturação folicular e da secreção de estrogênio” (Melis *et. al.*, 1991, p. 276, tradução minha).

A fim de comparar a eficácia das três substâncias, foram incluídas no ensaio 30 mulheres, com idades que variam entre 18 e 45 anos. O diagnóstico de endometriose foi confirmado através de laparoscopia, procedimento também utilizado para classificar a doença de acordo com a escala revisada da FSC. As pacientes foram randomicamente distribuídas em três grupos: o grupo I recebeu gestrinona via oral em doses de 2,5 mg, duas vezes por semana; o grupo II recebeu doses diárias de 600 mg de danazol, distribuídas ao longo do dia em três doses de 200 mg; e o grupo III recebeu buserelina subcutânea no primeiro mês, em duas doses diárias de 300 µg, e 400 µg intranasal nos cinco meses seguintes, três vezes ao dia. Na avaliação dos/as autores/as,

⁷⁶ Sintetizada em 1976, a buserelina foi a primeira substância utilizada na castração química de humanos. Foi introduzida para uso médico em 1984 e é utilizada no tratamento de câncer de próstata e endometriose (Labrie, 2014).

Os três medicamentos utilizados para o tratamento médico da endometriose mostraram eficácia clínica semelhante. Em todos os grupos de indivíduos, a dismenorreia e a dor pélvica foram aliviadas de forma semelhante durante o tratamento. Uma segunda laparoscopia realizada um mês após o término do tratamento em 6 pacientes tratadas com gestrinona, 5 pacientes tratadas com buserelina e 5 pacientes tratadas com danazol, demonstrando uma redução significativa no escore de endometriose (Melis *et. al.*, 1991, p. 277, tradução minha)

Os efeitos colaterais observados foram diversos. Todas as pacientes (dos três grupos) apresentaram redução do tecido mamário. Todas as pacientes que foram tratadas com gestrinona e danazol relataram acne e seborréia. Dentre os resultados, destacam que os medicamentos possuem eficácia clínica semelhante, mas acarretam em efeitos endocrinológicos bastante distintos: a buserelina reduziu as taxas de estrogênio a níveis pós-menopáusicos, suprimindo a secreção de gonadotrofina hipofisária; o danazol inibiu a ovulação, mas manteve os níveis de estrogênio na faixa da fase folicular durante todo o tratamento; a gestrinona, por sua vez, “parece ter efeito progestomimético” e sua eficácia poderia “depender de suas ações periféricas”. Os resultados observados “sugerem que a gestrinona pode ter uma farmacologia bastante complexa” (*ibidem*, p. 280-281).

Cinco anos mais tarde, a equipe *Gestrinone Italian Study Group* publica os resultados de um estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego que comparou a eficácia da gestrinona e de um segundo agonista de GnRH, o **acetato de leuprorrelina**^{*77}. Os dados foram coletados por três pesquisadores - Paolo Vercellini, Maurizio Soma e Gian Luigi Moro - e o estudo foi parcialmente financiado pela Indústria Química Poli (Itália) e publicado sob o título *Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study* (1996). Os autores indicam que naquele momento não haviam na literatura comparações diretas entre a gestrinona e agonistas de GnRH. O estudo visava suprir essa lacuna, investigando em particular os efeitos dos tratamentos na redução da dor, na recorrência dos sintomas, em alterações de densidade óssea e dos perfis lipídicos.

As 55 pacientes selecionadas relataram dor pélvica associada à endometriose, cujo diagnóstico foi confirmado via laparoscopia e escalonado seguindo o guia revisado da AFS. Diferente dos ensaios anteriores, foram selecionadas participantes que não desejavam engravidar em um futuro próximo. 27 mulheres receberam gestrinona (grupo I) duas vezes por semana, em doses de 2,5 mg; e 28 receberam acetato de leuprorrelina injetável (grupo II) a cada

⁷⁷ Também conhecida como leuprorrelina, foi patenteada em 1973 e aprovada para uso médico pela FDA em 1985. É utilizada no tratamento de câncer de próstata e mama, endometriose, miomas uterinos e puberdade precoce. É uma das substâncias utilizadas na castração química em humanos (Drugs.com, 2023).

quatro semanas, em uma dose de 3,25 mg. Seis participantes deixaram o estudo sem completar o tratamento, mas nenhuma desistência estava associada aos efeitos colaterais dos dois medicamentos. Finalizado o tratamento, quatro mulheres de cada grupo engravidaram.

Os autores apontam que a gestrinona oral e o acetato de leuprorrelina injetável foram ambos eficazes na redução da dor pélvica durante o período de tratamento ativo. A dor pélvica moderada e grave foi, entretanto, significativamente menor nas pacientes que receberam gestrinona. Os resultados também apontam para diferenças importantes no que diz respeito a alterações de densidade óssea e de perfil lipídico. Os antagonistas de GnRH podem acarretar em perda de densidade óssea por conta do hipoestrogenismo, efeito observado no presente estudo. As pacientes que receberam gestrinona, em contrapartida, aumentaram a sua massa óssea. Nesse sentido, a “gestrinona pode ser considerada mais segura do que o GnRH-a isoladamente, especialmente em ciclos de tratamento prolongados ou repetidos” (Gestrinone Italian Study Group, 1996, p. 917, tradução minha). Mais da metade das participantes relataram algum efeito colateral durante o uso de gestrinona, e aproximadamente dois terços do grupo da leuprorrelina. O efeito mais comum no grupo da leuprorrelina foram as ondas de calor, observadas em 19 das 28 participantes. Nas usuárias de gestrinona, este sintoma também foi o mais relatado (8 das 27 mulheres). 96% pacientes que fizeram uso da leuprorrelina mantiveram-se amenorréicas durante o tratamento, em comparação com menos da metade das mulheres que ingeriram gestrinona. Os autores avaliam que esta pode ser uma das vantagens dos agonistas, em relação à aceitabilidade do tratamento.

Gostaria de destacar duas particularidades desta publicação. A primeira delas reside nos efeitos colaterais. Os autores optaram por utilizar o termo “hipertricose” ao invés de “hirsutismo”. Esta é a primeira ocorrência desta troca no eixo analítico da fertilidade. O último artigo a associar o aumento de pêlos à hipertricose foi publicado em 1977 (Diaz *et. al.*, 1977), como discutido no Capítulo 2. Além disso, são relatados novos efeitos colaterais que não haviam sido descritos nas publicações anteriores, como astenia⁷⁸, dermatite⁷⁹, constipação e taquicardia⁸⁰. A segunda particularidade diz respeito aos custos do tratamento. Esta é a primeira publicação em que estes são apontados como uma das variáveis a ser levada em conta na escolha do medicamento para tratamento de endometriose:

[...] o custo do tratamento da endometriose com gestrinona na dose utilizada neste estudo é geralmente consideravelmente menor do que o da leuprorrelina: na Itália, o custo de 6 meses de tratamento é de aproximadamente US\$ 500 com o primeiro medicamento e

⁷⁸ Perda de força muscular.

⁷⁹ Inflamações na pele que podem causar vermelhidão e coceira.

⁸⁰ Aumento da frequência cardíaca.

aproximadamente US\$ 1.400 com o último Gestrinone Italian Study Group, 1996, p. 918, tradução minha).

O desenvolvimento de pesquisas clínicas que visavam avaliar a eficácia da gestrinona em comparação com outras substâncias se concentrou sobretudo em dois medicamentos, o **danazol** (Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987; Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1992; Bromham *et. al.*, 1995; Halbe *et. al.*, 1995) e os **agonistas de GnRH** (Melis *et. al.*, 1991; Gestrinone Italian Study Group, 1996). Foram realizadas na **Bélgica** (Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987), **Itália** (Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1992), **Reino Unido** (Bromham *et. al.*, 1995), **Brasil** (Halbe *et. al.*, 1995) e **Itália** (Melis *et. al.*, 1991; Gestrinone Italian Study Group, 1996).

As doses de gestrinona utilizadas foram de **2,5 mg** (Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987; Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1999; Halbe *et. al.*, 1995; Bromham *et. al.*, 1995; Melis *et. al.*, 1991; Gestrinone Italian Study Group, 1996) e **1,25 mg** (Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987). As doses de danazol, por sua vez, foram de **400 mg** (Halbe *et. al.*, 1995; Bromham *et. al.*, 1995), **600 mg** (Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987; Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1992; Halbe *et. al.*, 1995; Melis *et. al.*, 1991) e **800 mg** (Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1992). No grupo dos agonistas de GnRH, foram testadas duas substâncias, a *buserelina* (Melis *et. al.*, 1991), em doses de **300 µg** e **400 µg intranasal**, e o *acetato de leuprorelina* (Gestrinone Italian Study Group, 1996), em doses **injetáveis de 3,25 mg**.

O período de tratamento variou entre **quatro** (Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987) e **seis meses** (Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1992; Halbe *et. al.*, 1995; Bromham *et. al.*, 1995; Melis *et. al.*, 1991). Os *efeitos colaterais* relacionados ao uso da gestrinona incluíram: aumento de peso (Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1992), diminuição do tamanho do seio, acne, seborréia (Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1992; Bromham *et. al.*, 1995; Melis *et. al.*, 1991) náusea, câibras nas pernas (Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1992; Bromham *et. al.*, 1995), hirsutismo, dor de cabeça, erupção cutânea, alteração da voz, depressão, cansaço nas pernas e inchaço nos pés, perda de apetite, aumento de apetite, suor excessivo, perda de libido, problemas na voz, desmaios, vômitos (Bromham *et. al.*, 1995), ondas de calor (Bromham *et. al.*, 1995; Gestrinone Italian Study Group, 1996), hipertriose, astenia, dermatite, constipação e taquicardia (Gestrinone Italian Study Group, 1996).

A *ferramenta diagnóstica* utilizada foi a **laparoscopia** (Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987; Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1992; Halbe *et. al.*, 1995; Bromham *et. al.*, 1995; Melis *et. al.*, 1991; Gestrinone Italian Study Group, 1996) e a endometriose foi *escalonada* com

base no **escore da AFS** de 1985 (Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987; Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1992; Halbe *et. al.*, 1995; Bromham *et. al.*, 1995; Melis *et. al.*, 1991; Gestrinone Italian Study Group, 1996). A *fertilidade* seguiu sendo um dos fatores relevantes para os/as pesquisadores/as (Brosens, Verleyen & Cornillie, 1987; Fedele *et. al.*, 1989; Marchini *et. al.*, 1992). Em uma única pesquisa, foram incluídas participantes que **não** desejavam engravidar em um futuro próximo (Gestrinone Italian Study Group, 1996). Apesar disso, foram registradas gestações.

3.3 Promovida a medicamento: a gestrinona e os efeitos colaterais androgênicos

Ao retomar os protocolos clínicos de diagnóstico, classificação e tratamento da endometriose, busquei explicitar qual o contexto em que a gestrinona se insere a partir da década de 1980. A gestrinona era comparada a outros medicamentos que também estavam sendo introduzidos no mercado naquele momento, sobretudo ao danazol, que rapidamente se tornou o padrão-ouro de tratamento medicamentoso para a endometriose. Essa comparação entre o danazol e a gestrinona é particularmente interessante, tendo em vista que os efeitos colaterais observados nos dois medicamentos, que parecem causar maior preocupação, são aqueles associados a características androgênicas.

Olhar para essa produção de maneira comparativa, a partir das doses utilizadas nos dois eixos, coloca as estatísticas produzidas sobre a incidência dos efeitos colaterais relatados sob suspeita. Como estas doses menores, de até 1,25 mg, podem gerar efeitos colaterais em mesma intensidade e ocorrência do que concentrações até 320 vezes maiores? Há uma série de possibilidades para explicar este fenômeno. Os testes com contraceptivos podem não ter relatado os efeitos colaterais observados em sua totalidade, da mesma maneira como suprimiram informações importantes para a avaliação dos testes clínicos. Ou os/as pesquisadores/as podem não ter registrado as queixas das pacientes. Há, ainda, a possibilidade dos médicos/as responsáveis pelos testes clínicos apresentados no eixo da fertilidade terem enfatizado os efeitos colaterais androgênicos, tendo em vista que este era um dos aspectos que ganhou relevância no campo durante este período. Explico.

Desde a *Introdução*, busquei destacar o duplo registro do *risco* associado à gestrinona: por um lado, o risco de masculinização do corpo feminino e, por outro, riscos à saúde das mulheres. É no eixo da fertilidade que estes dois registros passam a se conformar em torno de efeitos colaterais específicos. A partir de percepções iniciais, que carecem de maior investigação, parto da hipótese que é no eixo da fertilidade que os efeitos colaterais androgênicos, já citados no eixo da contracepção, passam a ser descritos como *irreversíveis*, e

não mais como transitórios. Retomarei este ponto mais a frente. De maneira semelhante, chamo a atenção para a crescente observação de um conjunto de efeitos colaterais que potencialmente colocariam a saúde das pacientes em risco, como importantes alterações: a) no perfil lipídico; b) na densidade óssea; e c) nos níveis de transaminase. As alterações no perfil lipídico, por exemplo, são características dos chamados esteróides anabólico-androgênicos (EAA). Já as alterações na densidade óssea são associadas a outros medicamentos que suprimem a produção de estrogênio, como os agonistas. Os níveis de transaminase alterados são característicos de alterações no fígado, e já haviam sido registrados no eixo da contracepção. A preocupação com essas alterações parece estar ligada tanto ao que foi observado nos testes clínicos de substâncias semelhantes à gestrinona quanto às próprias propriedades da substância.

De toda maneira, as pesquisas clínicas apresentadas ao longo deste capítulo possibilitaram a aprovação da gestrinona como um medicamento para tratamento de endometriose leve e moderada em diversos países da Europa, Oceania, América Latina e Ásia. Foi comercializada como **Dimetrose®** na Bélgica, Luxemburgo, Itália (Swiss Pharmaceutical Society, 2000, p. 488) e Brasil (Bailey, 1987; ANVISA, 2022b), como **Nemestran®** na Argentina, Suíça, México, República Tcheca, Espanha, Países Baixos (Swiss Pharmaceutical Society, 2000, p. 488) e França (In Vivo, 1987), como **Dimetriose®** na Austrália, Irlanda, Reino Unido e Portugal (Swiss Pharmaceutical Society, 2000, p. 488) e como **Nometriós®** no Brasil (ANVISA, 2022b). Há ainda registro (Quass, Weedin & Hansen, 2015) de outros três nomes comerciais, **Dinon®**, **Gestrin®** e **Yanchang®**, sobre os quais não encontrei maiores informações.

A introdução do medicamento no mercado foi realizada pela primeira vez em 1986 no Brasil (Bailey, 1987, p. 321), sob o nome comercial de **Dimetrose®**. De acordo com os relatórios produzidos pela Divisão de Química Medicinal da *American Chemical Society* (ACS), na figura do pesquisador Richard C. Allen (*Hoechst-Roussel*, Estados Unidos) (*ibidem*, p. 315), o responsável por esta inserção foi o laboratório SARSA, braço brasileiro da *Roussel-Uclaf*. Não há, entretanto, registros da gestrinona junto à ANVISA que datam deste período ou associados ao SARSA, em qualquer momento. Os medicamentos registrados no órgão brasileiro, cujo princípio ativo é a gestrinona, datam de março de 1996 (**Dimetrose®**, Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA), novembro de 1996 (Gestrinona, Serono Produtos Farmacêuticos LTDA), março de 1997 (Gestrinona, OFIMEX Farmacêutica LTDA) e janeiro de 2003 (**Nometriós®**, BIOLAB Sanus Farmacêutica LTDA). Nos quatro registros, a gestrinona foi comercializada em cápsulas de 2,5 mg. Todos se encontram, nesse momento, vencidos ou

caducados⁸¹. As datas de abertura dos processos, de registro e vencimento e nomes comerciais podem ser consultadas no Quadro II⁸².

Quadro II: Registros da gestrinona junto à ANVISA

Detentora do registro	Nome comercial	Data do processo	Data de registro	Vencimento do registro	Apresentação
Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA (ANVISA, 1996a)	Dimetrose®	01 de janeiro de 1995	01 de março de 1996	Abril de 2015	2,5 mg em cápsulas
Serono Produtos Farmacêuticos LTDA (ANVISA, 1996b)	Gestrinona	04 de outubro de 1995	26 de novembro de 1996	Novembro de 2001	2,5 mg em cápsulas
OFIMEX Farmacêutica LTDA (ANVISA, 1997)	Gestrinona	07 de março de 1996	17 de março de 1997	Fevereiro de 2002	2,5 mg em cápsulas
BIOLAB Sanus Farmacêutica LTDA (ANVISA, 2003)	Nometriós®	30 de agosto de 2001	15 de janeiro de 2003	Janeiro de 2008	2,5 mg em cápsulas

Fonte: Elaborado pela autora

Dada a relevância da FDA nos processos de conformação dos testes clínicos de aprovação de medicamentos, como discutido no Capítulo 1, e o empenho de diversas equipes dos Estados Unidos no desenvolvimento de testes clínicos com a gestrinona (nos dois eixos de análise já apresentados), chamo a atenção para a ausência de comercialização da substância no

⁸¹ Os registros de medicamentos na ANVISA não são vitalícios, precisam ser renovados de acordo com prazos pré-estabelecidos. Caso as empresas não busquem esta renovação no prazo estipulado, ele passa a ser considerado caduco.

⁸² Pesquisa realizada através da ferramenta “Consultas” no site da ANVISA (<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>). Os registros da Serono e OFIMEX foram acessados através do filtro “Princípio Ativo”, utilizando a palavra-chave “gestrinona”. Os registros da Sanofi-Aventis e da BIOLAB, por sua vez, foram acessados através do campo “Nome do Produto” utilizando os nomes comerciais, Dimetrose e Nometriós, respectivamente.

país. A gestrinona nunca foi aprovada para venda nos Estados Unidos e foi explicitamente banida pela agência antidoping do país - *U.S. Anti-Doping Agency (USADA)* - por conta dos seus efeitos androgênicos e potencial uso voltado para o aprimoramento de desempenho, sobretudo esportivo. Este pode parecer um salto pouco lógico, mas o contexto político e regulatório que se conforma nos Estados Unidos entre o fim da década de 1990 e o início da década de 2000 têm muito a nos dizer sobre esta decisão.

A USADA foi fundada em 1999 e iniciou suas operações em outubro do ano seguinte (USADA, s.d.), em um momento central no contexto de desenvolvimento de regulações antidoping. Até a fundação da Agência Mundial Antidopagem (WADA) em 1999, o Comitê Olímpico Internacional (COI) era o responsável por estabelecer quais eram as substâncias de uso proibido durante as Olimpíadas e testar atletas em competições internacionais. A WADA surge como uma agência independente, composta e fundada por membros do movimento esportivo e governos do mundo (ABEE, s.d.), a fim de estabelecer critérios internacionais para análise destas substâncias. Em 2003, o COI e a WADA produzem uma lista que sumariza as classes de substâncias e métodos proibidos em competições: o primeiro Código Mundial Antidopagem. A USADA foi signatária do Código, implementado em 2004 (Mottram, 2005, p. 26). Nesta primeira versão, a gestrinona já estava listada dentre as substâncias proibidas, junto de outras substâncias de propriedades androgênicas e anabolizantes. Como vimos na *Introdução*, a gestrinona é derivada da nandrolona, uma das primeiras substâncias anabolizantes a ser banida das Olimpíadas, ainda em 1974 (Llewellyn, 2011). A nandrolona é, ainda hoje, um dos anabolizantes mais utilizados para aprimoramento, sobretudo no contexto esportivo.

Os resultados obtidos nos testes clínicos para tratamento de endometriose forneceram evidências suficientes de que as propriedades androgênicas da gestrinona não eram leves ou moderadas, como se previa desde os primeiros testes com animais. Mesmo com redução significativa das doses, que passaram dos 400 mg da pílula de emergência (Mora, Faundes & Johansson (1975) para doses de 5, 2,5 e mesmo 1,25 mg de gestrinona, os efeitos colaterais androgênicos continuaram presentes. Acne e seborréia, apesar de incômodas para as pacientes, não seriam os sinais mais alarmantes, mas sim outros efeitos como ganho de peso, hirsutismo, rouquidão na voz e hipertrofia de clitóris. Nos ensaios onde as pacientes foram acompanhadas por mais tempo, como Thomas & Cooke (1987) e Cooke & Thomas (1989), este ganho de peso passou a ser associado com ganho de massa muscular, tendo em vista que as pacientes não relataram inchaço ou retenção de líquido e foram necessários alguns meses sem o uso da medicação para o peso das pacientes voltasse ao anterior. Apesar de não se desenvolverem em todas as pacientes, a sua presença em testes clínicos de escala reduzida é avaliada como um

indicativo de que os mecanismos de ação da gestrinona podem ser mais complexos do que a literatura leva a crer. Os efeitos anabolizantes, quando bem administrados, poderiam ser úteis para aquelas mulheres que buscam ganho de massa muscular, como as atletas.

O que estou buscando demonstrar é que estes efeitos colaterais não estão associados *somente* ao risco de virilização ou masculinização das mulheres, apesar deste ser um dos fatores centrais na análise. O danazol é uma substância, como vimos ao longo dos artigos apresentados, conhecida justamente por suas características androgênicas, razão que levou à diminuição do seu uso mediante o desenvolvimento de novos medicamentos eficazes no manejo da dor pélvica. Mesmo assim, sua venda não foi coibida, inclusive nos Estados Unidos. Se tão eficaz e com os mesmos efeitos colaterais da substância considerada padrão-ouro no tratamento de endometriose, por que a gestrinona não foi aprovada pela FDA na década de 1990? Por que foi vetada pela WADA?

Mesmo que novos critério para estabelecer a segurança no uso da gestrinona tenham sido implementados nos testes clínicos que compõem este eixo, como a avaliação dos perfis lipídicos e de alteração na massa óssea, o risco parece muito mais associado ao que gestrinona *poderia fazer* em termos de *masculinização* e *aprimoramento*, do que em relação ao risco cardíaco e a osteoporose. Argumento, portanto, que em um contexto de desenvolvimento de importantes regulações antidoping, a gestrinona, com seus mecanismos de funcionamento complexos e parcialmente desconhecidos, era uma ameaça. Essa ameaça parece residir justamente na sua eficácia. Explico: mesmo sob pequenas doses, em um regime de ingestão restrito a dois ou três dias por semana, a gestrinona era capaz de suspender a menstruação e a ovulação, cessar a dor pélvica e diminuir focos de endometriose. Finalizado o período de tratamento, possibilitou o desenvolvimento de um percentual importante de gestações, restaurando a fertilidade de mulheres inférteis sem tratamentos invasivos. Além disso, pode ser administrada em diferentes vias, o que parece não prejudicar a sua eficácia e possibilita algum tipo de manejo dos efeitos colaterais. As mesmas características que a tornavam uma boa alternativa medicamentosa podem, sob um novo contexto, tornar-se um problema.

A virada da década de 2000 parece ser mais um destes momentos transformadores na história social da gestrinona. Em minha avaliação, este período é marcado por dois movimentos distintos, no que tange ao uso da gestrinona. Por um lado, há a venda da gestrinona enquanto um medicamento para tratamento de endometriose via oral e o desenvolvimento de novas políticas regulatórias no esporte, o que cerceou e limitou a sua circulação. Por outro lado, há um conjunto de pesquisadores/as que, apesar de se engajarem na nova agenda de pesquisa

dedicada ao tratamento de endometriose a partir da década de 1980, mantiveram-se abertos/as a outras perspectivas. O grande expoente deste segundo movimento é Elsimar Coutinho.

No Brasil, a gestrinona foi vendida em *cápsulas para ingestão oral* até abril de 2015, ano em que o registro da Sanofi-Aventis Farmacêutica foi cancelado. Mas Coutinho nunca deixou de produzir insumos contendo gestrinona após o encerramento das pesquisas com contraceptivos e para tratamento de endometriose, mesmo sem registro na ANVISA. Uma das vias de administração pesquisadas pelo autor desde o eixo da contracepção, a via parenteral, foi ignorada pela indústria farmacêutica, no que tange ao uso da gestrinona. Não me refiro à tecnologia dos implantes hormonais, tendo em vista o desenvolvimento de importantes implantes contraceptivos, mas sim às diferentes possibilidades que implantes hormonais de gestrinona pareciam ofertar, em especial *através* dos seus efeitos androgênicos. É neste movimento que o chip da beleza entra em cena.

CAPÍTULO 4 - Da tetrahydrogestrinona ao “chip da beleza”: *doping* e aprimoramento (2000-2020)

Em 31 de maio de 2023, o deputado federal Zacharias Calil⁸³ encaminhou um requerimento para realização de audiência pública na Comissão do Esporte da Câmara dos Deputados. O objetivo era debater o “uso crescente e indiscriminado de implantes hormonais, por praticamente de atividades físicas regulares, para fins de aumento da musculatura, particularmente os hormônios que contêm o anabolizante gestrinona” (Câmara dos Deputados, 2023, p. 1). A audiência foi realizada em 22 de agosto do mesmo ano, e contou com a participação da ANVISA e de diferentes entidades de representação, como a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), o Conselho Federal de Educação Física (CONFEF) e a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso). Destaco que a audiência é, como buscarei apresentar, um dos grandes marcos no debate sobre o uso de gestrinona no Brasil contemporâneo e reflete a relevância da temática no cenário político e institucional.

Se, por um lado, a audiência citada sumariza uma retórica que defende a proibição do uso da gestrinona, por outro, há um amplo conjunto de médicos/as, pesquisadores/as e laboratórios que não só seguem produzindo e comercializando a substância, mas que buscam disputar na esfera pública o *status* da gestrinona. Neste debate acirrado, a própria classificação da gestrinona parece estar em jogo: o que ela *é*? Um medicamento? Uma droga? Um anabolizante? Que ela possui efeitos colaterais, entretanto, não há dúvidas. Estes são enfatizados ou minimizados de acordo com a posicionalidade dos atores. Com suas propriedades anti-estrogênicas, anti-progestênicas e androgênicas, a gestrinona ganha contornos fluidos, descrita como um medicamento poderoso e, ao mesmo tempo, como um problema de saúde pública. O cerne da questão parece residir nos seus usos, em especial os que buscam melhorar as performances sexual, estética e esportiva. E é por esta razão que o terceiro eixo analítico desta dissertação dedica-se à temática do *aprimoramento*.

Como busquei apresentar no Capítulo 3, entendo que a história da gestrinona é marcada, na virada da década de 2000, por dois movimentos distintos. No cenário internacional, a

⁸³ Cirurgião pediátrico natural de Goiânia/GO. Filiado ao partido União Brasil, foi eleito deputado federal pelo estado de Goiás em 2018 (Câmara dos Deputados, s.d.). Ganhou projeção nacional e internacional após separar gêmeos siameses ainda na década de 1990. Foi a primeira ocasião em que um procedimento desta complexidade foi realizado na região Centro-Oeste do Brasil (Mais Goiás, 2018).

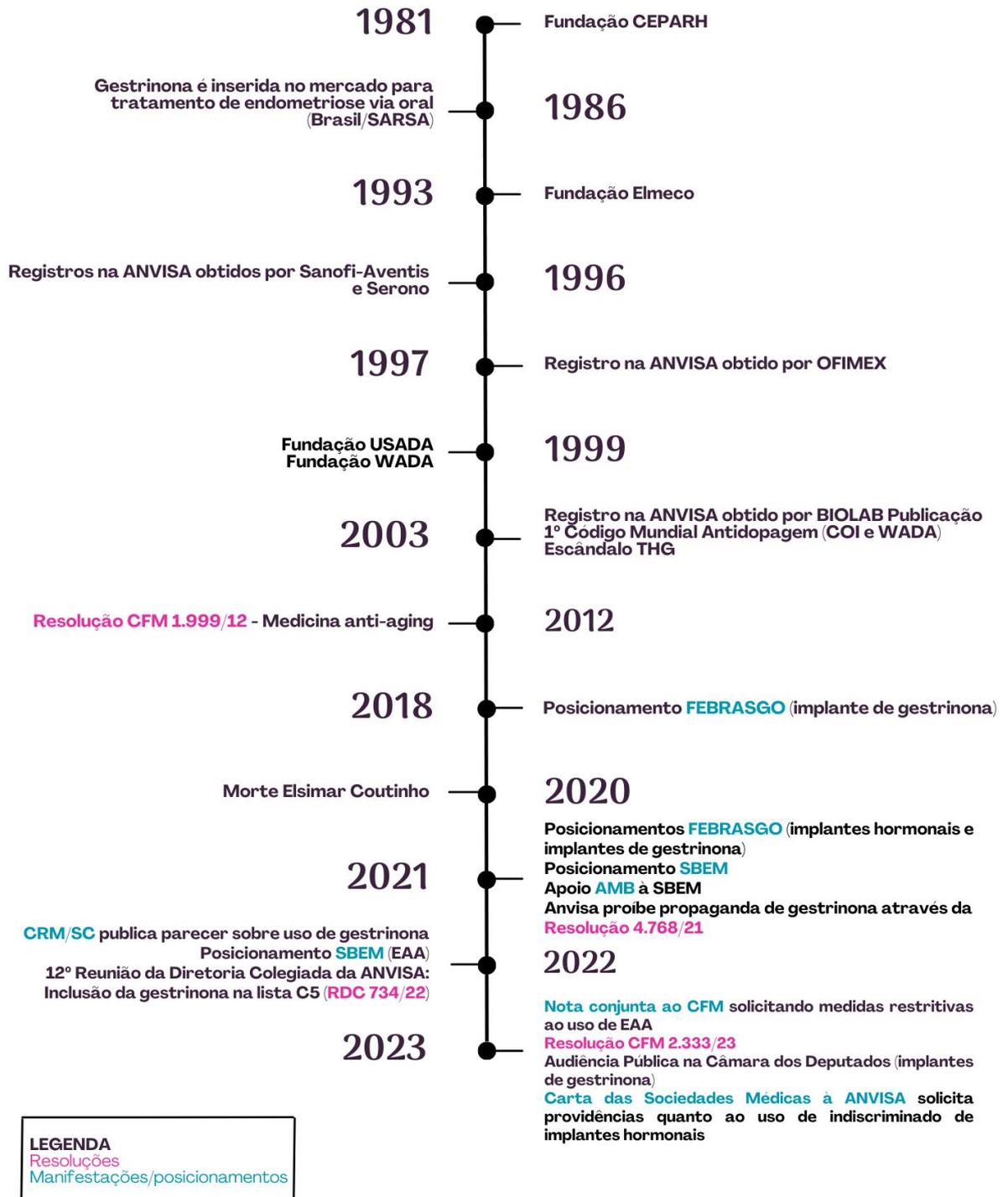
gestrinona é comercializada, já com restrições, como um medicamento para tratamento de endometriose via oral. Também nesse momento, observamos a consolidação de novas políticas regulatórias no esporte, que a classificam como um esteróide anabolizante cujo uso deve ser restrito e/ou banido. No Brasil, em contrapartida, a gestrinona também circula em outras vias de administração, não aprovadas pela ANVISA. Graças às pesquisas clínicas conduzidas no país desde a década de 1970, Elsimar Coutinho e seus/suas colaboradores/as tornaram-se detentores/as de um conhecimento altamente especializado, tanto no que tange tanto à tecnologia dos implantes hormonais quanto à própria gestrinona. É sobre estes dispositivos que as discussões públicas no Brasil se debruçam.

A fim de dar conta deste cenário, organizei o capítulo em duas sessões. Em um primeiro momento, busco contextualizar o que é aprimoramento e doping no esporte e quais as implicações das políticas regulatórias antidoping no uso dos EAA. Através do escândalo causado por uma substância derivada da gestrinona, a tetrahydrogestrinona (THG), busco exemplificar como as chamadas drogas de *design* complexificam o debate. Na sessão seguinte, retorno ao cenário brasileiro. Busco apresentar os atores engajados na controvérsia do uso dos implantes de gestrinona a partir de manifestações de médicos/as, laboratórios e entidades de representação. Retomo importantes marcos regulatórios, tanto no que diz respeito à prescrição e circulação da própria gestrinona quanto de outros EAA, em um movimento articulado pela ANVISA e pelo CFM, em parceria com outras instituições.

Diferente dos dois eixos analíticos anteriores, onde busco dialogar sobretudo com resultados de ensaios e testes clínicos, no eixo do aprimoramento saímos dos laboratórios e hospitais e adentramos na esfera pública e política. As fontes passam a ser não mais artigos científicos, mas manifestações institucionais, recomendações, notícias, despachos, normativas, resoluções e até mesmo uma audiência pública na Câmara dos Deputados. Além, é claro, de observações realizadas durante o 35º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia (CBEM), realizado na cidade de São Paulo/SP em setembro de 2022. Para facilitar a visualização dos dados de maneira cronológica, o/a leitor/a pode consultar a Figura 18, que sintetiza os marcos legais da gestrinona no Brasil e localiza as datas de fundação de diferentes instituições relevantes no cenário.

Figura 18 - Linha do tempo III

Décadas de 2000 - 2020



Fonte: Elaborado pela autora

4.1 Gestrinona como anabolizante: doping e aprimoramento

Dadas as restrições do uso da gestrinona em contexto esportivo, promulgadas pelo Código Mundial Antidopagem da Agência Mundial Antidopagem (WADA) desde 2003, a substância não é comumente utilizada por atletas de alto rendimento. Entendo que as políticas regulatórias contrárias ao uso de substâncias anabolizantes no esporte compõem o plano de fundo da controvérsia pública em torno do uso dos implantes de gestrinona no Brasil. Em *Testosterone Dreams: Rejuvenation, Aphrodisia, Doping* (2005), John Hoberman retoma a longa história do doping hormonal no esporte e demonstra como a prática “modela de forma importante o futuro biomédico que tanto nos fascina como nos assusta” (p. 274, tradução minha). Para o autor, a disputa entre as drogas ilícitas e a regulamentação é o que atravessa de forma contínua a história do doping. Em meu entendimento, as disputas públicas sobre o uso da gestrinona também se encontram neste registro. É por essa razão que retomo, de forma breve, alguns momentos importantes na conformação deste fenômeno.

No contexto esportivo, a performance de um/a atleta pode ser influenciada por diversos fatores. Em *Drugs in Sport* (2018), David Mottram afirma que além da habilidade do/a atleta e seu comprometimento com o treinamento, outros fatores externos como ofertas de patrocínio, recursos, equipamentos e equipe (treinadores, nutricionistas, psicólogos, fisioterapeutas e médicos do esporte) também interferem diretamente nos resultados obtidos. Segundo o autor,

[...] há muitos atletas que alcançam a excelência na sua modalidade, mas que consideram não ter alcançado o seu objetivo final. São estes atletas, bem como aqueles que procuram um atalho para a glória, que podem ser tentados a experimentar a melhoria do desempenho através de meios farmacológicos (p. 16-17, tradução minha)

As substâncias utilizadas na melhoria do desempenho estariam relacionadas majoritariamente a efeitos *ergogênicos* (aprimoramento da força, maior produção de energia e recuperação), ao *potencial anabólico* (aumento da síntese proteica) e a *propriedades estimulantes* (melhora na atenção e diminuição da ansiedade). Segundo Mottram (2018), estas substâncias podem ser classificadas em dois grupos, os suplementos legais e as drogas ilegais. Também possuem duas origens: *exógenas*, não produzidas pelo corpo e de origem sintética, ou *endógenas*. Enquanto os métodos de detecção de substâncias exógenas são claros, comprovar o consumo de substâncias endógenas é “mais problemático” (p. 18, tradução minha).

O uso de substâncias para aprimorar a performance esportiva remonta ao próprio surgimento das práticas esportivas organizadas, na Grécia antiga. É no final do século XIX, entretanto, que clubes e instituições esportivas começam a se conformar e redigir regimentos (*ibidem*, p. 21). Como vimos ao longo do Capítulo 1, a década de 1950 é um momento de virada

na produção de medicamentos, com a expansão das indústrias farmacêuticas. Algumas destas novas e potentes drogas passam a ser utilizadas por atletas na melhora do desempenho. Os anos 1950 também marcam o surgimento das regulações de uso de substâncias no esporte. Na década seguinte, registram-se as primeiras mortes de atletas diretamente associadas ao uso de medicamentos, como a do ciclista Knud Jensen nos Jogos Olímpicos de Roma. Jensen estava sob o uso de anfetaminas, em um contexto de intensa exposição ao calor e exaustão (*ibidem*, p. 24), e faleceu durante a prova. Ainda durante os anos 1960, diversas instituições passaram a submeter seus atletas a testes antidoping. A Federação Internacional de Futebol Associado (FIFA), por exemplo, instituiu os primeiros testes antidoping durante a Copa do Mundo de 1966 (*idem*).

A década de 1980 é marcada pelo surgimento de diversas organizações antidoping, dedicadas sobretudo aos esportes individuais. É também neste momento que as primeiras sanções aos atletas pegos no doping começaram a ser aplicadas. Segundo Mottram (2018), estas federações internacionais e nacionais possuíam diferentes regras e contavam com listas próprias de substâncias banidas, o que ocasionava na contestação de casos de doping nos tribunais e na falta de políticas de investigação mais coordenadas. Em um contexto de uso crescente de diversas substâncias e visando políticas regulatórias mais efetivas, o Comitê Olímpico Internacional (COI) convocou a Conferência Mundial sobre Doping no Esporte, que ocorreu na cidade de Lausanne (Suíça) em fevereiro de 1999. A Declaração de Lausanne sobre Doping no Esporte foi publicada após a Conferência e um de seus resultados diretos foi a criação da WADA. Como vimos no Capítulo 3, o COI e a WADA publicam o primeiro Código Mundial Antidopagem em 2003, onde foram sumarizadas as classes de substâncias e métodos proibidos em competições. A primeira lista de substâncias proibidas do COI, que incluía analgésicos narcóticos e três classes de estimulantes (estimulantes do sistema nervoso central, estimulantes psicomotores e aminas simpaticomiméticas), havia sido publicada pela Comissão Médica do COI em 1967.

Mottram (2018) sumariza os critérios utilizados para inclusão de substâncias e métodos na lista proibida da WADA. Para que a inclusão seja realizada, é necessário que a substância ou método atenda a pelo menos dois de três critérios:

1. A substância ou método, sozinho ou em combinação com outras substâncias ou métodos, **melhore ou tenha o potencial de melhorar** o desempenho desportivo;
2. O uso da substância ou método **representa um risco real ou potencial à saúde** do atleta;
3. A determinação da WADA de que o uso da substância ou do método **viola o espírito esportivo** (p. 18, tradução minha, grifos meus)

Como já citado, a gestrinona compõe a lista de substâncias proibidas desde a primeira versão, publicada em 2003. Ela compõe a categoria S1, que lista os EAA e outros agentes anabolizantes.

Os EAA são substâncias derivadas da testosterona. Ao interagir com os receptores androgênicos nas células, podem gerar respostas fisiológicas *anabólicas* (ganho de massa muscular e de força) e/ou *androgênicas* (desenvolvimento de características sexuais secundárias tidas como masculinas, como aumento de pêlos e engrossamento da voz, por exemplo). Os primeiros registros do uso de EAA no esporte datam da década de 1950. Em 1954, durante o 31º Campeonato Mundial de Halterofilismo (Viena, Áustria), o médico John Ziegler, que acompanhava a equipe dos Estados Unidos, afirmou que a equipe soviética estaria utilizando testosterona para aumentar o desempenho dos atletas (Mottram, 2018, p. 23). Na 37ª edição do evento, em 1962, atletas dos Estados Unidos fizeram uso de metandienona, um EAA comercializado para tratamento de **hipogonadismo*** sob o nome comercial de Dianabol®. O responsável por essa inserção foi o próprio Ziegler (Fair, 1993).

Os EAA foram proibidos pelo COI em 1976, depois do desenvolvimento de testes sensíveis à sua detecção. A testagem por esteróides foi realizada pelo COI pela primeira vez nos Jogos Olímpicos de Montreal, no mesmo ano. Em 1993, o COI incluiu a classe de agentes anabólicos na lista de substâncias banidas, o que inclui os EAA. É interessante destacar que apesar das evidências e dos registros produzidos por atletas e treinadores/as, foi somente em 1996, com a publicação de um teste clínico conduzido no Departamento de Medicina da Universidade de Medicina e Ciência de Los Angeles (Califórnia, Estados Unidos), que comprovou-se a eficácia de doses suprafisiológicas de testosterona no ganho de massa muscular e força (Bhasin *et. al.*, 1996).

Não tenho a intenção de me alongar nessa discussão, tendo em vista a complexidade do fenômeno⁸⁴. Gostaria apenas de destacar duas questões a partir desta recapitulação. A primeira delas é a carga moral implicada na acusação de doping, que emerge como um ato individual. Em vias de atingir uma determinada performance, o/a atleta coloca em *risco* a sua própria saúde. Mais uma vez, a categoria risco implica em diferentes registros: risco de ser pego nos exames antidoping, risco de sofrer com efeitos colaterais feminilizantes/masculinizantes, e, em última instância, o risco de morte causado pelos efeitos colaterais danosos à saúde. A segunda questão diz respeito à tensão entre o uso de substâncias ilícitas e processos regulatórios. Como argumenta Hoberman (2005), trata-se de uma disputa constante. Estou chamando a atenção para o fato de que, apesar dos avanços regulatórios e das constantes tentativas de conter o uso de

⁸⁴ Ver Magalhães (2013) e Silbermann (2014).

novas substâncias, estas *escapam* constantemente das fronteiras que políticas regulatórias buscam construir. Mesmo que os exames de detecção se tornem cada vez mais sensíveis e precisos, novas substâncias passam a ser utilizadas.

Existe um mercado paralelo em ampla expansão, que busca produzir medicamentos “indetectáveis”. Trata-se das drogas de “*design*”. Um dos grandes escândalos de doping que marcou a década de 2000 foi protagonizado por uma destas substâncias, a tetrahydrogestrinona (THG). O surgimento destas drogas marca uma passagem importante. Antes delas, os atletas utilizavam majoritariamente substâncias descritas na literatura, em um uso que poderíamos compreender como *off-label**. Este é o caso do uso da gestrinona, por exemplo. É através dos efeitos colaterais observados nos testes com contraceptivos e para tratamento de endometriose que a gestrinona também se torna uma droga voltada para o aprimoramento, dadas as suas propriedades anabolizantes. Mas as drogas de *design* mudam tudo: elas prometem os mesmos efeitos, sem o risco dos atletas serem pegos pelos testes antidoping.

A THG só foi conhecida através da denúncia realizada por um treinador. Em junho de 2003, Trevor Graham entregou à USADA uma seringa já utilizada. No seu interior estariam resquícios de um novo esteróide anabolizante, não detectável nos exames antidoping realizados com urina. Segundo o treinador, a substância, nunca antes sintetizada, havia sido desenvolvida e distribuída pelo BALCO, *Bay Area Laboratory Cooperative* (Kondro, 2003), uma indústria que produzia suplementos para atletas. Dezenas de atletas olímpicos, de diferentes modalidades, estariam fazendo uso da substância desde as Olimpíadas de Sydney (2000). A USADA encaminhou a seringa para o pesquisador Donald Catlin, da Universidade da Califórnia (UCLA), responsável pelo Laboratório Analítico Olímpico. O objetivo era determinar qual substância estava na seringa e quais as suas propriedades.

A equipe coordenada por Catlin desenvolveu uma série de testes a fim de identificar a substância, batizada como THG. Derivada da gestrinona e da **trembolona**^{*85}, a THG não era detectável nos testes padrão realizados com amostras de urina. Através da identificação e síntese da substância, a equipe foi capaz de desenvolver um novo teste de detecção, “sensível, específico e rápido” (Catlin *et. al.*, 2004, p. 1248, tradução minha). Segundo os/as pesquisadores/as, a THG difere de outros esteróides anabolizantes porque foi desenvolvida especificamente para *não ser detectada* nos testes antidoping, tendo em vista que sua molécula

⁸⁵ A trembolona é uma anabolizante de uso veterinário, utilizado majoritariamente na engorda do gado de corte. Foi comercializada para uso humano até meados de 1997, quando foi retirada do mercado por conta dos seus efeitos colaterais nocivos (Schänzer, 1996).

se desintegra durante os testes de rotina (Malvey & Armsey, 2005; Ashley, 2004). Trata-se de uma “nova entidade química” nunca documentada:

[...] é um esteróide de 'design' puramente sintético, intimamente e estruturalmente relacionado a dois outros esteróides anabolizantes explicitamente proibidos pela USADA, pelo Comité Olímpico Internacional e pela Agência Mundial Antidopagem, nomeadamente a gestrinona e a trembolona (Catlin *et. al.*, 2004, p. 1248, tradução minha)

Inicialmente, o diretor do laboratório BALCO, Victor Conte, negou as acusações. Segundo ele, a THG não poderia ser classificada como um esteróide, de acordo com as definições científicas, e não possuía propriedades anabólicas. Os ensaios clínicos *in vivo* conduzidos, entretanto, demonstraram que a THG possui uma eficácia (em termos de capacidade anabólica) maior do que a nandrolona e a trembolona, duas das substâncias anabolizantes mais potentes (Malvey & Armsey, 2005, p. 228). Após a descoberta da substância, diversas amostras de atletas relacionados à BALCO foram testadas novamente e indicaram positivo para o uso de THG. Para a USADA, isso era prova, “além de qualquer dúvida razoável, que a THG está química e farmacologicamente relacionada aos esteróides anabolizantes” (*idem*, tradução minha).

Por ter sido desenvolvida para fraudar os exames antidoping, a THG recebeu a alcunha de “*the clear*” (Pereira, Padilha & Aquino Neto, 2009). Essa característica - se decompor durante os testes padrões para detecção de esteróides anabolizantes - é compreendida pela comunidade científica como:

uma conspiração envolvendo químicos, treinadores e atletas para desenvolver e utilizar um esteróide indetectável para fraudar seus colegas competidores e o público mundial [...]. Se há uma grande preocupação que o THG expôs, é o potencial de que outros esteróides anabolizantes não detectáveis possam estar em desenvolvimento ou sendo utilizados atualmente (*ibidem*, p. 229, tradução minha).

Do ponto de vista biomédico, há ainda uma preocupação com a segurança e eficácia da substância. Mesmo que os efeitos colaterais do uso de EAA sejam bem documentados na literatura, pouco se sabe sobre os esteróides de *design*:

Como a THG não foi submetida à avaliação toxicológica, a sua segurança permanece indefinida, o que é particularmente perturbador para um esteróide potente vendido sem escrutínio médico. Espera-se que seus potentes efeitos andrógenos e progestágenos suprimam profundamente o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, levando à redução da espermatogênese, atrofia testicular e infertilidade em homens, bem como efeitos de abstinência de andrógenos após a cessação do andrógeno exógeno. Em doses elevadas, podem ocorrer distúrbios comportamentais, incluindo hipomania [...]. Nas mulheres, a THG pode causar virilização e levar, nas crianças, ao fechamento prematuro da epífise e à redução da altura final (Death *et. al.*, 2004, p. 2499, tradução minha)

Tendo em vista o potencial risco para a saúde dos/as usuários/a, a FDA publicou um alerta aos consumidores em fevereiro de 2004, afirmando que a THG é uma droga que não recebeu aprovação do órgão, que não pode ser comercializada legalmente, e que representa consideráveis riscos à saúde. Além disso, a nota afirma que “embora em alguns casos a THG seja representada como um suplemento dietético, a FDA afirma que, na verdade, a substância não atende à definição de suplemento dietético” (FDA, 2004, p. 4, tradução minha). Logo em seguida, a THG foi adicionada à lista de substâncias proibidas da WADA, tal qual a gestrinona e a trembolona, suas precursoras.

Quando apresentada nestes termos, a discussão sobre o uso de medicamentos visando aprimoramento, em especial dos EAA, parece estar mais circunscrita à prática esportiva do que a vida cotidiana. Mas não faltam exemplos etnográficos que demonstram como as práticas de aprimoramento não estão restritas aos atletas de alto rendimento. Pelo contrário: atravessam a vida das pessoas comuns, e estão presentes nas relações interpessoais e subjetivas, na expressão da sexualidade e até mesmo na prática profissional. Entendo esse fenômeno como parte do processo de medicalização e biomedicalização da vida, nos termos propostos por Peter Conrad (1992, 2007) e Clarke *et. al.* (2003).

4.1.1 Medicalização: do doping às drogas de “estilo de vida”

De maneira geral, Conrad (2007) entende medicalização como o processo através do qual problemas não médicos são definidos e tratados como problemas médicos, comumente em termos de doenças e distúrbios (p. 4). Longe de ser um processo simples, a medicalização possui uma definição ampla que pode ou não incluir a ação direta de médicos/as, e que possui diferentes níveis. Ao longo do processo de medicalização, médicos/as podem ocupar diferentes posições e os/as pacientes não desempenham necessariamente um papel passivo, podendo atuar ativamente na medicalização de determinadas condições (Conrad, 1992). Dentre os processos medicalizados, estão os *comportamentos desviantes*, como a homossexualidade, a loucura, a hiperatividade, a infertilidade, etc., e *processos naturais da vida*, como a sexualidade, a menopausa, o parto, o envelhecimento, o desconforto menstrual, etc. Em grande parte dos casos, o processo não está completo, o que implica na existência de diferentes graus de medicalização. Enquanto algumas condições estariam quase que completamente medicalizadas, como o parto, outras são apenas parcialmente ou minimamente medicalizadas. Dentre os fatores relevantes para a compreensão deste fenômeno, Conrad (1992) destaca o recorte de gênero: “[...] é bastante claro que os processos naturais da vida das mulheres (especialmente no que diz

respeito à reprodução) têm muito mais probabilidade de serem medicalizados do que os dos homens” (p. 222, tradução minha).

Em *The medicalization of society: on the transformation of human conditions into treatable disorders* (2007), Conrad destaca como a medicalização se expande inclusive em termos de mercado, quando “serviços ou tratamentos médicos são promovidos aos consumidores para melhorar a sua saúde, aparência ou bem-estar” (p. 16, tradução minha). As cirurgias plásticas seriam exemplares no que tange à descrição deste processo. O autor também reconhece o papel exercido pelas empresas farmacêuticas e de biotecnologia na medicalização: “O constante desenvolvimento de novas tecnologias, tratamentos e medicamentos desperta o interesse dos consumidores em obter acesso a estes novos bens e serviços médicos, e a publicidade pode aumentar ainda mais a procura dos consumidores” (*idem*, p. 17, tradução minha). Ao criar novos mercados para seus produtos, a indústria atua diretamente nos processos de medicalização da vida, e comercializa não apenas medicamentos, mas as próprias doenças.

Através dos usos *off-label* atribuídos ao hormônio do crescimento humano (hGH), sintetizado em 1985, Conrad (2007) demonstra como o uso de medicamentos também é uma forma de medicalização, tendo em vista que estes podem ser utilizados para “melhorar o corpo ou o desempenho”, em um processo descrito como *aprimoramento biomédico*. Dentre as drogas envolvidas em polêmicas de aprimoramento, estariam os esteróides, hormônios e medicamentos estimulantes, utilizados sobretudo por atletas. O autor argumenta que as distinções entre o que seriam tratamentos “legítimos” e de aprimoramento são confusas e podem mudar à medida que a própria definição das doenças se altera. Assim, o contexto de uma intervenção pode determinar se a prática é “legítima”, e ao mesmo tempo, pode determinar se é considerada aceitável ou ilícita (p. 77).

Através de reflexões localizadas no contexto norte-americano, Conrad explicita que objetivos como um corpo mais voluptuoso, a busca pela juventude e mesmo por uma vida atlética estão “profundamente arraigados na cultura americana”. Mesmo que os contornos que delimitam estes objetivos se alterem ao longo do tempo, “o objetivo cultural de remodelar o corpo permanece” (*ibidem*, p. 89, tradução minha). Destaco, por fim, o duplo registro ocupado pelo aprimoramento biomédico. Ao mesmo tempo que ele se torna objeto de desejo por si só (a busca pela melhora do desempenho esportivo, por exemplo), a própria trajetória torna-se tentadora para os/as usuários/as.

Em *Biomedicalization: Technoscientific transformations of health, illness, and U.S. biomedicine* (2003), Clarke *et. al.* arguem que o processo de medicalização se intensificou de novas maneiras, dada as grandes mudanças ocorridas no campo da biomedicina. Este

processo - complexo, multilocalizado e multidirecional - é descrito por elas como “biomedicalização”. As autoras propõem três fases para pensarmos as transformações na área médica e de atenção à saúde nos Estados Unidos. A última delas, que se iniciaria a partir de 1985, é marcada por uma mudança extensa na biomedicina, que ocorre a partir das inovações tecnocientíficas. Ao propor o uso do prefixo “bio” no conceito de medicalização, buscam destacar como as transformações nos processos de medicalização estão geralmente enredadas e se tornaram possíveis graças às inovações tecnocientíficas, como “a biologia molecular, as biotecnologias, a genomização, a medicina de transplantes e as novas tecnologias médicas” (p. 162, tradução minha).

Os processos de extensão da jurisdição médica sobre a própria saúde e sua mercantilização são dois movimentos fundamentais para a biomedicalização. Através deles, a gestão dos processos de saúde e doença tornam-se cada vez mais responsabilidade dos próprios indivíduos, que devem manter-se informados e auto vigilantes, atentos às práticas de prevenção e de avaliação dos riscos (*idem*). Segundo as autoras, a biomedicalização é caracterizada por cinco processos sobrepostos: a) por grandes mudanças políticas e econômicas; b) por um novo enfoque na saúde e nas biomedicinas de risco e vigilância; c) pela tecnocientização da biomedicina; d) pelas transformações da produção, distribuição e consumo de conhecimentos biomédicos; e e) pelas transformações de corpos e identidades. Me atendo, sobretudo, ao último deles. Diferente dos processos de medicalização, que pareciam impulsionadas pela normalização, a biomedicalização permite a *personalização* através de novas práticas tecnocientíficas. É neste contexto que surgem, por exemplo, promessas de terapias farmacogenéticas individualizadas (*ibidem*, p. 181). Essa personalização:

[...] faz frequentemente parte da mercantilização e fetichização de produtos e serviços de saúde, comum na era da biomedicalização, em que os produtos e serviços de saúde se tornam reverenciados, valorizados e imbuídos de uma importância social que tem pouco a ver com o seu valor de uso ou propriedades físicas. Tais desejos são concomitantes com outra tendência [...]: a melhoria do “estilo de vida”. A atenção da indústria farmacêutica ao desenvolvimento de “medicamentos para o estilo de vida”, como o Viagra, exemplifica este movimento em direção à melhoria e à preocupação em “tratar” os sinais de envelhecimento” (*idem*, tradução minha).

Ao retomar as reflexões de Conrad (1992, 2007) e Clarke *et. al.* (2003), busco enfatizar como os processos de aprimoramento não estão restritos ao contexto esportivo e que a busca por melhorias estéticas ou de performance compõem, cada vez mais, o imaginário e o cotidiano das pessoas comuns. No Brasil, em especial, as fronteiras entre práticas de saúde e de aprimoramento parecem particularmente borradas. Edmonds & Sanabria (2016) demonstram como terapias hormonais e cirurgias plásticas são modos de “intervir, ou otimizar, a saúde

reprodutiva e sexual de mulheres, e também seu bem-estar” (p. 194). O uso de contraceptivos, por exemplo, mesclaria indicações voltadas ao controle de natalidade com “a regulação dos ciclos menstruais, o controle da forma física ou o desempenho sexual e social” (*idem*). Ou seja, indicações “reais” e usos *off-label* andam lado-a-lado. Edmonds & Sanabria (2016) demonstram que o contexto brasileiro difere daquele descrito por Conrad (1992, 2007) e Clarke *et. al.* (2003). A literatura sócio-antropológica, de maneira mais geral, argumenta em favor da existência de concepções específicas sobre o corpo no Brasil. Este seria mais aberto às mudanças e ao aperfeiçoamento, *mais plástico* (Sanabria, 2016).

É através deste contexto que retomo a discussão sobre os usos da gestrinona no Brasil contemporâneo. Dada a especificidade do campo, no que tange ao consumo de tecnologias de aprimoramento, não é surpreendente que a gestrinona esteja enredada em uma trama completamente diferente daquela observada em um panorama internacional, onde, apesar de ter circulado como um medicamento para tratamento de endometriose via oral, logo é enquadrada como uma droga de uso restrito, graças à regulações antidoping. Somente em terras brasileiras, onde as fronteiras entre indicações “reais” e usos *off-label* são particularmente borradas, que a gestrinona adentra sob a pele das mulheres através do chip da beleza.

4.2 “Este é um problema nosso”: o uso de gestrinona no Brasil

Em 27 de novembro de 2012, a Folha de São Paulo publicou uma reportagem sobre o uso de implantes hormonais. Assinada pela jornalista Thais Bilenky⁸⁶, intitula-se *Implantes hormonais são usados para fins estéticos; entidades médicas desaprovam*. Compõem o corpo do texto testemunhos de usuárias e médicos. Dentre as mulheres ouvidas, estão modelos e atrizes brasileiras que fazem uso de diversas substâncias através dos implantes hormonais. Uma delas, Thaís Rumpel (então com 17 anos), afirma que virou adepta dos implantes através da indicação realizada por sua agência, que inclusive adiantou os custos de implantação. O uso dos implantes teria facilitado a manutenção do seu peso e de suas medidas. O responsável pela paciente foi o ginecologista Malcolm Montgomery⁸⁷, pupilo de Elsimar Coutinho. Os dois médicos foram entrevistados pela jornalista. Coutinho afirma que no ano de 2011 foram aplicados mais de um milhão de implantes no Brasil.

⁸⁶ Jornalista formada pela Escola de Comunicações e Artes da USP. Foi repórter da revista Piauí e da Folha de São Paulo, onde atuou como repórter de política em São Paulo e Brasília. Compunha a bancada do *podcast* Foro de Teresina (Piauí, s.d.).

⁸⁷ É ginecologista e obstetra formado pela Faculdade de Medicina de Jundiaí (1977). Possui consultórios nas cidades de São Paulo (SP), Rio de Janeiro (RJ) e Curitiba (PR) (MM, s.d.).

Além dos médicos que são a favor da prática (neste caso, Coutinho e Montgomery), a jornalista procurou especialistas do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CRM-SP) e endocrinologistas, que explicitaram a inexistência de dados de segurança e eficácia no uso dos implantes hormonais e apontaram diversos riscos no uso do dispositivo, em especial os de **elcometrina**^{*88}, gestrinona e testosterona (Figura 19). A esta crítica, Coutinho rebate: "Tenho 500 trabalhos científicos publicados em revistas médicas de peso". Montgomery, por sua vez, afirma que só implanta o dispositivo em pacientes que possuem indicação médica para tratamento de “puberdade precoce, menstruação volumosa, enxaqueca, cólica, endometriose, mioma ou menopausa”. A jornalista cita, por fim, os custos do implante (que variariam entre 700 e 3000 reais) e o *status* legal da tecnologia:

O governo não aprova a comercialização de implantes de gestrinona e elcometrina e alguns tipos de testosterona. A venda é vetada, mas o material para fabricá-los, não. Médicos que receitam os implantes usam os manipulados na farmácia do centro de pesquisa criado pelo próprio Coutinho (Bilenky, 2012a, s. p.)

Figura 19 - Riscos no uso de implantes

TIPOS DE IMPLANTE			
Hormônio	ELCOMETRINA	GESTRINONA	TESTOSTERONA
Função	Contraceptivo	Contraceptivo	Reposição
Duração	6 meses	1 ano	1 ano
Efeitos	Acaba com a menstruação, com a TPM e reduz o risco de endometriose	Acaba com a menstruação, com a TPM e reduz o risco de endometriose	Aumenta a massa muscular e a libido
Promessa	Reduzir o inchaço e a “fome psicológica”	Reduzir a celulite e ajudar no ganho de massa muscular	Restaurar o vigor físico
Risco	Diminuir a libido, aumentar o peso e alterar o sono	Aumentar a fome e o volume de pelos, engrossar a voz e fazer o clitóris crescer	Engrossar a voz, aumentar o volume de pelos e fazer o clitóris crescer

Fontes: José Antônio Marcondes e Elsimar Coutinho, endocrinologistas, e Malcolm Montgomery, ginecologista

Fonte: Adaptado de Bilenky (2012a)

Variações desta reportagem foram publicadas no mesmo dia. Em uma delas, o foco são as críticas aos implantes de gestrinona. Em *Implante hormonal pode ‘masculinizar’ a paciente, afirma endocrinologista*, a endocrinologista Ieda Therezinha Verreschi (CRM-SP) afirma que o tratamento “só aumenta a musculatura, ‘desfeminiza’ e cria pelo. Fica um ‘monstrinho’ a criatura. É quase que uma medicação para uma fantasia” (Bilenky, 2012b, s.p.). Dolores

⁸⁸ Desenvolvido pelo *Population Council*, é utilizado como contraceptivo e no tratamento de endometriose. Não é eficaz em via oral e passou a ser comercializado em anéis vaginais ou em implantes hormonais (Croxatto, 2000).

Paridini, endocrinologista presidente do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM, também foi entrevistada e afirma que “Não existem, até o momento, estudos com rigor científico que confirmem credibilidade à prática” (*idem*). A assessoria de imprensa da ANVISA afirmou que esses produtos - implantes de gestrinona, elcometrina e alguns tipos de testosterona - “tiveram registros, mas a documentação caducou há pelo menos dez anos” (*idem*).

Destaco a reportagem de Thais Bilenky pois ela é uma das primeiras matérias onde os riscos dos implantes hormonais são explicitados por profissionais não adeptos, e parece inaugurar o tom da controvérsia que irá se acirrar na década seguinte. Onde residia este risco no uso dos implantes? Na ausência de estudos robustos que apresentem dados de segurança e eficácia, independentemente da substância utilizada. Diferente dos implantes contraceptivos industrializados, os implantes hormonais “personalizados” não possuiriam registro junto à ANVISA, tampouco bula. A própria **farmacocinética*** das substâncias - qual a concentração utilizada, sua absorção, como é distribuída e metabolizada e, por fim, excretada - seria desconhecida. Por outro lado, Coutinho argumenta nesta entrevista que a busca dos implantes hormonais para fins de melhora estética é “surpreendente”, mesmo que a tecnologia componha “um programa de anticoncepcionais de efeito prolongado”. As pacientes estariam, portanto, valorizando “mais o efeito colateral do que o resto”. Para os adeptos, os implantes seriam, portanto, uma alternativa eficaz e segura tanto para a contracepção quanto para o tratamento de doenças estrogênio-dependentes e distúrbios menstruais. Nesse sentido, o uso para “melhora estética” consistiria em *off-label* e não apresentaria riscos mais graves do que os já documentados.

Nos anos seguintes, esta controvérsia ganhou novos contornos e o objetivo deste subcapítulo é retomar este percurso. Argumento que com o passar do tempo o interesse parece se deslocar lentamente da tecnologia dos implantes hormonais para as substâncias utilizadas por médicos/as e pacientes, em especial a gestrinona. Defendo a hipótese de que este interesse na gestrinona está associado justamente aos seus efeitos colaterais *virilizantes*. Trata-se de uma disputa marcada por diferentes concepções sobre moléculas e efeitos colaterais, mas também sobre o papel das agências regulatórias, saúde pública, adoecimento e ética, que se desenrola em um contexto político-institucional de regulação do uso de hormônios no Brasil, cujo primeiro marco data do mesmo ano de publicação da referida reportagem, 2012. Pretendo reconstruir este percurso através do relato de minha participação no CBEM e das diferentes manifestações de médicos/as, laboratórios e entidades de representação.

4.2.1 “Não há controvérsia”: a conformação de um problema de saúde pública

Embarquei no Aeroporto Internacional Salgado Filho, em Porto Alegre, em 2 de setembro de 2022. O destino era São Paulo, onde ocorreria o 35º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia (CBEM), promovido pela SBEM. Apesar das centenas de atividades previstas, me desloquei até São Paulo para acompanhar apenas uma das conferências. O tema? Implantes hormonais. Tratava-se de apenas uma hora ao longo de quatro dias de congresso. No restante do período que estive imersa em campo, participei de outras atividades dedicadas à temática dos hormônios, em especial as que versavam sobre transgeneridade e tratamento de doenças endócrino-ginecológicas, como endometriose e síndrome dos ovários policísticos. Nas intermináveis filas para restaurantes e banheiros, sentada em *puffs* e sofás compartilhados, as conversas fiadas rolavam soltas.

Nos meses que antecederam a viagem, busquei preparar diferentes maneiras de apresentar minha pesquisa. Optei por me identificar como mestranda em Antropologia Social, interessada em compreender a controvérsia em torno dos implantes hormonais e, em especial, do uso da gestrinona. Grande parte dos/as médicos/as demonstraram empolgação e prontamente passaram a compartilhar suas percepções sobre a temática. Destaco duas das reações que mais me atravessaram ao longo destes encontros. A primeira delas é uma das questões mobilizadas por meu projeto desde o princípio: o que a antropologia teria a contribuir neste debate? Retomarei este ponto nas *Considerações finais*. A segunda é responsável por intitular esta subseção: “não há controvérsia”. Para os/as profissionais, se não haviam dados sólidos que comprovam a segurança e eficácia da gestrinona, e se ela não possui um registro junto à ANVISA, embora continue sendo utilizada, não há espaço para a dúvida. Este é um problema de *saúde pública e não há controvérsia*. A gestrinona representava um *risco* e seu uso deveria ser restringido. Esta afirmação foi comumente seguida de indicações de leitura e *podcasts*, longas falas sobre a trajetória (no mínimo questionável) de Elsimar Coutinho e a apresentação de diferentes projetos voltados para a conscientização sobre o uso de esteróides anabolizantes⁸⁹.

Apesar dos importantes esforços empenhados na restrição ao acesso da gestrinona (por mim muito celebrados, reitero), entendo, ancorada em uma perspectiva antropológica que discorre sobre a produção do conhecimento científico, que a controvérsia *está dada* no campo: a gestrinona segue sendo prescrita, vendida e consumida por dezenas de milhares de mulheres

⁸⁹ Cito, em especial, o programa educacional de prevenção ao uso de esteróides anabolizantes *Bomba, tô fora*, idealizado pelo Núcleo de Endocrinologia do Exercício da Medicina Esportiva da UNIFESP e pela agência de publicidade Y&R. Um dos objetivos do projeto é desenvolver centros de assistência para usuários de EAA no Brasil.

no Brasil. Nesse sentido, como busquei apresentar na *Introdução*, mobilizo o termo “controvérsia” como um conceito teórico e como uma estratégia metodológica. Ao questionar os/as médicos/as sobre ‘A’ controvérsia, não estava interessada em *defender* o uso de gestrinona, mas compreender como diferentes atores se posicionam e quais os argumentos acionados para sustentar a gestrinona ora como medicamento, ora como droga. Não podemos ignorar, tampouco, a disputa pública que advoga pela defesa da eficácia e segurança da substância, que segue em curso. Não à toa a conferência sobre os implantes hormonais estava tão lotada: todos/as gostariam de compreender melhor a situação. Para que fique clara a relevância desta conferência - no campo e para esta dissertação - acredito que seja necessário darmos um passo atrás. Como chegamos até aqui?

Existem diversos marcos regulatórios na venda e uso de substâncias de controle especial⁹⁰, dentre as quais estão diversos hormônios. Poderia citar a Portaria nº 344 de 1998, do Ministério da Saúde, que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. É através desta portaria que a lista C5, de substâncias anabolizantes, passa a se constituir. Ou então a Lei nº 9.965 de 27 de abril de 2000, que restringe a venda de anabolizantes em todo o território nacional. Há, ainda, a Resolução RDC nº 98, de 20 de novembro de 2000, onde a própria testosterona é incorporada à lista C5. Opto, entretanto, por iniciar este percurso no ano de 2012. Gostaria de destacar que este é um marco provisório, atravessado sobretudo pelo percurso que eu mesma percorri ao longo de minha aproximação com a temática do uso de hormônios no Brasil.

Como relatado na *Introdução*, conheci a tecnologia dos implantes hormonais durante uma pesquisa de Iniciação Científica dedicada à prática da modulação hormonal e dos chamados hormônios bioidênticos⁹¹. Estávamos interessadas⁹² sobretudo nos relatos de usuários/as em grupos sobre a temática no *Facebook*. A modulação hormonal consiste em um dos pilares da chamada medicina *anti-aging*, que, em termos genéricos, contesta a concepção

⁹⁰ De acordo com a ANVISA (s.d.), são aquelas substâncias “com ação no sistema nervoso central e capazes de causar dependência física ou psíquica, motivo pelo qual necessitam de um controle mais rígido do que o controle existente para as substâncias comuns”.

⁹¹ Prática que compõe um dos pilares da chamada medicina *anti-aging*. Consiste na “recuperação” ou “restauração” dos níveis hormonais através do uso de hormônios bioidênticos, que possuem estrutura química idêntica à produzida pelo corpo humano, em dosagens personalizadas. É normalmente descrita em oposição às terapias de reposição hormonal.

⁹² Pesquisa de Iniciação Científica (PIBIC/UFRGS) filiada ao projeto *Processos de subjetivação, transformações corporais e produções de gênero via a promoção e consumo de recursos biomédicos* (CNPQ), coordenado pela profa. Fabíola Rohden.

de que o envelhecimento é um processo inalterável (Rougemont, 2017). Na modulação hormonal, os/as pacientes devem buscar o equilíbrio dos níveis hormonais, prática que possibilitaria um melhor funcionamento do corpo. Cada organismo, entretanto, demandaria diferentes reposições, o que torna o tratamento extremamente individualizado e personalizado. Uma das vias de administração mais utilizadas por médicos/as e pacientes adeptos à modulação hormonal é a parenteral, via implantes hormonais manipulados. Os implantes poderiam ser produzidos com diferentes hormônios, em concentrações personalizadas de acordo com a necessidade de cada organismo.

No ano de 2012, um grupo de profissionais adeptos às práticas *anti-aging* apresentou um dossiê ao CFM, a fim de regulamentar as práticas no Brasil. O CFM repassou o documento para a Câmara Técnica de Geriatria, que conduziu uma avaliação. O resultado desta consulta foi desfavorável às práticas *anti-aging*, com a publicação do Parecer nº 29/2012. Em seguida, o CFM publica a Resolução nº 1.999/2012, condenando algumas práticas quando estas visam retardar ou reverter sinais do envelhecimento, como o uso de hormônios, por exemplo. Após a publicação da Resolução, a reposição hormonal pode ser realizada somente através da comprovação de deficiências hormonais específicas, em contextos onde há benefícios cientificamente comprovados no uso da medicação. Os implantes hormonais foram diretamente afetados pela publicação da Resolução, adentrando uma zona cinzenta.

Obviamente nem todas as usuárias de implantes hormonais são adeptas à medicina *anti-aging*. Mas as práticas de aprimoramento utilizadas muito se assemelham às promulgadas pela modulação hormonal: trata-se da busca por um corpo *melhor*, mais forte e mais belo, através do uso de hormônios manipulados que, na teoria, se adequam às necessidades de cada organismo⁹³. A “cura” dos incômodos causados pela TPM e o fim da menstruação⁹⁴ seriam outros benefícios associados à conquista de um estado de bem estar e qualidade de vida diferente daquele vivenciado através das oscilações hormonais, do corpo “natural” adoecido. Neste contexto, a Resolução nº 1.999/2012 parece atuar como um dos marcos mais relevantes e representa uma mudança no discurso científico, público e político que versa sobre os implantes hormonais. Não que estes não fossem alvo de controvérsia antes da publicação, pelo

⁹³ Mesmo que os implantes hormonais sejam descritos como uma tecnologia altamente inovadora, Sanabria (2009) demonstra, através de uma etnografia realizada na própria Elmeco, que a produção dos implantes é inteiramente manual, são “biotecnologias quase artesanais” (p. 178, tradução minha). Os implantes de estradiol, por exemplo, são manufaturados de maneira que contenham em média 50 mg da substância, de maneira uniforme. A variabilidade das doses estaria mais associada às diferentes substâncias do que à personalização propriamente dita que, segundo a autora, está restrita ao âmbito do discurso e é uma estratégia importante para venda destes medicamentos.

⁹⁴ A “sangria inútil”, nos termos de Coutinho, como demonstrado por Manica (2003, 2009).

contrário. A literatura sobre o Norplant® no Brasil (Pimentel *et. al.*, 2017) exemplifica como estes dispositivos sempre estiveram no centro de debates regulatórios. Mas é a partir de sua publicação que o campo parece se conformar em torno de dois pólos distintos.

Após a Resolução, novas manifestações só foram ocorrer em 2018. Em 8 de novembro, a Comissão Nacional Especializada de Climatério da FEBRASGO publicou uma nota onde desaconselha o uso de implantes de gestrinona. Na ocasião, os/as médicos/as fazem referência ao uso da gestrinona para tratamento hormonal do **climatério***. Segundo a nota:

A gestrinona foi estudada sob administração por via oral e para tratamento da endometriose, portanto, não existindo estudos referentes ao seu uso parenteral, em especial, por meio de implantes. Pela ausência de estudos de longa duração no tocante à sua real eficácia e, em especial, no que tange à sua segurança, ainda, não havendo estudos ou citações na literatura científica sobre uso da gestrinona como Terapia hormonal do Climatério, a Comissão não pode recomendar o uso de tais implantes (FEBRASGO, 2018a).

A entidade também enfatiza que os implantes hormonais não obedecem à padronização de medicamentos hormonais comercializados no Brasil e não possuem registro na ANVISA.

A temática dos implantes hormonais retorna à atenção da FEBRASGO em 2021. Em 8 de setembro a Comissão de Climatério se manifesta mais uma vez, em parceria com a Comissão Nacional Especializada em Anticoncepção. Desta vez a nota cita, além da gestrinona, outros hormônios como estradiol, testosterona e DHEA. Mais uma vez, enfatizam a falta de dados de segurança e eficácia dos implantes hormonais:

Em procura em bases de dados de trabalhos científicos, tendo a *PubMed* como a principal, o número de estudos com tais tipos de implantes é bastante reduzido e geralmente com pequeno número de participantes. [...] Mesmo considerando a existência de alguns poucos estudos com maior número de participantes que usaram implantes manipulados, a metodologia destes estudos apresenta limitações e, além disso, não é possível generalizar esses resultados aos implantes disponíveis no território brasileiro, por escassez ou falta de publicações de informações detalhadas destas preparações (FEBRASGO, 2021a)

A nota cita que mesmo que a gestrinona detenha reconhecida ação antiovatória, como discutido ao longo do Capítulo 2, “não existem, em todo o mundo, estudos para a aprovação regulatória do fármaco com finalidade contraceptiva”. Tendo em vista a escassez de dados, sobretudo de segurança de longo prazo, os duas Comissões não recomendam o uso do dispositivo, “seja com a finalidade de realizar a terapêutica hormonal da menopausa ou anticoncepção” (*idem*).

Como podemos observar nestas duas notas, mesmo que tenha sido comercializada no Brasil em cápsulas para tratamento via oral de endometriose, como discutido no Capítulo 3, é através dos implantes hormonais que a gestrinona parece ter se popularizado. É o suposto

crescimento desenfreado deste uso - mais de um milhão de implantes em 2011, como aponta Coutinho na entrevista concedida à Folha de São Paulo (Bilenky, 2012a) - que leva à SBEM a publicar uma manifestação em 6 de novembro de 2021. A nota foi divulgada durante o 2º Curso Avançado em Endocrinologia Feminina, Andrologia e Transgeneridade ofertado pelo Departamento de Endocrinologia Feminina, Andrologia e Transgeneridade (DEFAT) da SBEM. O responsável pela sua apresentação foi Alexandre Hohl, então presidente do DEFAT. Na ocasião, o médico também proferiu uma miniconferência sobre implantes hormonais. Um trecho da transmissão foi disponibilizado no *Youtube*⁹⁵ através do canal da própria SBEM.

A abertura é realizada pelo presidente da SBEM na ocasião, Cesar Boguszewski⁹⁶, que anuncia o lançamento da nota e apresenta a miniconferência de Hohl, intitulada *Implantes hormonais: existem evidências?*. Dada a relevância dos argumentos mobilizados pelos dois endocrinologistas, transcrevo trechos do evento que considero relevantes para a análise. Hohl inicia sua fala com uma provocação, “Todo médico deveria perguntar: essa conduta trará mais benefícios que malefícios para o meu paciente? Devia ser condição *sine qua non*⁹⁷ pra ser médico”. Uma resposta para essa inquietação passaria, de acordo com Hohl, pelo uso de evidências sólidas na tomada de decisões:

A medicina baseada em evidência nos últimos anos tenta utilizar estratégias científicas pra melhorar esse tipo de resposta. E a medicina baseada em evidências leva em conta o uso consciente, explícito, judicioso, da melhor evidência clínica disponível ao tomar decisões sobre o tratamento de um paciente. E se criou a pirâmide de hierarquia das evidências, onde existem diversos vieses que podem confundir uma pessoa ao tomar uma decisão. Desde seleção, aferição, confusão, intervenção, segmento, análise, interpretação, publicação. Por isso que a base da pirâmide é experiência pessoal. Então, a experiência pessoal é a evidência mais frágil. Dizer que tem pacientes utilizando tal estratégia farmacológica não tem grande valor científico. Isso é seguido posteriormente pelos estudos de série, série de caso, pelos estudos de *coortes*, estudos transversais, os estudos randomizados, os RCTs, que é a principal evidência, que quando somada leva a revisões sistemáticas dos estudos randomizados controlados. E é isso que faz com que nós aumentamos o poder das evidências pra responder duas perguntas, eficácia e segurança. Nesse sentido, a medicina baseada em evidências traz uma informação. O que é evidência? São as pesquisas clinicamente relevantes, especialmente centradas em pacientes, que prezam pela acurácia de testes diagnósticos, pelo poder de marcadores e pela eficácia e segurança de procedimentos terapêuticos e preventivos. Experiência clínica é importante? Claro que é. Precisa-se saber se aquilo foi estudado é replicado. Mas tem que ser estudado. E a opinião do paciente, o desejo do paciente, é algo que tem que ser levado em consideração. Só que não é o motivo principal. Não adianta a paciente dizer que quer botar uma prótese de silicone de um litro e meio, e isso ser impossível de ser feito. Então não é algo que toma a primeira colocação.

⁹⁵ Disponível em <<https://www.youtube.com/watch?v=UJuMdl2FzmE&t=75s>>. Acesso em 12 de ago. de 2022.

⁹⁶ É professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e coordenador da Unidade de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da UFPR. Foi presidente da SBEM entre 2021 e 2022.

⁹⁷ Algo indispensável, essencial.

Apesar da fala não fazer referência explícita aos médicos/as que estariam utilizando experiência pessoal como evidência da segurança e eficácia dos implantes hormonais, é comum aos adeptos mobilizar este argumento, como Coutinho o faz na reportagem da Folha Bilenky (2012a). A pirâmide de evidências, citada pelo médico, é reproduzida no Capítulo 3 (Figura 15).

Após colocar em cheque as evidências mobilizadas em favor dos implantes hormonais, o médico discorre sobre diferentes vias utilizadas na administração de medicamentos:

[...] quando a gente vê essa discussão, a gente vê a fragilidade do entendimento da imensa maioria das pessoas com relação à farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos. Existem muitas vias de administração, muitas. Olho, inalação, via oral, sublingual, adesivo, transdérmico, epidural, retal, parenteral. Muitos locais, tópico, e o que que a gente tem? A gente tem que entender que elas são diferentes. Vamos fazer uma coisa bem didática? Olha lá, olha como é diferente quando eu faço uma injeção subcutânea, quando eu faço uma injeção intramuscular, quando eu faço intravenoso, quando eu ponho em cima da pele transdérmico, ou quando eu ponho um implante. Uma coisa é diferente da outra. Vamos fazer um raciocínio rápido? Eu posso por exemplo aplicar testosterona que é intramuscular dentro da veia? Intravenosa? Olha a minha cara, não. Vamos pro mais simples. Vitamina B12 que é feita intramuscular, de depósito, eu posso fazer intravenosa? Não. Então as pessoas têm uma noção de que é diferente, só que quando se vem pro tema de implantes, vem com uma facilitação achando que é a mesma coisa, remédios que foram estudados por via oral, eles querem utilizar na forma de implantes. [...] Então o que que a gente tem? A gente tem um cenário que talvez nos últimos vinte anos se desenhou aqui no Brasil, e que veio com a palavra “chip” [...] o que se fala hoje no Brasil de chip na realidade são os implantes.

O vídeo sofre um corte na transmissão e então o médico retoma sua fala apresentando alguns dados sobre o volume de publicações dedicadas à gestrinona e aos implantes de gestrinona em grandes bases de dados, como o *Medscape* e o *PubMed*:

Quando eu coloco a palavra gestrinona em inglês no *Medscape* aparecem seis referências, todas associadas à endometriose. OK. Quando a gente põe gestrinona, isso eu fiz agora, no dia primeiro de novembro no *PubMed*, aparecem 276 referências. E observem que o pico de publicações, de vinte e três publicações, foi na década de oitenta. E não aumentou. Diferente quando eu pego por exemplo a palavra endometriose, desde 1927 só aumenta, porque a eficiência vai aumentando com relação à doença. Se eu coloco implante de gestrinona, olha o que que acontece. Eu tenho um pico de informação lá na década de oitenta e depois isso foi se diluindo. Mas mesmo assim esses 28 trabalhos sobre implante de gestrinona, eu busquei um por um. Estão todos aqui do lado de vocês. Um por um. Desses vinte e oito trabalhos, observem que os que estão pintados são pra endometriose, dois contracepção de emergência e um contracepção. Os que estão em verde são em modelos animais, ratas, tratando endometriose. Os que estão em azul são revisões e os que estão em amarelo são gestrinona, mas na forma oral, pra endometriose. E aqui a gente tem um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito estudos. Todos na via oral.

Ao revisar brevemente a literatura disponível, Hohl enfatiza o número restrito de publicações, concentradas na década de 1980, e as especificidades dos testes clínicos, voltados majoritariamente para o tratamento de endometriose via oral, como discutido no Capítulo 3.

Em seguida, o médico apresenta resultados de busca no bulário da ANVISA e a classificação da gestrinona como um EAA, realizada pela WADA. Ao retornar à legislação brasileira, faz referência a uma das demandas solicitadas pela SBEM em seu posicionamento, a inclusão da gestrinona na lista C5:

Quando a gente pensa em bula, existe o bulário oficial da nossa Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Quando eu coloco a palavra gestrinona no bulário não existe registro encontrado. Então não existe bula de gestrinona hoje autorizada no Brasil. Eu vou mais. Quando a gente pega a lista de substâncias proibidas pela Agência Mundial de Antidopagem, utilizada no planeta inteiro e utilizada aqui no Brasil também, observem que existe a lista dos anabolizantes. Senhores, senhoras, quem está na lista de substâncias proibidas anabolizante? Gestrinona. O mundo inteiro sabe disso. Olha aqui também nessa lista está lá testosterona, que também é sabido como um agente anabolizante e proibido, tá? Dentro do esporte. Ainda pela ANVISA, a ANVISA tem a lista C5, que são as substâncias anabolizantes e que precisam de uma receita controlada, uma receita que o médico tem que botar CPF e CID da doença quando são esses esteroides, quando são as substâncias anabolizantes e o que chama a atenção é que mesmo a gestrinona sendo reconhecida internacionalmente, médicos colocando implantes de gestrinona no Brasil, ela não está na lista C5. Esse é um dos chamamentos do nosso posicionamento. A reclassificação da gestrinona como uma substância anabolizante e que tenha critérios e dificuldades de prescrição.

Hohl prossegue retomando as manifestações de outras entidades de representação, como o CFM, através da Resolução 1.999/2012, e a FEBRASGO (2018a, 2021b). Se encaminhando para as considerações finais, sumariza sua fala com uma série de “mensagens para casa”:

Vias de administração de fármacos são todas iguais? Não. Estudos realizados de uma via de administração significa que os resultados são iguais nas demais vias? Não. Atualmente há formulação de testosterona aprovada para mulheres por agências regulatórias no Brasil, Estados Unidos e na maioria dos países? Não. É possível afirmar sobre a eficácia e segurança de um tratamento sem estudos RCTs? Não. Implantes hormonais são amplamente estudados por RCPs no tratamento de diferentes doenças? Não. E por fim, implantes hormonais devem ser utilizados com fins estéticos? Não.

O presidente Boguszewski retorna à transmissão e Hohl prossegue com a apresentação do posicionamento da SBEM sobre o *Uso e abuso de implantes de gestrinona no Brasil*:

É específico. A gente focou em um ponto exato disso daqui e eu chamo atenção pra vocês que a partir de agora, todo mundo que quiser apresentar o posicionamento, que vai estar no site daqui a pouco, por favor marquem o Conselho Federal de Medicina, marquem a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. É preciso uma movimentação pra que a gente tenha a repercussão que a gente acredita que vai ter. A gente está confiante da ANVISA tomar uma providência. Ela já pré-reconheceu que a gestrinona não deveria estar sendo feito o implante. Talvez ela não tivesse a dimensão do que nós estamos mostrando pra eles. Então é importante que exista esse movimento a partir de agora. [...] Falo também, falamos eu e o doutor César, Sociedade fala, da questão dos efeitos colaterais, que não tem bula desses implantes. Os implantes precisariam ter para dizer efeitos colaterais, a dose, interação medicamentosa, os estudos de segurança e de eficácia e isso não tem. Eu mostrei que o bulário eletrônico da ANVISA não aparece a gestrinona.

Boguszewski faz a leitura do último parágrafo do posicionamento da SBEM, onde se solicita a inclusão da gestrinona na lista C5, e afirma que a SBEM não é um órgão fiscalizador e regulatório e que espera que a ANVISA tome as providências necessárias para coibir o uso dos implantes de gestrinona.

Em um retorno ao apelo inicial que valoriza evidências científicas válidas, Alexandre Hohl apresenta as referências utilizadas na preparação na miniconferência e, ao solicitar a divulgação da nota, enfatiza:

A sociedade médica não fica em conversa com pessoas individualmente, não vai haver bate boca, isso não vai acontecer. Existe o posicionamento em cima do que a gente acredita de ser ciência e as autoridades regulatórias é que vão conversar com essas pessoas que estão utilizando. Pra nós é o chamamento porque a gente está enxergando os efeitos adversos associados com essas terapias.

Boguszewski complementa Hohl e conclui:

Então a nossa proposta aqui é uma proposta ética e de ciência, científica. Ressaltar mais uma vez que é bem importante. Não é pra bater boca, como o Alexandre falou, não é o nosso objetivo. A SBEM tem realmente a tradição histórica de setenta anos em busca da melhor ciência, da melhor evidência científica e do melhor comportamento ético, né? Sem interesses comerciais puramente. Como acho que foi bem claramente demonstrado na apresentação. Então, a partir de hoje vocês, todos os nossos associados já têm acesso a esse posicionamento, né? E a gente espera que isso repercuta positivamente entre os endocrinologistas do Brasil.

Mesmo que os médicos tenham discorrido sobre o posicionamento nos trechos transcritos acima, considero relevante retomar o texto do documento. Em seu posicionamento, a SBEM afirma que “não existem estudos de segurança e eficácia da gestrinona para tratamento de endometriose por uso parenteral, particularmente, por meio de implantes”. Dado o vencimento dos registros desse medicamento, “o uso abusivo de gestrinona tem sido feito por meio de implantes hormonais (isolada ou associada a outros hormônios)”. A substância é descrita como um hormônio que também conta com propriedades anabolizantes e androgênicas, razão pela qual compõe a lista de substâncias proibidas no esporte da WADA. A SBEM retoma, então, a legislação para uso das substâncias no Brasil:

Medicamentos contendo substâncias anabolizantes são sujeitos ao controle especial no Brasil. Atualmente existem 28 fármacos que compõem a Lista C5 da Portaria SVS/MS nº 344/1998. A dispensação em farmácias requer Receita de Controle Especial (RCE) em duas vias. E diferente de outras prescrições, essa receita médica deve conter o CPF do prescritor e o CID da doença do paciente. Entretanto, apesar do efeito anabolizante da gestrinona ser reconhecido internacionalmente (lista proibida da WADA), **ela não está na atual Lista C5 de anabolizantes da ANVISA.** (SBEM, 2021, grifos meus)

Dada a necessidade de CID (Código Internacional de Doenças) para receitar as substâncias que compõem a lista C5, a SBEM enfatiza que não existem indicações formais para uso de testosterona e seus derivados, como a gestrinona, em mulheres pré-menopausa.

Assim como apresentado pela FEBRASGO (2018a), a SBEM explicita que esta apresentação “customizável” dos implantes representaria um risco para superdosagem e subdosagem. Outras questões levantadas incluem os efeitos colaterais e a falta de bula:

Os relatos de efeitos adversos associados ao uso de implantes de gestrinona e outros hormônios androgênicos em mulheres aumentam a cada dia: **acne, aumento de oleosidade de pele, queda de cabelo, aumento de pelos, mudança de timbre da voz, clitoromegalia**. Outro ponto importante é a **falta de rótulo e de bula completa** destes implantes, deixando a paciente sem as devidas informações básicas sobre indicações aprovadas pela agência regulatória, posologia, interações medicamentosas, estudos de segurança e eficácia e efeitos adversos. O Bulário Eletrônico da ANVISA tem como objetivo facilitar o acesso rápido e gratuito pela população e profissional de saúde às bases de dados das bulas de medicamentos. Nesse momento, a gestrinona não se encontra no bulário eletrônico da agência (SBEM, 2021, grifos meus).

A SBEM finaliza informando que não reconhece os implantes como uma alternativa ao tratamento de endometriose e “rechaça veementemente o seu uso como anabolizante para fins estéticos e de aumento de desempenho físico, e conclama as autoridades regulatórias para incluir a gestrinona na lista C5 e aumentar a fiscalização do uso inadequado destes implantes hormonais no nosso país” (*idem*).

A posição marcada pela SBEM resulta em uma série de reações. Em 30 de novembro do mesmo ano, a Comissão Nacional Especializada em Endometriose da FEBRASGO, em associação com a Sociedade Brasileira de Endometriose e Cirurgia Minimamente Invasiva (SBE), se manifesta. Através de “dados baseados em evidências científicas”, argumentam que: a) não existem dados relevantes que avaliem a eficácia dos implantes de gestrinona no tratamento de endometriose; b) diferentes vias de administração (oral e parenteral) não podem ser comparadas, e mesmo a eficácia via oral “possui evidências escassas”; c) os efeitos colaterais do uso dos implantes de gestrinona não foram disponibilizados e os implantes não possuem bula; e d) não só não existem dados de segurança e eficácia bem estabelecidos na literatura, mas existem ainda outras questões não esclarecidas, “como a quantidade de droga liberada e absorvida no organismo (Estudo Fase I)” (FEBRASGO, 2021b).

A Abeso compartilha a nota da SBEM na sua página do *Instagram*⁹⁸ (Figura 20) declara apoio à entidade: “fazemos coro com o posicionamento da SBEM cobrando uma maior fiscalização sobre a comercialização da gestrinona pelos órgãos competentes e ressaltando a importância de todos nós nos engajarmos no sentido de alertar a população”. A presidente da

⁹⁸ Disponível em <https://www.instagram.com/p/CWBSLJaLIT_/>. Acesso em 30 de out. de 2023.

Associação, Cíntia Cercato, explicita que muitas mulheres “recorrem a implantes para ganhar massa muscular e diminuir a de gordura, achando que assim poderão emagrecer. Mas, na verdade, elas são expostas a uma série de efeitos colaterais e vale ressaltar que não temos dados sobre a segurança desse tipo de terapia”. A publicação é finalizada com uma série de *hashtags*, como #massamagra #anvisa #conselhofederaldemedicina #posicionamento #saúdedamulher #obesidadeeumeatualizo #obesidadeeutratocomrespeito #cuidardetodasasformas.

Figura 20 - Manifestação Abeso



Fonte: Instagram (@abeso_evidenciasemobesidade)

Neste primeiro conjunto de manifestações, destaco que a gestrinona aparece como uma “alternativa terapêutica” para diferentes condições *legítimas*, do ponto de vista biomédico, como tratamento hormonal do climatério/menopausa (FEBRASGO, 2018a, 2021a), anticoncepção (FEBRASGO, 2021a) e endometriose (FEBRASGO, 2021b; SBEM, 2021). Diferente de outras situações etnográficas, onde a própria condição está sob suspeita⁹⁹, o centro da tensão reside sobre a eficácia e a segurança da via de administração (via parenteral) e da própria substância (a gestrinona). Dentre os aspectos que dão corpo a esta questão estão a

⁹⁹ É o caso, por exemplo, da doença do silicone. Ver Brandt (2021).

composição dos testes clínicos existentes, descritos como insuficientes e de qualidade questionável, a inexistência de registro junto à ANVISA, a inexistência de bula e a própria produção dos implantes, em farmácias de manipulação. Quem, no fim das contas, produziu e produz implantes de gestrinona no Brasil? Que farmácias de manipulação seriam estas?

A reportagem da Folha de São Paulo (Bilenky, 2012a) atribui a origem dos implantes a uma farmácia de manipulação que atuaria no centro de pesquisa criado por Elsimar Coutinho. Este centro é conhecido como Centro de Pesquisa e Assistência em Reprodução Humana (CEPARH). Fundado na Bahia em março de 1982 pelo próprio Elsimar, o CEPARH tinha como principal objetivo “assegurar continuidade aos programas de planejamento familiar que tinham se desenvolvido na Maternidade Climério de Oliveira, hospital escola da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA) ao longo de mais de duas décadas” (CEPARH, s.d.). De acordo com o site do Centro, sua criação foi impulsionada por uma série de greves estudantis que interrompiam as atividades conduzidas na Maternidade, descrita como um Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde¹⁰⁰. Nos primeiros anos de funcionamento, o CEPARH seguiu dentro da Maternidade. Sua primeira sede foi deslocada para duas casas locadas. A sede definitiva só viria a ser construída em 1988, possibilitada por uma doação de 10 milhões de dólares realizada pelo empresário holandês Erik Loeff¹⁰¹.

Apesar das pesquisas clínicas com a gestrinona terem sido descontinuadas pelo *Roussel-Uclaf* e pelo *Population Council* em 1978, como descrito no Capítulo 2, as pesquisas de desenvolvimento dos implantes hormonais seguiram em curso, financiadas pelo ICCR. O implante contraceptivo Norplant® é resultado deste esforço. Coutinho não chegou a participar dos testes clínicos com o Norplant® no Brasil, suspensos em 1986¹⁰², mas esteve ativamente engajado nas primeiras pesquisas com implantes contraceptivos do *Population Council* que possibilitaram o desenvolvimento de implantes contraceptivos industrializados. Ao longo das décadas de 1980 e 1990, o médico seguiu publicando resultados de pesquisas clínicas com implantes hormonais e com a própria gestrinona, em diversas vias de administração, como discutido no Capítulo 3. Muitas destas pesquisas foram realizadas no CEPARH de maneira independente e/ou através do financiamento de instituições como a Fundação Rockefeller.

Coutinho investiu nos implantes hormonais e em 1993 fundou a Elmeco, com objetivo de investigar o desenvolvimento e a produção dos implantes hormonais criados por ele (Elmeco,

¹⁰⁰ São centros de pesquisa que compõem instituições como universidades e hospitais. Compõem esforços de pesquisa coordenados pela OMS.

¹⁰¹ Não encontrei qualquer informação sobre o filantropo, homenageado em diversas instituições (públicas e privadas) na Bahia.

¹⁰² A experiência brasileira com o Norplant® é descrita por Pimentel *et. al.* (2017).

s.d.). A missão do laboratório, como descrito em seu site, é “Proporcionar qualidade de vida, bem-estar e longevidade para pessoas, por meio da reposição do hormônio que o corpo deixou de produzir, de forma cientificamente comprovada”. Em 2011, a Elmeco teria passado por uma reestruturação para permitir a expansão dos produtos e serviços ofertados a todo o território nacional. Para que isso fosse possível, “foram idealizados treinamentos teóricos e práticos com o objetivo de capacitar os médicos interessados e dividir com eles a arte de prescrever os implantes hormonais Elmeco” (*idem*). Atualmente, a Elmeco teria capacidade de produzir mais de 250 mil implantes por ano, e contaria com mais de 1500 médicos associados, capacitados para prescrever os implantes.

Apesar das manifestações de entidades de representação não citarem nominalmente os implantes da Elmeco, o laboratório foi precursor da tecnologia no país e é, ainda hoje, a maior referência no que tange à produção de implantes hormonais no Brasil. Reportagem da Folha de São Paulo de 30 de setembro de 2001 já fazia referência aos implantes da Elmeco, ao noticiar a entrada do implante contraceptivo Implanon® no mercado brasileiro:

Mulheres já podem ter um anticoncepcional sob medida e decidir se querem dar um basta na tensão pré-menstrual, nas cólicas, no inchaço e, se for o caso, na própria menstruação. Tudo isso graças aos novos métodos contraceptivos existentes no mercado. [...]. O Implanon é o primeiro implante industrializado a ser vendido no Brasil. Há outros dois, a Elcometrina e o Gestrinona, inventados e vendidos pelo ginecologista Elsimar Coutinho. Além de contraceptivos, eles ajudam no tratamento de endometriose (Collucci, 2001, s. p.)

Em setembro do ano seguinte, a Folha cita os implantes da Elmeco mais uma vez, em reportagem intitulada *Contraceptivos de última geração disponível no Brasil* (Folha de São Paulo, 2002).

A própria Elmeco se filia à polêmica ao fixar um pronunciamento em seu site em novembro de 2021, logo após as manifestações da SBEM e da FEBRASGO. A nota foi fixada como um *pop-up*, ou seja, como uma janela que se sobrepõe ao navegador cada vez que se acessa a página do laboratório. Para que fosse possível navegar no site, era necessário fechar o *pop-up*, que retornava em todas as novas abas abertas. Reproduzo-a na íntegra:

Elmeco repudia notas de associações contra implantes hormonais
Recentemente, fomos surpreendidos com publicações acerca dos implantes hormonais, especificamente, sobre o implante com gestrinona. Conforme sempre divulgamos, implantes hormonais nunca devem ser usados para fins estéticos, como sugere o termo erroneamente propagado "chip da beleza". É constrangedor para nós, Elmeco, **estarmos em meio a esse choque de tamanha desinformação por parte de entidades médicas sobre um tratamento amplamente estudado e com sua segurança e eficácia comprovadas.**

Lembramos, novamente, que a gestrinona é um hormônio da lista DCB (Denominação Comum Brasileira), oriunda da Anvisa, sob o código 004434 conforme a RDC 469 de 23 de fevereiro de 2021. Além disso, o ativo pode ser identificado por meio do CAS (Chemical Abstracts Service - uma subdivisão da Chemical American

Society) por meio do código 16320-04-4. Desta forma, **não faltam estudos sobre este ativo** e a discussão acerca sobre ele levantada na imprensa nos últimos dias **traz dúvidas desnecessárias**.

É importante compreender também nosso papel como **farmácia magistral**, pois o nosso trabalho é regulamentado por legislação específica (diferenciadas das regras próprias para os grandes laboratórios farmacêuticos) emanada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) sob a condição de Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC). A legislação em vigor para farmácias de manipulação em todo o Brasil é a RDC 67/2007.

Somos o **DNA do mundialmente renomado Professor Titular e Cientista da Universidade Federal da Bahia (UFBA) Elsimar Coutinho**, que sempre contribuiu com pesquisas deixando um legado de mais de 400 artigos publicados em veículos amplamente respeitados e foi pioneiro de um dos principais trabalhos internacionais que resultaram no emprego dos implantes hormonais publicados na área da ginecologia e reprodução humana.

A Elmeco continua à disposição para o esclarecimento de quaisquer dúvidas e aberta ao debate (ELMECO, 2021, grifos meus).

É interessante observar como o laboratório busca se distanciar do “chip da beleza”. Menos de dez anos antes, o próprio Coutinho concedeu entrevistas, como a da Folha, citando os “benefícios” trazidos pelos efeitos colaterais da gestrinona, no que tange a “melhorias” estéticas. A nota reitera que os implantes de gestrinona são seguros e eficazes, tendo em vista que se trata de um tratamento amplamente estudado, e que as dúvidas levantadas pelas manifestações recentes são “desnecessárias”. Quanto ao caráter personalizado dos produtos, afirma que o laboratório é regulamentado por uma legislação específica, diferente dos grandes laboratórios farmacêuticos. A Elmeco finaliza destacando suas relações com a figura do próprio Elsimar Coutinho, falecido em 2020: “Somos o DNA do mundialmente renomado Professor Titular e Cientista da Universidade Federal da Bahia (UFBA) Elsimar Coutinho”. Já em 2022, um aviso em destaque foi incluído na parte superior do site, acima do menu de navegação e do próprio logo do laboratório (Figura 21): “A ELMECO IMPLANTES HORMONAIIS ALERTA: OS IMPLANTES HORMONAIIS SÃO MEDICAMENTOS. SEU USO NÃO DEVE SER FEITO UNICAMENTE PARA FINS ESTÉTICOS. CONVERSE COM O SEU MÉDICO”.

Figura 21 - Aviso Elmeco



Fonte: Elmeco

A movimentação das entidades de representação resultou em algumas importantes ações da ANVISA. Em 22 de dezembro de 2021, através da Resolução nº 4.768/22, a agência proíbe a propaganda de todos os insumos farmacêuticos de gestrinona e de todos os produtos que a

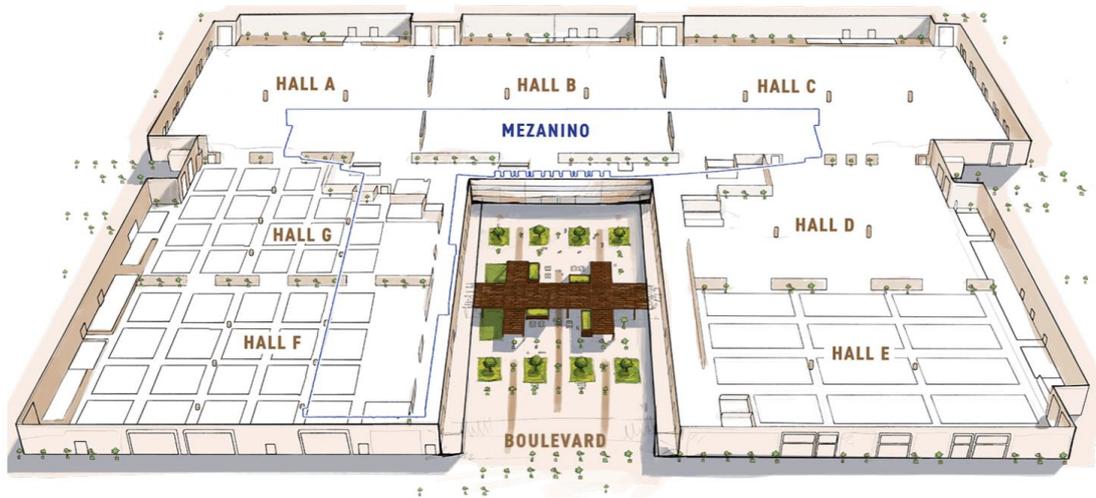
contenham, sejam eles industrializados ou manipulados. Em 11 de julho de 2022, com a publicação da Resolução RDC nº 734, a Diretoria Colegiada da ANVISA oficialmente incluiu a gestrinona na Lista C5. Retomarei estes marcos legais em seguida. Por ora, é suficiente termos em mente que na ocasião da realização do CBEM, em setembro de 2022, a inclusão da gestrinona na lista C5 havia sido realizada há pouco mais de dois meses. Dada a relevância da atuação da SBEM neste processo, considerei profícuo me deslocar até o CBEM e acompanhar o painel sobre implantes hormonais. A seguir, apresento a estrutura do Congresso e discorro sobre a fala de Alexandre Hohl.

4.2.1.1 Os implantes no CBEM

O 35º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia (CBEM) ocorreu entre os dias 3 e 7 de setembro de 2022 na cidade de São Paulo. Foi sediado no Transamérica Expo Center¹⁰³ (Figura 22), complexo de eventos localizado no bairro Santo Amaro, zona sul da capital paulista. O evento contou com mais de 4 mil participantes, 580 trabalhos submetidos e 350 palestrantes. O Transamérica possui 100 mil m² de área, dos quais 40 mil m² estão disponíveis para locação. O complexo foi construído no formato de uma ferradura e está compartimentado em *halls*, que podem ser integrados de acordo com a demanda de cada evento. O CBEM foi realizado nos *halls* A, G, F e no Mezanino. No primeiro, cuja área é de 6 mil m², foi organizada a exposição dos estandes, a sessão de pôsteres e a praça de alimentação, enquanto no segundo e terceiro estavam as salas de apresentação 1, 2, 3, 4, 5 e 6, em uma área total de 7.813 m². No mezanino, localizavam-se as salas 7, 8, 9, 10 e 11, a Sala de Imprensa e a Sala SBEM, que centralizou a organização do evento.

¹⁰³ Mais informações sobre a estrutura do local podem ser consultadas no site do complexo, <<https://www.transamericaexpo.com.br/>>.

Figura 22 - Mapa do Transamérica



Fonte: Transamérica Expo Center

Ao atravessar o pórtico de boas vindas, adentrávamos na área destinada aos expositores, onde estavam dispostos 27 estandes. As dimensões variavam entre 18 m² e 130 m². Os maiores estandes pertenciam aos laboratórios Novo Nordisk (130 m²), Boehringer (90 m²), Mantecorp, Lilly, Takeda e Astrazeneca (70 m²). A dimensão do complexo e dos próprios estandes se destacava: o Transamérica possui um pé direito de doze metros e alguns estandes chegavam a ter oito metros de altura. A iluminação era clara e chamativa, cada estande possuía luzes próprias, incluindo *leds* enfatizando o nome do laboratório ou de seus produtos. Além dos estandes dos expositores, a SBEM possuía dois estandes de 90 m² cada - um destinado a livraria e loja da Sociedade e um *lounge* para os participantes, com mesas e cadeiras, poltronas para descanso e tomadas para carregar celulares. Outros estandes eram dedicados às atividades do evento, como a Arena Científica, onde ocorreram lançamentos de livros, o estande de retirada da sacola do evento, o porta volumes e, por fim, o estande da empresa de turismo oficial do evento (CCM TUR) e um estande da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

Em paralelo à entrada, no extremo do pavilhão, estava localizada a praça de alimentação, que contava com três opções de restaurante: uma hamburgueria, uma esfiharia e uma padaria. No local, estavam dispostas 30 mesas com 240 cadeiras. A maioria dos/as congressistas optou por almoçar nos *lunch meetings*¹⁰⁴ promovidos pelos laboratórios, que

¹⁰⁴ São atividades realizadas no horário do almoço, onde os laboratórios farmacêuticos apresentam e promovem novos medicamentos para os/as prescritores/as. A entrada nas salas em que ocorriam *lunch meetings* no CBEM estava condicionada à entrega da carteira de registro do CFM. As atividades estavam sendo fiscalizadas pela ANVISA e pelo próprio CFM.

ofertavam refeições de restaurantes de grandes franquias. Os expositores também ofertaram, ao longo do dia, diversos tipos de café e opções de lanche, como pão de queijo e sanduíches, além de sobremesas como sorvete, brownie e alfajor. Nesse contexto, as mesas da praça de alimentação foram mais utilizadas como espaço de confraternização e mesas de reunião. As salas possuíam capacidade de ocupação que variava entre 400 e 1200 lugares. Eram confortáveis, com carpete, cadeiras estofadas e ar-condicionado, pés direitos altos e boa sonorização. Diferente da área dos expositores, a iluminação era baixa. Durante as apresentações, a sala ficava na penumbra. A frente, um grande tablado com púlpito, cadeiras para os palestrantes e enormes telões, onde os slides eram projetados.

A conferência *Implantes hormonais: do paraíso aos sete pecados capitais* ocorreu na tarde do domingo, 4 de setembro, na maior sala do evento (sala três), que contava com 1 200 lugares. Como em outras atividades do congresso, não foram respeitadas as lotações máximas das salas. Era comum que congressistas se sentassem no chão para acompanhar as atividades quando já não houvesse assentos disponíveis. Diferente das outras atividades, entretanto, nesta ocasião não foram ocupados somente os espaços laterais, mas *qualquer* espaço de livre passagem, como os corredores de acesso. Os/as participantes sentaram-se no chão recoberto por carpete, carregados/as dos brindes oferecidos pelos laboratórios presentes no evento. Ao longo do congresso, busquei tomar nota das falas dos/as palestrantes, mas comumente era uma das únicas pessoas na sala com papel e caneta em mãos. Nesta ocasião, entretanto, muitos/as médicos/as estavam com gravadores de som e vídeo acionados, escrevendo em bloco de notas no celular ou pequenas cadernetas.

A atividade iniciou pontualmente às 16 horas. Após uma breve apresentação, realizada pela médica endocrinologista Amanda Athayde, diretora do DEFAT/SBEM e professora adjunta da UFRJ, o palestrante iniciou sua manifestação. Optei por não reproduzir grandes trechos da fala de Hohl, motivada por razões éticas. As atividades do CBEM foram gravadas e disponibilizadas para os congressistas inscritos, mas esta conferência, em específico, não. Não tenho certeza quanto às razões que levaram a esta ausência de registro - se por pedido do palestrante, por uma decisão da SBEM ou mesmo por falhas técnicas. Além disso, apesar de ter realizado a gravação do áudio em dois dispositivos diferentes (celular e notebook), me deparei com registros que não possuem boa qualidade. Mesmo com esforços para melhorar o som e remover os ruídos¹⁰⁵, trechos substanciais permaneceram ininteligíveis. Nesse sentido, optei por discutir esta manifestação através das minhas anotações.

¹⁰⁵ Agradeço a Lucas Besen e Julia Mistro pelo auxílio.

As informações compartilhadas por Hohl em sua fala não destoaram daquelas apresentadas em sua miniconferência em 6 de novembro de 2021, na ocasião da publicação da nota da SBEM. Ele passou a citar, entretanto, dados sobre diferentes avanços regulatórios que ocorreram no intervalo entre os dois eventos, como veremos em seguida. Destaco, ao longo de sua fala: a) a importância da produção de evidências científicas de peso para justificar dados de segurança e eficácia no uso de implantes de gestrinona; b) a incomensurabilidade de diferentes vias de administração de medicamentos; c) a ausência de registro dos implantes de gestrinona junto à ANVISA e de bulário eletrônico; d) a classificação da gestrinona como EAA, realizada pela WADA e, posteriormente, pela ANVISA; e e) os riscos associados ao uso de EAA, mesmo sob acompanhamento médico.

Antes do CBEM, em julho de 2022, entrei em contato com Hohl por e-mail. Meu objetivo era marcar uma entrevista para conversarmos sobre a gestrinona. Ao retornar, o médico afirmou que estava participando de reuniões na ANVISA sobre a temática e, por conta disso, não estava concedendo qualquer entrevista. Destaco o seu papel no campo não só por conta do engajamento na temática, mas também pela projeção do seu trabalho. Hohl concedeu diversas entrevistas sobre a temática dos implantes hormonais e é uma referência na própria endocrinologia brasileira, no que tange ao uso de hormônios. É editor de uma das mais relevantes obras sobre testosterona, publicada em inglês (editora Springer) e português (editora Di Livros) nos anos de 2017 e 2018¹⁰⁶, respectivamente. Mesmo que as informações da conferência não tenham sido exatamente novidades, foi surpreendente observar como a temática dos implantes hormonais, e em especial da gestrinona, atravessava a vida profissional de centenas de endocrinologistas. Isso se traduz, em meu entendimento, no grande interesse dos/as médicos/as na conferência e no meu próprio objeto de pesquisa¹⁰⁷. Um dos tópicos mais comentados ao longo do evento foi justamente a inclusão da gestrinona na lista C5.

4.2.2 Marcos regulatórios e perspectivas futuras

Em 22 de dezembro de 2021, algumas semanas após as notas de manifestações das entidades de representação terem repercutido na mídia¹⁰⁸, a ANVISA proíbe a propaganda de todos os insumos farmacêuticos de gestrinona e de todos os produtos que a contenham, sejam

¹⁰⁶ Em português, *Testosterona: Dos aspectos básicos aos clínicos*. Em inglês, *Testosterone: From Basic to Clinical Aspects*.

¹⁰⁷ Em um destes encontros, conheci a doutora Andréa Fioretti, coordenadora do Ambulatório de Endocrinologia do Esporte da UNIFESP. Conversamos ao longo do evento e fui convidada para discutir os resultados parciais de minha pesquisa com alunos/as e pesquisadores/as do Ambulatório. Esta atividade ocorreu em 19 de setembro de 2022. Optei por apresentar alguns dos dados etnográficos que compõem os Capítulos 1 e 2.

¹⁰⁸ Exemplo é a reportagem do Portal G1, assinada pela jornalista Bruna de Alencar (Alencar, 2021).

eles industrializados ou manipulados, através da Resolução nº 4.768/22. Esta é a primeira medida implementada pelo órgão que visa restringir a venda da gestrinona em território nacional. Mas as entidades de representação, em especial a SBEM e a Abeso, foram enfáticas: o objetivo era a inclusão da gestrinona na Lista C5. O tema foi debatido durante a 12ª Reunião Ordinária Pública da Diretoria Colegiada da ANVISA, que ocorreu em 6 de julho de 2022. A reunião foi realizada por videoconferência e transmitida no *YouTube* através do canal oficial da ANVISA¹⁰⁹. Estavam presentes os seguintes membros da Diretoria Colegiada da ANVISA: Meiruze Sousa Freitas, Cristiane Rose Jourdan Gomes, Alex Machado Campos e Rômison Rodrigues Mota, além de Fátima Sibelli Santos (Subprocuradora-Chefe), Lorena Thereza Dourado (Ouvidora) e Verangge Pereira Lopes Custódio (Secretária-Geral).

O relator responsável pelo pedido de inclusão, registrado no processo de número 25351.911392/2022-07¹¹⁰, foi o advogado Alex Machado Campos, que atuava na área de Gerência de Produtos Controlados (GPCON). Como é protocolo da ANVISA, o relator de cada processo elabora um documento explicitando qual a proposta a ser apreciada e votada pela Diretoria, um breve relatório e análise sobre a questão. O documento é encerrado com a declaração do voto do relator. A proposta em questão era a abertura de processo administrativo de regulação e de minuta de Resolução, para atualização de listas do Anexo I da Portaria nº 344/1998. Em sua análise, Campos destaca que os medicamentos e substâncias controladas são reguladas por conta do seu risco de danos à vida, causados por suas propriedades farmacológicas. Nesse sentido, “existe a preocupação de que este tipo de terapia [com gestrinona] possa aumentar o risco de doença coronariana e osteoporose, com base no aumento da incidência dessas condições em mulheres na pós-menopausa” (ANVISA, 2022b, p. 4). É este risco que justifica a restrição ao acesso e venda da gestrinona:

[..] a proposta regulatória ora em análise [...] objetiva a **promoção da segurança**, baseada no estabelecimento de controles adequados de substância com potencial de danos à saúde pública, caso utilizada de forma indevida ou abusiva. Desse modo, sua inclusão na Portaria implicará na **adoção de controles sanitários adequados ao uso racional e seguro da referida substância**, dadas as suas características farmacológicas, efeitos adversos e o cenário de uso inadequado (*idem*, grifos no original)

Quais as implicações da inclusão da gestrinona na Lista C5, em termos de controle sanitário? Este é um dos pontos que Campos busca discutir. Para que haja possibilidade de maior rigidez no controle da substância, é necessário que ela receba o *status* de droga:

¹⁰⁹ Disponível em <<https://www.youtube.com/watch?v=OIXKthJUZXU>>. Acesso em 5 de set. de 2022.

¹¹⁰ Recebi acesso integral ao processo através da Lei de Acesso à Informação. Infelizmente não tive tempo hábil de trabalhar com este material, mas tenho a intenção de retomá-lo em publicações posteriores.

Destaque-se que as substâncias e medicamentos controlados pela Portaria SVS/MS nº 344/1998 apresentam alto potencial de **desvio para o uso ilícito**, motivo pelo qual se **enquadram no conceito de droga** definido pela Lei nº 11.343/2006, a qual, entre outras coisas, estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas.

[...]

Assim, para que uma substância seja considerada droga no Brasil para fins de aplicação da Lei nº 11.343/2006, é necessário que ela conste em lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998 (p. 3, grifos meus).

Ou seja, para que a ANVISA possa regular o uso da gestrinona através de ações mais efetivas do que a proibição da sua propaganda, a substância precisa compor o Anexo I da Portaria nº 344/1998, instrumento utilizado pela Lei de Drogas¹¹¹ (Lei nº 11.343/2006) (Brasil, 2006) para definir quais substâncias estão sujeitas a políticas de repressão. A proposta de inclusão da gestrinona na Lista C5 foi aprovada por unanimidade pela Diretoria Colegiada da ANVISA. Em 11 de julho de 2022, é publicada a Resolução RDC nº 734 (ANVISA, 2022a), que oficialmente incluiu a substância no Anexo I da Portaria nº 344/1998 (Ministério da Saúde, 1998).

Este foi um importante marco regulatório do uso da gestrinona, mas não o único. Em abril de 2023, através da Resolução nº 2.333/23, o CFM proibiu a prescrição de hormônios anabolizantes voltados para o aprimoramento estético, ganho de massa magra e melhora do desempenho esportivo. Para o Conselho, “não existem benefícios notórios que justifiquem o aumento exponencial do risco de danos possivelmente permanentes ao corpo humano em diferentes órgãos e sistemas com essa utilização” (CFM, 2023, p. 4). Amplamente divulgada pela mídia de grande circulação¹¹², a Resolução faz referência ao uso de “qualquer formulação de testosterona” (*ibidem*, p. 3), o que inclui um extenso conjunto de moléculas sintéticas derivadas da testosterona. Estes compostos de testosterona, citados na Resolução, são consumidos através de diversos preparos, como injetáveis, géis, comprimidos e através dos implantes hormonais. Apesar da extensa variedade de substâncias e vias de administração disponíveis no mercado, o CFM cita nominalmente, em nota anexa à Resolução nº 2.333/23, a gestrinona.

Apesar da publicação da Resolução ter pego muitos profissionais de surpresa¹¹³, entendo que ela compõe uma série de medidas implementadas por órgãos de representação e de controle

¹¹¹ Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (Sisnad) e, entre outras medidas, estabelece quais as normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas.

¹¹² Em 16 de abril de 2023, o programa Fantástico, da Rede Globo, veiculou uma reportagem sobre a Resolução. Produzida pelo jornalista Evandro Siqueira, pode ser acessada em <<https://globoplay.globo.com/v/11540521/>>. Acesso em 15 de maio de 2023.

¹¹³ Em redes sociais como o *Instagram* e o *Twitter*, tive a impressão de que as opiniões de médicos/as sobre a publicação da Resolução se dividiram em dois grupos: a) os/as que a celebram como uma conquista, uma solução

sanitário, em especial as retomadas no presente capítulo. Esta manifestação é, sobretudo, condizente com a posição assumida pelo CFM após a publicação da Resolução 1.999/2012, que condena as práticas da chamada medicina *anti-aging*. Através dessa recapitulação, gostaria de enfatizar o papel central ocupado pela gestrinona no desenvolvimento da regulação do uso de hormônios no Brasil. Apesar de circular em diversos países, desde os testes clínicos com contraceptivos na década de 1970, é no Brasil que os usos *off-label* da gestrinona oral se reinventam e adentram os implantes hormonais. O título deste subcapítulo - “Este é um problema nosso” é reflexo desta percepção. A frase foi proferida pela Presidente da Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina da FEBRASGO, a ginecologista Cristina Laguna, em sua fala durante a audiência pública da Câmara dos Deputados. Alexandre Hohl, que também estava presente, fez coro à Laguna: “[...] esse problema é praticamente exclusivo do Brasil. Nós que viajamos pelo mundo inteiro não vemos esse fenômeno acontecendo em outros países. Este é um problema nosso aqui, que tem como característica a forma como as medicações são utilizadas, a forma como ela é feita”.

Ao apresentar essa gama extensa de argumentos, entendo como a questão pode parecer encerrada. Não existindo estudos “de peso” que comprovem a segurança e eficácia da gestrinona, e tendo em vista os efeitos colaterais observados nos estudos existentes, a gestrinona é um risco de saúde pública. Ao compor a Lista C5, a gestrinona passaria a ter uma venda restrita e, em termos de fiscalização, poderia ser enquadrada na Lei de Drogas, o que permitiria aos órgãos responsáveis ações mais efetivas. Mas, como podemos observar através da manifestação da Elmeco, por exemplo, a discussão segue em aberto na esfera pública. As próprias reações negativas à publicação da Resolução nº 2.333/23 refletem como diferentes grupos mobilizam diferentes retóricas para questionar ou reiterar a segurança e a eficácia da gestrinona. Me detenho em uma destas iniciativas para exemplificar como este processo ocorre.

Um conjunto de médicos/as se reuniu para produzir um site de notícias que visa informar o público em geral, “desmascarando” as “*fake news*” relacionadas ao uso da substância. No portal *Gestrinona.com*¹¹⁴, a iniciativa é descrita como “uma trincheira de combate à desinformação sobre a terapia de reposição hormonal através de implantes”, cuja causa é

combater a difusão de informações equivocadas que buscam descredibilizar a terapia com reposição hormonal através de implantes, o que pode implicar em consequências graves na saúde de muitas mulheres que utilizam este hormônio para fins de tratamento de doenças diversas (Gestrinona.com, s.d.)

para um problema de saúde pública; e b) e os/as que ficaram surpresos e avaliam que a proibição é um erro proveniente de uma prática médica desatualizada, tendo em vista que seria possível fazer uso de hormônios anabolizantes de maneira segura com acompanhamento médico qualificado. Pretendo realizar uma discussão mais detida sobre a temática em outra oportunidade.

¹¹⁴ Disponível em <www.gestrinona.com>.

Os/as embaixadores/as da iniciativa são: Consue Callizo, diretora médica do CEPARH e das Clínicas Elsimar Coutinho; Eliane Chaves, especialista em ginecologia endócrina e membro da FEBRASGO e da SGORJ/RJ; Hugo Maia Filho, sócio e médico da Clínica Elsimar Coutinho; Luiz Carlos Calmon, membro do CEPARH; Malcolm Montgomery, ginecologista obstétrico especialista pela FEBRASGO; Ricardo Barone, ginecologista obstétrico; e Walter Pace, professor da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Minas Gerais, ginecologista obstétrico especialista pela FEBRASGO. Callizo, Chaves e Barone também indicam possuir pós-graduação em “ciências da longevidade”. Destaco como é enfatizada a filiação dos/as médicos/as junto às instituições que se posicionaram contra o uso da gestrinona, sobretudo a FEBRASGO.

Uma das notícias “checadas” pelo portal é a manifestação da SBEM realizada em novembro de 2021 (Figura 23). No texto do portal, os/as profissionais argumentam que a nota acarreta:

[...] na desinformação não apenas dos médicos associados à mesma, mas também de toda classe médica brasileira, e, ainda pior, de todas as pacientes que se beneficiem da terapia hormonal para fins de tratamento de diversas enfermidades.

Além disso, **ignora diversos estudos e mais de quatro décadas de atividade clínica**, bem como **não observa a legislação específica dos medicamentos manipulados**, qual seja, a Resolução Diretoria Colegiada nº 67 de 08 de outubro de 2007 (RDC 67/07), que rege as atividades de manipulação de medicamentos em todo o Brasil. Portanto, é inverídica e tendenciosa a ideia de associar os implantes à clandestinidade e ao fato de não serem reconhecidos pela ANVISA, com o intuito de **confundir os profissionais prescritores e as usuárias** deste hormônio utilizado para **tratar patologias ginecológicas** (Gestrinona.com, 2021)

Neste trecho, destaco a ênfase na longa trajetória de estudos clínicos com a gestrinona, a legislação específica que rege a Elmeco e seus implantes hormonais (que não necessitam de bula e registro na ANVISA), os usos atribuídos à gestrinona (tratamento de patologias ginecológicas, como a endometriose e outras doenças estrogênio-dependentes, como vimos no Capítulo 3) e a atribuída intenção da SBEM: “confundir os profissionais prescritores e as usuárias”. Os mesmos argumentos são mobilizados pelas entidades contrárias ao uso da gestrinona, a partir de outras perspectivas: apesar dos estudos clínicos existirem, sua qualidade é questionável; a ausência de bula e registro na ANVISA são sinais de alerta; a imensa maioria das usuárias de gestrinona não a utiliza para tratamento de endometriose e a via de administração não é a mesma; os/as profissionais que implantam chips de gestrinona estão expondo suas pacientes ao risco de efeitos colaterais graves.

Figura 23 - Gestrinona.com entende posicionamento da SBEM como fake news

gestrinona.com/sbem-sociedade-brasileira-de-endocrinologia-e-metabologia-desinforma-medicos-e-pacientes/

GESTRINONA Conteúdo Artigos Na mídia Embaixadores Apoiadores Os Implantes Cadastre-se

SBEM – SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA DESINFORMA MÉDICOS E PACIENTES

Editoria Nacional | dezembro 23, 2021 | 6:20 pm | Sem comentários

A SBEM – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, em nota redigida em 06 de novembro de 2021, também vem veiculando informações contra a utilização dos implantes hormonais de Gestrinona, sob o argumento de que não existem estudos de segurança e eficácia da Gestrinona para tratamento de endometriose por uso parental, particularmente, por meio de implantes.

Destaca que se trata de um posicionamento veiculado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, culminando na desinformação não apenas dos médicos associados à mesma, mas também de toda classe médica brasileira, e, ainda pior, de todas as pacientes que se beneficiem da terapia hormonal para fins de tratamento de diversas enfermidades.

Além disso, ignora diversos estudos e mais de quatro décadas de atividade clínica, bem como não observa a legislação específica dos medicamentos

Fonte: Gestrinona.com (2021)

Dada a especificidade do fenômeno e suas características, quais são as perspectivas futuras, em termos de legislação? Como os atores que visam coibir o uso da gestrinona estão lidando com as tentativas de insistir na retórica da dúvida e da incerteza? Este é, acredito, o maior desafio a ser enfrentado no campo. Algumas das falas na audiência da Câmara dos Deputados sobre implantes hormonais indicam como os diferentes atores estão lidando com a questão¹¹⁵. Estavam presentes Paulo Miranda, presidente da SBEM; Renata de Moraes Souza, Gerente de Produtos Controlados da ANVISA; Alexandre Hohl, professor da UFSC; Cristina Laguna, representante da FEBRASGO; Roberto Jerônimo dos Santos Silva, Conselheiro Federal do CONFEF; e Cristiane Moulin, endocrinologista e membro da Comissão de Advocacy da Abeso. Cada participante contou com dez minutos para exposição de sua apresentação.

Nos minutos finais de sua fala, Renata de Moraes Souza passou a palavra para Erica França Costa, servidora da ANVISA que trabalha na área de fiscalização. A fala de Costa reforça o compromisso da ANVISA com as ações de coibição do uso da gestrinona e indica como a legislação brasileira é interpretada como insuficiente para dar conta dos implantes hormonais manipulados:

Então, dentro das nossas ações, a primeira coisa que nós vimos como indispensável foi a categorização da gestrinona como um anabolizante, como ela vinha sendo

¹¹⁵ Dada a extensão da audiência e o recorte deste capítulo, não foi possível reproduzir todos os argumentos acionados, mas entendo que eles seguem na mesma linha do que é defendido pela SBEM e pela FEBRASGO.

utilizada. E **isso parece não ter sido suficiente, parece não ser tão importante**, mas, por todas as razões que a Renata trouxe, **tem um peso muito grande na fiscalização**. Outras medidas gostaríamos de tomar, como a proibição geral do uso da substância, mas **infelizmente ainda não conseguimos pôr obstáculos na legislação, nos regramentos**. O que conseguimos foi o que a Dra. Cristiane colocou a proibição da propaganda. Qual é o grande empecilho para nós hoje? É identificar inclusive as farmácias que estão produzindo essas substâncias. Não temos conhecimento de quais são as farmácias exatamente. Quem tem esse conhecimento, infelizmente, são os prescritores. Eles têm contato direto com as farmácias, que são poucas no país, não são tantas. Temos dificuldade de identificá-las e, quando identificamos e há uma prescrição médica, ficamos de mãos atadas. O que eu queria trazer para vocês? Nós temos um programa de fiscalização das farmácias magistrais. Nesse programa, no último trimestre foram inspecionadas dez farmácias que lidam com produtos hormonais estéreis. Dessas dez farmácias, oito foram interditadas. Mas em apenas uma nós conseguimos identificar a manipulação do chip contendo gestrinona, e apenas essa farmácia conseguimos interditar, nesse caso, porque havia uma grande quantidade dos chips, o que não se justificaria pela prescrição médica. Então, nós conseguimos categorizar como estoque, que não é a finalidade de uma farmácia magistral, porque ela só pode manipular mediante prescrição médica. Portanto, nós também temos muita dificuldade em relação a isso. Eu sou entusiasta desse tema porque me toca muito, realmente, por ser um tema nacional. É um tema de que o Brasil vai ter que cuidar, porque essa prática irregular não é observada em outros países, é uma característica nossa. Então, **nós é que vamos ter que correr atrás, nós é que vamos ter que encontrar soluções**. E precisamos muito do apoio da classe médica. Essa resolução do CFM foi um grande avanço, a qual deixou claro que o Conselho é contra essa prática médica e que essa prática é irregular, mas **nós ainda temos que avançar**, pois continuamos recebendo denúncias e continuamos com essas dificuldades que mostramos a vocês. [...] Por fim, eu queria dizer que as ações de vigilância sanitária não são suficientes, **também pela limitação de pessoal**, por essas outras questões que colocamos, mas que nós temos a intenção de combater esse uso irregular, como vocês têm (grifos meus).

A fala de Erica também enfatiza a necessidade de uma cooperação entre diferentes instâncias - ANVISA, CFM, classe médica - para que se encontrem soluções. Esse pedido parece ter repercutido. Em 21 de dezembro de 2023, um conjunto de sociedades - ABESO, SBEM, FEBRASGO, SBMEE (Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte, SBD, SBU (Sociedade Brasileira de Urologia) e SBGG (Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia) - se manifesta novamente, solicitando à ANVISA providências quanto ao uso indiscriminado de implantes hormonais no Brasil.

Os comentários finais de outros dois participantes enfatizam que, apesar do esforço empenhado, não há espaço para se criar “uma narrativa de dúvida pertinente”. Nas palavras de Paulo Miranda:

[...] nós devemos lembrar que o ônus da prova é de quem alega benefício. **Não podemos criar uma narrativa de dúvida pertinente**. Não existe dúvida pertinente aqui. Essa não é uma terapia essencial à vida, não é uma terapia que eventualmente foi estudada para outras finalidades e que pode ser utilizada em escala para off label. Não estamos tratando disso. Estamos tratando de terapias em doses suprafisiológicas para indicações não previstas, nunca antes estudadas e prescritas em escala, totalmente à revelia da legislação. Então, **é muito importante esclarecermos e definirmos isso para que não entremos na narrativa** — como muito bem citado pelo colega [Roberto Jerônimo dos Santos Silva, do CONFEF] — da Internet, das mídias sociais,

que criam um ambiente em que se normaliza a prescrição de esteroides anabolizantes, de maneira quase indiscriminada (grifos meus)

Renata de Moraes Souza, Gerente de Produtos Controlados da ANVISA, faz coro:

E eu queria também fortalecer e corroborar o que o Dr. Paulo colocou sobre não invertermos o ônus da prova, isso com qualquer medicamento, não só com a gestrinona ou com os anabolizantes. É assim no mundo inteiro. As autoridades de saúde trabalham dessa forma. **É necessário apresentar dados clínicos, não clínicos, evidências científicas que comprovem a eficácia, a segurança e a qualidade dos medicamentos, e não o contrário, em que as autoridades, o Governo e o setor público têm que provar que algo faz mal ou faz bem. Temos que ter isso como uma premissa para as nossas ações também.** (grifos meus)

Neste capítulo, busquei demonstrar como um conjunto de efeitos colaterais do uso da gestrinona, descritos desde o eixo da contracepção e melhor compreendidos no eixo da fertilidade, são indubitavelmente classificados como efeitos anabólicos e androgênicos no eixo do aprimoramento. Mesmo que observados em testes clínicos relativamente questionáveis, estes efeitos colaterais androgênicos seriam evidências suficientes para garantir que o uso da gestrinona não é seguro. Ou, dito de outra maneira: o risco de virilização, causado pelos efeitos colaterais androgênicos da gestrinona, são estabelecidos no eixo do aprimoramento como provas *irrefutáveis* das características anabolizantes da gestrinona. Isso se traduz na sua inclusão em listas de substâncias proibidas no esporte. Um de seus derivados, a tetrahydrogestrinona, esteve inclusive em cena em um dos maiores escândalos de doping da história recente. Através dos conceitos de medicalização (Conrad, 1992, 2007) e biomedicalização (Clarke *et. al.*, 2003), busquei demonstrar como as práticas de aprimoramento não estão restritas ao contexto esportivo, pelo contrário: estão mais presentes na vida de pessoas comuns do que nunca.

Mobilizo ao longo do texto dois registros distintos sobre *controvérsia*. O primeiro deles é como um termo êmico. Os/as profissionais contrários ao uso da gestrinona enfatizam que não há dúvida, não há espaço para a controvérsia, a discussão já está encerrada. Até que novas evidências científicas de peso sejam produzidas, a gestrinona representa um risco para a saúde, tanto no que tange às trajetórias individuais (risco de virilização) quanto à saúde pública de maneira mais geral (abuso de esteróides anabolizantes). O segundo registro está relacionado a minha própria análise. Como explicitado na *Introdução*, lancei mão do conceito de controvérsia como uma estratégia teórico-metodológica para me apropriar do campo, sobretudo no contexto brasileiro. E é neste sentido que entendo que o campo se conforma em torno de uma controvérsia pública sobre o uso da gestrinona, onde dois grupos disputam diferentes

concepções sobre a substância, descrita ora como medicamento, ora como droga. Argumento que os/as profissionais adeptos do seu uso insistem na retórica da dúvida e na controvérsia como uma maneira de disputar na esfera pública o status da gestrinona, como veremos em seguida.

Destaco, por fim, que apesar dos efeitos colaterais estarem no centro do debate ao longo de boa parte da vida social da gestrinona, no eixo do aprimoramento parecem ocupar um espaço de menor destaque. São descritos em algumas das manifestações, como a da SBEM, e nas reportagens produzidas e veiculadas na última década, mas não ocupam um espaço privilegiado, como nos eixos da contracepção e da fertilidade. Atribuo este processo a duas questões. A primeira delas é a classificação de EAA, atribuída a gestrinona. Estes efeitos colaterais - acne, aumento de oleosidade de pele, queda de cabelo, hirsutismo, rouquidão na voz, aumento de clitóris - já são bem descritos na literatura biomédica como efeitos colaterais do uso quaisquer substância anabolizante. É uma situação distinta daquela observada nos eixos anteriores, onde a gestrinona não era só uma novidade, mas uma promessa de expansão de mercado, onde taxas de eficácia e a própria aceitabilidade da substância eram cruciais. A segunda questão, por sua vez, está relacionada à própria constituição do cenário político, regulatório e social que possibilitou a produção e comercialização de tecnologias como a dos implantes hormonais de gestrinona no Brasil. Entendo que esta é uma questão que só pode ser desenvolvida após uma breve retomada da vida social da gestrinona no Brasil. Retomo-a, portanto, nas *Considerações finais*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao reconstruir a vida social da gestrinona, chamando atenção para as lacunas e entrelinhas dos testes clínicos, busquei demonstrar como noções como eficácia e segurança emergem através da intra-ação (Barad, 2007) de aspectos da natureza e da cultura, não apenas na interação entre substâncias naturais ou sintéticas e receptores celulares. Através dos três eixos da análise, procurei evidenciar como estas tentativas de estabilização são atravessadas pelos contextos sociais, políticos e regulatórios em que estes testes clínicos foram desenvolvidos. Os efeitos da gestrinona, por sua vez, tampouco são resultados apenas da interação de sua estrutura química com a materialidade dos corpos. Estes são efeitos farmacológicos, mas também processuais, relacionais e situados (Hardon & Sanabria, 2023). Através de complexas intra-ações, a gestrinona e os receptores hormonais das células humanas e animais produzem determinados efeitos, atravessados não só pela dimensão material, mas também pela dimensão discursiva. É neste sentido que propus refletir através das histórias.

Cito duas situações que considero exemplares deste caráter fluido, instável e escorregadio das definições. A primeira delas é a classificação da gestrinona como uma substância androgênica. Nos testes clínicos com animais, por exemplo, a gestrinona é descrita como uma molécula que conta com atividade androgênica *leve*. Nos primeiros testes clínicos, realizados no eixo da contracepção, passa-se a observar uma incidência significativa de efeitos descritos como androgênicos. No eixo da fertilidade, onde estes efeitos colaterais são acompanhados mais de perto por conta do risco de virilização, as propriedades androgênicas são descritas como *moderadas*. No eixo do aprimoramento, quando passa a ser classificada como um EAA, a gestrinona já possui *alta* atividade androgênica. É interessante observar como a intensidade do efeito androgênico da gestrinona cresce, mesmo que, em contrapartida, as concentrações utilizadas tenham sofrido uma expressiva redução. Para além dos pressupostos éticos relacionados à dimensão de gênero/sexo, que serão debatidos em seguida, entendo que estas mudanças classificatórias estão diretamente relacionadas aos contextos experimentais e de regulação em que estas pesquisas clínicas se inserem.

A segunda situação está relacionada aos próprios efeitos colaterais. No eixo da contracepção, por exemplo, o hirsutismo era um efeito colateral pontual, citado por poucas pacientes. Sua alta incidência no Chile foi surpreendente, tendo em vista que não havia sido registrada com tamanha seriedade nos dez anos anteriores. Já no eixo da fertilidade, o hirsutismo ganhou destaque entre os/as médicos/as, que passaram a demonstrar maior preocupação no acompanhamento deste e de outros efeitos colaterais androgênicos relatados

pelas participantes. A hipertrofia de clitóris e as alterações na voz, em especial, passam a ser descritas como alterações *permanentes*. A acne e a oleosidade da pele e cabelos, apesar de mais frequentes, não causariam tantos transtornos para as mulheres quanto estes efeitos que as tornam *visivelmente “virilizadas”*. Movimento semelhante ocorre com o aumento de massa magra. No eixo da contracepção, o ganho de peso era relacionado à edema, efeito descrito na literatura biomédica como característico do uso de progestágenos. No eixo da fertilidade, levanta-se a hipótese de que esse ganho de peso na verdade pode não estar associado somente ao edema, mas também ao desenvolvimento de músculos. No eixo do aprimoramento, essa capacidade anabólica da gestrinona não é apenas um efeito colateral, mas uma das razões que levam ao uso da substância. Para além dos outros riscos à saúde descritos na literatura, como alterações na função do fígado e problemas cardíacos, é sobre os riscos de virilização que as narrativas contemporâneas sobre a gestrinona se detêm.

Nos capítulos etnográficos, busquei demonstrar como as tensões entre efeitos colaterais, sobretudo aqueles que progressivamente foram sendo compreendidos como androgênicos, e a eficácia da gestrinona, é o que (co)produz a noção de risco. Ao longo das décadas, o risco do uso da gestrinona passa a ser mais associado ao risco de virilização do que a outros efeitos colaterais incômodos, como distúrbios menstruais, por exemplo. No contexto brasileiro, onde o gerenciamento de riscos associados a diferentes tecnologias de intervenção parece ser uma prática difundida¹¹⁶, a retórica sobre os riscos do uso da gestrinona progressivamente se desloca do risco da virilização para os efeitos que colocam a saúde e a vida das mulheres em risco, enfatizando que a gestrinona é um EAA. Mesmo assim, são os efeitos anabólicos que levam ao uso dos EAA.

Nos testes clínicos, essa relação entre efeitos colaterais e benefícios se traduz, por exemplo, em termos de aceitabilidade da substância. No eixo da contracepção, a aceitabilidade da gestrinona estava relacionada não só ao regime de ingestão, mas também aos efeitos colaterais que impactam a imagem, como o aumento da acne e da oleosidade da pele e dos cabelos, e às alterações menstruais, em especial a amenorréia. No eixo da fertilidade, se somam a estes os problemas gastrointestinais, como dor de estômago, vômito e diarreia. Para Coutinho & Azadian-Boulanger (1988), a rota parenteral, através dos implantes hormonais, seria uma

¹¹⁶ Não faltam exemplos de medicamentos utilizados no emagrecimento, por exemplo, que demandam o gerenciamento de alguns efeitos colaterais. Estes medicamentos podem ser adquiridos com facilidade nas farmácias, mesmo sem receita médica. É comum que as mulheres troquem dicas de como lidar com estes efeitos, que podem incluir picos de hipoglicemia, tontura, vômitos e diarreia constante.

alternativa para melhorar tanto a incidência de efeitos colaterais gastrointestinais quanto a acne e a oleosidade, aumentando a aceitabilidade da substância.

Mais uma vez, estou chamando a atenção para o caráter fluido das substâncias. Como discutido no Capítulo 3, alguns efeitos colaterais podem se tornar novas indicações terapêuticas. A diminuição no tamanho dos seios, efeito colateral observado no eixo da contracepção, torna-se indicativo de um novo uso no eixo da fertilidade, voltado para o tratamento de endometriose. Para além de novas reinserções mercadológicas, destaco como alguns efeitos colaterais também podem, ao longo do tempo, ser compreendidos como “benefícios” que justificam o uso *off-label* de substâncias. A amenorréia, descrita no eixo da contracepção como um efeito colateral, passa a ser um chamariz para as usuárias dos implantes hormonais no eixo do aprimoramento. O mesmo ocorre com a capacidade anabólica da gestrinona. Ela é expressa, nos eixos da contracepção e da fertilidade, em um conjunto de efeitos colaterais. No eixo do aprimoramento, estes efeitos são justamente o que levam as mulheres a buscarem o chip da beleza.

Ao retomar estes exemplos etnográficos, tenho a intenção de evidenciar um aspecto muito caro à análise, a dimensão de gênero/sexo. Ao longo desta dissertação, busquei demonstrar que as histórias sobre a gestrinona produziram e produzem fatos ou evidências científicos/as que condensam em si uma série de discursos sobre poder, gênero, sexualidade e raça. Estive particularmente interessada na capacidade da biomedicina de fazer/recitar o gênero, nos termos propostos por Butler (2018). Ou ainda investigar as maneiras pelas quais as histórias sobre a gestrinona produzem fatos ou evidências científicos/as que contribuem na (re)produção de normas tradicionais sobre feminilidade e masculinidade (*idem*). Parte desta discussão é elaborada nos capítulos etnográficos, mas considero profícuo explicitar a argumentação que procurei construir.

Entendo que a produção científica sobre a gestrinona é pautada por uma compreensão binária do sexo biológico, que se expressaria subjetiva e materialmente nos corpos através de atributos tidos como “masculinos” ou “femininos”. Esta expressão material do sexo se traduziria nas chamadas características sexuais secundárias - em especial na presença, volume e localização de pelos, tamanho e formato dos seios, composição corporal, timbre da voz, etc. - que, por sua vez, seriam induzidas pela atuação dos hormônios sexuais. Como é uma molécula androgênica, a gestrinona seria, portanto, capaz de alterar as doses fisiológicas da testosterona no corpo feminino, produzindo alterações associadas ao domínio do masculino, como aumento dos pelos, diminuição dos seios, aumento da massa magra, engrossamento da voz, hipertrofia do clitóris e aumento do desejo sexual.

Apesar das especificidades de cada um dos três eixos analíticos propostos, busquei construí-los narrativamente evidenciando um de seus traços em comum: a tensão entre os efeitos colaterais androgênicos (traduzida na categoria de “risco”) e a eficácia (benefícios associados ao uso da gestrinona: contracepção, retomada da fertilidade, “embelezamento”). Considero que esta tensão, mobilizada pelo potencial “virilizante” da molécula, é o motivo pelo qual a gestrinona não foi socializada como um medicamento, nos termos de Pignarre (1999). Não se trata *apenas* de dados sobre segurança e eficácia, mas sobre o *potencial da substância de “desfeminizar”, de criar “uma fantasia”*, nas palavras da endocrinologista Ieda Therezinha Verreschi¹¹⁷, que intitulam este trabalho. É interessante observar como cada eixo analítico, em suas particularidades, explicita esta tensão.

No eixo da **contracepção**, os testes clínicos para controle de fertilidade buscam interromper processos fisiológicos no corpo feminino, como a ovulação, a implantação ou mesmo a manutenção de uma gestação. Como discutido no Capítulo 2, os contraceptivos hormonais femininos possuem uma ampla gama de mecanismos de ação, que, naquele momento, eram parcial ou totalmente desconhecidos. Mesmo que existam testes clínicos com a gestrinona voltados ao desenvolvimento de um contraceptivo masculino, estes não foram continuados. Obviamente há diversas razões que podem levar à descontinuação de novos medicamentos, mas gostaria de chamar atenção para um aspecto em especial. O mecanismo de ação contraceptiva da gestrinona em homens consistia na diminuição da produção de espermatozoides (Schearer *et. al.*, 1978). A substância se mostrou eficaz neste processo e não gerou efeitos colaterais como a diminuição do desejo e da potência sexual, traduzida na dificuldade de manter ereções. Uma das alternativas utilizadas na mitigação destes possíveis efeitos colaterais foi o uso concomitante de testosterona.

Mesmo que mais difíceis de serem produzidos, levando em conta a complexidade envolvida na compreensão deste ou daquele mecanismo de ação, foram os contraceptivos femininos, e não os masculinos, que seguiram em desenvolvimento. Para além das razões políticas e econômicas relacionadas a esta decisão, ela explicita como as fronteiras de gênero não devem ser atravessadas, seja pelo *excesso* (no caso da virilização) ou pela *falta*. Um contraceptivo masculino que *potencialmente* altera o desejo e a potência sexual masculina é um risco, ele atravessa a fronteira entre a função sexual natural, do corpo biológico, e o gênero. No outro extremo, é por conta desse mesmo risco que os contraceptivos femininos de gestrinona parecem ter sido descontinuados. Apesar de considerados contraceptivos eficazes pelos/as

¹¹⁷ Trata-se de um trecho da entrevista cedida pela endocrinologista, publicada na reportagem *Implante hormonal pode ‘masculinizar’ a paciente, afirma endocrinologista* (Bilenky, 2012b, s.p.), já citada anteriormente.

pesquisadores/as, a incidência de efeitos colaterais virilizantes, principalmente de hirsutismo, tornam o uso da substância impraticável. Mesmo com a diminuição das doses utilizadas nos testes clínicos, o desenvolvimento de efeitos colaterais que alteram materialmente os corpos femininos, produzindo características tidas como masculinas, ultrapassam a fronteira de gênero.

No eixo da **fertilidade**, as relações entre o corpo feminino e a reprodução ganham novos contornos. Apesar das trajetórias das mulheres acometidas pela endometriose estarem associadas à dor crônica e o próprio tratamento girar em torno do manejo dos sintomas, é na capacidade da endometriose de afetar a fertilidade que reside a preocupação mais recorrente dos/as pesquisadores/as. Em um contexto heteronormativo e pautado pelas funções “naturais”, o corpo feminino deveria ser capaz de gerar. Assim sendo, a infertilidade parece representar uma anomalia. Restaurar a fertilidade do corpo feminino é tão importante que alguns efeitos colaterais, mesmo os associados às propriedades androgênicas da gestrinona, como a alta incidência de acne e oleosidade na pele e nos cabelos, são tolerados. O próprio danazol, que possui efeitos androgênicos bem documentados, era o padrão-ouro no tratamento de infertilidade associada à endometriose.

Neste caso, a tensão entre os riscos (masculinização) e os benefícios (restauração da fertilidade) parece se traduzir, por exemplo, na busca por doses eficazes cada vez menores. Esse movimento é semelhante a busca por uma “dose ética” no uso de testosterona por mulheres cisgênero, como descrito por Rohden (2017). A autora demonstra como médicos/as parecem seguir pela busca de uma dose fisiológica que mimetize a “natureza” do corpo feminino ao prescrever reposição hormonal de testosterona em mulheres. As doses supra-fisiológicas representariam, neste contexto, um risco de “masculinização” por conta dos “excessos”. Nesse sentido, a autora argumenta que o uso de testosterona pelas mulheres cisgênero poderia indicar uma ruptura com os limites de gênero que seriam tradicionalmente ancorados no corpo. Tal qual a dose ética da testosterona, a busca pela fertilidade não deve ultrapassar esta barreira. Com o desenvolvimento de novos medicamentos eficazes que não representam risco de virilização por conta de suas propriedades, a gestrinona e o próprio danazol caem progressivamente em desuso.

Considero que o debate sobre os limites da “dose ética” conecta os eixos da fertilidade e do **aprimoramento**. Nos implantes hormonais, sobretudo em contextos onde a gestrinona é implantada em doses altas ou associada a outros hormônios androgênicos, os/as médicos/as não adeptos entendem que a “dose ética” (que, como Rohden destaca, sequer é consenso) *não existe*. A própria classificação da gestrinona como um hormônio esteróide anabolizante, cujo uso passa a ser associado a uma substantiva carga moral, parece ser reflexo deste processo. Tal qual os

exames *anti-doping* em atletas de alto rendimento, não há um limite aceitável que possibilite o uso seguro de substâncias anabolizantes, seja em doses fisiológicas ou suprafisiológicas. Como discutido no Capítulo 4, a noção de risco implica em diferentes registros, não só os relacionados aos efeitos colaterais feminilizantes/masculinizantes.

Chamo a atenção para o fato de que os implantes de gestrinona, apesar de amplamente divulgados nas redes sociais por usuárias, médicos/as e pelos próprios laboratórios, não é uma tecnologia de fácil acesso. Um dos principais impeditivos no acesso à tecnologia é o alto custo não só do dispositivo, mas da própria consulta com o/a médico/a prescritor/a. Há, ainda, a necessidade de um acompanhamento constante, tendo em vista que os implantes possuem uma data de validade relativamente curta. Podemos inferir, portanto, que as mulheres que utilizam o chip da beleza possuem acesso ao sistema de saúde privado e não compõem as camadas brasileiras populares. Se os laboratórios possuem capacidade produtiva limitada e o acesso à tecnologia é, de alguma maneira, restrito, como o uso de implantes de gestrinona pode ser um problema de saúde pública? Outros medicamentos, como os utilizados em *off-label* para emagrecimento, por exemplo, impactam um número muito maior de usuárias. A diferença reside justamente na fronteira de gênero: ao utilizar medicamentos para emagrecimento, as mulheres não estão cruzando esta fronteira, mas reforçando-a. Os implantes de gestrinona, em contrapartida, representam a possibilidade de cruzá-la.

Este conjunto de publicações sobre a gestrinona reforça, portanto, que o gênero é binário e bem estabelecido em torno de dois pólos opostos e bem delimitados subjetiva e materialmente. Apesar das concepções sobre a diferença sexual terem se atualizado, como busquei demonstrar, o discurso segue ancorado em uma perspectiva essencialista, que busca a verdade sobre o sexo na natureza do corpo biológico. O discurso biomédico sobre a gestrinona busca, sobretudo, reafirmar quais são os limites do gênero. O debate contemporâneo sobre o uso dos implantes de gestrinona enfatiza o limite das práticas de aprimoramento. E essas fronteiras são respaldadas em justificativas biológicas que expressam o que o corpo *deve fazer* (gestar ou manter uma ereção) ou como ele deve parecer (risco de masculinização/feminização).

E a antropologia?

Em vias de conclusão, gostaria de retomar uma discussão muito cara a esta pesquisa. Acredito que o processo de escrita, particular de cada pesquisador/a, é atravessado por incômodos. Ao longo de meu trabalho de campo, sobretudo, estive acompanhada de alguns desconfortos. O primeiro deles foi motivado pela dimensão do segredo, muito característica da

pesquisa com documentos, da própria biomedicina e da indústria farmacêutica. Em um momento em que todas as informações estão a um *click* de distância, construir essa grande narrativa sobre a vida social da gestrinona, tendo em vista as inúmeras lacunas espaço-temporais, foi um imenso desafio. Mesmo com a minha prévia experiência na pesquisa de fontes documentais (que, modéstia a parte, sempre foi frutífera) levei mais de três dias (!) de trabalho para encontrar apenas a patente da molécula na íntegra. Mesmo quando pude encontrar as informações necessárias para acessar determinadas fontes, estas geralmente não estavam disponíveis no Brasil. Não foram poucos os e-mails trocados com bibliotecários/as, arquivistas de museus de medicina em toda a América Latina e mesmo com as próprias entidades de representação, em uma última tentativa para encontrar possíveis acervos não registrados.

Para além dos desafios impostos pela própria delimitação metodológica de minha pesquisa, fui interpelada pelo mesmo questionamento em diversas situações: o que a antropologia teria a contribuir no debate sobre o uso de gestrinona no Brasil? Uma pergunta simples, mas completamente paralisante e que me acompanhou por grande parte do percurso. Além da inexperiência, atribuo parte deste receio à entrada em um novo campo de pesquisa que demandava a apropriação de um amplo conjunto de conhecimentos. Após dois anos imersa na temática, entendo que existem diferentes respostas a esta pergunta. Pretendo apresentar algumas delas.

Gostaria de dialogar em um primeiro momento com meus/minhas interlocutores/as, os/as médicos/as endocrinologistas, que buscaram compreender minha obsessão ao longo do CBEM e através de mensagens e e-mails. A teoria antropológica nos fornece ferramentas riquíssimas. Nos permite abrir as caixas-pretas produzidas pela ciência e olhar para esta produção de maneira crítica. Nesse sentido, mesmo que não possamos necessariamente contribuir na análise mais dura de um artigo biomédico - analisando dados estatísticos sobre eficácia, por exemplo - entendo que a teoria antropológica pode oferecer importantes *insights*. Reproduzo um pequeno trecho de meu caderno de campo, redigido em julho de 2021, quando ainda estava na graduação, para exemplificar este processo:

[...] posso estar errada, mas estava refletindo sobre essas notas e manifestações e me parece que essa ênfase na gestrinona parece atuar como um atalho. Talvez atalho não seja a expressão mais adequada, mas é o que consigo utilizar nesse momento [...] Existem brechas importantes na legislação brasileira, fato, e a gestrinona é uma das substâncias comercializadas e prescritas através dessas brechas. Será que consigo compreender melhor como isso aconteceu? Sinto que o campo está se conformando em torno de uma proibição mais explícita da prescrição de anabolizantes, mas não entendi ainda se isso vai acontecer através de mudanças na fiscalização e venda ou na prescrição. De toda forma, a gestrinona parece ser a substância perfeita para atuar como “carro chefe” desse movimento.

Quando a Resolução CFM nº 2.333/23 foi publicada, mais de dois anos depois desse registro, fiquei feliz por aquilo que entendo como uma importante conquista regulatória, mas também por compreender que fui capaz de fazer uma boa leitura do campo. Gostaria de enfatizar com essa breve anedota que esta dissertação foi produzida em um constante processo de reflexão sobre possíveis contribuições. Não só teórico-metodológicas e internas à antropologia de maneira geral, com as quais já estava familiarizada, mas também externas, para este conjunto de outros atores que estavam igualmente interessados pela temática. O rigor bibliográfico, a inclusão de mais de uma centena de notas de rodapé, a produção de linhas do tempo, quadros e fluxogramas de síntese são resultado deste esforço.

Ao final do Capítulo 4, afirmei que no eixo do aprimoramento os efeitos colaterais androgênicos ocupam um espaço de menor destaque no debate sobre o uso de gestrinona, quando em comparação com os eixos anteriores. Entendo que isso pode ter ocorrido por duas razões. A primeira delas é relativa à própria classificação da gestrinona como um EAA. Ao longo das décadas, estes efeitos colaterais foram sendo descritos e compreendidos como resultado da atuação das propriedades androgênicas da gestrinona. Na virada da década de 2000, já haviam evidências - químicas e clínicas - suficientes para *estabilizar* a gestrinona como um EAA. Os efeitos colaterais são deslocados para o plano de fundo do debate porque existem outras questões relevantes que passam a ganhar corpo em meados da década de 2010. Estas questões são relativas à própria constituição do cenário político, regulatório e social que possibilitou a produção e comercialização de tecnologias como a dos implantes hormonais de gestrinona no Brasil. Através da análise empenhada ao longo deste trabalho, apresento uma hipótese que pode contribuir na compreensão desse fenômeno.

A vida social da gestrinona possui importantes enraizamentos no Brasil, sobretudo no estado da Bahia. É inegável a relevância da atuação de Elsimar Coutinho na elaboração das pesquisas clínicas com a substância. A história dos implantes hormonais, industrializados e manipulados, está atrelada às pesquisas desenvolvidas pelo médico na Maternidade Climério de Oliveira desde a década de 1970. Após o encerramento das pesquisas com contraceptivos, é Coutinho quem propõe o uso da gestrinona no tratamento endometriose. É também ele que desenvolve pesquisas para tratamento de outras doenças estrogênio-dependentes, como os miomas uterinos. Neste contexto, não acredito que seja um acaso a gestrinona ter sido introduzida no mercado internacional no Brasil.

Ao longo das pesquisas com contraceptivos, Coutinho e seus/suas colaboradores/as se apropriaram de um conhecimento altamente especializado, tanto no que tange aos implantes hormonais quanto à própria gestrinona. Mesmo que a produção científica sobre a gestrinona

tenha se voltado para outras formas de administração, sobretudo via oral, Coutinho foi capaz de capitalizar uma estrutura que possibilitou o desenvolvimento de pesquisas independentes que, como vimos, nem sempre foram publicadas. Isso só foi possível graças a um contexto regulatório e de fiscalização escasso. Na década de 1980, com a fundação do CEPARH, a equipe passou a ter à sua disposição um número extenso de mulheres que buscavam tratamentos gratuitos ou de baixo custo para infertilidade. Através de pesquisas clínicas, o CEPARH oferecia acesso a exames e protocolos clínicos de alto custo para tratamento de endometriose e miomas uterinos. Em um contexto de precarização do sistema de saúde, esta era uma oportunidade única para muitas mulheres.

Com a fundação da Elmeco na década de 1990 e a expansão da produção dos implantes, o público tornou-se cada vez mais seletivo. A tecnologia é a mesma, mas passa a circular em outras instâncias. Os implantes testados em corpos de mulheres pobres e não-brancas passaram a ser utilizados por modelos e atrizes brasileiras. Para além da influência política de Coutinho, entendo que o cenário contemporâneo foi possibilitado pela uma estrutura construída em torno dos implantes hormonais de gestrinona. Essa estrutura articula as pacientes, os/as médicos/as prescritores/as, as substâncias, o laboratório de manipulação e até mesmo as profissionais da enfermagem responsáveis pela inserção dos implantes. Levanto a hipótese de que a própria movimentação em torno da coibição da venda e prescrição da gestrinona tenha se intensificado após a morte do médico baiano, em 2020. Seu falecimento parece ter reavivado antigas tensões e causado uma rearticulação dos atores no campo.

Se o problema gira, como busquei demonstrar ao longo dos capítulos, em torno dos dados de segurança e eficácia da gestrinona, porque os/as profissionais adeptos não se propõem a desenvolver ECRs? Esta é uma das perguntas elencadas pelos/as médicos/as que advogam pela coibição da substância. Entendo que os adeptos não têm o interesse de se mobilizar nos termos da pesquisa e da prática clínica baseada em evidências. Eles não privilegiaram as questões centrais da medicina contemporânea. É nesse sentido que enfatizam o uso de tratamentos *não padronizados*, através de tecnologias de intervenção *“personalizadas”* e *“inovadoras”*. E as estratégias retóricas mobilizadas neste processo são aquelas voltadas para a produção de “evidências paralelas”, não de evidências científicas “sólidas”. É especialmente interessante como os/as profissionais associados ao portal *Gestrinona.com*, por exemplo, apresentam as próprias manifestações das entidades de representação e da ANVISA como *“fake news”*.

Tendo em vista essa conformação, entendo que o que vemos em cena é uma disputa que está sendo pautada pelos diferentes atores de *maneiras distintas*. Dado o recorte de pesquisa e

das limitações da dissertação, optei por aglutinar estes atores em dois grandes grupos: adeptos e não-adeptos. O que não significa, entretanto, que não haja disputas e discordâncias, mesmo entre profissionais que seguem determinada linha mais ou menos coesa. De toda forma, o que estou buscando destacar é que ao mobilizar o termo “evidência científica”, adeptos e não-adeptos não estão falando da mesma coisa. Enquanto os não-adeptos (SBEM, FEBRASGO, ABESO, ANVISA) ancoram-se na medicina baseada em evidências, os adeptos se aproximam mais das práticas da medicina *anti-aging* e da prática clínica baseada na experiência pessoal de médicos/as e pacientes.

Nesse sentido, entendo que *apenas* pautar alterações na legislação do uso de substâncias controladas no Brasil não é uma solução para os problemas de saúde pública aglomerados em torno do uso de implantes hormonais, como o chip da beleza, mesmo que estes sejam importantes marcos regulatórios. Tampouco definir a questão como encerrada é suficiente para dar conta da complexidade do fenômeno. Longe de apresentar respostas, o esforço empenhado nesta dissertação parte não só de uma intensa curiosidade, mas também de um compromisso que busca valorizar as perguntas (Haraway, 2016). Através da articulação de distintas perspectivas teóricas - antropologia dos medicamentos, ciência e tecnologia, estudos de gênero e sexualidade, feminismo neomaterialista - busquei reconstruir algumas das conexões que compõem o fenômeno, demonstrando como a produção da ciência biomédica é mediada e atravessada por diferentes interesses. Sugiro, por fim, que uma das maneiras de nos apropriarmos dos termos do debate é olharmos para a produção científica da gestrinona de maneira comprometida, levando à sério as suas implicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, Olavo. Intoxicado de ofertas. **Revista Piauí**, ed. 108, set. de 2015.
- AZIZE, Rogério. Notas de um “não-prescritor”: uma etnografia entre os estandes da indústria farmacêutica no Congresso Brasileiro de Psiquiatria. **Gênero, saúde e aflição**: abordagens antropológicas. Santa Catarina: Letras Contemporâneas, 2010. p. 367-401.
- BARAD, Karen. **Meeting the universe halfway**: Quantum physics and the entanglement of matter and meaning. Duke University Press, 2007.
- BARAD, Karen. Agential realism: Feminist interventions in understanding scientific practices. **The science studies reader**, p. 1-11, 1999.
- BENTO, Paulo Alexandre de Souza São; MOREIRA, Martha Cristina Nunes. Quando os olhos não veem o que as mulheres sentem: a dor nas narrativas de mulheres com endometriose. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 28, p. e280309, 2018.
- BUTLER, Judith. **Problemas de gênero**: feminismo e a subversão da identidade. 16ª ed. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 2018.
- CASTRO, Rosanna. **Economias políticas da doença e da saúde: uma etnografia da experimentação farmacêutica**. Hucitec Editora, 2020.
- CAVALHEIRO, Camila Silveira. **Procedimentos estéticos íntimos: reparação e normalidade**. 2022. TCC (Graduação) - Ciências Sociais, Instituto de Filosofia e Ciência Humanas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2022.
- CAVALHEIRO, Camila Silveira. O discurso médico acerca da ninfoplastia: uma análise de artigos publicados na revista brasileira de cirurgia plástica (RBCP). **Revista Todavia**, Porto Alegre, v. 7, n. 2, p. 150-173, jul. 2021a.
- CAVALHEIRO, Camila Silveira. Riscos, aprimoramento e inovação: análise em torno da modulação hormonal em um grupo no Facebook. **Revista do EDICC**, v. 7, p. 93-101, out. 2021b.
- CLARKE, Adele E. *et. al.* Biomedicalization: Technoscientific transformations of health, illness, and US biomedicine. **American sociological review**, p. 161-194, 2003.
- CONRAD, Peter. **The medicalization of society**: on the transformation of human conditions into treatable disorders. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2007.
- CONRAD, Peter. Medicalization and social control. **Annual review of Sociology**, v. 18, n. 1, p. 209-232, 1992.
- EDMONDS, Alexander; SANABRIA, Emilia. Medical borderlands: engineering the body with plastic surgery and hormonal therapies in Brazil. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 23, p. 193-210, 2016.
- FAIR, John D. Isometrics or Steroids? Exploring New Frontiers Of Strength in the Early 1960s. **Journal of Sport History**, v. 20, n. 1, p. 1-24, 1993.

FAUSTO-STERLING, Anne. **Sexing the body**: gender politics and the construction of sexuality. Basic Books, 2000.

FARO, Livi Ferreira Testoni. "**Mulher com bigode nem o diabo pode**": Um estudo sobre testosterona, sexualidade feminina e biomedicalização. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2016.

FARO, Livi; RUSSO, Jane A. Testosterona, desejo sexual e conflito de interesse: periódicos biomédicos como espaços privilegiados de expansão do mercado de medicamentos. **Horizontes Antropológicos**, v. 23, p. 61-92, 2017.

GEEST, Sjaak van der; WHYTE, Susan Reynolds; HARDON, Anita. The anthropology of pharmaceuticals: a biographical approach. **Annual review of anthropology**, v. 25, n. 1, p. 153-178, 1996.

HARAWAY, Donna. **Staying with the trouble: Making kin in the Chthulucene**. Duke University Press, 2016.

HARAWAY, Donna. Saberes localizados: a questão da ciência para o feminismo e o privilégio da perspectiva parcial. **Cadernos Pagu**, n. 5, 2009.

HARAWAY, Donna. The promises of monsters: a regenerative politics for inappropriate/d others. **Cultural studies**, p. 295-337, 1992.

HARDON, Anita; SANABRIA, Emilia. Drogas Fluidas: revisitando a antropologia dos fármacos. **Ilha Revista de Antropologia**, v. 25, n. 1, 2023.

HOBERMAN, John. **Testosterone dreams: rejuvenation, aphrodisia, doping**. University of California Press, 2005.

IANNI, Aurea Maria Zöllner. Desafios para um novo pacto sanitário: biotecnologia e risco. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. suppl 1, p. 837-846, 2011.

JORDAN-YOUNG, Rebecca; KARKAZIS, Katrina. **Testosterone**: an unauthorized biography. Harvard University Press, 2019.

LATOUR, Bruno. **Reagregando o social**: uma introdução à teoria do ator-rede. Salvador: Edufba, 2012.

LAQUEUR, Thomas. **Making sex**: body and gender from greeks to Freud. Harvard University Press, 1990.

MAGALHÃES, Acássia S. S. "**Cedo ou tarde, todo mundo é desmascarado**": a caixa-preta do doping. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Sociologia, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2013.

MARKS, Lara. **Sexual chemistry: a history of the contraceptive pill**. Yale University Press, 2001.

MAMO, Laura; FISHMAN, Jennifer R. Potency in all the right places: Viagra as a technology of the gendered body. **Body & Society**, v. 7, n. 4, p. 13-35, 2001.

MANICA, Daniela. A vida social dos medicamentos: etnografias e escolhas. **Revista de Antropologia da UFSCar**, v. 4, n. 1, p. 176-188, 2012.

MANICA, Daniela T. **Contraceção, natureza e cultura**: embates e sentidos na etnografia de uma trajetória. Tese (Doutorado em Antropologia Social). Campinas: IFCH/Unicamp, 2009.

MANICA, Daniela T. **Supressão da menstruação**: ginecologistas e laboratórios farmacêuticos re-apresentando natureza e cultura. Dissertação (Mestrado em Antropologia Social). Campinas: IFCH/Unicamp, 2003.

MANICA, Daniela; NUCCI, Marina. Sob a pele: implantes subcutâneos, hormônios e gênero. **Horizontes Antropológicos**, v. 23, p. 93-129, 2017.

MCNEILL, Paul Murray. **The ethics and politics of human experimentation**. CUP Archive, 1993.

MOL, Annemarie. **The body multiple**: Ontology in medical practice. Duke University Press, 2002.

MONTAGNA, Erik; ZAIA, Victor; LAPORTA, Gabriel Zorello. Adoção de protocolos para aprimoramento da qualidade da pesquisa médica. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2019.

MORO, Adriana; INVERNIZZI, Noela. A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 24, p. 603-622, 2017.

MOTTRAM, David; MOTTRAM, David R (Eds.) **Drugs in sport**. 7ª ed. Routledge, 2018.

NEVES, Ednalva Maciel. **Alquimia moderna**: cultura e racionalidade do risco entre epidemiologistas. Tese (Doutorado em Antropologia Social) - Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 420 p., 2004.

NOVAES, Flávia Luciana Magalhães. “**Não tem como chegar à perfeição**”: as múltiplas performatividades da testosterona a partir da praxiografia de Anemmarie Mol. Dissertação (Mestrado em Psicologia Social e Institucional) - Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 128 p., 2017.

NUCCI, Marina; NAKANO, Andreza Rodrigues; TEIXEIRA, Luiz Antônio. Ocitocina sintética e a aceleração do parto: reflexões sobre a síntese e o início do uso da ocitocina em obstetrícia no Brasil. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 25, p. 979-998, 2018.

OUDSHOORN, Nelly. **Beyond the natural body**: an archeology of sex hormones. London: Routledge, 1994.

PIGNARRE, Philippe. **O que é o medicamento?**. Editora 34, 1999.

PIMENTEL, Ana Cristina de Lima. **Uma via periférica para os hormônios sexuais**: empresariamento, biológicas, classe e corpos femininos. Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2018.

PIMENTEL, Ana Cristina de Lima *et. al.* A breve vida do Norplant® no Brasil: controvérsias e reagregações entre ciência, sociedade e Estado. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 43-52, 2017.

PRECIADO, Paul B. **Testo Junkie**: Sexo, drogas e bioolítica na era farmacopornográfica. N-1 edições, 2018.

ROBERTS, Celia. **Messengers of sex**: hormones, biomedicine and feminism. New York: Cambridge University Press, 2007.

ROHDEN, Fabíola Considerações teórico-metodológicas sobre objetos instáveis e ausências presentes: analisando processos de materialização do desejo feminino. **Políticas etnográficas no campo da ciência e das tecnologias da vida**. Porto Alegre: UFRGS; ABA, 2018. p. 135-158, 2018a.

ROHDEN, Fabíola. “Os hormônios te salvam de tudo”: produção de subjetividades e transformações corporais com o uso de recursos biomédicos. **Mana**, v. 24, p. 199-229, 2018b.

ROHDEN, Fabíola. Sexual desire, testosterone and biomedical interventions: managing female sexuality in “ethical doses”. **Vibrant: Virtual Brazilian Anthropology**, v. 14, 2017.

ROHDEN, Fabíola. "O homem é mesmo a sua testosterona": promoção da andropausa e representações sobre sexualidade e envelhecimento no cenário brasileiro. **Horizontes Antropológicos**, v. 17, p. 161-196, 2011.

ROHDEN, Fabíola. O império dos hormônios e a construção da diferença entre os sexos. **História, ciências, saúde-Manguinhos**, v. 15, p. 133-152, 2008.

ROHDEN, Fabíola. **Uma ciência da diferença**: sexo e gênero na medicina da mulher. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz. 2001.

ROHDEN, Fabíola; ALZUGUIR, Fernanda Vecchi. Desvendando sexos, produzindo gêneros e medicamentos: a promoção das descobertas científicas em torno da ocitocina. **cadernos pagu**, 2016.

ROHDEN, Fabíola; CAVALHEIRO, Camila Silveira. Esculpindo corpos e criando normalidades: as cirurgias estéticas íntimas na produção científica da cirurgia plástica. **Bioteχνologias, transformações corporais e subjetivas**: saberes, práticas e desigualdades. Brasília: ABA, 2021. p. 183-214, 2021.

ROHDEN, Fabíola; CAVALHEIRO, Camila Silveira. "Me sinto outra pessoa": testemunhos de transformação via modulação hormonal bioidêntica. **Ilha Revista de Antropologia**, v. 25, n. 1, p. 199-217, 2023.

ROUGEMONT, Fernanda dos Reis. O tempo no corpo: envelhecimento e longevidade na perspectiva anti-aging. **Revista da Universidade Federal de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 23, n. 1 e 2, p. 36-61, 2017.

SANABRIA, Emilia. **Plastic Bodies**: sex hormones and menstrual suppression in Brazil. Durham/London: Duke University Press, 2016.

SANABRIA, Emilia. Le médicament, un objet évanescent: Essai sur la fabrication et la consommation des substances pharmaceutiques. **Techniques & Culture**, n. 52-53, p. 168-189, 2009.

SILBERMANN, Marcos. **No limiar do humano - doping e performance esportiva em perspectiva antropológica**. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Antropologia Social, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 180 p. Porto Alegre, 2014.

SILVA, Jéssica Cristine Brandt da. Doença do silicone e internet: reconfigurando possibilidades nas trajetórias de mulheres com implantes de silicone. Dissertação (Mestrado em Antropologia Social) - Programa de Pós-Graduação em Antropologia Social, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2021.

SILVA, Fernanda Loureiro; RUSSO, Jane; NUCCI, Marina. Gravidez, parto e puerpério na pandemia: os múltiplos sentidos do risco. **Horizontes Antropológicos**, v. 27, p. 245-265, 2021.

STELET, Bruno Pereira. **Medicina narrativa e medicina baseada em evidências na formação médica: contos, contrapontos, conciliações**. 2020. 189 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.

TRAMONTANO, Lucas. Na Busca pela Testosterona: circulação de saberes entre homens usuários. **Ilha Revista de Antropologia**, v. 25, n. 2, p. 109-129, 2023.

VARGAS, Felipe. **Controvérsias em biotecnologias transgênicas no sul do Brasil: uma cartografia de associações e a produção de diferenças**. Dissertação (Mestrado em Sociologia). Porto Alegre: IFCH-UFRGS, 2013.

WATKINS, E. S. **On the pill: A social history of oral contraceptives, 1950-1970**. JHU Press, 1998.

WATKINS, Elizabeth Siegel. **The estrogen elixir: a history of hormone replacement therapy in America**. JHU Press, 2007.

FONTES

ABBOUD, C. J. The Development of Mifepristone for Use in Medication Abortions. 07 de ago. de 2017. **Embryo Project Encyclopedia**, ISSN 1940-5030. Disponível em <<https://embryo.asu.edu/pages/development-mifepristone-use-medication-abortions>>. Acesso em 06 de maio de 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Medicamentos sujeitos a controle especial**. s.d. Disponível em <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados#:~:text=As%20chamadas%20subst%C3%A2ncias%20controladas%20ou,existente%20para%20as%20subst%C3%A2ncias%20comuns.>>. Acesso em 01 de dez. de 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Registro 109740173 (Nometriós)**. 15 de janeiro de 2003. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510256030129/?nomeProduto=Nometri%C3%B3s>>. Acesso em 15 de junho de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Registro 111240204 (Gestrinona)**. 26 de novembro de 1996b. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000161059537/?nomeProduto=Gestrinona>>. Acesso em 15 de junho de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Registro 1130002230015 (Dimetrose)**. 01 de março de 1996a. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2500101607084/>>. Acesso em 15 de junho de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Registro 125660020 (Gestrinona)**. 17 de março de 1997. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000049669671/?nomeProduto=Gestrinona>>. Acesso em 15 de junho de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução/RDC no 734**. 11 de julho de 2022a. Disponível em <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-734-de-11-de-julho-de-2022-414784164>>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução/RE no 4.768**. 22 de dezembro de 2021. Disponível em <<https://www.crf-ba.org.br/wp-content/uploads/2022/01/23.12.2021-RESOLUCAO-RE-No-4.768-DE-22-DE-DEZEMBRO-DE-2021-DOU-Imprensa-Nacional.pdf>>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **VOTO No 100/2022/SEI/DIRE5/ANVISA**. 07 de julho de 2022b. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/votos/2022/copy7_of_rop-12.2022/itens-2-1-5-e-2-4-6-voto-100-2022-dire5.pdf>.

ALEIXO, J. A. G., *et al.* Gonadotrofina coriônica eqüina: purificação, caracterização e resposta ovariana em ovinos e suínos. **Reprodução Animal**, v. 25, n. 1, 1995.

ALENCAR, B. Portal G1. **'Chip da beleza': sociedade de endocrinologia 'rechaça' uso dos implantes hormonais**. 10 de nov. de 2021. Disponível em <<https://g1.globo.com/saude/noticia/2021/11/10/chip-da-beleza-sociedade-de-endocrinologia-rechaca-uso-dos-implantes-hormonais.ghtml>>. Acesso em 2 de nov. de 2023.

ALVAREZ, F. *et al.* Comparative clinical trial of the progestins R-2323 and levonorgestrel administered by subdermal implants. **Contraception**, v. 18, n. 2, p. 151-162, 1978.

AMERICAN FERTILITY SOCIETY (AFV). Classification of endometriosis. **Fertility and sterility**, v. 32, n. 6, p. 633-634, 1979.

ASHLEY, S. Doping by design. **Scientific American**, v. 290, n. 2, p. 22-22, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCALADA ESPORTIVA (ABEE). **Anti-doping**. s.d. Disponível em <[https://abee.com.br/anti-doping/#:~:text=Ag%C3%A2ncia%20Mundial%20Antidopagem%20\(WADA\),-A%20WADA%20nasceu&text=Elas%20C3%A9%20respons%C3%A1vel%20por%20compilar,antidopagem%2C%20educa%C3%A7%C3%A3o%20e%20pesquisa%20cient%C3%ADfica](https://abee.com.br/anti-doping/#:~:text=Ag%C3%A2ncia%20Mundial%20Antidopagem%20(WADA),-A%20WADA%20nasceu&text=Elas%20C3%A9%20respons%C3%A1vel%20por%20compilar,antidopagem%2C%20educa%C3%A7%C3%A3o%20e%20pesquisa%20cient%C3%ADfica)>. Acesso em 18 de out. de 2023.

AZADIAN-BOULANGER, G. *et al.* Action of a midcycle contraceptive (R 2323) on the human endometrium. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 125, n. 8, p. 1049-1056, 1976.

AZADIAN-BOULANGER, G.; SECCHI, J.; SAKIZ, E. Biological study of the antiprogesterone effect of R 2323. In: **Proceedings**, VII World Congress on Fertility and Sterility, Tokyo 1971. Excerpta Medica, Amsterdam. ICS 278, 129-133, 1973.

BAILEY, Denis M. (Ed.). **Annual Reports in Medicinal Chemistry, Volume 22**. Elsevier Science & Technology, 1987.

BERTIN, D.; PIERDET, A. **Process for the preparation of unsaturated 19-nor steroids**. Depositante: Roussel-Uclaf. US n. 3.478.067. Depósito: 15 de mar. de 1966. Concessão: 11 de nov. de 1969.

BHASIN, S. *et al.* The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *New England Journal of Medicine*, v. 335, n. 1, p. 1-7, 1996.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS) - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Qual a conduta para resultado de epitélio escamoso do citopatológico de colo uterino?** 22 mar. de 2022. s.p. Disponível em <<https://aps-repo.bvs.br/aps/qual-a-conduta-para-resultado-de-epitelio-escamoso-do-citopatologico-de-colo-uterino/>>. Acesso em 21 de out. de 2023.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS) - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hirsutismo**. Dezembro de 2020. s.p. Disponível em <<https://bvsmms.saude.gov.br/hirsutismo/#:~:text=Hirsutismo%20%C3%A9%20o%20aumento%20da,f%C3%A9rteis%20e%20ap%C3%B3s%20a%20menopausa.>>. Acesso em 13 de jun. de 2023.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS) - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Endometriose**. Abril de 2012. s.p. Disponível em <<https://bvsmms.saude.gov.br/endometriose/#:~:text=Endometriose%20%C3%A9%20uma%20modifica%C3%A7%C3%A3o%20no,multiplicar%2Dse%20e%20a%20sangrar..>>. Acesso em 11 de set. de 2023.

BILENKY, T. Folha de São Paulo. **Implante hormonal pode 'masculinizar' a paciente, afirma endocrinologista**. 27 de nov. de 2012b. Disponível em <<https://m.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2012/11/1191507-implante-hormonal-pode-masculinizar-a-paciente-afirma-endocrinologista.shtml#:~:text=%22N%C3%A3o%20existem%2C%20at%C3%A9%20o%20momento,de%20endocrinologia%20feminina%20e%20andrologia>>. Acesso em 20 de out. de 2023.

BILENKY, T. Folha de São Paulo. **Implantes hormonais são usados para fins estéticos; entidades médicas desaprovam**. 27 de nov. de 2012a. Disponível em <<https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2012/11/1191485-implantes-hormonais-sao-usados-para-fins-esteticos-entidades-medicas-desaprovam.shtml>>. Acesso em 20 de out. de 2023.

BRASIL. Lei Nº 11.343, de 23 de agosto de 2006. Disponível em <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/111343.htm>. Acesso em 2 de nov. de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria Nº 879, de 12 de julho de 2016**. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2016/pcdt_endometriose_2016.pdf>. Acesso em 13 de set. de 2023.

BROMHAM, D. R. *et. al.* Updating the clinical experience in endometriosis—the European perspective. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 102, p. 12-16, 1995.

BROSENS, I. A.; VERLEYEN, A.; CORNILLIE, F. The morphologic effect of short-term medical therapy of endometriosis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 157, n. 5, p. 1215-1221, 1987.

CÂMARA DOS DEPUTADOS. **Biografia do(a) Deputado Federal - Zacharias Calil**. s.d. Disponível em <<https://www.camara.leg.br/deputados/204412/biografia>>. Acesso em 30 de out. de 2023.

CÂMARA DOS DEPUTADOS. Comissão do Esporte. **Requerimento nº 48/2023**. Disponível em <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=2283315>. Acesso em 28 de out. de 2023.

CATLIN, D. H. *et. al.* Tetrahydrogestrinone: discovery, synthesis, and detection in urine. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 18, n. 12, p. 1245-1049, 2004.

CENTRO DE PESQUISA E ASSISTÊNCIA EM REPRODUÇÃO HUMANA (CEPARH). **História**. s.d. Disponível em <<https://ceparh.com.br/o-ceparh/>>. Acesso em 28 de out. de 2023.

COLLUCCI, C. Folha de São Paulo. **Mulher tem anticoncepcional sob medida**. 30 de set. de 2001. Disponível em <<https://www1.folha.uol.com.br/fsp/cotidian/ff3009200113.htm#:~:text=Folha%20de%20S>>. Acesso em 01 de out. de 2023.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Resolução nº 2.333/23. 11 de abril de 2023. Disponível em <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2023/2333>>. Acesso em 11 de abril de 2023.

COOKE, I. D; THOMAS, E. J. The medical treatment of mild endometriosis. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, n. 150, p. 27 -30, 1989.

COUTINHO, E. *et. al.* Contraceptive effectiveness of silastic: Implants containing the progestin R-2323. **Contraception**, v. 11, n. 6, p. 625-635, 1975.

COUTINHO, E. *et. al.* Endometriosis therapy with gestrinone by oral, vaginal or parenteral administration. In.: **Contributions to Gynecology and Obstetrics**. Endometriosis: International Symposium, outubro de 1986, Clemont-Ferrand (França). Karger Publishers, 1987. p. 227-235.

COUTINHO, E. M.; HUSSON, J. M.; AZADIAN-BOULANGER, G. Treatment of endometriosis with gestrinone—five years experience. In: **Medical management of endometriosis**. Raven Press, New York, 1984. p. 249-261.

COUTINHO, E. Treatment of endometriosis with gestrinone (R-2323), a synthetic antiestrogen, antiprogesterone. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 144, n. 8, p. 895-898, 1982.

COUTINHO, E.; AZADIAN-BOULANGER, G. Treatment of endometriosis by vaginal administration of gestrinone. **Fertility and sterility**, v. 49, n. 3, p. 418-422, 1988.

DAWOOD, M. Yusoff *et. al.* Clinical, endocrine, and metabolic effects of two doses of gestrinone in treatment of pelvic endometriosis. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 176, n. 2, p. 387-394, 1997.

DEATH, A. *et. al.* Tetrahydrogestrinone is a potent androgen and progestin. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 5, p. 2498-2500, 2004.

DELTOUR, G. *et. al.* Tolerance and contraceptive efficacy of gestrinone in 800 patients in the United States from 1975 to 1978. In: **Medical management of endometriosis**. Raven Press, New York, 1984. p. 223-231.

DERDAK, T. *et. al.* **International directory of company histories**. Chicago: St. James Press, 1988.

DIAZ, S. *et. al.* Clinical trial with subdermal implants of the progestin R-2323. **Contraception**, v. 16, n. 2, p. 155-165, 1977.

DMOWSKI, W. P. *et. al.* Danazol—a synthetic steroid derivative with interesting physiologic properties. **Fertility and sterility**, v. 22, n. 1, p. 9-18, 1971.

DRUGS.COM. **Birth control failure rates - the Pearl Index explained**. s.d. Disponível em <<https://www.drugs.com/medical-answers/birth-control-failure-rates-pearl-index-explained-3554953/>>. Acesso em 10 de junho de 2023.

DRUGS.COM. **Leuprolide (Monograph)**. 2 de jan. de 2023. Disponível em <<https://www.drugs.com/monograph/leuprolide.html>>. Acesso em 14 de out. de 2023.

ELMECO. **A Elmeco**. s.d. Disponível em <<https://elmeco.com.br/a-elmeco/>> Acesso em 28 de out. de 2023.

ELMECO. **Elmeco repudia notas de associações contra implantes hormonais**. 2021. Acesso em 30 de nov. de 2021.

ENDOMETRIOSIS FOUNDATION OF AMERICA (EndoFound). **Jacques Donnez, MD, PHD**. s.d. Disponível em <<https://www.endofound.org/-/jacques-donnez>>. Acesso em 14 de out. de 2023.

EXELGYN. **About us**. s.d. Disponível em <<https://www.exelgyn.com/about-us/>>. Acesso de 15 de maio de 2023.

FEDELE, L. *et. al.* Gestrinone versus danazol in the treatment of endometriosis. **Fertility and sterility**, v. 51, n. 5, p. 781-785, 1989.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Comissão Nacional Especializada de Climatério da Febrasgo se posiciona sobre implante de gestrinona**. 8 de nov. de 2018a. Disponível em <<https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/690-comissao-nacional-especializada-de-climaterio-da-febrasgo-se-posiciona-sobre-implante-de-gestrinona?highlight=WyJpbXBsYW50ZSIsImhvcmIvbmFsIiwiaW1wbGFudGUgaG9ybW9uYWwiXQ==>>>.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Endometriose: Protocolos FEBRASGO - Ginecologia - nº 32 - 2018.** 2018b. Disponível em <<http://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2019/09/Protocolo-Endometriose.pdf>>. Acesso em 06 de abril de 2023.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Posicionamento sobre Gestrinona da Comissão Nacional Especializada em Endometriose da Febrasgo e Sociedade Brasileira de Endometriose e Cirurgia Minimamente Invasiva.** 30 de nov. de 2021b. Disponível em <[FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA \(FEBRASGO\). **Position Statement nº 10: Preservação de fertilidade em mulheres com endometriose.** Outubro de 2021c. Disponível em <<https://www.febrasgo.org.br/images/pec/anticoncepcao/FPS---N10---Outubro-2021---portugues-2.pdf>>. Acesso em 03 de out. de 2023.](https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1362-posicionamento-sobre-gestrinona-da-comissao-nacional-especializada-em-endometriose-da-febrasgo-sociedade-brasileira-de-endometriose-e-cirurgia-minimamente-invasiva#:~:text=N%C3%A3o%20se%20sustenta%20a%20coloca%C3%A7%C3%A3o,aos%20da%20gestrinona%20via%20oral.>>.</p></div><div data-bbox=)

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Posição das Comissões Nacionais Especializadas de Anticoncepção e Climatério da Febrasgo sobre implantes hormonais.** 8 de set. de 2021a. Disponível em <[FLORES, C.; FLORES, L.; COMIM, F. V. Hirsutismo: avaliação e princípios do tratamento. **Revista da AMRIGS**, v. 57, n. 3, p. 232-9, 2013.](https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1312-posicao-das-comissoes-nacionais-especializadas-de-anticoncepcao-e-climaterio-da-febrasgo-sobre-implantes-hormonais#:~:text=Portanto%2C%20as%20Comiss%C3%B5es%20Nacionais%20Especializadas,de%20seguran%C3%A7a%2C%20especialmente%20de%20longo>>.</p></div><div data-bbox=)

FOLHA DE SÃO PAULO. **Contraceptivos de última geração disponíveis no Brasil.** 12 de set. de 2002. Disponível em <<https://www1.folha.uol.com.br/fsp/equilibrio/eq1209200211.htm>>. Acesso em 20 de out. de 2023.

FOLHA DE SÃO PAULO. **Pílula abortiva para de ser fabricada.** 9 de abril de 1997. Disponível em <<https://www1.folha.uol.com.br/fsp/ciencia/fe090401.htm>>. Acesso em 15 de maio de 2023.

FOUNDATION FIMINCO. **History of the site.** s. d. Disponível em <<https://www.fondationfiminco.com/en/historyofthesite/>>. Acesso em 06 de maio de 2023.

G1. **Mifepristona: o que estudos mostram sobre segurança de pílula abortiva no centro de polêmica nos EUA.** 10 de abril de 2023. Disponível <<https://g1.globo.com/saude/noticia/2023/04/10/mifepristona-o-que-estudos-mostrar-sobre-seguranca-de-pilula-abortiva-no-centro-de-polemica-nos-eua.ghtml>>. Acesso em 06 de maio de 2023.

GALLAGHER, P. *et. al.* Antiglucocorticoid treatments for mood disorders. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2008.

GENG, V. **Thalidomide: the American experience**. The New York Times, 29 de abril de 1973. Disponível em <<https://www.nytimes.com/1973/04/29/archives/thalidomide-the-american-experience.html>>. Acesso em 07 de jun. de 2023.

GESTRINONA.COM. **Nossa causa**. s.d. Disponível em <<https://gestrinona.com>>. Acesso em 01 de nov. de 2023.

GESTRINONA.COM. **SBEM – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia desinforma médicos e pacientes**. 23. de dez. de 2021. Disponível em <<https://gestrinona.com/sbem-sociedade-brasileira-de-endocrinologia-e-metabologia-desinforma-medicos-e-pacientes/>>. Acesso em 01 de nov. de 2023.

GESTRINONE ITALIAN STUDY GROUP *et. al.* Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study. **Fertility and Sterility**, v. 66, n. 6, p. 911-919, 1996.

GREENBLATT, R. B. *et. al.* Clinical studies with an antigonadotropin-danazol. **Fertility and Sterility**, v. 22, n. 2, p. 102-112, 1971.

GRÜNENTHAL. **Where we come from**. s.d. Disponível em <<https://www.gruenthal.com/en/company/history>>. Acesso em 07 de jun. de 2023.

HALBE, H. W. *et. al.* Updating the clinical experience in endometriosis—the Brazilian perspective. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 102, p. 17-21, 1995.

HOFFMAN, B.; *et. al.* **Williams gynecology**. Mc Graw Hill, 2020.

HORNSTEIN, M. D.; GLEASON, R. E.; BARBIERI, R. L. A randomized double-blind prospective trial of two doses of gestrinone in the treatment of endometriosis. **Fertility and sterility**, v. 53, n. 2, p. 237-241, 1990.

IN VIVO. **Hoechst-Roussel’s Endometriosis Agent Gestrinone**. 11 de maio de 1987. Disponível em <<https://invivo.pharmaintelligence.informa.com/PS011871/HOECHSTROUSSELS-ENDOMETRIOSIS-AGENT-GESTRINONE>>. Acesso em 10 de agosto de 2022.

JOHANSSON, E. D. B. *et. al.* The effect of progestin R 2323 released from vaginal rings in ovarian function. **Contraception**, v. 12, n. 3, p. 299-307, 1975.

KONDRO, W. Athletes “designer steroid” leads to widening scandal. **The Lancet**, v. 362, n. 9394, p. 1466, 2003.

L’UNIVERSITÉ DE LIÈGE. **Michelle Nisolle**. s.d. Disponível em <https://www.uliege.be/cms/c_9054334/fr/repertoire?uid=U213297>. Acesso em 14 de out. de 2023.

LABRIE, F. **GnRH agonists and the rapidly increasing use of combined androgen blockade in prostate cancer**. Ago. 2014. Disponível em <<https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/21/4/R301.xml>>. Acesso em 15 de out. de 2023.

LAURITZEN, C.; STUDD, J. WW (Ed.). **Current management of the menopause**. CRC Press, 2005.

LEPESCHEUX, L. *et. al.* Effects of 17 β -estradiol and trimegestone alone, and in combination, on the bone and uterus of ovariectomized rats. **Gynecological endocrinology**, v. 15, n. 4, p. 312-320, 2001.

LLEWELLYN, W. **Anabolics**. Molecular Nutrition LLC, 2011.

MAIS GOIÁS. **Feitos de Zacharias Calil ganham o mundo**. 02 de out. de 2018. Disponível em <<https://www.maisgoias.com.br/brasil/feitos-de-zacharias-calil-ganham-o-mundo/>>. Acesso em 30 de out. de 2023.

MALVEY, T. C.; ARMSEY, T. D. Tetrahydrogestrinone: the discovery of a designer steroid. **Current sports medicine reports**, v. 4, p. 227-230, 2005.

MARCHINI, M. *et. al.* Endometrial patterns during therapy with danazol or gestrinone for endometriosis: structural and ultrastructural study. **Human pathology**, v. 23, n. 1, p. 51-56, 1992.

MARCONDES, F. K.; BIANCHI, F. J.; TANNO, A. P. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. **Brazilian journal of biology**, v. 62, p. 609-614, 2002.

MELDRUM, D. R. *et. al.* "Medical oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist—a possible new approach to the treatment of endometriosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 54, n. 5, p. 1081-1083, 1982.

MELIS, G. B. *et. al.* Efficacy and endocrine effects of medical treatment of endometriosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 622, n. 1, p. 275-282, 1991.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Disponível em <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html>. Acesso em 2 de nov. de 2023.

MM. **Médico**. Disponível em <<https://drmm.com.br/medico.html>>. Acesso em 01 de dez. de 2023.

MORA, G.; FAUNDES, A.; JOHANSSON, E. Lack of clinical contraceptive efficacy of large doses of R 2323 given before implantation or after a missed period. **Contraception**, v. 12, n. 2, p. 211-220, 1975.

MORA, G.; FAUNDES, A.; PASTORE, U. Clinical evaluation of an oral progestin contraceptive, R-2323, 5mg, administered at weekly intervals. **Contraception**, v. 10, n. 2, p. 145-157, 1974.

NIESCHLAG, E.; BEHRE, H. M.; NIESCHLAG, S. **Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction**. Springer Science & Business Media, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Endometriosis**. 24 de março de 2023. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis/?gclid=CjwKCAjwu4WoBhBkEiwAojNdXpQio9NerPKxrg-2tq7TbchOzXDOUTXKM1yMKCF44ae7pb7c4UtMFxoCn04QAvD_BwE>. Acesso em 13 de set. de 2023.

PEARL, R. Factors in human fertility and their statistical evaluation. **The Lancet**, v. 222, n. 5741, p. 607-611, 1933.

PEREIRA, H. G.; PADILHA, M. C.; AQUINO NETO, F. R. Tetrahydrogestrinone analysis and designer steroids revisited. **Bioanalysis**, v. 1, n. 8, p. 1475-1489, 2009.

PIAUI. **Thais Bilenky**. s.d. Disponível em <<https://piaui.folha.uol.com.br/colaborador/thais-bilenky/>>. Acesso em 30 de out. de 2023.

PINCUS, G. **The control of fertility**. New York/London: Academic Press, 1965.

PODGAEC, S. *et. al.* FEBRASGO: Comissão Nacional Especializada em Endometriose. **Protocolo FEBRASGO - Ginecologia**, n. 32. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2018.

POPULATION COUNCIL. **International Committee for Contraception Research (ICCR)**. s.d. Disponível em <<https://popcouncil.org/project/the-international-committee-for-contraception-research/>>. Acesso em 01 de maio de 2023.

QUAAS, A. M.; WEEDIN, E. A.; HANSEN, K. R. On-label and off-label drug use in the treatment of endometriosis. **Fertility and sterility**, v. 103, n. 3, p. 612-625, 2015.

SCHEARER, S. B. *et. al.* Hormonal contraception for men. **International Journal of Andrology**, v. 1, p. 680-712, 1978.

RESEARCHGATE. **Jean-Pierre Raynaud**. s.d. Disponível em <<https://www.researchgate.net/profile/Jean-Pierre-Raynaud>>. Acesso em 15 de maio de 2023.

ROSA E SILVA. *et. al.* Endometriose: Aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento. **Femina**, n. 49, v. 3, p. 134-141, 2021.

SAKIZ, E. *et. al.* A new approach to estrogen-free contraception based on progesterone receptor blockage by mid-cycle administration of ethyl norgestrienone (R 2323). **Contraception**, v. 10, n. 5, p. 467-474, 1974.

SAKIZ, E. *et. al.* Contraceptive efficacy of once-weekly oral administration of 2.5 mg R 2323. **Contraception**, v. 14, n. 3, p. 275-284, 1976.

SAKIZ, E., AZADIAN-BOULANGER, G., RAYNAUD, J.P. Antiestrogens, antiprogestones. In: **Proceedings**, IV International Congress of Endocrinology, Washington 1972. Excerpta Medica: Amsterdam, 1974.

SAKIZ, E.; AZADIAN-BOULANGER, G. R 2323 - an original contraceptive compound. **Proceedings**, III International Congress on Hormonal Steroids, Hamburg 1970. Excerpta Medica, Amsterdam. ICS 219, 865-871, 1971.

SCHÄNZER, W. Metabolism of anabolic androgenic steroids. **Clinical chemistry**, v. 42, n. 7, p. 1001-1020, 1996.

SITRUK-WARE, R.; DONALDSON, P. New vision for contraceptive research and development. **Contraception**, v. 87, n. 3, p. 257, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM). **Uso e abuso de implantes de gestrinona no Brasil**. 11 de nov. de 2021. Disponível em <<https://www.endocrino.org.br/fullbanner/uso-e-abuso-de-implantes-de-gestrinona-no-brasil>>. Acesso em 11 de ago. de 2022.

SPRITZER, P. M. Diagnóstico etiológico do hirsutismo e implicações para o tratamento. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, p. 41-47, 2009.

SWISS PHARMACEUTICAL SOCIETY. **Index Nominum 2000**: International Drug Directory. Stuttgart: Medpharm Scientific Publi., 2000.

THOMAS, E. J.; COOKE, I. D. Impact of gestrinone on the course of asymptomatic endometriosis. **British Medical Journal (Clinical research ed.)**, v. 294, n. 6567, p. 272-274, 1987.

TREDWAY, D. R.; MISHELL JR, D. R. Effect of a once weekly oral contraceptive upon gonadotrophin and gonadal steroid levels. **Contraception**, v. 10, n. 2, p. 159-169, 1974.

U.S. Anti-Doping Agency (USADA). **Independence & History**. s.d. Disponível em <<https://www.usada.org/independence-history/>>. Acesso em 18 de out. de 2023.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Updates. In.: **FDA Consumer - The magazine of the U.S. Food and Drug Administration**, v. 38, n. 1, p. 4, 2004.

UNITED KINGDOM (GOV.UK). Company information service. Edouard Sakiz. s.d. Disponível em <https://find-and-update.company-information.service.gov.uk/officers/13bs-ubCIwk-qTL2vWZH3_ZM9s/appointments>. Acesso em 15 de maio de 2023.

VENTURINI, P. L. *et. al.* Endocrine, metabolic, and clinical effects of gestrinone in women with endometriosis. **Fertility and sterility**, v. 52, n. 4, p. 589-595, 1989.

VICTOR, A.; JOHANSSON, E. The effect of weekly administration of an oral progestogen-R 2323-on the ovarian function. **Contraception**, v. 12, n. 1, p. 89-94, 1975.

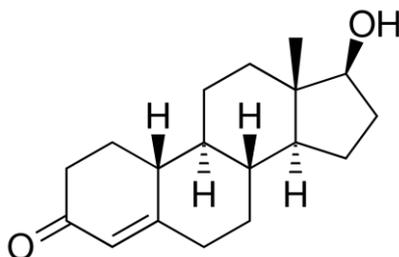
VIINIKKA, L. *et. al.* The plasma concentration of a synthetic progestin, R 2323, released from polysilastic vaginal rings. **Contraception**, v. 12, n. 3, p. 309-316, 1975.

WHITE, A. Gregory Goodwin Pincus (1903-1967). **Endocrinology**, v. 82, n. 4, p. 651-654, 1968.

WORTHINGTON, M. *et. al.* A randomized comparative study of the metabolic effects of two regimens of gestrinone in the treatment of endometriosis. **Fertility and sterility**, v. 59, n. 3, p. 522-526, 1993.

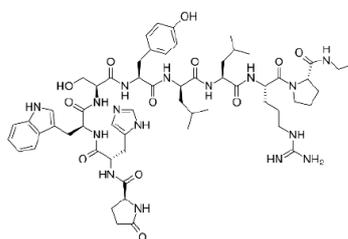
GLOSSÁRIO

19 NOR-TESTOSTERONA



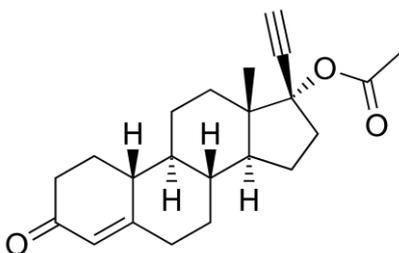
Também conhecida como nandrolona, é uma substância com propriedades anabolizantes. Seu uso em humanos é realizado através dos ésteres fempropionato de nandrolona e decanoato de nandrolona (Durabolin® e Deca-Durabolin®, respectivamente), administrados em injeções intramusculares (Elks, 2014, p. 660).

ACETATO DE LEUPRORRELINA



Também conhecida como leuprorrelina, foi patenteada em 1973 e aprovada para uso médico pela FDA em 1985. É utilizada no tratamento de câncer de próstata e mama, endometriose, miomas uterinos e puberdade precoce. É uma das substâncias utilizadas na castração química em humanos (Drugs.com, 2023).

ACETATO DE NORETINDRONA



É uma progestina de primeira geração, patenteada em 1957 e introduzida no mercado em 1964 (Marks, 2001). É utilizada como contraceptivo e na terapia de reposição hormonal da menopausa.

ADERÊNCIAS

No contexto da endometriose, corresponde ao tecido mais espesso e fibroso, gerado através da cicatrização das lesões, que conecta regiões ou estruturas que não são comumente ligadas (Manzotti, Santos & Bernuci, 2015). Quando ocorrem entre o peritônio e as tubas, por exemplo, são chamadas de aderências peritubárias; entre o peritônio e os ovários, periovarianas (Maia, 2009).

AMENORRÉIA

Ausência de menstruação.

ANDROGÊNICAS

Substâncias que induzem o crescimento das gônadas masculinas e estimulam o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários masculinos. O corpo humano produz quatro tipo de androgênios circulantes: a testosterona, diidrotestosterona (DHT), androstenediona, deidroepiandrosterona (DHEA) e seu derivado sulfatado (DHEAS). Estas substâncias agem produzindo dois tipos de efeitos (indissociáveis): os androgênicos e os anabólicos (Cunha *et. al.*, 2004, p. 166).

ANEL VAGINAL

Aprovado pela FDA em 2002, é um método contraceptivo hormonal. Consiste em um anel de silicone flexível, que deve ser inserido na vagina para que ocorra a dispersão combinada de hormônios (2,7 mg de etinilestradiol e 11,7 mg de etonogestrel, no caso do Nuvaring®), que atuam inibindo a ovulação (Finotti, 2015).

ANOVULAÇÃO

Ausência de ovulação.

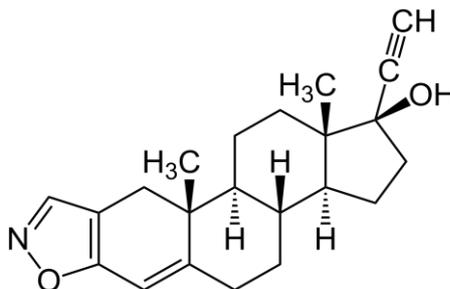
ANTI-ESTROGÊNICAS

São substâncias antagonistas do estrogênio, que agem bloqueando os receptores das células ou inibindo a sua produção.

CORPO LÚTEO

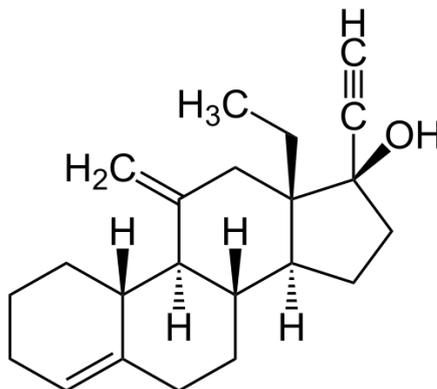
Glândula temporária que se forma nos ovários logo após a liberação do óvulo, oriunda do folículo rompido (McLaughlin, 2022). É a estrutura responsável por produzir a progesterona durante a fase lútea.

DANAZOL



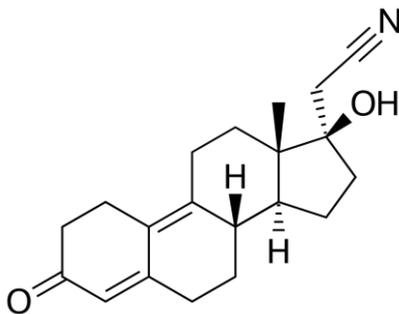
Aprovado pela FDA para tratamento de endometriose em 1976, o danazol é uma substância derivada da etiniltestosterona (Halbe *et. al.*, 1995). Durante a década de 1980 foi o padrão-ouro de tratamento medicamentoso para endometriose, progressivamente descontinuado por conta de seus efeitos anabolizantes (Nieschlag, Behre & Nieschlag, 2010).

DESOGESTREL



Contraceptivo oral de terceira geração sintetizado na década de 1990 (Stone, 1995). É comercializado individualmente (mini pílula) ou de maneira combinada (com etinilestradiol).

DIENOGESTE



Sintetizado em 1979, foi introduzido no mercado internacional em 1995. É utilizado oralmente como contraceptivo e no tratamento de endometriose (Kuhl, 2005). Em 2015 foi introduzido como genérico no Brasil (G1, 2015).

DISMENORRÉIA

Cólicas e dores pélvicas advindas do período menstrual.

DISPAREUNIA

Dor que ocorre pouco antes, durante ou após relações sexuais.

DOENÇAS ESTROGÊNIO-DEPENDENTES

Condições que dependem de altas concentrações de estrogênio para se desenvolver, como miomas e cistos nos seios, alterações menstruais, endometriose e miomas uterinos. São mais comuns em mulheres de idade fértil.

DROGA

Substâncias que podem apresentar danos à saúde, sobretudo aquelas de uso restrito ou controlado. No Brasil, são as substâncias que compõem o Anexo I da Portaria nº 344/1998.

DOPING

De acordo com a WADA (2021, p. 19), o doping consiste na ocorrência de uma ou mais violações das regras anti-doping. No Código Mundial Anti-dopagem são listadas as violações no esporte, que vão desde o uso ou tentativa de uso de substâncias proibidas até atos que visem desencorajar ou retaliar denúncias de doping. O uso de substâncias proibidas visa, via de regra, aumentar o desempenho dos/as atletas.

EFEITOS COLATERAIS

Aqueles que acontecem como uma reação do organismo a determinada substância, em paralelo aos efeitos desejados ou esperados de determinado medicamento.

EFEITOS ADVERSOS

As respostas *indesejadas* ou *prejudiciais* produzidas pelo corpo após a ingestão de um medicamento.

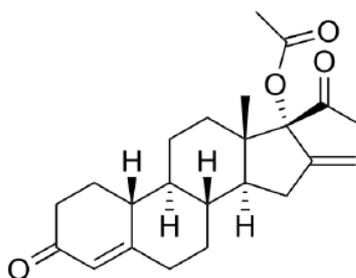
EFICÁCIA

Segundo a ANVISA (2010), corresponde à “capacidade de um medicamento de produzir os efeitos benéficos pretendidos em um indivíduo de uma determinada população, em condições ideais de uso” (p. 150).

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL

Cascata hormonal responsável pela produção e secreção de diversas substâncias e hormônios de ação sistêmica. Nas mulheres cisgênero, possui diversas funções, como garantir a ovulação e a implantação do embrião no útero. Além disso, é o responsável por, a partir da puberdade, desenvolver e manter os ditos caracteres sexuais secundários.

ELCOMETRINA



Desenvolvido pelo *Population Council*, é utilizado como contraceptivo e no tratamento de endometriose. Não é eficaz em via oral e passou a ser comercializado em anéis vaginais ou em implantes hormonais (Croxatto, 2000).

ENDÓGENA

Substâncias ou processos produzidos pelo corpo humano.

ENDOMÉTRIO

Produzido durante o ciclo menstrual, é um tecido vascularizado que reveste as paredes internas do útero. Na ausência de uma gestação, descama, originando o sangue que é expelido durante a menstruação.

ENDOMETRIOMAS OVARIANOS

Cistos que se desenvolvem a partir de tecido endometrial alojado nos ovários.

ENDOMETRIOSE

Doença ginecológica caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, ou seja, ocorre quando as células do endométrio se multiplicam em outros tecidos, como os ovários e cavidade abdominal. Os sintomas incluem fortes cólicas menstruais, dor durante as relações sexuais, dor e sangramento para urinar e evacuar, fadiga, diarreia e infertilidade (BVS, 2012).

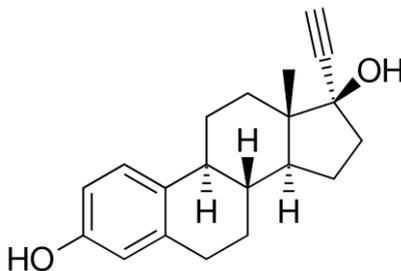
ESTADIAMENTO

Processo pelo qual se avalia a disseminação, em termos de localização e extensão, de lesões ou tumores.

ESTROGÊNIO

Hormônio esteróide associado aos órgãos reprodutivos femininos, responsável pelo desenvolvimento e manutenção das características sexuais femininas (Delgado & Lopez-Ojeda, s.d.)

ETINILESTRADIOL



Derivado do principal estrogênio endógeno produzido pelo corpo humano, foi introduzida no mercado em 1943 (Marks, 2001). Ao longo da década de 1960, passou a ser

adicionado às pílulas contraceptivas combinadas, o que segue sendo a sua maior aplicação (Gruhn & Kazer, 2013).

FARMACOCINÉTICA

Área da farmacologia dedicada a compreender o processo de absorção, biodisponibilidade, distribuição, biotransformação e excreção de fármacos e outras substâncias (Le, 2022) em determinado organismo ao longo do tempo.

GÔNADAS

São os órgãos onde se produzem as células sexuais, também conhecidas como gametas. Nas mulheres, as gônadas se localizam nos ovários, e nos homens, nos testículos. Elas também atuam como glândulas endócrinas, tendo em vista que são responsáveis pela produção dos hormônios esteróides sexuais.

GONADOTROFINAS

Hormônios secretados pela hipófise (ou glândula pituitária), responsáveis por regular diversas funções do sistema endocrinológico, como o crescimento, o desenvolvimento sexual e a função reprodutiva (Parhar, 2002).

HIPOESTROGENISMO

Baixa na concentração dos estrogênios, que pode ocorrer de forma natural após a menopausa ou por conta de alterações no funcionamento hormonal das mulheres em idade fértil (Brasil, 2008).

HIPÓFISE

Glândula endócrina localizada no cérebro na base do cérebro humano, responsável por secretar diversos hormônios que controlam o funcionamento de outras glândulas. As substâncias produzidas pela hipófise auxiliam na regulação de diversas funções, desde a pressão arterial até o metabolismo (Leng, 2018).

HIPOGONADISMO

Mal funcionamento das gônadas, afetando o funcionamento dos ovários e testículos.

HIPOTÁLAMO

Região do cérebro que liga o sistema nervoso ao sistema endócrino. É o responsável por sintetizar e secretar os hormônios liberadores, que por sua vez estimulam ou inibem a secreção de hormônios pela glândula pituitária.

HIRSUTISMO

De acordo com a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde (2020), hirsutismo é “o aumento da quantidade de pelos no corpo da mulher em locais comuns ao homem” (s. p.). O principal sintoma da condição é “o surgimento de pelos em regiões não comuns às mulheres como queixo, buço, parte de baixo do abdômen, ao redor dos mamilos, entre as mamas, nádegas e na parte interna das coxas”. Suas causas seriam diversas, desde fatores genéticos até o uso de medicamentos e alterações menstruais.

HORMÔNIOS

Substâncias químicas secretadas na corrente sanguínea em pequenas quantidades que, quando transportadas até os tecidos-alvos, produzem respostas fisiológicas (Cunha *et. al.*, 2004, p. 166)

HORMÔNIO ESTEROIDE

São secretados por tecidos específicos através da síntese desencadeada por outros hormônios. Podem ser classificados em dois tipos, os sexuais e os adrenais (Litwack & Schmidt, 2003, p. 849-855).

HORMÔNIO FOLÍCULO ESTIMULANTE

É uma gonadotrofina produzida pela hipófise. Junto do hormônio luteinizante, atua sob o sistema reprodutivo. É o responsável pela maturação das chamadas células germinativas, que dão origem aos gametas.

HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINAS

Pulsos responsáveis por estimular a produção das gonadotrofinas (hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante) pela hipófise.

HORMÔNIO LUTEINIZANTE

É uma gonadotrofina produzida pela hipófise. Junto do hormônio folículo estimulante, atua sob o sistema reprodutivo. É o responsável por desencadear a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo.

HORMÔNIO SEXUAL

São hormônios esteróides produzidos pelas gônadas e por outras glândulas endócrinas, responsáveis majoritariamente pela produção e manutenção de características sexuais primárias e secundárias.

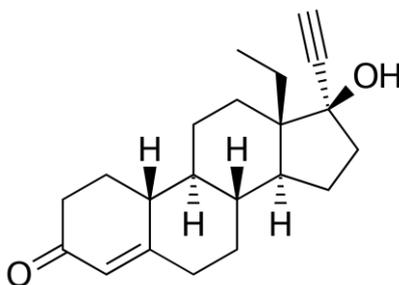
IMPLANTES HORMONAIS

Pequeno tubo de silicone inserido sob a pele que libera na corrente sanguínea determinadas substâncias esteróides (Finotti, 2015). Existem implantes hormonais contraceptivos, como o Implanon®, Norplant® e Jadelle®, produzidos em escala industrial, e implantes hormonais manipulados, preenchidos com uma ampla gama de hormônios.

LAPAROSCOPIA

Inserção de câmeras e instrumentos cirúrgicos no abdômen do/a paciente, através de pequenas incisões, que possibilitam a visualização dos órgãos sem a necessidade de uma cirurgia mais invasiva.

LEVONORGESTREL

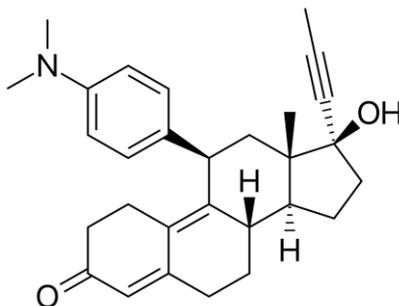


Testado a partir da década de 1960, segue no mercado. Utilizado como contraceptivo regular via oral, em associação com o etinilestradiol. Também é comercializado em outras formas farmacêuticas: a) como dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel, vendido comercialmente como Mirena®; e b) pílulas de contracepção de emergência.

MEDICAMENTO

Segundo a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, são produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

MIFEPRISTONA



Sintetizada em 1980 (Abboud, 2017, s.p.), é uma substância antagonista de progesterona utilizada como substância abortiva.

MIOMA UTERINO

Tumores formados por tecido muscular que acometem as mulheres durante a fase reprodutiva. Possuem causa desconhecida, mas seu crescimento depende de fatores hormonais, sobretudo da concentração de estrogênio (Brasil, 2005, s. p.).

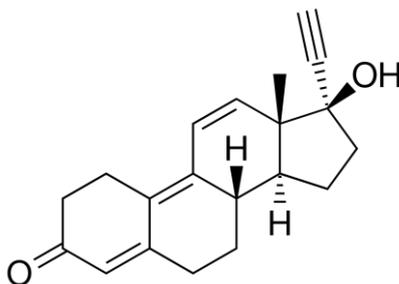
NIDAÇÃO

Implantação do embrião fecundado no útero.

NORGESTREL

Substância derivada da testosterona, foi introduzida no mercado pela primeira vez na Alemanha em 1966 (Ortiz-Gómez & Santesmases, 2016) e aprovada para uso contraceptivo nos Estados Unidos em 1973 (FDA, 2023). Por conta de sua estrutura e atividade óptica, o norgestrel possui dois isômeros: o levonorgestrel (ativo) e o dextronorgestrel (inativo). Sua composição é dada através da mistura destes dois isômeros.

NORGESTRIENONA



Substância descontinuada, foi patenteada pelo *Roussel-Uclaf* e comercializada como contraceptivo somente na França (Schweizerischer Apotheker-Verein, 2000, p. 751). Possui afinidade estrutural com moléculas que possuem uma importante atividade androgênica, como a própria gestrinona e a trembolona (Elks, 2014, 887).

OFF-LABEL

Prescrição ou utilização de medicamentos e/ou procedimentos para fins não indicados nas informações do produto. Segundo a ANVISA (2010, p. 155), pode incluir “diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração”. Somente as indicações que constam na bula são reconhecidas e regulamentadas e qualquer uso fora dessas condições é considerado *off-label*, sem segurança e eficácia estabelecidas.

OLIGOMENORRÉIA

Menstruações espaçadas. Comumente confundida com amenorréia.

POLIMENORRÉIA

Menstruação anormalmente frequente.

POSOLOGIA

Forma de utilização dos medicamentos, ou seja, frequência e a quantidade que deve ser utilizada.

PRESCRITORES

Profissionais autorizados a prescrever medicamentos.

PRINCÍPIO ATIVO

Segundo o Ministério da Saúde, é uma substância ou grupo de substâncias, quimicamente caracteriza(s), que possuem ação farmacológica conhecida e “responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico” (Brasil, 2004, p. 82)

PROGESTERONA

Hormônio esteróide produzido pelo córtex adrenal, pelas gônadas e pelo corpo lúteo ovariano durante as primeiras dez semanas de gravidez, seguida pela placenta na fase posterior da gravidez. É um derivado do colesterol e tem inúmeras funções no corpo humano, especialmente no sistema reprodutivo (Cable & Grider, s.d., s.p.)

PROGESTINAS SINTÉTICAS

As progestinas, também conhecidas como progestagênios, são moléculas sintéticas que visam mimetizar a ação da progesterona.

SEGURANÇA

Ao longo do processo de desenvolvimento de um medicamento, almeja-se estabelecer os critérios de segurança no seu uso, como dose e posologia adequada, interação com outros medicamentos e substâncias, frequência e intensidade dos efeitos colaterais, etc. Como sempre há riscos no uso de medicamentos, parte-se do pressuposto de que é necessário estabelecer uma margem de segurança entre a dose eficaz habitual e a dose que produz efeitos colaterais graves ou de risco à vida (Lynch, 2022).

TERAPIAS DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH)

Processo de tratamento dos sintomas associados a diversas condições através da administração de hormônios. Nos homens cisgênero, o hipogonadismo, por exemplo, é tratado através do uso testosterona (Jubiz & Cruz, 2007). Sintomas associados à menopausa feminina, como “manifestações vasomotoras e urogenitais” (Wannmacher & Lubianca, 2004), que se originam com a queda dos níveis de estrogênio e progesterona, também podem ser tratados através das TRH.

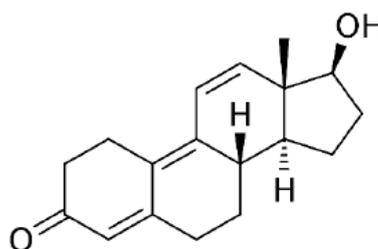
TESTOSTERONA

Hormônio sexual associado ao desenvolvimento de tecidos reprodutivos masculinos, como testículos e próstata, bem como a promoção de características sexuais secundárias, como o aumento da massa muscular, aumento e maturação dos ossos e o crescimento dos pelos.

TRANSAMINASE

Enzimas que atuam na catalização de diversas reações bioquímicas, em especial no fígado. Elas normalmente estão retidas dentro das células (ou seja, são enzimas intracelulares) e sua concentração na corrente sanguínea é baixa.

TREMBOLONA



É um anabolizante de uso veterinário, utilizado majoritariamente na engorda do gado de corte. Foi comercializada para uso humano até meados de 1997, quando foi retirada do mercado por conta dos seus efeitos colaterais nocivos (Schänzer, 1996).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Maneira pela qual uma substância é introduzida no corpo para que possa gerar efeitos biológicos (Lee, 2022). Existem diversas vias de administração como: a ingestão oral; através de injeções (intravenosa e intramuscular, por exemplo); inserção vaginal ou anal; inalados pelo nariz (via nasal); aplicados na pele (via cutânea) e sob a pele (subcutânea).

REFERÊNCIAS

ABBOUD, C. J. The Development of Mifepristone for Use in Medication Abortions. 07 de ago. de 2017. **Embryo Project Encyclopedia**, ISSN 1940-5030. Disponível em <<https://embryo.asu.edu/pages/development-mifepristone-use-medication-abortions>>. Acesso em 06 de maio de 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Gerência de Farmacovigilância. Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Vigilância Sanitária. **Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS) - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Menopausa e climatério**. Setembro de 2020 s.p. Disponível em <<https://bvsmms.saude.gov.br/menopausa-e-climaterio/>>. Acesso em 29 de set. de 2023.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS) - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Endometriose**. Abril de 2012. s.p. Disponível em <<https://bvsmms.saude.gov.br/endometriose/#:~:text=Endometriose%20%C3%A9%20uma%20modifica%C3%A7%C3%A3o%20no,multiplicar%2Dse%20e%20a%20sangrar..>>. Acesso em 11 de set. de 2023.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS) - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Miomas uterinos**. Julho de 2005. Disponível em <<https://bvsmms.saude.gov.br/miomas-uterinos/#:~:text=Miomas%20s%C3%A3o%20tumores%20uterinos%20benignos,de%20tamanho%20ap%C3%B3s%20a%20menopausa>>. Acesso em 22 de fev. de 2023.

BRASIL. Lei Nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Disponível em <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/15991.htm>. Acesso em 9 de jan. de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Glossário do Ministério da Saúde**: projeto de terminologia em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

CABLE, Jessie; GRIDER, Michael H. **Physiology, Progesterone**. In.: NACIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NIH). s.d. s.p. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558960/>>. Acesso em 21 de fev. de 2023.

CUNHA, T. S. *et. al.* Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 2, p. 165 - 179, 2004.

CROXATTO, H. B. Progestin implants. **Steroids**, v. 65, n. 10-11, p. 681-685, 2000.

DELGADO, B. J.; LOPEZ-OJEDA, W. **Estrogen**. In.: NACIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NIH). s.d. s.p. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538260/>>. Acesso em 21 de fev. de 2023.

DRUGS.COM. **Leuprolide (Monograph)**. 2 de jan. de 2023. Disponível em <<https://www.drugs.com/monograph/leuprolide.html>>. Acesso em 14 de out. de 2023.

DUARTE, M. F. S. Maturação física: uma revisão da literatura, com especial atenção à criança brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, n. 9, v. 1, p. 71 - 84, 1993.

ELKS, J. (Ed.). **The dictionary of drugs: chemical data: chemical data, structures and bibliographies**. Springer, 2014.

FDA. **FDA Approves First Nonprescription Daily Oral Contraceptive**. 13 jul. 2023. Disponível em <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first->>

nonprescription-daily-oral-contraceptive#:~:text=Today%2C%20the%20U.S.%20Food%20and,the%20U.S.%20without%20a%20prescription.>. Acesso em 12 de set. de 2023.

FINOTTI, M. **Manual de anticoncepção**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2015.

G1. **Cinco genéricos inéditos no Brasil ganham registro da Anvisa**. 22 de jan. de 2015. Disponível em <<https://g1.globo.com/bemestar/noticia/2015/01/cinco-genericos-ineditos-no-brasil-ganham-registro-da-anvisa.html>>. Acesso em 7 de jan. de 2024.

GRUHN, John G.; KAZER, Ralph R. **Hormonal regulation of the menstrual cycle: the evolution of concepts**. Springer Science & Business Media, 2013.

HALBE, H. W. *et. al.* Updating the clinical experience in endometriosis—the Brazilian perspective. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 102, p. 17-21, 1995.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Vida saudável - O blog do Einstein. **Cistos**: conheça os tipos, sintomas e quando se tornam preocupantes. 03 de set. de 2023. Disponível em <<https://vidasaudavel.einstein.br/cistos-conheca-os-tipos-sintomas-e-quando-se-tornam-preocupantes/>>. Acesso em 10 de out. de 2023.

JUBIZ, William; CRUZ, Eduardo Antonio. Hipogonadismo masculino: Causas, genética, diagnóstico y tratamiento. **Colombia Médica**, v. 38, n. 1, p. 84-91, 2007.

KUHL, H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. **Climacteric**, v. 8, n. sup1, p. 3-63, 2005.

LABRIE, F. **GnRH agonists and the rapidly increasing use of combined androgen blockade in prostate cancer**. Ago. 2014. Disponível em <<https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/21/4/R301.xml>>. Acesso em 15 de out. de 2023.

LEE, J. Manual MSD. **Absorção de medicamentos**. Jun. 2022. Disponível em <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/medicamentos/administra%C3%A7%C3%A3o-de-medicamentos-e-farmacocin%C3%A9tica/absor%C3%A7%C3%A3o-de-medicamentos>>. Acesso em 21 de dez. de 2024.

LENG, Gareth. **The heart of the brain**: the hypothalamus and its hormones. MIT Press, 2018.

LITWACK, G.; SCHMIDT, T. Bioquímica dos hormônios II: hormônios esteróides. In.: DEVLIN, Thomas M (Org.) **Manual de bioquímica com correlação químicas**. 5ª ed. São Paulo: Editora Edgard Blucher, 2003. p. 848 - 875.

LYNCH, S. Manual MSD. **Eficácia e segurança do medicamento**. Maio 2022. Disponível em <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/medicamentos/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-medicamentos/efic%C3%A1cia-e-seguran%C3%A7a-do-medicamento>>. Acesso em 21 de dez. de 2024.

MAIA, H. **Histerosalpingografia**: introdução ao estudo da radiologia ginecológica. EDUFBA, 2009.

MANZOTTI, C. A.; SANTOS, E. P.; BERNUCI, M. P. Aderências pélvicas: técnicas e materiais para prevenção. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 13, n. 1, 2015.

MARKS, L. **Sexual chemistry**: a history of the contraceptive pill. Yale University Press, 2001.

MCLAUGHLIN, J. E. MANUAL MSD. **Endocrinologia reprodutiva feminina**. Abril de 2022. Disponível em <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/endocrinologia-reprodutiva-feminina/endocrinologia-reprodutiva-feminina>>. Acesso em 10 de out. de 2023.

NIESCHLAG, E.; BEHRE, H. M.; NIESCHLAG, S. **Andrology**: Male Reproductive Health and Dysfunction. Springer Science & Business Media, 2010.

ORTIZ-GÓMEZ, T.; SANTESMASES, M. J. **Gendered drugs and medicine**: historical and socio-cultural perspectives. Routledge, 2016.

PARHAR, I. S. (Ed.). **Gonadotropin-releasing hormone: molecules and receptors**. Elsevier, 2002.

SCHÄNZER, W. Metabolism of anabolic androgenic steroids. **Clinical chemistry**, v. 42, n. 7, p. 1001-1020, 1996.

SCHWEIZERISCHER APOTHEKER-VEREIN. **Index Nominum 2000**: International Drug Directory. Taylor & Francis, 2000.

STONE, S. C. Desogestrel. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 38, n. 4, p. 821-828, 1995.

WANNMACHER, L.; LUBIANCA, J. N. **Terapia de reposição hormonal na menopausa**: evidências atuais. Ministério da Saúde. Brasília-DF, 2004.

WORLD ANTI-DOPING AGENCY (WADA). **World anti-doping code 2021**. Canadá: Wada, 2021.