

JOÃO DE OLIVEIRA E SILVA

Assistente de Medicina. Licenciado em Direito. Médico Hidrologista.
Bolseiro da Junta de Educação Nacional

ESTADO ACTUAL

DA

Fisiologia da Hipófise

Conferência realizada no dia 4 de Abril de 1935,
no salão nobre do Hospital da Universidade,
sob a presidência do Ex.^{mo} Sr. Prof. João Pôrto,
Director da Faculdade de Medicina



COIMBRA EDITORA, L.^{DA}
COIMBRA - 1935

RC
MNCT
612
SIL

As ~~memórias~~ de. Fernandes
d'Albuquerque, homenagem de um
reconhecido

Clintia Stily

Estado actual da Fisiologia da Hipófise

JOÃO DE OLIVEIRA E SILVA

Assistente de Medicina. Licenciado em Direito. Médico Hidrologista.
Bolseiro da Junta de Educação Nacional

ESTADO ACTUAL
DA
Fisiologia da Hipófise

Conferência realizada no dia 4 de Abril de 1935,
no salão nobre do Hospital da Universidade,
sob a presidência do Ex.^{mo} Sr. Prof. João Pôrto,
Director da Faculdade de Medicina



UNIVERSIDADE DE COIMBRA
BIBLIOTECA DE CAVALHO

RC

MAGI

612

SIL

COIMBRA EDITORA, L.^{da}

COIMBRA - 1935

MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES:

O âmbito da missão de estudo a desenvolver na qualidade de bolsheiro da Junta de Educação Nacional comporta um programa, bem definido, de divulgação e de investigação científica cujos instrumentos mais importantes, e talvez os mais convenientes, são representados por uma série de conferências e de artigos, visando os aspectos de maior interesse e relêvo que a extensa latitude da cultura sôbre a hipófise oferece, com insistência, ao estudioso que dela se ocupa com franco entusiasmo.

A realização progressiva do plano que assim marcará a minha actividade científica neste campo médico representa também, e antes de mais, aquela satisfação moral, devida não só à douta Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra que muito me honro servir desde alguns anos já, mas também àquela elevada colectividade intelectual a quem incumbem as mais delicadas atribuições na orientação da ciência portuguesa.

Aguardava, no entanto, o têrmo dessa missão — interrompida por alguns meses, mas a recommençar em breves dias — para me poder entregar, com certa continuidade, ao intenso labor, necessário a uma positiva concretização do quadro levemente delineado, quando breves sugestões de alguns dos mais ilustres professores desta Faculdade me aconselhavam a fazer uma demonstração simples da natureza e importância dos estudos que constituem o objecto das minhas occupações científicas presentes.

Essas ligeiras sugestões valendo como imperativos formais, e determinando uma antecipação no programa organizado, trouxeram-me até VV. Ex.^{as}, não com o propósito de realizar uma conferência — que o valor do assunto exigiria por certo —, mas sim para obedecer ao bem modesto intuito de ocupar-lhes a atenção, durante o lapso de

tempo compatível com uma palestra, e despretenciosa, com o conjunto, bem numeroso, das funções que cabem à hipófise, e ao sistema diencéfalo-hipofisário.

MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES:

Quando, há pouco mais de quinze anos, o notável professor do colégio de França, Eugénio Gley fazia um rigoroso balanço dos conhecimentos relativos à fisiologia das secreções internas e, em quatro conferências proferidas na Faculdade de Medicina de Barcelona, em 1917, procedia, com autoridade de legislador austero, à organização do rígido código da Endocrinologia, à hipófise não correspondia ainda nenhum artigo especial no conjunto dos seus preceitos reguladores, embora fôsse já conhecida a importante contribuição clínica e anátomo-patológica de PIERRE MARIE, criando, em 1886, o síndrome acromegalia, de FROEHLICH, individualizando a distrofia adiposo-genital, em 1901, e de SIMMONDS, em 1914, tratando da anatomia patológica da caquexia hipofisária, o que vinha requerendo instantaneamente dos métodos fisiológicos uma cabal explicação do papel daquele órgão na economia orgânica e, em especial, na patogenia destas afecções.

E as aquisições, sucessiva mas muito lentamente acumuladas, — em particular à custa dum penoso esforço experimental —, sempre deduzidas num ambiente obscuro e cheio das mais flagrantes controvérsias, sofreram um violento ataque no Congresso Internacional de Neurologia de Paris, em 1922, dirigido sobretudo por CAMUS e ROUSSY que, com o enérgico apoio de muitos outros autores, pretenderam destituir a hipófise das funções então averiguadas e transportá-las para os núcleos tuberianos que tinham sido objecto de importantes provas experimentais, bem controladas durante alguns anos.

Era o triunfo absoluto das teorias nervosas ou diencefálicas sobre a teoria glandular, hipofisária, em franca opposição, todavia, com os mais evidentes factos atributivos da importância que ao órgão devia caber pelas singulares particularidades histológicas que a morfologia havia descoberto, em estreito acôrdo com a sua natureza de órgão endócrino.

Se, nesta ligeiríssima referência histórica, recordo duas fases tão características da evolução da fisiologia hipofisária, é apenas para fazer notar que, além do choque constante das doutrinas em presença — de que nasceu a teoria diencéfalo-hipofisária, de significado eclético bem equilibrado —, não dominava, a seu propósito, aquela frenética efervescência científica que tão profundamente impressionou os espíritos na época em que BROWN-SÉQUARD lançava as fecundas bases da doutrina das secreções internas, e que perdurou durante largos anos, mesmo com mórbidos excessos, até à constituição definitiva e calma do seu quadro fundamental.

Brusca e inesperada mutação de panorama vai suceder, porém, a partir de 1926, pela notável descoberta — quasi simultaneamente realizada por ZONDEK na Alemanha, e por SMITH na América do Norte — da influência directa e imediata da hipófise no estado anatómico e nas manifestações funcionais dos órgãos reprodutores femininos, a que se seguiu, com curtas intermitências, uma brilhante série de novos factos.

O estímulo que a descoberta das funções da hipófise sobre a esfera da sexualidade fez nascer, foi de facto, considerável, a avaliar, não só pela importância e número dos trabalhos versando as relações hipófiso-genitais, mas ainda, pela inauguração de novos capítulos na fisiologia experimental e fora mesmo desta disciplina.

Com a influência, muito ou pouco acentuada, exercida por aqueles acontecimentos, a verdade é que, depois daquela data, e num curto lapso de tempo, era possível fazer convergir os resultados mais salientes e mais positivos — inerentes a matérias de índole diferente —, numa aproximação e numa síntese global, indispensável à organização do quadro geral das funções da hipófise e das múltiplas diversificações morfológicas que lhes servissem de firme suporte anatómico.

É a esta fase de extraordinária riqueza em documentação científica de toda a ordem, marcando verdadeiramente um apogeu de rara culminância, que se atinge já em 1930, e se mantém, animado pelo mais vivo ardor, até ao momento presente, que pretendem corresponder as minhas palavras. É para este estado, de brilho inegalável, da evolução científica sobre a hipófise, que eu desejo fazer incidir as preocupações intelectuais de VV. Ex.^{as}, por uns rápidos instantes, confiando no decisivo interêsse que lhes será despertado.

MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES:

Qualquer que seja o prisma através do qual contemplemos atentamente a hipófise, é sempre original o panorama que se nos defronta, mais ou menos singular e atraente o aspecto de alguns dos seus quadros que desafiam a curiosidade do investigador, guiado pelo desejo de muito se aproximar dos fenómenos essenciais da vida.

Recuemos até à embriologia do órgão que nos mostra, logo nos primórdios da organização do ser, a formação e progressivo avanço do esboço glandular, até ao contacto do prolongamento ou *physe* inferior do III ventrículo. É a bolsa de RATHKE, de origem stomodeal, que, perdida em regra a continuidade com a zona de origem, vai entrar já nas primeiras semanas da vida, em relação com uma formação nervosa, constituindo a estreita aliança anátomo-funcional que encontramos em tôda a série dos vertebrados e que devemos considerar como uma transacção biológica, indispensável não só à harmonia das proporções de desenvolvimento a partir duma certa fase da vida embrionária, mas também, ao funcionamento equilibrado dêste completo sistema endócrino-vegetativo cuja soberania tanto nos surpreende.

Se descemos até aos subterrâneos do edifício, foi simplesmente para pôr em destaque dois factos de grande importância que apenas indicamos. Primeiro, as relações cronológicas da histogénese e da fisiogénese, esta interessando pela consideração da eventual influência exercida sobre as outras glândulas endócrinas do feto. Em segundo lugar, assistimos a uma diferenciação anatómica e histológica cujo exacto conhecimento é do maior interesse, pois, sobre ela devemos assentar uma discriminação das funções hipofisárias para se decidir, em seguras bases, a questão do seu *abstractum* material.

Ora, às primitivas relações entre a bolsa de RATHKE e o infundíbulo, sucedem-se fenómenos de interpenetração histológica com as conseqüências inerentes à permuta de fibras nervosas, por um lado, de elementos glandulares ou seus produtos, por outro. Além disso, a parte da glândula pituitária ligada às formações nervosas afasta-se do tipo glandular correspondente ao lobo anterior, e com um acentuado

contraste, sobretudo quando existe uma nítida fenda hipofisária separando permanentemente as duas partes do órgão.

Paralelamente, são bem visíveis as modificações que a organização do diencéfalo nos revela, tanto no corpo celular como nos prolongamentos dos seus neurones, modificações significando um profundo desvio da conformação cerebral, necessário a uma realização de funções específicas.

Estranha confirmação das doutrinas finalistas representam estes factos que a ordem das fases embriológicas tão bem nos ajuda a compreender.

*

Não menos interessante é o assunto quando, em pleno campo anatómico, consideremos as particularidades do lugar que a evolução embrionária reservou a este órgão que se situa definitivamente no andar médio da base do crâneo, em regra bem protegido por um estôjo ósteo-membranoso resistente, em estreita relação com importantes vasos arteriais e formações nervosas, como cingido pelo seio cavernoso, ameaça permanente em todos os processos operatórios que pretendam abordar o órgão ou a região vizinha, e cuja rutura representa a causa mais freqüente da alta mortalidade destas intervenções. Não esqueçamos o privilégio da habitação do encéfalo — a que o liga uma parte diferenciada da sua massa — que lhe valoriza indiscutivelmente algumas das suas funções.

No domínio da Histologia pura, a hipófise oferece-nos os mais frisantes e curiosos pontos de reparo. O seu lobo anterior, existindo sem excepção em tôda a série dos vertebrados — e, como formação equivalente, mesmo em alguns invertebrados —, oferece-nos, em tôda ela, os mesmos caracteres architecturais e citológicos predominantes que se acentuam em riqueza de detalhes à medida que vamos subindo, até um maximo, na espécie humana.

Encontram-se, como em nenhuma outra, os requisitos histológicos que caracterizam as glandulas de secreção interna. É a extrema abundância da sua vascularização, cujos segmentos capilares, representando a quasi totalidade dos vasos, são adaptados, no mais alto grau — já pela estrutura da sua parede, já pelo calibre, muitas vezes gigante, do seu lumen — a receber directamente os productos das células glandulares.

É a presença duma gama imensamente variada de tipos celulares correspondendo aos numerosos estados intermediários da evolução das células glandulares, diferenciáveis pelas distintas afinidades tintoriais e pelo aspecto — sempre diferente duns elementos para os outros — do citoplasma e do núcleo.

É o arranjo das células glandulares relativamente aos capilares, através das intermitências de cuja parede a célula banha em plena corrente circulatória, quando não viaja, mais ou menos modificada, de mistura com os elementos do sangue.

É a infiltração do parenquima glandular por uma substância colóide de proveniência celular, mais ou menos abundante segundo as espécies, e cuja passagem para os capilares e mobilização sanguínea vemos a cada passo.

O estudo da *pars intermédia*, envolvendo o lobo posterior, e da *pars tuberalis*, aderente ao diencéfalo, mostra-nos uma evolução muito menos avançada dos seus elementos que formam no seu conjunto um órgão de tendência neurotrópica evidente, como bem o atestam as direcções tomadas pelos produtos resultantes da elaboração celular que, ora vemos cair no líquido ventricular, ora vemos prosseguir, no seu percurso intersticial, até à intimidade dos centros diencefálicos.

Para completar a solidariedade anátomo-fisiológica, uma menção muito rápida devemos fazer do chamado sistema porta-hipofisário, descoberto em 1930 por POPA e FIELDING, no recém-nascido, mas com representação, igualmente, nos animais de laboratório. A origem deste sistema encontra-se, mais ou menos, em toda a superfície correspondente à *pars intermédia* e *diencephalica*, e a sua nova capilarização faz-se nas regiões mais variáveis da profundidade do diencéfalo. Em qualquer dos segmentos vasculares deste sistema podemos ver distintamente a substância colóide, de origem celular conhecida, cuja entrada para os capilares nos é possível reconhecer.

Que nos baste o resumidamente exposto para que fique bem definida a hipófise nos seus traços histológicos essenciais, e lembremos que são preciosos os capítulos que ela ocupa tanto em Anatomia Patológica como em Neurologia que podem a seu respeito orgulhar-se duma admirável integração de dados permitindo uma franca reciprocidade de deduções nos casos de nosologia bem esclarecida.

Mas, é inquestionavelmente a propósito da Fisiologia e da Farmacologia que nos sentimos por tal forma atraídos que, sem outro aviso, vamos já ocupar-nos da enumeração das suas funções.

Sendo certo que, no estado actual da ciência, não se pode estabelecer uma classificação precisa de funções, baseada rigorosamente nas particularidades estruturais do seu suporte morfológico, é, no entanto, lícito afirmar para algumas delas, a sua séde ou origem histológica.

Abordando o estudo do lobo anterior ou cromófilo, o primeiro e o mais completamente estudado, tracemos o seu respectivo quadro fisiológico, constituído pelas funções que exerce nos domínios da sexualidade, sobre o aparelho tiro-paratiroideu, no pâncreas endócrino, no metabolismo dos glucidos, lipidos e protidos, sobre o córtex suprarrenal, o timo e a epífise, no crescimento corpóreo e em face dos estados toxi-infecciosos.

Para bem ajuizarmos do papel que à hipófise cabe na fisiologia dos órgãos reprodutores, é indispensável que, embora numa curta revisão, consideremos as mais importantes incógnitas dos seus delicados problemas até 1926, para o que será suficiente ouvir o professor ALEXANDRE LIPSCHÜTZ, da Universidade de Santiago do Chile, numa conferência que realizou em Dorpat, no fim de 1925, e onde assumiu a responsabilidade de declarar o estado científico da questão. Aí continua afirmando que, para o conhecimento do mecanismo das leis da «constância numérica folicular» e «da puberdade», é necessário procurar as respectivas causas fora dos órgãos sexuais, de cujo funcionamento exclusivo não dependem, nem o aparecimento da puberdade — com o variado cortejo de profundas modificações somáticas e psíquicas que lhe são peculiares — nem, segundo as diferentes espécies, a constância dos folículos ováricos entrando em maturação, em cada ciclo da actividade sexual.

Quanto ao que pôde ser bem estudado para aquém daqueles limites, foi a obra duma pleiade, tão brilhante como numerosa, de investigadores, tanto da Europa como da América — alguns dos quais nos são mais familiares, como ANCEL, BOUIN, PÉZARD, STEINACH, SAND, BENOIT —, e cujos resultados tiveram por consequência o esta-

belecimento de noções precisas sobre a natureza hormonal da acção dos órgãos sexuais.

As causas determinantes das leis há pouco indicadas, extragnadais portanto, dava LIPSCHÜTZ o nome de «substâncias X», aguardando a sua definição em termos biológicos claros.

Se me deixei conduzir até este período tão característico da endocrinologia sexual, foi na intenção de integrar já os primeiros resultados dos trabalhos de ZONDEK e de SMITH, aos factos, então de origem e mecanismo ignorados, cuja solução tanto empenhava LIPSCHÜTZ, e que se encontrava precisamente na fisiologia do lobo ante-hipofisário.

Assim se concluía das notáveis experiências dos referidos autores que conseguiram a maturidade sexual plena, em animais impúberes, decorridas algumas dezenas de horas após a implantação do lobo anterior da hipófise. Facto empolgante que abriu o caminho que ia desvendar o mistério das «substâncias X».

Mas, desde já reparo que é forçoso contrariar, e rudemente, uma natural tendência do meu espírito, limitando, a um leve esbôço o extenso objecto das minhas considerações.

Sobre o sexo feminino onde os fenómenos ligados ao funcionamento dos órgãos sexuais são mais aparentes, o lobo anterior actua provocando a maturação folicular e o estabelecimento da puberdade. No longo decurso da actividade sexual, caracterizada por uma sucessão de duas fases que alternam com uma regularidade matemática, são o aparelho folicular e o corpo amarelo, quem regula, por efeito das respectivas hormonas — foliculina e luteína —, as manifestações anátomo-funcionais de que, periòdicamente, o seu organismo é a séde.

Todavia, não se verificará a evolução de amadurecimento folicular ou o desenvolvimento dum corpo amarelo, sem que pelo sangue circulem determinados princípios ou substâncias — que até hoje escaparam a uma identificação química — que só o lobo anterior, e com monopólio absoluto, é capaz de elaborar, ao que parece, a partir dos elementos basófilos do seu parênquima.

São também diferentes as hormonas hipofisárias que actuaem ao nível do ovário. É, pois, pelo jôgo harmónico de, pelo menos, quatro hormonas, que o ritmo — e que outro ritmo cadenciará a sua produção? — da vida sexual feminina decorre com as suas características intermitências.

A menopausa não representa, igualmente, uma situação determinada apenas pelo ovário. São, também, desconhecidas modificações do lobo anterior que contribuem para esse estado, mais ou menos tumultuoso na espécie humana.

O lobo anterior, tão distante é certo do ovário, representa, pelas hormonas gonadótropas, a condição *sine qua non* do funcionamento germinativo e endócrino deste órgão, sendo o *primum movens* desta engrenagem funcional.

Sem hipófise, não haverá óvulo apto à fecundação nem mucosa preparada para a nidadação no caso de aquela eventualmente se realizar. Reflectindo sobre estas circunstâncias, afirmaram TEEL e CUSHING em 1950 «a hipófise, em verdade, deve ser considerada como o órgão do qual depende a perpetuação das espécies».

Ocorrem-me, neste instante, as conclusões de RICHARD GOLDSCHMIDT, expressas numa das suas conferências na Faculdade de Ciências de Paris, em Dezembro de 1951, em que se afirma que é preciso distinguir «na diferenciação sexual de todos os vertebrados, três tipos sucessivos de substâncias morfogénicas: as substâncias primárias, produzidas sob a acção das génes F. e M.; as substâncias secundárias produzidas por uma secreção das regiões cortical ou medular e emfim as hormonas sexuais propriamente ditas, produzidas pela gónada».

Se as invoco, é apenas para indicar a necessidade de ampliar o quadro esquemático dos factores da sexualidade, considerando também as substâncias — e essas rigorosamente hormonais — que condicionam a formação das hormonas sexuais propriamente ditas, com origem no lobo anterior, e às quais é preciso reservar um lugar próprio.

Em todo o decurso da gestação a hipófise provê, sempre em estreita coordenação com o ovário, à regulação dos equilíbrios hormonais, necessária ao bom êxito deste período tão importante. Terminada a gestação, a hipófise continua no exercício das suas funções, promovendo uma rápida e abundante elaboração do material nutritivo que a glândula mamária fornece para a alimentação, nos primeiros tempos da vida do recém-nascido.

Que ao menos, recorde, a-propósito das relações hipófiso-mamárias, os trabalhos experimentais de STRICKER e GRUETER, e os curiosos resultados a que, na sua tese de 1954, chega WEIS, da escola de NANCY, indicando que a excreção maciça das células do lobo

anterior, que segue o termo da gestação, seria a operação biológica fundamental para o estabelecimento dos processos de lactação.

Quando, das circunstâncias normais, passamos a determinadas situações experimentais ou mesmo clínicas, vemos que a gestação cessa quando falta a hipófise, o mesmo ocorrendo quando se ministram quantidades excessivas de hormona de maturação folicular.

Por efeito das hormonas gonadótropas se conseguem obter os estados mais imprevistos e extraordinários. Assim, o tratamento da fêmea gestante, por implantação, convenientemente regulada, de lobo anterior, provoca de novo os fenómenos de maturação folicular com o correspondente ciclo ovárico. O mesmo procedimento é capaz de promover a luteinização simultânea, mas por atresia folicular, de algumas dezenas de folículos de DE GRAAF, como o notou sobretudo SMITH, logo nos seus primeiros trabalhos.

O estudo do comportamento das hormonas antehipofisárias gonadótropas durante a gestação permitiu a ZONDEK e ASCHHEIM conhecer o seu aumento, tão apreciável como precoce, nos seus primeiros tempos. Feito sobre a espécie humana, teve como resultado a verificação, não só da sua presença no sangue, em grandes quantidades, mas também a sua eliminação, em maior ou menor percentagem, pelo rim. O soro sanguíneo ou a urina de mulher grávida, operando como uma solução, de título variável, de hormonas gonadótropas, injectados ao animal, vinham provocar fenómenos semelhantes aos obtidos pela implantação de lobo anterior, e dos quais se podia tomar integral conhecimento ao fim de três dias. Eis as bases do mais interessante método de diagnóstico biológico da gravidez, conhecido por Reacção de ASCHHEIM-ZONDEK, e que, na modalidade técnica proposta por FRIEDMAN, é um processo relativamente simples e seguro, com uma margem de erros de 2% apenas, e prestando-se a afirmar um estado de gravidez já nas primeiras semanas, segundo o declara calorosamente ASCHHEIM.

Não vejamos, no entanto, as relações hipófiso-genitais apenas por este prisma. Modificações de citologia e mesmo de arquitectura podem afectar o lobo anterior e imprimir-lhe importantes variações funcionais. É mesmo a gestação que mais salientemente altera os seus caracteres anatómicos. THALES MARTINS, do Rio de Janeiro, numa série de admiráveis trabalhos, e LÉON DESCLIN, de Bruxelas, guiado pela mesma orientação, demonstraram, em termos decisivos,

no campo experimental e num critério histofisiológico, que o lobo anterior sofre modificações cito-funcionais, subordinadas estreitamente às diferentes circunstâncias anátomo-fisiológicas dos órgãos sexuais, por tal forma sensíveis e evidentes, que se pode falar numa regulação da hipófise por esses órgãos.

BROUHA, um dos mais profundos investigadores neste sector das relações do lobo anterior com a sexualidade, aproximando todos os factos descritos, faz deles uma feliz concretização, designando por sistema hipófiso-genital o conjunto dessas correlações funcionais. Sobre a verdade do sistema que assim se define, não esqueçamos, todavia, que a situação de predomínio não se perde, pois as funções internas dos órgãos sexuais existem sob o condicionamento permanente das hormonas gonadótropas, e as alterações que o lobo anterior sofre, por efeito dos diversos estados dos órgãos genitais, nunca affectam a presença dessas hormonas, antes as fazem aumentar.

Pareceu, talvez, a VV. Ex.^{as} que me alonguei demasiado na exposição deste assunto e não passei, a pesar disso, duma simples enumeração dos factos de maior significado nos domínios da sexualidade, o grande capítulo da Biologia, esse tema brilhante e escabroso da Medicina e da Sociologia.

A influência do lobo anterior sobre o sexo masculino é essencialmente análoga, mas menos aparentes os factos que a denunciam.

*

De aproximado teor é o quadro das relações entre o lobo anterior e a glândula tiroideia, e que deveremos reunir, de idêntico modo, num complexus funcional, sob a designação de sistema hipófiso-tiroideu.

Só muito recentemente os factos acumulados encaminharam para uma semelhante decisão. Foram sobretudo os trabalhos fundamentais de MAX ARON, de Strasburgo, datando de 1929, dos autores dinamarqueses KROGH e OKKELS, a partir de 1930, e, ultimamente, os de HOUSSAY e sua escola, que resolveram as mais importantes questões sobre a matéria.

Baseados nas suas conclusões, podemos afirmar que o lobo anterior é absolutamente indispensável à conservação da integridade anatómica e funcional da glândula tiroideia, que mantém pela elabo-

ração e circulação de um ou mais princípios, de carácter hormonal, sujeitos à eliminação urinária, e diferentes da gônado-estimulina.

Os traços da influência da tiro-estimulina na estrutura das células tiroideias e no aspecto da sua colóide foram profundamente investigados por KROGH e OKKELS que levaram o seu estudo até às modificações do aparelho de GOLGI. No campo experimental, foi feita uma ampla revisão da fisiologia tiroideia, pondo ao seu serviço os mais modernos processos de exploração e apreciação das suas funções, e estudou-se o grau das suas manifestações em face de estados diversos de tiro-estimulina.

A importância das funções do aparelho tiroideu, desempenhadas por intermédio de hormonas específicas cujo ponto de aplicação tem de ser considerado na totalidade do organismo — e, com particular interesse, nos mais nobres departamentos do córtex cerebral — mede bem o interesse que nos devem merecer estas relações.

Os diferentes estados patológicos da tiroide repercutem-se no lobo anterior que pode oferecer profundas modificações anatómicas como o verificou pela primeira vez ROGOVITCH, em 1886, num caso de mixedema. É hoje noção assente a que concerne factos desta natureza e, por esse motivo, é legítimo falarmos dum sistema hipofiso-tiroideu.

*

Um dos capítulos mais atraentes da fisiologia hipofisária é aquele em que se focam as relações do lobo anterior com o pâncreas endócrino, e que devemos enquadrar num verdadeiro complexus ou sistema.

Lamentando que, ao expor este assunto, a força das circunstâncias me permita apenas mínimas referências, quero, no entanto, informar que foi à colossal actividade do Instituto de Fisiologia de Buenos Aires que devemos a contribuição experimental mais sólida, mesmo exuberante, para o definitivo estabelecimento destas noções. A escola de Buenos Aires onde o professor BERNARDO HOUSSAY e reputados colaboradores têm desenvolvido uma fecundíssima carreira é, indubitavelmente, a escola onde as questões experimentais sobre a hipófise têm sido estudadas com maior largueza e profundidade. Quem não conhecer os seus trabalhos essenciais ignora uma boa parte da fisiologia daquele órgão.

É indispensável aproximar dos seus, os trabalhos, também

muito importantes, da escola de NANCY que, no campo histofisiológico, se lhe integram. É momento de prestar homenagem ao seu fervoroso animador, o professor REMY COLLIN que, com denodados cooperadores, revolveu tóda a morfologia hipofisária, assentou em bases firmes a sua histofisiologia e fez importantes descobertas no que toca as suas relações com o diencéfalo. A sua obra, iniciada apenas em 1924, hoje de grande vulto, é intrinsecamente valiosa.

Entre o funcionamento do pâncreas endócrino, representado em particular pela insulina, e o do lobo anterior, por intermédio de mecanismo bioquímico que nos escapa ainda, existe uma oposição funcional que pode ser evidenciada por diversos processos experimentais.

Entre os factos definitivamente adquiridos, apontemos, por um lado, a extraordinária tolerância aos hidrocarbonados dos animais hipofisectomizados, a extrema sensibilidade dos mesmos animais à insulina e à floridzina, e que devemos aproximar das situações clínicas de patologia hipofisária; por outro, o estabelecimento de hiperglicemia e de glicosuria, nos animais tratados por implantações de lobo anterior ou pelos respectivos extractos, e a constituição dum estado como refractário à insulina, mesmo em doses elevadas. Também na patologia encontramos casos que se lhe aproximam, a acromegalia, entre outros.

Singulares também são os resultados obtidos quando se faz uma hipofisectomia num animal totalmente despancreatizado, com uma diabetes grave, portanto. Esse estado diabético diminui por tal forma que as mais longas e imprevistas sobrevivências se notam.

Destas conclusões gerais, devemos aproximar ainda os trabalhos de ANSELMINO e HOFMANN, sôbre a produção, pelo lobo anterior, de princípios acetoneizantes.

A situação que define as relações hipófiso-endopancreáticas é de manifesto antagonismo, a que corresponde um necessário equilíbrio dinâmico.

Para sermos mais completos, deveríamos acompanhar com os dados da fisiologia e química biológica os termos principais do complexo metabolismo dos hidrocarbonados, e ver o lugar que corresponderá ao lobo anterior nos trâmites desse encadeamento.

É um trabalho importante e difícil, a que não se furtou a escola de Buenos Aires, ao mesmo tempo que se ocupa do estudo pro-

fundo da influência da hipófise no metabolismo das gorduras e dos proteicos.

Firmando mais ainda esta fecunda orientação, os seus últimos trabalhos têm incidido sobre a delicadíssima questão do metabolismo das substâncias minerais da composição normal dos humores, versando assim um dos mais árduos capítulos da físico-química biológica.

A-propósito de metabolismos minerais recordo-me de alguns trabalhos de ZONDEK, com os quais pretendeu fundamentar a elaboração hipofisária duma hormona bromada — que seria a tetrabromotirosina —, em estreito paralelismo com as hormonas iodadas da tiroideia, o órgão encarregado de prover ao metabolismo do iodo. Por meio desta suposta hormona, o lobo anterior intervinha na regulação do sono, e poderia ser considerado responsável dos estados de psicose maniaco-depressiva, sobre que incidiram importantes estudos.

O papel da hipófise no metabolismo do bromo tem sido muito combatido, sobretudo por GUILLAUMIN, o que abalou legítimas esperanças. Entre nós, ALMEIDA DIAS não confirma os factos apontados por ZONDEK, referentes a esses estados psicopáticos.

*

Fazendo, em seguida, apoio num outro elemento desta emaranhada concatenação funcional em que a hipófise representa o anel mais vigoroso, em referência ligeira informemos em que pé se encontram as relações deste órgão com as cápsulas suprarrenais.

Se lembrarmos que os resultados de numerosos estudos, em especial norte-americanos, vieram remodelar completamente a fisiologia da suprarrenal, pela descoberta de funções primaciais do seu cortex, relativas não só ao papel do enxofre nos fenómenos de óxido-redução, mas também à sua influência no metabolismo das substâncias lipoides, compreendemos o interesse de alguns factos dispersos e o valor duma série de trabalhos de HOUSSAY e colaboradores, pelos quais se conclue abertamente ser o lobo anterior indispensável ao estado anatómico e normalidade fisiológica da córtico-suprarrenal, afectada por fenómenos atróficos nos animais hipofisectomizados, e respondendo com hipertrofia em alguns casos de patologia hipofisá-

ria de origem adenomator, e em determinadas circunstâncias experimentais.

É preciso aguardar, todavia, uma ampla confirmação laboratorial e mesmo clínica de alguns resultados concordantes.

Nem tão longe podemos ir quanto à análise das relações do lobo anterior com as paratiroides, o timo e a epífise, relações certas, pelo menos no que respeita à paratiroide e epífise.

É indispensável coordenar os conhecimentos averiguados—clínicos e fisiológicos—acêrca da pineal, e sôbre essa base prosseguir um trabalho cuidadoso, experimentando sôbre as duas formações diverticulares do III ventriculo.

Os resultados mais salientes da fisiologia epifisária pretendem atribuir-lhe um papel de primeira plana nos fenómenos de regulação da actividade sexual.

A apresentação de funções que acabo de fazer não obedeceu a nenhuma orientação cronológica. Se, de acôrdo com esta me tivesse conduzido, necessário se tornava abrir a série com a indicação das funções no crescimento geral e antitóxicas.

Sendo certo que, actualmente, a atenção não se dirige em especial para factos dessa ordem, porque se abriram, quási simultaneamente, múltiplos e pitorescos caminhos, não cessaram, todavia, as confirmações a êsse grupo, e não diminuiu, por êsse motivo, a importância dessas funções de que dependem, por uma larga parte, a evolução e constituição definitiva, em proporções mais ou menos harmónicas, do talhe do organismo, e uma contribuição defensiva em diversos estados mórbidos.

Pertencem ao período que poderíamos chamar clássico da fisiologia hipofisária, e foram assentes no terreno experimental e, melhor ainda, no campo da patologia.

Modernamente, alguns trabalhos confirmativos de valor lhe foram consagrados, como os de UHLENHUTH, SMITH, ENGLE, EVANS. O tratamento prolongado de animais novos com preparações de lobo anterior provoca um gigantismo típico. Nos animais adultos, conseguem-se estados acromegaloides mais ou menos característicos.

¿O que dizer dos achados de GIROUD que, por uma técnica pessoal, verifica a presença de abundantes quantidades de vita-

mina C no lobo anterior e, em quantidade aproximada, no cortex suprarrenal, e também em outros órgãos?

Uma das mais estranhas possibilidades do lobo anterior é a que se caracteriza pela chamada função eritropoietica, timidamente sugerida por SOYER em 1912, e bem demonstrada por WATRIN, COLLIN e outros da escola de NANCY. É uma função meramente esporádica que se realiza sobretudo nos estados gestacionais, como se demonstrou na cobaia.

Reservando para a segunda parte desta palestra o estudo das funções melanofórótropas, considero terminada a exposição deste poderoso bloco de potencialidades funcionais que à antehipófise pertencem. Pouco mais me foi permitido do que uma singela enumeração de funções, e, essa mesma, despida de quaisquer referências a outros grandes aspectos que lhe devem ser intimamente integrados e que constituirão o objecto de outros trabalhos.

Sobre este extenso e firme terreno da fisiologia, contemplemos profundamente os importantes capítulos da fisiopatologia, da clínica e da terapêutica dos numerosos e delicados estados mórbidos que podem afectar os órgãos endócrinos e as correlações funcionais dos seus mecanismos fisiológicos tão complexos.

MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES:

Se quiser fazer uma revisão global das funções que se comportam no esquema dinâmico do sistema diencéfalo-hipofisário terei que limitar-me, como anteriormente, a um enunciado muito elementar.

Sistema diencéfalo-hipofisário digo, na intenção de o separar do lobo anterior a que corresponde uma autonomia morfológica e funcional suficientemente marcada. Nesta expressão eu não quero portanto, incluí-lo, como é de hábito, ao empregar-se uma tal fórmula verbal.

O sistema diencéfalo-hipofisário, ou complexus túbero-infundibulo-pituitário, também designado aparelho hipófiso-tuberiano, deve abranger apenas aquelas formações que se encontram relacionadas pelos elementos duma solidariedade anátomo-funcional plenamente reconhecível. Tal situação só poderá, em rigor, ser aplicável ao referido sistema, composto, por um lado, de formações pituitárias,

desviadas do tipo histológico do lobo anterior, orientadas em relação aos centros hipotalâmicos, adaptadas a um funcionamento neurótropo e relacionadas por intermédio de elementos nervosos com o encéfalo; pelo outro, por formações nervosas diencefálicas, infundíbulo e *pars nervosa* do lobo posterior, afastados da organização citoarquitectónica e mieloarquitectónica cerebral, enviando fibras amielínicas aos elementos glandulares referidos, e recebendo, por diferentes mecanismos, produtos da sua elaboração.

Num ponto de vista anatómico estricto, este critério é evidente, pois é de todo impossível separar a *pars intermedia* e a *pars diencephalica* das formações nervosas a que estão ligadas com tanta intimidade.

A noção dum sistema diencefalo-hipofisario concebida nestes termos, e fortemente consolidada pela escola de Nancy, afasta-se muito do conceito clássico que, além do lobo anterior, apenas considerava um lobo posterior, constituído pelo seu núcleo neuro-glial, envolvido pelas camadas celulares da *pars intermedia*, ou porção equivalente, nos casos de ausência de fenda hipofisária.

No ponto de vista fisiológico, pois, as funções acabavam ao nível duma linha ideal interessando o infundíbulo em posição variável; os dois polos funcionais da hipófise eram o lobo anterior e o lobo posterior.

Por esta aceção anatómica tão simplista se conduziram gerações inteiras de fisiologistas e farmacologistas, sem consideração por alguns trabalhos fundamentais, tanto de embriologia como de morfologia, que informavam sobre os trâmites de formação e constituição anatómica definitiva das porções de glândula pituitária que tomam lugar na chamada *pars tuberalis* ou, com mais rigor, *pars diencephalica*.

A glândula pituitária não cessa ao nível do infundíbulo; estende-se, em toalha mais ou menos contínua, adiante e atrás, podendo revestir a quasi totalidade do espaço ou losango opto-peduncular e atingir mesmo o quiasma dos nervos ópticos, até à origem do núcleo tagencial, na sua porção supra-óptica.

Os próprios tubérculos mamilares podem ser envolvidos por esta formação.

Em toda a latitude da extensa zona de contacto definida, são idênticos os aspectos oferecidos, isto é: a mesma citologia e arqui-

tectura, a mesma orientação neurótropa evidente, as mesmas modificações dos centros nervosos.

Afigura-se-me de reconhecida vantagem insistir, levemente que seja, na orientação neurótropa, algumas vezes mencionada. Ela é sobejamente demonstrada pelos seguintes factos:

1.º Trânsito intersticial, no lobo posterior, paredes infundibulares e diencéfalo, de produtos, como a substância colóide, de origem pituitária, e a que COLLIN deu o nome de neurocrinia.

2.º Passagem directa de material colóide, e mesmo de elementos celulares, no líquido ventricular, e designada hidrencefalocrinia. Pude fazer a verificação, em particulares condições experimentais, da passagem de material colóide nos espaços subaracnoideus, a-propósito dum trabalho realizado em Nancy, e já publicado.

3.º Presença de células hipofisárias, não só no lobo posterior e infundíbulo, mas ainda no próprio diencéfalo, onde, pela primeira vez, observei um agrupamento celular importante emigrado da *pars tuberalis*.

4.º Existência dum verdadeiro sistema porta-hipofisário, determinando uma íntima solidariedade vascular e permitindo o transporte de substâncias pituitárias para os centros nervosos, transporte designado hemoneurocrinia, na nomenclatura de COLLIN.

É forçoso convir em que um singular dinamismo rege a totalidade destes fenómenos, tão originaes como importantes, que definem este neurotropismo irrecusável.

Acompanhando o itinerário diencefálico das massas colóides, verificou COLLIN a sua chegada ao contacto immediato dos neurones tuberianos — em especial do núcleo retro-quiasmático — e as profundas modificações por estes apresentadas que attribuiu, lógicamente, a alterações do protoplasma, devidas com probabilidade aos fenómenos de absorção ou incorporação — como de fagocitose — dessas substâncias, naturalmente estranhas como qualidades químicas e físico-químicas, e capazes, por esse motivo, de provocarem uma desagregação e destruição dos elementos celulares.

Eis, até onde foram os importantes trabalhos de histofisiologia da escola de Nancy. O capítulo que nos vem ocupando constitui a parte mais brilhante da sua extensa obra.

São estes os resultados finais das suas conclusões que hoje têm de ser levemente modificadas em consequência duma série de trabalhos, ainda em curso, visando, em particular, a citologia

dos neurones hipotalâmicos, e para cujo âmbito contribuí e contribuirei com documentação própria que será considerada, com especial atenção, em trabalhos que actualmente preparo.

Sobre a base morfológica, tão profusa, que deixamos indicada pode bem assentar-se uma noção segura dum sistema diencéfalo-hipofisário.

É óbvio que a *pars diencephalica* e o diencéfalo, representando como um natural prolongamento do lobo posterior e respectiva *pars intermedia*, o seu correspondente estudo fisiológico não poderá separar-se do da neurhipófise.

Mas, no desenrolar dos acontecimentos científicos a seu respeito, os factos não decorreram por esta forma. Os fisiologistas focaram isoladamente o seu estudo, tendo aberto um campo das mais irredutíveis discrepâncias.

A fisiologia do lobo posterior era deduzida indirectamente, por um trabalho de integração mental mais ou menos lógico, das conclusões unânimes duma gloriosa pleiade de farmacologistas, para os quais a post-hipófise representava um sujeito de estudo admiravelmente propício a uma obra imponente.

O método farmacodinâmico, iniciado decisivamente por OLIVER e SCHAFER em 1895, e continuado por uma numerosíssima falange de farmacologistas, fisiologistas e químicos, adquiriu um tal prestígio e voga que o seu intenso brilho ofuscou, durante muitos anos, o papel do lobo anterior da hipófise, mantido todavia, entre outros, pelos trabalhos da reputada escola de CUSHING, o consagrado sábio a quem a fisiologia experimental e a clínica neurológica tanto devem.

É que a descoberta de propriedades hipertensoras, ocitócicas, leiomiodinâmicas e anti-diuréticas constituiu para a Farmacologia um triunfo de extraordinária repercussão em Fisiologia e, mais ainda, em Terapêutica, que logo fez o seu emprêgo em situações clínicas, em regra de certa gravidade, a respeito das quais se registava uma confrangedora penúria de processos de ataque.

Por um método errado, tão à speramente combatido por GLEY, os fisiologistas pretenderam individualizar, como funções da post-hipófise, os efeitos farmacodinâmicos obtidos com os seus respectivos extractos. Ora, só a experimentação fisiológica — e essa sempre de difícil realização quando se trate de hipófise — podia autorizar semelhantes deduções.

Essa experimentação, levada a cabo por um muito reduzido número de investigadores, entre os quais CUSHING, conduziu às mais estranhas contradições e incertezas, avolumadas pela afirmação de vários morfologistas de que era necessário ver na *pars intermedia*, que constitui a porção glandular do lobo nervoso, um órgão sensorial, e no núcleo neuro-glial, um resíduo atrófico do cérebro.

A maioria das opiniões, por parte dos fisiologistas, considerava a post-hipófise como uma formação nervosa regressiva, destituída de funções apreciáveis, em oposição formal à rica documentação farmacodinâmica.

Não me será permitido desenvolver este período de contradições em redor do problema fisio-farmacodinâmico da neurhipófise. Se o fizesse, concluiria naturalmente que os fisiologistas sempre estiveram em campo falso, por terem limitado a post-hipófise até uma zona onde começa outra parte, e muito importante, do sistema diencéfalo-hipofisário.

Os fisiologistas não tiveram em linha de conta a existência duma *pars tuberalis*, com o mesmo valor glandular da *pars intermedia*, em continuidade com ela e ocupando uma superfície mais ou menos considerável do diencéfalo, e dispondo, verosimilmente, das mesmas aptidões funcionais.

Idênticas conseqüências, provenientes da mesma falta, se seguiram aos numerosos e importantes trabalhos experimentais de JEAN CAMUS, GUSTAVE ROUSSY e GOURNAY, iniciados em 1913, interrompidos durante a guerra e cujos resultados de conjunto eram afirmados em 1920.

¿O que nos ensinam êsses trabalhos? Que as lesões experimentais provocadas à superfície do tuber determinam o seguinte quadro mórbido: franca poliúria, temporária ou permanente—verdadeiro síndrome de diabetes insípida—, diminuição mais ou menos proporcional da densidade urinária, acentuada polidipsia—em relação com a poliúria e por ela determinada—, um síndrome de obesidade simples, ou um síndrome adiposo-genital, tipo Babinski-Froehlich, perturbações do metabolismo hidro-carbonado com glicosúria mais ou menos importante, e, com menos frequência e precisão, perturbações da regulação térmica e da função hipnica ou de regulação do sono.

CAMUS e ROUSSY pretenderam eliminar totalmente qualquer

contribuição provável da hipófise na determinação do quadro sintomático exposto, como era natural supor-se, porque não é possível — e a minha experiência o confirma — atingir e lesar, em regra com um galvanocautério, a superfície do diencéfalo, sem afectar, em certo grau, a hipófise, em particular nos processos operatórios que seguem a via palativa, a escolhida e aperfeiçoada por aqueles autores.

Para essa demonstração categórica, procediam à hipofisectomia que não causava os sintomas provocados mais tarde pelas lesões tuberianas.

Estes resultados experimentais eram confirmados por vários autores da maior reputação. BAILEY e BREMER afirmaram mesmo ter provocado uma atrofia testicular e cessação dos fenómenos de espermatogénese pelo simples efeito de mínimas lesões tuberianas levadas a efeito por via temporal.

No domínio da Patologia Nervosa, autores como LHERMITTE ET LEREBoulLET, apresentavam casos pessoais de afecções da região infundíbulo-tuberiana, cuja sintomatologia se sobrepunha quasi exactamente à provocada pelos processos experimentais, e apontavam uma extensa bibliografia de casos congéneres.

Não estando presentes ao espírito daqueles experimentadores os factos morfológicos indicando uma *pars diencephalica*, prolongando a *pars intermedia*, a conclusão impunha-se sem mais delongas e sem a menor hesitação: os núcleos tuberianos ou diencefálicos eram encarregados de prover, normalmente, ao exercício de determinadas funções que deixavam de realizar-se ou diminuiam de grau, quando fôsse affectados, a título experimental, ou por qualquer estado mórbido.

Portanto, o metabolismo da água, das substâncias gordas e do açúcar, e as próprias manifestações sexuais — que formavam a parte mais importante do corpo de funções atribuídas à hipófise — passavam para o govérno funcional do tuber.

Com efeito, assim se concluiu no referido congresso de Neurologia de Paris, em 1922, em que a hipófise foi destronada implacavelmente, apenas lhe ficando o seu papel no crescimento somático de que não era lícito privá-la, pois não se tinha conseguido — embora o facto fôsse procurado com o maior empenho — por nenhum processo experimental incidente sobre o diencéfalo, determinar-lhe quaisquer modificações.

A teoria diencefálica teve uma auréola de verdadeiro resplendor, durante alguns anos. Dominados ainda pela sua influência, ROUSSY e GOURNAY, encarregados da redacção do artigo sobre a fisiologia da hipófise e região infundíbulo-tuberiana, do Tratado de Fisiologia Normal e Patológica, realizaram um trabalho, aliás incompleto, todo cheio de opiniões parciais, de crítica fácil.

Talvez por falta de suficiente convívio entre fisiologistas e morfologistas, perdeu-se uma excelente oportunidade de integrar o lobo posterior ao hipotálamo. Quero referir-me à descoberta, feita já em 1908 por HERRING, de Edinburgh, da passagem de substância colóide no líquido céfalo-raquídeo ventricular, e da origem dessa substância nos processos de desagregação celular da *pars intermedia*.

Este achado morfológico orientou imediatamente grandes experimentadores, como CUSHING e GOETSCH, CARLSON e MARTIN, DIXON e TRENDELENBURG, no sentido da pesquisa de propriedades do líquido céfalo-raquídeo relacionadas com essa excreção. Os resultados foram positivos, pois se verificou um conjunto de propriedades inteiramente análogo ao dos extractos de lobo posterior, sobretudo no seu poder ocitócico. O que poderia ter sido um vigoroso impulso ficou esquecido por longos anos, e só ultimamente, em 1926, com MESTREZAT e CAULAERT se faz uma nova confirmação desses factos.

A reconquista, porém, foi rápida e brilhante, e desde 1926 o território que a antehipófise começa a ocupar definitivamente é vasto e rico, como o indiquei a VV. Ex.^{as}, na exposição, muito concisa, da parte inicial das minhas palavras.

Em consequência dessa actividade conflituosa, polarizada em dois poderosos focos, constituiu-se, com relativa autonomia, o lobo anterior da hipófise, enquanto que o lobo posterior ou neurhipófise foi reunido à *pars* diencefálica e hipotálamo para formar o chamado sistema diencefalo-hipofisário, já descrito no ponto de vista anatómico.

É momento para fazer então uma pergunta: ¿Quais são as funções desse sistema? Em primeiro lugar, convirá referir as que foram postas em evidência pelos trabalhos experimentais de

CAMUS e ROUSSY, e relativas ao metabolismo da água, das gorduras e do açúcar, às funções sexuais, de regulação térmica e hipnica.

Só depois devemos considerar os resultados gerais que os métodos farmacodinâmicos nos oferecem sobre as acções e os efeitos dos extractos posthipofisários, e também os factos adquiridos acêrca das propriedades fisiológicas do líquido céfalo-raquídeo, ventricular e de punção alta, propriedades que vinham autorizar uma estreita aproximação entre os efeitos dos extractos da post-hipófise e a natureza hormonal das substâncias capazes de os produzir.

Se quisermos aproveitar a riquíssima documentação farmacológica, temos que submetê-la às provas severas que GLEY estabeleceu como indispensáveis para que pudesse ser feita a afirmação de se tratar duma glândula de secreção interna.

Mesmo subordinada a essas cláusulas restritivas, exigidas pelo rigor da análise fisiológica, a contribuição trazida pela farmacodinâmia à solução duma parte dos problemas hipófiso-tuberianos é mais do que importante.

Julgo meu dever informar que nos encontramos em pleno domínio dum capítulo cheio de incertezas e controvérsias, e cujo horizonte se nos mostra, de onde em onde, mesmo nebuloso.

De entre as funções do sistema diencéfalo-hipofisário, a da regulação do metabolismo da água é a que mais constantemente se revela em todos os actos experimentais levados a efeito sobre a região. É uma função essencial do organismo, de que a Patologia nos dava amplo conhecimento nos casos de diabetes insípida, e de que a farmacodinâmia poderia sugerir-nos os seus mecanismos de efectivação, ainda incompletamente conhecidos.

Supôs-se, a princípio, que as lesões da diabetes insípida destruíam neurones tuberianos e impossibilitavam a formação do influxo nervoso, muito especial, que actuaría, por intermédio do sistema neuro-vegetativo, ao nível do rim, como que modelando a sua actividade excretora normal.

Estas suspeitas foram profundamente abaladas quando se fez a demonstração de que os resultados ao nível do rim eram os mesmos, quer o órgão conservasse a sua inervação, quer esta fôsse suprimida.

Pensou-se numa acção hormonal dependente do funcionamento glandular do aparelho hipófiso-tuberiano, pois eram suficientes,

para a determinação da poliúria, lesões periféricas — como o acentuam os seus descobridores —, em condições tais que a *pars* diencéfálica não escapava a destruições mais ou menos extensas. A experimentação confirmou a natureza hormonal do ou dos princípios reguladores da função de eliminação de água através do rim.

Afigura-se-me conveniente iluminar o mecanismo, ainda tão obscuro, desta essencialíssima função orgânica, com novos e importantes factos trazidos a lume pelas investigações modernas. A partir de 1928, KAMM, ALDRICH, GROTE, ROUWE e BUGBEE conseguiram isolar dos extractos posthipofisários os dois princípios ocitócico e hipertensor, num grande estado de pureza, e lhes davam o nome de hipofamina α , pitocina ou metregina, e hipofamina β , vasopressina ou pitressina.

Verificou-se um antagonismo de efeitos entre os dois princípios e descobriram-se extraordinárias propriedades à vasopressina, logo aproveitadas com fins terapêuticos.

Esta substância eleva a pressão arterial, favorece a diurese nas condições normais, actua como antidiurético na diabetes insípida, e acelera a coagulação do sangue.

Uma das suas propriedades mais características é a de diminuir o poder de absorção dos tecidos, facto devido à sua acção vasoconstrictora sôbre os capilares sanguíneos, a possíveis modificações físico-químicas ao nível do tecido conjuntivo e à diminuição da permeabilidade do endotélio capilar.

O poder vasoconstrictor da vasopressina é muito menor do que a da adrenalina mas, em consequência das restantes propriedades, a sua actividade nas modificações da absorção capilar é mais notável.

Semelhantes factos legitimam a opinião que atribui a um tal princípio os fenómenos de regulação do metabolismo aquoso, pela medida da excreção urinária que fixa em limites adequados.

Eis o que me parece lícito pensar-se, quanto ao mecanismo da intervenção do sistema diencéfalo-hipofisário no metabolismo hídrico. Nada de positivo se poderá afirmar no que respeita a uma possível participação dos centros tuberianos.

Relativamente ao metabolismo do açúcar, com bastante frequência alterado nas afecções dèste sistema, devemos considerar a

sua influência como exercendo-se por uma forma tóda diferente daquela que caracteriza as correlações hipófiso-endopancreáticas. É bem verosímil que se trate dum processo iniciado em alguns neurones hipotalâmicos, continuado através dum encadeamento de elementos nervosos e terminando no território da inervação simpática, capaz de actuar directamente na mobilização da glicose, pelos seus mecanismos específicos.

Não é menos interessante fazer notar que tanto o lobo anterior como o aparelho hipófiso-tuberiano podem actuar sôbre os hidrocarbonados, mas visando aspectos diversos do seu metabolismo, por meios funcionais também diferentes.

Quando se aborda o papel do sistema diencéfalo-hipofisário no metabolismo das gorduras, na regulação térmica e nas funções do sono, o fisiologista só encontra embaraços e incerteza de explicação; essas funções podem ser evidenciadas a-propósito de procedimento experimental ou em patologia humana.

A questão do seu suporte anatómico e instrumentos de acção não foi ainda averiguada.

De difícil explicação se me afiguram, igualmente, os factos de BAILEY e BREMER que obtiveram atrofia genital por lesão localizada apenas a um ponto limitado do tuber, sem ataque hipofisário. O que então ocorre é a modificação das fibras nervosas do infundíbulo, mas estas não se dirigem ao lobo anterior que comanda a produção das hormonas gonadótropas.

Uma outra função — a mencionar, pelo menos, a-propósito dos vertebrados inferiores — é a que se exerce sôbre as células pigmentadas do revestimento cutâneo, cujo grau de expansão depende da quantidade dum princípio, ainda desconhecido, circulando no sangue.

A essa substância deu ZONDEK o nome de intermedina, convencido de que ela resultava exclusivamente do funcionamento das células da *pars intermedia*. Numerosos trabalhos confirmaram, em princípio, os resultados de ZONDEK, mas alargaram a origem dessa substância, não só a todo o sistema diencéfalo-hipofisário, mas também ao lobo anterior.

O princípio melanóforo-dilatador — tão singular nas suas propriedades que o aproximam do princípio hipertensor — interessa ainda por representar um ponto de união histo-funcional entre o lobo anterior

e o aparelho hipofiso-tuberiano, pois se concluiu que tem origem nos elementos glandulares dêste sistema e nas células do lobo cromófilo que com elas conservam evidentes afinidades, isto é, as células principais.

É talvez a-propósito da função melanofórótropa que o capítulo fundamental da origem histológica das hormonas hipofisárias se encontra mais esclarecido.

Este princípio melanóforo-dilatador representa também uma das manifestações funcionais da hipófise humana, sujeito, como muitos outros, a uma eliminação urinária e capaz de actuar sobre os melanóforos dos batráquios e peixes, onde produz uma expansão de grau variável.

Sobre estes factos se organizou um verdadeiro *test* de actividade de um dos diferentes sectores fisiológicos da hipófise e do complexus hipotálamo-pituitário, muito bem estudado pela escola de Nancy que o pratica sobre a rã, a-propósito de numerosas afecções do foro endócrino, em particular nos syndromas basedowianos e para-basedowianos, e com os mais significativos resultados.

Uma das propriedades mais importantes dos extractos retro-pituitários, salientada por alguns trabalhos de resultados convergentes, é a que se traduz por um aumento da coagulabilidade do sangue, verificado, tanto *in vitro* como *in vivo*.

¿Ao sistema diencéfalo-hipofisário, caberá algum papel especial nos fenómenos da coagulação sanguínea? Será a vasopressina uma hormona de cujas qualidades resultam tais efeitos?

Juízos de probabilidade podemos fazer, mas não emitir opiniões formais.

MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES:

Só me resta, para concluir a enumeração das funções do sistema diencéfalo-hipofisário, considerar, e não sei a que título, as suas relações com a actividade psíquica.

Endocrinologia e psicologia são os dois termos principais de um dos capítulos mais transcendentes de toda a Medicina. Constituem-no essencialmente as relações do aparelho tiroideu, das fun-

ções internas dos órgãos sexuais e das funções hipófiso-diencefálicas com as zonas do cortex cerebral adstritas à vida psíquica. Essas relações que constituem o objecto de trabalhos de resultados fundamentais, a respeito da glândula tiróide, não passam, quanto à hipófise e seu sistema, de fortes presumpções, assentes em factos clínicos, e no conhecimento dos factos anátomo-fisiológicos indicados.

Se quisermos fazer uma cuidadosa discriminação do que pertence a cada uma das unidades morfológicas da composição esquemática do sistema diencefalo-hipofisário, só encontraremos embarços, salvo, talvez, por parte das funções melanoforótropa, de regulação do metabolismo aquoso e da pressão sanguínea cuja sede deve corresponder às formações glandulares do sistema.

Sobre os factos tão surpreendentes da neurocrinia, da hidrencefalocrinia e da hemoneurocrinia, não podemos assentar nenhuma interpretação fisiológica decisiva.

As modificações dos neurones tuberianos sob a acção das substâncias pituitárias que venham ao seu contacto directo, devem, com toda a verosimilhança, determinar variações no seu funcionamento, necessariamente modelado pelas diferentes fases do metabolismo celular.

Os factos de hemoneurocrinia prestam-se a idênticas considerações dado o paralelismo das circunstâncias a que conduzem.

Os factos de hidrencefalocrinia ventricular e meníngea carecem duma interpretação fisiológica de conjunto que até hoje não foi convenientemente dada.

Se repararmos com atenção neste singular conjunto de fenómenos de ordem morfológica e experimental, vemos bem que os nossos conhecimentos, embora incompletos, são mais avançados no que respeita às formações glandulares do sistema em questão. Os trabalhos dos histologistas, anatomistas e neurologistas sobre o diencefalo mostram-nos os centros tuberianos ou diencefálicos, como agrupados, sem limites nítidos, de neurones que entram em relação com importantes formações cerebrais, como o tálamo, o corpo estriado e o mesencéfalo.

Oferecem especial interesse as relações do núcleo tangencial com o infundíbulo e a post-hipófise que tinham sido reveladas por CAJAL que, a seu respeito, descreveu o tractus supraóptico-hipofisário, feixe de fibras nervosas amielínicas que, depois da travessia

infundibular, se dirigem sobretudo às células da *pars intermedia*. É curioso notar que os fenómenos de neurocrinia e hemoneurocrinia aparecem com a maior evidência, sobretudo na parte do diencéfalo ocupada pelo núcleo tangencial e feixe supraóptico-hipofisário, como o tenho reconhecido no meu material de estudo.

Estas circunstâncias levam-nos a admitir um arranjo neuroglandular dominado por uma íntima reciprocidade de variações funcionais. Mas, a experimentação fisiológica não é, por enquanto, suficiente, e as incertezas continuam.

Os dados fornecidos por aquelas disciplinas acêrca dos núcleos diencefálicos ensinam-nos sôbre as suas importantes relações e interferências, inspiram-nos as mais cativantes sugestões quanto aos processos do seu funcionamento, mas não resolvem os problemas fundamentais da sua fisiologia.

As funções do núcleo tangencial, englobando formações mais ou menos distintas, devem ser diferentes das que pertencem aos núcleos próprios do tuber, ao núcleo periventricular e aos corpos mamilares que convém incorporar no sistema diencéfalo-hipofisário.

Afirma-se que os núcleos tuberianos pertencem à vida vegetativa. Se dermos a palavra a DANIELOPOLU, de Bucarest, que se tem dedicado, com especial autoridade, tanto no campo clínico como experimental, ao estudo dos problemas do sistema simpático, ouvi-mo-lo mencionar o diencéfalo como um verdadeiro centro coordenador das vias simpática e parasimpática, ao qual atribui a máxima importância pelo govêrno a exercer nos domínios da vida vegetativa. DANIELOPOLU figura relações córtico-diencefálicas directas de conteúdo vegetativo.

Por muito grande que seja o valor de todos os factos, a verdade é que a demonstração das propriedades vegetativas de todos êsses centros não foi ainda feita nos rigorosos têrmos da fisiologia experimental, nem se me afigura tarefa facilmente exequível.

Seja porém qual fôr o futuro das investigações fisiológicas neste campo, parece-me fóra de dúvida a influência exercida pelos produtos glandulares do sistema diencéfalo-hipofisário, nos próprios neurones hipotalâmicos, directa ou indirectamente, e essa influência, cujas consequências funcionais não podemos prever, exige profundas reflexões, de índole muito complexa, que estão fóra dos limites destas palavras.

A presença do sistema venoso porta-hipofisário é um dos acon-

tecimentos mais extraordinários que o estudo desta matéria nos oferece. Podendo veicular produtos — e os de natureza colóide são bem acessíveis à observação microscópica — de origem pituitária, e, por efeito da nova capilarização na intimidade do diencéfalo, levá-los ao contacto imediato dos neurones tuberianos muito distantes, vem completar os fenómenos de neurocrinia e de hidrencefalocrinia.

Êste era o estado dos nossos conhecimentos até há bem pouco tempo, e nestes têrmos o assunto foi pôsto no último Congresso da Associação dos Fisiologistas, na sua reünião de Nancy, em 1934.

Confirmei amplamente todos os factos de neurocrinia, hemoneurocrinia e de hidrencefalocrinia. Se me permitem a imodéstia, posso afirmar até que os alarguei bastante.

Mas, enquanto se consolidavam estas noções, numerosos trabalhos de SCHARRER, de Francfort, feitos sôbre um copioso material de Vertebrados inferiores, informavam já a partir de 1932, que os neurones tuberianos eram capazes dum funcionamento glandular indiscutível, traduzido pela elaboração citoplásmica, com formação de inclusões, e excreção de material segregado no meio ambiente. FLORENTIN, de Nancy, confirma e dá maior precisão à generalidade dos resultados adquiridos. ROUSSY e MOSINGER, de Paris, estendem estas conclusões à espécie humana e aos animais de laboratório. Nos seus trabalhos insiste-se no têrmo de neuricrinia para exprimir os fenómenos representativos da actividade glandular dos neurones diencefálicos e para os distinguir dos factos de neurocrinia da escola de Nancy.

Baseado nos trabalhos daqueles autores e nas minhas próprias observações, podemos afirmar que os neurones dos núcleos tuberianos e hipotálamo-mamilares constituem uma verdadeira formação endócrina, no sentido morfológico da expressão, e que podemos designar, justificadamente, glândula diencefálica.

A glândula diencefálica que é forçoso estudar em função dos factos de neurocrinia, e hemoneurocrinia, representa, sem dúvida, o capítulo de maior transcendência de tôda a fisiologia hipófiso-tuberiana, em particular pelas estranhas novidades no campo da íntima fisiologia do neurone vegetativo.

Dela me ocupo presentemente.

É tempo de acabar as minhas considerações e de agradecer, muito reconhecidamente, a honra que VV. Ex.^{as} me quiseram dispensar.

Antes que o faça, reparemos finalmente no traço vivo que desenha o perfil da fisiologia da hipófise e do sistema diencéfalo-hipofisário. São muito apropriadas à sua descrição as palavras dum importante trabalho de BROUHA e SIMONNET, na *Revista de Patologia Comparada* de 1930. «Tant de par sa situation que de par ses rôles multiples, ou pourrait émettre l'hypothèse que l'hypophyse constitue une sorte de centre hormonal supérieur, une espèce de cerveau de la régulation endocrinienne et de la vie végétative».





RÓ
MU
LO



CENTRO CIÊNCIAS
UNIVERSIDADE COIMBRA

1329688907

