

PROBLEMAS TOPOGRÁFICOS E CITOLOGICOS DA FENDA HIPOFISÁRIA E DO LOBO INTERMEDIÁRIO, PARTICULARMENTE DE REFERÊNCIA ÀS RELAÇÕES ENTRE NEUROHÍPOFISE E HIPERTENSÃO

Raffaelle Stigliani (1)

(Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas)

Convidado pela Reitoria da Universidade da Bahia para assumir a chefia do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas, ainda a tempo de orientar a sua organização, vimos, desde meados do ano passado, procurando interessar na instrução dêste setor de medicina um grupo de jovens que de nós se acercou.

Assim se explica sentirmo-nos já a esta altura — iniciados apenas os trabalhos das clínicas nas suas novas instalações — em condições de inaugurar uma Sociedade de Anatomia Patológica que ocasionará a publicação e a discussão dos trabalhos que vimos realizando.

Possui no momento êste Hospital um Serviço de Anatomia Patológica capaz de permitir a realização de qualquer pesquisa fundamental, e que vem proporcionando aos senhores estudantes oportunidade esplêndida para satisfazerem a sua ânsia de orientação e de saber. Graças à atividade e à capacidade administrativa do Magnífico Reitor, Prof. Edgar Santos, podem orgulhar-se os estudiosos da medicina da Bahia de terem à sua disposição instalações que rivalizam com as dos melhores hospitais do mundo. Afirmando-o, não fazemos mais que reunirmos a nossa voz à de tantas personagens ilustres da medicina mundial, que aqui deixaram gravadas as suas impressões. Cumpre-nos

(1) Recebido para publicação em 9-5-49.

Reunião da Sociedade Bahiana de Anatomia Patológica e Clínica Médica, 6 de Abril de 1949.

ainda manifestar a nossa satisfação e o nosso orgulho por estarmos entre vós, por colaborarmos convosco, por juntamente convosco assumirmos a responsabilidade que representa a participação nas realizações científicas de um hospital tão bem dotado. Cumpre-me ainda agradecer ao Prof. Edgar Santos a confiança que em nós depositou, convidando-nos para desempenhar tarefa de tanta relevância; aos Snrs. Professores da Faculdade de Medicina, a cordeal acolhida que nos dispensaram; e ao Dr. João Baptista Caribé, a solicitude com que atendeu sempre às necessidades do Serviço que dirigimos.

Desde quando chegamos à Bahia, particular estima nos tem ligado ao Prof. Adriano Pondé. A sua inteligência brilhante, a sua profunda cultura, o seu louvável interêsse pela pesquisa morfológica, a simpatia radiante que emana da sua pessoa: foram fatores para que a êle dedicássemos admiração e amizade e foram também razões para que a êle nos dirigissemos para, juntos, darmos vida à Sociedade que ora se instala. O prestígio do seu nome, as suas qualidades de agremiador e orientador são bem uma garantia para o futuro da Sociedade.

E' com grande prazer que abordo o tema das minhas pesquisas sôbre a neuro-hipófise de vez que, dias atrás, tive ocasião de ler com a máxima atenção, interessante trabalho feito entre vós, pelo Professor ARMANDO SAMPAIO TAVARES e Prof. JORGE LEOCADIO DE OLIVEIRA, intitulado "manchas pigmentares de origem hipofisária?" Neste interessante trabalho os autores examinam profundamente tôdas as teorias até então propostas para a explicação da origem da substância melanofórica. Terminam os autores o seu trabalho com esta frase: "que se prosiga investigando êsse capítulo da complexa patologia da hipófise, cada qual trazendo elementos para a afirmação ou reforma da hipótese em litígio".

Sinto o dever de citar esta frase, de vez que nela encontro, com vivo prazer, a confirmação de que não foram inúteis as minhas pesquisas, como não será inútil prosseguí-las, uma vez que apenas a investigação morfológica poderá e deverá dar a explicação dos complexos fenômenos atribuídos à hipófise — a esta glândula mestra, como foi denominada por CUSHING — a qual

a cada passo é posta em evidência pela Clínica. E para estas pesquisas eu desde já espero os conselhos dos Senhores Professores, e a colaboração preciosa dos Senhores médicos e dos senhores estudantes, de vez que todos podem e devem fornecer a sua contribuição a um assunto tão vasto e tão interessante, qual o do estudo das glândulas de secreção interna. Referi-me a vastidão do assunto — e isto é já um limite que ponho a minha exposição, de vez que não posso referir-me senão muito sucintamente aos elementos morfológicos da neuro-hipófise, para ocupar-me mais particularmente com alguns deles. Comprometo-me, todavia, na medida do interesse em vós despertado — voltar ao assunto em outras ocasiões; terei certamente pouco a vos ensinar, mas é para mim um grande prazer qualquer oportunidade que se me apresenta de estarmos em contacto e de facilita-lo o desejo de todo o coração — o nosso trato quotidiano no laboratório de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas, para um trabalho proficuo, como amigos, sinceramente amigos, e isto com a finalidade de poder levar a cabo algumas pesquisas, em íntima união, sem grandes pretensões, mas com o íntimo orgulho de satisfazer com a sua realisação as personalidades ilustres que tanto trabalharam para dar à Bahia a Instituição digna desta Cidade, antiga e rica de gloriosa história.

Já na quarta semana da vida embrionária — para WATERTON — quando o embrião mede 3 mm., aparece o primeiro esboço hipofisário, sob forma de uma invaginação do ectoderma bucal, — precisamente, na região mais posterior do prostoma e para diante dos restos da membrana faringeana. Esta invaginação toma logo a forma de uma bolsa — a bolsa de RATHKE — dando lugar a um divertículo aberto na cavidade bucal.

Na sexta semana esta bolsa cresce rapidamente, aproximando-se cada vez mais dos esboços do encéfalo, ficando, entretanto, sempre em comunicação com a cavidade bucal, por meio de um conduto — o conduto hipofisário.

Na décima semana o conduto hipofisário assume a forma de um pequeno cordão sólido; durante todo este período os esboços conjuntivos dos ossos da base do crânio se insinuaram aqui, entre o pequeno cordão que se atrofia e a cavidade sacciforme

primitiva. Tem-se, portanto, uma nítida separação entre o esboço hipofisário e a cavidade bucal, o que se efetua quando o embrião humano mede 21mm. (HUGHSON).

A bolsa de RATHKE se transforma assim em uma cavidade fechada de localização intracraniana — é a vesícula hipofisária primitiva, que no homem persiste aproximadamente até aos 16 anos. Esta vesícula é formada por um epitélio cilíndrico estratificado; sua parte anterior forma, no 2 mês da vida intra-uterina, o tecido glandular da parte distal da hipófise, com transformação em blocos de epitélio tubular por gemulação e estrangulamento do antigo epitélio estratificado; o epitélio tubular se mistura com o tecido conectivo regional — muito vascularizado por toda parte. A porção posterior da vesícula hipofisária origina o esboço da porção juxtaneuralis da hipófise bucal. Segundo WATERTON, quando o embrião humano atinge 18 mm. a parte postero-inferior da vesícula cerebral anterior se invagina, dá lugar a uma depressão — infundibulum — que se localiza por traz da vesícula hipofisária para constituir o rudimento da pars neuralis-lobo posterior — e o seu pedúnculo, o qual, vazio no início, transforma-se em seguida em um cordão maciço. Para HUGHSON, a fusão da hipófise glandular com a hipófise nervosa é completa quando o embrião humano atingiu 21 mm. e a hipófise está completamente formada e envolvida por uma capsula quando o embrião humano atingiu 32 mm. Na época do nascimento, podemos diferenciar na hipófise humana; 1) uma parte glandular; 2) uma parte nervosa. A parte glandular compreende uma parte distal e uma parte juxtaneuralis que tem o nome de lobo intermediário. O pedúnculo que se segue à pars nervosa tem as suas faces anterior e laterais, cobertas pela pars tuberalis, a qual é constituída por cordões celulares, nos quais se distinguem um corpo e duas extremidades — uma inferior ou base e outra superior ou vértice, que se estende até à base do infundibulum, para STADERINI até ao tuber cinereum, e seria muito difícilmente posto em evidência no homem. A base se continuaria, sem linha nítida de demarcação, por ambas as suas partes, com o lobo intermediário.

Tomemos em consideração o lobo intermediário e o lobo posterior, para nos ocuparmos exclusivamente com a sua topografia.

Se consultamos um recente Tratado de Endocrinologia — tal como o de ROUSSY e MOSYNGER 1946, veremos que os AA. — baseando-se mesmo sôbre um estudo pessoal feito em numerosas hipófises humanas de creanças e de adultos, e ainda sôbre os dados da literatura, dão a seguinte descrição do lobo intermediário: “êste lobo (na creança) pode ser considerado à primeira vista, como constituído pela parede posterior da fenda hipofisária e pelo epitélio situado entre esta parede e o lobo nervoso. Convém todavia ajuntar ainda as ramificações laterais da fenda hipofisária que se situam na assim chamada “zone de rabatement” do lobo anterior. Estas ramificações dão lugar, com efeito, após seu isolamento, a uma parte dos quistos colóides no adulto.” Na creança os Autores descrevem no lobo intermediário 1) os divertículos da fenda hipofisária; 2) as glândulas sero-albuminosas do lobo intermediário; 3) as glândulas post-hipofisárias diverticulares; IV) as traves epiteliais do lobo intermediário. No adulto, ao contrário, no lobo intermediário os Autores descrevem: 1) formações císticas; 2) traves epiteliais; 3) tecido conjuntivo; 4) diferentes elementos celulares.

Nesta descrição vê-se que os Autores quizeram aproveitar-se da fenda hipofisária para fixar os limites topográficos do lobo intermediário; com efeito, verificou-se que é a parte posterior da fenda hipofisária e o epitélio colocado entre esta parede e o lobo nervoso que constituem o lobo intermediário.

Nos outros Tratados de Endocrinologia (PENDE, CAMERUM, etc.) as descrições não diferem muito e em geral apenas algumas linhas são consagradas ao lobo intermediário, o que não deve causar admiração de vez que não são poucos os Autores que negam a sua existência no homem; (PLAUT, ERDHEIM, DAXTON, BENDA, KRAUS, BERBLINGER, PIETSCH, etc.), outros Autores o consideram um órgão rudimentar (K. SCRIBA).

No boi o lobo intermediário pode mesmo ser observado em corte, a olho nú. Temos, então, a antehipófise formada de duas partes, reunidas em cima por uma pequena ponte; no espaço vazio entre as duas porções antehipofisárias se localiza o lobo nervoso que tem a forma — a esta altura — de uma haste, de uma pirâmide — que se alarga para baixo, onde se termina por uma

dilatação que em geral toma uma forma ovoidal ou piriforme. Mas, a neurohipófise é separada da antehipófise pelo lobo intermediário que se estende sobre a borda anterior, lateral e mesmo posterior do lobo nervoso, sob forma de um tecido alveolar formado por células de citoplasma claro, quasi transparente, possuindo um pequeno núcleo central, claro ou, mais raramente, escuro, no qual há vasos dilatados. Esta imagem é a de um dos primeiros cortes transversos da hipófise, enquanto que os feitos na sua região média nos mostram um encurtamento da haste nervosa, e, enfim, os cortes da região inferior mostram um desaparecimento completo desta haste, as duas regiões da antehipófise completamente unidas, com forma de ferradura em cuja concavidade está o lobo posterior, de forma chata ou ovalar, etc., mas sempre revestido, pelo lobo intermedio nas suas bordas anterior, laterais, e em parte apenas, na sua borda posterior. Não há fenda hipofisária, os lobos estão muito unidos entre si, e cada um deles está separado por tecido conectivo mas, desde que se vê desaparecer a haste neurohipofisária descrita, vê-se aparecer a fenda hipofisária, sob forma de um pequeno espaço vazio entre o lobo anterior e o lobo intermediário, sobretudo nas regiões laterais (fig. I-II). A hipófise do cavalo é muito semelhante à do boi.

A hipófise do cão apresenta um lobo posterior que é em geral privado da haste descrita, tem uma forma chata ou ovalar, o lobo intermediário é bem desenvolvido, sobretudo ao longo da borda anterior da neurohipófise, onde forma digitações, esporões, papilas etc., — as quais segmentam a fenda hipofisária, muito larga nestes animais; na borda posterior da neurohipófise não existe lobo intermediário, pelo menos nos casos observados (fig. III. 4).

Examinámos vinte hipófises de cobaio e dez de coelho, e mesmo nestes animais o lobo intermediário se apresentou bem desenvolvido. Os cortes transversais mostram um lobo anterior dividido nitidamente em duas porções que são atravessadas pela neurohipófise; esta tem a forma de uma haste que se prolonga para cima e para baixo, além das porções da antehipófise; e termina dando lugar a duas dilatações; uma destas apresenta uma larga cavidade central atapetada por um epitélio endimário. Trata-se evidentemente do pendúnculo que tanto no cobaio como

no coelho apresenta o INFUNDIBULUM; isto contradiz a afirmação de ENGELBACH, o qual classificou a hipófise dos mamíferos em três tipos diferentes, isto é, um tipo seria o da hipófise do gato na qual permanece a cavidade do lobo posterior que entra assim em comunicação com o terceiro ventrículo; o segundo tipo seria o do cão, no qual o lobo posterior se tornaria sólido e o pedúnculo permaneceria vazio; o terceiro tipo, ao contrário, seria o da hipófise humana, do macaco, do coelho, no qual seriam maciços o lobo posterior e o pedúnculo. E CAMERUM igualmente afirma que no terceiro tipo hipofisário se poderia quando muito achar esporadicamente traços de cavidade no pedúnculo; nas hipófises examinadas existia, ao contrário, sempre, um pedúnculo vazio, e isto tanto no cobaio como também no coelho. A configuração descrita é, portanto, a dos primeiros cortes, pois que nos cortes sucessivos observa-se a reunião completa dos dois lobos antehipofisários — separados nos primeiros cortes — pelo que o lobo posterior vem a perder a sua dilatação vazia, e a haste se tornaria curta, encrustada no hilo antehipofisário; a dilatação do lobo posterior fica ligeiramente distante da antehipófise. A haste e a dilatação sólida que formam o lobo nervoso são circundados por um epitélio pluriestratificado, o qual se apresenta bem desenvolvido na região apical, e laterais da haste, e se torna ligeiramente mais delgado ao longo da borda posterior da neuro-hipófise, que reveste quasi inteiramente, existindo apenas uma leve interrupção na sua região central. O lobo intermediário se distingue facilmente por uma coloração azul-pálida que faz contraste com a rosa e azul do corte do lobo anterior e com a extremamente pálida do lobo posterior; além disto, histologicamente o seu aspecto esponjoso permite distingui-lo sem nenhuma dificuldade. O lobo intermediário é ainda separado do lobo posterior e do anterior por fibras conectivas. A espessura do lobo intermediário ao longo das paredes laterais da haste neuro-hipofisária é muito assimétrica; e não raro se destacam em certos pontos, alguns esporões, formações digitiformes que se insinuam no lobo nervoso em uma certa extensão, e às vezes podem aparecer destacados do lobo intermediário e a alguma distância deste. Ao longo das paredes do pedúnculo nota-se a presença de uma delgada lâmina epitelial que se origina no lobo intermediário

situado na região lateral da neuro-hipófise, e que apresenta o mesmo aspecto histológico deste. Nas seções medianas, quando a haste hipofisária se acha situada inferiormente ao hilo hipofisário, o lobo intermediário forma uma cúpola, às vezes bem ampla, que reveste o ápice da haste. Nas ultimas seções nota-se um lobo nervoso privado de haste bem separado da antehipófise, de forma arredondada ou chata ou ovalar, etc. revestida sempre pelo lobo intermediário. As figuras evidenciam estas afirmações.

Relembro agora — embora brevemente — a topografia do lobo intermediário da hipófise humana, baseando estas notas em um material que compreendia cento e cinquenta hipófises humanas de idades diversas. A hipófise humana pode apresentar uma topografia não muito diversa da dos animais acima examinados, embora não seja isto muito frequente. Também no homem pode o lobo intermediário apresentar-se particularmente bem desenvolvido e o lobo posterior pode assumir uma configuração não diversa da observada em animais, como o demonstram as seguintes figuras (10 a 21).

Todavia, a forma do lobo posterior acima descrita, não se encontra com a frequência notável, e muitas vezes tal forma aparece apenas nas primeiras seções, enquanto que nas seções sucessivas o lobo posterior aparece separado da antehipófise por uma fenda que assume uma forma quasi sempre chata, mais raramente arredondada ou ovalar. O lobo intermediário, por outro lado, aparece só raramente muito desenvolvido, como nas figuras apresentadas, enquanto que aparece quasi sempre formado por um epitélio mono ou biestratificado, que se estende pelas regiões laterais, anterior, e, mais raramente, mesmo pela posterior. Se é muito fácil pô-lo em evidência nos casos em que aparece muito desenvolvido, há, ao contrário, uma certa dificuldade nos casos em que está representado por um epitélio mono ou biestratificado, que apresenta muitas vezes frequentes interrupções, e portanto exige um paciente exame a ser efetuado sobre tôdas as seções da hipófise.

A neurohipófise apresenta uma forma achatada e está separada da antehipófise por uma fenda — a fenda hipofisária — que se apresenta quasi retilínea na parte anterior, e se incurva, lateralmente. Esta fenda hipofisária pode estar presente nas pri-

meiras seções e pode estar ausente nas últimas — ou vice versa; ou pode ainda estar presente apenas nas regiões laterais e estar obliterada na região anterior; ou pode ainda apresentar-se como um pequeno pertuito; ou, por fim, estar completamente ausente, fato este não frequente (treze por cento). A obliteração da fenda hipofisária é produzida pela proliferação da lâmina de tecido conjuntivo que reveste a margem anterior da neurohipófise. Esta, de fato, está revestida pelo lobo intermediário e abaixo deste lobo existe uma lâmina de tecido conjuntivo que prolifera, transformando-se em uma espessa placa quando o lobo intermediário está ausente. Esta proliferação se processa em duas direções; para cima, obliterando assim a fenda hipofisária e para baixo, em direção ao lobo posterior, sob forma de um certo número de cordões que percorrem o lobo nervoso em uma certa extensão e podem assim, por vezes até mesmo fragmentá-lo em diversos lóbulos. Estes cordões conetivos paralelos uns aos outros, têm uma base de implantação mais ou menos larga e diminuem sempre de volume, tornando-se levemente ondulados e delicados nas proximidades do fim de seu percurso. Para cima, em direção à base de implantação, encerram na sua espessura um certo número de vasos, dispostos em sentido longitudinal, e são muitas vezes envolvidos por um certo número de células de núcleo pequeno e bem corado, quasi sem citoplasma, com limites celulares bem nítidos. (fig. 22 e 23).

A fenda hipofisária pode ainda ser substituída por uma placa de tecido conetivo denso, ou por fibras conetivas que encerram um certo número de elementos — cistos glândulas, acúmulos celulares, formações paramalpighianas, etc. — os quais eu apenas cito, e que foram minuciosamente estudados particularmente por P. GUIZZETTI, que estabeleceu para eles uma clara e exaustiva classificação.

Quais as conclusões que podemos tirar do estudo comparativo das hipófises examinadas dos diferentes animais — cobaio, coelho, cão, boi, e cavalo — e do homem, com respeito à topografia do lobo posterior e do lobo intermediário?

Na hipófise dos animais levados em consideração existe efetivamente o lobo intermediário, que se apresenta sempre bem

desenvolvido; é êle constituido por um epitélio pluriestratificado que se dispõe em alveolos escavados no estroma; o parênquima consta de elementos celulares ricos de citoplasma pálido, vacuolado, com núcleo antes pequeno, central, ora claro, ora escuro, arredondado, e que lhe confere o aspecto esponjoso que permite reconhecer-se o lobo intermediário. Este recobre a região lateral da haste neurohipofisária bilateralmente, e se mostra bem desenvolvido em tais regiões — situado, portanto entre o lobo nervoso e o anterior, em tais regiões merece o nome de lobo intermediário, mas esta não é senão uma parte do lobo intermediário, desde que este se continua muitas vezes para baixo, revestindo a margem posterior da neurohipófise, e, portanto, em tais regiões deveria ser chamado lobo posterior e, além disto, reveste a região anterior do lobo posterior, isto é, aquela parte cupuliforme que representa o vértice da haste, e em tais regiões se mostra anterior, podendo-se estender além da própria margem anterior do lobo glandular hipofisário. Parece, portanto, inexata a denominação de lobo intermediário, e parece mais oportuna a de terceiro lobó. Nestes animais, a fenda hipofisária aparece apenas raramente nas ultimas seções da hipofise, quando desaparece a haste neurohipofisária e o vértice, muitas vezes mame-lonado, do lobo posterior, fica ligeiramente afastado do hilo hipofisário, ou uma fenda reduzida a um pertuito pode ser observada nas regiões laterais. Faz exceção a hipófise do cão que é sempre provida de uma grande fenda hipofisária, seja lateralmente, seja anteriormente, desde que o lobo posterior apresenta uma forma chata e é privada de haste. Resulta daí que a fenda hipofisária é uma formação autônoma e não representa senão um espaço que permaneceu vazio, e que está presente tôdas as vèzes que a neurohipófise não faz corpo completamente com a hipófise glandular; ela não está presente, com efeito, tôdas as vèzes que a neurohipófise apresenta uma haste que se incrusta na hipófise glandular, ficando com esta em íntimo contato e apenas separada por fibras conetivas. As evaginações da fenda hipofisária são formadas às vèzes pelo desenvolvimento do terceiro lobo — o qual, proliferando, pode obliterar completamente, ou, pelo menos, fragmentar a fenda hipofisária e outras vèzes pela proliferação do tecido conetivo que recobre a margem anterior do lobo posterior (isto sobretudo na hipófise humana).

O lobo posterior nem sempre se mostra posterior — se bem que no homem muitas vezes seja — mas em certos animais, tais como nos que foram por nós examinados (a exceção do cão), apresentam uma região mediana formada pela haste que pode mesmo se tornar anterior quando a haste neurohipofisária ultrapassa a borda anterior da antehipófise. Portanto, o lobo nervoso compreende efetivamente uma região posterior, uma mediana e uma anterior, isto especialmente no cobaio e no coelho; na hipófise do cavalo e do boi o lobo posterior é posterior e mediano, invariavelmente; na hipófise humana, o lobo posterior se apresenta posterior e muitas vezes mediano, e não faltam observações — se bem que raras, — nas quais o lobo posterior pode mostrar-se mesmo anterior. O lobo intermediário, por sua vez, deve acompanhar a topografia do lobo posterior.

Seja-me permitida uma referência muito ligeira — porém indispensável — sobre a morfologia do lobo posterior, com a finalidade de compreender os felizes resultados obtidos com o método de impregnação argêntica, e para poder ter acesso ao complexo problema da infiltração basófila do lobo posterior.

A neurohipófise, com os métodos comuns de coloração (hematoxilina — eosina, Rásmussen, Ignesti, Nissl, Poli — Pomerri) mostra um estroma reticular, com malhas mais ou menos largas, com interrupções mais ou menos frequentes, com fibrilas onduladas, quasi sempre delicadas, por vêzes muito fragmentadas umas com as outras. Este estroma encerra núcleos arredondados, ora pequenos ora mais volumosos, quasi sempre claros com cromatina disposta em pequenos grânulos; não faltam núcleos fusiformes, alongados, etc. geralmente ricos em cromatina bem corada. Estes elementos são em número variável, e se apresentam quasi privados de citoplasma; nunca se encontram unidos uns aos outros. Com o método de Nissl o número destes elementos é maior; tem-se a impressão que este método põe mais facilmente em evidência aqueles elementos. Encontram-se ainda formações globulosas, de volume variável, coradas em azul intenso ou em azul pálido, e então pode-se pôr em evidência pequenas granulações. Acúmulos de pigmentos acham-se livres no estroma e têm geralmente uma côr verde clara. Podem-se encontrar

alguns elementos celulares de forma variável, ovalar, fusiforme, lanceolada, etc.; êstes elementos só raramente apresentam núcleo, e quando êste existe é pálido e vesiculoso; o citoplasma é pálido e apresenta sempre granulações de tamanho variável. Na borda anterior do lobo posterior é possível pôr em evidência um folículo linfático, e, por vezes, verdadeiros folículos ou glândulas tubulares descritas por Guizzetti, formações císticas, etc. — e, por fim, não raramente células basófilas em número variável, que geralmente estão localizadas nas vizinhanças da borda anterior da neurohipófise (fig. 29-33).

Sôbre a gênese de tais infiltrações basófilas da hipófise, muito se discutiu e se discute ainda; para alguns autores, derivariam elas do lobo anterior (Erdheim, Loewenstein, Berblinger, Thäon, Vogel, Kraus), para outros, do lobo intermediário (Tolken, Goldzieher, Plaut, Skubiszewski, Guizzetti, Orlandi, Cushing), para outros, de ambos os lobos (Lunghetti) e, por fim Dickman admite uma origem autoctona; tratar-se-ia de uma heterotopia advinda no período embrionário. A presença de células basófilas na neurohipófise tinha sido já notada por Schonemann e por VASSALE em mil oitocentos e noventa e dois, enquanto que a primeira interpretação é devida a CASELLI (mil e novecentos); um ano após, THOM examinou sessenta e duas hipófises e chegou à conclusão de que se trata de um processo fisiológico da idade avançada, em relação com a obliteração da fenda hipofisária. LEWIS e LEE afirmam que elas são visíveis em todos os indivíduos, se bem que nos velhos se mostrem mais numerosas. Outros autores PIRONE, CAGNETTO, THAON, LOWENSTEIN, etc. admitem que se trata de um fenômeno degenerativo. KRAUS e TRAUBE afirmam que a quantidade de células basófilas na neurohipófise está em relação com a constituição física; elas seriam mais numerosas nos indivíduos fortes e musculosos, estariam ainda em relação com a idade sendo mais abundantes nos velhos, e com o sexo, sendo mais frequentes nos homens.

Características da senectude e do sexo masculino, consideram-nas ainda numerosos autores CLOSE, BUTTE VAN WART, PARK, LEARY, e ZIMERMANN, NIZZI — NUTI etc. portanto ROMEIS PROSPERI e CORTESI as acham nos embriões HERRING e VOGEL admitem, ao contrário, uma função de

transporte dos produtos de secreção da antehipófise ou do terceiro lobo, mais ou menos modificados para serem em seguida enviados para o diencéfalo (neurocrinia de COLLIN). Mas, CRISTELLER encontrou um aumento notável do número de células basófilas em um indivíduo morto por nefrite crônica com hipertrofia cardíaca; surge assim o problema de uma possível relação entre a infiltração basófila neurohipofisária, rim e coração, e BERBLINGER e HOEPPLI iniciaram um estudo sistemático das alterações hipofisárias em relação com a hipertensão arterial e com as doenças renais. SKUBISZEWSKI achou ainda um aumento absoluto e relativo das células basófilas prehipofisárias no decurso de doenças renais. KIYONO relaciona, ao contrário, o aumento das células basófilas da hipófise com arterioesclerose. CUSHIG decisivamente admite uma relação entre infiltração basófila da neurohipófise e hipertensão arterial, arterioesclerose, eclâmpsia, doença renal. Haveria para o autor um processo de hiperneurocrinia basófila nos doentes hipertensos ou eclâmpticos. BYRON e WILSON (1930), THEOBALD (1934) e LEWIT (1936 não puderam confirmar a existência de uma perturbação neurohipofisária como base patogénica das toxicoses gravidicas, o que é, aliás, admitido por BUTTNER (1935) e MEESSEN (1935). ANSELMINO E HOFFMANN confirmam as afirmações de CUSHING, de vez que encontram infiltração basófila da neurohipófise em nove casos de eclâmpsia; os autores põem em evidência no sangue das eclâmpticas hipertensas uma substância que, injetada em animais, aumenta a pressão arterial, da mesma maneira que o extrato do lobo posterior. Em sete eclâmpticas GUIZZETTI descreve um aumento das células basófilas, mas não admite uma relação evidente entre infiltração basófila e hipertensão. Da mesma forma, KRAUS se opõe à teoria de CUSHING e afirma que a significação da infiltração basófila da neurohipófise é antes secundária, e, de certo modo compensadora, tanto na velhice, como nas diversas doenças. Muito interessante é o trabalho de C. G. ALLSTROM (1935) em que o autor examina a hipófise de 25 indivíduos hipertensos e 36 normais. A infiltração basófila foi observada em 96% dos casos; contudo, mesmo nos indivíduos não hipertensos, havia infiltração basófila em 8 casos; e em 18 outros casos ela existia, embora fos-

se muito leve. A. G. MARCANO (1935) em quarenta e nove observações de hipertensos, encontrou infiltração basófila neurohipofisária em trinta casos; admite por isso o autor uma relação entre invasão basófila e hipertensão, admitindo entretanto a hipótese de que a invasão se daria por surtos, de modo que a ausência de infiltração basófila em casos de hipertensão significaria apenas que não foi surpreendido um dos pontos culminantes do processo. MEESEN acompanha êste modo de ver, enquanto K. SCRIBA (1936) chega a conclusões negativas quanto à existência de uma relação entre infiltração e hipertensão, após ter estudado cuidadosamente **trezentos e quarenta e seis** observações. H. J. WALDE (1938) examina **setenta e cinco** observações referentes a casos de nefrite crônica, entre as quais se contam indivíduos com pressão arterial normal, bem como acima e abaixo dos limites da normalidade. Nos hipertensos, a porcentagem de infiltração atingiu **quarenta e sete por cento**, nos normais foi a quarenta por cento, e praticamente não encontrou infiltração entre os hipotensos. O autor chama a atenção para a igualdade absoluta entre a infiltração basófila dos hipertensos e dos normotensos e não leva em consideração a possibilidade de uma correlação entre hipertensão e infiltração basófila. Justamente no que se refere à eclâmpsia, BARTELS faz notar que cerca de **setenta e três por cento** das eclâmpticas apresentaria uma adiposidade constitucional e é justamente neste tipo constitucional que se encontra, na proporção de **oitenta por cento** a infiltração basófila neurohipofisária. PARKONS admite apenas uma relação entre a infiltração basófila e a idade avançada, assim como LEARY e ZIMMERMANN negam ainda qualquer relação entre infiltração basófila e doença renal crônica, arterioesclerose e arterioloesclerose. KOCH, admitindo também uma relação entre as células basófilas e a hipertensão, nega qualquer relação entre infiltração basófila e aumento da pressão, admitindo êle uma certa relação com a idade. O autor estuda **cincoenta** hipófises; **vinte duas** de portadores da doença de HODGSON; **desenove** de indivíduos com insuficiência aórtica reumatismal, **dezoito** hipófises de contrôlo. No primeiro grupo — doença de HODGSON — encontrou uma infiltração basófila muito leve ou mesmo nula em **sessenta e três**, seis por cento; ela era nítida em **trinta e**

seis, quatro por cento. No segundo grupo (insuficiência aórtica reumatismal) e no terceiro (controle), a infiltração basófila era importante apenas em dezoito, dois por cento dos casos. J. GRAF (1938) estudou cinquenta e uma hipófises pertencentes a indivíduos hipertensos entre quarenta e oitenta anos, e mais **vinte nove** hipófises para contrôlê, tendo chegado às conclusões seguintes: 1) a infiltração é a mesma nos dois grupos; 2) não há correlação entre infiltração e hipertensão; 3) a infiltração é menos forte na mulher. COSTANZI, em uma revisão sintética do assunto, 1940 chega à conclusão que pareceria razoável admitir que na adenohipófise há, no decurso da hipertensão arterial permanente, um aumento dos epitélios basófilos, enquanto que, a infiltração basófila seria apenas a expressão da migração aumentada das células basófilas para o transporte em direção ao diencéfalo, do hormônio vasopressor, que seria formado em quantidade exagerada. Este conceito que de tal modo invadiu a patologia e a clínica, não me parece definitivamente estabelecido; com efeito: I) hipertensão pode coexistir com tumores eosinófilos hipofisários (acromegalia); II) no decurso de cirroses hepáticas, pude verificar em quatorze observações uma constante e notabilíssima hiperbasofilia, que atingia com o método de contagem celular, a percentagem altíssima de duzentos e quarenta por cento e que se acompanhava muitas vezes de infiltração basófila da neurohipófise; ora, nestes indivíduos não havia hipertensão, e sim hipotensão; III) pude observar hiperbasofilia em um caso de grave hipotensão em um homem de trinta e oito anos que faleceu por insuficiência cardíaca e cujo coração mostrava numerosas placas cicatriciais em consequência de infartos. As células basófilas atingiram nesta observação a percentagem de vinte e sete por cento (a percentagem normal seria de oito, nove por cento, segundo RASMUSSEN).

Estas considerações não permitem, pois, afirmar a existência de uma relação entre infiltração basófila e hipertensão, relação esta que não é também admitida por BUTT e WAR (1936), PLAUT (1936), RASMUSSEN (1936). STAHL (1948), recentemente, faz notar que os autores que se interessaram por esta

questão, não levaram em consideração as zonas eletivas de infiltração descritas por GUIZZETTI (1927): zona para — mediana e zona mediana; e por H. J. WADE (1938: zonas laterais, zona central, zonas entre as duas); por outro lado, não foram praticados cortes seriados e, por fim, a classificação da infiltração em maciça, média e leve é puramente subjetiva, podendo constituir, portanto, uma causa de erro. Mas STAHL chega em seu interessante trabalho sobre a neurohipófise, às seguintes conclusões “De qualquer forma, os resultados obtidos pelas investigações anátomo-clínicas são poucos favoráveis à existência de uma relação entre o processo de neurocrinia celular e a secreção de vasopressina. É necessário reconhecer que o significado verdadeiro da invasão basófila ainda nos é desconhecido.”

Tais considerações nos conduzirão a um outro campo, isto é, o da pesquisa da origem exata do hormônio vasopressor, se ele derivaria do lobo posterior ou do lobo anterior e aqui nos vemos em face de numerosas pesquisas clínicas e experimentais, muito numerosas para serem agora resumidas. É-me suficiente lembrar aqui que foi desde mil oitocentos e noventa e nove demonstrado por SCHAEFER e VICENT, que no lobo posterior da hipófise dos animais existem efetivamente substâncias que têm uma ação sobre os vasos, se bem que nem todos os autores tenham verificado o mesmo efeito no homem (resultados negativos de BEHBEUROTH, CLAUDE E PARAK, BRUNN etc.) enquanto que inteiramente discordantes são os resultados dos trabalhos experimentais que procuram dar a documentação da presença da mesma substância no lobo glandular hipofisário. O mesmo se diga das interessantes observações clínicas que vieram a estabelecer uma segura participação da hipófise no decurso da hipertensão; não é possível naturalmente precisar se esta participação deva ser atribuída ao lobo anterior ou ao posterior da hipófise; isto, ao que me parece, pode ser contraposto às interessantes observações de KYLIN; o qual vê, na hipertensão, uma segura participação ante-hipofisária, havendo com efeito aumento do metabolismo basal, diminuição do Calcio do sangue, aumento da glicemia, aumento da estatura, adiposidade, etc.; é ainda necessário acentuar que certos destes elementos não estão sempre presentes nos hipertensos, podendo faltar a

adiposidade ou o aumento da estatura etc. Argumentos análogos podem ser antepostos às afirmações de YUNGMANN, VOIGT etc. A neurohipófise é considerada também órgão glandular: a síndrome de C. J. PARHON, a síndrome oligodipsica com hiperhidrofilia tissular (E. BACH e J. TAKO 1943), são em relação com uma hiperfunção neurohipofisaria. As observações de E. J. JONES, L. R. NOBLE, H. RINDERKNECHT e P. C. WILLIAMS (1938) as de C. DELL'ACQUA (1946) demonstram que a hiperfunção neurohipofisaria não é apenas mono-hormonal.

Há por vêzes associação de hipertensão e edemas com oligúria, outras vêzes estes dois sintomas estão dissociados e em alguns casos as provas biológicas e anatomopatológicas demonstraram que o lobo posterior estava lesado. Mas STAHL acrescenta: o fato de se haver constatado histologicamente uma lesão da nevrógia não permite talvez pensar em uma hipersecreção de princípios ativos da parte dos pituícitos? Antes de discutir esta possibilidade é portanto necessário levantar a seguinte questão: Os hormônios diuréticos e hipertensivos são antes que tudo segregados pelo lobo nervoso hipofisário? Não poderão, ao contrário, ser produzidos pelo lobo anterior e, em seguida, armazenados pela neurohipófise? Numerosos são os autores que admitem esta possibilidade: FARINT, R. VAN DER VELDEN, F. VAN HALM, I. FEDOR, M. JANKOVITCH, etc. A administração de extratos do lobo anterior deu um aumento da diurese em 30 — 100% dos casos de B. G. SHAPIRO, H. M. TEEL, M. C. BARNES, B. A. HOUSSAY, O. H. GAEBLER. Após a experiência de O. RICHTER (1934) e W. R. INGRAM (1936) que visava a desapareção do diabete insípido — produzido graças à ablação do lobo posterior — após a ablação do lobo anterior, foi possível afirmar que o diabete insípido não pode sobrevir se não há integridade do lobo anterior. Foram assim confirmadas as observações anatomicas de F. VON HANN que observou não se instalava o diabete insípido se se destruía o lobo anterior após o posterior. Todos estes resultados permitiram a BERBLINGER e JORES afirmar que são células basófilas antehipofisárias ou do lobo intermediário, as que produzem o hormônio anti-diurético, o qual passa depois para o lobo posterior.

Concluindo: não se tem ainda certeza quanto a se é um ou são vários os hormônios segregados pela neurohipófise; não se tem ainda certeza sobre se estes hormônios são realmente segregados pela neurohipófise, ou se aí são apenas depositados, depois de segregados pela antehipófise. A conclusão, portanto, de uma correlação entre a infiltração basófila do lobo posterior e a hipertensão é temerária pois que é preciso demonstrar antes de tudo que o hormônio vasopressório só é secretado pelas mesmas células basófilas.

A patogenia da hipertensão arterial não está, portanto, ainda resolvida, e isto é demonstrado pelo fato de que uma preten- sa origem hipofisária da hipertensão se ampliou em uma pato- genia pluriglandular, as suprarenais foram, efetivamente, pos- tas em foco (BAUER 1935) como também as glândulas genitais (BERBLINGER 1932, KJELLIN e KYLIN 1934, FICHERA 1911, ROESSLE 1914, MARASSINI e LUCIANI 1911 etc.); por isto E. GREPPI afirma que "o fator hipofisário não é responsável dire- to pela hipertensão, porém complica ou promove um complexo endócrino, no qual se cria, entre outros elementos metabólicos e funcionais, também a orientação simpático-vasoconstrictora do organismo."

Esta rápida visão sobre a patogênese da hipertensão nos permite, portanto, fazer notar a obscuridade na qual está envol- ta, e também nos permite formular uma pergunta: qual o signifi- cado da infiltração basófila da neurohipófise? Esta questão me- rece ser desenvolvida através de verificações morfológicas e, fo- ra de qualquer preconceito, deve-se pesquisar por mecanismo as células basófilas migram até à neurohipófise.

A neurohipófise humana é envolta por uma lâmina de teci- do conjuntivo, a qual, por sua vez, é recoberta por um epitélio uni ou biestratificado, ou, mais raramente pluriestratificado, do terceiro lobo. Este terceiro lobo é dificilmente encontrado nas pessoas idosas, nas quais se observa uma proliferação da lâmina conjuntiva que tende a obliterar a fenda hipofisária, formando uma placa conjuntiva que se encontra em íntimo contacto com a borda inferior da antehipófise. Estas proliferações provocam naturalmente notáveis modificações topográficas na hipófise e

isto de acordo com o modo e a direção em que ela se desenvolve. Quando esta proliferação se faz gradualmente, e "pari passu" em toda a sua superfície, então não se verifica a presença de células basófilas na neurohipófise, mas isto se verifica principalmente quando a proliferação não se faz simultaneamente em todas as suas superfícies; em tais casos, efetivamente, verifica-se um íntimo contacto entre o lobo anterior e o lobo posterior nas regiões em que se observou a proliferação conjuntiva, enquanto que em outras toma contacto o lobo posterior com o anterior, desprovido ambos de revestimento conjuntivo, tem-se então a migração das células basófilas do lobo anterior para o lobo posterior; esta migração pode facilmente ser seguida em cortes seriados, pelo que parece certo que as células basófilas da neurohipófise derivam da antehipófise. Em outras observações — embora muito menos frequentes — verifica-se a descida, na fenda hipofisária, de alguns cistos do lobo anterior, os quais pouco a pouco se dirigem à neurohipófise, sempre pela proliferação da lâmina conjuntiva descrita; esta migração, produzida por fatores mecânicos, pode portanto acarretar consigo células basófilas da região antehipofisária. Ainda, a proliferação da lâmina conjuntiva pode efetuar-se no sentido do hilo ante-hipofisário e portanto permitir que elementos basófilos alcancem a fenda hipofisária e em seguida a neurohipófise (34-35). Tudo isto permite afirmar-se que a infiltração basófila se origina no lobo antehipofisário, mediante um simples mecanismo de proliferação de uma lâmina conjuntiva que reveste a borda anterior da neurohipófise, isto pelo menos no homem, enquanto que entre os animais não se pode negar que ilhotas celulares do terceiro lobo possam penetrar na neurohipófise. A interpretação da infiltração basófila do lobo posterior hipofisário, à luz destes dados morfológicos parece-nos muito fácil, e obriga a não se atribuir valor algum à infiltração basófila neurohipofisária na patogenia de qualquer doença. Deduz-se desta explicação como esta infiltração deve ser frequente nas pessoas idosas, e isto apenas porque é justamente nestas que chega ao máximo de desenvolvimento a proliferação conjuntiva com o conseqüente desaparecimento da fenda hipofisária. Não se compreende, contudo, por que alguns autores consideram a presença de algumas células basófilas na

neurohipófise como índice de hiperfunção basófila, e a isto atribuem papel importante na patogenia da hipertensão, responsabilizando as células basófilas pela secreção do hormônio hipertensivo — a vasopressina.

Eu creio que não se pode formular o diagnóstico de hiperfunção hipofisária em face de uma hiperbasofilia, ou de uma hipereosinofilia, e sim apenas em vista de uma hiperfunção destas células, e esta minha recente conclusão foi confirmada quase simultaneamente por diversos autores; cito, com efeito o que muito recentemente escreveu Tuchmann-Duplexis (1943): “a localização da elaboração dos diferentes hormônios hipofisários ao nível das diversas células do lobo glandular está ainda em discussão, e nos parece que, ao envez de raciocinar com dados quantitativos de células, dever-se-ia considerar antes seu aspecto funcional”.

Se se quizer atribuir valor a esta interpretação, deve-se também afirmar que uma hiperfunção hipofisária não pode ser diagnosticada mediante a presença de algumas células basófilas na neurohipófise, mesmo levando-se em conta esta migração como resultante de uma hiperbasofilia antehipofisária, de vez que uma hiperfunção hipofisária pode mesmo existir na ausência de células basófilas na neurohipófise, e talvez mesmo sem que seja necessária a existência de hiperbasofilia antehipofisária. P. GUIZZETTI descreveu uma frequente infiltração neurohipofisária na tuberculose, uma entidade mórbida que não se acompanha certamente de hipertensão. De resto, as células basófilas da neurohipófise por mim observadas, não apresentaram nunca sinais de hiperfunção.

Os trabalhos clínicos falam em hiperfunção da neurohipófise; deveríamos, entretanto, estar mais seguros sobre se os hormônios atribuídos ao lobo posterior realmente se formam neste lobo, e não na antehipófise, passando em seguida para a neurohipófise. Este órgão, considerado por alguns como um órgão reservatório enquanto outros querem elevá-lo à dignidade de glândula de secreção interna, considerando os pituícitos como elementos secretores. Isso me obriga para acabar o assunto de descrever de um modo breve tais elementos.

BUCY (mil novecentos e trinta) verificou, no lobo posterior da hipófise do boi, a presença de células com prolongamentos, as quais êle denominou — “pituícitos” — em consequência das diferenças morfológicas apresentadas por estas células tanto com os astrócitos, como com a oligodendróglia e com a micróglia e com as células gliais amiboides. Êstes pituícitos teriam formas diversas, mas todos teriam a propriedade de impregnar-se com o método de Penfield (carbonato de prata) e todos teriam prolongamentos. ROMEIS, no homem, diferenciou cinco tipos; retículo, micro, fibro, adeno e pigmentopituícitos. ROUSSY e MOSINGER acreditam que se trata de células de uma mesma linhagem: fisócitos — relacionados com os hipendimócitos e com os astrócitos, elementos todos com propriedades glandulares, e os denominam hipofisócitos, que os autores dividem em diversos grupos de acôrdo com as características citoplasmáticas ou nucleares, mas estabelecem que “os hipofisócitos se distinguem nitidamente das células nevróglia propriamente ditas, aproximando-se, contudo, indiscutivelmente, da série astroblástica. A. STAHL recentemente 1948 acha os pituícitos não somente na neurohipófise mas também no pedúnculo e no tuber cinereum.

STAHL declara que os brilhantes resultados obtidos pelos métodos específicos nas mãos de P. C. BUCY, G. ROUSSY, M. MOSINGER, B. ROMEIS, M. J. MORATO, R. TROSSARELLI, VASQUEZ-LOPEZ, W. M. SHANKLIN, etc. permitem que alguns já se pronunciem favoráveis à produção de um hormônio pelos pituícitos.

Parece-nos, portanto, que a questão de saber a verdadeira natureza dos elementos celulares que foram postos em evidência pelos métodos de impregnação argêntica não esteja ainda resolvida e o novo termo de BUCY não esclarece nada a questão, de vez que se trata de saber a qual tipo de nevroglia pertencem êstes elementos. E' com esta finalidade que procuramos realizar a impregnação argêntica sôbre hipófises e escolhemos um método que não tinha sido empregado pelos autores precedentes, isto é, o método de BOLSI para a micróglia. Conseguimos obter uma boa impregnação em uma hipófise de boi. Para obter uma boa impregnação tivemos que praticar cortes muito espessos, mas podemos pôr em evidência numerosos ele-

mentos micrológicos que formavam um retículo muito fechado com os numerosos prolongamentos. Estes elementos se apresentam ligeiramente alongados ou piriformes, raramente arredondados, com um núcleo bem evidente e muitas vezes envolvido por um halo claro sempre com prolongamentos delgados, ligeiramente sinuosos, quase nunca dicotomizados, em número muito variável. Muitas vezes, trata-se de um único prolongamento, outras vezes, dois prolongamentos que terminam por vezes em pequenas, delicadas, e curtas ramificações etc. (36-37-38-39).

Nós não hesitamos absolutamente em afirmar que estes elementos são células micróglicas típicas e que não diferem em nada das células microglicas que se pode, com o mesmo método, pôr em evidência na substância nervosa. A forma, as dimensões destes elementos, a disposição, a morfologia dos seus prolongamentos são muito típicos das células micróglicas, mesmo sem levar em conta o fato de terem sido impregnadas por um método eletivo para a microglia, não podemos duvidar de sua natureza microglia. A mesma conclusão chegaram de resto, M. J. MORATO (1939) que, no gato adulto, pôs em evidência a microglia com o método de DEL RIO HORTEGA e E. VAZQUEZ-LOPEZ (1942) que pôde também observar a micróglica no cavalo graças aos métodos de DEL RIO HORTEGA e PENFIELD.

Podemos então, compreender a indecisão dos autores que afirmaram sempre que os pituícitos, embora se assemelhem aos astrócitos, têm contudo características diferentes (RAMON Y CAJAL, KHON etc)? Poderíamos então explicar estas características diferentes pelo fato de tratar-se de elementos micróglicos e não de elementos nevróglicos?

Preferimos, ao contrário, no momento afirmar, que há na neurohipófise elementos micróglicos e que estes elementos não se diferenciam em nada dos elementos micróglicos da substância nervosa, de vez que não queremos excluir a possibilidade de poderem existir também na neurohipófise, elementos de um outro tipo além dos que o método de BOLSI nos permitiu pôr em evidência. Esta prudência nos parece necessária, e esta mesma prudência nos aconselha a não abordar a questão de saber

se se devem considerar estes elementos como elementos glandulares.

Na nossa modesta opinião, esta hipótese necessita ainda comprovação e não pode ser lançada como aquisição inteiramente estabelecida, se bem que esteja bem fundamentada.

Em conclusão: nós acreditamos poder firmar: I) a topografia do lobo posterior e do lobo intermediário da hipófise — tanto na humana como na de certos animais — demonstra que o lobo posterior não é sempre apenas posterior, e o lobo intermediário não é sempre apenas intermediário; II) a fenda hipofisária, assim como seus divertículos representam apenas um espaço vazio que resulta de uma fusão incompleta do lobo posterior com o lobo anterior. III) as células basófilas do lobo posterior hipofisário derivam, ao menos no homem, da antehipófise e nós não acreditamos que elles devam contribuir na patogenia de nenhuma entidade mórbida; IV) a neurohipófise do boi apresenta certamente elementos micróglicos que correspondem muito provavelmente aos pituícitos de BUCY.

Não são estes senão pequenos problemas que interessam a topografia e a morfologia da hipófise, mas é longo o caminho a ser percorrido antes que se conheça completamente a morfologia desta glândula, e, contudo, apenas este conhecimento nos poderá desvendar o mecanismo íntimo da função ou das funções hipofisárias; isto nos obriga a continuar a investigação histológica desta glândula, tão importante do nosso organismo, mas devemos procurar tanto quanto possível contribuir com fatos e não com hipóteses, pois se a ciência é feita de hipóteses, como pode afirmar um grande sábio — CLAUDE BERNARD — estas hipóteses têm apenas valor enquanto servem como fonte de novas e numerosas pesquisas. Nós nos ativemos sempre a este método de trabalho que nos foi legado pelo nosso Mestre — o Professor ANTONIO COSTA — ao qual envio minhas mais afetuosas e respeitadas homenagens — a este homem que sempre me inspirou, me aconselhou, me encorajou durante longos anos, ininterruptamente e sem desfalecimentos, e a quem eu devo apenas uma coisa — a quem eu devo tudo.