

## PESQUISAS ENDOCRINOLOGICAS

### 51. *Alterações histologicas e funcionamento da hypophyse enxertada em ratos (\*)*

POR

THALES MARTINS

Hohlweg e Junkmann (1) fizeram enxertos de hypophyse no rim de ratos, normaes ou castrados, tendo observado que, nos castrados, não appareciam as alterações de castração encontradas na hypophyse *in situ*. Haterius, Schweitzer e Charipper (2) enxertaram essa glandula na camara anterior do olho de cobaias e de coelhos. A capacidade funcional do orgão só pôde ser bem posta em evidencia quando os portadores são hypophysectomizados. A este respeito podem ser citados os trabalhos seguintes: Gardner e Hill (3), em dois camundongos hypophysectomizados e portadores de uma hypophyse enxertada num testiculo, observaram que as gonadas e genitalia accessoria mostraram signaes evidentes de estimulo. May (4), em dois ratos hypophysoprivos e com enxertos de hypophyse na camara anterior, observou certa influencia sobre o crescimento do corpo e dos testiculos. Parece que os resultados mais completos de substituição foram os descriptos por Greep (5), que, logo após a hypophysectomia, enxertava a hypophyse do mesmo rato, ou de outros, na sella turcica, observando crescimento corporal muito apreciavel e função reproductra normalizada.

Nesta nota referiremos sumariamente os resultados de enxertos em ratos hypophysectomizados ou castrados, usando como séde para o enxerto a camara anterior do olho ou o rim.

a) *Enxertos em ratos hypophysectomizados* — As hypophyses, doadas por alguns ratos da mesma idade, eram enxertadas no rim, em 4 femeas e 1 macho,

(\*) De referencia aos trabalhos Nos. 1 a 50 desta serie de Pesquisas Endocrinologicas do auctor, vide Bibliographia annexa ao fim do presente artigo.

de 50 a 85 gs., 16 a 100 dias após a hypophysectomia. Em 4 femeas houve crescimento apreciavel, sem chegar ao normal; assim, por exemplo, a femea No. 5 passou de 75 para 105 gs. em 65 dias; a No. 14, que pesava 60 gs. no dia do enxerto, aumentou para 90 gs., 70 dias depois. O testemunha aumentou de 54 para 68 gs.

O esfregaço vaginal revelou sempre diestro, com excepção da femea No. 8, que teve cyclos estraes em 47 dias. A necropsia mostrou ausencia completa da hypophyse na sella. Pelo exame histologico verificou-se que o enxerto não corrigiu os phenomenos involutivos das thyreoides e suprarenaes; nos ovarios apparecia um outro folliculo em crescimento, mas nenhum normalmente desenvolvido.

b) *Enxertos em ratos castrados* — Em um grupo de 2 machos e 2 femeas castrados foi enxertada uma hypophyse no rim; e em outros 2 machos castrados o enxerto foi feito na camara anterior do olho. O aspecto histologico das hypophyses enxertadas era o seguinte: De um modo geral, em todos os grupos, a hypophyse, estudada de 50 a 65 dias após o enxerto no rim ou na camara anterior, não conservava o seu aspecto normal. Si bem que a diferenciação cellular do lobo anterior fosse ainda perceptivel, as affinidades pelos corantes eram menos intensas do que na hypophyse *in situ*. As cellulas eram em geral menores e com tendencia á picnose; a parte intermedia conservava-se melhor. Nos enxertos renaes encontraram-se frequentemente grandes cystos, no interior do enxerto. Para esse tipo de experiencias, a camara anterior do olho é um ambiente mais favoravel: por meio do microscopio binocular pode ser diariamente observado o desenvolvimento do enxerto e da vascularização, que é muito nitida.

Confirmando as verificações de Hohlweg e Junkmann, nunca encontrámos cellulas da castração na hypophyse enxertada em castrados, ao passo que a glandula *in situ* as apresentava. Baseados nesta observação, os citados autores tinham levantado a hypothese de que a accão reguladora dos hormonios sexuaes sobre o lobo anterior fosse effectuada por intermedio de um centro nervoso. A accão excitante do centro exercer-se-ia constantemente sobre a glandula, mas seria frenada pela accão inhibidora dos hormonios sexuaes. No castrado, faltando esta accão frenadora, restaria só a influencia estimulante do centro; a hypophyse enxertada, neste caso, não se alteraria, porque não teria connexões com tal centro. Como já tivemos occasião de discutir (6), pode-se invocar para o facto uma outra explicação: a hypophyse da castração é uma hypophyse com hyperfuncção e, por isso, pode ser que, na sua nova séde, não estando em condições favoraveis, ella não possa nunca chegar ao estado de exacerbacão funcional; dahi resultaria o apparente paradoxo de ella manter-se "normal" em más condições de meio, e "alterada", na sua localização normal.

Que a questão das condições de meio tem importancia no caso o mostram os effeitos incompletos de substituição, obtidos por nós e por outros autores

com enxertos de hypophyse, ao passo que os de Greep, na sella turcica, foram muito favoraveis.

A existencia de centros reguladores da hypophyse não pode ser posta em duvida, mas a estrina (folliculina) pode agir directamente sobre a glandula, pelo menos quanto á accão hyperplasiante, como veremos na nota seguinte.

### RESUMO

Em uma serie de experiencias, ficou confirmado que a hypophyse se conserva bem quando enxertada, embora passe a apresentar precario funcionamento e alterações histologicas em sua estructura. Em animaes castrados, a hypophyse, enxertada na camara anterior do olho ou no rim, não revelou as characteristicas alterações da castração, ficando assim confirmada a observação de Hohlweg e Junkmann. Discute-se a relação desse facto com a possibilidade da existencia de um centro regulador sexual.

### ABSTRACT

In a series of experiments it was confirmed that the hypophysis keeps well after being grafted, although it may function rather precariously and show histological changes in its structure. In castrated animals the hypophysis, grafted in the anterior chamber of the eye or in the kidney, did not present the characteristic changes of castration, this fact confirming Hohlweg & Junkmann's previous observations in this regard. The connexion of this fact with the possibility of there being a sex-regulating center is discussed.

### BIBLIOGRAPHIA

1. Hohlweg, W. & Junkmann, K. — Klin. Wochschr. XI:321. 1932.
2. Haterius, H. O.; Schweizer, M. & Charipper, H. A. — Endocrinology XIX:673. 1935.
3. Gardner, W. U. & Hill, R. T. — Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. XXXII:1382. 1935.
4. May, R. M. — C. R. Soc. Biologie CXX:867. 1935.
5. Greep, R. — Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. XXXIV:754. 1936.
6. Martins, Th. — Livro Jubilar do Prof. Zawadowsky, Moscou, 1935.

### BIBLIOGRAPHIA GERAL DAS PESQUISAS ENDOCRINOLOGICAS DE THALES MARTINS

1. Accão dos saes biliares sobre o tracto genital das cobaias (com Macedo, Dorival) — Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Suppl. (3):114. 1928.
2. Diagnóstico hormonal da gravidez pela prova de Zondek e Aschhein — Brasil Medico XLIII(15):404. 1929.

3. The seminal vesicles of the castrated mouse, test for the testicular hormones (com Rocha e Silva, A.) — Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Suppl. (9) :196.1929.
4. Sur les effets de l'implantation du lobe antérieur de l'hypophyse de grenouilles chez les souris infantiles — C. R. Soc. Biologie CI(24) :957.1929.
5. Pesquisas sobre a physiologia do lobo anterior de hypophyse e das glandulas sexuaes — Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Suppl. (10) :233.1929.
6. O cyclo estral dos ratos em parabiose e os hormonios do lobo anterior da hypophyse — Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Suppl. (11) :265.1929.
7. La loi du «tout ou rien» du testicule et les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse — C. R. Soc. Biologie CII(29) :483.1929.
8. Action des extraits testiculaires sur les vésicules séminales des souris châtrées (com Rocha e Silva, A.) — C. R. Soc. Biologie CII(29) :483.1929.
9. Utilisation des vésicules séminales de la souris blanche comme test des hormones testiculaires (com Rocha e Silva, A.) — C. R. Soc. Biologie CII(29) :480.1929.
10. A secreção interna do ovario e a folliculina — Brasil Medico XLIII(47) :1416.1929.
11. Échanges hormonaux chez les animaux en parabiose. Passage de l'hormone ovarienne des sujets normaux aux sujets châtrés — C. R. Soc. Biologie CII(31) :605.1929.
12. Cycles oestraux chez les rats normaux et châtrés vivant en parabiose — C. R. Soc. Biologie CII(31) :614.1929.
13. On the reproductive capacity of mice after hypophyseal implants — Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Supp. (12) :294.1929.
14. Ueber das Vorkommen einer in den kryptorchiden Maennchen zirkulierenden Substanz mit Wirkung auf den Oestrus — Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Suppl. (12) :301.1929.
15. Échanges hormoniques chez les animaux en parabiose. Hormones du lobe antérieur de l'hypophyse et du testicule — C. R. Soc. Biologie CIII(14) :1341.1930.
16. Parabiose et greffes ovariennes — C. R. Soc. Biologie CIV(21) :686.1930.
17. Pesquisas sobre os hormonios testiculares — Brasil Medico XLIV(33) :906.1930.
18. A regulação da hypophyse pelo testiculo — Brasil Medico XLV(42) :1189.1930.
19. Das testikulaere Hormon; Extraktion und morphologische Wirkungen aug infantile und kastrierte maennliche Maeuse — Endokrinologie VII(3) :180.1930.
20. Différenciation fonctionnelle de l'hypophyse en rapport avec le sexe — C. R. Soc. Biologie CV(27) :99.1930.
21. Sur l'utilisation des vésicules seminales comme test de l'hormone testiculaire (com Rocha e Silva, A.) — C. R. Soc. Biologie CV(27) :107.1930.
22. Influence de l'épithelium séminal sur l'hypophyse (expériences de parabiose) — C. R. Soc. Biologie CV(35) :791.1930.
23. Ovulation chez la lapine gestante, après injection d'urine gravidique (com Fabião, M.) — C. R. Soc. Biologie CV(35) :791.1930.
24. Influence de la castration, des greffes et des implantations de gonades sur le lobe antérieur de l'hypophyse (com Rocha e Silva, A.) — C. R. Soc. Biologie CV(35) :793.1930.
25. La régulation de l'hypophyse par le testicule — Expériences de parabiose (com Rocha e Silva, A.) — C. R. Soc. Biologie CV(35) :795.1930.

26. A regulação do lobo anterior da hypophyse por um hormonio testicular, especialmente sob o ponto de vista morphologico (com Rocha e Silva, A.) — Mem. Inst. Oswaldo Cruz XXV(1):71.1931.
27. Puberté précoce par parabiose et ovulation — C. R. Soc. Biologie CVI(6):508.1931.
28. Greffes de vésicules séminales chez la souris (com Cardoso, D. M.) — C. R. Soc. Biologie CVI(6):509.1931.
29. La régulation de l'hypophyse par le testicule (com Rocha, A.) — R. C. Soc. Biologie CVI(6):510.1931.
30. Sur l'utilisation de la lapine comme «test» des hormones hypophysaires et gravidiques — C. R. Soc. Biologie CVII(15):180.1931.
31. The regulation of the hypophysis by the testicle, and some problems of sexual dynamics (com Rocha, Arnaldo) — Endocrinology XV(5):421-434.1931.
32. Utilisation des altérations de l'hypophyse consécutives à la castration comme test d'une hormone testiculaire — C. R. Soc. Biologie CVIII(37):1080.1931.
33. Greffes de vagin sur les rats mâles, et observation des cycles au moyen des frottis — C. R. Soc. Biologie CIX(2):134.1932.
34. Ueber das Verhalten des Eierstocks vom Meerschweinchen bei Transplantation in verschiedene Cavia-Rassen (com Lipschuetz, Alex. & Viñals, Eduardo) — Arch. f. Entwicklungsmechanik der Organismen CXXVIII(2):249.1933.
35. Sur la présence de cellules ciliées dans le lobe antérieur de l'hypophyse du rat blanc — C. R. Soc. Biologie CXXVIII(18):216.1933.
36. Sur les méthodes de coloration histologique de l'hypophyse antérieur — C. R. Soc. Biologie CXIII(27):1275.1933.
37. Effets de l'ischémie du testicule, après ligature de l'artère spermatique interne, chez le rat. Destruction de l'épithelium seminal, maintien de la genitalia accessoria, altérations du lobe antérieur de l'hypophyse — C. R. Soc. Biologie CXIV(29):141.1933.
38. Technique de l'hypophysectomie chez les oiseaux — C. R. Soc. Biologie CXIV(34):837.1933.
39. Sur les échanges humoraux entre les animaux en parabiose. La question du passage de l'oestrine des animaux normaux aux châtrés — C. R. Soc. Biologie CXV:342.1933.
40. Sur les résultats de la parabiose de rats femelles avec des rats châtrés et hypophysectomisés (com R. F. de Mello) — C. R. Soc. Biologie CXVII:1258.1934 et Mem. Inst. Butantan VIII:353.1934.
41. Développement précoce des caractères sexuels chez les gallinacés traités par des substances gonado-stimulantes du sérum gravidique équin — C. R. Soc. Biologie CXVII:1255.1934 et Mem. Inst. Butantan VIII:349.1934.
42. Percentage relatif des types cellulaires dans l'hypophyse antérieure des rats normaux et des rats cryptorchidiques (com R. F. de Mello) — C. R. Soc. Biologie CXVIII:916.1934.
43. Relative percentage of cell types present in the anterior hypophysis of normal and cryptorchid rats (com R. F. de Mello) — Rev. de Biol. e Hygiene V:80.1934.
44. Sur la question des «Antihormones» — C. R. Soc. Biologie CXIX:753.1935.
45. The nervous control of the anterior hypophysis — Livro Jubilar do Prof. Zawadowsky — Trans. dynamics of development X:181.1935.

46. A intervenção do epithelio seminal na actividade endocrinica do testiculo — Livro Jubilar do prof. B. Houssay — Rev. Soc. Arg. de Biol. X:376.1934.
47. Altérations histologiques et fonctionnement des greffes de l'hypophyse chez le rat — C. R. Soc. Biologie (em impressão).
48. Action des hautes doses de l'oestrine sur l'hypophyse, *in situ* ou greffé dans la chambre antérieure de l'oeil du rat blanc — C. R. Soc. Biologie (em impressão).
49. Antihormonios — Brasil Medico L:573.1936.
50. Sur la question des Antihormones — Livro Jubilar do Prof. Athias — Em impressão na Rev. Portug. des Sc. Nat.

(Trabalho da Seccão de Physiopathologia Experimental do Instituto Butantan, apresentado como Nota previa à Soc. Biol. de S. Paulo, em dezembro de 1936. Dado à publicidade em maio de 1937).