

Algumas aquisições sobre ovulação: fator endócrino-mecânico

Prof. Martim Gomes

Catedrático de Clínica Ginecológica

Em 1927, nos meus Arquivos de Ginecologia, determinando as indicações da histerectomia subtotal oblíqua, referi um achado de anatomopatologia do ovário, que ainda hoje existe no Keyser, conservado, graças à gentileza do professor Pereira Filho. É fácil resumir êsses fatos. Quando o ovário está com uma parte da sua superfície presa contra antigas aderências fibrosas, e ao mesmo tempo tem a sua parte central ocupada por uma cavidade cística, os folículos apresentam um processo contrário de migração: aqueles que ficam entre a zona aderente e a cavidade central migram para a cavidade cística central. Porém os que ficam no tecido ovariano que não tinha aderências, fazem o contrário, em vez de ir aparecer no cisto interior, vão surgir na periferia do ovário. Por outro lado, si o ovário é todo êle mergulhado em tecido duro de inflamação, todo os folículos que migram mostram essa migração para a cavidade cística do centro do ovário. Não se encaminham para a periferia do órgão. Ora, o cisto central está sob tensão negativa, tem menos líquido do que conteve ou do que pôde conter, pois que suas paredes estão aproximadas. Nota-se ainda que o tecido fibroso que envolve o ovário é muito mais firme que a glândula. Portanto, a migração do folículo amadurecente se processa no sentido da menor resistência encontrada pela pressão originada no crescimento. Foi a conclusão a que cheguei então nestas palavras, (página 16 dos Arquivos):

“4 — Enfim, achei ovários reduzidos a uma bolsa cuja parede era formada à custa de tecido ovariano, e cuja cavidade continha líquido sob uma tensão negativa (talvez em consequência de um processo de diálise equilibrada). A superfície externa destas bolsas tem um depósito de fibrina, é lisa, parelha. A superfície interior é irregularizada pela saliência de pequenos cistos foliculares, que se rompem quando submetidos à pressão. Dir-se-ia uma migração inversa dos folículos: êste fato merece ser consignado, porque êle constitui, provavelmente, a única prova da pressão como causa e explicação do transporte fisiológico feito pelo folículo, para alcançar a periferia do ovário.”

Mas a pressão, que aumenta pelo crescimento do folículo, está subordinada à vitalidade do folículo, e também à hormonoestimulação da prehipófise. O resultado da luta entre tal pressão e a resistência encontrada deve ser um resultado dependente dêsses dois fatores — endócrino e mecânico — cada qual deles muito complexo, porém que merecem estudo, pois deles dependem a ovulação, a menstruação anovular, a pseudomenstruação, certas formas de esterilidade, etc.

Por isso, em 1936, estudando O Problema Clínico da Endometriose, trouxe novos documentos relativos a êsses fatores endocrinomecânicos da ovulação e do catamênio. Nesse trabalho, a figura 12 mostra o edema geral dos ovários e as consequências mecânicas dêsse edema alterando a evolução dos folí-

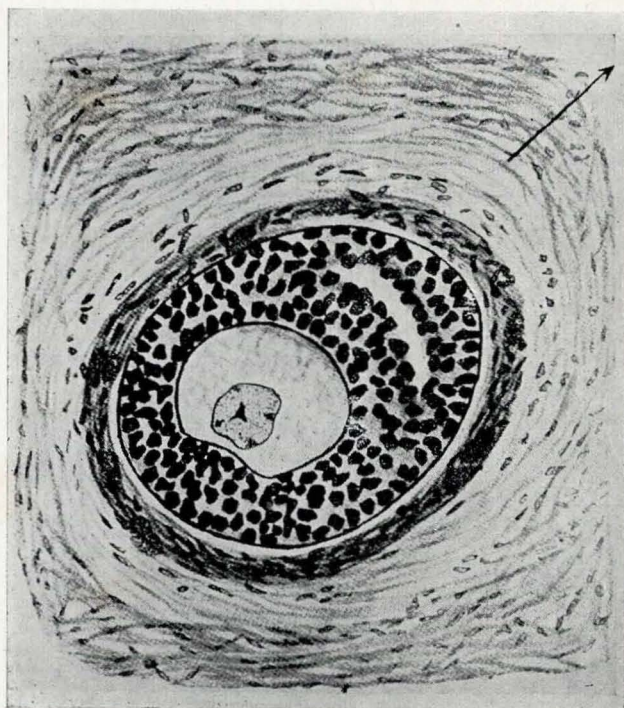


Figura 1 — Strassmann

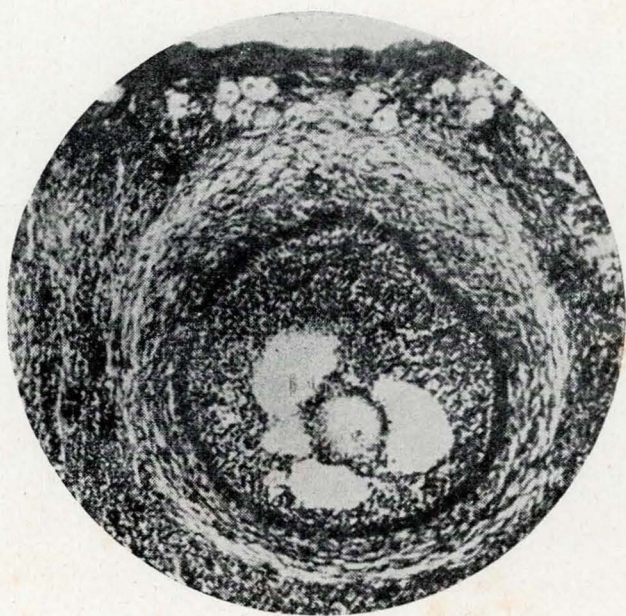


Figura 2 — Strassmann

culos. A figura 28 do referido trabalho, (caso 814), mostra um útero cortado, com um fibroma submucoso, obtido de uma operação na fase da menstruação; pode-se verificar que o endométrio que cobre o fibroma, bem como o da parede uterina que estava em contato e compressão sobre o tumor, não tinham nenhum aspecto de mucosa em atividade menstrual. Eram lisos, polidos, pálidos, sem sangue. Ao contrário, o endométrio que não estava sobre o tumor, mas abaixo da zona de contato, êsse mostra-se espesso, granuloso, sangrando, em franca esfoliação de mucosa pregestacional. Mostrando, assim, a inatividade do epitélio submetido a um aumento de resistência, ou pressão ambiente, eu estabeleci uma base para apontar a causa da inatividade notória do epitélio

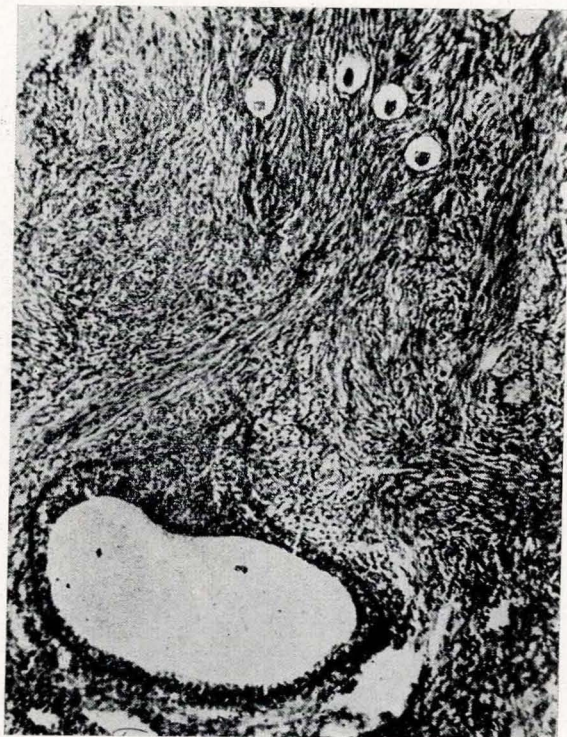


Figura 3 — Strassmann

infrabasal do útero. E com essa causa, assim admitida a inatividade das glândulas infrabasais, eu explicava por que razão é rara a formação óssea nessa região, uma vez que Yung e Cemil demonstraram que o tecido conjuntivo precisa da presença de epitélio ativo para poder gerar tecido ósseo (Revista dos Cursos da Faculdade de Medicina, n.º de 1936).

Nesse trabalho assim terminei o resumo do fator endocrinomecânico:

“E’ necessário, contudo, lembrar que as formações glandulares heterotópicas, que hoje se sabe serem frequentes na região infrabasal do útero, são formações cujo epitélio não tem atividade funcional. Mas isso explicaria por que é raro o advento de ossificações nessa região. Aliás, nem só aí. Na própria mucosa uterina, a camada basal de glândulas, que fica adjacente ao mús-

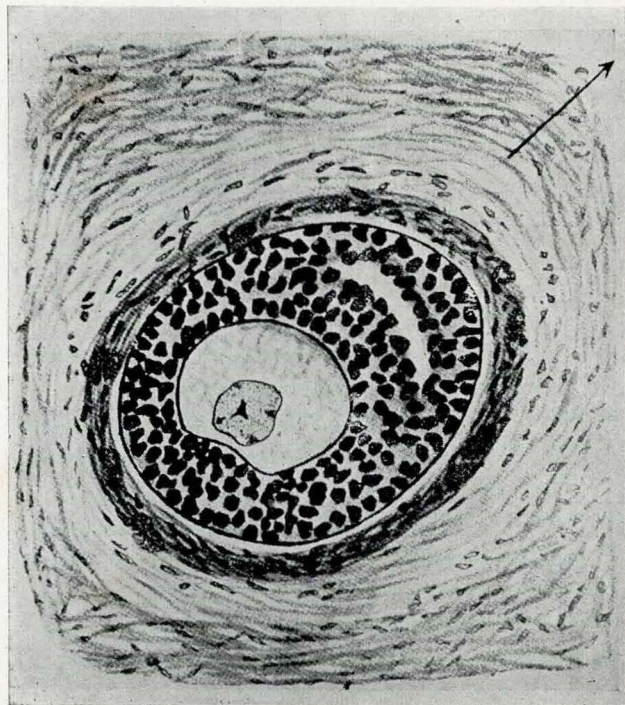


Figura 1 — Strassmann

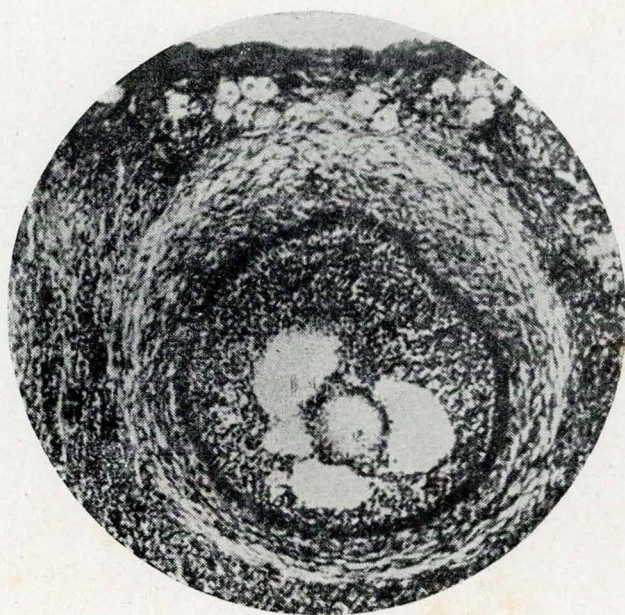


Figura 2 — Strassmann

culos. A figura 28 do referido trabalho, (caso 814), mostra um útero cortado, com um fibroma submucoso, obtido de uma operação na fase da menstruação; pode-se verificar que o endométrio que cobre o fibroma, bem como o da parede uterina que estava em contato e compressão sobre o tumor, não tinham nenhum aspeto de mucosa em atividade menstrual. Eram lisos, polidos, pálidos, sem sangue. Ao contrário, o endométrio que não estava sobre o tumor, mas abaixo da zona de contato, êsse mostra-se espesso, granuloso, sangrando, em franca esfoliação de mucosa pregestacional. Mostrando, assim, a inatividade do epitélio submetido a um aumento de resistência, ou pressão ambiente, eu estabeleci uma base para apontar a causa da inatividade notória do epitélio

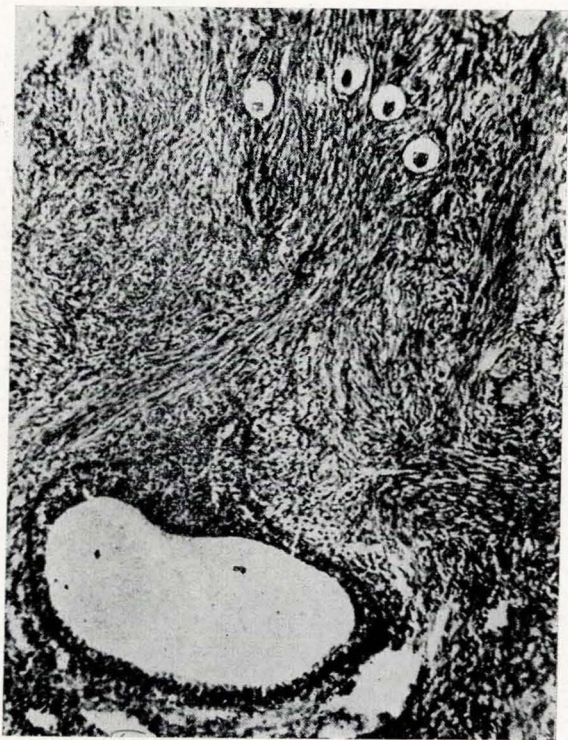


Figura 3 — Strassmann

infrabasal do útero. E com essa causa, assim admitida a inatividade das glândulas infrabasais, eu explicava por que razão é rara a formação óssea nessa região, uma vez que Yung e Cemil demonstraram que o tecido conjuntivo precisa da presença de epitélio ativo para poder gerar tecido ósseo (Revista dos Cursos da Faculdade de Medicina, n.º de 1936).

Nesse trabalho assim terminei o resumo do fator endocrinomecânico:

“E’ necessário, contudo, lembrar que as formações glandulares heterotópicas, que hoje se sabe serem frequentes na região infrabasal do útero, são formações cujo epitélio não tem atividade funcional. Mas isso explicaria por que é raro o advento de ossificações nessa região. Aliás, nem só aí. Na própria mucosa uterina, a camada basal de glândulas, que fica adjacente ao mús-

culo, conserva-se quieta, sem atividade, e surda ao estímulo hormonal que influe intensamente sobre a funcional, (que se origina da basal). E muito frequentemente o próprio endométrio é todo êle indiferente à excitação hormonal, quando junto de um fibroma submucoso, ou de um polipo, consoante lembram Traut e Kuder. Eu penso, (fig. 28) que essa inatividade, em parte, deve depender de um fator mecânico. Nos casos de fibromas intrauterinos, a menstruação se faz à custa da mucosa que não sofre compressão. Esta explicação estaria de acordo com a menor pressão que sofre a funcionalis, para dar o sangue menstrual, e o amolecimento uterino, que facilita o catamênio, sob a influência da ação aquietadora do corpo lúteo sobre a contratilidade do miométrio.

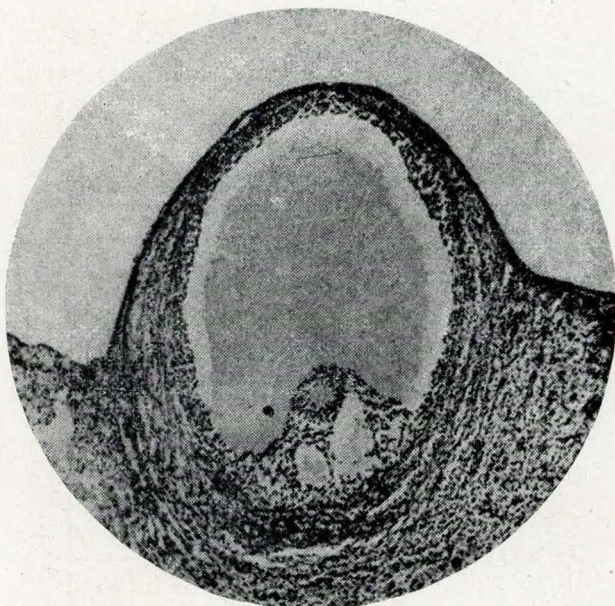


Figura 4 — Strassmann

O fator mecânico, aliás, não atuaria unicamente favorecendo a função endometrial. E' fora de dúvida que êsse fator influe, pelo menos em parte, na evolução ou migração dos folículos do ovário.

Outra demonstração do fator mecânico: é sabido que a endometriose mostra tendência à invasão, proliferando facilmente, na razão direta da abundância de tecido conjuntivo frouxo, e também na direção em que êsse tecido é mais frouxo. No útero, a tendência é alcançar a cavidade, em vista da pressão concêntrica. Atraz da cérvix, onde não há pressão muscular concêntrica, há uma infiltração do fundo de saco posterior, aflorando sobre a mucosa vaginal, ou pelo tecido conjuntivo perirretal.

Por outro lado, si levarmos em conta as experiências de Traut, (setembro, 1928), que mostram a influência favorável do corpo lúteo no desenvolvimento do enxerto endometrial, (ou suas culturas), influência igual à do extrato embrionico, e às vezes maior, teremos explicado porque há um certo paralelismo entre as formações luteínicas e a invasão da endometriose. Dois fatores somam-se aí: 1.º) o amolecimento do útero, efeito do corpo lúteo, e que mecanica-

mente abre as portas do tecido conjuntivo, livre da compressão muscular; 2.º) a estimulação hormonal do corpo lúteo, a qual, por outro lado, explicaria a razão pela qual o ovário é um ponto de eleição para a endometriose, maior que a trompa, a-pesar-desta manter mais estreitas relações com o endométrio.”

Esse amolecimento ou dissociação do tecido conjuntivo foi por mim julgado a causa do mecanismo, a razão por que a endometriose acha uma direção para seguir, e também a explicação por que se processa, em determinada direção, a migração do folículo amadurecente. (Veja Revista dos Cursos da Faculdade, n.º de 1936).

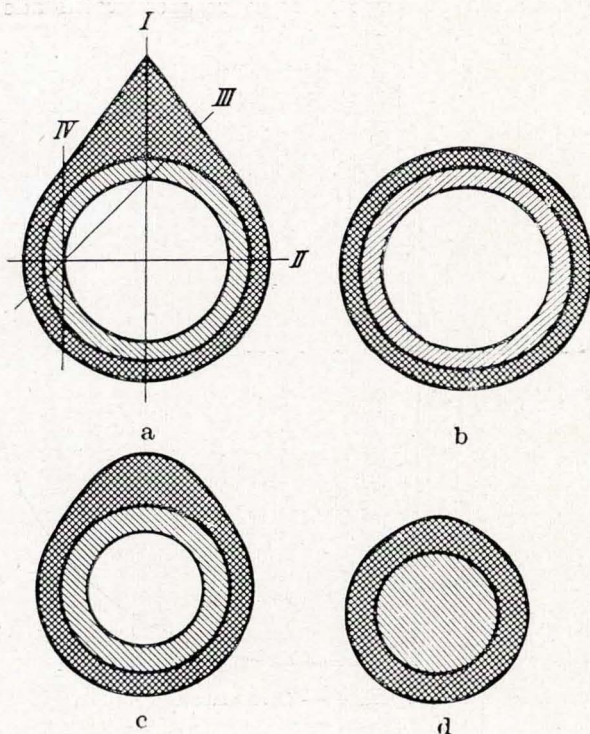


Figura 5 — Strassmann

No n.º de setembro de 1938, da *Surgery Gynecology and Obstetrics*, um fascinante trabalho de E. O. Strassmann, (*The theca interna and its rôle in ovulation*), conclue que o folículo ascende à superfície do ovário seguindo um caminho determinado pelo crescimento da teca interna. Não dá importância ao edema que rodeia a teca interna, sómente se referindo a êle nas últimas 4 linhas, que dizem assim: “Um grau mais ou menos acentuado de edema apresenta-se nos tecidos circunvizinhos, o qual facilita o progresso mecânico do folículo ascendente.”

Mas as minhas observações me parecem mostrar, ao contrário, que a proliferação da teca interna é que, secundariamente, auxilia o transporte do folículo, cuja causa principal, e primitiva, é o edema do estroma produzido pela secreção hormonal do folículo em crescimento. Este edema é quem prepara o caminho de menor resistência ao crescimento das células da teca interna, que acompanham o crescimento do folículo, e a secreção de foliculina. Mas nem

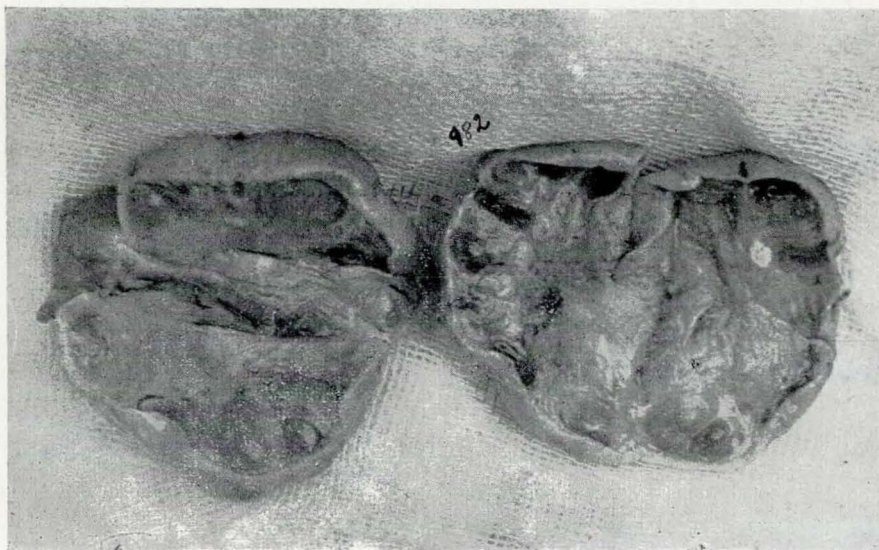


Figura 6

Epiderme

Lado E.



Tecido conjuntivo
da derme; aspecto
normal

Figura 7

Corte de pele. Aum. 350 D.

por isso o trabalho de Strassmann, com os seus 18.000 córtes, deixa de ser a mais importante aquisição de fisiologia ginecológica dos últimos tempos.

O magnífico labor de Strassmann pôde ser resumido assim (olhemos as cinco primeiras figuras que são reprodução do seu artigo): a figura n.º 1 mostra a flecha indicando o lado da periferia do ovário; o folículo, ainda pequeno, é da espécie humana; mostra o comêço da formação da cavidade, e o início do crescimento da teca interna, mais acentuado no sentido da superfície livre

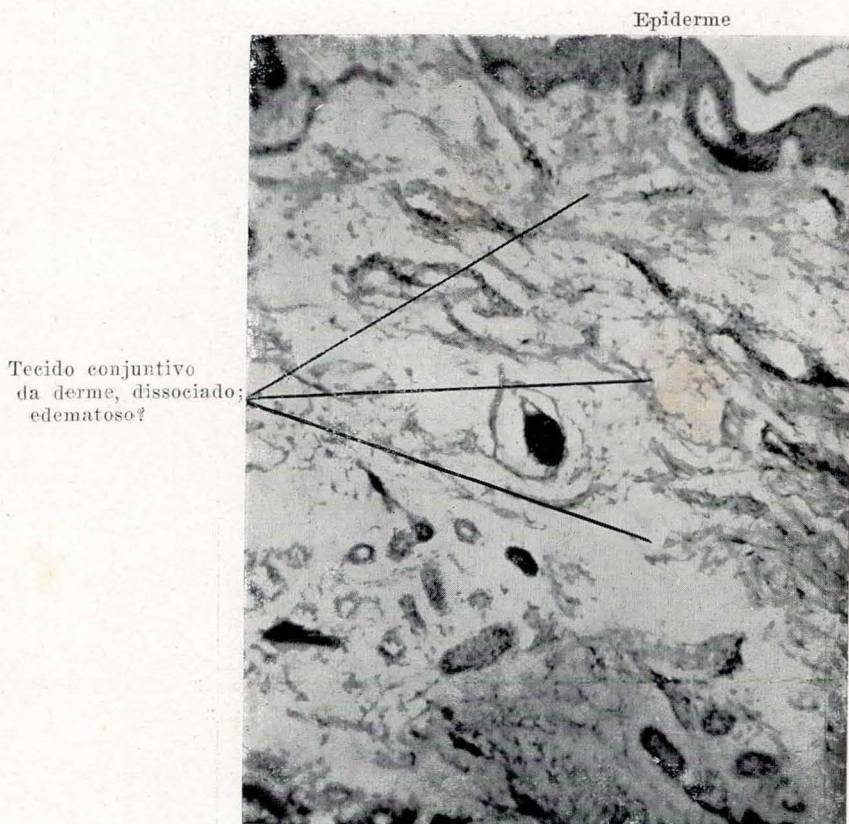


Figura 8
Corte de pele. Aum. 350 D.

do ovário mais próxima. Strassmann achou êsse crescimento excêntrico em todas as espécies examinadas. Sempre na direção da periferia ovariana mais próxima e livre: nos equinos, em que o ovário só tem um pequeno trato livre, estando a maior parte coberta de mesos e vasos, a migração se faz sempre para êsse único ponto livre. Na fig. 2, de coelho, a teca interna e a granulosa crescem mais na direção da superfície, que está próxima. Entretanto, Strassmann não alude ao edema que é muito maior junto à linha periférica, nem ao fato da membrana limitante da granulosa mostrar uma deformação, para êsse lado, muito mais acentuada do que a diferença que a teca interna apresenta entre a sua espessura central e a periférica, (muito pouco mais espessa). Olhando esse cóрте, diz Strassmann: *The granulosa, protruding into the thecal cone,*

becomes wedge-shaped itself. Parece mais exato dizer que a granulosa e a teca interna mostram um deslocamento na direção em que o edema, (zona branca que as contorna), é mais intenso e extenso. A deformação em cunha é mais intensa, nuns casos na granulosa, noutros casos, na teca interna, frequentemente em ambas igualmente. Na figura 3, Strassmann encontrou a granulosa em protusão no mesmo sentido cone da teca interna. Entretanto, o edema externo apenas começou a dissociar um estroma que se verifica muito compacto;



Figura 9

Lado esquerdo. Injeção de sôro
(24 horas)

a deformação da teca interna é um cone, enquanto a da granulosa, mais pronunciada, é uma franca cunha. Olhemos mais uma preparação de Strassmann, a da figura 4: folículo de uma rata, prestes a romper-se. A saliência final, que se faz, não precisa mais que a força do crescimento do folículo, sem pedir auxílio, nem à teca interna, nem ao edema. A tendência da pressão da cavidade peritôneal a se fazer negativa pôde apressar a ruptura, pela pressão que compromete a vitalidade das células do acmé do folículo.

Em resumo: isso tudo mostra que a contribuição original de Strassmann consiste fundamentalmente na descoberta da formação do brôto, em forma de cunha, da teca e da granulosa, sempre presente, quando a pesquisa é feita em certas condições, no decorrer do amadurecimento do folículo. Mas nin-

guem encontrará isso, si não fizer os córtes perpendiculares à superfície do ovário, no ponto em que o folículo está amadurecendo, e ainda si não cortar o folículo pelo meio. Cortar pelos lados, ou obliquamente, é perder o tempo. A figura 5 foi feita por Strassmann para explicar a necessidade dessas tres condições, si o anatomopatologista quer achar os brotos em cone ou em cunha da granulosa e da teca interna. A incidência I dá o aspeto *a*. A incidência II, o aspeto *b*. A incidência III, o aspeto *c*. A incidência IV, *d*.



Figura 10
Lado direito. Injeção de Progynon
(24 horas)

Orientados por essa descoberta de Strassmann, é fácil, por exemplo, abrir, à página 492, o tratado de Sainton, Simonet et Brouha, e examinar o folículo ovariano em maturação, (segundo o corte Liall, tirado de Lecène et Moulonguet). Vê-se que o edema é maior para o lado em que há folículos primordiais — logo, para a periferia. Que, enfrente a êsse ponto, espessa-se o círculo da teca interna, cujas células são de predominância redondas. E que a basal da granulosa começa a fazer uma saliência na mesma direção (para a direita e para cima).

Entretanto, ao contrário do que parece concluir Strassmann, a dissociação do tecido conjuntivo perifolicular tem uma importância, na minha opinião, capital.

Olhe-se a figura 6, de um ovário edematoso, em que a quasi totalidade do órgão está semeada de cistos: o edema generalizado perturbou o processo normal de migração. E' contraditória esta causa mecânica de disovulação; perturbada a ovulação pelo amolecimento geral do ovário. O seu polo oposto é o endurecimento, que tem efeito em sentido contrário, pela esclerose.

O edema discreto, normal, perifolicular, é, segundo o demonstram as minhas pesquisas, de origem folicular, pela ação direta da foliculina que vem do folículo em amadurecimento. Os exames histológicos seguintes, que o demons-



Figura 11
Lado direito. Injeção de Progynon
(24 horas)

tram, foram feitos pelo docente da Faculdade, doutor Waldemar Castro. O material foi preparado com auxílio do meu assistente dr. Batista Hoffmeister, nas seguintes condições:

I. *Primeira série de experimentações* (resumidas pelo estudo das figuras 7 e 8): dois pontos da pele de uma paciente em atividade genital (adulta normal), distantes 2 centímetros um do outro, são injetados a igual profundidade: — o da esquerda do observador com sôro fisiológico, 1 cc.; o da direita com foliculina, 1 cc., contendo cem U. I.

Oito dias depois, retiram-se dois pedaços iguais da pele, nos pontos injetados: em condições rigorosamente idênticas são êsses fragmentos examinados:

o ponto tratado com sôro está na figura 7; o tratado com foliculina, na figura 8. (Os dizeres com interrogação, que o anatomopatologista escreveu, são devidos a que êle não estava a par do resultado que eu esperava, afim de não influir inconscientemente na apreciação dos achados, ou pelo menos na eleição dos cortes).

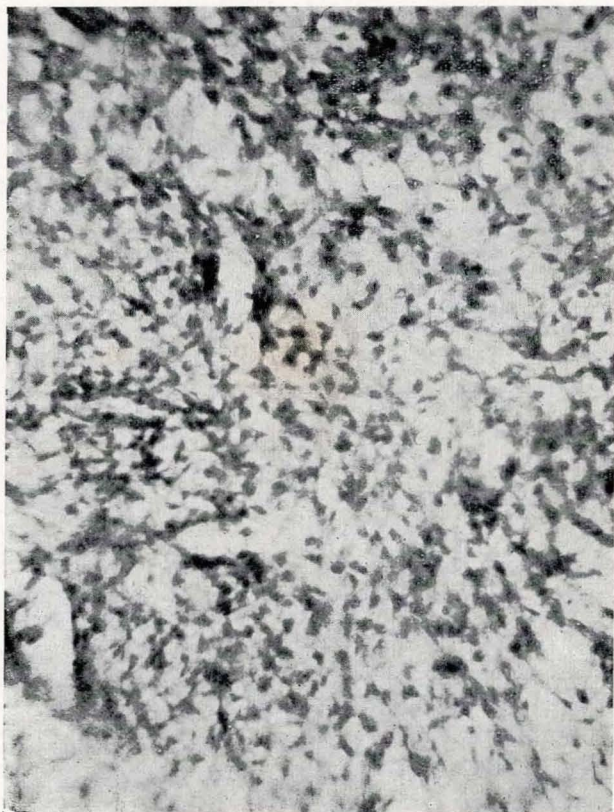


Figura 11

Corte de fragmento de ovário, tratado durante 24 horas, pelo sôro fisiológico a 8,5 por mil esterilizado (zona mais dissociada). Observa-se dissociação franca das células conjuntivas do estroma ovariano, de aspecto edematoso. Parte externa do fragmento.

II. *Segunda série de experiências: a colheita do material é feita 24 horas depois das injeções.* O edema produzido pela infiltração do sôro ainda persiste, como se vê na figura 9. Entretanto a influência da foliculina já é notável, pela diferença no grau de dissociação celular, como se vê na figura 11, que é um corte à mesma distância da epiderme, que o da fig. 9. Mais intensa é a dissociação na figura 10, mas o corte foi feito um pouco mais distante da epiderme.

III. *Terceira série de experiências:* está representada nas figuras 12, 13, 14 e 15. Um pequeno fragmento de ovário são, de paciente com 18 anos, é dividido ao meio, indo um dos fragmentos para o vidro E, outro para o vi-

dro D: ambos esterilizados no mesmo recipiente; e ambos com sôro fisiológico esterilizado (40 cc. em cada um). O vidro D recebe mil unidades de foliculina. A inclusão é confiada aos cuidados do dr. Waldemar Castro, que conduz os córtes para estudar a diferença no aspeto do tecido conjuntivo. E' feita nos próprios vidros. Veja-se, no aspeto dessas diferenças, que o tecido ovariano, separado do organismo, sem circulação, sem inervação, em sôro, e numa



Figura 13

Corte de fragmento de ovário, tratado durante 24 horas, pelo sôro fisiológico a 8,5 por mil, esterilizado e adicionado de mil unidades de foliculina.

Observa-se dissociação **muito acentuada** das células conjuntivas do estroma ovariano, de aspecto francamente edematoso. Zona revelando a maior dissociação: parte externa do fragmento.

temperatura de 37° no início, para logo ficar à temperatura ambiente de um dia quente, mesmo assim, ainda mostra ter recebido alguma influência da foliculina, no sentido de dissociar e edemaciar o estroma: *a foliculina, na zona periférica, tornou mais acentuado o edema.*

Um dos achados mais significativos é a relação da teca com o estroma edemaciado: quando o estroma que rodeia a teca interna tem edema em toda a periferia, a espessura da teca é mais ou menos igual em toda a sua circunferência. Entretanto, quando a zona clara de edema é só para um lado (ou predomina

mina para um lado), o corte da teca interna mostra que ela é espessa, larga, justamente para o lado da zona clara; e que é reduzidíssimo, para o lado sem edema, ou compacto.

Partindo dêsse fato, não acompanho Strassmann, quando êle diz: "The cone (of the theca interna), divides the surrounding tissues like a wedge, providing a space of lower resistance..." Não: quem vai providing (preparando), um espaço de menor resistência é a dissociação realizada pela foliculina (quando a resistência do tecido requer essa ação hormonal).



Figura 14

Ovário tratado pelo soro fisiológico sem foliculina: corte na zona menos dissociada do fragmento não tratado pela foliculina. Parte periférica do fragmento, depois dos primeiros cortes.

Nos animais pequenos, crescendo já na periferia, não há necessidade, o folículo, de se valer da ação da foliculina. Basta crescer, para encaminhar a postura. Nem há quasi deslocamento, ou migração: a face folicular que olha a periferia desloca-se muito mais que a profunda, e já se nota a proeminência.

Somente no caso do corte histológico colher o folículo no momento de chegar à superfície, é que a teca interna, ainda espessa, e vascularizada, está por baixo dum estroma compacto, apertado contra a albugínea: mas imediatamente, a continuação da mesma força premente do folículo, que afastou o estroma

dissociado, vai afastar a teca interna, o resto da camada do estroma comprimido, esmagar os vasos, desnutrir as células, e romper-se para a cavidade abdominal.

Portanto, é a secreção vital, hormonal, da foliculina, estimulada pela pre-hipófise, que, dando o crescimento e, si necessário, alta pressão e infiltração edematosa, *prepara* o lado de menor resistência. Para êsse lado cresce a teca interna, e progride a face periférica do folículo amadurecente. (Vimos, pelas



Figura 15

Corte no fragmento tratado pela foliculina. (Mil U. + Sêro 40 cc.) Zona compacta do mesmo fragmento, sem nenhum edema. Parte central do fragmento.

figs. 12, 13, 14 e 15, que a foliculina, sem a pressão, e sem a vitalidade normal, não mostra influência decisiva na produção do edema).

Ao contrário, quando falta a atividade funcional do folículo, não se forma a cumha da teca interna, e não se nota edema do estroma. E' frequente observar um folículo que teve o seu desenvolvimento interrompido: a granulosa se despega da teca e vem amontoar-se em redor do óvulo, muito densa, e corada, deixando um espaço circular ou semilunar entre ela e a teca. Esta é igualmente espessa, em toda a circunferência, e suas células não são mais daquele aspeto fracamente corado, e edemaciadas como as células decíduais. Em

redor da teca interna, o estroma, sem edema, tendo, às vezes, espaços de descolamento, que se abriram, com a retração do folículo. O edema, portanto, está na dependência da atividade vital, hormonal. Não basta a pressão nem a folliculina, é necessária a capacidade vital das células.

O autor agradece o auxílio prestado pelo prof. Pereira Filho, docente dr. Waldemar Castro, e ex-assistente dr. Batista Hoffmeister.

SOMMAIRE.

Dans les cas de cystes ovariennes, de faible tension à cause d'un processus dégénératif, situées au centre d'un ovaire entouré d'adhérences, les follicules, en voie de croissance, au lieu de se diriger à la périphérie, émigrent au centre de la cavité.

S'il n'y a dans l'ovaire qu'un seul point pris d'adhérences solides, les follicules, situés en face de cet endroit, suivent aussi la direction centrale.

Il arrive quelque-fois, dans ces cas, que ces follicules, en conséquence de la croissance de la cyste, sont attirés au centre d'une autre cyste plus grande et atresiée, en dedans de laquelle ils font protusion.

Quand les follicules, sous l'action de la pré-hypophyse, comencent à grandir, la pression intrafolliculaire tend à faire dislocation des tissus du stroma au sens de la moindre resistance, et toujours, après un certain moment, en direction du point le plus prochain de la périphérie.

L'oedème, en produisant la relaxation du stroma et en prédisposant à la formation du bourgeon de la théque interne et des cellules de la granuleuse, contribue à la migration.

L'oedème dépend de la vitalité du follicule, et par conséquent, d'une façon indirecte, aussi du stimulus hypophysaire et de l'état de nutrition du malade.

Cette activité vitale du follicule détermine l'oedème par l'action de la pression et de la folliculine, selon la conclusion des recherches de l'auteur (facteur endocrino-mécanique).

ZUSAMMENFASSUNG.

Wenn sich eine Zyste im Zentrum des Eierstocks befindet, mit geringer Spannung infolge eingetretener Degeneration, wenn der Eierstock in Verwachsungen eingebettet liegt, so wandern die reifenden Follikel in die zentrale Aushöhlung statt nach der Peripherie.

Auch jene Follikel die zufälligerweise vor dem einzigem Punkt einer festen Verwachsung liegen, unterlassen es, sich zur Oberfläche zu begeben. In diesem Falle kommt es manchmal vor, dass sie durch ihr Wachstum nach innen wachsen in eine atretische grössere Zyste, in deren Inneres sie sich dann vorwölben. Wenn die Follikel, angeregt durch die Sekretion des Vorderlappens der Hypophyse anfangen zu wachsen, so wird das Stroma nach der Seite des geringsten Widerstandes auseinandergedrückt, nach einer gewissen Phase stets in der Richtung der nächstgelegenen Peripherie. Das Oedem unterstützt diese Wanderung durch Lockerung des Stromas und Vorbereitung des Weges für den Keim der Tunica interna der Theca folliculi und für die Zellen des Stratum granulosum. Das Oedem hängt von der Vitalität der Follikel ab und indirekterweise also von dem hypophysären Stimulus und vom Allgemeinzustand.

Diese vitale Aktivität des Follikels erzeugt das Oedem durch die Druck- und Follikulinwirkung, wie die Untersuchungen des Autors zu beweisen trachten: endokriner und mechanischer Faktor.

REFERÊNCIAS

- Martim Gomes — *L'Hysthrectomie sub. tot. obl.* — L. Globo — 1927.
 Martim Gomes — *Prenhez abdominal* — *Revista dos Cursos* — 1932.
 Martim Gomes — *O prob. cl. da endometriose* — *Revista dos Cursos* — 1936.
 Sainton, S. et Brouha — *Endocrinologie* — 1937.
 William S. Gardner — *Normal and pathological developments from the cells lining the graafian follicle*; in *Surgery Gyn. and Obst.*, V. 67, n.º 4, 1938.
 Ervin O. Strassmann — *The theca interna cone and its rôle in ovulation*, in *Surgery Gyn. and Ob.*, V. 67, n.º 3, 1938.