

CITOLOGIA DA RECÉM NASCIDA (*)

EFEITO ESTROGÊNICO NAS CRIANÇAS DE TERMO E NAS PREMATURAS

NILO PEREIRA LUZ (**)

O nosso interesse sôbre as assim chamadas membranas basais em trabalho anterior nos apontara para a influência de diversos fatores no seu comportamento. Assim, fôra observado que os hormônios estrogênicos e luteínicos influenciam a constituição da membrana basal dos epitélios (Pereira Luz, 20, 1954 — Becker, 4, 1954).

A partir dêste ponto inicial foi deduzido que o efeito dos hormônios placentares nas membranas basais dos capilares fetais poderia ter uma influência na permeabilidade dos alvéolos pulmonares e, então, ser um dos fatores agindo na formação da chamada Membrana Hialina. Ora, é sabido que esta afecção é bastante mais comum nos prematuros do que nas crianças nascidas de termo. Decidimos então estudar a citologia vaginal da recém nascida para ver se poderíamos detectar diferenças na impregnação hormonal entre a recém nascida de termo e a prematura. Estudos semelhantes já tinham sido tentado por Kimball (15, 1959), mas dificuldades técnicas o tinham impedido de chegar a qualquer conclusão.

Referências esparsas foram encontradas na literatura suportando tal hipótese. Fraenkel e Papanicolaou, (12, 1938) estudando o mesmo assunto, já tinham assinalado que o recém nascido prematuro não mostra secreção nas suas mamas, enquanto que o colostro é sempre encontrado à expressão das glândulas mamárias dos recém nascidos de termo, nos primeiros dias de vida. Eles interpretaram o fato como

(*) Trabalho apresentado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Associação Médica do Rio Grande do Sul na Sessão do dia 26 de julho de 1963.

(**) Livre docente de Clínica Ginecológica.

uma prova de que a influência estrogênica é maior no prematuro, inibindo então a secreção mamária. O seu estudo foi entretanto focalizado principalmente na regressão pós-parto da hipertrofia vaginal observada na recém nascida. Em consequência disto não assinalaram nenhuma diferença na impregnação estrogênica entre os esfregaços vaginais realizados nas prematuras e nas crianças nascidas a termo. Rosa, (25, 1954) na sua monografia sobre as condições hormonais do feto feminino, assinalou o extremo grau de cornificação atingido pelo epitélio vaginal de uma natimorta prematura. Como Fraenkel e Papaniclaou ele apresentou forte evidência de que esta condição hormonal era causada pelos hormônios placentares e não por estrogênios formados ao nível dos ovários fetais. Bansillon, Notter e Gilly (5, 1961) recentemente apontaram para uma diferença na impregnação estrogênica da prematura quando comparada com a recém nascida de termo. O seu trabalho estuda 114 casos, dos quais 14 eram de prematuras.

A maior parte dos autores que estudaram a citologia vaginal da recém nascida analisaram a crise genital que se segue ao nascimento, sem se importar com possíveis diferenças no grau de impregnação estrogênica da vagina no momento do parto. O esfregaço vaginal colhido logo após o parto é descrito como **hipertrófico, semelhante ao da mãe, semelhante à fase folicular do ciclo menstrual**, etc. A possível importância das condições hormonais ao nascer já fôra suspeitada por Lausecker (16, 1951) e Sacrez e Lausecker (27, 1951); ambos assinalaram o melhor prognóstico para as prematuras cuja involução hormonal do pós-parto era menos marcada. Diversos autores estudaram os esfregaços vaginais das recém nascidas mas não reportaram nenhuma diferença entre a prematura e a nascida de termo (referências 7, 9, 13, 19 e 26).

MATERIAL E MÉTODO DE ESTUDO

Cinquenta recém nascidas foram estudadas, 33 nascidas a termo e 17 nascidas prematuramente. Foram tomados esfregaços vaginais de cada uma, como se segue:

Com uma cânula de vidro conectada a um bulbo de borracha o conteúdo vaginal foi aspirado nos fundos de saco laterais da vagina, assoprado sobre uma lâmina limpa e imediatamente fixado em álcool a 95%. A cânula de vidro

media aproximadamente 0,5 cms de diâmetros por 15 a 20 cms de comprimento. O bulbo de borracha foi preparado de uma seringa de lavagem de ouvido e ajustado apertadamente sobre a cânula, de maneira que não pudesse haver aspiração de ar a não ser pela extremidade da cânula; o extremo distal da cânula teve o seu orifício ligeiramente estreitado e foi ligeiramente recurvado. A cânula foi sempre esterilizada antes do uso.

O estado do hímen ao nascer, suculento e edemaciado facilitou a introdução da cânula. O procedimento não foi fácil somente na prematura de muito pouco peso, mas sempre possível sem dano à virgindade. A colheita se fez o mais cedo possível, nunca além de 12 horas a contar do momento do nascimento. Duas lâminas foram preparadas de cada recém nascida e coradas com a técnica de Shorr II. Esta foi preferida à de Papanicolaou por causa da diferenciação do citoplasma que é mais nítida e mais constante (De Allende e Orias, 8, 1947). Pelo menos 400 células foram contadas em cada lâmina para a determinação de cada índice. Determinou-se em cada caso, pela contagem diferencial, tanto o índice de cariopcnose quanto o índice de cornificação. (*) Para a determinação do índice de cornificação empregou-se uma objetiva de 25x com uma ocular grande campo de 16x. Para a determinação do índice de cariopcnose usou-se uma objetiva de 40x em combinação com a mesma ocular. Uma avaliação adicional da picnose nuclear foi feita com o equipamento de contraste de fase (Leitz), empregando uma objetiva de 63x e uma ocular grande campo de 10x. Esta avaliação adicional foi feita tendo-se em conta a grande variabilidade do critério ótico para picnose nuclear; admite-se que o contraste de fase apresenta critérios mais objetivos para esta avaliação e, portanto, resultados mais uniformes e de mais confiança.

Como cornificada foi considerada qualquer célula superficial com um citoplasma avermelhado (uma célula superficial, de acordo com o aceite pela Academia Internacional de Citologia Ginecológica, é uma célula poligonal achatada com um núcleo picnótico. O termo célula eosinófila não se aplica corretamente aqui, já que não se emprega eosina na técnica de coloração.

Como cariopcnótica foi considerada qualquer célula

(*) O uso do termo "cornificação" será considerado posteriormente, no mesmo trabalho.

apresentando um núcleo compacto e sem estrutura, menor de 6μ . A avaliação do tamanho nuclear foi feita por experiência pessoal adquirida com o uso de medidas celulares reais, embora tais técnicas não fôsem empregadas neste estudo.

Tôda recém nascida pesando menos de 2.500 gramas foi considerada como prematura. Com uma única exceção nenhuma outra consideração foi feita na avaliação da idade da gravidez já que acreditamos que o critério ponderal oferece a maneira mais objetiva de classificar um recém nascido como prematuro, mesmo que o método não seja isento de críticas.

Os resultados da interpretação das lâminas podem ser vistos nos quadros I e II em que todos os resultados estão tabulados. No quadro I o índice de cornificação, o índice de cariopícnose e o índice de cariopícnose em contraste de fase de tôdas as crianças nascidas de termo são apresentados. No quadro II os mesmos valores para as prematuras são apresentados. Os valores médios para cada índice, nas crianças prematuras e nas nascidas de termo são esquematizados no gráfico I.

QUADRO I

Recém nascidas de termo

Casos	Índice de Cernif.	Índice de Cariopien.	Cariopien. em fase
1 — Leila	0,5	11	11
2 — Alves	0,5	22	8
3 — Oliveira	0,25	15	0,5
4 — Guedes	0,25	10	12
5 — Vaz	1,25	14	23
6 — Prado	4	17	20,5
7 — Robinson	1,25	8,5	9
8 — Rumsey	4,2	14	11
9 — Wood	5,2	22	22
10 — Lawrence	9	31	16
11 — Venegas	1	18	29
12 — Flippen	0,25	17	10
13 — Hunter	4	21,5	18
14 — Rupperecht	1,5	14,5	10,5
15 — Soares	0,5	10,5	3
16 — Beck	0	9	7
17 — Holsbach	1	13	7
18 — Marks	0,25	6	6,5
19 — Pessoa	0,25	9	5
20 — Subtil	1,5	25	8
21 — Klarman	0	19	9
22 — Ferreira	0	15	21
23 — A. Vianna	0	18	26
24 — Silveira	0	6	12
25 — Guerra	1,5	14	13,5
26 — Alanis	0	5	3
27 — Alvarenga	0,25	6,5	4
28 — Monti	0	7,5	3
29 — Corrêa	0,25	7	3,5
30 — Becker	0,28	15	7
31 — Michalski	3	24	16
32 — Silva	0,5	12	8
33 — Britto	0,25	6	3
Valores médios	1,18	14,0	10,8

QUADRO II

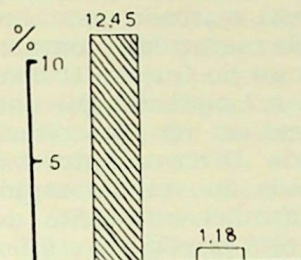
Recém nascidas prematuras

Casos	Índice de Cornif.	Índice de Cariopien.	Cariopien. em fase
1 — Boff	29	40	5,5
2 — Ramirez I	3	35	18
3 — Bush I	4,5	52	18
4 — Bush II	18	25	22
5 — Jackson	0,5	74	12
6 — Rojas	6	48	9
7 — Hackney	0,5	51	15
8 — Tasa	0,25	95	55
9 — Frost	6	73	58
10 — Price	40	67	42
11 — Ramir. II	21,5	45	42
12 — Souza	14	57	26,5
13 — Henke (*)	12	42	27
14 — Rezende	15	68	26
15 — Cunha	4,5	25	38
16 — Pimenta	21	48	35
17 — Doley	20	70	19
Valores médios	12,45	53,82	29,83

(*) Esta recém nascida pesou mais de 2.500 gramas mas foi considerada prematura pela idade da gravidez, aspecto ao nascer e evolução posterior; nasceu na 34.^a semana, de mãe diabética.

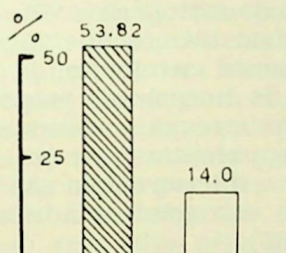
GRAPH

I



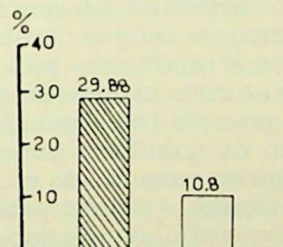
CORNIFICATION INDEX

(C. I.)



KARYOPYKNOTIC INDEX

(K. I.)



PHASE CONTRAST K.I.

PREMATURE



TERM



RESULTADOS

Pode ser visto claramente que a recém nascida prematura tem um efeito estrogênico mais marcado na sua mucosa vaginal do que a recém nascida de maturidade normal. Além disto a análise de valores individuais do Quadro II bem como o que se demonstra nas figuras 1 e 2 mostram que um efeito estrogênico é obtido nas prematuras em um grau nunca atingido no epitélio normal da grávida. Diversos autores assinalaram a responsividade modificada do epitélio vaginal aos estrogênios durante a gravidez. Pundel entretanto demonstrou que a única reação que não está presente é a diferenciação e a cornificação das camadas superiores do epitélio. Esta falta de reação tem sido atribuída ao efeito da progesterona que de alguma forma modificaria o comportamento do epitélio vaginal frente a altos níveis de estrogênios (Pundel, 23, 1958). Em trabalho anterior demonstramos que alguns outros mecanismos estão possivelmente envolvidos, já que no pós-parto imediato em ausência de hormônios progesterônicos o epitélio vaginal também não reage a doses altas de estrogênios administrados por via parenteral ou oral. Entretanto uma completa proliferação e diferenciação são obtidos com o uso de pequenas doses de estrogênicos administrado tópicamente (Pereira Luz, 22, 1960).

No nosso presente trabalho nenhuma explicação é encontrada para o fato de o epitélio vaginal das prematuras reagir muito mais intensamente do que a mucosa de sua mãe frente à mesma concentração de hormônios placentários, já que os hormônios circulantes tanto no sangue fetal quanto no sangue materno são os mesmos e produzidos pelo mesmo órgão, a placenta. Ainda mais, nenhuma explicação pôde ser encontrada para o fato de que o grau de impregnação estrogênica decresce com a progressão da gravidez, para chegar a termo a um nível semelhante àquele encontrado no epitélio vaginal de sua mãe na mesma ocasião. É fato sabido que durante o período considerado a quantidade de substâncias estrogênicas é produzida em proporção crescente até o parto; seria então lógico esperar um efeito estrogênico crescente para acompanhar a maior produção de estrogênios. Há aqui um terreno inteiramente novo aberto à especulação; alguns aspectos do problema serão brevemente discutidos na análise dos resultados.

Um outro fato importante descoberto no curso desta investigação é que uma cornificação verdadeira está presente no epitélio vaginal da recém nascida. Este achado é alta-

mente significativa porque, sem traumatismo externo ou substância irritante presente dentro da cavidade amniótica, a presença de queratina pode ser explicada exclusivamente como uma manifestação da diferenciação e maturação celular produzida pelos hormônios sexuais.

Que isto realmente pudesse ocorrer tem sido negado pela maioria dos citologistas que até chegaram a mudar o termo "célula cornificada" tão adquadamente proposto por Papanicolaou. Foi por eles aceito e dito que "a cornificação real nunca está presente no epitélio vaginal humano normal" (*Acta Cytologica*, 1, 1958, several authors). Para substituir a expressão "célula cornificada" foi aceito pelo simpósio de nomenclatura a expressão: "célula superficial (cariopictônica) eosinófila".

O reconhecimento da presença de Queratina em nossas lâminas foi feita de acordo com as conclusões de Aschner e co-autores (3, 1956). No trabalho citado os autores estudam a queratina nos tecidos com diversas reações histoquímicas e métodos físicos para o seu reconhecimento. Em uma de suas conclusões afirmam que uma substância pode ser identificada como contendo queratina se apresentar qualquer uma das reações por eles relacionadas, mais o desvio da luz polarizada. Ora, uma das reações por eles apresentadas é a coloração vermelha pelo método de Papanicolaou e similares. Nas nossas lâminas isto é muito bem demonstrado pela observação sob luz polarizada, como se exemplifica nas figuras 3 e 4. Vemos aí que muitas das células vermelhas apresentam um nítido desvio da luz polarizada, preenchendo portanto as condições para serem consideradas como contendo queratina. Pode também ser visto que não todas as células vermelhas mostram esta reação à luz polarizada, de onde se pode deduzir que o estado físico-químico em que se encontra a queratina não é o mesmo em todas. Como a queratinização é um processo progressivo é possível que em algum estágio da sua formação ainda não apresente o desvio da luz polarizada. Por outro lado deve ser assinalado que algumas das células cianófilas superficiais também apresentam no seu citoplasma uma substância que desvia os raios da luz polarizada.

Como resultado de nossa investigação, acreditamos que o desenvolvimento de uma queratinização verdadeira na vagina das recém nascidas femininas demonstra que uma cornificação verdadeira pode ser produzida unicamente pela ação dos hormônios sexuais na espécie humana também. Portanto faça-se aqui um apelo para que o termo "célula

cornificada" não seja abandonado completamente na descrição dos tipos celulares normalmente encontrados na mucosa vaginal humana.

DISCUSSÃO

Os dados deste trabalho apresentam um fato novo, qual seja, de que o epitélio vaginal do feto feminino reage diferentemente do da mãe aos estímulos hormonais estrogênicos. Este fato deveria chamar a atenção, quando se sabe que ambos os efeitos tanto da mãe quanto do feto estão submetidos à ação dos mesmos hormônios, produzidos pela placenta. Um outro ponto a ser acentuado é de que a impregnação estrogênica da mucosa vaginal do feto diminui com o progresso da gravidez, de maneira que, o termo atingido, o aspeto se aproxima bastante do esfregaço obtido da mãe no mesmo momento. Esta involução do efeito hormonal não guarda nenhuma correlação com o padrão de excreção dos estrogênios, que aumenta gradativamente até o parto.

Aitken e Preedy (2, 1958) demonstraram que a concentração de hormônios esteróides no sangue do cordão umbelical é aproximadamente 5 vezes maior do que a concentração encontrada no sangue materno. Este fato poderia ser trazido como um argumento para explicar a ação mais pronunciada dos hormônios sobre a vagina fetal. Entretanto a proporgão entre estrogênios e progesterona é a mesma nos sangues materno e fetal e não há nenhuma modificação à medida que o parto se aproxima, como seria de esperar do estudo dos esfregaços da recém nascida. A diferença de concentração parece dever-se unicamente a problemas de diluição dos hormônios produzidos pela placenta em recipientes de volume diferente, quais sejam o sangue fetal e o sangue materno.

O comportamento dos estrogênios administrados à fêmea humana grávida nos sugere diferentes explicações. Karnaki (14, 1947) demonstrou que a tolerância aos estrogênios na mulher grávida está aumentada de 500 a 1.000 vezes, quando comparada com a tolerância de pacientes não grávidas. Diversos autores demonstraram a relativa irresponsividade do epitélio vaginal das grávidas aos estrogênios administrados (11, 17, 18, 28, 29). Esta irresponsividade está também presente no período puerperal como os mesmos autores demonstraram e Rezende e Kamnitzer estudaram tão bem (24, 1956). Esta irresponsividade relativa aos estrogênios durante a gravidez tem sido atribuída à presença de

altos níveis de progesterona circulante. No período puerperal porém o epitélio ainda está refratário aos estrogênios mas não existem níveis significativos de progesterona no organismo da puérpera. É necessário que se encontre uma explicação melhor para o fenômeno no puerpério. Nós demonstramos (Pereira Luz, 22, 1960) que a incapacidade de reagir não se deve a uma impossibilidade do epitélio, já que pequenas doses de estrogênios provocam uma resposta de cornificação normal no epitélio vaginal do pós-parto. Um suporte forte à concepção de que exista uma interferência metabólica é sugerido pelos seguintes dados:

Dois casos de observação pessoal (Pereira Luz, dados não publicados) de pacientes hysterectomizados no decurso de uma cesárea e que receberam 5 mg de stilbestrol diariamente por via oral para inibir a lactação foram estudadas pelos esfregaços vaginais. Observou-se uma reação normal do epitélio como se elas não estivessem no período puerperal. Ora, Van Meensel (28, 1952) e Vokaer (29, 1955) com doses 5 a 100 vezes maior não observaram reação ou observaram uma reação infinitamente menor, administrando o mesmo hormônio a puérperas que conservavam o seu útero. Deve-se portanto interpretar que qualquer interferência com o efeito estrogênico ocorre por causa de alguma coisa presente no útero puerperal, já que esta interferência cessa de existir quando o útero é removido por ocasião do parto. O que causa esta interferência, um hormônio, uma enzima, a presença de decídua ou das células trofoblásticas é assunto de especulação pura já que não conhecemos nada que nos possa indicar com precisão o que realmente ocorre. Um argumento adicional que pode porém ser trazido à discussão é o fato de que o feto, recebendo as mesmas concentrações de hormônios placentares que a sua mãe, mas com a sua circulação menos sujeita à influência uterina, pode mostrar durante um certo período de seu desenvolvimento intrauterino um efeito estrogênico muito mais marcado do que o jamais observado no epitélio vaginal da gestante. Nós entretanto não conhecemos nenhuma explicação para este fato ou para a gradual diminuição da diferença à medida que avança a gravidez entre os aspetos observados na vagina fetal e na vagina materna. Ao termo da gravidez a diferença observada é mínima e em muitos casos inexistente.

Um ponto muito interessante foi recentemente acentuado por Cassmer (6, 1962), o qual demonstrou que o feto participa ativamente no metabolismo dos estrogênios durante a gravidez. Ao praticar a ligadura do cordão umbelical

que leva o feto à morte imediata sem nenhuma interferência na circulação placentária, há uma imediata queda marcada na quantidade dos hormônios estrogênicos excretados. Se este fato fôr confirmado, demonstraria uma participação ativa do feto na metabolização dos hormônios placentários e poderia ser melhor compreendido o fenômeno por nós observado. Entender-se-ia que, em certos períodos da gravidez fôsem cedidas ao feto quantidades de hormônios estrogênicos maiores do que as que ele pudesse metabolizar, resultando daí a impregnação maciça que observamos ao redor dos 6 meses de vida intra-uterina. À medida que a gravidez avançasse, a maturidade e maior peso fetal lhe possibilitariam um melhor controle dos hormônios recebidos por via sanguínea, diminuindo progressivamente a sua impregnação com os hormônios maternos.

Deste estudo uma correlação também pode ser estabelecida entre as condições hormonais do recém nascido prematuro e a formação do assim chamado síndrome da Membrana Hialina. Hamilton (citado por Becker, 4, 1954) demonstrou que os estrogênios aumentam o depósito de substância fundamental do conjuntivo das membranas basais de ratas castradas, enquanto a progesterona tenderia a liquefazer a mesma estrutura. Ora, o prematuro tem uma impregnação estrogênica maior do que o feto nascido de termo; como os estrogênios aumentariam a deposição da substância fundamental das membranas basais dos epitélios e dos capilares, o envolvimento dos capilares dos alvéolos pulmonares por tal processo poderia interferir seriamente com a sua capacidade de absorção. Esta capacidade de absorção diminuída poderia ser um fator relacionado com a oxigenação deficiente e o depósito de substância albuminóide dentro da luz dos alvéolos, como ocorre nesta doença.

A criança nascida de termo, já demonstrando um efeito progesterônico mais marcado (ou uma diminuição do efeito estrogênico), teria as membranas basais de seus capilares alveolares mais fluidas e, conseqüentemente, mais permeáveis, podendo mais facilmente absorver o oxigênio ou quaisquer substâncias albuminóides por ventura em contato com o interior dos seus alvéolos pulmonares. Um efeito terapêutico possível da progesterona no tratamento do síndrome da Membrana Hialina mereceria uma investigação experimental para avaliar o seu possível efeito benéfico nos seres humanos, principalmente quando se considera que tal afecção não tem causa definidamente conhecida nem tratamento específico.

Comprendemos que muito pouco avanço científico se pode fazer em nosso conhecimento com estas digressões teóricas, mas as mesmas aqui são incluídas para acentuar a importância da observação de um fato isolado bem como a possível influência e significado dos níveis estrogênicos nas condições e patologia do recém nascido.

RESUMO E CONCLUSÕES

O efeito estrogênico na ocasião do nascimento foi estudado em 50 recém nascidas pelo método dos esfregaços vaginais. Dezessete dos casos eram de prematuras e 33 crianças normais de termo. Um efeito estrogênico mais marcado estava presente nas prematuras. O achado e seu possível significado são discutidos e as seguintes conclusões apresentadas:

1) Existe uma diferença significativa no efeito estrogênico observado pelos esfregaços vaginais entre as mucosas vaginais das crianças prematuras e das nascidas a termo.

2) Foi demonstrada a presença de queratina nas células descamadas da mucosa vaginal normal das recém nascidas e a significação do fato é discutida.

3) Um apêlo é feito para que não se abandone o termo "célula cornificada" ao descrevermos os achados normais da mucosa vaginal humana, já que o presente trabalho documenta a presença real da substância córnea nas mucosas das recém nascidas.

4) O efeito estrogênico observado no feto atinge a um grau nunca alcançado pela mucosa vaginal de sua mãe durante a gravidez.

5) A diferença entre o efeito estrogênico observado no feto e na sua mãe diminui progressivamente com a evolução da gravidez de maneira que, a termo, ambos os aspetos são bastante parecidos.

6) A possível relação destes achados com a patogenia da moléstia da Membrana Hialina é brevemente discutida.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Acta Cytologica 11:28-32, 1958
- 2) Aitken, E., Preedy, J. R. F., Eton, B. & Short, R. V. Lancet 2:1096-1099, 1958

- 3) Asschner, A. W., Turner, C. J. & de Boer, C. H.
J. Anatomy 90:547-552, 1956
- 4) Becker, P. F. L.
Tese de cátedra, Editôra Selbach, Pôrto Alegre, 1954
- 5) Bansillon, E., Notter, A. & Gilly, J.
Bull. Féd. Assoc. Gyn. Obst. Lang. Franç. 13:50-52, 1961
- 6) Cassmer, O.
Citado por Banerjea, S. K.
J. Obst. Gyn. Brit. Comm. 69:963-978, 1962
- 7) Danesino, V.
Arch. Ost. e Ginec. 57:224-227, 1952
- 8) De Allende, I. L. C. & Orias, O.
Editora El Ateneo, Buenos Ayres, 1947
- 9) D'Elia, O.
La clin. Ost. e Ginec. 56:313-319, 1954
- 10) Deshpande, G. N. & Sommerville, I. F.
Lancet 2:1046-1047, 1958
- 11) Écalle, G. & Peltier, F.
Gyn. et Obst. 49:487-492, 1950
- 12) Fraenkel, L. & Papanicolaou, G. N.
Am. J. Anatomy 62:427-451, 1938
- 13) Gerli, M.
Arch. Ost. e Ginec. 57:335-344, 1952
- 14) Karnaki, K. J.
Am. J. Obst. Gynec. 53:312-316, 1947
- 15) Kimball, C.
Comunicação pessoal, Chicago, 1959
- 16) Lausecker, C.
Arch. Franç. Pédiatr. 8:776-778, 1951
- 17) Monrozies, M. & Demol, R.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Lang. Franç. 3:169-173, 1951
- 18) Monrozies, M. & Demol, R.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Lang. Franç. 3:326, 1951
- 19) Mussio-Fournier, J. C., Buno, W. & Grosso, O. F.
Bull. Acad. Méd. de Paris 120:201-204, 1938
- 20) Pereira Luz, N.
Tese, Editôra Globo, Pôrto Alegre, 1954
- 21) Pereira Luz, N.
Dados não publicados
- 22) Pereira Luz, N.
Am. J. Obst. Gynec. 80:463-465, 1960
- 23) Pundel, J. P.
Acta Cytologica 2:383-386, 1958
- 24) Rezende, J. & Kamnitzer, M. B.
Rev. de Ginec. e d'Obst. 98:579-627, 1956

- 25) Rosa, P.
Masson et Cie., Editeurs, Paris, 1954
- 26) Rosen, M. I.
Am. J. Obst. Gynec. 65:376-385, 1953
- 27) Sacrez, R. & Lausecker, C.
Arch. Franç. Pédiatr. 8:779-783, 1951
- 28) Van Meensel, F.
Ann. d'Endocr. 13:224-232, 1952
- 29) Vokaer, R.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Lang. Franç. 7:92-119, 1955