

Desenvolvimento dos sistemas reprodutores

Simone Marcuzzo

- A estrutura morfológica (histológica) das gônadas é reconhecível a partir da sétima semana (sexo gonadal), e a partir da diferenciação gonadal e de seus produtos hormonais, ocorre a determinação sexual secundária, que estabelece as características típicas dos dutos e glândulas anexas do sistema genital e as características secundárias ou fenotípicas externas de cada sexo

- O esboço de ovário sintetiza estrógenos, que permitem orientar o desenvolvimento do ducto de Müller para o sistema de ductos reprodutores femininos.
 - Do contrário, se o cromossomo Y estiver presente, tem início o desenvolvimento do testículo, que segrega um hormônio inibidor do ducto de Müller (HAM), que induz a regressão de tal ducto, e o hormônio testosterona, que induz a diferenciação do pênis, dos ductos e glândulas do sistema reprodutor masculino e inibe o desenvolvimento dos esboços de glândula mamária.
-
- No princípio da quarta semana do desenvolvimento humano, na parede do saco vitelino próxima ao alantoide, diferenciam-se as células germinativas primitivas, a partir de células endodérmicas.
 - Durante o dobramento embrionário, parte do saco vitelino fica incorporado dentro do embrião, e as células germinativas migram ao longo do mesentério dorsal do intestino posterior até a região da crista genital ou crista urogenital onde estabelecem o esboço gonadal.
 - O primeiro indício de desenvolvimento gonadal é observado durante a quinta semana, quando aparece um espessamento do epitélio celômico que reveste a crista urogenital (epitélio germinativo).
 - Este epitélio prolifera e penetra no mesênquima subjacente para formar os cordões sexuais primários.
 - Por volta da sexta semana, as células germinativas primitivas chegam à crista urogenital, ficam incorporadas a estes cordões e se formam, assim, as gônadas indiferentes, compostas por um córtex (epitélio germinativo) e uma medula (mesênquima)

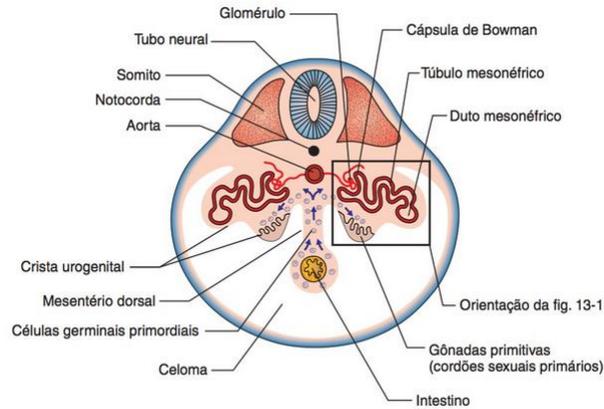


Fig. 12-68 Corte transversal que mostra o desenvolvimento do mesonefro e do sistema reprodutor primitivo em um embrião humano de 5 semanas.

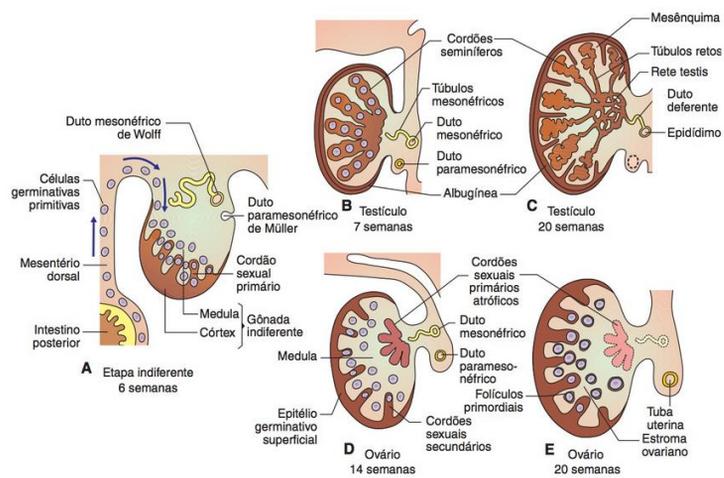


Fig. 13-1 Desenvolvimento das gônadas em um embrião humano. A. Etapa indiferenciada (semana 6). B. Testículo na semana 7. C. Testículo na semana 20. D. Ovário na semana 14. E. Ovário na semana 20 (a orientação corresponde ao quadro da Fig. 12-68 do cap. 12).

- As evidências morfológicas da diferenciação sexual não aparecem até a sétima semana do desenvolvimento, momento no qual as gônadas começam a adquirir as características histológicas correspondentes ao sexo cromossômico. Assim, estabelece-se o chamado sexo gonadal.
- A atividade funcional ou expressão genética do cromossomo Y produz a diferenciação da gônada indiferente, e os cordões sexuais primários se transformam em cordões seminíferos, que são sólidos até a puberdade, quando se forma a cavidade dos túbulos seminíferos.
- Por outro lado, a falta de cromossomos Y (em consequência, a ausência de HAM, induz a diferenciação da gônada indiferente em ovário.
- Isto é, a presença ou a ausência do cromossomo Y determina o tipo de gônada do embrião em desenvolvimento.
- Por sua vez, a ativação hormonal das gônadas determina o tipo de diferenciação sexual dos dutos acessórios e dos genitais externos, bem como dos caracteres sexuais secundários (distribuição do pelo e do panículo adiposo, timbre de voz, etc.).

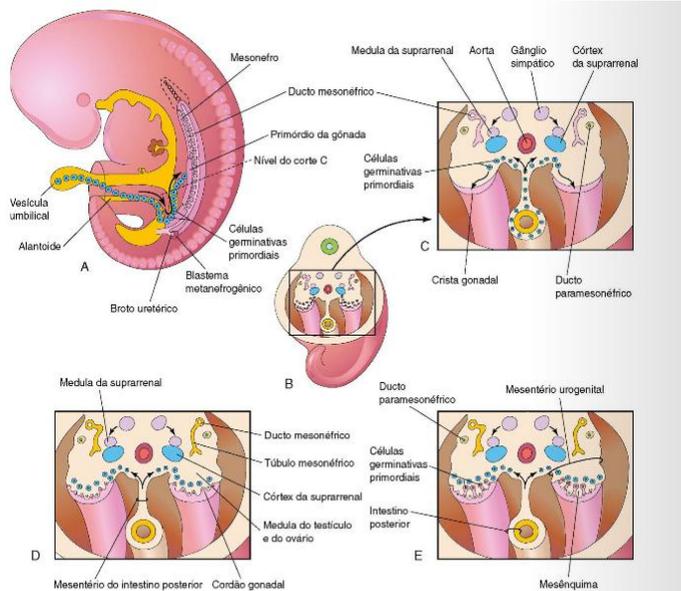


FIGURA 12-29 A, Esquema de um embrião de 5 semanas ilustrando a migração das células germinativas primordiais da vesícula umbilical para o embrião. B, Esquema tridimensional da região caudal de um embrião de 5 semanas, mostrando a localização e a extensão das cristas gonadais. C, Corte transversal mostrando o primórdio das glândulas suprenais, as cristas gonadais e a migração das células germinativas primordiais para as gônadas em desenvolvimento. D, Corte transversal de um embrião de 6 semanas mostrando os cordões gonadais. E, Corte semelhante em um estágio posterior mostrando as gônadas indiferenciadas e os ductos paramesonefricos.

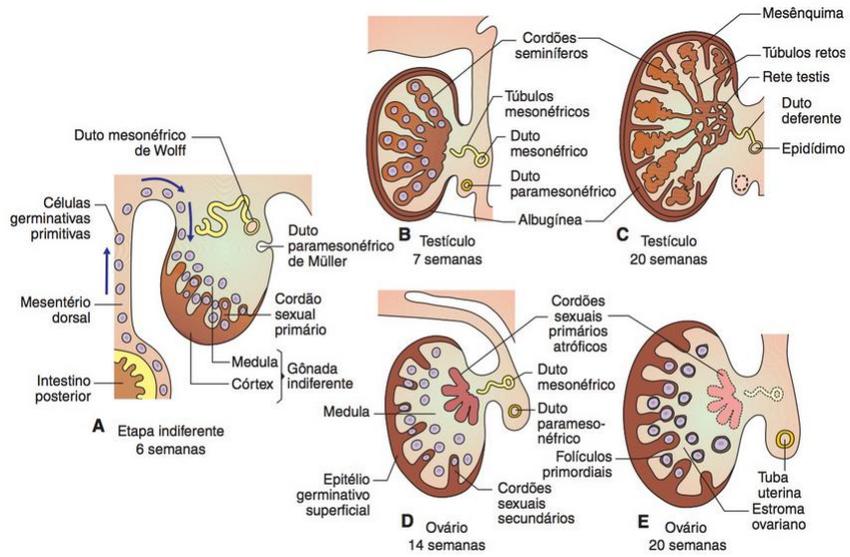
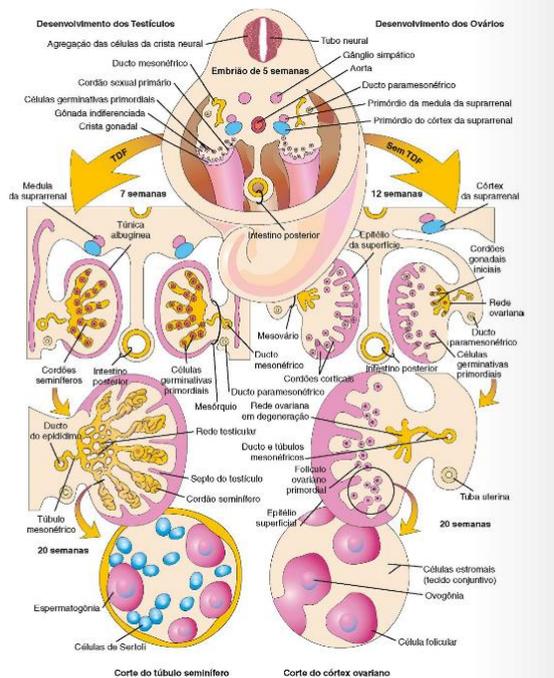


Fig. 13-1 Desenvolvimento das gônadas em um embrião humano. A. Etapa indiferenciada (semana 6). B. Testículo na semana 7. C. Testículo na semana 20. D. Ovário na semana 14. E. Ovário na semana 20 (a orientação corresponde ao quadro da Fig. 12-68 do cap. 12).



Desenvolvimento dos testículos

- A partir da sétima semana, em embriões que possuem um cromossomo Y, os cordões sexuais primários se compactam e estendem em direção à medula para formar os cordões seminíferos e nas extremidades destes se originam os túbulos retos, que se ramificam e anastomosam entre si para constituir uma estrutura em rede denominada rete testis (latim: rede testicular).
- Por sua vez, a partir dos túbulos mesonéfricos – persistentes do ducto mesonéfrico – diferenciam-se os dutos eferentes, que se abrem no epidídimo, derivado do ducto mesonéfrico.
- Os cordões seminíferos perdem logo sua conexão com o epitélio superficial devido ao desenvolvimento da túnica albugínea (latim: albus, branco), que envia septos de tecido conectivo para o interior da glândula.
- O mesênquima que fica entre os cordões dá origem às células intersticiais de Leydig, que produzem os hormônios masculinos ou andrógenos (testosterona).
- Nesta etapa, e até a puberdade, no cordão seminífero só é possível distinguir dois tipos celulares: as células de Sertoli, derivadas do epitélio germinativo, que produzem o fator inibidor do ducto de Müller, e as espermatogônias, derivadas das células germinativas primitivas.

Desenvolvimento dos ovários

- Em embriões com cromossomos XX, o desenvolvimento gonadal é mais lento.
- Os cordões sexuais primários são pouco proeminentes e se deslocam em direção à medula, onde posteriormente involuem e desaparecem.
- Porém, simultaneamente, a partir do epitélio germinal, desenvolvem-se os cordões sexuais secundários, que se estendem do epitélio germinativo superficial até a medula e incorporam, dentro deles, as células germinativas primitivas.
- Por volta da 16ª semana, os cordões corticais formam agrupamentos denominados folículos primordiais, constituídos por uma oogônia derivada das células germinativas primitivas, envolvida por uma camada de células foliculares achatadas, derivadas dos cordões corticais.
- Somente durante a vida fetal ocorre mitose nas oogônias. Quando estas são envolvidas por uma camada de células foliculares cubóides, formam-se os folículos primários, que se conservam sem maiores mudanças até a puberdade. Dos aproximadamente 300.000 folículos primários que uma menina recém-nascida possui, apenas 300 evoluem durante a vida sexual madura da mulher para produzir óocitos viáveis. O restante involui e desaparece, formando os folículos atresícos.

Diferenciação sexual dos dutos genitais e das glândulas anexas: Etapa indiferenciada

- O embrião possui dois pares de dutos genitais: o **duto mesonéfrico de Wolff**, vestígio do aparelho excretor renal homônimo, e o **duto paramesonéfrico de Müller**, que se produz por invaginação do epitélio celômico, por fora do duto mesonéfrico.
- O duto paramesonéfrico corre paralelo ao duto mesonéfrico e sua extremidade cefálica se abre na cavidade peritoneal ou celômica, ao passo que suas extremidades caudais se fundem e dão origem ao duto útero-vaginal.
- Este se apoia, sem que se abra, na face posterior do seio urogenital e forma o tubérculo de Müller, em cujos lados desembocam os dutos mesonéfricos.
- A diferenciação sexual dos dutos e das glândulas do sistema genital depende dos hormônios e de outros fatores reguladores da gônada fetal em desenvolvimento.

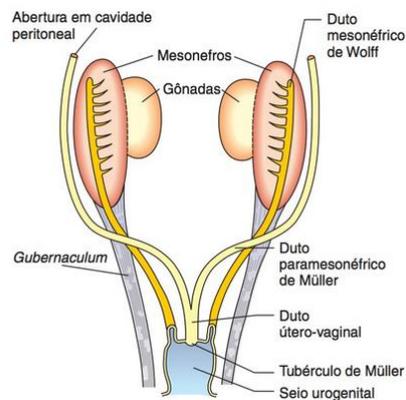


Fig. 13-2 Desenvolvimento do sistema genital em um embrião humano na etapa indiferente.

Diferenciação masculina

- É produzida pela ação dos andrógenos liberados pelas células de Leyding do testículo fetal e se manifesta pelo **desenvolvimento dos derivados do ducto mesonéfrico de Wolff e pela regressão do ducto paramesonéfrico de Müller**
- Os túbulos e os dutos mesonéfricos se transformam em ducto deferente e epidídimo, respectivamente.
- Caudalmente, emitem dois divertículos, as vesículas seminais, e os últimos segmentos se transformam em dutos ejaculadores.
- Estes desembocam ao nível do veru montanum de ambos os lados do utrículo prostático, na face posterior do seio urogenital (futura uretra).
- A próstata, que está bem individualizada ao quarto mês de desenvolvimento, origina-se de múltiplos brotos endodérmicos a partir da porção do seio urogenital que formará a uretra prostática.
- Estes esboços glandulares se introduzem na mesoderme adjacente e envolvem os dutos ejaculadores e o utrículo prostático

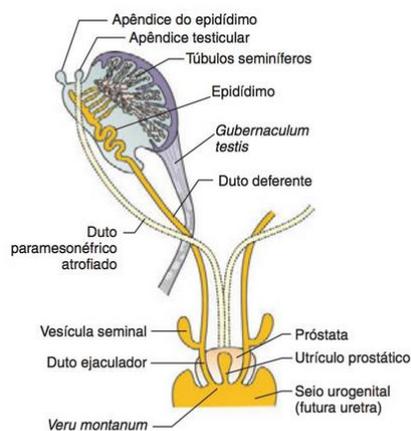


Fig. 13-3 Desenvolvimento dos dutos no sistema genital masculino.

Diferenciação feminina

- A falta de andrógenos do embrião feminino (XX) é determinante do desenvolvimento de seu sistema genital. Manifesta-se pelo **desenvolvimento do ducto paramesonérfico de Müller e pela concomitante involução do ducto mesonérfico de Wolff.**
- A fusão caudal de ambos os ductos paramesonérficos, que forma o ducto útero-vaginal, progride em sentido cranial, com persistência de um septo medial que desaparece ao final do terceiro mês.
- A porção cranial não fundida do ducto útero-vaginal se abre em forma de funil na cavidade peritoneal e se transforma nas tubas uterinas. A porção caudal, fundida, desenvolve o útero.
- Os elementos musculares e conectivos derivam do mesênquima adjacente.
- O mecanismo de formação da vagina não está completamente esclarecido. Classicamente, admite-se que as quatro quintas partes proximais (segmento superior) estariam constituídas pela extremidade do ducto útero-vaginal, e a quinta parte caudal (segmento inferior) seria um derivado do seio urogenital

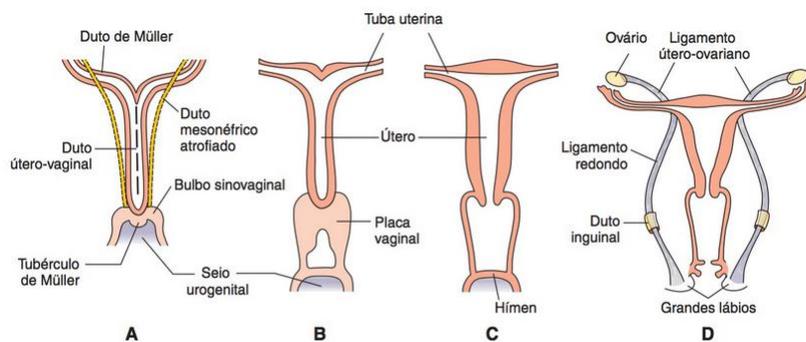


Fig. 13-4 Desenvolvimento dos ductos no sistema genital feminino. A. Nove semanas. B. Doze semanas. C. Vinte semanas. D. Recém-nascida.

Desenvolvimento dos genitais externos

Etapa indiferenciada

- Os genitais externos também passam por uma etapa indiferente que vai até o final da nona semana, na qual não é possível distingui-los macroscopicamente como masculinos ou femininos.
- Nesta etapa, os genitais externos são formados por um tubérculo genital, localizado ventralmente à membrana urogenital. De ambos os lados desta, desenvolvem-se as tumefações labioescrotais e as pregas urogenitais.

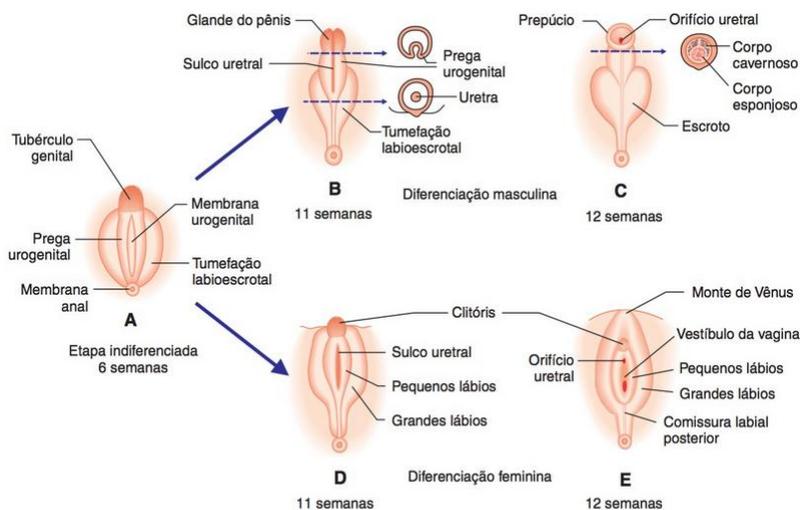


Fig. 13-5 Diferenciação dos genitais externos. A. Seis semanas (etapa indiferenciada). B. Onze semanas (diferenciação masculina). C. Doze semanas (diferenciação masculina). D. Onze semanas (diferenciação feminina). E. 12 semanas (diferenciação feminina).

Diferenciação masculina

- Pela ação dos andrógenos testiculares, ocorre o alongamento do tubérculo genital para formar o pênis.
- Este crescimento arrasta as pregas urogenitais que se fundem entre si ao longo da superfície ventral do pênis e formam a uretra peniana.
- O fechamento progressivo das pregas urogenitais faz com que o orifício uretral externo se localize finalmente na extremidade da glândula.
- Os corpos cavernosos e esponjosos se desenvolvem a partir do mesênquima do falo. As tumefações labioescrotais crescem em direção à linha média e, ao se fundirem, formam o escroto

Diferenciação feminina

- A falta de andrógenos provoca a feminização dos genitais externos indiferenciados.
- O tubérculo genital se desenvolve pouco e se transforma em clitóris.
- As pregas urogenitais se fundem somente frente ao ânus e o restante não fundido forma os pequenos lábios.
- As tumefações labioescrotais se fundem nas proximidades do ânus para formar a comissura labial posterior e também, pela frente do clitóris, para formar a elevação chamada monte de Vênus, ao passo que a maior parte da região externa, não fundida, origina os grandes lábios.
- A porção distal do seio urogenital se transforma no vestíbulo da vagina, onde desembocam a uretra, a vagina e as glândulas vestibulares

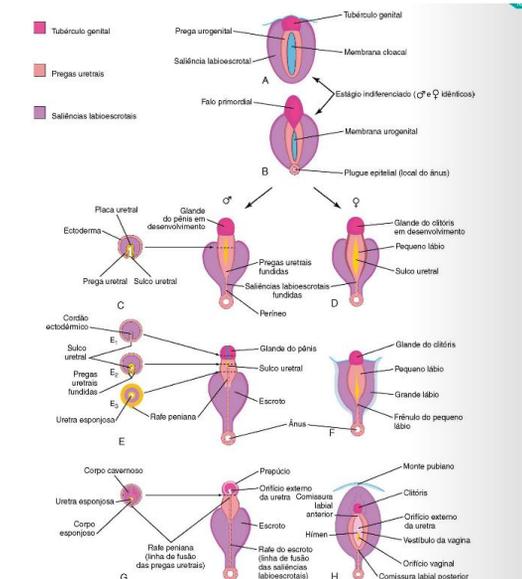


FIGURA 12-37 Desenvolvimento da genitália externa. **A e B**, Esquemas ilustrando a aparência da genitália durante o estágio indiferenciado (quarta a sétima semana). **C, E e G**, Estágios no desenvolvimento da genitália externa masculina na nona, 11ª e 12ª semanas, respectivamente. No lado esquerdo são representadas as cortes transversais do pênis em desenvolvimento, ilustrando a formação da uretra esponjosa. **D, F e H**, Estágios no desenvolvimento da genitália externa feminina na nona, 11ª e 12ª semanas, respectivamente. O monte pubiano é uma elevação de tecido adiposo sobre a sínfise púbica.

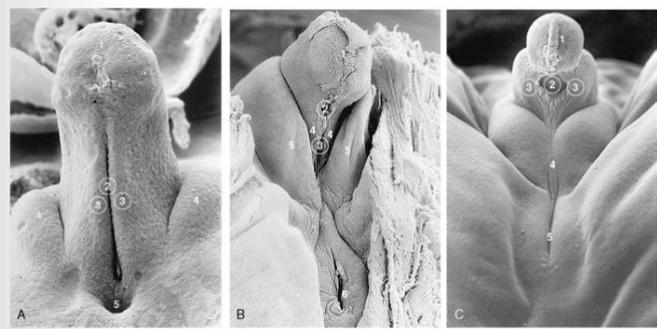


FIGURA 12-38 Imagem de microscopia eletrônica de varredura da genitália externa em desenvolvimento. **A**, O perineo durante o estágio indiferenciado de um embrião de 17 mm, 7 semanas (100x). 1, glândula do pênis em desenvolvimento com o cordão ectodérmico; 2, sulco uretral contínuo com o seio urogenital; 3, pregas uretrais; 4, saliências labioscrotais; 5, ânus. **B**, Genitália externa de um feto feminino de 7,2 cm, 10 semanas (45x). 1, glândula do clitoris; 2, orifício uretral externo; 3, abertura no seio urogenital; 4, prega uretral (primórdio dos pequenos lábios); 5, saliência labioscrotal (grandes lábios); 6, ânus. **C**, Genitália externa de um feto masculino de 5,5 cm, 10 semanas (40x). 1, glândula do pênis com cordão ectodérmico; 2, remanescentes do sulco uretral; 3, pregas uretrais em fechamento; 4, saliências labioscrotais fundido-se para formar a rafe escrotal; 5, ânus. (De Hinrichsen KV: *Embriologische Grundlagen*. In Sohn C, Holzgreve W [eds]: *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. New York, Georg Thieme Verlag, 1995, reimpressa com permissão.)

Testículos

- No período que vai desde o terceiro mês até o nascimento, os testículos migram da região lombar para o interior do escroto, deslocamento que é regulado pelos hormônios androgênicos e gonadotróficos.
- A cavidade peritoneal se estende para o interior do escroto como uma prolongação, o canal peritoneovaginal.
- Este canal dará origem ao envoltório seroso do testículo chamado túnica vaginal.
- O canal peritoneovaginal está em estreita relação com um ligamento de tecido conectivo que mantém o testículo ancorado ao escroto, chamado gubernaculum.
- O deslocamento do testículo ocorre porque, à medida que a pélvis e o tronco do feto se alongam, o gubernaculum não cresce na mesma medida e, portanto, produz uma tração do testículo ao longo do duto inguinal.
- Em seu deslocamento, os testículos chegam ao orifício profundo do duto inguinal no sexto mês, cruzam o duto durante o sétimo mês e chegam, normalmente, à sua posição escrotal definitiva no oitavo mês. Este é o trajeto que também segue uma alça intestinal nas frequentes hérnias inguino-escrotais, quando tal canal não foi adequadamente fechado.

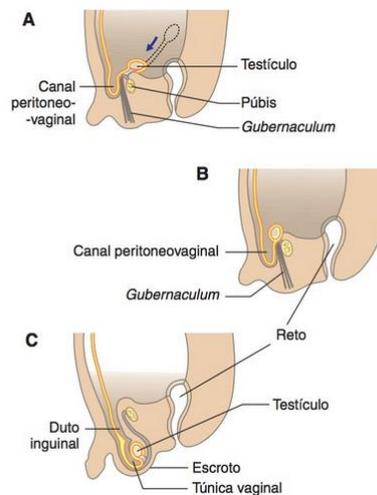


Fig. 13-7 Migração dos testículos em um feto humano de 6 meses (A), 7 meses (B) e 8 meses (C).

Ovários

- O deslocamento é similar ao do testículo em sua fase inicial e leva os ovários desde a parede abdominal dorsal até a pélvis para localizarem-se por trás das tubas uterinas.
- Ao chegar a esta posição, o gubernaculum do ovário se fixa ao útero, próximo do local de entrada da tuba, e sua porção cranial se transforma no ligamento ovariano ou útero-ovariano.
- A parte caudal do gubernaculum se transforma no ligamento redondo do útero, que passa através do duto inguinal e termina nos grandes lábios.



FIGURA 12-39 Ultrassonografia de um feto masculino de 33 semanas, mostrando a genitália externa normal. Observe o pênis (seta) e o escroto (E). Note também os testículos no escroto. (Cortesia de Dr. G.J. Reid, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Women's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

<https://www.youtube.com/watch?v=BlDQjHXXF4I&list=PLA281BA010BBC81C5&index=2>

https://www.youtube.com/watch?v=Fc8U_CavdOk&list=PLA281BA010BBC81C5

Tabela 12-1 Remanescentes Vestigiais e Derivativos das Estruturas Embrionárias Urogenitais*

HOMEM	EMBRIONÁRIA	MULHER
<i>Testículo</i>	Gônada indiferenciada	<i>Ovário</i>
<i>Túbulos seminíferos</i>	Córtex	<i>Folículos ovarianos</i>
<i>Rede testicular</i>	Medula	<i>Rede ovariana</i>
Gubernáculo dos testículos	Gubernáculo	<i>Ligamento ovariano</i>
		<i>Ligamento redondo do útero</i>
<i>Dúctulos eferentes do testículo</i>	Túbulos mesonéfricos	<i>Epoóforo</i>
Paradídimo		Paroóforo
Apêndice do epidídimo	Ducto mesonéfrico	Apêndice vesiculoso
<i>Ducto do epidídimo</i>		Ducto do epoóforo
<i>Ducto deferente</i>		Ducto longitudinal; ducto de Gartner
<i>Ureter, pelve, cálices e túbulos coletores</i>		<i>Ureter, pelve, cálices e túbulos coletores</i>
<i>Ducto ejaculatório e vesícula seminal</i>		
Apêndice do testículo	Ducto paramesonéfrico	Hidátide (de Morgagni)
		<i>Tuba uterina</i>
		<i>Útero</i>
<i>Bexiga urinária</i>	Seio urogenital	<i>Bexiga urinária</i>
<i>Uretra (exceto fossa navicular)</i>		<i>Uretra</i>
Utrículo prostático		<i>Vagina</i>
<i>Próstata</i>		<i>Glândulas uretral e parauretral</i>
<i>Glândulas bulbouretrais</i>		<i>Glândulas vestibulares maiores</i>
Calículo seminal	Tubérculo do seio	Himen
<i>Pênis</i>	Falo	<i>Clitóris</i>
<i>Glânde do pênis</i>		<i>Glânde do clitóris</i>
<i>Corpo cavernoso do pênis</i>		<i>Corpo cavernoso do clitóris</i>
<i>Corpo esponjoso do pênis</i>		<i>Bulbo do vestibulo</i>
<i>Aspecto ventral do pênis</i>	Pregas urogenitais	<i>Pequenos lábios</i>
<i>Escroto</i>	Saliências labioescrotais	<i>Grandes lábios</i>

*Os derivativos funcionais estão em itálico.