

# Reprodução Humana

Carlos Augusto Galvão Barboza  
Maria Teresa da Silva Mota





# Reprodução Humana



Carlos Augusto Galvão Barboza  
Maria Teresa da Silva Mota

**BIOLOGIA**

**2ª Edição**

# Reprodução Humana



**EDUERN**  
Editora da UFRN

**Natal - RN, 2010**

## Governo Federal

### Presidenta da República

Dilma Vana Rousseff

### Vice-Presidente da República

Michel Miguel Elias Temer Lulia

### Ministro da Educação

Fernando Haddad

## Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

### Reitora

Ângela Maria Paiva Cruz

### Vice-Reitora

Maria de Fátima Freire Melo Ximenes

## Secretaria de Educação a Distância (SEDIS)

### Secretária de Educação a Distância

Maria Carmem Freire Diógenes Rêgo

### Secretária Adjunta de Educação a Distância

Eugênia Maria Dantas

## FICHA TÉCNICA

### COORDENAÇÃO DE PRODUÇÃO DE MATERIAIS DIDÁTICOS

Marcos Aurélio Felipe

### GESTÃO DE PRODUÇÃO DE MATERIAIS

Luciana Melo de Lacerda

Rosilene Alves de Paiva

### PROJETO GRÁFICO

Ivana Lima

### REVISÃO DE MATERIAIS

#### Revisão de Estrutura e Linguagem

Eugenio Tavares Borges  
Janio Gustavo Barbosa  
Jeremias Alves de Araújo  
José Correia Torres Neto  
Kaline Sampaio de Araújo  
Luciane Almeida Mascarenhas de Andrade  
Thalyta Mabel Nobre Barbosa

#### Revisão de Língua Portuguesa

Cristinara Ferreira dos Santos  
Emanuelle Pereira de Lima Diniz  
Janaina Tomaz Capistrano  
Kaline Sampaio de Araújo

#### Revisão das Normas da ABNT

Verônica Pinheiro da Silva

### EDITORACÃO DE MATERIAIS

#### Criação e edição de imagens

Adauto Harley  
Anderson Gomes do Nascimento  
Carolina Costa de Oliveira  
Dickson de Oliveira Tavares  
Heinkel Hugenin  
Leonardo dos Santos Feitoza  
Roberto Luiz Batista de Lima  
Rommel Figueiredo

#### Diagramação

Ana Paula Resende  
Carolina Aires Mayer  
Davi Jose di Giacomo Koshiyama  
Elizabeth da Silva Ferreira  
Ivana Lima  
José Antonio Bezerra Junior  
Rafael Marques Garcia

#### Módulo matemático

Joacy Guilherme de A. F. Filho

### IMAGENS UTILIZADAS

Acervo da UFRN  
[www.depositphotos.com](http://www.depositphotos.com)  
[www.morguefile.com](http://www.morguefile.com)  
[www.sxc.hu](http://www.sxc.hu)  
Encyclopædia Britannica, Inc.

Catálogo da publicação na fonte. Bibliotecária Verônica Pinheiro da Silva.

Barboza, Carlos Augusto Galvão.

Reprodução humana / Carlos Augusto Galvão, Maria Teresa da Silva Mota. – 2. ed. – Natal: EDUFRN, 2010.

228 p.: il.

ISBN 978-85-7273-823-1

Conteúdo: Aula 01 – Princípios gerais de Endocrinologia e eixo hipotálamo-hipófise; Aula 02 – Aspectos gerais sobre reprodução humana e fisiologia reprodutiva do sexo masculino; Aula 03 – Fisiologia reprodutiva do sexo feminino (Parte I); Aula 04 – Fisiologia reprodutiva do sexo feminino (Parte II); Aula 05 – Fecundação, segmentação e implantação do blastocisto; Aula 06 – Disco germinativo bilaminar, gastrulação, neurulação e dobramento do corpo do embrião; Aula 07 – Período embrionário; Aula 08 – Período fetal e anexos embrionários; Aula 09 – Fisiologia da gravidez, do parto e da lactação.

Disciplina ofertada ao curso de Biologia a distância da UFRN.

1. Reprodução humana. 2. Fisiologia. 3. Embriologia. I. Mota, Maria Teresa da Silva. II. Título.

CDU 612.6  
B238r

# Sumário

<b>Apresentação</b>	<b>5</b>
<b>Aula 1</b> Princípios gerais de Endocrinologia e eixo hipotálamo-hipófise	<b>7</b>
<b>Aula 2</b> Aspectos gerais sobre reprodução humana e fisiologia reprodutiva do sexo masculino	<b>29</b>
<b>Aula 3</b> Fisiologia reprodutiva do sexo feminino - Parte I	<b>55</b>
<b>Aula 4</b> Fisiologia reprodutiva do sexo feminino - Parte II	<b>75</b>
<b>Aula 5</b> Fecundação, segmentação e implantação do blastocisto	<b>103</b>
<b>Aula 6</b> Disco germinativo bilaminar, gastrulação, neurulação e dobramento do corpo do embrião	<b>127</b>
<b>Aula 7</b> Período embrionário	<b>151</b>
<b>Aula 8</b> Período fetal e anexos embrionários	<b>175</b>
<b>Aula 9</b> Fisiologia da gravidez, do parto e da lactação	<b>203</b>



# Apresentação Institucional

**A** Secretaria de Educação a Distância – SEDIS da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, desde 2005, vem atuando como fomentadora, no âmbito local, das Políticas Nacionais de Educação a Distância em parceria com a Secretaria de Educação a Distância – SEED, o Ministério da Educação – MEC e a Universidade Aberta do Brasil – UAB/CAPES. Duas linhas de atuação têm caracterizado o esforço em EaD desta instituição: a primeira está voltada para a Formação Continuada de Professores do Ensino Básico, sendo implementados cursos de licenciatura e pós-graduação *lato e stricto sensu*; a segunda volta-se para a Formação de Gestores Públicos, através da oferta de bacharelados e especializações em Administração Pública e Administração Pública Municipal.

Para dar suporte à oferta dos cursos de EaD, a Sedis tem disponibilizado um conjunto de meios didáticos e pedagógicos, dentre os quais se destacam os materiais impressos que são elaborados por disciplinas, utilizando linguagem e projeto gráfico para atender às necessidades de um aluno que aprende a distância. O conteúdo é elaborado por profissionais qualificados e que têm experiência relevante na área, com o apoio de uma equipe multidisciplinar. O material impresso é a referência primária para o aluno, sendo indicadas outras mídias, como videoaulas, livros, textos, filmes, videoconferências, materiais digitais e interativos e webconferências, que possibilitam ampliar os conteúdos e a interação entre os sujeitos do processo de aprendizagem.

Assim, a UFRN através da SEDIS se integra o grupo de instituições que assumiram o desafio de contribuir com a formação desse “capital” humano e incorporou a EaD como modalidade capaz de superar as barreiras espaciais e políticas que tornaram cada vez mais seletivo o acesso à graduação e à pós-graduação no Brasil. No Rio Grande do Norte, a UFRN está presente em polos presenciais de apoio localizados nas mais diferentes regiões, ofertando cursos de graduação, aperfeiçoamento, especialização e mestrado, interiorizando e tornando o Ensino Superior uma realidade que contribui para diminuir as diferenças regionais e o conhecimento uma possibilidade concreta para o desenvolvimento local.

Nesse sentido, este material que você recebe é resultado de um investimento intelectual e econômico assumido por diversas instituições que se comprometeram com a Educação e com a reversão da seletividade do espaço quanto ao acesso e ao consumo do saber E REFLETE O COMPROMISSO DA SEDIS/UFRN COM A EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA como modalidade estratégica para a melhoria dos indicadores educacionais no RN e no Brasil.

**SECRETARIA DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA  
SEDIS/UFRN**



# Princípios gerais de Endocrinologia e eixo hipotálamo-hipófise

Aula

1



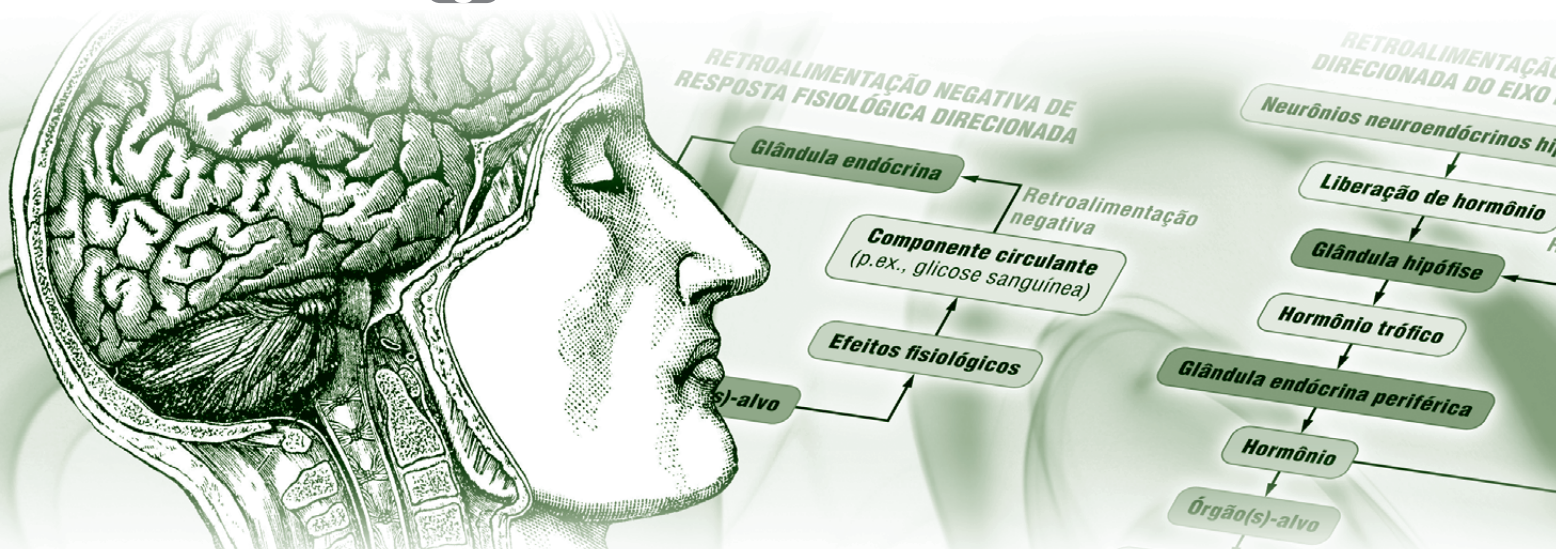


# Apresentação

**N**esta aula, abordaremos aspectos gerais da Endocrinologia, como o conceito de homeostase, de ritmicidade biológica, a estrutura básica de funcionamento do Sistema Endócrino, os tipos de hormônios presentes na circulação (síntese, transporte, mecanismo de ação e metabolização), o eixo hipotálamo-hipófise e os mecanismos de regulação da função endócrina.

## Objetivos

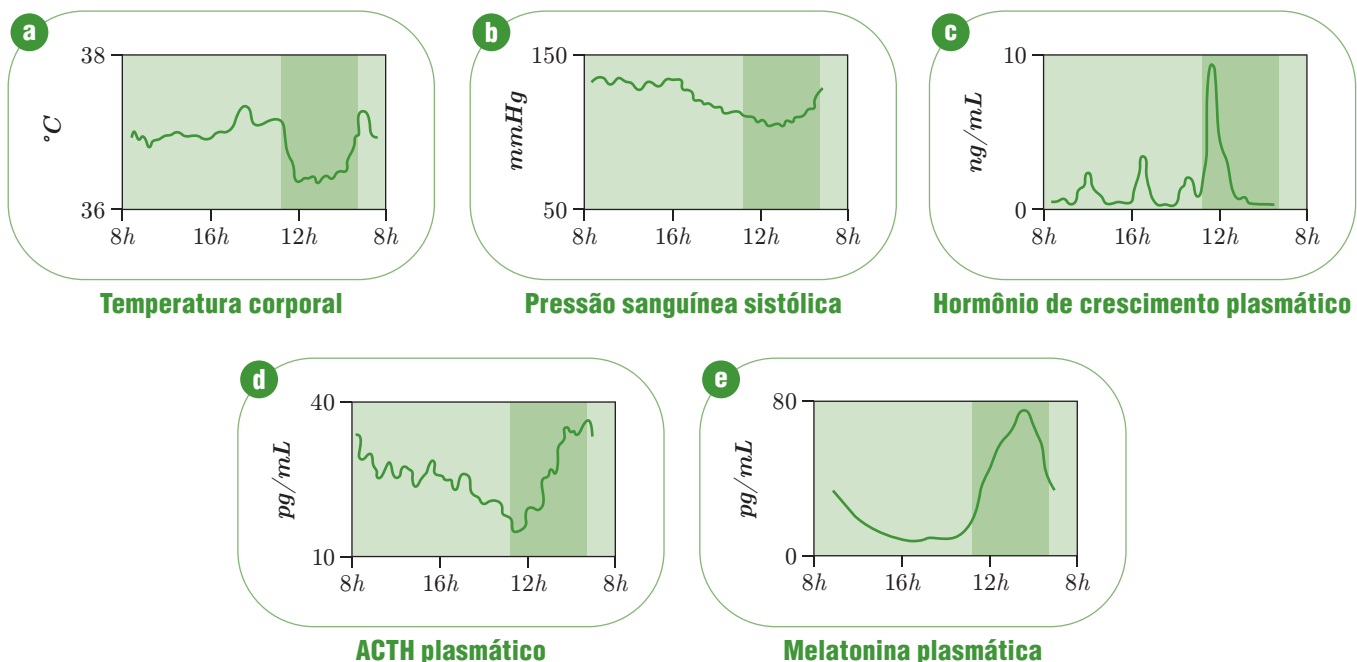
- 1** Entender a relação entre o conceito de homeostase e a função endócrina.
- 2** Identificar os componentes básicos da estrutura funcional do Sistema Endócrino.
- 3** Diferenciar os tipos de hormônios quanto à síntese, transporte, mecanismo de ação e metabolização.
- 4** Entender a relação entre o hipotálamo e a glândula hipófise (duas porções) para a regulação da função endócrina.
- 5** Descrever os mecanismos de controle da função das glândulas endócrinas.



# Conceitos básicos do funcionamento dos sistemas fisiológicos

Os indivíduos estão em constante interação com o seu meio interno e externo, de forma a organizar as funções fisiológicas de acordo com as demandas vivenciadas. Nesse contexto, o meio interno diz respeito aos fluidos corporais presentes no compartimento extracelular (plasma e interstício), que são constantemente monitorizados quanto à concentração de seus constituintes, de forma a manter sua estabilidade. Esse estado de equilíbrio interno é conhecido como homeostase e qualquer perturbação que venha a modificar as características do líquido extracelular (LEC) pode colocar em risco a integridade das células que compõem os sistemas fisiológicos.

O outro meio que influencia fortemente os indivíduos é o meio externo, através de estímulos ambientais (por ex., o ciclo claro-escuro, as estações do ano, o ciclo das marés, entre outros) e sociais (por ex., as relações de dominância e subordinação entre membros de um grupo social). A Figura 1 mostra os níveis de variáveis fisiológicas, tais como a temperatura corporal, pressão arterial, as concentrações de hormônios (GH: hormônio do crescimento; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico e melatonina) ao longo das 24 horas, o que representa um ritmo circadiano. Como você pode ver na Figura 1, o ciclo claro-escuro (a alternância entre o dia e a noite) influencia a expressão das diferentes variáveis fisiológicas, com seus valores se modificando ao longo do dia, o que apoia a ideia de interação entre os dois meios. Assim, o padrão de atividade endócrina adequado para a manutenção da vida depende da inter-relação entre essas influências.

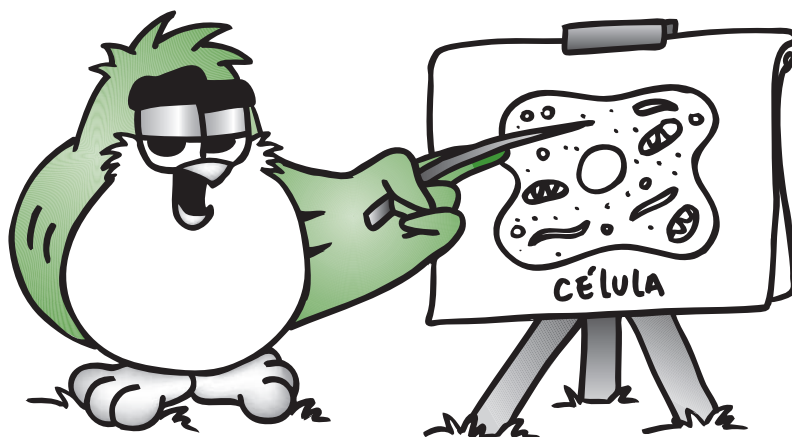


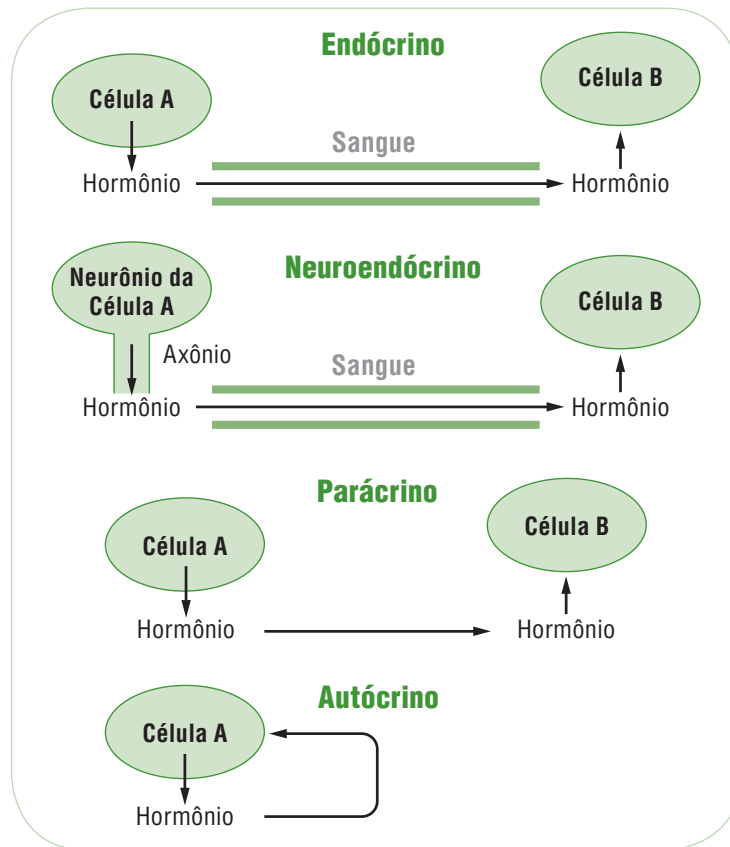
**Figura 1** – Ritmo circadiano (período de 24h) de algumas variáveis fisiológicas: (a) temperatura corporal, (b) pressão sanguínea sistólica, (c) hormônios do crescimento, (d) hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) sintetizado pela glândula hipófise e (e) hormônio melatonina produzido pela glândula pineal.

O Sistema Endócrino, juntamente com o Sistema Nervoso, formam o centro de controle das funções fisiológicas e juntos são responsáveis pela regulação dos sistemas circulatório, digestório, renal, respiratório e das glândulas endócrinas (hipófise, suprarenais, tireoide e gônadas), que são essenciais para a organização interna dos indivíduos. Para tal, o Sistema Endócrino apresenta uma organização segmentada, que inclui:

- a) a célula endócrina**, que é responsável pela produção dos hormônios, estando essa síntese acoplada a um sinal de controle;
- b) o detector**, que compreende os mecanismos de reconhecimento do hormônio no tecido alvo (receptor, mecanismos de expressão da ação do hormônio – sistemas de segundos mensageiros ou de proteínas celulares), o qual produz o sinal que regula a síntese do hormônio pela célula endócrina;
- c) os mecanismos de controle fisiológico de síntese dos hormônios**, que são as alças de retroalimentação negativas ou de *feedback* negativos;
- d) os mecanismos de eliminação dos hormônios**, que incluem sua metabolização e excreção.

Tendo como base esse arranjo, o hormônio é considerado um mensageiro químico que promove a comunicação entre estruturas localizadas próximas e a grandes distâncias, como mostra a Figura 2. O primeiro tipo de comunicação é dita **endócrina** e é caracterizada pela liberação dos hormônios na corrente sanguínea, os quais atuam em um tecido alvo distante. O segundo tipo é a comunicação **neuroendócrina**, que consiste na produção de um hormônio por uma célula nervosa que é liberado no sangue e age num tecido alvo distantes. Além disso, os hormônios também atuam em células localizadas próximas de seu local de síntese, ou seja, de forma **parácrina**. Uma outra possibilidade é a liberação do hormônio no meio extracelular e sua atuação em células idênticas ou na própria célula que lhe deu origem, caracterizando uma comunicação do tipo **autócrina**. Um último tipo de comunicação seria a **ectócrina**, que envolve a liberação de feromônios no meio externo por um indivíduo, o qual tem efeito na resposta fisiológica e comportamental de um outro.





**Figura 2** – Tipos de comunicação celular que têm o hormônio como mensageiro químico

Fonte: Berne et al (2004).

É importante ressaltar que a atuação do hormônio no tecido alvo depende de sua ligação com um receptor específico (mecanismo chave-fechadura), que, como veremos posteriormente, pode estar localizado na membrana celular ou no interior da célula (citoplasma ou núcleo).

Agora que você já sabe da importância que os meios interno e externo têm para o funcionamento das células, solucione a atividade abaixo para que possamos conhecer os tipos de hormônios produzidos por nossas glândulas endócrinas.



## Atividade 1

Baseado nas evidências fornecidas acima e nas referências citadas no final desta aula, explique a relação entre o conceito de homeostase e o funcionamento do Sistema Endócrino.

---



---



---

# Tipos de hormônios

No sangue que circula em nosso corpo podemos encontrar diferentes tipos de hormônios, que são produzidos pelas várias glândulas endócrinas mostradas na Figura 3. Os hormônios são classificados como proteicos/ peptídicos, esteroides e derivados de tirosina. Os locais de produção desses hormônios são:

- a) proteicos e peptídicos:** hipotálamo (Sistema Nervoso Central), glândula hipófise, glândulas paratireoides, placenta e pâncreas;
- b) esteroides:** gônadas (ovários e testículos), placenta, porção cortical das glândulas suprarrenais ou adrenais;
- c) derivados de tirosina:** glândula tireoide e porção medular das glândulas suprarrenais ou adrenais.

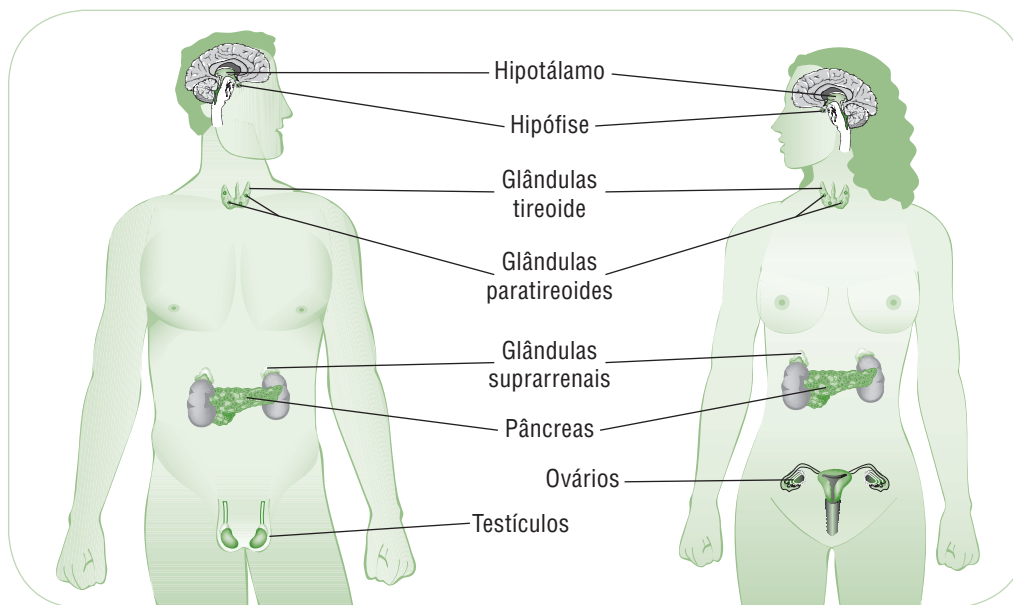


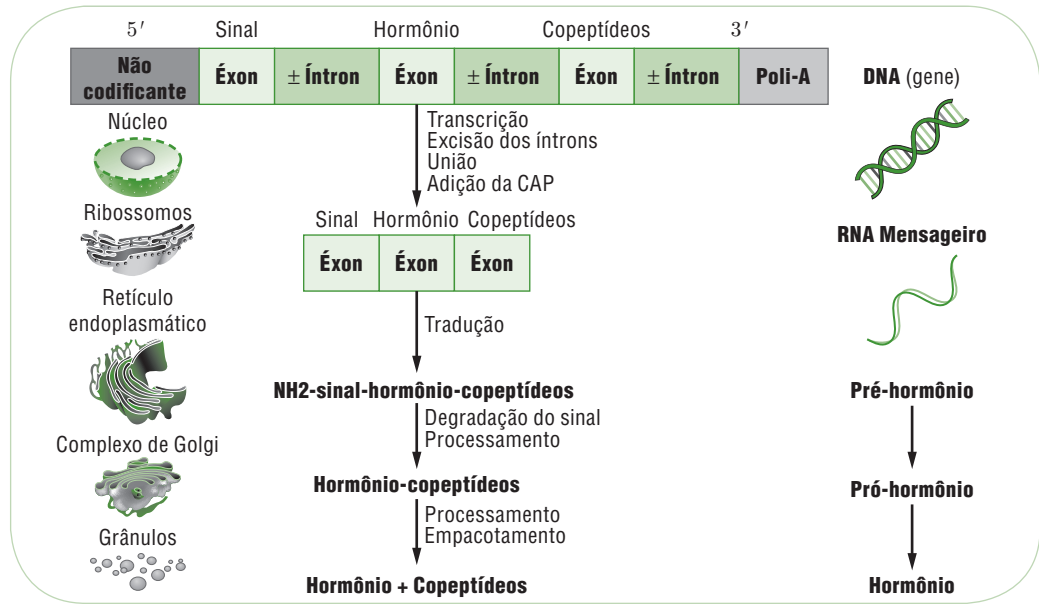
Figura 3 – Representação das principais glândulas que compõem o Sistema Endócrino

Fonte: Koeppen e Stanton (2008).

## Síntese, armazenamento, liberação e metabolismo dos hormônios proteicos/peptídicos

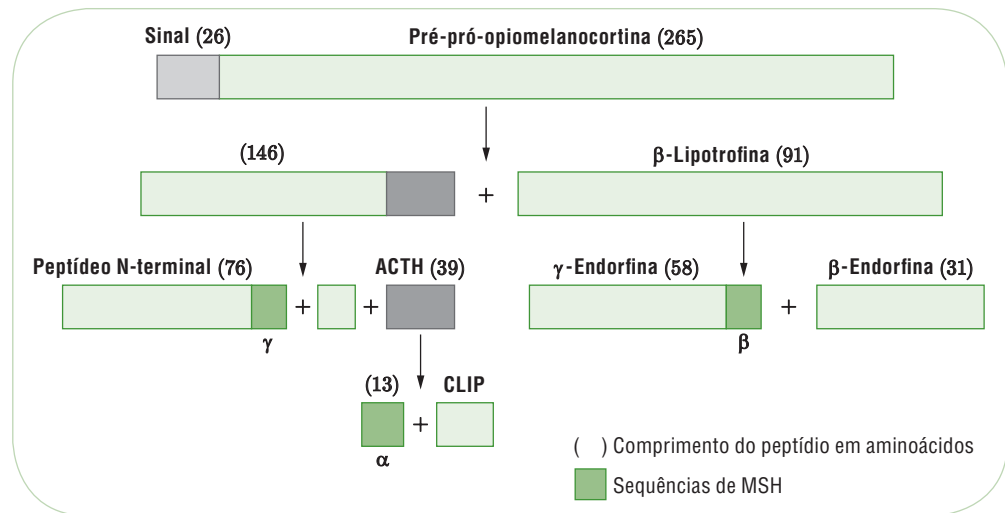
O processo de síntese dos hormônios proteicos/peptídicos se inicia no núcleo da célula, no qual um transcrito primário do DNA – um RNA mensageiro – será submetido à excisão de íntrons, união de éxons, *capping* das extremidades 3' e 5' (Figura 4). O RNA maduro vai para o citoplasma e é traduzido pelos ribossomos do retículo endoplasmático rugoso e dá origem a uma molécula chamada de pré-pró-hormônio (inativa). Em seguida, o segmento N-terminal é

removido e o pró-hormônio é formado, sendo depois processado e transferido para o complexo de Golgi (as moléculas continuam inativas), onde é acondicionado em vesículas. Durante o armazenamento, o pró-hormônio é clivado e os hormônios ativos são sintetizados, ficando nas vesículas juntamente com copeptídeos. Sua liberação é feita por exocitose, ou seja, a vesícula se funde com a membrana da célula e seu conteúdo é liberado no meio extracelular. Esse processo necessita da presença de cálcio, que auxilia no deslocamento das vesículas até a membrana celular.



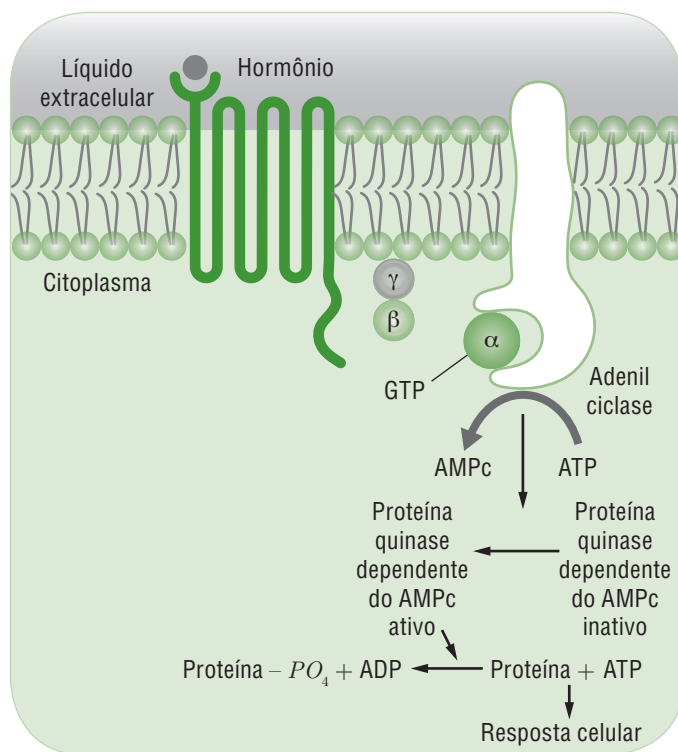
**Figura 4** – Representação do processo de síntese e armazenamento dos hormônios proteicos e peptídicos

A Figura 5 mostra a estrutura de um pré-pró-hormônio, a pré-pró-opiomelanocortina (POMC), que tem 265 aminoácidos e é produzida nos corticotrofos, células presentes na glândula hipófise. Como descrito acima, essas moléculas sofrem modificações (reações químicas) ao passar pelos vários compartimentos celulares e têm como produto final o hormônio ativo, nesse caso o ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), o CLIP (peptídeo intermediário semelhante à corticotrofina) e o MSH (hormônio estimulador de melanócitos).



**Figura 5** – Exemplo da síntese de um pré-pró-hormônio que ocorre na glândula hipófise e tem com um de seus produtos o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)

Os hormônios proteicos/peptídicos são solúveis nos fluidos corporais e, por isso, são transportados na forma livre. Todavia, esse tipo de transporte influencia seu tempo de permanência no sangue, que nesse caso é curto. Ao chegarem ao tecido alvo, os hormônios se ligam a receptores específicos que estão localizados na membrana celular, como mostra a Figura 6.



**Figura 6** – Mecanismo de ação de hormônios proteicos/peptídicos através da produção de segundos mensageiros

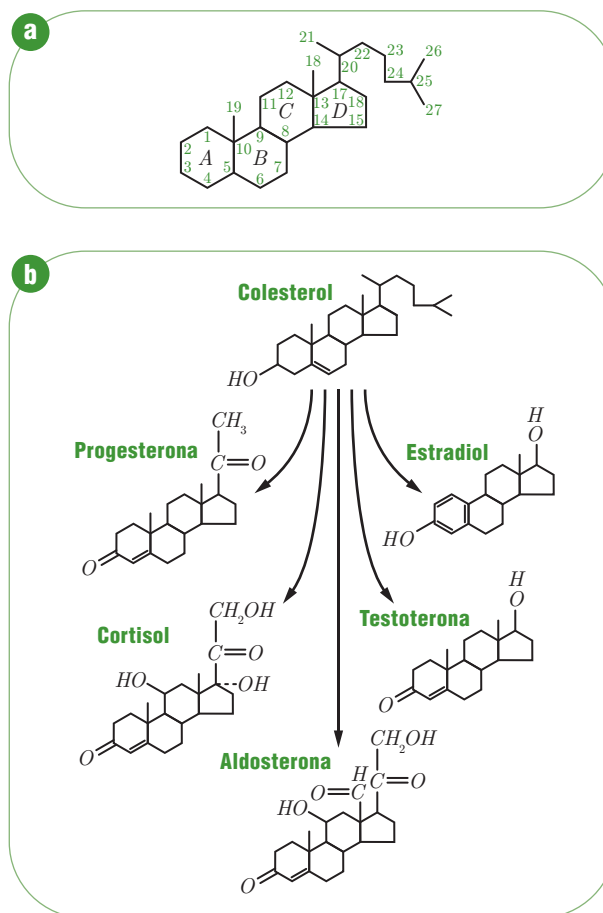
Fonte: Guyton e Hall (2006).

O complexo hormônio-receptor está associado a um mecanismo de geração de sinal da célula alvo (mecanismo de segundo mensageiro). O sinal gerado induz alterações em processos intracelulares que alteram a atividade ou concentração de enzimas, proteínas funcionais e proteínas estruturais. No caso dos hormônios proteicos/peptídicos (Figura 6), um desses mecanismos de ativação celular forma segundos mensageiros através da ativação de uma proteína presente na membrana. Nesse caso, o hormônio se liga ao receptor que está acoplado a uma proteína G, que possui 3 subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) inativas. A formação do complexo hormônio-receptor ativa a proteína e a subunidade  $\alpha$  ativa uma enzima ligada à membrana (adenilil ciclase), que quebra o trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). O AMPc ativa uma proteína quinase dependente de AMPc que fosforila proteínas celulares específicas que são responsáveis pelas alterações celulares características do hormônio que se ligou ao receptor de membrana.

Depois de finalizada a ação do hormônio, sua remoção da corrente sanguínea pode ser feita por captação pelo tecido-alvo, por degradação metabólica e por excreção urinária ou biliar (fezes).

# Síntese, armazenamento, liberação e metabolismo dos hormônios esteroides

Os hormônios esteroides têm como precursor o colesterol HDL e LDL (lipídeos de alto e baixo peso molecular, respectivamente), que são adquiridos através da dieta e podem ser armazenados nas células como acetil-coenzima A (acetil-CoA). O passo limitante da síntese desses hormônios é a conversão do colesterol em pregnenolona, que é a molécula base para a formação dos hormônios produzidos pelas gônadas (andrógenos: testosterona; estrógenos: estradiol e progestinas: progesterona) e glândulas suprarrenais (glicocorticoides: cortisol; mineralocorticoides: aldosterona), como pode ser visto na Figura 7. As células produtoras desses hormônios apresentam as enzimas específicas para todos os passos de sua síntese.



**Figura 7** – Estrutura química do colesterol (três anéis ciclo-hexano e um anel ciclopentano) e os vários hormônios esteroides derivados

Fonte: Koeppen e Stanton (2008).

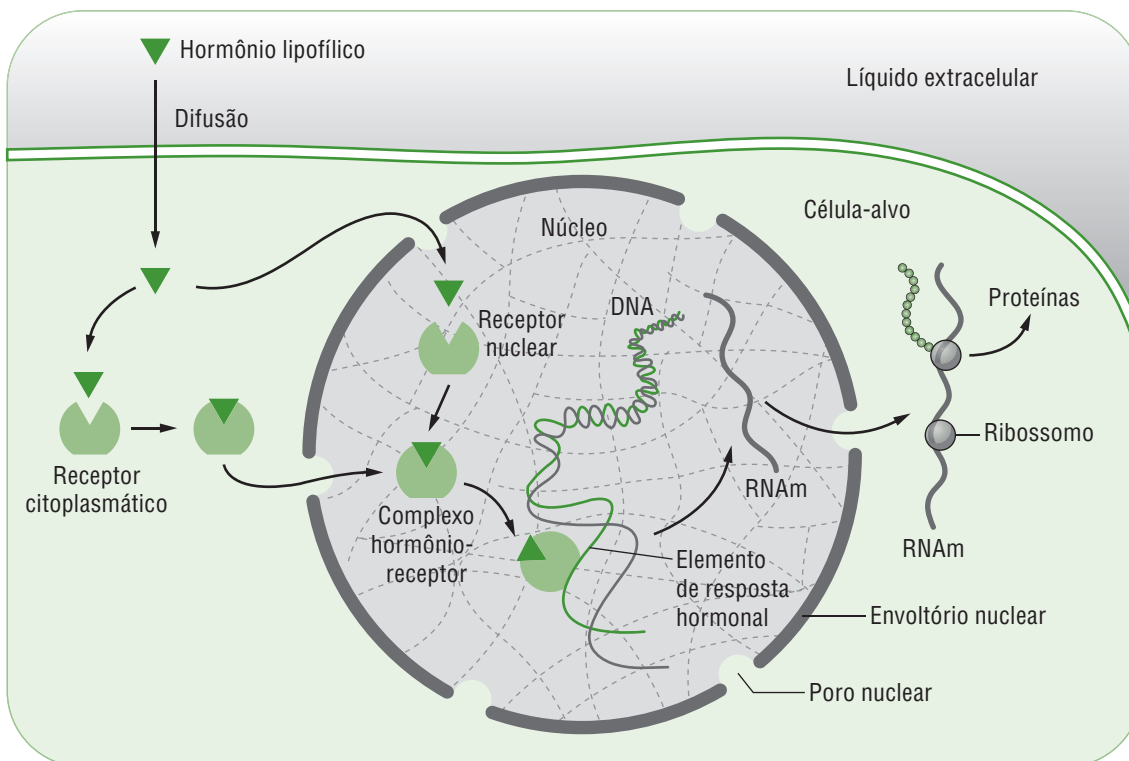
Os hormônios esteroides não são solúveis nos líquidos corporais, sendo transportados por proteínas plasmáticas até o seu local de ação. Os hormônios ligados não se difundem facilmente pelos capilares, e são biologicamente inativos até a sua chegada ao tecido alvo, quando se dissociam de seus transportadores. Vale salientar que as formas ligadas

constituem um reservatório que restaura o hormônio que está ligado ao receptor ou foi eliminado do sangue. Apenas 10% estão na forma livre.

Os hormônios derivados de colesterol permanecem por mais tempo na circulação, pois sua ligação com as proteínas de transporte os protege da metabolização, tornando sua excreção mais lenta.

Ao chegarem ao tecido ligados às proteínas, os hormônios, por serem de natureza lipídica, cruzam facilmente a membrana celular por difusão e se ligam a seus receptores no citoplasma ou no núcleo. O complexo hormônio-receptor pode ser formado em dois locais: a) no citoplasma, para em seguida cruzar a membrana nuclear; ou b) no próprio núcleo. Em ambos os casos, o complexo hormônio-receptor se liga a locais específicos do DNA (promotor) chamados de elementos de resposta hormonal e iniciam o processo de transcrição que dará origem a moléculas de RNA mensageiro (RNAm). Os RNAm são traduzidos pelos ribossomos do retículo endoplasmático rugoso e uma nova proteína é formada. Cada hormônio induz a formação de proteínas específicas para a sua ação no tecido alvo.

Semelhante ao que é verificado para os hormônios proteico/peptídicos, após finalizada sua ação, o hormônio pode ser removido da corrente sanguínea pela captação pelo tecido-alvo, por degradação metabólica, e ser excretado na urina ou na bile (fezes).



**Figura 8** – Mecanismo de ação dos hormônios esteroides

Fonte: Guyton e Hall (2006).

## Hormônios derivados de tirosina

A síntese desses hormônios depende do aminoácido tirosina adquirido através da dieta, que é o elemento precursor dos hormônios da glândula tireoide e da porção medular das glândulas suprarrenais.

Na tireoide são formados os hormônios triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4) a partir do iodo advindo da dieta e do aminoácido tirosina, que se ligam à estrutura de uma glicoproteína (tireoglobulina, TGB) sintetizada nas células foliculares, que formam a unidade funcional da glândula, que é o folículo. Os hormônios ficam armazenados na porção interna do folículo, o coloide, ligados à TGB. Eles são pouco solúveis no sangue e seu transporte é feito por proteínas (+ 99%), o que torna sua metabolização e excreção mais lentas. Esses hormônios, à semelhança dos hormônios esteroides, têm afinidade por lipídeos e atravessam facilmente a membrana celular e se ligar aos receptores no interior das células. Eles também atuam como fatores de transcrição, semelhantes aos hormônios esteroides. A cessação de seu efeito ocorre por captação pelo tecido-alvo, degradação metabólica e excreção na urina ou na bile (fezes).

Por sua vez, as glândulas suprarrenais, como a hipófise, são de origem mista. Elas apresentam uma porção de origem epitelial (córtex) e uma porção de origem nervosa (medula). Assim, a medula é formada por neurônios que secretam duas catecolaminas na corrente sanguínea, a adrenalina (produto primário da porção medular) e a noradrenalina. Ambas têm como molécula precursora o aminoácido tirosina. As catecolaminas são solúveis no sangue e circulam na forma livre, o que torna sua metabolização e excreção rápidas. Seu mecanismo de ação é semelhante àquele dos hormônios proteicos/peptídicos, que se ligam a receptores presentes nas membranas celulares e usam sistema de segundo mensageiro. São removidas do sangue por captação celular e modificação enzimática.

Tendo em vista que você foi apresentado aos diferentes tipos de hormônios sintetizados no nosso organismo, seu processo de síntese, transporte e mecanismo de ação e metabolismo, você pode solucionar a atividade abaixo para que possamos discutir, em seguida, o principal elemento da função endócrina humana, que é o eixo hipotálamo-hipófise.



### Atividade 2

Diferencie os hormônios produzidos pelas várias glândulas endócrinas quanto a sua síntese, transporte, mecanismo de ação e metabolização.

---

---

---

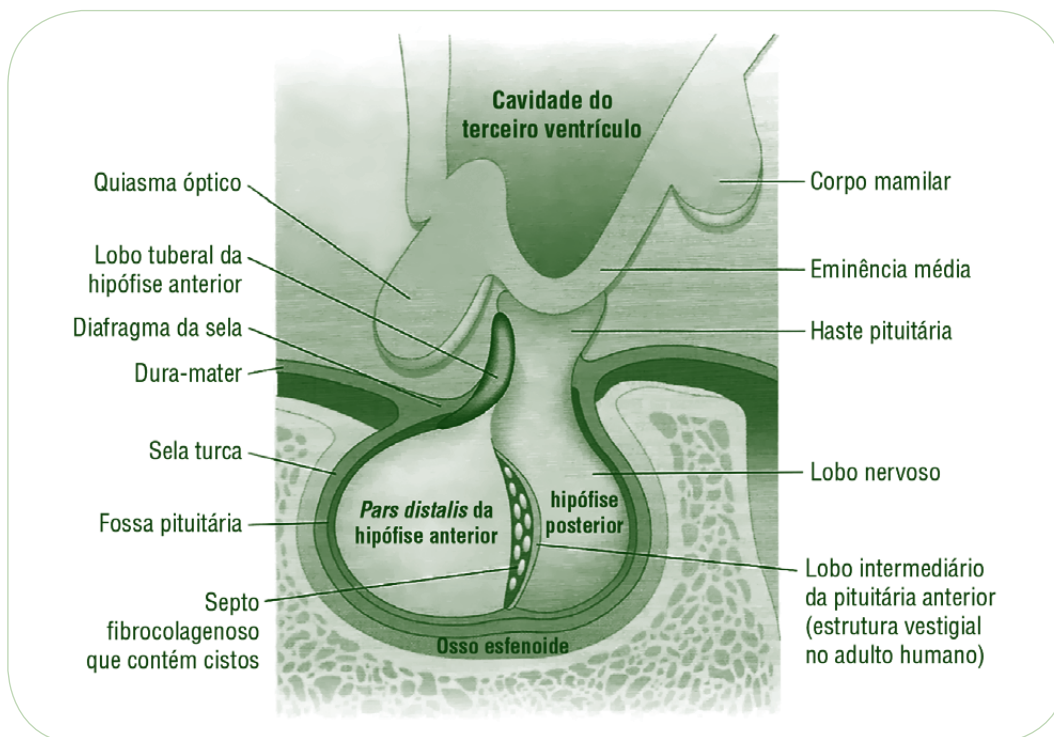
# Eixo hipotálamo-hipófise

O Sistema Endócrino é responsável pela regulação de várias funções fisiológicas, tais como:

- a)** regulação do equilíbrio hídrico-eletrolítico;
- b)** regulação do metabolismo do cálcio ( $Ca^{++}$ );
- c)** regulação do armazenamento e utilização das fontes energéticas;
- d)** regulação de processos que ajudam a lidar com situações ameaçadoras;
- e)** regulação do crescimento e desenvolvimento físico e mental;
- f)** regulação da função reprodutiva e lactação.

As funções citadas acima estão todas associadas à conexão existente entre a glândula mestra do Sistema Endócrino, que é a hipófise, e uma região do Sistema Nervoso Central conhecida como hipotálamo, que será discutida posteriormente.

A glândula hipófise é uma estrutura pequena, com peso em torno de 0,5 a 1,0 g, e está localizada numa cavidade do osso esfenoide na base do cérebro chamada de sela turca. Ela está ligada ao hipotálamo pela haste pituitária, como mostra a Figura 9.



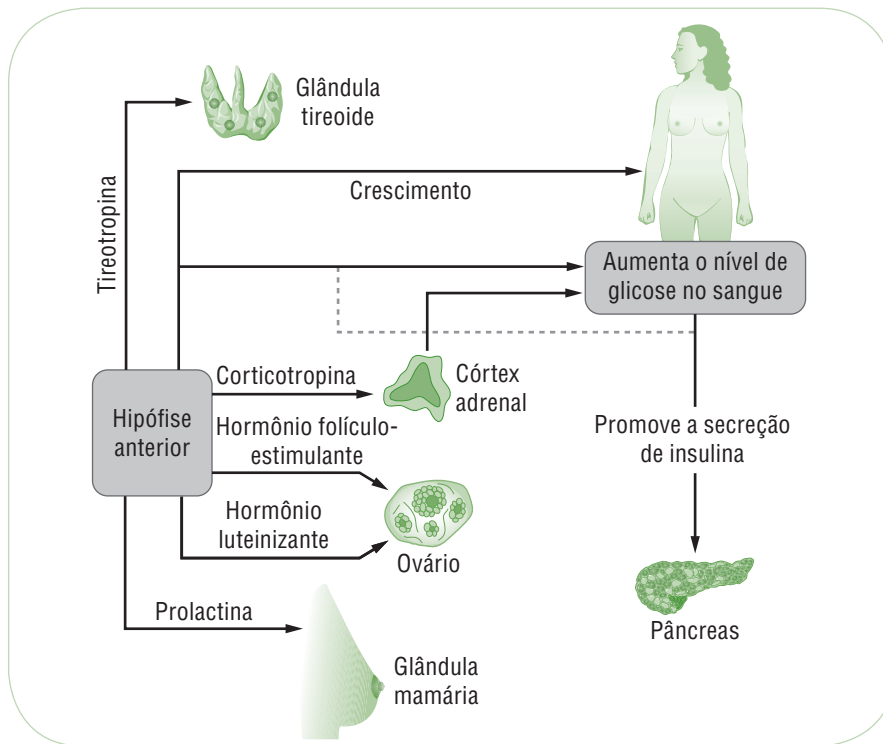
**Figura 9** – Representação esquemática da estrutura da glândula hipófise

Fonte: Koeppen e Stanton (2008).

A hipófise é uma glândula mista, formada de tecido epitelial derivado da bolsa de Rathke do epitélio orofaríngeo (adeno-hipófise ou hipófise anterior) e tecido neural derivado de tecido do hipotálamo (neuro-hipófise ou hipófise posterior). A adeno-hipófise é formada por três porções: a) a *pars distalis*, que constitui 90% da glândula; b) a *pars tuberalis*, que envolve a haste pituitária, e c) a *pars intermédia*, que está ausente nos humanos, mas tem função importante na pigmentação da pele em anfíbios e répteis.

A adeno-hipófise (*pars distalis*) é composta de cinco tipos celulares que sintetizam hormônios que regulam a função de várias glândulas endócrinas, como mostra a Figura 10. As células produtoras de hormônios são:

- a)** os **corticotrofos**, que sintetizam o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que regula a síntese hormonal das zonas fasciculada e reticular da porção cortical das glândulas suprarrenais, que influenciam a resposta metabólica da glicose, das proteínas e das gorduras (por ex., o cortisol), como também a resposta sexual humana (andrógenos adrenais, como a testosterona). Além disso, o ACTH também atua na manutenção do equilíbrio hídrico-eletrolítico, regulando os níveis de sódio ( $Na^+$ ) e potássio ( $K^+$ ) no líquido extracelular através da liberação da aldosterona pela zona glomerulosa das glândulas suprarrenais;
- b)** os **tireotrofos**, que produzem o hormônio tireoestimulante (tireotropina ou TSH), que regula a secreção de triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4) pela glândula tireoide, que controlam a velocidade das reações químicas intracelulares no organismo;
- c)** os **somatotrofos**, que sintetizam o hormônio do crescimento (GH), que promove o crescimento de todo o organismo, influenciando a formação de proteínas, a multiplicação e a diferenciação celular. O GH induz a síntese de fatores de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) pelo fígado;
- d)** os **lactotrofos**, que produzem o hormônio prolactina (PRL), que induz o desenvolvimento e funcionamento das mamas durante a gestação e lactação;
- e)** os **gonadotrofos**, que sintetizam os hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH), que controlam o crescimento das gônadas masculinas (testículos) e femininas (ovários), a produção de hormônios sexuais e a maturação de gametas. Sua função será discutida em mais detalhes nas Aulas 2 (Aspectos gerais sobre reprodução humana e fisiologia reprodutiva do sexo masculino), 3 e 4 (Fisiologia reprodutiva do sexo feminino Parte I e II).



**Figura 10** – Representação das funções dos hormônios hipofisários nos seus tecidos alvos

Fonte: Guyton e Hall (2006).

A neuro-hipófise, por sua vez, é uma extensão de tecido do hipotálamo e não produz hormônios. Ela armazena os neuro-hormônios produzidos nos núcleos supraóptico e paraventricular hipotalâmicos, que são o **hormônio antidiurético** (ADH, também conhecido como vasopressina), que controla a taxa de excreção de água na urina, controlando, assim, a quantidade de água nos líquidos corporais; e o **hormônio ocitocina**, que induz a contração das células mioepiteliais das mamas, promovendo a ejeção do leite durante a amamentação e as contrações uterinas que induzem o parto.

Nesse cenário, o hipotálamo é formado por agrupamentos de neurônios chamados de núcleos hipotalâmicos, que sintetizam neuro-hormônios que regulam a atividade dos cinco tipos celulares presentes na adeno-hipófise, como mostra o Quadro 1.

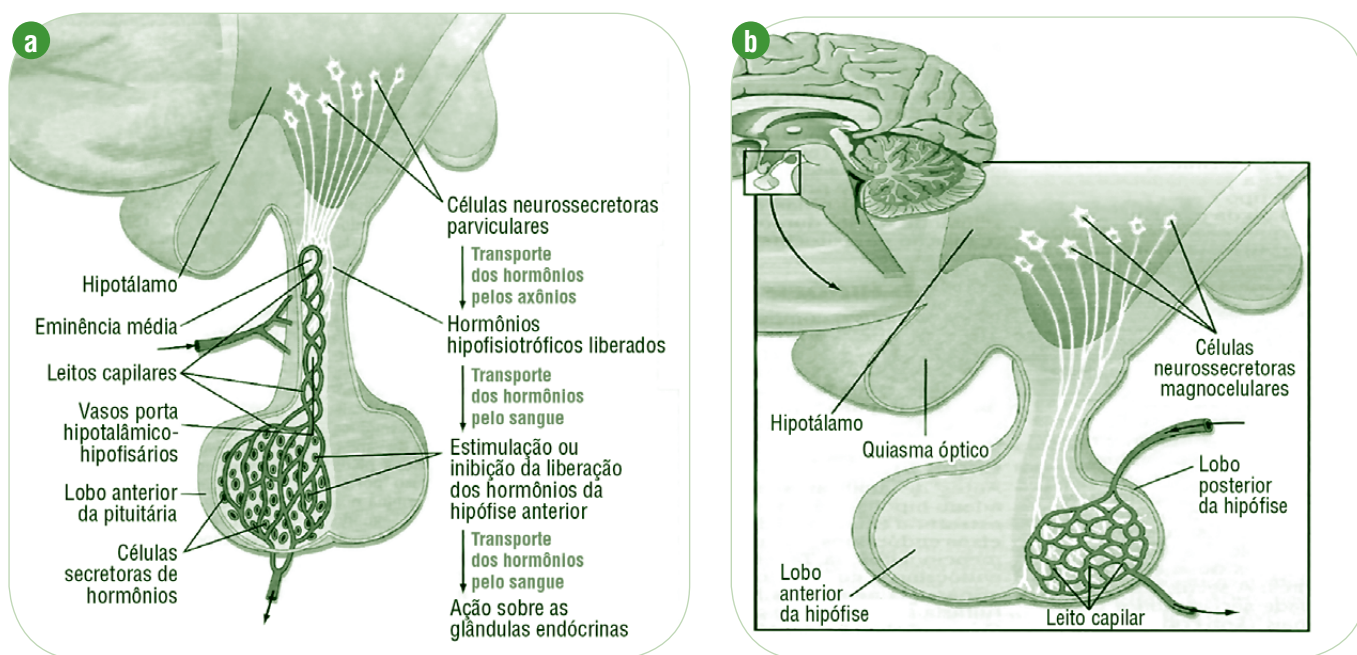
Hormônios	Local de síntese	Função
Hormônio liberador de tireotrofina (TRH)	Núcleo paraventricular	Estimula a secreção de TSH pelos tireotrofos
Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)	Núcleo arqueado	Estimula a secreção de FSH e LH pelos gonadotrofos
Hormônio liberador de corticotrofinas (CRH)	Núcleo paraventricular	Estimula a secreção de ACTH pelos corticotrofos
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)	Núcleo arqueado	Estimula a secreção do hormônio do crescimento pelos somatotrofos
Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GHIH)	Núcleo periventricular anterior	Inibe a secreção do hormônio do crescimento pelos somatotrofos
Hormônio inibidor da prolactina (PIH)	Núcleo arqueado	Estimula a secreção de prolactina pelos lactotrofos

**Quadro 1** – Hormônios liberadores e inibidores produzidos pelo hipotálamo que regulam a função hipofisária anterior

De acordo com a Figura 11(a), os neuro-hormônios produzidos nos corpos celulares dos núcleos hipotalâmicos são transportados ao longo de seus axônios e liberados na eminência mediana no sistema de vasos conhecido como Sistema Porta Hipotâmico-Hipofisário e, via sangue, chegam à porção anterior da glândula hipófise. Lá, estimulam ou inibem a síntese e liberação dos hormônios hipofisários na corrente sanguínea, que irão atuar em seus tecidos alvos.

Por outro lado, sua conexão com a hipófise posterior é por via neuronal, como você pode ver na Figura 11(b). Os corpos celulares dos neurônios hipotalâmicos que produzem o ADH e a ocitocina projetam seus axônios para a porção posterior da hipófise, onde serão estocados nos terminais sinápticos até a sua liberação. Essa projeção axônica é chamada de Trato Hipotalâmico-Hipofisário.

Como você já conhece a relação de funcionamento entre o hipotálamo (com a produção de neuro-hormônios) e a liberação de hormônios pelas porções anterior e posterior da glândula hipófise, resolva a atividade abaixo para que possamos discutir os principais mecanismos de regulação da função endócrina.



**Figura 11** – Conexão entre o hipotálamo e a porção anterior (a) e posterior (b) da glândula hipófise

Fonte: Koeppen e Stanton (2008).



## Atividade 3

1

Quais são as funções do Sistema Endócrino e suas glândulas?

---

---

---

---

2

Diferencie a relação existente entre o hipotálamo e as duas porções da glândula hipófise (adeno e neuro).

---

---

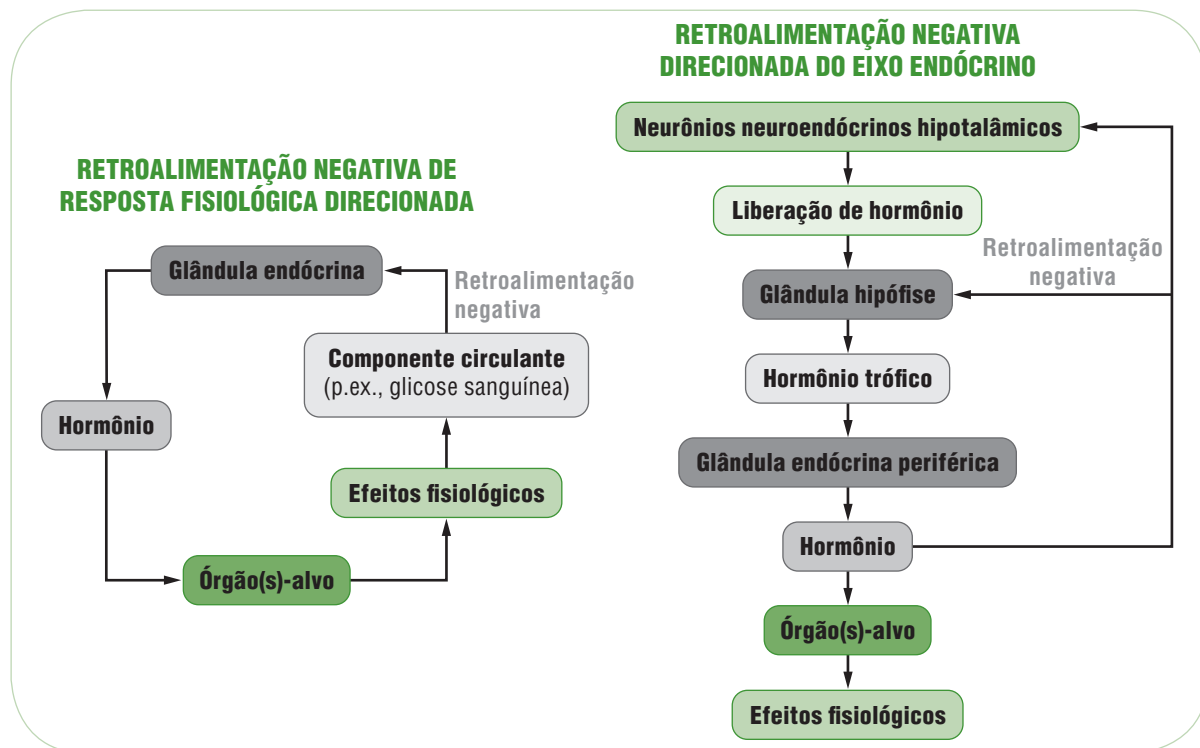
---

---

## Mecanismos de regulação da função endócrina

O principal mecanismo de regulação dos sistemas fisiológicos são as alças de retroalimentação negativa ou de *feedback* negativo. Como mostra a Figura 12, essa retroalimentação pode ser: **a)** direcionada a uma resposta fisiológica específica, como a variação nos níveis de glicose sanguínea (altos ou baixos), que é regulada por dois hormônios pancreáticos (insulina: diminui a glicemia, e glucagon: aumenta a glicemia) e estar **b)** relacionada ao funcionamento do eixo endócrino, que envolve o hipotálamo, a glândula hipófise e o tecido alvo. Tendo em vista que essa disciplina é sobre reprodução humana, que depende de um eixo semelhante ao representado na Figura 12, vamos discuti-lo detalhadamente a seguir.

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal controla a função reprodutiva de homens e mulheres, e se inicia com a produção hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) pelo núcleo arqueado do hipotálamo, que pelo Sistema Porta Hipotalâmico-Hipofisário chega à hipófise anterior e regula a síntese e liberação de duas gonadotrofinas (FSH: hormônio folículo estimulante e LH: hormônio luteinizante). Esses hormônios atuam nos ovários e testículos e têm como papel principal regular o processo de maturação dos gametas (a oogênese nas mulheres e a espermatogênese nos homens) e a produção de hormônios sexuais (andrógenos, estrógenos e progestinas). Eles também são responsáveis pela manutenção da estrutura glandular. O controle da função do eixo através de retroalimentação negativa possibilita a intensificação ou diminuição das etapas de síntese e liberação desses hormônios e, conseqüentemente, suas ações locais e sistêmicas.



**Figura 12** – Mecanismos de regulação da função endócrina através de alças de retroalimentação negativa de resposta fisiológica direcionada e direcionada do eixo endócrino

Fonte: Koeppen e Stanton (2008).

O GnRH, como os demais hormônios de origem proteica, liga-se ao seu receptor na membrana dos gonadotrofos e induz a liberação do LH e FSH. O LH, através do mesmo mecanismo de ação celular, atua na membrana das células intersticiais das gônadas masculinas e femininas (células de Leydig e tecais, respectivamente) regulando a síntese de hormônios andrógenos (homens) e estrógenos e progestinas (mulheres) que, por retroalimentação negativa, controlam a liberação de GnRH pelo hipotálamo e de LH pela hipófise anterior.

O FSH atua nas células de Sertoli dos testículos e nas células da granulosa do folículo primordial, influenciando o processo de maturação dos gametas em ambos os sexos e a síntese do hormônio inibina, que regula por retroalimentação a liberação de FSH pela glândula hipófise.

Assim, o eixo hipotálamo-hipófise se constitui num dos elementos essenciais do controle da homeostase, tendo em vista a diversidade de suas ações e seu papel em atividades que são básicas para a manutenção da integridade dos organismos.

Depois da discussão prévia sobre os principais mecanismos de controle da função apresentada pelas várias glândulas que compõem o Sistema Endócrino, resolva a atividade descrita abaixo, que engloba os elementos básicos de manutenção da homeostase.



## Atividade 4

Como se dá o controle da função endócrina pelas alças de retroalimentação?

---

---

---

---

## Resumo

Nesta aula, você estudou que o funcionamento adequado dos componentes do Sistema Endócrino - célula endócrina, detector, mecanismos de controle e de eliminação - são importantes para a manutenção da homeostase. Você entendeu, também, que a expressão da função endócrina está associada aos vários tipos de hormônios, proteicos/peptídicos, esteroides e derivados de tirosina, que apresentam processo de síntese, de transporte e mecanismo de ação diferenciados, de forma a modificar a atividade celular e caracterizar a atuação daquele hormônio específico. Além disso, você conheceu a relação entre o hipotálamo, estrutura do Sistema Nervoso Central, e as duas porções da glândula hipófise, que é essencial para a regulação da resposta endócrina nos humanos. E, finalmente, você estudou os mecanismos de controle dessa resposta, que são as alças de retroalimentação.

## Autoavaliação

1

Dê um exemplo de como a função do Sistema Endócrino influencia a homeostase.

- 2 Quais são as duas possíveis consequências do mau funcionamento dos mecanismos de reconhecimento do hormônio no tecido alvo?
- 3 Como uma dieta deficiente em proteínas e gordura pode influenciar os níveis de hormônios na corrente sanguínea?
- 4 O que ocorre com a função da glândula hipófise e seus tecidos alvos se o suprimento sanguíneo para o Sistema Porta Hipotalâmico-Hipofisário estiver deficiente? Responda à pergunta usando dois exemplos.
- 5 Qual é a importância das alças de retroalimentação para a função endócrina?

## Referências

BERNE, R. M. et al. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editorial, 2004. cap. 39-43. p. 765-913.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editorial, 2006. cap. 74-75. p. 905-930.

KOEPPEN, Bruce M.; STANTON, Bruce A. **Fisiologia: Berne & Levy**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editorial, 2008. cap. 37-40. p.657-729.

## Anotações

---

---

---

---

---

---

---





# Aspectos gerais sobre reprodução humana e fisiologia reprodutiva do sexo masculino

Aula

2





# Apresentação

**T**endo em vista, os conceitos gerais do funcionamento do Sistema Endócrino discutidos na aula anterior, iniciaremos a sua aplicação abordando diferentes aspectos do processo reprodutivo da espécie humana, que incluem o processo de diferenciação sexual masculina e feminina, a caracterização do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal, o processo de síntese dos hormônios sexuais, a fisiologia endócrina masculina, o processo de espermatogênese, a regulação da função reprodutiva em homens, as ações dos hormônios sexuais e o climatério masculino, denominado andropausa.

## Objetivos



- 1** Entender os passos do processo de diferenciação sexual em humanos e as mudanças na função reprodutiva ao longo da vida dos indivíduos.
- 2** Identificar os componentes do eixo HHG e o mecanismo de regulação da função gonadal.
- 3** Descrever o processo de síntese dos hormônios gonadais em ambos os sexos.
- 4** Diferenciar os componentes do aparelho reprodutor masculino e suas funções e descrever o processo de maturação dos gametas masculinos.
- 5** Identificar as ações dos hormônios gonadais no tecido alvo.

# Diferenciação sexual

A principal função do aparelho reprodutor e suas glândulas endócrinas, ovários e testículos, é a preservação da espécie através da produção de descendência. Para tal, esses tecidos, na espécie humana, sofreram ajustes essenciais para o desenvolvimento, a maturação e o suporte nutricional e fusão dos gametas masculino e feminino. Além disso, deles depende o desenvolvimento e crescimento da prole no interior do corpo da mãe. Dessa forma, alguns processos determinam a história reprodutiva dos indivíduos, tais como o de **diferenciação sexual, diferenciação gonadal e morfológica, a função gonadal (ovariana e testicular), a gravidez e o parto.**

Discutiremos, agora, o processo de diferenciação sexual, que inclui o desenvolvimento das gônadas, dos ductos genitais e da genitália externa, que distinguem o sexo masculino do feminino. Contudo, até a 5ª semana de vida embrionária não existe diferença perceptível entre os sexos quanto às gônadas e aos canais urogenitais, sendo esse estágio conhecido como “gônada indiferenciada ou bipotencial”, como pode ser verificado na Figura 1. Nessa condição, os embriões masculinos e femininos apresentam 2 pares de dutos, o Wolffiano ou mesonéfrico e o Mülleriano ou paramesonéfrico, como você verá adiante nas Figuras 2(a) e 2(b). A partir da expressão de genes presentes nos cromossomos sexuais e autossômicos, esses dutos determinarão o processo de diferenciação dos canais genitais masculino e feminino, respectivamente.

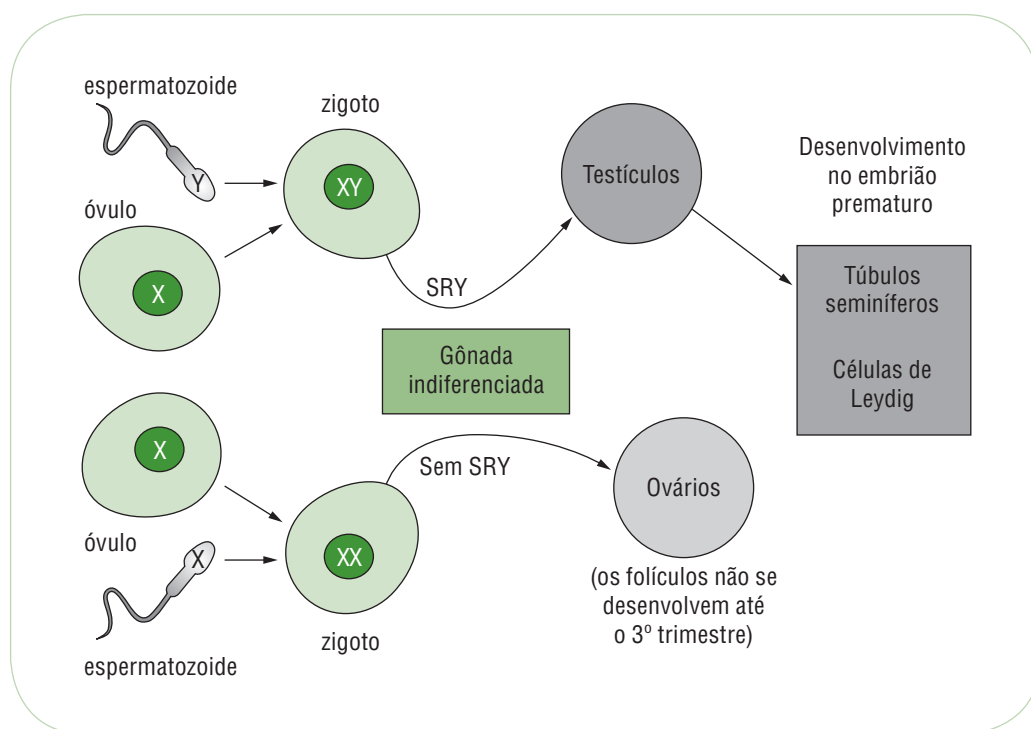
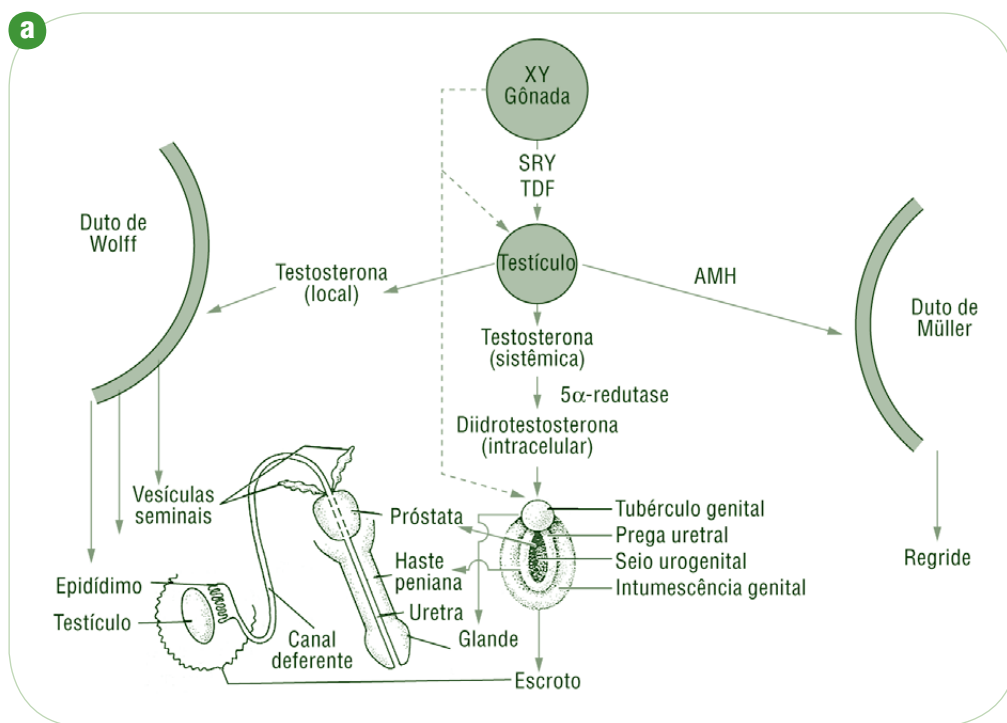
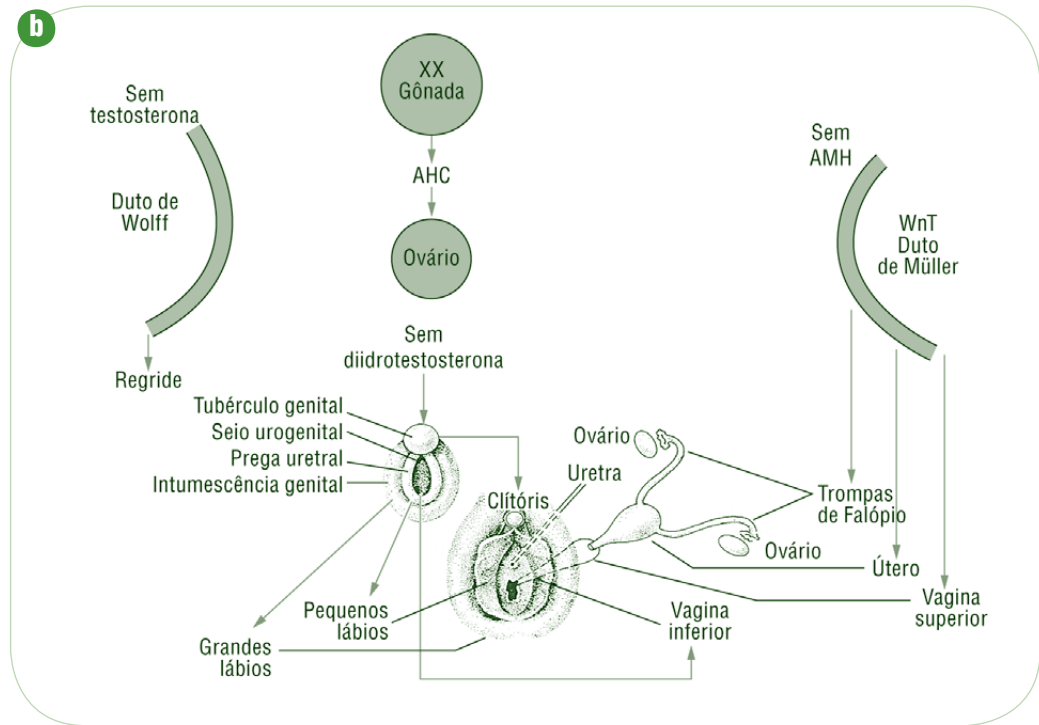


Figura 1 – Processo de fertilização e diferenciação sexual em mamíferos

Em embriões com **sexo genético XY**, o processo de diferenciação sexual se inicia entre a 6ª e a 7ª semana de gravidez. O cromossomo Y apresenta o gene SRY, que decodifica o fator determinante testicular (TDF) que dá início à determinação do **sexo gonadal** pela formação dos testículos. Nesse momento, começa a formação dos túbulos seminíferos e neles estão presentes as células de Sertoli, que são importantes para a maturação das células germinativas masculinas, as espermatogônias. Em torno dos túbulos surgem as células de Leydig, responsáveis pela síntese dos hormônios sexuais, os andrógenos. Até esse estágio, a diferenciação ocorre na ausência de ação de hormonal.

Os estágios seguintes são influenciados por andrógenos, particularmente a testosterona e a diidrotestosterona (DHT). Eles atuam localmente nos dutos de Wolff, promovendo a diferenciação da genitália interna, que inclui as vesículas seminais, o epidídimo e o canal deferente, como você pode ver na Figura 2(a). Todavia, a testosterona também tem ação sistêmica, mas para tal é convertida em diidrotestosterona (DHT) pela enzima 5-alfa-redutase no interior das células alvo. Esse hormônio promove a diferenciação da genitália externa, que caracteriza o **sexo genital**. As estruturas anteriormente indiferenciadas (tubérculo genital, prega uretral, seio urogenital e intumescência genital) dão origem à glândula, à haste peniana, à próstata e ao escroto, respectivamente, entre a 9ª e 10ª semana de gestação, como você pode confirmar na Figura 2(a). Os testículos secretam também o hormônio antimülleriano (AMH), que induz a atrofia dos dutos de Müller. Durante os últimos 6 meses de gestação, a glândula hipófise fetal, através do hormônio luteinizante (LH), induz o crescimento da genitália externa por aumentar a síntese de andrógenos pelas células de Leydig.





**Figura 2** – Diferenciação do aparelho reprodutor interno e externo masculino (a) e feminino (b)

Fonte: Berne et al (2004).

No caso dos embriões femininos (**sexo genético XX**), esse processo começa após a 9ª semana de vida e é influenciado pelos genes AHC e Wnt, presentes no cromossomo X, que determinam o desenvolvimento dos ovários e dos dutos de Müller, na ausência do hormônio antimülleriano (AMH). Os dutos de Müller darão origem às trompas de Falópio, ao útero e à vagina superior, como mostra a Figura 2(b). Os dutos de Wolff regridem na ausência do hormônio testosterona. As estruturas primordiais que originarão a genitália externa sofrem feminilização no terceiro mês de gestação, adquirindo aspecto correspondente ao sexo feminino. São formados o clitóris (tubérculo genital), vagina inferior (seio urogenital), os pequenos lábios (prega uretral) e os grandes lábios (intumescência genital). A definição do padrão feminino da genitália externa, no que diz respeito à forma e ao tamanho, depende da ação de estrógenos produzidos pelos ovários, que é estimulada pelo hormônio luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) da hipófise do feto.

Agora que você já sabe as etapas do processo de diferenciação sexual em ambos os sexos, resolva a atividade abaixo para que possamos relembrar a discussão iniciada na aula anterior sobre o papel da hipófise – glândula mestra do Sistema Endócrino – e do hipotálamo na regulação da atividade das glândulas, entre elas as gônadas.



# Atividade 1

Baseado nas evidências fornecidas acima e nas referências citadas no final desta aula, quais são os principais determinantes do processo de diferenciação sexual nos mamíferos?

---

---

---

---

---

---

---

---

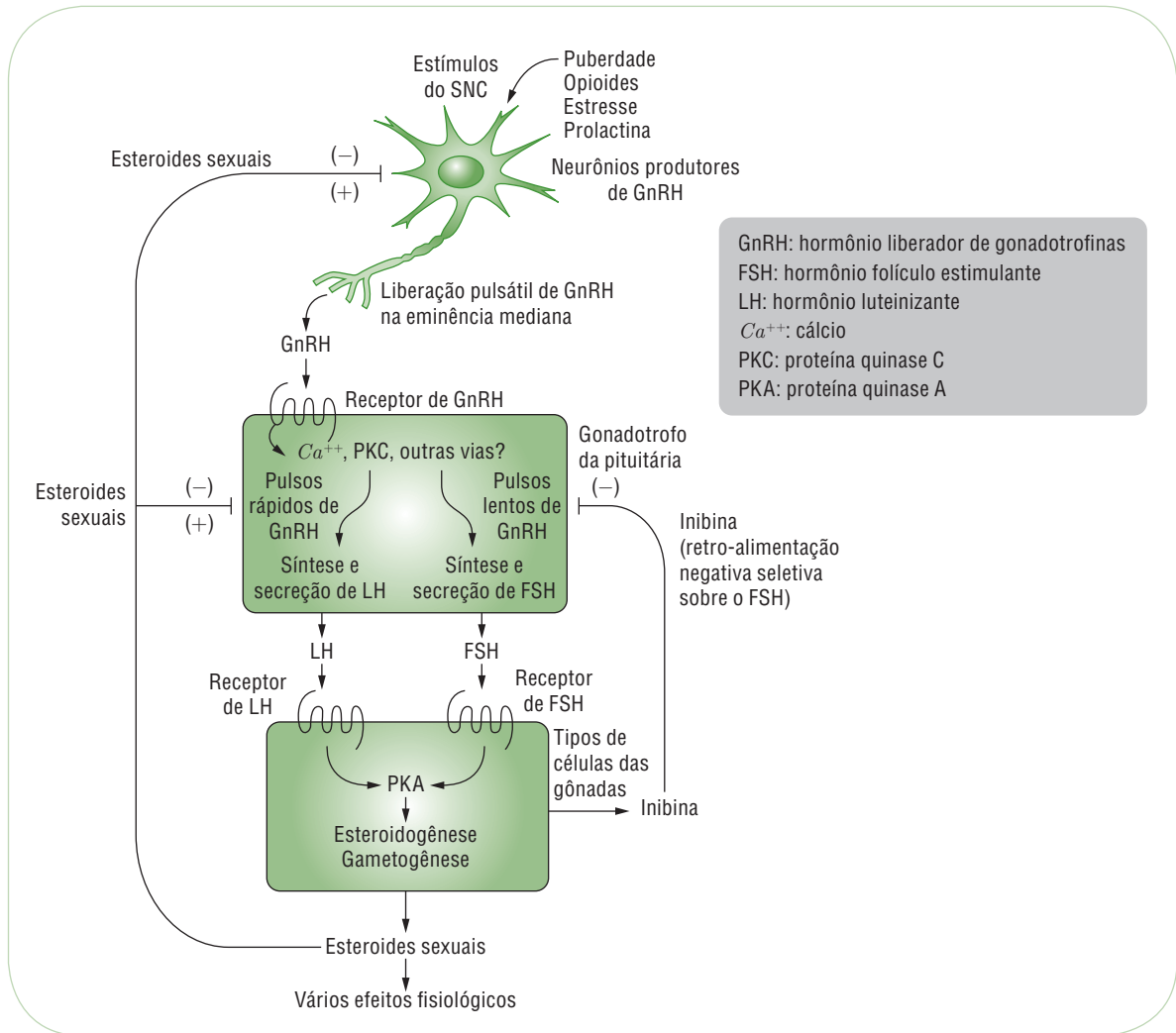
---

---

## Caracterização do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG)

**A** regulação da função reprodutiva nos humanos é realizada a partir da conexão entre o hipotálamo, localizado no Sistema Nervoso Central, que produz o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), que controla a síntese e liberação dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) pela porção anterior da glândula hipófise. Como pode ser visto na Figura 3, os neurônios produtores de GnRH liberam seu produto de síntese na eminência mediana, onde há um sistema de vasos conhecido como sistema porta hipotalâmico-hipofisário, que leva esse hormônio à hipófise. Lá, o GnRH, atuando em seu receptor de membrana, leva à produção de segundos mensageiros ( $Ca^{++}$ , PKC: proteína quinase C). O GnRH determina a liberação pulsátil das gonadotrofinas, que atuam nas gônadas masculinas

e femininas estimulando o processo de síntese de hormônios sexuais a partir do colesterol conhecido como esteroidogênese e a maturação dos gametas. A regulação da atividade hipofisária e hipotalâmica é realizada por alças de retroalimentação negativa pela ação dos hormônios gonadais (estrógenos, andrógenos, progesterona e inibina) na síntese e liberação do FSH, LH e GnRH.



**Figura 3** – Representação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG)

Fonte: Koeppen e Stanton (2008).

# Síntese dos hormônios sexuais

A via de formação dos hormônios sexuais é semelhante para ambos os sexos. Como mencionado na aula anterior, o precursor é o colesterol HDL e LDL (lipídeos de alto e baixo peso molecular, respectivamente), que é adquirido através da dieta e pode ser armazenado nas células como acetil-coenzima A (acetil-CoA). O passo limitante da síntese dos hormônios sexuais é a conversão do colesterol em pregnenolona, que em seguida é convertida a progesterona e 17-OH-pregnenolona. Essas moléculas sofrem a ação de diferentes enzimas que, dependendo da gônada se ovários ou testículos, darão origem aos estrógenos (estradiol, estrona e estriol), andrógenos (testosterona, androstenediona, diidrotestosterona, diidroepiandrosterona, androstenediol, 3-alfa, 5-alfa androstenediol) e progestinas (progesterona), como você pode conferir na Figura 4. O principal andrógeno, a testosterona, é produzido nas células de Leydig e Sertoli dos testículos e nas células intersticiais dos ovários. Dentre os estrógenos, o estradiol é sintetizado nas células granulosas dos ovários e nas células de Leydig dos testículos. Vale salientar que no processo de formação dos hormônios sexuais, os andrógenos são os precursores dos estrógenos.

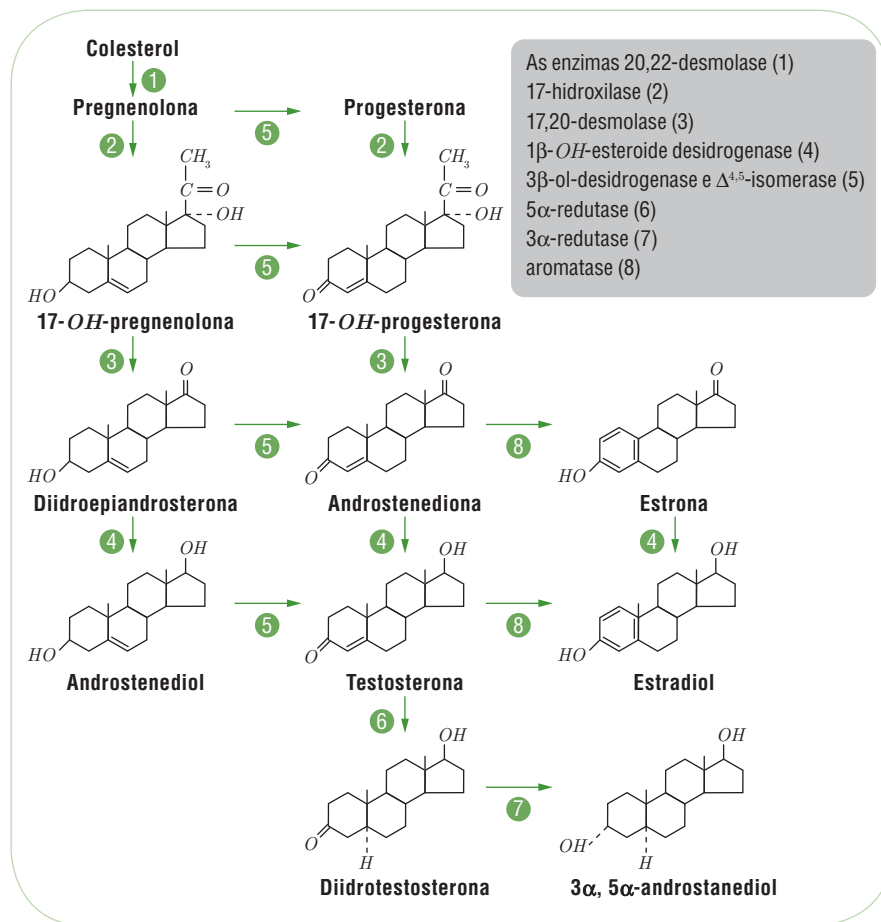


Figura 4 – Processo de síntese dos hormônios sexuais nas gônadas

Fonte: Berne et al (2004).

A testosterona (97%) liga-se à albumina plasmática, sendo nessa forma levada aos tecidos alvo e permanecendo no sangue de 30 minutos a várias horas. No tecido, a maior parte da testosterona é convertida à diidrotestosterona e estradiol. A testosterona que não atua sob seu receptor é metabolizada no fígado, formando androsterona e desidroepidrosterona, excretados pelas fezes e urina.

As gônadas também produzem hormônios proteicos e peptídeos que têm papel importante no controle da função reprodutiva, que são as inibinas e ativinas. A inibina inibe a produção do hormônio FSH (folículo estimulante) hipofisário, que é estimulada pelo hormônio GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas). Por outro lado, a ativina tem ação oposta e estimula a secreção de FSH.

Já que você estudou que o funcionamento geral eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal regula a função reprodutiva em ambos os sexos, resolva a atividade abaixo para que possamos identificar a estrutura do aparelho reprodutor masculino, o processo de maturação dos espermatozoides e a resposta sexual masculina.



## Atividade 2

1

Por que a comunicação entre o hipotálamo e a glândula hipófise é importante para a reprodução em homens e mulheres?

2

Identifique os principais passos na via de formação dos hormônios sexuais.

---

---

---

---

---

---

---

---

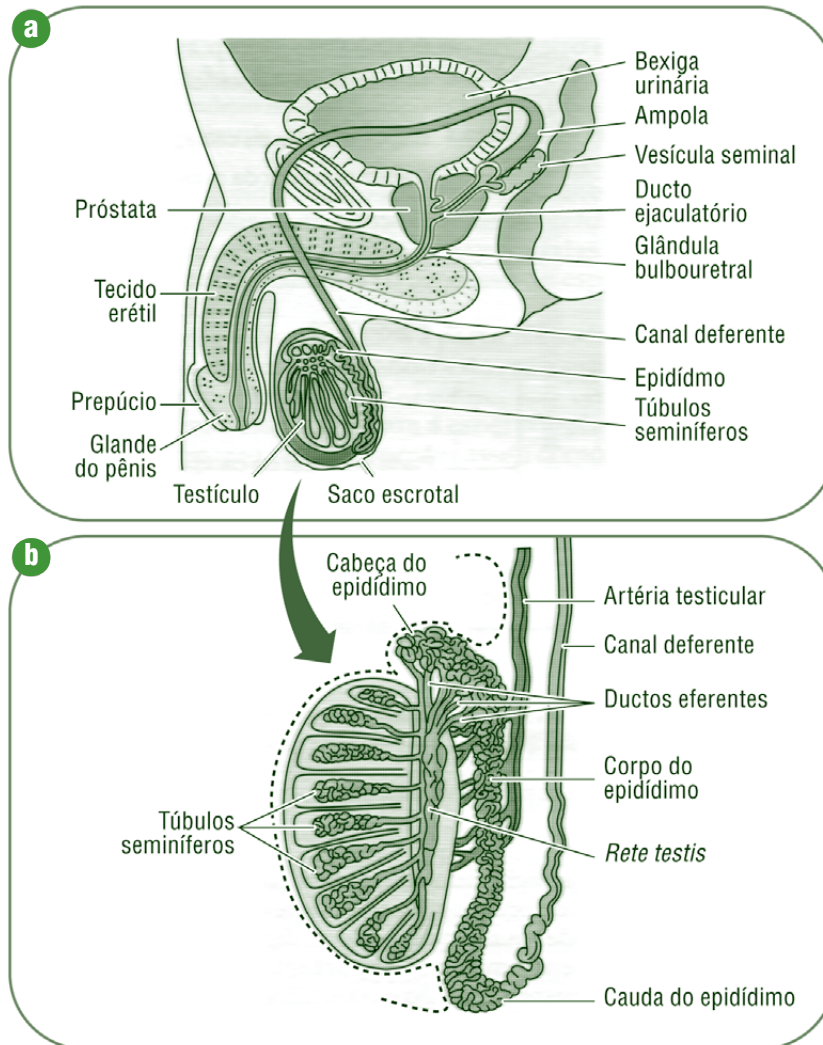
---

---

# Aparelho reprodutor dos homens

As estruturas responsáveis pela expressão da fisiologia reprodutiva no sexo masculino são mostradas na Figura 5(a).

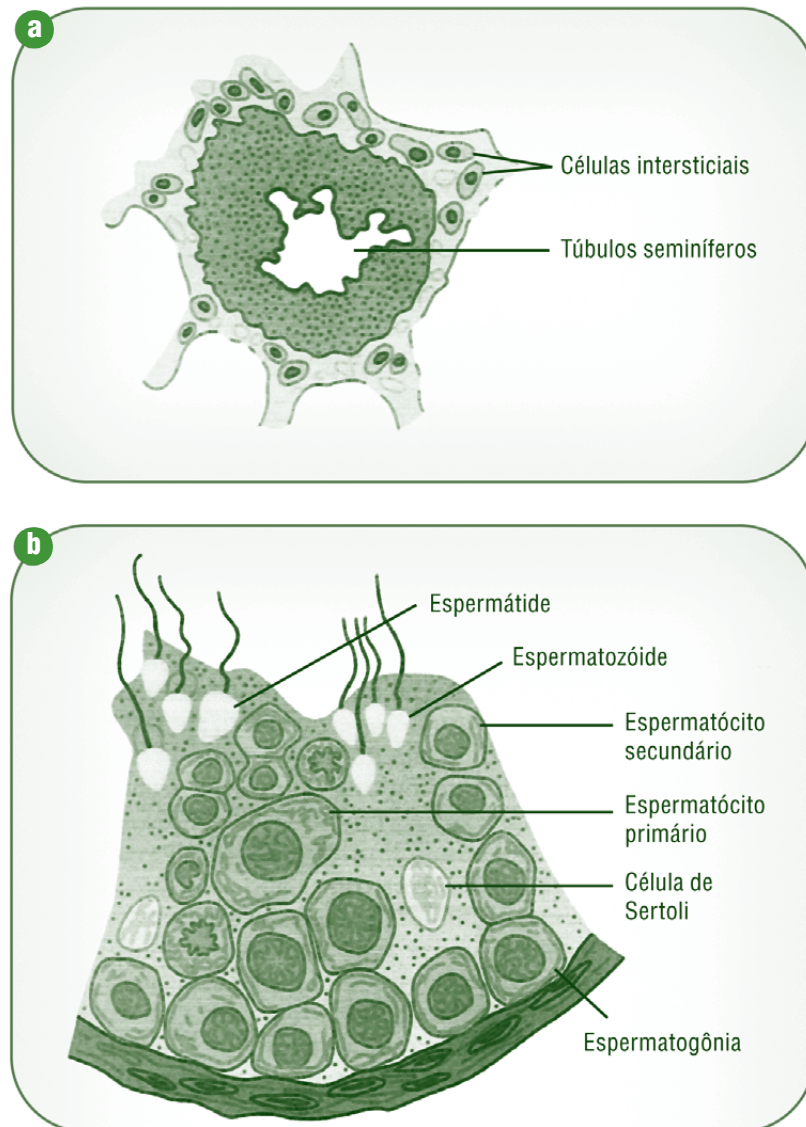
Os testículos estão localizados na bolsa escrotal e são mantidos em temperatura inferior ( $1$  a  $2^{\circ}C$ ) à do nosso corpo, tendo em vista que altas temperaturas podem levar à morte dos espermatozoides, como você pode ver na Figura 5(b). Eles pesam em torno de  $40g$  e são o local de maturação dos gametas e produção de hormônios esteroides. Essas estruturas são principalmente formadas de túbulos seminíferos (80%) e tecido conectivo, no qual estão as células de Leydig, produtoras de hormônios andrógenos e estrógenos. Os túbulos seminíferos formam um emaranhado de alças que começam e terminam em ducto único, o túbulo reto – Figura 5(b). Este se funde à rede testicular e termina no epidídimo, que serve como local de estocagem e amadurecimento dos espermatozoides. Em seguida, os gametas seguem para o canal deferente, ducto ejaculatório e pênis, de onde podem ser lançados no trato reprodutor feminino.



**Figura 5** – Estrutura interna do aparelho reprodutor masculino (a) e dos testículos (b)

Fonte: Guyton e Hall (2006).

Cada túbulo seminífero é circundado por uma membrana basal que o separa das células de Leydig ou células intersticiais, como você pode ver na Figura 6(a). Logo abaixo dessa membrana se encontram as espermatogônias, os espermatócitos primários e as células de Sertoli, e mais próximas à luz do tubo estão os gametas num estágio mais avançado de diferenciação, os espermatócitos secundários, as espermatídes e os espermatozoides maduros – Figura 6(b).



**Figura 6** – Representação esquemática dos túbulos seminíferos com seção transversal (a) e desenvolvimento do gameta masculino entre as células de Sertoli (b)

Fonte: Guyton e Hall (2006).

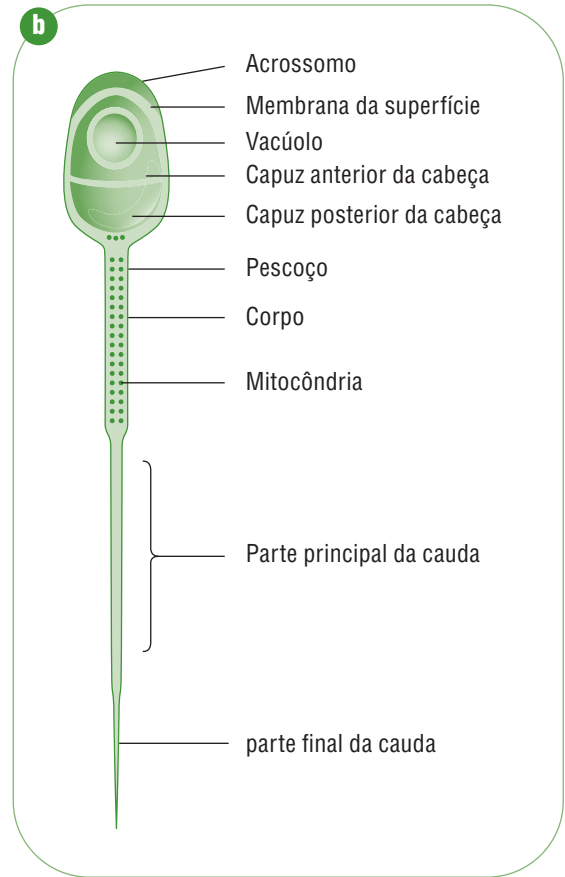
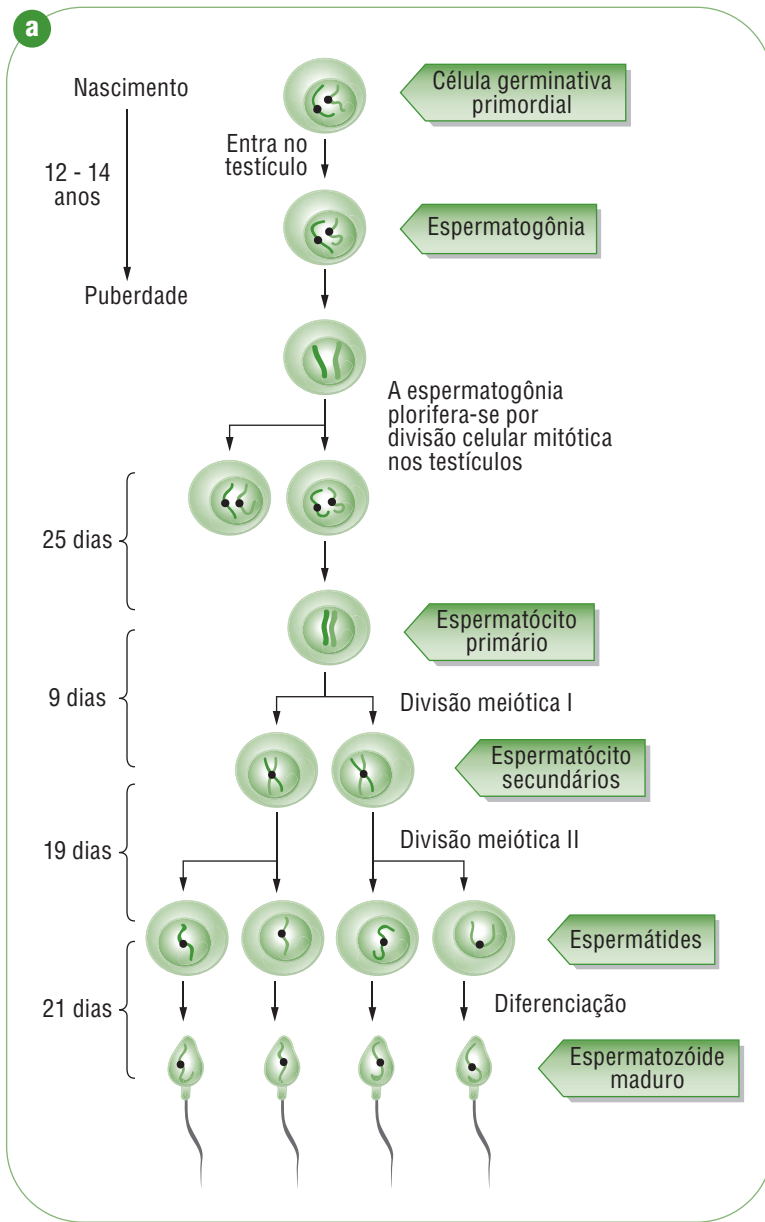
A outra estrutura do aparelho é o epidídimo, tubo longo que recebe os gametas dos túbulos seminíferos. Em seguida, as células germinativas são conduzidas ao canal deferente, que se alarga próximo à glândula prostática. Os produtos de secreção da próstata e da vesícula seminal, localizada próxima à próstata, são depositados no ducto ejaculatório. Daí, os espermatozoides caem na uretra e podem ser lançados no aparelho reprodutor feminino.

## Processo de maturação dos gametas

O processo de maturação dos gametas nos homens é conhecido como espermatogênese e dura 2 meses (~ 70 dias), com cada espermatogônia dando origem a quatro espermatozoides. O processo é contínuo, ou seja, se for realizado um corte nos túbulos seminíferos e a identificação histológica do tecido, serão encontradas células em diferentes estágios de maturação.

Um homem produz em média 100 a 200 milhões de espermatozoides por dia. Essa produção é observada ao longo de sua vida reprodutiva, mas tende a diminuir significativamente na senescência ou velhice. A maturação ocorre entre as células de Sertoli, que apresentam um envoltório citoplasmático grande que circunda os gametas em diferenciação. As células germinativas primordiais, que darão origem aos espermatozoides, sofrem mitose durante o período embrionário e formam as espermatogônias ( $2n$  com 46 pares de cromossomos) que ficam nesse estágio de desenvolvimento até a puberdade, quando o processo é reiniciado – Figura 7(a).

A puberdade se caracteriza pelo início da primeira meiose, a duplicação do material genético e a formação dos espermatócitos primários ( $2n$ ). A segunda meiose gera os espermatócitos secundários ( $2n$ ) e as espermátides, que sofrem redução do conteúdo cromossômico e formam as espermátides, que são células haploides ( $n$ ) com 23 pares de cromossomos. A seguir, as espermátides sofrem condensamento nuclear, redução do citoplasma, formação do acrossoma e desenvolvem uma cauda (flagelo), que darão mobilidade ao espermatozoide. A essas modificações chamamos de espermiogênese. Nessa nova forma, os gametas são liberados na luz dos tubos (espermiação), e lá perdem a maior parte de seu citoplasma.



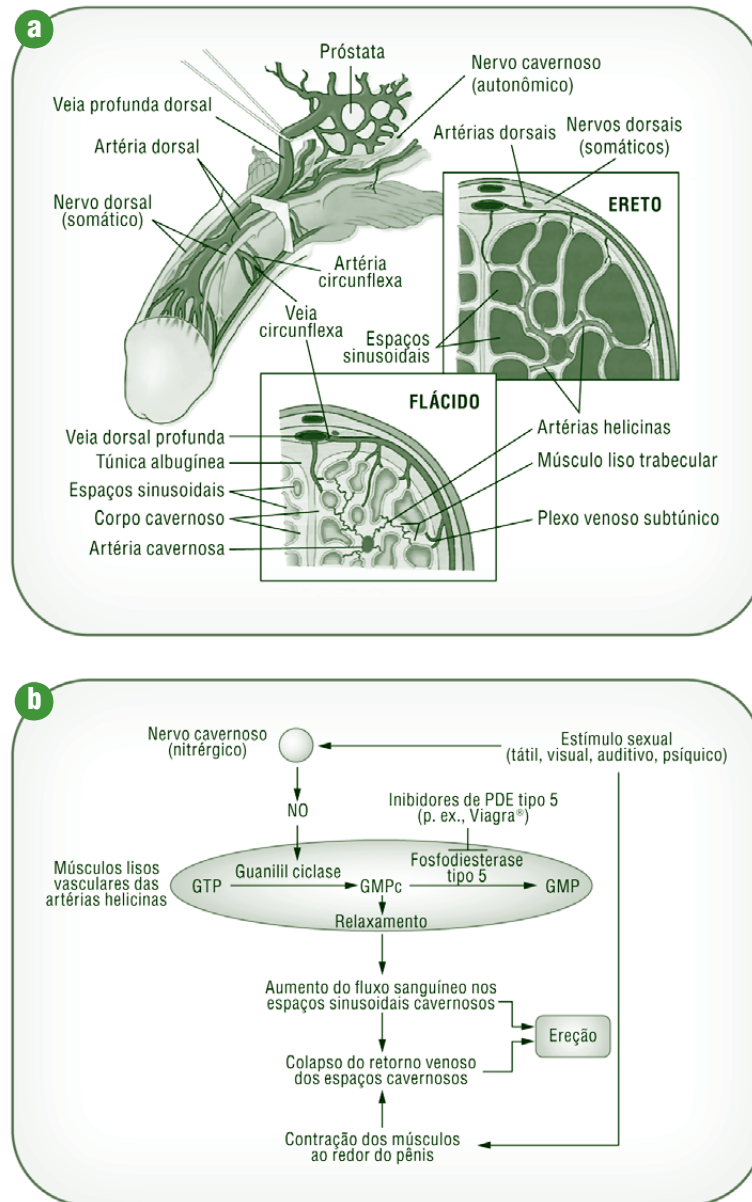
**Figura 7** – Diferenciação do gameta masculino nas células de Sertoli testiculares (a) e a forma final do espermatozoides (b)

Fonte: Guyton e Hall (2006).

No tubo, os espermatozoides apresentam as estruturas mostradas na Figura 7(b): **a)** a cabeça, que contém o núcleo e o conteúdo cromossômico, coberta pelo acrossoma, que possui enzimas que facilitarão a penetração do óvulo; **b)** o corpo, com muitas mitocôndrias, que fornecerão energia para seu deslocamento; e **c)** a cauda, com grande quantidade de ATP (adenosina trifosfato) e microtúbulos, que gera o movimento flagelar do espermatozoide.

Daí, os espermatozoides vão para epidídimo, ganham mais mobilidade e perdem todo o seu citoplasma. No canal deferente, o espermatozoide pode ser armazenado por vários meses e sua liberação no trato reprodutivo feminino ocorre com a ejaculação. Vale salientar que, durante a sua passagem pelo trato reprodutivo masculino, o sêmen que envolve os gametas é enriquecido com secreções advindas da próstata (citrato, cálcio, zinco, enzima de coagulação e pró-fibrinolína), que diminuem a acidez do ejaculado, da vagina e da cérvice do aparelho reprodutor feminino, o que pode aumentar sua mobilidade. As vesículas seminais adicionam frutose e ácido cítrico, que são importantes para a sua nutrição, assim como prostaglandinas, que, ao reagir com o muco cervical feminino, tornam-no mais receptivo ao movimento do espermatozoide e estimulam as contrações uterinas e as trompas de Falópio em direção aos ovários. Além disso, essas glândulas produzem o fibrinogênio, que, ao se associar com a enzima de coagulação do líquido prostático, forma um coágulo que retém o ejaculado em regiões profundas da vagina, próximas ao colo do útero, o que facilita sua chegada ao óvulo posicionado nas trompas.

A ejaculação depende da ereção do pênis, que é estimulada pelo preenchimento com sangue dos seis venosos dos corpos esponjosos, como você pode ver na Figura 8. O processo depende de estimulação nervosa por sinais sensoriais advindos do pênis (por ex., estimulação tátil da glândula peniana), que ativa a porção parassimpática do Sistema Nervoso Autônomo. Esse se alonga e ocorre a liberação de óxido nítrico, prostaglandina e guanosina monofosfato cíclica intracelular (GMPc), que causam o relaxamento da musculatura lisa dos seios cavernosos e o aumento de sua complacência. Essas modificações facilitam a entrada de sangue e o ingurgitamento do pênis. Por outro lado, a ejaculação ocorre por estimulação simpática, que leva à contração de grupos musculares penianos. Uma ejaculação normal contém 200 a 400 milhões de espermatozoides (2 a 4 ml de volume), os quais se movem numa velocidade média de 44 mm/min, que é aumentada pela contração da musculatura lisa do trato reprodutivo feminino. Sua vida útil no trato reprodutivo feminino é, em média, de 1 a 2 dias.



**Figura 8** – Representação da vascularização e da musculatura do tecido cavernoso no pênis, durante o estado flácido e ereto (a). Eventos neurovasculares que determinam a ereção peniana (b)

Fonte: Koeppen e Stanton (2008).

Nessa fase, os espermatozoides ainda não podem fertilizar o óvulo. Isso só acontece 4 a 6 horas após sua permanência no trato reprodutor feminino, pelo processo de capacitação. Nesse processo são retirados fatores inibitórios que suprimem a atividade do espermatozoide; o excesso de colesterol da membrana celular que recobre o acrossomo é perdido, tornando-a mais fina; aumenta a permeabilidade da membrana celular ao cálcio, que intensifica sua propulsão e facilita a liberação das enzimas pelo acrossomo à medida que o espermatozoide penetra as camadas de células da granulosa e da zona pelúcida que circundam o óvulo. Essas ações permitem a passagem da cabeça do espermatozoide para dentro do óvulo.

As camadas celulares dos gametas se fundem formando uma única célula, e seus materiais genéticos se combinam, o que caracteriza o processo de fertilização.

Vale salientar que apenas um espermatozoide penetra um óvulo e essa exclusividade de acesso parece estar relacionada com a entrada de cálcio no gameta feminino, decorrente da ruptura de suas camadas celulares. O cálcio promove a liberação de grânulos que contêm substâncias que permeiam toda a extensão da zona pelúcida e impedem a ligação de um outro espermatozoide.

Tendo em vista que você sabe os principais constituintes do aparelho reprodutor masculino e suas funções, produção de hormônios sexuais e maturação de gametas, resolva a atividade abaixo para que possamos entender o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-testicular e sua importância na regulação na função reprodutiva dos homens.



## Atividade 3

- 1 Enumere as estruturas do aparelho reprodutor masculino.
- 2 Descreva os processo de maturação dos espermatozoides e os fatores que influenciam sua diferenciação.
- 3 Descreva o mecanismo fisiológico da ereção e ejaculação.

---

---

---

---

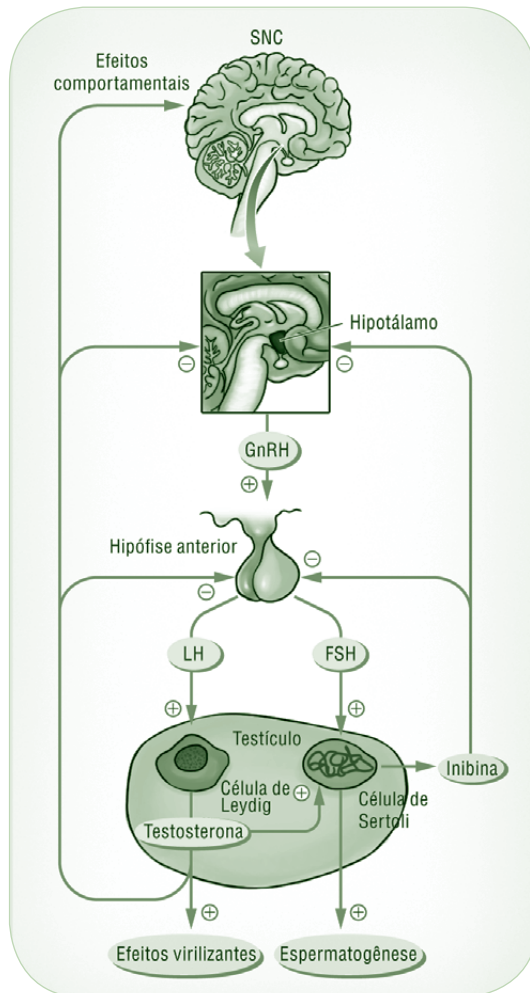
---

---

---



formação de receptores para andrógenos; **c**) em resposta ao FSH e à testosterona, é sintetizada uma glicoproteína ligadora de andrógenos (ABP), que ao se ligar a essas moléculas garante o seu fornecimento para a espermatogênese; **d**) facilita a entrada dos espermatozoides na luz dos tubos deferentes; **e**) fagocita parte dos gametas mal formados; e **f**) controla a síntese de inibina, que regula a liberação de FSH pela glândula hipófise.



**Figura 9** – Alça de retroalimentação entre o hipotálamo, a hipófise e as gônadas masculinas

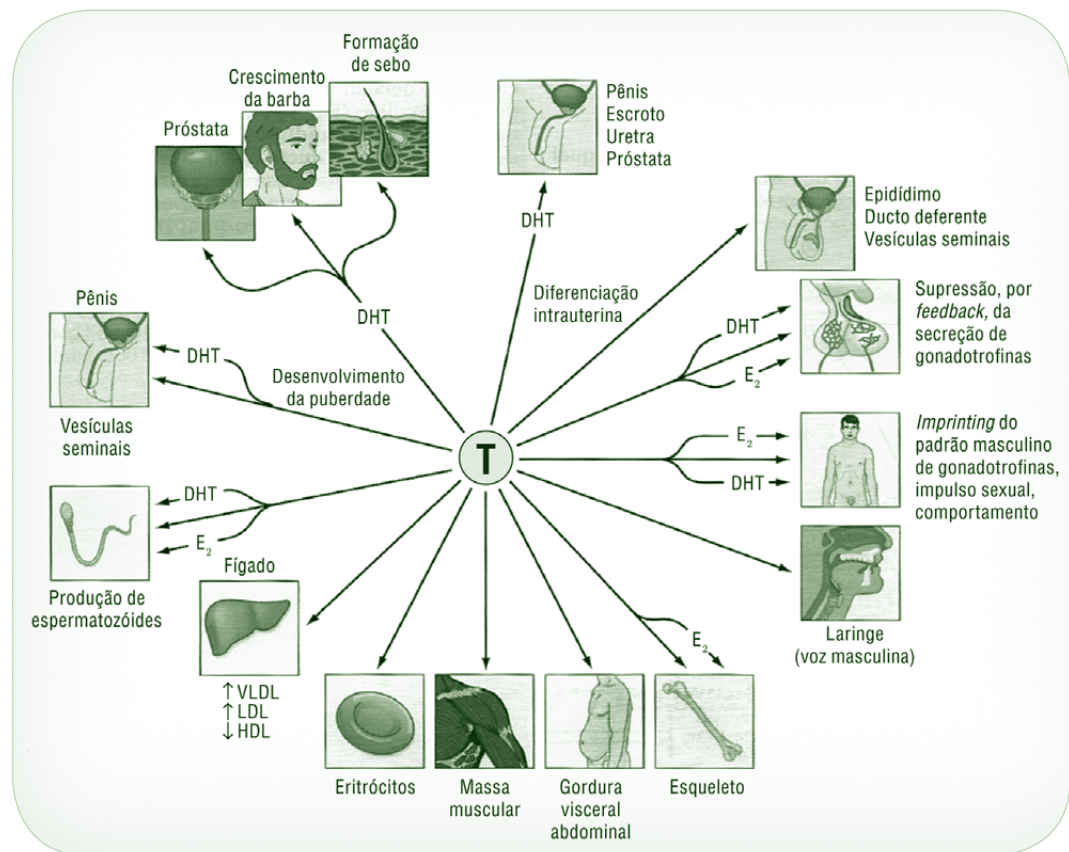
Fonte: Guyton e Hall (2006).

O controle da reprodução nos homens é feito pelos produtos dos testículos. Os andrógenos (testosterona) controlam por retroalimentação negativa a liberação de LH e GnRH, enquanto o hormônio inibina produzido pelas células de Sertoli regula os níveis circulantes de FSH, como você pode conferir na Figura 9.

# Ações dos hormônios sexuais

Os hormônios sexuais, além de influenciarem a função reprodutiva (como você viu anteriormente), também atuam no desenvolvimento das características sexuais e no crescimento e maturação de tecidos não reprodutivos. Como mencionado anterior, a testosterona sofre ação enzimática e pode ser convertida em DHT (diidrotestosterona) e estradiol nos tecidos alvos.

Como evidenciado na Figura 10, a DHT determina a diferenciação do tubérculo genital, dos montes genitais, das dobras genitais e do seio urogenital em pênis, escroto, a uretra peniana e a próstata durante a vida fetal. Na puberdade, ela é importante para o crescimento do escroto e da próstata e estimula as secreções prostáticas. Além disso, estimula os folículos pilosos e induz o padrão masculino de distribuição de pelos da barba, região pubiana, corpo e a calvície. Estimula as glândulas sebáceas, que leva ao desenvolvimento de acne.



**Figura 10** – Ações dos hormônios gonadais (T: testosterona, DHT: diidrotestosterona; E2: estradiol) em diferentes fases da vida do sexo masculino

Fonte: Koeppen e Stanton (2008).

A testosterona, por sua vez, promove a diferenciação dos dutos de Wolff em epidídimo, canais deferentes e vesículas seminais durante a gestação, como também a descida dos

testículos para a bolsa escrotal no final do período gestacional. Na puberdade, causa o aumento do pênis, das vesículas seminais, o alargamento da laringe e espessamento das cordas vocais (voz grave) e inicia e mantém a espermatogênese. Induz o estirão de crescimento puberal por estimular a deposição de matriz óssea, mas também cessa esse processo, por promover o fechamento das epífises (extremidades ósseas). Por causa disso, ela pode ser usada no tratamento de osteoporose em homens idosos. Favorece o acúmulo de gordura no tronco, na região abdominal e visceral. Estimula a síntese de eritropoietina, que mantém a massa normal de hemáceas, induz o impulso sexual (libido) e facilita a ocorrência de ereção, estimula o comportamento agressivo, suprime o crescimento das glândulas mamárias e faz parte do mecanismo de regulação do eixo HHT.

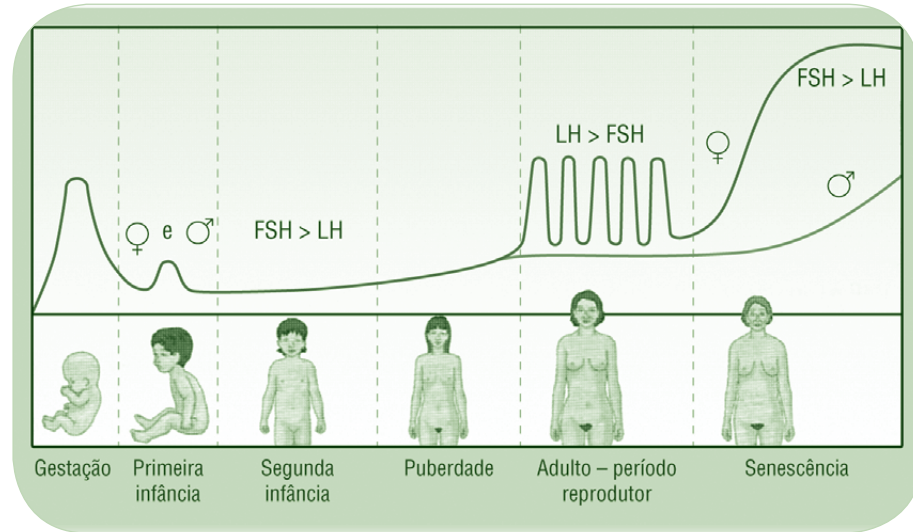
O estradiol promove o amadurecimento dos ossos, atua na alça de retroalimentação que controla o eixo HHT – particularmente sobre a liberação de FSH – e estimula a espermatogênese.

## Puberdade e climatério

O funcionamento do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG) apresenta mudanças ao longo da vida do indivíduo, caracterizadas pela **puberdade**, considerada como um momento único, quando o indivíduo inicia sua vida reprodutiva; a **menopausa**, nas mulheres, definida pela cessação dos ciclos ovarianos e uterinos; e a **andropausa**, nos homens, que depois dos 50 anos apresentam um declínio no seu potencial reprodutivo (veja a Figura 11).

No primeiro mês de gestação, o hormônio GnRH (liberador de gonadotrofinas) já está sendo produzido pelo hipotálamo, enquanto os hormônios hipofisários LH e FSH surgem apenas no 3º mês. As gonadotrofinas apresentam um pico em suas concentrações no meio da gestação, mas caem antes do parto. Uma nova elevação é vista nos primeiros 2 meses de vida. Todavia, na infância, o eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal está inibido e os níveis de GnRH, LH e FSH estão baixos. Apesar da concentração diminuída de hormônios gonadais e inibina nessa fase do desenvolvimento, atuantes nas alças de retroalimentação negativa da função gonadal em ambos os sexos, o eixo permanece inativo.

Esse período de inatividade reprodutiva na infância é finalizado com o início da puberdade, quando o eixo é reativado e ambos os sexos apresentam mudanças fisiológicas e morfológicas significativas decorrentes de seu amadurecimento.



**Figura 11** – Perfil de liberação de gonadotrofinas de ambos os sexos durante a gestação, infância, puberdade, idade adulta e senescência

Fonte: Koeppen e Stanton (2008).

Na puberdade (transição reprodutiva), aumentam os níveis de GnRH produzido pelo hipotálamo, que levam a uma elevação nas gonadotrofinas (LH e FSH). Durante o amadurecimento do eixo, os níveis de LH se elevam à noite, mas esse padrão desaparece quando o perfil hormonal do adulto é consolidado e a responsividade dos tecidos alvos está aumentada. No sexo masculino, ela se inicia entre 10 e 11 anos e termina entre 15 e 17 anos, e é caracterizada pela proliferação das células de Leydig e níveis adultos de andrógenos. O sinal mais importante dessa fase é o aumento testicular decorrente do aumento no volume dos túbulos seminíferos. Entre as mulheres, pode se iniciar aos 8 anos e se estabelece entre os 11 e 16 anos com a ocorrência de menarca (primeira menstruação). Semelhante ao que ocorre no sexo masculino, a prontidão reprodutiva se verifica pela maior secreção de estrógenos e a variação cíclica dos ciclos ovariano e uterino.

Os determinantes da puberdade ainda não são completamente conhecidos, mas alguns fatores parecem estar envolvidos, tais como ação gênica, etnia, sexo, sensibilidade do Sistema Nervoso Central à neurotransmissores (glutamato, ácido gama-amino butírico – GABA, neuropeptídeo Y, endorfinas) e hormônios (melatonina) e índice de gordura corporal.

As modificações mais marcantes observadas nos sexos são a aceleração do crescimento corporal, com o aumento da massa óssea. Há a atuação dos hormônios sexuais (testosterona e estradiol) no crescimento ósseo, estimulando a liberação do hormônio do crescimento (GH) pela glândula hipófise. Além disso, estabelecem-se os ciclos de liberação mensal do hormônio hipotalâmico e das gonadotrofinas entre as mulheres e a ativação contínua do eixo HHG entre os homens.

De modo geral, os indivíduos tendem a manter seu potencial reprodutivo (capacidade de maturar gametas e produzir hormônios sexuais) até em torno dos 50 anos. Depois dessa

fase, ocorre um declínio na responsividade do eixo HHG, caracterizada pela menor produção de hormônios sexuais e de gametas. No homem, esse processo é gradual, com parte dessa função sendo mantida aos 80 anos (andropausa), tendo visto a produção de filhos em indivíduos nessa faixa etária. Na mulher, por outro lado, ocorre a perda completa dessa capacidade, que é caracterizada pela falência ovariana e a ausência dos ciclos reprodutivos com o estabelecimento da menopausa. Nessa fase, a alça de retroalimentação negativa entre o hipotálamo e a hipófise está facilitada pela perda dos elementos reguladores provenientes dos ovários, os hormônios sexuais, o que pode levar ao aumento nos níveis de GnRH, LH e FSH no sangue.

Agora que você já estudou o eixo que controla a função reprodutiva nos homens, como também as ações dos hormônios sexuais nos vários tecidos alvos e as principais características reprodutivas do sexo masculino na puberdade e senescência, solucione a atividade abaixo que aborda os aspectos básicos da função testicular.



## Atividade 4

1

Descreva o mecanismo de regulação da função reprodutiva nos homens.

2

Por que a oferta adequada de hormônios testiculares é importante para a definição de um padrão de reprodução masculino?

3

Diferencie a puberdade do climatério masculino, tendo como base o perfil hormonal encontrada em cada uma dessas fases reprodutivas.

---

---

---

---



# Autoavaliação

- 1 Explique como as gônadas interna e externa são diferenciadas em ambos os sexos.
- 2 Explique o funcionamento do eixo HHG e sua relação com o controle da função testicular.
- 3 Explique as mudanças observadas na função reprodutiva masculina ao longo de sua vida.
- 4 Explique por que o funcionamento normal dos testículos influencia o processo de síntese hormonal e a maturação dos gametas.
- 5 Que tipos de mudanças corporais são determinadas pelos hormônios sexuais no sexo masculino?

## Referências

BERNE, R. M. et al. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

CINGOLANI, Horacio E.; HOUSSAY, Alberto B.; COLS. **Fisiologia humana de Houssay**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000. cap. 53-54. p. 677-694.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 80. p. 996-1010.

KOEPPEN, Bruce M.; STANTON, Bruce A. **Berne & Levy: fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. cap. 43. p.765-804.



# Fisiologia reprodutiva do sexo feminino – Parte I

Aula

3





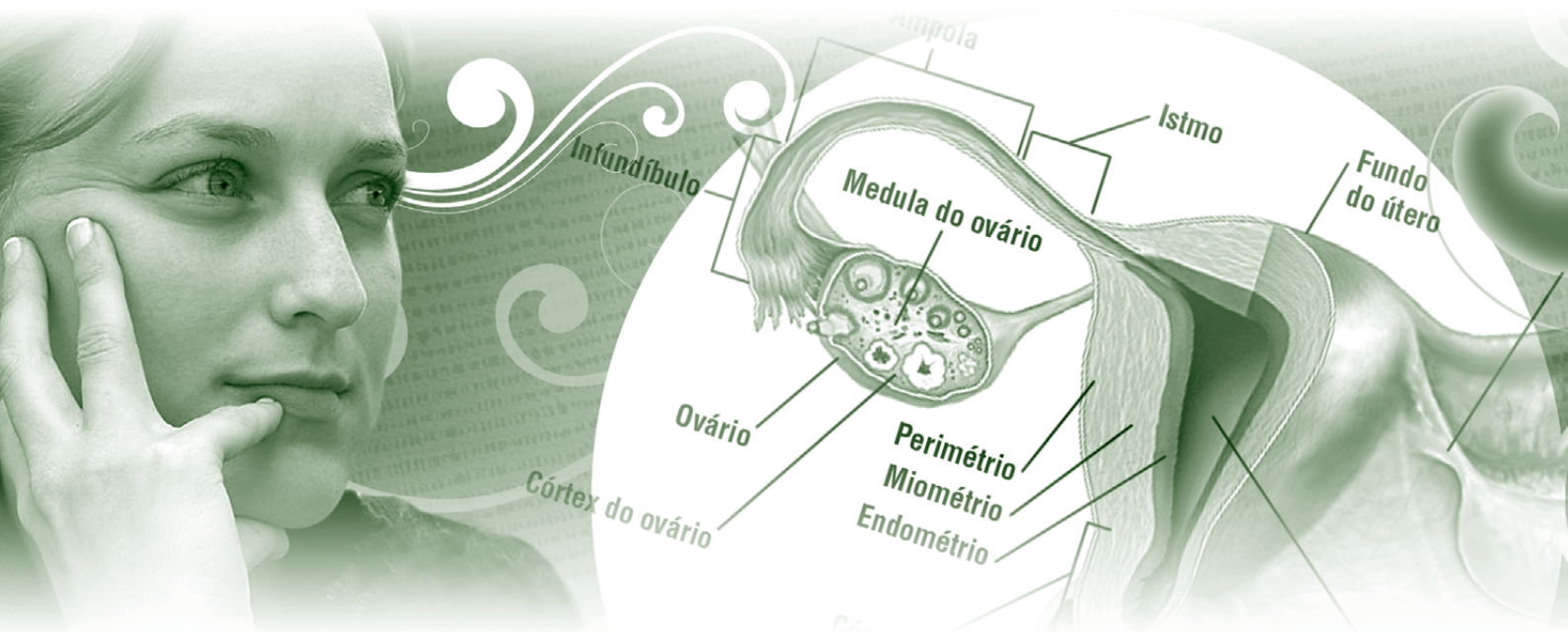
# Apresentação

**A** aula “Fisiologia Reprodutiva do Sexo Feminino – Parte I” abordará diferentes aspectos do processo reprodutivo da espécie humana, que incluem a identificação dos componentes funcionais da fisiologia endócrina femininos, o processo de maturação do gameta nas mulheres ou a oogênese, os eventos endócrinos que ocorrem durante o ciclo ovariano e a caracterização do ciclo menstrual.

Nas próximas aulas serão discutidos outros aspectos da reprodução humana, particularmente para o sexo feminino, entre eles os mecanismos de fertilização, a implantação e desenvolvimento do zigoto, a gravidez, a lactação e o parto, que são parte essencial do processo de perpetuação da espécie.

## Objetivos

- 1** Diferenciar os componentes do aparelho reprodutor feminino e suas funções.
- 2** Descrever o processo de maturação dos gametas femininos.
- 3** Descrever os processos endócrinos que ocorrem durante o ciclo ovariano.

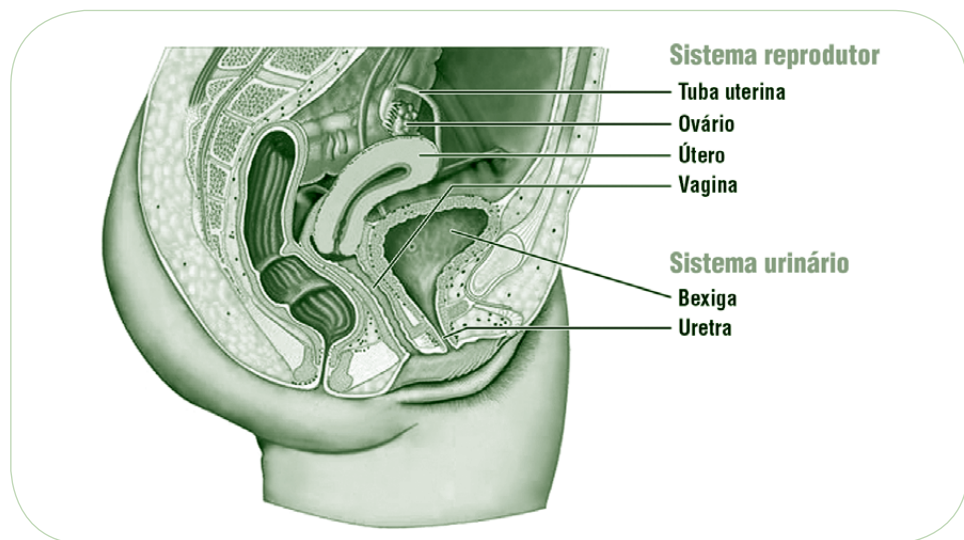


# Introdução

**N**a aula anterior, você estudou importantes aspectos da reprodução humana, que são a base para a expressão do potencial reprodutivo (geração de proles) em ambos os sexos, como a diferenciação sexual, o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e o processo de síntese dos hormônios sexuais. Particularmente para o sexo masculino, foram descritas as principais estruturas que compõem o aparelho reprodutor, o processo de maturação dos gametas ou espermatogênese, a resposta sexual no homem, a regulação da função reprodutiva masculina, as ações dos hormônios sexuais e as alterações hormonais e físicas verificadas durante a sua vida reprodutiva.

## Aparelho reprodutor feminino

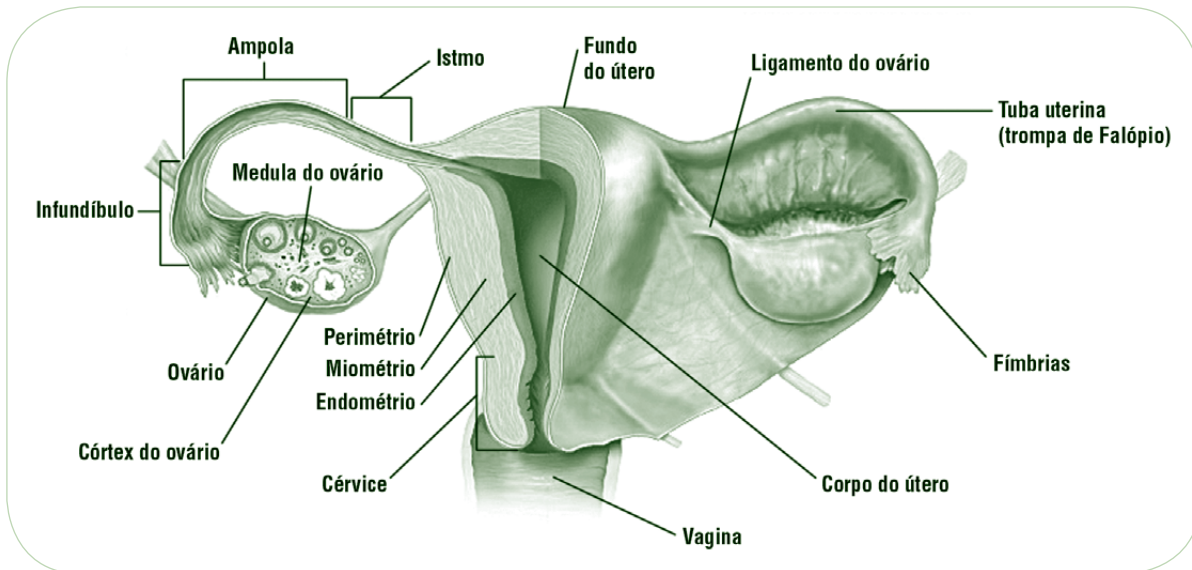
As estruturas responsáveis pela expressão da fisiologia reprodutiva no sexo feminino são mostradas na Figura 1 e compõem o aparelho reprodutor interno ou a genitália interna.



**Figura 1** – Estrutura interna do aparelho reprodutor feminino

Fonte: Koeppen e Stanton (2008).

As primeiras estruturas a serem destacadas são os ovários, que estão localizados na cavidade abdominal, com cada um deles pesando em torno de 15g. Os ovários não apresentam ligação direta com as demais estruturas do aparelho reprodutor – as trompas de Falópio ou tuba uterina, o útero e a vagina. Esse arranjo faz com que os óvulos expelidos dos ovários durante a ovulação sejam lançados na cavidade abdominal, próximas às aberturas das trompas de Falópio, conhecidas como fímbrias, que você pode identificar na Figura 2. Daí, o óvulo é captado por uma das trompas e a atravessa, chegando ao útero para se implantar em suas paredes (se tiver sido fertilizado por um espermatozoide) ou ser expelido durante a menstruação.



**Figura 2** – Representação esquemática do útero, do ovário com células germinativas em diferentes estágios de diferenciação e de uma das trompas de Falópio

Fonte: © 2010 Encyclopédia Britannica, Inc. (<http://www.britannica.com>). Acesso em: 24 de maior de 2010

O tecido que forma o ovário é dividido em córtex (porção externa), medula (porção interna) e o hilo. No córtex, temos o estroma, onde podemos encontrar os folículos ovarianos, que contêm os oócitos. Os folículos iniciam seu desenvolvimento a cada 28 dias em média, caracterizando o ciclo ovariano. A medula é composta por vários tipos de células, enquanto o hilo contém células produtoras de andrógenos semelhantes às células de Leydig dos testículos.

Lembre-se de que na Fisiologia Humana o termo **oócito** corresponde ao componente interno dos folículos no qual encontramos o material genético do gameta feminino. Por outro lado, na Embriologia, o termo usado para definir esse mesmo componente celular é **ovócito**. Por isso, não se surpreenda ao encontrar ambos os termos em nossas aulas.

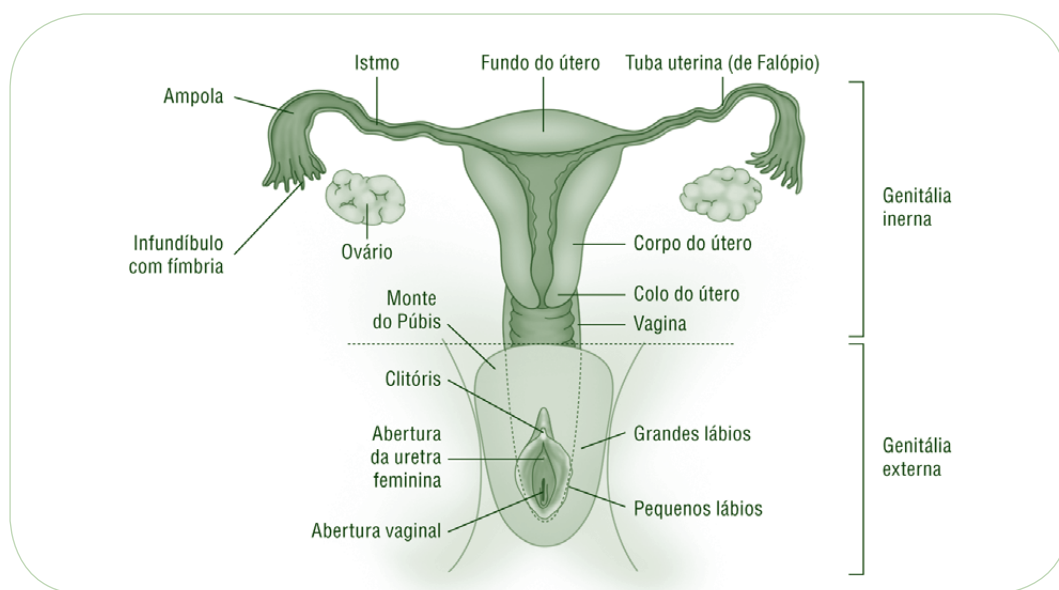
Por sua vez, as trompas de Falópio ou tubas uterinas são tubos musculares com cerca de 10 *cm* de comprimento, cujas extremidades distal ou fímbrias estão próximas dos ovários, enquanto a extremidade proximal termina no útero, como você pôde ver na Figura 2. As trompas são formadas por epitélio constituído por células ciliares e secretórias. É importante ressaltar que a contração da musculatura ciliar da extremidade distal ou fímbrias é essencial para a captação do oócito após o rompimento do folículo ovariano ou ovulação.

Ao chegar à ampola (Figuras 2 e 3), local onde ocorre a fertilização, o oócito é auxiliado no seu deslocamento em direção ao útero pela movimentação dos cílios e por contrações peristálticas. Além disso, as secreções produzidas pelas trompas parecem ser necessárias para a fertilização, pois induzem a capacitação e aumentam a mobilidade do espermatozoide

(veja a Aula 2 – Aspectos gerais sobre reprodução humana e fisiologia reprodutiva do sexo masculino), como também a movimentação do oócito até a ampola. As trompas também são importantes para a nutrição inicial do zigoto, produto da fertilização, antes de sua implantação no útero. Um fato interessante a saber é que o oócito expelido pelo ovário direito pode ser captado pela trompa esquerda e vice-versa.

O útero tem como função principal manter e nutrir o feto em desenvolvimento até o momento do parto, quando será expulso do ventre materno pelas fortes e contínuas contrações uterinas. É um órgão formado por várias camadas de células: o endométrio, que constitui a mucosa do útero, o miométrio, que forma a porção muscular, e o perimétrio, tecido conjuntivo. O endométrio tem 1 a 2 *mm* de espessura, e é descamado a cada ciclo menstrual, caracterizado pela perda acentuada de sangue. Devido à perda tecidual e de fluidos verificada durante a menstruação, o útero não está capacitado para receber o zigoto e permitir sua implantação.

Como você pode ver na Figura 3, o útero pode ser dividido em 4 partes que são o fundo, o corpo, o istmo e o colo, quando consideramos como limite superior as trompas e limite inferior a vagina. Além da função reprodutiva citada acima, o útero também auxilia na movimentação do espermatozoide ao longo do aparelho reprodutor feminino, permite a implantação do zigoto, forma a placenta, cresce junto com o feto em desenvolvimento e produz contrações musculares no final da gravidez, as quais permitem a expulsão do feto e da placenta.



**Figura 3** – Representação esquemática das estruturas da genitália interna – particularmente das trompas de Falópio e do útero – e da genitália externa

Fonte: Koeppen e Stanton (2008)

A vagina, mostrada na Figura 3, é uma estrutura que permite a introdução do pênis e a ocorrência de interação sexual (coito) entre a mulher e o homem, mas também está envolvida com o parto, pois é o seguimento final da genitália interna. Sua mucosa é rica em fibras elásticas e é muito vascularizada, mas não possui atividade glandular. Durante o coito, sua lubrificação advém principalmente da cérvix uterina ou colo do útero. Além disso, a parede é inervada pelo nervo pudendo, um dos componentes sensoriais envolvidos na interação sexual no sexo feminino, que está relacionado ao prazer sexual e ao orgasmo.

Por sua vez, o aparelho reprodutor externo é formado pelos grandes lábios, pequenos lábios, o clitóris e a vagina inferior. Semelhante à vagina, o clitóris está envolvido com a satisfação sexual e clímax durante o orgasmo, tendo em vista que é composto de tecido erétil e fica intumescido durante a excitação sexual.



## Atividade 1

Enumere as estruturas do aparelho reprodutor feminino, ressaltando suas respectivas funções.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

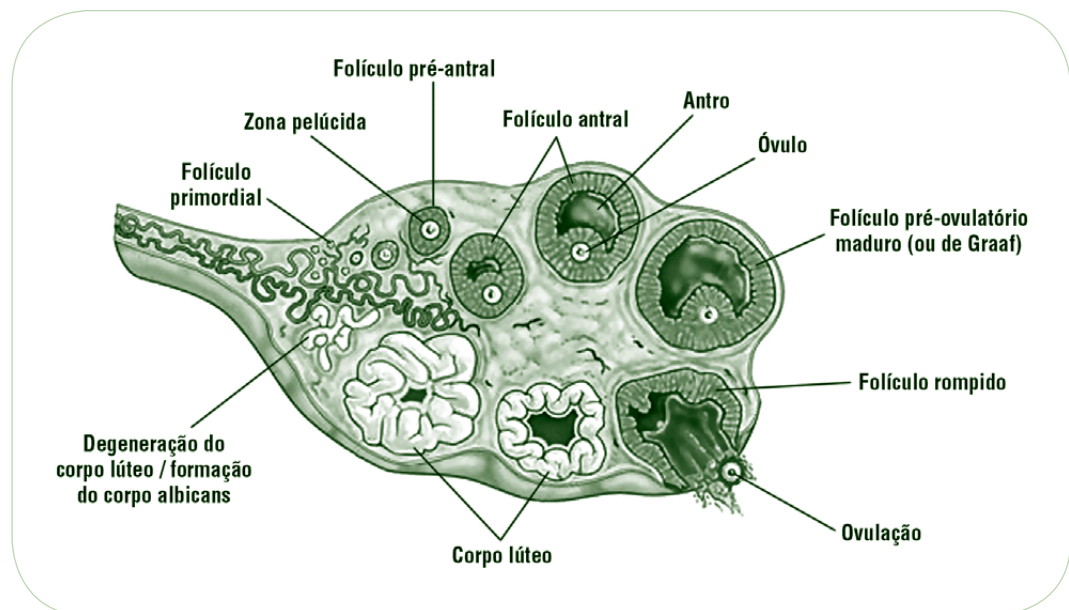
---



# Processo de maturação dos gametas

O processo de maturação dos gametas nas mulheres é conhecido como oogênese e dura em média 28 dias, com cada folículo primordial dando origem a um folículo primário por mês. Vale salientar que existe uma variação entre as mulheres quanto à duração da oogênese, podendo o processo ser mais curto e durar 20 dias ou mais longo, prolongando-se até 45 dias.

O local de ocorrência da maturação dos gametas são os ovários, como você pode ver na Figura 4. Nela, você identifica as células germinativas femininas em diferentes estágios de diferenciação, que incluem a conversão dos folículos primordiais em folículos pré-ovulatórios, como também os eventos pós-ovulatórios, representados pela formação e degeneração do corpo lúteo.



**Figura 4** – Representação esquemática do processo de maturação folicular e formação do corpo lúteo no ovário

Fonte: © 2007 Encyclopédia Britannica, Inc. (<http://www.britannica.com>)  
Acesso em: 24 de maio de 2010

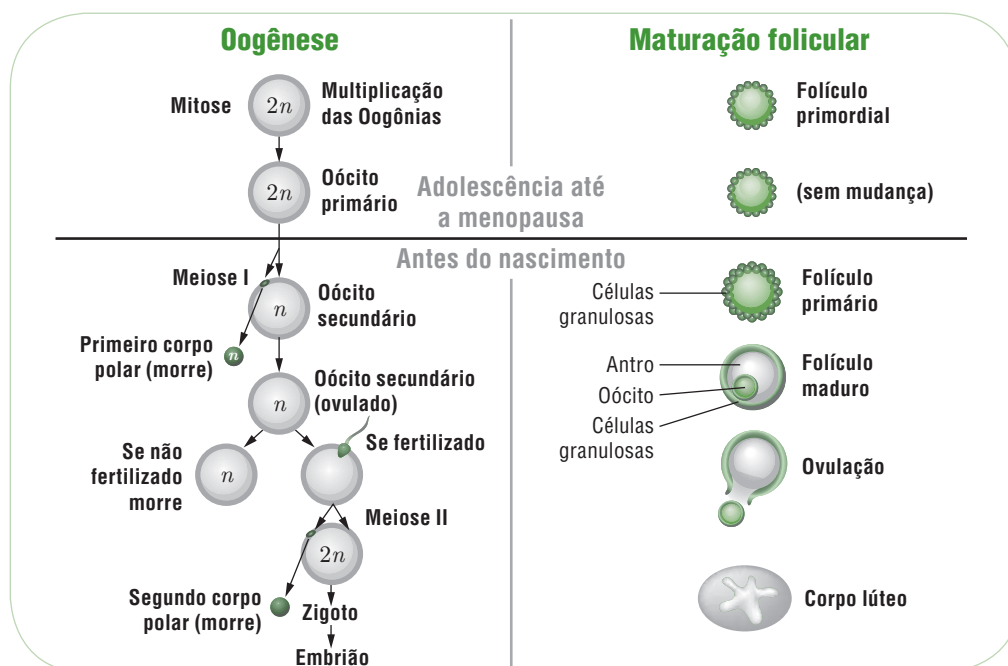
A oogênese é um processo cíclico e pode ser classificado como **ciclo ovariano**, se considerarmos as modificações que ocorrem no ovário. Todavia, as alterações funcionais observadas mensalmente nos ovários com a oogênese geram um outro ciclo, que ocorre no útero e é chamado de ciclo menstrual. O ciclo ovariano é dividido em 2 fases, **folicular** e **lútea**, que são separadas pela ovulação; enquanto o ciclo menstrual divide-se em **fase proliferativa** e **fase secretória**. É importante destacar que ambos os ciclos (ovariano e uterino) são interrompidos quando o oócito é fertilizado e uma gravidez é iniciada.

# Desenvolvimento do oócito (oogênese) e desenvolvimento do folículo

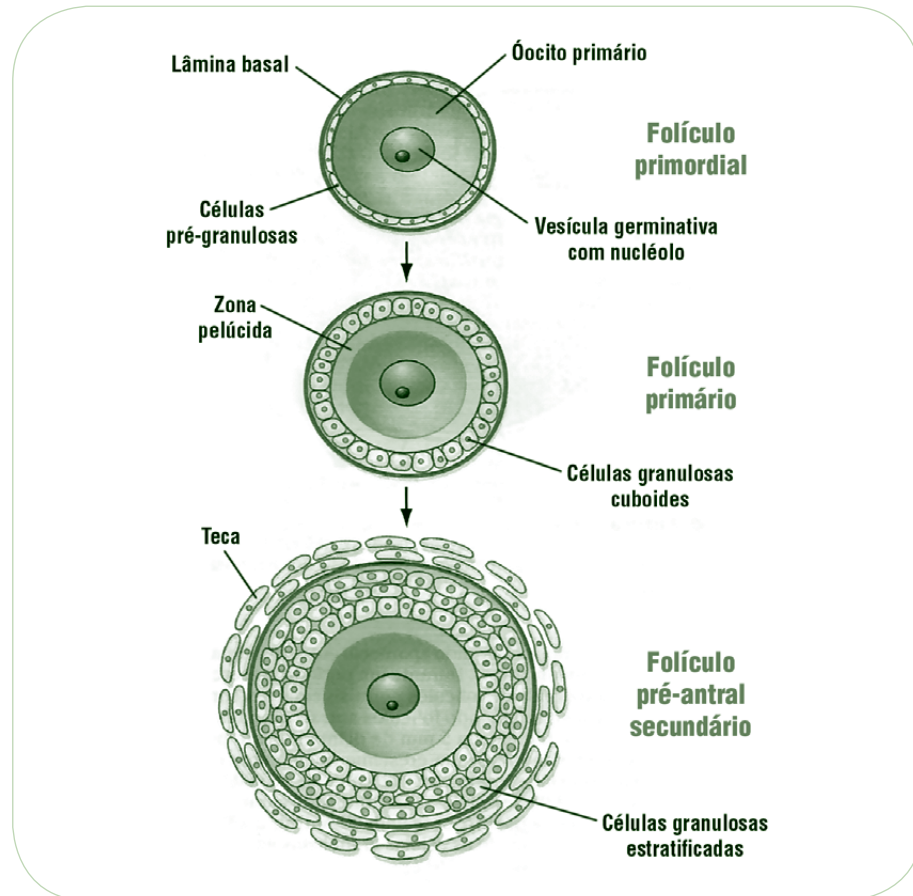
**D**urante a vida fetal, um epitélio germinativo derivado das cristas germinativas recobre a superfície externa dos ovários. Desse epitélio, se diferenciam ao longo da gravidez as **oogônias** ( $2n$ ), células germinativas que contêm o material genético herdado da mãe. As oogônias se dividem por mitose e atingem o número de 7 milhões de células em torno do 5º mês de gravidez. Essas células migram para a porção cortical do ovário e ficam estocadas na forma de **folículos primordiais**, que são o resultado da interação entre o gameta e células somáticas, como você pode ver nas Figuras 5 e 6.

Ainda durante a gravidez, a oogônia sofre modificação e dá origem ao **oócito primário** ( $2n$ ); contudo, o folículo primordial não sofre modificação (Figura 5). A seguir, os oócitos primários entram num primeiro processo de meiose que dará origem aos **oócitos secundários** ( $n$ ). Todavia, a meiose é interrompida em prófase I após o nascimento e só é reiniciada e concluída na puberdade, quando os ciclos ovarianos serão iniciados e ocorrerá a ovulação.

Nesse momento, os folículos primordiais sofrerão modificação e terão na sua estrutura uma camada de células derivadas do estroma ovariano, as células granulosas, importantes para a nutrição do oócito, e serão chamados de **folículos primários**, como você pode ver nas Figuras 5 e 6. A permanência dessas células na fase de prófase I durante a infância parece ser determinada pelo meio hormonal que circunda os folículos. Dessa forma, os folículos primordiais têm um tempo de vida de até 50 anos, o que corresponde à idade na qual é verificada a menopausa. Esse fato parece estar relacionado com a maior ocorrência de fetos mal formados resultantes de gravidezes ocorridas mais tardiamente na vida reprodutiva de algumas mulheres.



**Figura 5** – Representação esquemática do desenvolvimento do ovo (oogênese) e de maturação dos folículos que ocorrem nos ovários



**Figura 6** – Diferenciação do folículo primordial até um folículo pré-antral

Fonte: Koepfen e Stanton (2008)

Todavia, é importante dizer que desde o início do processo de maturação, um grande número de oogônias e folículos primários sofre apoptose, que é a morte celular programada. Dessa forma, no nascimento apenas 1 a 2 milhões de folículos primordiais permanecem nos ovários, e até o início da puberdade esse número cai para 400.000. Assim, os ovários de uma mulher saudável desenvolvem ao longo de sua vida reprodutiva, dos 13 aos 46 anos, 400 a 500 folículos primordiais. O restante das células germinativas presentes nos ovários sofre atresia ou degenera.

Na puberdade, a função ovariana é reiniciada e temos os primeiros ciclos ovulatórios. A cada ovulação a primeira meiose é concluída e o núcleo do oócito divide-se e é expelido um primeiro corpo polar, o que caracteriza a perda de um dos componentes de cada um dos 23 pares de cromossomos. Assim, temos agora os **oócitos secundários**, que iniciam uma segunda divisão meiótica, que será concluída quando o oócito for fertilizado pelo espermatozoide e a formação de uma célula com 46 cromossomos ( $2n$ ). Nesse momento, é expelido um segundo corpo polar. Por sua vez, os folículos primordiais sofrem modificações e formam os folículos primários, atingem o estágio de folículo maduro e são rompidos durante a ovulação. Em seguida, dão origem ao corpo lúteo, que terá uma vida média de 12 dias ou permanecerá funcionando durante o início da gravidez, se ocorrer fertilização.

É interessante ressaltar que, na menopausa, menos de 1.000 folículos primordiais permanecem nos ovários, mas rapidamente iniciam seu processo de degeneração. Ao contrário do que se verifica para o sexo masculino, que renova seu *pool* de células germinativas continuamente, a mulher tem um estoque finito de células que vai diminuindo ao longo de sua vida reprodutiva.

Tendo em vista que o processo de maturação dos gametas no sexo feminino – à semelhança do vimos para o sexo masculino – é fortemente dependente do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, descreveremos em mais detalhes essa relação funcional a seguir.



## Atividade 2

Descreva o processo de maturação dos gametas femininos, a oogênese e as alterações observadas na estrutura dos folículos ovarianos.

---

---

---

## Estágios de maturação folicular e seus eventos endócrinos

O folículo é a unidade funcional do ovário e tem dois papéis reprodutivos, que são dar origem aos gametas femininos e produzir hormônios sexuais, funções desempenhadas simultaneamente. Como vimos, os **folículos primordiais** iniciam seu processo de maturação durante a vida fetal por uma divisão mitótica que promove sua multiplicação, a qual é seguida de uma meiose. Durante a meiose, os folículos ficam estacionados em prófase I, permanecendo assim durante a infância. A interrupção da meiose parece ser causada por um fator inibidor da maturação folicular produzido pelas células granulosas que circundam o folículo. Nessa fase da diferenciação, o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano não está atuando.

Quando a menina chega à puberdade, o crescimento folicular é reiniciado. Os folículos primordiais dão origem aos **folículos primários**, os quais aumentam de tamanho. Surgem novas camadas de células granulosas em alguns folículos que são denominados agora de **folículos secundários**, como mostra a Figura 6. Vale salientar que o retorno ao crescimento dos folículos primordiais parece depender da presença de fatores parácrinos (veja a Aula 1, Princípios gerais de endocrinologia e eixo hipotálamo-hipófise) produzidos pelos ovários que induzem sua diferenciação, mas não de influência hipotalâmica e hipofisária. Normalmente, o número de folículos recrutados em ambos os ovários todos os meses pode chegar a 20 numa mulher jovem, mas esse número diminui significativamente em idades mais avançadas, sugerindo uma falência progressiva no potencial reprodutivo nas mulheres ao longo dos anos.

Os folículos secundários, através da secreção de fatores parácrinos, induzem a diferenciação de células do estroma ovariano em células tecais. As células do estroma formam duas camadas de células: uma interna, com propriedades esteroidogênicas (produzir hormônios esteroides), e uma externa, que dá origem à cápsula que envolve o folículo. A partir desse momento, essas células passam a ser chamados de **folículos pré-antrais**, e são mostradas na Figura 6. Evidências recentes mostram que são necessários em torno de 3 meses para os folículos primários se tornem folículos pré-antrais, sugerindo que o processo de maturação folicular é de longo-prazo. Nesse estágio é formada a zona pelúcida, que circunda o oócito e é local da ligação do espermatozoide durante o processo de fertilização.

Nessa fase, o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (*HHO*) começa a funcionar, pela liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (*GnRH*) pelo hipotálamo e dos hormônios foliculo estimulante (*FSH*) e luteinizante (*LH*) pela hipófise anterior. Nessa fase, as células granulosas apresentam receptores para o *FSH*, mas dependem ainda da ação de fatores do oócito para continuar seu crescimento. As células tecais, semelhantes às células de Leydig dos testículos, apresentam receptores para o *LH* e iniciam a produção de andrógenos, particularmente a androstenediona.

Os folículos pré-antrais tornam-se antrais pelo aumento no número de camadas da granulosa (6 a 7), o que leva em média 25 dias. Nessa fase, aparece no interior do folículo uma cavidade preenchida por líquido com altos níveis de hormônios esteroides produzidos pelo próprio folículo, que é chamada de antro (veja a Figura 7). Essas células continuam a crescer por uma ação intensa do *FSH* e formam folículos antrais grandes, que podem se tornar dominantes e continuar o processo de crescimento. Nessa fase, o número de camadas da granulosa passa de 10.000 para 1.000.000 células e a cavidade antral aumenta.

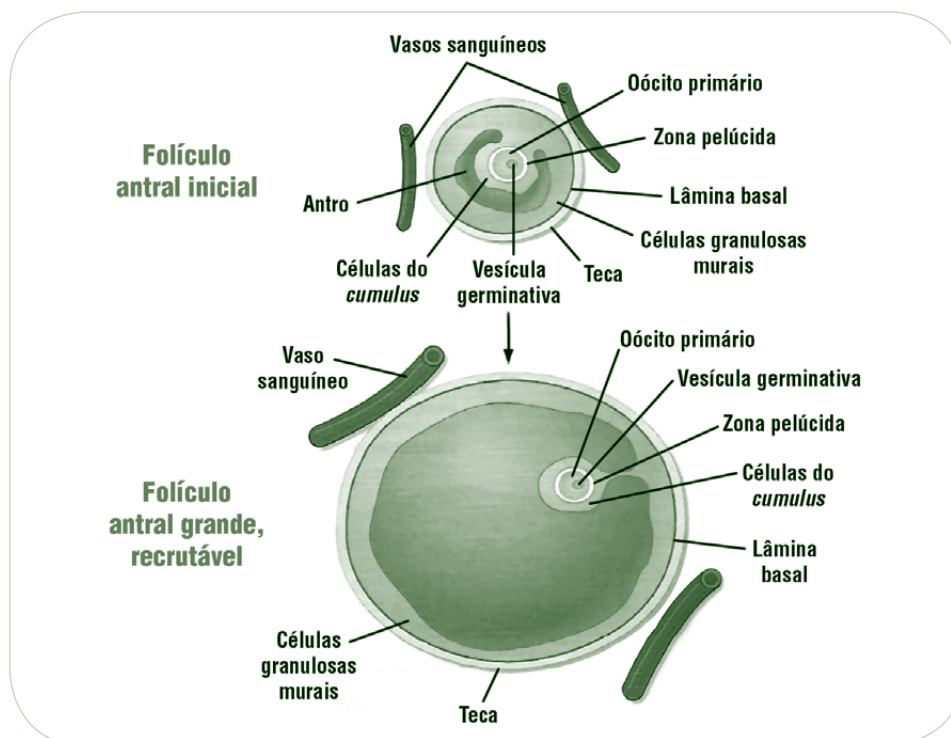


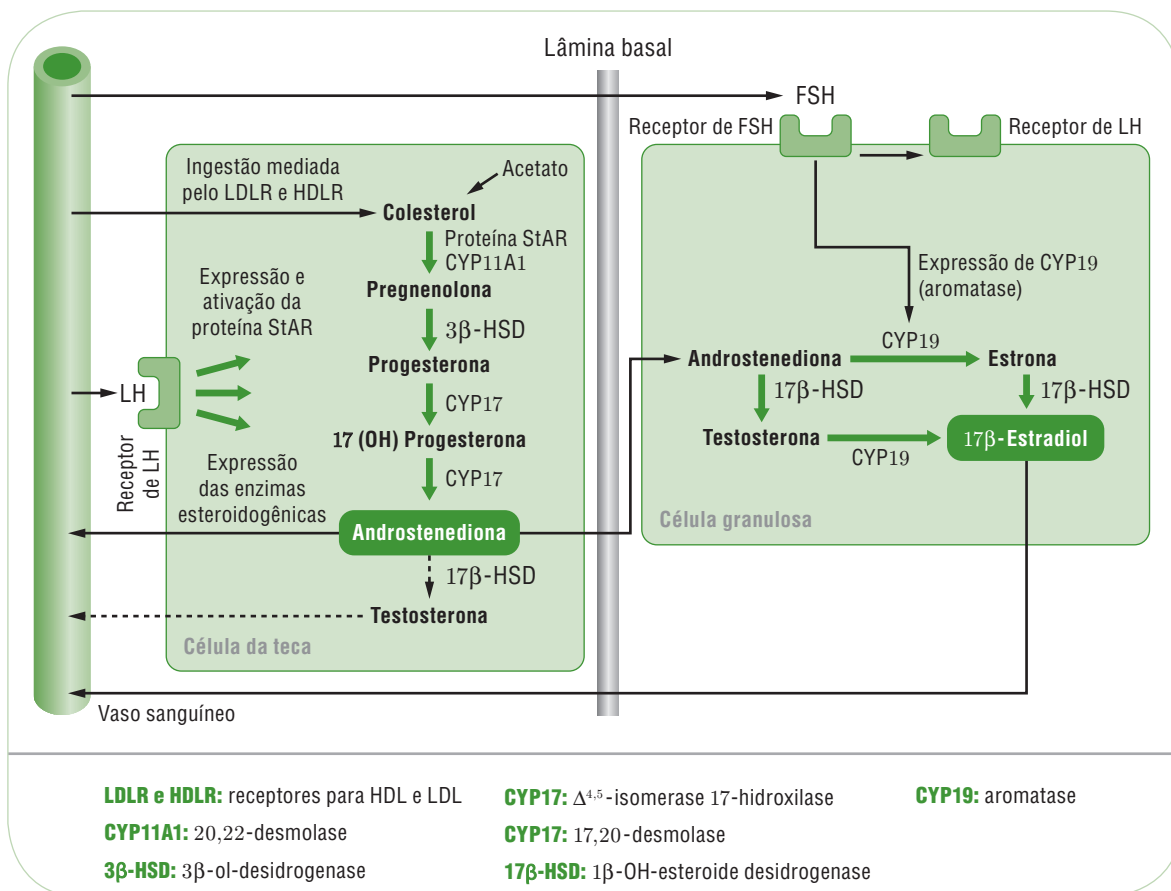
Figura 7 – Diferenciação do folículo antral até o folículo maduro

Fonte: Koeppen e Stanton (2008)

No folículo antral grande, surgem também as células do *cumulus*, localizadas mais internamente, e que circundam o oócito. Essas camadas são liberadas juntamente com o oócito secundário durante a ovulação e facilitam a sua captação pelas fímbrias das trompas de Falópio e sua movimentação ao longo das trompas até a ampola, onde se dá a fertilização. Quanto ao padrão hormonal, os folículos antrais grandes aumentam a produção de androstenediona e testosterona, pela ação do *LH* nas células tecais, os quais são convertidos a estrógenos, mais especificamente o 17-beta-estradiol, nas células granulosas pela ação de uma enzima conhecida como aromatase (*CYP19*), que é ativada pelo *FSH*, como você pode verificar na Figura 7.

Além disso, as células granulosas sintetizam o hormônio inibina. Os baixos níveis de estrógenos e inibina verificados nesse estágio de crescimento atuam como alça de retroalimentação negativa sobre o eixo *HHO* e diminuem a liberação de *FSH*, o que promove a seleção entre os folículos antrais daquele que é mais responsivo à ação do *FSH*. Normalmente, o folículo com maior tamanho e com o maior número de receptores para o *FSH* é selecionado e continua seu crescimento, sendo a partir daí denominado folículo dominante.

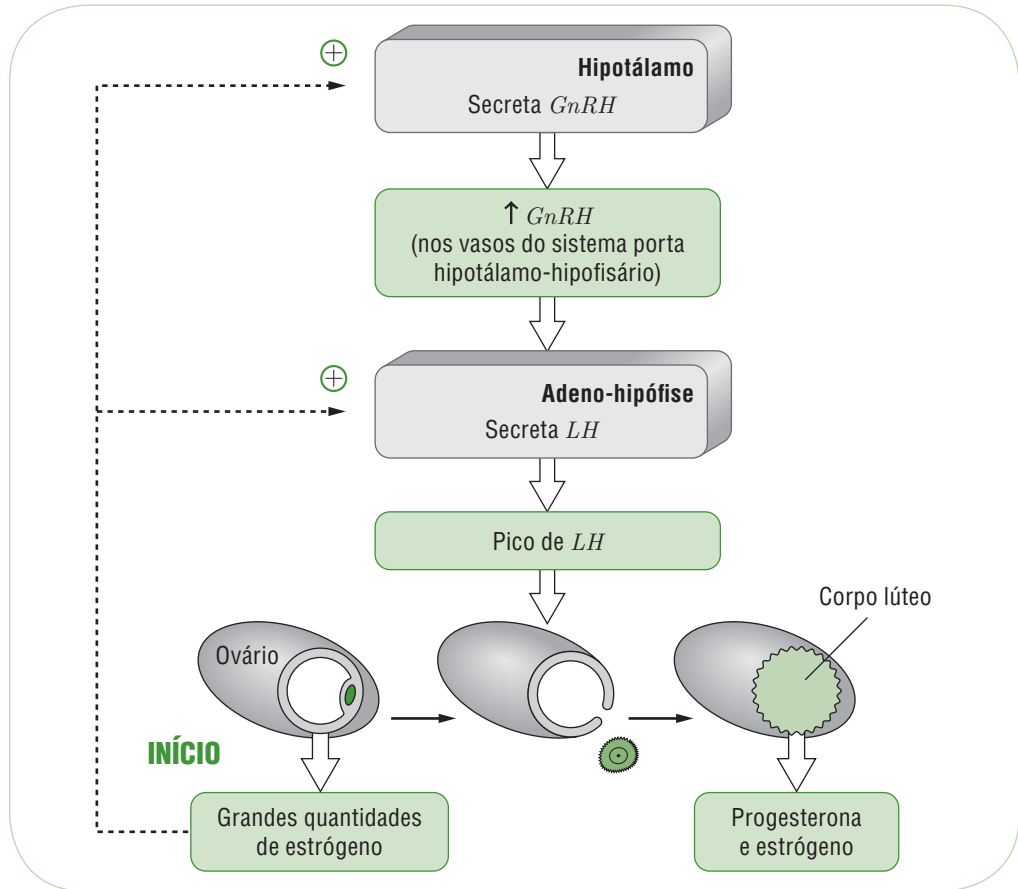
Além disso, uma ação importante do *FSH* no folículo antral é estimular a síntese de receptores de *LH* nas células granulosas, essencial para formação da enzima aromatase (*CYP19*), que converte os andrógenos em estrógenos, quando os níveis de *FSH* diminuírem. A produção crescente de estrógenos (níveis superiores a 200 *pg/mL*) nessa fase atua como uma alça de retroalimentação positiva, que é crítica para eventos como a indução do pico do *LH*, a ovulação e a formação do corpo lúteo, que são descritos na Figura 9.



**Figura 8** – Modelo do processo de esteroidogênese nas células granulosas e tecais do folículo ovariano

Fonte: Koeppen e Stanton (2008)

O folículo dominante, como enfatizado anteriormente, sofre modificações marcantes no período em torno da ovulação, período periovulatório. Esse período inclui o intervalo de 32 a 36 horas entre o pico de *LH* e a ruptura do folículo. Todavia, para o entendimento dos demais eventos que compõem o ciclo ovariano, é importante descrever em mais detalhes os mecanismos fisiológicos envolvidos no pico de *LH*, como a alça de retroalimentação positiva existente entre o folículo ovariano e o eixo hipotálamo-hipofise mostrada na Figura 9.



**Figura 9** – Alça de retroalimentação positiva envolvendo o hipotálamo, a hipófise e o folículo antral

Fonte: Wildmaier, Raff e Strang (2004)

O folículo em crescimento sofre a ação do *FSH* e *LH*, que induzem a síntese de estrógenos (estradiol), os quais têm ação positiva sobre os demais componentes do eixo. Nesse tipo de alça, a resposta do tecido alvo, que é a liberação de estradiol pelo folículo, estimula a síntese de *GnRH* pelo hipotálamo, o qual aumenta a liberação de *LH*; além disso, atuando diretamente na hipófise, o estradiol leva à liberação do *LH*. Dessa forma, quanto maior a liberação de estradiol pelo folículo, maior será a liberação de *LH* pela hipófise, como também de *GnRH* pelo hipotálamo e mais intenso o seu efeito sobre a hipófise. Assim, pouco antes da ovulação, a taxa de secreção do *LH* aumenta significativamente (6 a 10 vezes) e um pico é visto 16 horas antes da ovulação. O pico do *LH* induz os seguintes eventos:

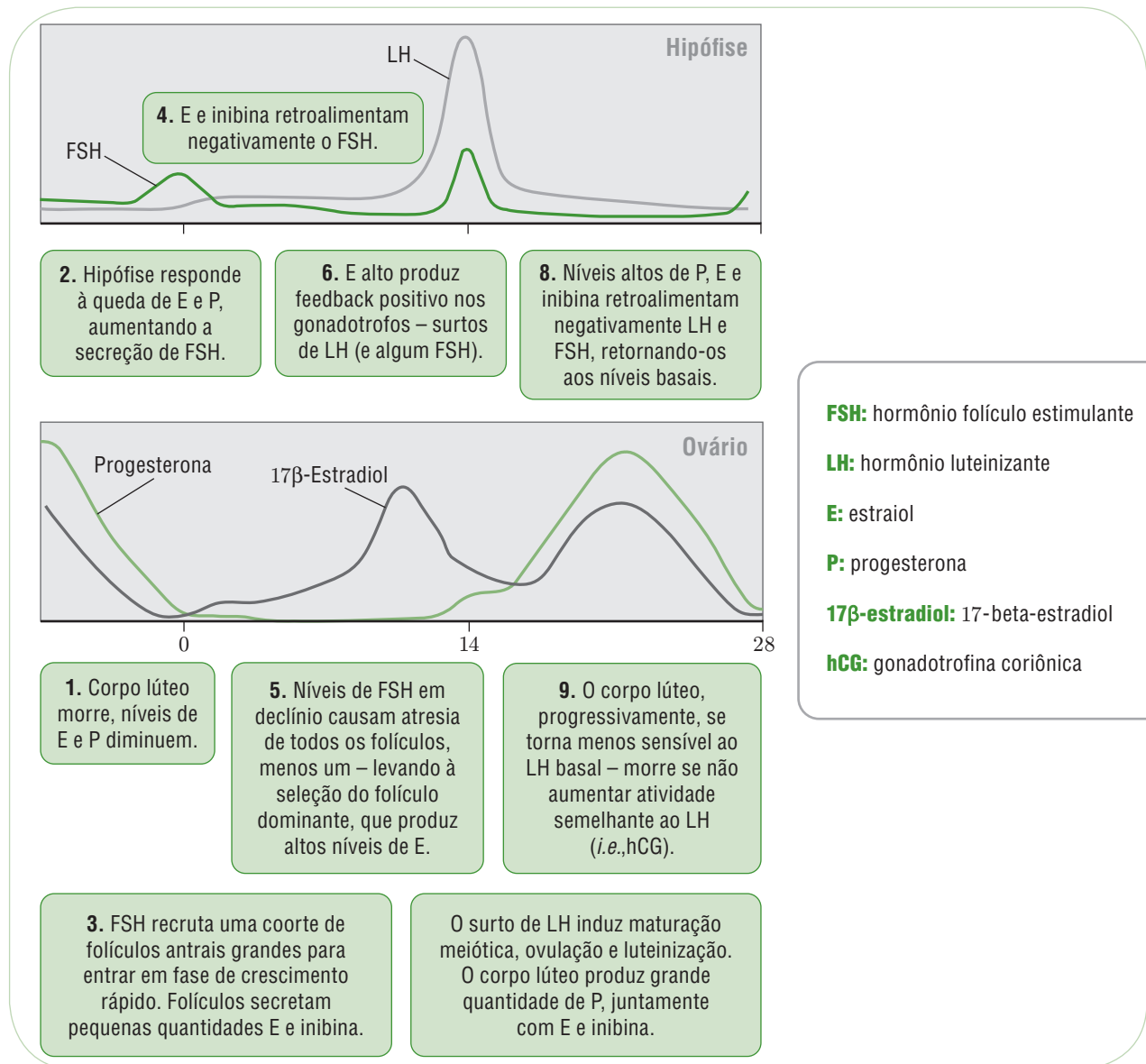
- a)** a formação de uma saliência na superfície do ovário – estigma – que se projeta para fora;
- b)** a liberação de citocinas e enzimas hidrolíticas pelas células granulosas e tecais, o surgimento de vasos sanguíneos nas células da granulosa e a liberação de prostaglandinas. Esses efeitos juntos levam à ruptura e extravazamento de líquido através do estigma, que contém o complexo *cumulus-oócito*;
- c)** o início da primeira meiose do oócito (profase I), que se estende até a fertilização;
- d)** promove a diferenciação das células granulosas e tecais, tornando-as substratos produtores de progesterona. Nesse momento, os níveis de estradiol apresentam queda pouco antes da ovulação, enquanto um padrão inverso é visto para a progesterona;
- e)** a finalização da primeira meiose e iniciação da divisão meiótica e sua interrupção na fase de metáfase II, que será concluída durante a fertilização.

Após a ruptura do folículo, as células granulosas e tecais remanescentes são convertidas em células luteínicas por uma ação do *LH*, como seu próprio nome sugere. O aumento de diâmetro e a presença de lipídios (gordura) lhe dão uma aparência amarelada, e essa nova célula é chamada de corpo lúteo. As células granulosas são grandes produtoras de progesterona e estrógeno, principalmente de progesterona, enquanto as tecais produzem andrógenos (androstenediona e testosterona), os precursores dos estrógenos (estradiol).

Durante a fase lútea, os níveis de progesterona e estrógeno estão elevados, e essa produção é mantida pelos níveis basais das gonadotrofinas (*LH* e *FSH*). É interessante ressaltar que os níveis elevados de progesterona, estradiol e inibina secretados pelo corpo lúteo atuam como uma alça de retroalimentação negativa sobre o hipotálamo e a hipófise. Assim, durante a fase lútea o processo de maturação folicular dependente do *GnRH*, *LH* e *FSH*, está inibido. O corpo lúteo se mantém funcional por 7 a 8 dias, quando começa a involuir e perde sua função endócrina no 26º dia do ciclo ovariano.

A regressão do corpo lúteo parece ser determinada pela ação de prostaglandinas produzidas pelas células granulosas e pelo útero, associada à diminuição da produção de progesterona. A seguir, o corpo lúteo adquire uma aparência esbranquiçada e é denominado corpo *albicans*. Todavia, é interessante notar que o corpo lúteo pode ser mantido pela ação de um hormônio chamado gonadotrofina coriônica (*hCG*), semelhante ao *LH*, que é sintetizado pelo embrião implantado. Nessa condição, o corpo lúteo permanece viável durante o primeiro trimestre da gestação.

Tendo em vista os eventos endócrinos descrito nos tópicos acima, utilize a Figura 10 para recordar a sequência de modificações endócrinas envolvidas no ciclo ovariano que envolve a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano e a liberação dos hormônios proteicos/peptídicos e esteroides envolvidos.



**Figura 10** – Resumo dos eventos hormonais que ocorrem durante um ciclo ovariano normal

Fonte: Koeppen e Stanton (2008)



## Atividade 3

- 1 Relacione os eventos observados nos folículos durante o ciclo ovariano e a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano.

---

---

---

**2** Como se dá a síntese de hormônios sexuais no folículo?

---

---

---

---

---

**3** Quais são as consequências fisiológicas do pico do LH?

---

---

---

---

**4** Qual é a função reprodutiva do corpo lúteo?

---

---

---

---

---

# Resumo

Nesta aula, você estudou os elementos principais da reprodução no sexo feminino a partir da identificação das estruturas envolvidas no processo de maturação dos gametas e na produção dos hormônios sexuais (ovários), na captação e deslocamento do oócito (trompas de Falópio), na implantação do oócito fertilizado (útero) e na interação sexual (vagina, clitóris, lábios maiores e menores). Além disso, foi destacado o papel do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano na expressão da função reprodutiva nas mulheres.

## Autoavaliação

- 1 Baseado na função dos componentes do aparelho reprodutor feminino, explique por que a integridade do aparelho reprodutor feminino é importante para a expressão do potencial reprodutivo nas mulheres.
- 2 Como a atividade ovariana normal influencia a produção dos hormônios sexuais e a maturação dos gametas?

## Referências

- BERNE, R. M. et al. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editorial, 2004. cap. 46. p. 981-1042.
- CINGOLANI, Horacio E.; HOUSSAY, Alberto B.; COLS. **Fisiologia humana de Houssay**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2000. cap. 53-54. p. 677-704.
- GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editorial, 2006. cap. 80. p. 996-1010.
- KOEPPE, Bruce M.; STANTON, Bruce A. **Berne & Levy: Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editorial, 2008. cap.43. p.765-804.
- WILDMAIER, E. P.; RAFF, H.; STRANG, K. T. **Vander, Sherman & Luciano: fisiologia humana: os mecanismos das funções corporais**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

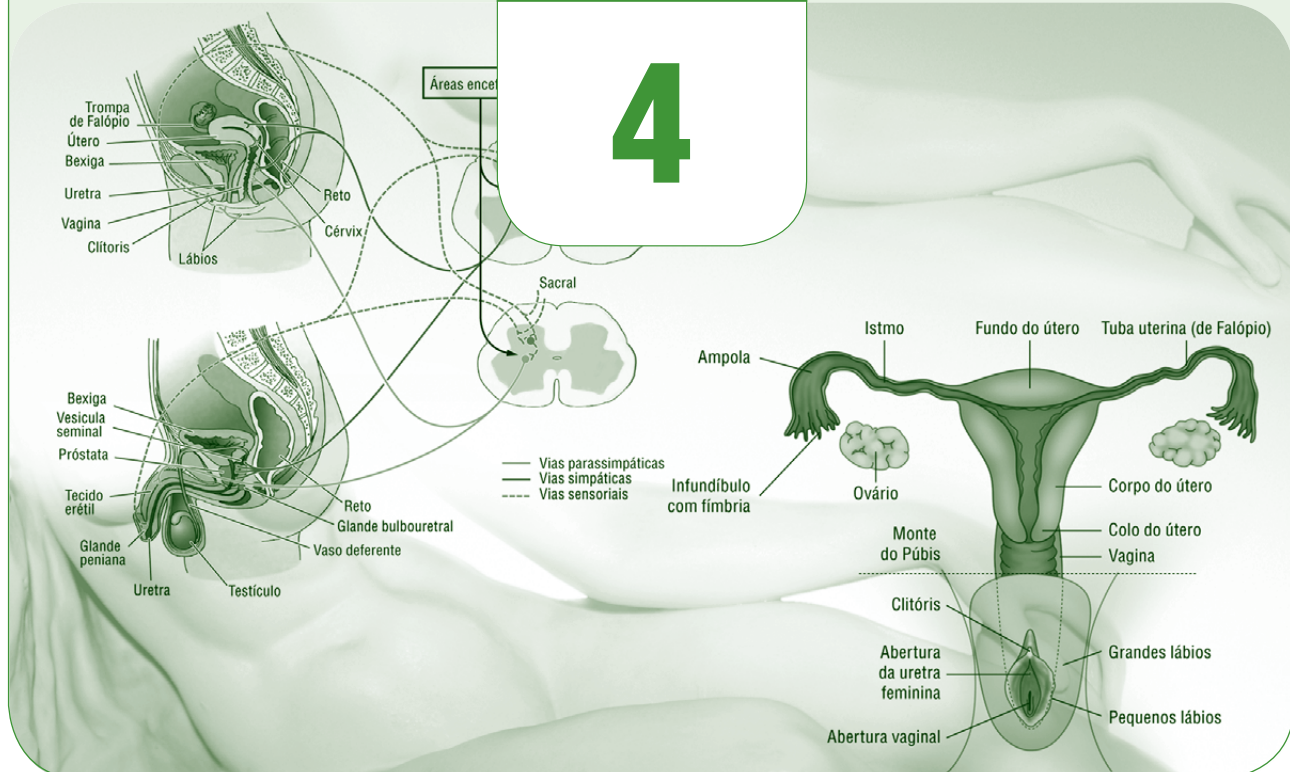




# Fisiologia reprodutiva do sexo feminino – Parte II

Aula

4





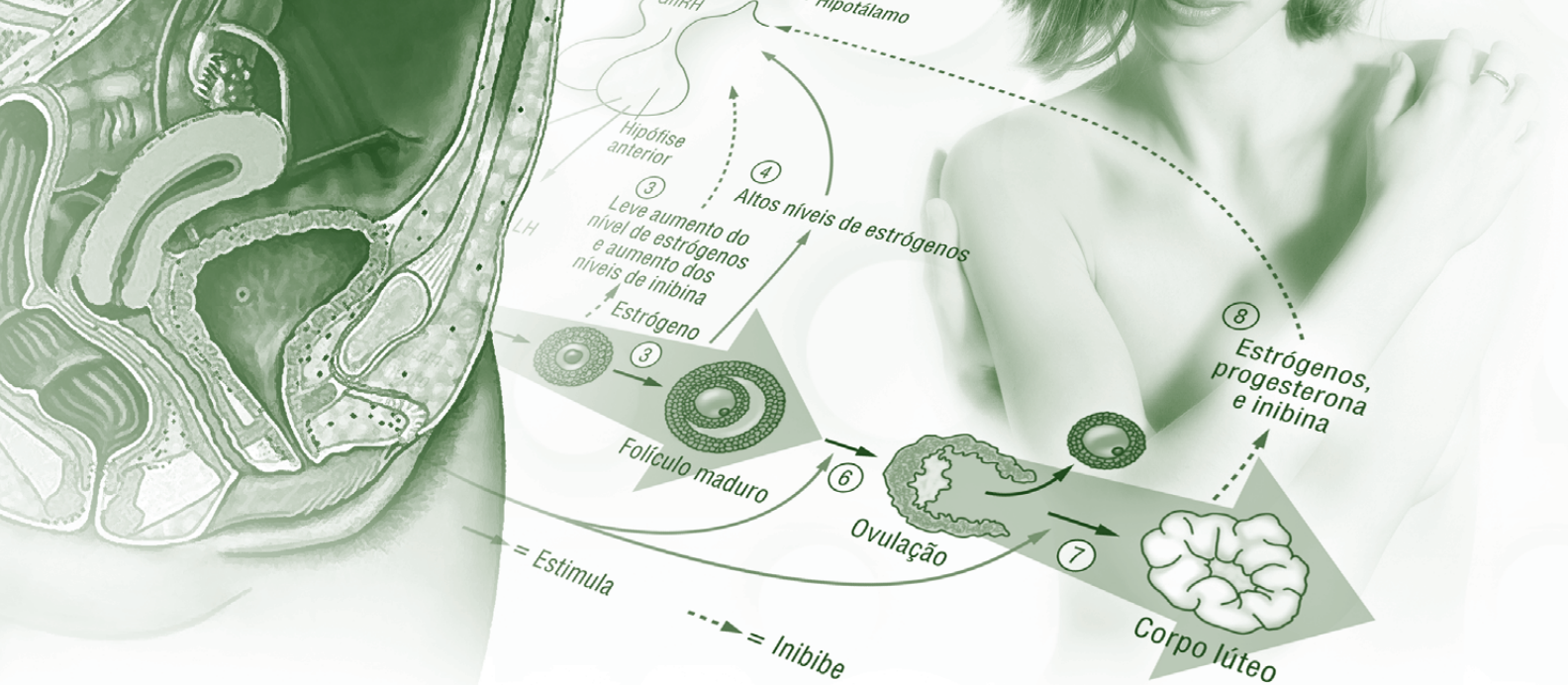
# Apresentação

**N**a aula anterior, você aprendeu sobre a estrutura básica do sistema reprodutor em mulheres que permite a expressão de seus dois componentes que incluem o processo de maturação dos gametas e os eventos endócrinos derivados da ação de fatores produzidos pelos próprios ovários e da relação hipotálamo-hipófise-ovários, observados durante o ciclo ovariano.

Nesta aula, serão discutidos outros aspectos da reprodução feminina, que são as modificações morfológicas verificadas nas estruturas do aparelho reprodutor feminino provocadas pelos hormônios produzidos pelos folículos ovarianos e pelo corpo lúteo, a resposta sexual nas mulheres, a regulação da função reprodutiva, as ações locais e sistêmicas dos hormônios sexuais, a menopausa e os métodos contraceptivos, que vão permitir a elaboração do cenário fisiológico no qual a função reprodutiva humana se expressa.

## Objetivos

- 1** Identificar as estruturas do aparelho reprodutor feminino que sofrem modificação durante a maturação do folículo ovariano ou oogênese.
- 2** Identificar os componentes do eixo *HHO* e entender o mecanismo de regulação da função gonadal.
- 3** Reconhecer as ações dos hormônios ovarianos nos tecidos alvos.
- 4** Caracterizar o climatério feminino ou menopausa.
- 5** Distinguir os principais métodos de contracepção existentes.



## Introdução

**A**s aulas “Fisiologia reprodutiva do sexo feminino – Parte I e Parte II” são a base para o entendimento da reprodução, tendo em vista que é no corpo da mulher que ocorre o encontro dos gametas e a geração de um novo ser. Uma vez que você compreenda as relações fisiológicas discutidas aqui, os passos seguintes da reprodução, que compreendem os mecanismos de fertilização, a implantação e desenvolvimento do zigoto (Aula 5), o período embrionário (Aulas 6 e 7), período fetal e anexos embrionários (Aula 8) e a fisiologia da gravidez, do parto e da lactação (Aula 9) darão uma visão geral da fisiologia e embriologia reprodutiva na espécie humana.

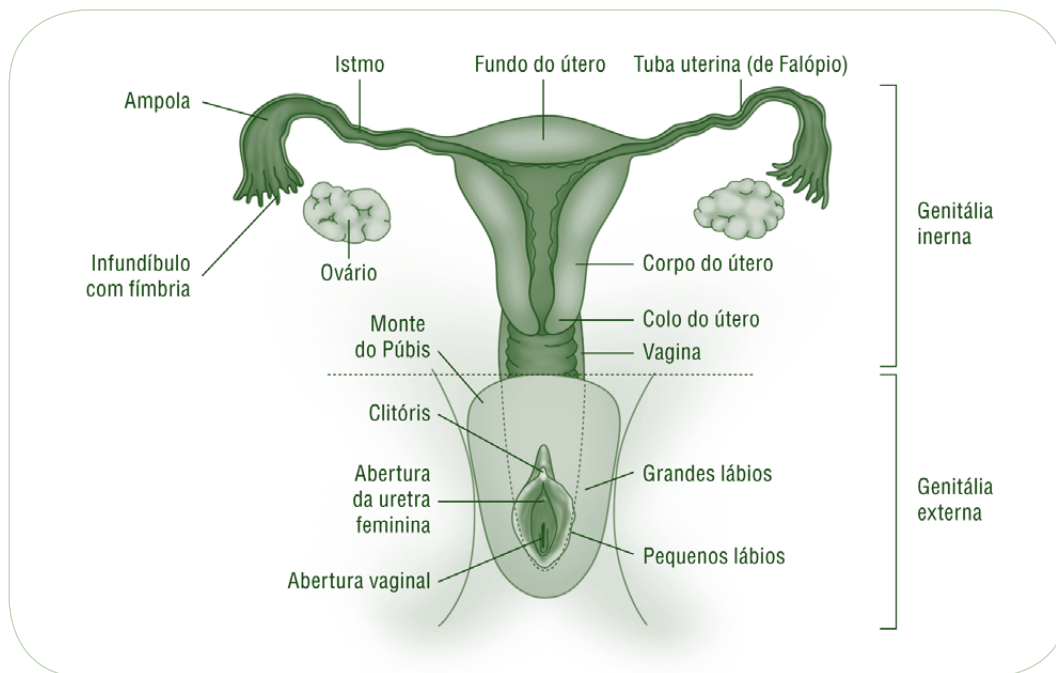
## Alterações estruturais do aparelho reprodutor feminino nos vários estágios de maturação folicular

**C**omo vimos na Aula 3 (Fisiologia reprodutiva do sexo feminino – Parte I), os ovários são o principal local de geração das alterações observadas no aparelho reprodutor feminino durante o ciclo ovariano. Aprendemos também sobre os tecidos alvos dos hormônios sexuais durante o ciclo de desenvolvimento dos folículos, e agora iniciaremos nossa aula verificando as repercussões estruturais derivadas da ação hormonal.

Os alvos da ação dos hormônios sexuais são as **trompas de Falópio**, o **útero** e a **vagina**. Essas ações serão descritas separadamente a seguir.

# Trompas de Falópio

As trompas de Falópio sofrem modificações associadas ao ciclo ovariano. Na fase folicular, o estradiol aumenta o tamanho e o peso das células epiteliais de sua mucosa, como também seu fluxo sanguíneo; estimula a síntese de glicoproteínas; aumenta o movimento ciliar e a secreção de muco no istmo, segmento da trompa entre a ampola e a abertura para o útero (Figura 1); e aumenta o tônus muscular do istmo, auxiliando na permanência do complexo *cumulus-oócito* na junção ampola-istmo, o que otimiza a fertilização. Entre as porções inicial e média da fase lútea, ambos – estradiol e progesterona, produzidos pelo corpo lúteo – reduzem o tamanho e a função das células epiteliais. Por sua vez, a progesterona induz o desaparecimento dos cílios da trompa, reduz a secreção de muco e diminui o tônus do istmo, ações que permitem o deslocamento do complexo *cumulus-oócito* em direção ao útero.

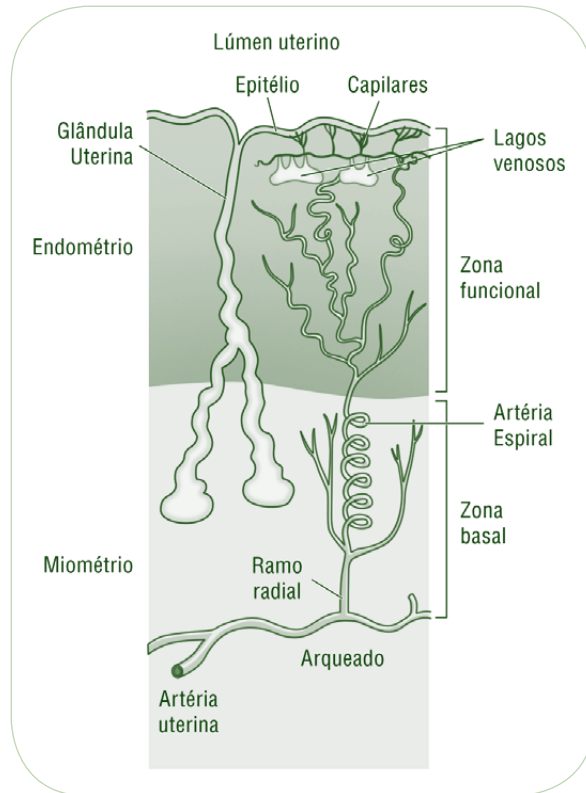


**Figura 1** – Representação esquemática das estruturas da genitália interna – particularmente das trompas de Falópio e do útero – e da genitália externa

Fonte: Koeppen e Stanton (2008)

## Útero

O útero é um alvo importante do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, tendo em vista que ao longo do ciclo ovariano os hormônios sexuais produzidos pelo folículo – progesterona e estradiol – têm efeitos marcantes na sua preparação para a implantação do oócito fecundado. Para tal, vamos usar a Figura 2, que mostra as camadas do útero e seus constituintes. Vale salientar que um evento marcante na fisiologia reprodutiva que ocorre no útero é o **ciclo menstrual**, que vai ser descrito a seguir.

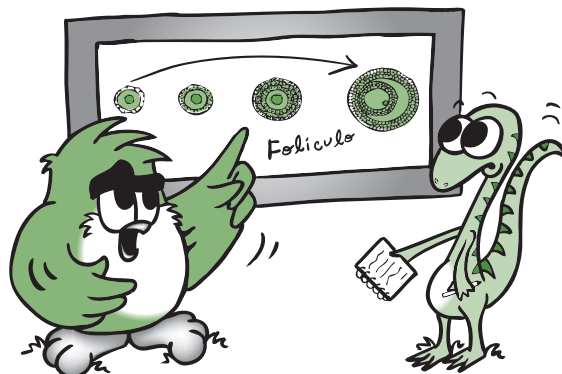


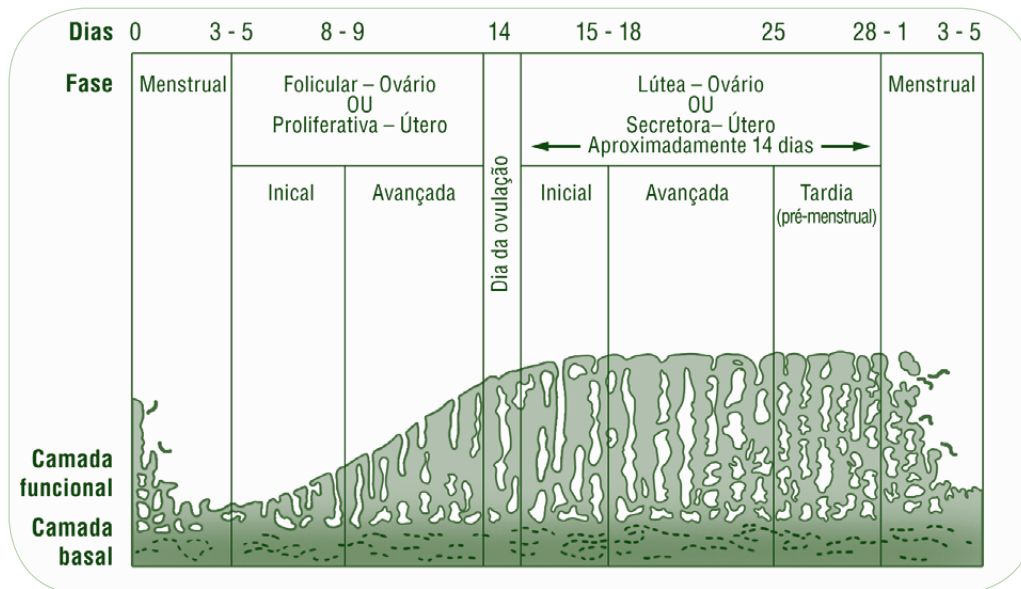
**Figura 2** – Representação da organização das camadas uterinas, destacando as glândulas secretoras e do fluxo sanguíneo (capilares e artérias) no endométrio e miométrio

Fonte: Koeppen e Stanton (2008).

O ciclo menstrual é dividido em 3 fases:

- a)** descamação do endométrio ou menstruação;
- b)** proliferação do endométrio ou fase proliferativa;
- c)** desenvolvimento de mudanças secretórias no endométrio ou fase secretória, que você pode ver na Figura 3. Nos primeiros cinco dias do ciclo menstrual, o endométrio é descamado e temos a menstruação.





**Figura 3** – Representação do ciclo menstrual, que inclui as fases menstrual (dias 0-5), proliferativa (dias 6-13), ovulação (dia 14) e secretória (dias 15-28)

Fonte: Koeppen e Stanton (2008)

A menstruação ocorre em torno de 2 dias antes do final do ciclo anterior, quando o corpo lúteo está regredindo e a produção de hormônios sexuais diminui drasticamente. O sangramento está particularmente relacionado com a queda nos níveis circulantes de progesterona, que é um dos elementos da alça de retroalimentação negativa sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano discutido na Aula 3.

Nessa fase, são verificadas as seguintes alterações:

- a)** menor estimulação das células endometriais;
- b)** involução do endométrio (em torno de 65%);
- c)** vasos sanguíneos sofrendo espasmo e liberando substâncias vasoconstrictoras (prostaglandinas) que causam vasoespasmo.

Todos esses efeitos promovem a necrose do endométrio e a descamação da zona funcional do endométrio, mostrada na Figura 2. A cada menstruação, a mulher perde em média 40 mL de sangue e 35 mL de líquido seroso. Normalmente, 4 a 7 dias após o início da menstruação, o sangramento para e o endométrio começa a ser reconstituído. Vale salientar que, enquanto no útero é observada a menstruação, no ovário, outra estrutura do aparelho reprodutor, está ocorrendo o processo de maturação dos folículos (~ 20 folículos) e um deles será selecionado e denominado de folículo dominante. Nessa fase, é iniciada a produção de estrógenos pelos folículos, o que caracteriza o início da **fase folicular** do ciclo ovariano e a fase proliferativa do ciclo menstrual, como você pode verificar na Figura 3.

Após o sangramento, apenas uma pequena camada do endométrio e de células epiteliais profundas, que formam a zona basal, estão presentes (Figura 2). A crescente produção de estradiol pelo folículo ovariano dominante na primeira fase do ciclo promove a proliferação de células epiteliais e do estroma uterino. Quatro a sete dias após o início da menstruação, a superfície endometrial é reconstituída. Esse processo é evidenciado pelo aumento na espessura do endométrio e do estroma, pelo crescimento das glândulas endometriais e pelo aparecimento de vasos sanguíneos. As glândulas localizadas na cérvice uterina produzem um muco que auxilia no direcionamento dos espermatozoides da vagina até o útero. Nessa fase, o estradiol estimula o crescimento e a divisão de todos os tipos celulares presentes da zona basal uterina, mostrada na Figura 2, como também a síntese de fatores de crescimento pelo fígado e de receptores de progesterona, que é o produto principal do corpo lúteo e estará presente na circulação na fase secretória do ciclo menstrual.

Após a ovulação, a concentração de progesterona e estradiol produzidos pelo corpo lúteo é bastante elevada. O estradiol promove o crescimento adicional do endométrio e a progesterona potencializa a diferenciação das células epiteliais e do estroma. A progesterona também promove o surgimento de glândulas secretórias com intensa função secretora, que produzem um substrato nutritivo essencial para a nutrição do blastocisto, antes da implantação, que é chamado de leite uterino. A denominação de blastocisto se dá ao estágio do **oócito** fertilizado em diferenciação quando ele possui cerca de 100 células. Uma semana após a ovulação, o endométrio tem 5 a 6 *mm* de espessura.

Todas as ações hormonais sobre o útero têm como objetivo a produção de um endométrio mais secretor, com grande aporte nutricional, de forma a permitir a implantação do oócito fertilizado na metade final do ciclo menstrual. Após sua implantação no endométrio, as células trofoblásticas do blastocisto começam a digerir o endométrio e a absorver as substâncias endometriais armazenadas, críticas para a nutrição do embrião em desenvolvimento.

Adicionalmente, os hormônios produzidos pelo folículo e corpo lúteo atuam na camada uterina localizada abaixo do endométrio, o miométrio, mostrado na Figura 2. Eles estimulam a ocorrência de contrações musculares que auxiliam no transporte dos espermatozoides em direção às trompas de Falópio durante a ovulação, enquanto que na menstruação as contrações induzem a expulsão do endométrio descamado.

Por sua vez, o colo uterino, que forma a porção inferior do útero, como você pode ver na Figura 1, quando estimulado pelo meio estrogênico da fase folicular do ciclo ovariano facilita a entrada do espermatozoide. Todavia, na fase lútea ou fase progesterônica, o acesso dos gametas masculinos, como também a passagem de microrganismos, está impedida. Essas ações evitam a implantação de mais de um embrião nas paredes do útero e a ocorrência de infecção na placenta, nas membranas fetais e no feto.

Uma alteração importante verificada na fase folicular é a produção de um muco cervical fino, aquoso e alcalino a partir da ação do estradiol, que oferece um meio favorável ao espermatozoide. Por outro lado, o muco se torna escasso, viscoso e ácido pela ação da progesterona do corpo lúteo, sendo pouco favorável ao espermatozoide. A consistência do muco cervical pode ser usada como indicativo de função ovariano, pois permite a identificação indireta das fases do ciclo ovariano. Durante o parto, o amolecimento e dilatação do colo são críticos para a passagem do feto e da placenta.

# Vagina

A proliferação do epitélio vaginal é estimulada pelo estradiol, como também o aumento de glicogênio, que torna o meio ácido e inibe infecções vaginais por bactérias e fungos. A progesterona, por sua vez, induz a descamação do epitélio.



## Atividade 1

1

Cite e explique três modificações induzidas pelos hormônios sexuais no aparelho reprodutor feminino.

---

---

---

---

---

---

---

2

Diferencie o ciclo menstrual quanto às suas fases.

---

---

---

---

---

---

---

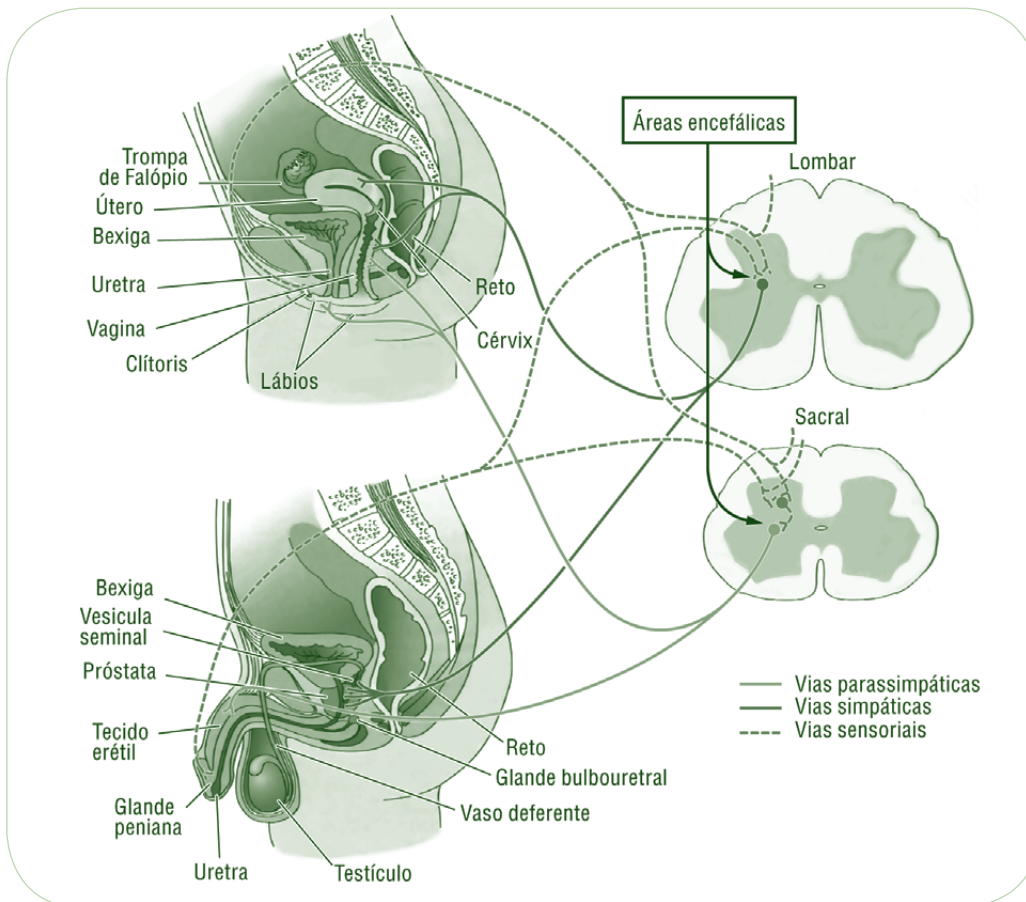
# Resposta sexual

**A** resposta sexual em mulheres, à semelhança dos homens, depende de estimulação periférica e central, que influenciam fortemente o desempenho sexual. Um aspecto interessante da resposta sexual é que ela pode ser modulada por hormônios sexuais. De acordo com algumas evidências fisiológicas, sabe-se que existe um pico de interesse sexual durante a ovulação. Todavia, é importante enfatizar que, na espécie humana, a interação sexual entre homens e mulheres pode ocorrer em todas as fases do ciclo ovariano, diferente de outras espécies de mamíferos, nas quais a fêmea é receptiva ao seu parceiro apenas na fase do ciclo ovariano próxima da ovulação. Essa fase de receptividade é chamada de estro ou cio.

Na espécie humana, a estimulação de regiões periféricas desencadeia uma resposta reflexa mediada pelo Sistema Nervoso Autônomo, como você pode ver na Figura 4. Além disso, a estimulação tátil gera um sinal sensorial que vai para diferentes áreas do Sistema Nervoso Central, sendo responsável pelo componente psíquico da resposta sexual. As regiões periféricas mais sensíveis são a vulva, a vagina e outras regiões perineais. Nesse sentido, o clitóris é particularmente sensível.

A estimulação do clitóris leva a ativação de fibras sensoriais da porção parassimpática do Sistema Nervoso Autônomo. No início da estimulação, axônios ligados aos receptores táteis chegam à região sacral da medula espinhal. A ativação parassimpática causa o intumescido do clitóris, que fica ereto. Além disso, as glândulas de Bartholin presentes nos grandes lábios são estimuladas a secretar um muco na abertura vaginal, que é importante para a lubrificação durante o ato sexual.

Por sua vez, o orgasmo é resultante da estimulação local que atinge intensidade máxima, ativando a porção simpática do Sistema Nervoso Autônomo. Durante o orgasmo, músculos perineais e da parede uterina se contraem de forma rítmica. Durante a fase folicular do ciclo ovariano, é possível que esses reflexos aumentem a motilidade uterina e das trompas de Falópio, que ajudam a dirigir o espermatozoide em direção a ampola, como também provocam a dilatação da cérvix, facilitando a passagem do espermatozoide. Tendo em vista a resposta neural verificada durante o orgasmo, conclui-se que este é um evento que gera grande tensão muscular, que em seguida leva ao clímax. O orgasmo é análogo à ejaculação masculina.



**Figura 4 – Controle neural dos órgãos sexuais em homens e mulheres**

Fonte: Bear, Connors e Paradiso (2008)

Além do componente reflexo da resposta sexual, como dito anteriormente, o Sistema Nervoso Central, através de neurônios descendentes, pode controlar a atividade dos neurônios das porções mais inferiores da medula espinhal (segmentos sacral e lombar) que são controlados pelo simpático e parassimpático, o que pode favorecer o condicionamento psíquico que leva ao clímax.



## Atividade 2

Descreva os mecanismos fisiológicos envolvidos na resposta sexual feminina.

---



---



---



---

# Regulação da função reprodutiva feminina

A maturação folicular, a produção de hormônios sexuais e as modificações morfológicas observadas em várias estruturas do aparelho reprodutor feminino durante o ciclo ovariano são reguladas pelo eixo **Hipotálamo-Hipófise-Ovariano (HHO)** pela liberação do hormônio liberador de gonadotofinas (*GnRH*), do hormônio luteinizante (*LH*) e hormônio folículo estimulante (*FSH*), como também dos produtos dos ovários, progesterona, estradiol e inibina.

O *LH* estimula a síntese de androstenediona pelas **células tecais**, que nas células granulosas pode ser convertido em testosterona e posteriormente em estradiol pela ação do *FSH*, como descrito no tópico “Estágios de maturação folicular e eventos endócrinos do folículo” da Aula 3 e representado na Figura 5. O estradiol formado promove modificações estruturais no aparelho reprodutor feminino, particularmente na fase folicular do ciclo ovariano. Todavia, após a ovulação, o folículo é convertido numa estrutura com alta capacidade esteroidogênica, evidenciada pela intensa produção de progesterona e estradiol durante a fase lútea.

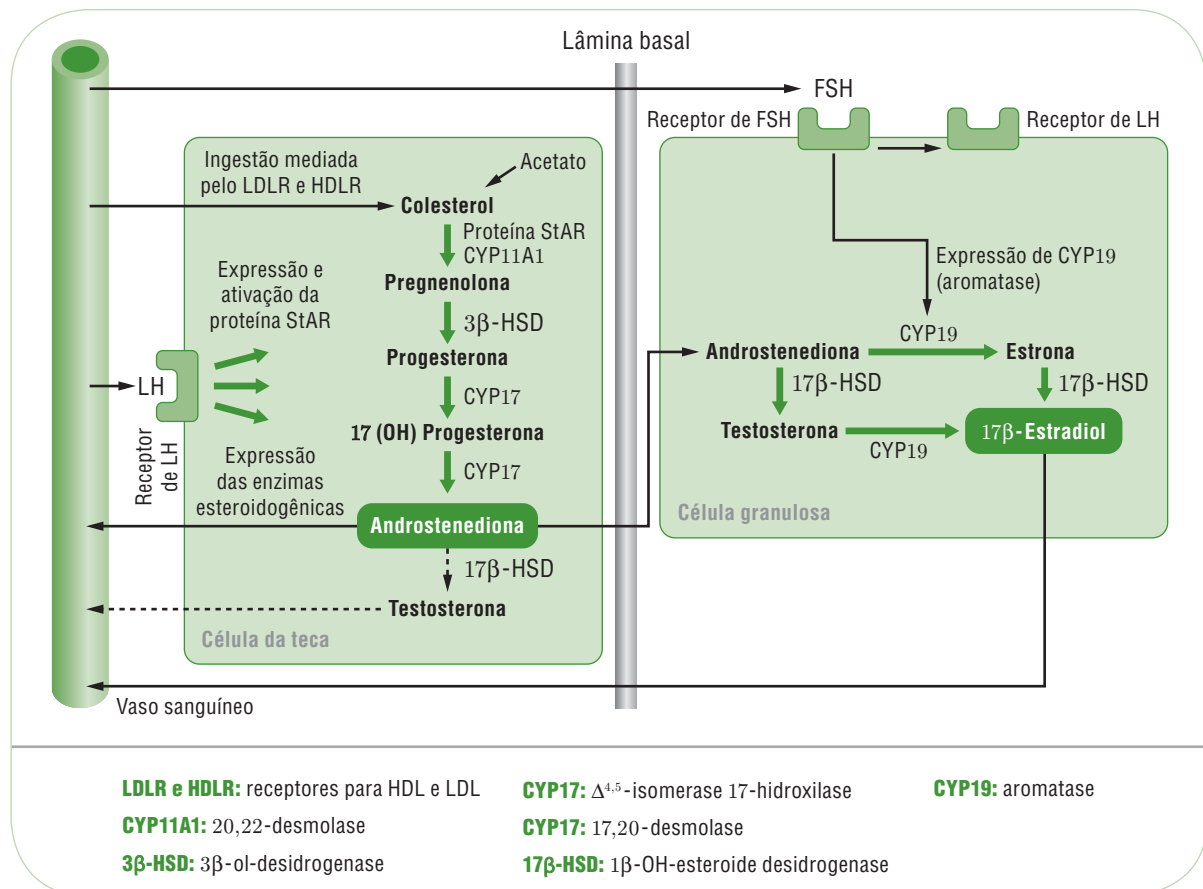
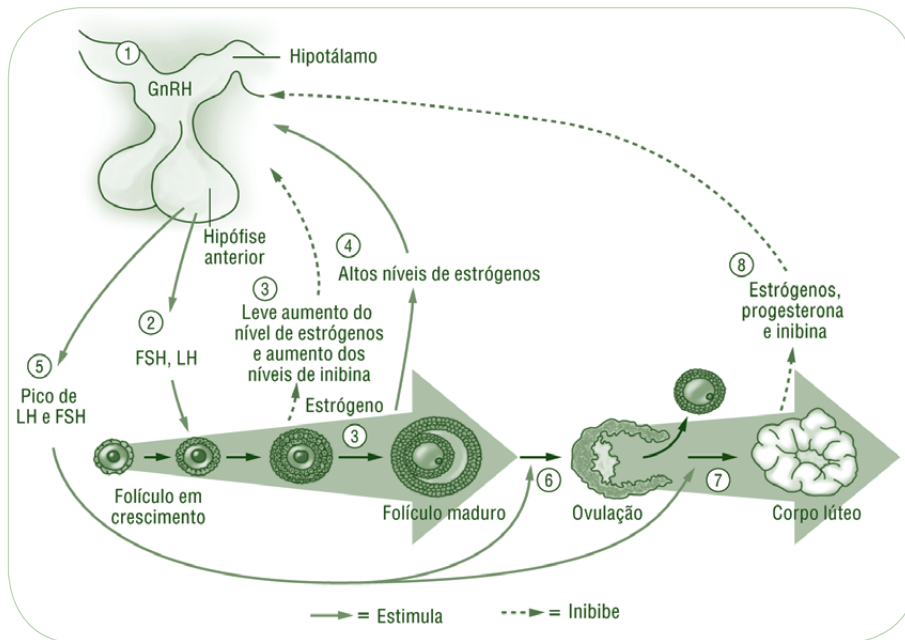


Figura 5 – Modelo do processo de esteroidogênese nas células granulosas e tecais do folículo ovariano

Fonte: Koeppen e Stanton (2008)

Tendo em vista a inter-relação entre as estruturas que formam o eixo de regulação da função endócrina nas mulheres, usaremos a Figura 6 para descrever as alças de retroalimentação negativa e positiva envolvidas. Você deve acompanhar a descrição de acordo com a numeração fornecida na figura.



**Figura 6** – Alça de retroalimentação entre o hipotálamo, a hipófise e as gônadas femininas

Fonte: Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

- 1)** O *GnRH* produzido pelo hipotálamo começa a ser secretado e é liberado na eminência mediana, e daí chega à hipófise anterior.
- 2)** A partir da estimulação pelo *GnRH*, a hipófise começa a liberar as gonadotrofinas, *LH* e *FSH*, na corrente sanguínea.
- 3)** O *FSH* e o *LH* atuam nos folículos ovarianos, que já iniciaram seu crescimento a partir da ação de fatores parácrinos (veja a Aula 3) e dão continuidade a esse processo de diferenciação. Essas gonadotrofinas, ao atuarem nas células granulosas e tecais, começam a síntese de estrógenos (estradiol) e inibina. Nesse momento, os níveis sanguíneos desses hormônios são baixos, mas atuam na hipófise e hipotálamo como uma alça de retroalimentação negativa (veja a Aula 1 – Princípios gerais de endocrinologia e eixo hipotálamo-hipófise), diminuindo fracamente a liberação das gonadotrofinas.
- 4)** Tendo em vista que a alça de retroalimentação é fraca, o folículo continua a sofrer a ação das gonadotrofinas e intensifica a produção de estrógenos à medida que os dias vão passando. A crescente elevação nos níveis de estradiol leva a uma intensa liberação das gonadotrofinas pouco antes da ovulação. Esse evento caracteriza uma alça de retroalimentação positiva, ou seja, quanto mais estradiol é produzido pelo folículo, maior é a liberação de gonadotrofinas pela hipófise (veja a Aula 3).
- 5)** A alça positiva tem como resultado o pico do *LH* e *FSH* pouco antes da ovulação.
- 6)** O *LH* promove alterações no folículo que facilitam sua ruptura e a liberação do *cumulus-ócito* na cavidade abdominal.

- 7) O *LH* induz a formação do corpo lúteo a partir das células remanescentes do folículo rompido.
- 8) O corpo lúteo continua a secreção de estradiol, mas intensifica sua produção de progesterona. A razão de secreção é maior para a progesterona do que para o estradiol, que você pode verificar na Figura 7. As altas concentrações, particularmente de progesterona, formam uma alça de retroalimentação negativa sobre o hipotálamo e a hipófise, diminuindo a liberação de *GnRH*, *LH* e *FSH*. Enquanto o corpo lúteo se mantiver funcional, a alça continua atuando. Isso ocorre se o oócito for fertilizado nas trompas de Falópio e o blastocisto produzir o hormônio gonadotrofina coriônica (*hCG*), o sinal químico que determina a manutenção do corpo lúteo. Todavia, se o oócito não for fertilizado, o corpo lúteo degenera e as concentrações de progesterona e estradiol caem drasticamente, inativando a alça de retroalimentação negativa; um novo ciclo de crescimento folicular ocorrerá pela ativação do hipotálamo (*GnRH*) e da hipófise (*FSH* e *LH*).

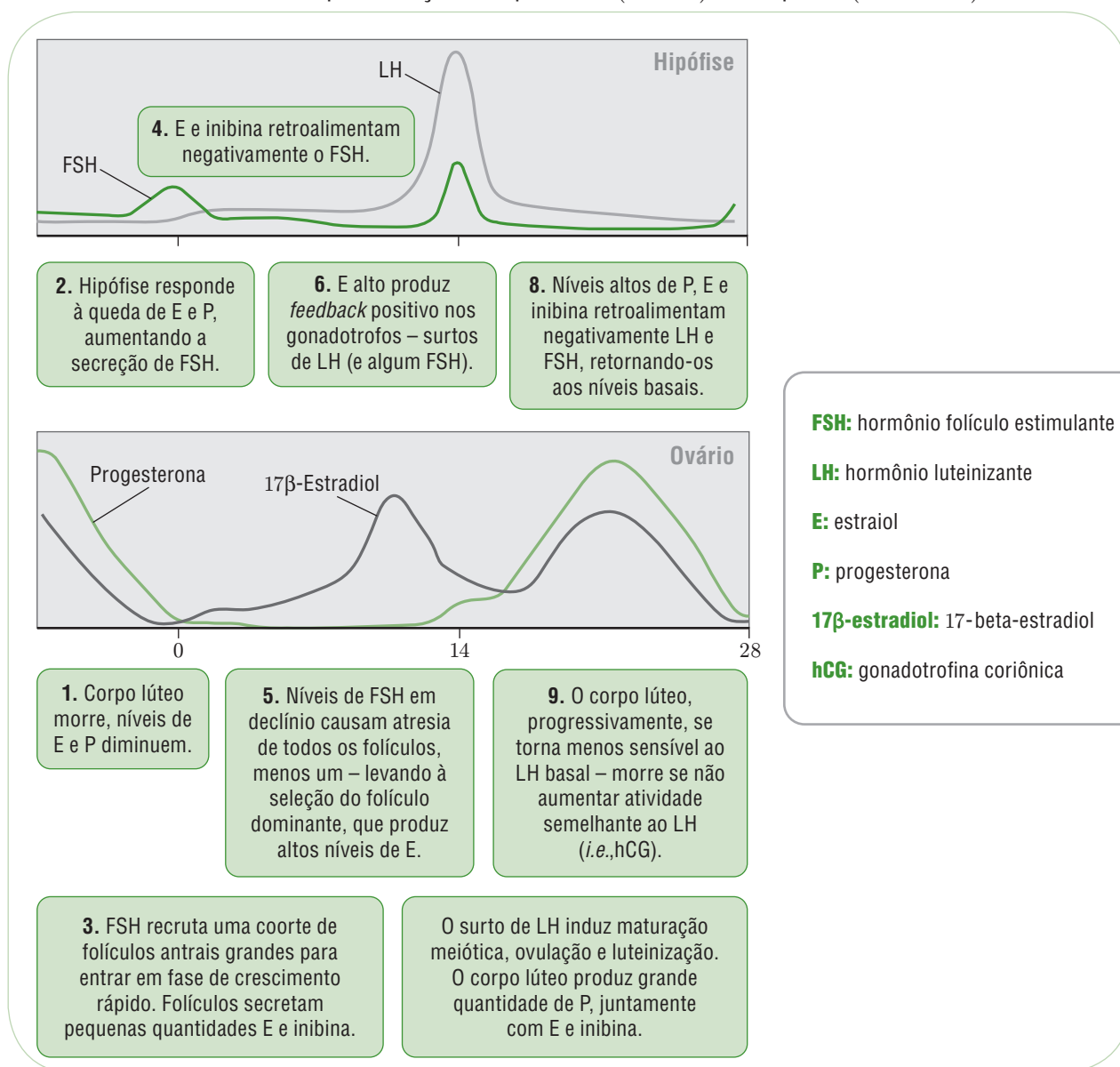


Figura 7 – Resumo dos eventos hormonais que ocorrem durante um ciclo ovariano normal

Fonte: Koeppen e Stanton (2008)

# Ações dos hormônios sexuais

Os hormônios sexuais, além de influenciarem a função reprodutiva (tópico anterior), também atuam no desenvolvimento das características sexuais e no crescimento e maturação de vários tecidos corporais. Veremos, a seguir, as funções dos estrógenos e da progesterona durante a vida reprodutiva da mulher.

O estradiol e a progesterona são liberados em concentrações muito baixas durante a infância, mas na puberdade o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano começa a atuar de forma mais marcante, tornando os hormônios sexuais mais presentes na circulação. Isso permite sua ação em vários tecidos, como mostrado no Quadro 1.

Tecidos-alvo	Estradiol	Progesterona
Aparelho reprodutor interno	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aquisição do padrão do adulto.</li> <li>– Aumenta o tamanho do útero; estimula a proliferação do estroma e o desenvolvimento das glândulas endometriais (nutrição do blastocisto).</li> <li>– Estimula a proliferação do tecido glandular e aumenta o no e a atividade das células ciliares nas trompas de Falópio. Cílios batem na direção trompas &gt; útero, conduzindo o oócito.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Torna o endométrio mais secretório e o prepara para implantação.</li> <li>– Diminui a frequência e intensidade das contrações uterinas, evita a expulsão do oócito.</li> <li>– Torna o epitélio das trompas mais secretor; nutre o oócito fertilizado em divisão, que caminha para o útero.</li> </ul>
Aparelho reprodutor externo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aumenta o monte pubiano (deposição de gordura), grandes e pequenos lábios.</li> <li>– Torna o epitélio vaginal estratificado, que é mais resistente a traumas e infecções.</li> </ul>	Sem ação.
Mamas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estimula o desenvolvimento do estroma, o crescimento de um sistema de ductos e dos alvéolos e lóbulos.</li> <li>– Induz a deposição de gordura.</li> <li>Adquire a aparência da mama adulta.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Estimula o desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos e proliferação das células alveolares (secretórias).</li> <li>– Promove o inchaço das mamas.</li> </ul>
Esqueleto	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inibe a atividade osteoclástica (digestão óssea).</li> <li>– Estimula a deposição de matriz óssea (formação óssea).</li> <li>– Estimula o rápido crescimento dos ossos longos e o aumento na estatura na puberdade.</li> <li>– Promove o fechamento das epífises ósseas, interrompe o crescimento.</li> <li>– Falência ovariana na menopausa leva à perda de massa óssea (maior atividade osteoclástica), diminui a matriz óssea e a deposição de cálcio e fosfato nos ossos.</li> <li>– Ossos fracos e quebradiços (osteoporose).</li> </ul>	Sem ação.
Resposta metabólica	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Estimula o depósito de gordura em tecidos subcutâneos, mamas, glúteos e coxas.</li> <li>– Maior acúmulo de gordura corporal do que os homens.</li> <li>– Diminui o colesterol ruim (<i>LDL</i>) e eleva o bom colesterol (<i>HDL</i>).</li> </ul>	Sem ação.
Distribuição de pelos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Induz o aparecimento dos pelos axilares e pubianos na puberdade.</li> </ul>	Sem ação.
Pele	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Torna a pele macia, lisa e mais vascularizada.</li> </ul>	Sem ação.
Balanco eletrolítico	Aumenta a retenção de sódio e água.	Sem ação.
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aumenta a produção de óxido nítrico, induz vasodilatação.</li> <li>– Inibe a ativação plaquetária e previne a formação de trombos.</li> </ul>	Sem ação.
Sistema nervoso central	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Neuroprotetor, inibe a morte de células nervosas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aumenta a temperatura corporal (0,5 °C).</li> <li>– Síndrome pré-menstrual.</li> </ul>

**Quadro 1** – Função dos hormônios sexuais – estradiol e progesterona – em seus tecidos-alvo



## Atividade 3

1

Descreva o mecanismo de regulação da função reprodutiva nas mulheres.

---

---

---

---

2

Por que a oferta de hormônios sexuais é importante para a função reprodutiva?

---

---

---

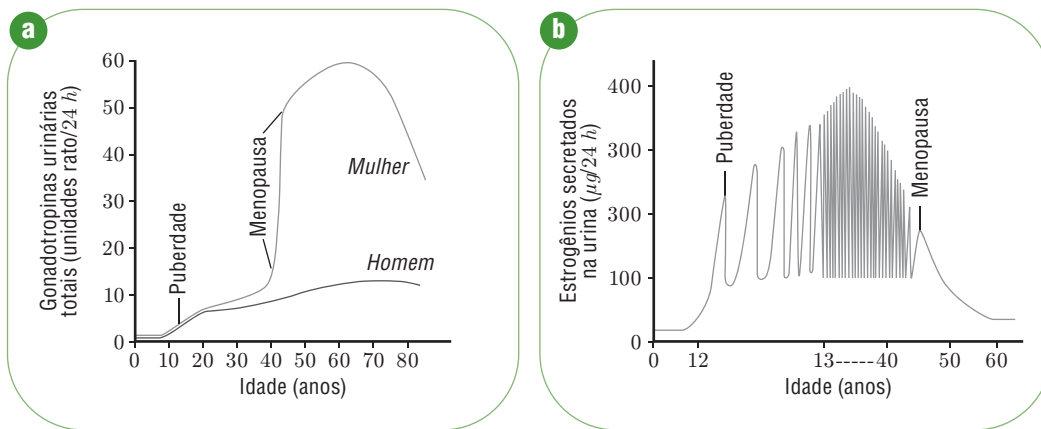
---

## Puberdade e climatério

O funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (*HHO*), à semelhança do eixo hipotálamo-hipófise-testicular (*HHT*) nos homens, apresenta mudanças ao longo da vida das mulheres que incluem a puberdade e a menopausa, que é caracterizada pela falência ovariana depois dos 50 anos e uma queda drástica no potencial reprodutivo, evidenciados na Figura 8(a), que mostra a atividade hipofisária e ovariana ao longo da vida das mulheres.

Como verificado para os fetos de sexo masculino, no início da gravidez, o *GnRH* é produzido pelo hipotálamo fetal, enquanto as gonadotrofinas *LH* e *FSH* produzidas pela hipófise fetal surgem apenas no 3º mês. No meio da gravidez, os níveis de *LH* e *FSH* aumentam, mas caem pouco antes do parto. Depois dessa fase e até a puberdade, o eixo *HHO* está inibido e os níveis de *GnRH*, *LH* e *FSH* estão baixos. Na puberdade, o eixo é novamente recrutado a funcionar e o perfil de secreção hormonal da menina adquire o padrão da mulher adulta, como você pode ver nas Figuras 8(a) e 8(b).

A puberdade se caracteriza pelo início da vida reprodutiva, que é acompanhada por um evento marcante entre as meninas que é a **menarca**, ou primeira menstruação. Nessa fase, aumentam os níveis de *GnRH* pelo hipotálamo e de gonadotrofinas (*LH* e *FSH*). Nas mulheres, a puberdade pode começar aos 8 anos e se estabelecer até os 11 e 16 anos. Semelhante ao que ocorre no sexo masculino, a prontidão reprodutiva se verifica pela maior secreção de estrógenos e pela ocorrência dos ciclos ovariano e uterino. Vale salientar que os possíveis determinantes da puberdade foram apresentados na Aula 2 (Aspectos gerais sobre reprodução humana e fisiologia reprodutiva do sexo masculino).



**Figura 8** – Perfil de liberação de gonadotrofinas **(a)** e dos estrógenos urinários **(b)** no sexo feminino durante a infância, puberdade, idade adulta e senescência

Fonte: Guyton e Hall (2006)

Como pode ver na Figura 8(b), à medida que os ovários vão entrando em falência, os ciclos param completamente. Esse estado é caracterizado pela perda completa da capacidade reprodutiva. Nessa fase, a alça de retroalimentação negativa está facilitada pela perda dos componentes regulatórios, que são os hormônios ovarianos, estradiol, progesterona e inibina, que liberam da inibição o *GnRH*, *LH* e *FSH* que se apresentam aumentados, como é mostrado na Figura 8(a). A perda dos estrógenos causa algumas mudanças marcantes associadas a alguns sistemas fisiológicos, tais como:

- a) vasomotoras:** dor de cabeça, palpitação, suor noturno, insônia e calores;
- b) trato genito-urinário:** ressecamento vaginal, coceira vaginal e ardor, frequência urinária;
- c) outros sintomas:** desconforto ao respirar, irritabilidade, fadiga, ansiedade e depressão, dificuldade cognitiva, menor desejo e alerta sexual, dor nas costas e rigidez muscular, osteoporose e comprometimento cardiovascular.

O **climatério feminino** ou **menopausa** é um momento de mudanças fisiológicas, entre elas a osteoporose, em decorrência da queda do estradiol, que fixa o cálcio nos ossos. Nessa

condição, haverá grande reabsorção óssea, enquanto a formação de osso não se modifica. As estatísticas mostram que por volta dos 60 anos 25% das mulheres brancas e asiáticas sem terapia de reposição hormonal sofrerão fratura espinhal por compressão. Aos 80 anos, 20% das mulheres brancas sofrerão fratura de bacia e 15% delas morrerá após 6 meses da lesão ou das complicações decorrentes. Além disso, elas também perdem o efeito cardioprotetor dos estrógenos e são mais facilmente acometidas de arteriosclerose, que pode causar infartos e derrames. Antes dos 50 anos, a incidência de infarto é de uma mulher para três homens, e esses valores aumentam, aos 65 anos, de uma mulher para dois homens; enquanto que, aos 80, ela é de uma mulher para um homem.

Esse efeito pode estar relacionado com os elevados níveis de colesterol total, do mau colesterol (*LDL*) e triglicerídeos e uma queda no bom colesterol (*HDL*). Essas evidências mostram que as mulheres, mais que os homens, são mais susceptíveis ao comprometimento de sua qualidade de vida durante a menopausa.

Baseado nas informações acima, solucione a atividade descrita abaixo para que possa discutir os mecanismos contraceptivos mais utilizados por homens e mulheres e seus mecanismos de ação.



## Atividade 4

Quais são os eventos endócrinos mais marcantes da puberdade e climatério femininos?

---

---

---

---

---

---

---

---

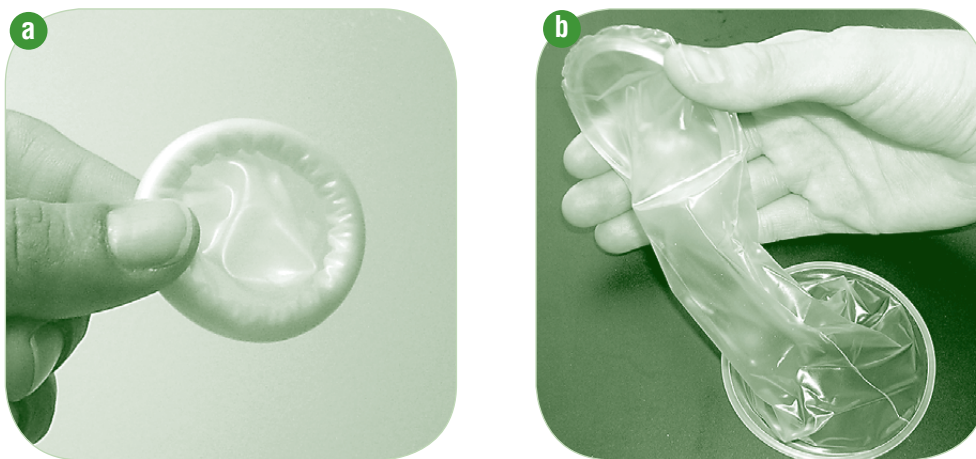
---

---

# Métodos contraceptivos

Os métodos contraceptivos, como seu nome sugere, impedem o encontro entre os gametas masculino e feminino, ou seja, a fertilização do oócito pelo espermatozoide. Os métodos mais conhecidos são a **camisinha**, a **tabela**, o **muco cervical**, a **pílula**, o **diafragma**, o **DIU** e a **ligadura de trompas**. Alguns métodos serão descritos a seguir.

**a) Camisinha:** é um método que pode ser usado por ambos os sexos, como você pode ver na Figura 9. A masculina, Figura 9(a), é uma capa fina de borracha (látex) que deve ser colocada no pênis para impedir o seu contato e de suas secreções (presença de espermatozoides) com a vagina durante a relação sexual, como forma de evitar a ocorrência de gravidez.



**Figura 9** – Camisinha masculina (a) e feminina (b) disponíveis no mercado

Fonte: 09a: sxc.hu; 09b: Copyright © 2004-2010 CBAS.

No caso da camisinha feminina, Figura 9(b), trata-se de uma bolsa de plástico fino, transparente, macia e resistente, que possui dois anéis em suas extremidades, sendo um preso na borda e o outro móvel dentro da bolsa, que não deve ser removido. Semelhante à masculina, impede o contato da vagina com o pênis nas relações sexuais, servindo como barreira física contra a deposição de espermatozoides no canal vaginal. Ela pode ser colocada até 8 horas antes da relação sexual.

**b) Tabelinha:** corresponde à identificação do período fértil da mulher através do histórico de seus ciclos menstruais, para determinar o período no qual não deverá ter relações sexuais. Devem ser anotados os dias da menstruação (1º até o último dia) por, no mínimo, 6 meses (Figura 10). Em seguida, é calculada a duração dos ciclos menstruais através das 2 fórmulas mostradas abaixo:

– Início do período fértil = duração do ciclo mais curto - 18.

– Término do período fértil = duração do ciclo mais longo - 11.

Caso o ciclo mais curto dure 26 dias e o ciclo mais longo 35 dias, teremos:  $26 - 18 = 8$  e  $35 - 11 = 24$ . O período fértil ocorre entre o 8º dia e 24º dias de cada ciclo. Assim, as relações sexuais nesse período devem ser evitadas. Devido à variação na duração dos ciclos ovarianos, sua eficácia pode variar de 80 a 91%. Não tem efeitos colaterais.

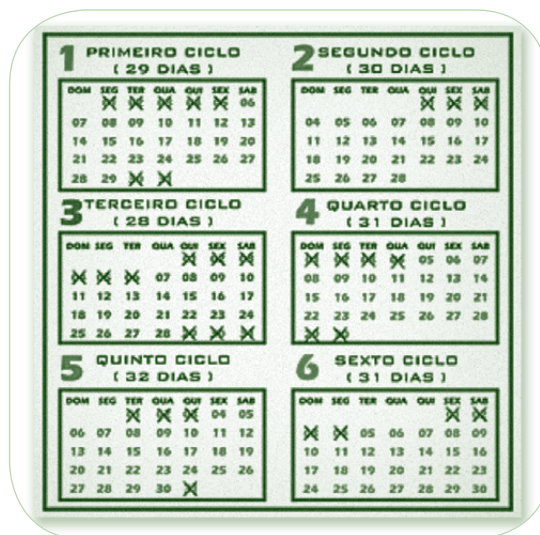


Figura 10 – Representação esquemática da tabelinha

Fonte: <<http://www.adolescencia.org.br/adolescencia/default.asp>>.

Acesso em: 14 maio 2010.

**c) Muco cervical:** se baseia na alteração do muco produzido pelo colo uterino ao longo do ciclo ovariano associada à ação dos hormônios sexuais. Ao se iniciar o período fértil, próximo à ovulação, a secreção fica com aparência de clara de ovo, como você pode ver na Figura 11. As características do muco devem se observadas todos os dias. Quando o muco cervical começa a ficar transparente, é o sinal para a suspensão das relações sexuais por pelo menos 4 dias, que coincidem com o período no qual o muco apresenta maior elasticidade, ou seja, o fim do período fértil.



Figura 11 – Consistência do muco cervical no período fértil

Fonte: <<http://www.adolescencia.org.br/adolescencia/default.asp>>.

Acesso em: 14 maio 2010.

**d) Pílula:** é um comprimido à base de hormônios sintéticos semelhantes àqueles produzidos pelos ovários. Existem 2 tipos de pílulas: a pílula combinada, que contém estrogênio e progesterona, e a minipílula, que contém apenas progesterona (Figura 12).



**Figura 12** – Imagem de uma cartela de contraceptivos orais

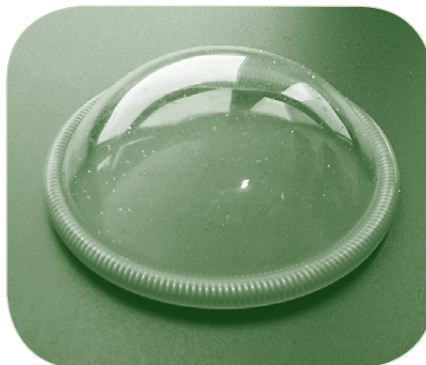
Fonte: <<http://www.diariodasaude.com.br/news/imgs/anticoncepcional-sem-hormonios.jpg>>. Acesso em: 14 maio 2010.

Sua ação principal é impedir a ocorrência de ovulação, a saber, a maturação e a ruptura do folículo ovariano, impedindo que ocorra a fecundação. Ela altera também a consistência do muco cervical, tornando-o mais espesso, o que dificulta a passagem dos espermatozoides pelo colo do útero. Quanto à eficácia, na pílula combinada é de 92 a 99,9%. Com relação à minipílula, sua eficácia é de 99%, se usada durante a amamentação. Se usada fora desse período, sua eficácia cai para 90 e 97%.

Seu uso traz alguns benefícios como a regulação do ciclo menstrual, bem como a diminuição do tempo e da quantidade do sangramento; diminuição da frequência e intensidade das cólicas menstruais; diminuição da incidência de gravidez ectópica, câncer de endométrio, câncer de ovário, cistos de ovário e doença inflamatória pélvica; pode ser usada como anticoncepção de emergência, após relação sexual desprotegida; pode ser usada durante a amamentação (minipílula). Vale salientar que as usuárias com antecedentes familiares de câncer de ovário e útero devem consultar seu médico antes de iniciar o uso.

Todavia, efeitos colaterais também são verificados, como náuseas; dor de cabeça leve; sensibilidade nos seios; leve ganho de peso; nervosismo; acne; alterações do ciclo menstrual, caracterizadas por manchas ou sangramento nos intervalos entre as menstruações, especialmente se o uso for interrompido em qualquer momento; ausência de menstruação (amenorreia); e alterações de humor.

**e) Diafragma:** é uma barreira física que impede que os espermatozoides cheguem ao útero e ocorra a fecundação (Figura 13). Ele pode ser colocado antes da relação sexual ou usado o tempo todo (mesmo fora das relações), desde que seja higienizado 1 vez ao dia. Após a relação sexual, deve se esperar pelo menos 6 horas para retirá-lo, tempo necessário para a morte dos espermatozoides. Pode ser usado junto com o espermicida, que deve ser colocado dentro do diafragma antes de sua colocação, o que aumenta sua eficácia. Sua eficácia é de 80 a 94%. Pode ocorrer alergia ao diafragma (material) ou ao espermicida quando usados juntos, irritação vaginal e infecções urinárias.



**Figura 13** – Imagem de um diafragma, usado como método contraceptivo

Fonte: Copyright © 2004-2010 CBAS.

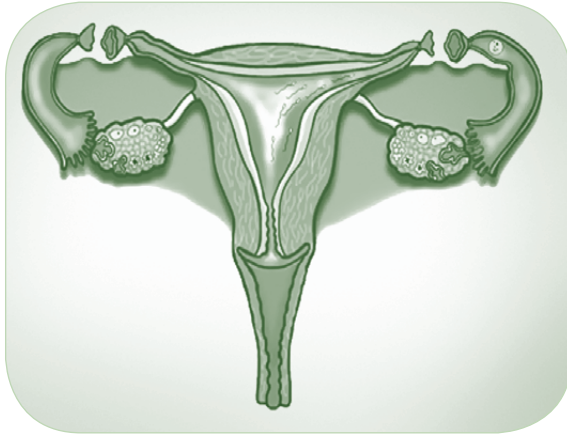
- f) DIU:** é um dispositivo intrauterino em forma de “T”, feito de plástico recoberto por um fio de cobre fino, que é colocado no útero (Figura 14). Ele impede o encontro dos espermatozoides com o óvulo, pois o cobre mata os espermatozoides ou diminui sua mobilidade dentro do útero, impedindo a fecundação. O DIU hormonal (Mirena) altera o muco cervical e a cavidade uterina, podendo em alguns casos inibir a ovulação. É colocado apenas no consultório médico e tem efeito anticoncepcional por até 10 anos. Não aumentam o risco de câncer de colo uterino, de endométrio ou de ovário e não são abortivos. Sua eficácia é de 99,2 a 99,4%. Seus efeitos colaterais são: alterações no ciclo menstrual; sangramento menstrual prolongado e volumoso; sangramento no intervalo entre menstruações; cólicas intensas ou dor durante a menstruação.



**Figura 14** – Imagem de um dispositivo intrauterino (DIU)

Fonte: <<http://guiacampos.com/blogdaveri/images/anti.jpg>>. Acesso em: 14 maio 2010.

- g) Ligadura de trompas:** é um método cirúrgico através do qual as trompas de Falópio são cortadas e amarradas, fazendo com que os espermatozoides não encontrem o óvulo, evitando, assim, a gravidez (Figura 15). É um método definitivo. Não tem nenhum efeito colateral.



**Figura 15** – Imagem de uma ligadura de trompas

Fonte: <<http://www.adolescencia.org.br/adolescencia/interna.asp?menu=1&menu1=1&menu2=25&divcont=sim>>. Acesso em: 14 maio 2010.



## Atividade 5

1

Diferencie a puberdade da menopausa, tendo como base o perfil hormonal encontrado em cada uma dessas fases reprodutivas e suas repercussões orgânicas.

---

---

---

---

---

2

Escolha dois métodos contraceptivos e explique seu mecanismo de atuação na reprodução.

---

---

---

---

# Resumo

Nesta aula, você estudou que o aparelho reprodutor feminino é alvo das ações dos hormônios que compõem o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano e que sua integridade é condição essencial para a expressão da fisiologia reprodutiva. Além disso, você estudou que a resposta sexual feminina é modulada por fatores internos e externos e que os hormônios ovarianos mudam o corpo da mulher de tempos em tempos, que a falência ovariana tem repercussões marcantes na vida da mulher e que os métodos contraceptivos são uma ferramenta importante no controle da reprodução humana.

## Autoavaliação

1

Explique a ação dos hormônios produzidos pelo folículo em desenvolvimento sobre o aparelho reprodutor feminino.

---

---

---

---

2

Como se dá a regulação fisiológica da função reprodutiva entre as mulheres?

---

---

---

---

**3**

Que tipos de mudanças corporais são determinados pelos hormônios sexuais entre as mulheres?

---

---

---

---

---

**4**

Cite 3 alterações endócrinas vivenciadas pela mulher durante a menopausa.

---

---

---

---

---

---

**5**

Escolha 3 métodos contraceptivos e descreva seus mecanismo de atuação.

---

---

---

---

---







# Fecundação, segmentação e implantação do blastocisto

Aula

5



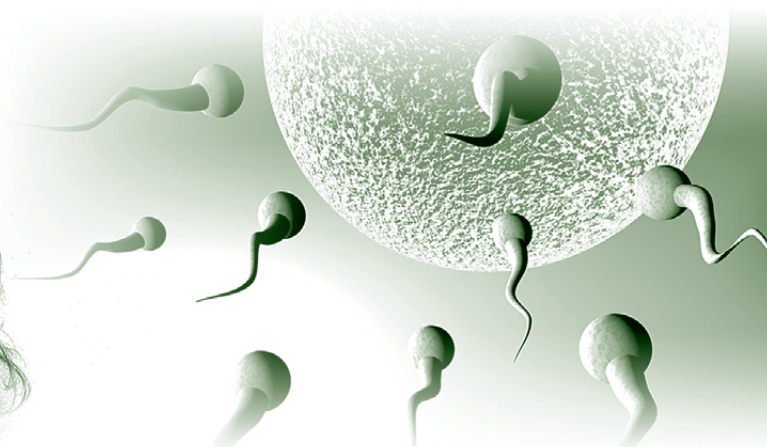


# Apresentação

**N**as Aulas 1 a 4 você estudou os mecanismos de ação hormonal, a organização estrutural e funcional dos sistemas reprodutores masculino e feminino e a produção de gametas. Nesta aula, você estudará os principais eventos da primeira semana do desenvolvimento pré-natal: a fecundação, as divisões celulares do zigoto e o início das relações materno-fetais a partir da implantação do blastocisto.

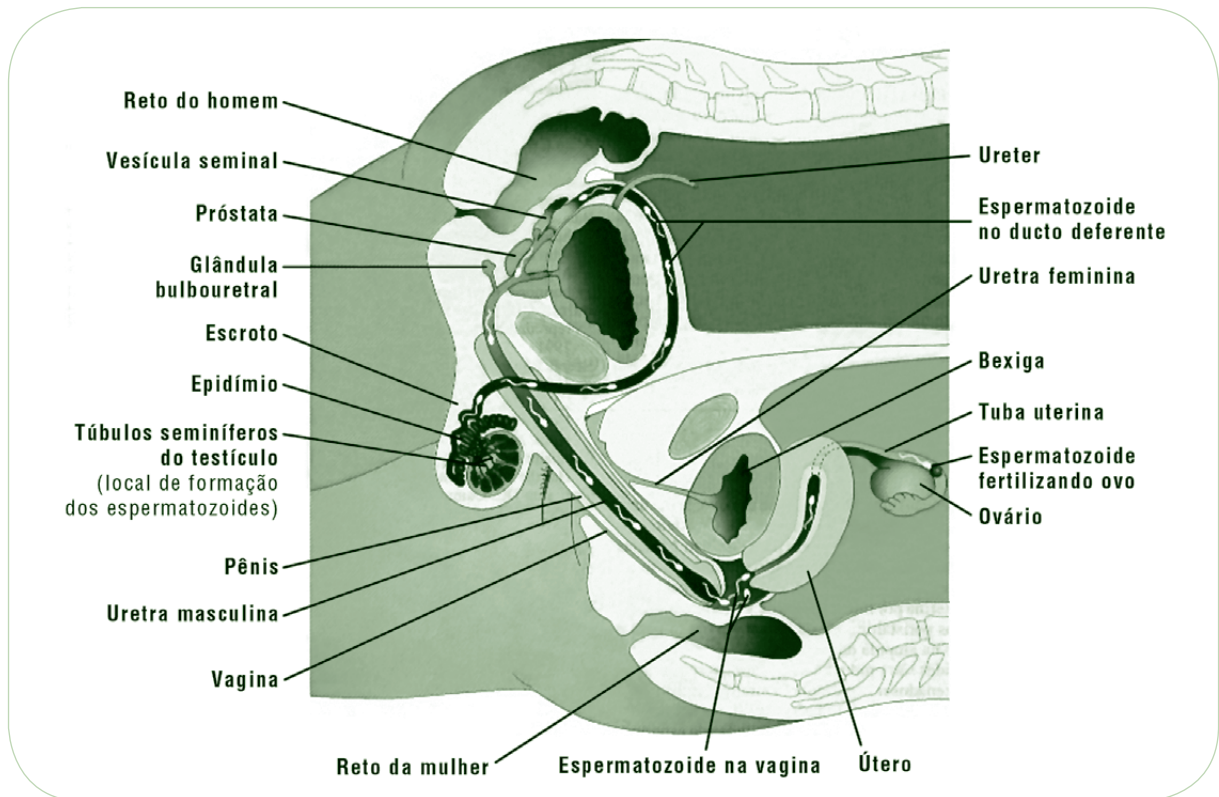
## Objetivos

- 1 Reconhecer os mecanismos de transporte dos gametas até o sítio de implantação.
- 2 Descrever as etapas celulares e bioquímicas do processo de fecundação e seus resultados.
- 3 Descrever a clivagem do zigoto e a implantação do blastocisto.
- 4 Identificar os possíveis locais de implantação ectópica e suas consequências clínicas para o embrião/feto e para a mãe.
- 5 Definir o conceito de célula-tronco embrionária e os aspectos básicos do uso dessas células em pesquisa.



# Transporte dos gametas

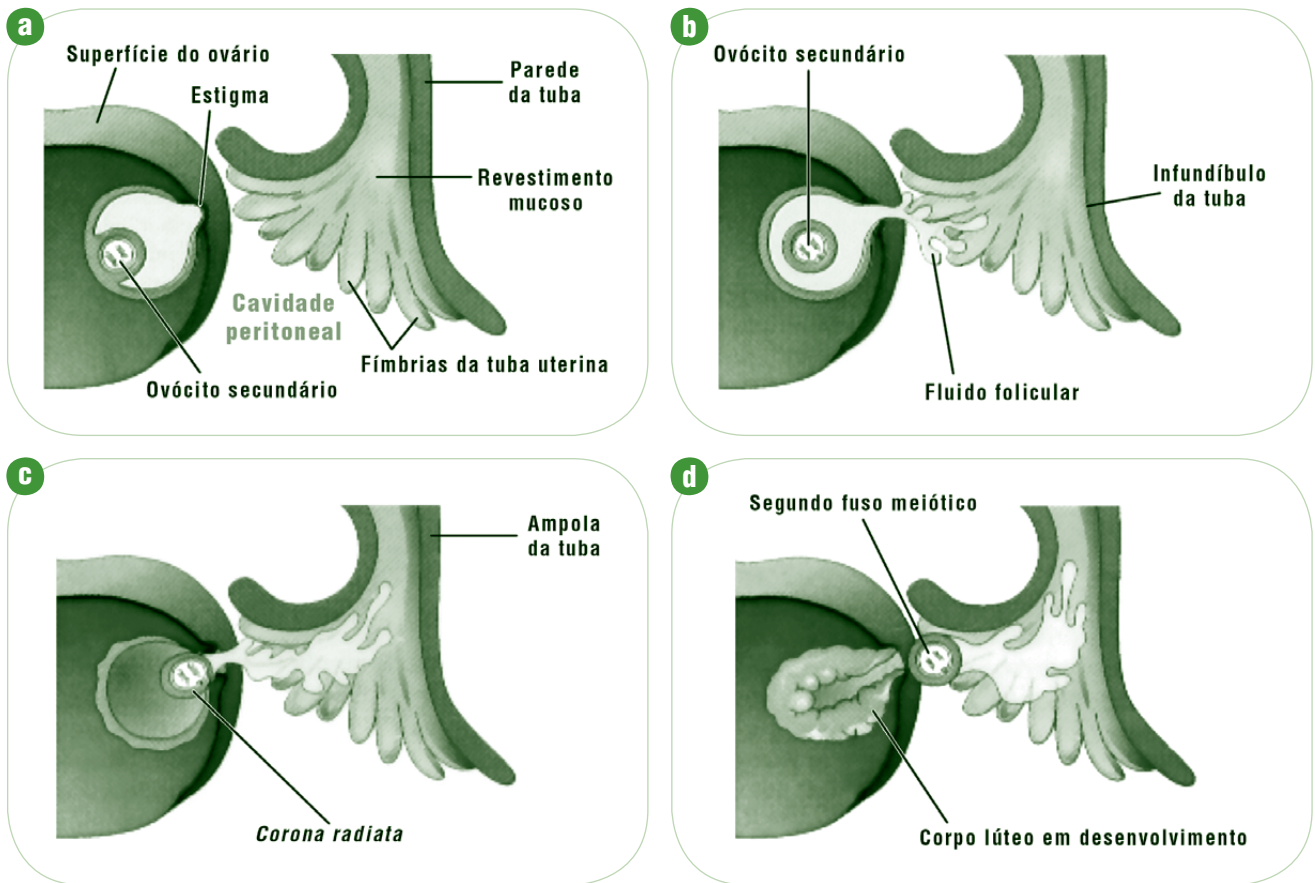
A Figura 1 mostra um esquema de ato sexual com ejaculação e os trajetos percorridos pelos gametas (ovócito e espermatozoides) até a ampola da tuba uterina, local mais comum da fecundação. Nesse trajeto, espermatozoides e ovócitos são transportados por mecanismos distintos, como veremos a seguir.



**Figura 1** – Esquema do trajeto feito pelos espermatozoides no sistema reprodutor masculino e no sistema reprodutor feminino, até o encontro com o ovócito na tuba uterina

Fonte: Moore e Persaud (2008).

Na ovulação, o ovócito secundário é expelido do folículo ovariano junto com a zona pelúcida e uma camada de células foliculares denominada corona radiata ou coroa radiada, como visto nas Figuras 2(a) e 2(c). Uma porção do fluido folicular também é liberada neste momento – Figura 2(a).



**Figura 2** – Ilustração da ovulação: formação do estigma – 2(a), liberação do complexo ovócito/zona pelúcida/corona radiata – 2(b) e 2(c) – e sua captação pelas fímbrias do infundíbulo da tuba uterina – 2(d).

Adaptado de: Moore e Persaud (2008).

As fímbrias da tuba uterina se aproximam do ovário e vão se movendo para frente e para trás. Este movimento, juntamente com a corrente de fluido produzida pelos cílios das células da mucosa das fímbrias, faz com que o ovócito secundário liberado na ovulação seja captado pelo infundíbulo da tuba uterina – Figura 2(d). Através dos movimentos de peristalse (movimentos alternados de contração e relaxamento), realizados pela musculatura lisa da parede da tuba uterina e pelo movimento dos cílios da mucosa tubária, o ovócito é transportado através da luz da tuba uterina em direção ao útero.

Já os espermatozoides, que são produzidos nos túbulos seminíferos e ficam armazenados no epidídimo, são transportados para a uretra por contrações peristálticas rápidas no ducto deferente. As glândulas sexuais acessórias (vesículas seminais, próstata e glândulas bulbouretrais) produzem secreções que são adicionadas ao fluido contendo espermatozoides no ducto deferente e uretra, formando o sêmen.

Na ejaculação, 200 a 600 milhões de espermatozoides (2 a 4 mL de volume) são depositados em torno do orifício externo do útero e na fórnice da vagina durante o ato sexual. Sua vida útil no trato reprodutivo feminino é, em média, de 1 a 2 dias.

Alguns homens podem apresentar problemas de fertilidade, entre eles a **azoospermia**, que é a ausência total de espermatozoides na ejaculação, e a **oligospermia**, que é a diminuição do número de espermatozoides (que pode ser discreta, moderada ou severa). A **astenospermia** é a diminuição na motilidade dos espermatozoides, e quando encontrada juntamente com uma redução no número de espermatozoides é chamada de **oligosastenospermia**. Em alguns casos, os espermatozoides podem exibir alterações na forma (exemplos: flagelo muito curto, duas cabeças, dois flagelos etc.), condição denominada **teratospermia**.

No caso de ato sexual por via convencional, sem o uso de preservativo masculino, os espermatozoides são lançados na porção superior da vagina. Colônias de lactobacilos presentes na superfície vaginal são responsáveis pela secreção de ácidos que defendem a vagina da infecção por microrganismos. Esse pH ácido vaginal representa, assim, a primeira barreira para os espermatozoides, uma vez que muitos são destruídos nesse ambiente.

Os espermatozoides passam lentamente pelo **canal cervical** através do movimento dos seus flagelos. Um tampão vaginal é formado a partir da coagulação de uma pequena quantidade de sêmen pela **vesiculase** (enzima produzida pelas vesículas seminais), impedindo o retorno do sêmen para o interior da vagina. Durante a ovulação, o muco cervical aumenta em quantidade, ficando menos viscoso, e, dessa forma, facilita o transporte dos espermatozoides. A passagem dos mesmos pelo útero e tubas uterinas resulta, principalmente, das contrações da parede muscular lisa destes órgãos.

Espermatozoides recém-ejaculados ainda não são capazes de fertilizar o ovócito. Eles precisam passar por um período de **capacitação** que dura cerca de 7 horas após sua permanência no trato reprodutor feminino. Nesse processo são retirados, por ação de enzimas secretadas pela mucosa do útero e das tubas uterinas, fatores inibitórios que suprimem a atividade do espermatozoide: o excesso de colesterol da membrana celular que recobre o acrossomo é perdido, tornando-a mais fina, e aumenta a permeabilidade da membrana celular ao cálcio, que intensifica sua propulsão e facilita a liberação das enzimas pelo acrossomo à medida que o espermatozoide penetra as camadas de células da granulosa. No caso de fertilização *in vitro*, a capacitação deve ser induzida quimicamente no laboratório.

É importante lembrar que outras barreiras impostas pela anatomia sexual feminina precisam ser superadas pelos espermatozoides para que consigam alcançar o ovócito na ampola da tuba. O líquido lubrificante da vagina é rico em enzimas, anticorpos e glóbulos brancos dispostos a destruir invasores: bactérias, fungos e até mesmo espermatozoides.

Os poucos espermatozoides que conseguem sobreviver nesse ambiente ácido enfrentam mais um obstáculo: a entrada no útero. Na parte inferior, o útero se estreita em um canal mais

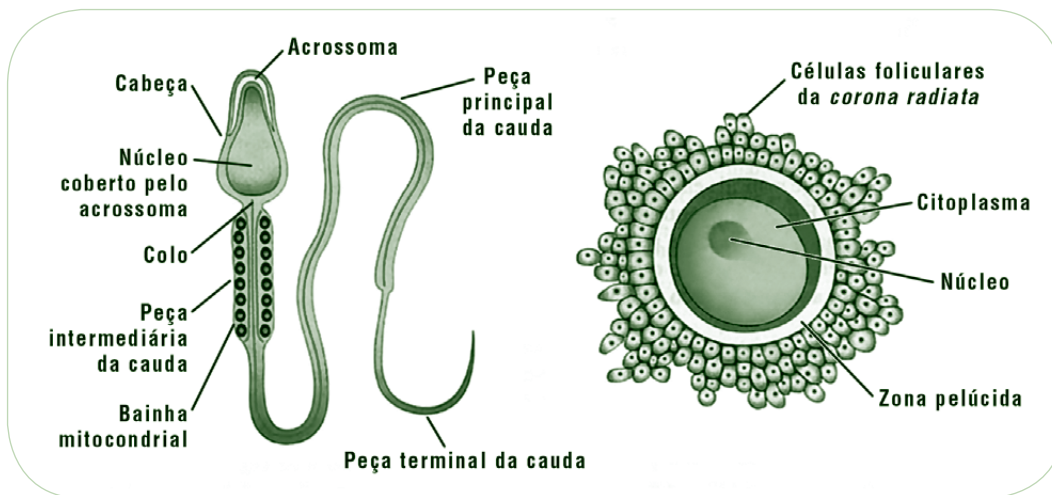
fino, o **colo** ou **cérvix**, revestido por glândulas que produzem muco. Esse muco é empurrado para o interior do útero através de movimentos dos **microcílios** que revestem as paredes do colo. Nesse movimento ciliar, filetes do muco espesso são levados para cima, formando colunas muito próximas umas das outras. Como consequência, para penetrar, o espermatozoide é obrigado a se espremer nos microcanais deixados entre as hastes de muco. Superado esse obstáculo, o espermatozoide ainda precisa chegar à tuba uterina certa, aquela onde o ovócito se encontra.



## Atividade 1

1

O esquema abaixo mostra os gametas liberados na reprodução: espermatozoide e ovócito secundário (ovócito II). Compare os dois gametas em relação ao tamanho, constituição cromossômica, tempo de formação, mecanismo de transporte e tempo de viabilidade.



## 2

O que é capacitação do espermatozoide e qual a importância desse processo?

---

---

---

---

# Fecundação

**C**aso o espermatozoide vença todas as barreiras encontradas no trato reprodutor feminino e encontre o ovócito, ocorrerá a fecundação. Trata-se de um processo que se inicia no momento em que o espermatozoide entra em contato com o ovócito secundário, e termina com a mistura dos cromossomos maternos e paternos na metáfase da primeira divisão mitótica do zigoto, como você pode observar esquematicamente na Figura 3.

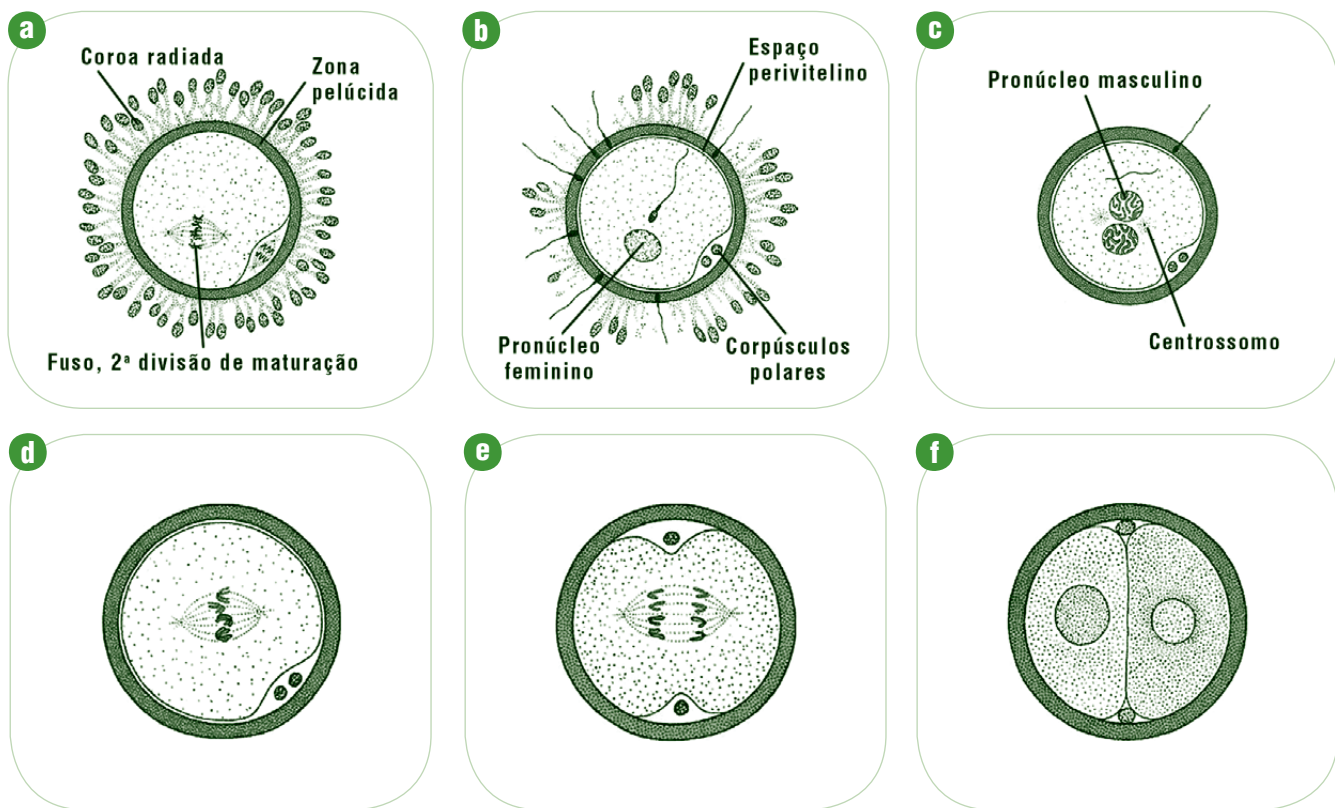


Figura 3 – Esquema ilustrando a fertilização

Fonte: Sadler (2005).

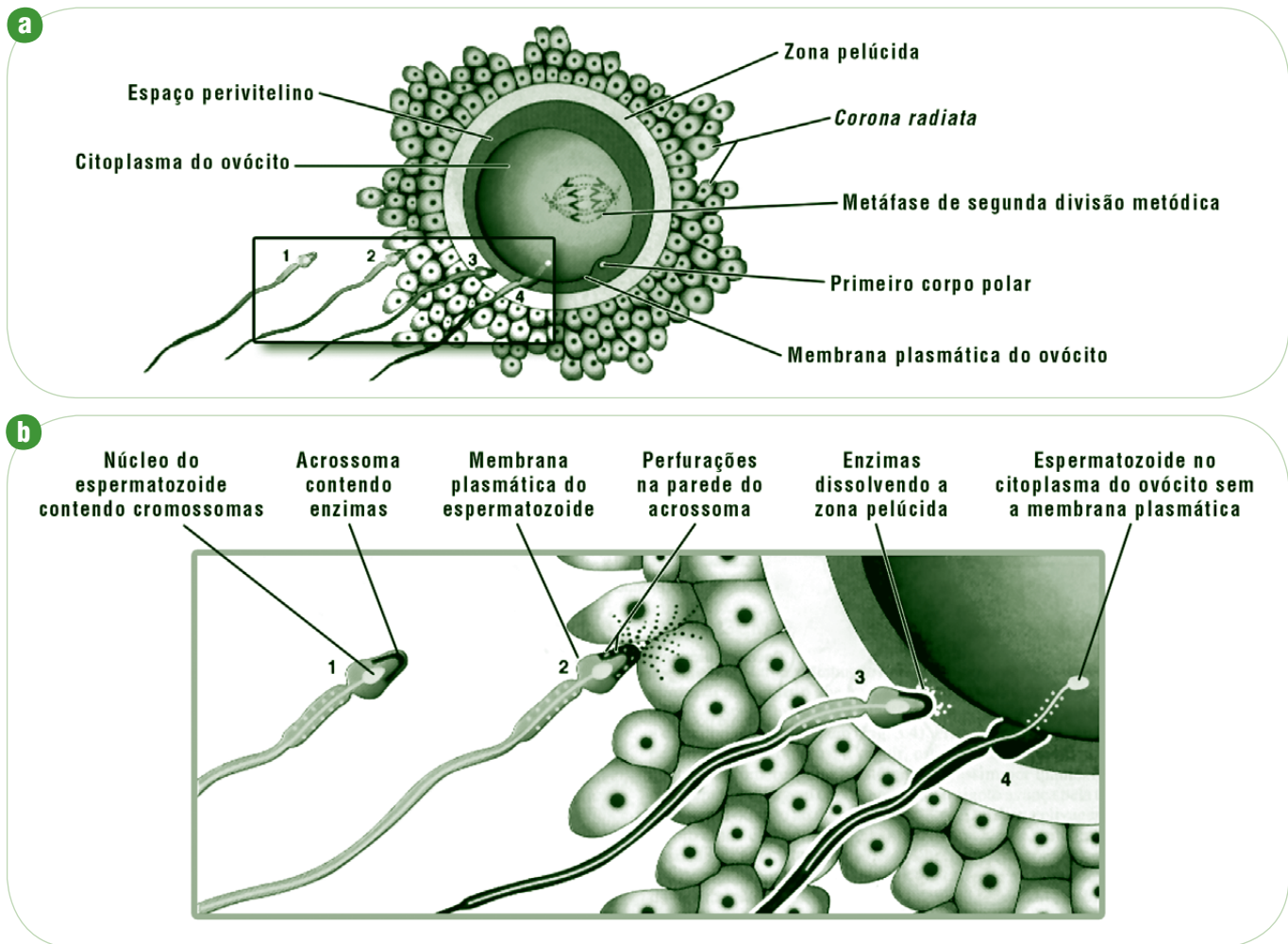
Na Figura 3(a), você pode ver o ovócito secundário. Em 3(b), o espermatozoide entrou no ovócito e ocorreu a segunda divisão meiótica. O núcleo do ovócito é agora chamado de pronúcleo feminino. Na Figura 3(c), a cabeça do espermatozoide aumentou de volume para formar o pronúcleo masculino. Essa célula é chamada de oótide. A Figura 3(d) mostra a fusão dos pronúcleos após a lise das membranas pronucleares. Em 3(e), há o início da primeira divisão mitótica, e em 3(f), você pode ver o zigoto com duas células.

Para compreender todo esse processo, é necessário acompanhar uma cascata de acontecimentos, já que a fecundação é uma sequência de eventos coordenados na qual uma eventual falha pode provocar danos incompatíveis com a vida do embrião.

Inicialmente, o espermatozoide deve ultrapassar as células da corona radiata, conforme você verá adiante na Figura 4(a). Por muito tempo, os pesquisadores acreditaram que a liberação das enzimas acrossômicas acontecia nessa fase, porém, estudos experimentais mais recentes mostraram que a passagem do espermatozoide entre as células da corona radiata se deve principalmente ao movimento mecânico do flagelo.

Depois da passagem do espermatozoide pela corona radiata, o próximo passo é a passagem pela zona pelúcida. Essa camada é composta por três glicoproteínas: ZP1 e ZP2, que são proteínas estruturais, e a ZP3, que é uma proteína que funciona como receptor espécie-específico de espermatozoides, ou seja, ela só permite a ligação do espermatozoide que for da mesma espécie do ovócito. Esse fenômeno impede o cruzamento natural entre espécies. A ligação da membrana do espermatozoide à proteína ZP3 promove a formação de poros na membrana e liberação das enzimas acrossômicas (neuraminidase, acrosina e hialuronidase). Essa **reação acrossômica** é responsável pela passagem do espermatozoide pela zona pelúcida. Em seguida, a membrana do espermatozoide se une à membrana do ovócito, permitindo-lhe a entrada no citoplasma do ovócito, mostrado na Figura 4(b).





**Figura 4** – Esquema da fecundação: (a) passagem do espermatozoide pela corona radiata, ligação à zona pelúcida e (b) ligação à membrana plasmática do ovócito

Fonte: Moore e Persaud (2008).

Com a finalidade de evitar a entrada de outros espermatozoides e impedir a poliespermia, a fusão das membranas dos gametas desencadeia uma série de modificações no ovócito, que constituem o **bloqueio da poliespermia**, dividido em duas etapas:

**Bloqueio rápido da poliespermia:** após o contato entre as membranas dos gametas, ocorre a despolarização elétrica da membrana do ovócito por diferença no gradiente de concentração de íons sódio e potássio. Essa mudança no potencial de membrana impede temporariamente que outro espermatozoide penetre no ovócito. Essa modificação ocorre cerca de 3 segundos após o contato do espermatozoide com o ovócito e, apesar de rápida, não é tão eficiente.

**Bloqueio lento da poliespermia:** após a despolarização da membrana ocorre um influxo de íons cálcio para dentro do ovócito. Isso faz com que vesículas de secreção que estão localizadas na periferia do ovócito (porção cortical) fusionem-se com a membrana do ovócito e liberem suas enzimas proteolíticas no espaço perivitelino. Essa etapa constitui a **reação cortical**. O conteúdo enzimático promove as modificações na conformação das proteínas da zona pelúcida, tornando-a enrijecida; além disso, a proteína ZP3 passa a não reconhecer outros espermatozoides. Essa modificação constitui a **reação zonal** e se inicia 10 segundos

após o contato entre os gametas, porém é mais eficiente do que o bloqueio rápido e impede completamente a poliespermia.

A penetração do espermatozoide no ovócito estimula a segunda divisão meiótica do ovócito, o que gera um ovócito maduro e o segundo corpo polar. Em seguida, os cromossomos maternos descondensam-se, e o pronúcleo feminino se forma a partir do núcleo do ovócito maduro. O núcleo do espermatozoide aumenta seu tamanho dentro do citoplasma do ovócito para originar o pronúcleo masculino e a cauda do espermatozoide degenera. Os pronúcleos masculino e feminino não são distinguíveis morfologicamente, ambos se tornam esféricos (Figura 5). O ovócito contendo os dois pronúcleos é chamado de **oóide**.



**Figura 5** – Início da fusão dos pronúcleos durante a fecundação. Perceba que ambos apresentam a mesma morfologia

Fonte: <<http://www.proembryo.com.br/proembryo/portugues/informacoes/fertilizacao.aspx>>. Acesso em: 7 maio 2010.

Os pronúcleos se fundem em uma agregação cromossômica única e diploide (lembrando que cada pronúcleo é haploide –  $1n$ ), e a oóide se torna um zigoto. Os cromossomos vão se organizar em um fuso de clivagem, se preparando para as sucessivas divisões do zigoto.

Cada zigoto é único: metade dos cromossomos vem da mãe e a outra metade do pai. Além disso, há o *crossing-over* dos cromossomos, um processo que “mistura” os genes, produzindo uma recombinação do material genético. O sexo cromossômico também é determinado no momento da fecundação. Uma vez que o cromossomo sexual do ovócito é sempre um cromossomo  $X$ , o cromossomo fornecido pelo espermatozoide determina o sexo cromossômico do zigoto, tendo em vista que pode ser  $X$  ou  $Y$ . Se resultar em uma combinação  $XX$ , o sexo cromossômico será feminino e, se resultar em  $XY$ , masculino. A presença do cromossomo  $Y$ , como você já viu na Aula 2 (Aspectos gerais sobre reprodução humana e fisiologia reprodutiva do sexo masculino), promoverá uma série de modificações posteriores no corpo do embrião, definindo, assim, o sexo anatômico do mesmo.

A fertilização estimula o ovócito a completar a segunda divisão meiótica quando esse é penetrado pelo espermatozoide, restabelece o número diploide de cromossomos no zigoto, determina o sexo cromossômico do embrião e resulta na variação genética da espécie humana em decorrência da mistura dos cromossomos paternos.

O termo **conceito** se refere ao produto da concepção e inclui todas as estruturas derivadas do zigoto: o embrião/feto e as estruturas anexas (placenta e membranas fetais).



## Atividade 2

1

Conceitue o bloqueio da poliespermia e cite as etapas desse processo.

---

---

---

---

---

2

Quais são as consequências (resultados) da fecundação?

---

---

---

---

## Clivagem do zigoto

**A**pós a fecundação, o zigoto é delimitado pela zona pelúcida e a sua clivagem (ou segmentação) se inicia 30 horas após a fecundação. A clivagem do zigoto consiste em sucessivas divisões mitóticas que promovem um rápido aumento do número de células (Figura 6). Essas células-filhas são denominadas **blastômeros** – Figura 6(a). Em virtude das divisões subsequentes, os blastômeros se tornam progressivamente menores, de modo que o conjunto não aumenta de tamanho; ou seja, um conceito na fase de 4, 6 ou 8 blastômeros tem o mesmo tamanho do zigoto. Inicialmente os blastômeros se dividem de modo sincrônico, ou seja, de modo geométrico, mas a partir da 5ª divisão de segmentação esse sincronismo mitótico é perdido.

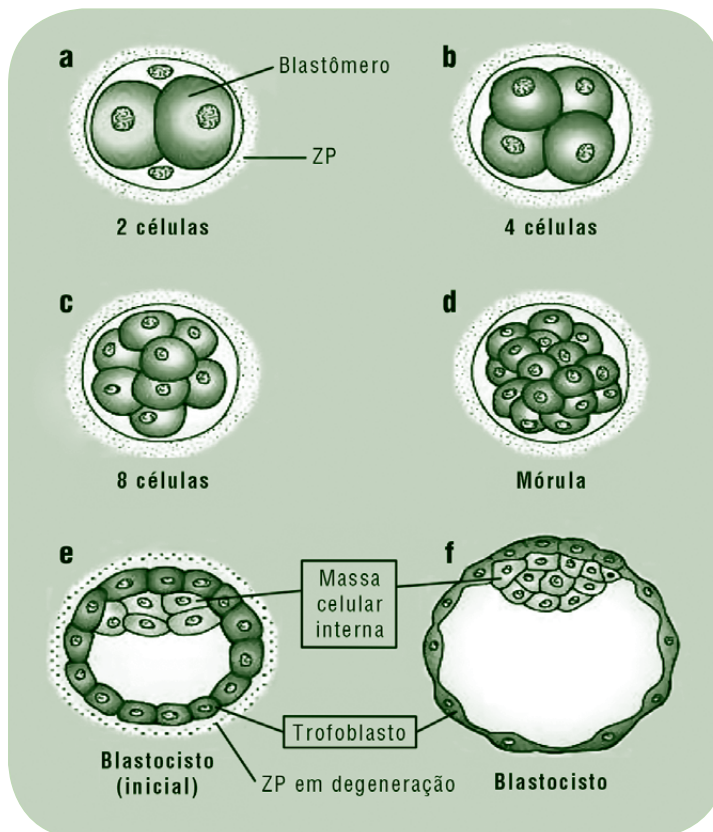
A clivagem ocorre enquanto o zigoto é transportado ao longo da tuba uterina em direção ao útero. Esse transporte do conceito em processo de segmentação ocorre por dois mecanismos: contrações peristálticas da musculatura lisa da tuba uterina e movimento dos cílios do epitélio de revestimento tubário. Lembre-se de que esses mesmos mecanismos são responsáveis pelo transporte do ovócito.

Quando atingem o estágio de nove células, os blastômeros se agrupam firmemente uns aos outros, formando uma bola compacta. Esse processo é chamado de **compactação** e é marcado pela expressão de moléculas de adesão na superfície das células. Quando existem de 12 a 32 blastômeros, o conjunto passa a ser denominado **mórula** – que recebe esse nome por lembrar a fruta amora, como você pode ver na Figura 6(d). A mórula se forma três dias após a fecundação e nesse período ela chega à cavidade uterina.

Ao atingir o útero, começa a surgir no interior da mórula uma cavidade que é preenchida por um fluido que passa através da zona pelúcida, denominada **cavidade blastocística** ou blastocele – Figura 6(e). A presença do fluido na cavidade divide os blastômeros em duas partes: uma fina camada celular externa (o **trofoblasto**) e uma massa celular interna (o **embrioblasto**). A região do blastocisto que contém o embrioblasto é chamada de polo embrionário, sendo através dela que ocorre a implantação no tecido endometrial.

Durante essa fase, o embrião é chamado de **blastocisto**, como na Figura 6(f). O blastocisto permanece livre e suspenso nas secreções uterinas durante dois dias, quando então a zona pelúcida degenera e gradualmente desaparece. A degeneração da zona pelúcida permite ao blastocisto aumentar seu tamanho.

A Figura 6 a seguir mostra as etapas da clivagem do zigoto até o estágio de blastocisto.



**Figura 6** – Esquema ilustrando a segmentação do zigoto e formação do blastocisto. As letras de **a a d** mostram vários estágios de segmentação; **e e f** representam o blastocisto. ZP = Zona pelúcida; CB = Cavidade blastocística ou blastocele

Fonte: <<http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/celulas-tronco/celulas-tronco-6.php>>. Acesso em: 7 maio 2010.



## Atividade 3

Que modificações acontecem no zigoto entre o primeiro e sexto dias de desenvolvimento? Há alteração no tamanho do concepto neste período?

---

---

---

---

---

## Fertilização *in vitro*

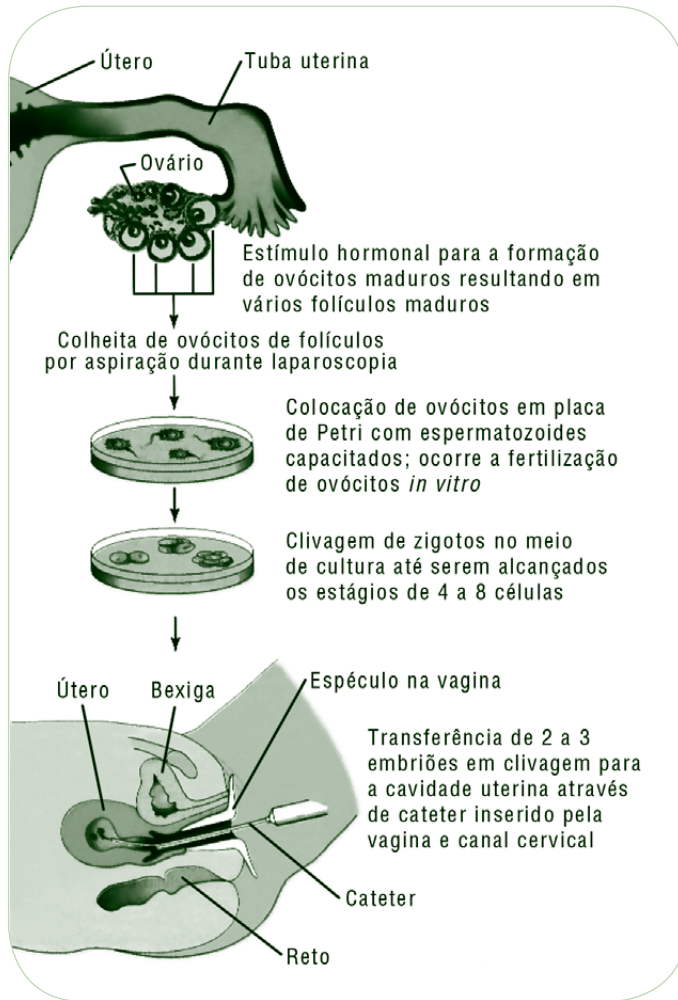
A fertilização *in vitro* (FIV) é uma técnica que oferece para as mulheres estéreis a oportunidade de dar à luz uma criança. Essa técnica foi empregada pela primeira vez com sucesso em 1978, com o nascimento do primeiro “bebê de proveta” e, desde então, milhões de crianças já nasceram após o procedimento.

A primeira etapa do tratamento para uma FIV inclui a administração de hormônios e o acompanhamento da ovulação, que é estimulada para permitir a captação de um maior número de ovócitos. Em seguida, os ovócitos são aspirados por laparoscopia e colocados em contato com os espermatozoides em uma placa de Petri (Figura 7). Para fecundar o ovócito, os espermatozoides devem ser previamente submetidos a um processo de capacitação espermática. As placas são mantidas em uma incubadora no laboratório, simulando o ambiente da tuba uterina, e são monitoradas durante todo processo de fertilização e clivagem do zigoto.

Os zigotos em clivagem, no estágio de quatro a seis células, são transferidos para o interior do útero, com o auxílio de um cateter, através da vagina e do canal cervical.

A incidência de gestação múltipla é 15% maior do que no processo normal, já que, em busca de sucesso no procedimento, implanta-se o máximo número de embriões permitidos em cada tentativa.

O sucesso da FIV depende de alguns fatores como a qualidade dos ovócitos, dos espermatozoides e do ambiente do útero no momento da implantação.



**Figura 7** – Esquema da FIV. Após o desenvolvimento do embrião no laboratório, ele é transferido para o interior do útero

Fonte: Moore e Persaud (2008).



## Atividade 4

Faça uma pesquisa sobre FIV e identifique se há riscos para a mulher neste procedimento e quais são as taxas médias de sucesso (gravidez).

---



---



---



---

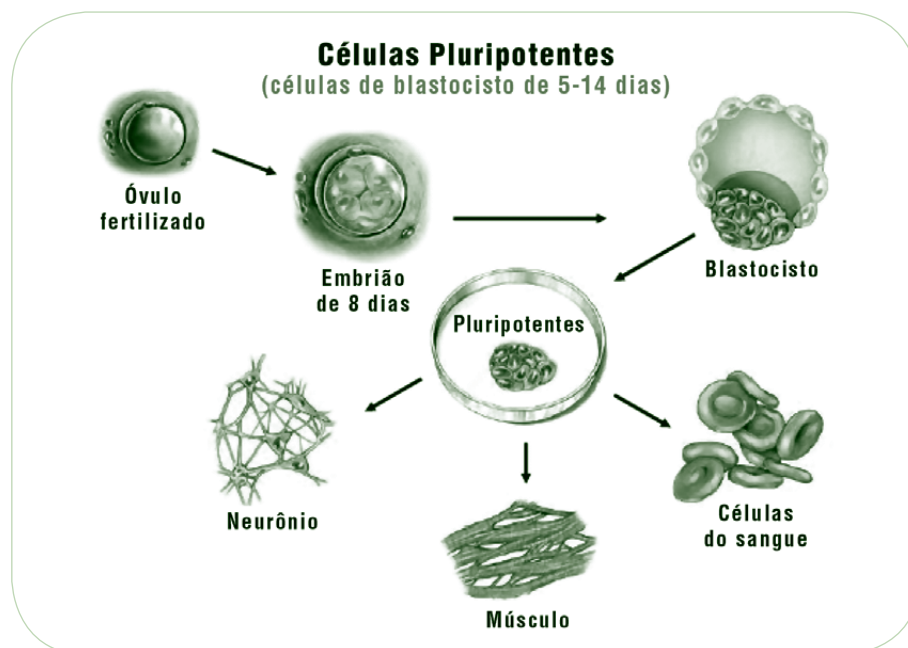


---

# Células-tronco embrionárias

**A**s células-tronco embrionárias derivam de embriões de mamíferos no estágio de blastocisto. Durante esse estágio, as células da massa interna, que darão origem a todos os tecidos do indivíduo adulto, ainda não estão diferenciadas e, por essa razão, podem ser colocadas em cultura a fim de estabelecer uma linhagem celular pluripotente – uma linhagem de células-tronco embrionárias.

Essa linhagem celular tem como principal característica a capacidade de se diferenciar em uma variedade de tipos celulares especializados de qualquer órgão ou tecido do organismo (Figura 8), o que a tornou uma poderosa ferramenta de pesquisa e uma fonte promissora para aplicações médicas.



**Figura 8** – Capacidade de diferenciação da célula-tronco embrionária em diversos tecidos

Fonte: <<http://biologiatodahora.blogspot.com/>>. Acesso em: 7 maio 2010.

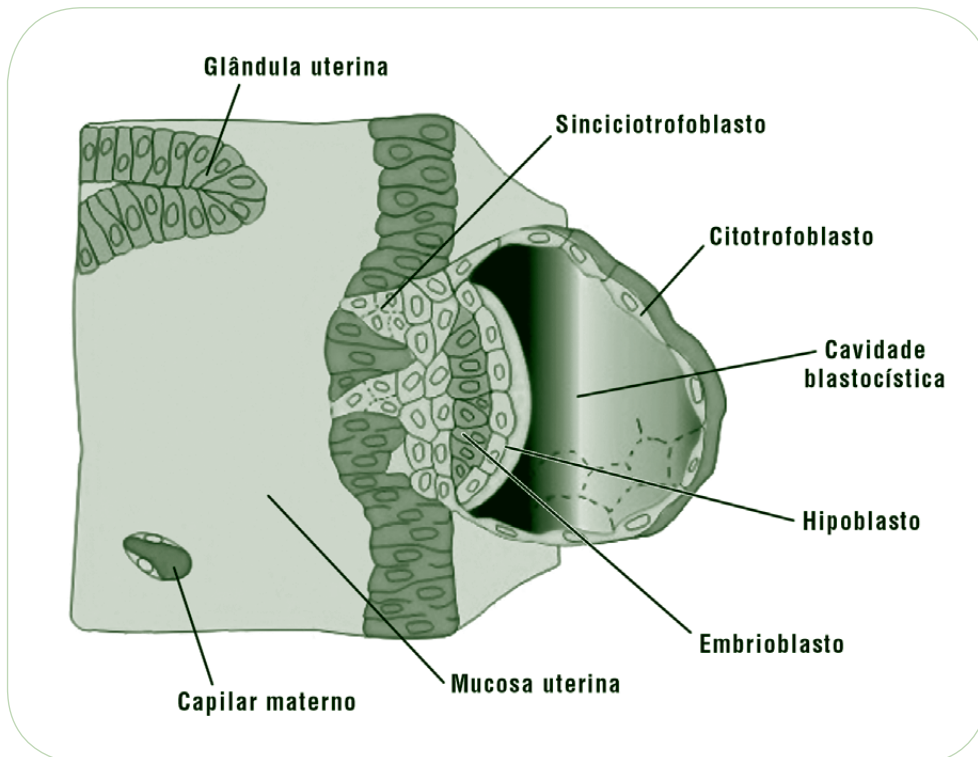
A obtenção dessas células envolve a destruição do embrião (blastocisto), e por esse motivo vem causando grande polêmica em diversos países. No Brasil, após intensa discussão no Supremo Tribunal Federal, o uso de embriões humanos para a pesquisa foi permitido, desde que respeitados alguns pontos: os embriões são **inviáveis** ou **estão congelados** há três ou mais anos nas clínicas de fertilização e há consentimento dos pais (doadores).

# Implantação do blastocisto

**V**oltando ao processo de segmentação, lembre-se que você viu anteriormente nesta aula que o zigoto sofre sucessivas divisões celulares durante o seu transporte através da tuba uterina, evento este chamado de segmentação ou clivagem. Este processo leva à formação do blastocisto, que se adere superficialmente ao epitélio endometrial a partir do sexto dia após a fecundação. Essa adesão à superfície uterina é promovida pelo surgimento, nas células do blastocisto, de moléculas de adesão celular. Essa adesão inicial é fundamental para que aconteça a implantação ou nidação do blastocisto, fenômeno que normalmente ocorre na parede posterior do útero. Se a nidação acontecer fora desse local, a gravidez é denominada **ectópica**. A gravidez ectópica será discutida no final desta aula.

Quando o blastocisto se liga ao epitélio do endométrio, o **trofoblasto** (massa celular externa) começa a proliferar com rapidez e passa a diferenciar-se em duas camadas:

- a) citotrofoblasto:** camada interna com limites celulares distintos;
- b) sinciotrofoblasto:** camada externa, constituída por uma massa multinucleada, onde não se observam limites celulares. Essa camada apresenta uma grande atividade celular, com produção de muitas enzimas, o que é responsável pela sua ação erosiva no endométrio e, conseqüentemente, pela implantação do concepto (Figura 9).



**Figura 9** – Início da implantação do blastocisto no endométrio

Fonte: <<http://www.forp.usp.br/mef/embriologia/geral.htm>>. Acesso em: 7 maio 2010.

A erosão promove o rompimento de vasos sanguíneos endometriais, o que pode provocar um discreto sangramento – algumas mulheres confundem esse sangramento implantacional com uma menstruação. Esse rompimento de vasos faz com que o sangue materno passe a banhar algumas lacunas presentes no sinciotrofoblasto, o que representa o início da circulação itero-placentária. Além disso, o sinciotrofoblasto produz a gonadotrofina coriônica humana (hCG), um hormônio que atinge a corrente sanguínea da mãe e age sobre o ovário, mantendo a atividade hormonal do corpo lúteo - a progesterona produzida pelo corpo lúteo é necessária para a manutenção da gravidez durante os primeiros meses. A hCG pode ser identificada no sangue ou na urina da mulher, através de exames muito sensíveis que constituem a base dos testes de gravidez.

Ao fim da primeira semana, o blastocisto está implantando superficialmente na camada compacta do endométrio e sua nutrição ocorre principalmente através de moléculas que passam por difusão a partir dos tecidos maternos erodidos (vasos sanguíneos e glândulas endometriais).

Por volta do sétimo dia, surge na superfície do inferior embrioblasto, voltada para a cavidade blastocística, uma nova camada de células: o **hipoblasto**. As modificações no desenvolvimento do conceito que ocorrerão a partir da segunda semana serão estudadas nas próximas aulas.



## Atividade 5

Como se forma o **sinciotrofoblasto** e qual a importância dessa estrutura para a gravidez?

---

---

---

---

---

---

---

---

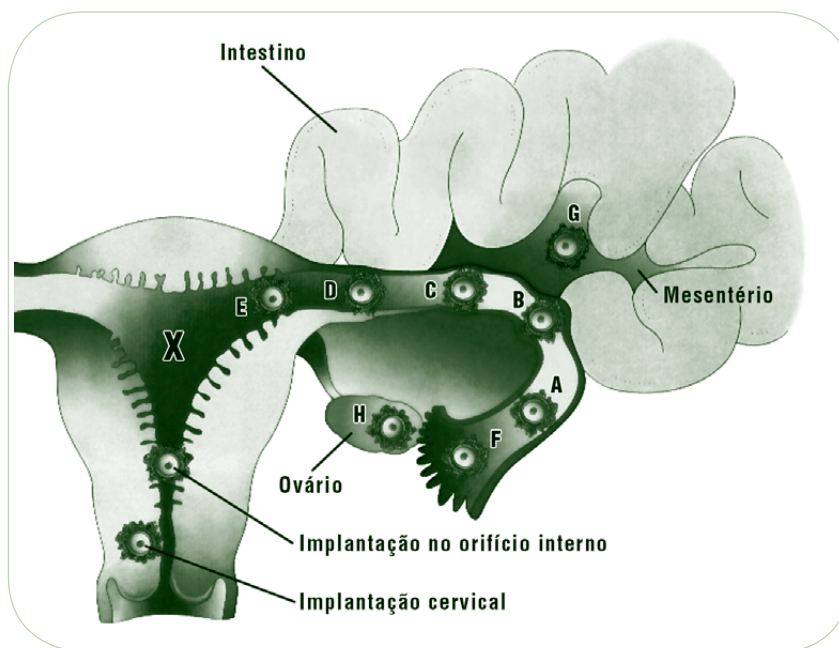
---

---

# Gravidez ectópica

**N**ormalmente a implantação do blastocisto ocorre no endométrio, na porção superior do corpo do útero. Porém, em alguns casos, os blastocistos podem se implantar fora da cavidade uterina, resultando em gravidez ectópica (Figura 10). Alguns fatores que retardam ou impedem a passagem do zigoto para o útero são apontados como causas para a gravidez ectópica. São eles: fatores mecânicos como anormalidades no desenvolvimento das tubas uterinas ou processos infecciosos/inflamatórios que promovam crescimento da mucosa da tuba; fatores funcionais que agem diminuindo a motilidade da tuba; e o próprio processo natural de envelhecimento.

A maioria das gestações ectópicas ocorre na tuba uterina (95 a 98%), principalmente na ampola e no istmo (Figura 10). A gravidez ectópica geralmente sofre interrupção (ruptura) entre 6 e 12 semanas, dependendo do local onde está implantada, sendo tanto mais precoce quanto menor o calibre da luz tubária do segmento em que estiver implantada, tendo em vista que a musculatura da tuba uterina é desprovida de fibras elásticas.



**Figura 10** – Possíveis locais de implantação do blastocisto. O local usual da implantação na parede posterior está indicado por um X. Os outros locais de implantação ectópica estão indicados alfabeticamente (A, a mais comum; H, a menos comum)

Fonte: Moore e Persaud (2008).

Em alguns casos, pode-se ter gravidez abdominal. Os blastocistos implantados na ampola ou nas fímbrias da tuba uterina podem ser expulsos para o interior da cavidade peritoneal, onde normalmente se implantam entre o reto e o útero. Em casos excepcionais, uma gravidez abdominal pode chegar a termo e o feto é removido através de incisão abdominal.

A gravidez ectópica pode representar uma emergência cirúrgica, portanto, seu diagnóstico precoce é essencial. Quando ocorre ruptura da musculatura na qual ocorreu a implantação ectópica, há uma hemorragia importante para dentro da cavidade abdominal, e representa a principal causa de morte materna.

## Gravidez múltipla / gemelaridade

**A** incidência da gravidez múltipla varia de acordo com alguns fatores: grupo étnico, fatores hereditários e o uso de gonadotrofina no tratamento de infertilidade. Os gêmeos que se originam de dois zigotos são ditos **gêmeos dizigóticos**, ou fraternos. Quando os gêmeos são originados de um único zigoto são ditos monozigóticos ou gêmeos idênticos. Na gemelaridade monozigótica, pode haver duas placentas distintas, ou uma placenta única monocorial ou monoamniótica. Nesse caso, os gêmeos são do mesmo sexo, possuem a mesma cor dos olhos, a mesma impressão digital e o mesmo tipo sanguíneo.

Já na gestação dizigótica, existem duas ou mais placentas, cada uma com placa coriônica e membrana amniótica independentes. Nesse caso, os bebês podem ser de sexos diferentes, e as semelhanças são as mesmas dos irmãos nascidos em gestações distintas.

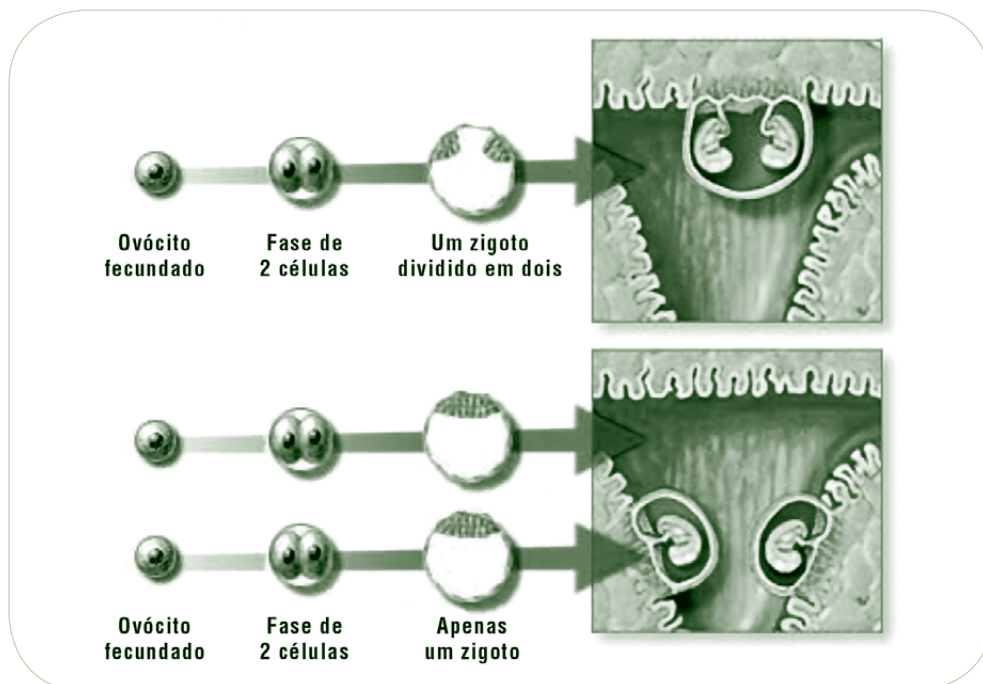


Figura 11 – Diferenças entre os tipos de gêmeos

Fonte: Adaptado de <[http://embriologiaufrn.blogspot.com/2010/03/gravidez-multipla-e-sindrome-da\\_15.html](http://embriologiaufrn.blogspot.com/2010/03/gravidez-multipla-e-sindrome-da_15.html)>. Acesso em: 7 maio 2010.

As gestações múltiplas trazem riscos de mortalidade e morbidade para os fetos envolvidos quando comparados às gestações simples. Nas gestações com mais de dois fetos, a probabilidade de os bebês nascerem prematuros ultrapassa os 50%. Crianças prematuras, entre outros problemas, podem apresentar lesões neurológicas irreversíveis. No caso das mulheres, é maior a incidência de hipertensão, anemia e infecção urinária durante a gravidez.

Uma gestação gemelar dura, em média, 21 dias a menos do que a gestação única.

## Resumo

Você viu nesta aula que os gametas são transportados até a ampola da tuba uterina, local comum da fecundação, por mecanismos ativos (espermatozoides) ou passivos (ovócito). No processo reprodutivo você verificou que a fecundação consiste em uma série de reações celulares e bioquímicas que permitem o encontro do material genético dos dois gametas e a ativação do zigoto. Você conheceu a segmentação ou clivagem do zigoto, caracterizada por uma série de mitoses que originam os blastômeros, além de verificar também as etapas do desenvolvimento embrionário até o surgimento da mórula. Você estudou a fertilização *in vitro* e suas respectivas etapas e também o “que são” e “para que servem” as células-tronco, assunto tão discutido nos últimos tempos. Por fim, você aprendeu o que é uma gravidez ectópica e uma gravidez múltipla.

## Autoavaliação

- 1 Faça um esquema explicativo sobre os mecanismos de transporte dos gametas até o sítio de implantação.
- 2 Quais as etapas celulares e bioquímicas do processo de fecundação?
- 3 Quais os resultados das etapas descritas anteriormente?
- 4 Como se procede a clivagem do zigoto ao longo da tuba uterina?

- 5 Que modificação ocorre quando a mórula chega ao útero?
- 6 O que é implantação ectópica?
- 7 Quais as consequências clínicas da implantação ectópica para o embrião/feto e para a mãe?
- 8 O que é fertilização *in vitro* e quais as suas etapas?
- 9 Qual a distinção entre gêmeos idênticos e gêmeos fraternos?
- 10 Defina o conceito de célula-tronco embrionária e comente sobre sua importância.

## Referências

CARLSON, B. M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 408 p.

CATALA, M. **Embriologia: desenvolvimento humano inicial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 188 p.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 609 p.

SADLER, T. W. **Langman embriologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 347 p.





# Disco germinativo bilaminar, gastrulação, neurulação e dobramento do corpo do embrião

Aula

6





# Apresentação

Nesta aula, abordaremos os principais processos morfofuncionais da segunda semana (término da implantação, formação do disco germinativo bilaminar e organização inicial dos anexos embrionários – especialmente o início da placenta) e da terceira semana do desenvolvimento (gastrulação, neurulação e dobramento do corpo do embrião).

## Objetivos

- 1** Descrever a implantação completa do concepto no endométrio e a formação do disco embrionário bilaminar.
- 2** Esquematizar o desenvolvimento da cavidade amniótica, do saco vitelino, do mesoderma extraembrionário e do celoma extraembrionário.
- 3** Descrever os processos de gastrulação, neurulação e diferenciação de porções do mesoderma do embrião.
- 4** Identificar os eventos morfogênicos responsáveis pelo dobramento do corpo do embrião.

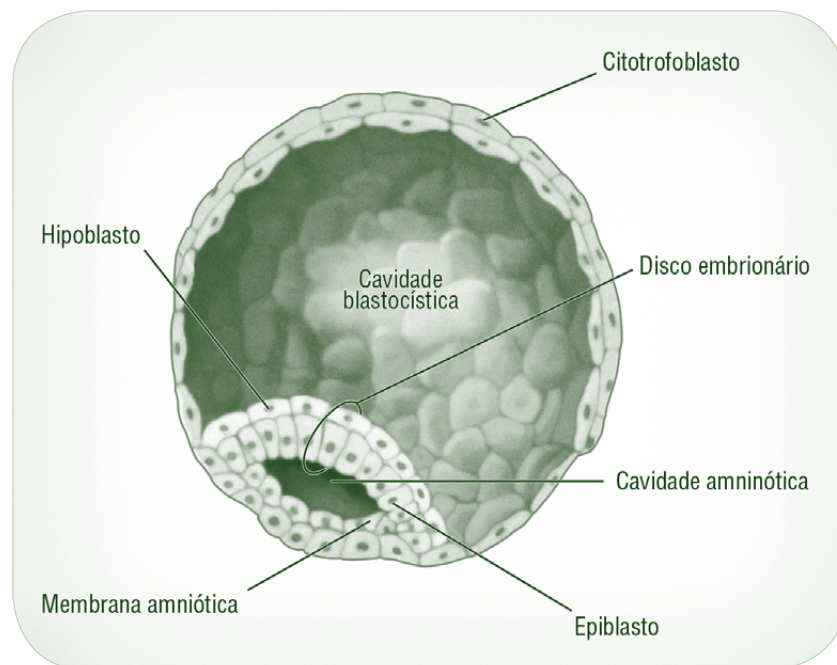


# Disco embrionário bilaminar: 2ª semana do desenvolvimento

**N**a aula anterior, Aula 5 (Fecundação, segmentação e implantação do blastocisto), você estudou o processo da fertilização e as modificações sucessivas que acontecem no conceito na primeira semana do desenvolvimento pré-natal humano. Durante a segunda semana do desenvolvimento embrionário, o processo de implantação do blastocisto, que foi iniciado ainda no final da primeira semana, é finalizado. Como veremos adiante, as maiores modificações morfológicas e funcionais dessa semana ocorrem nos anexos embrionários, especialmente na preparação da circulação materno-fetal – evento fundamental para o desenvolvimento da gravidez.

Com o avanço da implantação do blastocisto, surge no interior do embrioblasto uma pequena cavidade, primórdio da **cavidade amniótica**. As células formadoras do âmnio, os amnioblastos, vão revestir a recém-formada cavidade amniótica. Alterações morfológicas também ocorrem no embrioblasto no mesmo período e resultam na formação de um **disco embrionário bilaminar** (Figura 1), formado por duas camadas:

- a) Epiblasto:** constituído por células colunares altas voltadas para a cavidade amniótica.
- b) Hipoblasto:** pequenas células cuboides adjacentes à cavidade blastocística.

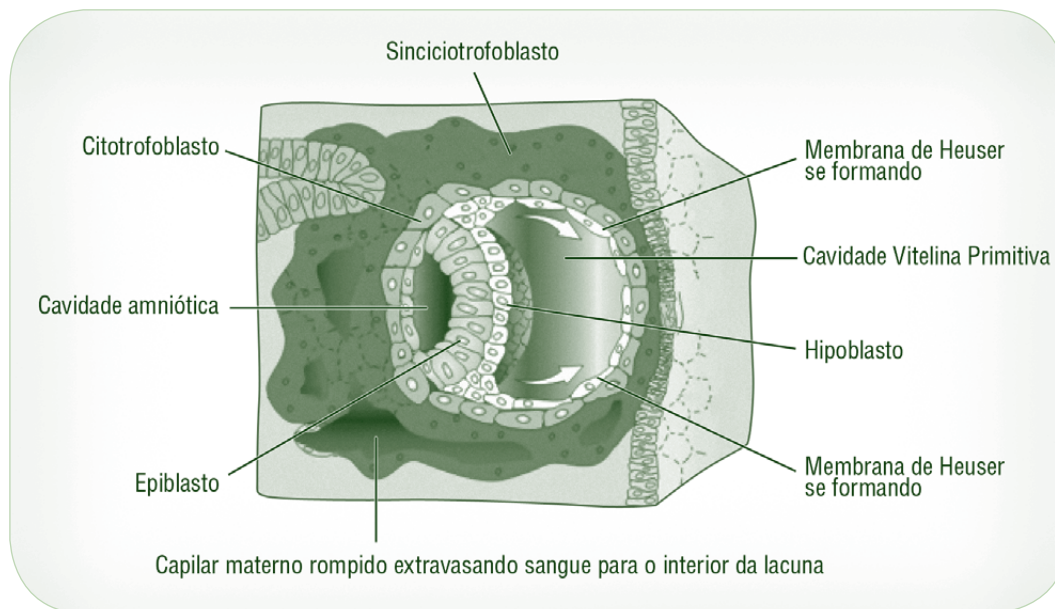


**Figura 1** – Disco embrionário bilaminar. Note que o sincitiotrofoblasto não é demonstrado na figura

Fonte: <[http://mural.uv.es/alsago/semana\\_2.html](http://mural.uv.es/alsago/semana_2.html)>. Acesso em: 12 jul. 2010.

O epiblasto constitui agora o assoalho da cavidade amniótica, enquanto o hipoblasto forma o teto da cavidade exocelômica. O disco embrionário situa-se entre a cavidade amniótica e o saco vitelino primitivo. O saco vitelino primitivo é formado pela membrana exocelômica (membrana de Heuser) junto com o hipoblasto. As células do hipoblasto do saco vitelino darão origem a uma camada de tecido conjuntivo frouxo, o **mesoderma extraembrionário**, que envolve o âmnio e o saco vitelino e constituirá a parede conjuntiva dessas estruturas.

A **circulação uteroplacentária primitiva** se dá através das lacunas que aparecem no sinciotrofoblasto e que vão ser preenchidas por sangue materno dos capilares endometriais erodidos, como você pode visualizar na Figura 2. O oxigênio e as substâncias nutritivas ficam disponíveis para o embrião quando o sangue materno flui para as lacunas. O embriotrofo, fluido presente nos espaços lacunares, fornece material nutritivo para o embrião através de difusão para o disco embrionário.

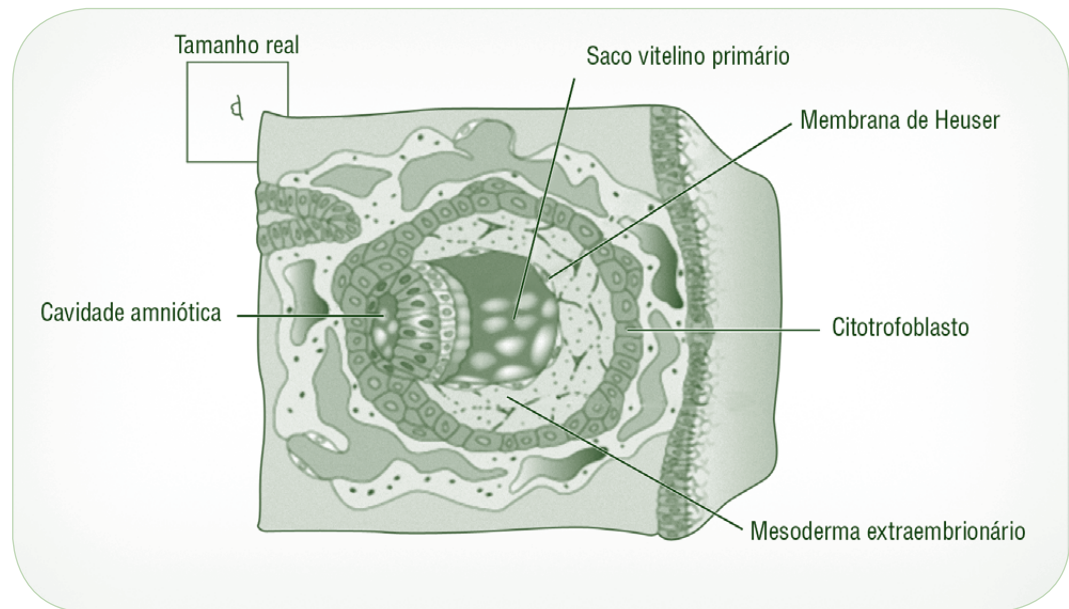


**Figura 2** – Blastocisto implantado no endométrio. Note as lacunas no sinciotrofoblasto preenchidas por sangue materno

Fonte: <<http://www.forp.usp.br/mef/embriologia/geral.htm>>. Acesso em: 12 jul. 2010.



No 10º dia, o embrião já está totalmente implantado no endométrio (Figura 3). Há uma falha no epitélio do endométrio que persiste por aproximadamente dois dias e que é preenchida por um coágulo sanguíneo fibrinoso, formando um tampão. No 12º dia, a falha no epitélio endometrial desaparece com a reparação do epitélio.

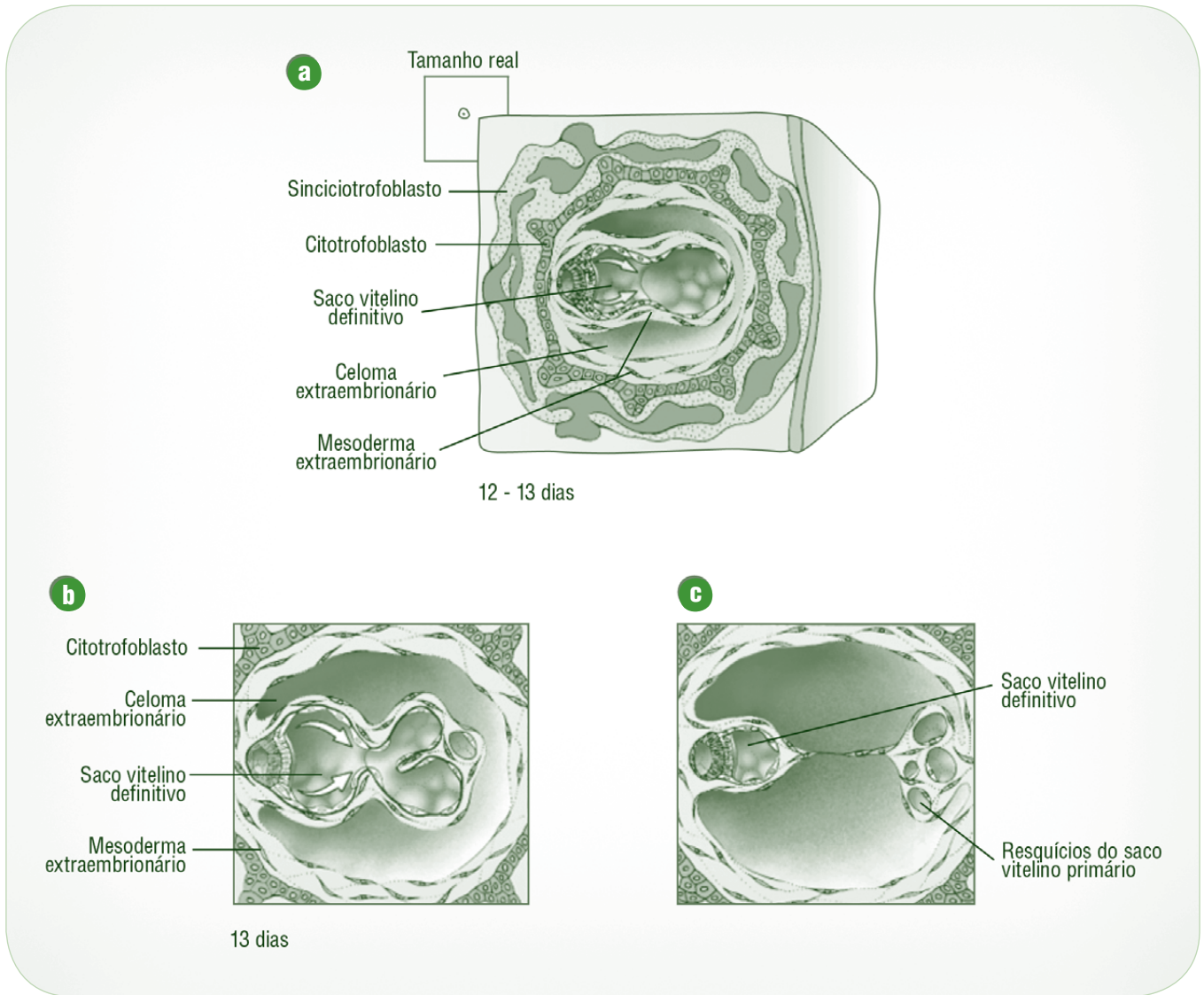


**Figura 3** – Embrião com 10-11 dias. Observe a presença do mesoderma extraembrionário

Fonte: Schoenwolf et al (2009).

Em virtude da implantação, as células do tecido conjuntivo em torno do local de implantação acumulam glicogênio e lipídeos em seus citoplasmas e, como consequência, ficam intumescidas e são denominadas de células decíduais. Essa transformação é conhecida como **reação decidual** e seu objetivo principal é criar para o conceito um local imunologicamente privilegiado.

Ao mesmo instante em que acontecem todas essas mudanças, o mesoderma extraembrionário cresce e começam a surgir no seu interior espaços celômicos extraembrionários que irão se fundir, formando uma grande cavidade isolada, o **celoma extraembrionário**. Na Figura 4, você pode observar que essa cavidade envolve o saco vitelino e o âmnio, exceto na parte do pedículo do embrião (primórdio do cordão umbilical). Em virtude da formação do celoma extraembrionário, o saco vitelino primitivo diminui de tamanho – Figura 4(a) – e forma-se o saco vitelino secundário, revestido por células do endoderma extraembrionário que migram do hipoblasto para o interior do saco vitelino primitivo – Figura 4(b). Os resquícios do saco vitelino – Figura 4(b) – primitivo desaparecem após a segunda semana, permanecendo somente o saco vitelino secundário.



**Figura 4** – Presença do celoma extraembrionário e diminuição do saco vitelino primitivo

Fonte: Schoenwolf et al (2009).

O **córion** é formado pelo mesoderma extraembrionário e as duas camadas do trofoblasto. Ele forma a parede do saco coriônico. O celoma extraembrionário é agora chamado de cavidade coriônica.

O surgimento das **vilosidades coriônicas primárias** acontece no final da segunda semana, é caracterizado por proliferação das células do citotrofoblasto que invadem o sinciotrofoblasto. Essas vilosidades representam o primeiro estágio no desenvolvimento das vilosidades coriônicas da placenta. As vilosidades coriônicas primárias tornam-se vilosidades coriônicas secundárias ao adquirirem um eixo central do mesênquima. Antes do fim da terceira semana, ocorre a formação de capilares nas vilosidades, transformando-as em vilosidades coriônicas terciárias.

No 14º dia, o embrião ainda se apresenta na forma de um disco bilaminar, porém, em uma área localizada do hipoblasto, as células passam a ser colunares e formam uma área mais espessada, a placa precordial. A placa precordial indica o futuro local da boca e de um importante organizador da região da cabeça: representa a futura região cefálica.



## Atividade 1

1

O sinciotrofoblasto é uma importante estrutura do período pré-natal. Como ele se forma e quais as suas principais funções?

2

Cite outras cinco (5) estruturas que surgem durante a segunda semana de desenvolvimento pré-natal.

1.

---

---

---

---

---

---

---

2.

---

---

---

---

---

---

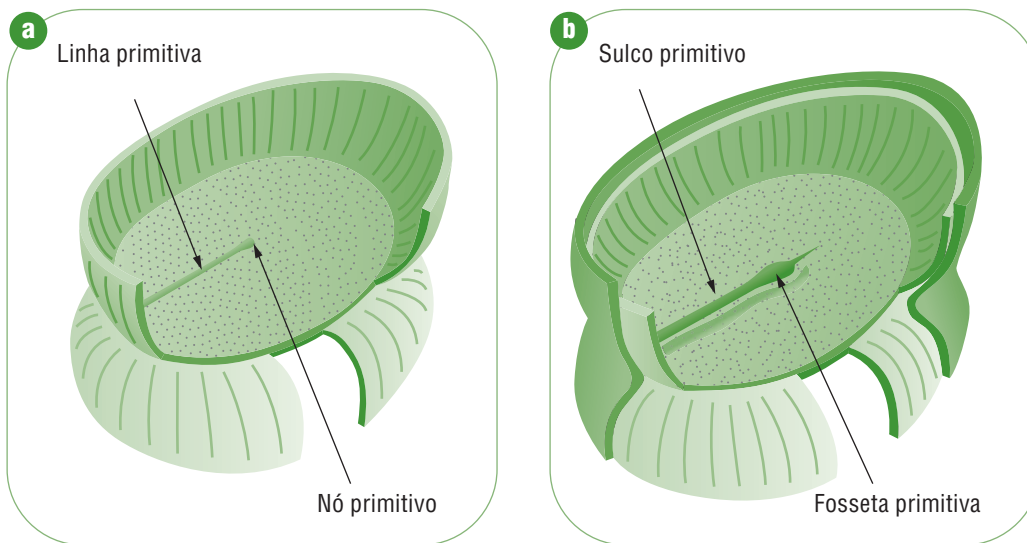
---

# Período embrionário: 3ª semana do desenvolvimento

A terceira semana do desenvolvimento é caracterizada pela formação da linha primitiva, da notocorda e dos três folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma). Esses eventos constituem a gastrulação, fase que marca o início da morfogênese do embrião.

## Formação da linha primitiva

No início da terceira semana do desenvolvimento pré-natal, as células do epiblasto começam a proliferar e migrar para a região mediana do disco embrionário bilaminar, formando uma faixa de células que se desenvolve a partir da membrana cloacal, na região caudal, em direção à placa precordial (futura membrana orofaríngea). A linha primitiva cresce até aproximadamente metade do disco embrionário e sua extremidade cefálica prolifera ainda mais, formando o nó primitivo – Figura 5(a). Com o surgimento da linha primitiva é possível identificar as regiões cefálica e caudal, a região dorsal e ventral e os antímeros direito e esquerdo do embrião. No centro da linha primitiva ocorre a formação do sulco primitivo, uma pequena invaginação das células do epiblasto. O sulco primitivo é contínuo com a fosseta primitiva, depressão presente no nó primitivo – Figura 5(b).



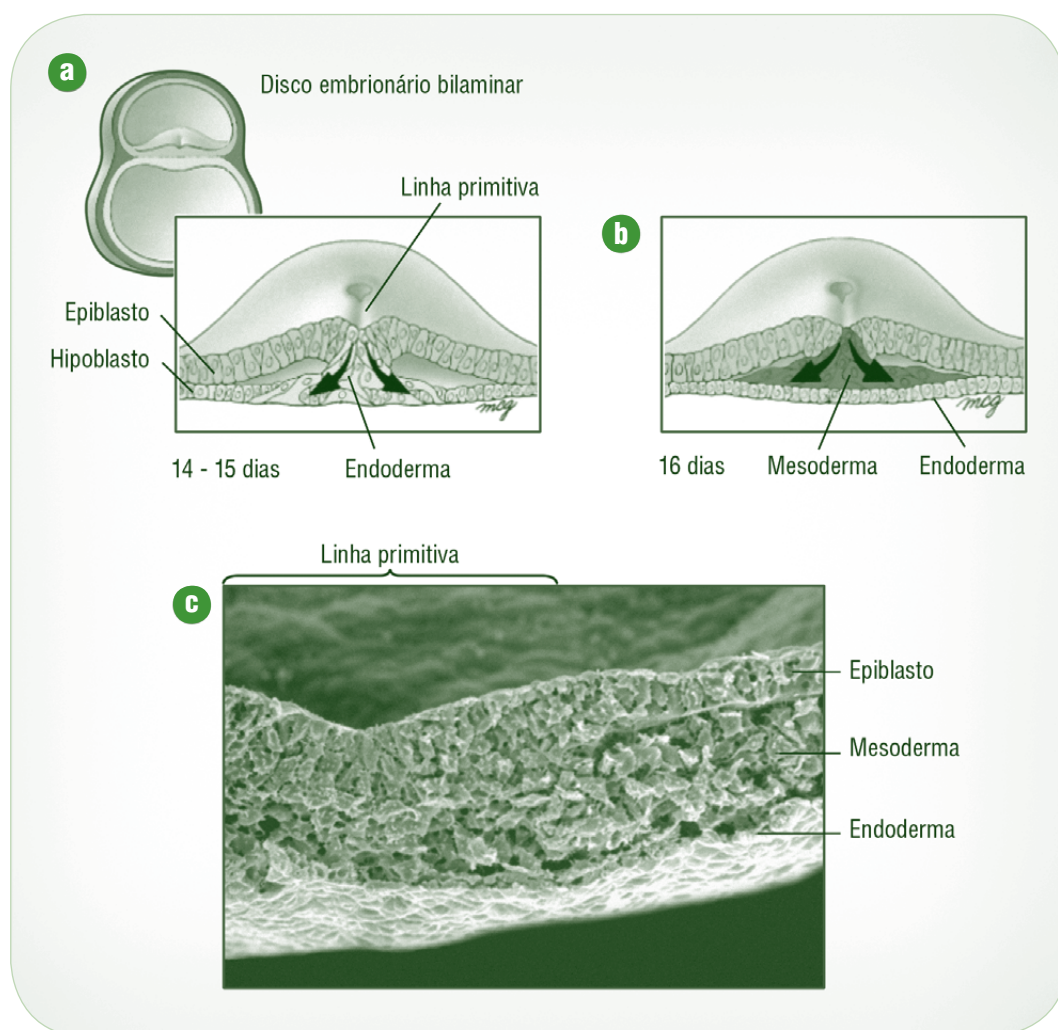
**Figura 5** – Esquemas dos eventos iniciais da gastrulação, caracterizados por modificações no epiblasto

Fonte: Adaptado de Junqueira e Zago (1977).

## Formação dos folhetos embrionários

Algumas células epiblasticas provenientes da linha primitiva se destacam, migram em direção ao hipoblasto e se justapõem às células desse tecido, originando o endoderma – Figura 6(a). Outras células da linha primitiva sofrem diferenciação, formando células do mesoderma – Figura 6(b). Essas células migram pelo disco bilaminar, entre o epiblasto e hipoblasto, e formam o mesoderma intraembrionário. A migração das células do mesoderma só é possível pela presença de moléculas de ácido hialurônico e fibronectina produzidos pelo epiblasto. Por fim, as células que permaneceram no epiblasto constituem o ectoderma. A Figura 6(c) mostra uma fotografia obtida por microscopia eletrônica de varredura de um disco embrionário trilaminar, onde você pode visualizar os três folhetos embrionários: ectoderma (ou epiblasto), mesoderma e endoderma.

Durante a gastrulação, um grupo especial de células migra da linha primitiva até a região mais cefálica após a placa precordial. Essas células vão compor a área cardiogênica, que forma o primórdio do coração.

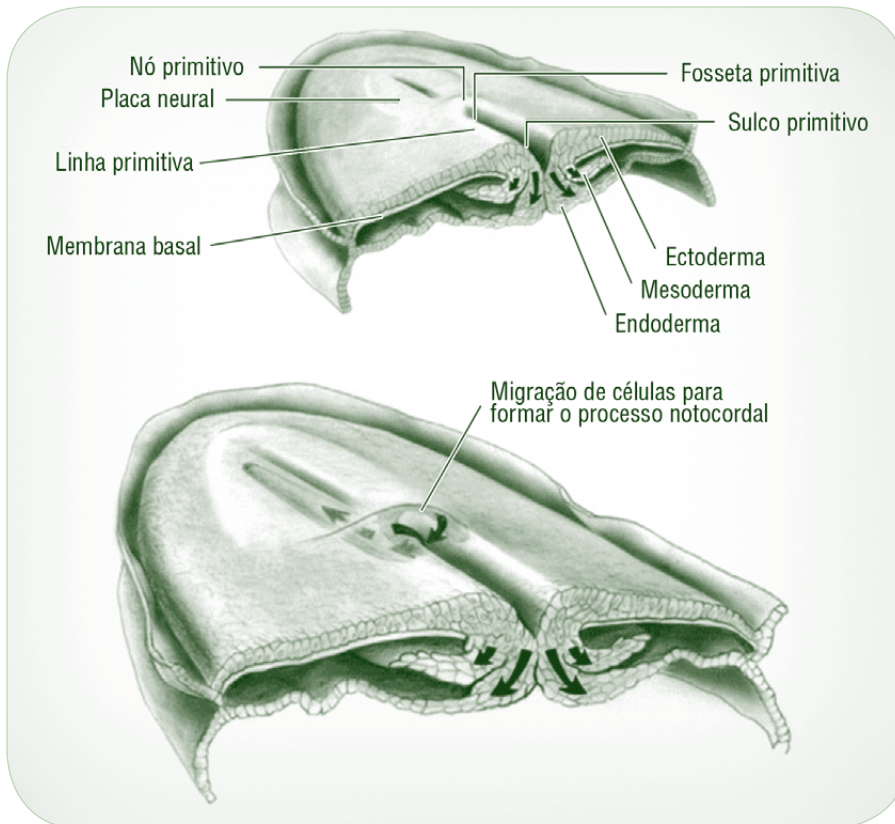


**Figura 6** – Formação dos três folhetos embrionários a partir de células do epiblasto

Fonte: Schoenwolf et al (2008).

# Formação da notocorda

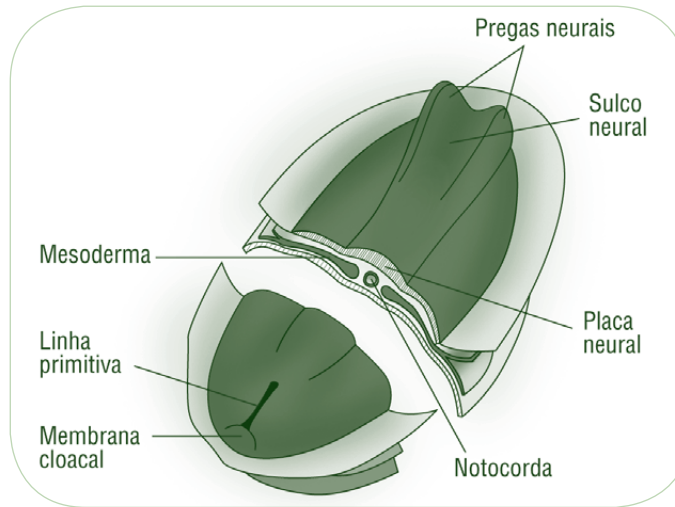
A notocorda é proveniente de células do epiblasto da região do nó primitivo que migram cefalicamente, na linha mediana do disco trilaminar, entre as células do mesoderma. Esse conjunto de células forma inicialmente uma estrutura em bastão chamada de **processo notocordal**, que se estende até a placa precordial (Figura 7). O processo notocordal passa então por modificações (caracterizando as etapas sequenciais de **canal notocordal** e **placa notocordal**) até constituir finalmente a **notocorda definitiva**.



**Figura 7** – Formação da notocorda, simultânea à formação do mesoderma e endoderma definitivo

Fonte: American Association of Neurological Surgeons (2004).

À medida que o processo notocordal se forma, a linha primitiva começa a regredir caudalmente até desaparecer por completo no final da 4ª semana. A notocorda definitiva se posiciona na região mediana do disco, entre a membrana orofaríngea (placa precordial) e a membrana cloacal, mergulhada no mesoderma (Figura 8).



**Figura 8** – Notocorda definitiva imersa no mesoderma e regressão da linha primitiva na região caudal. Observe o início da neurulação

Fonte: Larsen (2005)

A notocorda é o centro indutor da neurulação, processo que resulta na formação do sistema nervoso central. Além disso, a notocorda induz a formação da coluna vertebral a partir da organização de blocos de mesoderma denominados somitos. Em seguida ela regride, permanecendo apenas como o núcleo pulposos dos discos intervertebrais – seus resquícios no indivíduo adulto.



## Atividade 2

1

A gastrulação representa um evento fundamental para o desenvolvimento embrionário. Quando esse evento acontece e quais são as principais modificações observadas no disco embrionário?

2

Que folheto embrionário origina a notocorda? Quais as funções mais evidentes da notocorda na embriogênese humana?

1.

---



---



---



---

2.

---

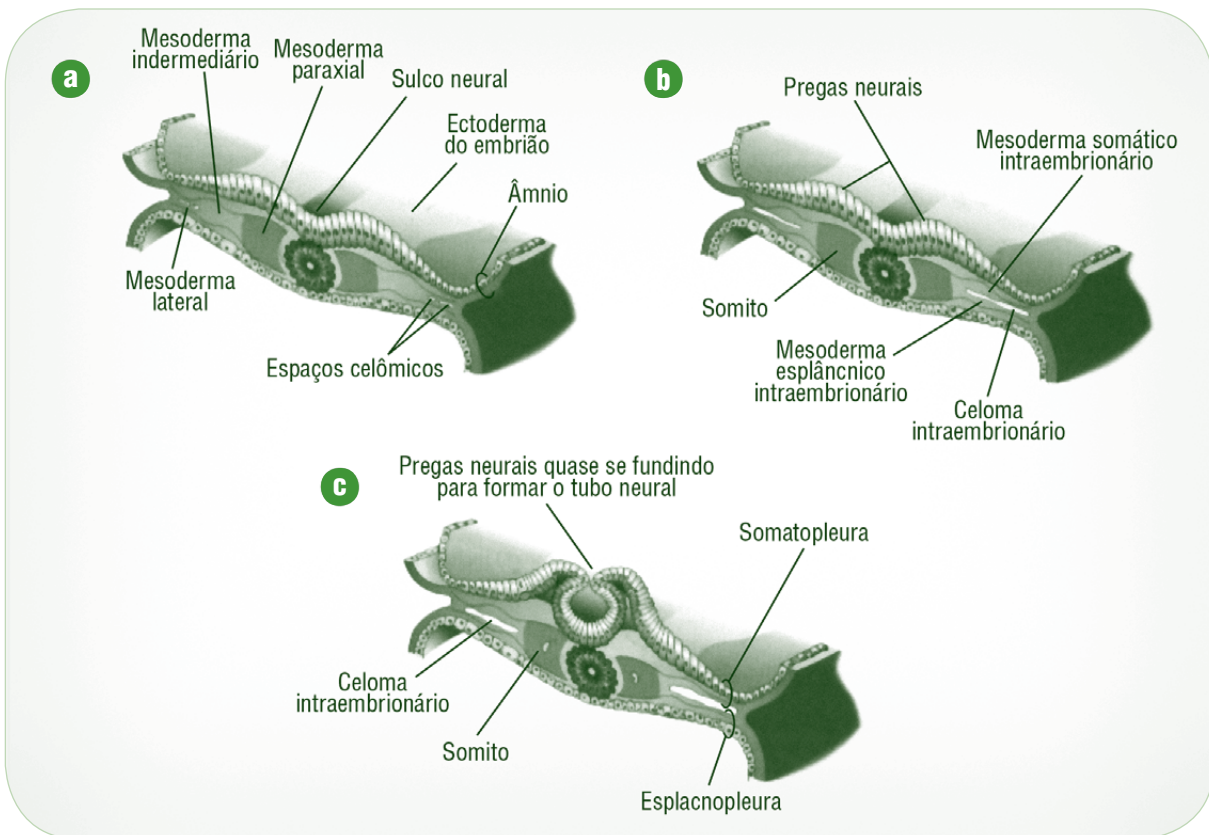
---

---

---

## Neurulação

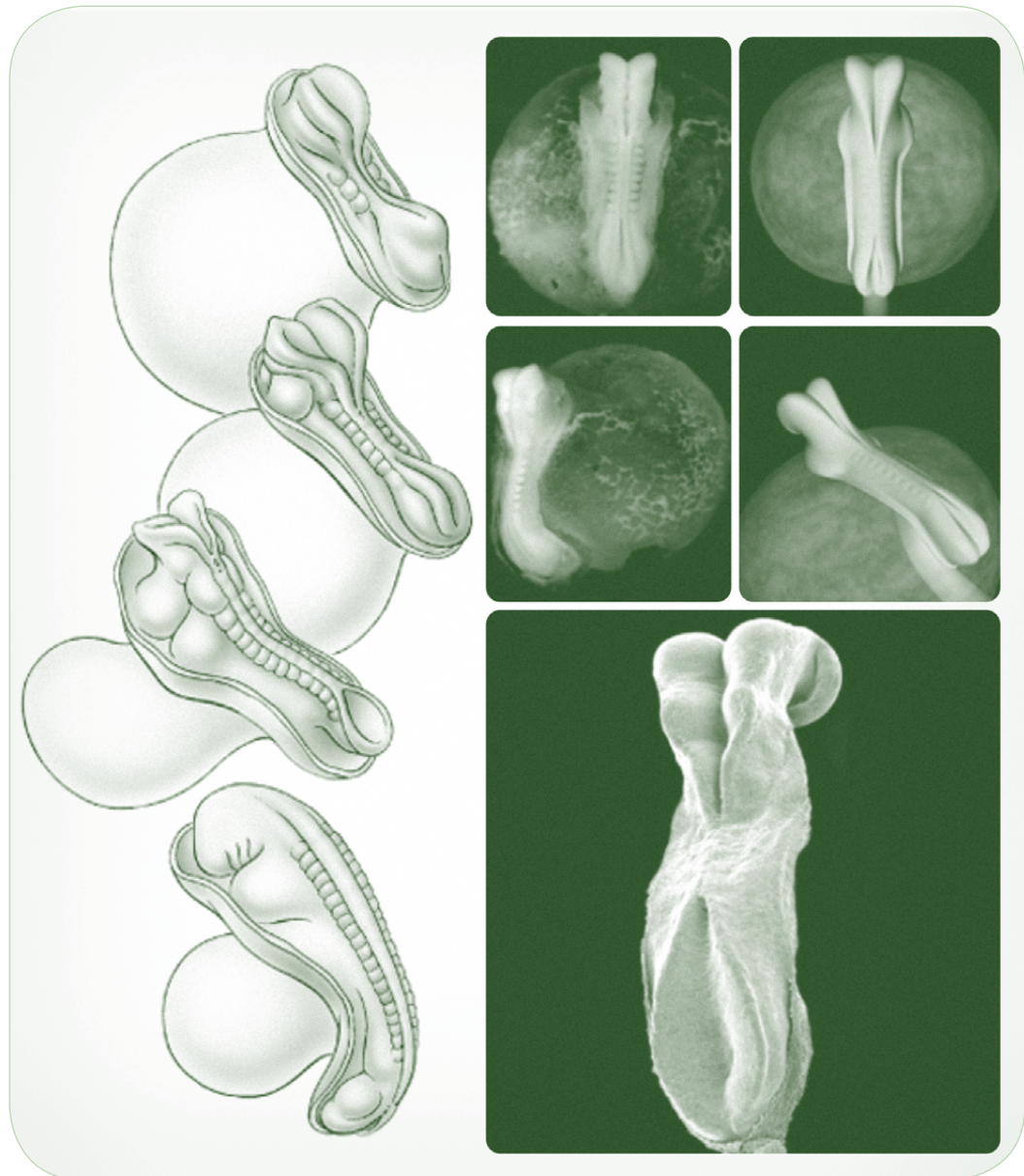
A neurulação tem início no final da terceira semana do desenvolvimento, quando a notocorda induz a diferenciação do ectoderma sobrejacente. As células do ectoderma que sofreram diferenciação se tornam mais alongadas e constituem a placa neural ou neuroectoderma. Dessa forma, se distinguem duas linhagens celulares de ectoderma: o neuroectoderma que origina o sistema nervoso central e o ectoderma de superfície que não sofreu indução da notocorda e origina principalmente a epiderme. A placa neural sofre uma pequena invaginação, formando o sulco neural e duas pregas neurais. As pregas neurais se aproximam gradativamente e se fundem, formando o tubo neural e reconstituindo o ectoderma superficial (Figura 9).



**Figura 9** – Formação da placa neural e sulco neural (a), das pregas neurais (b) e fusão das pregas neurais (c); também é possível visualizar a diferenciação de porções do mesoderma

Fonte: Moore e Persaud (2004, p. 74).

O fechamento do tubo neural ocorre da região mediana em direção às extremidades do disco embrionário. Logo, durante um curto período, a porção cefálica e a porção caudal do tubo neural permanecem abertas. A abertura cefálica é chamada de neuroporo rostral e a caudal de neuroporo caudal. Por volta do vigésimo terceiro dia, o neuroporo rostral se fecha, e o neuroporo caudal, dois dias depois (Figura 10).



**Figura 10** – Fechamento do tubo neural e dos neuroporos rostral e caudal

Fonte: Shoenwolf et al (2008).

Várias anomalias podem estar associadas a erros na embriogênese do tubo neural, dentre elas, destaca-se a anencefalia como o distúrbio mais severo (Figura 11). Esse distúrbio pode ser provocado por deficiências nutricionais, como a deficiência de ácido fólico, e estudos indicam

que a incidência da anencefalia é alta no Brasil: 1:700 nascidos vivos. O termo anencefalia (*an*, falta + *enkephalos*, encéfalo) é empregado de maneira errada, uma vez que uma parte do Sistema Nervoso Central correspondente ao tronco cerebral ainda permanece. Na grande maioria dos casos, o feto não consegue sobreviver e há forte debate nos tribunais sobre a possibilidade de legalização do aborto para esses casos específicos.



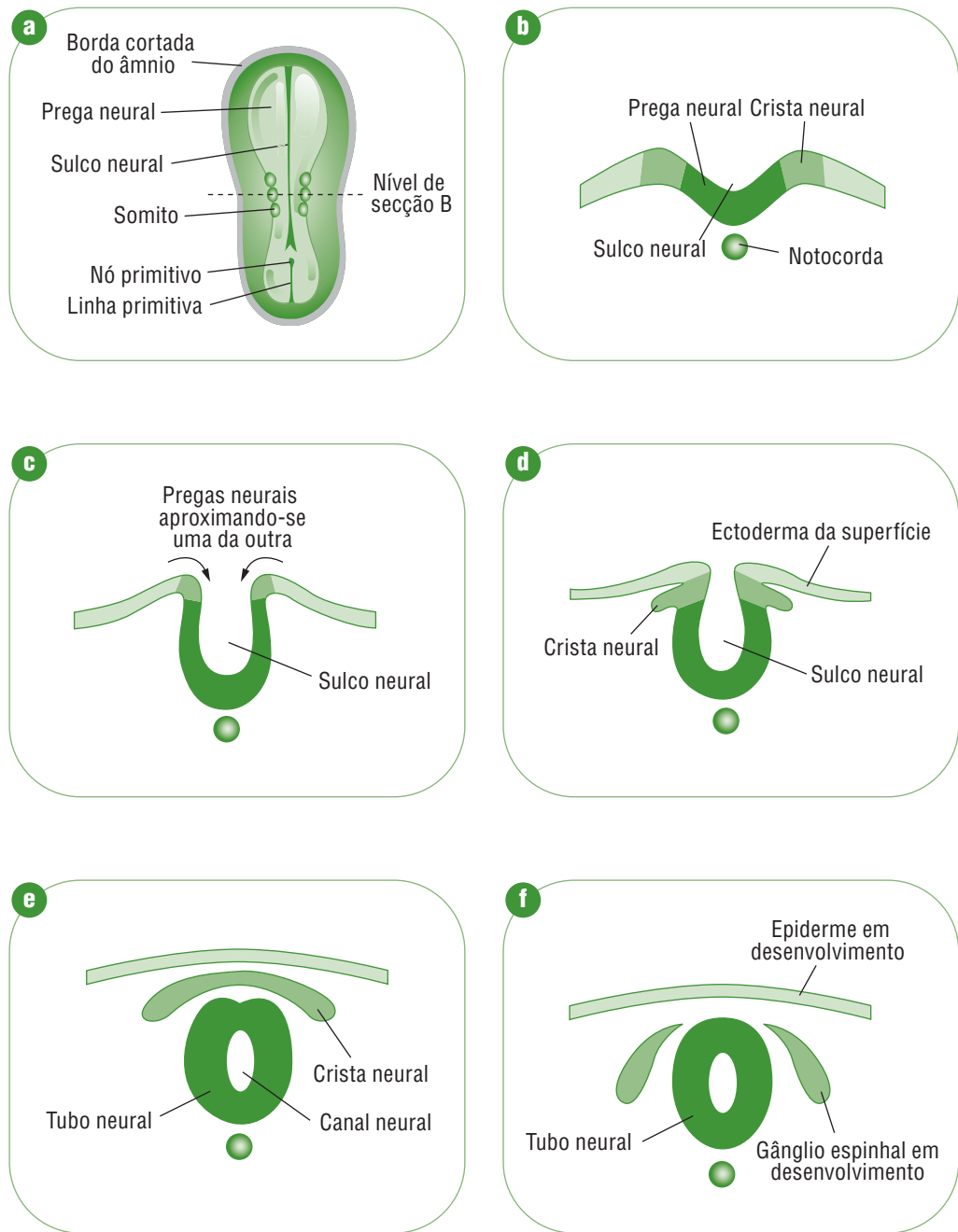
**Figura 11** – Imagem de um feto com anencefalia

Fonte: <<http://www.chw.org/display/displayFile.asp?filename=/Groups/CHHS/anencephalyCR.jpg>>. Acesso em: 11 maio 2010.

## Formação das cristas neurais

Durante o fechamento do tubo neural, algumas células localizadas na região das pregas neurais perdem a aderência do neuroectoderma e do ectoderma de superfície. Essas células são chamadas de **cristas neurais** e ficam situadas próximas ao tubo neural.

A Figura 12 mostra em detalhes o fechamento do tubo neural e a formação das células das cristas neurais. A Figura 12(a) mostra uma visão dorsal de um embrião no início da neurulação e as demais figuras são cortes esquemáticos de embriões progressivamente mais velhos. Na Figura 12(b), podemos ver que a indução da notocorda promove a formação do sulco neural. As Figuras 12(c) e 12(d) mostram a aproximação das pregas neurais na linha média, local de fusão do tubo neural. Na Figura 12(e), o tubo neural já está formado e observa-se que algumas células neuroectodérmicas destacaram-se do tubo neural e do ectoderma superficial, constituindo as cristas neurais. Essas cristas inicialmente permanecem localizadas entre o tubo neural e o ectoderma de superfície, mas posteriormente fragmentam-se e migram para uma posição dorsolateral em relação ao tubo neural, formando gânglios sensitivos, como é mostrado na Figura 12(f).



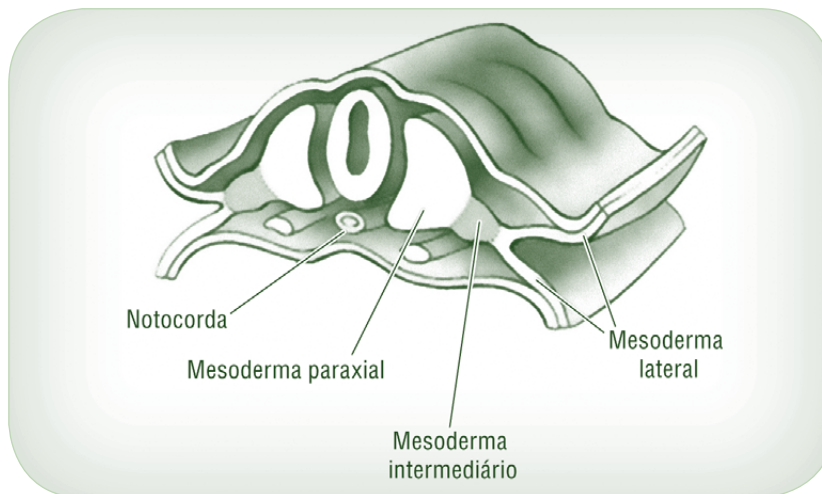
**Figura 12** – Formação do tubo neural e das cristas neurais

Fonte: Moore e Persaud (2004, p. 75).

Quando as cristas neurais permanecem juntas ao tubo neural, formam parte do sistema nervoso periférico, como os gânglios sensitivos espinhais e cranianos, porém algumas células das cristas neurais migram para outras regiões do corpo do embrião, onde estão envolvidas com a formação do mesênquima da face e do pescoço, dos melanócitos e da glândula adrenal, dentre outros tecidos.

# Diferenciação do mesoderma e formação dos somitos

Concomitantemente à formação do tubo neural, o mesoderma intraembrionário começa a sofrer diferenciação (Figura 13). A faixa de mesoderma localizada a cada lado da notocorda e do tubo neural em formação é chamada de **mesoderma paraxial**. Com o desenvolvimento do embrião, o mesoderma paraxial logo sofre uma fragmentação, formando pequenos blocos cuboide chamados **somitos**. Ao lado do mesoderma paraxial encontra-se o **mesoderma intermediário**, envolvido na formação do Sistema Urogenital. Nas margens do disco embrionário, se diferencia o **mesoderma lateral**.

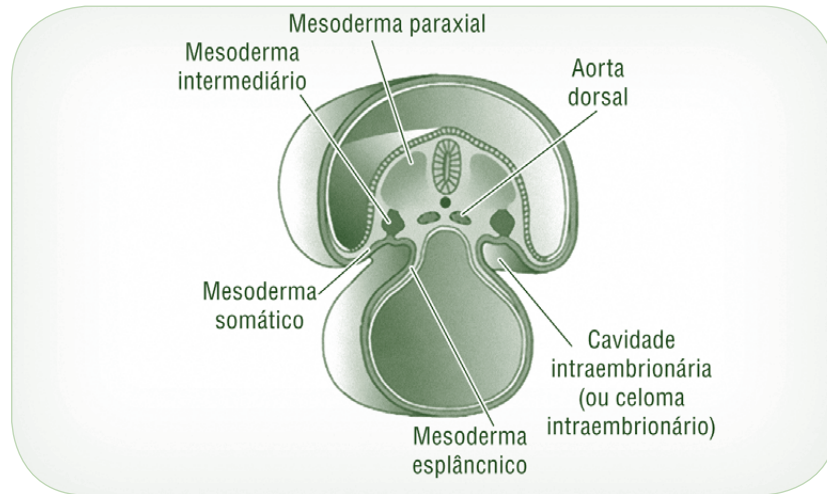


**Figura 13** – Diferenciação do mesoderma intraembrionário

Fonte: Adaptado de Shoenwolf et al (2008).

Posteriormente, os somitos sofrem diferenciação em três estruturas: o dermatomo, miótomo e esclerótomo. O **dermatomo** é responsável pela formação da derme na região dorsal do embrião, o **miótomo**, pela formação dos músculos associados ao esqueleto axial e o **esclerótomo**, pela formação do esqueleto axial.

Simultaneamente, o mesoderma lateral sofre uma delaminação pelo surgimento do **celoma intraembrionário**, originando o **mesoderma lateral somático ou parietal** (associado ao ectoderma) e o **mesoderma lateral esplâncnico ou visceral** (associado ao endoderma), como mostrado na Figura 14. A membrana formada pelo mesoderma lateral somático e o ectoderma é chamada de **somatopleura** e forma a parede lateral e anterior do tórax e abdome do indivíduo. Já a membrana formada pelo mesoderma lateral esplâncnico e o endoderma é chamada **esplancnopleura** e forma a parede do intestino primitivo do embrião, futuramente a parede das vísceras.



**Figura 14** – Delaminação do mesoderma lateral, com a formação do celoma intraembrionário

Fonte: Adaptado de Shoenwolf et al (2008).

Em seres humanos e primatas superiores, durante o período somítico do desenvolvimento, formam-se cerca de 40-44 pares de somitos. Os somitos formam elevações que se destacam na superfície do embrião, e tem a forma triangulada em secções transversais. No período embrionário inicial, a contagem do número de somitos é um dos parâmetros para se estabelecer a idade do embrião.

Os somitos aparecem primeiro na futura região occipital do embrião. Logo avançam cefalocaudalmente e dão origem à maior parte do esqueleto axial (coluna vertebral, costelas e esterno), aos músculos estriados do tronco e dos membros e à derme da pele adjacente.

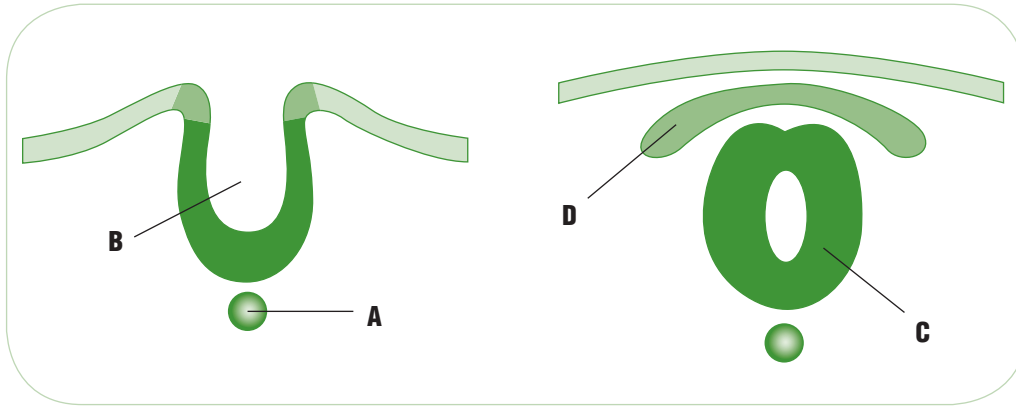


## Atividade 3

**1**

Identifique as estruturas indicadas na figura a seguir:

- a) \_\_\_\_\_
- b) \_\_\_\_\_
- c) \_\_\_\_\_
- d) \_\_\_\_\_



2

Quais as funções da estrutura (A) na embriogênese humana?

---



---



---

3

Que órgãos são formados a partir da estrutura (C) em humanos?

---



---

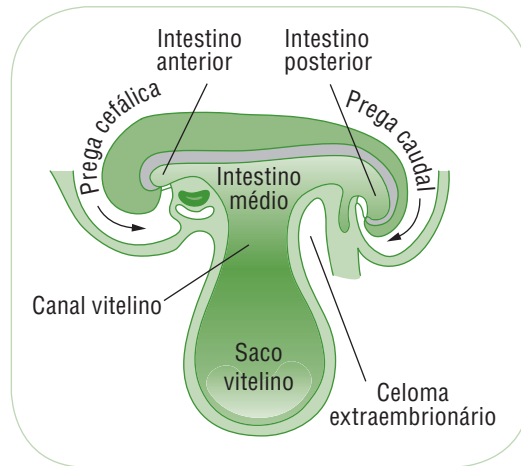


---

## Período embrionário: dobramento do embrião

Até o momento o embrião consiste em um disco com três camadas germinativas. Para adquirir o formato cilíndrico, o embrião passa por um dobramento no plano cefálico-caudal e no plano lateral.

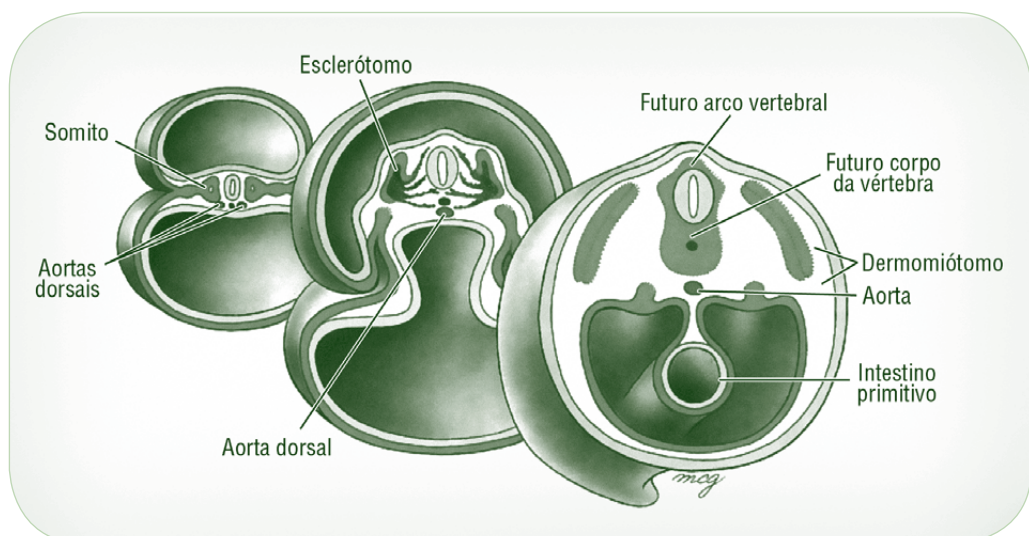
O crescimento do tubo neural nas extremidades, principalmente na extremidade cefálica, é o principal fator no dobramento cefálico-caudal do embrião (Figura 15). A prega cefálica e a prega caudal, formadas pelo crescimento do tubo neural, tendem a se aproximar na região ventral do embrião. Com isso, a membrana orofaríngea e o coração primitivo (área cardiogênica), bem como a membrana cloacal e o pedúnculo do embrião, migram para a região ventral. A membrana orofaríngea (estomodeu) e a membrana cloacal (proctodeu) delimitam as aberturas do intestino primitivo – boca e ânus, respectivamente.



**Figura 15** – O crescimento da placa/tubo neural em um ritmo mais acelerado do que o restante do corpo leva ao surgimento da prega cefálica e da prega caudal, o que promove o dobramento do embrião no sentido céfalo-caudal

Fonte: Moore e Persaud (2004).

O dobramento lateral do embrião é produzido principalmente pelo crescimento do mesoderma paraxial e somito, o que produz o surgimento das pregas laterais. Da mesma forma do dobramento céfálico-caudal, as pregas laterais se aproximam na região ventral (Figura 16). Nesse momento ocorre a união das duas esplanopleuras, formando o intestino primitivo (que representa principalmente o futuro trato digestório do feto) e externamente a união das duas somatopleuras, formando a parede ventral (abdominal/torácica) do corpo do embrião. O celoma intraembrionário permanece como uma cavidade entre o intestino primitivo e a parede ventral e posteriormente dá origem às cavidades pericárdica, pleural e peritoneal do indivíduo. Com o dobramento, parte do saco vitelino é incorporada (intestino primitivo) e a cavidade amniótica agora recobre todo o embrião e forma o revestimento epitelial do cordão umbilical.



**Figura 16** – Dobramento lateral do embrião

Fonte: Shoenwolf et al (2008).

Casos de malformações devido a falhas no dobramento são raras, porém o fechamento defeituoso da parede abdominal pode causar um distúrbio conhecido como onfalocele (Figura 17). Nesse caso, durante o dobramento, a somatopleura não se une completamente, possibilitando a externalização dos intestinos e, em alguns casos mais graves, de porções do fígado ou estômago na região do cordão umbilical. Portanto, esses órgãos ficam cobertos apenas pelo epitélio do cordão umbilical. Essa malformação pode ser corrigida através de intervenção cirúrgica.



**Figura 17** – Recém-nascido apresentando uma onfalocele gigante

Fonte: <<http://nmsutter.homestead.com/zacksomphalocele.html>>.

Acesso em: 12 jul. 2010.



## Atividade 4

1

Quais são os principais fatores responsáveis pelo dobramento do corpo do embrião no sentido cefálico-caudal? E no sentido látero-lateral?

2

Cite um distúrbio de fechamento do tubo neural e um distúrbio de formação da parede anterior do corpo do embrião.

1.

---

---

---

---

2.

---

---

---

---

## Resumo

Na segunda semana do desenvolvimento pré-natal humano acontecem processos morfofuncionais que são fundamentais para o estabelecimento da gravidez, como o término da implantação, a formação de um disco germinativo bilaminar e a organização inicial dos anexos embrionários – especialmente o início da placenta. A terceira semana do desenvolvimento caracteriza-se pelo processo de gastrulação, no qual são estabelecidos os folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma) e ocorre a formação da notocorda. Com a indução da notocorda, acontece a neurulação e esse evento é o principal responsável pelo dobramento do corpo do embrião no sentido céfalo-caudal. Simultaneamente, a diferenciação do mesoderma promove o dobramento no sentido látero-lateral, dando ao embrião uma forma cilíndrica.

## Autoavaliação

- 1 Quando termina o processo de implantação do conceito?
- 2 Como se formam as vilosidades coriônicas e qual a importância dessas estruturas para a gravidez?
- 3 Como se formam a cavidade amniótica e o saco vitelino definitivo? O que acontece com o resquício do saco vitelino primitivo?
- 4 Qual é a primeira modificação observada na gastrulação e em que semana do desenvolvimento pré-natal esse processo acontece?

- 5 Como se forma a notocorda e qual a importância dessa estrutura para a embriogênese humana?
- 6 Como ocorre o processo de neurulação e que estruturas são formadas nesse processo?
- 7 Que modificações ocorrem no mesoderma paraxial ao longo da terceira semana? E no mesoderma lateral?
- 8 Que eventos são responsáveis pelo dobramento do corpo do embrião?

## Referências

CARLSON, B. M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. São Paulo: Guanabara Koogan, 1996.

MOORE, K.L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

SADLER, T. W. **Langman: embriologia médica**. São Paulo: Guanabara Koogan, 2005.

SHOENWOLF et al. **Larsen's Human Embryology**. 4th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

## Anotações

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



# Período embrionário

Aula

7



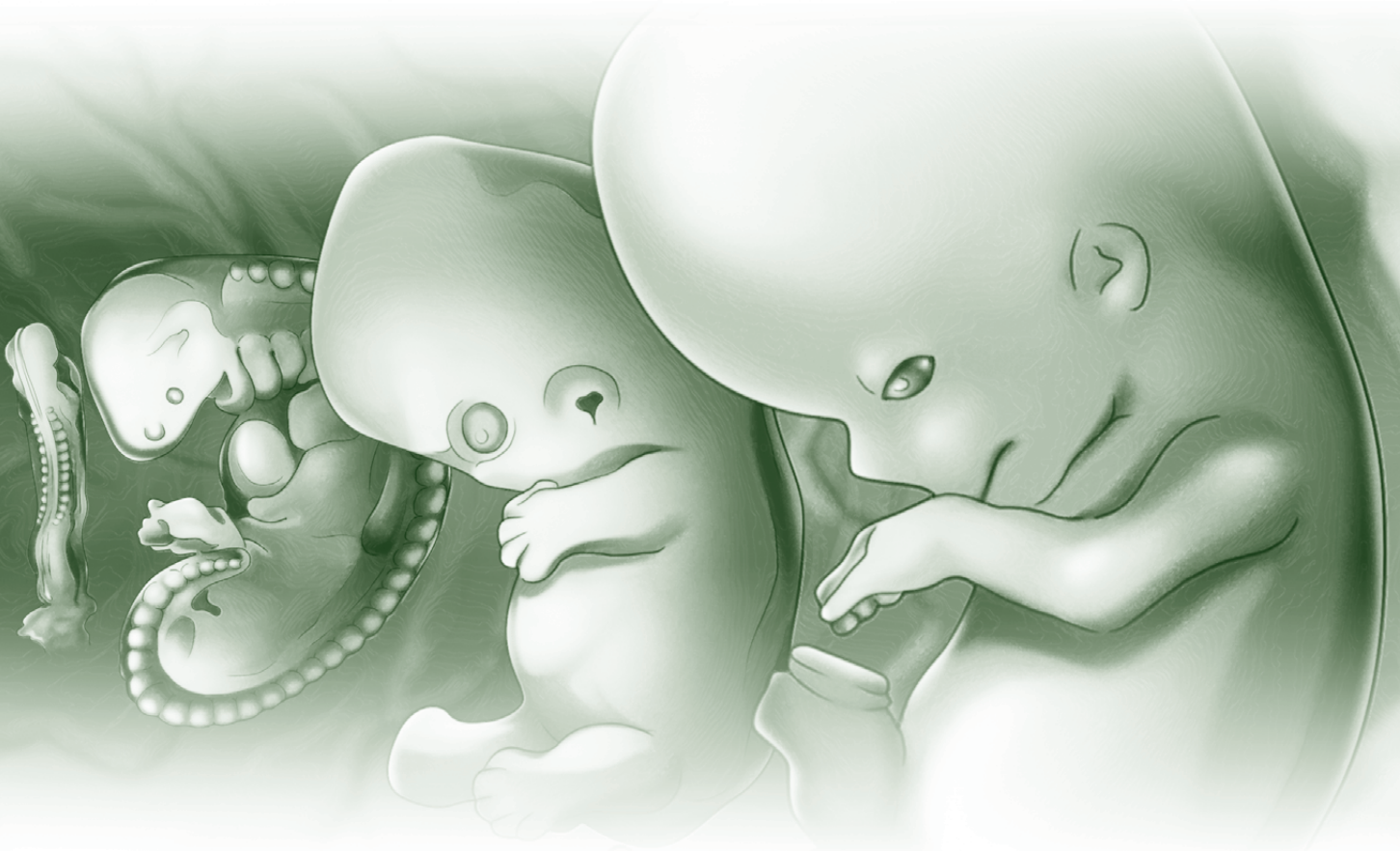


# Apresentação

**N**a aula passada, você estudou os principais eventos e modificações que acontecem no conceito durante a segunda e a terceira semana do desenvolvimento pré-natal. Nesta aula, abordaremos a diferenciação dos folhetos embrionários e sua contribuição para o processo de organogênese (formação dos primórdios dos órgãos e sistemas). Serão discutidos ainda aspectos importantes referentes às células-tronco adultas e sua importância para a manutenção da integridade dos tecidos formados a partir da organogênese.

## Objetivos

- 1** Descrever brevemente como cada camada germinativa irá contribuir na formação dos tecidos e órgãos do embrião.
- 2** Indicar os principais eventos do desenvolvimento em cada semana do período da organogênese (da 4<sup>a</sup> à 8<sup>a</sup> semana pré-natal).



# Diferenciação dos folhetos embrionários

Os três folhetos germinativos (ectoderma, mesoderma e endoderma) irão originar os primórdios de todos os tecidos e órgãos do corpo. Na organogênese, as células de cada folheto passam por diversos processos biológicos (divisão, migração, interação e diferenciação) para formar os vários sistemas e órgãos. Para entendermos a organogênese, é necessário compreender três processos básicos: a formação de padrão, a diferenciação celular e o crescimento.

A **formação de padrão** é um processo pelo qual um padrão espacial e temporal de atividades celulares é organizado no interior do embrião, de modo que uma estrutura bem ordenada se desenvolve. No desenvolvimento do braço, por exemplo, a formação de padrão é o processo que permite que as células “saibam” se devem fazer um braço ou dedos e onde os músculos devem se formar. Não existe uma estratégia ou mecanismo universal único de padronização; ao contrário, isso é conseguido graças a uma gama de mecanismos celulares e moleculares agindo em diferentes estágios de desenvolvimento.

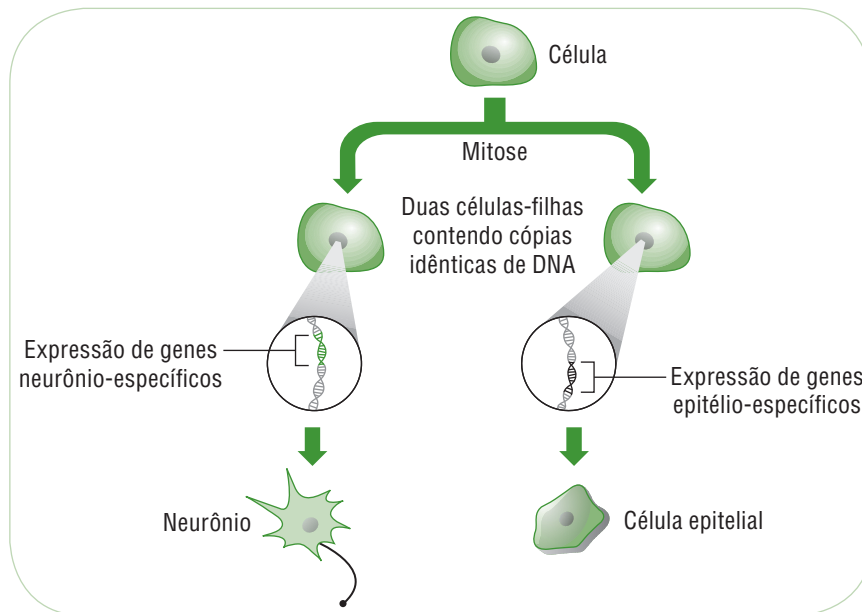
A **diferenciação celular** é o processo no qual as células se tornam estrutural e funcionalmente diferentes umas das outras, terminando por dar origem a tipos celulares tão diferentes como células sanguíneas, musculares ou da pele. A diferenciação é um processo gradual, com as células muitas vezes passando por várias divisões entre o momento que começam a diferenciar-se e o momento em que estão completamente diferenciadas (quando alguns tipos celulares param de dividir-se completamente). Em humanos, o ovo fecundado dá origem a pelo menos 250 tipos celulares distintos.

A formação de padrão e a diferenciação celular estão intimamente relacionadas, como podemos notar ao considerarmos as diferenças entre braços e pernas humanas. Ambos os tipos de membros contêm exatamente os mesmos tipos celulares – formando músculos, cartilagens, ossos, pele, etc. – contudo, os padrões nos quais estão organizados são nitidamente diferentes.

Outro processo importante é o **crescimento** – aumento em tamanho. De modo geral, como você já estudou nas Aulas 5 e 6, ocorre pouco crescimento durante o desenvolvimento embrionário inicial, e o padrão básico e a forma do embrião são estabelecidos em uma pequena escala. O crescimento subsequente pode acontecer de muitos modos: multiplicação celular, aumento no tamanho celular e deposição de material extracelular (como no tecido ósseo e na cartilagem).

Esses três processos são fundamentais para a embriogênese. Todos eles são basicamente regulados por expressão gênica no interior das células, que leva à síntese de proteínas que especificam propriedades celulares e comportamento peculiares, o que, por sua vez, determina o curso do desenvolvimento embrionário (Figura 1). Os genes controlam o comportamento celular especificando quais proteínas serão produzidas – as características celulares são

determinadas em grande parte pelas proteínas nelas presentes. A expressão gênica também regula a comunicação intercelular (sinalização célula-célula), as mudanças na forma da célula, a proliferação celular e a morte celular (apoptose), processos fundamentais para o desenvolvimento humano, tanto no período pré-natal quanto após o nascimento – lembre-se que tais processos só cessam com a morte do indivíduo.



**Figura 1** – Expressão gênica regulando a diferenciação celular

Fonte: <<http://scienceblogs.com/clock/upload/2006/12/a2%20cell%20differentiation.gif>>. Acesso em: 13 jul. 2010.



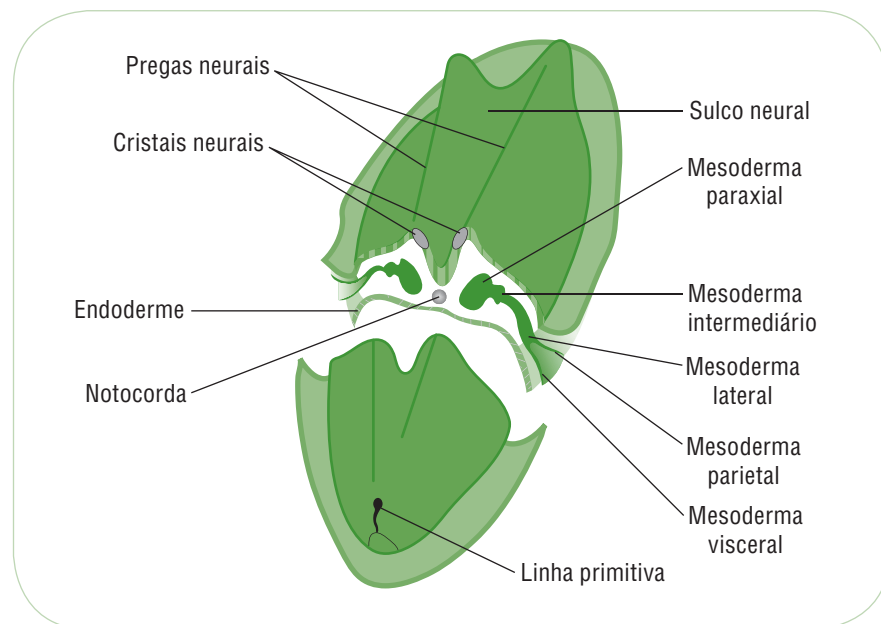
## Atividade 1

Abaixo estão relacionados alguns dos eventos envolvidos na **diferenciação celular**. Liste-os na sequência correta:

- Síntese de proteínas
- Alteração fenotípica
- Expressão gênica



Na Figura 2, observamos um desenho esquemático de um embrião no final da 3ª semana, cortado transversalmente. No desenho, podemos evidenciar a formação do tubo neural e das cristas neurais e a divisão do mesoderma em três camadas: paraxial (que formará os somitos), intermediário e lateral.



**Figura 2** – Desenho de embrião com 21 dias

Fonte: Sadler (2005).

Na lista a seguir, você pode verificar os tecidos e órgãos derivados de cada uma das porções dos folhetos germinativos identificados na Figura 2.

## Ectoderma

**Ectoderma superficial:** epiderme, pelos, unhas, esmalte dos dentes, orelha interna, cristalino.

### Neuroectoderma:

- Tubo neural: SNC, retina, corpo pineal, neuro-hipófise.
- Cristas neurais: gânglios sensitivos espinhais e cranianos, células pigmentares (melanócitos), medula da glândula adrenal e participação no mesênquima da cabeça e pescoço (junto com o mesoderma da região cefálica).

## Mesoderma

### Mesoderma paraxial > somitos

- Esclerótomo: esqueleto axial (exceto crânio).
- Dermátomo: derme da pele.
- Miótomo: músculos estriados esqueléticos do tronco e membros.

**Mesoderma intermediário** > Saliência urogenital: porções dos sistemas urinário e genital.

### Mesoderma lateral

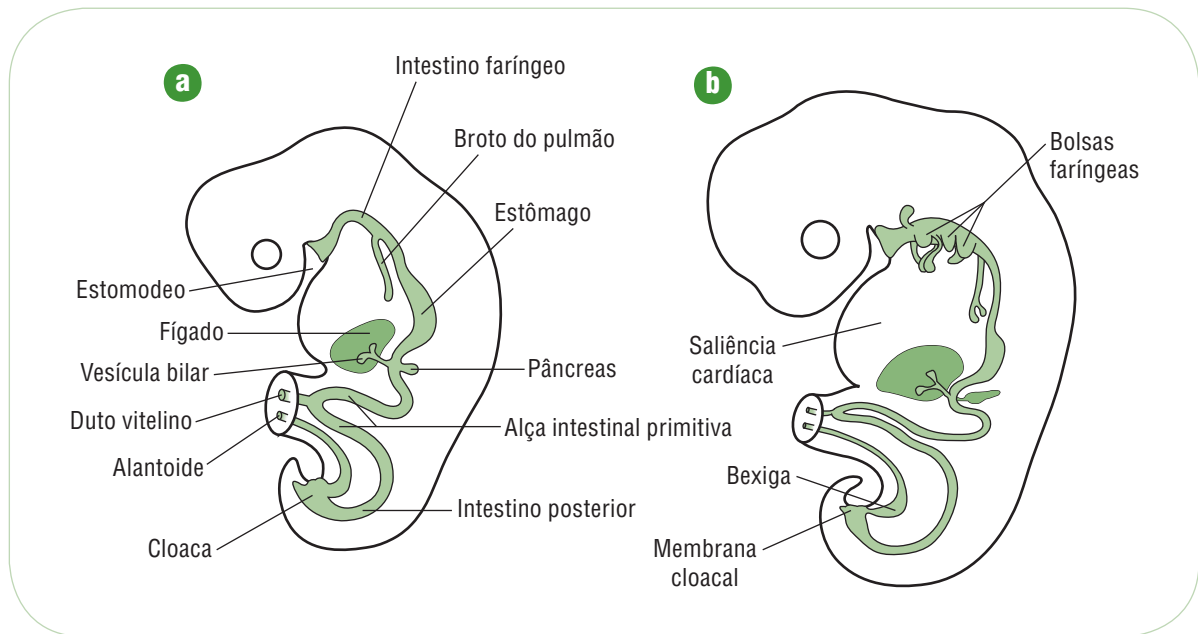
- Mesoderma lateral somático: membranas serosas da pleura, pericárdio e peritônio.
- Mesoderma lateral esplâncnico: tecido conjuntivo e músculo das vísceras.

**Mesênquima da cabeça e pescoço (mesoderma + células das cristas neurais):** tecidos conjuntivos da região da cabeça e pescoço.

## Endoderma

- Epitélio do trato gastrointestinal, fígado, pâncreas e bexiga urinária.
- Partes epiteliais da traqueia, brônquios, pulmões, tonsilas palatinas (amígdalas).

Em resumo, percebe-se que o ectoderma origina, dentre outros, o Sistema Nervoso Central, Sistema Nervoso Periférico, os epitélios sensoriais do olho, orelha e nariz, a epiderme e seus anexos (pelo e unhas). As células da crista neural, derivadas do neuroectoderma, originam as células dos gânglios cranianos e espinhais, as células pigmentares da pele, as células que fornecem a bainha dos nervos do Sistema Nervoso Periférico e outros. Já o mesoderma vai dar origem ao tecido conjuntivo, cartilagem, osso, músculo estriado e liso, as membranas serosas que revestem as cavidades do corpo (pericárdia, pleurais e peritoneal). Por fim, o endoderma dará origem ao revestimento epitelial dos tratos gastrointestinal e respiratório, da bexiga, parênquima das tonsilas, entre outras estruturas (Figura 3).



**Figura 3** – Destaque das estruturas derivadas do endoderma

Fonte: Sadler (2005).



## Atividade 2

Relacione os tecidos e órgãos aos seus folhetos embrionários de origem:

- ( A ) Ectoderma
- ( B ) Mesoderma
- ( C ) Endoderma

- |                          |                                    |
|--------------------------|------------------------------------|
| ( ) Epitélio intestinal  | ( ) Cérebro                        |
| ( ) Costelas e vértebras | ( ) Músculos estriados dos membros |
| ( ) Epiderme             | ( ) Epitélio hepático              |
| ( ) Esmalte dentário     | ( ) Melanócitos                    |
| ( ) Derme                | ( ) Membrana serosa do peritônio   |

# Período embrionário – da 3ª à 8ª semana do desenvolvimento

O período embrionário compreende da terceira à oitava semana do desenvolvimento do conceito. É nesse período, especialmente da 4ª à 8ª semana, que os primórdios das estruturas externas e internas mais essenciais estão se formando, em um processo chamado **organogênese**. Por essa razão, o período embrionário representa o período mais crítico do desenvolvimento, uma vez que perturbações durante esse período (por exemplo, por drogas ou vírus) podem originar grandes anomalias congênitas no embrião.

No final do período embrionário, a forma humana está claramente definida. A maioria dos órgãos formados tem função mínima – essa atividade funcional só será adquirida ao longo do período fetal e alguns continuam amadurecendo após o nascimento. Exemplos claros são o Sistema Respiratório e o Sistema Nervoso Central. O Sistema Cardiovascular, por outro lado, apresenta função ativa desde o período embrionário – o coração primitivo inicia seus batimentos cardíacos já no início da 4ª semana, mantendo a circulação no corpo do embrião.

A Figura 4 mostra o Sistema Carnegie de Estagiamento de Embriões, que é usado internacionalmente e permite fazer comparações entre os achados de vários indivíduos – os números abaixo de cada embrião representam as fases sucessivas do desenvolvimento humano. Observe que em cada período o embrião adquire uma aparência humana e há crescimento no comprimento do corpo, especialmente da cabeça.

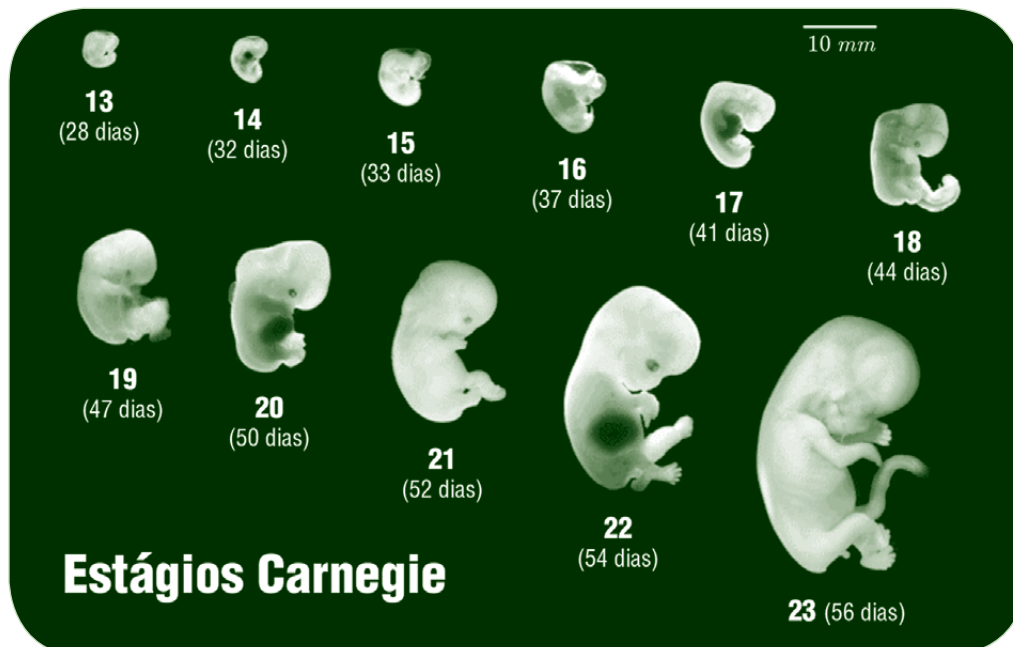


Figura 4 – Desenvolvimento de embrião nos diferentes estágios (da 4ª à 8ª semana)

Fonte: <<http://umaespeciedeblog.wordpress.com/2007/12/16/determinacao-e-diferenciacao-sexual/>>. Acesso em: 13 jul. 2010.



## Atividade 3

1

O que é organogênese e quando esse processo ocorre mais intensamente durante a gravidez?

---

---

---

---

---

2

Qual o primeiro sistema a adquirir funcionalidade, já nas primeiras semanas do período embrionário?

---

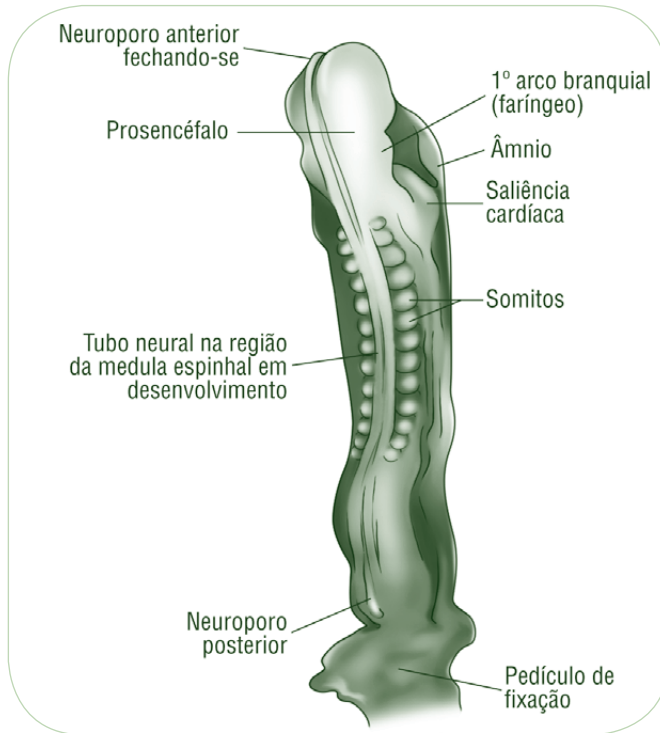
---

A seguir, estudaremos as principais modificações morfológicas e funcionais que acontecem em cada semana do período embrionário. As descrições apresentadas resumem os principais eventos do desenvolvimento e as mudanças da forma externa do embrião.

### 4ª semana

Durante a 4ª semana, podem-se observar grandes mudanças na forma do corpo do embrião: ele mede cerca de 5 mm de comprimento. O tubo neural está aberto nos neuroporos anterior (rostral) e posterior (caudal), como demonstrado na Figura 5 a seguir.

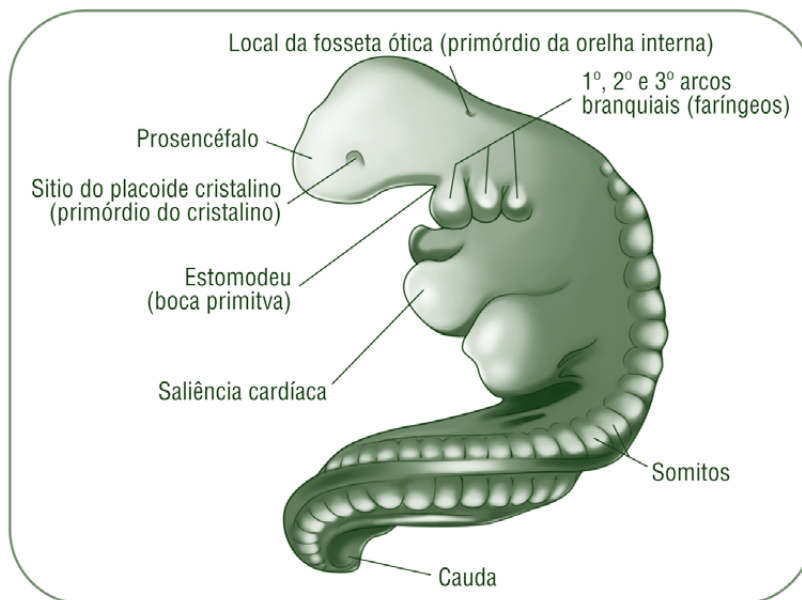
O embrião apresenta-se levemente curvado devido às pregas cefálica e caudal. Uma grande saliência ventral é formada pelo coração, que já bombeia sangue (Figura 5).



**Figura 5** – Embrião com cerca de 24 dias. Note que o neuroporo anterior está se fechando, mas o posterior está aberto

Fonte: Moore e Persaud (2008).

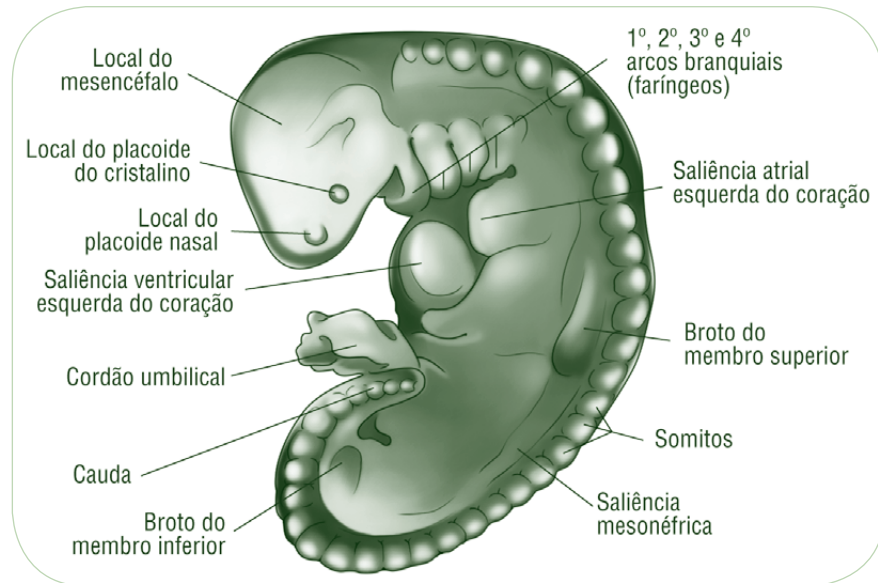
No 26º dia, o neuroporo rostral já está fechado e começam a surgir os brotos dos membros superiores. Os arcos faríngeos (responsáveis pela formação da maior parte da face e pescoço) e as fossetas óticas já são visíveis, como também os placoides cristalinos, indicando os futuros cristalinos dos olhos. Todas essas estruturas podem ser visualizadas na Figura 6.



**Figura 6** – Embrião com 26 dias. Observe a grande saliência cardíaca, a eminência caudal, o placoide cristalino, a fosseta ótica e os arcos faríngeos

Fonte: Moore e Persaud (2008).

Ao final da 4ª semana, os brotos dos membros inferiores já são visíveis e, geralmente, o neuroporo caudal está fechado. Falhas no fechamento dos neuroporos causam distúrbios no Sistema Nervoso Central. Uma característica típica, encontrada próximo ao fim da 4ª semana, é uma longa eminência caudal (Figuras 7 e 8).



**Figura 7** – Embrião de 28 dias. Os neuroporos rostral e caudal estão fechados. Note a presença do broto do membro superior

Fonte: Moore e Persaud (2008).



**Figura 8** – Microscopia eletrônica de varredura de um embrião no final da 4ª semana

Fonte: Schoenwolf et al (2009).

É importante ressaltar que rudimentos de muitos sistemas, especialmente o cardiovascular, já se estabeleceram nessa fase.



## Atividade 4

O que são os neuroporos? Em qual deles o processo de fechamento acontece mais precocemente?

---

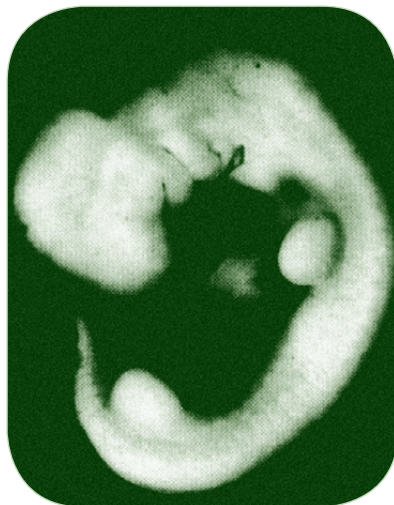
---

---

---

### 5ª semana

Fazendo uma comparação com a 4ª semana, na 5ª semana não há grandes mudanças na forma do corpo; o embrião agora mede 10 mm de comprimento. Essa semana é caracterizada pelo crescimento da cabeça, que excede o crescimento de outras regiões (Figura 9). Esse rápido crescimento se dá pelo rápido desenvolvimento do encéfalo e das proeminências faciais.



**Figura 9** – Embrião com 32 dias

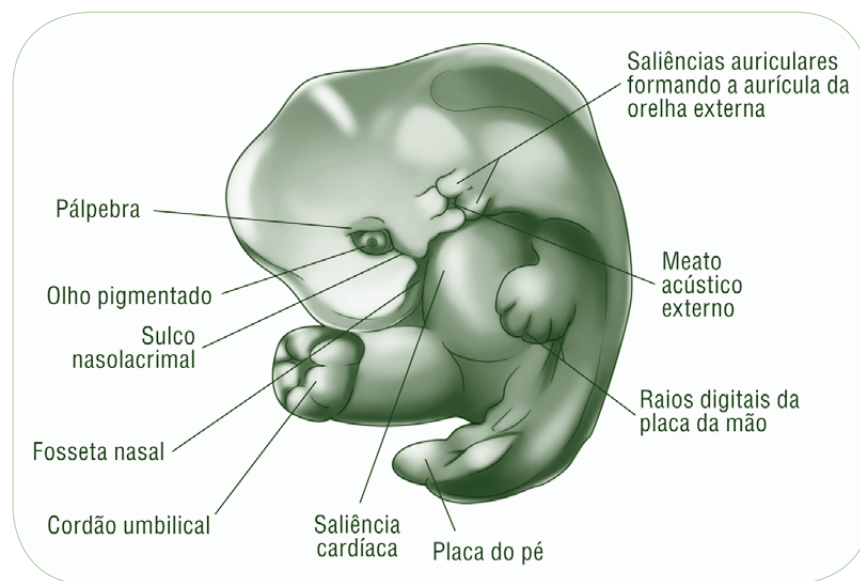
Fonte: Moore e Persaud (2008).

## 6ª semana

Com 6 semanas, o embrião mede 12 mm de comprimento e os membros superiores ficam mais complexos com o desenvolvimento das grandes placas das mãos. Primórdios dos dedos, denominados de raios digitais, começam a se desenvolver, iniciando a formação dos dedos, como mostra a Figura 10.

O fígado é o principal órgão produtor de células sanguíneas (hematopoiese). Os primórdios dos dentes decíduos (de leite) aparecem nesse período.

As saliências auriculares desenvolvem-se e darão origem ao pavilhão auricular, parte da orelha externa. A formação do pigmento retiniano evidencia a presença do olho. A cabeça ainda é desproporcional ao resto do corpo e está encurvada sobre a proeminência cardíaca (Figura 10).

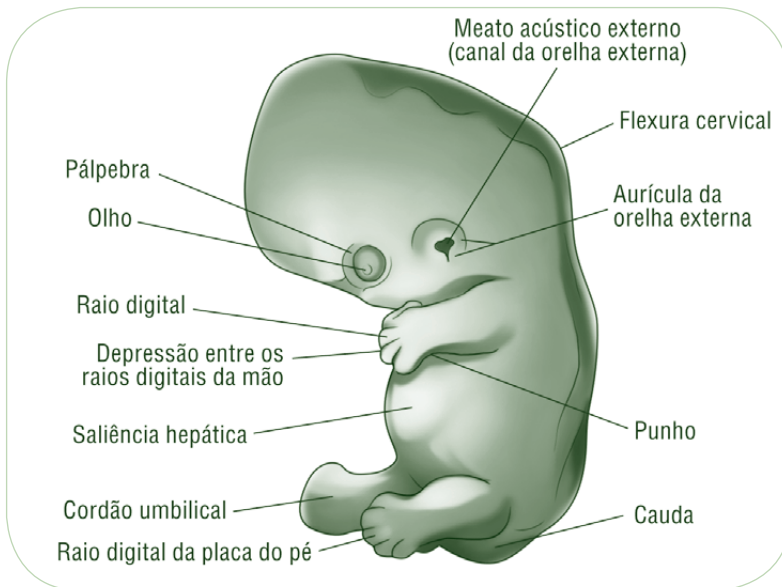


**Figura 10** – Embrião com 42 dias. A presença dos raios digitais indica o futuro local dos dedos. O olho e as saliências auriculares já são bem visíveis nessa fase

Fonte: Moore e Persaud (2008).

## 7ª semana

Durante a 7ª semana, o embrião tem cerca de 20 mm de comprimento e modificações consideráveis nos membros são identificadas; depressões entre os raios digitais indicam claramente os futuros dedos (Figura 11).



**Figura 11** – Embrião com 48 dias. Observe a depressão entre os raios digitais, indicando o desenvolvimento dos dedos

Fonte: Moore e Persaud (2008).

Um evento característico dessa semana e normal do embrião é a herniação umbilical, visualizada na Figura 12. Ela ocorre em virtude da cavidade abdominal, nessa idade, ser muito pequena para acomodar o intestino, que cresce rapidamente.



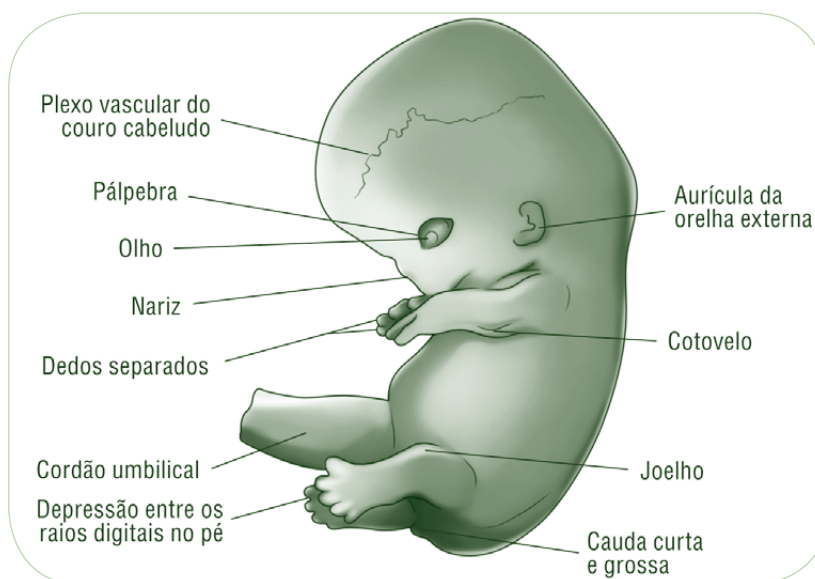
**Figura 12** – Detalhe para a presença da herniação umbilical

Fonte: Adaptado de Moore e Persaud (2008).

O processo de ossificação nos membros superiores inicia-se no fim da sétima semana.

## 8ª semana

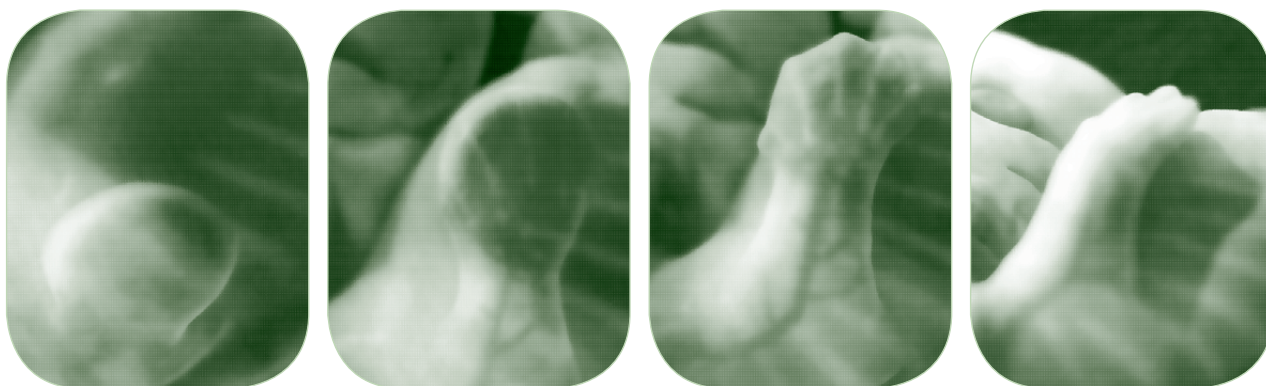
Um embrião no fim do período embrionário – 8ª semana – mede cerca de 30 mm de comprimento. Nessa fase, os dedos das mãos já estão separados, mas ainda estão unidos por membranas interdigitais. Nos raios digitais inferiores, depressões são visíveis. A eminência em forma de cauda ainda está presente, porém começa a involuir. Além disso, o plexo vascular do couro cabeludo aparece nessa fase e forma uma faixa característica que envolve a cabeça (Figura 13).



**Figura 13** – Embrião com 52 dias. Os dedos das mãos já estão separados e os dos pés começam a se separar. Presença da eminência caudal curta

Fonte: Moore e Persaud (2008).

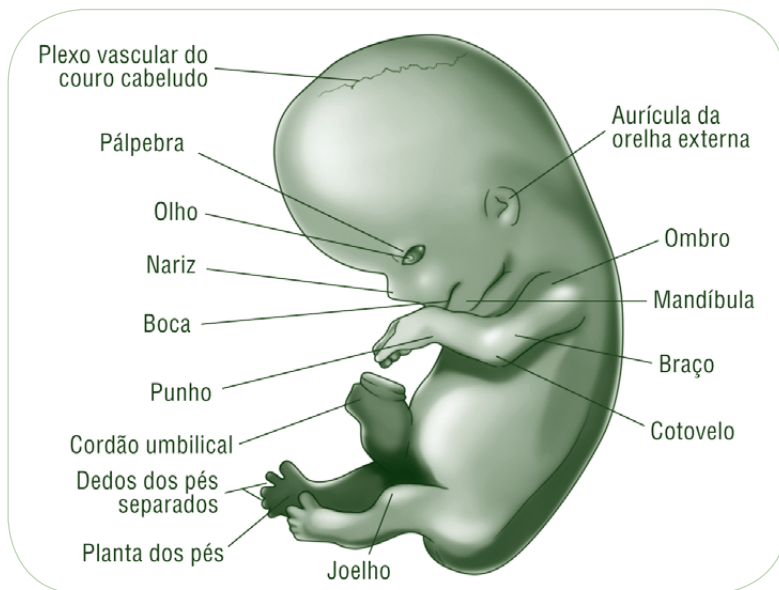
No fim da 8ª semana, os dedos estão mais compridos e totalmente separados – Figura 14(d). Os primeiros movimentos voluntários dos membros ocorrem durante essa semana. A ossificação nos membros inferiores começa e é identificável primeiro no fêmur.



**Figura 14** – Fases do desenvolvimento dos membros superiores: (a) broto – 32 dias; (b) placa – 35 dias; (c) raios digitais – 44 dias; (d) dedos separados – 56 dias

Fonte: Frydman (2006).

A eminência caudal, que existia no começo da semana, desaparece totalmente no final da oitava semana e o embrião apresenta características nitidamente humanas, como você pode observar na Figura 15.



**Figura 15** – Embrião de 56 dias com aspectos nitidamente humanos

Fonte: Moore e Persaud (2008).

Nesse período, a cabeça ainda é desproporcionalmente grande, representando quase metade do embrião. Já existem diferenças na aparência da genitália externa, porém não são suficientes para possibilitar a identificação precisa do sexo do embrião – o que só acontecerá no período fetal.



## Atividade 5

1

Cite 5 características importantes do embrião no final da 8ª semana.

---

---

---

---

**2** Os membros inferiores e superiores, apesar de apresentarem um desenvolvimento semelhante, iniciam sua formação em dias diferentes. Quais membros se desenvolvem mais rapidamente?

---

---

**3** A seguir estão listadas as fases do desenvolvimento dos membros. Ordene-as na sequência correta:

– Raios digitais

– Dedos separados

– Placa

– Broto



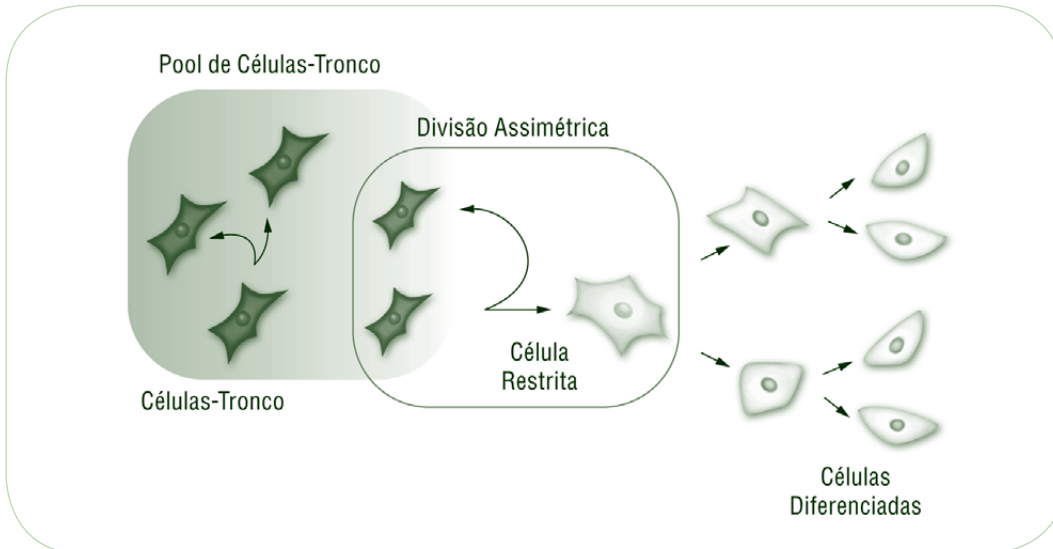
### Células-tronco adultas

O termo células-tronco “adultas” é rotineiramente utilizado, mas é importante lembrar que estas células são encontradas desde o recém-nascido até o indivíduo idoso.

### Células-tronco adultas

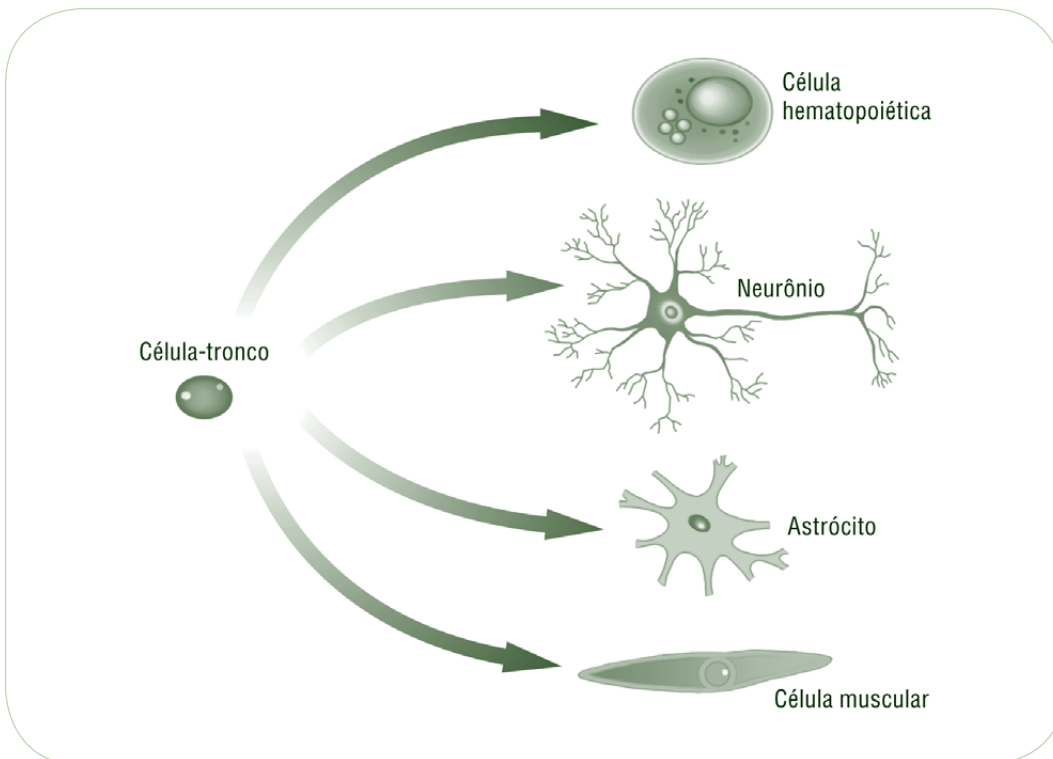
A partir da organogênese, os diferentes grupos de células vão adquirindo características distintas (especializadas), ao mesmo tempo em que vão restringindo sua capacidade de diferenciação. Todavia, em vários tecidos já diferenciados algumas células permanecem com a capacidade de se multiplicar, diferenciando-se no tecido ao qual pertencem e mantendo assim uma reserva de células indiferenciadas ao longo da vida. Essas células são denominadas de **células-tronco adultas**, obtidas de tecidos após a fase embrionária (já diferenciados), e são responsáveis pela manutenção da integridade, reparo e remodelação tecidual no período fetal e após o nascimento.

As células-tronco diferem das outras células do organismo por serem indiferenciadas e não especializadas, com a capacidade de se multiplicarem por longos períodos; também são capazes de se diferenciar em células especializadas de um tecido particular. As células-tronco são capazes de fazer divisões assimétricas, ou seja, elas são capazes de se dividir dando origem a células que continuarão indiferenciadas (Figura 16) ou a células que se diferenciam, como é demonstrado nas Figuras 16 e 17.



**Figura 16** – Divisão assimétrica das células-tronco

Fonte: Zago e Covas (2006).

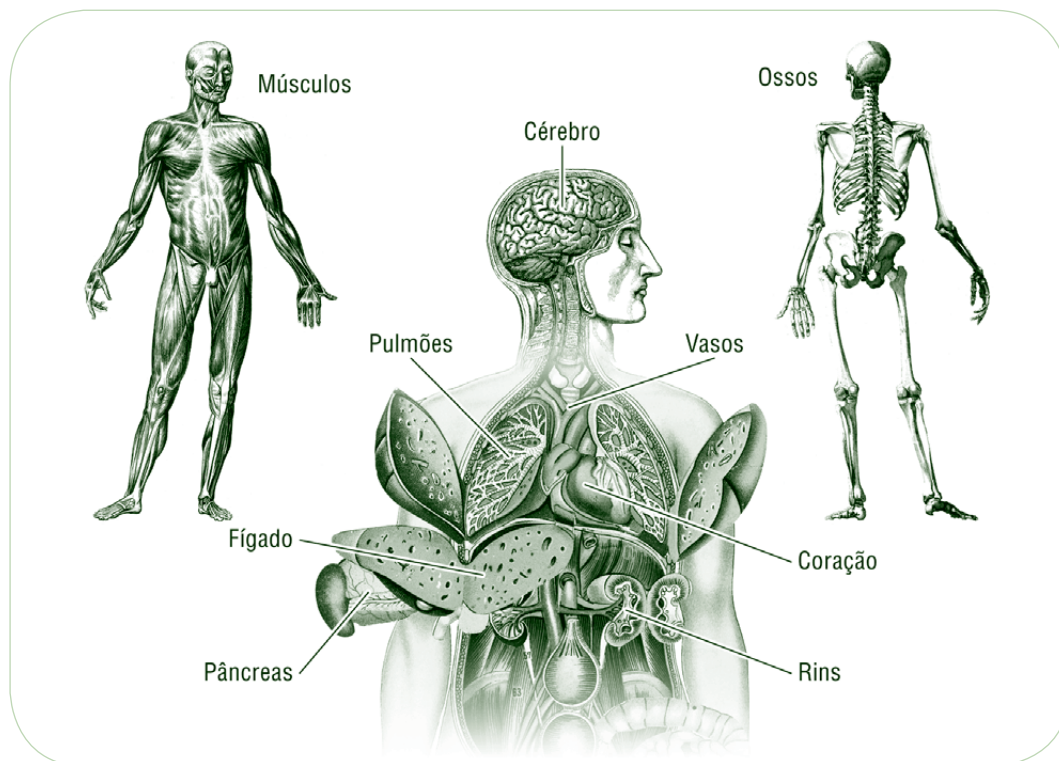


**Figura 17** – Potencial de diferenciação da célula-tronco adulta em várias linhagens celulares

Fonte: <<http://www.educacaopublica.rj.gov.br/biblioteca/biologia/0010.html>>. Acesso em: 13 jul. 2010.

Em condições de cultura definidas, as células-tronco adultas podem ser expandidas com alta eficiência e induzidas a se diferenciarem em múltiplas linhagens, o que tem aumentado ultimamente o interesse nesse tipo celular devido ao seu grande potencial de uso na regeneração de tecidos e órgãos lesados.

Várias fontes de células-tronco adultas já foram identificadas, tais como medula óssea, sangue, cordão umbilical, fígado, pele, trato gastrointestinal e pâncreas. Recentemente, tem-se isolado células-tronco indiferenciadas de tecidos orais, como ligamento periodontal e polpa dentária (Figura 18).

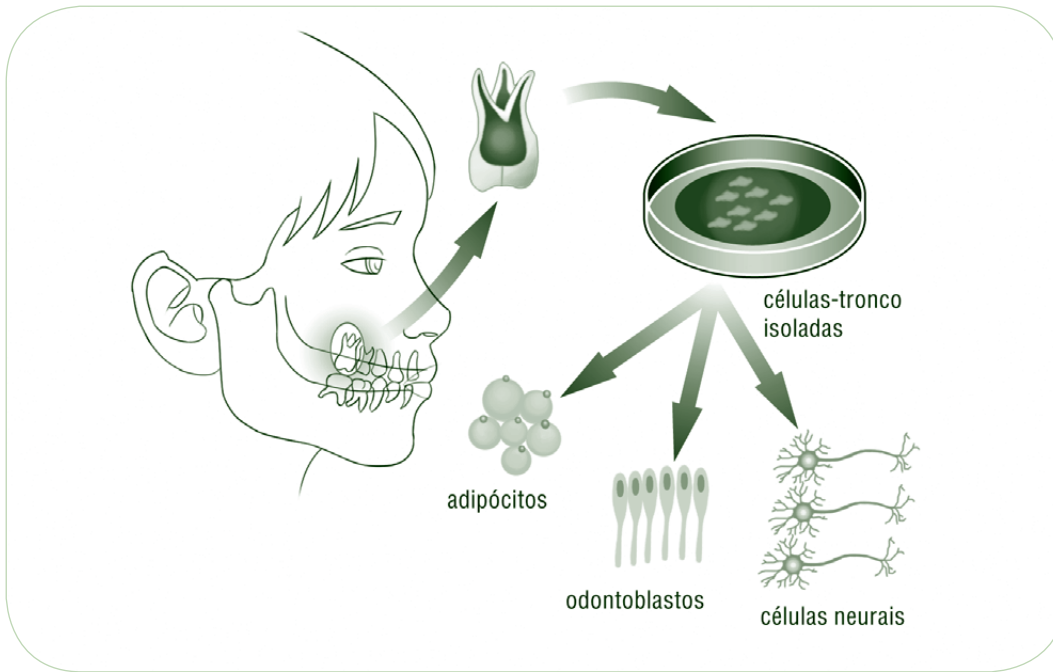


**Figura 18** – Órgãos fontes de células-tronco adultas. Lembrando que também podemos encontrar essas células em tecidos orais

Fonte: <[http://sbpcpe.sites.uol.com.br/noticias/edicoes/07\\_04\\_05.htm](http://sbpcpe.sites.uol.com.br/noticias/edicoes/07_04_05.htm)>. Acesso em: 13 jul. 2010.

Enquanto o potencial com células-tronco embrionárias permanece teórico, os tratamentos com células-tronco adultas já são usadas com sucesso em várias doenças. Além disso, as células-tronco adultas não apresentam riscos de formação de tumores (teratomas), como acontece com as células-tronco embrionárias. O uso de células-tronco adultas em pesquisas e terapia não é controverso como o das células-tronco embrionárias, pois a produção dessas estruturas adultas não demanda a destruição de embriões, e elas estão clinicamente acessíveis. Depois da medula óssea, uma das mais importantes fontes de células-tronco adultas e que tem sido bastante estudada nos últimos anos é a polpa dos dentes decíduos (de leite), que apresenta potencial para diferenciação em diversos tecidos (Figura 19).

Importantes avanços ocorreram com a terapia celular utilizando células-tronco adultas para os tratamentos de doenças cardíacas, Mal de Parkinson, diabetes e lesões na medula espinhal.



**Figura 19** – Possíveis tipos celulares obtidos a partir da polpa dos dentes decíduos (de leite)

Fonte: <<http://www.institutosmile.com.br/index.php/entenda-melhor-a-utilizacao-das-celulas-tronco-em-odontologia/>>. Acesso em: 13 jul. 2010.

Atualmente, as células-tronco adultas também representam uma ferramenta importante no campo da engenharia tecidual, tendo em vista seu potencial de diferenciação em diversas linhagens celulares, como tecido ósseo, cartilagem e tecido adiposo.



## Atividade 6

Tanto na Terapia Celular quanto na Bioengenharia, a maioria dos eventos celulares e moleculares é similar àqueles que acontecem durante a formação dos órgãos e que foram estudados na diferenciação celular.

**1**

Cite 5 tecidos de onde podem ser obtidas células-tronco adultas.

---



---



---

2

Quais as vantagens do uso das células-tronco adultas em pesquisa e terapêutica, em relação às células-tronco embrionárias?

---

---

---

---

---

---

---

---

## Resumo

Nesta aula, você viu que no período que vai da 3<sup>a</sup> à 8<sup>a</sup> semana do desenvolvimento pré-natal, conhecido como período embrionário, cada uma das três camadas germinativas dá origem a vários tecidos e órgãos específicos. Todas as estruturas internas e externas do corpo do embrião se estabelecem entre a 4<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semana, através do processo denominado organogênese. No final desse período, os principais sistemas de órgãos já começaram a se desenvolver; entretanto, a maioria deles ainda apresenta funcionamento mínimo, com exceção do Sistema Cardiovascular. Em consequência da formação dos órgãos, a forma do embrião passa por grandes mudanças e, no final da 8<sup>a</sup> semana, o embrião apresenta um aspecto nitidamente humano. Como os tecidos e órgãos estão diferenciando-se rapidamente durante a organogênese, a exposição do embrião a agentes nocivos pode causar grandes anomalias congênitas. Você viu também que mesmo após a organogênese e a diferenciação final dos órgãos (que na maioria dos órgãos acontece no período fetal e em alguns somente após o nascimento), algumas células permanecem no estágio indiferenciado em determinados órgãos, funcionando como células de reserva para a reparação tecidual. Essas células são denominadas “células-tronco adultas” e seu estudo tem fornecido perspectivas importantes para o tratamento de várias doenças humanas.

# Autoavaliação

- 1** Quando começa e termina o período embrionário e quais as suas características gerais? Como se apresenta o embrião no final deste período?
- 2** Explique por que o período entre a 4ª e a 8ª semana de gravidez constitui uma etapa crítica do desenvolvimento pré-natal humano.
- 3** Defina brevemente a contribuição das camadas germinativas para a formação dos tecidos e órgãos do embrião.
- 4** Cite os tecidos onde podem ser encontradas as células-tronco adultas e comente brevemente sobre a importância dessas células na área médica.

## Referências

- CARLSON, B. M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. São Paulo: Guanabara Koogan, 1996.
- FRYDMAN, René. **A odisséia da vida**. Barueri, SP: Ed. Manole, 2006.
- MOORE, K.L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- SADLER, T. W. **Langman: embriologia médica**. São Paulo: Guanabara Koogan, 2005.
- ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. **Células-Tronco: a nova fronteira da medicina**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2006.



# Período fetal e anexos embrionários

Aula

8





# Apresentação

**V**ocê aprendeu nas Aulas 6 (**Disco germinativo bilaminar, gastrulação, neurulação e dobramento do corpo do embrião**) e 7 (**Período embrionário**) que o período embrionário caracteriza-se pelo início das relações materno-fetais, a implantação completa do conceito no útero e pelo processo de organogênese, onde todos os primórdios dos órgãos e sistemas são formados. Nesta aula, você estudará os principais eventos do período fetal e o funcionamento dos anexos embrionários.

## Objetivos

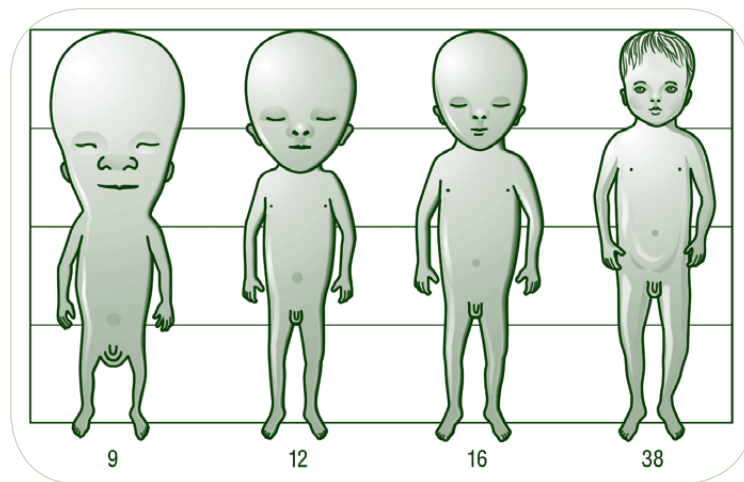
- 1 Reconhecer os principais eventos morfofuncionais do período fetal.
- 2 Relacionar os fatores que promovem a viabilidade fetal.
- 3 Identificar os anexos embrionários e suas funções.
- 4 Descrever a circulação placentária.
- 5 Reconhecer a membrana placentária como uma estrutura seletiva.



# Período fetal

O período fetal tem início na 9ª semana e se estende até o final da gravidez, quando o feto chega a termo. Diferentemente do período embrionário (da terceira à oitava semana), que é caracterizado pela formação dos principais órgãos e sistemas do indivíduo, no período fetal ocorre, basicamente, o amadurecimento, diferenciação e crescimento dessas estruturas formadas durante a organogênese. Tais processos são importantes para que o organismo do feto esteja adaptado à vida fora da cavidade uterina. Também nesta fase o feto apresenta um rápido ganho de peso, principalmente nas últimas semanas de gestação, devido ao acúmulo de gordura subcutânea.

É durante esse período que o corpo do feto começa a apresentar, de fato, um aspecto mais humano, embora a cabeça tenha inicialmente um tamanho proporcionalmente maior em relação ao restante do corpo (Figura 1). Esse evento é decorrente do maior desenvolvimento da região cefálica nos primeiros meses de vida, condição que será modificada no período fetal, quando o corpo passa a se desenvolver mais rapidamente em relação à cabeça.



**Figura 1** – Esquema ilustrando as mudanças nas proporções do corpo durante o período fetal

Adaptado de: Moore e Persaud (2008).



## Atividade 1

1

A partir de que momento da gravidez o conceito deixa de ser chamado de EMBRIÃO e passa a ser denominado FETO?

2

Quais as modificações gerais que acontecem no período fetal?

1. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

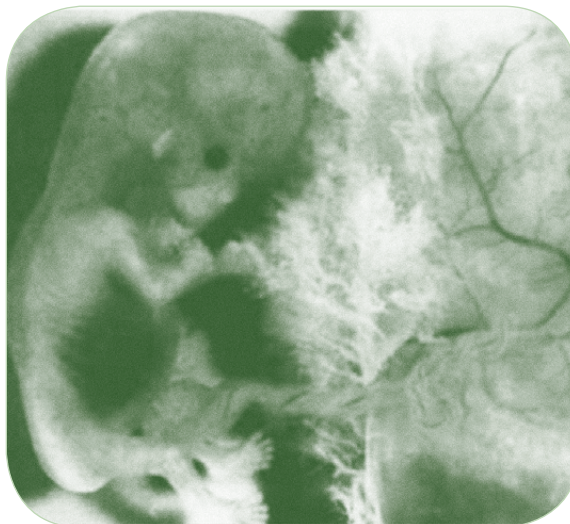
## Pontos importantes do período fetal humano

A seguir, estudaremos os principais eventos morfofuncionais do período fetal. Não há um sistema de estadiamento formal para o período fetal, então, inicialmente estudaremos as mudanças por semana e a partir da 12ª semana, em períodos de meses (4º mês, 5º mês e assim por diante).

### 9ª Semana

No início da nona semana, a cabeça é muito grande em relação ao tronco, atingindo cerca de metade do comprimento corporal. Os membros superiores também são proporcionalmente maiores que os membros inferiores, ainda que ambos não tenham alcançado o tamanho correto em relação ao tamanho corporal. Como a cavidade abdominal é relativamente pequena, o intestino em desenvolvimento não encontra espaço suficiente e, com isso, é projetado para o cordão umbilical, formando a hérnia umbilical (Figura 2).

Um fator que contribui para o pouco espaço na cavidade abdominal e consequente formação da hérnia umbilical é o grande desenvolvimento do fígado que, nessa fase, assume o papel de produção das células sanguíneas, antes realizada pelo alantoide e saco vitelínico durante o período embrionário. A face se caracteriza pelo posicionamento lateral dos olhos, com as pálpebras fundidas, bem como pela implantação da orelha abaixo do local definitivo. Durante esta semana ocorre o início do funcionamento do rim metanéfrico, o qual começa a produção da urina em pouca quantidade. O feto começa a realizar alguns movimentos voluntários, embora a mãe ainda não seja capaz de senti-los. Esses movimentos podem ser do corpo em geral, como também movimentos individuais dos membros e da cabeça.



**Figura 2** – Feto humano com 9 semanas. Observe o cordão umbilical e a placenta

Fonte: Moore e Persaud (2000).

## 10ª Semana

Um dos principais eventos da décima semana é o início do retorno dos intestinos para a cavidade abdominal. A genitália externa começa a sofrer diferenciação; entretanto, só será possível distinguir o sexo no final do terceiro mês. No baço, começam a se desenvolver ilhotas sanguíneas, já que neste órgão ocorrerá a formação de células do sangue até a vigésima oitava semana. Também tem início o desenvolvimento dos brotos dos dentes permanentes, enquanto os dentes decíduos (aqueles que irão cair) já se encontram em um estágio mais avançado de desenvolvimento (fase de sino). O crescimento das unhas dos dedos das mãos também tem início durante esta semana.

## 11ª Semana

O intestino já se encontra completamente localizado dentro da cavidade abdominal (Figura 3). A cabeça apresenta uma leve flexão que desaparecerá durante a décima segunda semana. A urina, agora produzida em maior quantidade, é lançada na cavidade amniótica e se mistura ao líquido amniótico, o qual passa a ser deglutido pelo feto. Dessa maneira, os produtos da excreção do feto, após serem absorvidos, caem na corrente sanguínea, chegam até os vasos umbilicais e podem ser eliminados através do organismo da mãe. A partir desta semana, o feto já é capaz de realizar movimentos respiratórios que, embora não sejam bem elaborados – já que a circulação destinada para os pulmões é restrita e não há trocas gasosas significativas –, são importantes para o amadurecimento dos músculos envolvidos na respiração e também para o crescimento dos pulmões. O corpo lúteo, que desde a fecundação era o responsável pela manutenção de gravidez através da produção de hormônios, degenera, e a placenta assume a produção de hormônios esteroides – progesterona e estrógeno.



**Figura 3** – Fotografia de um feto de 11 semanas

Fonte: Moore e Persaud (2008).

## 12º Semana

No decorrer do terceiro mês, o feto cresce gradativamente e, no final da décima segunda semana, já duplicou de tamanho em relação ao comprimento apresentado no início do mês. A genitália externa atinge um grau de diferenciação suficiente para distinção do sexo do feto; todavia, essa diferença só se torna bem visível através da ultrassonografia realizada por volta do fim do quarto mês. As glândulas endócrinas do feto se encontram bem desenvolvidas e já se inicia a produção de alguns hormônios, como o hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio do crescimento (GH), hormônio antidiurético (ADH), hormônio adenocorticotrófico (ACTH), gonadotrofinas e corticosteroides. Surge o centro de ossificação primária no esqueleto axial e o baço inicia a eritropoiese, ou seja, a produção de hemácias.



### Atividade 2

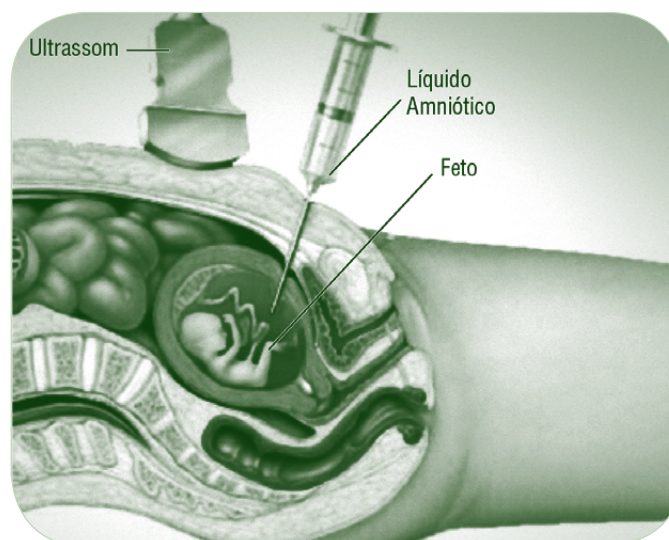
Relacione os seguintes eventos morfogênicos com a semana da gestação em que eles acontecem, inserindo entre os parênteses as letras correspondentes:

- |                |  |
|----------------|--|
| (A) 9ª semana  | ( ) Início do desenvolvimento dos dentes permanentes             |
|                | ( ) Início do funcionamento do metanefro e produção de urina     |
| (B) 10ª semana | ( ) Diferenciação da genitália externa                           |
| (C) 11ª semana | ( ) O intestino retornou completamente para a cavidade abdominal |
|                | ( ) Surgimento de ilhotas sanguíneas no baço                     |
| (D) 12ª semana | ( ) Início da produção de GH e gonadotrofinas                    |

## 4º Mês

Na face, as orelhas já estão localizadas próximas da sua posição definitiva, bem como os olhos, que começam a se movimentar. No feto do sexo feminino, os ovários se encontram bem diferenciados, apresentando muitas ovogônias envoltas por células foliculares primordiais. Os membros inferiores agora são maiores que os superiores e começa o desenvolvimento das unhas dos dedos dos pés. Na cabeça, na região do couro cabeludo, começa o desenvolvimento de pelos muito finos denominados lanugo. Como não há depósito de gordura subcutânea, é possível visualizar os vasos sanguíneos do feto através da pele. Os movimentos realizados pelo feto se tornam mais coordenados e de maior intensidade, já sendo possível à mãe senti-los. De maneira discreta, tem início na medula óssea a hematopoiese, sendo que até o sétimo mês este processo é realizado também pelo baço.

A partir da décima quarta semana, é admissível a realização da amniocentese. Esse exame consiste na retirada de um pouco de líquido amniótico através de uma agulha inserida na cavidade amniótica pela parede abdominal (Figura 4), observada através da ultrassonografia (Figura 5). Como nesta amostra é possível avaliar células que se desprendem do corpo do feto, vários diagnósticos podem ser feitos através da análise dessas células. Anomalias cromossômicas como a síndrome do Down, malformações de estruturas do corpo do feto e defeitos na produção enzimática são exemplos de doenças que podem ser detectadas com o emprego da amniocentese. A alta concentração da alfafetoproteína, por exemplo, é um indicador de malformações nas quais alguma estrutura fica exposta ao líquido amniótico, como na gastrosquise (defeito de fechamento da parede abdominal, com presença de porções do intestino e estômago dentro do cordão umbilical) e na anencefalia (defeito de fechamento do tubo neural na porção cefálica, com ausência de parte ou de todo o encéfalo). Após o diagnóstico de algumas malformações é possível intervir cirurgicamente na tentativa de correção do defeito: é o caso de anomalias como a espinha bífida (defeito de fechamento do tubo neural na altura da medula espinhal) e obstruções no trato urinário.



**Figura 4** – Amniocentese, com auxílio do ultrassom

Fonte: Mayo Foundation for Medical Education and Research (2010)



**Figura 5** – Imagem do feto obtida por ultrassonografia

Fonte: <<http://www.uspar.com.br/setor/117473.jpg>>. Acesso em: 30 maio 2010.

## 5º Mês

Durante o quinto mês, as glândulas sebáceas alcançam seu desenvolvimento completo e começam a secretar a vérnix caseosa, uma camada gordurosa que protege a pele do feto contra possíveis danos causados pela exposição permanente ao líquido amniótico. A vérnix caseosa fica aderida ao lanugo, que, a essa altura, já recobre todo corpo do feto, formando, inclusive, sobrancelhas e cílios. No feto do sexo masculino, os testículos começam a descida para o saco escrotal. Também tem início a mielinização da medula espinal. Neste mês, ocorre o acúmulo de gordura parda em locais determinados do corpo do feto. Esse tipo de gordura é importante para a manutenção da temperatura do organismo através do metabolismo de seus ácidos graxos (Figura 6).



**Figura 6** – Fotografia de um feto humano de 17 semanas. Pela ausência de gordura subcutânea, a pele é delgada e os vasos do couro cabeludo são visíveis

Fonte: Moore e Persaud (2008).

## 6º Mês

Devido à falta de gordura subcutânea, a pele encontra-se enrugada e de coloração avermelhada pela exposição dos capilares sanguíneos. Entre a vigésima segunda e vigésima quarta semana, tem início, após indução hormonal, a produção de **surfactante** pelas células alveolares tipo II – pneumócitos II – nos pulmões. Essa substância de natureza fosfolipídica é responsável por diminuir a tensão superficial nos alvéolos pulmonares, formando uma película monomolecular sobre a sua parede e mantendo-os abertos, possibilitando assim os movimentos respiratórios.

### Viabilidade fetal

A produção de **surfactante** é um importante indicativo da viabilidade do feto caso ocorra um parto prematuro – diz-se que um feto é viável quando ele tem a capacidade de sobreviver fora da cavidade uterina. Antes de 22 semanas de gestação, é improvável que um feto sobreviva, já que as células secretoras dos pulmões ainda não estão produzindo o surfactante pulmonar e, assim, os alvéolos não são capazes de realizar as trocas gasosas. A partir desta data, as chances de sobrevivência aumentam de acordo com a proximidade do período correto para o nascimento, uma vez que a produção do surfactante também aumenta com o desenvolvimento do feto, principalmente durante as últimas duas semanas da gravidez. Bebês prematuros são geralmente acometidos pela **síndrome da deficiência respiratória**, caracterizada pela pouca quantidade de surfactante nos alvéolos pulmonares; nesses casos, doses de corticosteroides são administradas para estimular os pneumócitos II a produzirem o surfactante. Embora um feto de 22 a 25 semanas nascido prematuramente possa sobreviver caso receba cuidados intensivos, as chances de sobrevivência são muito baixas devido à imaturidade do seu sistema respiratório.

Outros fatores que contribuem para indicar a viabilidade do feto são o desenvolvimento do **sistema nervoso central** e o **peso**. A partir da 26ª semana de gestação, o sistema nervoso central já amadureceu a ponto de dirigir os movimentos respiratórios rítmicos e controlar a temperatura do corpo. Fetos com menos de 500 g normalmente não sobrevivem a um parto prematuro; os que apresentam entre 1.500 g e 2.500 g podem sobreviver, porém, inspiram cuidados intensivos por não estarem completamente desenvolvidos.



## Atividade 3

Uma feto com 15 semanas de gravidez teria condições teóricas de sobreviver em caso de parto prematuro? Justifique sua resposta.

---

---

---

---

### 7º Mês

No sistema nervoso, ocorrem diversas mudanças durante este mês: o cérebro desenvolve os giros e os sulcos cerebrais e já é capaz de coordenar os movimentos respiratórios e controlar a temperatura corporal. Com o gradativo aumento na produção de surfactante, os pulmões realizam trocas gasosas com mais eficiência. Começa o acúmulo de gordura subcutânea tornando a pele mais lisa e menos translúcida (Figura 7). A produção de células sanguíneas cessa no baço e passa a ser realizada exclusivamente na medula óssea.

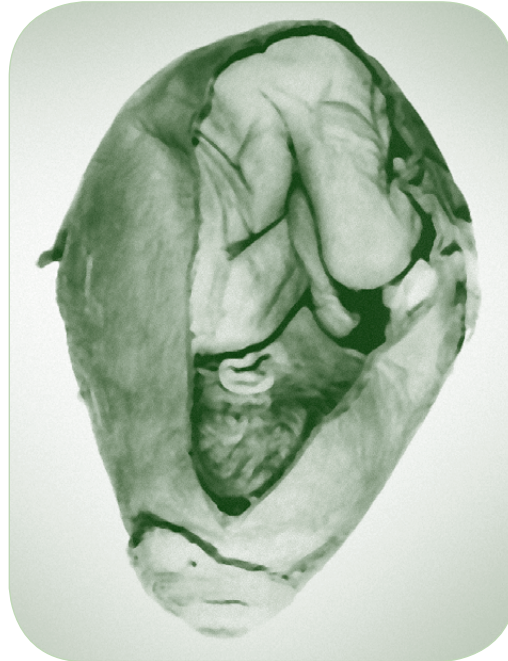


**Figura 7** – Fotografia de um feto de 25 semanas, com o corpo bastante magro e pálpebras começando a abrir

Fonte: Moore e Persaud (2000).

## 8º Mês

As pálpebras se abrem e o feto apresenta, por volta da trigésima semana, o reflexo pupilar dos olhos à luz. No caso de meninos, os testículos já se encontram no saco escrotal. As unhas das mãos alcançam as pontas dos dedos. O líquido amniótico apresenta, normalmente, o volume de 1 litro (Figura 8). No final da 34ª semana, o feto geralmente apresenta a pele rosada e lisa, e os membros superiores e inferiores parecem gordos. Nessa idade, a quantidade de gordura amarela é de cerca de 8% do peso corporal. Fetos com 32 semanas e mais velhos geralmente sobrevivem quando nascem prematuramente.



**Figura 8** – Fotografia de um feto de 29 semanas no útero, em apresentação cefálica (cabeça para baixo)

Fonte: Moore e Persaud (2000).

## 9º Mês

No nono mês, o organismo do feto se prepara para a abrupta mudança da vida intrauterina para o mundo exterior. Próximo ao nascimento, os níveis de produção de surfactante se elevam consideravelmente como preparativo para a primeira respiração. Durante todo o último trimestre de gravidez, ocorre um aumento na taxa de ganho de peso, fato que se acentua semanas antes do parto. Durante as últimas semanas de gestação o feto ganha cerca de 14 gramas por dia e a gordura forma-se rapidamente, dando ao feto uma aparência lisa e rechonchuda (Figura 9). O lanugo começa a se desprender do corpo do feto, situação que persiste mesmo depois do nascimento. O sistema nervoso central adquire maior grau de desenvolvimento, embora o cérebro e cerebelo continuem sofrendo modificações por um longo período do pós-parto.



**Figura 9** – Fotografia de um feto de 36 semanas. Observe o corpo gordo em consequência da deposição de gordura subcutânea

Fonte: Moore e Persaud (2000).

No final da gravidez, os fetos normais geralmente pesam cerca de  $3,5\text{ kg}$  e têm em média  $50\text{ cm}$  de comprimento. A quantidade de gordura amarela é cerca de  $16\%$  do peso corporal. Em geral, ao nascimento, os fetos masculinos são mais compridos e pesam mais do que os femininos.

A data provável do parto de um feto é 266 dias ou 38 semanas após a fecundação, isto é, 280 dias ou 40 semanas após o último período menstrual normal.



## Atividade 4

Relacione os seguintes eventos morfogênicos com o mês da gestação em que eles acontecem, inserindo entre os parênteses as letras correspondentes:

- |            |  |
|------------|--|
| (A) 7º mês | ( ) O feto apresenta reflexo pupilar à luz                                 |
|            | ( ) A produção de células sanguíneas passa a ser realizada na medula óssea |
| (B) 8º mês | ( ) Grande aumento da taxa de peso e acúmulo de gordura corporal           |
|            | ( ) No caso de meninos, os testículos encontram-se no saco escrotal        |
| (C) 9º mês | ( ) O SNC adquire capacidade de controlar os movimentos respiratórios      |
|            | ( ) A produção de surfactante pulmonar atinge o nível máximo               |

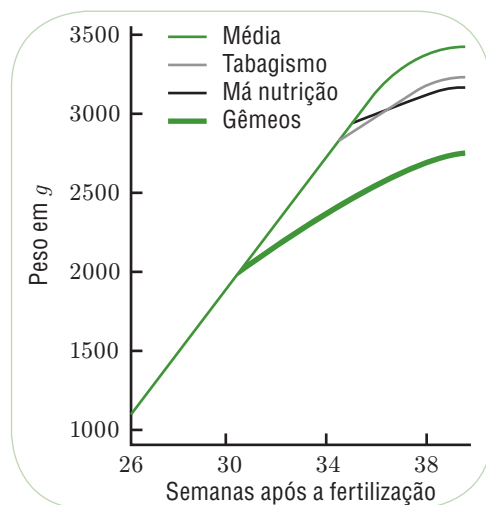


## Fatores que influenciam o crescimento fetal

O crescimento normal do feto pode ser influenciado por fatores ambientais, maternos e inerentes ao próprio feto. A glicose proveniente do sangue materno é a principal fonte de energia para o feto, de forma que qualquer fator que diminua o fluxo sanguíneo para a placenta interfere diretamente no crescimento do feto. A hipotensão (pressão baixa), doenças renais, vasos sanguíneos pequenos ou implantação da placenta em local inadequado são exemplo de casos nos quais o aporte sanguíneo para o feto se torna insuficiente e, com isso, a quantidade de glicose necessária para o bom desenvolvimento se torna diminuta. Em casos de gravidez múltipla, o crescimento também é menor; mesmo em gêmeos que apresentam uma placenta para cada indivíduo, a quantidade de nutrientes que chegam da mãe tem que ser dividida para todos os fetos e há ainda a dificuldade do pouco espaço físico que também se torna um fator limitante para o desenvolvimento dos indivíduos.

Bebês de mães que durante a gravidez fizeram uso do cigarro nascem, em média, pesando 200 g a menos que o peso normal. Isso acontece porque a nicotina presente no cigarro contrai os vasos sanguíneos do útero, reduzindo o fluxo de sangue para o feto. Com isso, a quantidade de nutrientes e, principalmente, de oxigênio (hipóxia fetal) que chega ao feto é inadequada. Algumas drogas como o álcool, maconha e a cocaína causam, reconhecidamente, retardo no crescimento. A aminopterin, um antineoplásico utilizado no tratamento contra tumores, se administrada em mães grávidas, pode inibir as mitoses que ocorrem constantemente no corpo do feto, interferindo no desenvolvimento normal do indivíduo.

A desnutrição materna é outro fator que leva à redução do suprimento energético para o feto (Figura 10). Em contrapartida, mães que apresentam diabetes dão origem a fetos com macrosomia – fetos muito grandes – devido à grande quantidade de glicose circulante no sangue materno.



**Figura 10** – Gráfico mostrando a velocidade do crescimento fetal durante o último trimestre da gravidez. O crescimento é menor do que a média em casos de gravidez múltipla, má nutrição ou tabagismo materno

Fonte: Moore e Persaud (2008).

## Anexos embrionários

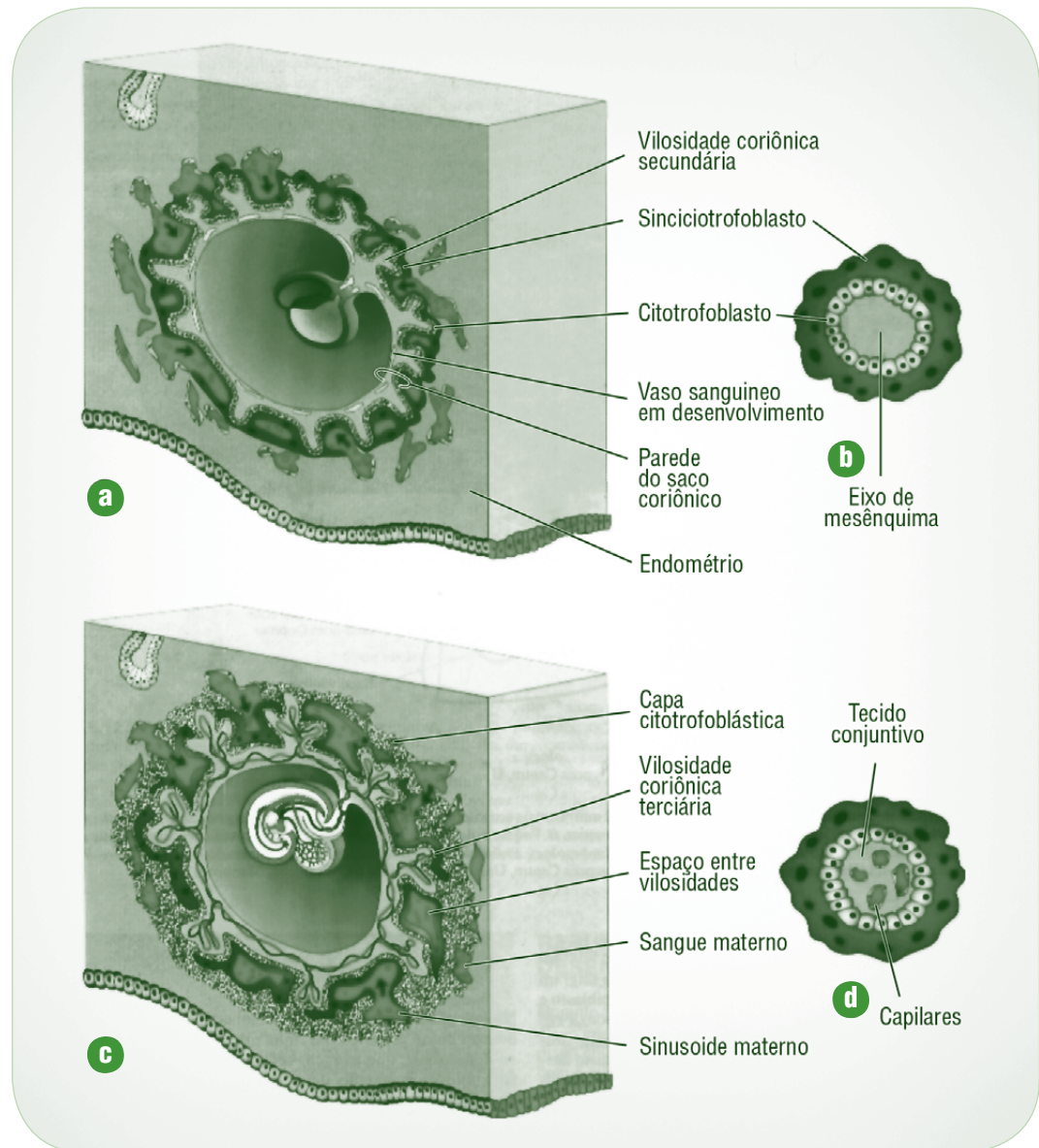
Os anexos embrionários são assim designados por não participarem da formação do corpo do embrião, contudo são fundamentais para que a gravidez ocorra. Esses anexos são constituídos pela placenta e pelas membranas fetais (córion, âmnio, saco vitelino e alantoide). A parte fetal da **placenta** e as membranas fetais separam o feto do endométrio materno. É através da placenta que ocorrem as trocas de substâncias – como nutrientes, gases e produtos de excreção – entre as circulações materna e fetal. Os vasos do **cordão umbilical** unem a circulação placentária com a circulação fetal.

A seguir, estudaremos os detalhes anatomofisiológicos de cada um dos anexos embrionários.

### Córion

Durante a segunda semana do desenvolvimento, com a implantação do blastocisto, o **trofoblasto** se diferencia em duas camadas: o **citotrofoblasto** e o **sinciotrofoblasto**. Essas duas camadas, juntamente com o mesoderma extraembrionário, formam o **córion**. Também durante essa semana começa a formação das **vilosidades coriônicas**, ilustrada na Figura 11.

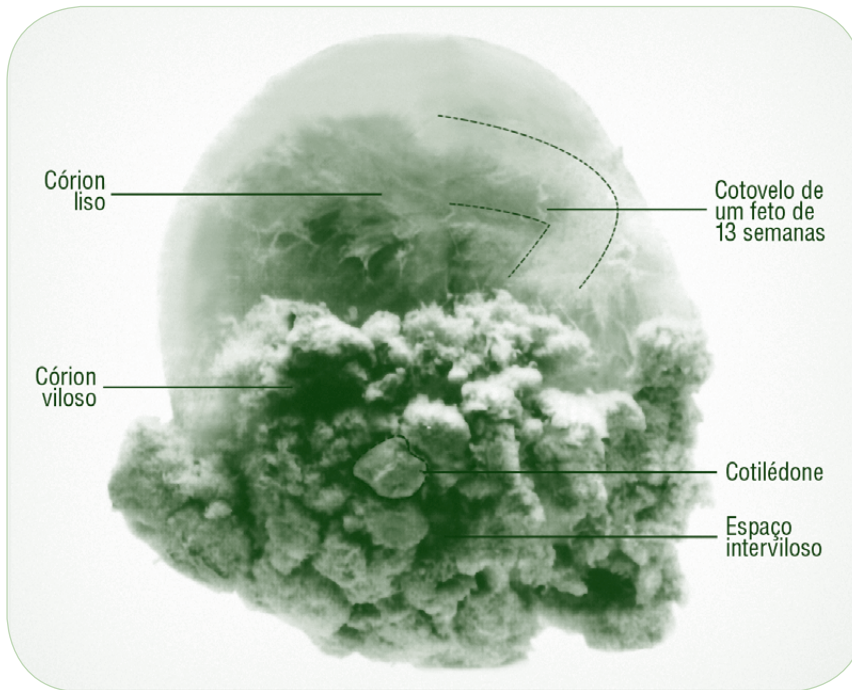
Inicialmente, as vilosidades são projeções de células do citotrofoblasto em direção ao sinciotrofoblasto, quando são chamadas de vilosidades primárias. Na Figura 11(a) observamos um esquema representando um corte de embrião com aproximadamente 16 dias; a Figura 11(b) mostra o detalhe das vilosidades coriônicas secundárias, que são caracterizadas por apresentar uma camada de mesoderma extraembrionário, além das duas camadas de trofoblasto (cito e sinciotrofoblasto). Na Figura 11(c), o embrião está totalmente implantado (cerca de 21 dias) e já podem ser evidenciadas as vilosidades terciárias – Figura 11(d) –, que possuem vasos sanguíneos já formados no interior do mesoderma (tecido conjuntivo).



**Figura 11** – Esquema ilustrando o desenvolvimento das vilosidades coriônicas secundárias e terciárias

Fonte: Moore e Persaud (2008).

Até o terceiro mês, as vilosidades recobrem todo o córion. Porém, a partir daí as vilosidades do polo vegetativo (região contrária à implantação do blastocisto) regridem e as do polo embrionário persistem e aumentam de tamanho. Nesta fase, é possível distinguir dois tipos de córion: o córion liso, que compreende a região onde as vilosidades regrediram, e o córion viloso, onde as vilosidades não sofreram modificação (Figura 12).



**Figura 12** – Visão geral do córion de um feto humano com 13 semanas, onde podemos observar o aspecto anômico do córion liso e do córion viloso

Fonte: Moore e Persaud (2008).

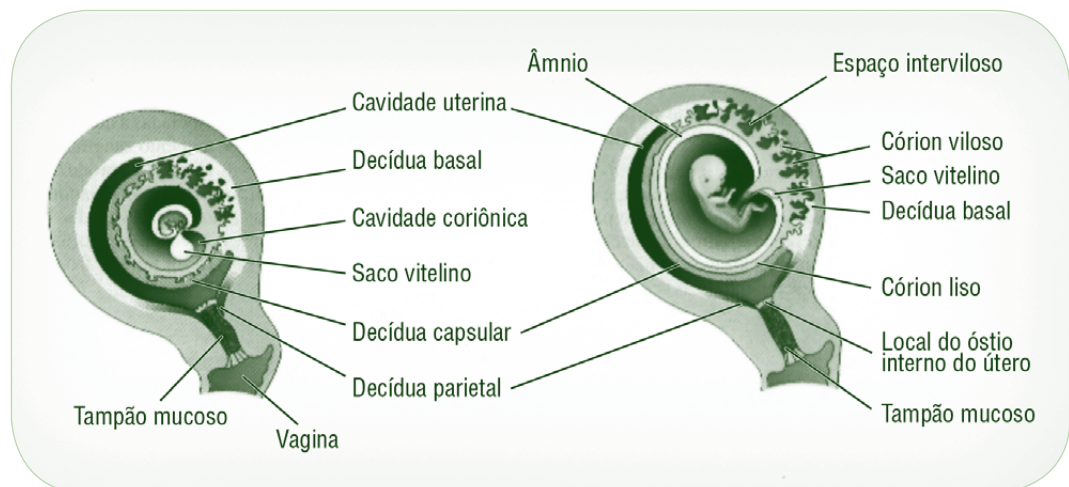


## Atividade 5

Faça um desenho esquemático representando os diferentes estágios do desenvolvimento das vilosidades coriônicas: primárias, secundárias e terciárias.

## Decídua

A decídua é a camada funcional do endométrio do útero que é eliminada no momento do parto. De acordo com sua localização, pode ser dividida em três regiões distintas: a **decídua basal** é a que está em contato com o córion viloso e, junto com ele, vai originar a placenta; a **decídua capsular** encontra-se em contato com o córion liso e a **decídua parietal** está relacionada com o restante do endométrio, sem contato direto com o embrião/feto (Figura 13).

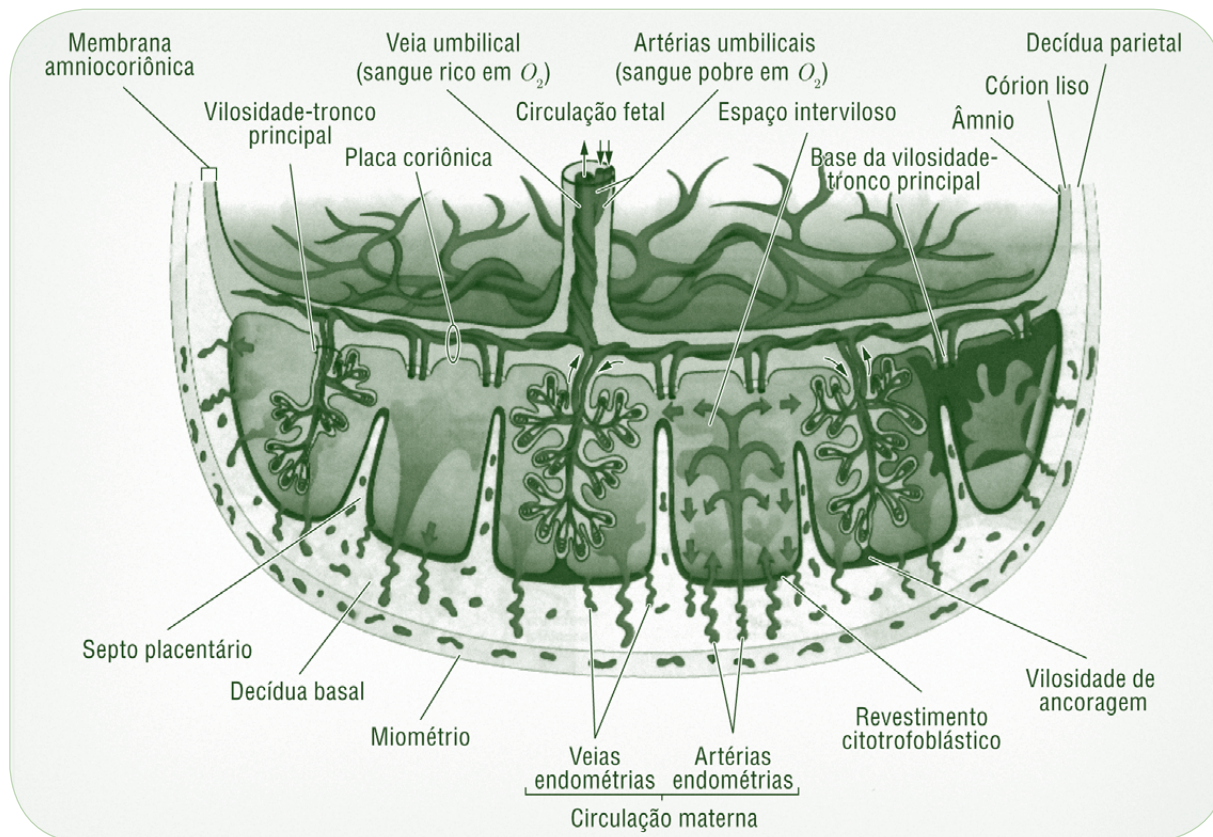


**Figura 13** – Desenvolvimento dos anexos embrionários. Observe a localização das decíduas basal, capsular e parietal

Fonte: Moore e Persaud (2008).

# Placenta

A placenta é um órgão materno-fetal formado pelo **córon viloso** (porção fetal) e pela **decídua basal** (porção materna). O córion e a decídua estão separados por uma fina camada de citotrofoblasto e por espaços intervilosos provenientes das lacunas do sinciciotrofoblasto. O córion viloso é dividido em pequenas porções chamadas cotilédones, formados pela presença de septos oriundos da decídua basal. Cada cotilédone possui uma ou duas vilosidades coriônicas bem desenvolvidas e ramificadas seguidas pelo espaço interviloso (Figura 14).



**Figura 14** – Desenho de um corte transversal da placenta, mostrando a relação do córion viloso com a decídua basal e as circulações placentárias materna e fetal

Fonte: Moore e Persaud (2008).

## Como funciona a circulação placentária

O sangue fetal chega à placenta através das duas artérias umbilicais que se ramificam por todo córion e formam os vasos sanguíneos das vilosidades. Essas artérias se dividem cada vez mais, formando redes de capilares nas ramificações terminais das vilosidades através das quais ocorrerão as trocas de nutrientes entre a mãe e o feto. Os capilares sanguíneos se reúnem em vasos

venosos que se unem para formar a veia umbilical, vaso que transporta o sangue agora rico em nutrientes, oxigênio e outras substâncias de volta para o feto. Já o sangue arterial materno chega à placenta através das artérias espiraladas do endométrio presentes em toda decídua basal. Essas artérias liberam seu conteúdo nos espaços intervilosos, permitindo que as vilosidades fiquem banhadas pelo sangue materno (figura 14). Para entrar em contato com o sangue fetal, o sangue materno precisa se difundir pela membrana placentária que divide a circulação materna da fetal.

Até a vigésima semana, a **membrana placentária** é formada por sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto, tecido conjuntivo da vilosidade (mesoderma extraembrionário) e pelo endotélio dos capilares sanguíneos. A partir da vigésima semana, a membrana placentária torna-se mais fina devido ao desaparecimento do citotrofoblasto e, em algumas regiões, do sinciciotrofoblasto também. Isso facilita a troca de nutrientes entre a mãe e o feto, porém, permite também a passagem de substâncias nocivas a esse feto.

As principais funções da placenta estão basicamente envolvidas com o metabolismo de substâncias, o transporte e a secreção hormonal. Como função metabólica, pode-se citar a síntese de glicogênio e ácidos graxos importantes para a nutrição inicial do feto. As principais substâncias transportadas através da membrana placentária são:

- os gases oxigênio, dióxido de carbono e monóxido de carbono;
- as substâncias nutritivas como água, glicose, aminoácidos e vitaminas;
- os hormônios, principalmente os esteroides, como a testosterona, passam livremente pela membrana placentária;
- os eletrólitos;
- os anticorpos maternos, que são importantes para conferir imunidade ao feto, pois o seu sistema imunológico ainda não está maduro;
- os produtos de excreção como ureia e ácido úrico;
- as drogas;
- alguns agentes infecciosos, como o vírus da rubéola, o *Toxoplasma gondii*, causador da toxoplasmose, e o *Treponema pallidum*, causador da sífilis.

A termo, a placenta apresenta uma forma discoide com diâmetro entre 15 e 20 centímetros, espessura entre 2 e 3 centímetros e um peso que varia de 500 até 600 gramas.



## Atividade 6

1

Que camadas compõem a membrana placentária e que modificação nessa membrana acontece ao longo da gravidez?

2

Cite 5 moléculas, substâncias ou microrganismos que podem cruzar a membrana placentária e causar danos ao embrião/feto.

1.

---

---

---

---

---

2.

---

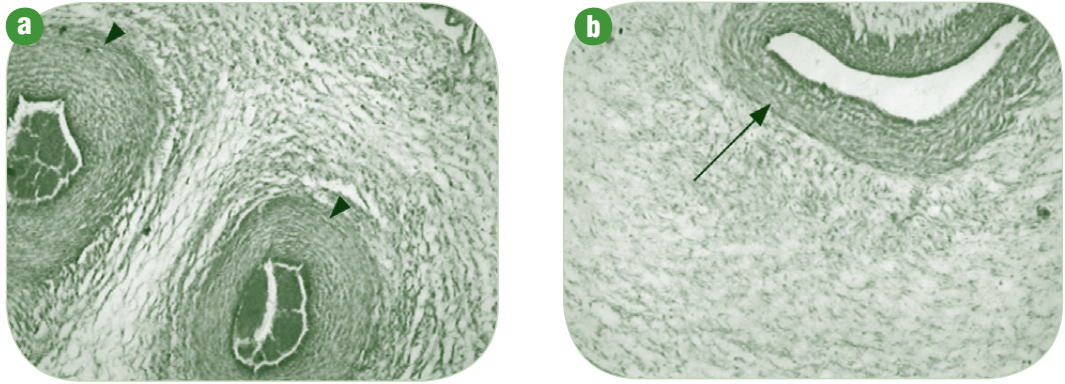
---

---

## Cordão umbilical

O cordão umbilical possui aproximadamente de 1 a 2 centímetros de diâmetro e um comprimento que varia de 30 a 60 centímetros (55 centímetros em média). A média no comprimento do cordão umbilical é de relevada importância, pois cordões muito grandes podem “laçar” o feto ou formar nós verdadeiros, diminuindo o fluxo sanguíneo; já cordões umbilicais muito curtos podem causar descolamento da placenta antecipadamente, cessando completamente o fluxo sanguíneo para o feto.

O cordão umbilical é constituído geralmente por duas artérias – Figura 15(a) –, que levam o sangue venoso para a placenta, e por uma veia – Figura 15(b) –, que leva sangue arterial para o feto. Esses vasos ficam envolvidos por um tecido conjuntivo mucoide (denominado de geleia de Wharton) e revestido externamente por um epitélio originado do âmnio.



**Figura 15** – (a) Detalhe histológico das artérias umbilicais (cabeça de seta); (b) detalhe histológico da veia umbilical (seta)

Fonte: <[www.icb.ufg.br/histologia/embri](http://www.icb.ufg.br/histologia/embri)>. Acesso em: 10/05/2010

A descoberta de células-tronco no sangue e na porção subendotelial do cordão umbilical promoveu, há alguns anos, um aumento nas pesquisas e um grande interesse clínico por essa estrutura – que antes estava destinada ao lixo. Atualmente há várias empresas e laboratórios que realizam a preservação do cordão umbilical após o parto, em baixas temperaturas, para um possível uso clínico no caso de alguma necessidade futura da criança.

## Âmnio e líquido amniótico

O âmnio é a membrana que delimita a cavidade amniótica e, com o dobramento, recobre todo o embrião e forma o revestimento epitelial do cordão umbilical. A cavidade amniótica é preenchida pelo líquido amniótico, que é proveniente do fluido tecidual materno, o qual chega à cavidade amniótica através de difusão pela membrana amniocoriônica (Figura 16). Uma pequena parte do líquido amniótico também tem origem no corpo do feto, através da urina e secreções do trato respiratório, que são lançadas na cavidade amniótica.



**Figura 16** – Feto humano com 13 semanas, envolto pelo âmnio com líquido amniótico no seu interior

Fonte: <[www.floresti.com.br/site/?cat=19&paged=2](http://www.floresti.com.br/site/?cat=19&paged=2)>. Acesso em: 10 maio 2010.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, o líquido amniótico é renovado a cada três horas. A troca de líquido ocorre através da membrana amniocoriônica e também através da deglutição do líquido pelo feto. Nesse caso, ele é absorvido pelo trato digestório e respiratório e cai na circulação fetal, de onde é repassado para a circulação materna.

Basicamente, o líquido amniótico é composto por água, células epiteliais que se destacam da pele do feto e por sais orgânicos e inorgânicos. No período fetal, também contribuem para a composição do líquido a urina e o mecônio produzidos pelo feto.

O líquido amniótico permite o crescimento externo simétrico do corpo do feto; atua como barreira contra infecções; permite o desenvolvimento normal dos pulmões do feto; protege o feto contra adesões ao âmnio; difunde os impactos de traumas mecânicos sofridos pelo feto; mantém a temperatura relativamente constante; e permite o bom desenvolvimento de membros devido à movimentação facilitada no ambiente líquido.

Distúrbios na quantidade de líquido amniótico podem ser indicadores de malformações no feto. Por exemplo, quando a quantidade de fluido é alta – **polidrâmnio** – pode estar associada à gravidez múltipla ou à anencefalia. Já casos de baixa quantidade de líquido amniótico – **oligoidrâmnio** – estão normalmente associados a malformações no sistema urinário, como a agenesia renal (formação incompleta dos rins).



## Atividade 7

Cite 5 funções do líquido amniótico durante a gravidez humana.

---

---

---

---

---

# Saco vitelino

O saco vitelino forma-se durante a segunda semana e participa da formação do intestino primitivo após o dobramento do embrião. Além disso, auxilia na transferência de nutrientes para o embrião na segunda e na terceira semana, já que ainda não estão estabelecidos os primórdios da circulação placentária (lacunas do sinciotrofoblasto). A partir da terceira semana, ocorre a formação de sangue no saco vitelino, função assumida pelo fígado por volta da sexta semana.

Também durante a terceira semana, as células germinativas primordiais ou primitivas – que darão origem às ovogônias ou espermatogônias – são formadas na parede do saco vitelino e migram para as gônadas em diferenciação, como mostra a Figura 17. A Figura 17(a) mostra um embrião de 5 semanas, ilustrando a migração de células germinativas primordiais do saco vitelino para o embrião. Na Figura 17(b), observa-se um esquema tridimensional da região caudal do embrião, mostrando a localização e extensão das cristas gonadais, local de formação das gônadas. A Figura 17(c) é um detalhe da figura anterior, onde observamos a migração das células germinativas primordiais da parede do saco vitelino para as gônadas em desenvolvimento.

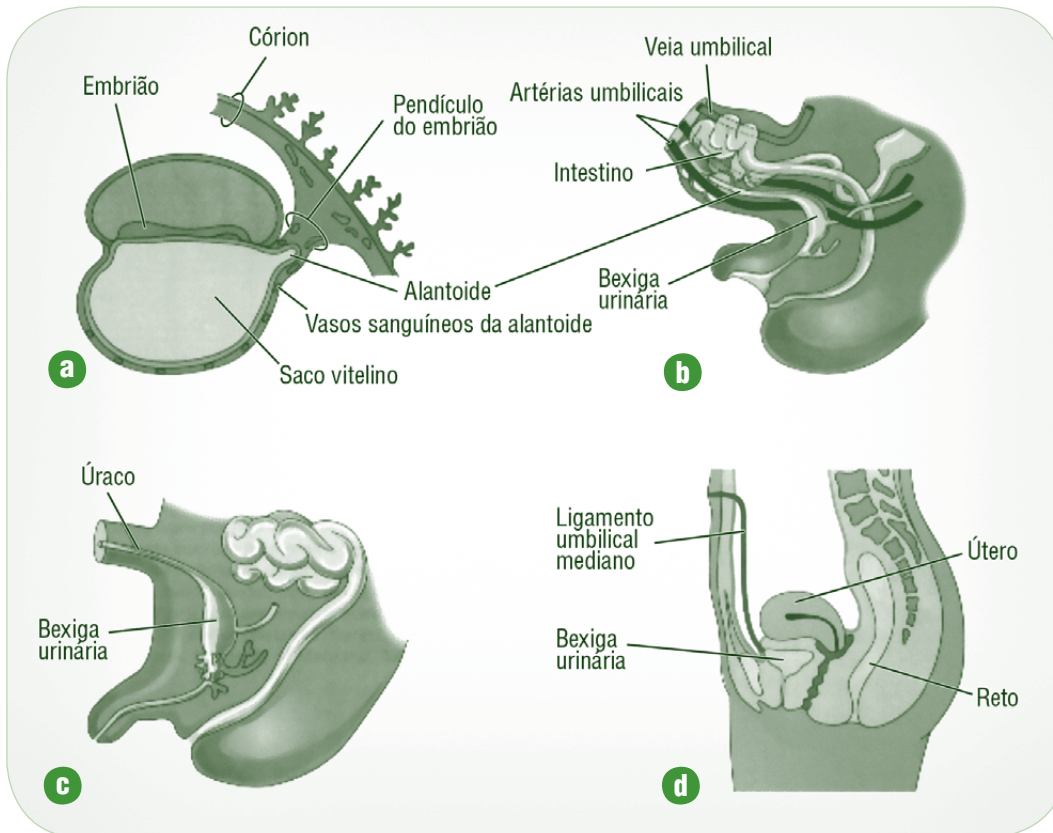


**Figura 17** – Migração de células germinativas formadas na parede do saco vitelino para a gônada em formação (crista gonadal)

Fonte: Moore e Persaud (2008).

## Alantoide

O alantoide forma-se por volta da terceira semana de gestação a partir de uma projeção do saco vitelino em direção ao pedúnculo do embrião – Figura 18(a). Em humanos, não apresenta funcionalidade relevante, porém, sabe-se que é um local onde ocorre a formação do sangue entre a terceira e quinta semana e origina os vasos sanguíneos do cordão umbilical – Figura 18(b). No decorrer do período fetal, a porção intraembrionária do alantoide se diferencia em um tubo chamado úraco – Figura 18(c) – o qual, no adulto, persiste como o ligamento umbilical mediano que liga a bexiga urinária ao umbigo – Figura 18(d).



**Figura 18** – Formação e desenvolvimento da alantoide e sua relação com a bexiga urinária

Fonte: Moore e Persaud (2008).



## Atividade 8

Cite três funções do saco vitelino e três funções da alantoide durante a embriogênese humana.

---



---



---



---



---

# Resumo

O período fetal começa nove semanas após a fecundação e termina com o nascimento. Esse período é caracterizado pelo rápido crescimento do corpo e diferenciação de tecidos e órgãos. Uma mudança bastante evidente é a diminuição relativa do crescimento da cabeça em relação ao restante do corpo. A partir da 22ª semana de gestação há chance teórica de sobrevivência do feto em casos de parto prematuro, porém as taxas de sobrevivência só aumentam a partir da 28ª semana. A viabilidade do feto depende principalmente da maturação dos seus sistemas respiratório e nervoso e do seu peso corporal. O uso de várias técnicas de diagnóstico, como a ultrassonografia e a amniocentese, permite ao médico determinar se o feto apresenta alguma doença ou anomalia congênita.

Os anexos embrionários são representados pela placenta e pelas membranas fetais (córion, âmnio, saco vitelino e alantoide). A placenta consiste de duas partes: uma fetal (derivada do córion viloso) e uma materna (originada da decídua basal). As principais atividades da placenta são metabólicas, trocas de substâncias entre a mãe e o embrião/feto e secreção endócrina. A circulação fetal está separada da materna por uma fina camada de tecidos extrafetais – a membrana placentária –, uma membrana permeável que permite a passagem de substâncias nutritivas e alguns agentes nocivos da mãe para o feto. O âmnio forma um saco contendo líquido amniótico e reveste o cordão umbilical. O líquido amniótico apresenta três funções principais: criar um tampão protetor para o embrião/feto, manter um espaço que permita os movimentos fetais e ajudar na regulação da temperatura do corpo do feto. O saco vitelino e o alantoide são estruturas vestigiais em humanos; entretanto, sua presença é essencial para o desenvolvimento embrionário normal, pois desempenham funções importantes nas primeiras semanas de gravidez, como a produção inicial de sangue.

## Autoavaliação

- 1** Cite os principais eventos morfofuncionais do período fetal e relacione com qual momento (semana ou mês) eles acontecem.
- 2** Quando um feto pode ser considerado viável? Quais são os principais fatores que promovem a viabilidade fetal?

3

Quais são os anexos embrionários? Quais as funções de cada uma dessas estruturas durante a gravidez?

4

Como acontece a circulação placentária? Que substâncias ou moléculas normalmente passam pela membrana placentária?

5

Moléculas nocivas ao embrião/feto podem passar pela membrana placentária? Cite exemplos e comente as possíveis consequências para o embrião/feto.

## Referências

CARLSON, B. M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia básica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2000.

\_\_\_\_\_. **Embriologia clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

SCHOEWOLF, G. C. et. al. **Larsen embriologia humana**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

WOLPERT, L. et. al. **Princípios de biologia do desenvolvimento**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

## Anotações

---

---

---

---

---

---

---

---



# Fisiologia da gravidez, do parto e da lactação

Aula

9





# Apresentação

Nesta aula, abordaremos as mudanças orgânicas verificadas na mãe durante a gravidez, que corresponde ao período de desenvolvimento do feto, os eventos fisiológicos envolvidos na expulsão do feto que caracterizam o parto e as adaptações verificadas na mamas para a produção de leite ou lactação.

Na aula anterior, você estudou as modificações morfológicas sofridas pelo feto ao longo de seu desenvolvimento no ventre materno, o processo de construção da placenta e seus anexos (córion, âmnion, o saco vitelino e o alantoide) e a unidade feto-placentária.

## Objetivos

- 1** Identificar as alterações fisiológicas observadas no corpo feminino em resposta à implantação do blastocisto e, em consequência, à geração de uma nova vida.
- 2** Descrever o processo de expulsão do feto e seus determinantes.
- 3** Listar as ações dos hormônios placentários e hipofisários durante a lactação.





## Introdução

**N**esta aula, vamos discutir outros eventos da reprodução feminina como a gravidez, momento no qual a mulher expressa seu potencial reprodutivo através das modificações observadas no seu meio interno (ciclo ovariano) que organizam seu corpo para a recepção do gameta masculino, o seu encontro com o oócito, a geração de uma nova vida, a implantação do embrião nas paredes do útero e a sua manutenção ao longo de nove meses. Durante esse tempo, as mamas são preparadas para produzir leite e a nutrição do bebê está garantida. Antes disso, o seu corpo também se preparou para expulsar o feto que corresponde ao parto e permitir que a mãe cuide de sua prole através da lactação.

## Gestação, parto e lactação

**A**o longo de boa parte da vida, o sistema reprodutor da mulher passa por inúmeras transformações, que se iniciam ainda no ventre materno quando as estruturas que compõem o seu aparelho reprodutor são diferenciadas, o estoque de gametas é definido e suas gônadas adquirem a capacidade de produzir hormônios. Mais tarde, durante a puberdade, momento de início de sua vida reprodutiva, ela pode exibir seu potencial gerador de descendência a partir da ocorrência dos ciclos ovarianos e uterinos que ocorrem todos os meses.

Posteriormente, ela vivencia outra fase, que é a menopausa, quando sua capacidade reprodutiva é suprimida. Todavia, um outro momento significativo da vida da mulher é a gravidez, quando ela e o seu parceiro sexual podem dar início à geração de uma nova vida

(Figura 1). Nesse momento, o corpo feminino sofre adaptações muito marcantes que lhe irão permitir a manutenção e o desenvolvimento de um organismo que é 100% dependente do que lhe é oferecido por sua mãe. Para tanto, todos os seus sistemas fisiológicos (endócrino, circulatório, renal, digestório, respiratório) se organizam para atender as demandas oriundas da gestação. A gravidez dura em média 40 semanas ou 9 meses, considerando o intervalo de tempo entre a última menstruação e o parto.



**Figura 1** – Fotografia de uma mulher durante o período gestacional mostrando algumas modificações corporais vividas, como o aumento do ventre e das mamas

Dentre as primeiras mudanças apresentadas pela mulher durante a gestação, temos a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, que regula o processo de maturação folicular e a síntese de hormônios sexuais pelos ovários. Essa inibição é realizada pelos produtos do corpo lúteo, pela placenta e seus anexos. Assim, a gestação não é o momento para que os folículos sejam maturados e ovulados, ao contrário, é importante que:

- a)** estruturas como o útero se mantenham em repouso, ou seja, não apresentem contração para evitar a expulsão do embrião em formação (aborto);
- b)** a mãe passe por alterações que lhe permitam nutrir seu filho (por ex., unidade feto-placentária);
- c)** a glândula hipófise modifique sua taxa de secreção hormonal;
- d)** as mamas sejam preparadas e estimuladas para produzir leite;
- e)** o útero seja organizado para o parto.

Tendo em vista os eventos descritos acima, vamos agora entender algumas de suas particularidades.

# Gravidez e seus eventos endócrinos

Como vimos nas Aulas 3 e 4 (Fisiologia reprodutiva do sexo feminino – Parte I e Parte II), a ocorrência de gravidez depende da integridade de todos os constituintes do aparelho reprodutor feminino, que oferecerão o ambiente adequado para a maturação e liberação do oócito e seu encaminhamento para as trompas de Falópio; para o recebimento e manutenção dos espermatozoides, como também seu deslocamento ao longo da vagina, útero, até as trompas, onde poderá fertilizar o oócito; para a formação de uma estrutura produtora de hormônios esteroides, o corpo lúteo, que é essencial para a manutenção do oócito fertilizado no início do seu desenvolvimento; e para a formação da placenta e seus anexos que manterão o embrião a partir do 2º trimestre da gravidez até o parto.

Nesse cenário, uma estrutura é particularmente importante para a definição das alterações fisiológicas vividas pela mulher - a placenta -, que foi estudada na Aula 8 (Período fetal e anexos embrionários). A placenta é responsável pela produção de vários hormônios, como a gonadotrofina coriônica (hCG), os estrógenos, a progesterona e a somatomatotropina coriônica humana. Tendo em vista o papel de cada um desses hormônios durante a gravidez, vamos descrevê-los separadamente.

## Gonadotrofina coriônica (hCG)

Iniciamos nossa conversa, comentando um pouco sobre a gonadotrofina coriônica (hCG), que é o primeiro hormônio da gravidez, tendo em vista que pode ser detectado no sangue materno 8 a 9 dias após a ocorrência da ovulação ou 24 horas após a implantação do blastocisto nas paredes do útero (veja a Figura 2). Um detalhe importante é que a hCG é usada como indicador de gravidez, podendo ser dosada através de amostras de sangue e urina – o teste na urina é conhecido como o teste de gravidez de farmácia. Além disso, a elevação súbita da hCG parece estar associada à náusea do enjoo matinal que é tão comum entre as grávidas. Ela é secretada pelas células dos sinciciotroblastos para os líquidos maternos.

Os maiores valores de hCG são verificados entre a 10ª e 12ª semanas de gravidez, enquanto que por volta da 16ª e 20ª semanas esse hormônio começa cair e se mantém estável até o final da gravidez, como você pode verificar na Figura 2. Sua estrutura molecular é semelhante àquela do LH (hormônio luteinizante), o que lhe permite se ligar aos receptores do LH presentes no corpo lúteo e o manter funcionando durante o final da fase lútea e nas primeiras dez semanas da gravidez.

Como vimos nas Aulas 3 e 4, os produtos de secreção do corpo lúteo são a progesterona e os estrógenos, que vão apresentar uma elevação nos seus níveis durante a gestação. Ambos levam ao crescimento do endométrio e ao estoque de nutrientes que serão utilizados mais tardiamente, e mantêm a característica decídua do endométrio. A decídua, como vimos na Aula 8, é a camada funcional do útero que vai dar origem à placenta. Em resposta à implantação do blastocisto, as células do estroma endometrial são preenchidas por lipídio e glicogênio,

tornando-se decíduas. A importância da permanência do corpo lúteo é confirmada pela ocorrência de aborto espontâneo quando ele é removido antes da 7ª semana de gravidez. Depois desse período, a placenta já produz hormônios em concentração suficiente para manter a gravidez e o corpo lúteo desaparece após a 13ª a 17ª semanas.

A hCG tem, ainda, uma função importante que é estimular a produção de testosterona pelas células de Leydig presentes nos testículos do feto até o nascimento, antes do eixo hipotálamo-hipófise-testicular se tornar maduro. Esse efeito da hCG sobre os testículos é o primeiro passo hormonal para a diferenciação dos órgãos sexuais masculinos, como discutimos na Aula 2 (Aspectos gerais sobre reprodução humana e fisiologia reprodutiva do sexo masculino). No final da gravidez, a testosterona induz a descida dos testículos para a bolsa escrotal. A hCG atua em outro substrato endócrino, que são as glândulas suprarrenais fetais, mais particularmente a porção cortical que sintetiza os glicocorticoides (cortisol), os mineralocorticoides (aldosterona) e os andrógenos (deidroepiandrosterona – DHEAS) nos primeiros três meses da gravidez.

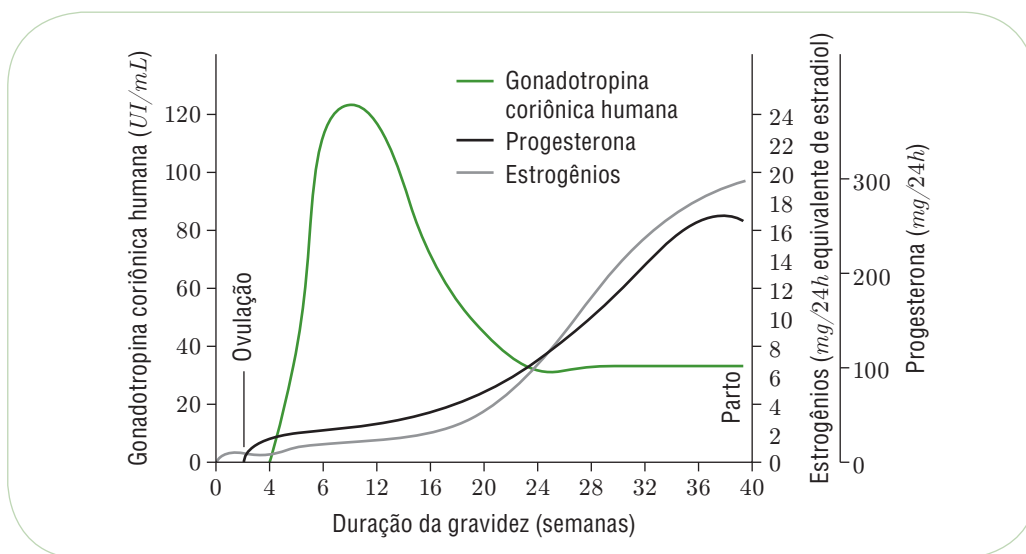


Figura 2 – Perfil hormonal durante o período gestacional

Fonte: Guyton e Hall (2006).

## Estrógenos

Pouco antes do parto, os níveis de estrógenos aumentam 30 vezes além da produção materna normal. Os estrógenos placentários são derivados da deidroepiandrosterona e do 16-hidroxiepandrosterona formados nas adrenais maternas e fetais. Esses andrógenos fracos são transportados para a placenta e convertidos em estradiol, estrona e estriol pelas células trofoblásticas. As porções corticais da adrenal fetal são bem grandes, e cerca de 80% são

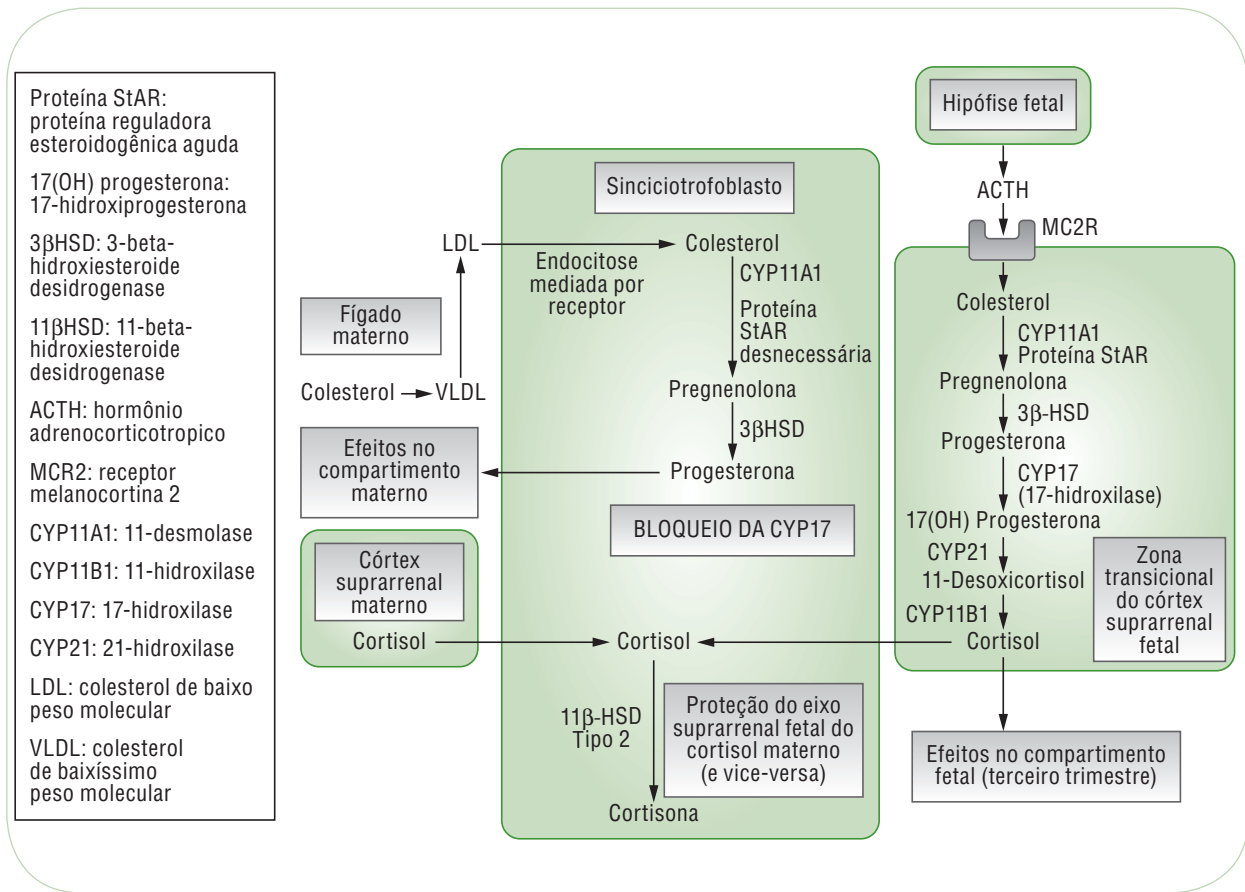
formadas por uma camada de células chamada de zona fetal, que tem como função principal sintetizar deidroepiandrosterona durante a gravidez.

Os estrógenos são também produzidos pelos sincitiotrofoblastos, que para tal fim utilizam os andrógenos fornecidos pela porção cortical das glândulas suprarrenais fetais para sintetizar os estrógenos. No feto, a porção cortical é dividida em 3 zonas: a definitiva externa, a de transição média e a fetal interna. Na zona fetal ocorre a maior síntese de hormônios esteroides no feto, como a deidroepiandrosterona (DHEAS). O DHEAS é a matéria-prima para produção de  $17\beta$ -estradiol e estrona (estrógenos) pela placenta, como também de estriol pelo fígado fetal. O estriol é o principal estrógeno da gravidez e é uma excelente ferramenta de avaliação da saúde fetal. O córtex adrenal também produz a aldosterona pouco antes do parto e o cortisol em torno do 6º mês, o qual se eleva no final da gravidez.

Os estrógenos, como mencionado na Aula 4 (Fisiologia reprodutiva do sexo feminino – Parte II), têm ação proliferativa marcante na maioria das estruturas do aparelho reprodutor feminino. Na gravidez, promovem o aumento do útero, das mamas e o crescimento de seu sistema de ductos. À medida que o parto se aproxima, os níveis de estrógenos vão se elevando, o que vai ser essencial para o relaxamento dos ligamentos pélvicos da mãe, tornando as articulações sacroilíacas mais frouxas e a sínfise púbica mais elástica. Essas alterações tornam mais fácil a passagem do feto pelo canal vaginal durante o trabalho de parto. Os estrógenos intensificam o fluxo de sangue entre o útero e a placenta, aumentam a captação de LDL (bom colesterol), precursor dos hormônios esteroides nos sincitiotrofoblastos e promovem o aparecimento de elementos que induzem o parto como as prostaglandinas e a oferta de receptores de ocitocina, que estimula as contrações uterinas. Além disso, preparam as mamas para a lactação e estimulam a síntese do hormônio prolactina pela glândula hipófise.

## Progesterona

A progesterona, por sua vez, é essencial para o sucesso da gravidez. Ela começa a ser detectada durante a fase lútea do ciclo ovariano e, no caso do oócito ser fertilizado, o corpo lúteo manterá sua secreção até por volta do 2º mês de gravidez. Todavia, em seguida, a placenta assume a produção da progesterona. Sua concentração aumenta em até 10 vezes durante o período gestacional, como você pode ver na Figura 2. Sua produção depende da oferta de colesterol e dos níveis das enzimas CYP11A1 e  $3\beta$ -HSD mostradas na Figura 3. Ela estimula o desenvolvimento das células decíduais, que, como vimos há pouco, são essenciais para a nutrição do embrião. Além disso, a progesterona diminui a contratilidade uterina nas grávidas, evitando a ocorrência de aborto espontâneo, sendo considerada o hormônio da gravidez; aumenta a capacidade secretora das trompas e do útero que influenciam o desenvolvimento da mórula e do blastocisto antes de sua implantação; prepara as mamas para lactação juntamente com os estrógenos; e é usada na síntese de cortisol pela zona de transição da adrenal fetal no final da gestação. Como veremos mais adiante, o cortisol fetal é um dos elementos que induzem as contrações uterinas durante o parto.



Fonte: Koeppen e Stanton (2008).

**Somatomamotropina coriônica humana**

A somatomamotropina coriônica humana ou o lactogênio placentário humano é detectado na 5ª semana de gravidez e sua taxa de produção está relacionada ao peso da placenta, ou seja, quanto mais pesada a placenta, maior a síntese do hormônio. Assim, à medida que a gravidez avança, seus níveis se elevam. Algumas evidências mostram que esse hormônio – semelhante à prolactina, aos estrógenos e a progesterona – estimula o crescimento e desenvolvimento das mamas. Promove o crescimento tecidual, pois têm ação semelhante ao hormônio do crescimento (GH) de origem hipofisária, por estimular a formação de tecidos proteicos. Também como o GH, estimula a síntese de fatores de crescimento semelhante à insulina IGF-I e IGF-II pelo fígado. Quanto à resposta metabólica, diminui a sensibilidade dos tecidos à insulina e a utilização da glicose pela mãe, aumentando os níveis glicêmicos e sua disponibilidade para ser usado nos processos associados ao crescimento fetal. Ao mesmo tempo, aumenta a liberação de ácidos graxos livres para que a mãe possa utilizá-los como fonte alternativa de energia durante a gravidez.

## Outros eventos endócrinos da gravidez

Além da produção de hormônios pela placenta durante a gravidez, outras estruturas endócrinas também modificam seu padrão de liberação hormonal. Essas modificações podem estar relacionadas ao aumento da carga metabólica da mãe e aos efeitos dos produtos placentários. Dentre essas glândulas, temos a(s):

- a) hipófise:** intensifica sua produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio tireoestimulante (TSH) e prolactina (PRL). Na gravidez, aumenta pelo menos 50%;
- b) suprarrenais:** aumenta a produção de glicocorticoides (cortisol), que intensifica a mobilização de aminoácidos de origem materna para ser usado na formação de tecidos do feto. Os mineralocorticoides também estão mais presentes (aldosterona), particularmente no fim da gravidez. Juntamente com os estrógenos, os mineralocorticoides aumentam a reabsorção de sódio pelos túbulos renais que, ao reentrar no sistema, trazem associadas à sua estrutura, moléculas de água. A consequência é a retenção de líquido e o aumento no volume circulante que levam à ocorrência de hipertensão induzida pela gravidez;
- c) tireoide:** a produção de tiroxina (T4) aumenta, como também o volume da glândula (até 50%);
- d) paratireoides:** aumentam particularmente em gestantes com dieta pobre em cálcio. O hormônio paratireoidiano (PTH) estimula a reabsorção óssea ou a perda de matriz óssea. Dessa forma, o aumento na glândula durante a gravidez leva à absorção de cálcio dos ossos da mãe, que mantém os níveis de cálcio no líquido extracelular materno. Isso ocorre mesmo quando o feto está removendo o cálcio materno para formar seu esqueleto. Por causa da maior necessidade de cálcio pelo bebê após o seu nascimento, a secreção de PTH é mais intensa durante a lactação;
- e) ovários e placenta:** o hormônio relaxina, secretado pelo corpo lúteo e placenta, produz o relaxamento dos ligamentos da sínfise púbica, o que facilita a passagem do feto no momento do parto.

Tendo em vista as evidências fornecidas acima, responda a Atividade 1 para continuarmos nossa discussão sobre reprodução, mais particularmente, sobre as alterações observadas na grávida durante a gestação.



# Atividade 1

1

Enumere os 4 principais hormônios da gravidez, considerando os produtos do corpo lúteo e da placenta, em seguida, descreva suas funções.

2

Explique duas alterações endócrinas importantes que ocorrem durante a gravidez.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Adaptações fisiológicas do corpo materno durante a gravidez

**B**aseado nas evidências descritas acima, o corpo da mulher é fortemente influenciado pelas alterações hormonais vivenciadas durante a gravidez, de forma a adequá-lo às necessidades do feto e da mãe. Nesse sentido, fica evidente que a gravidez é um evento imensamente custoso para mulher e suas repercussões se estendem para todos os sistemas fisiológicos, como veremos a seguir.

Além das mudanças no ambiente hormonal, é possível verificar também que o peso do útero passa de 50g na não grávida para 1.100g na grávida; as mamas dobram de tamanho; a abertura vaginal se expande mais; e sua resposta metabólica pode aumentar em até 15% na

última metade da gravidez, devido à ação do T4, dos glicocorticoides e dos hormônios sexuais, e com isso aumenta a produção de calor.

As gestantes engordam em média  $11\text{kg}$ , com o maior ganho de peso ocorrendo nos dois últimos trimestres. Se distribuirmos o peso adquirido, temos que  $3\text{kg}$  são do feto,  $2\text{kg}$  são do líquido amniótico, da placenta e membranas fetais,  $1\text{kg}$  é do útero,  $1\text{kg}$  é das mamas,  $2,7\text{kg}$  são líquido extra no sangue e líquido extracelular e o restante é de gordura. O aumento de massa corpórea está relacionado com o aumento do apetite, já que a mulher necessita repor os substratos energéticos que repassa para o feto em desenvolvimento, mas ele também pode ser derivado da ação hormonal. Alguns dias após o nascimento do bebê, a mulher perde líquido pela urina, já que os hormônios que promovem a retenção de líquido estão ausentes (aldosterona e estrógenos), o que diminui seu peso corporal. A grávida que não controla seu peso corporal adequadamente pode ganhar até  $34\text{kg}$ .

Todavia, é importante ressaltar que uma boa nutrição é essencial para manter a taxa de crescimento fetal, principalmente no último trimestre, quando o peso do feto pode dobrar nos 2 últimos meses da gravidez. Uma dieta adequada previne a carência materna de cálcio, fosfato, ferro e vitaminas. Por exemplo, o ferro é substrato importante para a formação do sangue e o feto precisa de  $375\text{mg}$  de ferro para esse fim e mais  $600\text{mg}$  são necessárias para a mulher formar seu próprio sangue extra. Um quadro verificado em algumas gestantes é a anemia hipocrômica, que é decorrente da carência de ferro, o que pode causar efeitos negativos sobre o feto. Outro item essencial é a vitamina D, que facilita a absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal. Por sua vez, a vitamina K está envolvida na síntese de protrombina, envolvida na coagulação do sangue, que evita a ocorrência de hemorragia, particularmente, hemorragia cerebral, causada pelo parto.

Outro sistema fisiológico que passa por mudanças muito marcantes é o sistema circulatório. Um grande volume de sangue ( $\sim 625\text{mL}/\text{min}$ ) passa pelo sistema circulatório no final da gravidez, o que está associado ao aumento no metabolismo materno e débito cardíaco (30 a 40% acima do normal). A mulher apresenta um aumento no volume de sangue circulante no 3º trimestre, estando esse associado aos efeitos da aldosterona e dos estrógenos nos túbulos renais, que intensificam a retenção de líquido. Pouco antes do parto, ela tem 2 litros de sangue extra, sendo um quarto perdido no parto, o que é importante para regular seus valores de pressão arterial.

Além disso, o aumento na taxa metabólica basal e no tamanho da grávida elevam seu consumo de oxigênio, sendo formada uma quantidade proporcional de dióxido de carbono, o que aumenta a ventilação por minuto. Vale salientar que a progesterona torna o centro respiratório, localizado no tronco cerebral no Sistema Nervoso Central, mais sensível ao dióxido de carbono. Dessa forma, a ativação do centro é intensificada quando os níveis  $\text{CO}_2$  se elevam, levando ao aumento na ventilação. Além disso, a expansão do útero e o crescimento do feto pressionam os conteúdos abdominais para cima, exercendo uma pressão ascendente contra o diafragma, o que aumenta a frequência respiratória.

Nos rins, é verificado um aumento na produção de urina na gestante devido à maior ingestão de água. Sua capacidade de reabsorção de sódio, cloreto e água aumenta em até 50% pela ação dos hormônios placentários (estrógenos) e do córtex da adrenal (aldosterona). Semelhantemente, a taxa de filtração glomerular aumenta e mais água e eletrólitos são excretados na urina. Assim, a gestante acumula 2,7kg de água e sal extras.

Uma alteração muito importante também é o aumento de pressão arterial, verificado em 5% das grávidas no final da gestação, que é conhecida como pré-eclâmpsia, e se caracteriza pela retenção excessiva de sal e água pela mãe, pelo ganho de massa corporal, pela ocorrência de edema e pela hipertensão arterial. Algumas hipóteses tentam explicar a ocorrência de pré-eclâmpsia, que são a síntese excessiva de hormônios placentários e adrenais; a resposta autoimune materna ao feto, já que os sintomas não são mais observados após o parto; e o menor aporte sanguíneo para a placenta, que pode induzir a liberação de substâncias pela placenta que, na circulação materna, prejudicam a função vascular, causando um menor fluxo de sangue aos rins, excesso de retenção de sal e água e aumento da pressão.

Por outro lado, o eclâmpsia propriamente dito é uma condição mais grave, acompanhado de espasmo vascular generalizado, convulsão, que pode ser seguida de coma; redução significativa do débito renal; disfunção hepática (fígado); hipertensão grave e toxemia generalizada, que pode levar a gestante a óbito. O uso de vasodilatadores de ação rápida, que diminuem os valores de pressão arterial e trazem a pressão a valores normais, seguida de cesariana, podem reduzir a mortalidade em 1% ou menos.



## Atividade 2

Como o corpo da gestante se adapta para a gestação?

---

---

---

---

---

---

---

# Parto

O parto corresponde ao momento da expulsão do feto que passou nove meses se desenvolvendo no ventre materno (Figura 4). Ele parece estar associado à maior excitabilidade da musculatura uterina no final da gravidez, que tem como resultado a geração de contrações. Possivelmente, essa resposta depende de mudanças no meio hormonal da mulher e alterações mecânicas.



**Figura 4** – Sequência fotográfica do nascimento de um bebê

Fonte: <<http://www.afh.bio.br/reprod/reprod4.asp#parto>>. Acesso em: 21 maio 2010.

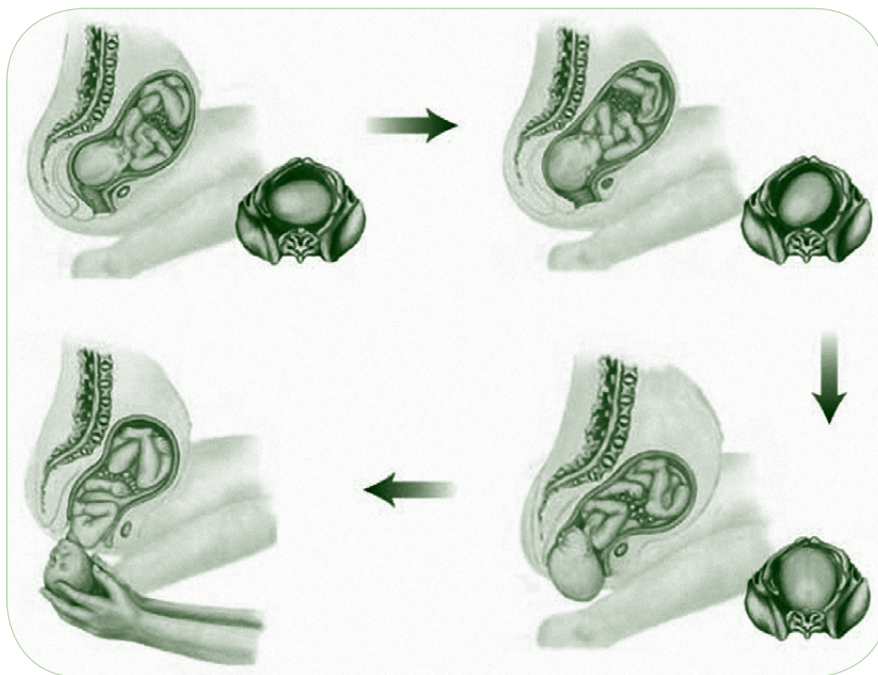
Quanto aos fatores hormonais verificados, podemos citar os estrógenos, que se elevam no final da gestação enquanto a progesterona cai. Essa inversão na razão entre os dois hormônios parece ser um dos gatilhos para a geração das contrações uterinas. Os estrógenos têm ação contrátil. Outro hormônio a ser considerado é a ocitocina, secretada pela porção neural da glândula hipófise. Durante os últimos meses de gravidez, observa-se um aumento no número de receptores para ocitocina no útero, que parece ser estimulada pelos estrógenos. Além disso, a taxa de síntese do hormônio também se eleva próximo ao parto; na sua ausência, o trabalho de parto pode se prolongar. A extensão do colo do útero causada ao final da gravidez ativa uma alça de retroalimentação positiva (reflexo neuroendócrino) que envolve o eixo hipotálamo-hipófise, que intensifica mais e mais a liberação de ocitocina na circulação materna e seu efeito sobre o útero. Ela pode também ser usada na indução do parto.

O feto também é um elemento ativo no processo de indução do parto, já que a hipófise fetal produz ocitocina. Além disso, as glândulas suprarrenais fetais secretam o hormônio cortisol, que estimula a liberação de prostaglandinas pelas membranas fetais, e, com isso, intensifica as contrações. Essa secreção de cortisol pelo feto é induzida pelo hormônio liberador de corticotropina (CRH) de origem placentária, que, ao se acumular na circulação, aumenta a produção de CRH pelo feto e, conseqüentemente, a síntese de cortisol. Vale salientar que a produção de prostaglandinas também é estimulada pelos estrógenos.

Quanto aos fatores mecânicos, a distensão de um órgão que tem musculatura lisa (útero) aumenta sua contratilidade.

O trabalho de parto mostrado na Figura 5 pode ser dividido numa sequência de eventos que incluem a ocorrência de contrações uterinas intensas, que forçam o feto contra a cérvix por várias horas, o que causa irritação da parede uterina; a saída do feto, que é rápida, não demorando mais de uma hora, seguido pela expulsão da placenta e por contrações do

miométrio, que são importantes para cessar a perda de sangue. Como você pode ver na Figura 5, o feto começa a se posicionar de forma que sua cabeça fique alinhada com a abertura vaginal, o que permite sua passagem pelo canal impulsionada pelas contrações uterinas crescentes.



**Figura 5** – Representação esquemática do trabalho de parto

Fonte: <<http://www.afh.bio.br/reprod/reprod4.asp#parto>>. Acesso em: 21 maio 2010.

Agora você pode responder a Atividade 3 para que possamos, em seguida, discutir a lactação, processo crítico para manutenção do bebê após o parto.



## Atividade 3

Descreva o processo de trabalho de parto, ressaltando os hormônios envolvidos nesse evento.

---

---

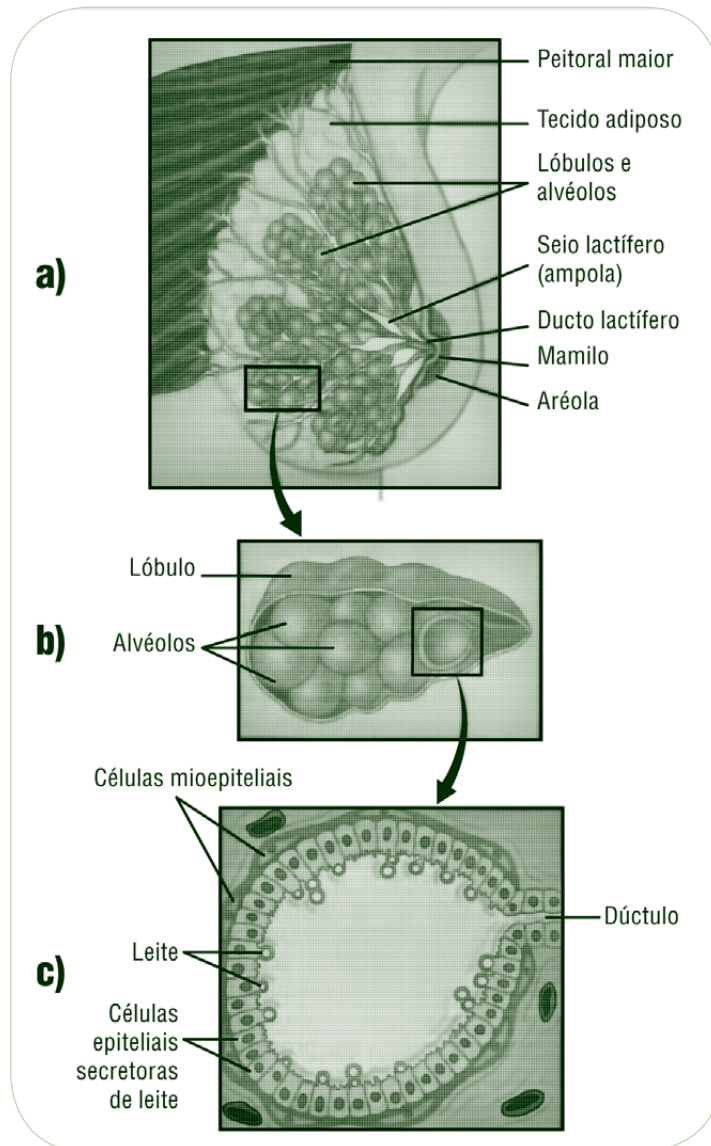
---

---

---

# Lactação

**A**pós o nascimento do bebê, a mãe dá início a outro momento da reprodução que é a lactação, quando suas mamas são estimuladas a produzir o leite materno. Para tanto, as mamas devem ter se desenvolvido durante a puberdade pela ação dos estrógenos, que induzem o crescimento de sua porção glandular e o acúmulo de gordura (veja a Figura 6). Durante a gravidez, as mamas também sofrem alterações desencadeadas pelos estrógenos, progesterona, prolactina e ocitocina, que atuam mais fortemente no desenvolvimento do tecido glandular, que você pode verificar na Figura 7.

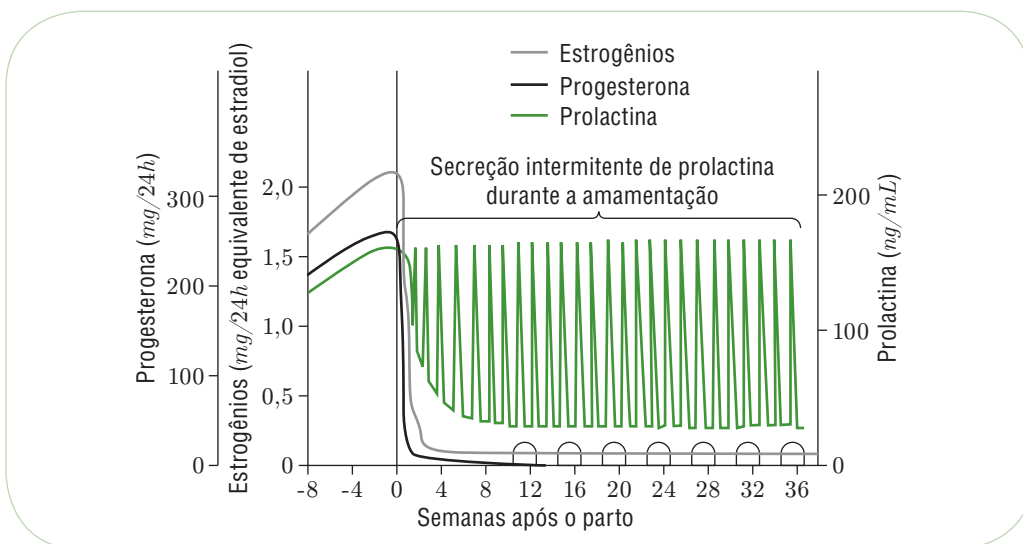


**Figura 6 – (a)** Representação esquemática da mama com seus lóbulos, alvéolos e ductos secretórios ou ductos de leite que formam o tecido glandular; **(b)** as estruturas mostradas em mais detalhes correspondem ao lóbulo que contém os alvéolos e **(c)** as células produtoras de leite de um desses alvéolos

Fonte: Guyton e Hall (2006).

Os estrógenos de origem placentária promovem o crescimento e a ramificação dos ductos mamários, ao mesmo tempo as células do estroma aumentam em número e as gorduras são depositadas nesse tecido. Eles também aumentam a síntese de prolactina pela hipófise anterior. A progesterona também atua nas mamas para torná-las um órgão secretor. Ela intensifica o crescimento dos lóbulos mamários, que é caracterizado pela multiplicação dos alvéolos e aumenta de sua capacidade secretória.

Todavia, apesar de prepararem as mamas para a lactação, os estrógenos e a progesterona inibem a produção de leite durante a gravidez. Esses hormônios apresentam uma queda nas suas concentrações após o parto, como mostra a Figura 7, o que nesse momento parece estar associado com o início da produção de leite pelas mamas. A prolactina materna, que se apresenta elevada durante a gravidez, após o parto é secretada de forma intermitente em associação aos episódios de amamentação (sucção do mamilo). Se a amamentação for interrompida, os níveis de prolactina caem e as mamas perdem sua capacidade de produzir leite, mas essa resposta pode se prolongar enquanto houver a estimulação tátil pelo bebê durante os episódios de amamentação.



**Figura 7** – Padrão de secreção hormonal no período pós-parto

Fonte: Guyton e Hall (2006).

O primeiro tipo de leite produzido pelas mamas pouco antes e nos primeiros dias após o parto é chamado de colostro, que contém as mesmas concentrações de proteínas antimicrobianas e anti-inflamatórias e lactose do leite, mas não tem gordura. Depois de uma semana, a produção de leite é normalizada. Vale ressaltar que hormônios como o cortisol, o hormônio do crescimento (GH), o paratormônio (PTH) e a insulina, devido aos seus efeitos metabólicos, são uma importante fonte de fornecimento de aminoácidos, ácidos graxos, glicose e cálcio para a formação do leite.

É interessante comentar que a lactação é considerada um método contraceptivo natural. Isso se deve ao fato de que a prolactina elevada tem uma ação inibitória sobre a liberação do

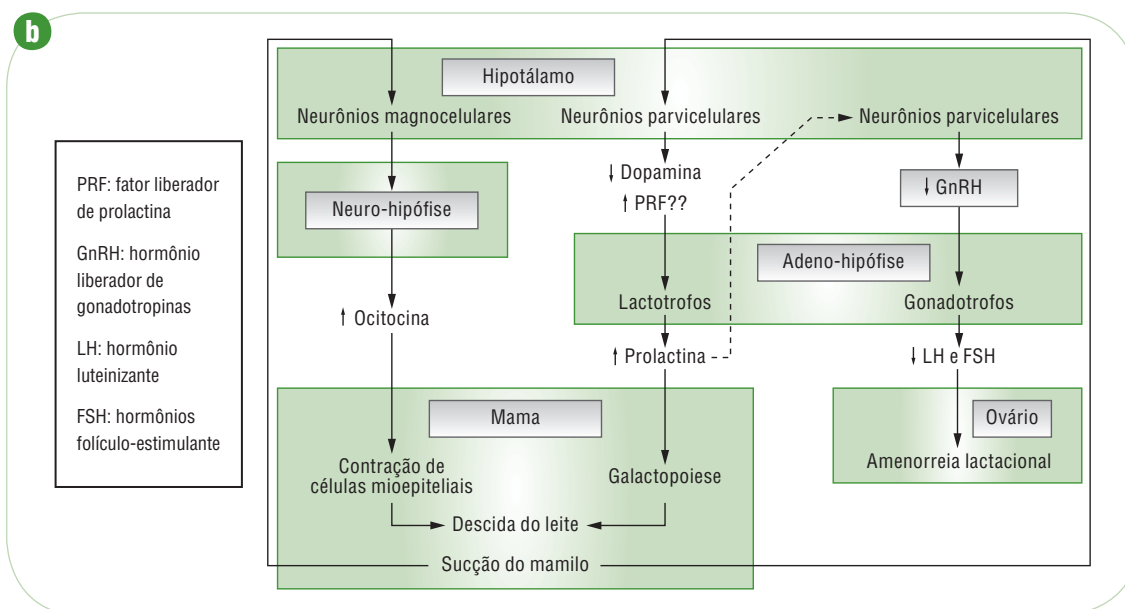
hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) produzido pelo hipotálamo. Lembre-se que o GnRH regula a síntese dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH) pelos gonadotrofos da hipófise anterior, que atuam nos ovários, promovendo a maturação dos folículos, a ovulação e a produção de hormônios sexuais. Todavia, como a prolactina é um hormônio proteico/peptídico e sua meia-vida no sangue é curta, sua ação contraceptiva só é verificada se seus níveis forem mantidos elevados por um longo período de tempo, de forma a permitir sua atuação sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Dessa forma, quanto maiores os intervalos entre as mamadas e menor o tempo de amamentação, menores serão os níveis de prolactina, o que pode ocasionar a ocorrência de concepção durante a lactação.

Após a produção de leite pelas mamas, esse substrato energético deve chegar ao bebê e, para isso, precisa ser ejetado dos alvéolos para os ductos. Sua saída depende de uma alça de retroalimentação positiva, mostrada na Figura 8. A sucção do mamilo pelo bebê ativa fibras nervosas que levam esse sinal neural para o Sistema Nervoso Central, mais particularmente, para o hipotálamo, que libera no sangue através da porção posterior da hipófise (neuro-hipófise) o hormônio ocitocina. À semelhança de seu efeito no útero durante o parto, esse hormônio promove a contração das células mioepiteliais que circundam os alvéolos e o leite é ejetado para fora das mamas, como mostra a Figura 8. A liberação de ocitocina pode ser provocada por **estímulos psicogênicos**, como o choro do bebê, o som de choro vindo da TV ou apenas o pensamento voltado para a criança.



### Estímulos psicogênicos

Estímulos psicogênicos são eventos que apresentam como origem uma causa emocional.



**Figura 8** – Fotografia da mãe amamentando seu bebê (a) e a representação do processo de ejeção do leite das mamas (b)

Fonte: (a) <<http://www.afh.bio.br/reprod/reprod4.asp#parto>>; Fonte: (b) Koeppen e Stanton (2008).



## Atividade 4

Como as mamas adquirem a capacidade de produzir leite?

---

---

---

---

---

---

---

## Resumo

Nesta aula, você estudou que a gravidez, o parto e a lactação são eventos reprodutivos críticos para a expressão do potencial reprodutivo da espécie humana, tendo em vista que o corpo feminino, a partir da ação de diferentes hormônios, passa por inúmeros ajustes fisiológicos que lhe permitem gerar uma nova vida.

## Autoavaliação

- 1 Quais são os ajustes fisiológicos observados na mulher durante a gravidez?
- 2 Quais são os principais determinantes da ocorrência do trabalho de parto?

3

Explique as alterações verificadas nas mamas que são importantes para produção de leite.

## Referências

BERNE, R. M. et al. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editorial, 2004. cap. 46. p. 981-1042.

CINGOLANI, Horacio E.; HOUSSAY, Alberto B.; COLS. **Fisiologia humana de Houssay**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000. cap. 53-54. p. 677-704.

EMBARAZADA. Disponível em: <<http://embarazada.com>>. Acesso em: 21 maio 2010.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 80. p. 996-1010.

HORMÔNIOS do parto. Disponível em: <<http://www.afh.bio.br/reprod/reprod4.asp#parto>>. Acesso em: 21 maio 2010.

KOEPPEL, Bruce M.; STANTON, Bruce A. **Berne & Levy: fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. cap. 43. p. 765-804.

## Anotações

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---











Esta edição foi produzida em **mês de 2012** no Rio Grande do Norte, pela Secretaria de Educação a Distância da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (SEDIS/UFRN). Utilizando-se Helvetica Lt Std Condensed para corpo do texto e Helvetica Lt Std Condensed Black títulos e subtítulos sobre papel offset 90 g/m<sup>2</sup>.

**Impresso na nome da gráfica**

Foram impressos **1.000** exemplares desta edição.

SEDIS Secretaria de Educação a Distância – UFRN | CampusUniversitário  
Praça Cívica | Natal/RN | CEP 59.078-970 | [sedis@sedis.ufrn.br](mailto:sedis@sedis.ufrn.br) | [www.sedis.ufrn.br](http://www.sedis.ufrn.br)



ISBN 978-85-7273-823-1



9 788572 738231 >



Ministério da  
Educação

