

# Embriologia

Texto, atlas e roteiro de aulas práticas

2<sup>a</sup> edição

Tatiana Montanari



Tatiana Montanari

# Embriologia

Texto, atlas e roteiro de aulas práticas

2<sup>a</sup> edição

Porto Alegre, RS  
Edição da autora  
2019



# **Embriologia**

**Texto, atlas e roteiro de aulas práticas**

**2<sup>a</sup> edição**

**Tatiana Montanari**

Bióloga formada pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),  
Mestre em Ciências Biológicas (Biologia Celular) pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),  
Doutora em Ciências (Biologia Celular e Tecidual) pela Universidade de São Paulo (USP),  
Pós-doutora em Bioquímica Toxicológica pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),  
Professora Associada do Departamento de Ciências Morfológicas  
do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS

© da autora

2<sup>a</sup> edição 2019

Direitos reservados desta edição: Tatiana Montanari

1<sup>a</sup> edição 2013, Tatiana Montanari

ISBN: 978-85-915646-1-3

*Fotografias:* Tatiana Montanari, Thaís de Oliveira Plá, Sofia Louise Santin Barilli, Nívia Lothhammer, Casimiro García Fernández, Luiz Renato França, Gláucia Marques e Ana Braga Farret

*Ilustrações:* Tatiana Montanari, Tainã Gonçalves Loureiro e Elise Leite

*Navegação:* Eliane de Oliveira Borges

*Fotografia da capa:* cortesia da Prof<sup>a</sup> Nívia Lothhammer, Departamento de Ciências Morfológicas, ICBS, UFRGS

---

Montanari, Tatiana

Embriologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas [recurso eletrônico] / Tatiana Montanari. – 2. ed. – Porto Alegre: Ed. da autora, 2019.

----p. ; digital; 21cm x 29,7cm; il.

Inclui referências.

Inclui figuras e quadros.

Livro digital de acesso aberto.

Disponível em: <http://www.ufrgs.br/livrodeembrio/>

ISBN

1. Embriologia. 2. Embriologia humana – Atlas. 3. Embriologia humana – Sistemas. 4. Desenvolvimento embrionário. 5. Anatomia comparada – Embriologia. I. Título.

---

CDU 611.013

Este livro é dedicado:  
à minha mãe Ives e à minha tia Ilva,  
que me ensinaram a paixão pelos livros,  
e às minhas orientadoras:  
Sonia Maria Lauer de Garcia, Heidi Dolder e Estela Bevilacqua,  
pelo exemplo de professoras e pesquisadoras.



Eram duas pessoas, e de repente uma terceira,  
um espírito novo, inteiro, acabado,  
como não acontece quando feito por mãos humanas;  
um novo pensamento e um novo amor, até dá medo...

Os *Demônios* – Dostoiévsky



## Prefácio

Embriologia (*embrio* – embrião, *logos* – ciência) significa a ciência que estuda os embriões, isto é, o estudo descritivo ou experimental das mudanças na forma do embrião. Entretanto a Embriologia não se restringe ao período embrionário. A Embriologia aborda desde a produção dos gametas até o nascimento. Além da Embriologia humana, esse livro contempla o conteúdo de Embriologia comparada, com grupos animais representativos, que são modelos clássicos no estudo dessa ciência. Sua inclusão permite uma compreensão do aumento da complexidade do desenvolvimento conforme a progressão na escala evolutiva.

*Embriologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas* foi escrito para os alunos dos cursos de graduação nas áreas das Ciências Biológicas e da Saúde. Associa o conhecimento da Embriologia descritiva e experimental com as descobertas da Biologia do desenvolvimento. É ricamente ilustrado e apresenta questões de estudo e proposta para as aulas práticas.

Nesta segunda edição, o texto foi revisado e atualizado; imagens e quadros comparativos foram adicionados; o conteúdo de Desenvolvimento humano foi apresentado em dois capítulos, e as fontes bibliográficas foram citadas como notas de rodapé.

Muitas das fotografias são provenientes do mestrado em Biologia celular na UNICAMP, sob orientação da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Heidi Dolder; do doutorado em Biologia celular e tecidual na USP, sob orientação da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Estela Bevilacqua, e dos trabalhos de pesquisa na área de Reprodução realizados na UFRGS. Fotografias do pós-doutorado em Bioquímica Toxicológica na UFSM foram acrescentadas nesta edição.

As lâminas histológicas utilizadas em aulas práticas foram fotografadas pela iniciativa da acadêmica Thaís de Oliveira Plá, em um fotomicroscópio Olympus, recebido do Programa de modernização da infraestrutura das IFES e HUs do Ministério da Educação, em 2002. A monitora da disciplina Ana Braga Farret (SEAD/PROGRAD - 2019) complementou o registro fotográfico em um microscópio Zeiss Axio Imager M2, com o apoio do técnico-administrativo Maikel Rosa de Oliveira (Departamento de Ciências Morfológicas).

As peças macroscópicas de placenta, embriões e fetos foram fotografadas pela professora Nívia Lothhammer e pela acadêmica Sofia Louise Santin Barilli.

As fotografias de embriões de aves *in toto* dos capítulos de Desenvolvimento comparado e de Desenvolvimento humano são da Prof<sup>a</sup> Nívia Lothhammer e do Prof. Casimiro García-Fernández (Departamento de Ciências Morfológicas, UFRGS). O Prof. Casimiro também enriqueceu o capítulo de Desenvolvimento comparado com o seu material de pesquisa. Agradeço ao Prof. Dr. Luiz Renato França (ICB, UFMG) pela eletromicrografia da célula de Sertoli e à acadêmica Gláucia Marques pela ultrassonografia de ovário policístico, ambas imagens foram exibidas no capítulo de Gametogênese nesta edição.

Elise Leite (bolsista SEAD para desenvolvimento de objeto de aprendizagem - 2010) e Tainã Gonçalves Loureiro (bolsista do Programa de Monitoria à distância para disciplina presencial SEAD/PROGRAD - 2010) realizaram parte das ilustrações com o programa *Adobe Illustrator*.

Eliane de Oliveira Borges (ICBS, UFRGS) realizou os cortes semifinos exibidos no capítulo de Gametogênese e a navegação do livro digital.

Devo ainda agradecimentos ao Dr. Antonio Carlos Huf Marrone, ao Dr. Eduardo Grossmann e ao Dr. Diego Sgarabotto Ribeiro pela atenção no esclarecimento de dúvidas.

Esta edição, assim como a primeira, foi disponibilizada na internet, visando fomentar a sua acessibilidade. Espera-se, com o desenvolvimento deste recurso educacional, contribuir para a qualificação do ensino de Embriologia e das Ciências Morfológicas.

Tatiana Montanari



# Sumário

## Capítulo 1 Histórico

- 1 – A (POUCA) COMPREENSÃO DA ORIGEM DO SER NAS SOCIEDADES PRIMITIVAS E PATRIARCAIS
- 2 – OS PRIMEIROS ESTUDOS E AS TEORIAS DE PRÉ-FORMAÇÃO E EPIGÊNESE
- 3 – A EMBRIOLOGIA EXPERIMENTAL E OS CONCEITOS DE DESENVOLVIMENTO EM MOSAICO E REGULADO E DE INDUÇÃO EMBRIONÁRIA
- 4 – TERATOLOGIA: O ESTUDO DOS MONSTROS
- 5 – QUESTIONÁRIO

## Capítulo 2 Gametogênese

- 1 – INTRODUÇÃO
- 2 – MITOSE E MEIOSE
  - 2.1 – Mitose
  - 2.2 – Meiose
- 3 – ESPERMATOGÊNESE E OOGÊNESE
- 4 – HISTOFISIOLOGIA DO TESTÍCULO
  - 4.1 – Testículo: túnicas, epitélio seminífero e tecido intersticial
  - 4.2 – Espermiogênese
  - 4.3 – Espermiação
  - 4.4 – Controle hormonal da espermatogênese
  - 4.5 – Controle da espermatogênese por apoptose
- 5 – HISTOFISIOLOGIA DO OVÁRIO
  - 5.1 – Ovário: folículos ovarianos e corpos lúteos
  - 5.2 – Controle hormonal da oogênese: ciclo estral e ciclo menstrual
- 6 – QUESTIONÁRIO

## Capítulo 3 Transporte dos Gametas e Fertilização

- 1 – INTRODUÇÃO
- 2 – TRANSPORTE DOS ESPERMATOZOIDES
- 3 – TRANSPORTE DO OÓCITO
- 4 – FERTILIZAÇÃO
- 5 – QUESTIONÁRIO

## Capítulo 4 Desenvolvimento Comparado

- 1 – VARIABILIDADE DO GAMETA MASCULINO
- 2 – VARIABILIDADE DO GAMETA FEMININO
  - 2.1 – Organização do ovo
  - 2.2 – Tipos de ovos
  - 2.3 – Células acessórias
  - 2.4 – Envelopes do ovo
- 3 – FERTILIZAÇÃO
  - 3.1 – Mecanismos para evitar a poliespermia
  - 3.2 – Partenogênese
- 4 – CLIVAGEM
  - 4.1 – Conceito
  - 4.2 – Classificação
- 5 – GASTRULAÇÃO E MOVIMENTOS MORFOGENÉTICOS
  - 5.1 – Estabelecimento do plano corporal e gastrulação
  - 5.2 – Movimentos morfogenéticos
- 6 – DESENVOLVIMENTO DOS EQUINODERMAS
  - 6.1 – Tipo de ovo e fertilização
  - 6.2 – Clivagem
  - 6.3 – Gastrulação
- 7 – DESENVOLVIMENTO DOS PROTOCORDADOS
  - 7.1 – Tipo de ovo e fertilização
  - 7.2 – Clivagem
  - 7.3 – Gastrulação e neurulação
  - 7.4 – Estágio larval

- 8 – DESENVOLVIMENTO DOS ANFÍBIOS
- 8.1 – Tipo de ovo e fertilização
- 8.2 – Clivagem
- 8.3 – Gastrulação e neurulação
- 8.4 – Estágio em botão caudal e eclosão
- 9 – DESENVOLVIMENTO DAS AVES
- 9.1 – Tipo de ovo e fertilização
- 9.2 – Clivagem
- 9.3 – Gastrulação e neurulação
- 9.4 – Anexos embrionários
- 10 – QUESTIONÁRIO

## Capítulo 5

### Desenvolvimento Humano – Parte 1

- 1 – PRIMEIRA SEMANA
- 1.1 – Clivagem
- 1.2 – Implantação
- 2 – SEGUNDA SEMANA
- 2.1 – Placentação
- 2.2 – Formação do embrião didérmico e dos anexos embrionários
- 3 – TERCEIRA SEMANA
- 3.1 – Gastrulação, formação da linha primitiva e do embrião tridérmico
- 3.2 – Notocorda e neurulação
- 3.3 – Diferenciação do mesoderma
- 4 – QUARTA SEMANA
- 4.1 – Dobramento do embrião
- 5 – QUESTIONÁRIO

## Capítulo 6

### Desenvolvimento Humano – Parte 2

- 1 – QUARTA A OITAVA SEMANAS
- 1.1 – Desenvolvimento do sistema nervoso e dos órgãos dos sentidos
- 1.2 – Aparelho branquial e formação da cabeça e do pescoço
- 1.3 – Desenvolvimento do sistema cardiovascular
- 1.4 – Desenvolvimento do sistema respiratório
- 1.5 – Desenvolvimento do sistema digestório
- 1.6 – Desenvolvimento do sistema urinário
- 1.7 – Desenvolvimento do sistema reprodutor
- 1.8 – Desenvolvimento do sistema esquelético
- 1.9 – Desenvolvimento do sistema tegumentar
- 2 – TERCEIRO AO NONO MÊS
- 2.1 – Período fetal
- 3 – QUESTIONÁRIO

## Capítulo 7

### Roteiro de aulas práticas

### 1 – A (POUCA) COMPREENSÃO DA ORIGEM DO SER NAS SOCIEDADES PRIMITIVAS E PATRIARCAIS

Nas sociedades primitivas, ignorava-se o papel do homem na procriação dos filhos. Acreditava-se que eles eram a reencarnação de larvas ancestrais que flutuavam ao redor de certas árvores, rochedos ou lugares sagrados e que desciam no corpo da mulher. Considerava-se que esta não devia ser virgem para que a infiltração se produzisse, mas outros povos acreditavam que ela ocorria pelas narinas ou pela boca ou diretamente no ventre materno.<sup>1</sup>

Com o advento do patriarcado, o homem reivindicou o papel de criador e limitou à mulher as funções de carregar e nutrir a semente viva. O médico grego Hipócrates (cerca de 460-377 a.C.) reconheceu duas espécies de sêmen: um fraco ou feminino e outro forte, masculino. O filósofo grego Aristóteles (cerca de 384-322 a.C.) imaginou que o feto era produzido pelo encontro do esperma com o sangue menstrual. A mulher fornecia apenas uma matéria passiva, enquanto o princípio masculino era força, atividade, movimento, vida.<sup>2,3</sup>

### 2 – OS PRIMEIROS ESTUDOS E AS TEORIAS DE PRÉ-FORMAÇÃO E EPIGÊNESE

Os primeiros estudos embriológicos dos quais existem registros foram feitos por Hipócrates e por Aristóteles, analisando o desenvolvimento de aves. Por esse trabalho, Aristóteles é reconhecido como Fundador da Embriologia.<sup>4</sup> No tratado *De Generatione Animalium* (350 a.C.), Aristóteles expressa que diferentes órgãos se formam em uma massa não diferenciada por uma cascata de mudanças graduais, levando a um todo bem organizado, que é o embrião.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> BEAUVOIR, S. *O Segundo sexo*. 5. ed. São Paulo: Nova Fronteira, 1980. v. 1. pp. 29, 87-89.

<sup>2</sup> *Ibid.* pp. 29-30, 99-100.

<sup>3</sup> MOORE, K.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia clínica*. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 8.

<sup>4</sup> *Ibid.*

<sup>5</sup> van SPEYBROECK, L.; de WAELE, D.; van de VIJVER, G. Theories in early Embryology: close connections between epigenesis, preformationism, and self-organization. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 981, p. 4, 2002. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04910.x/epdf> [acesso 22 set. 2017]

Na Renascença, Leonardo da Vinci (1452-1519), em seus estudos de anatomia, fez representações de fetos (Figura 1.1).<sup>6,7</sup>



Figura 1.1 - Desenhos de Leonardo da Vinci.<sup>8,9</sup>

O advento da microscopia permitiu a investigação do aparelho reprodutor e dos gametas. Uma contribuição importante foi dada pelo holandês Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723). Filho de rico cervejeiro, ele se afastou do comércio e se dedicou à fabricação de microscópios e à pesquisa. Colecionou 419 lentes e 247 microscópios. Escreveu 375 cartas relatando os seus achados à Sociedade Real de Londres e encaminhou 27 artigos à Academia Francesa de Ciências.<sup>10</sup>

Em 1677, o microscopista Leeuwenhoek apresentou à Sociedade Real de Londres desenhos de animáculos presentes no esperma humano (Figura 1.2).<sup>11</sup> O termo espermatozoide foi cunhado posteriormente.

<sup>6</sup> FRIEDENTHAL, R. *Leonardo da Vinci*: uma biografia ilustrada. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Editor, 1990. pp. 9, 152-153, 155-156, 162, 167, 169.

<sup>7</sup> MOORE & PERSAUD. *Op. cit.*, p. 9.

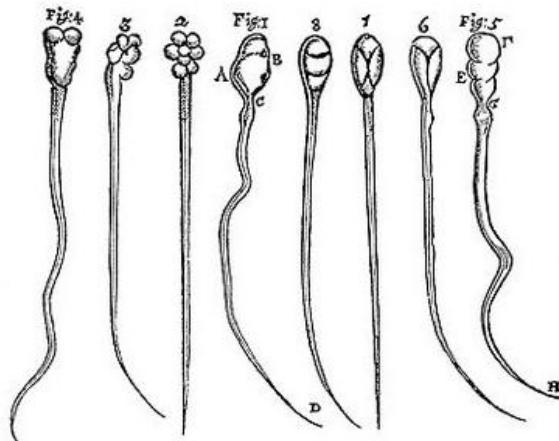
<sup>8</sup> CANELAS, L. Leonardo da Vinci, o anatomista dedicado e moderno. *Público online*, 8 maio 2012. Disponível em:

<https://www.publico.pt/cultura/psilón/noticia/leonardo-da-vinci-o-anatomista-dedicado-e-moderno-1545195> [acesso 22 set. 2017]

<sup>9</sup> NETO, M.; PORTO, F. Anatomia do útero gravídico por Leonardo da Vinci. *Lacenf*, 11 set. 2012. Disponível em:  
<http://lacenfunirio.blogspot.com.br/2012/09/anatomia-do-uterogravidico-por.html> [acesso 22 set. 2017]

<sup>10</sup> MORAES, E. G. S. *Espermocitologia*: espermocitograma em critério estrito. 2. ed. Caxias do Sul: Ed. da Universidade de Caxias do Sul, 2007. p. 59.

<sup>11</sup> LEEUWENHOEK, A. Observations D. Anthonii Lewenhoek, de Natis è semine genitali Animalculis. *R. Soc. (Lond.) Philosoph. Trans.*, v. 12, pp. 1040-1046, 1677. Disponível em:



**Figura 1.2** - Desenho dos animáculos espermáticos de Leeuwenhoek (*Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 1677).<sup>12</sup>

Para ilustrar a crença de que o espermatozoide tinha uma miniatura do ser humano, o holandês Nicolas Hartsoeker (1656-1725) representou-o com um feto curvado sobre si mesmo em *Essai de dioptrique*, publicado em 1694 (Figura 1.3).<sup>13,14,15</sup>



**Figura 1.3** - Desenho de Hartsoeker (*Essai de dioptrique*, 1694).<sup>16,17</sup>

<sup>12</sup> *Ibid.*

<sup>13</sup> HARTSOEKER, N. *Essay de dioptrique*. Paris: J. Anisson, 1694. p. 230. Disponível em: <http://lhldigital.lindahall.org/cdm/ref/collection/color/id/32952> [acesso 22 set. 2017]

<sup>14</sup> PINTO-CORREIA, C. *O ovário de Eva: a origem da vida*. Rio de Janeiro: Campus, 1999. 468p.

<sup>15</sup> van SPEYBROECK et al. *Op. cit.*, pp. 17, 39.

<sup>16</sup> HARTSOEKER. *Op. cit.*, p. 230.

<sup>17</sup> WIKIPEDIA. *Nicolaas Hartsoeker*. Disponível em: [https://en.wikipedia.org/wiki/Nicolaas\\_Hartsoeker](https://en.wikipedia.org/wiki/Nicolaas_Hartsoeker) [acesso 22 set. 2017]

Em 1699, o aristocrata francês François de la Plantade (1670-1741), cujo pseudônimo era Dalenpatius, desenhou animáculos espermáticos observados ao microscópio como homúnculos com braços, pernas e um capuz (Figura 1.4).<sup>18,19,20,21,22</sup>



**Figura 1.4** - Desenho de Dalenpatius (*Nouvelles de la République des Lettres*, 1699).<sup>23,24</sup>

Os cientistas suíços Albrecht von Haller (1708-1777) e Charles de Bonnet (1720-1793), que estudavam o desenvolvimento de aves e a partenogênese em pulgões, respectivamente, propuseram o acondicionamento de gerações sucessivas no ovo. O termo *emboîtement* (encapsulamento em francês) foi usado para expressar que os corpos estavam encapsulados um no outro, desenvolvendo-se sucessivamente. Em *Elements de physiologie*, de 1752, von Haller escreveu “cada mãe é invólucro de um feto, e de milhões de invólucros desses resultam mais milhões.” Não só o ovo continha um embrião completo, mas o embrião possuía ovos para todas as gerações futuras.<sup>25,26,27,28,29</sup>

<sup>18</sup> BEAUVOIR. *Op. cit.*, p. 30.

<sup>19</sup> MORAES. *Op. cit.*, p. 61.

<sup>20</sup> PINTO-CORREIA. *Op. cit.*

<sup>21</sup> PLANTADE, F. de la. Extrait d'une Lettre de M. Dalenpatius à l'Auteur de ces Nouvelles, contenant une découverte curieuse, faite par le moyen du Microscope. In: BERNARD, J. *Nouvelles de la république des lettres*, Amsterdam: Henry Desbordes, maio 1699. pp. 552-554.

Disponível em:

[https://books.google.fr/books?id=7Xs3AAAAMAAJ&pg=PA544&hl=pt-BR&source=gbis\\_toc\\_r&cad=3#v=onepage&q&f=false](https://books.google.fr/books?id=7Xs3AAAAMAAJ&pg=PA544&hl=pt-BR&source=gbis_toc_r&cad=3#v=onepage&q&f=false) [acesso 22 set. 2017]

<sup>22</sup> van SPEYBROECK et al. *Op. cit.*, p. 39.

<sup>23</sup> GOOGLE. Imagens. *Dalenpatius*. Disponível em: [https://www.google.com.br/search?q=WIKIPEDIA.+Dalenpatius&rlz=1C1RNAN\\_enBR475BR475&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj15PSJzqfdAhULkJAKHU-yC2UQ\\_AUDCgD&biw=1024&bih=676#imgrc=NQNpxpycFHzVJM](https://www.google.com.br/search?q=WIKIPEDIA.+Dalenpatius&rlz=1C1RNAN_enBR475BR475&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj15PSJzqfdAhULkJAKHU-yC2UQ_AUDCgD&biw=1024&bih=676#imgrc=NQNpxpycFHzVJM) [acesso 6 set. 2018]

<sup>24</sup> PLANTADE. *Op. cit.*, p. 554.

<sup>25</sup> BONNET, C. *Traité d'Insectologie*. Paris: Durand, 1745. Disponível em: <https://archive.org/details/traitudinsectolog00bonn> [acesso 23 set. 2017]

<sup>26</sup> BROWDER, L. W.; ERICSON, C. A.; JEFFERY, W. R. *Developmental Biology*. 3. ed. Philadelphia: Saunders College, 1991. pp. 4, 19.

<sup>27</sup> HOUILLON, C. *Embriologia*. São Paulo: Edgar Blücher, 1972. pp. 2, 102.

Em contrapartida, o médico alemão Caspar Friedrich Wolff (1733-1794), estudando ovos de galinha, propôs que o desenvolvimento não envolvia somente o crescimento, mas também a diferenciação de novas estruturas.<sup>30,31,32,33,34,35,36</sup>

Assim, foram estabelecidas duas teorias para explicar o desenvolvimento do ser. Uma teoria sustentava que o embrião era uma redução do adulto: é a *teoria de pré-formação*. Dentro dela, havia duas correntes: os *animalculistas*, que acreditavam que o novo ser estava dentro do animálculo espermático, e os *ovistas*, que pregavam que ele estava no ovo. A outra teoria afirmava que o desenvolvimento era gradual, com as estruturas surgindo progressivamente: é a *epigênese*.<sup>37,38,39,40</sup>

Lazzaro Spallanzani (1729-1799), apesar de ser um ovista, contribuiu para desacreditar a teoria de pré-formação através de seus experimentos com inseminação artificial, descritos em 1789. Ele vestiu rãs-machos com calções de tafetá e colocou-as a acasalar, verificando que os ovos não se desenvolviam em girinos. Entretanto, ao misturar gotas do sêmen retido nos calções com ovos recém-liberados, o desenvolvimento ocorreu. Ainda, usando uma seringa (sua invenção), impregnou uma cadela com sêmen e constatou que os filhotes assemelhavam-se à mãe e ao cão que fornecera o sêmen.<sup>41,42,43,44</sup>

Estudando embriões de galinha, o zoólogo russo Heinrich Christian Pander (1794-1865) descobriu as camadas germinativas (ectoderma, mesoderma e endoderma), responsáveis pelos diferentes tipos

celulares e pela formação dos órgãos. Apresentou os resultados em sua tese de doutorado, em 1817.<sup>45,46,47</sup>

O anatomicista e embriologista russo Karl Ernest von Baer (1792-1876) observou a sequência do desenvolvimento inicial em uma cadela: do óocito no ovário aos embriões na tuba uterina e no útero, publicando seus achados em 1828. É considerado o Pai da Embriologia moderna.<sup>48,49,50</sup>

O ovo foi reconhecido como uma célula pelo fisiologista alemão Theodor Schwann em 1839, e o espermatozoide, em 1865, por Schweigger-Seidel e St. George. Em 1876, o embriologista alemão Oscar Hertwig (1849-1922) observou a fertilização do ouriço-do-mar e estabeleceu definitivamente a participação dos dois gametas no processo.<sup>51,52,53</sup>

Com a compreensão de que os seres vivos, incluindo os embriões, são compostos por células e de que o crescimento é decorrente da sua proliferação, fica claro que a teoria da epigênese é mais apropriada para explicar o desenvolvimento do ser.<sup>54</sup>

### 3 – A EMBRIOLOGIA EXPERIMENTAL E OS CONCEITOS DE DESENVOLVIMENTO EM MOSAICO E REGULADO E DE INDUÇÃO EMBRIONÁRIA

O médico francês Laurent Chabry (1855-1893) foi um dos pioneiros da embriologia experimental. Como parte da tese de doutorado, defendida em 1887, destruiu uma das células do embrião de ascídia (*Styela partita*) no estágio de duas células, e a célula restante desenvolveu uma larva incompleta. Em 1892, C. Chun relatou resultados semelhantes com ctenóforos: houve o desenvolvimento de adultos com metade das estruturas a partir das células separadas de embriões de duas células. Os embriões de tunicados e de ctenóforos não eram capazes de compensar partes perdidas, como se fossem compostos de um mosaico de partes individuais, e o seu *desenvolvimento* é dito *em mosaico*.<sup>55,56,57,58,59,60</sup>

<sup>28</sup> van SPEYBROECK et al. *Op. cit.*, pp. 19-23, 41.

<sup>29</sup> WIKIPEDIA. *Charles Bonnet*. Disponível em:

[https://pt.wikipedia.org/wiki/Charles\\_Bonnet](https://pt.wikipedia.org/wiki/Charles_Bonnet) [acesso 22 set. 2017]

<sup>30</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 4-5, 19.

<sup>31</sup> GARCIA, S. M. L.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, C. *Embriologia*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003. p. 15.

<sup>32</sup> GILBERT, S. F. *Developmental Biology*. 10. ed. Sunderland: Sinauer Associates, 2014. pp. 13-14, 476.

<sup>33</sup> HOUILLOON. *Op. cit.*, p. 100.

<sup>34</sup> MOORE & PERSAUD. *Op. cit.*, p. 10.

<sup>35</sup> van SPEYBROECK et al. *Op. cit.*, pp. 23-27, 44-46.

<sup>36</sup> WOLFF, C. F. *Theoria generationis*. Halle, 1759. Publicado por Christ. Hendel, 1774. 299 p. Disponível em:  
<https://archive.org/details/theoriagenerati00wolfgog> [acesso 23 set. 2017]

<sup>37</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, pp. 14-15.

<sup>38</sup> HOUILLOON. *Op. cit.*, pp. 2, 102-103.

<sup>39</sup> van SPEYBROECK et al. *Op. cit.*, pp. 7-9, 14-15.

<sup>40</sup> WOLPERT, L.; JESSELL, T.; LAWRENCE, P.; MEYEROWITZ, E.; ROBERTSON, E.; SMITH, J. *Princípios de Biologia do desenvolvimento*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 29.

<sup>41</sup> PINTO-CORREIA. *Op. cit.*

<sup>42</sup> SPALLANZANI, L. *Dissertations relative to the natural history of animals and vegetables*. London: J. Murray, 1789. v. 1. 424 p. Disponível em: <https://archive.org/details/dissertationsrel01spal> [acesso 23 set. 2017]

<sup>43</sup> \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. v. 2. 536 p. Disponível em:

<https://archive.org/details/dissertationsrel02spal> [acesso 23 set. 2017]

<sup>44</sup> van SPEYBROECK et al. *Op. cit.*, pp. 19-20.

<sup>45</sup> GILBERT. *Op. cit.*, pp. 14-15.

<sup>46</sup> MOORE & PERSAUD. *Op. cit.*, p. 11.

<sup>47</sup> van SPEYBROECK et al. *Op. cit.* p. 48.

<sup>48</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, p. 15.

<sup>49</sup> van SPEYBROECK et al. *Op. cit.* p. 48.

<sup>50</sup> von BAER, K. E. *Über Entwicklungsgeschichte der Tiere, Beobachtung und Reflexion*. Königsberg: Bornträger, 1828. 314 p. Disponível em:  
<https://archive.org/details/berentwickelun01baer> [acesso 23 set. 2017]

<sup>51</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 5, 19.

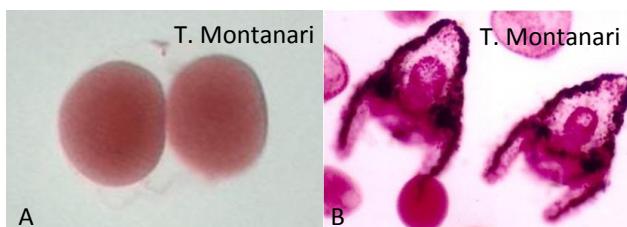
<sup>52</sup> HERTWIG, O. Beiträge zur Kenntnis der Bildung, Befruchtung und Teilung des tierischen Eies. *Morphol. Jahrb.*, v. 1, pp. 347-434, 1876.

<sup>53</sup> van SPEYBROECK et al. *Op. cit.*, pp. 32, 41, 48.

<sup>54</sup> WOLPERT et al. *Op. cit.*, p. 29.

<sup>55</sup> CHABRY, L. M. Contribution à l'embryologie normale et ténotologique des ascidies simples. *J. Anat. Physiol. Norm. Pathol.*, v. 23, pp. 167-321, 1887.

Ainda em 1892, Hans Driesch (1867-1941) divulgou um achado diferente em estudos com ouriço-do-mar. Células de embriões no estágio de duas células, dissociadas por agitação mecânica, e de embriões de quatro células, separadas em água do mar sem cálcio, resultaram em larvas normais, embora menores (Figura 1.5). As células tinham a mesma potencialidade para desenvolver o embrião, e a perda de uma delas não prejudicou a sua formação, porque foi compensada pelas demais. Por causa dessa capacidade de regulação, o *desenvolvimento* é designado *regulado*.<sup>61,62,63,64</sup>



**Figura 1.5** - Fotomicrografias de embrião de duas células (A) e de larvas de ouriço-do-mar (B).

Além dos ctenóforos e tunicados, possuem desenvolvimento em mosaico os protostomos, como: anelídeos, platelmintos, nematódeos, moluscos e insetos. Seus ovos têm uma regionalização de componentes no citoplasma, que influenciam a expressão gênica e, portanto, o destino das células derivadas das divisões. A perda de células leva a um embrião anormal, porque as células restantes não possuem a informação necessária para produzir todo o embrião. Embora muitos tecidos sejam determinados pelos fatores citoplasmáticos do ovo (mecanismo intrínseco), há aqueles forjados por interações

<sup>56</sup> CHUN, C. Die Dissogonie, eine neue Form der geschlechtlichen Zeugung. *Festsch. Zum siebenzigsten Geburtstage Rudolf Leuckarts*, Leipzig, 1892. pp. 77-108.

<sup>57</sup> FISCHER, J.-L. Experimental embryology in France (1887-1936). *Int. J. Dev. Biol.*, v. 34, pp. 11-23, 1990. Disponível em: <http://www.ijdb.ehu.es/web/paper/2203449/experimental-embryology-in-france-1887-1936> [acesso 23 set. 2017]

<sup>58</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, pp. 118, 125, 127.

<sup>59</sup> JEFFERY, W. R.; SWALLA, B. J. Tunicates. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. pp. 331, 349, 361.

<sup>60</sup> MARTINDALE, M. Q.; HENRY, J. Ctenophorans, the comb jellies. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. pp. 87, 101-102, 106, 110.

<sup>61</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 6, 19, 432-433.

<sup>62</sup> DRIESCH, H. Entwicklungsmechanismus Studien. I. Der Werth der beiden ersten Furchungszellen in der Echinodermendwicklung. Experimentelle Erzeugen von Theil- und Doppelbildung. *Z. wiss. Zool.*, v. 53, pp. 160-184, 1892. [The potency of the first two cleavage cells in echinoderm development: Experimental production of double and partial formations. Reprinted in: WILLIER, B. H.; OPPENHEIMER, J. M. (eds.). *Foundations of Experimental Embryology*. New York: Hafner, 1964].

<sup>63</sup> HOUILLO. *Op. cit.*, pp. 103, 106-107.

<sup>64</sup> van SPEYBROECK et al. *Op. cit.* p. 31.

celulares durante o desenvolvimento (mecanismo extrínseco).<sup>65,66,67,68</sup>

Nos demais animais, ou seja, nos deuterostomos, o desenvolvimento é regulado, embora, à medida que ocorrem as divisões, as células diferenciam-se, e o embrião passa a ser em mosaico. Por exemplo, os embriões de mamíferos, como de camundongos, são regulados até o estágio de oito células, quando estas são ainda totipotentes. A célula isolada, ainda não determinada é capaz de reestruturar o todo; quando ela é transplantada para outro indivíduo, seu destino dependerá da nova localização, devido ao estímulo ambiental e/ou às interações celulares. Assim, o mecanismo extrínseco predomina na determinação tecidual.<sup>69,70,71</sup>

A existência da *indução embrionária*, ou seja, que um tecido influencia o destino de outro, foi demonstrada pelos experimentos de Hilde Pröscholdt Mangold (1898-1924) no seu doutorado em Biologia, sob orientação do embriologista Hans Spemann (1869-1941). Sua tese foi submetida em 1923, e o artigo publicado em 1924.<sup>72,73,74,75,76</sup>

Ela realizou o transplante de segmentos de gástrulas entre duas espécies do anfíbio urodelo *Triturus*, uma pigmentada (*T. taeniatus*) e outra não (*T. cristatus*), para acompanhar os derivados em cortes histológicos do embrião no estágio de botão caudal. Mangold transplantou o segmento do lábio dorsal do blastóporo da gástrula de uma espécie, em posição inversa, na região ventral ou lateral da gástrula da outra espécie. A gástrula hospedeira desenvolveu-se em um embrião no estágio de botão

<sup>65</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 420-421, 427, 432-433, 435-436, 448-449, 452, 471-472.

<sup>66</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, pp. 115, 118-125, 127.

<sup>67</sup> JEFFERY & SWALLA. *Op. cit.*, pp. 331, 334, 339-342, 349-353, 361.

<sup>68</sup> MARTINDALE & HENRY. *Op. cit.*, pp. 87, 101-102, 104, 106, 110.

<sup>69</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 427, 432-433, 435, 467, 470-472.

<sup>70</sup> CARLSON, B. M. *Human Embryology and Developmental Biology*. 5.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. pp. 45, 52, 55.

<sup>71</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, pp. 115, 118, 125, 127-128.

<sup>72</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 196, 427, 477-478, 486, 538.

<sup>73</sup> FÄSSLER, P. E.; SANDER, R. K. Hilde Mangold (1898-1924) and Spemann's organizer: achievement and tragedy. *Roux's Arch. Dev. Biol.*, v. 205, pp. 323-332, 1996. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF00377212.pdf> [acesso 23 set. 2017]

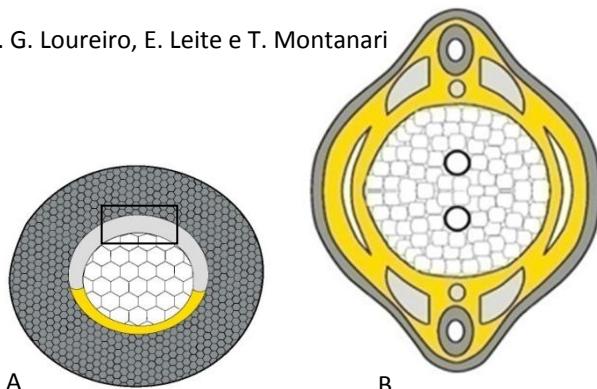
<sup>74</sup> McGRAYNE, S. B. *Mulheres que ganharam o prêmio Nobel em Ciências: suas vidas, lutas e notáveis descobertas*. São Paulo: Marco Zero, 1995. p. 11.

<sup>75</sup> SPEMANN, H.; MANGOLD, H. Über die Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. *Arch. Mikrosk. Anat. Entwicklungsmech.*, v. 100, pp. 599-638, 1924. Reimpresso como: Induction of embryonic primordia by implantation of organizers from different species. *Int. J. Dev. Biol.*, v. 45, p. 13-38, 2001. Disponível em: <http://www.ijdb.ehu.es/web/paper/11291841/induction-of-embryonic-primordia-by-implantation-of-organizers-from-a-different-species-1923> [acesso 23 set. 2017]

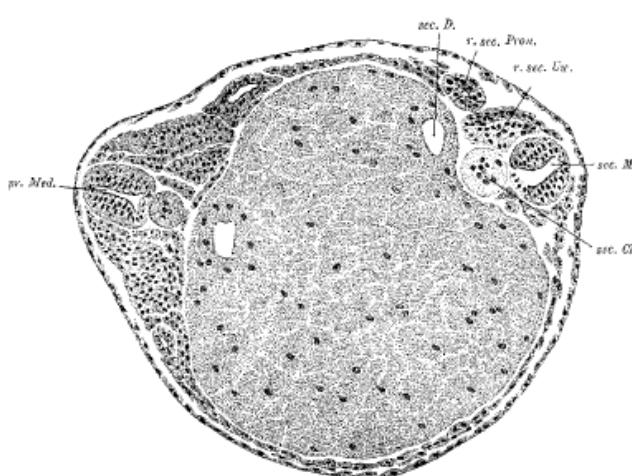
<sup>76</sup> WOLPERT et al. *Op. cit.*, pp. 33-34, 39.

caudal com dois eixos embrionários: um primário dorsal e outro secundário ventral ou lateral. O lábio dorsal do blastóporo influenciou (induziu) o tecido ectodérmico hospedeiro, que normalmente se diferencia em epiderme, a formar tecido neural no segundo eixo embrionário (Figuras 1.6 e 1.7). Spemann considerou o lábio dorsal do blastóporo como centro organizador do embrião. Atualmente essa região é referida na literatura científica como organizador de Spemann-Mangold.<sup>77,78,79,80,81</sup>

T. G. Loureiro, E. Leite e T. Montanari



**Figura 1.6** - Representação do experimento de Mangold (Spemann & Mangold, 1924): A – um segmento do lábio dorsal do blastóporo (em destaque) de uma gástrula foi transplantado para a região ventral ou lateral de outra gástrula; B – corte do embrião no estágio de botão caudal gerado da gástrula hospedeira, com dois eixos embrionários. Baseado em Houillon, C. *Embriologia*. São Paulo: Edgar Blücher, 1972. pp. 23, 128.



**Figura 1.7** - Desenho do corte histológico do embrião hospedeiro pigmentado em estágio caudal com células doadoras não pigmentadas, realizado por Hilde Mangold (Spemann & Mangold, 1924).<sup>82</sup>

<sup>77</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 13, 234-235, 486-487.

<sup>78</sup> FÄSSLER & SANDER. *Op. cit.*

<sup>79</sup> HOUILLO. *Op. cit.*, pp. 126-130.

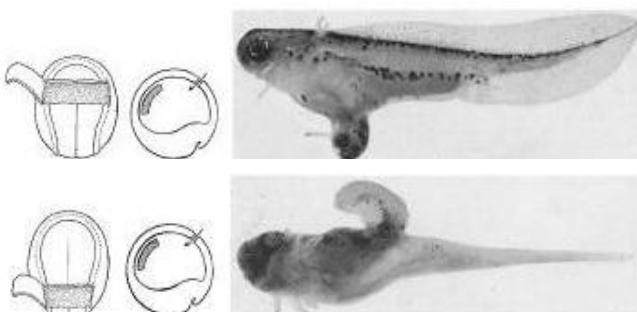
<sup>80</sup> SPEMANN & MANGOLD. *Op. cit.*

<sup>81</sup> WOLPERT et al. *Op. cit.*, pp. 33-34, 192-196.

<sup>82</sup> SPEMANN & MANGOLD. *Op. cit.*

Otto Mangold foi o primeiro doutorando de Spemann e era seu assistente naquela época. Ele casou com Hilde em 1921. Trabalharam juntos em experimentos de transplantes em 1923, ano em que o filho deles nasceu. Em 1924, Hilde, aos 26 anos, morreu em consequência das queimaduras sofridas em um acidente doméstico. Otto publicou os resultados no nome de Hilde, em 1929.<sup>83,84</sup>

Prosseguindo os experimentos de transplantes com espécies de *Triturus*, Otto Mangold (1933) removeu quatro regiões sucessivas do teto do arquêntero de uma neurula e implantou-as separadamente na blastocele de gástrulas. Com os movimentos celulares da gastrulação, o segmento transplantado foi comprimido contra a superfície ventral do futuro ectoderma. O tecido implantado induziu desde elementos da cabeça até segmentos da cauda, dependendo de qual região era proveniente (Figura 1.8).<sup>85,86,87</sup>



**Figura 1.8** - Imagens do experimento de Mangold (1933).<sup>88</sup>

Hans Spemann recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1935 pela comprovação da indução embrionária através do trabalho com Hilde Mangold sobre o centro organizador.<sup>89,90,91,92</sup>

<sup>83</sup> FÄSSLER & SANDER. *Op. cit.*

<sup>84</sup> MANGOLD, H. Organisatortransplantationen in verschiedenen Kombinationen bei Urodelen. Ein Fragment, mitgeteilt von Otto Mangold. *Wilhelm Roux's Archiv. Entwicklungsmech. Org.*, v. 117, pp. 697-711, 1929. Disponível em:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF02110975.pdf> [acesso 23 set. 2017]

<sup>85</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, p. 488.

<sup>86</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, pp. 170-171.

<sup>87</sup> MANGOLD, O. Über die Induktionsfähigkeit der verschiedenen Bezirke der Neurula von Urodelen. *Naturwissenschaften*, v. 21, n. 43, pp. 761-766, 1933. Disponível em:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF01503740.pdf> [acesso 23 set. 2017]

<sup>88</sup> MANGOLD, 1933. *Op. cit.*

<sup>89</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 13, 477, 486; color plate 20.

<sup>90</sup> FÄSSLER & SANDER. *Op. cit.*

<sup>91</sup> McGRAYNE. *Op. cit.*, p. 11.

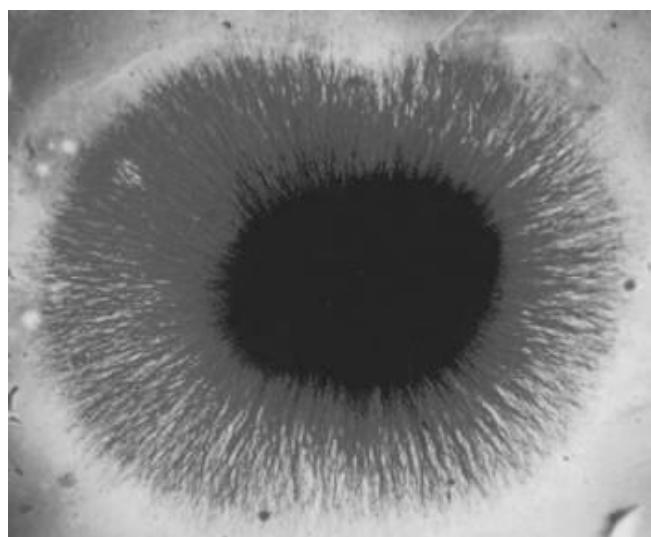
<sup>92</sup> WOLPERT et al. *Op. cit.*, pp. 33-34.

A investigação de substâncias que promovem eventos indutivos iniciou nos anos de 1940 com a pesquisa sobre o fator de crescimento neural (*nerve growth factor* – NGF) por Rita Levi-Montalcini (1909-2012), neuroembriologista italiana.<sup>93,94,95,96</sup>

Ela se formou em Medicina em 1936 e se especializou em neurologia e psiquiatria. Em 1938, Mussolini proibiu os judeus de estudar e exercer a profissão. Ela não podia mais receber, nem frequentar a universidade, então montou um laboratório em casa, com uma incubadora para ovos de galinha, um micrótomo para realizar os cortes dos embriões e um microscópio para a observação das lâminas. Seu orientador, o histologista Giuseppe Levi, juntou-se ao trabalho clandestino. Inspirada em um artigo do embriologista Viktor Hamburger (1900-2001), ex-orientado de Hans Spemann, investigaram o efeito da amputação de um membro sobre os neurônios motores da medula espinal. Os neurônios e os nervos eram impregnados por prata.<sup>97,98,99,100</sup>

Em 1946, a convite de Viktor Hamburger, Rita foi para a Universidade de Washington, onde continuou esse estudo. Em 1950, Elmer Bueker, doutorando de Viktor Hamburger, obteve um desenvolvimento excepcional das fibras nervosas em embriões de galinha com enxertos de sarcoma de camundongo. Rita decidiu investigar esse efeito com a cultura *in vitro*. Contou com a ajuda da amiga Hertha Meyer, que havia emigrado para o Rio de Janeiro ao fugir dos nazistas e montado um laboratório de cultura de células no Instituto de Biofísica, sob direção do Dr. Carlos Chagas Filho, na Universidade do Rio de Janeiro. Trazendo escondidos dois camundongos com o tumor, entre setembro e dezembro de 1952, Rita fez experimentos *in vitro*. Observou a formação de um espesso halo de fibras nervosas ao redor do gânglio sensorial do embrião de galinha colocado próximo ao fragmento do tumor, concluindo que ele emitia algo

que promovia o crescimento das fibras nervosas (Figura 1.9). Nascia o NGF.<sup>101,102,103,104,105</sup>



**Figura 1.9** - Fotomicrografia do halo de fibras nervosas espraiadas do gânglio sensorial de embrião de galinha por influência do sarcoma de camundongo (Levi-Montalcini et al., 1954).<sup>106,107</sup>

Na Universidade de Washington, entre 1953 e 1959, Rita teve a colaboração de um jovem bioquímico: Stanley Cohen. Em 1954, eles obtiveram o NGF como proteína pura. Em 1972, Ruth Hogue Angeletti, bolsista de pós-doutorado de Levi-Montalcini, e Ralph Bradshaw, bioquímico da Universidade de Washington, identificaram a sequência de aminoácidos do NGF.<sup>108,109,110</sup>

<sup>93</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 13-14.

<sup>94</sup> McGRAYNE. *Op. cit.*, pp. 211, 218.

<sup>95</sup> PALACIOS SÁNCHEZ, L.; PALACIOS ESPINOSA, X.; BOTERO MENESES, J. S. Rita Levi-Montalcini, 30 anos do prêmio Nobel. *Rev. Med.*, v. 24, pp. 16-20, 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.org.co/pdf/med/v24n1/pt\\_v24n1a01.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/med/v24n1/pt_v24n1a01.pdf)>

<sup>96</sup> WIKIPEDIA. *Rita Levi-Montalcini*. Disponível em:

<[https://pt.wikipedia.org/wiki/Rita\\_Levi-Montalcini](https://pt.wikipedia.org/wiki/Rita_Levi-Montalcini)> [acesso 06 set. 2018]

<sup>97</sup> ALLEN, G. E. Viktor Hamburger, 1900-2001. *Biographical Memoirs*. National Academy of Sciences, 2015. 39p. Disponível em:

<<http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/hamburger-viktor.pdf>> [acesso 23 set. 2017]

<sup>98</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, p. 242.

<sup>99</sup> NACHBIN, L. O desenvolvimento dos neurônios sob controle químico: a ação dos fatores tróficos. *Ciência Hoje*, v. 5, n. 28, pp. 14-15, 1987.

<sup>100</sup> McGRAYNE. *Op. cit.*, pp. 211-213, 217-220.

<sup>101</sup> LEVI-MONTALCINI, R.; MEYER, H.; HAMBURGER, V. *In vitro* experiments on the effects of mouse sarcomas 180 and 37 on the spinal and sympathetic ganglia of the chick embryo. *Cancer Res.*, v. 14, pp. 49-57, 1954. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/14/1/49.full-text.pdf> [acesso 23 set. 2017]

<sup>102</sup> McGRAYNE. *Op. cit.*, pp. 220-225.

<sup>103</sup> MENDES, G. da S. Entre a história e a ciência – vida e carreira da pesquisadora Hertha Meyer (1902-1990). In: SEMINÁRIO NACIONAL DE HISTÓRIA DA CIÊNCIA E DA TECNOLOGIA, 15., Florianópolis, 2016. Anais. Florianópolis: Sociedade Brasileira de História da Ciência, 2016. Disponível em: [http://www.15snht.sbh.org.br/trabalho/view?ID\\_TRABALHO=1431](http://www.15snht.sbh.org.br/trabalho/view?ID_TRABALHO=1431); [http://www.15snht.sbh.org.br/download/download?ID\\_DOWNLOAD=467](http://www.15snht.sbh.org.br/download/download?ID_DOWNLOAD=467) [acesso 24 set. 2017]

<sup>104</sup> NACHBIN. *Op. cit.*

<sup>105</sup> PERICOLI, A. M. Da pesquisa clandestina ao prêmio Nobel. *Cidade nova*, v. 29, n. 2, pp. 13-14, 1987.

<sup>106</sup> ABBOTT, A. One hundred years of Rita. *Nature*, v. 458, n. 2, pp. 564-567, 2009. Disponível em: <http://www.nature.com/news/2009/090401/pdf/458564a.pdf> [acesso 23 set. 2017]

<sup>107</sup> LEVI-MONTALCINI et al. *Op. cit.*

<sup>108</sup> ANGELETTI, R. H.; BRADSHAW, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, v. 68, pp. 2417-2420, 1971. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/68/10/2417.full.pdf> [acesso 23 set. 2017]

<sup>109</sup> McGRAYNE. *Op. cit.*, pp. 224-227.

<sup>110</sup> PERICOLI. *Op. cit.*

Rita Levi-Montalcini e Stanley Cohen receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1986, pela importância da descoberta dos fatores de crescimento para a compreensão dos mecanismos que regulam o crescimento das células e dos órgãos e a ocorrência de doenças degenerativas e tumorais.<sup>111,112</sup>

#### 4 – TERATOLOGIA: O ESTUDO DOS MONSTROS

Erros no desenvolvimento podem resultar desde defeitos sutis que não prejudicam a qualidade de vida do indivíduo a defeitos severos que afetam o seu bem-estar e até mesmo a sua sobrevivência. Esses defeitos congênitos são referidos como *anomalias* ou *malformações*.<sup>113,114</sup> Calcula-se que cerca de 2 a 3% dos recém-nascidos apresentam um ou mais defeitos congênitos. Se forem incluídos aqueles manifestados algum tempo após o nascimento, esse percentual sobe para 7%. A etiologia de 50% das anomalias permanece desconhecida, mas 18% delas são atribuídas a fatores genéticos; 7% a fatores ambientais, e 25% à herança multifatorial.<sup>115,116</sup>

Desde a Antiguidade, os defeitos na formação do ser atraem atenção e foram representados em esculturas e pinturas. Eram considerados resultantes de relações com espíritos malignos ou de impressões da mãe durante a gravidez, como medo de um animal.<sup>117</sup>

No século XVI, o cirurgião francês Ambrose Paré propôs que fatores hereditários e influências mecânicas, como compressão uterina, seriam responsáveis pelos defeitos congênitos.<sup>118</sup>

Em 1818, Étienne Geoffroy St. Hilaire e seu filho Isidore iniciaram os estudos sobre as malformações. O termo *teratologia* (do grego *teratos*, monstro) foi criado para designar essa ciência. A teratologia estuda as causas, os mecanismos e os padrões de desenvolvimento anormal.<sup>119,120,121,122</sup>

<sup>111</sup> McGRAYNE. *Op. cit.*, p. 230.

<sup>112</sup> PERICOLI. *Op. cit.*

<sup>113</sup> LEMONICA, I. P. Embriofetotoxicidade. In: OGA, S. *Fundamentos de Toxicologia*. São Paulo: Atheneu, 1996. pp. 87-88.

<sup>114</sup> SADLER, T. W. *Langman, Embriologia médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. p. 103.

<sup>115</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 136, 141.

<sup>116</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, p. 280.

<sup>117</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 136.

<sup>118</sup> *Ibid.*

<sup>119</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, pp. 15, 279.

<sup>120</sup> GEOFFROY SAINT-HILAIRE, É. *Philosophie anatomique: des monstruosités humaines*. Paris: Imprimerie de Rignoux, 1822. Disponível em:[https://books.google.com.br/books/about/Philosophie\\_anatomique\\_Des\\_monstruosit%C3%A9s.html?id=s4hIAAAAYAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.com.br/books/about/Philosophie_anatomique_Des_monstruosit%C3%A9s.html?id=s4hIAAAAYAAJ&redir_esc=y) [acesso 24 set. 2017]

Até os anos de 1940, pensava-se que o embrião era protegido de fatores ambientais pela placenta e que as malformações eram somente de origem genética. Dois grandes eventos na história da teratologia derrubaram essa crença. Um deles foi o reconhecimento por Gregg, na Austrália, em 1941, de que o vírus da rubéola era responsável pelos defeitos nos olhos, nas orelhas e no coração em crianças nascidas de mães acometidas por essa doença no início da gestação. O outro marco foi a tragédia da talidomida nos anos 60.<sup>123,124,125</sup>

Sendo um sedativo e um antiemético, a talidomida foi utilizada por mulheres grávidas contra enjoos na Europa e no Brasil (o *FDA - Food and Drug Administration* - não autorizou a sua comercialização nos Estados Unidos). Logo os médicos observaram nasciturnos com uma série de defeitos, entre eles meromelia e amelia, que consiste na ausência de parte ou de todo o membro, e relacionaram as anomalias com a talidomida como agente teratogênico causador (Figura 1.10).<sup>126,127,128,129,130</sup>

Os testes prévios com a droga em roedores, apesar de não provocarem dano aos membros, demonstraram redução na taxa de concepção e no tamanho da ninhada na dose de 200mg/kg/dia, administrada antes do acasalamento e durante a prenhez.<sup>131</sup>

<sup>121</sup> GEOFFROY SAINT-HILAIRE, I. *Traité de Teratologie*. Paris: J.-B. Baillière, 1832. Disponível em:

[https://books.google.com.br/books/about/Trait%C3%A9\\_de\\_Tratatologie.html?id=zbsXAQAAMAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.com.br/books/about/Trait%C3%A9_de_Tratatologie.html?id=zbsXAQAAMAAJ&redir_esc=y) [acesso 24 set. 2017]

<sup>122</sup> MOORE & PERSAUD. *Op. cit.*, pp. 6, 11, 468.

<sup>123</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 136, 144.

<sup>124</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, p. 280.

<sup>125</sup> GREGG, N. M. Congenital cataract following german measles in mothers. *Trans. Ophthal. Soc. Austr.*, v. 3, pp. 35-46, 1941. Disponível em:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2272051/pdf/epidinfect00028-0013.pdf> [acesso 24 set. 2017]

<sup>126</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 136, 138, 145-146.

<sup>127</sup> LENZ, W. Thalidomide and congenital abnormalities (Letters to the editor). *Lancet*, jan. 6, 1962. p. 45. Disponível em:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067366292665X> [acesso 24 set. 2017]

<sup>128</sup> McBRIDE, W. G. Thalidomide and congenital abnormalities (Letters to the editor). *Lancet*, dec. 16, 1961. p. 1358. Disponível em:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673661909278> [acesso 24 set. 2017]

<sup>129</sup> PFEIFFER, R. A.; KOSENOW, W. Thalidomide and congenital abnormalities (Letters to the editor). *Lancet*, jan. 6, 1962. pp. 45-46. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067366292665X> [acesso 24 set. 2017]

<sup>130</sup> SADLER. *Op. cit.*, pp. 104-107, 138.

<sup>131</sup> MANSON, J. M.; ZENICK, H.; COSTLOW, R. D. Teratology test methods for laboratory animals. In: HAYES, W. *Principles and methods of Toxicology*. New York: Raven Press, 1982. pp. 151-152.

SIR.—In a discussion at a conference on Nov. 18, 1961, about the problem of an environmental origin for congenital defects of the extremities,<sup>1</sup> thalidomide was con-



sidered as a possible teratogenic agent (Dr. W. Lenz, Hamburg). In 1961 we demonstrated identical cases (see figure),<sup>2</sup> and Wiedemann<sup>3</sup> pointed out the increasing incidence of hypoplastic and aplastic deformities of the

1. Pfeiffer, R. A., Kosenow, W. *Munch. med. Wsch.* (in the press).
2. Kosenow, W., Pfeiffer, R. A. *Mschr. Kinderheilk.* 1961, **109**, 227.
3. Wiedemann, H. R. *Med. Welt.* 1961, **37**, 1863.

**Figura 1.10** - Recorte de uma das cartas ao editor da revista *Lancet*, relatando a correlação da talidomida com anomalias dos membros (Pfeiffer & Kosenow, 1962).<sup>132</sup>

Em humanos, os defeitos podem ser gerados por uma única dose de 100mg de talidomida entre a quarta e a sexta semana de gestação, período em que os primórdios dos órgãos se estabelecem.<sup>133</sup>

Após o ocorrido com a talidomida, os testes de toxicologia reprodutiva e teratogenicidade tornaram-se mais rigorosos para avaliar a segurança de novos produtos. Antes dessa data, os únicos compostos regulados pelos protocolos governamentais para toxicidade pré-natal eram aqueles que poderiam afetar o sistema endócrino e aqueles utilizados por mulheres jovens. Em 1966, o FDA publicou o documento *Guidelines for reproduction studies for safety evaluation of drugs for human use*, e, desde então, drogas, aditivos alimentares e pesticidas são avaliados segundo essas recomendações.<sup>134</sup>

Um teratógeno é qualquer agente ambiental capaz de produzir uma anomalia congênita ou aumentar a sua incidência na população. Ao estudar o potencial teratogênico de um agente devem ser considerados: o período do desenvolvimento em que está presente, a dose administrada e o genótipo do embrião.<sup>135</sup>

<sup>132</sup> PFEIFFER & KOSENOW. *Op. cit.*

<sup>133</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 141, 145.

<sup>134</sup> MANSON et al. *Op. cit.*, pp. 151-152.

<sup>135</sup> MOORE & PERSAUD. *Op. cit.*, pp. 482-483.

Outro marco na história da teratologia será a síndrome congênita causada pelo vírus Zika. Em 2015, no Brasil, foi reconhecida a correlação entre a infecção materna por esse vírus e a incidência de nasciturnos com microcefalia e outros defeitos congênitos.<sup>136,137,138</sup>

Em outubro daquele ano, o Prof. Dr. Carlos Brito, da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), foi chamado pelos médicos para avaliar a incidência atípica de microcefalia: 58 casos em um mês, em diferentes cidades do estado, enquanto, nos anos anteriores, foram registrados: cinco em 2011, nove em 2012, 10 em 2013 e 12 em 2014 (taxa média de 0,5 por 10.000 nascimentos vivos). O aumento na ocorrência dessa malformação foi verificado em outros estados do nordeste. Em novembro, já eram 646 casos em Pernambuco, e os casos de microcefalia incidiam em nove estados. Naquele mês, a Dr.<sup>a</sup> Adriana Melo, especialista em medicina fetal, do Instituto de Pesquisa Professor Joaquim Amorim Neto (IPESQ) e do Instituto de Saúde Elpídio de Almeida (ISEA) de Campina Grande (PB), em parceira com a Fiocruz do Rio de Janeiro (RJ), identificou o Zika V pelo RT-PCR (*real-time polymerase chain reaction*) no líquido amniótico de duas gestantes, cujo feto apresentava microcefalia. No mesmo mês, a equipe do virologista Dr. Pedro Vasconcelos do Instituto Evandro Chagas (IEC), Ananindeua (PA) detectou a presença do vírus no sangue e no tecido nervoso de um microcéfalo que faleceu após o parto. Em dezembro, o boletim epidemiológico do Ministério de Saúde reportou 2.165 casos suspeitos de microcefalia e 18 estados com a circulação autóctone do vírus.<sup>139,140,141,142,143</sup>

<sup>136</sup> BRITO, C. Zika virus: a new chapter in the History of Medicine. *Acta Med. Port.*, v. 28, n. 6, pp. 679-680, 2015. Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/7341> [acesso 24 set. 2017]

<sup>137</sup> MELO, A. S. O.; MALINGER, G.; XIMENES, R.; SZEJNFELD, P. O.; SAMPAIO, S. A.; FILIPPIS, A. M. B. de. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, v. 47, pp. 6-7, 2016. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15831/epdf> [acesso 24 set. 2017]

<sup>138</sup> VENTURA, C. V.; MAIA, M.; VENTURA, B. V. et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq. Bras. Oftalmol.*, v. 79, n. 1, pp. 1-3, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20160002> [acesso 24 set. 2017]

<sup>139</sup> BRITO. *Op. cit.*

<sup>140</sup> FARIA, N. R., AZEVEDO, R. do S. da S., KRAEMER, M. U. G. et al. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science*, v. 352, n. 6283, pp. 345-349, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918795/>; DOI: 10.1126/science.aaf5036 [acesso 23 out. 2017]

<sup>141</sup> MELO et al. *Op. cit.*

<sup>142</sup> PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO), WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Epidemiological alert: Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. PAHO/WHO, 1 December 2015. 11 p. Disponível em:

Infelizmente os danos promovidos por esse vírus devem superar aqueles causados pela talidomida, tendo em vista a sua rápida disseminação, expondo as mulheres em idade reprodutiva e as gestantes à sua contaminação, e os graves defeitos causados no sistema nervoso e nos órgãos dos sentidos do embrião/feto em desenvolvimento, o que terá grande impacto socioeconômico.

No ano de 2018, em Santa Maria, RS, houve um surto de toxoplasmose: no fim de agosto, eram 703 casos confirmados, sendo 74 gestantes, com quatro abortos, três óbitos fetais e 17 bebês com toxoplasmose congênita.<sup>144</sup> O protozoário *Toxoplasma gondii* afeta principalmente o desenvolvimento do cérebro e dos olhos.<sup>145,146</sup> Apesar das graves sequelas e da alta incidência e prevalência na população brasileira, é uma doença infecciosa negligenciada pelos programas de saúde pública.<sup>147</sup>

## 5 – QUESTIONÁRIO

- 1) Qual era a compreensão da origem do ser nas sociedades primitivas e posteriormente nas sociedades patriarcais?
- 2) Qual é o nome do cientista que identificou o espermatozoide no sêmen observado ao microscópio?
- 3) Explique do que tratam as teorias de pré-formação e epigênese.
- 4) Diferencie desenvolvimento em mosaico e regulado e dê exemplos de animais com esses tipos de desenvolvimento.
- 5) O que significa indução embrionária? Quais são os pesquisadores envolvidos nos primeiros experimentos sobre a indução neural?
- 6) O que é um teratógeno? Dê exemplos.

---

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en) [acesso 28 nov. 2017]

<sup>143</sup> VENTURA et al. *Op. cit*

<sup>144</sup> DIÁRIO. Chega a 703 o número de casos de toxoplasmose em Santa Maria. *Diário*, Santa Maria, 24 ago. 2018. Disponível em: <https://diariosm.com.br/not%C3%ADcias/sa%C3%BAde/chega-a-703-o-n%C3%BAmero-de-casos-de-toxoplasmose-em-santa-maria-1.2090172> [acesso 28 ago. 2018]

<sup>145</sup> MOORE & PERSAUD. *Op. cit.*, pp. 482, 493.

<sup>146</sup> WOLFF, A.; COWEN, D.; PAIGE, B. H. Toxoplasmic encephalomyelitis; III. A new case of granulomatous encephalomyelitis due to a protozoon. *Am. J. Pathol.*, v. 15, pp. 657-694, 1939. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1965069/> [acesso 30 ago. 2018]

<sup>147</sup> LOVISON, R.; RODRIGUES, R. M. Incidência e prevalência da toxoplasmose na região sul do Brasil: revisão bibliográfica. *Rev. Saúde Públ. Santa Cat.*, v. 10, n. 3, pp. 61-75, 2017. Disponível em: <http://revista.saude.sc.gov.br/index.php/inicio/article/view/584/403> [acesso 28 ago. 2018]



### 1 – INTRODUÇÃO

Gametogênese é a produção de gametas. O gameta masculino é o espermatozoide; sua produção é denominada espermatogênese e ocorre nos testículos. A gametogênese feminina é a oogênese; o gameta feminino liberado dos ovários é o óvulo, dependendo do animal.<sup>1,2</sup>

### 2 – MITOSE E MEIOSE

A gametogênese envolve os dois tipos de divisões celulares: a mitose e a meiose (Figura 2.1). A mitose aumenta a população de células-mãe, e a meiose (do grego *meiosis*, diminuição) reduz a quantidade do material genético de diploide para haploide. Com a fusão do gameta masculino ao feminino, a diploidia da espécie é restabelecida. A meiose proporciona ainda a variabilidade genética através da troca de segmentos entre os cromossomos maternos e paternos e da segregação aleatória desses cromossomos.<sup>3,4,5</sup>

#### 2.1 – Mitose

A célula-mãe é diploide, isto é,  $2n2C$ , sendo  $n$  o número de cromossomos e  $C$  a quantidade de DNA. Antes da divisão mitótica, na interfase, ela duplica o DNA, tornando-se  $2n4C$ .<sup>6</sup>

Na prófase, a cromatina condensa-se em cromossomos (cada cromossomo tem duas cromátides devido à duplicação do DNA); o nucléolo desaparece, e o envoltório nuclear desintegra-se. Na metáfase, os

cromossomos arranjam-se no equador da célula. Na anáfase, as cromátides-irmãs separam-se e migram para os polos opostos da célula. Na telófase, os cromossomos descondensam-se; o envoltório nuclear é refeito, e o citoplasma separa-se em duas células (citocinese). As células-filhas têm o mesmo número de cromossomos e a mesma quantidade de DNA que a célula-mãe:  $2n2C$  (Figura 2.1).<sup>7,8</sup>

Nos humanos, o número de cromossomos ( $2n$ ) é 46, sendo 22 pares de autossomos e um par de cromossomos sexuais (X e Y).<sup>9</sup>

O número de cromossomos ( $2n$ ) é 60 em bovinos, 54 em carneiros e 44 em coelhos.<sup>10</sup>

A célula do nematódeo *Ascaris megalcephala* tem quatro cromossomos grandes, o que fez dele um excelente modelo para o estudo da distribuição do material genético na fertilização. Esse trabalho pioneiro foi realizado por van Beneden, em 1883.<sup>11,12</sup>

#### 2.2 – Meiose

A célula-mãe também é diploide:  $2n2C$ . Ela duplica o DNA na interfase, tornando-se  $2n4C$  e então sofre duas divisões sucessivas.<sup>13,14</sup>

Na primeira meiose, ocorre o seguinte: na prófase, há a condensação da cromatina em cromossomos (cada cromossomo possui duas cromátides devido à duplicação do DNA), o desaparecimento do nucléolo, a desintegração do envoltório nuclear, o pareamento dos cromossomos-homólogos e a permuta (ou

<sup>1</sup> BROWDER, L. W.; ERICKSON, C. A.; JEFFERY, W. R. *Developmental Biology*. Philadelphia: Saunders College, 1991. pp. 23, 26-27.

<sup>2</sup> SADLER, T. W. *Langman, Embriologia médica*. 13.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. pp. 12, 22, 25, 28.

<sup>3</sup> ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Molecular Biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002. p. 1130.

<sup>4</sup> DYM, M. O sistema reprodutor masculino. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. pp. 830, 832.

<sup>5</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia: texto e atlas*. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. pp. 87-88, 90-91, 794, 802-804, 826.

<sup>6</sup> GARCIA, S. M. L. de; GARCÍA-FERNÁNDEZ, C. *Embriologia*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2003. pp. 49-50.

<sup>7</sup> *Ibid.*

<sup>8</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica: texto e atlas*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. pp. 56-59.

<sup>9</sup> SADLER. *Op. cit.*, pp. 13, 15.

<sup>10</sup> ORTAVANT, R. Spermatogenesis and morphology of the spermatozoon. In: COLE, H. H.; CUPPS, P. T. *Reproduction in domestic animals*. New York: Academic Press, 1959. v. 2, p. 14.

<sup>11</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, p. 5.

<sup>12</sup> van BENEDEN, E. Recherches sur la maturation de l'oeuf, la fécondation et la division cellulaire. *Arch. Biol.*, v. 4, pp. 265-640, 1883.

<sup>13</sup> CARLSON, B. M. *Human Embryology and Developmental Biology*. 5.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. pp. 4-5.

<sup>14</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, pp. 49-50.

*crossing-over*), resultando na troca de material genético entre os cromossomos pareados; na metáfase, os cromossomos arranjam-se no equador da célula; na anáfase, um dos cromossomos de cada par de cromossomos-homólogos migra para um dos polos da célula, e, na telófase, há a citocinese. As células-filhas contêm um conjunto cromossômico, mas cada cromossomo tem duas cromátides: são 1n2C.<sup>15,16,17,18</sup>

A segunda meiose é semelhante à mitose: na prófase, há a desintegração do envoltório nuclear; na metáfase, os cromossomos arranjam-se no equador; na anáfase, as cromátides-irmãs separam-se e migram para os polos opostos da célula, e, na telófase, há a descondensação dos cromossomos, a formação do envoltório nuclear e a citocinese. As células produzidas têm um conjunto cromossômico, e cada cromossomo é constituído por uma molécula de DNA: são 1n1C (Figura 2.1).<sup>19,20,21</sup>

Se um par de cromossomos-homólogos ou as cromátides-irmãs de um cromossomo não se separam (não-disjunção), haverá gametas com dois membros de um par cromossômico, totalizando 24 cromossomos, e outros sem nenhum membro do par, com apenas 22 cromossomos. Ao se combinarem com gametas normais, formarão embriões com 47 cromossomos (trissomia) ou 45 cromossomos (monossomia), os quais são casos de *aneuploidia*. A deleção, a duplicação, a inversão e a translocação de um segmento do cromossomo podem gerar síndromes semelhantes àquelas observadas após a não-disjunção. A fertilização do óvulo por dois espermatozoides ou a não separação do segundo corpúsculo polar na segunda divisão meiótica resulta em *poliploidia*.<sup>22</sup>

A taxa de aborto espontâneo é de 50 a 80% das concepções, sendo as anormalidades cromossômicas a principal causa. Essa seleção prévia é responsável pela baixa incidência ao nascimento (0,5%) de crianças afetadas.<sup>23,24,25</sup>

### 3 – ESPERMATOGÊNESE E OOGÊNESE

A descrição apresentada a seguir é da gametogênese humana, sendo mencionadas algumas diferenças em outros animais.

No final do período embrionário, na oitava semana de desenvolvimento, os testículos consistem nos *cordões seminíferos*, com as células germinativas primordiais (ou gonócitos) e as células de Sertoli, também denominadas células de sustentação por realizarem essa função. As células de Sertoli secretam o hormônio antimülleriano (*antimüllerian hormone* – AMH), uma glicoproteína da família do fator de crescimento transformante-β (*transforming growth factor-β* – TGF-β), que suprime o desenvolvimento dos ductos de Müller, precursores do trato reprodutor feminino. Por influência da gonadotrofina coriônica humana (*human chorionic gonadotropin* – hCG), hormônio proteico produzido pelo córion (parte da placenta), surgem, no mesênquima entre os cordões seminíferos, as células de Leydig (ou células intersticiais), as quais secretam testosterona, indutora da formação do sistema reprodutor masculino (Figura 2.2). Após o parto, sem o suporte de hCG,<sup>26,27,28,29,30,31,32</sup> há a degeneração das células de Leydig.

A hCG e o LH (hormônio luteinizante de *luteinizing hormone*) ligam-se aos mesmos receptores. Eles são constituídos por uma subunidade α com idêntica estrutura polipeptídica e por uma subunidade β com 82% de homologia na sequência de aminoácidos.<sup>33</sup>

<sup>15</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 4-5.

<sup>16</sup> RECCO-PIMENTEL, S. M.; AGUIAR JÚNIOR, O.; VEIGA-MENONCELLO, A. C. P. Meiose. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. *A Célula*. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. pp. 535-542.

<sup>17</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 88, 90-91, 803-804.

<sup>18</sup> WEISS, L. A Célula. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. pp. 67, 70-71.

<sup>19</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 4-5.

<sup>20</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 88, 90- 91, 804.

<sup>21</sup> WEISS. *Op. cit.*, p. 71.

<sup>22</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 8.

<sup>23</sup> *Ibid.* pp. 8-9, 52.

<sup>24</sup> LARSEN, W. J. *Human Embryology*. New York: Churchill Livingstone, 1993. pp. 22, 25.

<sup>25</sup> SADLER. *Op. cit.*, p. 15.

<sup>26</sup> BLANDAU, R. J. O aparelho reprodutor feminino. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 770.

<sup>27</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 16, 392-395, 462.

<sup>28</sup> DELLA COLLETA, H. H. M.; CARVALHO, H. F. Células de Leydig. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células*: uma abordagem multidisciplinar. Barueri: Manole, 2005. p. 328.

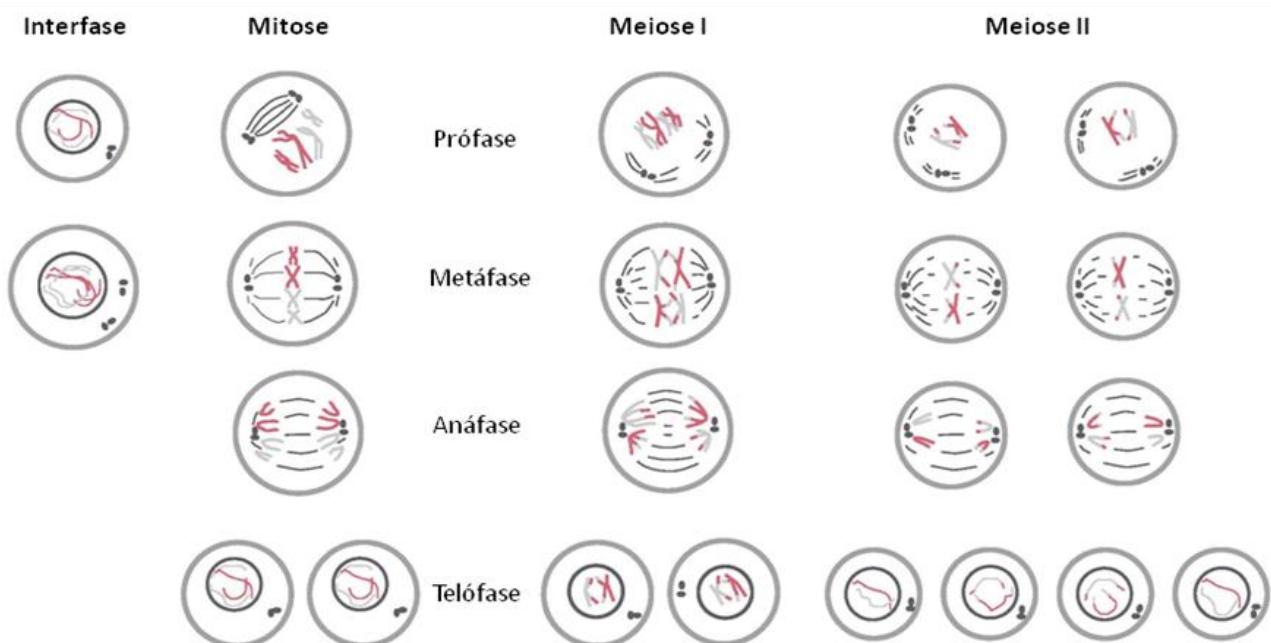
<sup>29</sup> GRIFFIN, J. E.; WILSON, J. D. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W.; KRONENBERG, H. M.; LARSEN, P. R. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. pp. 820-822, 831-832.

<sup>30</sup> MORAES, E. G. S. *Espermocitologia*: espermocitograma em critério estreito. 2.ed. Caxias do Sul: Ed. da Universidade de Caxias do Sul, 2007. pp. 35, 37-39, 41-43.

<sup>31</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 795-797, 801-802, 828-829, 850, 859, 866-867.

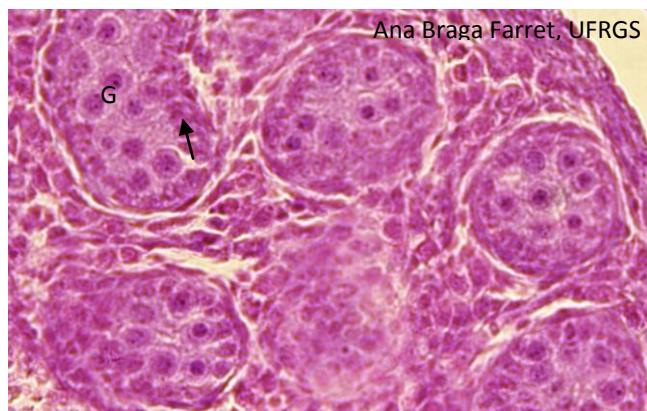
<sup>32</sup> SNELL, R. S. *Histologia médica*. Rio de Janeiro: Discos CBS, Interamericana, 1985. pp. 454, 486, 495, 545.

<sup>33</sup> BULUN, S. E.; ADASHI, E. Y. The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K. S.; LARSEN, P. R. *Williams textbook of Endocrinology*. 11.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. pp. 545-546, 556.



T. Montanari

**Figura 2.1** - Esquema comparativo da mitose e da meiose. Adaptado de Browder, L. W.; Erickson, C. A.; Jeffery, W. R. *Developmental Biology*. Philadelphia: Saunders College, 1991. p. 25.



**Figura 2.2** - Fotomicrografia de testículo de feto de camundongo (18 dias), mostrando os cordões seminíferos, com os gonócitos (G) e as células de sustentação (ou de Sertoli) (→) e, entre os túbulos, o tecido intersticial, com as células de Leydig. HE. Objetiva de 40x.

Do quarto ao oitavo ano de idade, os gonócitos originam as espermatogônias.<sup>34</sup> Nos anos pré-puberdade, há uma pequena produção de andrógenos pela adrenal.<sup>35</sup> Na puberdade, com o estímulo do LH da hipófise, há uma nova onda de diferenciação de células de Leydig a partir de células mesenquimais.<sup>36</sup> Sob a influência da testosterona, a espermatogênese inicia. Os espermatozoides são produzidos da puberdade até a morte do indivíduo. Com o arranjo

das células germinativas, aparece uma luz nos cordões seminíferos, resultando nos *túbulos seminíferos*.<sup>37</sup>

Na base do túbulo seminífero, junto à lámina basal, há as *espermatogônias* ( $2n2C$ ). Uma população delas corresponde a células-tronco, que, através de mitoses, se perpetuam até a morte do indivíduo. Outras, descendentes das mitoses, diferenciam-se em *espermatócitos primários*, duplicando o DNA na interfase ( $2n4C$ ) (nessa fase, foram especificados como *espermatócitos preleptótenos*). Eles se afastam da lámina basal, aumentam o volume celular e nuclear e sofrem a primeira divisão meiótica. Durante esse longo período, há o pareamento dos cromossomos-homólogos, o *crossing-over* e a separação dos cromossomos-homólogos; ocorre também a síntese de moléculas de RNA que serão usadas posteriormente. As células-filhas são os *espermatócitos secundários* ( $1n2C$ ), os quais rapidamente realizam a segunda divisão meiótica, onde há a separação das cromátides-irmãs, formando as *espermátides* ( $1n1C$ ). Estas sofrem a espermiogênese, uma diferenciação morfológica em *espermatozoides* ( $1n1C$ ). Quando a espermiogênese se completa e o excesso de citoplasma é perdido, os espermatozoides são liberados na luz dos túbulos, o que é denominado espermiação (Figuras 2.3 e 2.4).<sup>38,39,40</sup>

<sup>34</sup> MORAES. *Op. cit.*, p. 41.

<sup>35</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, p. 833.

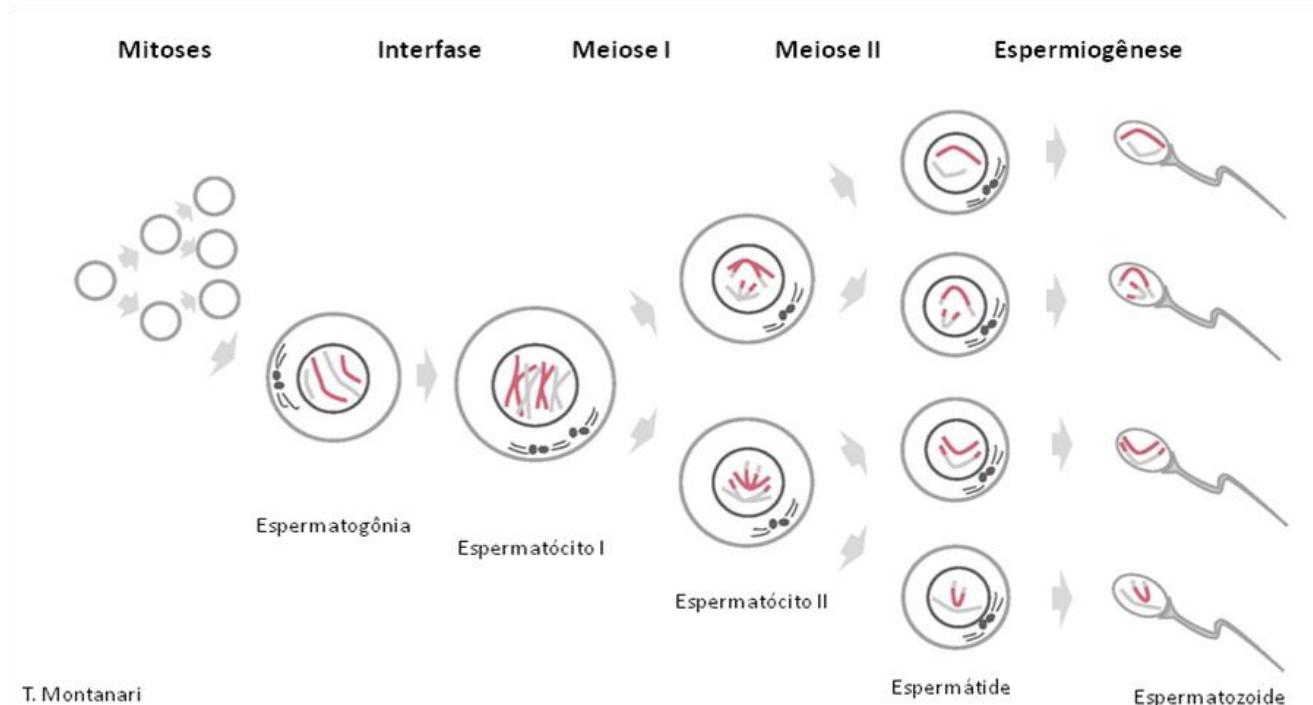
<sup>36</sup> DELLA COLLETA & CARVALHO. *Op. cit.*, pp. 327, 329.

<sup>37</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 796, 802, 826-829.

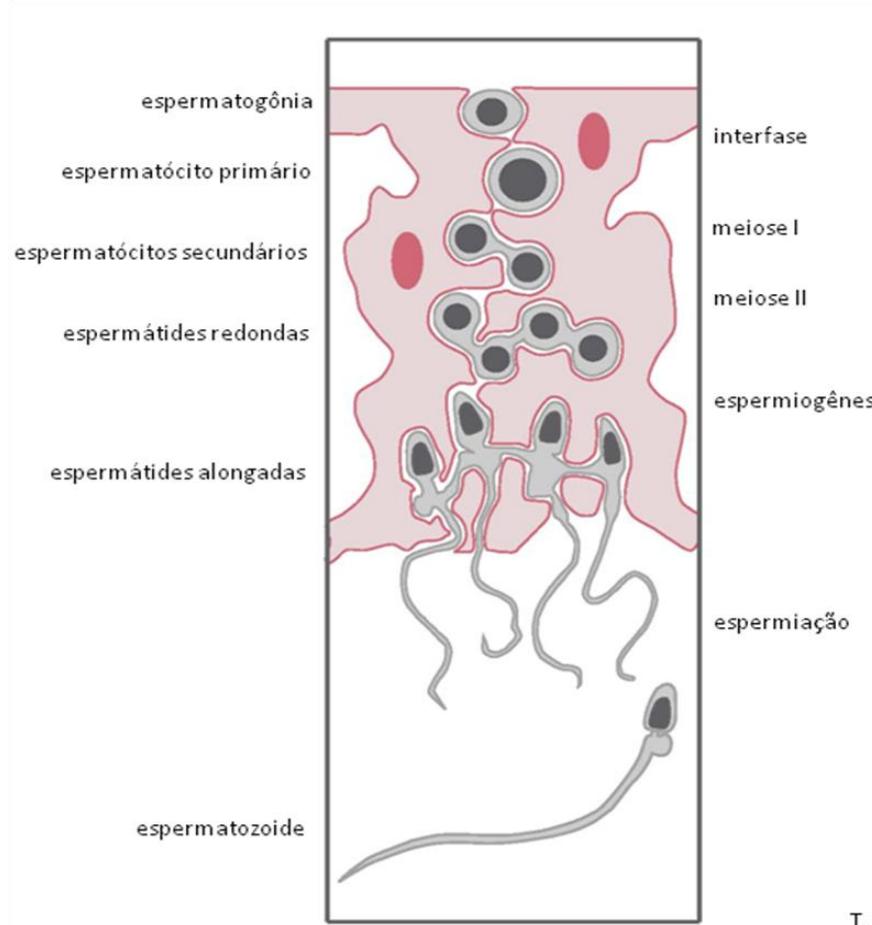
<sup>38</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 4-5, 7, 12-14.

<sup>39</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 830-832.

<sup>40</sup> LARSEN. *Op. cit.*, pp. 5-10.



**Figura 2.3** - Esquema da espermatogênese. Adaptado de Browder et al., 1991. p. 26.



**Figura 2.4** - Ilustração da espermatogênese. Adaptado de Larsen, W. J. *Human Embryology*. New York: Churchill Livingstone, 1993. p. 10.

Nos seus estudos sobre a espermatozogênese humana, Clermont (1966) identificou as espermatozoides do tipo Ad (d de *dark*, por causa do núcleo escuro) como células-tronco. Propôs um modelo em que a mitose da espermatozoida Ad forma um par de espermatozoides Ad; deste par, a mitose de uma das células origina duas espermatozoides Ad e a mitose da outra célula, duas espermatozoides Ap (p de *pale*, devido ao núcleo pálido); enquanto o par de espermatozoides Ad repete o processo, a mitose das espermatozoides Ap deriva as espermatozoides B, cuja divisão mitótica, resulta os espermatozitos primários.<sup>41,42</sup>

A transição de espermatozoida a espermatozito é mediada pelo fator neurotrófico derivado da linhagem da célula glial (GDNF de *glial cell line-derived neurotrophic factor*) e pelo fator da célula-tronco (SCF de *stem cell factor*), secretados pelas células de Sertoli, sob a influência do hormônio folículo estimulante (*follicle-stimulating hormone* – FSH). GDFN, em altos níveis, perpetua as células-tronco, enquanto, em baixos níveis, favorece a diferenciação das espermatozoides. O SCF desencadeia a espermatozogênese.<sup>43</sup>

A síntese de DNA e a entrada na meiose são promovidas pelo fator de transcrição Stra8, cuja produção nas espermatozoides é estimulada pelo ácido retinoico, um derivado da vitamina A, secretado pelas células de Sertoli.<sup>44,45</sup>

A espermatozogênese demora cerca de 64 dias. As mitoses das espermatozoides ocupam quase 16 dias; a primeira meiose leva 24 dias; a segunda meiose, cerca de 8h, e a espermatogênese requer quase 24 dias.<sup>46,47</sup>

A duração da espermatozogênese é de 33,5 a 35,5 dias no camundongo;<sup>48,49</sup> 48 a 52 dias no rato;<sup>50,51</sup> 39 dias no

cachorro (denominação antes da castração em porco); 50 dias no carneiro, no garanhão e no touro, e de 55 dias no cão.<sup>52</sup>

As *oogônias* (do grego *oon*, ovo; *gone*, proliferação)<sup>53</sup> (2n2C) surgem das células germinativas primordiais na vida intrauterina, proliferam por mitose ainda no primeiro trimestre e, no segundo trimestre, originam *oócitos primários*, que duplicam o material genético na interfase (2n4C). Esses oócitos entram na primeira divisão meiótica, mas a interrompem logo no início, no diplóteno da prófase. A partir da puberdade, em cada ciclo menstrual, um oóbito primário retoma a meiose (Figuras 2.5 e 2.6).<sup>54,55</sup>

Há sobreposição da ocorrência de mitose e meiose no ovário, de modo que, no quinto mês, dos seis a sete milhões de células, 1/3 são oogônias e 2/3 são oócitos primários. A mitose das oogônias cessa no sétimo mês. Grande parte das células sofre apoptose (um evento denominado *atresia*), fazendo com que os ovários possuam um milhão de oócitos primários ao nascimento e 300.000 a 400.000 na puberdade.<sup>56,57,58</sup>

A atividade mitótica das oogônias prossegue durante toda a vida nos invertebrados.<sup>59</sup>

A interrupção da primeira meiose no início da prófase ocorre devido à inativação do fator promotor da maturação (MPF, de *maturating promoting factor*), por causa de uma alta concentração de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), produzido pelo próprio oóbito e pelas células vizinhas, as células foliculares. A

<sup>41</sup> CLERMONT, Y. Spermatogenesis in man: a study of the spermatogonial population. *Fert. Ster.*, v. 17, n. 6, pp. 705-721, 1966.

<sup>42</sup> CLERMONT, Y. Renewal of spermatogonia in man. *Am. J. Anat.*, v. 118, pp. 509-524, 1966.

<sup>43</sup> GILBERT, S. F. *Developmental Biology*. 10.ed. Sunderland: Sinauer, 2014. p. 617.

<sup>44</sup> BOWLES, J.; KOOPMAN, P. Retinoic acid, meiosis and germ cell fate in mammals. *Development*, v. 134, pp. 3401-3411, 2007. Disponível em: <http://dev.biologists.org/content/develop/134/19/3401.full.pdf> [acesso 23 nov. 2017]

<sup>45</sup> GILBERT. *Op. cit.*, pp. 615, 617, 623.

<sup>46</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 7, 13-14.

<sup>47</sup> LARSEN. *Op. cit.*, pp. 2, 9.

<sup>48</sup> OAKBERG, E. F. Duration of spermatogenesis in the mouse and timing of stages of the cycle of the seminiferous epithelium. *Am. J. Anat.*, v. 99, pp. 507-516, 1956b.

<sup>49</sup> OAKBERG, E. F. Duration of spermatogenesis of mouse. *Nature*, v. 180, n. 4595, pp. 1137-1138, 1957.

<sup>50</sup> CLERMONT, Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol. Rev.*, v. 52, pp. 198-236, 1972. Disponível em: <http://physrev.physiology.org/content/52/1/198.long> [acesso 19 jan. 2018]

<sup>51</sup> HESS, R. A. Quantitative and qualitative characteristics of the stages and transitions in the cycle of the rat seminiferous epithelium: light microscopic observations of perfusion-fixed and plastic-embedded testes. *Biol. Reprod.*, v. 43, n. 3, pp. 525-542, 1990.

<sup>52</sup> WROBEL, K. -H.; BERGMANN, M. Male reproductive system. In: EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6.ed. Iowa: Blackwell, 2006. p. 237.

<sup>53</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p. 786.

<sup>54</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 2, 4-7, 9.

<sup>55</sup> CARR, B. R. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W.; KRONENBERG, H. M.; LARSEN, P. R. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. pp. 752-753.

<sup>56</sup> BAKER, T. G. A quantitative and cytological study of germ cells in the human ovaries. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, v. 158, pp. 417-433, 1963. Disponível em: <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/158/972/417#related-urls> [acesso 29 abril 2014]

<sup>57</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, p. 549.

<sup>58</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 752-753.

<sup>59</sup> HOUILLO, C. *Sexualidade*. São Paulo: Edgar Blücher, Ed. da Universidade de São Paulo, 1972. p. 38.

passagem do AMPc das células foliculares para o óócito ocorre através de junções comunicantes. O acúmulo de AMPc também é decorrência da produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) pelas células foliculares e do seu transporte para o óócito. O GMPc inativa a fosfodiesterase 3A (PDE3A), que converteria o AMPc em 5'AMP.<sup>60</sup>

Em cada ciclo menstrual, sob a influência do LH, as junções comunicantes entre as células foliculares e o óócito fecham-se, reduzindo a quantidade de AMPc e GMPc transferidos para o óócito. A redução de GMPc ativa a enzima PDE3A, cuja ação degrada o AMPc dentro do óócito. Com a menor concentração dessa substância, o MPF é ativado, e a prófase prossegue.<sup>61</sup>

O MPF é uma fosfoproteína com duas subunidades: ciclina B e Cdk1 (*cyclin-dependent kinase 1*). Em leveduras, onde foi inicialmente descoberta, a quinase é denominada p34cdc2/cdc28. A ciclina fosforila a Cdk1, que fosforila proteínas, como a histona H<sub>1</sub> e as laminas, levando à condensação da cromatina e à desintegração do envoltório nuclear, respectivamente.<sup>62,63</sup>

O MPF está ativo enquanto a ciclina está presente. As ciclinas acumulam-se na interfase e sofrem proteólise na transição da metáfase para a anáfase. Então a atividade do MPF aparece no fim de G2, tem um pico na mitose e cai na interfase. A degradação da ciclina na metáfase é importante para inativar o MPF e permitir que o ciclo celular continue.<sup>64</sup>

Como o MPF induz a transição da fase G2 para a fase M (mitose) do ciclo celular de células somáticas, é também denominado fator promotor da fase M (*M-phase promoting factor*).<sup>65,66</sup>

Na prófase suspensa, há uma amplificação do DNAr em duas a três vezes, gerando dois a 40 micronúcleos (pequenos nucléolos) com RNAr para ser usado na formação dos ribossomos. O DNA duplicado leva a um acúmulo de RNAm, que será usado na síntese da zona pelúcida, um envoltório do gameta; dos grânulos corticais, exocitados na fertilização, e de proteínas para as primeiras divisões do zigoto.<sup>67,68</sup>

Em anfíbios, cujo desenvolvimento é externo e rápido, o óócito, durante a prófase, produz 10.000 vezes mais RNAr e 1000 vezes mais RNAm do que nos mamíferos. Os genes amplificados para produzir RNAr formam 600 a 1000 nucléolos, e a transcrição do DNA em RNAm é intensificada graças às longas alças dos cromossomos plenos.<sup>69,70</sup>

Com a conclusão da primeira meiose são formados o *óócito secundário* e o *primeiro corpúsculo polar* (1n2C). A citocinese assimétrica faz com que o óócito secundário fique com a maior parte do citoplasma e, consequentemente, com organelas, RNAm e proteínas para o início do desenvolvimento do embrião. O corpúsculo polar, com o excesso de material genético, é uma célula pequena, não funcional (Figuras 2.5 e 2.6).<sup>71,72,73</sup>

O óócito secundário entrou na segunda meiose, mas ela foi interrompida na metáfase 3h antes da liberação do ovário (*ovulação*).<sup>74</sup> Com a entrada do espermatozoide, o óócito secundário termina a meiose, gerando, por citocinese assimétrica, o *óvulo* e o *segundo corpúsculo polar* (1n1C) (Figuras 2.5 e 2.6).<sup>75,76</sup>

Entre a primeira e a segunda meiose, na fase denominada intercinese, há a manutenção de altos níveis de ciclina B, devido à sua síntese e à inibição do complexo promotor da anáfase (APC, de *anaphase promoting complex*), responsável pela sua degradação. Esses níveis elevados de ciclina B e seus Cdk ativados inibem a síntese de DNA.<sup>77</sup>

Os altos níveis de MPF também suspendem a metáfase da segunda meiose no óócito secundário. Com a entrada do espermatozoide no óócito, os níveis citoplasmáticos de Ca<sup>2+</sup> aumentam, ativando a proteína quinase dependente de calmodulina/Ca<sup>2+</sup> II (CAM-quinase II), o que resulta na degradação da ciclina do MPF, finalizando a meiose.<sup>78</sup>

O Quadro 2.1 exibe um resumo comparativo da gametogênese masculina e feminina.

<sup>60</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 9-10.

<sup>61</sup> *Ibid.* pp. 10, 12.

<sup>62</sup> BORGES, H. L.; REHEN, S. K. Controle do ciclo de divisão celular. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A *Célula*. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. pp. 525-526, 530.

<sup>63</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 109-110.

<sup>64</sup> *Ibid.* pp. 109-111.

<sup>65</sup> *Ibid.* p. 109.

<sup>66</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 85-87.

<sup>67</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 55, 57, 76-79, 87-88, 90-93, 97, 99-101, 115-116.

<sup>68</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 4-6, 9, 28, 31, 38, 41.

<sup>69</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 78-94.

<sup>70</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 4-6.

<sup>71</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 55, 66-69, 76-79, 87-88, 90-91, 116.

<sup>72</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 6-7.

<sup>73</sup> GILBERT. *Op. cit.*, pp. 120-122, 610, 622, 624.

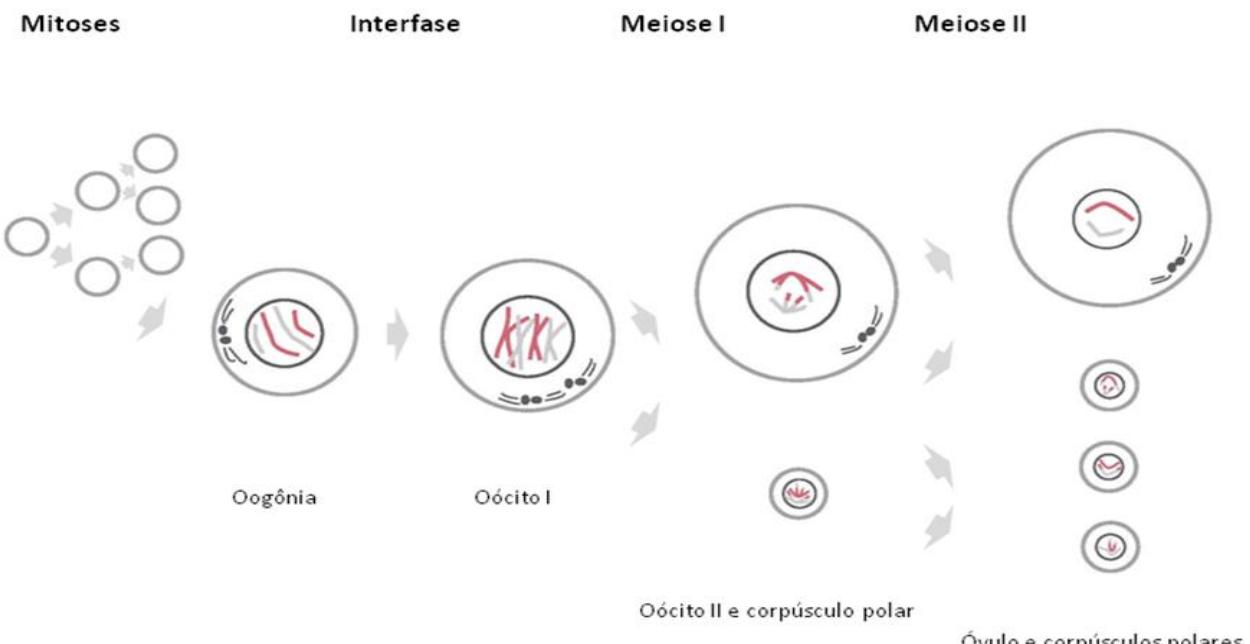
<sup>74</sup> LARSEN. *Op. cit.*, pp. 15-16.

<sup>75</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 6-7, 30-32, 34.

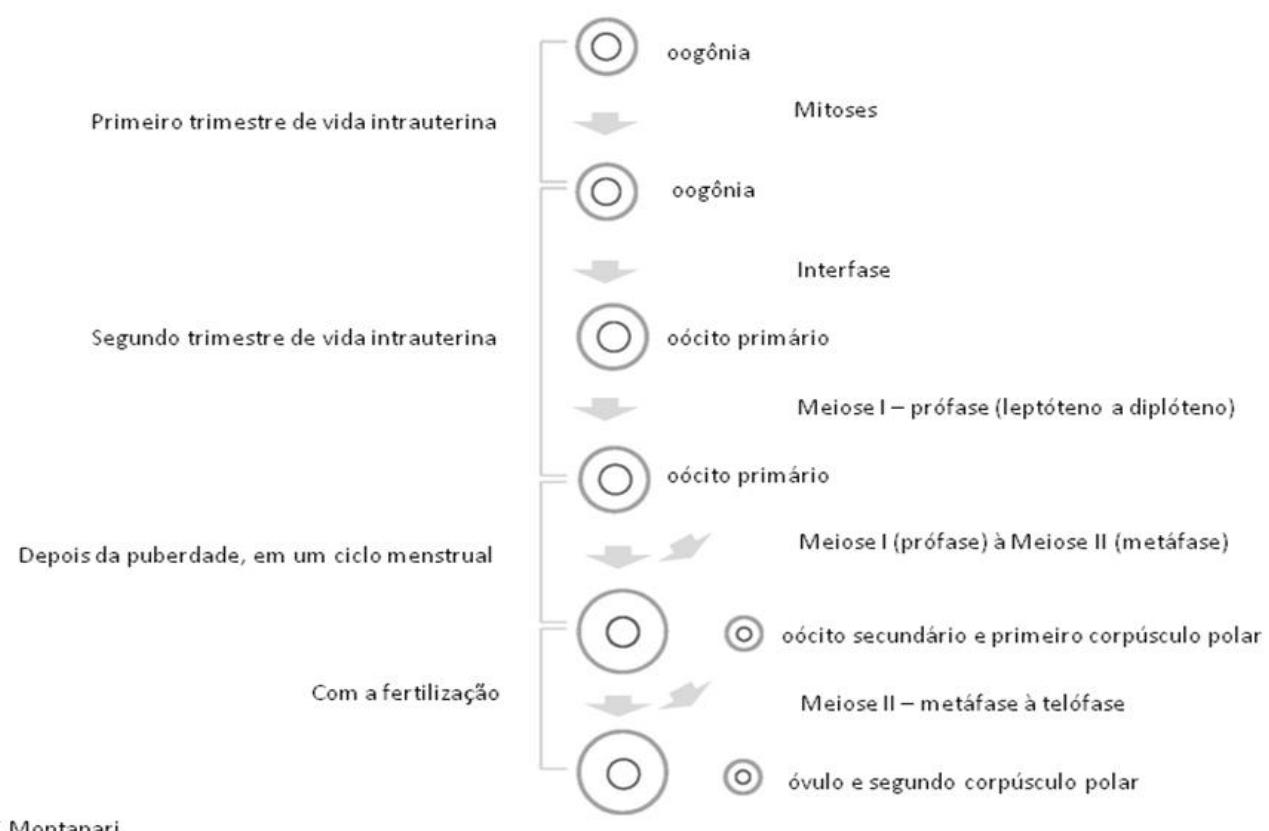
<sup>76</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 846-847.

<sup>77</sup> RECCO-PIMENTEL et al. *Op. cit.*, p. 544.

<sup>78</sup> WOLPERT, L.; JESSELL, T.; LAWRENCE, P.; MEYEROWITZ, E.; ROBERTSON, E.; SMITH, J. *Princípios de Biologia do Desenvolvimento*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. pp. 461-462.

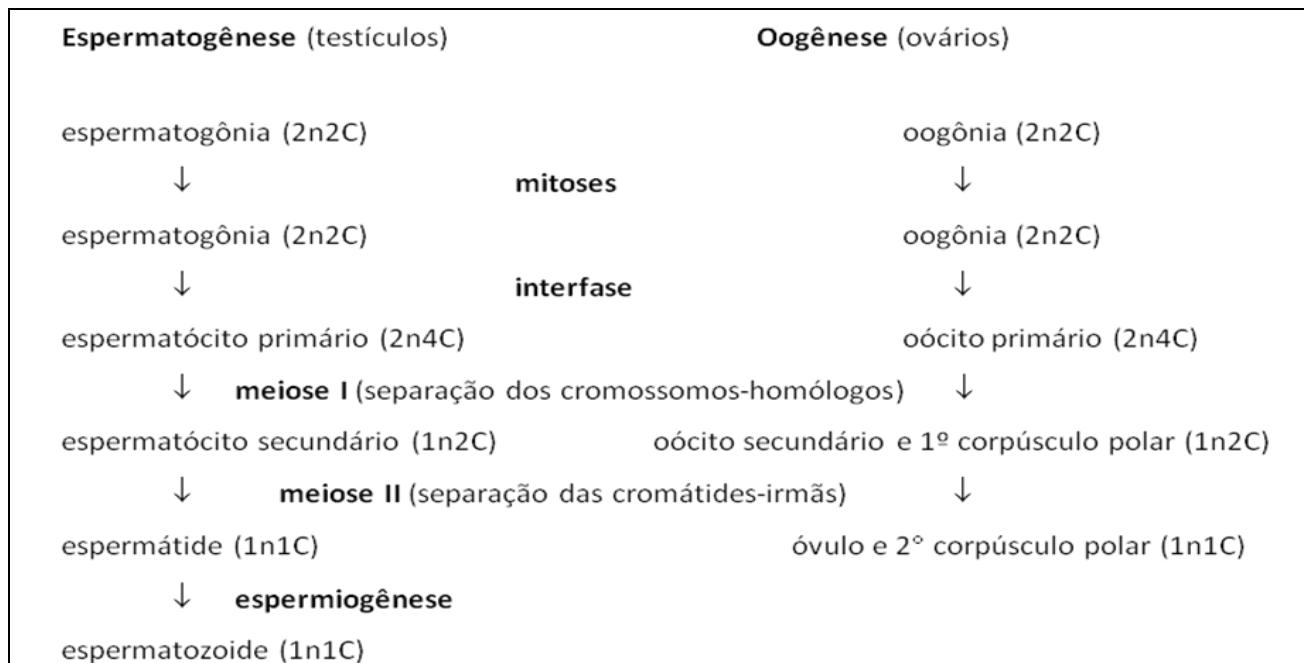


**Figura 2.5** - Esquema da oogênese. Adaptado de Browder et al., 1991. p. 27.



**Figura 2.6** - Estágio da vida em que ocorre a oogênese. Adaptado de Carr, B. R. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Wilson, J. D.; Foster, D. W.; Kronenberg, H. M.; Larsen, P. R. *Williams textbook of Endocrinology*. 9.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. p. 753.

**Quadro 2.1** - Esquema comparativo entre a espermatogênese e a oogênese. Adaptado de Garcia, S. M. L. de; García-Fernández, C. *Embriologia*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2003. p. 51.



No ser humano, o primeiro corpúsculo polar não se divide e persiste por cerca de 20h após a ovulação. Assim, o sucesso da fertilização *in vitro* pode ser reconhecido pela presença dos dois corpúsculos polares entre a membrana plasmática do óvulo e a zona pelúcida.<sup>79,80</sup>

Em alguns mamíferos, o primeiro corpúsculo polar divide-se, de modo que haverá três corpúsculos polares (Figura 2.5). Eles sofrem apoptose.<sup>81</sup>

Geralmente só há ovulação de um oócito secundário. Se mais oócitos forem liberados, quando fecundados, resultarão em gêmeos fraternos (não idênticos).<sup>82,83</sup>

Em animais com múltiplos filhotes, vários oócitos são ovulados.<sup>84</sup>

O estágio em que o gameta é liberado do ovário (e consequentemente fecundado) varia conforme o animal.

Um oócito primário é fertilizado em: platelmintos,<sup>85</sup> nematódeos,<sup>86</sup> moluscos<sup>87</sup> e muitos insetos.<sup>88</sup> Cadelas e éguas ovulam oócito primário, o qual completa a primeira meiose logo após a ovulação, de modo que, na fertilização, encontra-se como oócito secundário.<sup>89,90</sup>

Um oócito secundário é liberado do ovário e fertilizado em: equinodermos, com exceção dos ouriços-do-mar,<sup>91</sup> parte dos insetos,<sup>92</sup> cordados inferiores, como as ascídias<sup>93</sup> e os anfioxos,<sup>94</sup> anfíbios,<sup>95</sup> répteis, aves<sup>96</sup> e praticamente todos os mamíferos.<sup>97</sup>

<sup>85</sup> ELLIS, C. H., Jr.; FAUSTO-STERLING, A. *Platyhelminthes, the flatworms*. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. p. 117.

<sup>86</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, p. 106.

<sup>87</sup> COLLIER, J. R. *Gastropods, the snails*. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. pp. 195, 198.

<sup>88</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, p. 106.

<sup>89</sup> ALVES, I.; MATEUS, M.; LOPES DA COSTA, L. Monitorização do ciclo estríco da cadela para inseminação artificial ou cruzamento. In: *Proceedings of the Veterinary Sciences Congress*, SPCV, Oeiras, 10-12 out. 2002. pp. 177-182. Disponível em: <http://www.fmv.ulisboa.pt/spcv/edicao/congresso/20.pdf> [acesso 23 nov. 2017]

<sup>90</sup> PRIEDKALNS, J.; LEISER, R. Female reproductive system. In: EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6.ed. Iowa: Blackwell, 2006. p. 260.

<sup>91</sup> WRAY, G. A. *Echinoderms*. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. p. 312.

<sup>92</sup> SCHWALM, F. E. *Arthropods: The insects*. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. p. 263.

<sup>93</sup> JEFFERY, W. R.; SWALLA, B. J. *Tunicates*. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. p. 336.

<sup>79</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 34.

<sup>80</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 805, 846-847.

<sup>81</sup> *Ibid.*

<sup>82</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 24, 48.

<sup>83</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby, 2015. p. 352.

<sup>84</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 789.

A fertilização acontece em óvulo em: cnidários (a meiose ocorre antes ou depois da desova),<sup>98</sup> ctenóforos<sup>99</sup> e ouriços-do-mar.<sup>100</sup>

O oócito secundário é viável por, no máximo, 24h.<sup>101,102</sup> Se não ocorrer a fertilização, o oócito secundário degenera e é fagocitado.<sup>103</sup>

#### 4 – HISTOFISIOLOGIA DO TESTÍCULO

Os testículos estão no saco escrotal. Possuem forma oval, com cerca de 4,5cm de comprimento, 2,5cm de largura e 3cm de diâmetro anteroposterior. Pesam 11-17g. O testículo direito é um pouco maior que o esquerdo.<sup>104,105</sup>

##### 4.1 – Testículo: túnica, epitélio seminífero e tecido intersticial

Os testículos estão envolvidos pelas túnica vaginal, albugínea e vascular.<sup>106</sup>

A *túnica vaginal* é uma camada dupla de mesotélio derivado do peritônio, sendo que o folheto parietal está aderido ao escroto, e o folheto visceral, à *túnica albugínea* (Figura 2.7). No espaço entre os folhetos, há fluido secretado pelas células mesoteliais, que permite o movimento sem atrito dos testículos no saco escrotal.<sup>107,108,109</sup>

<sup>94</sup> WHITTAKER, J. R. Cephalochordates, the lancelets. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. p. 370.

<sup>95</sup> ELINSON, R. Amphibians. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. pp. 412, 414.

<sup>96</sup> SCHOENWOLF, G. C. Reptiles and birds. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. p. 440.

<sup>97</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, p. 106.

<sup>98</sup> MARTIN, V. J. Cnidarians, the jellyfish and hydras. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. pp. 63, 65.

<sup>99</sup> MARTINDALE, M. Q.; HENRY, J. Ctenophorans, the comb jellies. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. p. 95.

<sup>100</sup> WRAY. *Op. cit.*, p. 312.

<sup>101</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, p. 565.

<sup>102</sup> CARR. *Op. cit.*, p. 775.

<sup>103</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 26.

<sup>104</sup> DYM. *Op. cit.*, p. 824.

<sup>105</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 319.

<sup>106</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 824, 826.

<sup>107</sup> *Ibid.*

<sup>108</sup> GENESER, F. *Histologia: com bases biomoleculares*. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana/ Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 507.

A *túnica albugínea* é uma cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado. Ela se espessa na borda posterior da gônada, formando o mediastino do testículo, de onde partem septos fibrosos, levando vasos e nervos e dividindo o órgão em lóbulos. São encontrados um a quatro túbulos seminíferos em cada lóbulo (Figura 2.7).<sup>110,111</sup>

A caxumba é uma infecção viral das glândulas salivares e de outros tecidos, como testículos, pâncreas e sistema nervoso. A *orquite* (inflamação dos testículos) pode ocorrer uma a duas semanas após o aumento da parótida. Além do dano ao epitélio seminífero causado pelo vírus, a *túnica albugínea* e os septos fibrosos restringem o edema que acompanha a reação inflamatória, o que eleva a pressão sobre os túbulos seminíferos, podendo causar a sua atrofia.<sup>112,113</sup> A orquite ocorre em 1/4 dos homens infectados pelo vírus da caxumba. Somente um testículo é afetado em 2/3 dos pacientes. A atrofia ocorre em 1/3 daqueles com orquite, sendo que atrofia em ambos os testículos é restrita a 1/10 deles. A densidade de espermatozoides retorna ao normal em 3/4 dos homens com orquite unilateral dentro de um ou dois anos, mas em menos do que um terço daqueles com orquite bilateral.<sup>114,115</sup>

O mediastino testicular ocupa uma posição central ao longo do eixo longitudinal da gônada de ruminantes, suínos, cães e gatos.<sup>116</sup>

A *túnica vascular* situa-se internamente à *túnica albugínea* e é de tecido conjuntivo frúxido, ricamente vascularizado.<sup>117</sup>

Por testículo, há 600 a 1.200 túbulos seminíferos. Eles têm a forma de U e trajeto tortuoso e medem 30 a 80cm de comprimento e 150 a 250µm de diâmetro. Possuem um epitélio estratificado especial, o *epitélio germinativo* (ou *seminífero*), com as células de Sertoli e as células germinativas. As extremidades abrem-se nos túbulos retos, os quais desembocam na rede testicular, localizada no mediastino do testículo (Figuras 2.7 a 2.10).<sup>118,119,120,121</sup>

<sup>109</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 319-321.

<sup>110</sup> *Ibid.* pp. 319-322.

<sup>111</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 162, 797, 799-800, 826-827.

<sup>112</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, pp. 844-845.

<sup>113</sup> SNELL. *Op. cit.*, pp. 464, 660.

<sup>114</sup> BHASIN, S. Testicular disorders. In: KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K. S.; LARSEN, P. R. *Williams textbook of Endocrinology*. 11.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. p. 654.

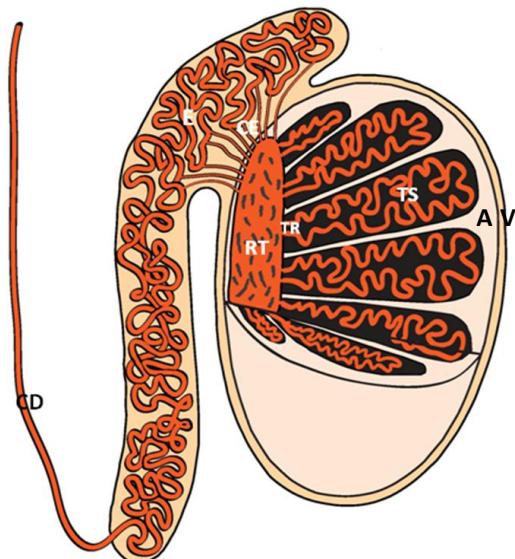
<sup>115</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, pp. 844-845.

<sup>116</sup> WROBEL & BERGMANN. *Op. cit.*, pp. 234-235.

<sup>117</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 797, 800, 826-827.

<sup>118</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 824, 826, 828, 859.

<sup>119</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 14-16.



T. G. Loureiro e T. Montanari

**Figura 2.7** - Representação do testículo, onde são apontados: o folheto visceral (V) da túnica vaginal, a túnica albugínea (A) e os túbulos seminíferos (TS), os túbulos retos (TR) e a rede testicular (RT). CE – canais eferentes, E – epidídimo e CD – canal deferente. Baseado em Dym, M. O sistema reprodutor masculino. In: Weiss, L.; Greep, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 826.

Ao redor dos túbulos seminíferos, há a *túnica própria*, composta pela membrana basal, pelas fibrilas colágenas (colágeno do tipo I), por fibroblastos e pelas células mioídes peritubulares. Essas últimas são miofibroblastos, ou seja, fibroblastos com filamentos de actina e moléculas de miosina, capazes de contração (Figuras 2.8 a 2.10).<sup>122,123,124,125</sup>

Entre os túbulos, há o *tecido intersticial*, um tecido conjuntivo frouxo, que, além de fibroblastos, macrófagos, mastócitos e linfócitos, contém as células de Leydig, secretoras de testosterona. No interstício, há ainda vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos (Figuras 2.8 e 2.9).<sup>126,127</sup>

Para a espermatogênese ocorrer, a temperatura deve ser de 34-35°C, o que é conseguido com os testículos na bolsa escrotal. No cordão espermático, que atravessa o canal inguinal, o plexo pampiniforme venoso circunda a artéria espermática, e, por um mecanismo de troca de calor por contracorrente, o sangue arterial é esfriado antes de ele entrar no órgão. Para aumentar a temperatura, contrações do músculo cremaster no cordão espermático e do músculo dartos no escroto aproximam as gônadas da parede abdominal.<sup>128,129,130,131</sup>

A descida dos testículos para o escroto ocorre do sétimo mês de gestação até o terceiro mês de vida, e a comunicação com a cavidade abdominal oblitera-se até o primeiro ano. Os indivíduos com *criptorquidia* (do grego *kryptos*, oculto; *orchis*, testículo), ou seja, com testículos retidos na cavidade abdominal ou no canal inguinal, não produzem espermatozoides, devido à degeneração das células germinativas. As células de Leydig não são afetadas pela temperatura; entretanto, nos indivíduos com mais de 30 anos, a fibrose intersticial prejudica a sua atividade, resultando em uma queda na secreção de andrógenos.<sup>132,133,134,135,136,137</sup>

A incidência de criptorquidia é de 1 a 3%. A correção cirúrgica para o posicionamento dos testículos no saco escrotal deve ser feita antes dos dois anos de idade para evitar alterações histológicas irreversíveis. Criptorquídicos, inclusive aqueles que realizaram a correção cirúrgica, têm um risco maior de câncer testicular. Na criptorquidia unilateral, o testículo posicionado no escroto também pode ser sítio de neoplasia.<sup>138,139,140</sup>

Os tumores testiculares são a segunda causa de malignidade em homens entre 20 e 35 anos (a primeira é a leucemia). Tumores das células germinativas são os mais frequentes (95%); são provavelmente derivados dos gonócitos. Os tumores do estroma (1 a 2%) estão geralmente relacionados às células de Leydig e às células de Sertoli. Ao aparecimento de sintomas, como inchaço no testículo, presença de um nódulo, sensação de peso ou dor, o médico deve ser procurado imediatamente.<sup>141,142</sup>

<sup>128</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. pp. 495-496.

<sup>129</sup> KIERSZENBAUM, A. L.; TRES, L. L. *Histologia e Biologia celular: uma introdução à Patologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. pp. 611, 629, 631, 643, 652-654, 663.

<sup>130</sup> MASTERS, W. H.; JOHNSON, V. E. *A resposta sexual humana*. São Paulo: Roca, 1984. pp. 169-172.

<sup>131</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 797.

<sup>132</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 856, 858.

<sup>133</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, pp. 820-821, 839-840.

<sup>134</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 824, 836.

<sup>135</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 319.

<sup>136</sup> SADLER. *Op. cit.*, pp. 223-225.

<sup>137</sup> SNELL. *Op. cit.*, pp. 464, 545, 661.

<sup>138</sup> BHASIN. *Op. cit.*, p. 679.

<sup>139</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, pp. 840, 851.

<sup>140</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 796.

<sup>141</sup> BHASIN. *Op. cit.*, pp. 679-680.

<sup>142</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, pp. 840, 851-852.

<sup>120</sup> OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. pp. 382-385.

<sup>121</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 797, 799-800, 807, 812-813, 826-829.

<sup>122</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 825, 827-828, 842.

<sup>123</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, p. 821.

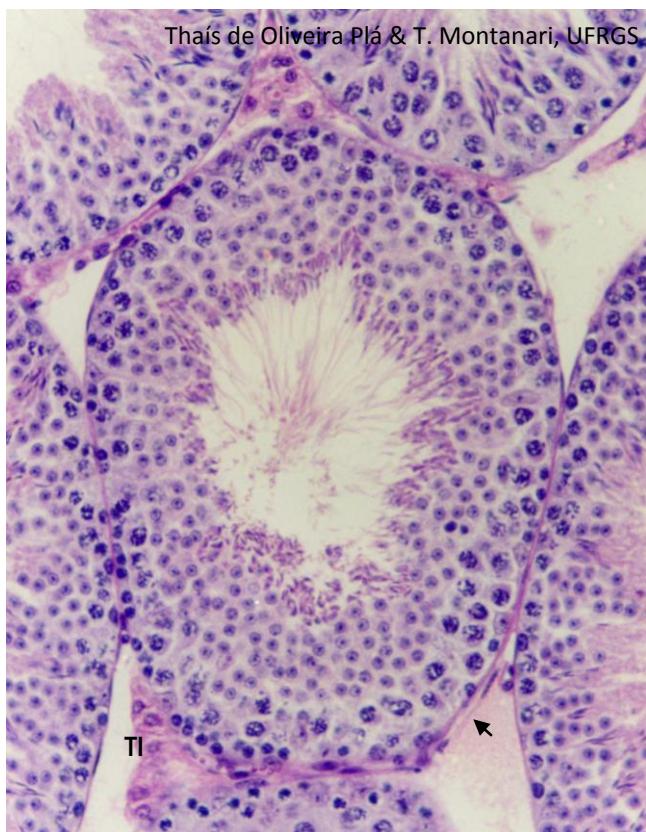
<sup>124</sup> MORAES. *Op. cit.*, p. 14, 16.

<sup>125</sup> YOUNG, B.; LOWE, J. S.; STEVENS, A.; HEATH, J. W. *Wheather Histologia funcional: texto e atlas em cores*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. pp. 349, 352.

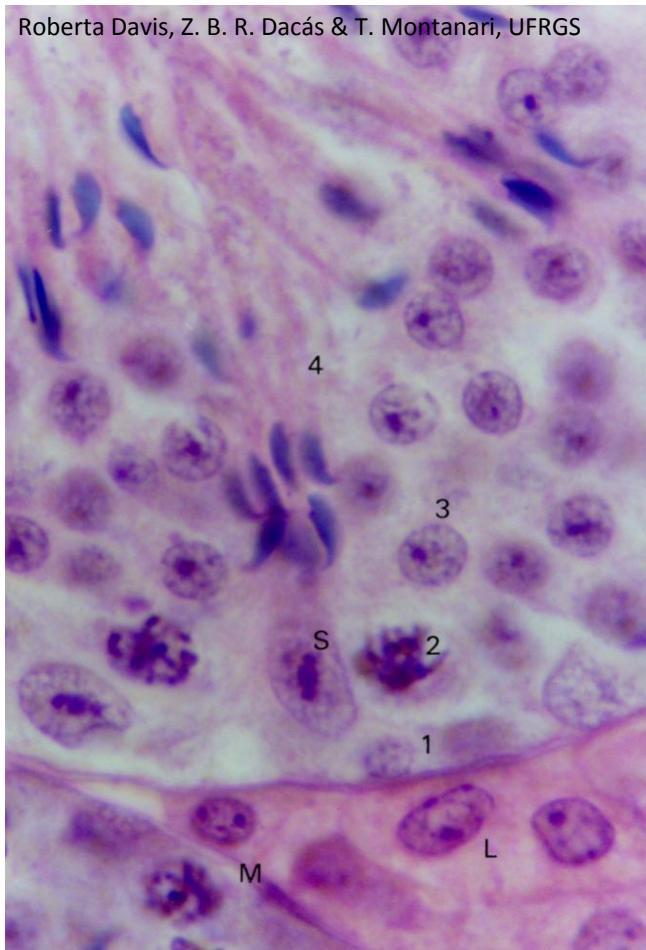
<sup>126</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 824-825, 827, 852, 854-856.

<sup>127</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 322, 325-327, 334-335.

As células germinativas dispõem-se no túbulo seminífero em direção centrípeta segundo a progressão da espermatogênese.<sup>143</sup> Assim, as espermatogônias estão na camada basal; os espermatócitos, na camada logo acima; as espermárides redondas ou jovens (no inglês: *round spermatid*, *young spermatid* ou *early spermatid*) e as espermárides alongadas ou tardias (no inglês: *elongated spermatid*, *mature spermatid* ou *late spermatid*), nas camadas superiores, e os espermatozoides (no inglês: *sperm* ou *spermatozoa*; singular: *spermatozoon*), na luz do túbulo, pois são liberados quando formados (Figuras 2.4, 2.8 a 2.10).<sup>144,145,146,147,148</sup>



**Figura 2.8** - Corte de testículo de camundongo, mostrando os túbulos seminíferos, com o epitélio germinativo; a túnica própria (►), circundando-os, e o tecido intersticial (TI) entre eles. HE. Objetiva de 40x.



**Figura 2.9** - Corte de túbulo seminífero de camundongo, onde são indicadas a célula de Sertoli (S) e as células germinativas: espermatogônia (1), espermatócito (2), espermálide redonda ou jovem (3) e espermálide alongada ou tardia (4). Em torno dos túbulos seminíferos, há a túnica própria, com a membrana basal e as células mioídes peritubulares (M). No tecido intersticial, há as células de Leydig (L). HE. Objetiva de 100x.<sup>149</sup>

Nem todas as células germinativas são reconhecidas em um corte de túbulo seminífero. As diferentes associações celulares observadas configuram os *estágios do epitélio seminífero*. Eles são demarcados principalmente pelo desenvolvimento das espermárides, que sofrem mudanças no núcleo e no acrosoma, sendo este último especificamente corado pelo ácido periódico – reativo de Schiff (PAS de *periodic acidic – Schiff*). A série de mudanças entre o surgimento sucessivo da mesma associação celular em dada área do epitélio germinativo é o *ciclo do epitélio seminífero*. Usando as espermárides como

<sup>143</sup> HOUILLON. *Op. cit.*, p. 19.

<sup>144</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 26, 35-37, 40, 47-49.

<sup>145</sup> CLERMONT, Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. *Am. J. Anat.*, v. 112, pp. 35-51, 1963.

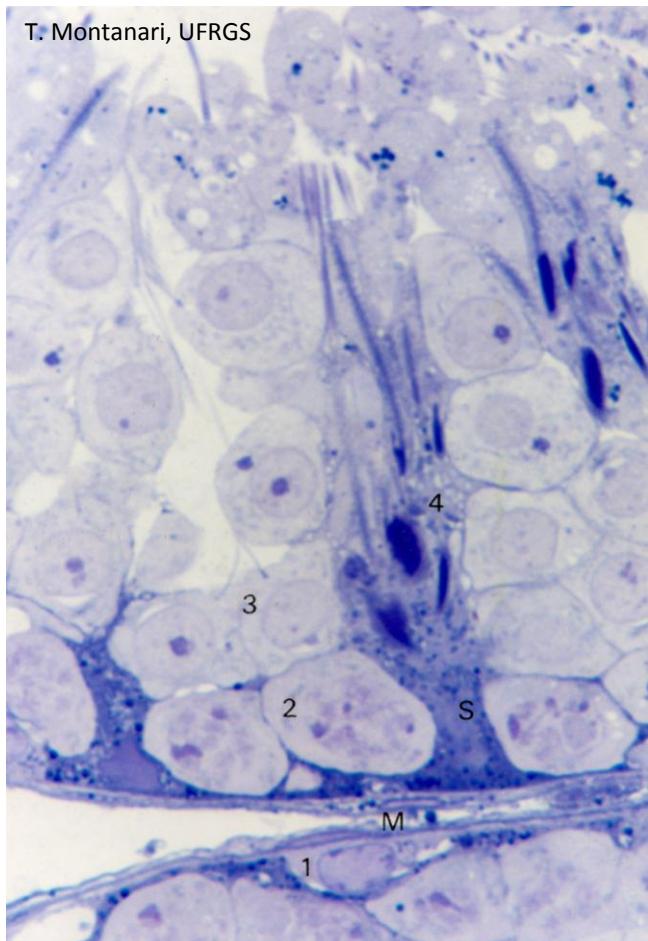
<sup>146</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 828-830.

<sup>147</sup> LARSEN. *Op. cit.*, p. 10.

<sup>148</sup> PHILLIPS, D. M. *Spermiogenesis*. New York: Academic Press, 1974. pp. 4-5, 9, 26-27, 46-47, 50-51.

<sup>149</sup> DAVIS, R.; DACÁS, Z. B. R.; MONTANARI, T. Effect of *Foeniculum vulgare* Mill. seed infusion and leaf extract on spermatogenesis. In: *4<sup>th</sup> International Conference on Environmental Mutagens in Human Populations/6<sup>o</sup> Congresso da Sociedade Brasileira de Mutagênese, Carcinogênese e Teratogênese Ambiental*. Florianópolis, SC, 4-8 maio 2003. *Genetics and Molecular Biology*, v. 26, n. 2, suppl., june 2003, p. 163.

referência, o primeiro estágio do ciclo é aquele cuja associação celular inclui o início da espermiogênese. Os estágios do ciclo do epitélio seminífero são enumerados por números romanos, e os estágios da espermiogênese, por números arábicos. A sucessão dos estágios do ciclo entre duas associações celulares idênticas ao longo do comprimento do túbulo seminífero é a *onda do epitélio seminífero*. Portanto, a onda é em espaço o que o ciclo é em tempo.<sup>150,151</sup>



**Figura 2.10** - Corte semifino de testículo, onde são visualizados em maior resolução: a célula de Sertoli (S), a espermatogônia (1), o espermatócito (2), as espermádides redonda (3) e alongada (4) e a célula mioide peritubular (M). Azul de toluidina. Objetiva de 100x.

No homem, há seis estágios em um ciclo do epitélio seminífero e 12 etapas da espermiogênese. São quatro ciclos do epitélio seminífero, sendo que cada um demora 16 dias. Por isso, estima-se que a espermatogênese leve em torno de 64 dias.<sup>152,153,154,155,156</sup>

No camundongo, a espermatogênese dura 33,5 a 35,5 dias; são quatro ciclos e cada ciclo leva  $8,63 \pm 0,26$  dias; há 12 estágios em cada ciclo, e a espermiogênese é dividida em 16 estágios (Figura 2.11).<sup>157,158,159</sup>

No rato, a espermatogênese demora 48 a 52 dias; são quatro ciclos e cada ciclo dura 12 a 13 dias; há 14 estágios em cada ciclo, e a espermiogênese abrange 19 estágios.<sup>160,161,162</sup>

No carneiro, a espermatogênese leva 49 dias; são 4,68 ciclos e cada ciclo demora 10,4 dias; o ciclo é dividido em 12 estágios, e a espermiogênese apresenta 15 fases.<sup>163,164</sup>

Como a espermatogênese humana ocorre em uma espiral, dois a quatro estágios são vistos no mesmo corte transversal do túbulo. Nos demais mamíferos, ela progride linearmente ao longo do túbulo de modo que há um único estágio no corte transversal.<sup>165,166,167,168</sup>

Nos insetos e nos anfíbios, a espermatogênese ocorre no sentido anteroposterior, em cistos agrupados em determinadas regiões do testículo.<sup>169</sup>

<sup>152</sup> CLERMONT. 1963. *Op. cit.*

<sup>153</sup> CLERMONT. *Fert. Ster.*, 1966. *Op. cit.*

<sup>154</sup> CLERMONT, Y; LEBLOND, C. P. Spermiogenesis of man, monkey, ram and other mammals as shown by the “periodic acid-Schiff” technique. *Am. J. Anat.*, v. 96, pp. 229-253, 1955.

<sup>155</sup> DYM. *Op. cit.*, p. 846.

<sup>156</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 504-505.

<sup>157</sup> OAKBERG, E. F. A description of spermatogenesis in the mouse and its use in analysis of the cycle of the seminiferous epithelium and germ cell renewal. *Am. J. Anat.*, v. 99, n. 3, pp. 391-409, 1956a.

<sup>158</sup> OAKBERG. 1956b. *Op. cit.*

<sup>159</sup> OAKBERG. 1957. *Op. cit.*

<sup>160</sup> CLERMONT. 1972. *Op. cit.*

<sup>161</sup> HESS. 1990. *Op. cit.*

<sup>162</sup> LEBLOND & CLERMONT. *Am. J. Anat.*, 1952. *Op. cit.*

<sup>163</sup> CLERMONT & LEBLOND. *Am. J. Anat.*, 1955. *Op. cit.*

<sup>164</sup> ORTAVANT. *Op. cit.*, pp. 3, 10, 12, 17, 42-43.

<sup>165</sup> CLERMONT. 1963. *Op. cit.*

<sup>166</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 844-846.

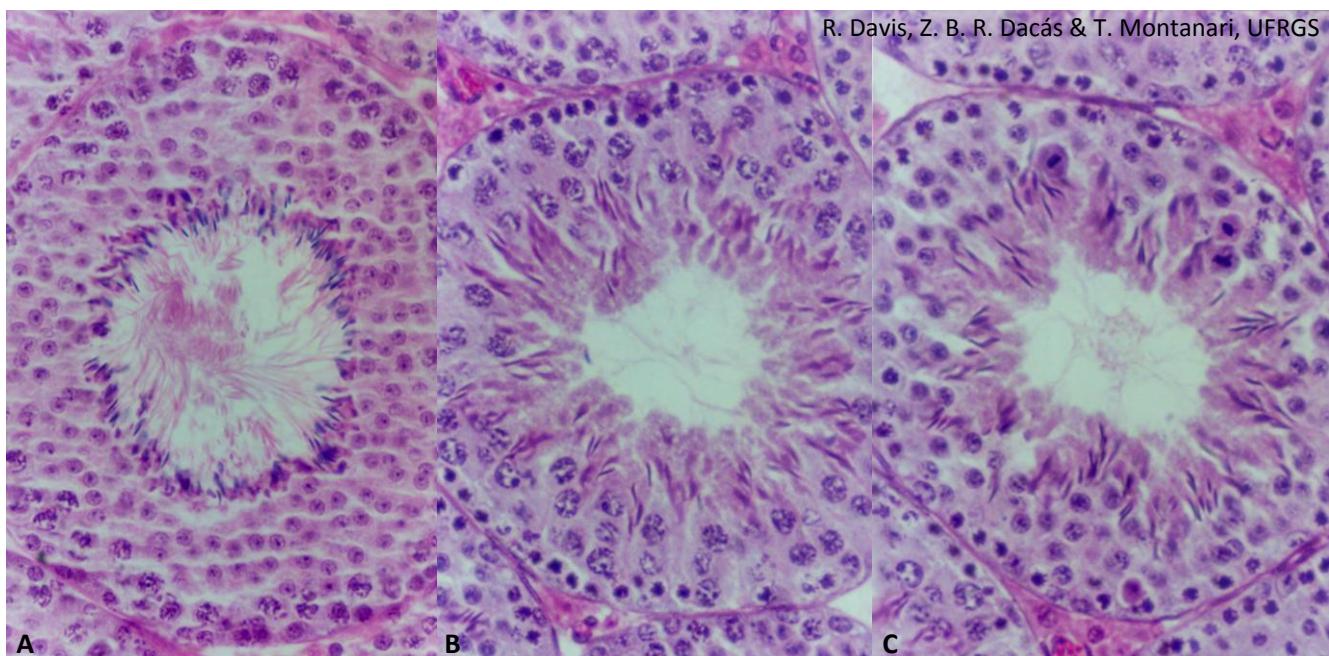
<sup>167</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, p. 45.

<sup>168</sup> KIERSZENBAUM & TRES. *Op. cit.*, pp. 635, 637, 644.

<sup>169</sup> HOUILLO. *Op. cit.*, p. 19.

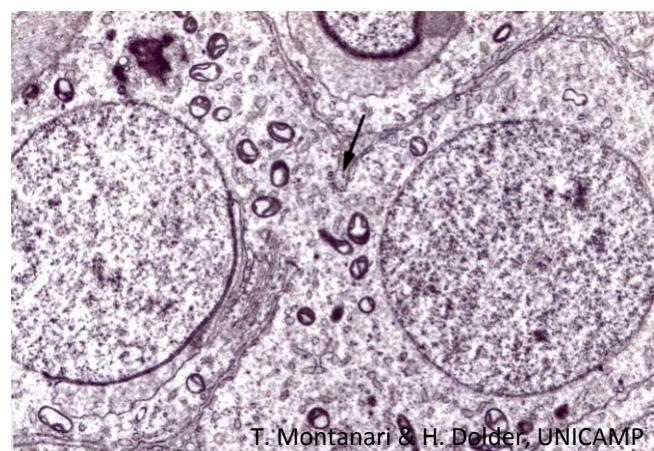
<sup>150</sup> CLERMONT. 1963. *Op. cit.*

<sup>151</sup> LEBLOND, C. P.; CLERMONT, Y. Spermatogenesis of rat, mouse, hamster and guinea pig as revealed by the “periodic acid-fuchsin sulfurous acid” technique. *Am. J. Anat.*, v. 90, n. 2, pp. 167-215, 1952.



**Figura 2.11** - Túbulos seminíferos de camundongo em diferentes estágios do ciclo do epitélio seminífero: A – estágio VI, com espermatogônias, espermatócitos primários e duas gerações de espermátides, uma no início da espermiogênese (redondas) e outra no fim (alongadas); no estágio VII, estas últimas não estão mais presentes (espermiação); B – estágio IX, com espermatogônias em metáfase, espermatócitos e somente uma população de espermátides (alongadas), que corresponde ao desenvolvimento das espermátides redondas do estágio VI; C – estágio II, nova população de espermátides (redondas) está presente, além daquelas cujos núcleos estão se alongando e o flagelo se formando; notar as figuras de metáfase no epitélio. HE. Objetiva de 40x.<sup>170</sup>

Como a citocinese é incompleta, as células-filhas resultantes das mitoses e da meiose permanecem conectadas por pontes citoplasmáticas (Figuras 2.4 e 2.12). Essa comunicação permite a sincronização do desenvolvimento e o compartilhamento de produtos de um genoma diploide, apesar da haploidia de determinadas células: por exemplo, uma espermátilde que carrega o cromossomo Y é suplementada com proteínas codificadas por genes no cromossomo X de outra espermátilde.<sup>171,172,173,174</sup>



**Figura 2.12** - Eletromicrografia do epitélio germinativo, onde é indicada a ponte citoplasmática interligando duas espermátides.<sup>175</sup>

<sup>170</sup> DAVIS et al. *Op. cit.*

<sup>171</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 1149-1150.

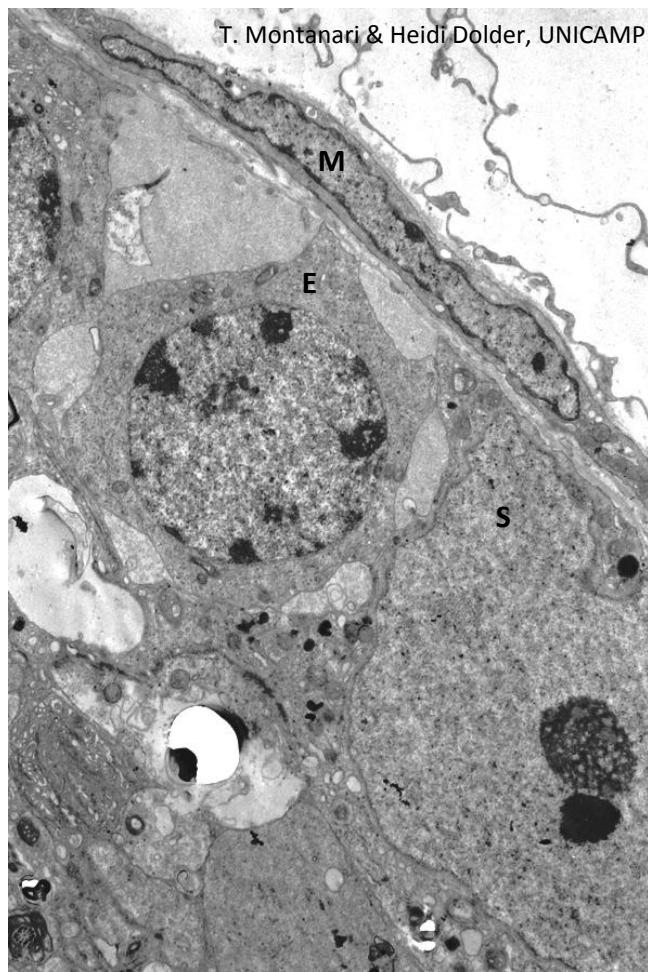
<sup>172</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 26-27, 47-48.

<sup>173</sup> BRYAN, J. H. D.; WOLOSEWICK, J. J. Spermatogenesis revisited. II. Ultrastructural studies of spermiogenesis in multinucleate spermatids of the mouse. *Z. Zellforsch.*, v. 138, n. 2, pp. 155-169, 1973.

<sup>174</sup> DYM, M.; FAWCETT, D. W. Further observations on the numbers of spermatogonia, spermatocytes, and spermatids connected by intracellular bridges in the mammalian testis. *Biol. Reprod.*, v. 4, pp. 195-215, 1971. Disponível em: <https://academic.oup.com/biolreprod/article/4/2/195/2768594> [acesso 19 jan. 2018]

<sup>175</sup> MONTANARI, T. *Efeito de Achillea millefolium L. e Maytenus ilicifolia Mart. ex. Reiss sobre a espermatogênese de camundongo como modelo experimental*. Tese de Mestrado, UNICAMP, Campinas, 1994. 98 p.

As células de Sertoli são células piramidais ou colunares, com 20 a 40 $\mu\text{m}$  de comprimento, que se estendem da base à luz do túbulo seminífero. Possuem contorno irregular, por causa das reentrâncias onde se inserem as células germinativas. O núcleo é grande, triangular ou ovoide e geralmente indentado. Como ele é eucromático, é claro ao microscópio de luz. O nucléolo é proeminente e tripartido (ladeado por dois corpos de cromatina) (Figuras 2.9, 2.10 e 2.13).<sup>176,177</sup><sup>178, 179</sup>



**Figura 2.13** - Eletromicrografia de segmento de testículo de camundongo, mostrando célula mioide peritubular (M), espermatogônia (E) e célula de Sertoli (S). Notar nesta última, o núcleo indentado e eucromático e o nucléolo proeminente, com cromatina associada.<sup>180</sup>

<sup>176</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 846-850.

<sup>177</sup> FRANÇA, L. R. de; CHIARINI-GARCIA, H. Célula de Sertoli. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. pp. 307, 309-313.

<sup>178</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 23-24, 114-115.

<sup>179</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 808-810.

<sup>180</sup> MONTANARI. 1994. *Op. cit.*

O italiano Enrico Sertoli descreveu a célula de Sertoli em 1865, quando tinha 23 anos. Ele a designou célula ramificada.<sup>181,182</sup><sup>183</sup>

O citoplasma possui citoesqueleto e organelas em abundância, especialmente retículo endoplasmático liso, mitocôndrias e lisossomos. Gotículas lipídicas e pigmentos com lipofucsina também são encontrados. O tamanho e os constituintes mudam durante o ciclo espermatogênico, por influência do FSH. Essas alterações estão relacionadas com a atividade funcional, promotora da espermatogênese, e permitem acomodar as mudanças morfológicas das células germinativas.<sup>184,185,186</sup>

Em humanos, há os cristais de Charcot-Böttcher, que medem 10-25 $\mu\text{m}$  de comprimento e 1 $\mu\text{m}$  de largura. Eles possuem proteínas do receptor de lipoproteína (CLA-1), sugerindo que estejam envolvidos no transporte de lipídios.<sup>187</sup>

Além de receptores de superfície para FSH, as células de Sertoli possuem receptores nucleares para andrógenos, mediando o seu efeito sobre as células germinativas (Figura 2.14).<sup>188,189</sup>

As células de Sertoli produzem a lâmina basal, com quem se unem por hemidesmossomos. Pela união por junções de adesão e desmossomos, elas sustentam e translocam as células germinativas da base para o ápice do epitélio (Figuras 2.9 e 2.10). Há junções comunicantes entre as células de Sertoli e entre estas e as células germinativas, o que permite a transferência de íons e pequenas moléculas que contribuem para regular a espermatogênese.<sup>190,191</sup>

<sup>181</sup> FRANÇA & CHIARINI-GARCIA. *Op. cit.*, pp. 302, 321.

<sup>182</sup> FRANÇA, L. R.; HESS, R. A.; DUFOUR, J. M.; HOFMANN, M. C.; GRISWOLD, M. D. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. *Andrology*, v. 4, n. 2, pp. 189-212, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/andr.12165> [acesso 5 out. 2018].

<sup>183</sup> SERTOLI, E. Dell'esistenza di particolari cellule remificate nei canalicoli seminiferi del testicolo umano. *Morgagni*, v. 7, n. 31-40, 1865.

<sup>184</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 498.

<sup>185</sup> KERR, J. B. A light microscopic and morphometric analysis of the Sertoli cell during the spermatogenic cycle of the rat. *Anat. Embr.*, v. 177, n. 4, pp. 341-348, 1988.

<sup>186</sup> KERR, J. B. An ultrastructural and morphometric analysis of the Sertoli cell during the spermatogenic cycle of the rat. *Anat. Embr.*, v. 179, n. 2, pp. 191-203, 1988.

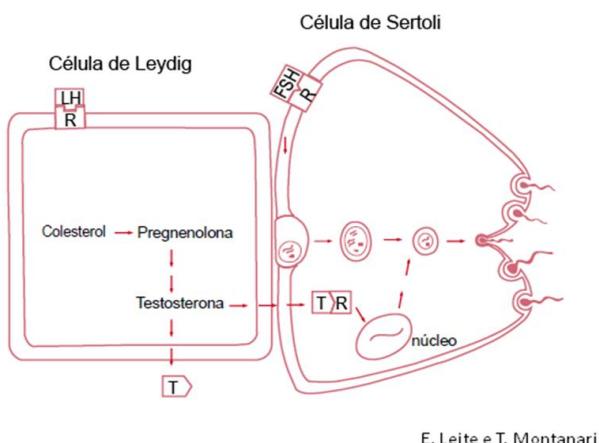
<sup>187</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 809.

<sup>188</sup> FRANÇA & CHIARINI-GARCIA. *Op. cit.*, pp. 315-316.

<sup>189</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, pp. 823, 828.

<sup>190</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 35-36, 38.

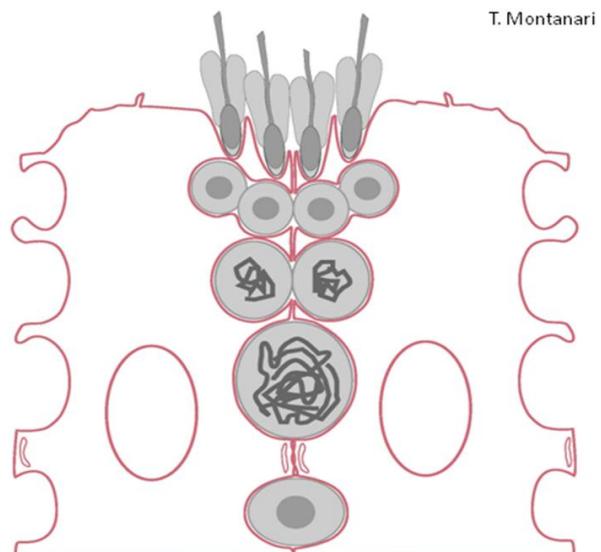
<sup>191</sup> FRANÇA & CHIARINI-GARCIA. *Op. cit.*, pp. 310-311, 314.



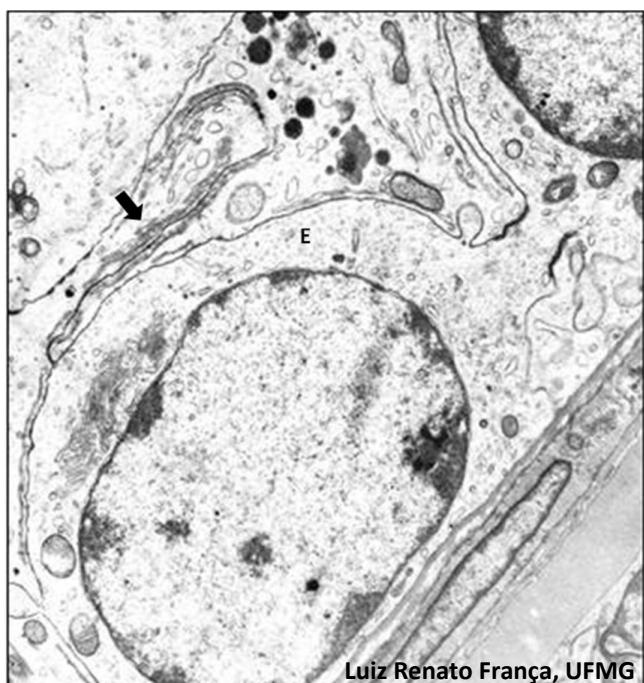
**Figura 2.14** - Esquema da regulação hormonal das células de Leydig e das células de Sertoli. Adaptado de Hedge et al., 1988.

A presença das junções de oclusão entre as células de Sertoli divide o epitélio germinativo em: compartimento basal, com as espermatogônias, e compartimento adluminal, com as demais células germinativas. Como as células presentes no compartimento adluminal surgem após a puberdade, são estranhas ao sistema imunológico. As junções de oclusão evitam a passagem de macromoléculas, inclusive imunoglobulinas, do sangue para esse compartimento, protegendo a espermatogênese. A barreira estabelecida pelas junções de oclusão entre as células de Sertoli foi denominada barreira hematotesticular (Figuras 2.15 e 2.16).<sup>192,193</sup>

Quando as espermatogônias originam os espermatócitos primários, um novo complexo juncional é formado subjacente aos espermatócitos no estágio preleptóteno, sob a influência da testosterona, e as proteínas das junções na posição apical são degradadas.<sup>194</sup> Esse processo pode ser comparado com a passagem de uma embarcação ao longo de um canal com comportas.<sup>195</sup>



**Figura 2.15** - Representação do epitélio germinativo, onde são ilustradas: a barreira hematotesticular estabelecida pelas junções de oclusão entre as células de Sertoli; o compartimento basal com as espermatogônias, e o compartimento adluminal com as demais células germinativas.



**Figura 2.16** - Eletromicrografia de segmento de testículo, onde é apontada a junção de oclusão entre as células de Sertoli, logo acima do compartimento basal com as espermatogônias (E). Cortesia do Prof. Dr. Luiz Renato França, ICB, UFMG.

<sup>192</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 498-499.

<sup>193</sup> KIERSZENBAUM & TRES. *Op. cit.*, pp. 614-617, 636, 641-642.

<sup>194</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 12, 14.

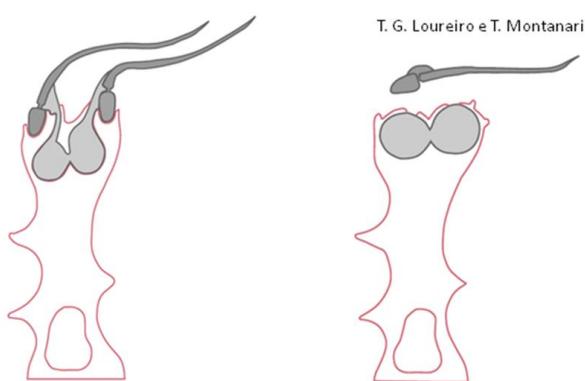
<sup>195</sup> SNELL. *Op. cit.*, pp. 451-452.

Dentre as várias substâncias produzidas pelas células de Sertoli, citam-se a ativina e a inibina, que são membros da família do TGF- $\beta$ , a proteína de ligação ao andrógeno (*androgen-binding protein* – ABP) e o estrógeno. A ativina realiza *feedback* positivo sobre a secreção de FSH, enquanto a inibina exerce um *feedback* negativo. A ABP liga-se à testosterona, aumentando os seus níveis nos túbulos seminíferos. O estrógeno é resultado da conversão da testosterona pela enzima aromatase.<sup>196,197</sup>

No túbulo seminífero, uma concentração de testosterona 200 vezes maior daquela plasmática é necessária para a espermatoogênese ocorrer.<sup>198</sup>

Essas e outras substâncias são secretadas juntamente com um fluido, o fluido testicular, que banha as células germinativas durante a sua diferenciação e carrega os espermatozoides para fora dos testículos. A sua composição difere da linfa e do soro; contém proteínas, muito potássio e baixos níveis de sódio.<sup>199,200</sup>

As células de Sertoli fagocitam e digerem, através dos lisossomos, os restos citoplasmáticos que se desprendem na espermatoogênese (os corpos residuais), liberando os espermatozoides (Figura 2.17).<sup>201,202</sup>



**Figura 2.17** - Ilustração da fagocitose do corpo residual pelas células de Sertoli. Adaptado de Fawcett, D. W. *The ultrastructure and functions of the Sertoli cell*. In: Greep, R. O.; Kobilinsky, M. A. *Frontiers in reproduction and fertility control*. Cambridge: MIT Press, 1977. pp. 302-320.

As células de Sertoli não se dividem mais a partir da puberdade, quando se tornam maduras.<sup>203</sup>

A proliferação das células de Sertoli é inibida pela ativina que secretam e pela  $\beta$ -endorfina produzida pelas células de Leydig. Em compensação, as células de Sertoli possuem vida longa, devido à supressão da atividade da proteína Bax, que desencadearia a apoptose, pela Bcl-w, uma proteína da família Bcl-2.<sup>204</sup>

As células de Sertoli são um fator limitante na espermatoogênese. Além do percentual de túbulos seminíferos no testículo, a produção espermática diária da espécie está relacionada com o número de espermátides suportadas por cada célula de Sertoli (Tabela 2.1).<sup>205,206</sup>

**Tabela 2.1** - Dados comparativos sobre a produção espermática diária (PED) por grama de testículo.

Espécie	PED (x 10 <sup>6</sup> )	% túbulos seminíferos	Espermátides por célula de Sertoli
Homem	4-5	62	3
Bovino	11-13	73-81	5
Equino	16-21	61-73	9
Rato	14-24	82-90	9
Suíno	24-27	83-85	12
Caprino	30	88-90	15

Adaptado de França, L. R. de; Chiarini-Garcia, H. Célula de Sertoli. In: Carvalho, H. F.; Collares-Buzato, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p. 317.

Em torno da base dos túbulos, na túnica própria, há as *células mioídes peritubulares* (Figuras 2.9, 2.10, 2.13 e 2.16). São miofibroblastos, ou seja, fibroblastos ricos em filamentos de actina e em moléculas de miosina. Graças à propriedade contrátil, comprimem os túbulos, contribuindo para o transporte dos espermatozoides e do fluido testicular.<sup>207,208,209,210</sup>

As células mioídes peritubulares possuem receptores para andrógenos e, induzidos por esses hormônios, secretam fatores, como P-modS (*peritubular factor modifying Sertoli cell function*), que estimula a produção de transferrina (proteína transportadora de ferro) e de inibina pelas células de

<sup>196</sup> BHASIN. *Op. cit.*, p. 650.

<sup>197</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, pp. 823-824, 830.

<sup>198</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 798, 811.

<sup>199</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, p. 37.

<sup>200</sup> FRANÇA & CHIARINI-GARCIA. *Op. cit.*, pp. 307, 313, 316, 322.

<sup>201</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 508, 512-513.

<sup>202</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 833-834.

<sup>203</sup> FRANÇA & CHIARINI-GARCIA. *Op. cit.*, p. 306.

<sup>204</sup> Ibid.

<sup>205</sup> FRANÇA & CHIARINI-GARCIA. *Op. cit.*, pp. 305, 316-317.

<sup>206</sup> ORTAVANT. *Op. cit.* pp. 45-46.

<sup>207</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 825, 827-828, 842.

<sup>208</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, p. 821.

<sup>209</sup> MORAES. *Op. cit.*, p. 14, 16.

<sup>210</sup> YOUNG et al. *Op. cit.*, pp. 349, 352.

Sertoli. Assim, via células de Sertoli, as células mioídes também regulam a espermatogênese.<sup>211,212,213</sup>

O tecido intersticial contém as *células de Leydig* (ou *células intersticiais*) (Figuras 2.8 e 2.9). São células poliédricas, com 14 a 20 $\mu\text{m}$  de diâmetro e núcleo esférico ou ovoide. Células binucleadas também ocorrem. Como são células produtoras de hormônios esteroides, possuem retículo endoplasmático liso e mitocôndrias em abundância, conferindo eosinofilia ao citoplasma. A presença de gotículas lipídicas é responsável pela vacuolização observada nos cortes histológicos (Figura 2.9). As células de Leydig exibem grânulos de lipofucsina e os cristais de Reinke. Esses cristais podem medir 20 $\mu\text{m}$  de comprimento e 3 $\mu\text{m}$  de espessura e devem representar um produto proteico da célula. Há junções comunicantes entre as células.<sup>214,215,216</sup>

As células intersticiais foram descobertas no testículo humano por von Kolliker em 1841. Posteriormente, em 1850, Leydig descreveu essas células em outras espécies.<sup>217,218,219</sup>

Sob a influência do LH, as células de Leydig produzem andrógenos: testosterona (o mais abundante), diidrotestosterona e androstenediona.<sup>220</sup> Essas células são responsáveis por 95% da testosterona circulante. Estima-se que essa produção seja de 3 a 10mg por dia. A síntese de testosterona ocorre a partir do colesterol, captado do plasma sanguíneo ou produzido do acetil-CoA no retículo endoplasmático liso; o colesterol é convertido em pregnenolona pelo citocromo P450 na mitocôndria (Figura 2.14), e as demais reações acontecem no retículo endoplasmático liso.<sup>221,222,223</sup>

A testosterona, além de se difundir para os túbulos seminíferos, onde induz a espermatogênese, entra na corrente sanguínea, através dos capilares fenestrados do tecido intersticial. Ela promove as características sexuais secundárias, como crescimento da barba, voz grave e maior massa muscular. Ainda estimula a atividade secretora das glândulas sexuais: a próstata, as vesículas seminais e as glândulas bulbouretrais. E é importante para a potência sexual e a libido (desejo sexual).<sup>224,225,226,227</sup>

A produção de testosterona é modulada por fatores produzidos por: células mioídes peritubulares, células de Sertoli, células germinativas, células de Leydig e macrófagos do interstício. Algumas dessas substâncias são: fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1 de *insulin-like growth factor*), fator de crescimento epidérmico (EGF), TGF- $\beta$ , TGF- $\infty$ , inibina, ativina, fator de necrose tumoral (TNF- $\infty$  de *tumor necrosis factor*  $\infty$ ), fator de crescimento de fibroblasto (FGF de *fibroblast growth factor*), interleucina-1 (IL-1), vasopressina, endotelina e óxido nítrico.<sup>228,229,230</sup>

As células de Leydig produzem estrógeno a partir da testosterona ou do seu precursor androstenediona através da enzima aromatase. Os estrógenos inibem a proliferação dos precursores das células de Leydig e controlam a esteroidogênese pelo *feedback* negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise e pela inibição de enzimas envolvidas na secreção de testosterona.<sup>231</sup>

As células de Leydig duram 142 dias em roedores. Como não apresentam atividade mitótica, as células são repostas pela proliferação e pela diferenciação das células mesenquimais.<sup>232</sup>

Além do LH, há vários fatores locais que contribuem para a proliferação e a diferenciação das células mesenquimais em células de Leydig, como, por exemplo, IGF-1, TGF- $\infty$ , TGF- $\beta$ , IL-1, FGF, AMH e fator de crescimento derivado de plaquetas do tipo A (PDGF-A).<sup>233,234</sup>

<sup>211</sup> FRANÇA & CHIARINI-GARCIA. *Op. cit.*, pp. 315-316, 319.

<sup>212</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, p. 830.

<sup>213</sup> SKINNER, M. K.; FRITZ, I. B. Testicular peritubular cells secrete a protein under androgen control that modulates Sertoli cell functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 82, pp. 114-118, 1985. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC396982/pdf/pnas00341-0128.pdf> [acesso 23 nov. 2017].

<sup>214</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 836-837.

<sup>215</sup> MORAES. *Op. cit.*, p. 31.

<sup>216</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 801-802.

<sup>217</sup> LEYDIG, F. Zur Anatomie der männlichen Geschlechtsorgane und Analdrüsen der Säugetiere. *Z. Wiss. Zool.*, v. 2, pp. 1-57, 1850.

<sup>218</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 29, 55, 57.

<sup>219</sup> von KOLLIKER, R. Beiträge zur Kenntnis der Geschlechtsverhältniss und der Samenflüssigkeit wirbelloser Tier, Berlin, 1841.

<sup>220</sup> SNELL. *Op. cit.*, pp. 452-454, 544.

<sup>221</sup> BHASIN. *Op. cit.*, p. 646.

<sup>222</sup> DELLA COLLETA & CARVALHO. *Op. cit.*, pp. 325, 329-330.

<sup>223</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, pp. 822, 824-825.

<sup>224</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 824, 855-856, 859.

<sup>225</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 515-516.

<sup>226</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, p. 827.

<sup>227</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 382, 390-391.

<sup>228</sup> BHASIN. *Op. cit.*, p. 646.

<sup>229</sup> DELLA COLLETA & CARVALHO. *Op. cit.*, pp. 331-332.

<sup>230</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, p. 826.

<sup>231</sup> DELLA COLLETA & CARVALHO. *Op. cit.*, pp. 328-330.

<sup>232</sup> Ibid. p. 327.

<sup>233</sup> BHASIN. *Op. cit.*, p. 646.

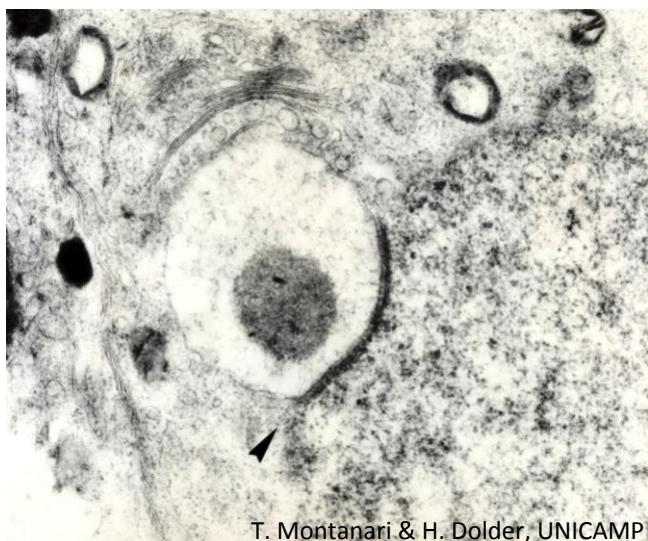
<sup>234</sup> DELLA COLLETA & CARVALHO. *Op. cit.*, pp. 327, 332.

Com o envelhecimento, o homem sofre um declínio na síntese de testosterona, o que pode afetar a produção de espermatozoides, a secreção das glândulas sexuais, o desejo sexual e a ereção.<sup>235,236,237,238,239</sup>

## 4.2 – Espermiogênese

É a diferenciação morfológica da espermátilde em espermatozoide, tornando a célula adaptada para a fecundação.<sup>240</sup>

Do Golgi origina-se uma vesícula contendo enzimas que permitirão a passagem do espermatozoide pelos envoltórios do oócito. A vesícula achata-se sobre o núcleo, formando o *acrossoma* (ou *capuz acrossônico*) (do grego *ákron* ou *ákros*, ponta, extremidade; *soma*, corpo) (Figuras 2.18 a 2.20).<sup>241,242</sup>



T. Montanari & H. Dolder, UNICAMP

**Figura 2.18** - Início da formação do acrossoma: vesícula com enzimas, proveniente do Golgi, aderida ao núcleo (►).<sup>243</sup>

O material genético condensa-se, e o núcleo diminui de volume e alonga-se (Figura 2.20). A *condensação da cromatina* decorre da substituição das proteínas associadas ao DNA. As histonas são

substituídas por protaminas, cujos resíduos de cisteína formam pontes dissulfeto que estabilizam e compactam a cromatina. O RNAm das protaminas foi sintetizado previamente, acumulado no citoplasma em um complexo com proteínas. Essa estratégia é também responsável pela síntese de proteínas após a transcrição ser interrompida pela condensação da cromatina. O complexo de RNAm e proteínas é denominado corpo cromatoide (Figura 2.19). Além de diminuir o tamanho do núcleo, o que facilita a locomoção da célula, a condensação do DNA torna-o menos suscetível a dano físico ou à mutação. O *alongamento do núcleo* também é resultado da pressão dos microtúbulos arranjados em uma estrutura cilíndrica temporária, chamada manchete (Figura 2.21).<sup>244,245,246</sup>



T. Montanari & H. Dolder, UNICAMP

**Figura 2.19** - Capuz acrossônico achatando-se sobre o núcleo da espermátilde redonda. É apontado o corpo cromatoide.<sup>247</sup>

Forma-se a *cauda* (ou *flagelo*). Inicialmente os centríolos migram para a periferia da célula, em uma região oposta ao acrossoma, e, no centríolo distal, há a polymerização de tubulinas, estruturando o axonema (Figuras 2.22 e 2.23).<sup>248</sup>

<sup>235</sup> BHASIN. *Op. cit.*, pp. 654, 660, 668.

<sup>236</sup> DELLA COLLETA & CARVALHO. *Op. cit.*, pp. 325, 328, 331-333.

<sup>237</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, pp. 831, 836.

<sup>238</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 334.

<sup>239</sup> MUNJACK, D. J.; OZIEL, L. J. *Sexologia: diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1984. pp. 11, 48-49.

<sup>240</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 39, 49.

<sup>241</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 510-513.

<sup>242</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 833.

<sup>243</sup> MONTANARI. 1994. *Op. cit.*

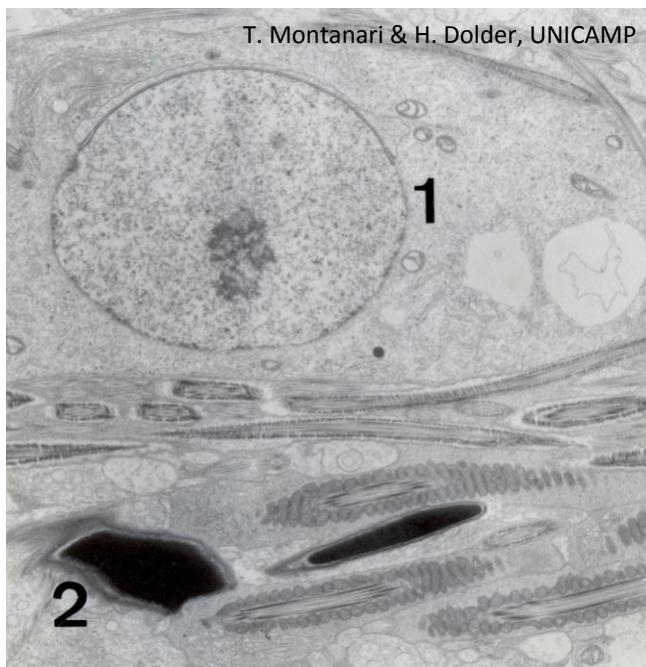
<sup>244</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 39-42, 46-47, 49.

<sup>245</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 13.

<sup>246</sup> PHILLIPS. *Op. cit.*, pp. 20-25, 52.

<sup>247</sup> MONTANARI. 1994. *Op. cit.*

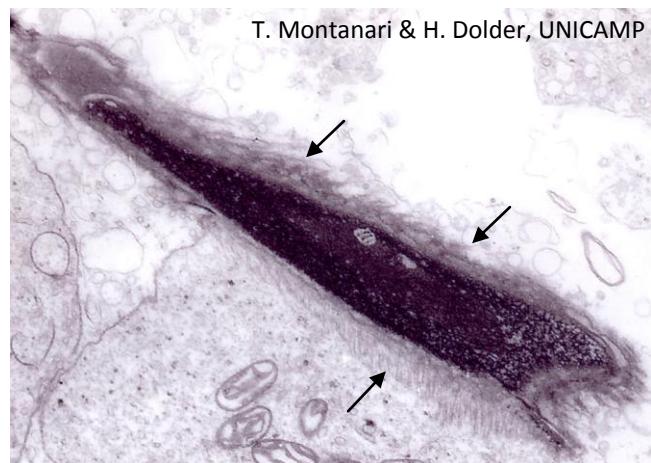
<sup>248</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 30, 44-45.



**Figura 2.20** - Espermatide jovem (1) com núcleo esférico e eucromático, e espermatide tardia (2) com núcleo alongado e compactado. Notar o acrossoma das células.<sup>249</sup>

O axonema (Figura 2.23) consiste em: nove pares periféricos e um par central de microtúbulos. Os microtúbulos de cada dupla periférica são adjacentes, e um deles compartilha uma porção da parede com o outro. O microtúculo completo, de forma circular, com 13 protofilamentos, é o microtúculo A, e o microtúculo em forma de C, com 10 protofilamentos é o B. Filamentos radiais projetam-se da subunidade A em direção à bainha central que circunda o par central. Projetando-se aos pares, ao longo dos microtúbulos A e em direção aos microtúbulos B das duplas vizinhas, há as proteínas motoras dineínas. Com a ligação de ATP, elas interagem com os microtúbulos B e, com a sua hidrólise, deslocam-se ao longo deles. Como os microtúbulos estão fixos por proteínas associadas, como a nexina, o deslizamento é traduzido em dobramento, curvando o flagelo. Quando os braços da dineína se soltam da subunidade B, a estrutura retorna à posição retilínea.<sup>250,251</sup>

A síndrome de Kartagener (ou síndrome dos cílios imóveis) é uma mutação autossômica recessiva, onde a dineína não é sintetizada normalmente. Sem a quebra do ATP, os espermatozoides são imóveis.<sup>252,253</sup>



**Figura 2.21** - Alongamento do núcleo da espermatide pela manchete, constituída de microtúbulos (←).<sup>254</sup>



**Figura 2.22** - Desenvolvimento do flagelo a partir do centríolo distal.<sup>255</sup>

A extremidade proximal da cauda corresponde ao *colo* (ou *pescoço*). Ele apresenta uma região convexa, a peça conectora, que se articula com uma depressão côncava na cabeça do espermatozoide. A peça conectora contém nove colunas segmentadas que originam as fibras densas externas, as quais envolvem o axonema. Quando presente, o centríolo proximal situa-se na peça conectora.<sup>256,257</sup>

<sup>249</sup> MONTANARI. 1994. *Op. cit.*

<sup>250</sup> DE ROBERTIS, E. M. F.; HIB, J. *De Robertis Bases da Biologia celular e molecular*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. pp. 82-83.

<sup>251</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 94-95, 97.

<sup>252</sup> AFZELIUS, B. A. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science*, v. 193, pp. 317-319, 1976.

<sup>253</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, p. 32.

<sup>254</sup> MONTANARI. 1994. *Op. cit.*

<sup>255</sup> *Ibid.*

<sup>256</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 29, 33.

<sup>257</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 323, 325.

**Figura 2.23** - Axonema do flagelo.<sup>258</sup>

Na porção proximal do flagelo, chamada de *peça intermediária*, há nove fibras densas externas ao redor do axonema, uma para cada dupla de microtúbulos. Acumulam-se as mitocôndrias (*bainha mitocondrial*) para fornecer energia para o deslizamento dos microtúbulos (Figura 2.24).<sup>259</sup>

**Figura 2.24** - Corte transversal da peça intermediária da futura cauda do espermatozoide.<sup>260</sup>

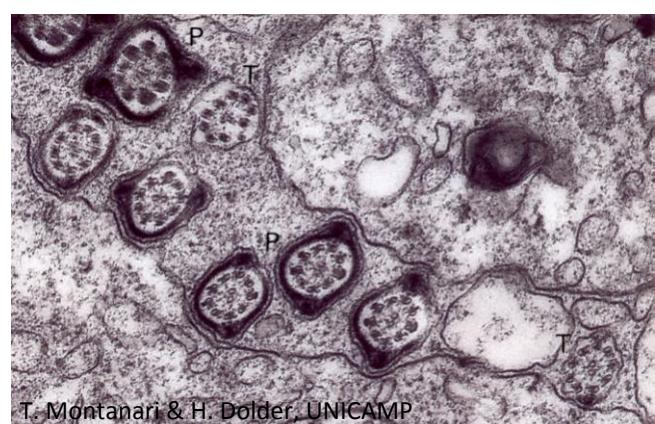
A enumeração das fibras densas na eletromicrografia é realizada no sentido horário se o flagelo estiver sendo visualizado da base para a ponta. Nessa situação, os braços de dineína dispõem-se no sentido horário. Considera-se a fibra 1 aquela sobre qual passa uma linha imaginária traçada entre os dois microtúbulos centrais.

261,262

Conectado à membrana plasmática, no final da peça intermediária, há um anel proteico, o *ânulo*, que evita o deslocamento das mitocôndrias durante o batimento flagelar.<sup>263,264</sup>

Abaixo do ânulo, há a *peça principal*, a maior parte do flagelo. Possui axonema, sete fibras densas externas e a bainha fibrosa (Figura 2.25). Esta última consiste de duas colunas longitudinais, ligadas por uma série de fibras semicirculares. As colunas longitudinais dorsal e ventral substituem as fibras densas externas 3 e 8, respectivamente.<sup>265,266,267</sup>

A última parte da cauda é a *peça terminal*. Sua constituição limita-se ao axonema ou a microtúbulos isolados (Figura 2.25).<sup>268</sup>

**Figura 2.25** - Cortes transversais de flagelos no nível da peça principal (P) e da peça terminal (T).<sup>269</sup>

Finalizando a espermogênese, há a perda do excesso de citoplasma, o *corpo residual*, tornando a célula alongada. Uma pequena quantidade de citoplasma permanece na região do pescoço: é a *gota citoplasmática*. Ela será perdida no epidídimo (Figura 2.26).<sup>270,271</sup>

<sup>258</sup> MONTANARI. 1994. *Op. cit.*<sup>259</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 29, 31-33, 44.<sup>260</sup> MONTANARI. 1994. *Op. cit.*<sup>261</sup> MORAES. *Op. cit.*, p. 140.<sup>262</sup> PHILLIPS. *Op. cit.*, pp. 32-33.<sup>263</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 503-504.<sup>264</sup> KIERSZENBAUM & TRES. *Op. cit.*, pp. 626, 629-630, 643.<sup>265</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 33-34.<sup>266</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, pp. 53-55.<sup>267</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 140, 142.<sup>268</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 504.<sup>269</sup> MONTANARI. 1994. *Op. cit.*<sup>270</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 47-48.<sup>271</sup> PHILLIPS. *Op. cit.*, pp. 56, 58-59.



**Figura 2.26** - Eletromicrografia de espermátide alongada de camundongo, mostrando a perda do corpo residual (CR) e a presença da gota citoplasmática (G) na região do pescoço.<sup>272</sup>

No estudo do espermatozoide ao microscópio eletrônico, destacam-se os nomes de D. W. Fawcett (Harvard University, Cambridge, MA), David M. Phillips (Rockefeller University, New York, NY) e, no Brasil, da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Heidi Dolder (UNICAMP, Campinas, SP).<sup>273,274,275</sup>

O espermatozoide (do grego *sperma*, semente; *zoon*, animal) mede cerca de 60µm de comprimento e pode ser dividido em: *cabeça*, com o núcleo e o acrossoma, e em *cauda* (ou *flagelo*), que é subdividida em *pescoço* (ou *colo*), *peça intermediária*, *peça principal* e *peça terminal*. A cabeça mede 4 a 5µm de comprimento, 2,5 a 3,5µm de largura e 1µm de espessura, o que confere uma forma oval quando vista de cima e em chama de vela na vista lateral. Os 2/3 anteriores da cabeça são recobertos pelo acrossoma, responsável pela acidofilia, enquanto o terço posterior tem afinidade aos corantes básicos, adquirindo a cor azul escura característica do material genético condensado. O colo mede 1 a 1,5µm de comprimento; a peça intermediária, 5 a 7µm de comprimento e 1µm de espessura; a peça principal, 45 a 50µm de comprimento e 0,5µm de espessura, e a peça terminal, 5 a 7µm de comprimento e 0,1 µm de espessura (Figura 2.27).<sup>276,277,278</sup>

<sup>272</sup> MONTANARI. 1994. *Op. cit.*

<sup>273</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 22, 50, 52.

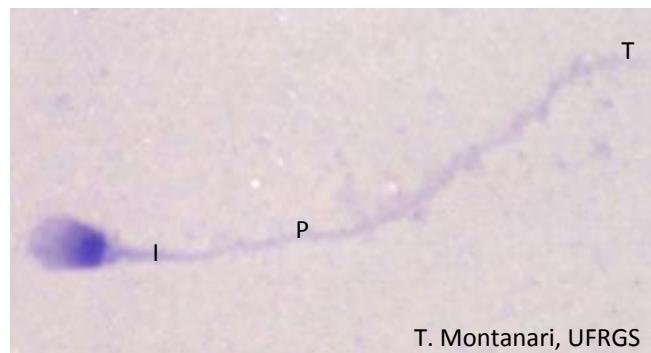
<sup>274</sup> FAPESP. Mary Anne Heidi Dolder. In: *Biblioteca virtual FAPESP*. São Paulo: FAPESP. Disponível em: <http://www.bv.fapesp.br/pt/pesquisador/6648/mary-anne-heidi-dolder/> [acesso 19 jan. 2018].

<sup>275</sup> PHILLIPS. *Op. cit.*, 68 p.

<sup>276</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 833, 838-840.

<sup>277</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 509-510.

<sup>278</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 108-109, 132, 137-140, 142.



**Figura 2.27** - Espermatozoide humano de esfregaço seminal observado ao microscópio de luz. Na cabeça, o acrossoma recobre parcialmente o núcleo. O pescoço (ou colo) situa-se na extremidade da cauda adjacente à cabeça. As peças intermediária (I), principal (P) e terminal (T) da cauda são indicadas. Giemsa. Objetiva de 100x.

#### 4.3 – Espermiação

É a liberação dos espermatozoides na luz dos túbulos seminíferos; ocorre quando a espermiogênese se completa e o excesso de citoplasma é perdido. O corpo residual é fagocitado pelas células de Sertoli.<sup>279</sup>

Durante a espermiação, há uma maior atividade da quinase ligada à integrina. Integrinas β<sub>1</sub> estão presentes nas junções entre as células de Sertoli e as espermátides.<sup>280</sup>

Espermatozoides morfológicamente anormais são produzidos. Apresentam, por exemplo, cabeça muito grande ou pequena, cabeça redonda, duas cabeças, permanência da gota citoplasmática ou caudas múltiplas. As variações na forma e no tamanho da cabeça indicam alterações, como: ausência do acrossoma, condensação insuficiente da cromatina e mutações no material genético. As anomalias morfológicas dificultam ou impedem o movimento e o processo de fertilização. Esses espermatozoides movem-se lentamente, em círculos ou de forma irregular. É comum observar 20 a 25% de espermatozoides anormais nos esfregaços seminais humanos. Se as células anormais ultrapassarem 60% do total, haverá comprometimento da fertilidade.<sup>281</sup>  
<sup>282,283,284,285,286</sup>

<sup>279</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 47-48.

<sup>280</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 806.

<sup>281</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 836.

<sup>282</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 91-104, 109-112, 131-134, 146-152.

<sup>283</sup> RIBEIRO, L. R. Teste da morfologia do espermatozoide. In: RABELLO-GAY, M. N.; RODRIGUES, M. A. La R.; MONTELEONE-NETO, R. (Ed.). *Mutagênese, teratogênese e carcinogênese: métodos e critérios de avaliação*. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 1991. pp. 151-155.

<sup>284</sup> SADLER. *Op. cit.* p. 27.

<sup>285</sup> SNELL. *Op. cit.*, p. 464.

Para um bom prognóstico na fertilização *in vitro*, com posterior transporte dos embriões, o limite mínimo de espermatozoides morfológicamente normais é 14%.<sup>287</sup>

Nos ratos, dependendo da raça, os espermatozoides anormais representam 1 a 16%.<sup>288</sup>

#### 4.4 – Controle hormonal da espermatozogênese

Entre vários fatores, a espermatozogênese é promovida pela testosterona, secretada pelas células de Leydig. A concentração desse hormônio nos túbulos seminíferos é possibilitada pela ABP produzida pelas células de Sertoli. As células de Leydig e as células de Sertoli são estimuladas pelos hormônios hipofisários LH e FSH. A hipófise, por sua vez, sofre a influência do hipotálamo através do hormônio liberador de gonadotrofinas (*gonadotropin-releasing hormone* - GnRH). Pulses de GnRH de menor frequência favorecem a secreção de FSH, enquanto pulsos frequentes promovem a secreção de LH. A testosterona e a inibina realizam *feedback* negativo sobre o hipotálamo e a hipófise. A testosterona diminui a secreção de LH, regulando sua própria síntese. A inibina deprime a secreção do FSH, afetando as células de Sertoli, inclusive na produção de ABP. A ativina tem efeito oposto ao da inibina: estimula a liberação de FSH (Figuras 2.14 e 2.28).<sup>289,290,291,292</sup>

#### 4.5 – Controle da espermatozogênese por apoptose

A quantidade de espermatozoides também é regulada pela apoptose de espermatozônias (Figuras 2.29 e 2.30). Esse processo reduz a população de células germinativas a um número adequado para ser sustentado pelas células de Sertoli.<sup>293,294,295</sup>

<sup>286</sup> WYROBEK, A. J.; BRUCE, W. R. Chemical induction of sperm abnormalities in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, v. 72, pp. 4425-4429, 1975. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC388734/pdf/pnas00062-0239.pdf> [acesso 23 nov. 2017].

<sup>287</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 109, 131-132, 134, 231.

<sup>288</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 836.

<sup>289</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 37-39.

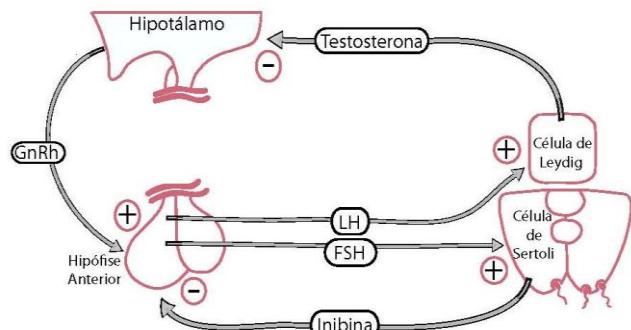
<sup>290</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 20-21.

<sup>291</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, pp. 822-824.

<sup>292</sup> KIERSZENBAUM & TRES. *Op. cit.*, pp. 613, 617, 619, 631-634, 641-642.

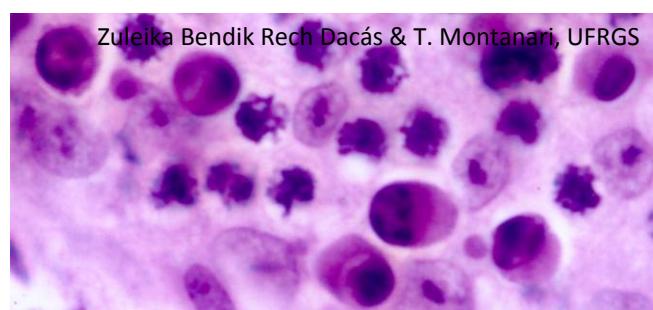
<sup>293</sup> DE ROOIJ, D. G.; LOK, D. Regulation of the density of spermatogonia in the seminiferous epithelium of the Chinese hamster: II. Differentiating spermatogonia. *Anat. Rec.*, v. 217, n. 2, pp. 131-136, 1987.

<sup>294</sup> FRANÇA & CHIARINI-GARCIA. *Op. cit.*, pp. 316-317.



T. G. Loureiro e T. Montanari

**Figura 2.28** - Esquema sobre a regulação hormonal da espermatozogênese. Adaptado de Hedge et al., 1988.



**Figura 2.29** - Além do núcleo das células de Sertoli e das células germinativas em metáfase, são observadas espermatozônias em apoptose. Notar a posição excêntrica do núcleo, a condensação do material genético junto à carioteca e o surgimento de vacúolos na célula. HE. Objetiva de 100x.<sup>296,297</sup>



**Figura 2.30** - Célula apoptótica com o material genético já fragmentado. HE. Objetiva de 100x.<sup>298,299</sup>

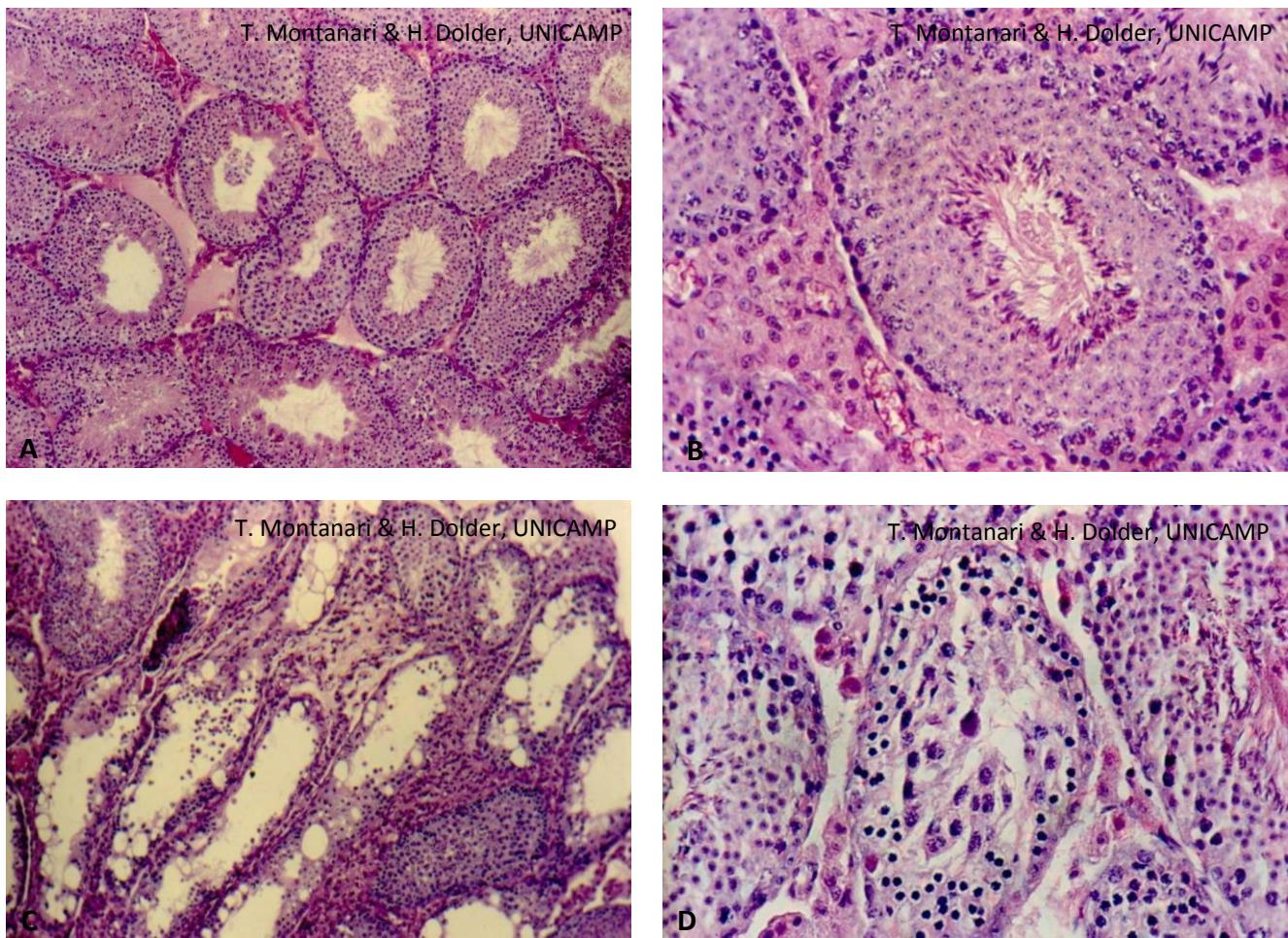
<sup>295</sup> OAKBERG. 1956a. *Op. cit.*

<sup>296</sup> DACÁS, Z. B. R.; MONTANARI, T. Ação do suco das folhas de babosa (*Aloe arborescens* Mill.) sobre a espermatozogênese. In: *IX Congresso Brasileiro de Biologia Celular*. Porto Alegre, RS, 16-19 jul. 2002. Anais, p. 45.

<sup>297</sup> MONTANARI, T.; AUGUSTO, P. M.; DACÁS, Z. B. Alterações celulares no epitélio seminífero de camundongos sugestivas de processo apoptótico. In: *V Congresso da Sociedade Brasileira de Mutagênese, Carcinogênese e Teratogênese Ambiental*. Gramado, RS, 11-14 set. 2001. Livro de Resumos, p. 54.

<sup>298</sup> DACÁS & MONTANARI. *Op. cit.*

<sup>299</sup> MONTANARI et al. *Op. cit.*



**Figura 2.31** - Cortes de testículos de camundongo: A e B – controle; C e D – tratado com extrato de *Achillea millefolium*.<sup>300,301</sup> HE. Objetiva de 10x (A e C) ou 40x (B e D).

A espermatogênese pode ser afetada por vários fatores: temperatura testicular elevada (acima de 35°C), produzida, por exemplo, por criotorquidia, varicocele, febre, banhos quentes de imersão ou saunas frequentes, roupa apertada, sedentarismo e alta temperatura laboral (ex.: junto a fornalhas); trauma físico do órgão; doenças, como caxumba, HIV, hanseníase, cirrose hepática, doenças renais e deficiências nutricionais; radioterapia e quimioterapia; uso de hormônios, como anabolizantes e corticosteroides; consumo de drogas, como álcool, cigarro, maconha e opioides, e exposição a poluentes ambientais, como ftalatos (usados em plásticos), dioxinas (produtos de combustão), pesticidas (ex.: DDT) e bifenis policlorados (PCB).<sup>302,303,304,305,306</sup>

As células germinativas em divisão são sensíveis a agentes mutagênicos e à ausência de metabólitos. As espermatogônias, por estarem no compartimento abaixo do complexo juncional, são suscetíveis ao dano por substâncias ingressantes nos túbulos seminíferos. As células de Sertoli também podem ser afetadas e, como as células germinativas dependem delas em termos de sustentação física e trófica, a espermatogênese será prejudicada. Entre as alterações degenerativas estão: vacuolização nas células de Sertoli, formação de células gigantes multinucleadas, aumento de células apoptóticas, descamação de células imaturas, redução do epitélio germinativo, infiltrado inflamatório e fibrose do tecido intersticial (Figura 2.31).<sup>307,308,309</sup>

<sup>300</sup> MONTANARI. 1994. *Op. cit.*

<sup>301</sup> MONTANARI, T.; CARVALHO, J. E.; DOLDER, H. Antispermatogenic effect of *Achillea millefolium* L. in mice. *Contraception*, v. 58, n. 5, pp. 309-313, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(98\)00107-3](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(98)00107-3) [acesso 19 jan. 2018].

<sup>302</sup> BHASIN. *Op. cit.*, pp. 653-655, 659-662, 673, 675, 679, 681.

<sup>303</sup> FRANÇA & CHIARINI-GARCIA. *Op. cit.*, pp. 321-323.

<sup>304</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, pp. 838, 841, 844-849.

<sup>305</sup> MORAES. *Op. cit.*, p. 146.

<sup>306</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 798-799.

<sup>307</sup> FAWCETT, D. W. The ultrastructure and functions of the Sertoli cell. In: GREEP, R. O.; KOBLINSKY, M. A. *Frontiers in reproduction and fertility control*. Cambridge: MIT Press, 1977. p. 316.

<sup>308</sup> FRANÇA & CHIARINI-GARCIA. *Op. cit.*, pp. 321-323.

<sup>309</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 798-799.

No estudo da infertilidade, os achados histológicos na biópsia do testículo podem ser classificados em: espermatogênese normal, hipoespermato-gênese, parada da espermatogênese, aplasia germinativa (síndrome de Del Castillo ou *Sertoli-cell-only syndrome*), fibrose peritubular e testículo imaturo. Espermatogênese normal em paciente azoospérmico (sem espermatozoides no esfregaço seminal) indica ausência ou obstrução das vias reprodutivas. O epitélio germinativo é reduzido na hipoespermato-gênese, e o homem é oligospérmico (com baixa quantidade de espermatozoides no esfregaço) ou azoospérmico. Ele é também azoospérmico na parada da espermatogênese e na aplasia germinativa. Na fibrose testicular, há espessamento fibroso da túnica própria e hialinização dos túbulos seminíferos, de modo que o epitélio germinativo exibe hipoespermato-gênese, parada da espermatogênese ou aplasia germinativa, e os pacientes são oligospérmicos ou azoospérmicos. A fibrose testicular associada com hiperplasia de células de Leydig é compatível com a síndrome de Klinefelter.<sup>310,311</sup>

## 5 – HISTOFISIOLOGIA DO OVÁRIO

Os ovários estão próximos à parede lateroposterior da pelve e conectados ao aparelho reprodutor pelo ligamento ovariano e pelo ligamento largo do útero, fixos a este último pelo mesovário, uma prega do peritônio. Vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos do mesovário entram nas gônadas pelo hilo. Não há uma ligação contínua entre os ovários e as tubas uterinas, e o ócito é captado pelas projeções da tuba (Figuras 2.32).<sup>312,313</sup>

O ovário possui uma forma ovoide, com 2 a 5cm de comprimento, 1,5 a 3cm de largura e 0,8 a 1,5cm de espessura, sendo que o tamanho varia durante o ciclo menstrual e a gestação. O peso combinado deles é de 10 a 20g (média de 14g). Após a menopausa, cada ovário pesa menos de 2,5g.<sup>314,315,316</sup>

É revestido por epitélio simples pavimentoso ou cúbico, contínuo ao mesotélio peritoneal do mesovário. Subjacentemente ao epitélio, há a túnica albugínea, de tecido conjuntivo denso não modelado. Entretanto ela não é uma cápsula anatomicamente distinta como aquela dos testículos.<sup>317,318,319</sup>

O câncer de ovário é a quinta causa mais frequente de morte em mulheres, predominando após a menopausa. Cerca de 10% dos casos são de natureza familiar. Na maioria das famílias afetadas pela síndrome do câncer de ovário e de mama, foi encontrado um acoplamento genético no locus BRCA1 do cromossomo 17q21.<sup>320</sup>

Quase 90% das neoplasias ovarianas são carcinomas epiteliais que surgem do epitélio superficial. O câncer do ovário geralmente dissemina para o peritônio.<sup>321</sup>

### 5.1 – Ovário: folículos ovarianos e corpos lúteos

O ovário é dividido em córtex e medula. A zona cortical tem um estroma de tecido conjuntivo frouxo, com abundância de fibroblastos e a presença dos folículos ovarianos e do(s) corpo(s) lúteo(s). Os folículos ovarianos são formados pelas células germinativas e pelas células foliculares. O corpo lúteo é uma glândula endócrina cordonal, resultante da ruptura do folículo maduro na ovulação. A zona medular é contínua ao hilo e é de tecido conjuntivo frouxo ricamente vascularizado (Figura 2.33).<sup>322,323,324</sup>

Na égua, as áreas histologicamente correspondentes às zonas cortical e medular estão invertidas. O tecido cortical permanece na superfície somente na fossa de ovulação.<sup>325</sup>

Os folículos ovarianos podem ser classificados em: primordiais, em crescimento (unilaminares, multilaminares e antrais), maduros e atrésicos (Figuras 2.34 e 2.35).<sup>326</sup>

Os folículos primordiais situam-se logo abaixo da túnica albugínea. Constituem-se de ócito primário e uma camada de células foliculares pavimentosas, unidas por desmossomas. O ócito mede 25 a 30µm de diâmetro (Figuras 2.34 e 2.35).<sup>327,328,329</sup>

<sup>310</sup> BILLIS, A. Biópsia do testículo no estudo da infertilidade masculina: padrões histológicos. *Rev. Ass. Med. Brasil*, v. 28, n.1, pp. 26-27, 1982.

<sup>311</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 86-88.

<sup>312</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 757-758, 760.

<sup>313</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 469-470, 476, 480.

<sup>314</sup> BLANDAU. *Op. cit.*, p. 740.

<sup>315</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 757, 776.

<sup>316</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 838-839, 880.

<sup>317</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 469.

<sup>318</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 840, 880-881.

<sup>319</sup> YOUNG et al. *Op. cit.*, pp. 360, 362.

<sup>320</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 409.

<sup>321</sup> *Ibid.*

<sup>322</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 469-472, 476-480.

<sup>323</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 785-786, 789-790.

<sup>324</sup> PRIEDKALNS, J.; LEISER, R. Female reproductive system. In: EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6.ed. Iowa: Blackwell, 2006. pp. 257, 262.

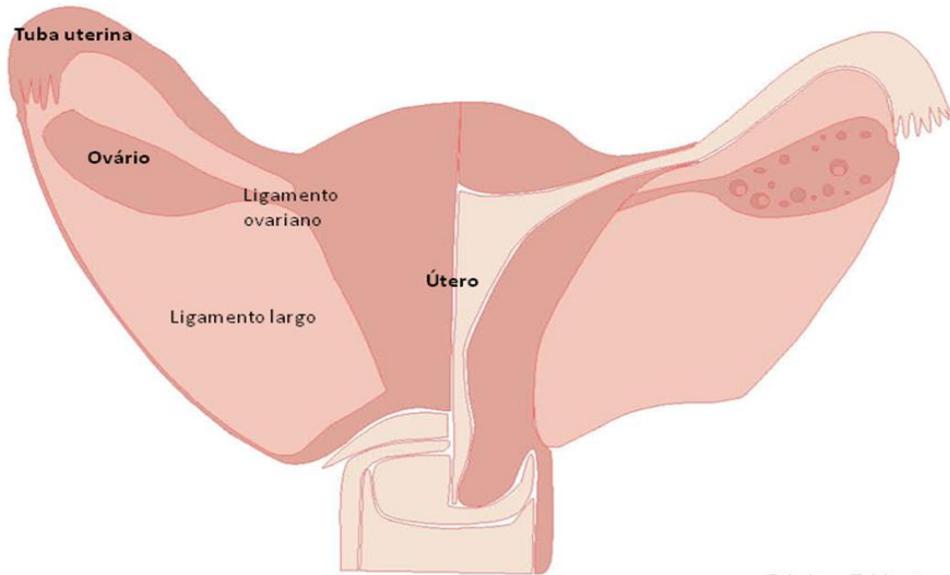
<sup>325</sup> *Ibid.* p. 257.

<sup>326</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 471-475, 477.

<sup>327</sup> BLANDAU. *Op. cit.*, pp. 742-744.

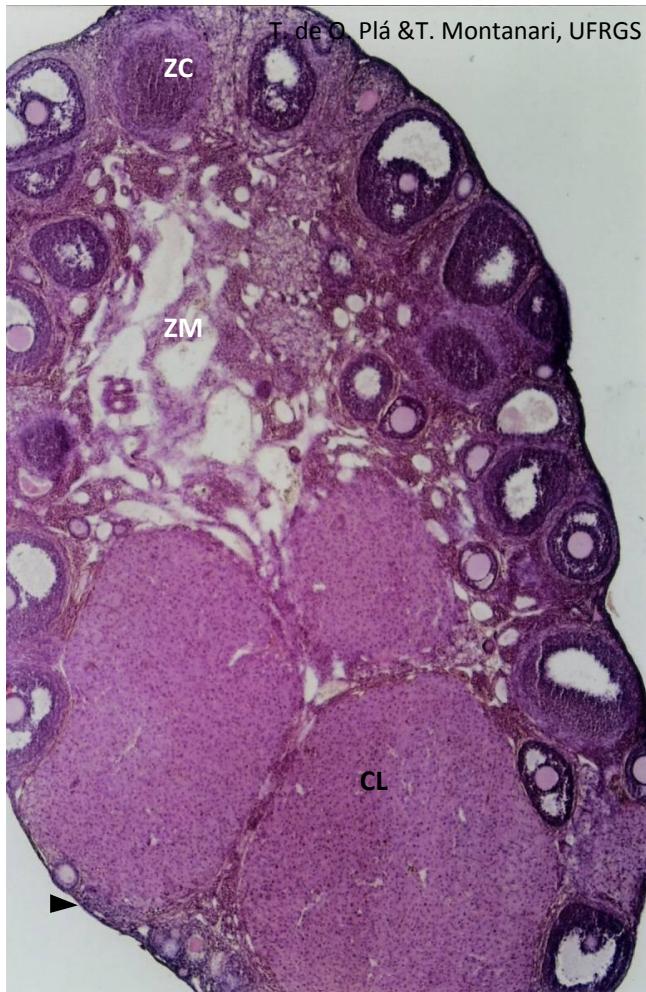
<sup>328</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 57-58.

<sup>329</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 841, 880-881.



E. Leite e T. Montanari

**Figura 2.32** - Representação do sistema reprodutor feminino. Baseado em: POPULATION INFORMATION PROGRAM. Esterilização feminina. In: *Population Reports*. Baltimore: The John Hopkins University, série C, n. 8, jun. 1981, p. 3.



**Figura 2.33** - Corte de ovário de camundongo prenhe, onde são apontados: o epitélio (►); a zona cortical (ZC) com os folículos em crescimento e os corpos lúteos (CL), e a zona medular (ZM) com os vasos sanguíneos e linfáticos. HE. Objetiva de 5x.

As células foliculares adquirem forma cúbica, com o incremento de organelas. As junções comunicantes entre os microvilos do óvulo e das células foliculares possibilitam a passagem de substâncias para o óvulo, contribuindo para o crescimento. Em contrapartida, o transporte de AMPc e de GMPc das células foliculares para o óvulo pelas junções comunicantes aumenta os níveis citoplasmáticos de AMPc no óvulo, levando à inativação do MPF e, portanto, à interrupção da primeira meiose. O óvulo desenvolve suas organelas e aumenta seu volume, atingindo 40 a 45 µm. Favorecido pelo material genético duplicado produz: a zona pelúcida, matriz extracelular com glicoproteínas importantes na interação com o gameta masculino; enzimas e glicosaminoglicanos, que são armazenados nos grânulos corticais e exocitados na fertilização, e transcritos para uso no início do desenvolvimento embrionário. Por apresentar uma camada de células foliculares cúbicas, este *folículo em crescimento* é denominado *unilaminar* (Figuras 2.34 e 2.35).<sup>330,331,332</sup>

A proliferação das células foliculares resulta em várias camadas celulares, compondo a camada granulosa. Células do estroma, derivadas das células mesenquimais e semelhantes a fibroblastos, aproximam-se, constituindo a teca (do grego *theke*, cobertura, bainha). O *folículo em crescimento* é chamado *multilaminar* (Figuras 2.34 e 2.35). A teca será dividida em interna, que é secretora, e externa, mais fibrosa. Há junções comunicantes tanto entre as

<sup>330</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 55-58, 66, 76-78, 87-88, 93, 97, 99-101, 115-116.

<sup>331</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 4-6, 9-10, 28, 31, 38, 41.

<sup>332</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 405-406, 408.

células foliculares como entre as células da teca interna. O oxigênio e os nutrientes entram na camada granulosa por difusão, já que a membrana basal que a delimita impede a entrada dos vasos sanguíneos da teca.<sup>333,334,335,336</sup>

O desenvolvimento do folículo até esse estágio deve-se a fatores de crescimento e de diferenciação do óocito e das células foliculares. As glicoproteínas da família TGF-β, como o GDF-9 (de *growth differentiation factor-9*) e a BMP-15 (de *bone morphogenetic protein-15*), produzidos pelo óocito, e a ativina das células foliculares promovem a proliferação das células foliculares.<sup>337,338,339</sup>

A continuidade da maturação folicular depende da aquisição de receptores de superfície para FSH pelas células foliculares e da influência desse hormônio, ocorrendo a partir da puberdade. O LH também atua sobre o folículo: estimula as células intersticiais da teca interna a secretar andrógenos (androstenediona e pequenas quantidades de testosterona) a partir do colesterol. Os andrógenos difundem-se para a camada granulosa e são convertidos em estrógenos (estrôna e 17β-estradiol) pela aromatase. A síntese dessa enzima é promovida pelo FSH (Figura 2.36).<sup>340,341</sup>

As células foliculares produzem proteoglicanas e glicosaminoglicanos, cuja carga negativa atrai cátions, especialmente íons Na<sup>+</sup>, os quais atraem água do plasma. O fluido folicular que se acumula entre as células coalesce em uma cavidade, o antro. Com a sua presença, tem-se o *folículo em crescimento antral* (Figuras 2.34 a 2.35 e 2.37). Quando começa a formação do antro, o óocito atingiu o seu tamanho máximo: 125 a 150μm, e o folículo mede cerca de 200μm.<sup>342,343,344,345</sup>

Induzidos pelo efeito sinérgico do FSH e dos estrógenos, receptores para LH formam-se nas células foliculares dos folículos antrais bem desenvolvidos,

maiores que 8mm. O LH é responsável pela secreção de progesterona pelas células foliculares logo antes e após a ovulação (Figura 2.36).<sup>346,347,348,349</sup>

Os estrógenos ainda incitam as células-alvo a produzirem receptores para progesterona, a fim de que elas se tornem sensíveis a esse hormônio. O estrógeno e a progesterona secretados pelos folículos ovarianos entram na corrente sanguínea e atuam sobre o organismo, promovendo as características sexuais secundárias e preparando outros órgãos reprodutores para a fertilização e para a implantação do embrião.<sup>350,351,352</sup>

Os estrógenos realizam *feedback* positivo sobre a liberação do LH. Aproximadamente 24h após o nível máximo de estrógeno no sangue, a hipófise libera pulsos intensos de LH, que promovem a retomada da meiose do óocito e a ovulação (Figura 2.38).<sup>353,354</sup>

Em resposta ao LH, as células foliculares fecham as junções comunicantes, reduzindo a transferência de AMPc e de GMPc para o óocito. A redução de GMPc ativa a PDE3A, que degrada o AMPc em 5'AMP. O declínio na concentração de AMPc desencadeia a ativação do MPF.<sup>355</sup>

O óocito primário conclui a primeira meiose, originando o óocito secundário e o primeiro corpúsculo polar. O óocito sofre a segunda meiose, interrompendo-a na metáfase 3h antes da ovulação. O acúmulo do fluido e o consequente aumento do antro dividem a camada granulosa; essa denominação se mantém para a região de células foliculares adjacentes à teca, mas as células que se projetam no antro são o címulho oóforo (*cumulus oophorus*, do latim *cumulus*, proeminência e do grego *oon*, ovo, *phorus*, portador), e aquelas que circundam o óocito, a coroa radiada (ou *corona radiata*). Este é o *folículo maduro* ou *de De Graaf* (Figuras 2.34 e 2.37). Pode ser observado ao ultrassom como uma grande vesícula, de 1,5 a 2,5cm, saliente na superfície do ovário.<sup>356,357,358,359</sup>

<sup>333</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 9-10.

<sup>334</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 469, 471-474.

<sup>335</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 488-491.

<sup>336</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 786-789.

<sup>337</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 547-548, 551.

<sup>338</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 10-12, 18.

<sup>339</sup> HAYASHI, M.; McGEE, E. A.; MIN, G.; KLEIN, C.; ROSE, U. M.; VAN DUIN, M.; HSUEH, A. J. W. Recombinant growth differentiation factor-9 (GDF-9) enhances growth and differentiation of cultured early ovarian follicles. *Endocrinology*, v. 140, n. 3, pp. 1236-1244, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endo.140.3.6548> [acesso 19 jan. 2018].

<sup>340</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 10-12, 16.

<sup>341</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 753, 758-761, 763, 765-767, 770.

<sup>342</sup> BLANDAU. *Op. cit.*, pp. 747-748.

<sup>343</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 10-12.

<sup>344</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 71-74, 474, 476.

<sup>345</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 488-490.

<sup>346</sup> BLANDAU. *Op. cit.*, p. 748.

<sup>347</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 556-557.

<sup>348</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 11-12.

<sup>349</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 766, 770-771.

<sup>350</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 564-567.

<sup>351</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 17-19, 21.

<sup>352</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 763, 771, 774.

<sup>353</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 12, 18-19, 24.

<sup>354</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 760, 762, 771.

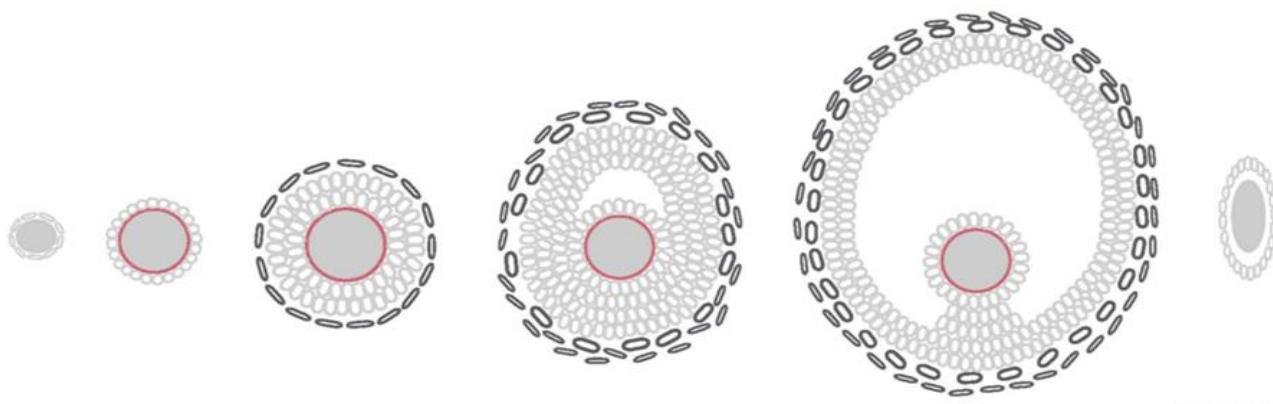
<sup>355</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 10, 12.

<sup>356</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 471-476, 479-480.

<sup>357</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 788-789.

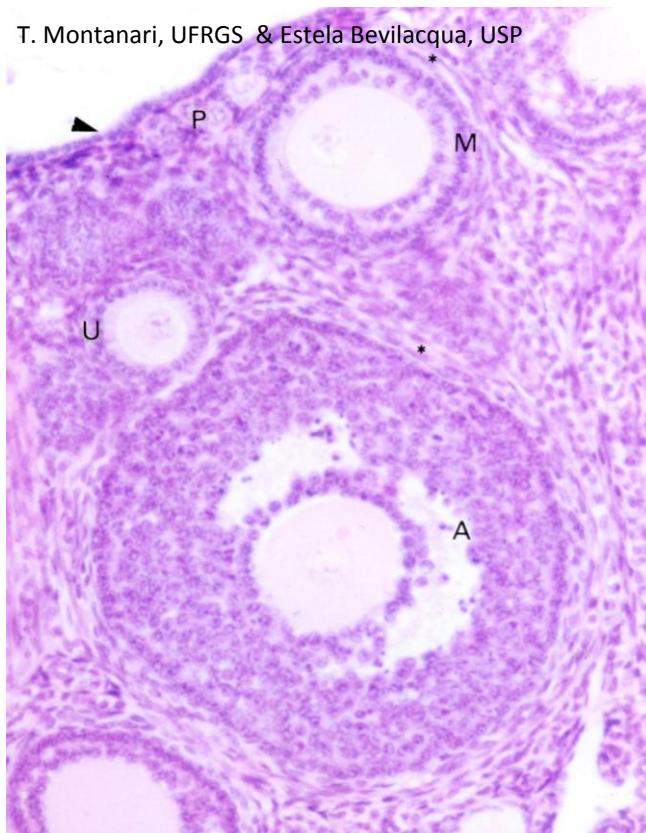
<sup>358</sup> LARSEN. *Op. cit.*, pp. 15-16.

<sup>359</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 405-406, 409.



T. Montanari

**Figura 2.34** - Esquema do desenvolvimento dos folículos ovarianos: folículo primordial, unilaminar, multilaminar, antral, maduro e atrésico. Adaptado de Carr. In: Wilson et al., 1998. p. 759.



**Figura 2.35** - CórTEX ovariano, onde são indicados o epitélio simples cúbico que o reveste (►) e os folículos primordiais (P) e em crescimento unilaminar (U), multilaminar (M) e antral (A). A teca também é assinalada (\*). HE. Objetiva de 10x.<sup>360</sup>

O folículo maduro foi descrito por Régnier de Graaf em 1677.<sup>361</sup>

A cada ciclo menstrual, 15 a 20 folículos são recrutados para prosseguirem no desenvolvimento, mas somente um atinge o estágio de folículo maduro. Os demais degeneram e são denominados *folículos atrésicos*.<sup>362,363</sup>

A atresia decorre da secreção de muita inibina pela camada granulosa do folículo dominante. Ela diminui o nível de FSH necessário para o crescimento dos folículos antrais. Quando há a queda do FSH, as células foliculares não sintetizam a proteína inibidora da apoptose neural (*neural apoptosis inhibitory protein – NAIP*) e entram em apoptose. O folículo dominante, já independente do FSH, sofrerá a ovulação.<sup>364,365</sup>

O oóцит e as células foliculares que sofreram apoptose nos folículos atrésicos são fagocitados pelos macrófagos. As células intersticiais da teca retornam ao pool de células do estroma ou se diferenciam nas células intersticiais secundárias, também responsivas ao LH e secretoras de andrógenos.<sup>366,367,368</sup>

<sup>360</sup> MONTANARI, T. Estudo da ação do extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *Maytenus ilicifolia* Mart. sobre a fertilidade feminina e o desenvolvimento embrionário. Tese de Doutorado, USP, São Paulo, 1999. 171 p.

<sup>361</sup> HOUILLON. *Op. cit.*, p. 39.

<sup>362</sup> BLANDAU. *Op. cit.*, pp. 742, 755, 758.

<sup>363</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 477, 480.

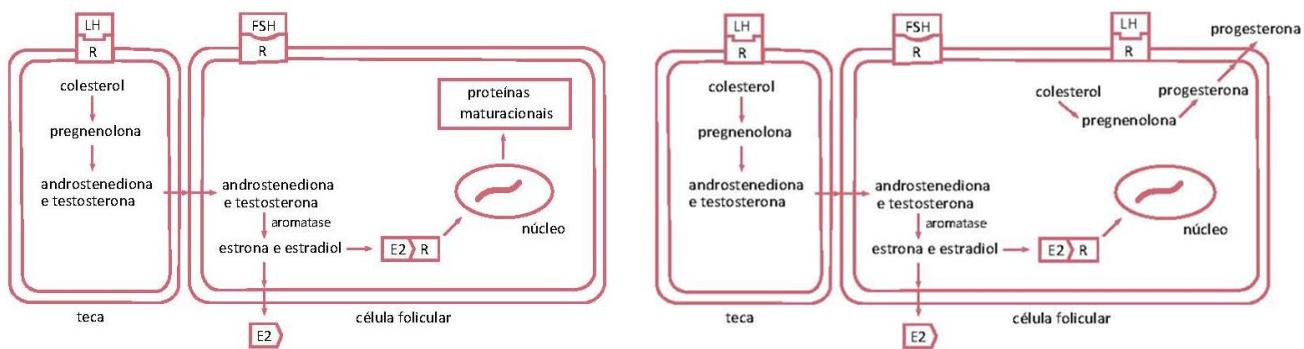
<sup>364</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 12, 18-19.

<sup>365</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 850.

<sup>366</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, p. 551.

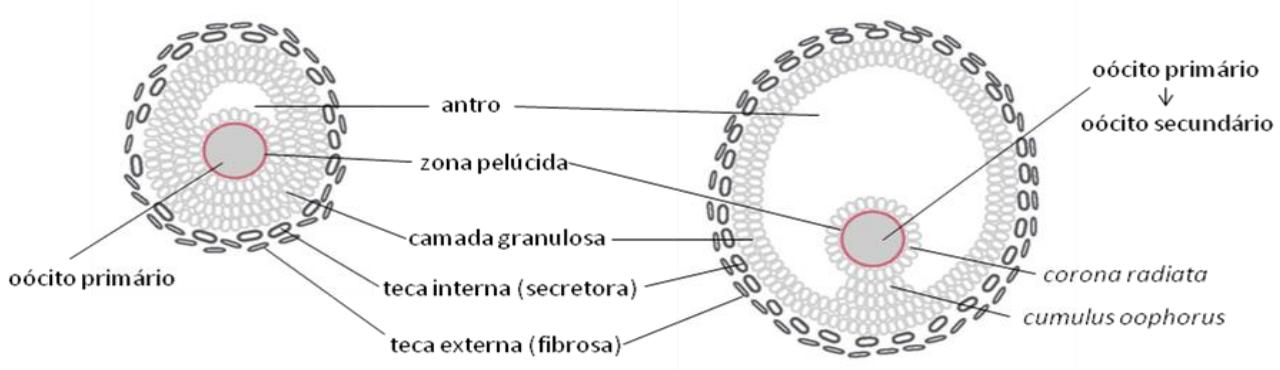
<sup>367</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 759-760.

<sup>368</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 495-496.



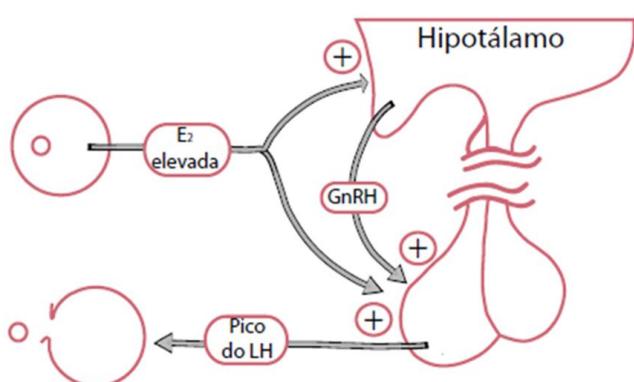
E. Leite e T. Montanari

**Figura 2.36** - Ilustração sobre a regulação hormonal das células da teca e das células foliculares. Adaptado de Hedge et al., 1988 e de Bulun, S. E.; Adashi, E. Y. The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Kronenberg, H. M.; Melmed, S.; Polonsky, K. S.; Larsen, P. R. *Williams textbook of Endocrinology*. 11.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. p. 559.



T. Montanari

**Figura 2.37** - Ilustração dos folículos antral e maduro. Adaptado de Carr. In: Wilson et al., 1998. p. 759.



T. G. Loureiro e T. Montanari

**Figura 2.38** - Esquema da influência do estrógeno sobre a secreção do LH. Adaptado de Hedge et al., 1988.

A importância do desenvolvimento de tantos folículos a cada ciclo menstrual é a secreção dos estrógenos para preparar o corpo para a ovulação e o transporte dos gametas.<sup>369</sup>

O pico de LH provoca aumento do fluxo sanguíneo para o ovário, e os capilares da teca do folículo maduro extravasam proteínas plasmáticas, causando edema. O edema e a liberação de compostos, como prostaglandinas, histamina e ativador de plasminogênio, resultam na produção de enzimas que degradam a matriz, enfraquecendo a superfície do ovário e acarretando a sua ruptura. O oócito secundário é liberado cercado pela zona pelúcida e pela corona radiata. A ovulação ocorre 34 a 36h após o início do aumento de LH e 10 a 12h depois do pico de LH.<sup>370,371,372,373,374</sup>

<sup>369</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 18.

<sup>370</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, p. 552.

<sup>371</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 12, 19, 24.

<sup>372</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 771-772.

Com a ovulação, a membrana basal da camada granulosa rompe-se, e os vasos da teca invadem-na. O antro colapsado é preenchido por um coágulo sanguíneo. As células foliculares, que já adquiriram receptores para LH, sofrem a ação desse hormônio e modificam-se em um processo dito luteinização. Forma-se o *corpo lúteo* (do latim *luteus*, amarelo), uma glândula endócrina cordonal que, sob a influência do LH, secreta progesterona e um pouco de estrógeno (Figuras 2.33, 2.39 e 2.40). Ele tem o tamanho do folículo que o originou: 1,5 a 2,5cm.<sup>375,376,377,378</sup>

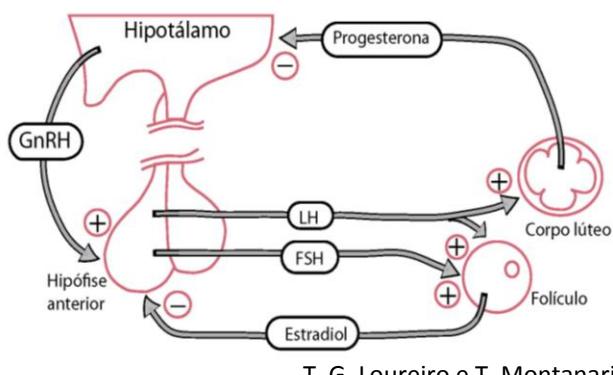
Quando da ovulação, algumas mulheres sentem dor no abdômen inferior, devido ao leve sangramento sobre a superfície peritoneal ocasionado pela ruptura do folículo. Essa dor é denominada *Mittelschmerz* (do alemão *Mittel*, meio e *Schmerz*, dor: dor no meio), porque ocorre geralmente na metade do ciclo menstrual de 28 dias.<sup>379,380,381,382</sup>

O corpo lúteo dura  $14 \pm 2$  dias, degenerando em virtude do *feedback* negativo da progesterona sobre o LH (Figura 2.39). Após a apoptose das células luteínicas, forma-se uma cicatriz de tecido conjuntivo denso, o corpo *albicans* (do latim *albus*, branco) (Figura 2.40). Se ocorrer a fertilização, o corpo lúteo será mantido pela hCG, que é semelhante ao LH, e aumentará de tamanho, alcançando 2 a 3cm.<sup>383,384,385</sup>

O corpo lúteo permanece ativo até o quarto mês de gestação, mas, após o segundo mês, a placenta produz estrógeno e progesterona em quantidades suficientes para sustentar a gravidez. Se, nesse momento, os ovários forem removidos, a gestação continuará.<sup>386,387</sup>

## 5.2 – Controle hormonal da oogênese: ciclo estral e ciclo menstrual

A oogênese é controlada pelas gonadotrofinas da hipófise: o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), assim denominados por causa da atividade funcional. Sua liberação deve-se ao hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) do hipotálamo, sendo que a frequência mais lenta de pulsos de GnRH favorece a secreção de FSH, e a frequência mais rápida, a secreção de LH. A ação dos hormônios hipofisários sobre os ovários estimula a produção de estrógeno e progesterona. Conforme a concentração, os hormônios esteroides podem regular positivamente ou negativamente a liberação de FSH e LH. O estrógeno geralmente inibe a secreção desses hormônios, porém o seu aumento abrupto no plasma promove o pico de LH responsável pela ovulação. A progesterona, em baixa concentração e após a exposição prolongada de estrógeno, estimula a secreção de LH, mas, em alta concentração, inibe a liberação das gonadotrofinas em nível do hipotálamo (Figuras 2.38 e 2.39).<sup>388,389,390</sup>



T. G. Loureiro e T. Montanari

**Figura 2.39** - Esquema sobre a regulação hormonal da oogênese. Adaptado de Hedge et al., 1988.

Além dos hormônios esteroides, ativina e inibina são produzidas pela camada granulosa e realizam *feedback* positivo e negativo sobre o FSH, respectivamente. A inibina é também secretada pelo corpo lúteo e tem a mesma ação.<sup>391,392,393</sup>

<sup>373</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 475-476, 478-480.

<sup>374</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 845, 855-856.

<sup>375</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 552, 554, 557, 559-562.

<sup>376</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 789-790.

<sup>377</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 352.

<sup>378</sup> YOUNG et al. *Op. cit.*, p. 365.

<sup>379</sup> IRMEN, F. *Langenscheidt Dicionário de bolso das línguas portuguesa e alemã*. Berlim: Langenscheidt, 1995. v. 1, pp. 965, 1044.

<sup>380</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 352.

<sup>381</sup> MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. *Embriologia clínica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 23.

<sup>382</sup> SADLER. *Op. cit.*, p. 31.

<sup>383</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 103-105.

<sup>384</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 554-556, 562.

<sup>385</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 496.

<sup>386</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, p. 105.

<sup>387</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 28, 129.

<sup>388</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 101-105.

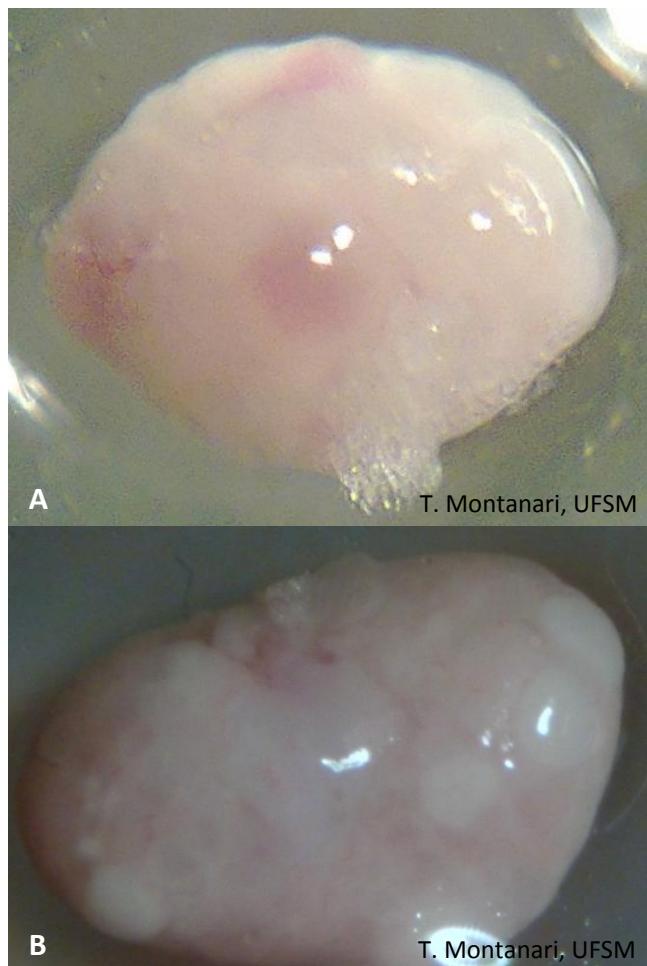
<sup>389</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 541-545, 556-562, 569.

<sup>390</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 761-762, 771.

<sup>391</sup> BROWDER et al. *Op. cit.*, pp. 103-105.

<sup>392</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 541-542, 546, 562.

<sup>393</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 762, 768, 773.



**Figura 2.40** - Ovários de camundongas no 18º dia de gestação: A - com corpos lúteos; B - com corpo albicans.<sup>394</sup>

Cistos ovarianos são comuns; são formados pelo não rompimento do folículo maduro ou pela não regressão do corpo lúteo; possuem mais de 2cm de diâmetro, e são preenchidos por um líquido claro ou sangue (Figura 2.41). São assintomáticos ou provocam sintomas, como náuseas ou vômitos, irregularidade menstrual, sensação de peso ou desconforto no abdômen inferior, dor ao urinar, ao evacuar e/ou durante o ato sexual. Merecem acompanhamento médico, inclusive com intervenção cirúrgica por laparoscopia ou laparotomia para a sua retirada ou do ovário, porque o rompimento pode resultar em hemorragia.<sup>395,396,397,398,399</sup>

<sup>394</sup> MONTANARI, T. Avaliação da toxicidade materna e embrionária de plantas medicinais utilizadas popularmente como emenagogas e abortivas. Estágio de Pós-Doutoramento em Bioquímica Toxicológica, UFSM, Santa Maria, RS, out. 2010 a nov. 2011.

<sup>395</sup> KONDO, W.; KONDO, M. T. Z. Cistos de ovário. In: *Cirurgia ginecológica minimamente invasiva*. Disponível em: [htmlhttp://www.endoscopiagynecologica.med.br/index.php?option=com\\_k2&view=item&id=6:cistos-de-ov%C3%A1rio&Itemid=150](http://www.endoscopiagynecologica.med.br/index.php?option=com_k2&view=item&id=6:cistos-de-ov%C3%A1rio&Itemid=150) [acesso 22 jan. 2018].

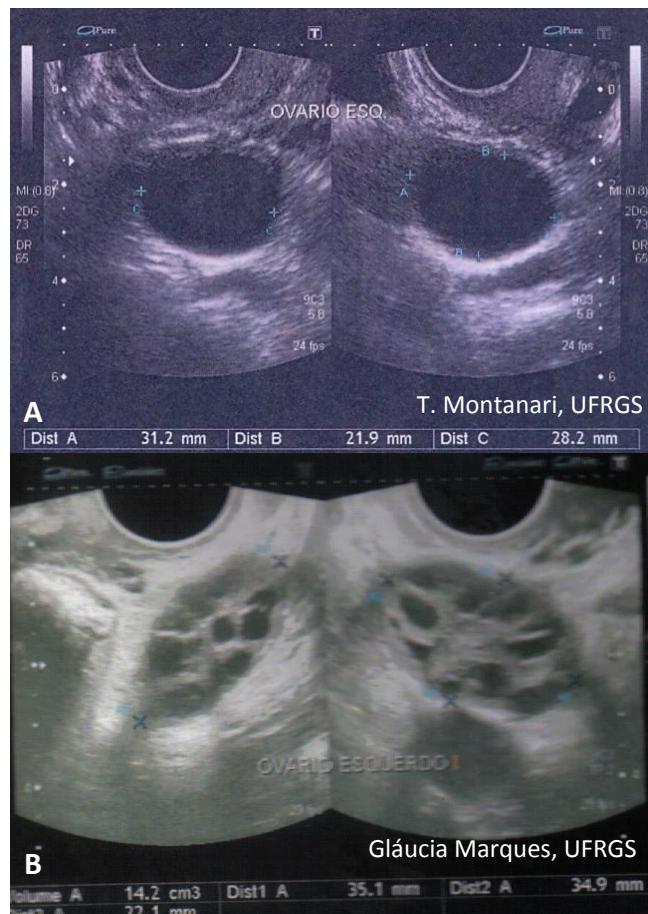
<sup>396</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 353.

<sup>397</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 412.

<sup>398</sup> SNELL. *Op. cit.*, p. 508.

<sup>399</sup> STEVENS, A.; LOWE, J. *Patologia*. 2.ed. São Paulo: Manole, 1998. pp. 376-377.

Na síndrome do ovário policístico, cistos múltiplos estão presentes em ambos os ovários, devido a não ovulação dos folículos (Figura 2.41). O ovário apresenta túnica albugínea e estroma espessados. Os folículos císticos são atrésicos, com camada granulosa reduzida e teca aumentada. Os níveis de FSH são geralmente baixos e não promovem a maturação dos folículos; o alto LH estimula a teca a secretar quantidade significativa de androstenediona, que é convertida em estrógeno e em testosterona nos tecidos alvos e periféricos. O estrógeno provoca *feedback* negativo sobre o FSH e positivo sobre o LH, mantendo o ciclo da patologia. O excesso de andrógenos causa acne exacerbada e hirsutismo. Irregularidade menstrual, oligomenorreia e amenorreia decorrem do estímulo persistente de estrógeno sobre o endométrio, sem a ação da progesterona pela ausência do corpo lúteo. A síndrome do ovário policístico acomete 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva, sendo causa comum de infertilidade.<sup>400,401,402,403,404</sup>



**Figura 2.41** - Ultrassonografia de ovários: A - com cisto folicular de 2,7cm de diâmetro médio; B - policístico ( cortesia de Gláucia Marques).

<sup>400</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 565-569, 572-588, 591-593.

<sup>401</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 767, 777, 781-783, 787-790, 796, 798, 801, 803.

<sup>402</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 845.

<sup>403</sup> SNELL. *Op. cit.*, p. 508.

<sup>404</sup> STEVENS & LOWE. *Op. cit.*, p. 377.

As variações cíclicas dos hormônios sexuais levam a mudanças no aparelho reprodutor feminino, preparando-o para o transporte dos gametas e para a gestação. Essas variações hormonais configuram, nos mamíferos, o ciclo estral ou, no caso dos primatas, o ciclo menstrual.<sup>405,406</sup>

Os animais podem ser monoestriéticos, quando o ciclo estral é seguido por um longo período de anestro (cadela), ou poliéstricos, quando os ciclos estrais se sucedem sem intervalo (roedores, vaca e porca) ou com um breve anestro (égua e ovelha, por exemplo). A gata e a coelha são também poliéstricas, mas a ovulação é induzida pelo coito.<sup>407,408</sup>

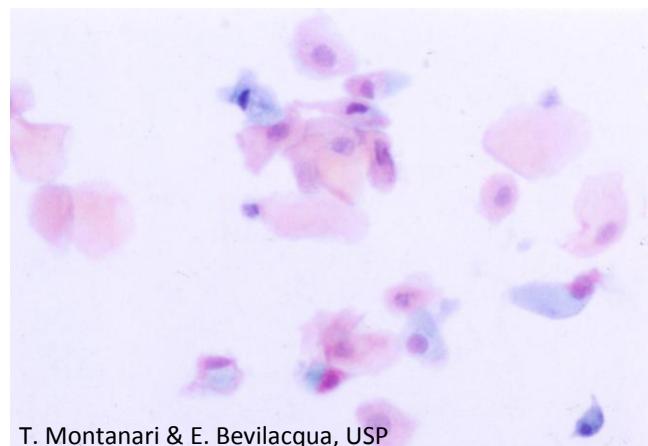
Utilizando o camundongo e o rato como exemplos, serão descritas as fases do *ciclo estral* quanto aos hormônios predominantes e o seu efeito sobre o aparelho reprodutor, especialmente a vagina. A observação das células em um esfregaço vaginal é um método rápido para identificar qual é a fase do ciclo em que a fêmea se encontra e se está apta ao acasalamento.

Uma técnica adequada para a coloração do esfregaço vaginal foi criada por Shorr em 1941, como simplificação do método de Papanicolaou, utilizado para a citologia vaginal humana. Ela envolve os corantes *fast green*, *briebrick scarlat* e *orange G*, que coram de forma diferenciada o citoplasma das células.<sup>409,410</sup>

Segue uma proposta para o preparo de lâminas permanentes adaptada da técnica de Shorr, com hematoxilina para contracorar o núcleo. A coleta de células epiteliais da vagina pode ser feita com um pequeno *swab* (semelhante a um cotonete) umedecido em solução salina (deve ser passado na vagina, sem profundidade; caso contrário, a fêmea entenderá que foi copulada e entrará em pseudogravidez). Através do leve decalque do *swab*, as células epiteliais são espalhadas em uma lâmina de vidro e fixadas em etanol 95%-éter (1:1), por 10min. Após a fixação, o material deve ser corado e desidratado, colocando a lâmina em: água destilada por 10seg; hematoxilina de Harris por 3min; água destilada (colocar e tirar); solução de Shorr por 3min; etanol 95% e dois banhos de etanol absoluto (colocar e tirar), e dois banhos de xitol de 1 min cada, sendo que a lâmina fica no segundo até a lamínula ser colada sobre o material com uma resina de montagem.<sup>411</sup>

O ciclo estral em camundongos e ratos dura em torno de 4,5 dias e é dividido em: proestro, estro, metaestro e diestro.<sup>412,413</sup>

No *proestro*, com a liberação do FSH pela hipófise, há o crescimento dos folículos ovarianos. Eles secretam principalmente estrógeno, que promove a proliferação do epitélio do útero e da vagina (figuras mitóticas são comuns). No esfregaço vaginal, são encontradas células nucleadas e anucleadas. As primeiras apresentam um citoplasma azul-esverdeado, enquanto as últimas, pela queratinização, coram-se de rosa (Figura 2.42). Essa fase dura quase 15h.<sup>414,415,416,417</sup>



T. Montanari & E. Bevilacqua, USP

**Figura 2.42** - Esfregaço vaginal de camundonga em proestro: células nucleadas e anucleadas. Shorr/H. Objetiva de 20x.<sup>418</sup>

No *estro*, o alto nível de estrógeno provoca a queratinização do epitélio vaginal, preparando-o para o coito, e são observadas somente células anucleadas no esfregaço (Figura 2.43). Graças ao pico de LH, ocorre a ovulação, e a fêmea aceita o macho (estro vem do grego *oistros*, grande desejo). O estro demora cerca de 30h.<sup>419,420,421,422</sup>

<sup>405</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 15-19, 21, 24.

<sup>406</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, pp. 69-71.

<sup>407</sup> BANKS, W. J. *Histologia veterinária aplicada*. 2.ed. São Paulo: Manole, 1992. pp. 567, 575, 577.

<sup>408</sup> PRIEDKALNS & LEISER. *Op. cit.*, pp. 261, 271-272.

<sup>409</sup> PAPANICOLAOU, G. N. The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears. *Am. J. Anat.*, v. 52, p. 519, 1933.

<sup>410</sup> SHORR, E. A new technic for staining vaginal smears: III, a diferencial stain. *Science*, v. 94, n. 2449, pp. 545-546, 1941.

<sup>411</sup> MONTANARI. 1999. *Op. cit.*

<sup>412</sup> ALLEN, E. The oestrous cycle in the mouse. *Am. J. Anat.*, v. 30, n. 3, pp. 297-371, 1922.

<sup>413</sup> BERTALANFFY, F. D.; LAU, C. Mitotic rates, renewal times, and cytodynamics of the female genital tract epithelia in the rat. *Acta Anat.*, v. 54, pp. 39-81, 1963.

<sup>414</sup> ALLEN. *Op. cit.*

<sup>415</sup> BERTALANFFY & LAU. *Op. cit.*

<sup>416</sup> GARCIA & GARCÍA-FERNÁNDEZ. *Op. cit.*, pp. 69, 71.

<sup>417</sup> YOUNG et al. *Op. cit.*, p. 377.

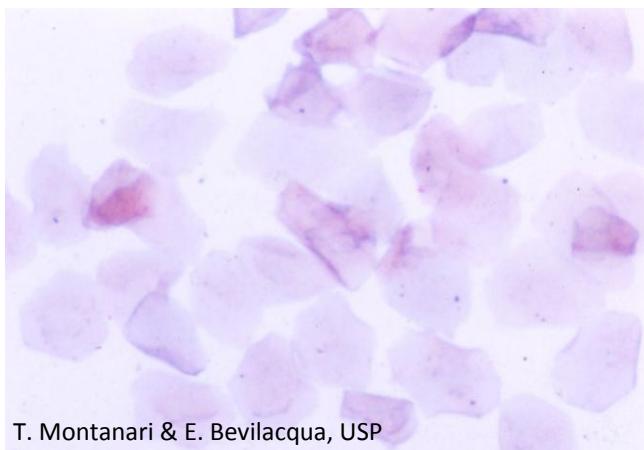
<sup>418</sup> MONTANARI. 1999. *Op. cit.*

<sup>419</sup> ALLEN. *Op. cit.*

<sup>420</sup> BERTALANFFY & LAU. *Op. cit.*

<sup>421</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 791-792.

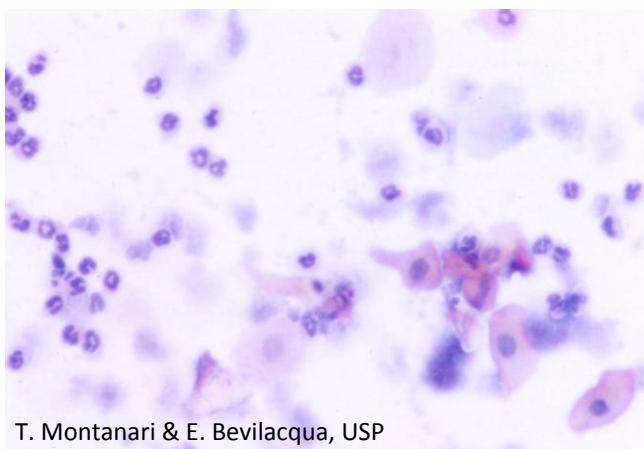
<sup>422</sup> PRIEDKALNS & LEISER. *Op. cit.*, p. 271.



T. Montanari &amp; E. Bevilacqua, USP

**Figura 2.43** - Esfregaço vaginal de camundonga em estro: células anucleadas. Shorr/H. Objetiva de 20x.<sup>423</sup>

O folículo roto forma o corpo lúteo, que é mantido pelo LH e secreta principalmente progesterona. Esse hormônio é responsável pela hiperplasia das glândulas endometriais e pela infiltração leucocitária do útero e da vagina. Assim, no esfregaço vaginal em *metaestro*, há muitos leucócitos e poucas células epiteliais (Figura 2.44). Essa fase tem aproximadamente 13h.<sup>424</sup> 425,426,427



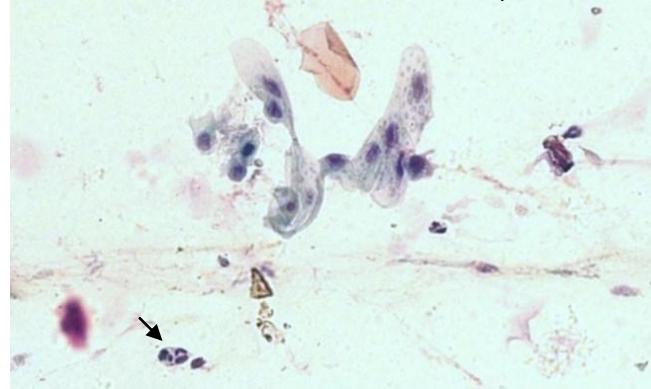
T. Montanari &amp; E. Bevilacqua, USP

**Figura 2.44** - Esfregaço vaginal de camundonga em metaestro: células nucleadas e anucleadas e muitos leucócitos. Shorr/H. Objetiva de 20x.<sup>428</sup>

Os níveis elevados de progesterona também estimulam a secreção das glândulas uterinas e das células do epitélio vaginal. No esfregaço em *diestro*, além das células epiteliais e dos leucócitos, um fluido viscoso e filamentoso está presente (Figura 2.45). No

fim dessa fase, há a involução do corpo lúteo e, em consequência da queda da progesterona, a regressão das glândulas uterinas. O diestro é a fase mais longa: 48,5h. Ele pode ser prolongado na pseudogravidez, na gestação e na lactação.<sup>429,430,431</sup>

A. B. Farret, UFRGS; Montanari &amp; E. Bevilacqua, USP



**Figura 2.45** - Esfregaço vaginal de camundonga em diestro: células nucleadas e anucleadas, leucócitos (→) e muco. Shorr/H. Objetiva de 20x.<sup>432</sup>

A cadela tem um ou dois ciclos estrais por ano.<sup>433</sup> Após a ovulação, a secreção de LH e/ou prolactina faz com que ela sofra pseudogravidez. O útero aumenta de tamanho, o abdômen cai, e as glândulas mamárias dilatam-se. A pseudogravidez dura metade de uma gravidez.<sup>434</sup>

O ciclo menstrual (do latim *menses*, mensal) inicia com a fase *menstrual*, quando ocorre a menstruação, ou seja, a descamação de parte da mucosa do útero, o endométrio. A camada basal permanece, enquanto a camada funcional é despreendida, de modo que o endométrio tem 1mm de espessura no final dessa fase. Há também a perda de 30 a 50mL de sangue. Essa fase dura quatro a seis dias (Figuras 2.46 e 2.47).<sup>435,436,437,438</sup>

Os ramos das artérias uterinas passam pelo miométrio e dividem-se em: artérias retas e artérias espiraladas. As primeiras suprem a camada basal, e as últimas alcançam a camada funcional do endométrio.

<sup>423</sup> MONTANARI. 1999. *Op. cit.*

<sup>424</sup> ALLEN. *Op. cit.*

<sup>425</sup> BERTALANFFY & LAU. *Op. cit.*

<sup>426</sup> PRIEDKALNS & LEISER. *Op. cit.*, p. 271.

<sup>427</sup> MONTANARI. 1999. *Op. cit.*

<sup>428</sup> PRIEDKALNS & LEISER. *Op. cit.*, p. 271.

<sup>429</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 792.

<sup>430</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 563, 591.

<sup>431</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 774, 781.

<sup>432</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 784, 796, 800, 802-803.

<sup>433</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 854-858, 888.

Diferente das artérias retas, as artérias espiraladas (na verdade, arteríolas) respondem às alterações hormonais do ciclo menstrual. Com a queda da progesterona, devido à degeneração do corpo lúteo, há a liberação de prostaglandinas F<sub>2α</sub> pelo endométrio, promovendo a constrição espasmódica dessas arteríolas e, em consequência, a isquemia da camada funcional.<sup>439,440,441</sup>

*Na fase folicular (estrogênica ou proliferativa), o FSH promove o crescimento dos folículos antrais selecionados. Eles secretam estrógeno, que estimula a proliferação das células da base das glândulas e do estroma da camada basal, refazendo o endométrio, e este adquire 3mm de espessura. As glândulas uterinas são tubulares simples, às vezes, ramificadas, de trajeto reto. Como resultado do feedback negativo exercido pelo estrógeno e pela inibina secretados pela camada granulosa, acontece a diminuição dos níveis de FSH. Entretanto, no final dessa fase, ocorre um pico desse hormônio, possivelmente em virtude da secreção de progesterona pela camada granulosa. Além de induzir a formação de receptores de LH nas células foliculares, acredita-se que o pico de FSH estimule a secreção do ativador de plasminogênio, relacionado com a ruptura do folículo. O aumento brusco do estrógeno provoca o pico de LH, que desencadeia a ovulação. A queda pós-ovulatória do LH pode ser causada pelo declínio do estrógeno ou pela depleção do conteúdo de LH na hipófise. Essa fase termina um dia após a ovulação (Figuras 2.38, 2.39, 2.46 e 2.48).<sup>442,443,444,445</sup>*

Com a formação do corpo lúteo, tem-se a *fase lútea (progestacional ou secretora)*. Sob a influência do LH, essa glândula endócrina produz progesterona e um pouco de estrógeno. A progesterona promove o aumento das glândulas uterinas, que se tornam tortuosas, e intensifica a secreção de glicogênio. A hiperplasia das glândulas e o edema do tecido conjuntivo fazem com que o endométrio alcance 5 a 6mm. A contratilidade do músculo liso do miométrio é inibida pela progesterona (Figuras 2.39, 2.46 e 2.49).<sup>446,447,448,449,450,451</sup>

A janela de receptividade do endométrio para a implantação do embrião ocorre do sexto ao 10º dia após o pico de LH, ou seja, do 20º ao 24º dia em um ciclo de 28 dias.<sup>452,453</sup>

Se não ocorrer a fertilização, o corpo lúteo sobrevive por 14 ± 2 dias e então degenera, porque os níveis de LH diminuem e não há hCG para mantê-lo. Sem a ação da progesterona, há a constrição das arteríolas espiraladas, causando a isquemia da camada funcional, e o miométrio contrai-se, promovendo a sua descamação. Tem-se novamente a fase menstrual. O aumento de FSH no final da fase lútea é associado com a diminuição dos níveis de inibina.<sup>454,455,456,457</sup>

Geralmente, a duração do ciclo menstrual é de 28 dias, mas pode variar de 24 a 35 dias. Essa variação está relacionada com a extensão da fase proliferativa, já que o intervalo entre a ovulação e a próxima menstruação, por causa da sobrevida do corpo lúteo, é de aproximadamente 14 dias. Assim, a ovulação ocorre em torno do 14º dia em um ciclo menstrual de 28 dias, mas, em um ciclo curto, como, por exemplo, de 24 dias, em torno do 10º dia e, em um ciclo longo de 35 dias, em torno do 21º dia.<sup>458,459,460</sup>

O esfregaço vaginal, no início da menstruação, está contaminado com hemácias e células endometriais; após a menstruação, no início da fase folicular, apresenta muitos neutrófilos e poucas células epiteliais, que são basófilas e tem núcleo vesicular; na metade final da fase folicular, em resposta ao nível crescente de estrógeno, há numerosas células acidófilas, com núcleo picnótico e ausência de neutrófilos, e, na fase secretora, na presença de progesterona, o número de células acidófilas cai e de neutrófilos aumenta.<sup>461,462</sup>

<sup>439</sup> BLANDAU. *Op. cit.*, pp. 766, 768-770.

<sup>440</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 500-501.

<sup>441</sup> YOUNG et al. *Op. cit.*, pp. 369, 371.

<sup>442</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 551-552, 554, 556-557, 562, 564.

<sup>443</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 758, 766, 769-772.

<sup>444</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 784, 800-801, 803.

<sup>445</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 855-858, 888-889.

<sup>446</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 554, 560, 564-565.

<sup>447</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 763, 769, 771-774.

<sup>448</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 800-801.

<sup>449</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 418, 420.

<sup>450</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 856-858, 890-891.

<sup>451</sup> YOUNG et al. *Op. cit.*, pp. 371, 373.

<sup>452</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 563, 566.

<sup>453</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 859.

<sup>454</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 541, 546, 554-556, 560-564, 566-567.

<sup>455</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 769-773.

<sup>456</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 496, 500-502.

<sup>457</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 789, 791, 793-794, 800, 802-803.

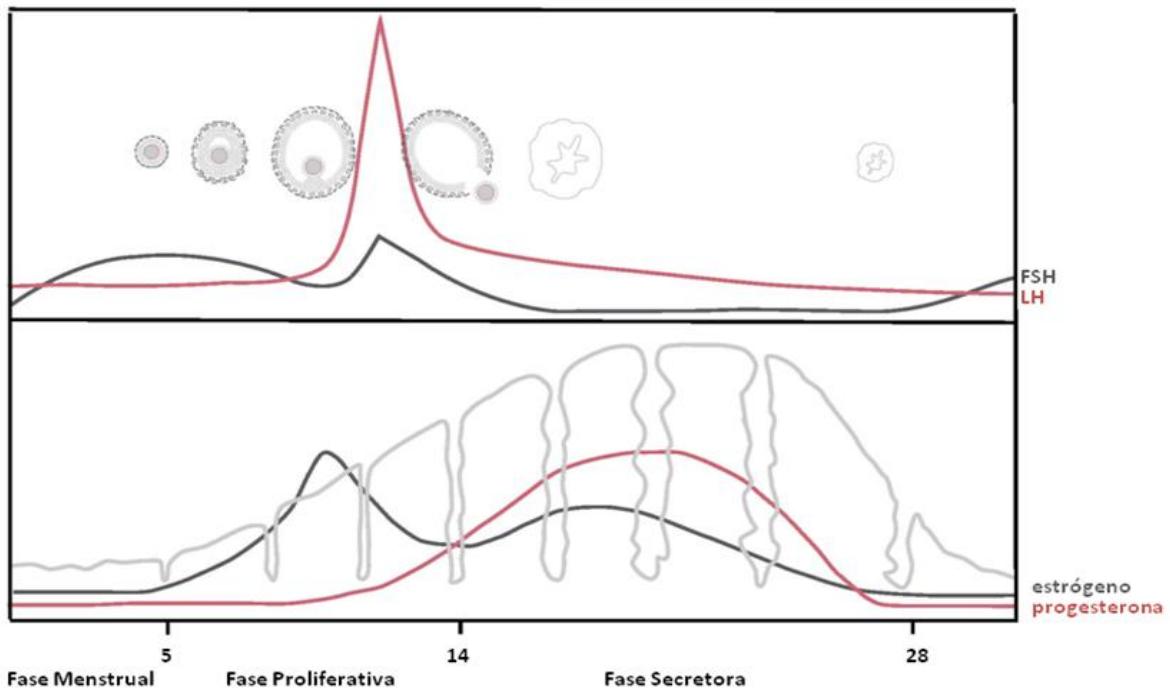
<sup>458</sup> BILLINGS, E.; WESTMORE, A. *O método Billings: controle da fertilidade sem drogas e sem dispositivos artificiais*. São Paulo: Paulinas, 1983. pp 80, prancha 2.

<sup>459</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 543, 554, 564, 591, 596.

<sup>460</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 769, 771, 773.

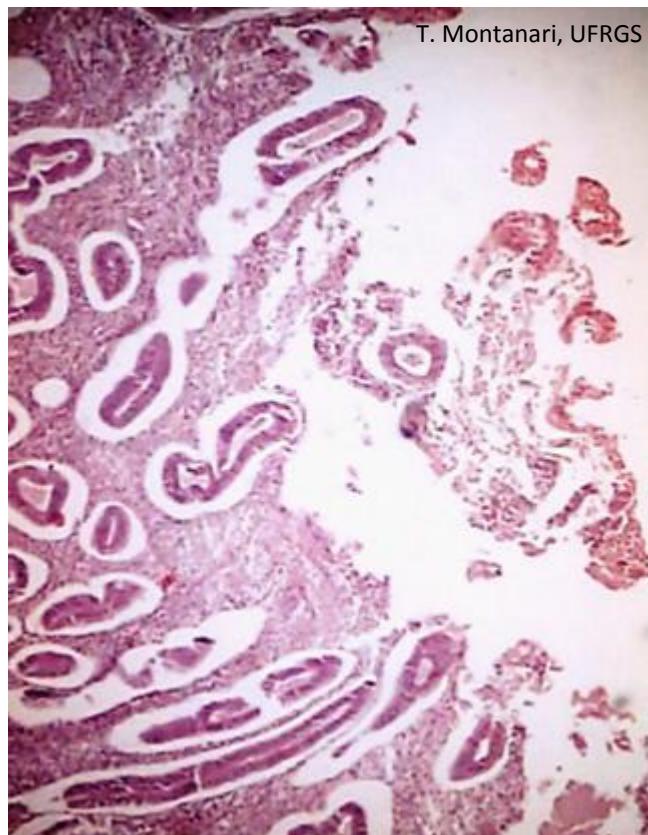
<sup>461</sup> Ibid. pp. 773-774.

<sup>462</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 508, 663.

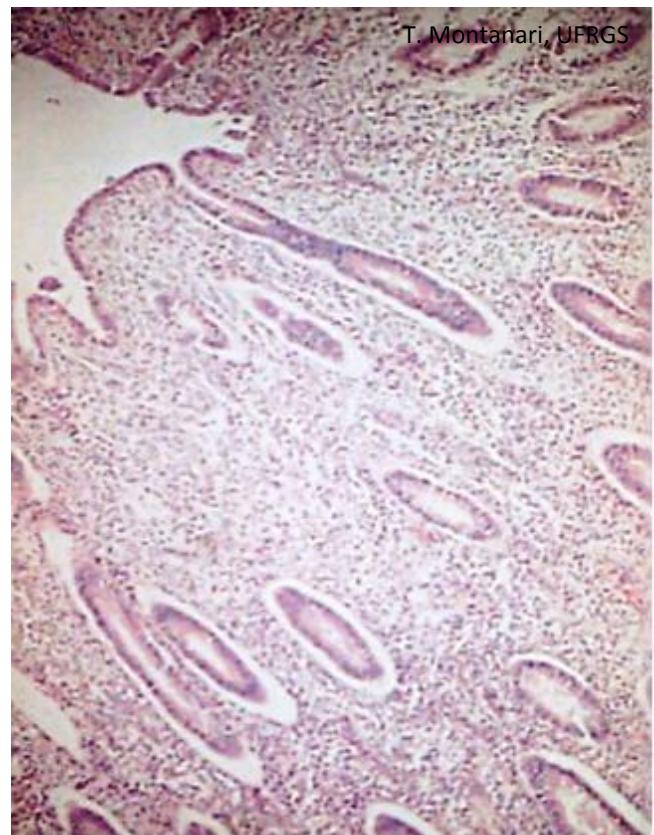


T. Montanari

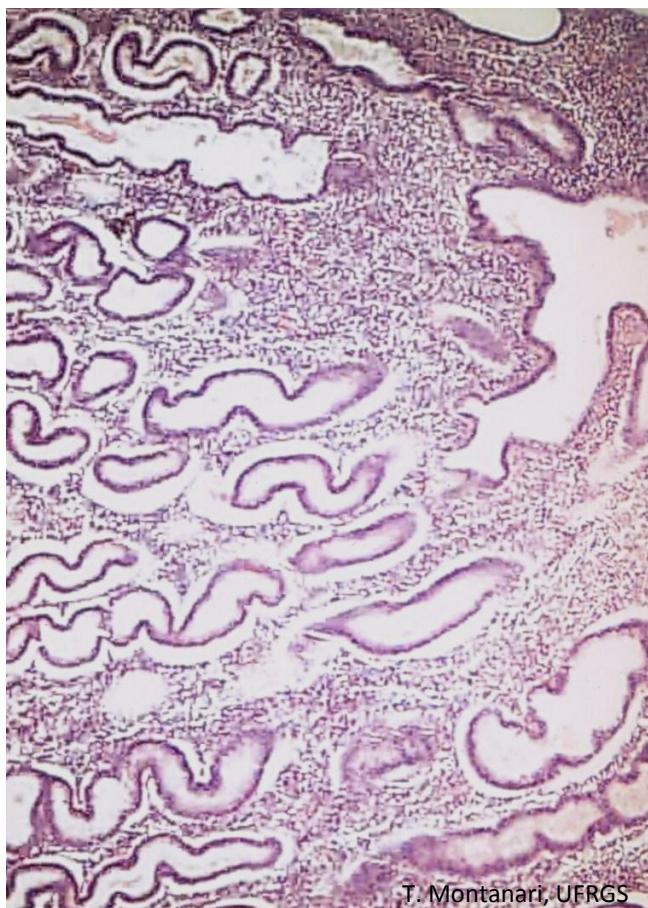
**Figura 2.46** - Esquem do ciclo menstrual, exibindo as alterações que ocorrem no ovário sob a influência do FSH e do LH ( $\text{UI/mL}$ ) e no endométrio do útero sob a influência do estrógeno ( $\text{pg/mL}$ ) e da progesterona ( $\text{ng/mL}$ ). Adaptado de Larsen, 1993. p. 12.



**Figura 2.47** - Fotomicrografia do útero humano em fase menstrual. Notar a ausência do epitélio superficial e de parte do tecido conjuntivo, devido à descamação do endométrio. HE. Objetiva de 10x.



**Figura 2.48** - Fotomicrografia do útero humano em fase proliferativa, exibindo glândulas endometriais (tubulares simples) de trajeto reto. HE. Objetiva de 10x.



**Figura 2.49** - Fotomicrografia do útero humano em fase secretora, onde as glândulas endometriais apresentam trajeto tortuoso e luz com secreção. HE. Objetiva de 10x.

Estima-se que do estágio de folículo multilaminar até o antral pré-ovulatório leve 85 dias, ou seja, três ciclos menstruais. Os folículos antrais, com 2 a 5mm são selecionados no período de transição da fase lútea do segundo ciclo e da fase folicular do terceiro ciclo, de modo que o tempo médio para o desenvolvimento deles até a ovulação é de 10 a 14 dias. O aumento de FSH no final da fase lútea é importante para evitar que os folículos recrutados sofram atresia e para que um deles atinja o estado de folículo dominante, o que ocorre sete dias antes da ovulação.<sup>463,464,465</sup>

A *endometriose* é o crescimento ectópico do endométrio. As células endometriais podem sofrer um fluxo retrógrado pela tuba uterina e, se não destruídas pelo sistema imunológico, implantar-se sobre os ovários, o peritônio e, embora menos frequentemente, a parede intestinal e a bexiga. Influenciado pelos hormônios sexuais, o tecido endometrial prolifera e descama; o sangue extravasado na cavidade peritoneal provoca aderências e bastante dor pélvica. A endometriose afeta 7

a 10% das mulheres em idade reprodutiva e pode causar infertilidade.<sup>466,467,468</sup>

Ciclos sucessivos de ovulação e atresia esgotam os folículos, e o estroma predomina nos ovários. Em torno dos 50 anos, ocorre a interrupção dos sangramentos menstruais, a *menopausa* (do grego *men*, mês; *pausis*, pausa). A idade em que ela inicia é determinada em parte por fatores genéticos, pois é coincidente em mãe e filha. Fatores ambientais podem antecipá-la (tabagismo) ou retardá-la (álcool). O uso de contraceptivo oral não afeta a época da sua ocorrência. A diminuição na secreção de estrógeno, na menopausa, provoca atrofia do epitélio vaginal, instabilidade vasomotora (ondas de calor, os fogachos), osteoporose e doenças cardiovasculares.<sup>469,470,471</sup>

#### Métodos de contracepção naturais:

- Método de Ogino-Knaus (ou tabelinha): Ogino, do Japão, estabeleceu que a ovulação acontece 12 a 16 dias antes da menstruação, e Knaus, da Áustria, que ela ocorre 14 a 16 dias. A informação sobre o período entre a ovulação e a próxima menstruação e a viabilidade do espermatozoide e do óvulo serviram de base para o método. Baseada na experiência, a mulher estima a duração do ciclo menstrual e conta para trás (subtraí) 19 a 11 dias, o que corresponde à viabilidade do espermatozoide de três dias, à data provável da ovulação, considerando a duração máxima do corpo lúteo de 16 dias e a duração mínima de 12 dias, e à sobrevivência do óvulo de um dia. Por exemplo, em um ciclo menstrual de 28 dias, o período fértil ocorre do 9º ao 17º dia; em um ciclo curto de 24 dias, ele é do 5º ao 13º dia, mas, em um ciclo longo de 35 dias, é do 16º ao 24º dia.<sup>472,473,474</sup>

- Método de Billings: avalia as características do muco produzido pela cérvix uterina. Próximo à ovulação, devido aos níveis aumentados de estrógeno, o muco cervical torna-se fluido e distensível, tipo clara de ovo (muco E), permitindo a passagem dos espermatozoides para o útero. Após a ovulação, com o aumento da secreção de progesterona, o muco fica viscoso e espesso (muco G), impedindo a sua entrada. A mulher que não deseja engravidar não deve manter relações性uais enquanto durar o muco fluido (período fértil) e por mais três dias como margem de segurança, já que o último dia de muco do tipo fértil ocorre cerca de 14h antes da

<sup>463</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, p. 595.

<sup>464</sup> SNELL. *Op. cit.*, p. 509.

<sup>468</sup> STEVENS & LOWE. *Op. cit.*, pp. 370-371.

<sup>469</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 542, 589, 596-597.

<sup>470</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 776-777, 804.

<sup>471</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 796-797.

<sup>472</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 554, 562, 564-565.

<sup>473</sup> CARR. *Op. cit.*, pp. 769, 771, 775.

<sup>474</sup> WELTON, T. S. *Método moderno da limitação dos filhos*. 15.ed. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1963. pp. 12, 22-23, 32-41, 64, 72-74, 76-77, 83-87, 94, 98, 177, 179-180.

<sup>463</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, pp. 551, 554.

<sup>464</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 12.

<sup>465</sup> CARR. *Op. cit.*, p. 758.

ovulação, e o oócito sobrevive 24h. A subida dos níveis de estrógeno, que resulta em muco tipo fértil, começa seis dias antes da ovulação, e esse muco é produzido por oito dias.<sup>475,476,477</sup>

#### *Métodos de contraceção hormonais:*

- Pílula anticoncepcional: contém um estrógeno sintético e um análogo da progesterona, a progestina; é tomada por via oral, diariamente, com ou sem intervalos periódicos. Os hormônios da pílula promovem um *feedback* negativo sobre o FSH e o LH, não estimulando o crescimento dos folículos e a ovulação. Além disso, afetam a mucosa uterina, a consistência do muco cervical e o transporte do oócito pela tuba uterina. A privação hormonal pela interrupção da pílula resulta na constrição dos vasos do endométrio e, consequentemente, no fluxo menstrual.<sup>478,479,480,481</sup>
- Minipílula: contém somente progestina; é administrada a mulheres em amamentação; produz o muco cervical tipo barreira, modifica o crescimento do endométrio e inibe a ovulação.<sup>482,483</sup>
- Injetável: por via intramuscular, acetato de medroxiprogesterona é injetado trimestralmente ou uma combinação de estrógeno e progestágeno é administrada mensalmente; espessa o muco cervical, impede a ovulação e torna o endométrio menos propício à implantação.<sup>484,485,486,487</sup>
- Implante: bastonetes ou cápsulas com progestágeno são implantadas subcutaneamente no braço da mulher; o hormônio é liberado por cinco a sete anos e provoca o espessamento do muco cervical e a supressão da ovulação e do desenvolvimento cíclico do endométrio.<sup>488,489,490</sup>
- DIU hormonal: dispositivo intrauterino que libera progestágeno por cinco a 10 anos; é inserido por ginecologista; espessa o muco cervical, afeta o

endométrio e inibe a ovulação.<sup>491,492,493</sup>

## 6 – QUESTIONÁRIO

- 1) Compare a espermatogênese e a oogênese, segundo os órgãos onde ocorrem, o nome das células envolvidas e a sua sequência de origem, com o número de conjuntos cromossômicos (n) e a quantidade de DNA (C) que possuem, o tipo de divisão celular que sofrem e as fases da vida em que surgem.
- 2) Explique o mecanismo responsável pela interrupção do oócito primário na prófase da primeira meiose por um período tão longo e como é retomada essa divisão.
- 3) Qual é a vantagem do crescimento do oócito primário ocorrer na fase suspensa da prófase?
- 4) O oócito secundário é liberado do ovário em qual fase da divisão meiótica? Qual é o estímulo para a conclusão da meiose?
- 5) Quais são as modificações que a espermátide sofre para se transformar em espermatozoide? Qual é o nome desse processo?
- 6) Quais são os hormônios que atuam sobre as células de Sertoli e as células de Leydig e quais são as suas funções?
- 7) Qual é a localização das células mioídes peritubulares e o que fazem?
- 8) Classifique os folículos ovarianos, especificando os seus constituintes.
- 9) Quais são os hormônios que atuam sobre as células da teca e as células foliculares? Quais são os hormônios (ou substâncias) que essas células produzem?
- 10) Se vários folículos são recrutados para crescimento em cada ciclo menstrual, por que há geralmente a liberação só de um oócito?
- 11) O que é o corpo lúteo? É mantido por qual hormônio? O que secreta?
- 12) Descreva o ciclo menstrual, mencionando as suas fases, os hormônios envolvidos, o que ocorre no ovário e no endométrio.
- 13) Como você explicaria a uma colega a tabelinha e o método de Billings?

<sup>475</sup> BILLINGS & WESTMORE. *Op. cit.* 253p.

<sup>476</sup> BULUN & ADASHI. *Op. cit.*, p. 565.

<sup>477</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 27.

<sup>478</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 794.

<sup>479</sup> LARSEN. *Op. cit.*, p. 25

<sup>480</sup> SADLER. *Op. cit.*, p. 35.

<sup>481</sup> SNELL. *Op. cit.*, p. 511.

<sup>482</sup> BILLINGS & WESTMORE. *Op. cit.*, pp. 163-164.

<sup>483</sup> SADLER. *Op. cit.*, p. 35.

<sup>484</sup> LARSEN. *Op. cit.*, p. 25

<sup>485</sup> Melhores e mais usados anticoncepcionais injetáveis. In: *Anticoncepcionais*. Disponível em: <https://anticoncepcionais.net.br/melhores-e-mais-usados-anticoncepcionais-injetaveis/> [acesso 18 jan. 2018]

<sup>486</sup> POPULATION INFORMATION PROGRAM. Anticoncepcionais injetáveis e implantes. In: *Population Reports*. Baltimore: The John Hopkins University, série K, n. 2, april 1984, pp. 1, 4-6, 9-10, 25-26.

<sup>487</sup> POPULATION INFORMATION PROGRAM. Injectables and implants. In: *Population Reports*. Baltimore: The John Hopkins University, série K, n. 3, march-april 1987, pp. 75, 77.

<sup>488</sup> LARSEN. *Op. cit.*, p. 25

<sup>489</sup> POPULATION INFORMATION PROGRAM. Injectables and implants. *Op. cit.*, pp. 58-62.

<sup>490</sup> POPULATION INFORMATION PROGRAM. Anticoncepcionais injetáveis e implantes. *Op. cit.*, pp. 1, 3, 27, 29.

<sup>491</sup> POPULATION INFORMATION PROGRAM. Dispositivos intrauterinos. In: *Population Reports*. Baltimore: The John Hopkins University, série B, n. 4, jul. 1983, pp. 7, 9, 17, 22.

<sup>492</sup> POPULATION INFORMATION PROGRAM. Anticoncepcionais injetáveis e implantes. *Op. cit.* pp. 1, 3, 26-27.

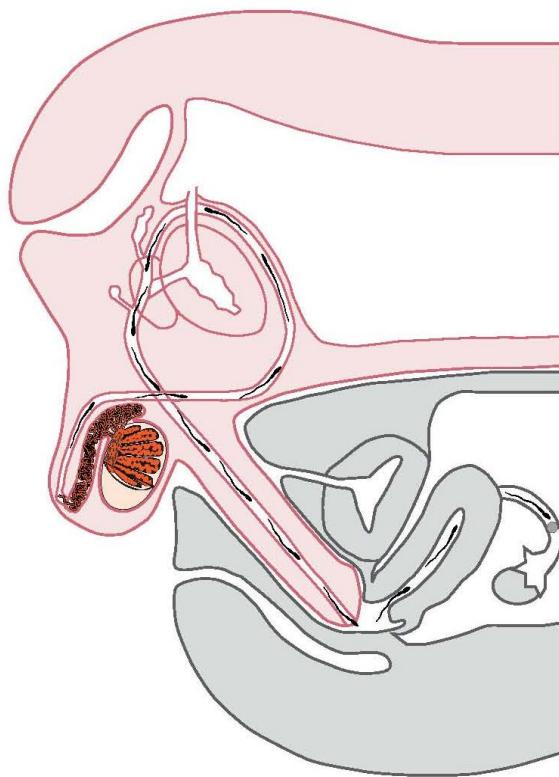
<sup>493</sup> SEDICIAS, S. Tudo sobre o diu Mirena ou de cobre. *Tua Saúde*. set. 2017. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/diu-dispositivo-intrauterino/> [acesso 18 jan. 2018]

- 14) Aponte os dias prováveis da ovulação e o período fértil de um ciclo menstrual com 28 dias, de um ciclo curto de 26 dias e de um ciclo longo de 30 dias.
- 15) Como a pílula promove a supressão da ovulação?
- 16) Se a pílula suprime a ovulação, por que a mulher que usa esse método contraceptivo continua menstruando?



### 1 – INTRODUÇÃO

Os gametas produzidos nos testículos e nos ovários devem se encontrar para a formação de um novo ser: os espermatozoides são expelidos do sistema reprodutor masculino e entram no sistema reprodutor feminino, onde há a fertilização (Figura 3.1).<sup>1</sup>



T. Montanari e T. G. Loureiro

**Figura 3.1** - Ilustração que demonstra o trajeto dos espermatozoides até o local de fecundação. Adaptado de Moore, K. L. *Embriologia básica*. Rio de Janeiro: Interamericana, 1984. p. 20 e de Dym, M. O sistema reprodutor masculino. In: Weiss, L.; Greep, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 826.

<sup>1</sup> CARLSON, B. M. *Human Embryology and Developmental Biology*. 5.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. pp. 2, 15, 24-26.

### 2 – TRANSPORTE DOS ESPERMATOZOIDES

Nos *testículos*, os espermatozoides não possuem motilidade ou exibem um fraco movimento vibratório da cauda. Eles são conduzidos pelo fluido testicular e pelas contrações das células mioides peritubulares.<sup>2,3,4</sup>

Os túbulos seminíferos têm a forma de alça, e as extremidades, de trajeto reto e curto, são os *túbulos retos*, os quais se abrem na *rede testicular* (ou *rete testis*), no mediastino testicular, o espessamento da túnica albugínea na borda posterior do órgão. Os túbulos retos, junto aos túbulos seminíferos, são constituídos somente por células de Sertoli, cuja disposição funciona como uma válvula que evita o refluxo do fluido testicular. A porção distal dos túbulos retos e os canais da rede testicular são revestidos por epitélio simples pavimentoso a colunar, cujas células apresentam microvilos e um cílio primário. Esta projeção contém o padrão 9+0 de microtúbulos, é imóvel e funciona como sensor do fluxo de líquido (mecanorreceptor) e da composição química e osmótica. O epitélio modifica o fluido testicular. Subjacentemente ao epitélio, há tecido conjuntivo denso não modelado, bastante vascularizado e com células mioides e células musculares lisas, que contribuem para o fluxo do fluido testicular e dos espermatozoides (Figuras 3.2 e 3.3).<sup>5,6,7,8,9,10,11,12</sup>

<sup>2</sup> *Ibid.* p. 26

<sup>3</sup> FRANÇA, L. R. de; CHIARINI-GARCIA, H. Célula de Sertoli. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p. 316.

<sup>4</sup> MORAES, G. E. S. *Espermocitologia: espermocitograma em critério estrito*. 2.ed. Caxias do Sul: Ed. da Universidade de Caxias do Sul, 2007. pp. 14, 16, 44-45, 47.

<sup>5</sup> BUSTOS-OBREGÓN, E.; HOLSTEIN, A. F. The rete testis in man: ultrastructural aspects. *Cell Tiss. Res.*, v. 175, pp. 1-15, 1976.

<sup>6</sup> KIERSZENBAUM, A. L.; TRES, L. L. *Histologia e Biologia celular: uma introdução à Patologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. pp. 611, 613, 641, 649-650, 652, 662.

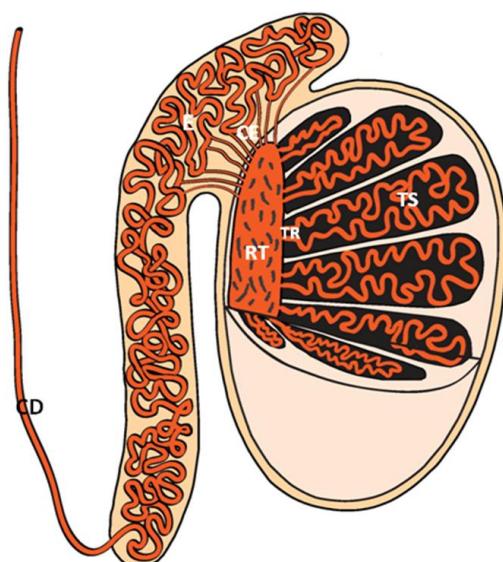
<sup>7</sup> LEESON, T. S. Electron microscopy of the rete testis of the rat. *Anat. Rec.*, v. 144, n. 1, pp. 57-67, 1962.

<sup>8</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 14, 42, 47.

<sup>9</sup> ROOSEN-RUNGE, E. C. The rete testis in the albino rat: its structure, development and morphological significance. *Acta Anat.*, v. 45, pp. 1-30, 1961.

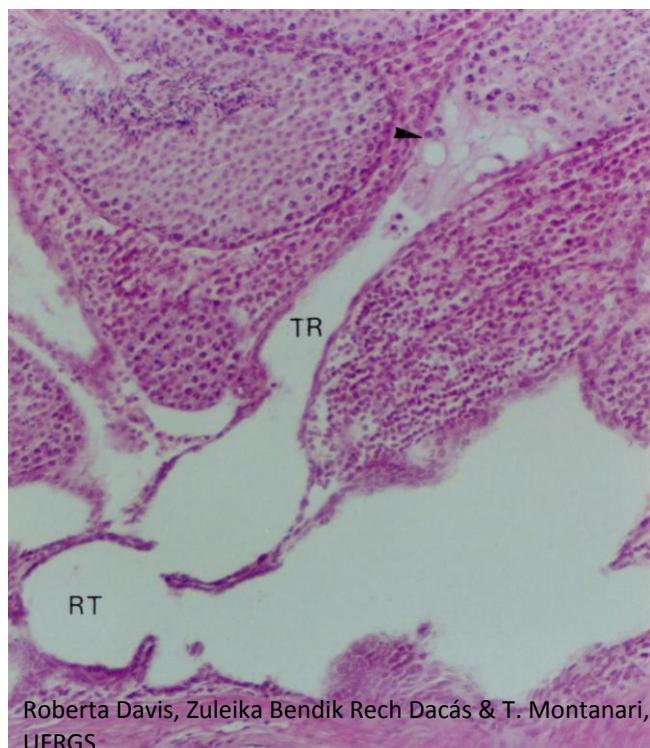
<sup>10</sup> ROOSEN-RUNGE, E. C. The human rete testis. *Cell Tiss. Res.*, v. 189, pp. 409-433, 1978.

<sup>11</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia: texto e atlas*. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. pp. 112-114, 118-119, 797, 799, 807, 812-813, 828-829.



T. G. Loureiro e T. Montanari

**Figura 3.2** - Representação do testículo (TS – túbulos seminíferos; TR – túbulos retos; RT – rede testicular), dos canais eferentes (CE), do epidídimo (E) e do canal deferente (CD). Baseado em Dym, 1981. p. 826.

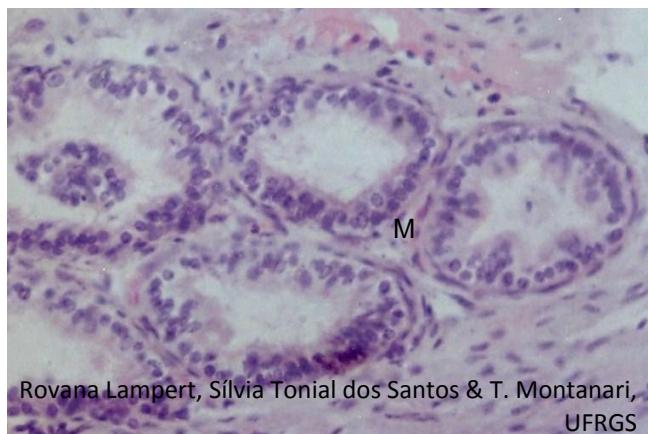
Roberta Davis, Zuleika Bendik Rech Dacás & T. Montanari,  
UFRGS

**Figura 3.3** - Túbulo reto (TR), inicialmente constituído por células de Sertoli (►), desembocando na rede testicular (RT). HE. Objetiva de 10x.<sup>13</sup>

<sup>12</sup> YOUNG, B.; LOWE, J. S.; STEVENS, A.; HEATH, J. W. *Wheather Histologia funcional*: texto e atlas em cores. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. pp. 347, 353.

<sup>13</sup> DAVIS, R.; DACÁS, Z. B. R.; MONTANARI, T. Effect of *Foeniculum vulgare* Mill. seed infusion and leaf extract on spermatogenesis. In: *4<sup>th</sup> International Conference on Environmental Mutagens in Human Populations/ 6<sup>o</sup> Congresso da Sociedade Brasileira de Mutagênese*,

Os canais da rede testicular fazem comunicação com 12 a 20 *dúctulos eferentes* (do latim, *eferre*, apresentar). Eles emergem da extremidade superior do mediastino testicular, penetram a tunica albugínea e se abrem no ducto único do epidídimo. Medem 15 a 20cm. O epitélio é pseudoestratificado colunar, com as células principais e as células ciliadas; as células principais têm longos microvilos e absorvem a maior parte do fluido testicular. Os espermatozoides são transportados pela ação dos cílios e da camada circular de músculo liso em torno dos dúctulos (Figuras 3.2 e 3.4).<sup>14,15,16,17</sup>

Rovana Lampert, Sílvia Tonial dos Santos & T. Montanari,  
UFRGS

**Figura 3.4** - Dúctulos eferentes. M - camada muscular. HE. Objetiva de 20x.<sup>18</sup>

Os *epidídimos* (do grego *epi*, sobre; *didymos*, gêmeos) situam-se ao longo das faces superior e posterior dos testículos e estão envolvidos pelo folheto visceral da tunica vaginal e pela tunica albugínea. Medem 5 a 7,5cm de comprimento e 1cm de espessura e contêm um ducto de 4 a 6m de comprimento e 400µm de diâmetro. Anatomicamente, o órgão é dividido em três regiões: cabeça, corpo e cauda. A cabeça é a porção onde os dúctulos eferentes fundem-se no ducto epididímário, e a cauda comporta a região mais distal desse ducto, que se continua com o canal deferente (Figuras 3.1 e 3.2).<sup>19,20,21,22,23</sup>

*Carcinogênese e Teratogênese Ambiental*. Florianópolis, SC, 4-8 maio 2003. *Genet. Molec. Biol.*, v. 26, n. 2, suppl., june 2003, p. 163.

<sup>14</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. pp. 822, 837.

<sup>15</sup> HESS, R. A.; BUNICK, D.; BAHR, J. Oestrogen, its receptors and function in the male reproductive tract – a review. *Mol. Cell. Endocrinol.*, v. 178, pp. 29-38, 2001.

<sup>16</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby, 2015. pp. 326-328.

<sup>17</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 799, 807, 814, 830-831.

<sup>18</sup>

<sup>19</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 822, 837.

<sup>20</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 319, 327-328.

<sup>21</sup> OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 392.

<sup>22</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 799, 807, 814-815, 830-831.

O trânsito dos espermatozoides pelo epidídimo leva 12 a 21 dias.<sup>24</sup>

A extensão do ducto epididimário varia nos animais: é de, por exemplo, 40m nos suínos e nos bovinos e 70m nos equinos. Os espermatozoides passam 10 dias no epidídimo do touro e 13 a 15 dias no carneiro.<sup>25,26</sup>

O ducto epididimário é bastante longo e, portanto, enovelado, de modo que, em um corte histológico de epidídimo, o mesmo ducto é seccionado várias vezes.<sup>27</sup>

O epitélio é pseudoestratificado colunar com estereocílios, o que aumenta a superfície absorptiva. Ocorre a absorção do fluido testicular restante e da gota citoplasmática perdida pelos espermatozoides. Dentre as organelas da célula epitelial, o Golgi é proeminente, pois está envolvido na síntese de glicoproteínas que serão adicionadas à superfície dos espermatozoides (Figura 3.5). A modificação da superfície celular e a perda da gota citoplasmática fazem parte da *maturação dos espermatozoides*. Esse processo torna-os móveis, com movimentos de translação (“chicotada”) e rotação (giro sobre o eixo longitudinal) em uma motilidade progressiva e direcional. Os *fatores capacitatantes*, adicionados à superfície do espermatozoide, impedem a fertilização (decapacitação) até eles serem removidos no trato reprodutor feminino (capacitação).<sup>28,29,30,31,32,33,34</sup>



Thais de Oliveira Plá & T. Montanari, UFRGS

**Figura 3.5** - Ducto da região da cabeça do epidídimo (camundongo), de epitélio pseudoestratificado colunar com estereocílios. A porção supranuclear das células é menos corada, de aspecto flocoso, por causa do Golgi bem desenvolvido. Na luz do ducto, há espermatozoides. HE. Objetiva de 40x.

O epitélio do epidídimo é dependente de andrógeno para sua atividade funcional. O ambiente rico nesse hormônio é proporcionado pelo complexo ABP-testosterona presente no fluido testicular.<sup>35,36,37,38</sup>

Por causa da maior atividade absorptiva e secretora, o epitélio é mais alto na cabeça e no corpo do epidídimo do que na cauda. A luz do ducto, por sua vez, é mais ampla e preenchida de espermatozoides na cauda, onde eles são armazenados até a ejaculação. Nessa região, as células absorptivas fagocitam restos de espermatozoides degenerados (Figura 3.6).<sup>39,40,41,42</sup>

<sup>23</sup> WROBEL, K. -H.; BERGMANN, M. Male reproductive system. In: EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6.ed. Iowa: Blackwell, 2006. pp. 234, 245.

<sup>24</sup> GRIFFIN, J. E.; WILSON, J. D. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W.; KRONENBERG, H. M.; LARSEN, P. R. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. p. 830.

<sup>25</sup> ORTAVANT, R. Spermatogenesis and morphology of the spermatozoon. In: COLE, H. H.; CUPPS, P. T. *Reproduction in domestic animals*. New York: Academic Press, 1959. v. 2, pp. 41, 45.

<sup>26</sup> WROBEL & BERGMANN. *Op. cit.*, p. 245.

<sup>27</sup> SNELL, R. S. *Histologia médica*. Rio de Janeiro: Discos CBS, Interamericana, 1985. pp. 454, 456.

<sup>28</sup> ABE, K.; TAKANO, H.; ITO, T. Ultrastructure of the mouse epididymal duct with special reference to the regional differences of the principal cells. *Arch. histol. jap.*, v. 46, n. 1, pp. 51-68, 1983.

<sup>29</sup> BROWDER, L. W.; ERICKSON, C. A.; JEFFERY, W. R. *Developmental Biology*. Philadelphia: Saunders College, 1991. pp. 47, 49.

<sup>30</sup> MANN, T. Advances in male reproductive physiology. *Fert. Ster.*, v. 23, n. 10, pp. 699-707, 1972.

<sup>31</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 43-45, 72-75, 104, 108, 202-203.

<sup>32</sup> ORTAVANT. *Op. cit.*, p. 31.

<sup>33</sup> PHILLIPS, D. M. *Spermiogenesis*. New York: Academic Press, 1974. pp. 58-59.

<sup>34</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 807, 815, 848-849.

<sup>35</sup> FRANÇA & CHIARINI-GARCIA. *Op. cit.*, p. 316.

<sup>36</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 518.

<sup>37</sup> KIERSZENBAUM & TRES. *Op. cit.*, pp. 591, 606, 621.

<sup>38</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 815, 830-831.

<sup>39</sup> ABE et al. *Op. cit.*

<sup>40</sup> ALEXANDER, N. J. Ultrastructural changes in rat epididymis after vasectomy. *Z. Zellforsch.*, v. 136, pp. 177-182, 1973. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF00307438.pdf> [acesso 30 nov. 2017].

<sup>41</sup> DYM, M. O sistema reprodutor masculino. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. pp. 860, 862, 864.

<sup>42</sup> NICANDER, A. An electron microscopical study of absorbing cells in the posterior caput epididymidis of rabbits. *Z. Zellforsch.*, v. 66, pp. 829-847, 1965. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF00342959.pdf> [acesso 30 nov. 2017].

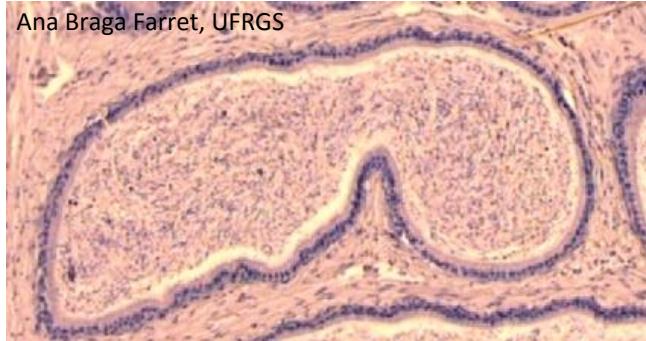
A capacidade de armazenamento do epidídimos é limitada, e espermatozoides não ejaculados são eliminados na urina.<sup>43,44</sup>

No epitélio, é comum a presença de linfócitos intraepiteliais, identificados pelo núcleo esférico, escuro, com um halo não corado ao redor. Eles participam da barreira imunológica do epidídimos.<sup>45,46</sup>

O epitélio é circunscrito por células musculares lisas, e, unindo as alças do ducto entre si, há tecido conjuntivo frouxo, com vasos sanguíneos e nervos.<sup>47</sup>

O transporte dos espermatozoides é promovido pelas contrações da musculatura lisa. Na cabeça e no corpo, contrações peristálticas espontâneas deslocam lentamente as células. Na cauda, a camada muscular é mais espessa e é inervada por fibras amielínicas simpáticas, que, ao liberar quantidades substanciais de noradrenalina, desencadeiam uma contração intensa durante a ejaculação, expelindo os espermatozoides para os canais deferentes (Figuras 3.1 e 3.6).<sup>48,49,50</sup>

Ana Braga Farret, UFRGS



**Figura 3.6** - Ducto da cauda do epidídimos (camundongo), com luz ampla, preenchida de espermatozoides e músculo liso ao redor. HE. Objetiva de 5x (recortada e ampliada).

Os *canais deferentes* (do latim *deferre*, levar) medem 35 a 45cm de comprimento e 2,0 a 2,5mm de diâmetro. Eles se situam nos cordões (ou funículos)

<sup>43</sup> GENESER, F. *Histologia: com bases biomoleculares*. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana/ Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 518.

<sup>44</sup> GRIFFIN, J. E.; WILSON, J. D. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W.; KRONENBERG, H. M.; LARSEN, P. R. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. p. 820.

<sup>45</sup> KIERSZENBAUM & TRES. *Op. cit.*, pp. 651, 653.

<sup>46</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 815.

<sup>47</sup> *Ibid.* pp. 814-815, 830-831.

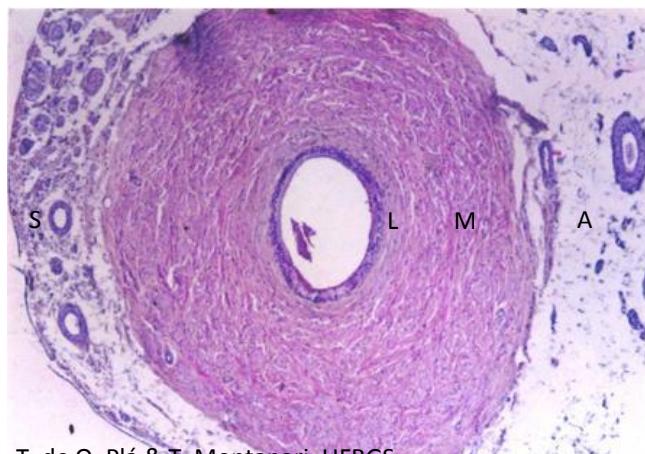
<sup>48</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 518.

<sup>49</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 44, 47.

<sup>50</sup> YOUNG et al. *Op. cit.*, pp. 346, 354.

espermáticos, que incluem a artéria espermática, o plexo venoso pampiniforme (do latim *pampinus*, trepadeira), o músculo cremaster, vasos linfáticos e nervos. Da bolsa escrotal, os canais deferentes atravessam os canais inguinais e penetram na pelve, por trás da bexiga urinária, onde se unem aos ductos das vesículas seminais, formando os canais ejaculadores, que se abrem na uretra prostática (Figura 3.1).<sup>51,52,53</sup>

O epitélio pseudoestratificado colunar com estereocílios do canal deferente é mais baixo que aquele do epidídimos. Subjacentemente ao epitélio, há uma delgada lámina própria de tecido conjuntivo frouxo, com fibras elásticas. A espessa camada de músculo liso (1,0 a 1,5mm) dispõe-se em subcamadas interna e externa longitudinal e média circular e é inervada pelo sistema nervoso simpático; com a liberação de noradrenalina, ela promove o transporte dos espermatozoides na ejaculação. Externamente, o canal deferente possui uma adventícia, cujo tecido conjuntivo frouxo é compartilhado com outras estruturas do cordão espermático, ou uma serosa, quando esse tecido conjuntivo é delimitado pelo mesotélio que reveste o cordão espermático (Figura 3.7).<sup>54,55,56,57,58</sup>



T. de O. Plá & T. Montanari, UFRGS

**Figura 3.7** - Corte transversal do canal deferente. O ducto é revestido internamente pelo epitélio pseudoestratificado colunar com estereocílios. Subjacentemente, há uma delgada lámina própria (L), uma espessa camada muscular (M) e uma adventícia (A) ou serosa (S). HE. Objetiva de 5x.

<sup>51</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 822, 838-839.

<sup>52</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 13, 45-47, 203.

<sup>53</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 815-816, 832-833.

<sup>54</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 862, 865.

<sup>55</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 519.

<sup>56</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 46, 203.

<sup>57</sup> WROBEL & BERGMANN. *Op. cit.*, pp. 247-248.

<sup>58</sup> YOUNG et al. *Op. cit.*, p. 354.

Na porção terminal dos canais deferentes, há uma dilatação em fuso: a *ampola*. Sua mucosa é bastante pregueada, com divertículos glandulares. O epitélio é pseudoestratificado colunar (sem estereocílios), capaz de realizar secreção e fagocitose dos fragmentos de espermatozoides degenerados. O tecido conjuntivo é fibroelástico. A camada muscular é mais delgada e menos regular na sua organização do que no restante do ducto.<sup>59,60,61,62</sup>

Na extremidade distal da ampola, desembocam os ductos curtos das vesículas seminais, e os canais deferentes seguem como *canais ejaculadores*. Eles penetram na próstata (Figura 3.8), se abrindo na uretra; medem 1cm. A mucosa emite pregas delgadas e forma divertículos glandulares; seu epitélio é pseudoestratificado ou simples colunar.<sup>63</sup>

Nos suínos, o ducto deferente e o ducto excretor da vesícula seminal desembocam separadamente na uretra. Nos carnívoros, somente os ductos deferentes abrem-se na uretra, porque não há vesículas seminais.<sup>64</sup>

A uretra mede cerca de 20cm e é dividida em: *prostática* (3 a 4cm), *membranosa* (1 a 2cm) e *peniana* (aproximadamente 15cm). A uretra prostática apresenta epitélio de transição, enquanto a uretra membranosa e parte da uretra peniana têm epitélio pseudoestratificado ou estratificado colunar. Próximo ao meato uretral, o epitélio da uretra peniana é estratificado pavimentoso. A uretra membranosa é circundada pelo esfíncter externo da uretra, de músculo estriado esquelético. Na fase orgâsmica, esse esfíncter relaxa, e contraem-se os músculos perineais e os músculos da raiz do pênis (bulboesponjosos e isquiocavernosos), de músculo estriado esquelético, expelindo o ejaculado para o exterior.<sup>65,66,67,68</sup>

No momento da ejaculação, o esfíncter interno da bexiga fecha-se. Em diabéticos, prostatectomizados, simpatectomizados e usuários de antiadrenérgicos, esse esfíncter pode ficar aberto, resultando na ejaculação

retrógrada (para dentro da bexiga).<sup>69,70</sup>

As duas *glândulas bulbouretrais* (ou *de Cowper*) situam-se na parte posterior do bulbo do pênis, no nível da uretra membranosa, com ductos abrindo-se na porção proximal da uretra peniana (Figura 3.1). Possuem o tamanho de uma ervilha, com cerca de 1cm de diâmetro. São glândulas tubuloalveolares compostas, responsáveis pela emissão pré-ejaculatória de duas a três gotas de um fluido mucoso que lubrifica a uretra. A secreção é liberada pela contração das células musculares lisas do estroma e da musculatura estriada esquelética externa.<sup>71,72,73,74</sup>

As glândulas bulbouretrais são ausentes no cão.<sup>75</sup>

Durante o orgasmo, há a ejaculação do *esperma*, também denominado *sêmen* ou *ejaculado* (do grego *sperma* e do latim *semen*, significando semente; no inglês: *semen* ou *ejaculate*). Apresenta uma discreta viscosidade e a cor varia do branco-opalescente ao cinza-claro. Os espermatozoides perfazem 5% do sêmen, e o líquido seminal (ou plasma seminal) corresponde a 95%, sendo que a próstata contribui com 13 a 33% (0,5 a 1mL) e as vesículas seminais produzem 46 a 80% (2,0 a 2,5mL).<sup>76,77,78,79,80</sup>

Um ejaculado normal, após três a quatro dias de abstinência, tem 2 a 4mL e 20 a 250 milhões/mL de espermatozoides, sendo 80 a 100% deles vivos e, pelo menos, 50% com movimento progressivo e direcional.<sup>81</sup>

Uma estimativa da quantidade de espermatozoides/mL pode ser realizada com a observação ao microscópio de luz (400x) de uma amostra do sêmen entre lâmina e lamínula. O número encontrado no campo microscópico

<sup>69</sup> MORAES. *Op. cit.*, p. 54.

<sup>70</sup> MUNJACK, D. J.; OZIEL, L. J. *Sexologia: diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1984. pp. 118, 313-314.

<sup>71</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 522, 524.

<sup>72</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 843.

<sup>73</sup> MASTERS & JOHNSON. *Op. cit.*, p. 176.

<sup>74</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 51, 54, 71-72, 203-204.

<sup>75</sup> WROBEL & BERGMANN. *Op. cit.*, pp. 248, 251.

<sup>76</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 26.

<sup>77</sup> FLÓREZ, M. G.; CARVALHO, H. F. Célula epitelial prostática. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p. 338.

<sup>78</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 520, 522, 525.

<sup>79</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 48, 50, 54, 63-65, 71-72, 196-198.

<sup>80</sup> YOUNG et al. *Op. cit.*, pp. 346, 355, 358.

<sup>81</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 71-76, 81, 88-89.

<sup>59</sup> COOPER, T. G.; HAMILTON, D. W. Phagocytosis of spermatozoa in the terminal region and gland of the vas deferens of the rat. *Am. J. Anat.*, v. 150, n. 2, pp. 247-268, 1977.

<sup>60</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 862, 865.

<sup>61</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 822, 838-839.

<sup>62</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 13, 45-46, 203.

<sup>63</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 862, 865.

<sup>64</sup> WROBEL & BERGMANN. *Op. cit.*, p. 247.

<sup>65</sup> MASTERS, W. H.; JOHNSON, V. E. *A resposta sexual humana*. São Paulo: Roca, 1984. pp. 153, 177-178.

<sup>66</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 53-54, 204.

<sup>67</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 731.

<sup>68</sup> SNELL. *Op. cit.*, pp. 459, 463.

deve ser multiplicado por  $10^6$ .<sup>82</sup>

Há uma grande variação entre os animais no volume do ejaculado e na quantidade de espermatozoides nele presentes (Tabela 3.1).<sup>83</sup>

**Tabela 3.1** - Volume e número de espermatozoides do ejaculado de alguns animais.

Animal	Volume (mL)	Espermatozoides/mL
Galo	0,8	4.000.000.000
Coelho	1	700.000.000
Carneiro	1	1.000.000.000
Homem	3,5	100.000.000
Touro	4	1.000.000.000
Cão	6	200.000.000
Garanhão	70	100.000.000
Cachaço	250	200.000.000

Fonte: Houillon, C. *Sexualidade*. São Paulo: Edgar Blücher, Ed. da USP, 1972. p. 34.

A contribuição da próstata é de: 4 a 6% em ruminantes, 25 a 30% nos equinos e 35 a 60% nos suínos. A secreção das vesículas seminais é de: 7 a 8% em carneiros e bodes, 25 a 30% no touro e 10 a 30% nos suínos.<sup>84</sup>

As glândulas bulbouretrais, a próstata e as vesículas seminais são órgãos-alvo de testosterona. Esse hormônio difunde-se pela membrana celular para o citoplasma, onde é convertido em 5 $\alpha$ -diidrotestosterona pela enzima 5 $\alpha$ -redutase e, em menor proporção, em 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -androstenediol pela 3 $\alpha$ -redutase. A diidrotestosterona é um potente andrógeno: comparada à testosterona, possui maior afinidade pelo receptor de andrógeno e atividade biológica superior.<sup>85,86</sup>

A próstata está localizada na pelve, inferiormente à bexiga. Tem a forma e o tamanho de uma castanha-da-Índia, sendo mais estreita na parte inferior e medindo 3cm de comprimento, 4cm de largura e 2cm de espessura. Pesa cerca de 20g.<sup>87,88,89,90</sup>

<sup>82</sup> Ibid. p. 76.

<sup>83</sup> HOUILLO, C. *Sexualidade*. São Paulo: Edgar Blücher, Ed. da Universidade de São Paulo, 1972. p. 34.

<sup>84</sup> WROBEL & BERGMANN. *Op. cit.*, pp. 249, 251.

<sup>85</sup> DELLA COLLETA, H. H. M.; CARVALHO, H. F. Células de Leydig. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células*: uma abordagem multidisciplinar. Barueri: Manole, 2005. pp. 329, 331.

<sup>86</sup> GRIFFIN & WILSON. *Op. cit.*, pp. 826-828.

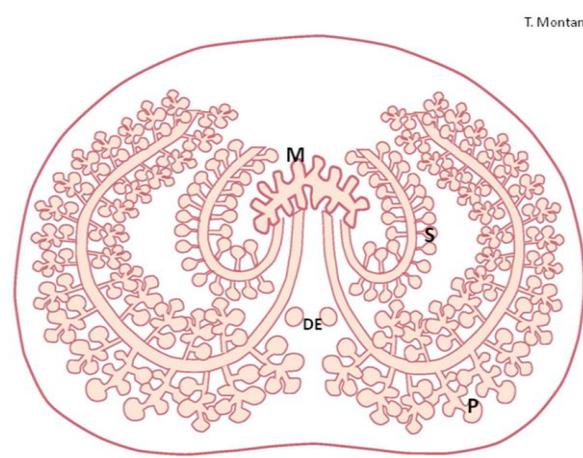
<sup>87</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 840.

<sup>88</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 520-521.

<sup>89</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 47, 197.

A cápsula do órgão é de tecido conjuntivo denso não modelado, ricamente vascularizado e com células musculares lisas. Na uretra prostática, abrem-se 30 a 50 glândulas tubuloalveolares compostas ramificadas, as quais se dividem em: glândulas mucosas, submucosas e principais. Estas últimas localizam-se na zona periférica, que perfaz 70% do órgão. O estroma é fibromuscular: tecido conjuntivo denso não modelado, com muitas células musculares lisas, cuja contração promove a saída da secreção (Figuras 3.8 a 3.10).<sup>91,92,93,94</sup>

A secreção da próstata é um fluido claro, levemente ácido (pH 6,5), devido à presença de fosfatase ácida e ácido cítrico. A fosfatase ácida regula o crescimento e o metabolismo das células epiteliais. O ácido cítrico (citrato) liga-se a cátions, como os íons de zinco ( $Zn^{2+}$ ) e de magnésio ( $Mg^{2+}$ ), cofatores nas reações enzimáticas. Há enzimas que liquefazem o sêmen: PSA (*prostate-specific antigen* – antígeno específico prostático), uma serina protease; fibrinolisina, e ativador de plasminogênio. As poliaminas espermina, espermidina e putrecina são bacteriostáticas e produzem o odor almiscarado do sêmen.<sup>95,96</sup>



**Figura 3.8** - Esquema de corte da próstata, exibindo a posição das glândulas mucosas (M), submucosas (S) e principais (P) ao redor da uretra. DE – ductos ejaculadores. Adaptado de Stevens, A.; Lowe, J. S. *Histologia*. São Paulo: Manole, 1995. p. 315.

<sup>90</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 817.

<sup>91</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 511.

<sup>92</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica: texto e atlas*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. pp. 424-425.

<sup>93</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 396-397.

<sup>94</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 817-819, 834-835.

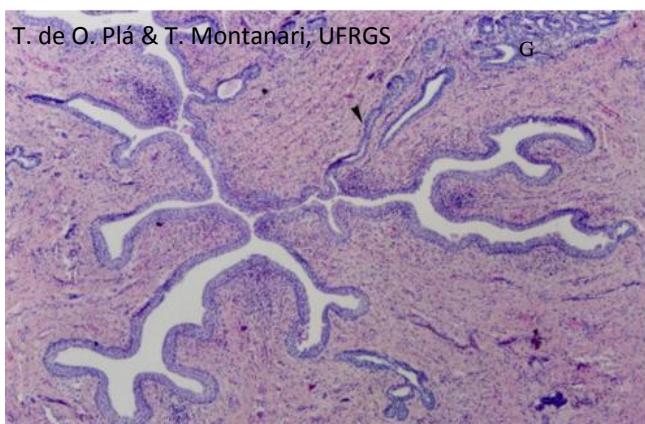
<sup>95</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 48-49, 63, 68, 71, 197-198.

<sup>96</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 818, 821.



A. B. Farret, UFRGS

**Figura 3.9** - Corte da próstata (montagem de fotomicrografias). HE.



**Figura 3.10** - Corte da uretra prostática, com epitélio de transição e luz irregular, onde os ductos (►) das glândulas (G) desembocam. HE. Objetiva de 5x.

Com a idade, acumulam-se, na luz das glândulas, células epiteliais mortas e glicoproteínas, impregnadas com sais de cálcio. As *concreções prostáticas* (ou *corpos amiláceos*) são eosinófilas, com zonas concêntricas e alcançam 2mm. Devido à calcificação, podem ser reconhecidas nas radiografias da parte inferior do abdômen.<sup>97,98,99,100</sup>

A próstata aumenta progressivamente a partir dos 45 anos, sendo que 75% dos homens com mais de 60 anos exibem *hiperplasia prostática benigna* (HPB). Ela é causada pelo aumento das glândulas mucosas e submucosas e do estroma, o que comprime a uretra, provocando dificuldade na micção e retenção da urina na

<sup>97</sup> DYM. *Op. cit.*, p. 867.

<sup>98</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 521-522.

<sup>99</sup> MORAES. *Op. cit.*, p. 48.

<sup>100</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 818, 834-835.

bexiga. A anormalidade da próstata pode ser identificada pelos níveis elevados de PSA no exame de sangue. A regressão da HPB pode ser obtida através de inibidores da 5- $\alpha$  redutase, que converteria a testosterona em diidrotestosterona (ex., finasterida), ou antiandrógenos, que bloqueiam o receptor para diidrotestosterona (ex., acetato de ciproterona). O tratamento cirúrgico mais comum é a ressecção transuretral.<sup>101,102,103,104</sup>

O *adenocarcinoma da próstata* acomete 30% dos homens com mais de 75 anos, sendo o segundo câncer mais frequente na população masculina. As glândulas principais são afetadas. Como essas glândulas são distantes da uretra, não há os sintomas urinários nos estágios iniciais. A primeira manifestação da doença pode ser decorrente da disseminação vascular de metástases para os ossos, como, por exemplo, a compressão da medula espinal após metástase vertebral. O crescimento tumoral pode ser detectado pelos altos níveis plasmáticos da fosfatase ácida prostática e do PSA ( $\geq 4,0\text{ng/mL}$ ), pelo exame digital da próstata no toque retal e pela biopsia. O tratamento consiste em cirurgia, radioterapia e terapia hormonal.<sup>105,106,107</sup>

Em muitos roedores, um dos pares de lóbulos prostáticos diferenciou-se na glândula coagulante, que fornece uma secreção que coagula o líquido seminal, formando um tampão vaginal.<sup>108</sup>

As *glândulas seminais* (ou *vesículas seminais*) são um par, originadas como um divertículo da porção distal dos ductos deferentes e situadas posteriormente à parede da bexiga. Cada uma mede 4-6cm de comprimento e 2cm de largura e consiste em um tubo de 15cm enrolado sobre si mesmo.<sup>109,110</sup>

A mucosa é pregueada, o que aumenta a área de secreção. O epitélio secretor tem uma camada de células colunares ou cúbicas. Subjacentemente ao epitélio, encontra-se uma delgada lámina própria de tecido conjuntivo frouxo, rico em fibras elásticas. Há uma camada interna circular e uma camada externa longitudinal de músculo liso, supridas pelo sistema nervoso simpático, de modo que, na ejaculação, a

<sup>101</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 523.

<sup>102</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 330, 332.

<sup>103</sup> PARANHOS, M. Hiperplasia prostática benigna – tratamento cirúrgico. In: PARANHOS, M. *Blog Dr. Mario Paranhos – Urologia*. Disponível em: <http://www.marioparanhos.com.br/index.php/hiperplasia-prostatica-benigna-tratamento-cirurgico> [acesso 18 dez. 2017].

<sup>104</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 817-820.

<sup>105</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 512.

<sup>106</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 817, 819-821.

<sup>107</sup> STEVENS, A.; LOWE, J. *Patologia*. 2.ed. São Paulo: Manole, 1998. pp. 359-360.

<sup>108</sup> DYM. *Op. cit.*, p. 867.

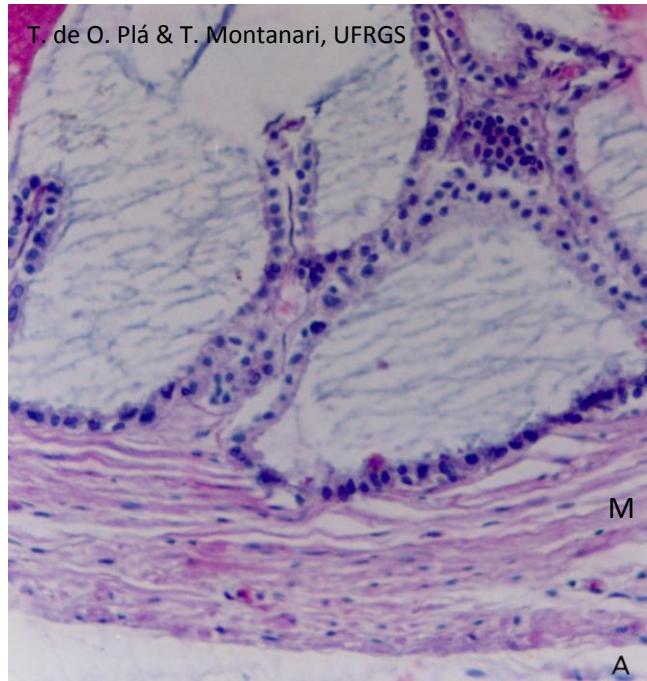
<sup>109</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 328-330.

<sup>110</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 396, 399.

contração muscular impele a secreção para os ductos ejaculadores. Externamente, há a adventícia, de tecido conjuntivo frouxo (Figura 3.11).<sup>111,112,113,114</sup>

O fluido seminal coagula logo após a ejaculação e liquefaz dentro de 5 a 20min.<sup>120</sup>

No corte histológico, a secreção apresenta-se, na luz da glândula, como massas coaguladas, muito eosinófilas ou de aspecto reticulado (Figura 3.9).<sup>115,116</sup>



**Figura 3.11** - Corte de vesícula seminal, mostrando as pregas de epitélio secretor com conjuntivo interposto, a camada muscular (M) e a adventícia (A). Na luz, a secreção com aspecto reticulado ou coagulado e eosinófilo. HE. Objetiva de 20x.

A secreção das vesículas seminais é viscosa e amarela-esbranquiçada. É alcalina (pH 7,2 a 7,6), devido à riqueza de açúcares, como a frutose, que é a principal fonte de energia para os espermatozoides. A enzima vesiculase coagula parcialmente o ejaculado. As prostaglandinas estimulam a contratilidade uterina, transportando os espermatozoides para o local de fertilização rapidamente. A secreção contém ainda: fosforilcolina, ácido ascórbico, lactoferrina e potássio.<sup>117,118,119</sup>

O cão não tem vesículas seminais, e o esperma não coagula. O esperma do touro também não coagula.<sup>121,122</sup>

O pH do sêmen está entre 7,2 e 8,0, já que a contribuição de secreção alcalina pelas vesículas seminais é bem maior do que a de secreção ácida pela próstata.<sup>123</sup>

Após a castração, portanto, sem a testosterona, o epitélio da próstata e das vesículas seminais atrofia, diminuindo a sua altura, e cessa a secreção. As células epiteliais da próstata sofrem apoptose, porque, sem o estímulo androgênico, as células musculares lisas do estroma não produzem fatores de sobrevivência ou antiapoptóticos.<sup>124,125</sup>

O *pênis* é recoberto por pele fina, com epitélio estratificado pavimentoso pouco queratinizado, mais pigmentado que o restante da epiderme. A pele insere-se na coroa da glande e forma uma prega circular, o prepúcio. A glande e a face interna do prepúcio são revestidas por epitélio estratificado pavimentoso (não queratinizado). A riqueza em fibras elásticas no tecido conjuntivo da derme do prepúcio contribui para a sua retração, expondo a glande. No corpo do pênis, sob a derme, há a fáscia peniana, de tecido conjuntivo frouxo, bastante vascularizado. Nos lados opostos dessa camada subcutânea, há a fáscia superficial do pênis, uma camada de músculo liso que se continua com o dartos do escroto, e a fáscia profunda do pênis, uma camada de fibras elásticas. A fáscia é responsável pela frouxidão da pele do corpo do pênis, permitindo o seu movimento durante a relação sexual. O pênis é ricamente inervado com fibras simpáticas, fibras parassimpáticas e terminações sensitivas livres e encapsuladas. A estimulação parassimpática inicia a ereção, e a simpática termina a ereção e causa a ejaculação.<sup>126,127,128,129,130</sup>

<sup>111</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 865-866.

<sup>112</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 520-521.

<sup>113</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 816-818, 836-837.

<sup>114</sup> YOUNG et al. *Op. cit.*, p. 355.

<sup>115</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 520-521.

<sup>116</sup> MORAES. *Op. cit.*, p. 49.

<sup>117</sup> MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. *Embriologia clínica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 25.

<sup>118</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 49-50, 71, 85, 181, 196, 198, 201.

<sup>119</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 816, 836.

<sup>120</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 64-65, 105, 196, 214.

<sup>121</sup> *Ibid.* p. 64.

<sup>122</sup> WROBEL & BERGMANN. *Op. cit.*, p. 248.

<sup>123</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 48, 50, 63, 71, 175, 178, 197-198.

<sup>124</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 866-867.

<sup>125</sup> FLÓREZ & CARVALHO. *Op. cit.*, p. 341.

<sup>126</sup> DYM. *Op. cit.*, p. 872.

<sup>127</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 523-525.

<sup>128</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 332-334.

<sup>129</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 51-53.

<sup>130</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 822-823.

Na *fimose*, a abertura do prepúcio é anormalmente estreita, o que dificulta a sua retração. Há o acúmulo de esmegma (do grego *smeigma*, unguento), constituído de células epiteliais descamadas e secreção gordurosa das glândulas prepuciais (ou de Tyson). Essas glândulas são glândulas sebáceas modificadas, localizadas na coroa da glande. A presença desse material é irritante e favorável à proliferação bacteriana, o que pode ocasionar a inflamação da glande. O prepúcio é removido através da circuncisão.<sup>131,132,133,134</sup>

O corpo do pênis possui três corpos cilíndricos de tecido erétil: dois corpos cavernosos (dorsais) e o corpo esponjoso (ventral), através do qual a uretra corre (Figura 3.12). O tecido erétil é constituído por trabéculas de tecido conjuntivo frouxo, com fibras elásticas e células musculares lisas e por espaços vasculares, revestidos por endotélio, os espaços cavernosos, que se preenchem de sangue na ereção (Figura 3.13).<sup>135</sup>

Os corpos cavernosos são envolvidos pela túnica albugínea, uma bainha de tecido conjuntivo denso não modelado, com fibras elásticas (Figura 3.12). Ela contribui para o intumescimento do pênis, porque, quando os espaços vasculares expandem-se pelo sangue arterial, as vênulas são comprimidas contra a túnica albugínea, e esta comprime as veias maiores, restringindo o efluxo venoso.<sup>136,137</sup>



A. B. Farret, UFRGS

**Figura 3.12** - Corte do corpo do pênis, mostrando o corpo esponjoso com a uretra e os corpos cavernosos, circundados pela túnica albugínea (montagem de fotomicrografias). HE.

<sup>131</sup> DYM. *Op. cit.*, p. 872.

<sup>132</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 525.

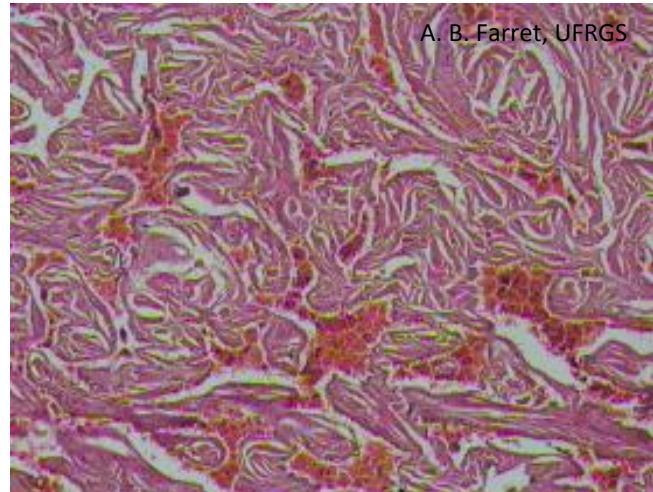
<sup>133</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 842.

<sup>134</sup> STEVENS & LOWE. *Op. cit.*, p. 360.

<sup>135</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 397-398.

<sup>136</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 51-53.

<sup>137</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 822-823.



A. B. Farret, UFRGS

**Figura 3.13** - Tecido erétil do corpo cavernoso. HE. Objetiva de 5x.

O sangue arterial do pênis provém da artéria pudenda interna, que se divide em: artéria dorsal do pênis e artéria profunda do pênis (ou artéria cavernosa). A primeira irriga a túnica albugínea, as trabéculas maiores e, através de seus capilares, os espaços vasculares. A artéria profunda do pênis irriga cada corpo cavernoso, e, como há anastomoses entre as artérias profundas direita e esquerda, os corpos cavernosos atuam como um todo. No estado flácido, o corpo cavernoso recebe uma quantidade mínima de sangue, porque há uma anastomose arteriovenosa entre a artéria profunda do pênis e o retorno venoso periférico drenado para a veia dorsal profunda. No corpo cavernoso, a artéria profunda do pênis divide-se em: artérias nutridoras das trabéculas e artérias helicinas. As primeiras originam capilares nas trabéculas, e estes confluem para pequenas veias, que desembocam nos espaços cavernosos. As artérias helicinas possuem parede muscular espessa e trajeto espiralado nas trabéculas, quando o pênis está flácido. Seus ramos terminais derramam nos espaços cavernosos. Com o estímulo parassimpático, há o fechamento da anastomose arteriovenosa, a dilatação das artérias helicinas e o relaxamento das células musculares lisas nas trabéculas dos corpos cavernosos. Isso resulta no ingurgitamento dos seios vasculares, os quais comprimem a drenagem venosa junto à túnica albugínea. A estimulação simpática leva à contração das artérias helicinas e das células musculares trabeculares, diminuindo o fluxo sanguíneo para os corpos cavernosos e possibilitando a drenagem venosa.<sup>138,139,140,141,142,143</sup>

O sangue do corpo esponjoso, do prepúcio e da pele é drenado para a veia dorsal superficial do pênis.<sup>144</sup>

<sup>138</sup> DYM. *Op. cit.*, pp. 870-871.

<sup>139</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 525-526.

<sup>140</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 843.

<sup>141</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 52-53.

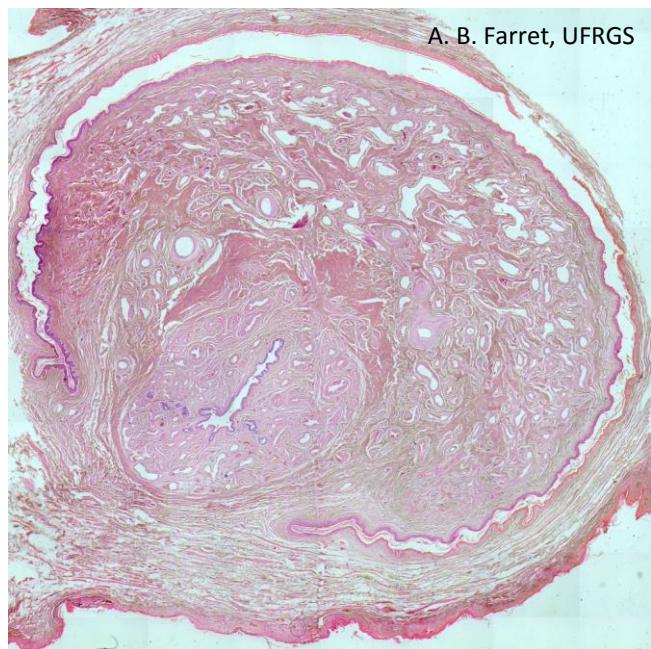
<sup>142</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 822-823.

<sup>143</sup> YOUNG et al. *Op. cit.*, p. 358.

<sup>144</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 525-526.

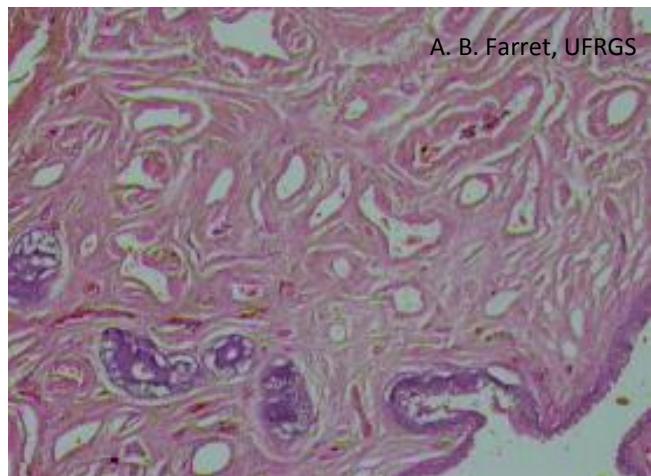
A uretra não se fecha durante a ereção (o que permite a passagem do sêmen), pois a túnica albugínea ao redor do corpo esponjoso é bem mais delgada e com mais fibras elásticas do que aquela em torno dos corpos cavernosos, além do ingurgitamento do corpo esponjoso ser menor.<sup>145,146,147</sup>

Na glande, há somente o corpo esponjoso expandido. O tecido erétil é de tecido conjuntivo denso com um plexo de grandes veias, sem os espaços cavernosos. Não há túnica albugínea, e a derme está em contato direto com o tecido erétil (Figuras 3.14 e 3.15).<sup>148,149</sup>



**Figura 3.14** - Corte da glande (montagem de fotomicrografias). HE.

No corpo esponjoso, sob o epitélio da uretra, há a lâmina própria, de tecido conjuntivo frouxo, ricamente vascularizado e com fibras elásticas. Situadas nessa camada e mais profundamente na mucosa, localizam-se as *glândulas de Littré*, cuja secreção mucosa contribui para a lubrificação da uretra (Figura 3.15).<sup>150,151,152</sup>



**Figura 3.15** - Secção da glande, onde se observa o tecido erétil e as glândulas de Littré desembocando na uretra. HE. Objetiva de 5x.

O estímulo sexual, via córtex cerebral-hipotálamo-medula espinal, ao atingir os nervos do pênis, desencadeia a liberação de óxido nítrico (NO), que se difunde, através das junções comunicantes, pelas células musculares lisas. Nestas células, o NO ativa a guanilato-ciclase para produzir o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) a partir do trifosfato de guanosina (GTP). O GMPc sequestra o  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmático, o que relaxa as células musculares em torno dos espaços cavernosos. O fluxo de sangue arterial para esses espaços promove a *ereção*, que se mantém enquanto as pequenas veias que drenariam o sangue estiverem comprimidas pelos sinusoides aumentados.<sup>153,154,155</sup>

A enzima fosfodiesterase destrói o GMPc, elevando os níveis citoplasmáticos de  $\text{Ca}^{2+}$ , o que provoca a contração muscular da parede dos vasos, e o sangue retorna pelas veias.<sup>156</sup>

As drogas medicamentosas para o tratamento da disfunção erétil, como o citrato de sildenafila, agem bloqueando a fosfodiesterase, o que inibe a degradação de GMPc e, portanto, prolonga o relaxamento das células musculares dos corpos cavernosos.<sup>157,158,159</sup>

Comumente o comprimento do pênis, no estado flácido, varia de 8,5 a 10,5cm, com média de 9,5cm. Em ereção, o pênis pode aumentar 7 a 8cm.<sup>160</sup>

<sup>145</sup> DYM. *Op. cit.*, p. 870.

<sup>146</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 333.

<sup>147</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 402.

<sup>148</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 523.

<sup>149</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 842.

<sup>150</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 468.

<sup>151</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 51, 54, 71, 196, 204.

<sup>152</sup> YOUNG et al. *Op. cit.*, pp. 357-358.

<sup>153</sup> KIERSZENBAUM & TRES. *Op. cit.*, pp. 659-661, 663.

<sup>154</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 53.

<sup>155</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 823.

<sup>156</sup> KIERSZENBAUM & TRES. *Op. cit.*, pp. 659-661, 663.

<sup>157</sup> *Ibid.* pp. 661, 663.

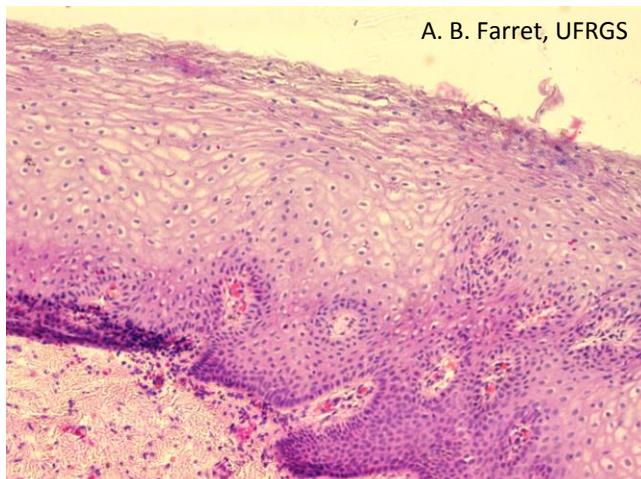
<sup>158</sup> MORAES. *Op. cit.*, p. 53.

<sup>159</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 823.

<sup>160</sup> MASTERS & JOHNSON. *Op. cit.*, pp. 158-160.

O sêmen ejaculado deposita-se na bacia seminal, que se forma durante a relação sexual, na região mais posterior da vagina, devido ao intumescimento das paredes no terço próximo ao exterior. Com o pH alcalino do sêmen, o pH da vagina altera-se de 3,5-4,0 para 6,5-7,2, permitindo a sobrevivência dos espermatozoides. Quando as paredes da vagina colabam, por causa da saída do pênis, a bacia seminal aproxima-se do colo uterino, e os espermatozoides passam pelo canal cervical se a mulher estiver no período fértil, quando o muco é mais aquoso e alcalino. O pH do muco cervical pré-ovulatório é de 7 a 8,5. Os espermatozoides deslocam-se pelo batimento do flagelo e por contrações musculares do útero e da tuba uterina.<sup>161,162,163,164</sup>

A vagina é revestida por um epitélio estratificado pavimentoso, cujas células, sob o estímulo do estrógeno, armazenam glicogênio (Figura 3.16). Ao ser lançado na luz da vagina, quando as células descamam, o glicogênio é degradado em ácido láctico pelos *Lactobacillus acidophilus* (bacilos de Döderlein). A acidez da vagina exerce uma função bactericida, impedindo a entrada de agentes infeciosos no trato genital superior. Um ambiente anormalmente alcalino favoreceria a proliferação de patógenos, como *Candida albicans* e *Trichomonas vaginalis*.<sup>165,166,167,168</sup>



**Figura 3.16** - Epitélio estratificado pavimentoso da vagina humana. HE. Objetiva de 20x.

<sup>161</sup> BILLINGS, E.; WESTMORE, A. *O método Billings: controle da fertilidade sem drogas e sem dispositivos artificiais*. São Paulo: Paulinas, 1983. pp. 30-33, 208-215.

<sup>162</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 16, 26-27.

<sup>163</sup> MASTERS & JOHNSON. *Op. cit.*, pp. 63-81.

<sup>164</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 175-176, 178, 181.

<sup>165</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 16, 26.

<sup>166</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 504.

<sup>167</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 867-869, 898-899.

<sup>168</sup> SNELL. *Op. cit.*, pp. 497, 663.

No processamento histológico da vagina, na fixação e na inclusão, o glicogênio geralmente é perdido, e as células do epitélio parecem estar vazias nos cortes corados com HE (Figura 3.16).<sup>169</sup>

Assim como no ser humano, o sêmen é depositado na vagina também nos ruminantes, nos lagomorfos (por ex., coelho e lebre), na cadelha e na gata. Contudo, na porca, é depositado na cérvix uterina e, na égua, no útero.<sup>170,171</sup>

Dos 250 milhões de espermatozoides depositados na vagina, entram, no útero, quase cinco milhões e destes 800 alcançam o óvulo na tuba uterina. Tendo em vista essa perda, deve haver cerca de 80 milhões de espermatozoides móveis no ejaculado para que a fertilidade seja assegurada.<sup>172,173</sup>

A viabilidade do espermatozoide humano no trato reprodutor feminino é de cerca de 80h.<sup>174</sup>

Na maioria dos mamíferos, a longevidade do espermatozoide não passa de algumas horas ou dias (Tabela 3.2), salvo o morcego. Neste o acasalamento ocorre no início do outono, e a fecundação, no fim do inverno.<sup>175</sup>

**Tabela 3.2** - Viabilidade do espermatozoide de alguns mamíferos no trato reprodutor feminino.

Animal	Viabilidade
Camundonga	6h
Porca	22 a 30h
Vaca	28h
Coelho	30h
Ovelha	30 a 36h
Cadelha	2 dias
Égua	5 a 6 dias

Fonte: Houillon, 1972. pp. 33-34.

<sup>169</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 867-868, 898-899.

<sup>170</sup> BANKS, W. J. *Histologia veterinária aplicada*. 2.ed. São Paulo: Manole, 1992. p. 573.

<sup>171</sup> SILVA, F. *Mamíferos silvestres: Rio Grande do Sul*. 3.ed. Porto Alegre: Via Sapiens, Fundação Zoológica, 2014. pp. 291-293.

<sup>172</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 176, 181.

<sup>173</sup> PAUERSTEIN, C. J. Anatomia e fisiologia tubária. In: SALVATORE, C. A.; CASTRO, M. P. P.; CARVALHO, W. D. P.; GOLDSMITH, A. *Temas de contraceção*. São Paulo: Almed, 1980. p. 79.

<sup>174</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 27.

<sup>175</sup> HOUILLON. *Op. cit.*, pp. 33-34.

### 3 – TRANSPORTE DO OÓCITO

As *tubas uterinas* medem 10 a 12cm de comprimento. Elas são suspensas pelo mesosalpinge, um delgado mesentério derivado do ligamento largo do útero. Partindo da extremidade aberta junto aos ovários para aquela inserida no útero, são divididas em: infundíbulo, ampola, istmo e segmento intramural (Figura 3.17).<sup>176,177</sup>

O infundíbulo mede cerca de 2cm de comprimento e tem forma de funil. Na época da ovulação, projeções digitiformes do infundíbulo, as fímbrias, “varrem” o ovário, captando o oóbito. A fecundação geralmente ocorre na ampola, que é o segmento mais longo, com 5 a 8cm; sua luz mede 1cm a 1mm de diâmetro (da extremidade distal à proximal); apresenta pregas da mucosa bem desenvolvidas, mas a camada muscular é delgada. O istmo mede 2 a 3cm de comprimento, e sua luz é mais estreita, com 1 a 0,1mm de diâmetro; possui menor número de pregas e uma camada muscular espessa. O segmento intramural está localizado na parede do útero, mede 1 a 3,5cm de comprimento e tem diâmetro semelhante ao istmo (Figura 3.17).<sup>178,179,180,181,182</sup>

O oóbito secundário é viável por, no máximo, 24h.<sup>183</sup> Se não ocorrer a fertilização, ele degenera e é fagocitado.<sup>184</sup>

A sobrevivência do oóbito secundário é de 2 a 4h na coelha, 4 a 8h na camundonga e 10h na rata. O oóbito da cadela conserva sua fecundidade durante quatro ou cinco dias.<sup>185</sup>

As tubas possuem epitélio simples colunar ciliado; ele contém células secretoras, que produzem um fluido aquoso, com glicoproteínas, imunoglobulinas e íons K<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup>. Esse fluido fornece nutrientes para os

gametas e o embrião inicial e contribui para a capacitação dos espermatozoides. Subjacentemente ao epitélio, há a lámina própria, de tecido conjuntivo frouxo, bastante vascularizado. Abaixo da mucosa, há a camada muscular, com subcamadas interna circular e externa longitudinal. Delimitando as tubas, há uma serosa, que corresponde ao peritônio visceral (Figura 3.18).<sup>186,187,188</sup>

O transporte do embrião pela tuba uterina é promovido principalmente pelas contrações da musculatura lisa. Mulheres com síndrome dos célios imóveis são geralmente férteis.<sup>189</sup>

O movimento dos gametas masculino e feminino em sentidos opostos da tuba uterina é decorrente da divisão em compartimentos, com contrações peristálticas independentes.<sup>190</sup>

O transporte do embrião pela tuba leva três a quatro dias, sendo que há um transporte lento na ampola (cerca de 72h) e um mais rápido pelo istmo e pela região intramural (8h). Sob a influência da progesterona, a junção uterotubária relaxa e permite a entrada do embrião na cavidade uterina.<sup>191</sup>

#### *Métodos de contracepção de barreira:*

- Camisinha (condom ou preservativo masculino): é de látex ou poliuretano e geralmente possui espermicida; adapta-se ao pênis ereto; após a ejaculação, o sêmen fica no reservatório da ponta; deve ser retirado antes da perda da ereção.<sup>192,193,194</sup>

<sup>176</sup> BLANDAU, R. J. O aparelho reprodutor feminino. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 760.

<sup>177</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 413-414.

<sup>178</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 345-346.

<sup>179</sup> MOORE et al. *Op. cit.*, pp. 24-25.

<sup>180</sup> PAUERSTEIN. *Op. cit.*, pp. 77-78.

<sup>181</sup> POPULATION INFORMATION PROGRAM. Esterilização feminina. In: *Population Reports*. Baltimore: The John Hopkins University, série C, n. 8, jun. 1981, pp. 10-11.

<sup>182</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 852-853, 886-887.

<sup>183</sup> BULUN, S. E.; ADASHI, E. Y. The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K. S.; LARSEN, P. R. *Williams textbook of Endocrinology*. 11.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. p. 565.

<sup>184</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 26.

<sup>185</sup> HOUILLO. *Op. cit.*, p. 62.

<sup>186</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 481-482, 486.

<sup>187</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 345-346, 348.

<sup>188</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 414-415.

<sup>189</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 15, 25, 27.

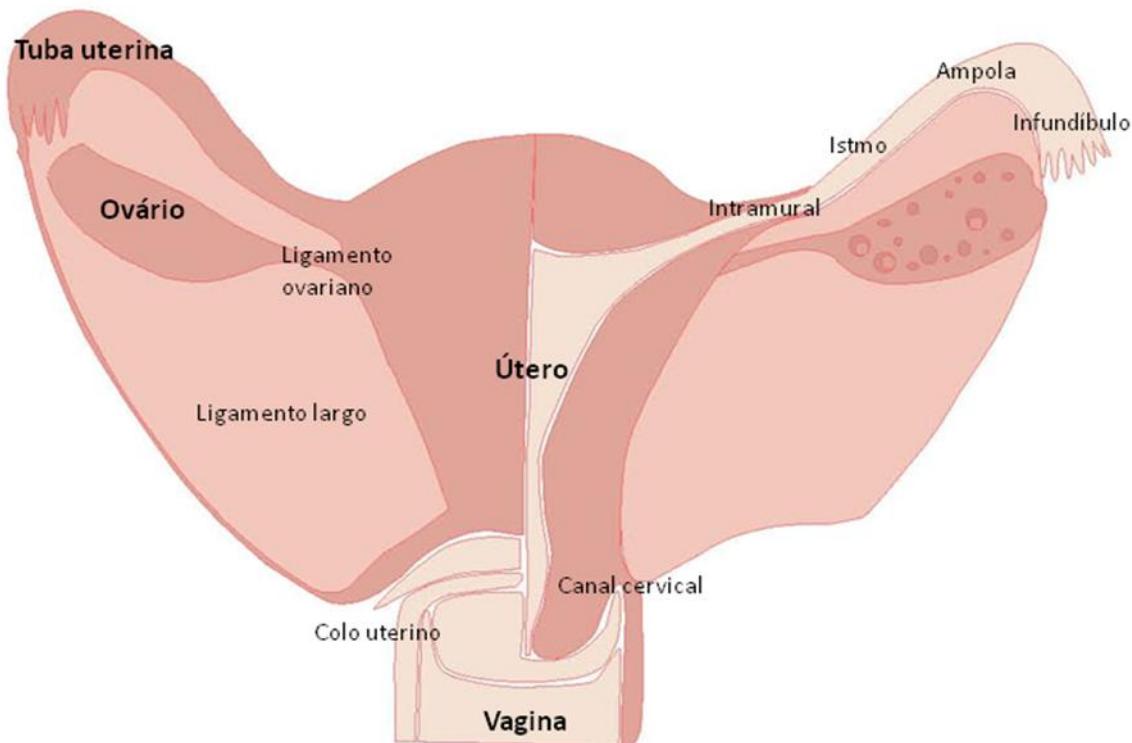
<sup>190</sup> *Ibid.* p. 27.

<sup>191</sup> *Ibid.* pp. 25-26.

<sup>192</sup> LARSEN, W. J. *Human Embryology*. New York: Churchill Livingstone, 1993. p. 25.

<sup>193</sup> PINHEIRO, P. Eficácia da camisinha masculina. In: *MD Saúde*. Disponível em: <https://www.mdsaudade.com/2010/09/colocar-camisinha.html> [acesso 22 jan. 2018].

<sup>194</sup> von EYE CORLETA, E. Anticoncepção - métodos de barreira. In: *ABC da Saúde*. Disponível em: <https://www.abcdasaudade.com.br/ginecologia-e-obstetricia/anticoncepcao-metodos-de-barreira> [acesso 22 jan. 2018].



E. Leite e T. Montanari

**Figura 3.17** - Representação do sistema reprodutor feminino. Baseado em: POPULATION INFORMATION PROGRAM. Esterilização feminina. In: *Population Reports*. Baltimore: The John Hopkins University, série C, n. 8, jun. 1981, p. 3.



**Figura 3.18** - Corte transversal de tuba uterina na região da ampola, onde são bem desenvolvidas as pregas de epitélio simples colunar ciliado e tecido conjuntivo frouxo, mas a camada muscular (M) é menos espessa. Delimitando a tuba, há a serosa. HE. Objetiva de 10x.

- Camisinha feminina (ou preservativo feminino): é de borracha nitrílica ou poliuretano; tem a forma da vagina, com fundo cego e um anel em cada extremidade; o anel da extremidade fechada é empurrado para o fundo da vagina, enquanto aquele que circunda a extremidade aberta fica no exterior e cobre a vulva; deve ser descartada após a ejaculação.<sup>195,196</sup>

- Diafragma: é de látex ou de silicione e tem forma circular e côncava, com uma borda flexível, que é dobrada para a inserção na vagina; é encaixado atrás da arcada do púbis, tampando o colo do útero, o que não permite a entrada dos espermatozoides; espermicidas devem ser adicionados para aumentar a sua eficácia; o diafragma deve ser colocado até 6h antes da relação sexual e retirado de 6 a 24h após o coito, o tempo necessário para a morte dos espermatozoides; deve ser lavado e seco para ser reutilizado.<sup>197,198</sup>

#### Métodos de contracepção cirúrgicos:

- Vasectomia: é um procedimento cirúrgico ambulatorial, com anestesia local, onde é realizada uma incisão no escroto, os canais deferentes são seccionados, e as suas extremidades, cauterizadas; isso interrompe o transporte dos espermatozoides, e eles são fagocitados pelas células epiteliais do epidídimo e do canal deferente.<sup>199,200</sup>

<sup>197</sup> PINHEIRO. *Op. cit.*

<sup>198</sup> POPULATION INFORMATION PROGRAM. Métodos de Barreira. In: *Population Reports*. Baltimore: The John Hopkins University, série H, n. 7, fev. 1985, pp. 13-16.

<sup>199</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 394.

<sup>200</sup> POPULATION INFORMATION PROGRAM. Vasectomia. In: *Population Reports*. Baltimore: The John Hopkins University, série D, n. 4, dez. 1984, pp. 1, 3-6.

<sup>195</sup> PINHEIRO. *Op. cit.*

<sup>196</sup> von EYE CORLETA. *Op. cit.*

- Ligadura (ou laqueadura): as tubas uterinas são seccionadas, e as extremidades, obstruídas, o que impede a passagem do óócio.<sup>201,202</sup>

#### 4 – FERTILIZAÇÃO

A fertilização não se restringe ao encontro dos gametas masculino e feminino. Ela envolve processos anteriores e posteriores a esse momento, importantes para o sucesso do evento. As seguintes etapas serão descritas: capacitação, reação acrossônica, interação entre os gametas, bloqueio à poliespermia, ativação do metabolismo e cariogamia.<sup>203,204</sup>

Os espermatozoides sofrem a *capacitação* durante a sua passagem pelo trato reprodutor feminino. Ao migrar pelas secreções do útero e da tuba uterina, são retirados da superfície as glicoproteínas e os fatores decapacitantes oriundos do epidídimos e do líquido seminal. Ocorre ainda a alteração dos componentes da membrana plasmática, como a diminuição de colesterol e a ativação dos canais de Ca<sup>2+</sup>. O influxo de Ca<sup>2+</sup> eleva os níveis de AMPc. Essas mudanças aumentam a motilidade dos espermatozoides e desbloqueiam as glicoproteínas que se ligam à zona pelúcida. A capacitação deve levar 5 a 6h no ser humano.<sup>205,206,207,208</sup>

O tempo necessário para a capacitação é de 1h no camundongo, 2h no rato, 2 a 4h no hamster e 4 a 6h no coelho.<sup>209,210</sup>

Uma vez capacitados, os espermatozoides são capazes de sofrer a *reação acrossônica*: um influxo de Ca<sup>2+</sup> provoca a fusão da membrana externa do acrosomo com a membrana plasmática em vários pontos, e, com a sua ruptura, são liberadas enzimas. A hialuronidase degrada o glicosaminoglicano ácido hialurônico presente na matriz extracelular da *corona*

*radiata*, e a acrosina digere as glicoproteínas da zona pelúcida (Figura 3.19).<sup>211,212,213,214,215</sup>

A zona pelúcida é constituída por quatro glicoproteínas secretadas principalmente pelo óócio: ZP1, ZP2, ZP3 e ZP4. A ZP2 e a ZP3 interagem para formar filamentos longos, interconectados por dímeros de ZP1 e de ZP4. O espermatozoide interage em uma ligação específica da espécie com a ZP2 e a ZP3.<sup>216,217,218</sup>

Na *interação entre os gametas*, o espermatozoide faz um contato tangencial com o óócio, já que, após a reação acrossônica, somente a membrana plasmática da porção posterior da cabeça (região equatorial) permanece intacta (Figura 3.19). A fusão das membranas é promovida por glicoproteínas de membrana, como a fertilina do espermatozoide e a integrina do óócio. A fertilina tem um domínio que se liga à integrina e uma região extracelular hidrofóbica, semelhante à proteína fusogênica responsável pela fusão dos vírus às células hospedeiras.<sup>219,220,221,222</sup>

Com a fusão do espermatozoide, o óócio sofre a *reação cortical*, um *bloqueio à poliespermia*. A fosfolipase C isoforma  $\zeta$  (zeta), trazida pelo espermatozoide, hidrolisa o fosfatidilinositol, lipídio da membrana, em diacilglicerol e 1,4,5-trifosfato inositol (IP<sub>3</sub>). O diacilglicerol ativa a bomba de Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, que promove a entrada de Na<sup>+</sup> em troca de H<sup>+</sup>, levando a um aumento do pH. O IP<sub>3</sub> abre os canais de Ca<sup>2+</sup> no retículo endoplasmático. O aumento do nível citoplasmático de Ca<sup>2+</sup> provoca a exocitose dos grânulos corticais: as enzimas clivam a ZP2 e a ZP3, evitando a ligação dos espermatozoides, e modificam a estrutura da zona pelúcida, o que a torna impenetrável para eles; os glicosaminoglicanos, devido à carga negativa, atraem íons de Na<sup>+</sup>, que, por serem osmoticamente ativos, atraem água, afastando a zona pelúcida da membrana plasmática (Figuras 3.19 e 3.20).<sup>223,224,225,226</sup>

<sup>211</sup> BROWDER. *Op. cit.*, pp. 132-135, 148, 156.

<sup>212</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 28-29, 32.

<sup>213</sup> GILBERT, S. F. *Developmental Biology*. 10.ed. Sunderland: Sinauer, 2014. pp. 143-145, 150.

<sup>214</sup> MORAES. *Op. cit.*, pp. 138, 178-180.

<sup>215</sup> TESAŘÍK, J.; DRAHORÁD, J.; PĚKNICOVÁ, J. Subcellular immunohistochemical localization of acrosin in human spermatozoa during the acrosome reaction and zona pellucida penetration. *Fert. Ster.*, v. 50, n. 1, pp. 133-141, 1988.

<sup>216</sup> BROWDER. *Op. cit.*, pp. 133-135, 139.

<sup>217</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 9, 28-29.

<sup>218</sup> GILBERT. *Op. cit.*, pp. 143-145, 150.

<sup>219</sup> ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Molecular Biology of the Cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002. pp. 1152-1154.

<sup>220</sup> BROWDER. *Op. cit.*, pp. 134, 139, 156.

<sup>221</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 30.

<sup>222</sup> GILBERT. *Op. cit.*, pp. 145-146.

<sup>223</sup> BROWDER. *Op. cit.*, pp. 142-149, 152-155, 157.

<sup>201</sup> POPULATION INFORMATION PROGRAM. Esterilização feminina. *Op. cit.*, jun. 1981, pp. 6-7, 9-11.

<sup>202</sup> POPULATION INFORMATION PROGRAM. Esterilização feminina. In: *Population Reports*. Baltimore: The John Hopkins University, série C, n. 9, abril 1986, pp. 1-2, 7-11.

<sup>203</sup> BROWDER. *Op. cit.*, pp. 127, 129, 132, 139, 142, 149, 152.

<sup>204</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 28-32.

<sup>205</sup> BROWDER. *Op. cit.*, pp. 127, 130, 132.

<sup>206</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 27, 34.

<sup>207</sup> MOORE et al. *Op. cit.*, p. 25.

<sup>208</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 807, 815, 848-849.

<sup>209</sup> BROWDER. *Op. cit.*, p. 132.

<sup>210</sup> HOUILLO. *Op. cit.*, p. 89.

O aumento intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  e do pH promove a *ativação do metabolismo*: ativa a NADquinase e o transporte de  $\text{K}^+$  e de aminoácidos, retomando a síntese de DNA, RNA, proteínas e lipídios, as reações metabólicas e a divisão celular.<sup>227,228</sup>

A onda de  $\text{Ca}^{2+}$  promovida pela entrada do espermatozoide resulta na ativação da enzima CAM-quinase II e na consequente degradação da ciclina do MPF. Assim, o óocito completa a segunda meiose, tornando-se óvulo e liberando o segundo corpúsculo polar (Figura 3.20).<sup>229</sup>

Ocorrerá a *cariogamia*, e a célula diploide é o *zigoto*. O material genético do espermatozoide descondensa-se pela substituição das protaminas pelas histonas acumuladas no citoplasma do óocito; os pronúcleos masculino e feminino aproximam-se, mas, em mamíferos, não se fundem; os envoltórios nucleares desintegram-se, o material genético duplique-se, e os cromossomos organizam-se na placa equatorial. Os ásteres do fuso mitótico são formados pela duplicação do centríolo proximal do espermatozoide.<sup>230,231,232,233</sup>

Em insetos e em alguns mamíferos, como o camundongo, onde há a perda dos centríolos do espermatozoide, o fuso mitótico surge do centrossoma materno.<sup>234,235</sup>

As outras organelas do espermatozoide, como as mitocôndrias, são degradadas. Na espermatogênese, nos estágios de espermatócito secundário e de espermálide redonda, proteínas da membrana interna da mitocôndria (prohibitinas) são marcadas com ubiquitina para sofrerem proteólise. No epidídimos, os epitópos com ubiquitina são mascarados por ligações cruzadas de pontes dissulfeto. Após a fertilização, os epitópos são expostos através da redução das pontes dissulfeto pela glutatona, e as mitocôndrias de origem

paterna são destruídas até o estágio de embrião com oito células. Essa destruição parece ser uma vantagem evolutiva, porque as mitocôndrias paternas e o seu DNA podem ser afetados por espécies reativas de oxigênio durante a espermatogênese e a fertilização. Além disso, a proibitina bloqueia a entrada na fase S, e, portanto, a sua liberação no citoplasma do zigoto prejudicaria o desenvolvimento.<sup>236</sup>

Um casal é considerado infértil quando não concebe dentro de um ano. A infertilidade acomete 8 a 15% dos casais.<sup>237</sup>

Casos de infertilidade causados pela deficiência na quantidade ou na qualidade dos espermatozoides ou pela obstrução das tubas uterinas podem ser tratados pela fertilização *in vitro* e pela transferência de embriões. A ovulação de múltiplos óocitos é provocada por gonadotrofinas e drogas, como citrato de clomifeno. Os óocitos são aspirados dos folículos maduros e fertilizados *in vitro*, sendo que os espermatozoides coletados pela masturbação foram capacitados pela lavagem com meios de cultura para retirada dos fatores decapacitantes do fluido seminal. Os embriões no início da clivagem (no máximo, três) são transferidos para a cavidade uterina por um cateter pela cérvix. O índice de sucesso desse procedimento é de 30%, semelhante ao da fertilização *in vivo*.<sup>238</sup>

## 5 – QUESTIONÁRIO

- 1) Relacione a histologia com a função dos díctulos eferentes.
- 2) Relacione as características morfológicas do epidídimos com as suas funções.
- 3) Qual é a importância da camada muscular bem desenvolvida no canal deferente?
- 4) Quais são os constituintes do sêmen e onde são produzidos? Por que o seu pH é alcalino e qual é a importância disso?
- 5) Qual é a substância marcadora usada em exames de sangue para avaliar alterações hiperplásicas ou malignas da próstata?
- 6) Como é produzido o pH de 3,5 a 4,0 da vagina? Qual é a importância desse ambiente ácido?
- 7) Qual é o epitélio da tuba uterina e para que serve a sua secreção?

<sup>224</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 71-72.

<sup>225</sup> GILBERT. *Op. cit.*, pp. 130-135, 137, 146-147, 149.

<sup>226</sup> SAUNDERS, C. M.; LARMAN, M. G.; PARRINGTON, J.; COX, L. J.; ROYSE, J.; BLAYNEY, L. M.; SWANN, K.; LAI, F. A. PLC $\zeta$ : a sperm-specific trigger of  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations in eggs and embryo development. *Development*, v. 129, pp. 3533-3544, 2002.

<sup>227</sup> BROWDER. *Op. cit.*, pp. 152-155, 157.

<sup>228</sup> GILBERT. *Op. cit.*, pp. 135, 137-139, 149.

<sup>229</sup> WOLPERT, L.; JESSELL, T.; LAWRENCE, P.; MEYEROWITZ, E.; ROBERTSON, E.; SMITH, J. *Princípios de Biologia do Desenvolvimento*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. pp. 461-462.

<sup>230</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 1154-1156.

<sup>231</sup> BALINSKY, B. I. *An Introduction to Embryology*. 5.ed. Philadelphia: Saunders College, 1981. pp. 103, 126-129.

<sup>232</sup> BROWDER. *Op. cit.*, pp. 45, 149-151.

<sup>233</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 30-32.

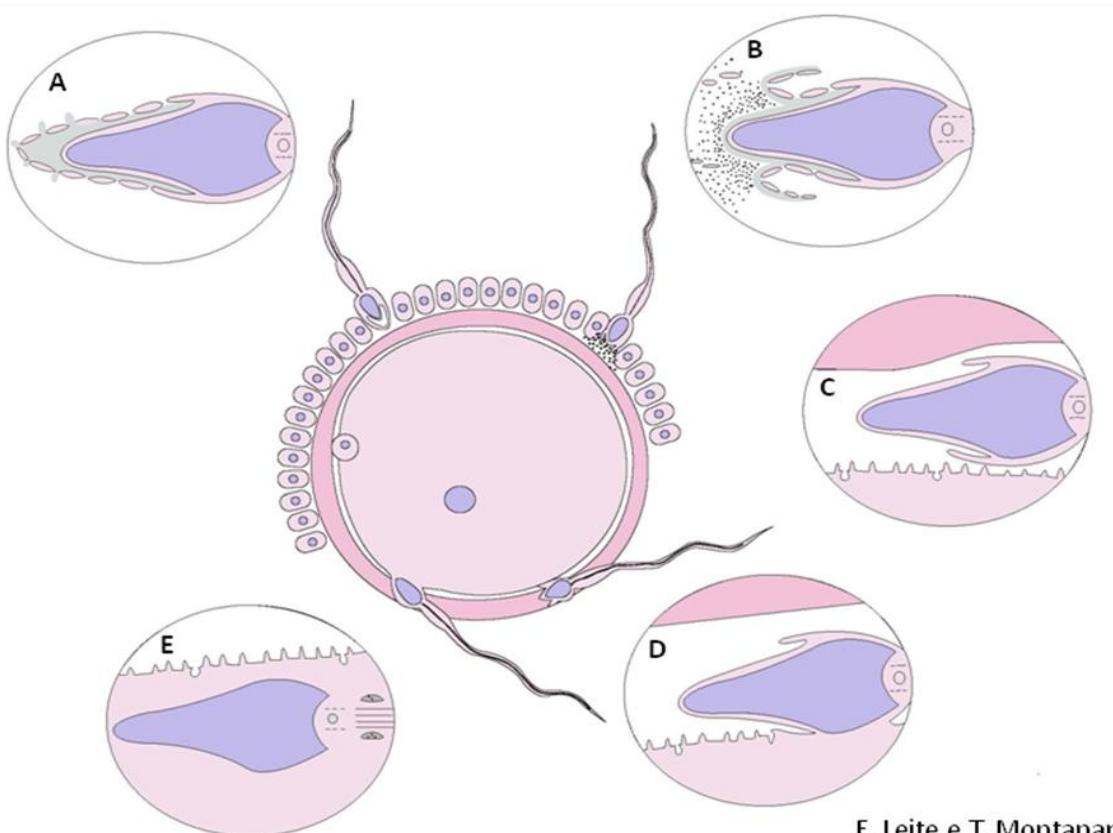
<sup>234</sup> BROWDER. *Op. cit.*, pp. 45, 152.

<sup>235</sup> GILBERT. *Op. cit.*, pp. 138-140, 150.

<sup>236</sup> SUTOVSKY, P.; MORENO, R. D.; RAMALHO-SANTOS, J.; DOMINKO, T.; SIMERLY, C.; SCHATTEN, G. Ubiquitinated sperm mitochondria, selective proteolysis, and the regulation of mitochondrial inheritance in mammalian embryos. *Biol. Reprod.*, v. 63, pp. 582-590, 2000.

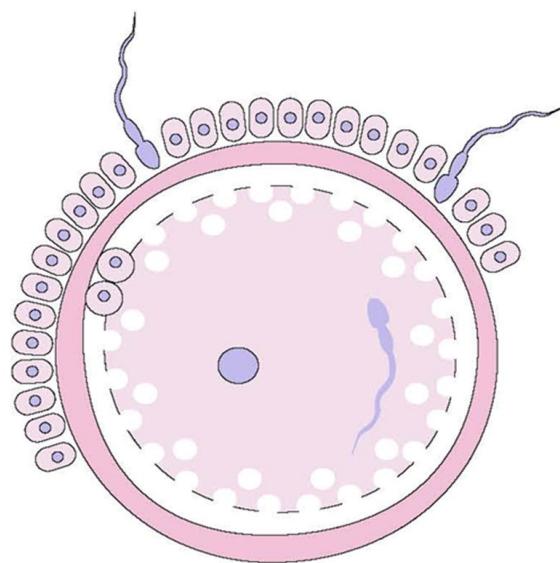
<sup>237</sup> MORAES. *Op. cit.*, p. 159.

<sup>238</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 33-35.



E. Leite e T. Montanari

**Figura 3.19** - Representação da reação acrossômica e da interação entre os gametas: A-B) fusão da membrana acrossômica externa e da membrana plasmática em vários pontos, que se rompem, liberando enzimas (hialuronidase digere o ácido hialurônico da *corona radiata*, e a acrosina digere as glicoproteínas da zona pelúcida); C-D) o espermatozoide faz um contato tangencial com o óocito, e ocorre a fusão das membranas dos gametas, e E) o espermatozoide entra no óocito. Baseado em Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. *Molecular biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002. p.1152 e em [www.embriology.ch](http://www.embriology.ch).



E. Leite e T. Montanari

**Figura 3.20** - Representação da reação cortical: exocitose de enzimas e glicosaminoglycans dos grânulos corticais. As enzimas hidrolisam os receptores para os espermatozoides na zona pelúcida e modificam a sua estrutura, tornando-a impenetrável. Os glicosaminoglycans atraem íons de  $\text{Na}^+$ , que, por sua vez, atraem água, afastando a zona pelúcida da membrana plasmática (comparar com a imagem anterior). Notar a presença de dois corpúsculos polares, tendo em vista a conclusão da segunda meiose após a entrada do espermatozoide.

- 8) Como os espermatozoides interagem e penetram nas camadas envoltórias do oócito?
- 9) Como é evitada a entrada de mais de um espermatozoide no oócito?

