

## 2 Embriologia do aparelho genital feminino

Isabel Torgal e Maria João Carvalho

### 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento gonádico nos mamíferos tem lugar numa etapa precoce da vida fetal. Durante o estágio indiferenciado da embriogénese, da 3ª à 6ª semana, o desenvolvimento do aparelho urogenital e gonádico é idêntico em ambos os sexos<sup>1</sup>.

A diferenciação sexual do embrião decorre em três etapas: a primeira durante a fecundação, quando se determina o sexo cromossómico, que depende do cromossoma sexual do espermatozóide; posteriormente o aparelho genital passa por um período indiferenciado no qual a morfologia dos embriões é idêntica em ambos os sexos; a diferenciação morfológica inicia-se entre as seis e as oito semanas, consoante o sexo cromossómico sendo os genitais internos os primeiros a diferenciarem-se<sup>2</sup>.

Embora a embriogénese ovárica e do aparelho genital sejam independentes uma da outra, é indispensável a influência gonádica para que a diferenciação dos genitais internos se realize de forma correcta.

### 2. EMBRIOLOGIA DO OVÁRIO

A gónada inicia o seu desenvolvimento na altura em que as células germinativas primordiais e diferentes tipos de células somáticas migram e se instalam na crista genital localizada num espessamento mesenquimatoso da região ventro-craniana do mesonefros. A crista genital é constituída por células germinativas primordiais e células somáticas de três tipos de tecidos diferentes: epitélio celómico, mesênquima e mesonefros<sup>1-3</sup>. É a partir de uma interação bem controlada entre estas diferentes células somáticas que se irá desenvolver e diferenciar a gónada.

As células germinativas e primordiais têm a mesma origem extra-gonadal e extra-embriónica em ambos os sexos e são morfológicamente idênticas apesar das suas diferenças citogenéticas. São observadas a partir da 3ª semana da embriogénese na endoderme da vesícula vitelina próximo da evaginação alantoideia<sup>2</sup> (Fig. 1).

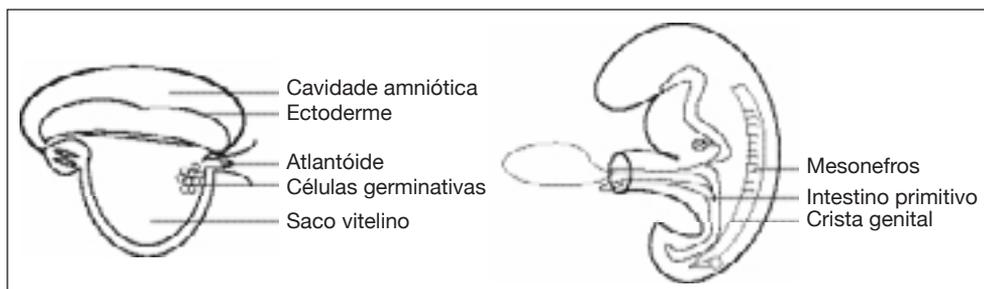


Figura 1. Migração das células germinativas primordiais através do intestino primitivo até à crista genital.

O mecanismo que desencadeia a migração das células germinativas para a área da futura gónada não é conhecido, mas é provavelmente orientado por influências quimiotáticas através de substâncias produzidas pela crista genital em desenvolvimento<sup>4,5</sup>.

O desenvolvimento gonádico inicia-se na 5ª semana de vida fetal. Entre as três e cinco semanas, por um processo de dupla migração, as células germinativas vão chegar à sua localização definitiva por migração passiva ligada ao enrolamento ventral do embrião durante a 4ª semana e depois, durante a 5ª semana, por movimentos amibóides através do mesentério dorsal do intestino posterior<sup>3</sup>. Localizam-se finalmente de cada lado na crista genital, sob o epitélio celómico que reveste uma condensação do tecido mesenquimatoso.

Durante a migração as células germinativas dividem-se mitoticamente até às 28 semanas da embriogénese<sup>4</sup>. O seu número aumenta, por vezes exponencialmente, atingindo um pico de actividade às 20 semanas. Nesta fase a crista genital já está completamente colonizada por seis a sete milhões de células germinativas primordiais, morfologicamente idênticas em ambos os sexos, que irão ficar incorporadas em folículos em diferentes etapas da foliculogénese. É neste momento da diferenciação ovárica que se vai encontrar o maior número de ovogónias durante toda a vida da mulher<sup>1,4</sup>.

Às seis semanas da embriogénese o estágio indiferenciado da gónada primitiva está completo. A diferenciação inicia-se através de uma delicada interacção entre os componentes somáticos da crista genital: epitélio celómico, mesênquima subjacente e mesonefros<sup>5</sup>. Nesta fase inicial da diferenciação da gónada não há qualquer interacção com as células germinativas primordiais, que apenas parecem ter influência numa etapa posterior do desenvolvimento, de forma a assegurar um correcto funcionamento da gónada.

O início da diferenciação ovárica é mais tardio que o da diferenciação testicular. Esta

inicia-se às seis semanas da embriogénese, enquanto que a do ovário só se verifica no final da 8ª semana<sup>5</sup>. A partir das oito semanas da embriogénese, o ovário vai iniciar a sua diferenciação com a regressão dos canais de Wolff, simultaneamente com o desenvolvimento das vias genitais femininas a partir dos canais de Müller, que se desenvolvem externa e paralelamente aos canais de Wolff.

A gónada indiferenciada é idêntica em ambos os sexos e a masculinização terá que se impôr para escapar ao desenvolvimento no sentido feminino<sup>5</sup>. Nem as gonadotrofinas, nem as hormonas esteróides vão actuar na diferenciação sexual da gónada. A gónada será um testículo ou um ovário consoante o sexo genético do indivíduo e irá criar um ambiente hormonal adequado para o normal funcionamento dos mecanismos de retrocontrolo responsáveis pelo seu correcto funcionamento<sup>5,6</sup>. A diferenciação em testículo ou ovário vai ser acompanhada da maturação das células germinativas primordiais em células germinativas com características sexuais dimórficas.

O mesênquima da futura gónada vai ser invadido por células germinativas primordiais, células de origem mesonéfrica e células do epitélio celómico, todas elas indispensáveis para uma correcta diferenciação<sup>7</sup>.

A diferenciação da gónada é caracterizada pela compartimentalização do tecido gonádico: algumas das células somáticas e as células germinativas irão deslocar-se conjuntamente para formar um compartimento específico para as células germinativas: no homem, o tubo seminífero e na mulher o folículo constituído por um ovócito rodeado por células da granulosa e externamente por uma membrana basal<sup>5,7</sup>.

Às oito semanas a região central do ovário é invadida pelo mesonefros, que empurra as células germinativas para a periferia ficando o córtex ovárico ricamente povoado por ovogónias e a parte medular por células mesonébricas. Entre as 6 e as 13 semanas

os vasos sanguíneos provenientes da parte medular do ovário vão irrigar o córtex e penetrar nas células epiteliais que rodeiam as ovogónias e no mesênquima<sup>7</sup>. As células diferenciadas a partir dos precursores mesonéfricos vão dar origem às células pré-granulosas e as de origem mesenquimatosas vão constituir a matriz das células pré-tecais e estroma ovárico<sup>5</sup>.

Às 12 semanas da embriogénese, antes da completa diferenciação do ovário, já se podem observar figuras pré-meioticas em algumas células germinativas. Às 15 semanas 5% das ovogónias já iniciaram o processo meiótico. Às 20 semanas observa-se actividade meiótica máxima nas células germinativas que é coincidente com o pico de actividade mitótica das mesmas e o número de ovócitos é de cerca de 4-5 milhões<sup>8</sup>.

O processo de foliculogénese é contemporâneo com o início da meiose, decorrendo desde as 15 semanas, após a diferenciação do ovário, até seis meses após o nascimento. Os restantes ovócitos ficam com o processo meiótico interrompido em diploteno até à ovulação<sup>5</sup>.

Às 28 semanas quase todas as ovogónias iniciaram o processo meiótico, existindo nessa fase uma relativa heterogeneidade na maturação meiótica. No momento do nascimento, apenas 5% estão em fase pré-meiótica. Nas restantes ovogónias, apenas 40% estão em diploteno, estando completa a primeira parte do processo meiótico de toda a população germinativa, que passa a ser constituída por ovócitos com a meiose bloqueada em diploteno<sup>8</sup>. Na altura do nascimento, o número de ovogónias é apenas de 1-2 milhões, em consequência da depleção ovocitária pré-natal que ocorreu num curto espaço de tempo às 20 semanas<sup>7,8</sup>.

Os mecanismos de diferenciação ovárica permanecem desconhecidos. Embora a natureza produza muitas excepções um indivíduo portador de um cromossoma Y desenvolverá, normalmente, testículos e características masculinas. Por este motivo se diz que a di-

ferenciação sexual feminina é passiva, pois se não existir cromossoma Y nem um factor determinante testicular a diferenciação gonádica é feminina. Tudo parece indicar que a determinação sexual da gónada depende da constituição cromossómica sexual e que, anomalias cromossómicas afectando os cromossomas X e Y durante a meiose, nas células germinativas, podem interferir com a diferenciação sexual. O que é certo é que a diferenciação testicular é desencadeada por um estímulo masculino e que, na ausência deste, a gónada indiferenciada diferencia-se em ovário<sup>8</sup>.

É indispensável a presença de dois cromossomas X activos desde o início da meiose para assegurar a sobrevivência e funcionalidade do ovócito, pois a depleção ovárica antenatal é regulada por genes localizados nos braços longos e curtos dos cromossomas X, cuja integridade é indispensável para a normalidade do processo<sup>6</sup>. A perda de material genético destas zonas conduz a uma rápida depleção antenatal das células germinativas, levando a uma rápida descapitalização folicular, como acontece no síndrome de Turner, em que as células germinativas degeneram a partir das 12 semanas de vida fetal.

Em conclusão, a correcta diferenciação da gónada depende da interacção entre os seus componentes somáticos às seis semanas e o correcto funcionamento do ovário vai depender duma interacção entre os componentes somáticos a partir das 15 semanas<sup>8</sup>. É de supor que a diferenciação sexual humana dependa de genes localizados no braço curto do cromossoma Y, em *loci* homólogos no cromossoma X e de outros genes localizados em autossomas. A diferenciação é sempre desencadeada por um estímulo masculino, sob controlo genético numa etapa precoce do desenvolvimento embrionário.

A foliculogénese é um processo que permite que os foliculos ováricos possam ser estimulados para evoluir até às etapas finais do desenvolvimento. Até à fase de

folículo primário a evolução é independente do funcionamento do eixo-hipotálamo-hipófise-ovário, ou seja, é independente da ação das gonadotrofinas. A partir desta etapa, estas são indispensáveis à formação do folículo pré-antral, embora sem necessidade da sua ação cíclica. Por este motivo é que se encontra no ovário fetal o mesmo tipo de folículos do ovário adulto, com exceção dos folículos pré-ovulatórios. Para que o processo de foliculogénese progrida até esta etapa é necessária a ação cíclica das gonadotrofinas.

### 3. EMBROLOGIA DAS ESTRUTURAS MÜLLERIANAS

#### 3.1. ESTADO INDIFERENCIADO

O testículo fetal tem um papel crucial na diferenciação masculina dos genitais externos e na manutenção dos canais de Wolff através da produção de androgénios pelas células de Leydig, mas tem também um papel igualmente importante na regressão dos canais de Müller através da hormona anti-Mülleriana (AMH), produzida exclusivamente pelas células de Sertoli<sup>9</sup>.

Na ausência de hormona anti-Mülleriana, o feto desenvolverá trompas de Falópio, útero e parte da vagina a partir dos canais paramesonéfricos (canais de Müller). A sensibilidade dos canais de Müller a esta hormona testicular é um fenómeno transitório<sup>9,10</sup>. A AMH tem que actuar num período crítico da embriogénese, até às oito semanas na espécie humana. Este período, programado na etapa final do estágio ambissexual do embrião, é definido como a etapa do desenvolvimento em que os canais de Wolff masculinos degeneram irreversivelmente e os canais de Müller femininos ficarão resistentes à ação inibitória<sup>9</sup>. Durante o estado indiferenciado da embriogénese, da 3ª a 8ª semana, o desen-

volvimento do aparelho urogenital é idêntico em ambos os sexos.

Os genitais internos têm pois uma tendência intrínseca para feminizar. A ausência do cromossoma Y, de um testículo funcional e da hormona anti-Mülleriana (AMH) permite a manutenção do sistema Mülleriano e o desenvolvimento das trompas de Falópio, do útero e de parte da vagina. Na ausência de testosterona, os canais de Wolff regridem e, na presença de um ovário normal ou na ausência de gónadas, ocorrerá o desenvolvimento Mülleriano<sup>11</sup>.

As vias genitais diferenciam-se a partir de dois sistemas de canais pares: os canais de Wolff no sentido masculino e os canais de Müller no sentido feminino<sup>9</sup>.

Entre a 3ª e a 4ª semana desenvolvem-se pequenos tubos, no bordo antero-externo do mesonefros, local da futura gónada. Estes sistemas tubulares constituem o pronefros, que desemboca num canal (o canal de Wolff), que se estende do mesonefros até à cloaca, onde vai terminar à 5ª semana (Fig. 2), ficando incorporado na parte média da face posterior à 7ª semana<sup>11,12</sup>. O pronefros não é funcional e os seus tubos desaparecem quase inteiramente à quinta semana podendo restar, como vestígios, as hidátides de Morgagni<sup>9</sup>.

Os canais de Müller diferenciam-se a partir da 6ª semana, paralela e externamente aos canais de Wolff<sup>9</sup> e resultam de uma invaginação longitudinal do espitélio celómico na face antero-externa do mesonefros.

Este par de canais persiste até às oito semanas durante o estágio ambissexual do desenvolvimento. Depois, apenas um par destes canais persiste e origina um tipo particular de canais e glândulas, enquanto que o outro desaparece durante o 3º mês de vida fetal deixando apenas vestígios não funcionais<sup>11</sup>. Grande parte do desenvolvimento embrionário do aparelho genital e urinário são também simultâneos e interferem um com o outro nos planos embriológico e anatómico.

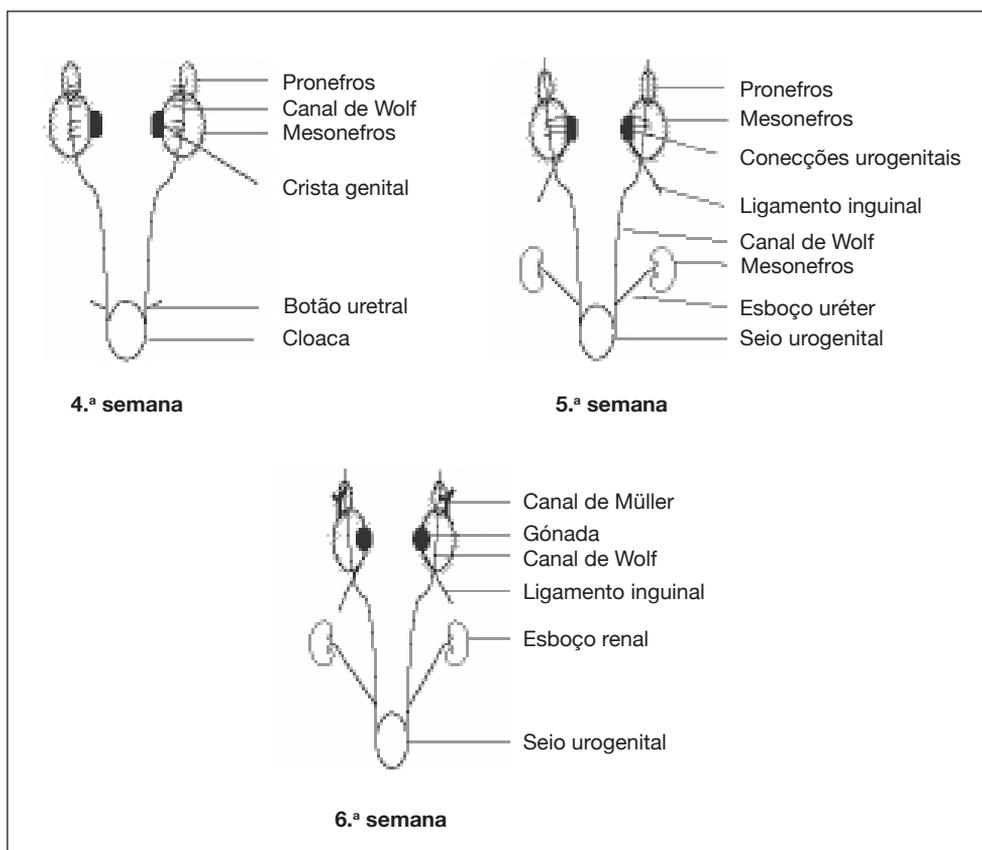


Figura 2. Embriologia. Estado indiferenciado.

Neste estágio os canais mesonéfricos são chamados canais de Wolff. Os canais paramesonéfricos pares são chamados canais de Müller<sup>12</sup>.

O ureter tem uma origem embriológica diferente da do rim. Enquanto que a diferenciação do primeiro se faz a partir do botão uretral, emitido à 4ª semana pelo canal de Wolff, próximo da desembocadura na cloaca, a embriogénese do rim é iniciada à 5ª semana a partir do sistema tubular metanefros após ter passado pelos estádios pronéfrico e mesonéfrico<sup>12,13</sup>.

O botão uretral continua o seu desenvolvimento normal dado origem ao esboço uretral que só se liga ao esboço renal às seis semanas, embora a embriogénese renal só

termine às nove semanas com a migração do rim<sup>9</sup>.

Também entre a 4ª e a 7ª semana a cloaca vai septar-se, ficando dividida em duas partes: a posterior ou canal ano-rectal e a anterior ou seio urogenital<sup>13</sup>.

### 3.2. ESTADO DIFERENCIADO

O aparelho genital feminino inicia a sua diferenciação a partir dos canais de Müller, que vão dar origem às trompas, fundindo-se para formar o útero e porção superior da vagina, ao mesmo tempo que se inicia a regressão dos canais de Wolff<sup>9</sup>. Este processo começa às oito semanas e termina perto do final da gestação segundo a seguinte cronologia<sup>9,11</sup> (Fig. 3):

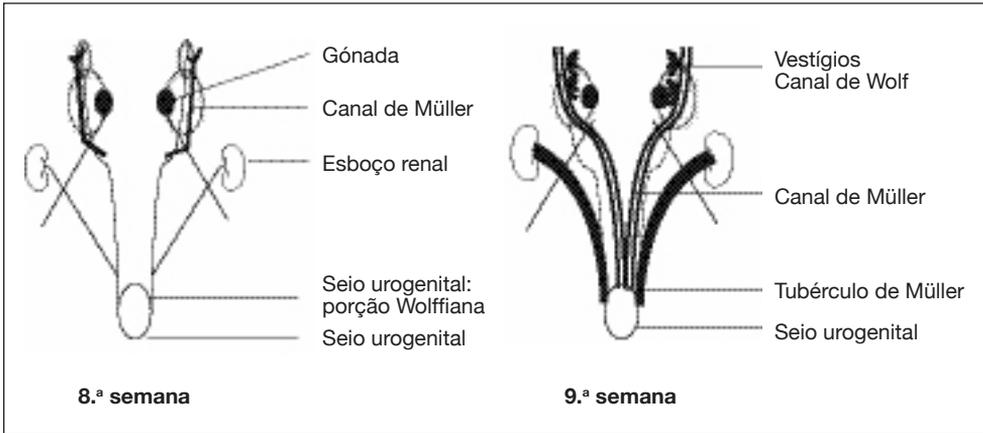


Figura 3. Embriologia. Estado indiferenciado.

- 8ª semana - os canais de Müller dirigem-se um para o outro, na linha média;
- 9ª semana - os canais de Müller estão encostados, mas ainda não iniciaram a fusão. A extremidade distal encosta, sem abrir, à parede do seio uro-genital, que se espessa e dá origem ao tubérculo de Müller;
- 10ª semana - dá-se a fusão dos canais de Müller (Fig. 4) segundo um gradiente crânio-caudal, formando-se o canal útero-vaginal. Os dois tubérculos de Müller fundem-se num só. O esboço uterino começa a perder a forma em V

- pelo afastamento progressivo dos segmentos proximais das trompas e pelo desenvolvimento do miométrio. Desenha-se o esboço do colo;
- 11ª semana - reabsorção progressiva do septo inter-Mülleriano que separa as duas cavidades, iniciando-se no local do futuro istmo, progredindo para cima e para baixo simultaneamente.
- 12ª semana - desaparecimento completo do septo em condições normais; a partir desta data inicia-se uma progressiva diferenciação anatómica e estrutural do útero até às 40 semanas:

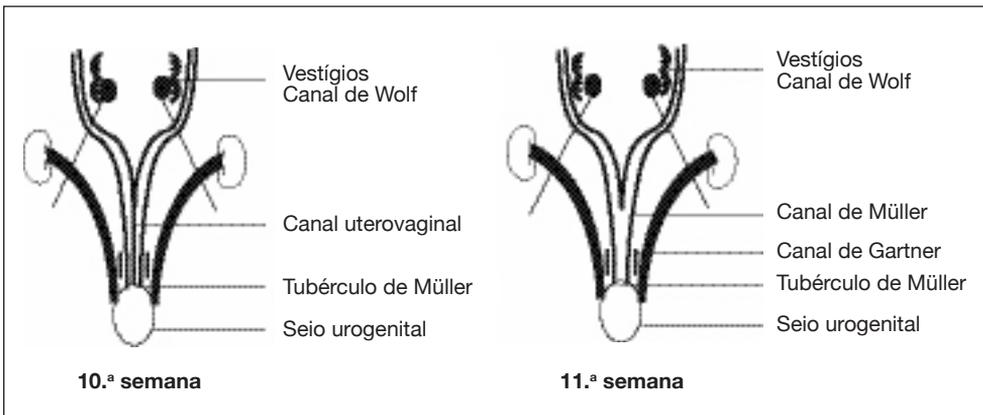


Figura 4. Embriologia. Estado indiferenciado.

- 15ª semana - glândulas cervicais; esboço do orifício externo do colo;
  - 16ª semana - desenvolvimento do endométrio;
  - 17ª semana - diferenciação da produção cervical do útero; individualização do istmo; diferenciação e organização da parede uterina;
  - 18ª semana - multiplicação das células musculares parietais;
  - 19ª semana - diferenciação das glândulas do corpo uterino;
  - 20ª semana - identificação da junção utero-tubar e da musculatura uterina; miométrio quase definitivo;
  - 22ª semana - o colo atinge os 10 mm;
  - 24ª semana - diferenciação completa das camadas musculares do útero;
  - 25ª semana - o fundo uterino perde a forma em V;
  - 34ª semana - o colo atinge os 35 mm;
- Às 40 semanas o útero inicia a anteversão e o esboço da anteflexão e as relações peritoneais e anatómicas já são idênticas às do adulto.

#### 4. EMBRIOLOGIA DA VAGINA

A origem embriológica da vagina tem sido objecto de numerosas controvérsias, existindo várias teorias para a explicar.

#### 4.1. TEORIAS

##### 4.1.1. TEORIA PURAMENTE SINUSAL

Exclui a participação Mülleriana na embriogénese da vagina. A vagina tem origem unicamente no seio uro-genital.

##### 4.1.2. PARTICIPAÇÃO DOS CANAIS DE WOLFF

Pensa-se actualmente ser possível propôr um modelo que admita a participação dos canais de Wolff na embriogénese.

Está definido que a extremidade distal dos canais de Wolff se incorpora na parede dorsal do seio urogenital no decurso da 7ª semana<sup>14</sup>. A participação da incorporação dos canais de Wolff na formação dos bolbos seio-vaginais foi estudada por numerosos autores e evoca uma participação wolffiana directa ou indutora no seu desenvolvimento (Fig. 5). Os bolbos seio-vaginais vão proliferar e fundir-se entre eles e com a porção caudal dos canais de Müller após a sua fusão, formando a **placa vaginal**<sup>9</sup>, cujo crescimento orientado de cima para baixo, afasta o esboço uterino do seio uro-genital. O tubérculo de Müller (espessamento do seio uro-genital induzido pelos canais de Müller quando entram em contacto com o seio uro-genital às (nove semanas) vai desaparecer ou vai ser incorporado na placa vaginal<sup>9</sup>.

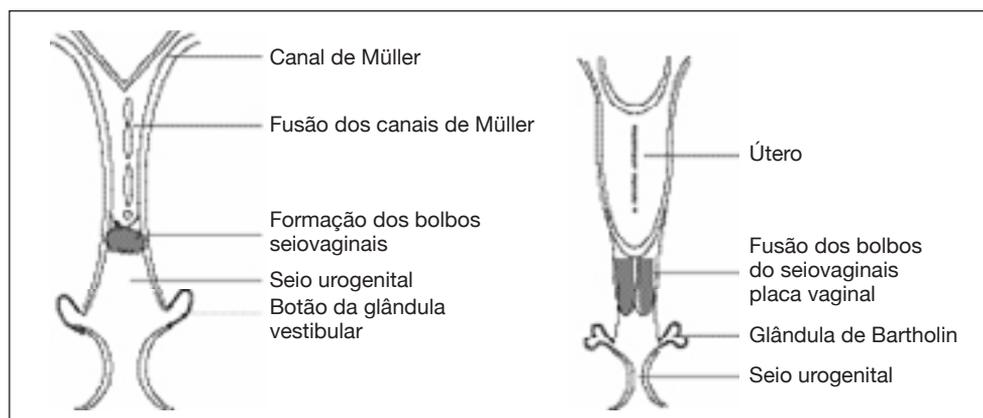


Figura 5. Embriologia da vagina. Participação Wolffiana I.

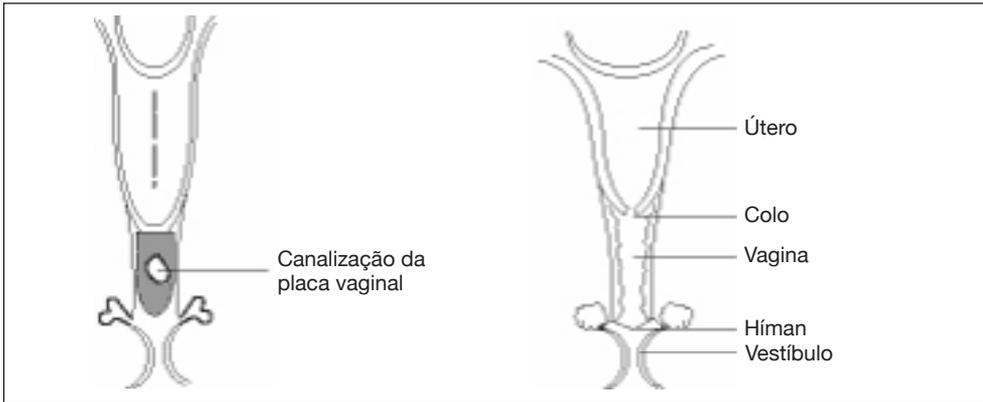


Figura 6. Embriologia da vagina. Participação Wolffiana II.

A cavitação da placa vaginal é iniciada às 11 semanas até ao fim do quinto mês segundo um gradiente caudo-cefálico. O epitélio de origem sinusal recobre inicialmente toda a parede vaginal e depois da 17ª semana recobre inicialmente o exocolo<sup>14</sup> (Fig. 6). A linha de junção dos epitélios sinusal e mülleriana localiza-se provavelmente no orifício interno do colo<sup>9</sup>.

#### 4.1.3. TEORIA MISTA

Admite que a vagina tem uma origem dupla, Mülleriana e sinusal. O terço superior provém da parte distal dos canais de Müller e os dois terços inferiores são de origem sinusal. Segundo a teoria mista, a **lâmina epitelial** é o *primum movens* da embriogénese vaginal<sup>9</sup>.

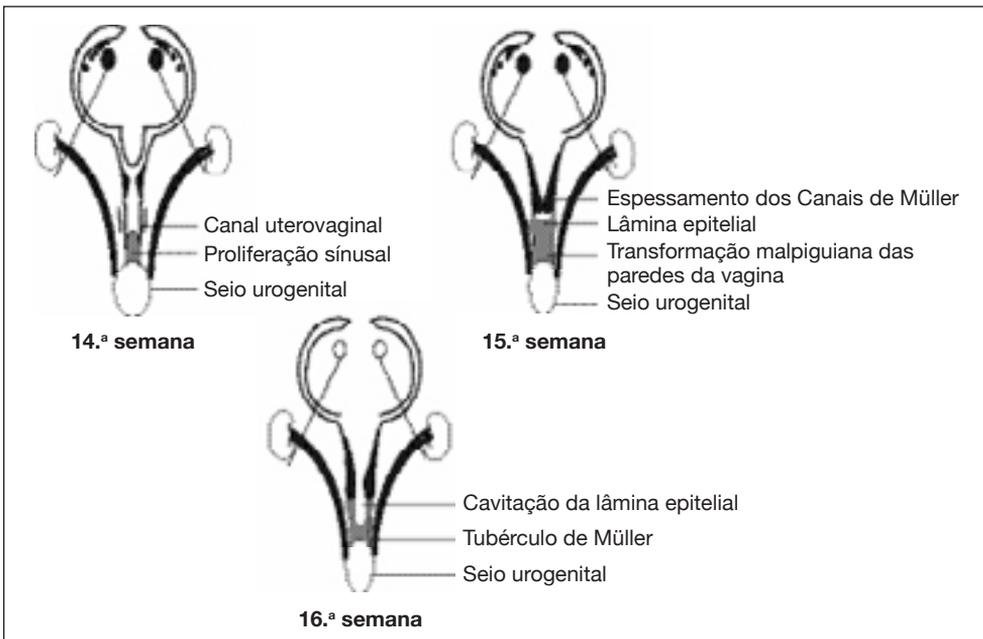


Figura 7. Embriogénese vaginal. Teoria mista.

Esta lâmina é constituída pela fusão dos dois tubérculos de Müller, que são as proliferações de origem sinusal induzidas pelo canal de Müller quando este entra em contacto com o seio urogenital às 10 semanas (Fig. 7). A lâmina epitelial vaginal sobe progressivamente e ocupa o lúmen do canal útero-vaginal<sup>14</sup>. Na parte superior alarga, formando os bolbos seio-vaginais, futuros fundos de saco vaginais. Em seguida produz-se a cavitação, de cima para baixo, descobrindo o relevo cervical intra-vaginal e os fundos de saco e a parte média e inferior da vagina<sup>14,15</sup>. Todas as teorias têm bases de suporte, mas não é possível aceitar a exclusividade de uma delas, pois não conseguem explicar cabalmente determinadas malformações vaginais que se associam a malformações uterinas, como se verá noutro capítulo.

## Bibliografia

1. Wassarman PM. (1988). Fertilization in mammals. *Scientific american*: 52-58.
2. Barrière P. (1990)-Embryologie de l'appareil genital féminin. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale*. 110 A, 10:1-11
3. Roura LC. - Tratado de Ginecologia, Obstetricia e Medicina de la Reproduccion (2003)
4. Byscov AG. (1981). Production of germ cells and regulation of meiosis. *Bioregulators of Reproduction*. 109-116.
5. Byscov AG. (1978). Regulation of initiation of meiosis in fetal gonads. *Intern. Journ. of Andrology. Supplem* 2: 29-37
6. Ohno S. (1979). Testis organizing H-Y antigen and the primary sex determining mechanisms of mammals. *Recent progress in hormone research*.35: 449-476.
7. Zamboni L. (1990). Overview of Embryological and Fetal development of the ovary and the testis. *Plenum Press*. Cap. 2. 15-22.
8. Torgal I. (1991). Meiose ovocitária humana. Factores reguladores (estudo experimental). Tese de Doutoramento: 22-50.
9. Berek J (2006) Berek & Novak's Gynecology. Lippincott Williams & Wilkins; Fourteenth Edition edition, Cap.1.
10. Buttram, VC. Jr and Gibbons, W.E. (1979) Müllerian anomalies: a proposed classification (an analysis of 144 cases). *Fertil. Steril.*, 32, 40-45.
11. Acién P (1992) Embryological observations on the female genital tract, *Human Reproduction* 7(4): 437-445
12. Gidwani G, Falcone T (1999) Congenital Malformations of the female genital tract: Diagnosis and Management. *Lippincott Williams & Wilkins* 1st edition.
13. Edmonds D Congenital malformations of the genital tract (2000) *Obstet Gynecol Clin North Am*. 27(1): 49-62.
14. Heller DS (2005) Lower genital tract disease in children and adolescents--a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 18(2):75-83.
15. Spence J (1998) Vaginal and uterine anomalies in the pediatric and adolescent patient. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 11(1):3-11

