

Módulo preparatório M23

Reprodução e fertilidade

Prof. Carolina Silva - csilva@esaelvas.pt



Competências

- Interpretar aspetos relativos à fisiologia reprodutiva
- Interpretar imagens micro/macroscópicas
- Integrar processos relativos à gametogénese
- Descrever a regulação hormonal dos ciclos reprodutivos
- Analisar as situações de possível alteração dos processos reprodutivos
- Conhecer a função dos anexos embrionários
- Entender os contributos da gametogénese e da fecundação para a diversidade populacional



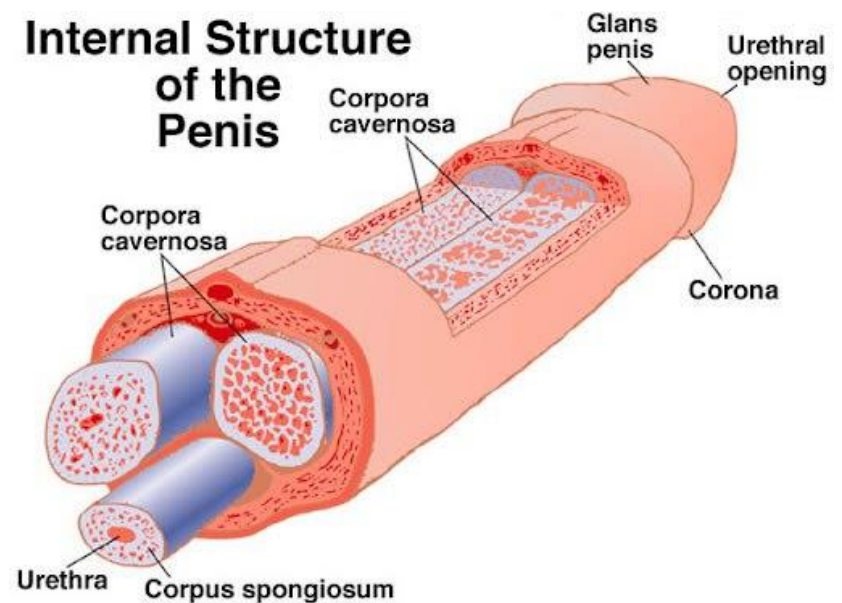
Sistema Reprodutor Masculino

- Órgãos externos
 - Pénis
 - Escroto
- Órgãos internos
 - Gónadas (testículos)
 - Glândulas anexas/acessórias (próstata, vesículas seminais, glândulas de Cowper)
 - Vias genitais (epidídimos, ductos deferentes, uretra)

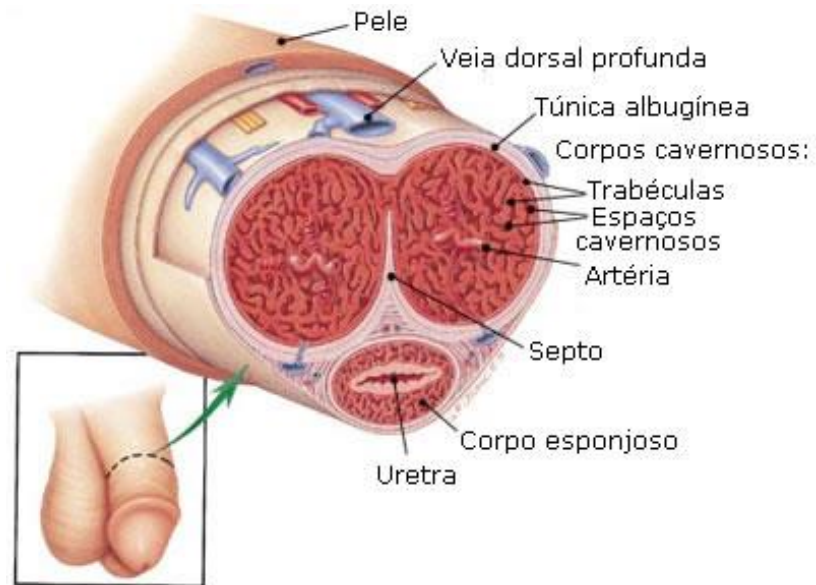


Pénis

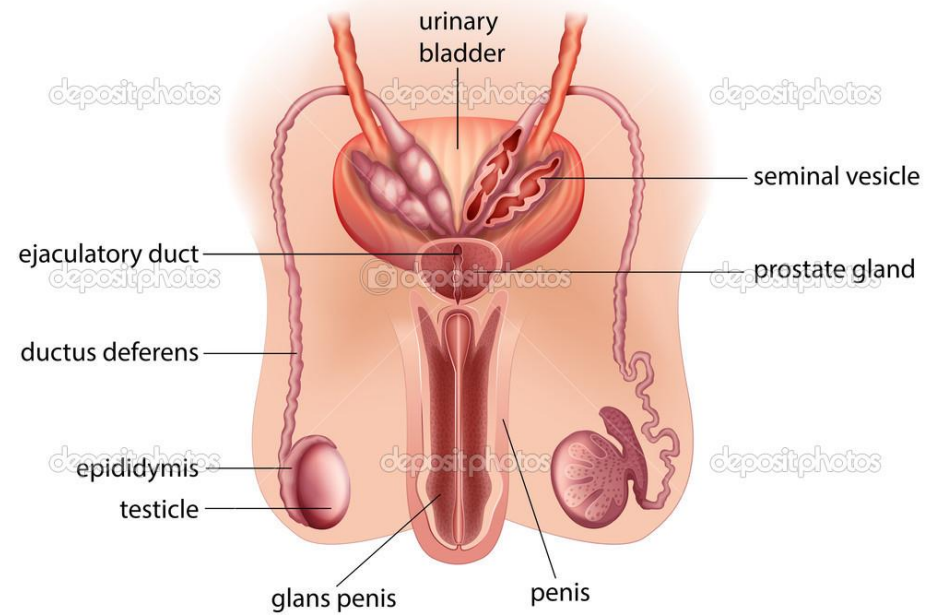
- Órgão copulador
- Tecido erétil com extensa rede de nervos e vasos sanguíneos
- Corpos cavernosos e corpo esponjoso
- Estruturas: glândula e prepúcio



Pénis

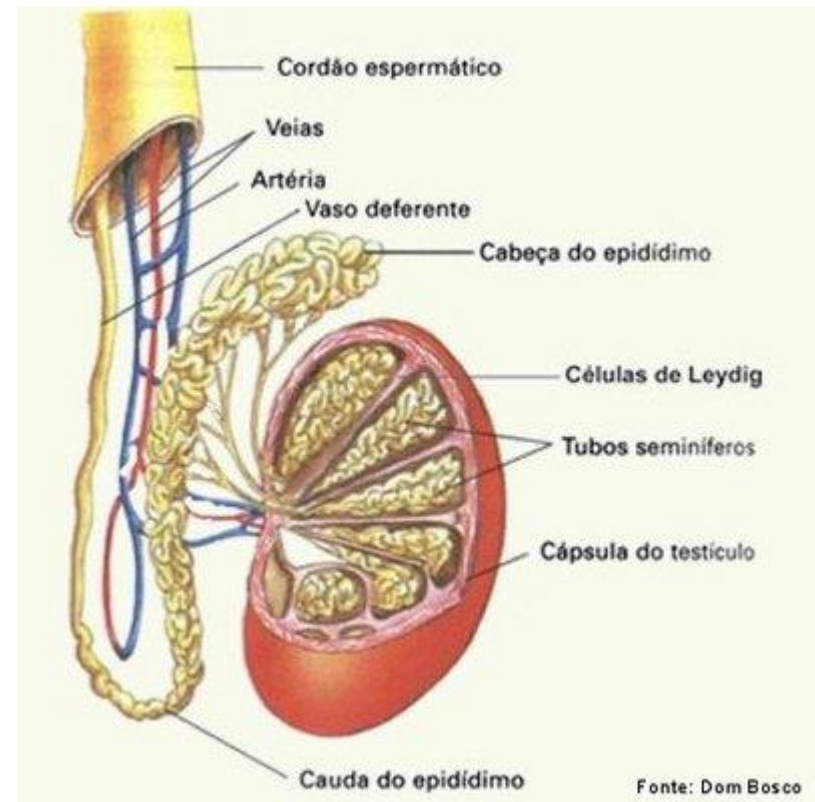


Male Reproductive System



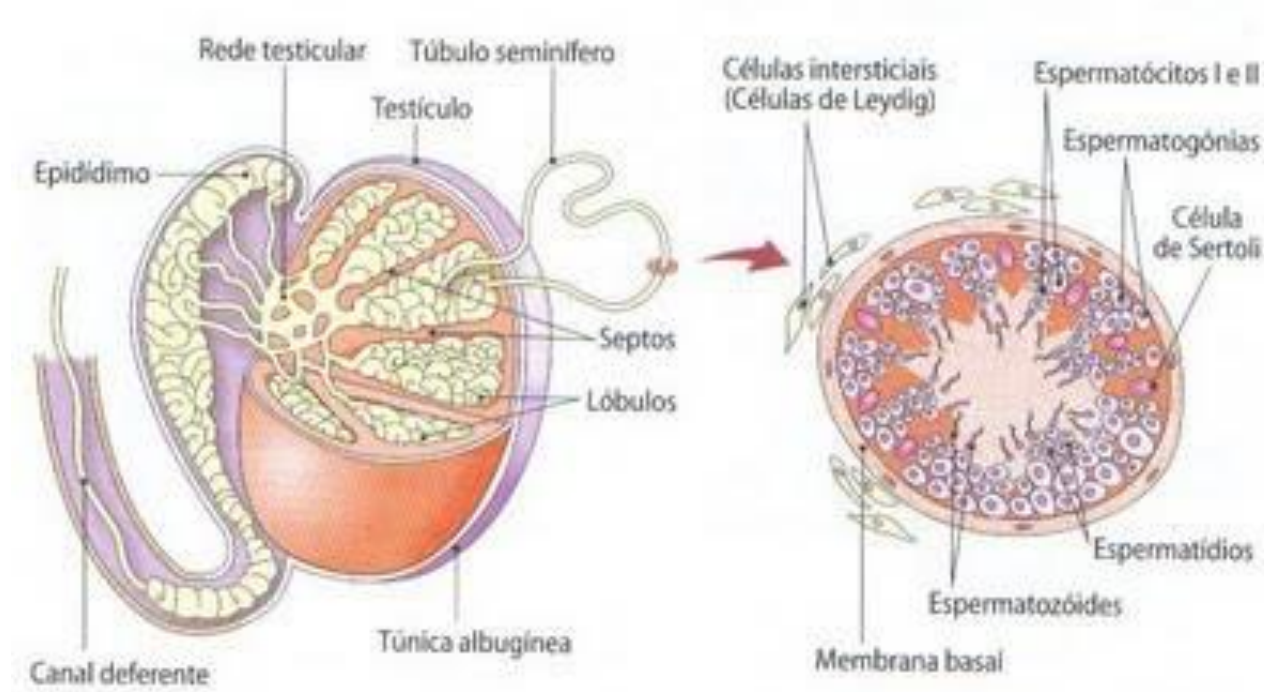
Testículos

- Órgãos pares
- Células germinativas (espermatozoides)
- Hormona testosterona
- Contidos no escroto
 - Bolsa protetora
 - Termorregulação



Epidídimos

- Armazenamento e maturação dos espermatozoides provenientes do testículo (túbulos seminíferos)

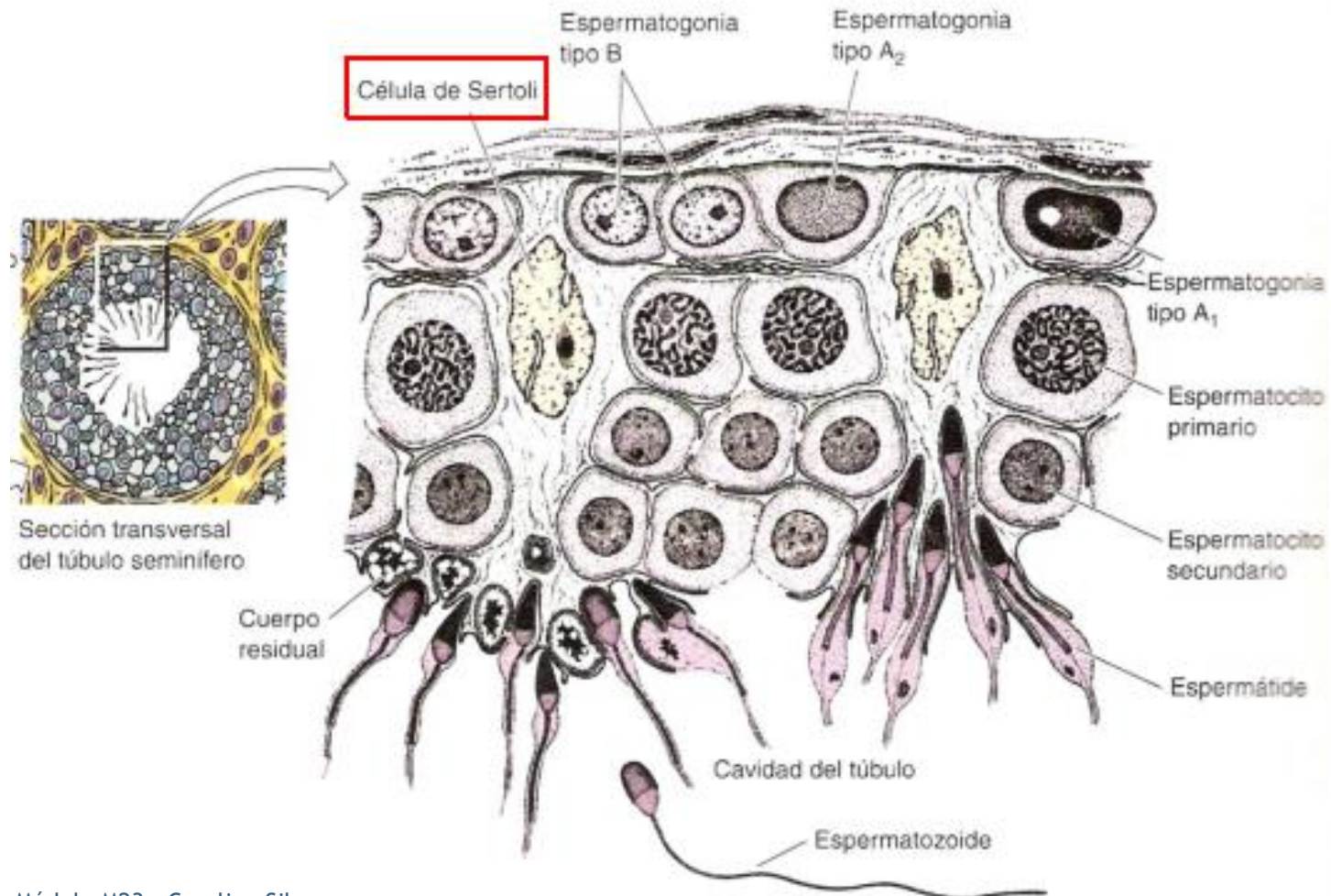


Túbulos seminíferos

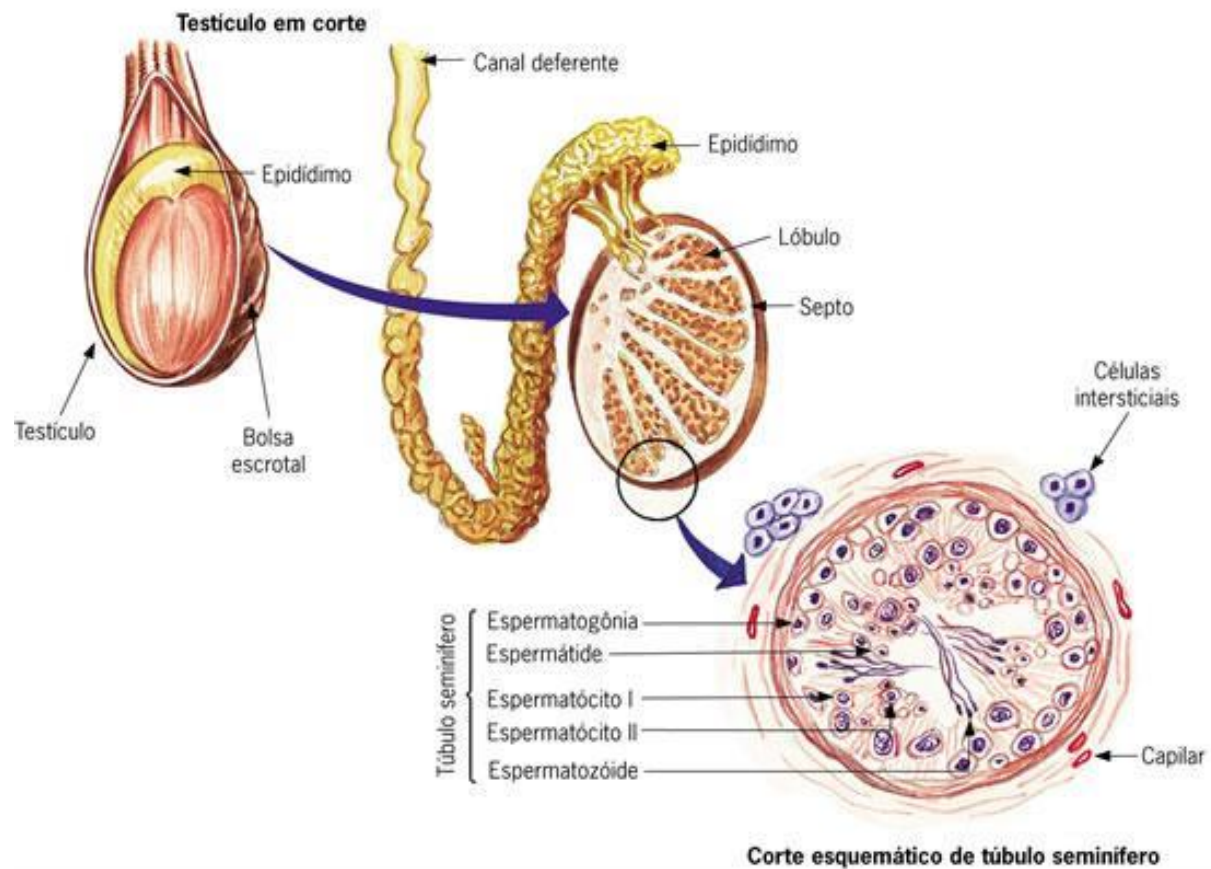
- O testículo encontra-se dividido em lóbulos testiculares, cada um com 1-4 túbulos seminíferos
- Formação, armazenamento e posterior expulsão dos espermatozoides a partir das espermatogónias: Espermatogénese
- As células de Sertoli fazem parte do parênquima testicular e suportam o desenvolvimento das células germinais
- As células intersticiais (de Leydig), encontram-se entre os túbulos seminíferos e secretam hormonas masculinas (testosterona)



Espermatogénesis

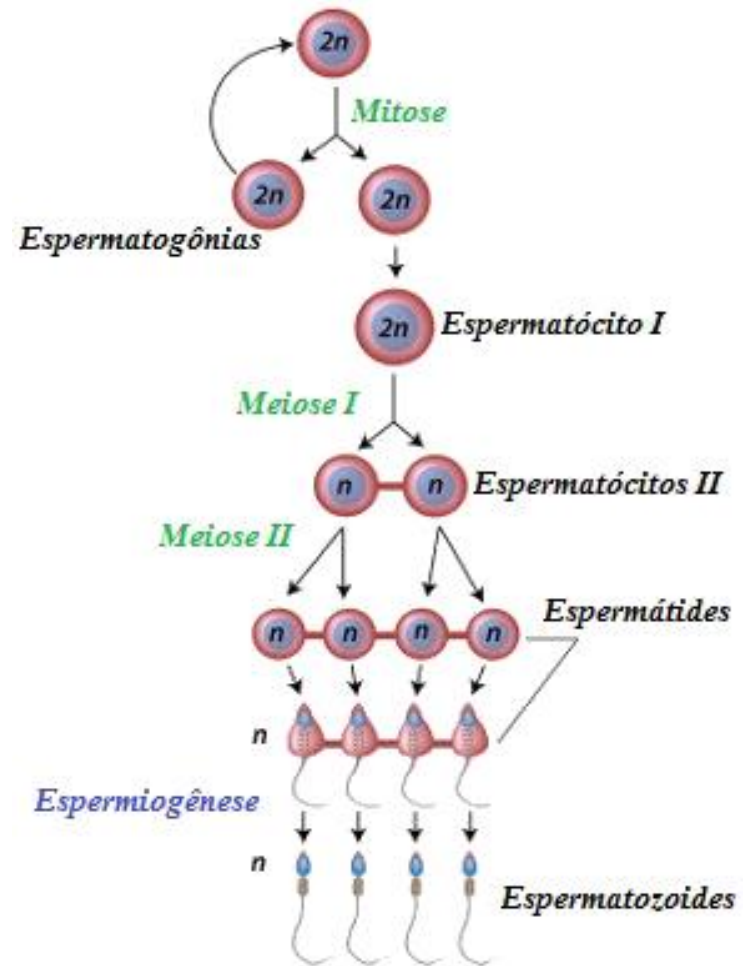


Ou seja...



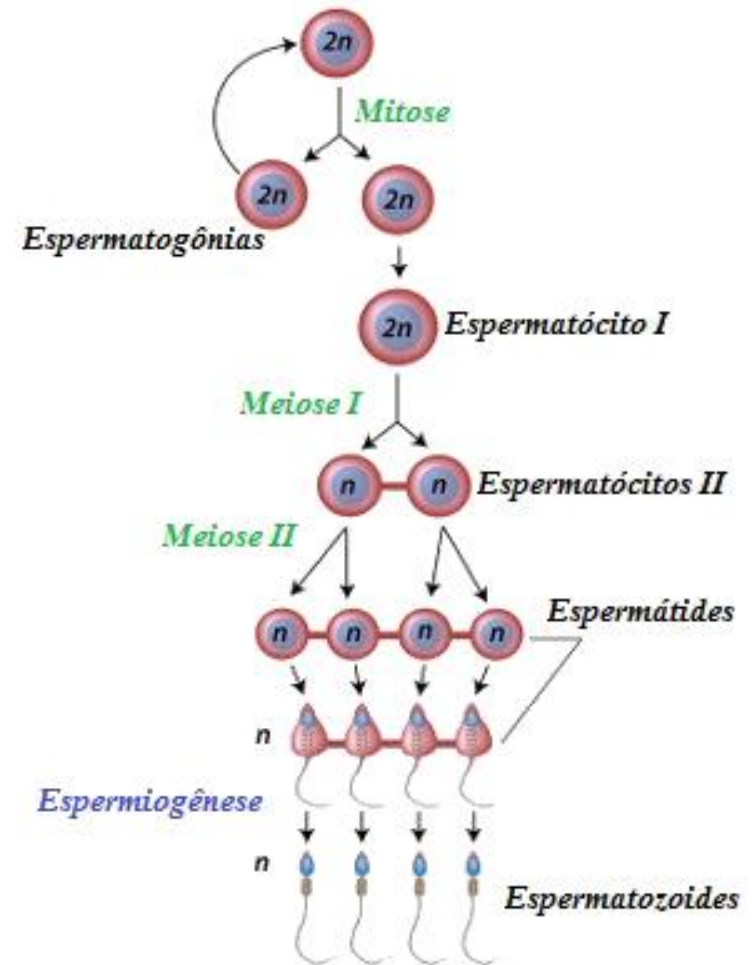
Espermatogénese (3M)

- Puberdade
- Mitose: espermatogónia A ($2n$) a espermatogónia B ($2n$)
- Meiose I: espermatócito I ($2n$) a espermatócito II (n)
- Meiose II: espermatócito II a espermátides (n) e espermatozóides (n)



Espermatogénese

1. Fase de multiplicação
2. Fase de crescimento
3. Fase de maturação
4. Fase de diferenciação

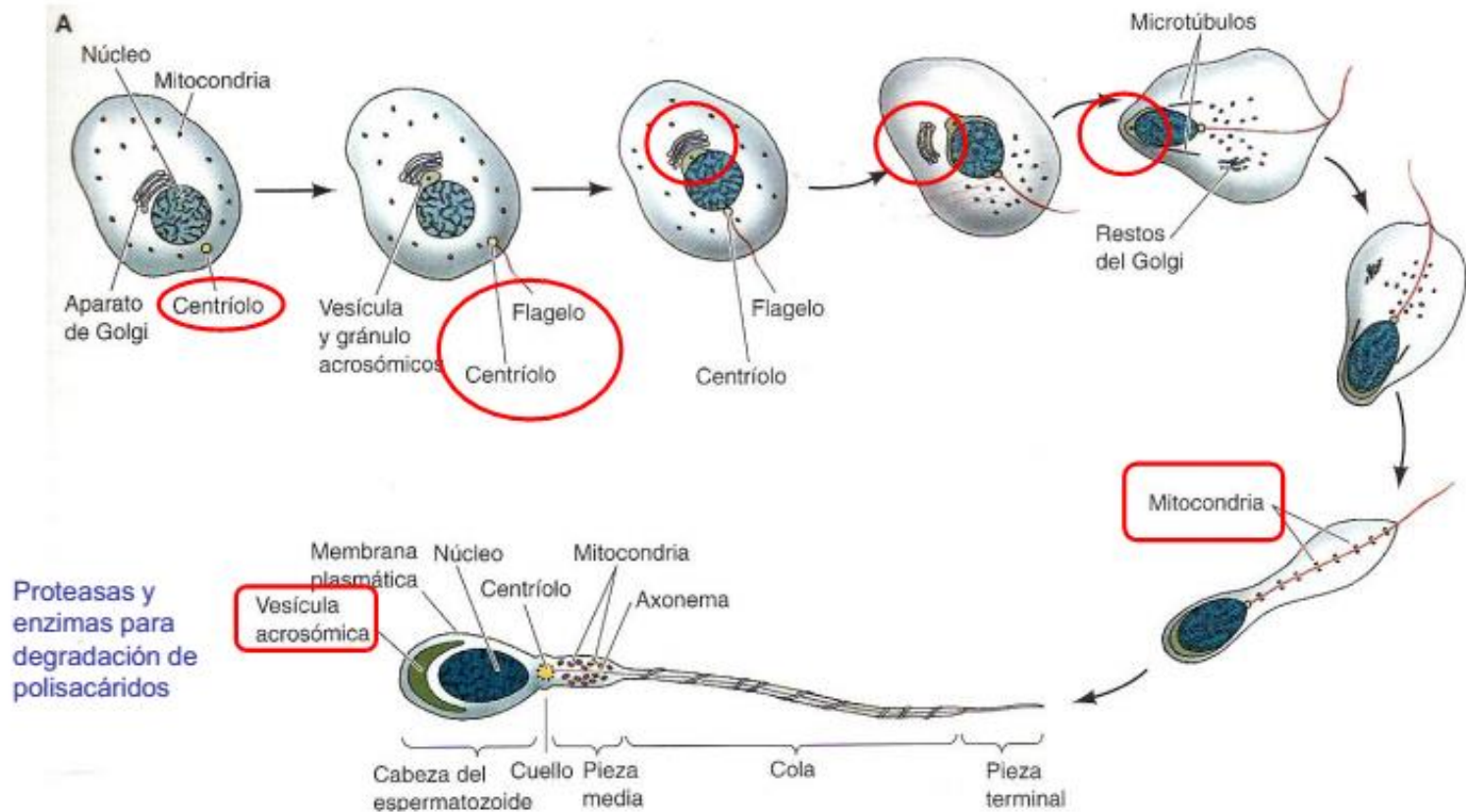


Espermiogénese

1. Condensação nuclear
2. Organização Rotação do aparelho de Golgi
3. Formação da vesícula acrossômica
4. Condensação das mitocôndrias no colo e peça intermédia
5. Eliminação do citoplasma sobrenadante

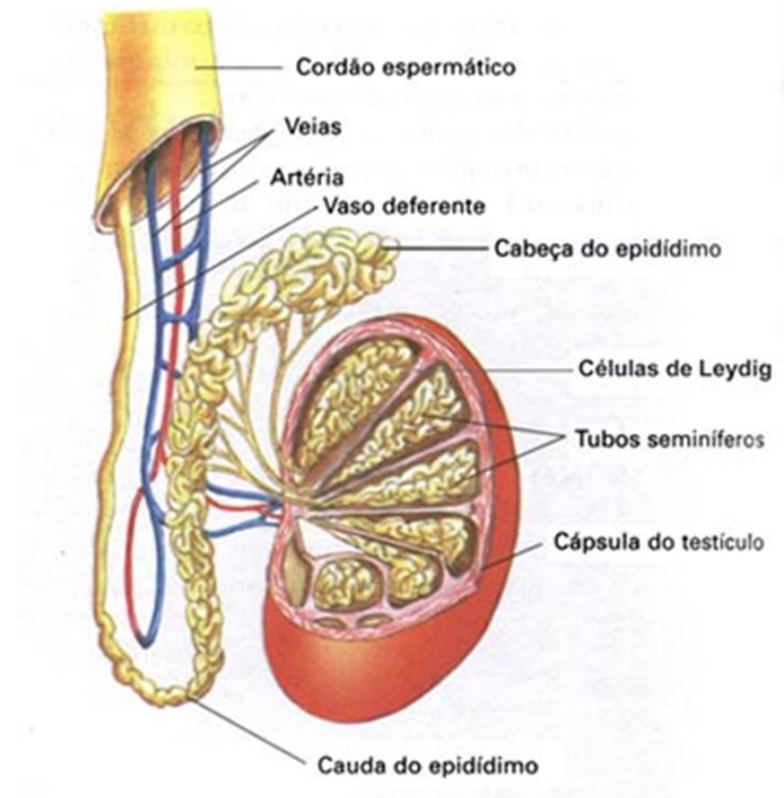


Espermioagénesis



Epidídimo

- Estrutura tubular situada na parte superior do testículo e encontra-se aderente a este
- Divide-se em cabeça, corpo e cauda
- A cabeça está ligada ao testículo por ductos que saem deste
- A cauda é o principal local de armazenamento de espermatozoide (reserva extragonadal)



Cordão espermático

- Artéria espermática
- Veias espermáticas »» plexo pampiniforme (termorregulação)
- Linfáticos - que acompanham as veias
- Nervos simpáticos - acompanham a artéria
- Ducto deferente - desde a cauda do epidídimo até à porção pélvica da uretra



Glândulas anexas

- No seu percurso do testículo até à uretra, os espermatozóides vão receber secreções a partir de determinadas glândulas. A este conjunto (espermatozóides + secreções) vamos chamar o sémen
- **Vesículas seminais**
 - Líquido seminal (60% do sémen)
- **Próstata**
 - Líquido prostático (30% do sémen)
- **Glândulas bulbo-uretrais (Cowper)**
 - Líquido pré-seminal (pH e lubrificação)



Fisiologia

- O sistema reprodutivo dos mamíferos é dirigido por dois sistemas:
 - Endócrino
 - Nervoso
- Sistema nervoso
 - Estímulos do ambiente são recebidos pelas terminações sensoriais e transmitidos ao cérebro
- Sistema hormonal
 - Exerce influência por meio de hormonas
 - Regulado por um complexo sistema de feedbacks e impulsos entre o sistema nervoso e vários órgãos



Fisiologia – regulação hormonal

- Os princípios da reprodução no macho apresentam um padrão similar aos da fêmea.
- Os órgãos dos sentidos recebem estímulos do meio ambiente
- Estes vão ser transmitidos ao hipotálamo, responsável pela produção GnRH (hormona hipotalâmica)
- A GnRH produzida é transportada pela corrente sanguínea até à hipófise, onde vai estimular a produção de LH (luteinizing hormone) e FSH (follicle stimulating hormone) - hormonas hipofisárias



Regulação hormonal

- FSH vai estimular a produção de espermatozoides
- LH vai estimular a produção de testosterona por células especializadas situadas no testículo - células de Leydig
- LH → Células de Leydig → Testosterona, estrogénios
- FSH → Células de Sertoli → Estrogénios, inibina, ativina, ABP...

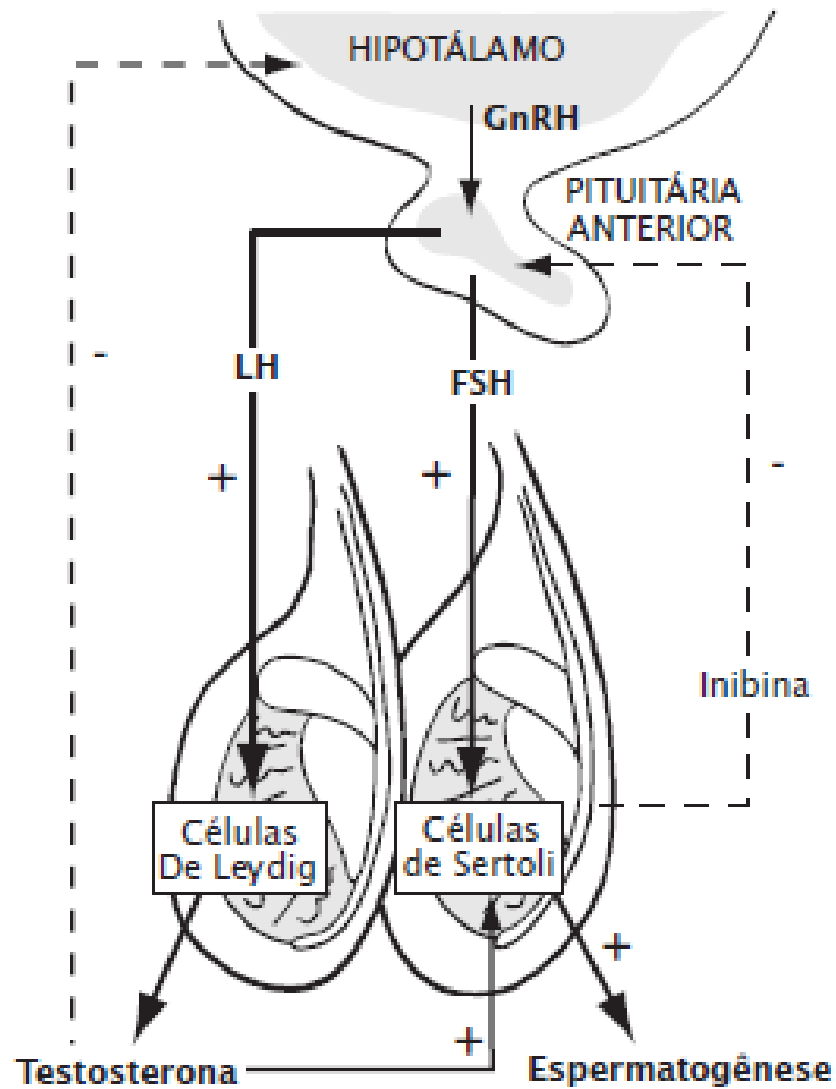


Regulação hormonal

- A GnRH secretada pelo hipotálamo estimula a libertação de FSH e LH
- A FSH age diretamente nos túbulos seminíferos dos testículos (células germinais e células de Sertoli), estimulando a espermatogénese
- As células de Sertoli produzem inhibina, que tem um efeito de feedback negativo na secreção de FSH pela glândula pituitária
- A LH estimula a libertação de testosterona pelas células de Leydig, e também realiza um feedback negativo sobre o hipotálamo



Inter-relações no controle da função reprodutiva masculina.



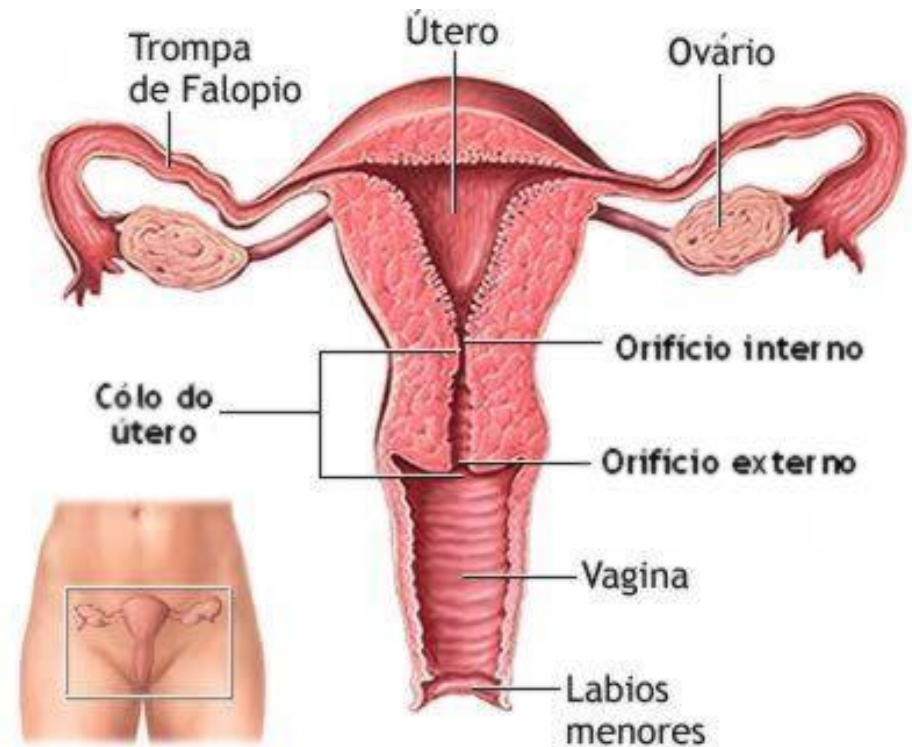
Regulação Hormonal

- A testosterona (agindo nas células de Sertoli) também é necessária para a espermatogênese
- Juntamente com outros andrógenos, é responsável pela diferenciação e maturação dos órgãos reprodutivos masculinos, pelo desenvolvimento das características sexuais masculinas secundárias, e pelo comportamento de macho
- A testosterona exerce efeito negativo na secreção de LH suprimindo a liberação pulsátil de GnRH a partir do hipotálamo



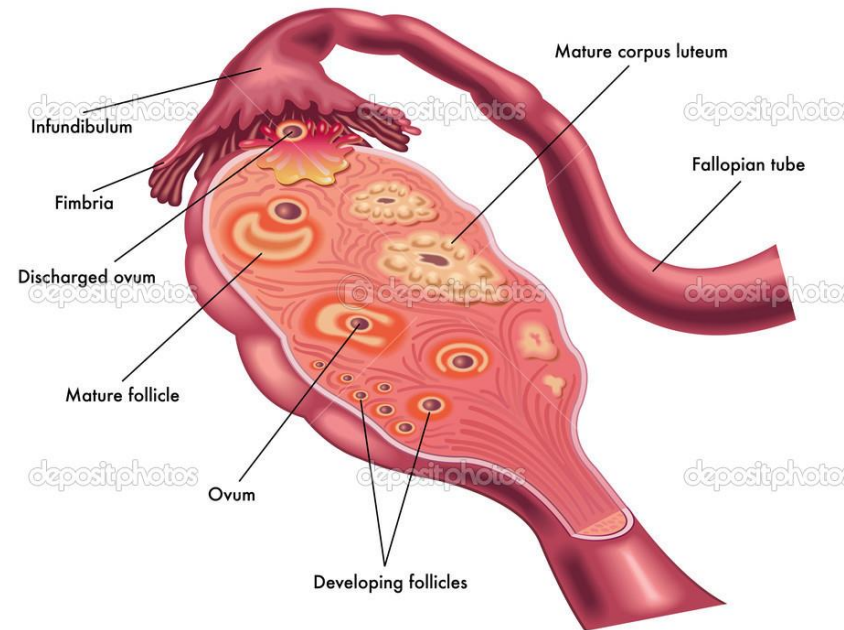
Sistema reprodutor feminino

- Ovários
- Trompas de Falópio
- Útero
- Vagina
- Vulva
 - Grandes e pequenos lábios
 - Clítoris (terminações nervosas)



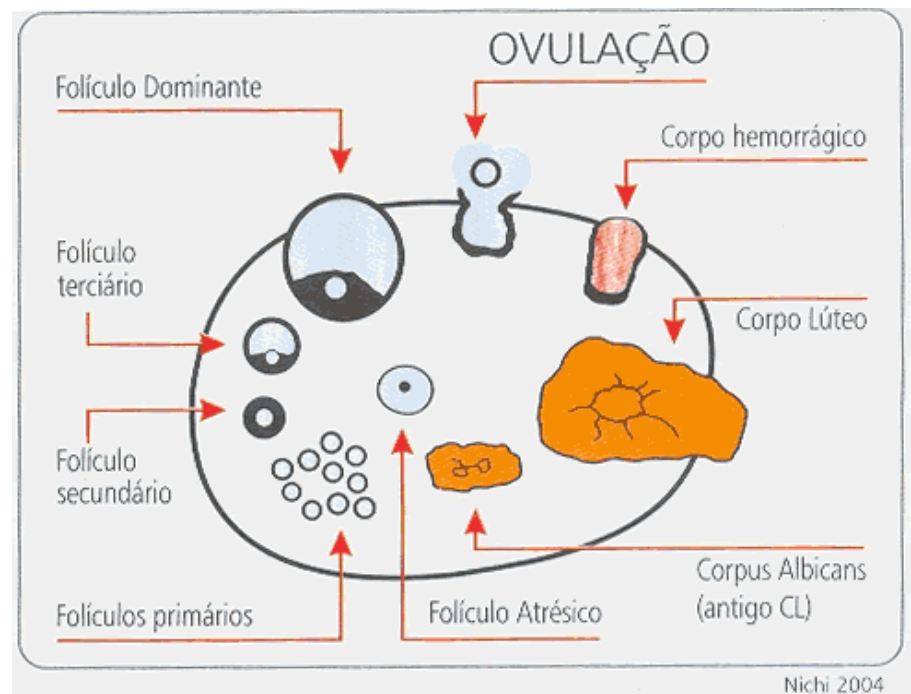
Ovários

- Realiza tanto funções exócrinas (libertação de ovócitos), quanto endócrinas (esteroidogénese)



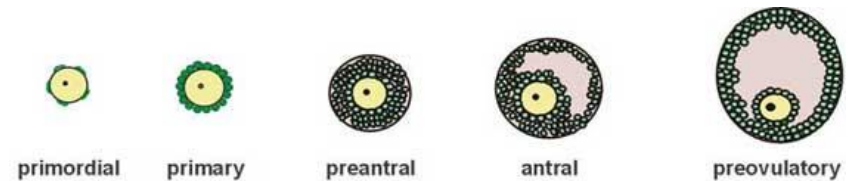
Ovários




- Constituído por medula e córtex
 - Epitélio superficial chamado de germinativo
 - Tecido conjuntivo fibroelástico
 - Sistemas vascular e nervoso
- O córtex contém folículos, corpos amarelos ou ambos, em diferentes etapas de desenvolvimento ou regressão



Ovários

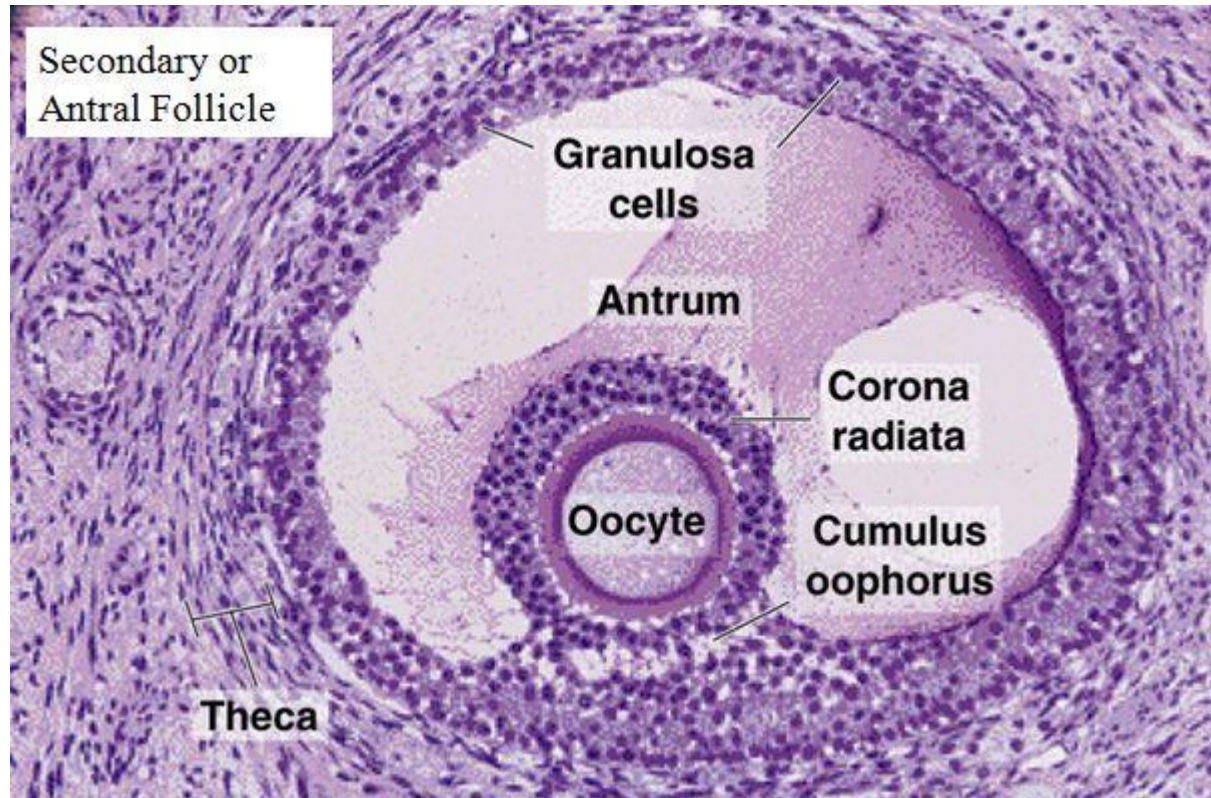
- Os ovócitos encontram-se revestidos por uma membrana formando os folículos
- Até à puberdade: folículos primordiais
- A maior parte destes folículos vão regredir, só se desenvolvendo parte destes durante a vida do indivíduo



	Primordial (resting) oocyte	Growing oocyte			Fully-grown oocyte
					
<i>Growth</i>	resting	early growth	mid-growth	late growth	complete
<i>GVBD</i>	incomp	incomp	comp	comp	comp
<i>MII</i>	incomp	incomp	incomp	comp	comp
<i>Embryogenesis</i>	incomp	incomp	incomp	limited	comp



Folículo antral

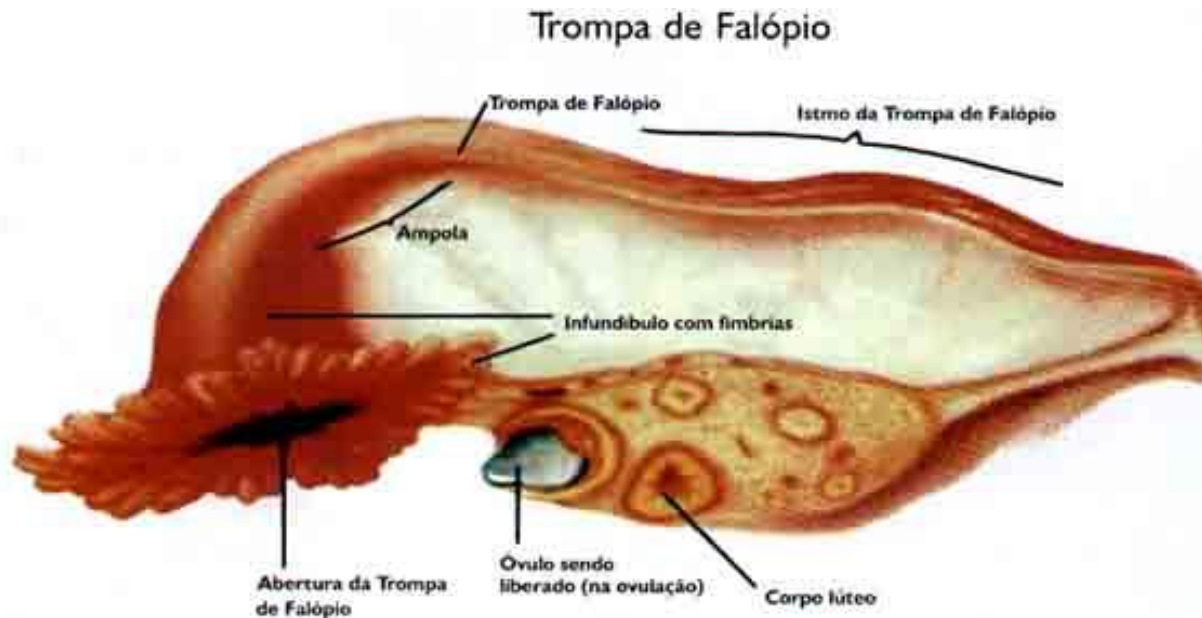


<https://www.studyblue.com/notes/n/reproductive-histology/deck/7435543>



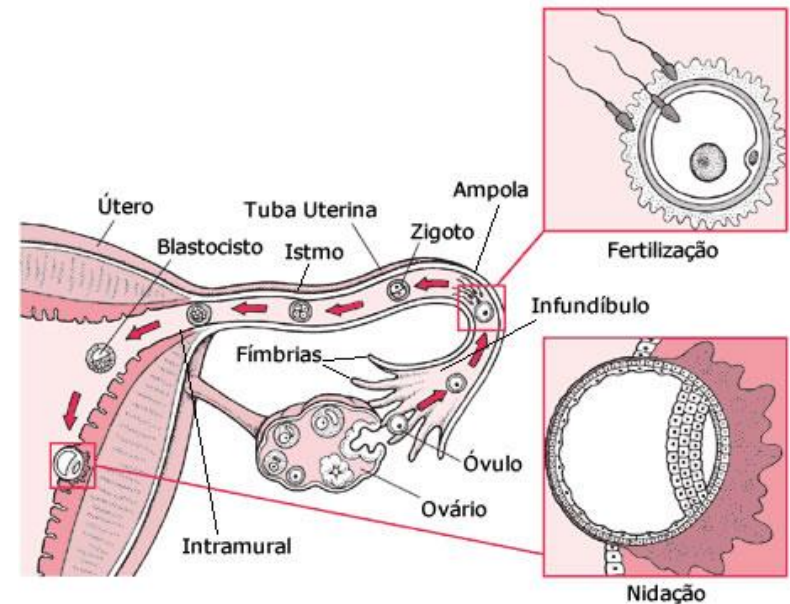
Ovidutos ou trompas de Falópio

- Condutos musculares pregueados que se estendem desde os ovários até ao útero



Ovidutos ou trompas de falópio

- No oviduto podem considerar-se 4 regiões:
 - Infundíbulo - permite a recolha do ovócito na ovulação
 - Ampola - Transporte do ovócito. Onde ocorre a fecundação.
 - Istmo - No istmo o embrião experimenta uma retenção transitória até alcançar o estadio de mórula ou blastocisto
 - União útero-tubárica - porção do oviduto que se continua com o útero.

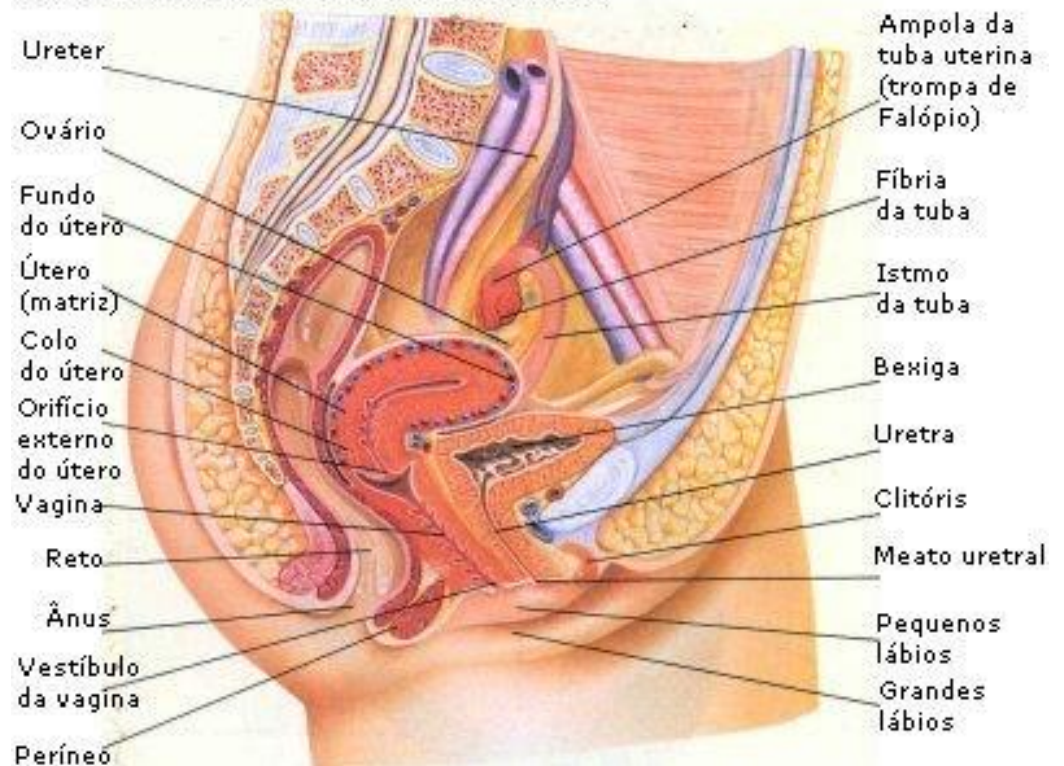


Útero

- Consta de:
 - Corpo
 - Cérvix ou colo

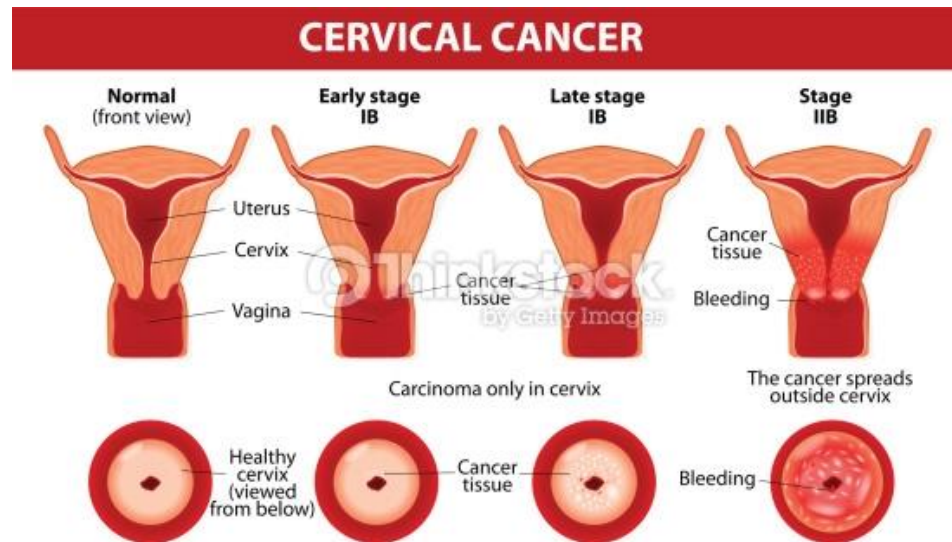


Sistema reprodutor Feminino - Corte da pelve



Útero

- Cérvix ou colo uterino
 - Estrutura em forma de esfíncter e com uma parede muscular grossa
 - Criptas cervicais cobertas por epitélio colunar ciliado e células secretoras que originam o muco cervical (hormonas)



Vagina

- Órgão copulatório
- Esfíncter muscular - mecanismo de defesa
- Canal do parto
- Microflora
- Contrações vaginais e fluido vaginal



Ovogénese e Foliculogénese

- Formação, desenvolvimento e maturação do gâmeta feminino

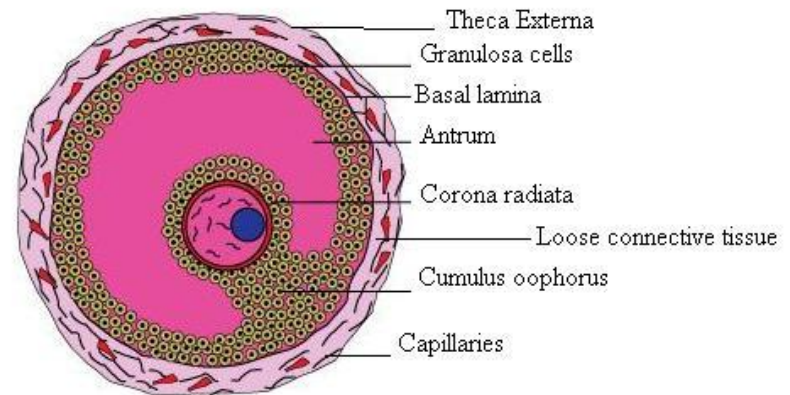
- Multiplicação
- Crescimento
- Maturação

- Multiplicação

- Durante a vida intrauterina

- Crescimento - folículo primordial

- Folículo primário
- Folículo secundário
- Folículo terciário (zona pelúcida)
- Folículo de Graaf (teca externa, interna e granulosa)



Ovogénese e Foliculogénese

- **Maturação**
 - Precedida por aumento de LH (pico pré-ovulatório) e de FSH
 - Conclui-se a divisão reducional iniciada durante a fase de multiplicação
 - A parede folicular sofre a ação de enzimas proteolíticas
 - O nº de lisossomas aumenta nas células da granulosa
- **Ovulação**
 - Rotura do folículo de Graaf e libertação do ovócito
 - Dá-se protusão folicular devido a alterações de permeabilidade vascular e ação das células contrácteis que rodeiam o folículo
 - Dá-se a rutura



Ovogénese e Foliculogénese

- O nº de oócitos formados durante o desenvolvimento fetal ou neonatal constitui o nº máximo disponível ao longo da sua vida reprodutora
- A maior parte dos folículos primordiais formados estão destinados a sofrer uma degeneração espontânea
- Este processo é conhecido por atresia folicular, que conduz à diminuição gradual da reserva de oócitos iniciando-se antes do nascimento e prolongando-se até ao fim da vida sexual

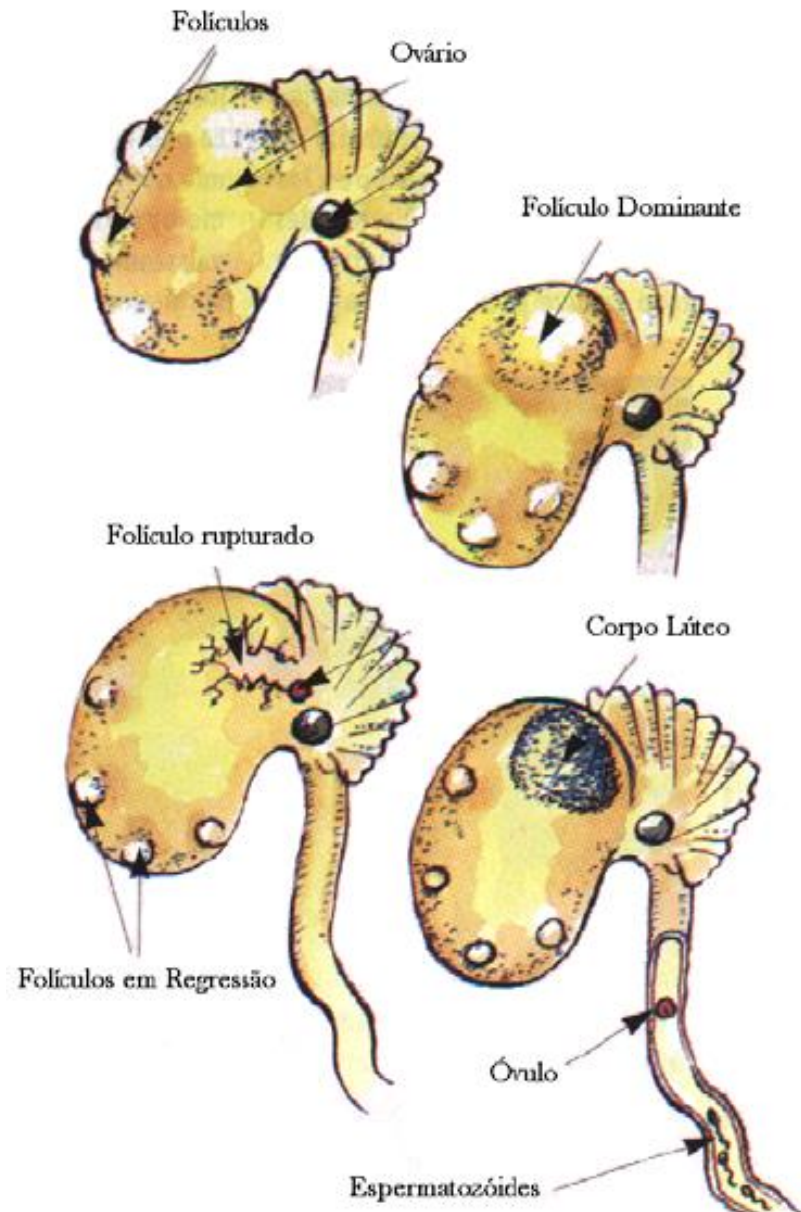


Ovogénese e Foliculogénese

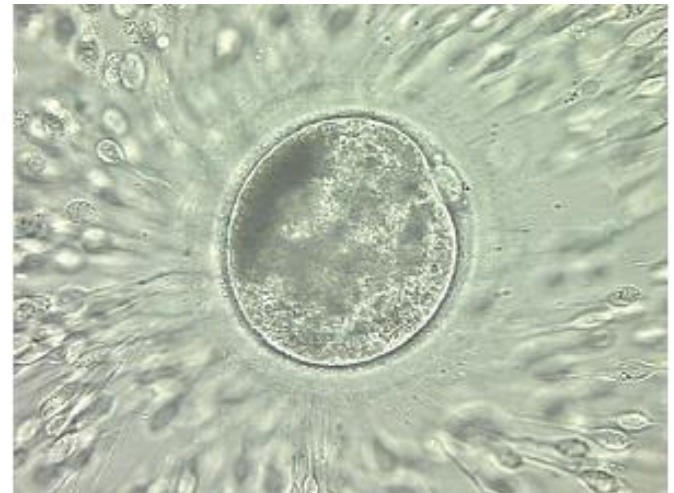
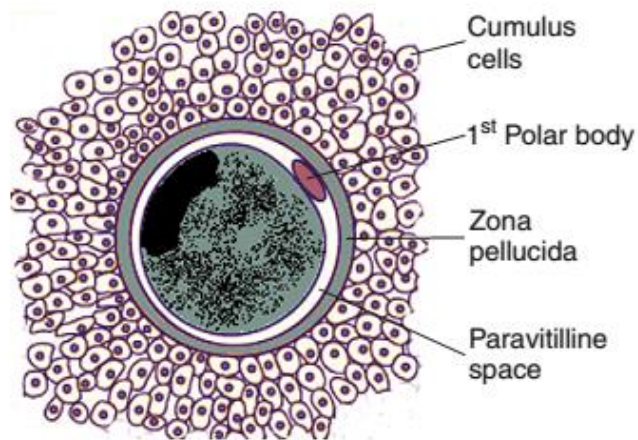
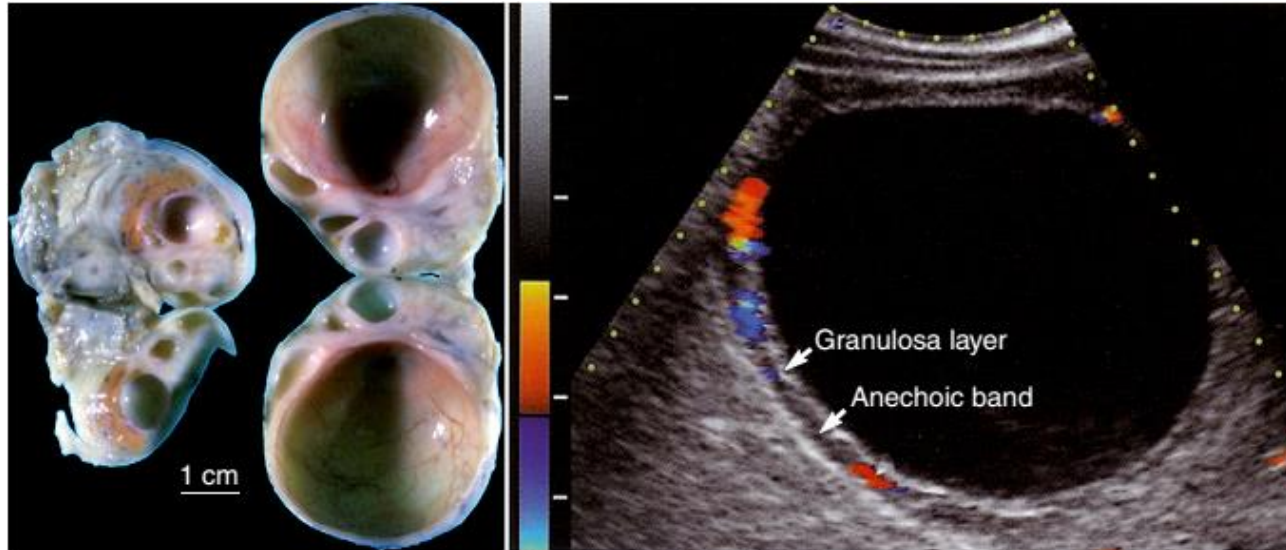
- Só na puberdade é que alguns folículos se desenvolvem e passam a folículos primários (início de produção de GnRH)
- O crescimento folicular permite a produção de estrogénios, responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias
- O desenvolvimento folicular origina: folículo secundário»terciário»de Graaf, que libertará o ovócito
- O ovócito dirige-se para a trompa de Falópio, onde poderá ser fertilizado



Ovulação e fecundação



Ovários e folículos



Fisiologia

- GnRH, FSH e LH não são secretadas em níveis constantes, mas em uma série de pulsos
- O FSH estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos
- Produz-se estradiol-17 β (sob a influência de LH e FSH) nas células da granulosa do folículo
- O estradiol exerce um feedback positivo no hipotálamo e na hipófise, aumentando a frequência dos pulsos de GnRH, estimulando um pico de GnRH que, por sua vez, induz um pico de LH

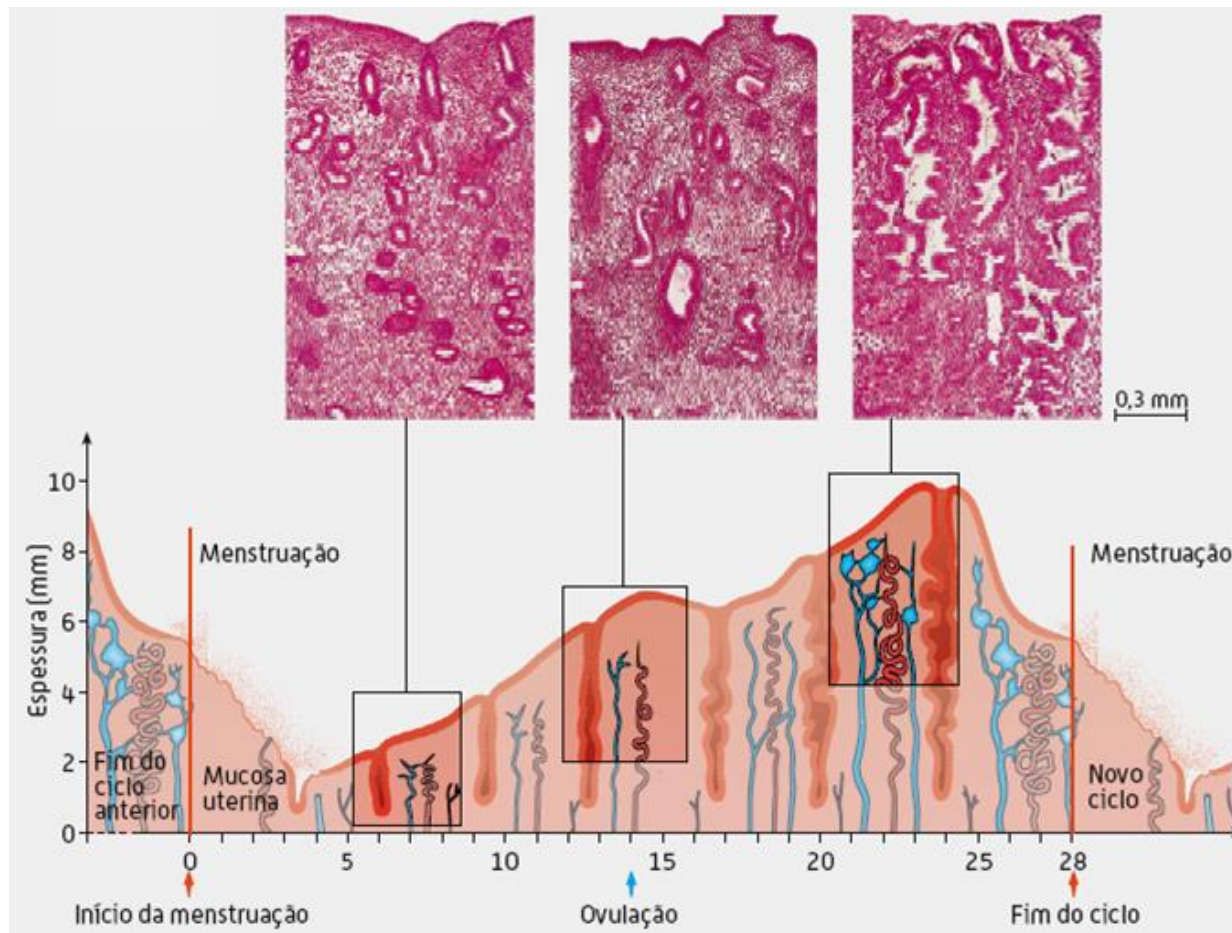


Fisiologia

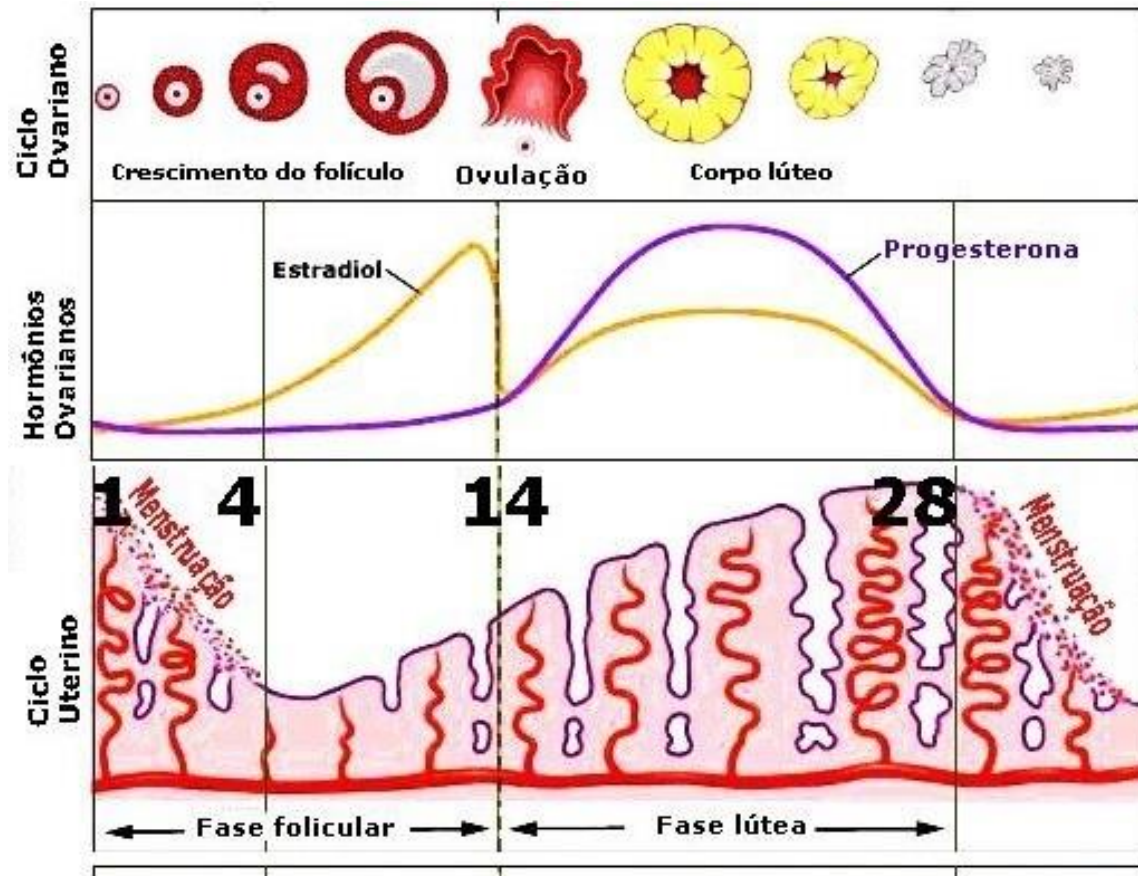
- Após a ovulação forma-se o corpo lúteo - produção de progesterona
- Se o ócito ovulado for fecundado, o corpo lúteo mantém-se
- Quando não se produz gestação, o corpo lúteo atua como um órgão endócrino temporal degenerando-se no fim do ciclo
- Luteólise
 - Regressão do corpo lúteo e início de um novo ciclo
 - Secreção endometrial da prostaglandina ($\text{PGF2}\alpha$)



Ciclo uterino

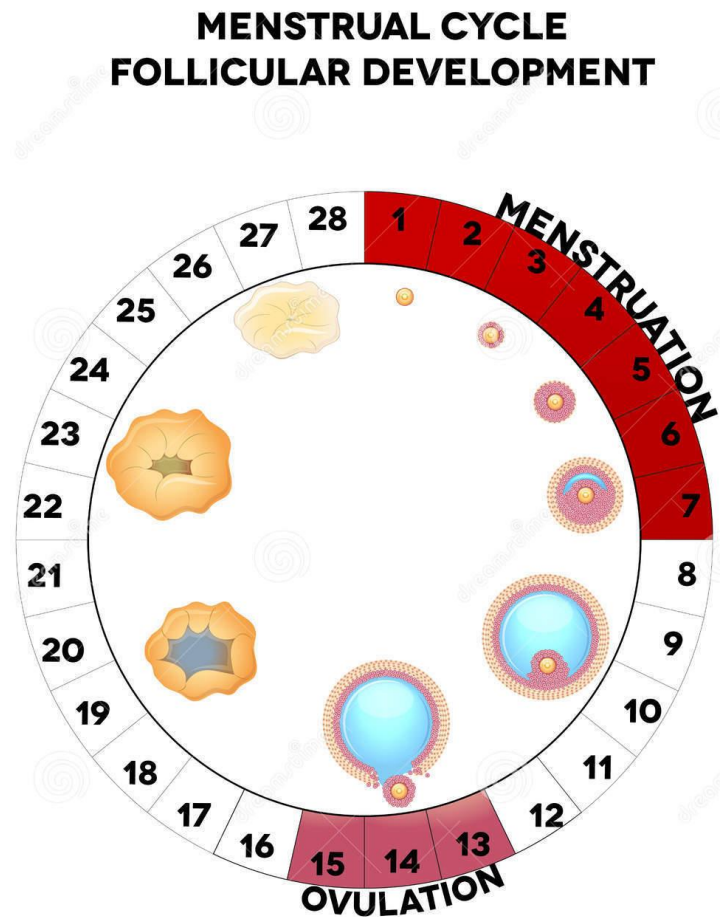


Ciclo uterino

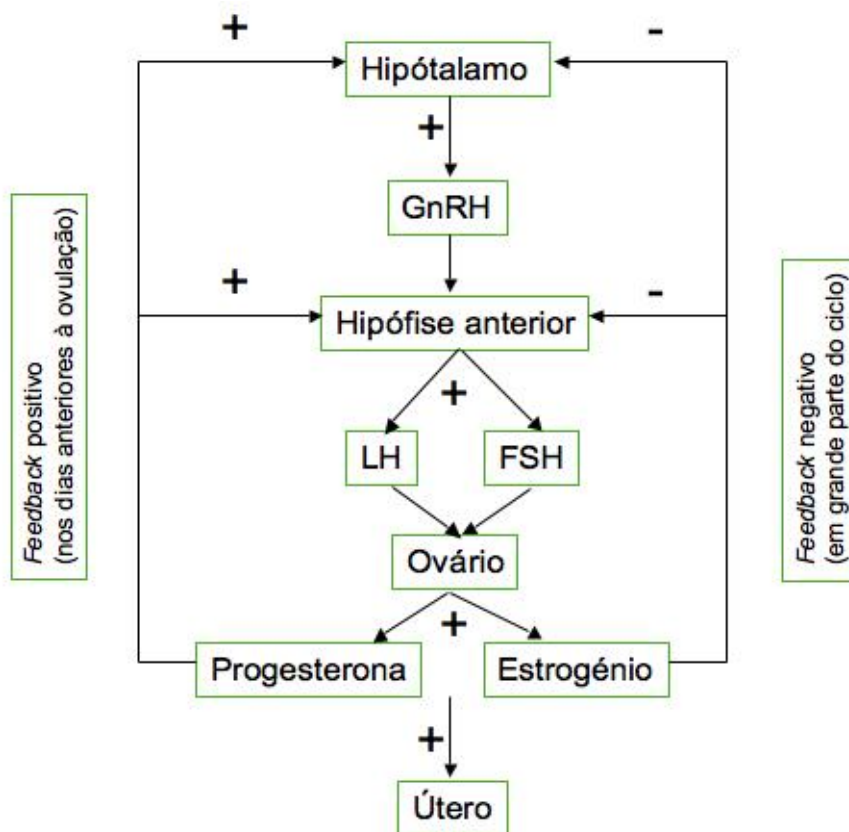


Ciclo uterino

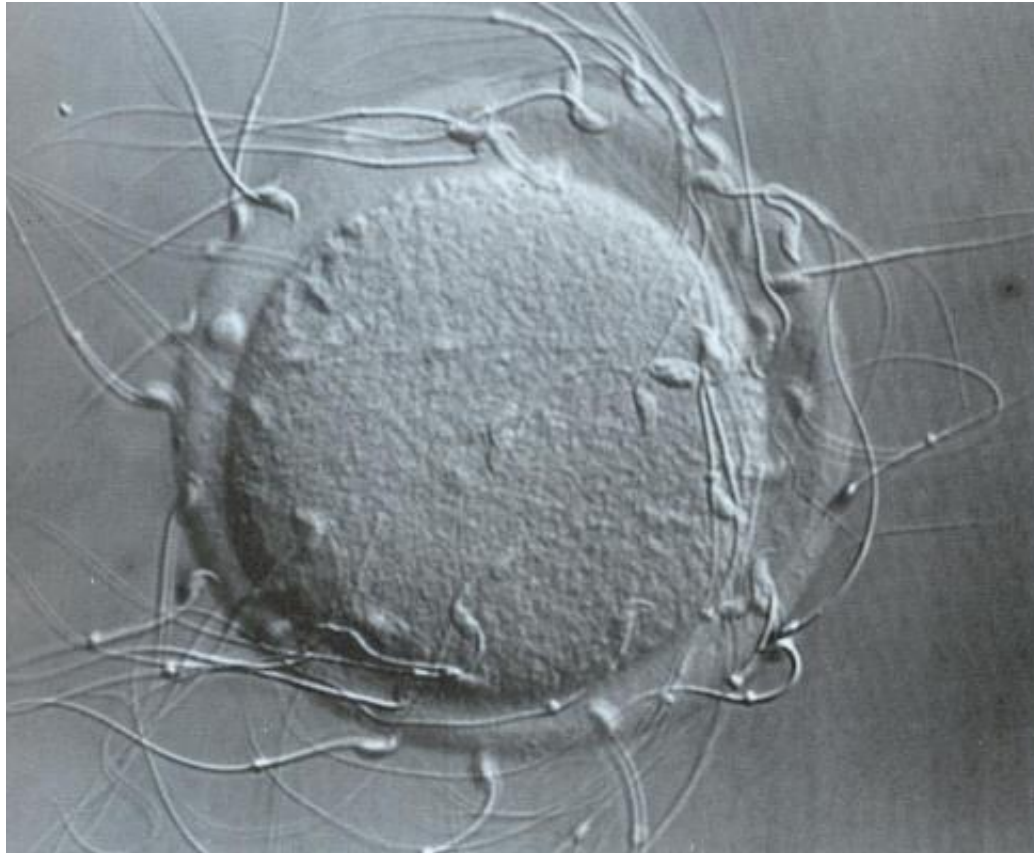
- Fase menstrual (dia 0)
- Fase proliferativa
- OVULAÇÃO!! (dia 14)
- Fase secretora
- Fase menstrual (dia 28)



Ciclo uterino



Fecundação

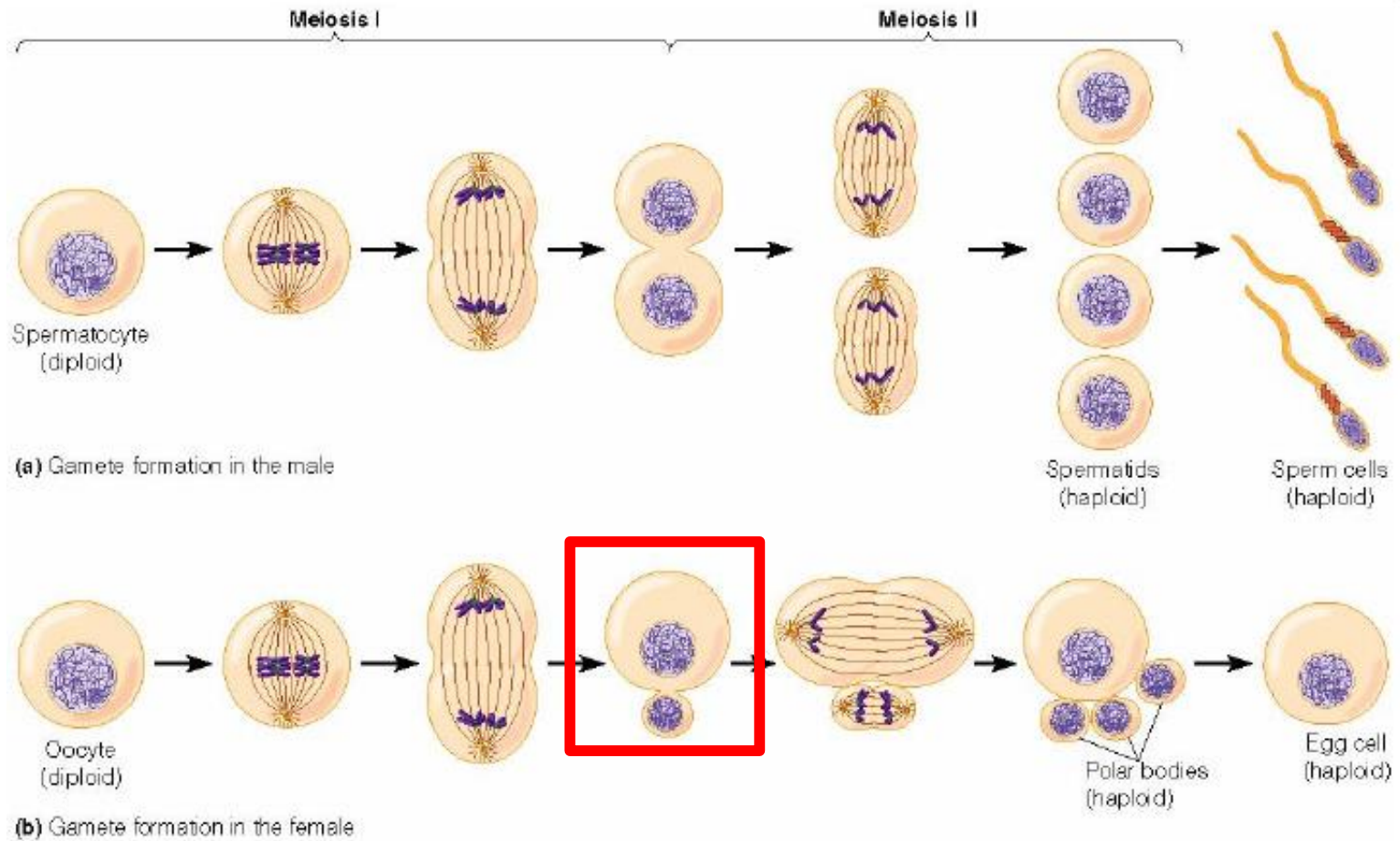


Gestação

- Processo fisiológico caracterizado por uma série de mudanças na fêmea, físicos, metabólicos e hormonais, que culminam com o nascimento de um novo indivíduo.
- Fatores prévios:
 - Maturação dos gametas
 - Transporte dos gametas
 - Fecundação
- Uma vez fecundado o ovócito, sucedem-se paralelamente 2 processos importantes:
 - Desenvolvimento do zigoto até dar lugar ao novo organismo
 - Alterações/mudanças maternas que facilitam aquele desenvolvimento



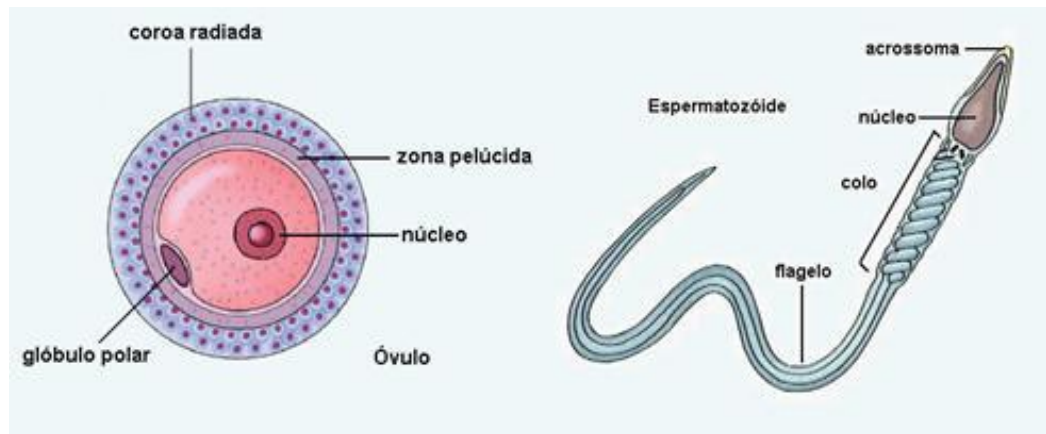
Fecundação



Condições prévias para a gestação

- **Maturação dos gametas**

- Os espermatozoides, concentrados e armazenados no epidídimo, mudam gradualmente de um metabolismo oxidativo (aeróbico) para um glicolítico (anaeróbico) à medida que vão progredindo ao longo do mesmo



Condições prévias para a gestação

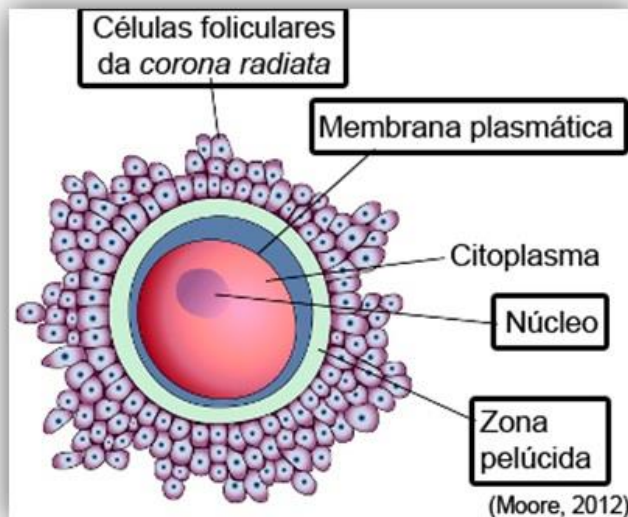
- **Maturação dos gametas**
 - O metabolismo é reduzido e portanto economizam energia
- A maturação dos espermatozoides só terá lugar depois da sua entrada no trato reprodutivo feminino, onde ocorrerão 3 processos vitais para o sucesso da fecundação:
 - A capacitação espermática
 - A aquisição de movimento hiperativo
 - A reação acrossômica



Condições prévias para a gestação

- **Maturação dos gametas**

- Os ovócitos devem completar a 1ª divisão meiótica e começar a 2ª antes da fecundação
- Um ovócito maduro ou apto a ser fecundado com possibilidade de dar lugar a um embrião viável, deve encontrar-se na metáfase da 2ª divisão meiótica no momento de ser ovulado (oócito II)



Condições prévias para a gestação

- **Transporte e sobrevivência do gâmetas**
 - Após a ejaculação, os espermatozoides depositados na vagina começam a sua viagem até ao oviduto
 - O ambiente do aparelho genital feminino é geralmente inóspito para a sobrevivência dos espermatozoides, que são reconhecidos pelos glóbulos brancos como células estranhas, pelo que existem reservatórios que ajudam a sobreviver os gâmetas masculinos durante o transporte
 - Movimentação: combinação da própria motilidade espermática e dos movimentos peristálticos do aparelho genital feminino



Condições prévias para a gestação

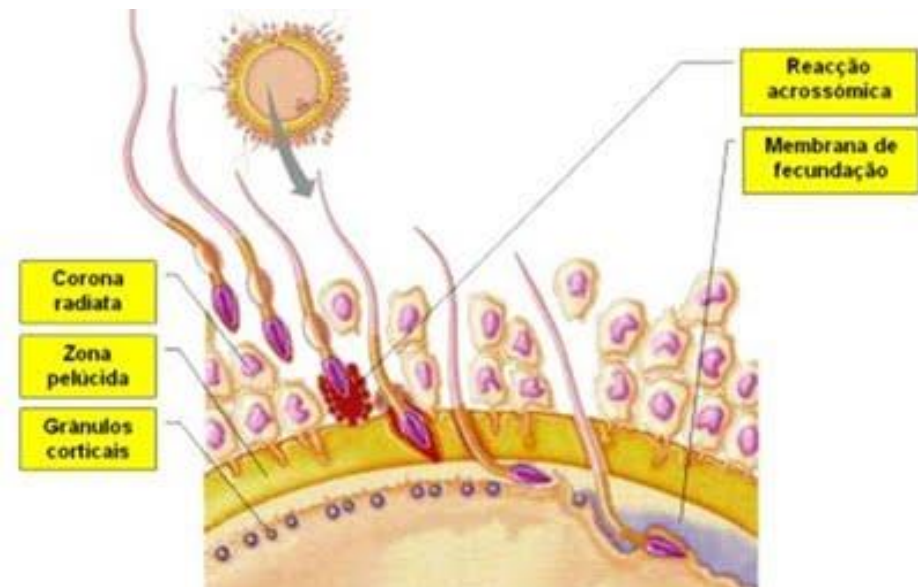
- **Transporte e sobrevivência do gâmetas**
 - Durante o transporte, os espermatozoides sofrem uma série de mudanças que são um pré requisito para a fecundação.
 - Capacitação: alteração da superfície celular, permite ocorrência da reação acrossômica
 - Hiperativação: aquisição de movimento frenético, com batimento assincrónico do flagelo, que permite ascensão do spz pelo oviduto e penetração na zona pelúcida
 - Reação acrossômica: libertação de enzimas hidrolíticas do acrossoma



Condições prévias para a gestação

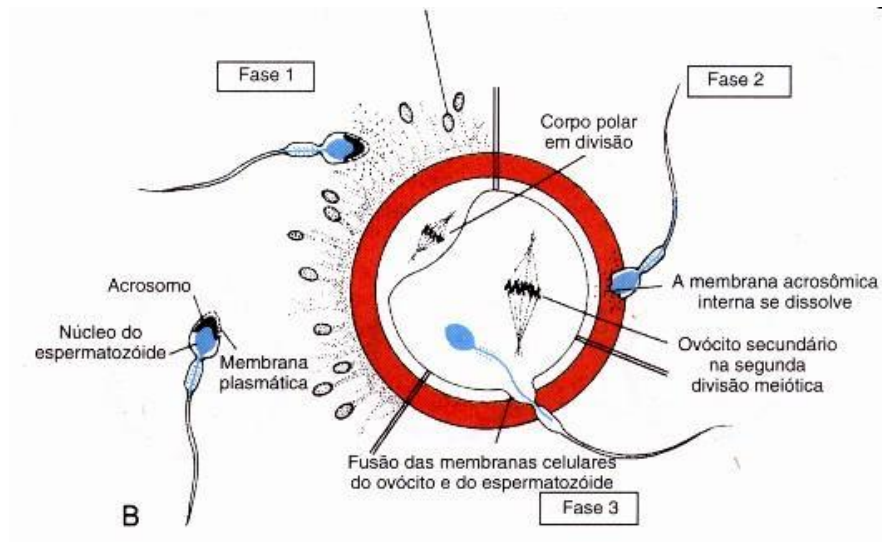
Fecundação

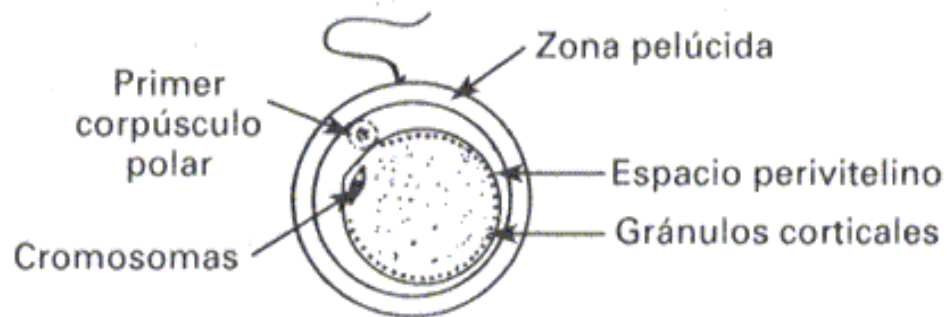
- Ovócitos e os espermatozoides alcançam a ampola do oviduto
- Espermatozoides atravessam corona radiata
- Adesão a recetores específicos da zona pelúcida
- Penetração da ZP para alcançar a membrana vitelina



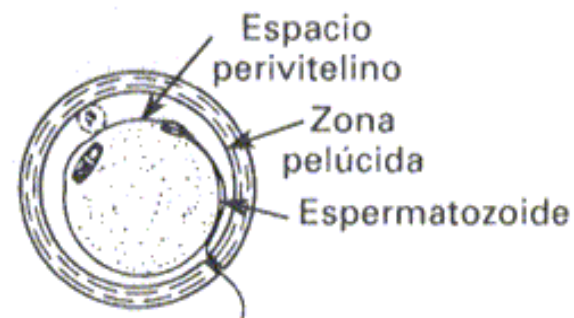
Fecundação

- 2 acontecimentos paralelos:
 - O ovócito é ativado e reativa-se a meiose, que acabará com a formação do segundo corpúsculo polar e o pronúcleo feminino
 - Produz-se a formação do pronúcleo masculino

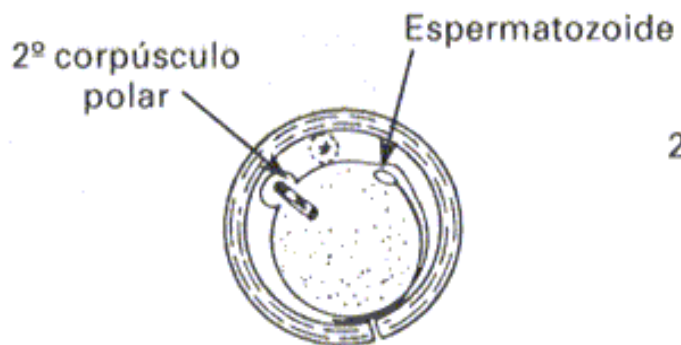




Metafase II



Anafase II

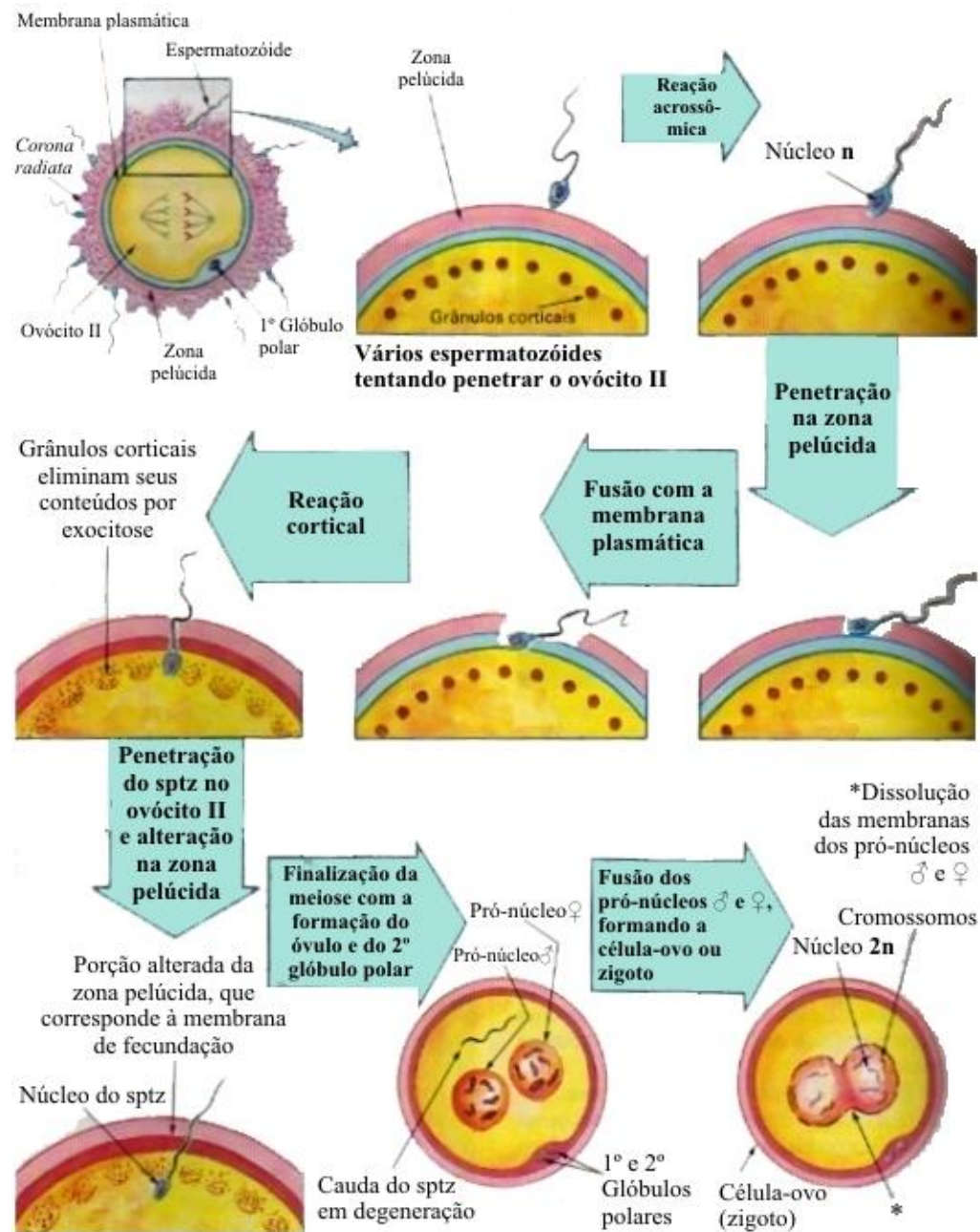


Telofase II



Cigoto





Fecundação

- O invólucro nuclear do ovócito desintegra-se aproximadamente em 12 horas, permitindo a fusão dos dois pronúcleos: 23 cromossomas do ovócito com 23 cromossomas do espermatozoide: cariogamia
- Forma-se o zigoto, que contém 46 cromossomas - célula diploide
- A polispermia é bloqueada através da exocitose dos grânulos corticais (entre a zona pelúcida e a membrana plasmática)
- A fecundação induz variabilidade genética: combina dois gametas obtidos aleatoriamente, surgindo novas associações de genes: adaptação dos indivíduos às variações ambientais



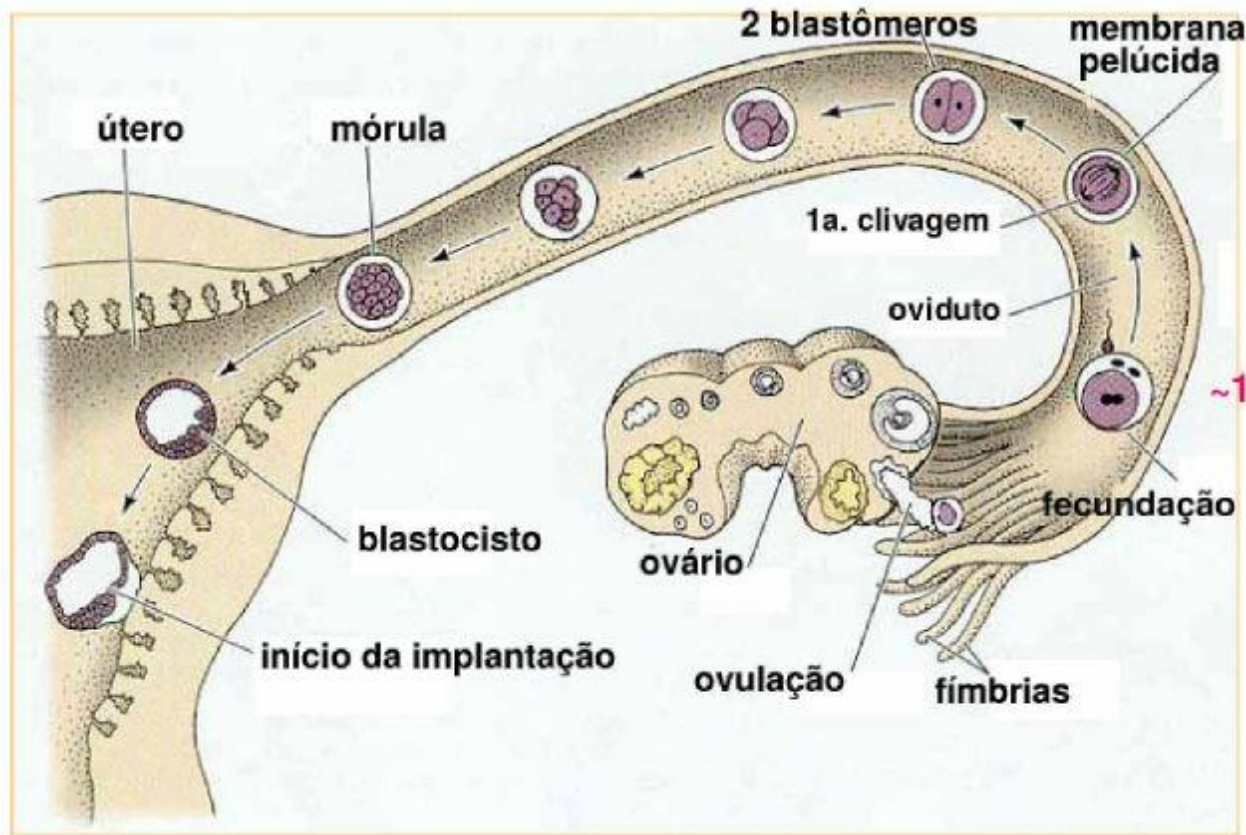
Desenvolvimento embrionário



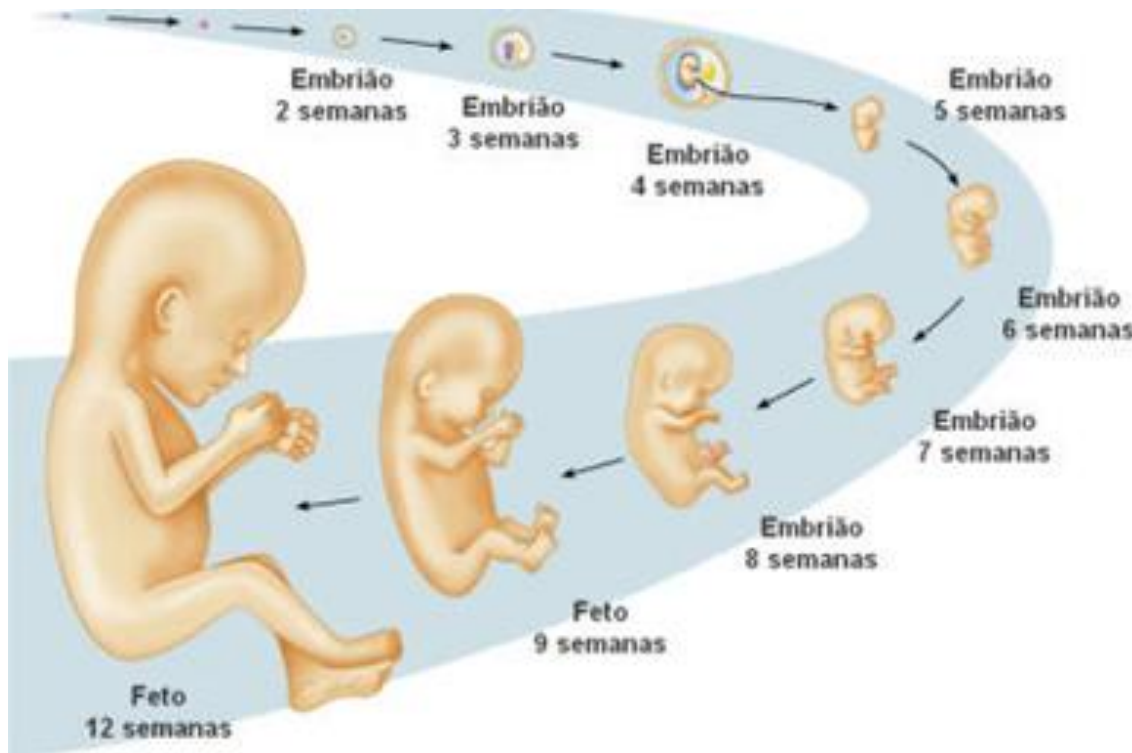
- Pouco depois da fecundação o zigoto começa a dividir-se (mitose) à medida que vai percorrendo o oviduto até ao útero, o que é facilitado pela ação dos estrogénios
- O embrião normalmente alcança o útero na etapa mórula (48 células)
- A mórula, chamada assim pelo aspeto de amora que apresentam os blastómeros agrupados, nutre-se das secreções uterinas e das próprias reservas do vitelo, enquanto que nas etapas anteriores o embrião se nutria das secreções do oviduto



Desenvolvimento embrionário



Desenvolvimento embrionário



- Até às 8 semanas: embrião
- A partir das 9 semanas: feto

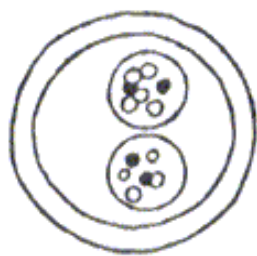


Desenvolvimento embrionário

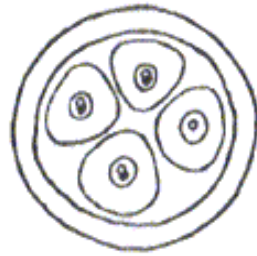
- As divisões continuam-se e começa a produção de líquido que dará lugar à formação de uma cavidade ou blastocélio no interior da massa de células
- O embrião (blastocisto) ainda se encontra rodeado pela zona pelúcida, e diferenciam-se duas populações de células:
 - O nódulo/botão embrionário que dá origem ao embrião propriamente dito
 - O trofoblasto, situado perifericamente, que intervém na ingestão seletiva de nutrientes e que formará posteriormente a placenta



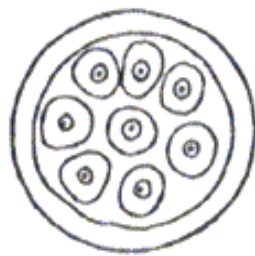
Desenvolvimento embrionário



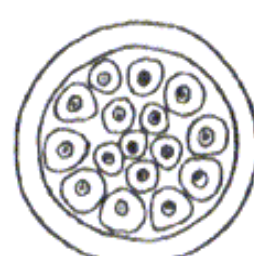
2 Células



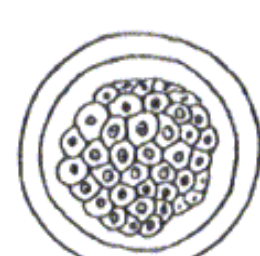
4 Células



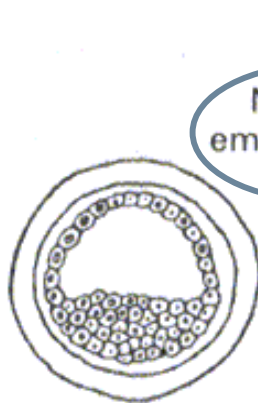
8 Células



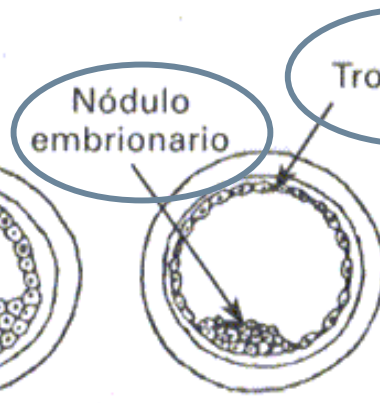
16 Células



Mórula



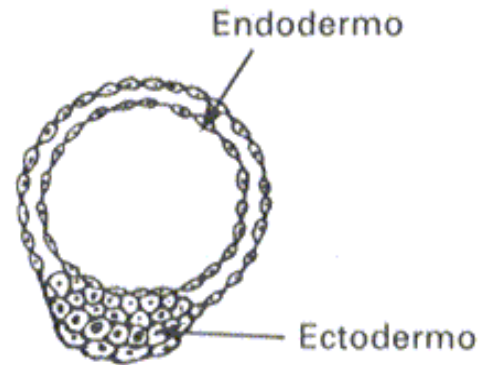
Blastocisto
temprano



Blastocisto

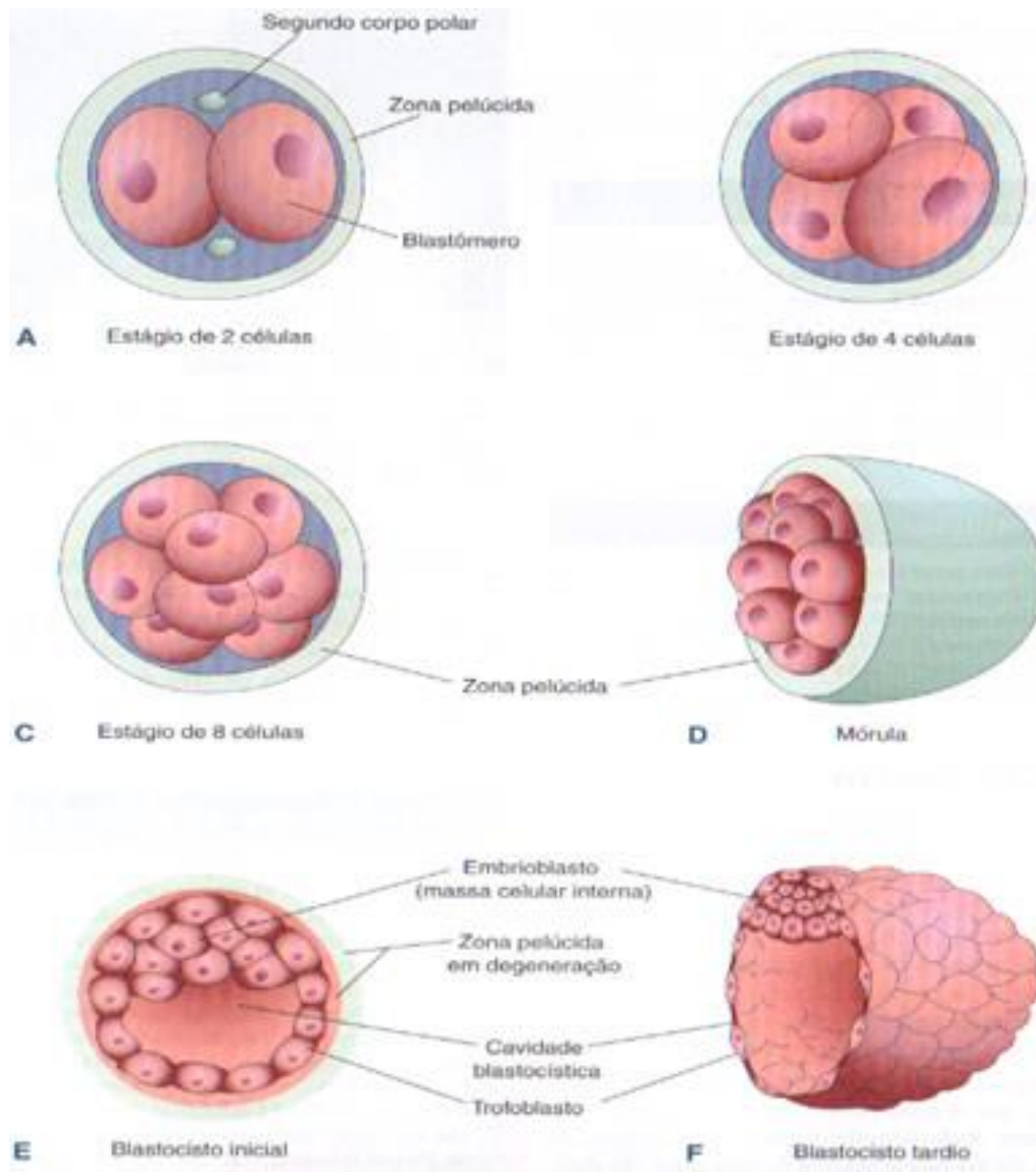


Blastocisto
eclosionando



Blastocisto
eclosionado





Desenvolvimento embrionário

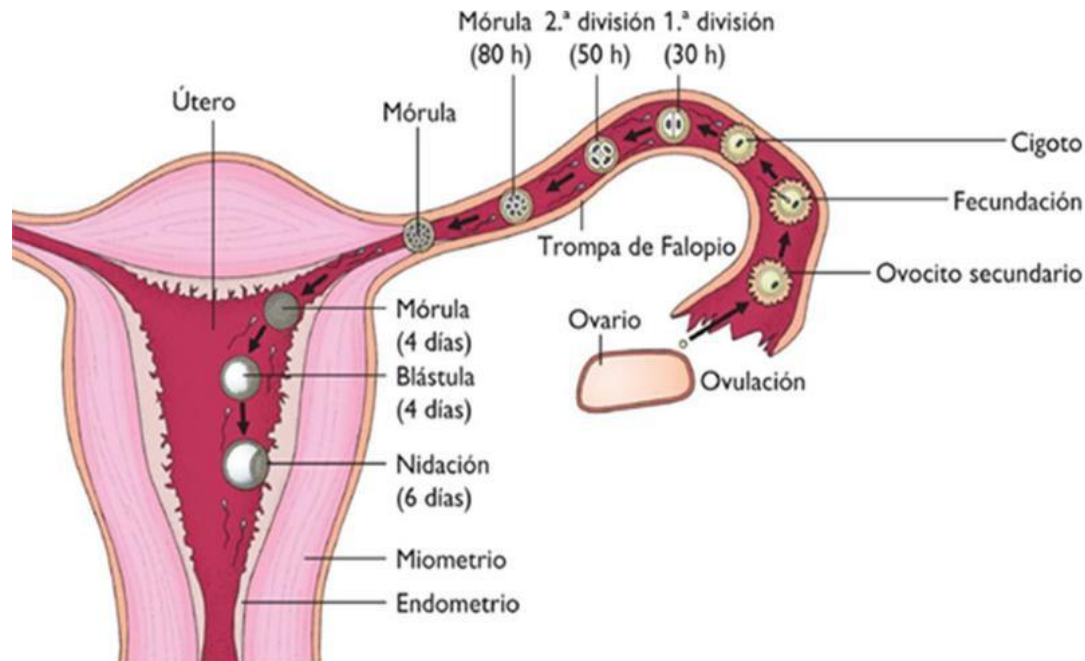
- O blastocisto (eclosionado) que se desprende da zona pelúcida começa uma fase de alongamento e crescimento rápido passando de uma forma esférica a uma tubular ou filamentosa
- O momento em que tal ocorre coincide com a migração uterina, ou etapa em que os embriões se movem no útero em busca de um lugar adequado para se implantar

1. Crescimento
2. Morfogénese (endoderme, mesoderme e ectoderme)
3. Diferenciação celular (organogénese)



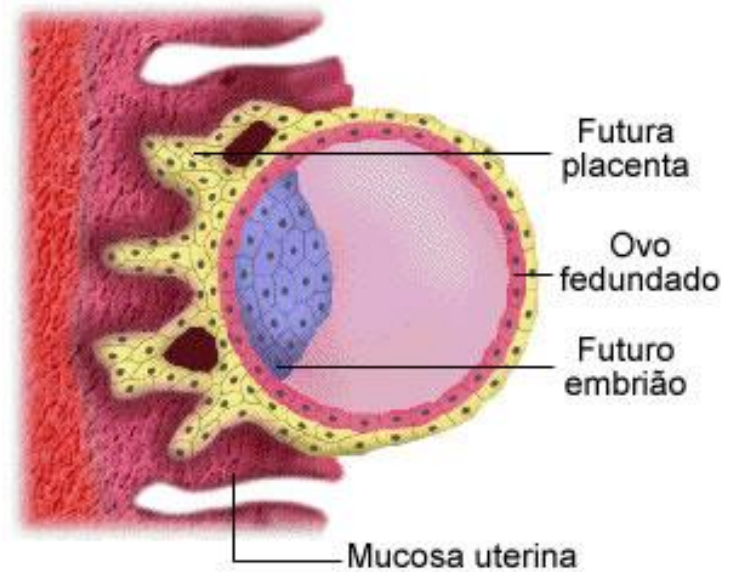
Implantação/nidação

- Nidação intersticial: própria dos primatas e da cobaia, produz-se a destruição do epitélio e do tecido conjuntivo do útero



Implantação

- Até ao momento de se implantar, a nutrição do embrião era histiotrofa
 - Absorção através do trofoblasto
- Depois da implantação - nutrição hemotrofa
 - Desenvolvimento de membranas extraembrionárias
 - Placenta: troca entre o sangue materno e o do embrião



Placentação

- A placenta é o resultado da união mais ou menos íntima entre o córion e a mucosa uterina
- Consta de um grupo de membranas, que constitui a porção fetal da placenta, e o endométrio uterino modificado, que constitui a placenta materna
- Na placenta fetal estão compreendidos córion, âmnio, alantoides e vestígios de saco vitelino

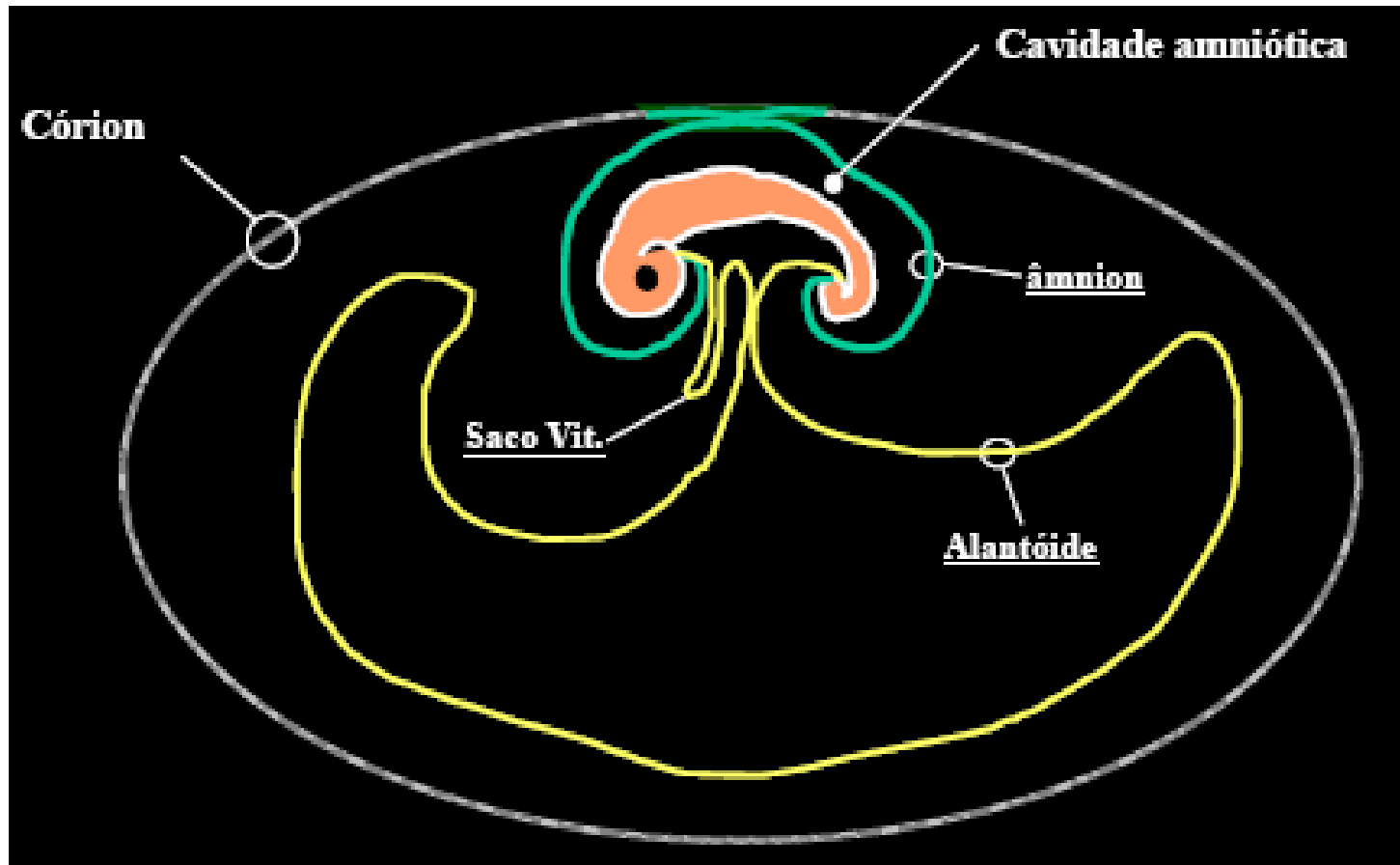


Placentação

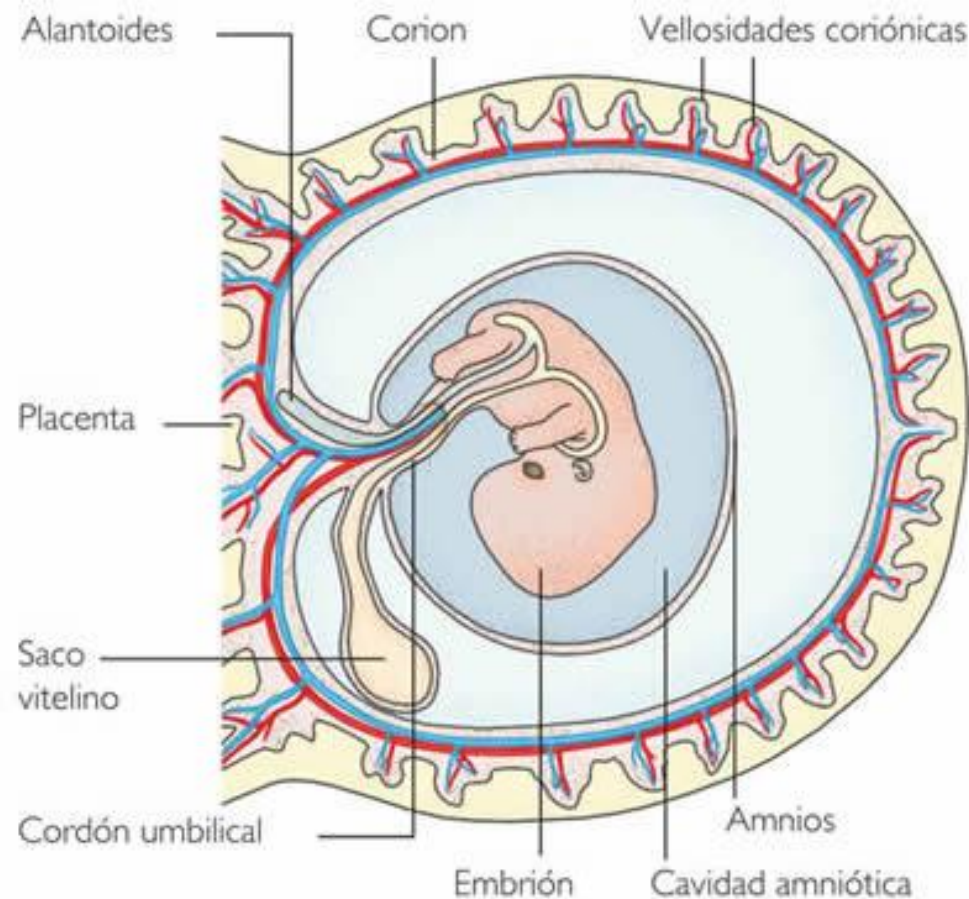
- Córion: é a membrana mais externa, em contacto com o útero materno - formam-se as vilosidades coriônicas
 - Superfície de trocas entre o embrião/feto e a mãe
- Âmnio: membrana mais interna adjacente ao feto
 - Protege da dissecação, choques e variações térmicas
- Saco alantóideo: espaço formado por 2 camadas de alantoides, entre o âmnio e o córion
 - A camada externa da alantoides adere ao córion através de tecido conjuntivo e a interna, adere ao âmnio
 - Formará o cordão umbilical, junto com o saco vitelino (comunicação do embrião/feto com a placenta)



Membranas extraembrionárias



Membranas extraembrionárias

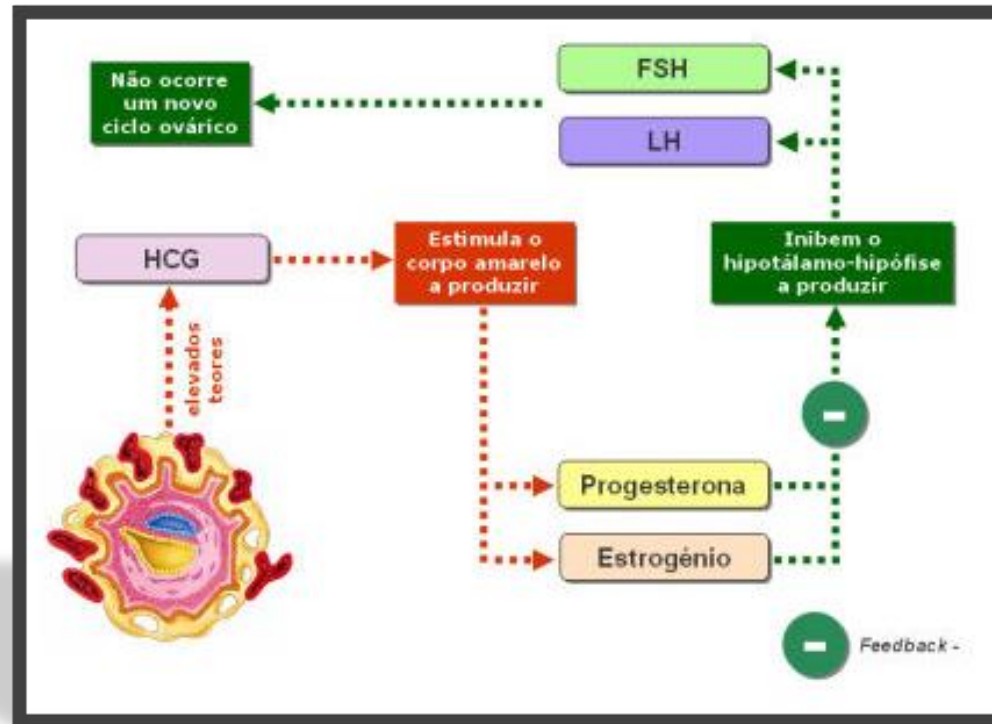


Placentação

- A placenta apresenta diversas funções, todas elas vitais para o desenvolvimento do feto.
 - Substitui o tubo digestivo, pulmão, rim, fígado e glândulas endócrina fetais
 - Separa os organismos materno e fetal assegurando o desenvolvimento por isolado deste último
 - Tem uma função defensiva
 - O sangue do feto e materno nunca se encontram em contacto direto, mas estão muito próximos de modo a permitir trocas
 - Os produtos de excreção formados dentro do feto passam ao sangue materno através da placenta e são eliminados por via urinária



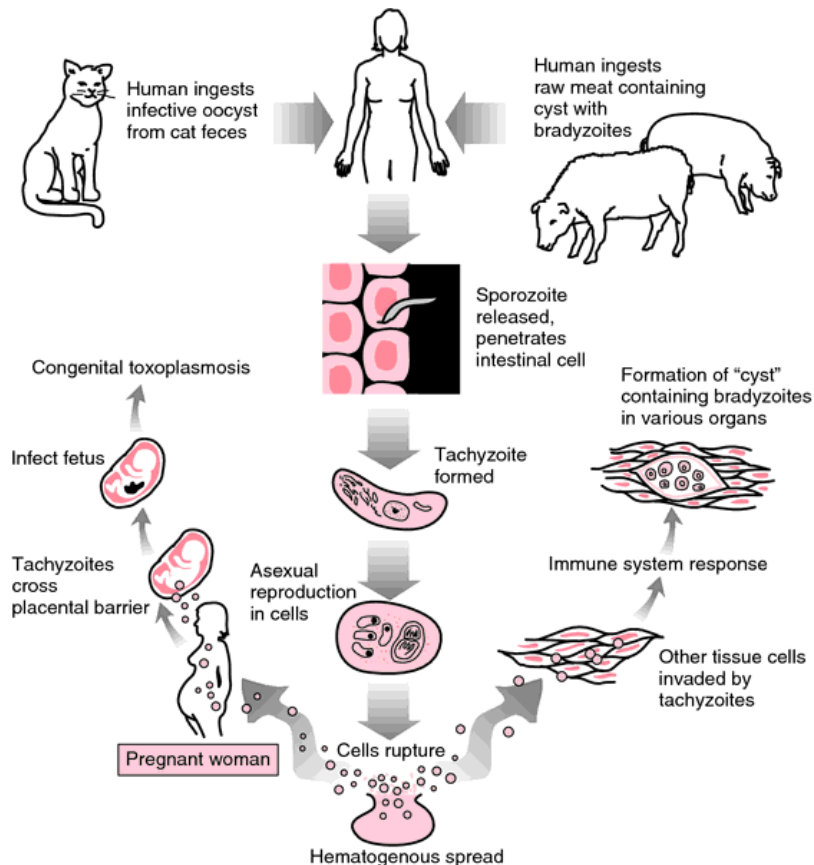
A placenta, funções e desenvolvimento do feto



- Função defensiva - a placenta é uma barreira relativamente eficaz para a passagem de algumas bactérias, vírus e determinadas substâncias tóxicas



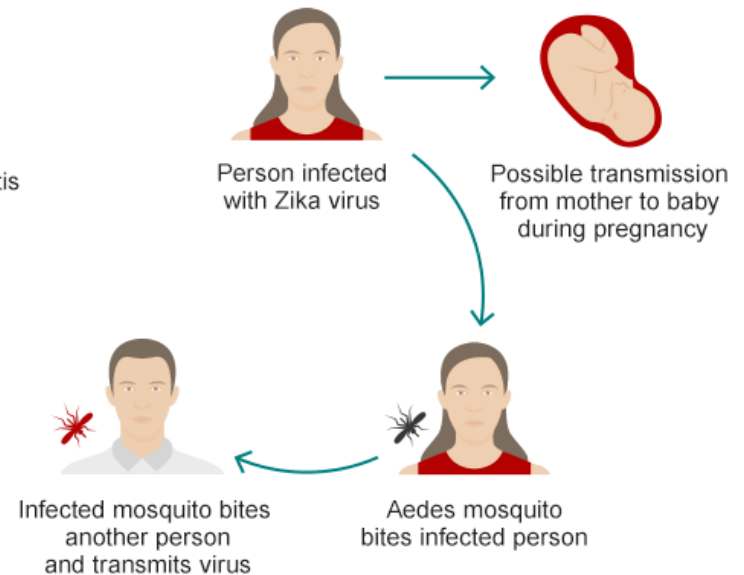
A placenta, funções e desenvolvimento do feto



Zika virus transmission cycle

Symptoms

- Fever
- Rash
- Joint pain
- Conjunctivitis (red eyes)



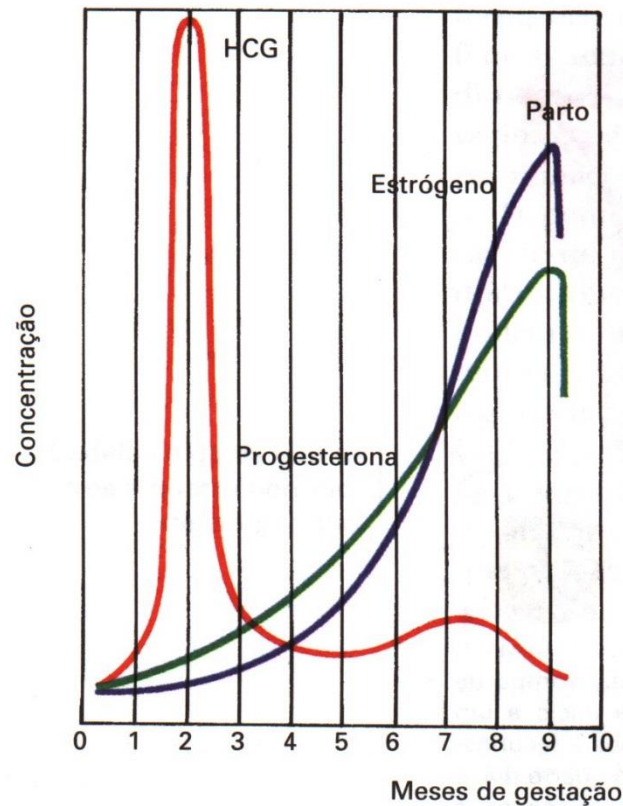
Zika can be transmitted through blood, but this is an infrequent mechanism. The virus has also been isolated in semen, but person-to-person sexual transmission is unconfirmed.

Source: PAHO/WHO

BBC



Fisiologia da gestação



hCG

- Primeira hormona embrionária a ser produzida
- Manutenção do CL



Fisiologia da gestação

Papel fundamental do sistema endócrino

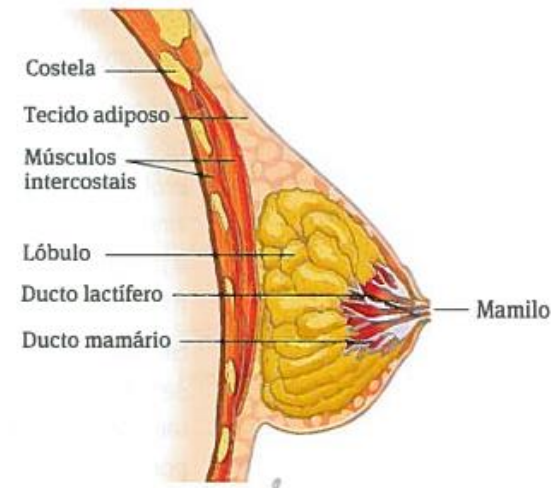
- Aparecimento do CL no ovário e produção de progesterona:
 - Crescimento, ramificação e enrolamento em espiral das glândulas uterinas
 - Aumento da vascularização
 - Diminuição da resposta imunitária
 - Diminuição da motilidade uterina
- Aumento das secreções por parte do útero, necessárias para a nutrição do embrião



Fisiologia da gestação

Progesterona

- Aumento dos seios (prolactina)
- Obstrução do cérvix (tampão)
- Crescimento da placenta aumento do útero
- Bloqueio dos ciclos



Fisiologia do parto

- O final da gestação deve produzir-se num momento preciso:
 - Completa maturidade do feto para adaptar-se à vida extrauterina
 - Declinar da placenta, que por ser um órgão de vida breve, começa a ser insuficiente
- Durante a última parte da gestação ocorrem uma série de adaptações no organismo materno:
 - Relaxamento da sínfise do púbis
 - Dilatação do colo uterino
 - Relaxamento dos tecidos pélvicos e ligamentos



Fisiologia do parto

- Segundo técnicas recentes comprovou-se que a concentração plasmática de corticosteroides aumenta antes do parto, tanto no feto como na mãe
- Os estrogénios fetais e maternos mostram-se paralelos dias antes do parto e a concentração de progesterona diminui na mãe, enquanto que aumenta no feto
- Os níveis de prostaglandinas no líquido alantóideo aumentam momentos antes do parto



Fisiologia do parto

Gestação

- Miométrio relaxado
- Cérvix fechado e duro retém o feto

Parto

- Contrações tónicas e rítmicas do miométrio
- Maturação e dilatação cervical



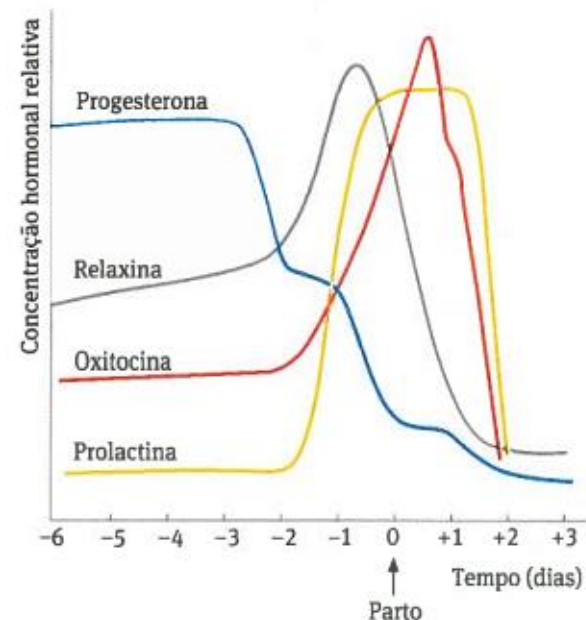
Fisiologia do parto

- Para favorecer a contração do miométrio, os níveis de progesterona descem e os estrogénios aumentam gradualmente
- As prostaglandinas e a **relaxina** controlam a atividade miométrica e a **ocitocina** é importante na terminação do parto



Parto

- O trabalho de parto começa com o início das contrações uterinas peristálticas regulares, acompanhadas de dilatação progressiva do colo uterino
- Etapas do trabalho de parto:
 - Dilatação do colo uterino
 - Expulsão do feto
 - Expulsão das membranas fetais



Dúvidas?!

