

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
37

Organogênese Normal
e Patológica do Trato
Urogenital

Wagner José Fávaro
Leonardo Oliveira Reis

INTRODUÇÃO

O trato urogenital pode ser dividido funcionalmente em dois sistemas distintos: urinário (excretor) e genital (reprodutor). Contudo, do ponto de vista embriológico e anatômico esses dois sistemas estão intimamente relacionados. Ambos desenvolvem-se de eminência comum, formada pela proliferação do mesoderma que se encontra na parede posterior da cavidade abdominal, e os ductos excretores de ambos inicialmente terminam numa cavidade comum, a cloaca. Posteriormente, a superposição dos dois sistemas é evidente, principalmente no sexo masculino. Para fins didáticos, a organogênese desses dois sistemas será discutida separadamente.

SISTEMA URINÁRIO

Rim e ureter

A partir do segmento caudal do sétimo somito, conhecido como mesoderma nefrogênico (ou cordão nefrogênico), o sistema urinário desenvolve-se progressivamente sob a forma de três entidades distintas: pronefro (rim anterior), mesonefro (rim mediano) e metanefro (rim posterior). Apesar de o pronefro e o mesonefro constituírem órgãos transitórios, são cruciais ao desenvolvimento adequado do sistema urinário (Figura 1).

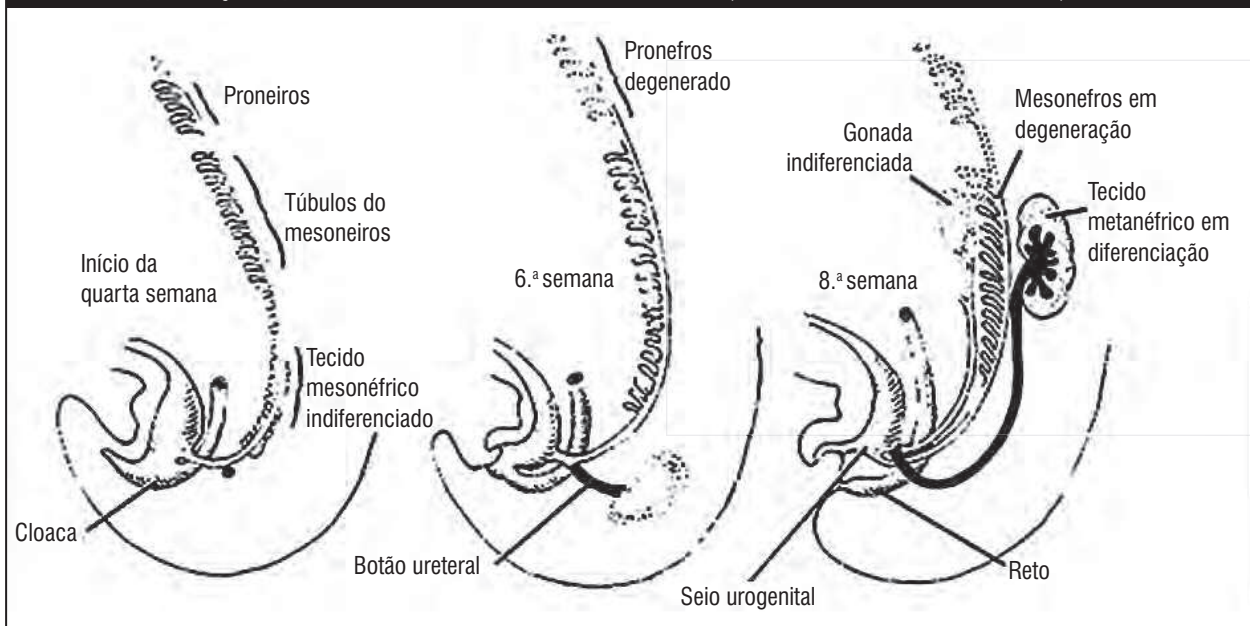
Pronefro

É o primeiro derivado embriológico do cordão nefrogênico, funcionalmente ativo apenas em peixes adultos inferiores. Desenvolve-se a partir do segmento cranial do cordão nefrogênico durante a terceira semana de gestação e tem de 7 a 10 pares de túbulos (Figura 1) que se abrem num par de ductos primários, também formados no mesmo nível, que prolongam-se caudalmente e, por fim, alcançam a cloaca, onde desembocam (Figura 1). No final da quarta semana de gestação, todos os vestígios do sistema pronefrico desaparecem. Pronefro é importante, pois seus túbulos crescem caudalmente e fundem-se com a próxima unidade pronefrica, originando o ducto pronefrico, agora chamado de ducto mesonéfrico.

Mesonefro

Estrutura altamente diferenciada que constitui o rim funcional de peixes adultos superiores e de anfíbios. Células do ducto mesonéfrico iniciam a formação do rim mesonéfrico durante a quarta semana de gestação (Figura 1), que pode ser identificado em embriões pequenos, ocasionalmente encontrados em espécimes cirúrgicos de gravidez ectópica. Túbulos mesonéfricos prolongam-se rapidamente em forma de S e adquirem um novelo de capilares que formam o glomérulo na extremidade medial, enquanto túbulos

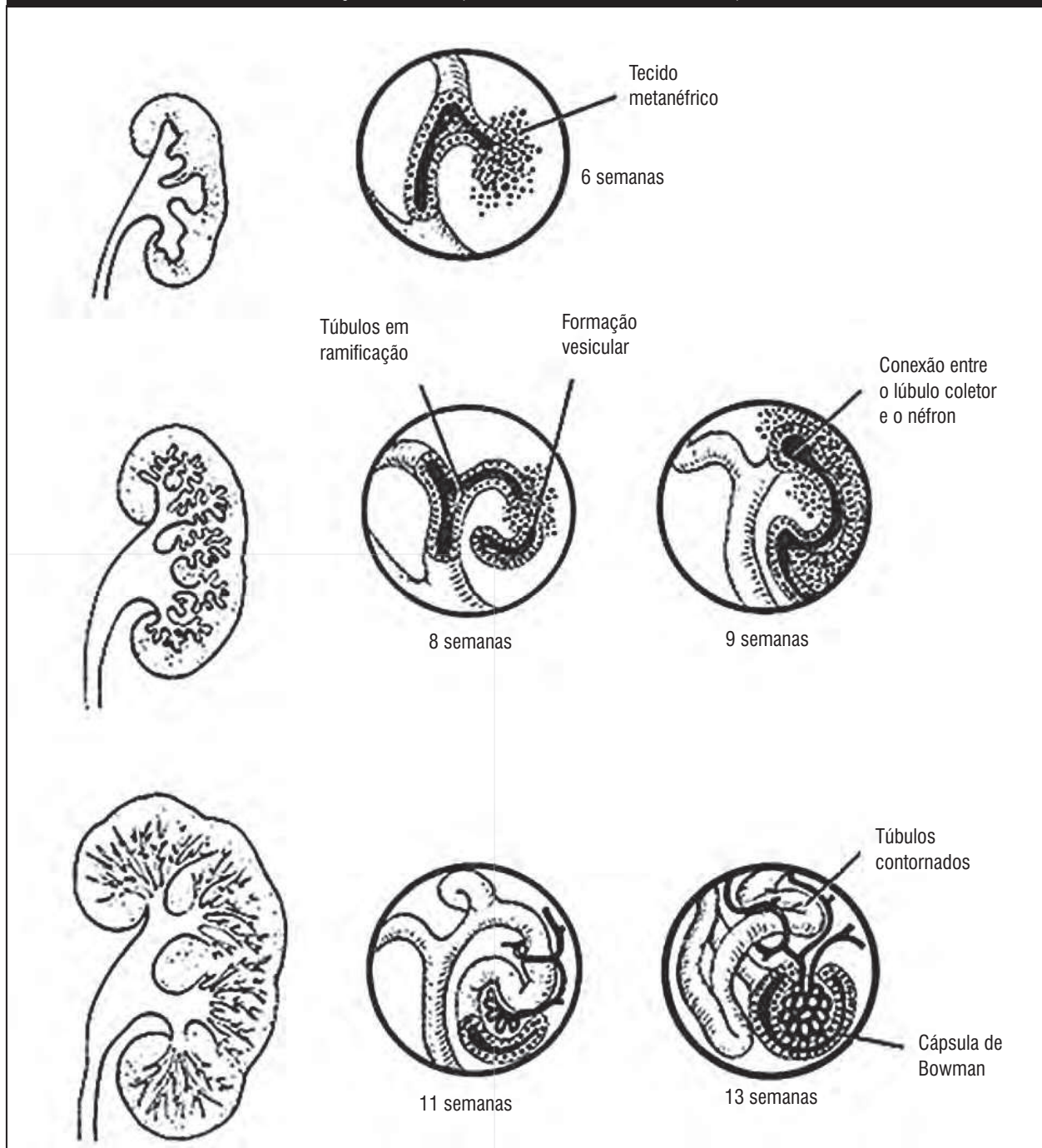
Figura 1 – Representação esquemática do desenvolvimento do sistema urinário (Smith Dr. Urologia geral. 8. ed.; 1979).



formados ao redor do glomérulo formam a cápsula de Bowman (Figuras 1 e 2), que juntas constituem o corpúsculo renal. Na extremidade oposta do túbulo desemboca o ducto longitudinal coletor, chamado de ducto mesonéfrico ou de Wolff. Rim mesonéfrico tem cerca de 40 pares de néfrons. Os craniais regredem sequencialmente, enquanto os caudais (7 a 15 néfrons) são funcionais em todos os momentos. Néfrons são

induzidos de forma análoga a de seus homólogos metanéfricos (Figura 2). Glomérulo é vascularizado por ramos originados de pequenas arteríolas provenientes da aorta e sua arteríola eferente desemboca na veia cardinal posterior. Tem borda tubular em escova, que reabsorve nutrientes e concentra e dilui a urina. Rim mesonéfrico permanece funcional até o final do quarto mês de gestação.

Figura 2 – Fases progressivas de diferenciação dos néfrons (Smith Dr. Urologia geral. 8. ed.: 1979).



Metanefro

Durante a regressão do sistema mesonéfrico, aparece um terceiro órgão urinário conhecido como metanefro ou rim permanente. Sua formação começa durante a 15ª e 16ª sexta semanas de gestação, após o ducto mesonéfrico ter estabelecido comunicação com o seio urogenital. Suas unidades excretoras desenvolvem-se no mesoderma intermediário, formando uma massa de tecido conhecida por blastema metanéfrico (Figuras 1 e 3). Desenvolvimento dos tubos coletores do rim definitivo inicia-se com a formação do broto uretérico, uma protuberância na parede do ducto mesonéfrico, perto da sua desembocadura na cloaca (Figuras 1 e 3). Esse broto cresce dorsocranialmente, penetrando no blastema metanéfrico que forma uma capa sobre sua extremidade distal. Essa extremidade aumenta e divide-se em partes caudal e cranial, que constituirão os futuros cálices maiores. Cada cálice, penetrando no tecido metanefrogênico, dá origem a duas novas subdivisões que, por sua vez, continuam subdividindo-se até que 13 ou mais gerações de ductos se formem. Enquanto um número cada vez maior de túbulos origina-se na periferia do blastema metanefrogênico, cálices maiores absorvem os ductos das terceira e quarta gerações que se transformam em cálices menores. Túbulos da quinta e de sucessivas gerações formarão os túbulos coletores definitivos do rim adulto (Figura 2).

Enquanto o sistema coletor penetra no tecido metanefrogênico, a porção distal de cada túbulo recém-formado é envolta por uma capa de tecido. Partes dessa capa separam-se da massa central do tecido e formam pequenos acúmulos de cada lado do túbulo, desenvolvendo-se em pequenas vesículas chamadas vesículas renais (Figura 2), que originam o ducto excretor ou néfron. Enquanto a extremidade proximal do néfron invagina e forma a cápsula de Bowman do glomérulo renal, a porção distal abre-se num dos túbulos coletores, formando assim uma passagem da porção excretora à porção coletora. Alongamento continuado dos túbulos excretores excede as curvaturas existentes, culminando com a formação dos túbulos contorcidos proximal e distal e na alça de Henle. Glomérulos desenvolvem-se completamente em torno da 36ª semana de gestação ou quando o feto pesa 2.500 g. Metanefro surge numa posição oposta ao 28º somito (quarto segmento lombar). Quando a termo, ele sobe até o nível da 1ª vértebra lombar ou da 12ª vértebra torácica. Essa ascensão do rim deve-se não somente à

real migração em sentido cefálico, mas também ao crescimento diferencial na parte caudal do corpo. No início do período de ascensão (7ª-8ª semanas), o rim desloca-se superiormente sobre a bifurcação arterial e gira 90 graus. Seu lado convexo volta-se lateralmente. Após essa etapa, a ascensão continua até que ele atinja sua posição final.

Certos aspectos dessas três entidades do desenvolvimento do sistema urinário devem ser considerados: a) tubo néfrico constitui-se em tubo do pronefro e desenvolve-se a partir da união das extremidades dos túbulos pronéfricos; b) subsequentemente, esse tubo pronéfrico serve como ducto mesonéfrico e dá origem ao ureter; c) tubo néfrico atinge a cloaca por meio do crescimento independente em sentido caudal; d) ureter embrionário é um desenvolvimento do tubo néfrico, embora os túbulos do rim se diferenciem do blastema metanéfrico adjacente.

Anomalias dos rins e ureteres

Anormalidades no desenvolvimento do sistema urinário ocorrem em aproximadamente 10% da população. Anomalias congênitas são a causa mais comum de insuficiência renal em crianças, representando mais de 50% dos casos.

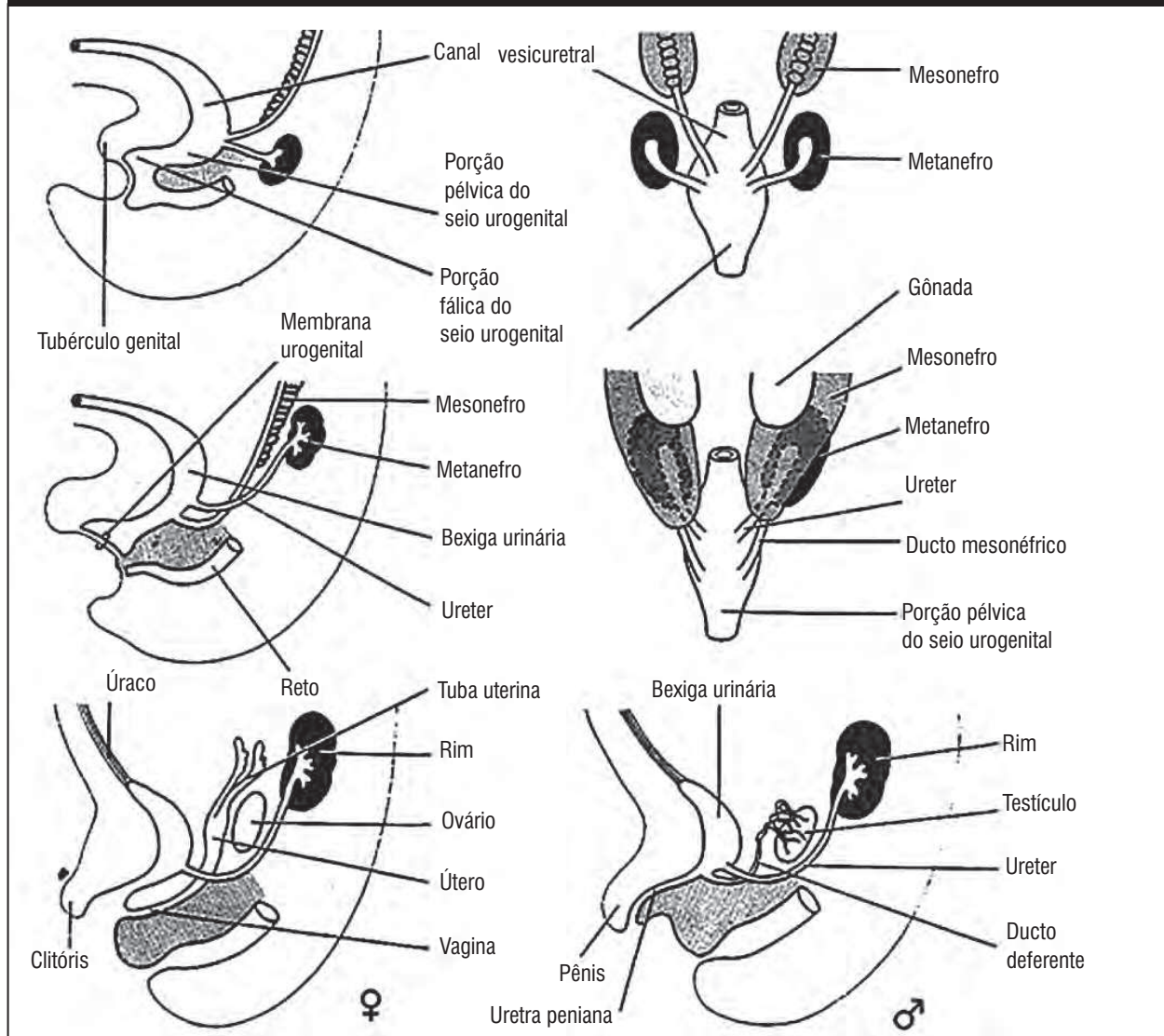
Anomalias na forma e na posição

Essas anomalias muitas vezes ocorrem em conjunto. Por exemplo, rins fundidos são sempre ectópicos e rins ectópicos ou fundidos são anormalmente rodados. Podem ser completamente assintomáticas, mas quando aparecem os sintomas urinários, invariavelmente resultam de drenagem urinária prejudicada que pode causar hidronefrose ou dor, podendo ser complicados por infecção ou por nefrolitíase.

Rotação anormal: durante a ascensão do metanefro para uma localização lombar, a pelve renal gira 90 graus a partir de uma posição anterior para uma medial. A falha da pelve em assumir orientação medial ou posição posterior exagerada ou mesmo posição lateral, corresponde a um espectro de anormalidades conhecidas como anomalias de rotação. A mais frequente é a não rotação ou rotação medial incompleta, resultando em localização anterior da pelve e do ureter.

Ectopia renal: falha do rim em posicionar-se corretamente na fossa renal é conhecida como ectopia renal. A forma mais comum é a localização inferior dos rins, chamada de rim pélvico (Figura 4). O rim pode ter formato

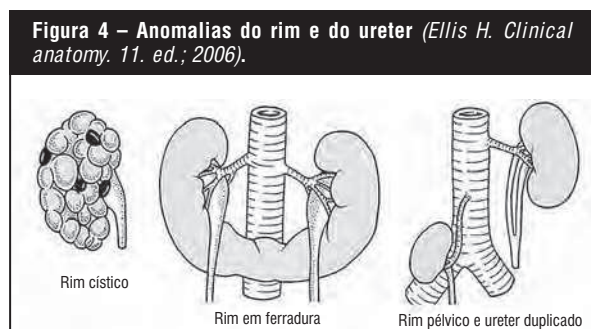
Figura 3 – Desenvolvimento da bexiga, da uretra e do seio urogenital. Diferenças entre os sexos masculino e feminino (modificado de Moore Kl. Embriologia clínica. 2. ed.; 1978).



não reniforme, sua pelve e seu ureter serem anteriores (não rodados) e o ureter ser curto, mas pode ter inserção alta na pelve, provocando obstrução. Suprimento vascular é influenciado pela posição final do rim, podendo ser originado da aorta, da íliaca comum, da íliaca interna ou externa ou das artérias mesentéricas inferiores. Rim contralateral pode ser normal ou ocasionalmente ausente ou displásico. Ectopia cefaloide é geralmente associada à onfalocele, na qual o rim parece continuar sua ascensão, enquanto os órgãos abdominais herniam ao saco da onfalocele. Contudo, ureter e pelve são tipicamente normais. Ectopia torácica é muito rara e geralmente envolve o rim esquerdo. O rim ocupa uma posição extrapleural no mediastino posterior. Distinção entre

ectopia renal torácica e herniação do rim secundária à hérnia diafragmática é a manutenção da integridade do diafragma. Ectopia torácica é geralmente assintomática e mostra pelve e ureter normais. Na ectopia cruzada, o rim localiza-se no lado oposto à inserção de seu ureter no trígono. Em 90% dos casos existe também a fusão com o outro rim. Na ectopia cruzada, rins fundidos podem ter várias formas e posições, dando origem a cinco tipos: inferior, superior, protuberante, sigmoide e em forma de L. Os rins funcionam normalmente e seus ureteres estão normalmente localizados dentro da bexiga, porém suas pelves não são rodadas. Anomalias extrarrenais (genital, esquelética e anorretal) ocorrem em 20 a 25% dos pacientes.

Fusão renal: rim em ferradura é a forma mais comum de fusão renal (Figura 4). É a fusão na linha média de duas massas metanéfricas distintas, cada qual com sua pelve e seu ureter. É relativamente comum (1:400–2.000), com predominância no sexo masculino. Fusão ocorre normalmente por meio de seus polos inferiores. Rim em ferradura é ectópico e geralmente situado anterior à aorta e à veia cava inferior. Ocasionalmente, a fusão ocorre posterior à veia cava inferior ou posterior à aorta e à veia cava inferior. Ureteres e pelves são sempre anteriores, por isso é comum que obstruções ocorram, resultando em formação de cálculos e em infecção. Fusão parcial associa-se à ectopia cruzada, em que o polo superior de um rim funde-se com o superior do outro – rim em sigmoide. Fusão completa é uma anomalia muito rara, conhecida como rim em bolo. A maior preocupação é sua distinção de tumor.



Anomalias de volume e de número

Em contraste com as referidas acima, anomalias de volume e de número são menos comuns e independentes. Hipoplasia é geralmente bilateral, enquanto rins supranumerários geralmente são unilaterais e não hereditários. Em contraste, agenesia renal pode ser unilateral ou bilateral e pode ser hereditária.

Rins supranumerários: constituem uma das desordens mais raras, definida como massa parenquimatosa distinta, encapsulada, grande ou pequena, topograficamente relacionada com o rim normal. Pode estar localizada abaixo (mais comum), acima ou ao lado do rim e raramente é bilateral. Pode estar conectada também ao trato urinário inferior por ureter bífido ou por único ureter. Complicações, como obstrução e infecção, acontecem na metade dos casos.

Ureteres duplos: cisão precoce de brotos uretéricos em duas partes pode ter como consequência a formação de ureteres parcial ou totalmente duplicados. Blastema

metanefrogênico pode se dividir em duas partes, cada uma com sua pelve e seu ureter (Figura 4). Mais frequentemente, porém, as duas partes têm um número de lobos em comum, como consequência da mistura de túbulos coletores. Em casos raros, um ureter poderá abrir-se na bexiga, enquanto o outro desemboca na vagina, na uretra ou no vestíbulo.

Hipoplasia renal: refere-se a pequeno rim (<50% do normal) normalmente desenvolvido. Existem dois tipos de hipoplasia: simples e oligomeganeftonia (bilateral). Hipoplasia simples é doença rara, geralmente bilateral e não hereditária, na qual o pequeno tamanho do rim reflete redução acentuada no número de lobos renais. Frequentemente, somente 1 a 5 lobos estão presentes. O pequeno tamanho do rim reflete diminuição no número de glomérulos corticais. Quando bilaterais, rins pequenos podem, eventualmente, tornarem-se insuficientes, de modo que a severidade é determinada pelo grau de hipoplasia. Oligomeganeftonia é a forma mais comum de hipoplasia, ocorrendo bilateralmente e não é hereditária. Os rins são pequenos em virtude de redução no número de lobos renais e no número de néfrons em cada lobo. Crianças com oligomeganeftonia têm poliúria, polidipsia e perda de sal, assemelhando-se a pacientes com nefronofitose juvenil. Insuficiência renal e proteinúria desenvolvem-se gradualmente com o crescimento. Ausência de história familiar de doença renal, proteinúria e exames de imagem revelando rins pequenos e não císticos, geralmente permitem a distinção de nefronofitose.

Agenesia renal: provavelmente por falha do ducto mesonéfrico se desenvolver na região onde o broto uretérico se formaria ou por degeneração precoce desse broto. Agenesia bilateral é incompatível com a vida e normalmente associa-se a outras malformações graves. Agenesia unilateral é mais frequente e pode vir associada a alterações do sistema genital. Se agenesia ocorre no sexo feminino, os ductos de Müller, que ficam entre os ductos mesonéfricos, também são afetados. Consequentemente, observa-se ausência do útero e da maior parte da vagina. No sexo masculino, pode ocorrer ausência do testículo ou atrofia do epidídimo ou deferente.

Doença cística (rim cístico): o termo doença policística deve ser reservado a doenças císticas hereditárias tipo recessivo ou dominante (Figura 4). Em condições normais, ductos coletores formados a partir do broto uretérico se unem com as partes excretoras derivadas do blastema metanéfrico, permitindo fluxo de urina do glomérulo à pelve renal. Ocasionalmente, porém, essa junção não ocorre.

Apesar disso, a unidade excretora desenvolve-se de maneira normal, podendo formar um glomérulo funcionante. Acúmulo de urina nos túbulos contorcidos promove sua dilatação e gradualmente formam-se cistos revestidos por epitélio cúbico. Esses cistos são geralmente encontrados no córtex renal e podem ser tão numerosos a ponto de permanecer uma quantidade insuficiente de tecido renal. Às vezes, um ou mais cistos são encontrados perto da pelve renal.

Doença policística infantil é autossômica recessiva, revelando-se no período perinatal (fácies de Potter). Tem sido associada à hipoplasia pulmonar e à lesão hepática grave. Evolui geralmente para morte rápida. No entanto, um número crescente dessas crianças tem sobrevivido graças à hemodiálise e aos transplantes de rim. Esses rins contêm múltiplos cistos, de pequenos a grandes, que causam insuficiência renal grave. Cerca de 90% dos rins displásicos resultam de obstrução do trato urinário durante a formação do rim. Doença policística em adulto é mais frequente, sendo autossômica dominante, tem igual incidência em ambos os sexos e aparece clinicamente na idade adulta.

Bexiga e uretra

No período compreendido entre a 4^a a 7^a semanas de desenvolvimento, a cloaca subdivide-se em canal anorretal dorsalmente e seio urogenital ventralmente. Esse processo acontece devido a descida do septo uroretal, que origina-se no ângulo entre o alantoide e o intestino posterior e cresce caudalmente até fundir-se com a membrana cloacal (Figura 3). A extremidade do septo formará o corpo perineal. No seio urogenital podem ser distintas duas partes: a) uma mais superior e volumosa, chamada de canal vesicuretral e b) outra inferior, mais plana no sentido látero-lateral e deslocada ventralmente, conhecida por seio urogenital definitivo (Figura 3). Com o desenvolvimento, a posição do ponto de desembocadura dos ductos mesonéfricos modifica-se consideravelmente por causa de sua absorção na parede do seio. Como resultado, os ureteres, inicialmente evaginações dos ductos mesonéfricos, terminam por desembocar separadamente na bexiga (Figura 3). Posteriormente, os orifícios dos ureteres deslocam-se cranial e lateralmente, enquanto o ducto mesonéfrico desemboca na parte superior da uretra, culminando com a formação do trígono vesical. Uma vez que ductos mesonéfricos, assim como ureteres, são de origem mesodérmica, a mucosa da bexiga, formada pela incorporação desses ductos, também tem origem

mesodérmica. Posteriormente, esse revestimento é substituído por epitélio endodérmico, de modo que a parede da bexiga urinária passa a ser revestida por um epitélio de origem endodérmica.

O canal vesicuretral originará a bexiga urinária e a parte superior da uretra (Figura 3). Inicialmente, a bexiga urinária é contínua com o alantoide, mas quando essa cavidade se oblitera, o ápice da bexiga une-se à região umbilical por um cordão fibroso espesso, o úracó (Figura 3). Úracó é um canal intraembrionário que inicialmente comunicava a cloaca com o alantoide. No adulto, recebe o nome de ligamento umbilical mediano. Desenvolvimento do seio urogenital definitivo varia de acordo com o sexo do embrião. No sexo masculino, distinguem-se duas partes: 1) uma pélvica, pequena, que forma o segmento inferior das uretras prostática e membranosa e 2) uma longa parte fállica que forma a uretra peniana. No sexo feminino, o seio urogenital feminino definitivo forma uma pequena parte da uretra, o quinto inferior da vagina e o vestíbulo (Figura 3).

No fim do terceiro mês, o epitélio da porção cranial da uretra começa a proliferar e a formar uma série de brotos que penetrarão no mesênquima circundante. No sexo masculino, esses brotos formarão a glândula prostática, enquanto no sexo feminino, darão origem às glândulas uretral e parauretral (Figura 3).

Anomalias da bexiga urinária

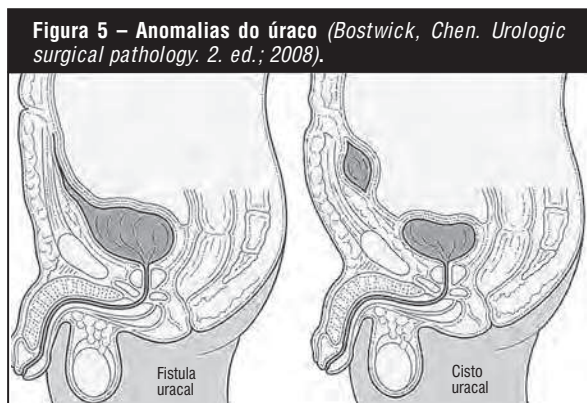
Extrofia: causada pelo fechamento mediano incompleto da parte inferior da parede anterior do abdome e da parede anterior da bexiga. Resulta do desenvolvimento anormal da membrana cloacal. Será abordada em detalhes em outro capítulo desta obra.

Extrofia cloacal é muito rara e sua base biológica é similar à extrofia vesical, mas nessa condição todo o corpo infraumbilical se rompe. Todas as vísceras, incluindo o fígado, podem ficar fora da parede abdominal.

Duplicação da bexiga urinária: duplicação completa é muito rara e consiste de duas unidades com mucosa e com elementos musculares completos. Cada uma recebe o ureter do seu próprio lado e drena numa uretra duplicada. Na maioria dos casos, essa anomalia é acompanhada por duplicação do útero e da vagina. Em quase 50% dos casos o intestino grosso e as vértebras lombares podem ser duplicados. Na duplicação parcial, a bexiga pode ser dividida coronal ou sagitalmente por uma parede completa, de modo que cada unidade recebe o ureter do seu próprio

lado. Duplicação parcial difere da completa, pois as duas unidades comunicam e drenam numa uretra comum.

Cisto e fistula do úraco: quando a luz do úraco persiste em sua extensão total, é possível eliminar urina pela cicatriz umbilical. Essa anomalia recebe o nome de fistula uracal (Figura 5). Se apenas uma área conserva sua luz, a atividade secretora de seu revestimento produz uma dilatação cística que recebe o nome de cisto uracal (Figura 5), que não é de natureza maligna, mas tende a aumentar e se encher de fluido.



Válvula uretral (Válvula de uretra posterior): será discutida em capítulo próprio.

SISTEMA GENITAL

Diferenciação sexual é um processo complexo que envolve muitos genes, inclusive alguns que estão nos cromossomos autossômicos. O complemento cromossômico do sexo masculino normal é de 44 autossomos e 2 sexuais, X e Y. A chave para dimorfismo sexual é o cromossomo Y, que contém o gene *SRY* (região determinante do sexo no cromossomo Y). Esse gene, localizado na parte distal do braço curto do cromossomo Y (Yp11), codifica o fator determinante testicular (TDF, do inglês *testis-determining factor*), que determina o desenvolvimento do sexo masculino; em sua ausência, o desenvolvimento feminino é estabelecido. Assim, o cromossomo Y é determinante: sem ele, é impossível o desenvolvimento dos testículos e de um padrão genital masculino. Apesar de essencial para desenvolvimento do sexo masculino, não é suficiente para que se observe a masculinidade completa. Virilização dos ductos genitais e da genitália externa exige receptores aos hormônios androgênicos, codificados por genes no cromossomo XO complemento cromossômico do sexo feminino normal

tem 44 autossomos e 2 sexuais, XX. Ambos os cromossomos X são ativos nas células germinativas. A gênese do ovário normal depende da presença de 2 cromossomos X e da ausência do cromossomo Y. Normalmente, o segundo cromossomo X é inativado precocemente em todos os tecidos extragonádicos. Diferenciação dos ductos genitais femininos e da genitália externa requer que apenas o único cromossomo X restante seja ativo no sentido de orientar a transcrição na célula. Se uma anormalidade da meiose ou da mitose produz indivíduo com apenas um cromossomo X e sem cromossomo Y (cariótipo XO), o fenótipo ainda será feminino, apesar das gônadas serem defeituosas.

Gônadas

Apesar do sexo do embrião ser geneticamente determinado no momento da fertilização, as gônadas não possuem características morfológicas masculinas ou femininas até a sétima semana de desenvolvimento. Com 22 a 24 dias de gestação, as células germinativas presentes no endoderma do saco vitelino migram por movimento amebóide ao longo do mesentério dorsal do intestino. Na sexta semana, as células germinativas atingem as cristas genitais, onde associam-se com o tecido mesonéfrico para formar uma gônada indiferenciada que consiste de: a) epitélio celômico, precursor das células da granulosa (feminina) e das células de Sertoli (masculino), b) células do mesênquima subjacente, precursoras da teca (feminina) e das células de Leydig (masculino) e c) células germinativas primordiais.

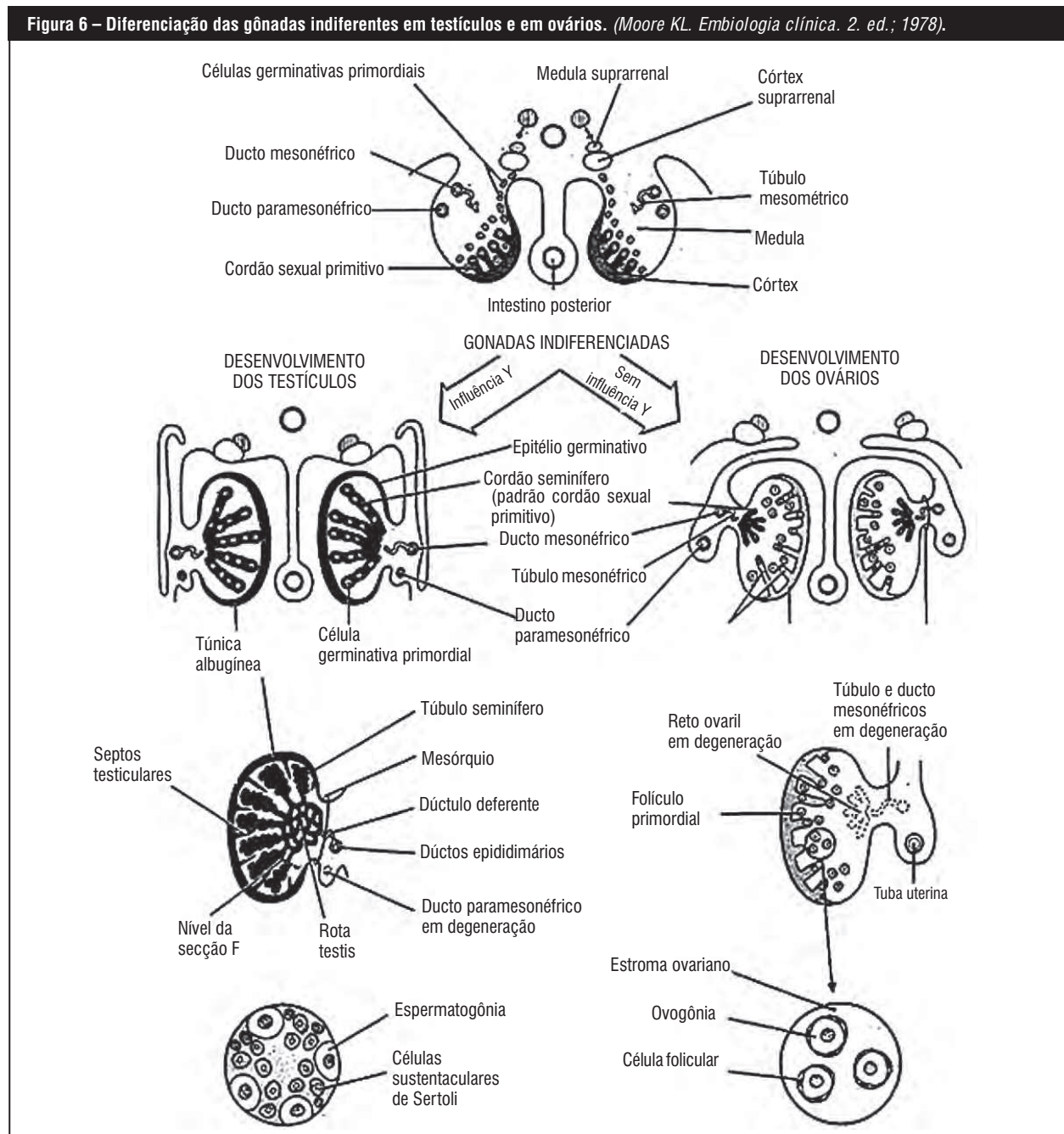
No sexo masculino geneticamente normal, com 6 a 7 semanas de gestação, túbulos seminíferos começam a se formar quando as células de Sertoli circundam as células germinativas. Células de Leydig aparecem com 8 a 9 semanas de gestação. Inicia-se a secreção de testosterona, hormônio essencial para desenvolvimento masculino subsequente. No sexo feminino geneticamente normal, a diferenciação da gônada indiferenciada em ovário começa somente com nove semanas de gestação, com ativação de ambos os cromossomos X. Células germinativas começam a sofrer mitose, dando origem às oogônias, que continuam proliferando. Logo a seguir inicia-se a meiose em algumas oogônias, que são cercadas por células da granulosa e do estroma. Oócitos primários permanecem no diplóteno (estágio tardio da prófase da meiose até a possível ovulação). A capacidade do ovário primitivo de sintetizar os hormônios estrogênicos manifesta-se na mesma época em que a síntese de testosterona começa no testículo.

Testículo

Se o embrião é geneticamente do sexo masculino, as células germinativas primordiais carregam um complexo cromossômico sexual XY. Sob a influência do gene *SRY* do cromossomo Y, cordões sexuais primitivos proliferam e penetram profundamente na medula da glândula para formar os testículos ou os cordões medulares (Figura 6). Em direção ao hilo da glândula, os cordões desagregam-se numa rede de filamentos celulares delgados que originarão os túbulos da rede testicular

(Figura 6). Com o evoluir do desenvolvimento, os cordões testiculares separam-se do epitélio superficial por uma camada de tecido conjuntivo fibroso, a túnica albugínea (Figura 6).

A partir de então, o epitélio superficial da gônada se achata e desaparece, permanecendo a túnica albugínea formando uma cápsula em torno do testículo. No quarto mês de gestação, os cordões testiculares adquirem a forma de ferradura e suas extremidades continuam com os cordões celulares da rede testicular. Desse modo, os



cordões testiculares passam a ser constituídos por células germinativas primitivas envoltas por células de sustentação que finalmente se convertem nas células de Sertoli. Os cordões permanecem maciços até a puberdade e ao atingir a maturidade sexual, adquirem um lúmen, formando os túbulos seminíferos. Quando canalizados, eles se unem aos túbulos da rede testicular que, por sua vez, desembocam nos ductos eferentes. Esses ductos, originados dos túbulos excretórios do sistema mesonéfrico, desembocam no ducto mesonéfrico ou de Wolff, que no sexo masculino passam a receber o nome de ductos deferentes (Figura 6).

Células intersticiais de Leydig, provenientes do mesênquima original da crista gonadal, posicionam-se entre os cordões testiculares. Elas se desenvolvem logo após a diferenciação desses cordões. Por volta da oitava semana de gestação, começam a produzir testosterona, de modo que o testículo passa a influenciar a diferenciação sexual dos ductos genitais e da genitália externa.

Ovário

Nos embriões femininos com complemento cromossômico XX e ausência do cromossomo Y, os cordões sexuais primitivos dissociam-se em pequenos conjuntos celulares que têm células germinativas primitivas e ocupam a parte medular do ovário. Posteriormente, esses conjuntos são substituídos por estroma vascularizado que forma a medula ovariana (Figura 6). Epitélio superficial da gônada feminina, diferentemente do que ocorre no sexo masculino, permanece espesso e continua proliferando. Na sétima semana de gestação, origina-se uma segunda geração de cordões (cordões corticais) (Figura 6), que penetram no mesênquima subjacente, permanecendo próximos da superfície. No quarto mês, eles também se desagregam em conjuntos celulares isolados, cada um com uma ou mais células germinativas primitivas. Posteriormente, essas células diferenciam-se em oogônias, células epiteliais circundantes descendentes do epitélio superficial, e formam as células foliculares (Figura 6).

Assim, pode-se afirmar que o sexo genético do embrião é determinado no momento da fertilização, dependendo se o espermatozóide carrega um cromossomo X ou um Y. Em embriões com complemento cromossômico sexual XX, os cordões medulares da gônada regridem e uma segunda geração de cordões corticais se desenvolve. Em embriões com complemento cromossômico sexual XY, os cordões medulares

se desenvolvem em cordões testiculares, enquanto os corticais não se desenvolvem.

Sistema de ductos genitais

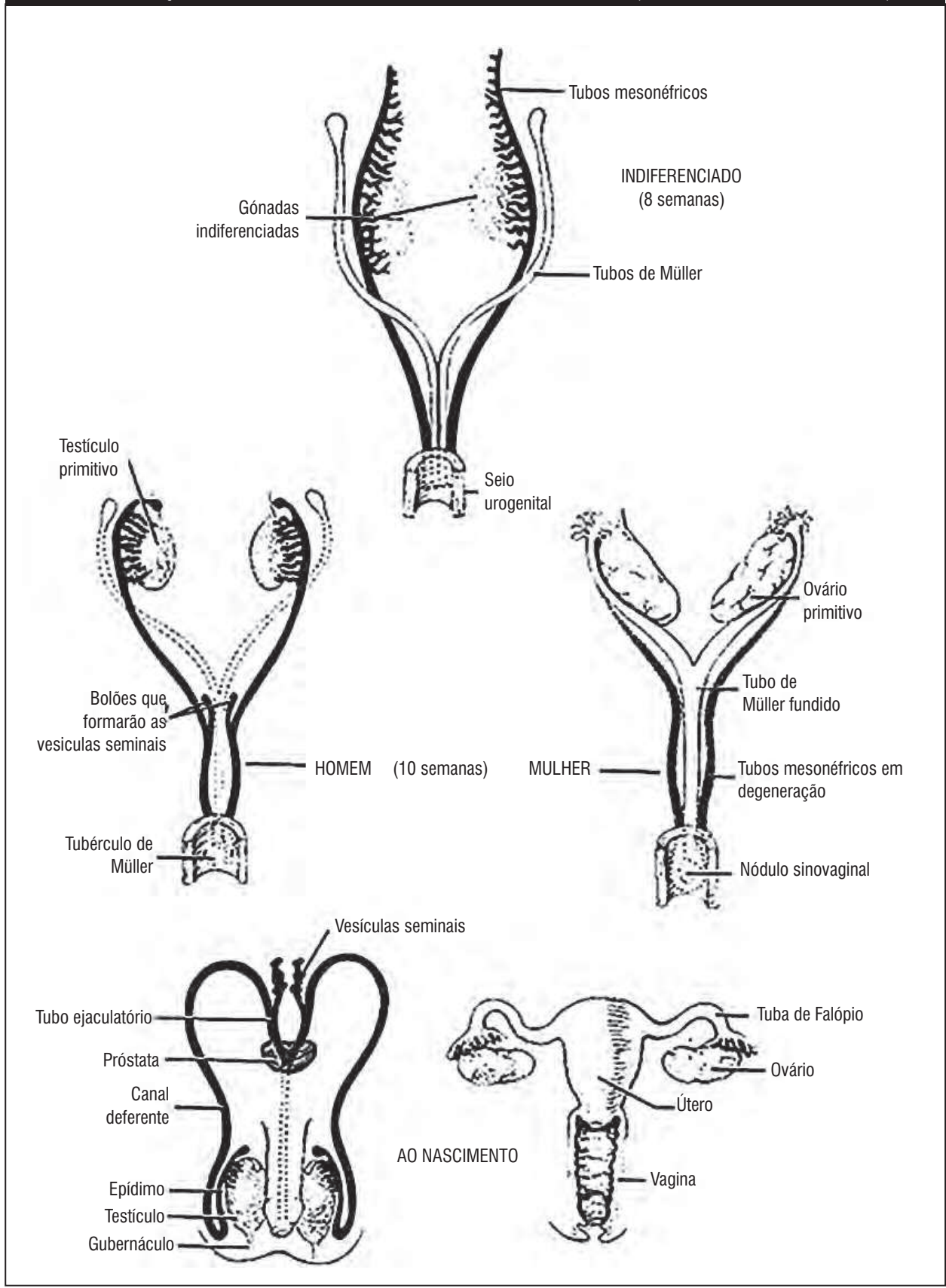
Fase indiferenciada

No início do desenvolvimento, embriões do sexo masculino e feminino têm dois pares de ductos: mesonéfricos (ou de Wolff) e paramesonéfricos (ou de Müller). Ductos paramesonéfricos surgem como invaginação longitudinal do epitélio celomático na superfície anterolateral da crista urogenital (Figura 7). Cranialmente, esse ducto se abre na cavidade abdominal com uma estrutura em forma de funil. Caudalmente, localiza-se lateral ao ducto mesonéfrico e, logo em seguida, o cruza ventralmente e continua a se estender no sentido caudomedial. Na linha média, tem estreito contato com o ducto paramesonéfrico do lado oposto. Inicialmente, os dois ductos são separados por um septo, que mais tarde funde-se para formar o canal uterino. A extremidade caudal desses ductos combinados forma uma saliência na parede posterior do seio urogenital, produzindo pequeno abaulamento, o tubérculo paramesonéfrico. Ductos mesonéfricos desembocam no seio urogenital de cada lado do tubérculo paramesonéfrico.

Fase diferenciada: ductos genitais masculinos e femininos

Nos embriões do sexo masculino com 9 a 10 semanas de gestação, ductos mesonéfricos originam o epidídimo, o ducto deferente, as vesículas seminais e o ducto ejaculatório (Figura 7). Diferenciação dos ductos mesonéfricos é precedida pelo aparecimento das células de Leydig, secretoras de testosterona no testículo. Testosterona estimula crescimento e diferenciação dos ductos mesonéfricos no sexo masculino, que começam a regredir com 7 a 8 semanas de gestação, período no qual se desenvolvem as células de Sertoli, que produzem o fator de inibição mülleriana (MIF), também conhecido como hormônio antimülleriano. MIF promove atrofia dos ductos paramesonéfricos, além de atuar na organização do testículo em túbulos seminíferos, estimular o desenvolvimento das células de Leydig e iniciar a descida dos testículos à região inguinal. Posteriormente, testosterona deve ser secretada e lançada na circulação fetal e, a seguir, convertida em DHT pela ação da 5α -redutase no interior das células dos tecidos primordiais, para que a genitália

Figura 7 – Transformação do sistema genital diferenciado nos sistemas masculino e feminino (Smith Dr. Urologia geral. 8. ed.; 1979).



externa se diferencie normalmente.

No sexo feminino, ductos mesonéfricos começam a regredir com 10 a 11 semanas de gestação, pois ovários não secretam testosterona. Ductos paramesonéfricos continuam se desenvolvendo e se diferenciam nas tubas uterinas (extremidades superiores), no útero, no colo uterino e no terço superior da vagina (extremidades inferiores) (Figura 7). Com 18 a 20 semanas de gestação essa diferenciação se completa e não requer hormônio ovariano.

Estruturas vestigiais derivadas dos ductos genitais

Durante a conversão dos ductos mesonéfricos e paramesonéfricos em estruturas adultas, algumas partes podem permanecer como vestígios. No sexo masculino, a extremidade fechada do ducto mesonéfrico pode persistir como apêndice do epidídimo, que geralmente encontra-se junto à cabeça do epidídimo. Caudalmente aos ductos eferentes, alguns túbulos mesonéfricos podem persistir como pequeno corpo chamado paradídimo. A extremidade cranial do ducto paramesonéfrico pode persistir, como apêndice testicular, representado por uma vesícula no polo superior do testículo.

No sexo feminino, a extremidade cranial dos ductos mesonéfricos pode continuar como apêndice vesiculoso cístico. Poucos túbulos fechados e um ducto (epoóforo), correspondendo aos ductos eferentes e ao ducto do epidídimo no sexo masculino, podem persistir no ligamento largo entre ovário e tuba uterina. Próximo do útero alguns túbulos rudimentares permanecem, formando o paroóforo. Partes do ducto mesonéfrico correspondentes aos ductos deferentes e ejaculatórios, podem persistir, como ducto de Gartner no ligamento largo ou na parede da vagina. Esses vestígios dão origem aos cistos do ducto de Gartner. Parte da extremidade craniana do ducto paramesonéfrico, que não contribui ao infundíbulo da tuba uterina, pode persistir como apêndice vesicular conhecido por hidátide de Morgani.

Genitália externa

No início da quarta semana de gestação um tubérculo genital se desenvolve cefalicamente à membrana cloacal. Eminências labioescrotais e pregas urogenitais logo se desenvolvem de cada lado da membrana cloacal. O tubérculo genital alonga-se imediatamente e é chamado de falo, sendo tão maior nas fêmeas quanto nos machos. Quando o septo urorretal funde-se com a membrana cloacal no final da sexta semana de gestação, ele a divide em membrana anorretal

dorsalmente e membrana urogenital ventralmente, que logo se rompem para formar o ânus e a abertura urogenital, respectivamente. Um sulco uretral forma-se na superfície ventral do falo e é contínuo com a abertura urogenital. Apesar das características sexuais externas diferentes começarem a aparecer durante o período fetal inicial, tanto a genitália externa do sexo masculino quanto a do sexo feminino são muito semelhantes até o final da nona semana de gestação.

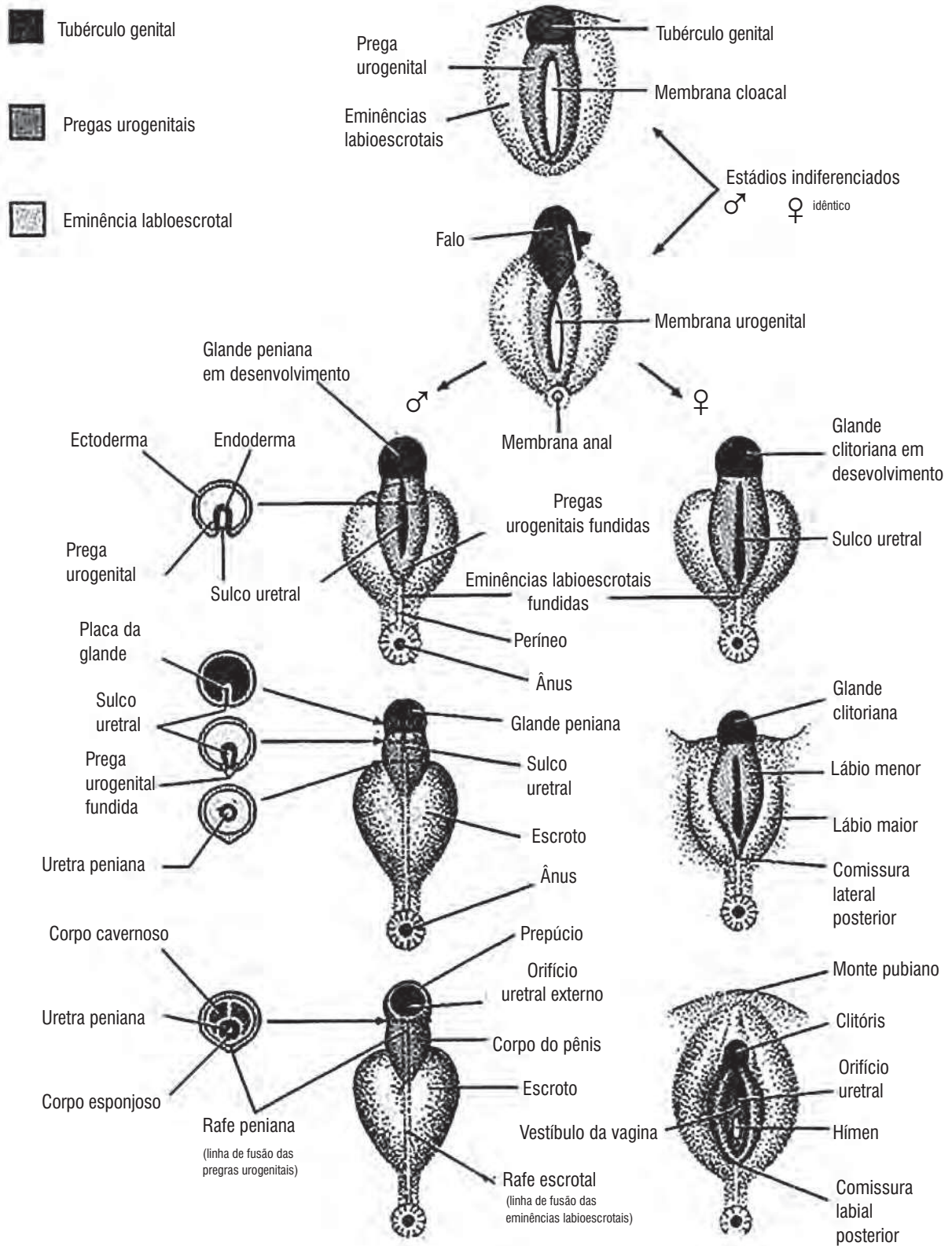
Genitália externa masculina

Seu desenvolvimento é influenciado pelos andrógenos secretados pelos testículos fetais. À medida que o falo alonga-se para formar o pênis, ele puxa as pregas urogenitais anteriormente, que formam as paredes laterais do sulco uretral, que se localiza na superfície ventral do pênis. Esse sulco é percorrido por uma extensão do endoderma desde a porção fállica do seio urogenital (Figura 8). Pregas urogenitais fundem-se ao longo da superfície ventral inferior do pênis para formar a uretra peniana. Como resultado, o orifício uretral externo se move progressivamente em direção à glândula do pênis (Figura 8). Na extremidade da glândula, uma invaginação ectodérmica forma um cordão celular chamado placa glandular. A divisão dessa placa origina um sulco na superfície ventral da glândula, contínuo com o sulco uretral do pênis. O fechamento do sulco uretral move o orifício uretral à extremidade da glândula, unindo as duas partes da uretra peniana. Durante a 20ª semana de gestação, uma dobra de pele cresce na margem distal do pênis sobre a glândula, formando o prepúcio. Os corpos cavernosos e esponjoso desenvolvem-se a partir do tecido mesenquimal do falo (Figura 8). Eminências labioescrotais crescem uma em direção à outra e se fundem para formar o escroto (Figura 8).

Genitália externa feminina

Na ausência de andrógenos, ocorre a feminização da genitália externa. O falo alonga-se rapidamente no início, mas seu crescimento pouco a pouco se retarda e o clitóris fica pequeno (Figura 8). Similarmente, o clitóris desenvolve-se como o pênis, mas não há fusão do sulco urogenital, a não ser diante do ânus. Pregas urogenitais não fundidas formam os lábios menores (Figura 8). Eminências labioescrotais unem-se posteriormente para formar a comissura labial posterior e anteriormente para produzir uma elevação arredondada denominada de monte púbico. Em sua maior parte, eminências labioescrotais permanecem não fundidas e formam os lábios maiores. Partes fállicas da parte

Figura 8 – Desenvolvimento da genitália externa nos sexos masculino e feminino (Moore KL. *Embriologia clínica*. 2. ed.; 1978).



urogenital originam o vestibulo da vagina, no interior da qual se abrem a uretra, a vagina e os ductos das glândulas vestibulares maiores (Figura 8).

Migração das gônadas

Testículos: por volta do terceiro mês de gestação, o testículo localiza-se retroperitonealmente na pelve maior. Uma faixa fibromuscular, denominada de gubernáculo, estende-se do polo inferior do testículo ao tecido subcutâneo do abaulamento escrotal. Inferiormente ao polo inferior do testículo, o peritônio hernia-se à maneira de divertículo junto à parte anterior do gubernáculo, atingindo, por fim, a bolsa testicular por meio dos músculos abdominais. Essa herniação do peritônio recebe o nome de processo vaginal. O testículo permanece no canal inguinal até o sétimo mês de gestação. No final do oitavo mês, ele normalmente atinge a bolsa. Posteriormente, a parte proximal ou abdominal do processo vaginal oblitera-se, de modo que essa prega de peritônio seja convertida na túnica vaginal do testículo. O processo de descida do testículo é influenciado pelos hormônios androgênicos e pelo *MIF*.

Ovários: por meio do gubernáculo, o ovário fica unido aos tecidos da dobra genital e então fixa-se no canal uterovaginal em desenvolvimento à medida que faz junção com as tubas uterinas. Essa parte do gubernáculo entre o ovário e o útero transforma-se no ligamento próprio do ovário (ou ligamento útero-ovárico). A parte entre o útero e os grandes lábios origina o ligamento redondo do útero. O ligamento redondo do útero impede a descida extra-abdominal, permitindo que o ovário desça para a pelve menor. Posteriormente às tubas uterinas, na superfície superior do mesentério urogenital que desceu com o ovário, situa-se o ligamento largo. Um pequeno processo vaginal forma-se e estende-se em direção do abaulamento labial, mas geralmente encontra-se obliterado após a descida completa do ovário.

Glândulas acessórias do sistema genital

No sexo masculino são a próstata, as vesículas seminais e as glândulas bulbouretrais. Com exceção das vesículas seminais, as glândulas acessórias masculinas derivam-se de ácinos dispostos ao longo dos segmentos do seio urogenital primitivo.

Próstata: múltiplos brotamentos endodérmicos surgem da parte prostática da uretra e crescem ao interior do mesênquima que a envolve. Estroma prostático diferencia-se do mesênquima associado, enquanto o epitélio

glandular diferencia-se a partir das células endodérmicas desses brotamentos. Sinais parácrinos provenientes do estroma permitem diferenciação dos tipos celulares do epitélio prostático. Uma vez diferenciado, o epitélio também sinaliza para que o estroma diferencie seus elementos celulares, como as células musculares lisas.

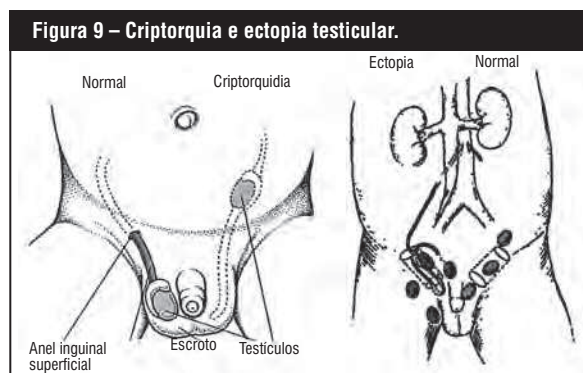
Glândulas bulbouretrais: desenvolvem-se de brotamentos mesodérmicos da porção membranosa da uretra. Fibras musculares lisas e estroma diferenciam-se do mesênquima adjacente.

Vesículas seminais: derivam dos segmentos terminais dos ductos mesonéfricos.

No sexo feminino, crescem brotos a partir da uretra ao interior do mesênquima que a envolve, formando as glândulas uretrais e parauretrais. Esses dois conjuntos de glândulas correspondem à glândula prostática no sexo masculino. Projeções similares a partir do seio urogenital formam as glândulas vestibulares maiores (de Bartholin), homólogas às glândulas bulbouretrais no sexo masculino.

Anomalias do sistema genital

Criptorquidismo, ectopia testicular, hipospádias e epispádias serão abordados em capítulos específicos (Figura 9).



LEITURA RECOMENDADA

1. Bostwick D, Chen L. Urologic surgical pathology. Philadelphia: Mosby; 2008.
2. Ellis H. Clinical anatomy. UK: Blackwell Publishing; 2008.
3. Moore KL. Embriologia clínica. In: Sistema urogenital: sistemas urinário e genital. Rio de Janeiro: Interamericana; 1978.
4. Moore KL, Persaud TVN. Embriologia clínica. In: Sistema urogenital. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
5. Sadler TW, Langman J. Langman: embriologia médica. In: Sistema urogenital Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
6. Silva FAQ. PROTEUS (Palestras e reuniões organizadas para a preparação ao título de especialista em urologia. In: Organogênese normal e patológica do trato urinário e genital. São Paulo: Planmark; 2009.
7. Smith DR. Urologia geral. In: Embriologia do sistema geniturinário. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1979.