UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
CAMPUS DE BAURU

Bauru, 06/10/2024
Docente: Sandra Lia do Amaral Cardoso
Discente: Robson Rodrigues Chagas / RA: 241023106
Disciplina: **Fisiologia Humana Geral /** Turma: **0004380A - integral**
Trabalho sobre sistema Reprodutor. **Tema:** Pontos importantes sobre o sistema reprodutor masculino e feminino. **(Resumo)**

SISTEMA: REPRODUTOR MASCULINO - (pontos importantes)

Abaixo tópicos e subtópicos abordados e estruturados pelo livro (**Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 2021), Capítulo 81 Funções Reprodutoras e Hormonais Masculinas; Função da Glândula Pineal.

FUNÇÕES REPRODUTORAS E HORMONAIS - Masculinas;

Função da Glândula Pineal;

As funções reprodutoras masculinas têm três subdivisões principais:

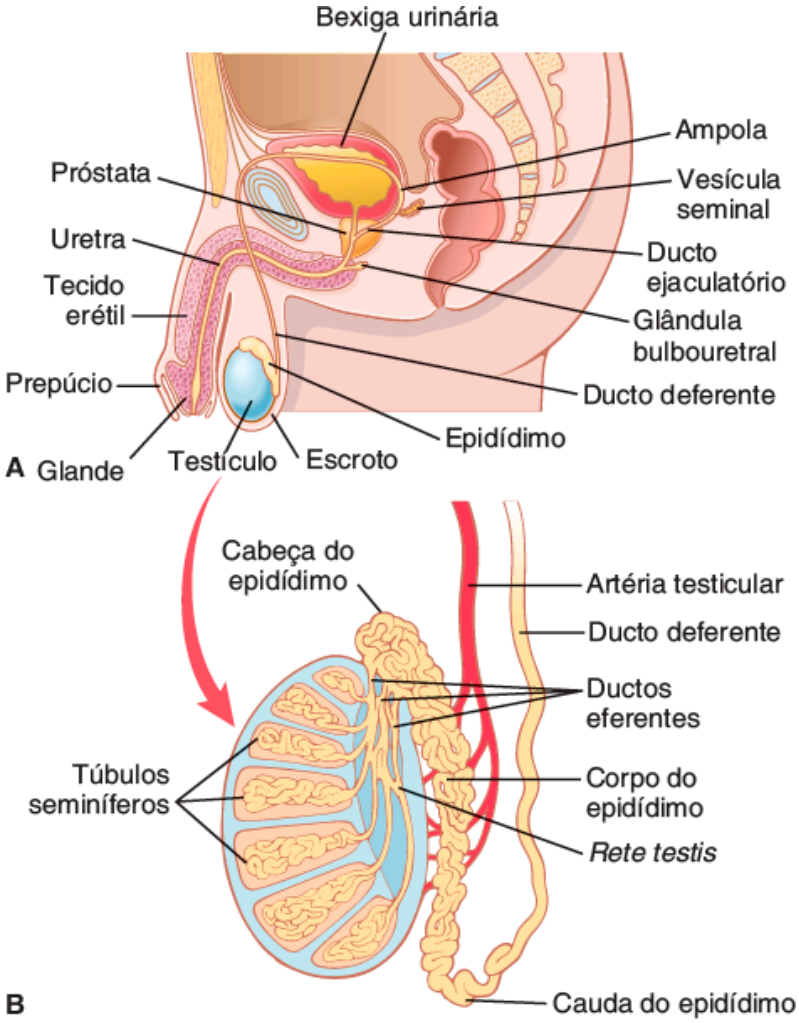
(1) formação de espermatozoides (espermatogênese),

(2) realização do ato sexual masculino e

(3) regulação das funções reprodutoras masculinas por vários hormônios.

1. **ESPERMATOGÊNESE**

   Durante a formação do embrião, as células germinativas primordiais migram para os testículos e tornam-se células germinativas imaturas, chamadas de espermatogônias, que se encontram em duas ou três camadas das superfícies internas dos túbulos seminíferos. Na puberdade, as espermatogônias começam a sofrer divisões mitóticas, proliferando e diferenciando-se constantemente por meio de estágios definidos de desenvolvimento para formar o espermatozoide;

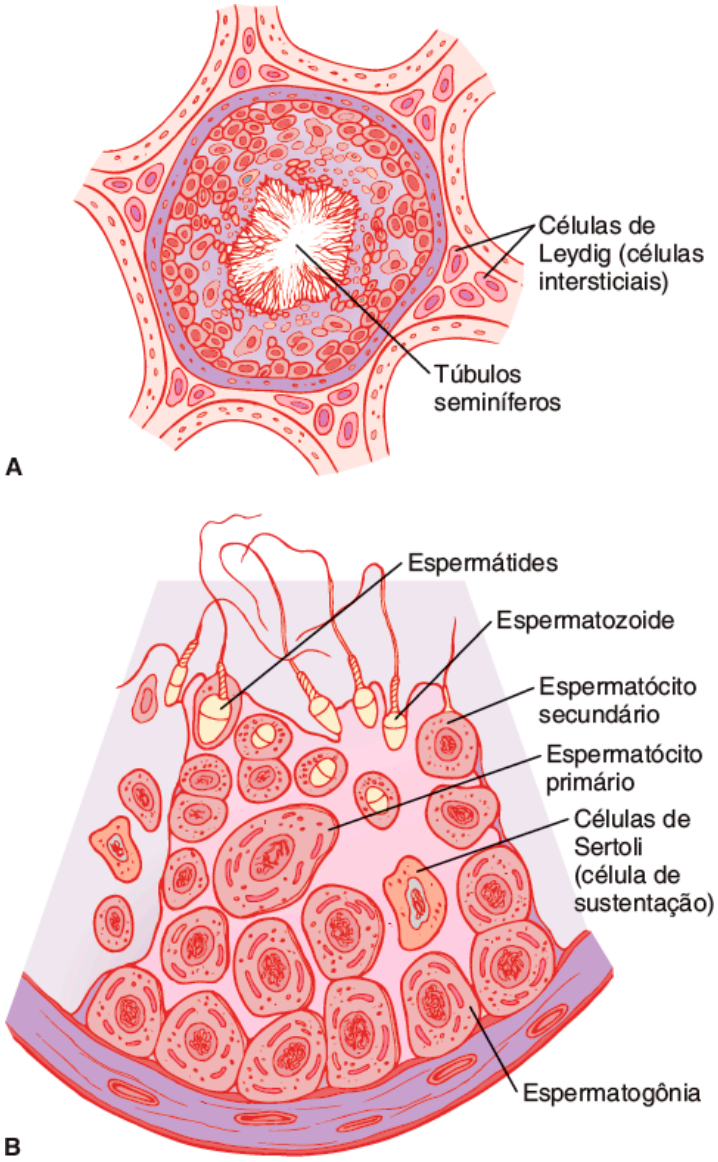


A. Sistema reprodutor masculino. B. Estrutura interna do testículo e relação entre o testículo e o epidídimo. (A, Modificada de Bloom V, Fawcett DW: Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975. B, Modificada de Guyton AC: Anatomy and Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1985.)

ETAPAS DA ESPERMATOGÊNESE;

A espermatogênese ocorre nos túbulos seminíferos, durante a vida sexual ativa, como resultado da estimulação pelos hormônios gonadotróficos da adeno-hipófise. A espermatogênese começa, em média, aos 13 anos, e continua durante a maior parte do restante da vida, diminuindo acentuadamente na velhice.

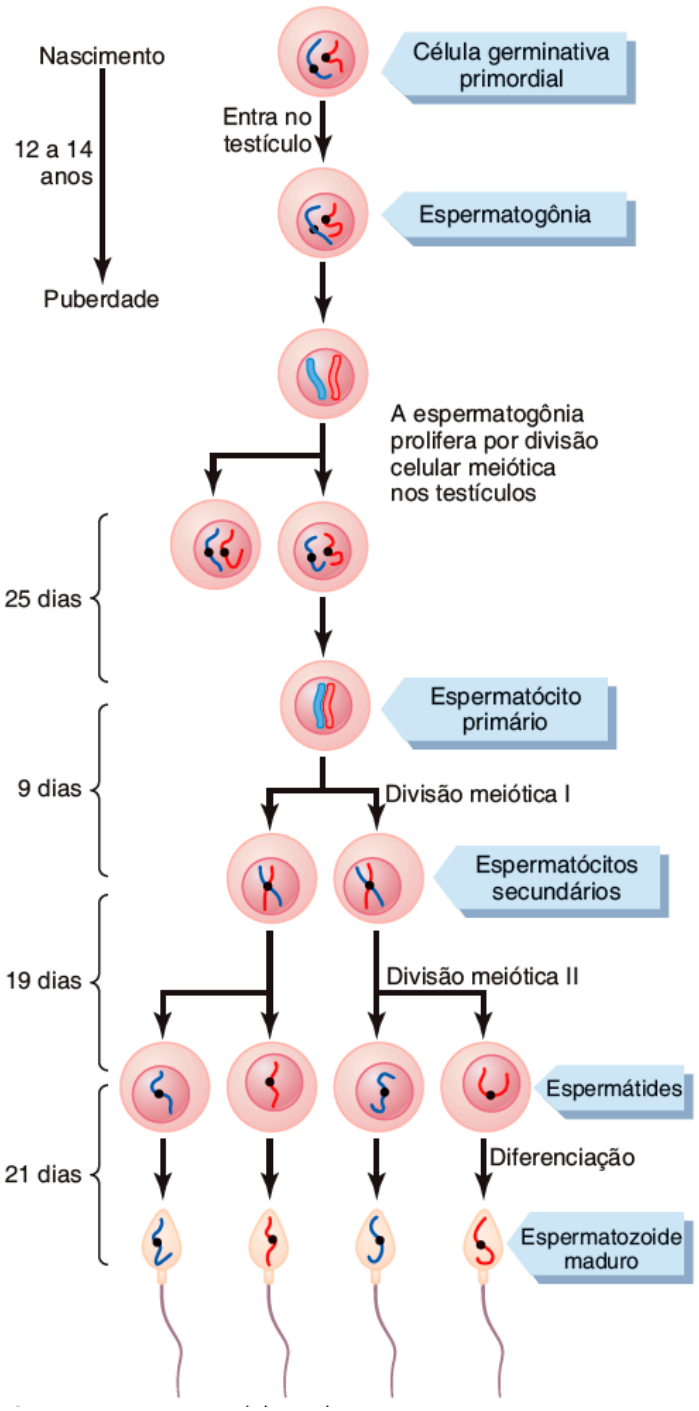
No primeiro estágio da espermatogênese, as espermatogônias migram entre as células de Sertoli (células de sustentação) em direção ao lúmen central dos túbulos seminíferos.



Seção transversa de um túbulo seminífero. B. Estágios do desenvolvimento do espermatozoide a partir da espermatogônia.

Meiose.

As espermatogônias que cruzam a barreira até a camada das células de Sertoli tornam-se progressivamente modificadas e aumentadas, para formar grandes espermatócitos primários.



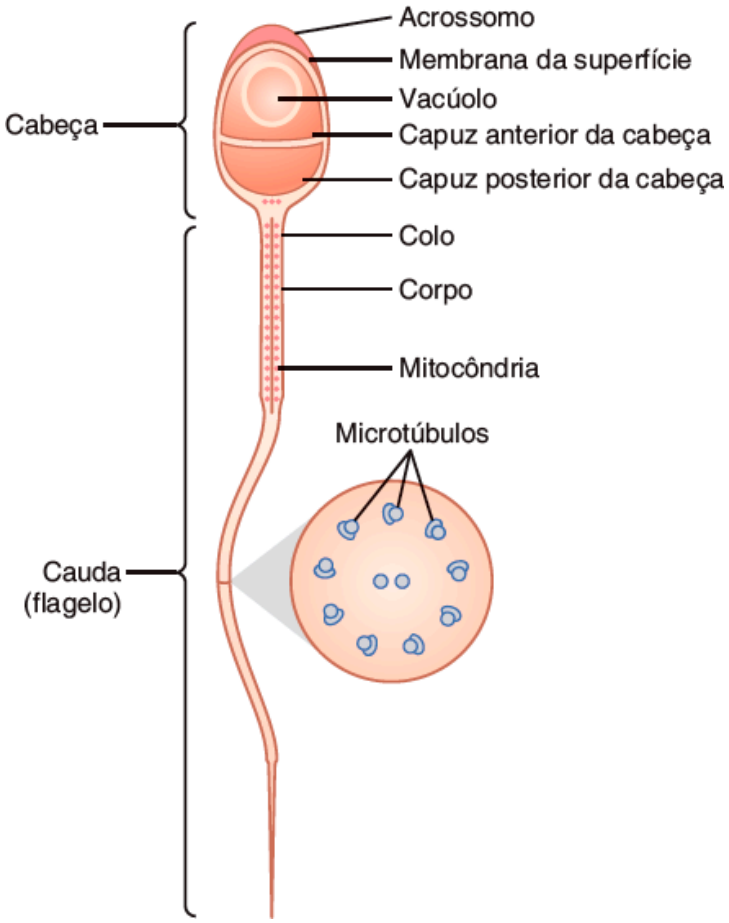
Divisões celulares durante a espermatogênese. Durante o desenvolvimento embrionário, as células germinativas primordiais migram para os testículos, onde se tornam espermatogônias. Na puberdade (geralmente entre 12 e 14 anos), as espermatogônias proliferam rapidamente por mitose. Algumas começam a meiose, tornam-se espermatócitos primários e continuam, por meio da divisão meiótica I, até se tornarem espermatócitos secundários. Após a conclusão da divisão meiótica II, os espermatócitos secundários produzem espermátides, que se diferenciam para formar espermatozoides.

Cromossomos sexuais.

Em cada espermatogônia, um dos 23 pares de cromossomos carrega a informação genética que determina o sexo do possível concepto. Esse par é composto por um cromossomo X, chamado de cromossomo feminino, e por um cromossomo Y, o cromossomo masculino.

Formação de espermatozoides.

Quando as espermátides são formadas, elas ainda têm as características usuais de células epitelioide, mas logo começam a se diferenciar e a se alongar, formando os espermatozoides.



Estrutura do espermatozóide humano.

FATORES HORMONAIS QUE ESTIMULAM A ESPERMATOGÊNESE;

1. *A testosterona;*
2. *O hormônio luteinizante;*;
3. *O hormônio foliculoestimulante* (FSH);
4. *Os estrogênios*.
5. *O hormônio de crescimento* (GH);

A maturação e a capacitação espermáticas ocorrem no epidídimo.
Após a formação nos túbulos seminíferos, o espermatozoide requer vários dias para passar pelo túbulo do epidídimo, de cerca de 6 metros de comprimento.

Armazenamento dos espermatozoides nos testículos.
Os dois testículos do adulto humano formam até 120 milhões de espermatozoides por dia.

Fisiologia do espermatozóide maduro.
Os espermatozoides normais, móveis e férteis são capazes de apresentar movimentos flagelares em meio líquido, com velocidade de 1 a 4 mm/min.

FUNÇÃO DAS VESÍCULAS SEMINAIS

Cada vesícula seminal é um tubo tortuoso, revestido por um epitélio secretor que secreta material mucóide contendo frutose, ácido cítrico e outras substâncias nutritivas em abundância, bem como grande quantidade de prostaglandinas e fibrinogênio.

FUNÇÃO DA PRÓSTATA

A próstata secreta um líquido fino e leitoso que contém cálcio, íon citrato, íon fosfato, uma enzima de coagulação e uma pró-fibrinolisina. Durante a emissão, a cápsula da próstata se contrai simultaneamente com as contrações do ducto deferente para que o líquido fino e leitoso da próstata seja adicionado ao sêmen.

SÊMEN

O sêmen, que é ejaculado pelo homem durante o ato sexual, é composto por líquido do ducto deferente e pelos espermatozoides, também saídos dele (cerca de 10% do total), líquido das vesículas seminais (quase 60%), líquido da próstata (cerca de 30%) e pequenas quantidades de líquido das glândulas mucosas, especialmente das glândulas bulbouretrais.

A capacitação espermática é necessária para a fertilização do óvulo;

Ao entrar em contato com os líquidos do trato genital feminino, ocorrem múltiplas mudanças que ativam o espermatozoide para os processos finais de fertilização. Essas mudanças conjuntas são chamadas de capacitação dos espermatozoides e normalmente requerem de 1 a 10 horas. Acredita-se que algumas mudanças que ocorram sejam as seguintes:

1. Os líquidos das tubas uterinas eliminam os vários fatores inibitórios;
2. Enquanto os espermatozoides permanecem no líquido dos ductos genitais masculinos, eles estão continuamente expostos a muitas vesículas flutuantes dos túbulos seminíferos contendo grandes quantidades de colesterol. ;
3. A membrana dos espermatozoides fica também muito mais permeável aos íons cálcio, então o cálcio agora entra no espermatozoide em abundância, mudando a atividade do flagelo, dando-lhe um potente movimento de chicote, ao contrário de seu movimento prévio, ondulante e fraco.

Enzimas do acrossomo, reação acrossômica e penetração no óvulo;

No acrossomo do espermatozoide estão armazenadas grandes quantidades de hialuronidase e de enzimas proteolíticas. A hialuronidase despolimeriza os polímeros do ácido hialurônico no cimento intercelular que mantém juntas as células granulosas ovarianas.

Por que apenas um espermatozóide penetra no óvulo?

O motivo não é totalmente conhecido, mas, dentro de alguns minutos após o primeiro espermatozoide penetrar na zona pelúcida do óvulo, os íons cálcio

se difundem através da membrana do ovócito e provocam a liberação, por exocitose, de vários grânulos corticais do ovócito para o espaço perivitelínico.

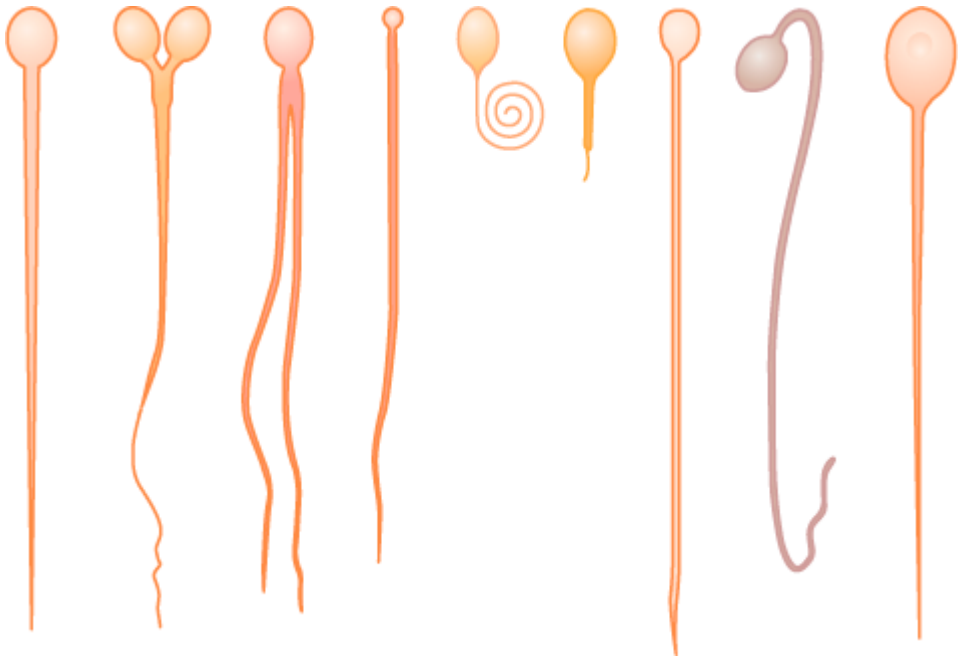
OUTROS DESTAQUES:

- **Espermatogênese anormal e infertilidade masculina.**
  O epitélio tubular seminífero pode ser destruído por várias doenças. Por exemplo, a orquite bilateral (inflamação) dos testículos resultante da caxumba causa esterilidade em alguns homens afetados por ela.
- **Efeito da temperatura na espermatogênese.**
  O aumento da temperatura dos testículos pode impedir a espermatogênese por causar a degeneração da maioria das células dos túbulos seminíferos, além das espermatogônias.
- **Criptorquia.**
  Criptorquia (ou criptorquidia) significa uma falha na descida do testículo, do abdome para o saco escrotal, à época do nascimento ou próximo ao nascimento de um feto.
- **Efeito da contagem de espermatozoides na fertilidade.**
  Embora apenas um único espermatozoide seja necessário para fertilizar o óvulo, por motivos ainda não compreendidos, a ejaculação geralmente deve conter uma quantidade enorme de espermatozoides para somente um deles fertilizar o óvulo.
- **Efeito da morfologia e da motilidade dos espermatozóides na fertilidade.**
  Ocasionalmente, o homem tem uma quantidade normal de espermatozoides, mas, mesmo assim, é infértil. Quando essa situação ocorre, algumas vezes se encontram anormalidades físicas em metade dos espermatozoides, como ter duas cabeças, cabeças com formas anormais ou caudas anormais.

2. **ATO SEXUAL MASCULINO;**

ESTÍMULO NEURAL PARA O DESEMPENHO DO ATO SEXUAL MASCULINO

A fonte mais importante de sinais sensoriais neurais para iniciar o ato sexual masculino é a glande do pênis. A glande contém um sistema de órgãos terminais sensoriais especialmente sensíveis, que transmitem uma modalidade especial de sensação, chamada de sensação sexual, para o sistema nervoso central. A massagem na glande estimula os órgãos terminais sensoriais, e os sinais sexuais, por sua vez, cursam pelo nervo pudendo e, em seguida, do plexo sacral para a região sacral da medula espinhal, finalmente ascendendo pela medula até o cérebro.



Espermatozoides inférteis anormais, em comparação com um normal à direita.

Componente psíquico do estímulo sexual masculino.

Estímulos psíquicos apropriados podem aumentar muito a capacidade de uma pessoa realizar o ato sexual. O simples pensamento em sexo, ou mesmo sonhar que está participando de uma relação sexual pode iniciar o ato sexual masculino, culminando com a ejaculação**.**

Papel da medula espinhal no ato sexual masculino.

O ato sexual masculino resulta de mecanismos reflexos inerentes, integrados na medula espinhal sacral e lombar, e esses mecanismos podem ser iniciados por estimulação psíquica proveniente do cérebro ou por estimulação sexual real dos órgãos sexuais, mas, geralmente, é uma combinação de ambos.

ESTÁGIOS DO ATO SEXUAL MASCULINO

- **Ereção peniana | Papel dos nervos parassimpáticos.**

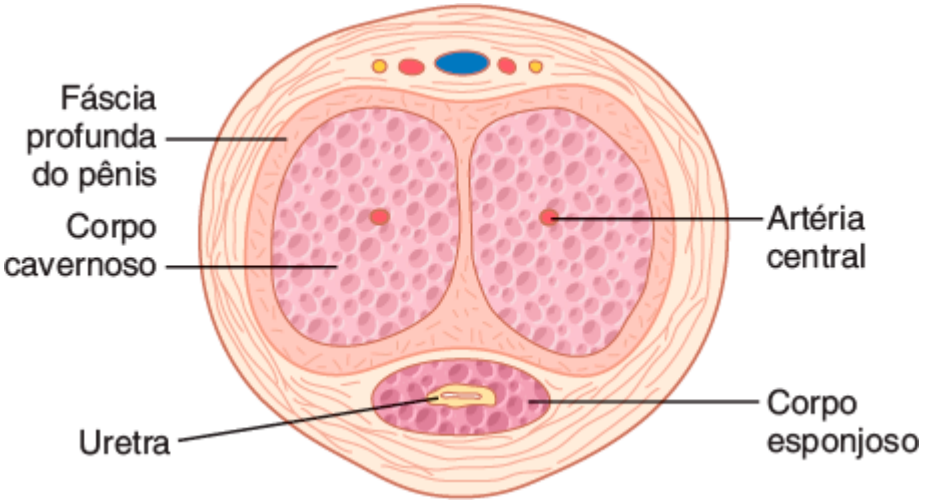
  A ereção é causada por impulsos parassimpáticos que passam da região sacral da medula espinhal pelos nervos pélvicos para o pênis. Essas fibras nervosas parassimpáticas, em contraste com a maioria das outras fibras parassimpáticas, parecem liberar óxido nítrico e/ou peptídeo intestinal vasoativo, além de acetilcolina.

- **A lubrificação uretral é uma função parassimpática.**

  Os impulsos parassimpáticos durante a estimulação sexual, além de promoverem a ereção, induzem a secreção mucosa pelas glândulas uretrais e bulbouretrais.

- **Emissão e ejaculação são funções dos nervos simpáticos**.

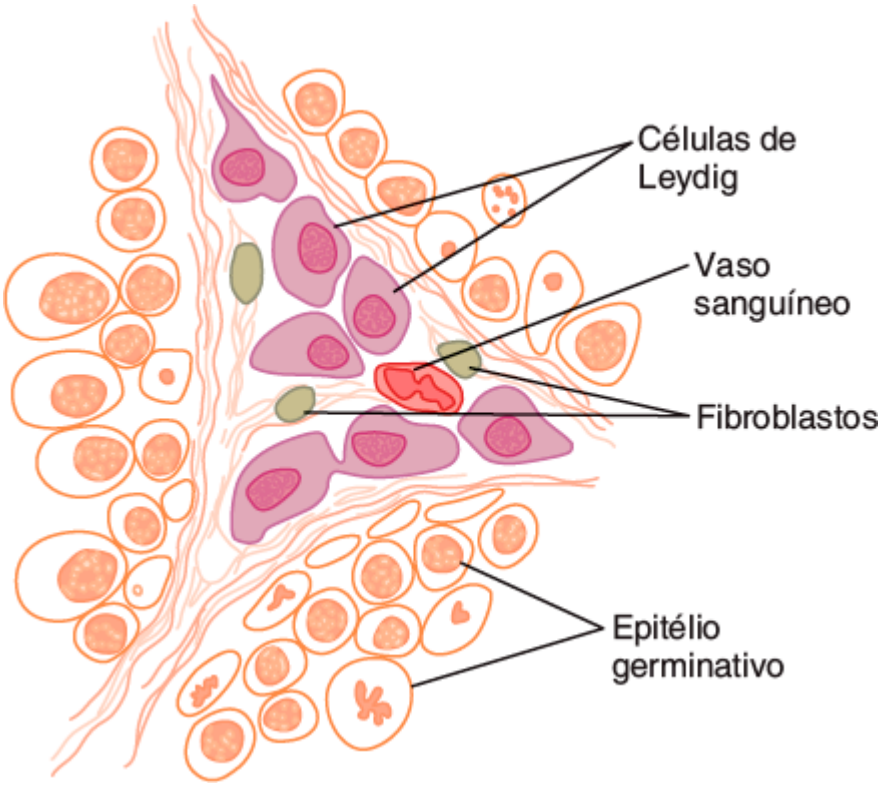
Quando o estímulo sexual se torna extremamente intenso, os centros reflexos da medula espinhal começam a emitir impulsos simpáticos, que deixam a medula pelos níveis T12 a L2, e passam para os órgãos genitais através dos plexos nervosos simpáticos hipogástrico e pélvico, iniciando a emissão precursora da ejaculação.



Tecido erétil do pênis.

3. **TESTOSTERONA E OUTROS HORMÔNIOS SEXUAIS MASCULINOS; SECREÇÃO, METABOLISMO E ESTRUTURA QUÍMICA DOS HORMÔNIOS SEXUAIS MASCULINOS**

Secreção de testosterona pelas células de Leydig. Os testículos secretam vários hormônios sexuais masculinos, que são chamados coletivamente de androgênios, incluindo a testosterona, a di-hidrotestosterona e a androstenediona. A testosterona é muito mais abundante do que os outros, às vezes considerada o hormônio testicular mais importante, embora grande parte dela, eventualmente, seja convertida nos tecidos-alvo no hormônio mais ativo, a di-hidrotestosterona, (DHT) pela enzima 5α-redutase.



Células de Leydig, as células que secretam testosterona, localizadas nos interstícios entre os túbulos seminíferos.

- **OUTROS DESTAQUES**
  - **Secreção de androgênios em outras partes do corpo.**

    O termo androgênio significa qualquer hormônio esteroide que tenha efeitos masculinizantes, incluindo a testosterona; também

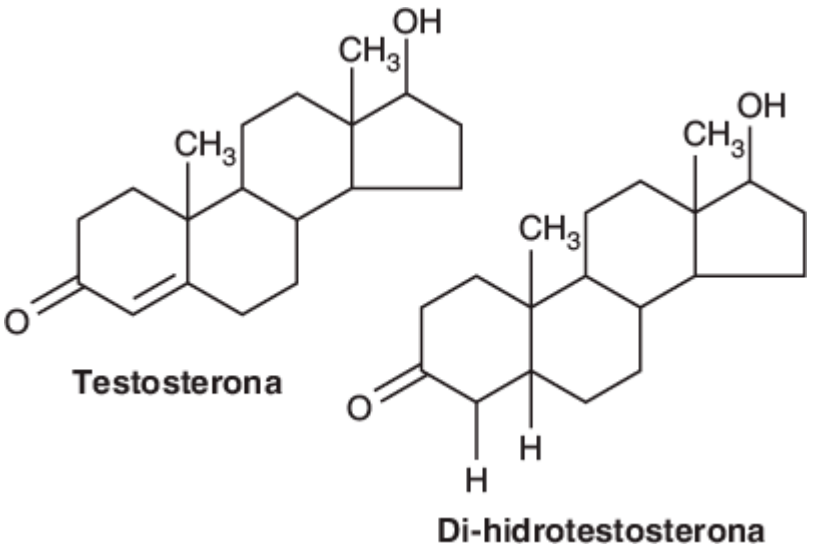
inclui hormônios sexuais masculinos produzidos em outros locais do corpo, além dos testículos.

- **Os androgênios são esteroides.**

  Todos os androgênios são compostos esteroides, como mostrado pelas fórmulas na Figura 81.8 para testosterona e di-hidrotestosterona (DHT). Tanto nos testículos quanto nas adrenais, os androgênios podem ser sintetizados do colesterol ou diretamente da acetil coenzima A.

- **Metabolismo da testosterona.**

  Após a secreção pelos testículos, cerca de 97% da testosterona ligam-se fracamente à albumina plasmática ou mais fortemente a uma betaglobulina chamada de globulina de ligação a hormônios sexuais e, assim, circula no sangue por 30 minutos a vários horas. Nesse momento, a testosterona é transferida aos tecidos ou é degradada em produtos inativos que são posteriormente excretados.



Testosterona e di-hidrotestosterona.

- **Degradação e excreção da testosterona.**

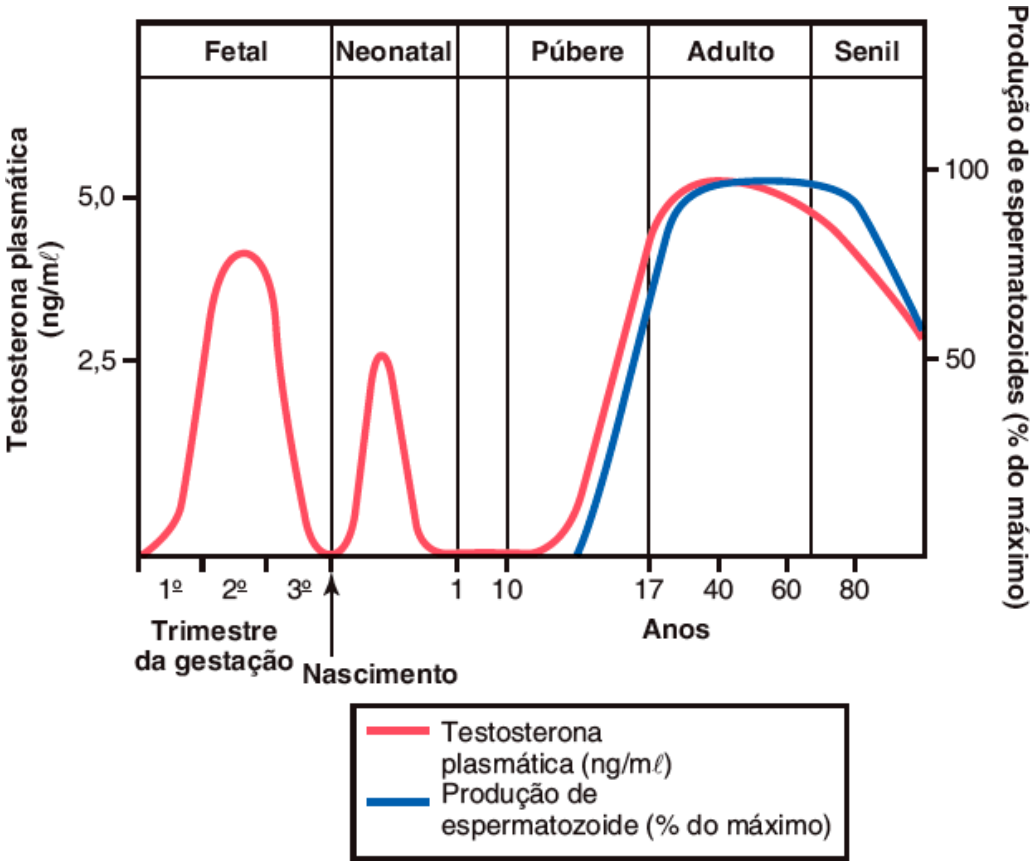
  A testosterona que não se fixa nos tecidos é rapidamente convertida, principalmente pelo fígado, em androsterona e deidroepiandrosterona (DHEA) e, simultaneamente, conjugada

como glicuronídeos ou sulfatos (particularmente glicuronídeos). Essas substâncias são excretadas no intestino, por meio da bile, ou na urina, pelos rins.

- **Produção de estrogênios no homem.**
  Além da testosterona, pequenas quantidades de estrogênios são formadas no homem (cerca de um quinto da quantidade encontrada na mulher não grávida), e uma quantidade razoável de estrogênios pode ser recuperada da urina do homem. A fonte exata de estrogênios no homem ainda não está clara, mas as seguintes informações são conhecidas:

  1. A concentração de estrogênios no líquido dos túbulos seminíferos é bastante alta e, provavelmente, desempenha um importante papel na espermatogênese. Acredita-se que esse estrogênio seja formado pelas células de Sertoli por meio da conversão de testosterona em estradiol.
  2. Quantidades muito maiores de estrogênio são formadas a partir de testosterona e da androstenediona em outros tecidos do corpo, especialmente no fígado, provavelmente respondendo por mais de 80% da produção total de estrogênio no homem.

- **FUNÇÕES DA TESTOSTERONA**
  Em geral, a testosterona é responsável pelas características que diferenciam o corpo masculino. Mesmo durante a vida fetal, os testículos são estimulados pela gonadotrofina coriônica, proveniente da placenta, a produzir quantidades moderadas de testosterona por todo o período de desenvolvimento fetal e por 10 semanas ou mais após o nascimento; depois disso, praticamente nenhuma testosterona é produzida durante a infância, até cerca de 10 a 13 anos.



As diferentes fases da função sexual masculina, refletidas pelas concentrações médias de testosterona plasmática (linha vermelha) e pela produção de espermatozoides (linha azul) em diferentes idades. (Modificada de Griffin JF, Wilson JD: The testis. In: Bondy PK, Rosenberg LE [eds]: Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

- **Funções da testosterona durante o desenvolvimento fetal**
  A testosterona começa a ser elaborada pelos testículos fetais masculinos por volta da sétima semana de vida embrionária. De fato, uma das principais diferenças funcionais entre os cromossomos sexuais masculinos e femininos é que o cromossomo masculino tem o gene da região determinante do sexo no Y (gene SRY) que codifica uma proteína chamada de fator determinante testicular (também chamada de proteína TDF).
- **Efeito da testosterona para causar a descida dos testículos.**

Os testículos geralmente descem para o saco escrotal durante os últimos 2 a 3 meses de gestação, quando os testículos começam a secretar quantidades razoáveis de testosterona.

- **Efeito da testosterona no desenvolvimento dos caracteres sexuais primários e secundários;**

  Após a puberdade, quantidades crescentes de secreção de testosterona fazem com que o pênis, o saco escrotal e os testículos aumentem cerca de oito vezes antes dos 20 anos. Além disso, a testosterona causa o desenvolvimento das características sexuais secundárias, começando na puberdade e terminando na maturidade. Essas características sexuais secundárias, além dos próprios órgãos sexuais, distinguem o sexo masculino do sexo feminino, da seguinte forma.

- **Efeito da testosterona na distribuição dos pelos corporais.**

  A testosterona induz o crescimento de pelos (1) no púbis, (2) para cima, ao longo da linha alba do abdome, às vezes até o umbigo ou acima, (3) na face, (4) geralmente no peito e (5) com menos frequência em outras regiões do corpo, como as costas. Também faz com que os pelos de outras partes do corpo sejam mais abundantes.

- **Calvície masculina:** A testosterona induz o crescimento de pelos (1) no púbis, (2) para cima, ao longo da linha alba do abdome, às vezes até o umbigo ou acima, (3) na face, (4) geralmente no peito e (5) com menos frequência em outras regiões do corpo, como as costas. Também faz com que os pelos de outras partes do corpo sejam mais abundantes.

- **Efeito da testosterona na voz:** A testosterona secretada pelos testículos ou injetada no corpo produz hipertrofia da mucosa laríngea e o alargamento da laringe. Inicialmente, esses efeitos causam uma voz relativamente dissonante, “rachada”, que gradualmente transforma-se na voz masculina grave, típica do adulto.

- **A testosterona aumenta a espessura da pele e pode contribuir para o desenvolvimento da acne:** A acne é uma

das características mais comuns da adolescência masculina, quando o corpo está sendo exposto pela primeira vez a quantidades elevadas de testosterona. Após vários anos de exposição à testosterona, a pele normalmente se adapta à presença desse hormônio, o que lhe permite superar a acne.

- **A testosterona aumenta a síntese proteica e o desenvolvimento muscular:** Uma das características masculinas mais importantes é o desenvolvimento do aumento da musculatura após a puberdade, com um aumento médio de cerca de 50% da massa muscular em relação às meninas.
- **A testosterona aumenta a matriz óssea e causa a retenção de cálcio:** Após o grande aumento da testosterona circulante que ocorre na puberdade (ou após a injeção prolongada de testosterona), os ossos ficam consideravelmente mais espessos e depositam grandes quantidades adicionais de sais de cálcio. Por isso, a testosterona aumenta a quantidade total de matriz óssea e promove a retenção do cálcio.
- **A testosterona aumenta a taxa metabólica basal:** A injeção de grandes quantidades de testosterona pode aumentar o metabolismo basal em até 15%. Mesmo a quantidade normal de testosterona, secretada pelos testículos durante a adolescência e o início da vida adulta, aumenta o metabolismo em cerca de 5 a 10% acima do valor esperado, caso os testículos não fossem ativos. O metabolismo elevado é, possivelmente, resultado indireto do efeito da testosterona no anabolismo proteico, aumentando a quantidade de proteínas – especialmente as enzimas –, incrementando, assim, as atividades de todas as células.
- **A testosterona aumenta a produção de hemácias:** Quando quantidades normais de testosterona são injetadas em um adulto castrado, o número de hemácias por milímetro cúbico de sangue aumenta de 15 a 20%. Além disso, o homem médio tem cerca de 700 mil hemácias por milímetro cúbico a mais do que a mulher média. Apesar da forte associação da testosterona ao

hematócrito aumentado, a testosterona não parece aumentar diretamente os níveis de eritropoetina ou ter um efeito direto na produção das hemácias. O efeito da testosterona no aumento da produção de hemácias pode ser, pelo menos em parte, indireto em relação ao metabolismo aumentado que ocorre após a administração de testosterona.

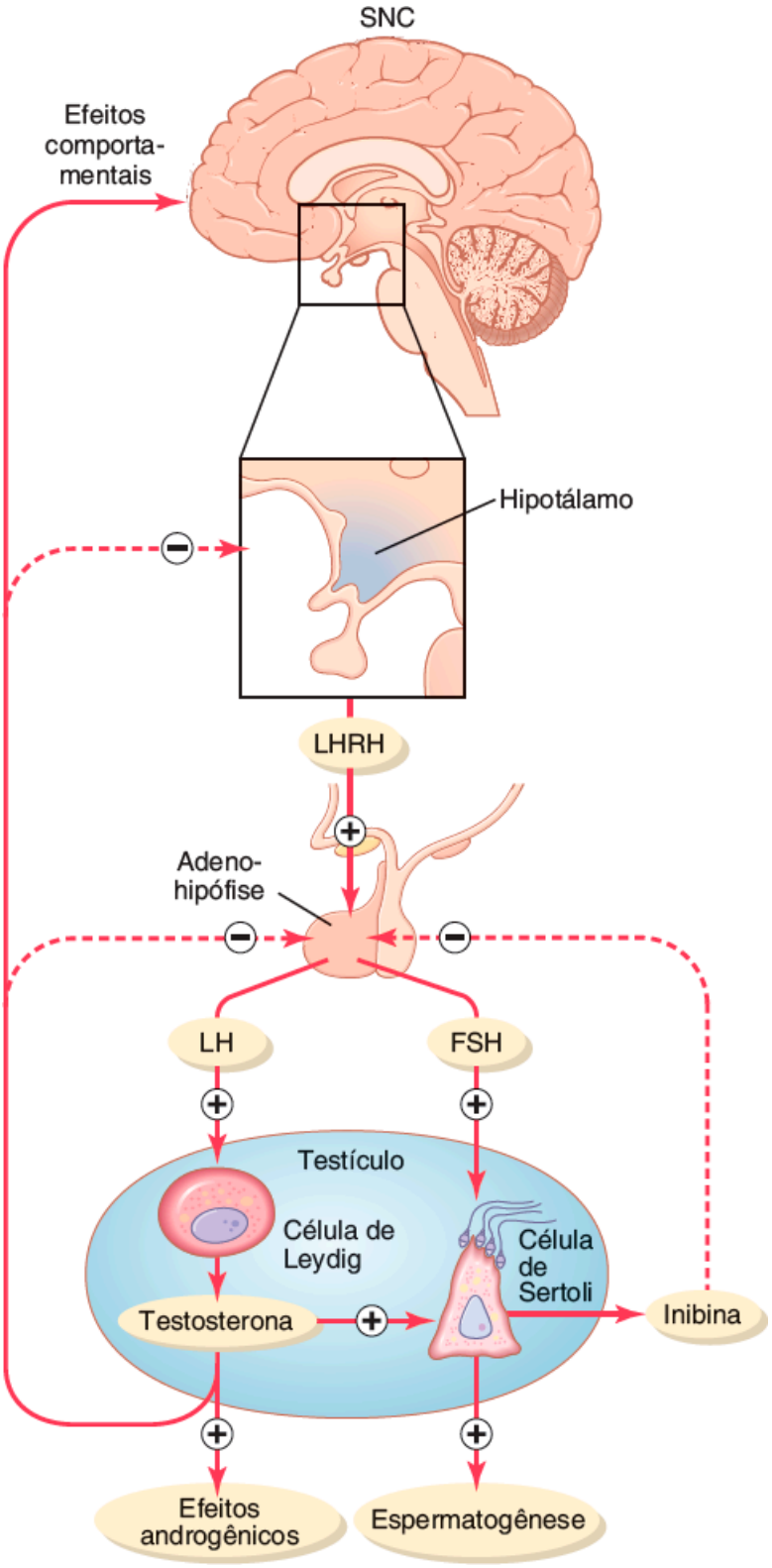
- **Efeito da testosterona no equilíbrio eletrolítico e hídrico:** Muitos hormônios esteróides aumentam a reabsorção de sódio nos túbulos distais renais. A testosterona também tem esse efeito, mas apenas em menor grau, quando comparada aos mineralocorticóides adrenais. No entanto, após a puberdade, os volumes de sangue e de líquido extracelular do homem aumentam de 5 a 10% em relação ao peso corporal.

- **MECANISMO INTRACELULAR DE AÇÃO DA TESTOSTERONA**

  A maioria dos efeitos da testosterona resulta basicamente do aumento da formação de proteínas nas células-alvo. Na próstata, por exemplo, a testosterona entra nas células prostáticas poucos minutos após a secreção. Então, é mais frequentemente convertida sob a influência da enzima intracelular 5α-redutase, para di-hidrotestosterona (DHT), que se liga a uma “proteína receptora” citoplasmática.

- **CONTROLE DAS FUNÇÕES SEXUAIS MASCULINAS PELOS HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS E ADENO-HIPOFISÁRIOS**

  A maior parte do controle das funções sexuais, tanto dos homens quanto das mulheres, começa com a secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (LHRH ou GnRH) pelo hipotálamo. Esse hormônio estimula a adeno-hipófise a secretar dois outros hormônios, chamados de hormônios gonadotróficos: (1) hormônio luteinizante (LH) e (2) hormônio foliculoestimulante (FSH). Por sua vez, o LH é o estímulo primário para a secreção de testosterona pelos testículos, e o FSH estimula, principalmente, a espermatogênese.



Regulação por feedback do eixo hipotálamo-hipófise-testículo nos homens. Os efeitos estimulatórios são representados pelo sinal de adição, e os efeitos inibitórios por feedback negativo, pelo sinal de subtração. SNC, sistema nervoso central; FSH, hormônio foliculoestimulante; LHRH, hormônio liberador de gonadotrofina; LH, hormônio luteinizante.

- **O hormônio liberador de gonadotrofina aumenta a secreção do hormônio luteinizante e do hormônio foliculoestimulante;**

  O LHRH é um peptídio de 10 aminoácidos, secretado pelos neurônios, cujos corpos celulares estão localizados no núcleo arqueado do hipotálamo. As terminações desses neurônios encontram-se, principalmente, na eminência mediana do hipotálamo, onde liberam LHRH no sistema vascular porta hipotalâmico-hipofisário.
- **Hormônios gonadotróficos: hormônio luteinizante e hormônio foliculoestimulante:** Os dois hormônios gonadotróficos, LH e FSH, são secretados pelas mesmas células da adeno-hipófise, chamadas de gonadotrofos. Na ausência de secreção de LHRH pelo hipotálamo, os gonadotrofos da hipófise quase não secretam LH ou FSH.

  O LH e o FSH são glicoproteínas. Eles exercem seus efeitos nos tecidos-alvo dos testículos principalmente pela ativação do sistema de segundo mensageiro do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que, por sua vez, ativa sistemas enzimáticos específicos nas respectivas células-alvo.
- **Inibição da secreção do LH e do FSH hipofisários pela testosterona | Controle por feedback negativo:** A testosterona secretada pelos testículos em resposta ao LH tem o efeito recíproco de inibir a secreção de LH pela adeno-hipófise. A maior parte dessa inibição, provavelmente, resulta de um efeito direto da testosterona no hipotálamo para diminuir a secreção de LHRH. Esse efeito, por sua vez, causa uma redução correspondente na secreção de LH e de FSH pela adeno-hipófise, e a redução no LH diminui a secreção de testosterona pelos testículos.
- **Regulação da produção de testosterona pelo hormônio luteinizante:** A testosterona é secretada pelas células de Leydig nos testículos, mas apenas quando estas são

estimuladas pelo LH proveniente da adeno-hipófise. Além disso, a quantidade de testosterona secretada aumenta, aproximadamente, em proporção direta à quantidade de LH que está disponível.

- **Regulação da espermatogênese pelo hormônio foliculoestimulante e pela testosterona:** O FSH se liga a receptores específicos associados às células de Sertoli nos túbulos seminíferos, o que faz com que as células de Sertoli cresçam e secretem várias substâncias espermatogênicas. Simultaneamente, a testosterona (e a di-hidrotestosterona) que se difunde das células de Leydig nos espaços intersticiais para os túbulos seminíferos também tem um efeito trófico intenso na espermatogênese. Assim, para iniciar a espermatogênese, são necessários tanto o FSH quanto a testosterona.

- **Papel da inibina no controle da atividade dos túbulos seminíferos, por feedback negativo:** Quando os túbulos seminíferos deixam de produzir espermatozoides, a secreção de FSH pela adeno-hipófise aumenta acentuadamente. Por outro lado, quando a espermatogênese ocorre muito rapidamente, a secreção hipofisária de FSH diminui. Acredita-se que a causa desse efeito de feedback negativo sobre a adeno-hipófise seja a secreção de outro hormônio pelas células de Sertoli, chamado de inibina. Esse hormônio tem um forte efeito direto na adeno-hipófise para inibir a secreção de FSH.
- **A gonadotrofina coriônica humana (HCG) secretada pela placenta, durante a gravidez, estimula a secreção de testosterona pelos testículos fetais:** Durante a gravidez, o hormônio gonadotrofina coriônica humana (HCG) é secretado pela placenta e circula na mãe e no feto. Esse hormônio tem quase os mesmos efeitos que o LH nos órgãos sexuais.

  Durante a gravidez, se o feto for do sexo masculino, a HCG da placenta faz com que os testículos do feto secretem testosterona. Essa testosterona é crítica para promover a

formação dos órgãos sexuais masculinos, como apontado anteriormente.

- **Puberdade e regulação de seu início:** O início da puberdade sempre foi um mistério, mas agora sabe-se que, durante a infância, o hipotálamo não secreta quantidades significativas de LHRH. Uma das razões para isso é que, durante a infância, a menor secreção de qualquer hormônio esteroide sexual exerce um forte efeito inibitório na secreção hipotalâmica de LHRH. No entanto, por motivos ainda não totalmente compreendidos na época da puberdade, a secreção de LHRH hipotalâmico supera a inibição infantil, iniciando a vida sexual adulta.

- **OUTROS DESTAQUES**
  - **Vida sexual masculina adulta e andropausa:** Após a puberdade, os hormônios gonadotróficos são produzidos pela hipófise do homem para o resto da vida, e pelo menos algum nível de espermatogênese geralmente continua até a morte.
  - **Distúrbios da função sexual masculina:**
    - **A próstata e suas disfunções:** A próstata permanece relativamente pequena durante toda a infância e começa a crescer na puberdade, sob o estímulo da testosterona. Essa glândula atinge um tamanho quase estacionário por volta dos 20 anos e permanece assim até cerca de 50 anos. Nessa época, em alguns homens começa regredir, paralelamente à redução da produção de testosterona pelos testículos.
    - **Hipogonadismo masculino:** Quando os testículos de um feto masculino não funcionam durante vida fetal, nenhuma das características sexuais masculinas se desenvolve no feto. Em vez disso, os órgãos femininos são formados. Isso ocorre porque a característica genética básica do

feto, seja homem ou mulher, é a formação de órgãos sexuais femininos, no caso de não haver hormônios sexuais. No entanto, na presença da testosterona, a formação dos órgãos sexuais femininos é suprimida, e os órgãos masculinos são induzidos em seu lugar.

- **Tumores testiculares e hipergonadismo masculino:** Os tumores intersticiais de células de Leydig raramente se desenvolvem nos testículos. Esses tumores produzem até 100 vezes a quantidade normal de testosterona. Quando tais tumores se desenvolvem em crianças pequenas, causam crescimento rápido dos músculos e dos ossos, mas também causam a união precoce das epífises, de modo que o tamanho do adulto é realmente muito menor do que poderia ter sido atingido em condições normais. Esses tumores de células intersticiais também causam desenvolvimento dos órgãos sexuais masculinos, dos músculos esqueléticos e de outras características sexuais masculinas. No homem adulto, os tumores pequenos das células intersticiais são difíceis de diagnosticar, pois as características masculinas já estão presentes.
- **Disfunção erétil no homem:** A disfunção erétil, também chamada de impotência sexual, é caracterizada por incapacidade do homem de desenvolver ou manter uma ereção de rigidez suficiente para ter uma relação sexual satisfatória. Problemas neurológicos, como traumatismo nos nervos parassimpáticos devido à cirurgia de próstata, níveis deficientes de testosterona e algumas substâncias (p. ex., nicotina, álcool e

antidepressivos) também podem contribuir para a disfunção erétil.

- **Função da glândula pineal no controle da fertilidade sazonal em alguns animais:** Desde que se sabe da existência da glândula pineal, várias funções foram atribuídas a ela; sabe-se que ela: (1) aumenta a sexualidade, (2) previne infecções, (3) promove o sono, (4) aumenta a disposição e (5) aumenta a longevidade (de 10 a 25%), embora a ciência ainda não tenha provado nenhum desses supostos efeitos. É sabido, a partir da anatomia comparada, que a glândula pineal é um órgão vestigial remanescente do que foi um terceiro olho localizado no alto da nuca em alguns animais inferiores. Muitos fisiologistas estão satisfeitos com a ideia de que essa glândula remanescente não é funcional, mas outros têm afirmado, por muitos anos, que ela desempenha papéis importantes no controle das atividades sexuais e da reprodução.

SISTEMA: REPRODUTOR FEMININO - (pontos importantes)

Abaixo tópicos e subtópicos abordados e estruturados pelo livro (**Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 2021), Capítulo 82 Fisiologia Feminina Antes da Gravidez e Hormônios Femininos;

FISIOLOGIA FEMININA ANTES DA GRAVIDEZ E HORMÔNIOS FEMININOS

As funções reprodutivas femininas podem ser divididas em duas fases principais:

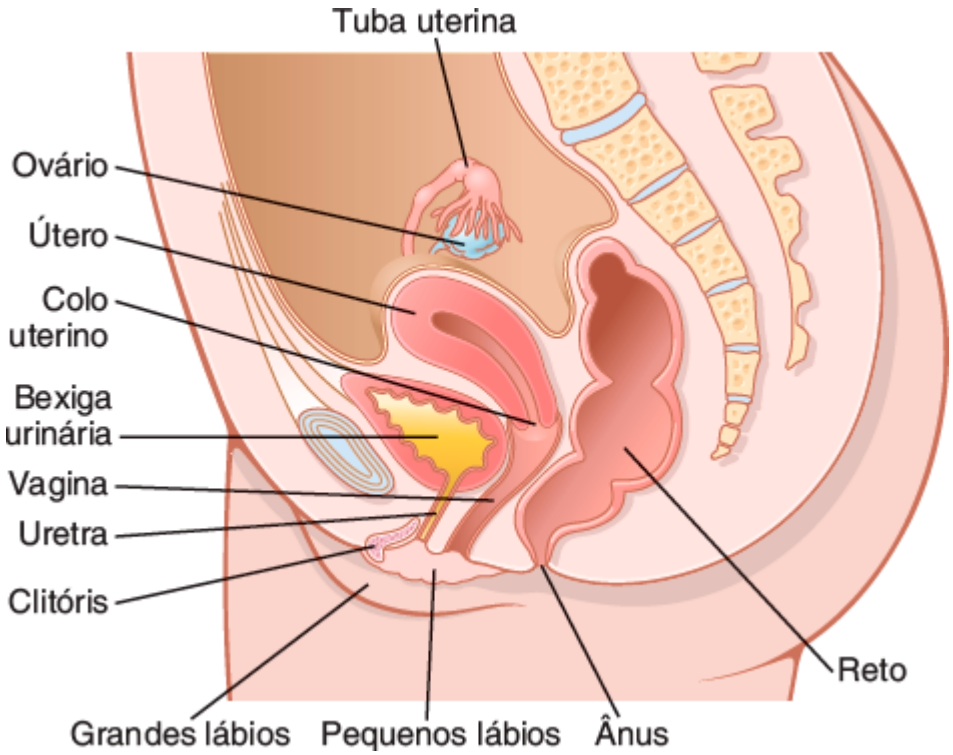
1. preparação do corpo da mulher para a concepção e a gravidez;
2. o período de gravidez em si.

ANATOMIA E FISIOLOGIA DOS ÓRGÃOS SEXUAIS FEMININOS

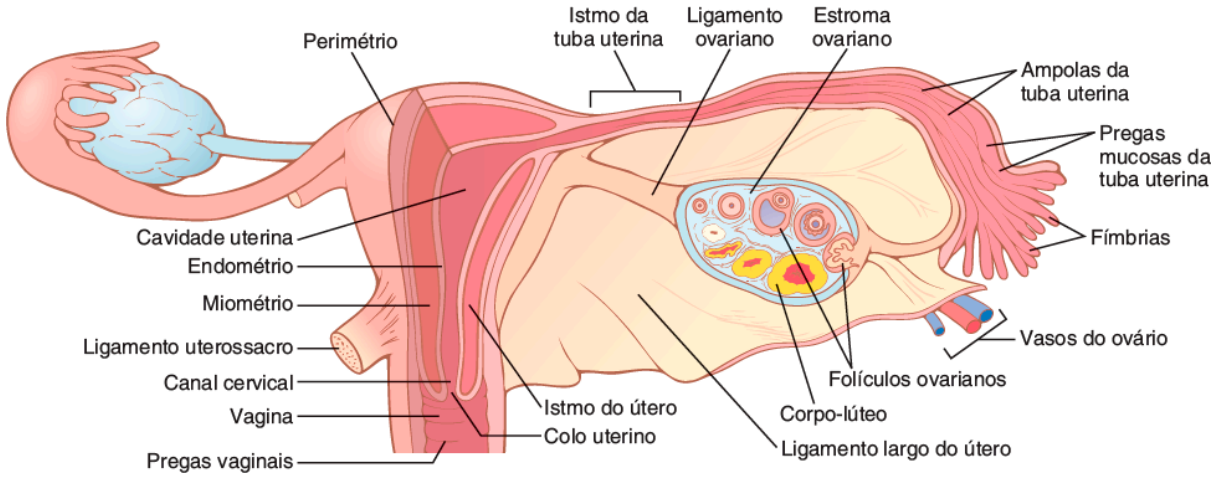
As Figuras abaixo mostram os principais órgãos internos do aparelho reprodutor feminino humano, incluindo os ovários, as tubas uterinas (também chamadas de trompas de Falópio), o útero e a vagina. A reprodução começa com o desenvolvimento dos óvulos nos ovários. No meio de cada ciclo sexual mensal, um único óvulo é expelido do folículo ovariano para a cavidade abdominal, perto das aberturas fimbriadas das duas tubas uterinas. Esse óvulo, então, cursa por uma das tubas uterinas até o útero; se for fertilizado por um espermatozoide, ele se implanta no útero, onde se desenvolvem o feto, a placenta, as membranas fetais e, por fim, um bebê.

OVULOGÊNESE E DESENVOLVIMENTO FOLICULAR NOS OVÁRIOS

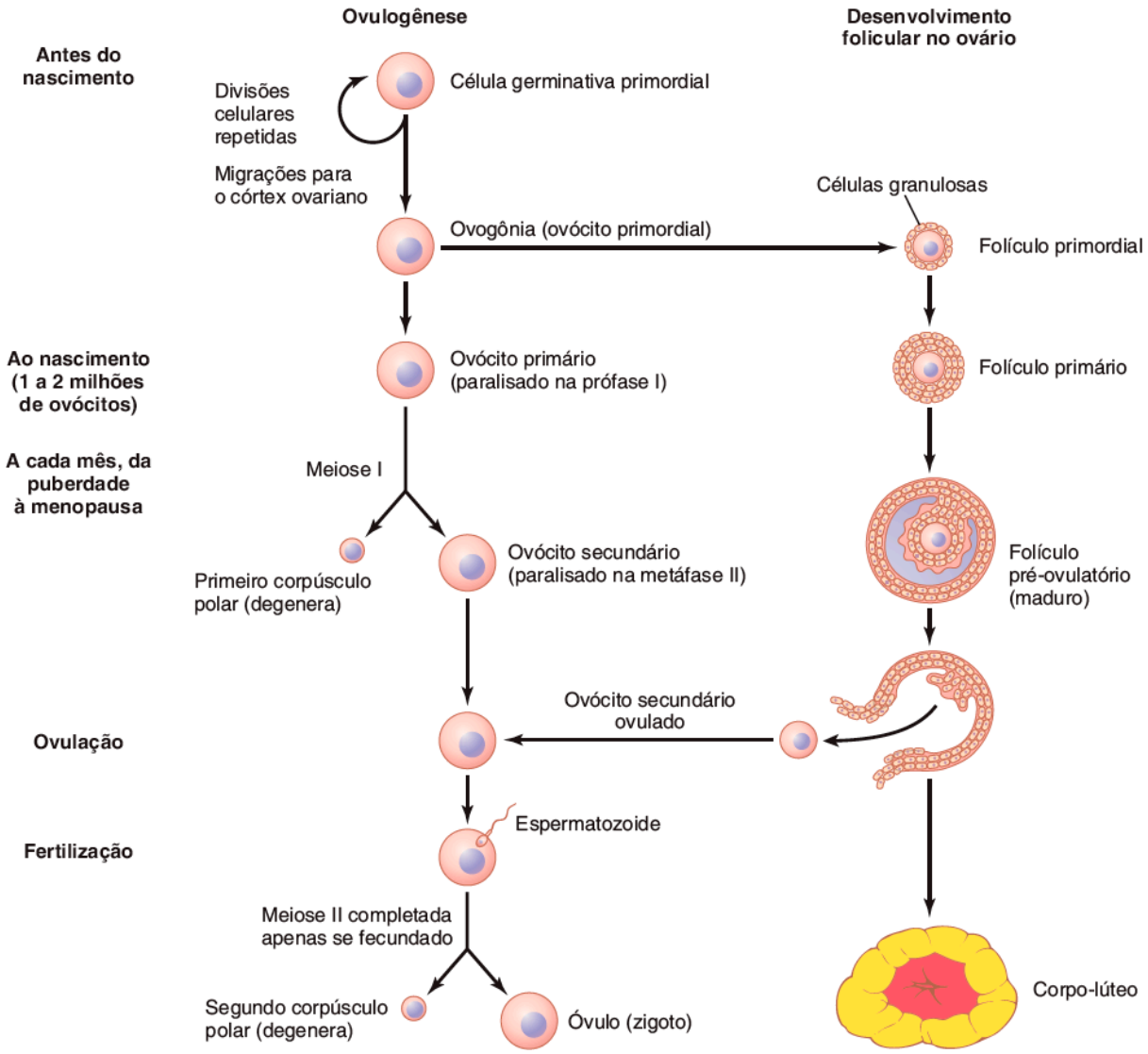
Um óvulo em desenvolvimento (ovócito) diferencia-se em um óvulo maduro por meio de uma sequência de eventos denominada ovulogênese. Durante o desenvolvimento embrionário inicial, as células germinativas primordiais da endoderme dorsal do saco vitelino migram, ao longo do mesentério do intestino posterior, para a superfície externa do ovário, que é revestida por um epitélio germinativo, derivado embriologicamente do epitélio das cristas germinais. Durante essa migração, as células germinativas dividem-se repetidamente. Uma vez que essas células germinativas primordiais alcancem o epitélio germinativo, elas migram para o interior da substância do córtex ovariano e se tornam ovogônias, ou ovócitos primordiais.



Órgãos reprodutores femininos.



Estruturas internas do útero, do ovário e da tuba uterina.



Ovulogênese e desenvolvimento folicular.

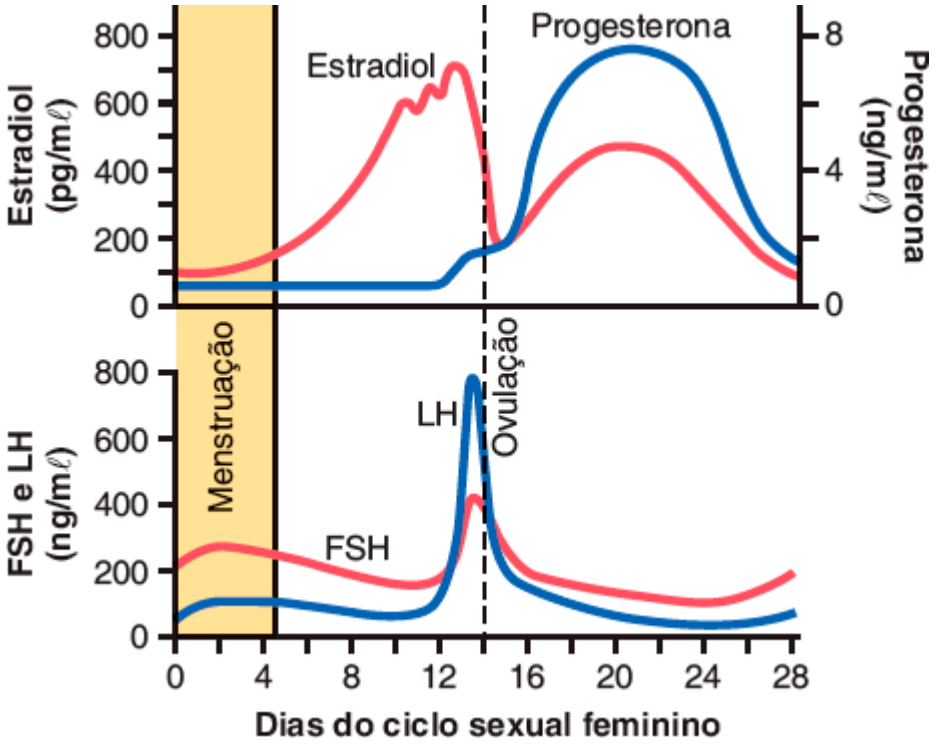
SISTEMA HORMONAL FEMININO

O sistema hormonal feminino, assim como o masculino, consiste em três hierarquias de hormônios, do seguinte modo:

1. Um hormônio de liberação hipotalâmica, chamado de hormônio liberador de gonadotrofina (LHRH ou GnRH).
2. Os hormônios sexuais da adeno-hipófise, o hormônio foliculoestimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), ambos secretados em resposta à liberação de LHRH do hipotálamo.

3. Os hormônios ovarianos – estrogênio e progesterona – que são secretados pelos ovários em resposta aos dois hormônios sexuais femininos da adeno-hipófise.

Esses hormônios são secretados em intensidades drasticamente distintas durante as diferentes partes do ciclo sexual feminino mensal. A Figura 82.4 mostra as concentrações aproximadas nas variações dos hormônios gonadotróficos da adeno-hipófise – FSH e LH (as duas curvas inferiores) – e dos hormônios ovarianos estradiol (estrogênio) e progesterona (as duas curvas superiores).



Concentrações plasmáticas aproximadas de gonadotrofinas e hormônios ovarianos durante o ciclo sexual feminino normal. FSH, hormônio foliculoestimulante; LH, hormônio luteinizante.

CICLO OVARIANO MENSAL E FUNÇÃO DOS HORMÔNIOS GONADOTRÓFICOS

Os anos reprodutivos normais da mulher são caracterizados por mudanças rítmicas mensais da secreção dos hormônios femininos e correspondem a alterações nos ovários e em outros órgãos sexuais. Esse padrão rítmico é denominado ciclo sexual

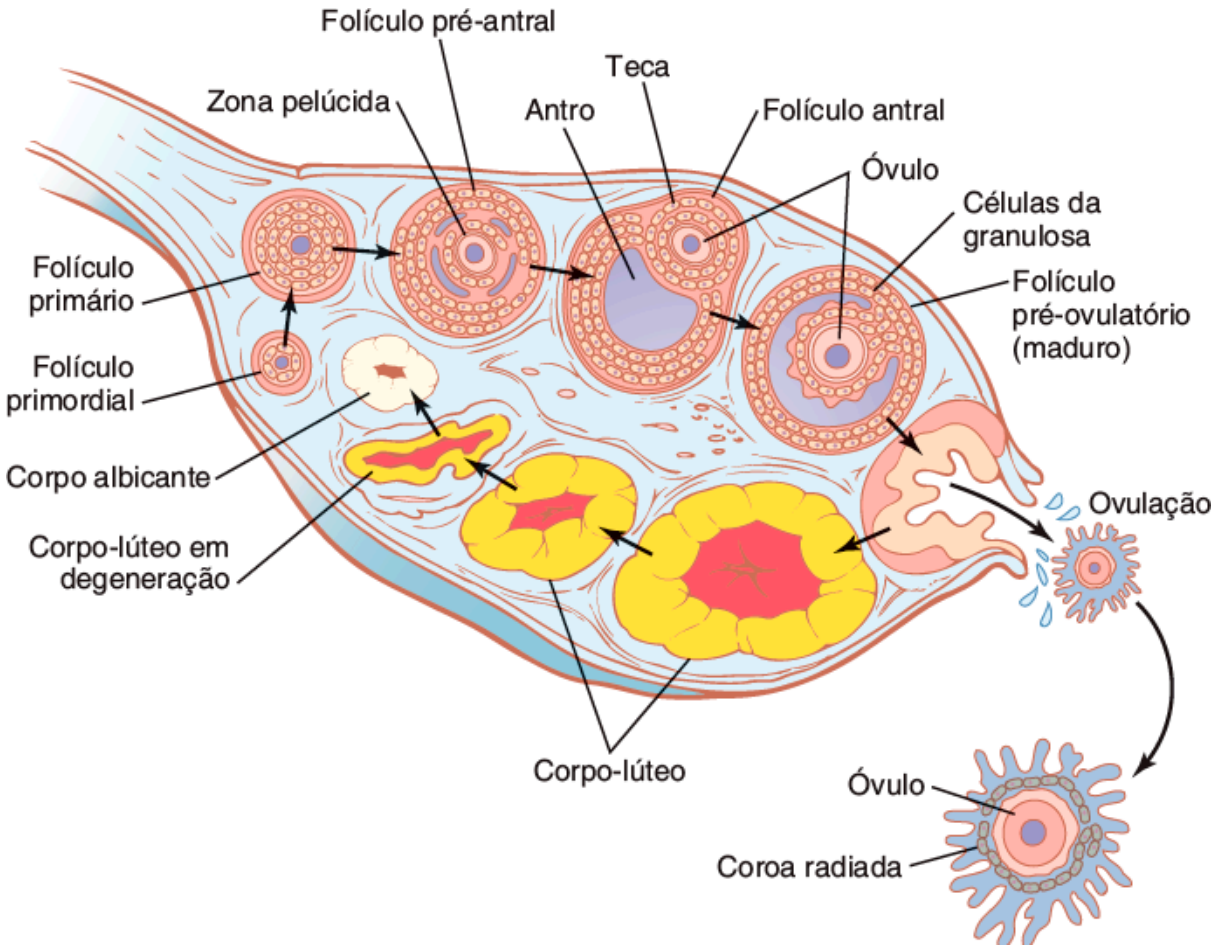
mensal feminino (ou, menos precisamente, ciclo menstrual). O ciclo dura, em média, 28 dias. Pode ser curto, durando 20 dias, ou longo, com 45 dias em algumas mulheres, embora o ciclo de duração anormal esteja, com frequência, associado à menor fertilidade.

- **HORMÔNIOS GONADOTRÓFICOS E SEUS EFEITOS NOS OVÁRIOS**
  As mudanças ovarianas que ocorrem durante o ciclo sexual dependem completamente dos hormônios gonadotróficos FSH e LH, que são secretados pela adeno-hipófise. O FSH e o LH são pequenas glicoproteínas, com pesos moleculares em torno de 30 mil. Na ausência desses hormônios, os ovários permanecem inativos, como ocorre durante toda a infância, quando quase nenhum hormônio gonadotrófico é secretado. Entre os 9 e os 12 anos, a hipófise começa a secretar progressivamente mais FSH e LH, levando ao início de ciclos sexuais mensais normais, que começam entre 11 e 15 anos. Esse período de mudança é chamado de puberdade, e o primeiro ciclo menstrual é chamado de menarca.

- **CRESCIMENTO DO FOLÍCULO OVARIANO | FASE FOLICULAR DO CICLO OVARIANO**
  Quando uma criança do sexo feminino nasce, cada óvulo é circundado por uma única camada de células da granulosa; o óvulo, com esse revestimento de células da granulosa, é chamado de folículo primordial, conforme mostrado na figura. Durante toda a infância, acredita-se que as células da granulosa forneçam nutrição ao óvulo e secretem um fator inibidor da maturação do ovócito que mantém o óvulo parado em seu estado primordial, no estágio de prófase da divisão meiótica. Então, após a puberdade, quando o FSH e o LH da adeno-hipófise começam a ser secretados em quantidades significativas, os ovários (com alguns dos folículos e seu interior) começam a crescer.
    - **Desenvolvimento dos folículos antrais e maduros:** Durante os primeiros dias de cada ciclo sexual mensal feminino, as concentrações de FSH e de LH secretadas pela adeno-hipófise aumentam de leve a moderadamente, e o aumento do FSH é ligeiramente maior do que o do LH, precedendo-o por alguns dias.

O estrogênio é secretado no folículo e faz com que as células da granulosa formem quantidades cada vez maiores de receptores de FSH, o que causa um efeito de feedback positivo, porque torna as células da granulosa ainda mais sensíveis ao FSH.

1. O estrogênio é secretado no folículo e faz com que as células da granulosa formem quantidades cada vez maiores de receptores de FSH, o que causa um efeito de feedback positivo, porque torna as células da granulosa ainda mais sensíveis ao FSH.

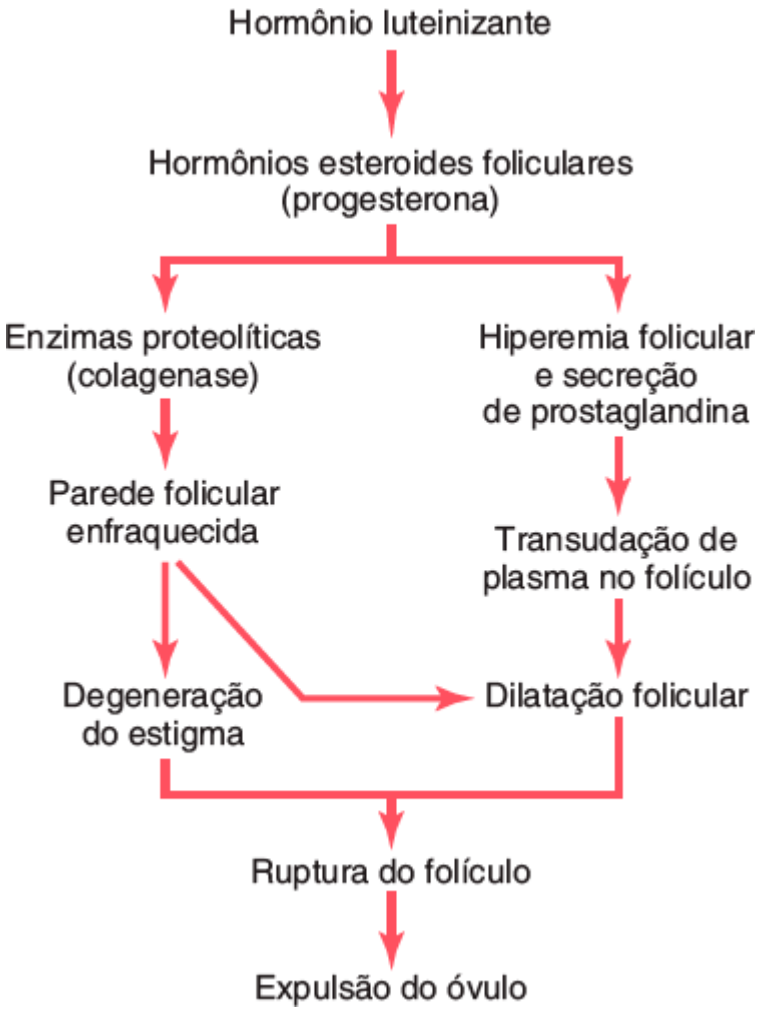


Estágios do crescimento folicular no ovário, mostrando também a formação do corpo-lúteo.

2. O FSH hipofisário e os estrogênios se combinam para promoverem receptores de LH nas células originais da granulosa, permitindo, assim, que a estimulação de LH ocorra em adição à estimulação do FSH, e provocando aumento ainda mais rápido da secreção folicular.
3. A elevada quantidade de estrogênio na secreção folicular e a grande quantidade de LH da adeno-hipófise agem conjuntamente para causar a proliferação das células tecais foliculares e aumentam sua secreção.

- **Apenas um folículo amadurece totalmente a cada mês, e o restante sofre atresia:** Após 1 semana ou mais de crescimento, mas antes de ocorrer a ovulação, um dos folículos começa a crescer mais do que os outros, e os outros 5 a 11 folículos em desenvolvimento involuem (processo denominado atresia).
- **Ovulação:** A ovulação na mulher que tem ciclo sexual de 28 dias ocorre 14 dias após o início da menstruação. Um pouco antes da ovulação, a parede externa protuberante do folículo incha rapidamente, e uma pequena área no centro da cápsula folicular, chamada de estigma, projeta-se como um bico. Em 30 minutos ou mais, o líquido começa a vazar do folículo através do estigma, e, cerca de 2 minutos mais tarde, o estigma se rompe inteiramente, permitindo que um líquido mais viscoso, que ocupava a porção central do folículo, seja lançado para fora. Esse líquido viscoso carrega consigo o óvulo cercado por massa de milhares de pequenas células da granulosa, denominada coroa radiada.
- **Um pico de hormônio luteinizante é necessário para a ovulação:** O LH é necessário para o crescimento folicular final e para a ovulação. Sem esse hormônio, mesmo quando grandes quantidades de FSH estão disponíveis, o folículo não progride ao estágio de ovulação.

- **Início da ovulação:**
    1. A teca externa (ou seja, a cápsula do folículo) começa a liberar enzimas proteolíticas dos lisossomos. Essas enzimas causam a dissolução da parede capsular do folículo e o consequente enfraquecimento da parede, resultando em mais dilatação do folículo e degeneração do estigma.



Mecanismos postulados de ovulação.

2. Simultaneamente, há um rápido crescimento de novos vasos sanguíneos na parede do folículo, e, ao mesmo tempo, são secretadas as prostaglandinas (hormônios locais que causam vasodilatação) nos tecidos foliculares.

Esses dois efeitos causam a transudação do plasma para o folículo, o que contribui para sua dilatação. Finalmente, a combinação da dilatação folicular e da degeneração simultânea do estigma faz com que o folículo se rompa, liberando o óvulo.

- **CORPO-LÚTEO | FASE LÚTEA DO CICLO OVARIANO**

  Durante as primeiras horas após a expulsão do óvulo do folículo, as células da granulosa e tecais internas remanescentes se transformam, rapidamente, em células luteínicas. Elas aumentam em diâmetro, de duas ou mais vezes, e se tornam preenchidas com inclusões lipídicas que lhes conferem um aspecto amarelado.

  - **Função luteinizante do LH:** A mudança das células da granulosa e tecas internas em células luteínicas depende principalmente do LH secretado pela adeno-hipófise. Na verdade, é a função que dá nome ao LH – luteinizante (que significa amarelado). A luteinização também depende da extrusão do óvulo do folículo. Um hormônio local, ainda não caracterizado no líquido folicular, denominado fator inibidor da luteinização, parece controlar o processo de luteinização até depois da ovulação.
  - **Secreção pelo corpo-lúteo: uma função adicional do hormônio luteinizante:** O corpo-lúteo é um órgão altamente secretor, produzindo grandes quantidades de progesterona e de estrogênio. Uma vez que o LH (principalmente aquele secretado durante o pico ovulatório) tenha agido nas células granulosas e tecais para causar a luteinização, as células luteínicas recém-formadas parecem estar programadas para seguir a sequência de:

    (1) proliferação

    (2) aumento e

    (3) secreção, seguida por

    (4) degeneração.
  - **Involução do corpo-lúteo e início do próximo ciclo ovariano:** O estrogênio, em especial, e a progesterona, em menor grau, secretados pelo corpo-lúteo durante a fase lútea do ciclo ovariano têm efeitos

potentes de feedback na adeno-hipófise para manter baixas taxas de secreção de FSH e de LH.

Além disso, as células luteínicas secretam pequenas quantidades do hormônio inibina, a mesma inibina secretada pelas células de Sertoli nos testículos masculinos. Esse hormônio inibe a secreção de FSH pela adeno-hipófise. O resultado são concentrações sanguíneas reduzidas de FSH e de LH, e a queda desses hormônios, finalmente, provoca a degeneração do corpo-lúteo completamente, processo denominado involução do corpo-lúteo.

RESUMO

Aproximadamente a cada 28 dias, os hormônios gonadotróficos da adeno-hipófise fazem com que cerca de 8 a 12 novos folículos comecem a crescer nos ovários. Um desses folículos finalmente torna-se completamente maduro e ovula no 14o dia do ciclo. Durante o crescimento dos folículos, é secretado, principalmente, o estrogênio.

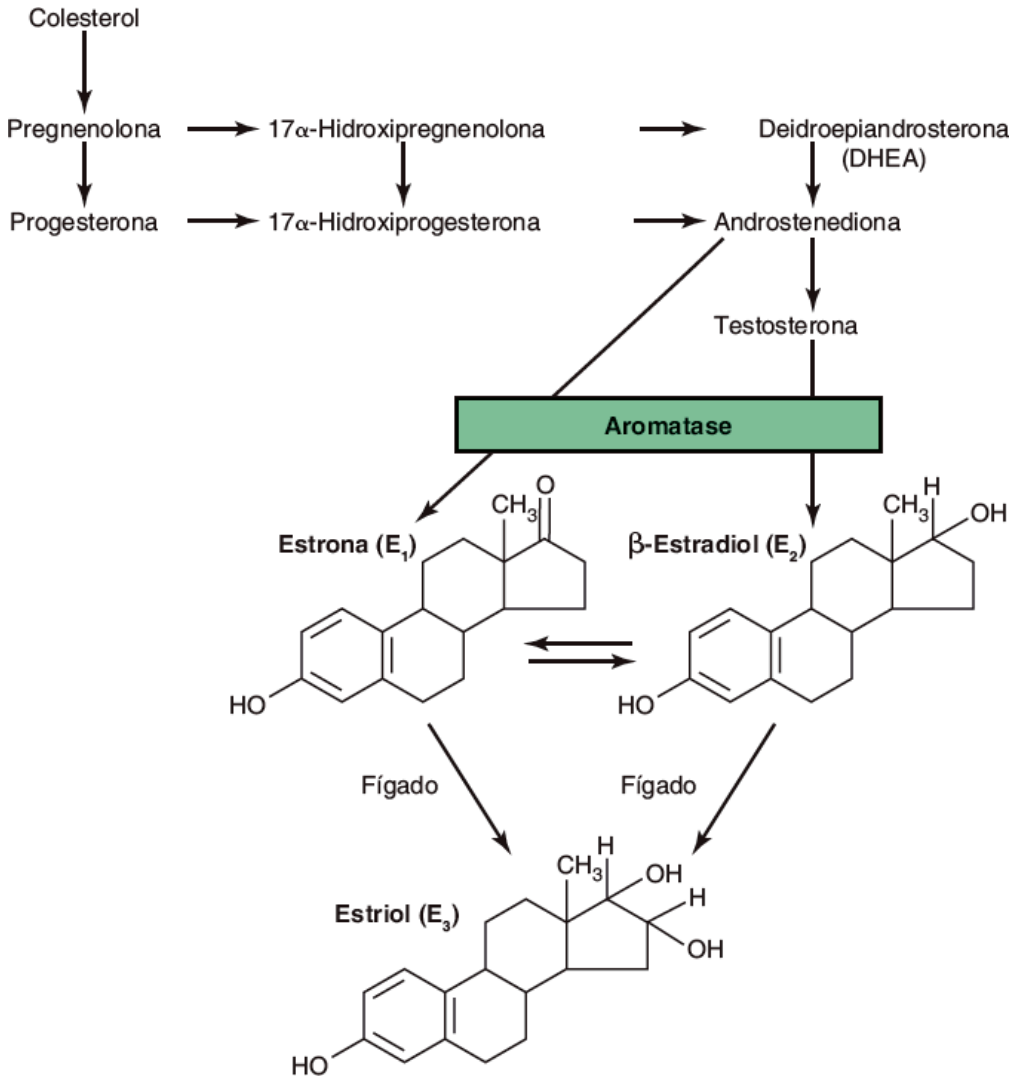
Após a ovulação, as células secretoras dos folículos residuais se desenvolvem em um corpo-lúteo que secreta grande quantidade dos principais hormônios femininos: estrogênio e progesterona. Depois de outras 2 semanas, o corpo-lúteo degenera-se, quando, então, os hormônios ovarianos, estrogênio e progesterona, diminuem bastante, iniciando a menstruação. Um novo ciclo ovariano se segue.

FUNÇÕES DOS HORMÔNIOS OVARIANOS | ESTRADIOL E PROGESTERONA

Os dois tipos de hormônios sexuais ovarianos são os estrogênios e os progestágenos. Sem dúvida, o mais importante dos estrogênios é o estradiol (E2), e o progestágeno mais importante é a progesterona. Os estrogênios promovem, principalmente, a proliferação e o crescimento de células específicas no corpo, responsáveis pelo desenvolvimento da maioria das atividades sexuais secundárias das mulheres. Os progestágenos atuam, basicamente, preparando o útero para a gravidez e as mamas para a lactação.

- **QUÍMICA DOS HORMÔNIOS SEXUAIS**

- **Estrogênios:** Na mulher não grávida normal, os estrogênios são secretados em quantidades significativas apenas pelos ovários, embora pequenas quantidades também sejam secretadas pelos córtices adrenais. Durante a gravidez, grandes quantidades de estrogênios também são secretadas pela placenta;
- **Progestágenos:** Sem dúvida, o progestágeno mais importante é a progesterona. No entanto, pequenas quantidades de outro progestágeno, a 17α-hidroxiprogesterona, são secretadas junto com a progesterona e têm, essencialmente, os mesmos efeitos. Contudo, para fins práticos, a progesterona é geralmente considerada como o progestágeno mais importante.

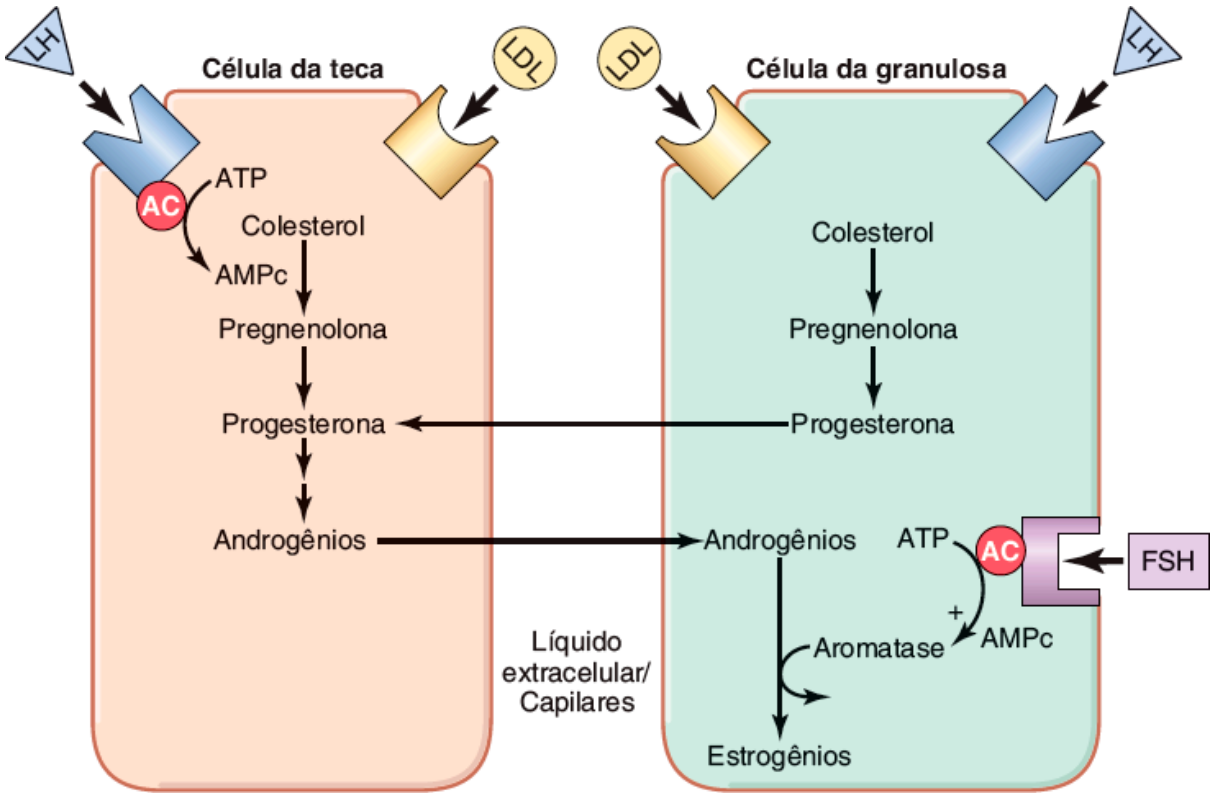


Síntese dos principais hormônios femininos. A estrutura química dos hormônios precursores, incluindo a da progesterona

- **Estrogênios e progesterona são transportados no sangue ligados a proteínas plasmáticas:** Estrogênios e progesterona são transportados no sangue, ligados principalmente à albumina plasmática e a uma globulina específica de ligação de estrogênio e progesterona (SHBG; do inglês, sex hormone binding globulin). A ligação entre esses dois hormônios e as proteínas plasmáticas é fraca o bastante para que sejam rapidamente liberados nos tecidos, durante um período de aproximadamente 30 minutos ou mais.
- **Funções do fígado na degradação do estrogênio:** O fígado conjuga estrogênios para formar glicuronídeos e sulfatos, e cerca de um quinto desses produtos conjugados é excretado na bile; a maior parte do restante é excretada na urina. Além disso, o fígado converte os potentes estrogênios estradiol e estrona no estrogênio quase totalmente impotente, o estriol. Portanto, a função hepática reduzida, efetivamente, aumenta a atividade dos estrogênios no corpo, às vezes causando hiperestrogenismo.
- **Destino da progesterona:** Poucos minutos após ter sido secretada, quase toda a progesterona é degradada em outros esteroides que não têm efeito progestacional. Assim, como no caso dos estrogênios, o fígado é especialmente importante para essa degradação metabólica.

  O principal produto final da degradação da progesterona é o pregnanediol. Cerca de 10% da progesterona original são excretados na urina dessa forma. Assim, pode-se estimar a formação de progesterona no corpo a partir dessa excreção.

- **FUNÇÕES DOS ESTROGÊNIOS | SEUS EFEITOS NAS CARACTERÍSTICAS SEXUAIS FEMININAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS**
  Uma função primária dos estrogênios é causar proliferação celular e crescimento dos tecidos dos órgãos sexuais e de outros tecidos relacionados à reprodução.



Interação de células da teca folicular e da granulosa para a produção de estrogênio. As células da teca, sob o controle de hormônio luteinizante (LH), produzem androgênio que se difunde para as células da granulosa. Em folículos maduros, o hormônio foliculoestimulante (FSH) atua nas células da granulosa para estimular a atividade da aromatase, que converte androgênio em estrogênio. AC, adenilciclase; ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; LDL, lipoproteínas de baixa densidade.

- **Efeito dos estrogênios no útero e nos órgãos sexuais femininos externos:** Durante a infância, os estrogênios são secretados apenas em quantidades mínimas, mas, na puberdade, a quantidade secretada na mulher sob a influência dos hormônios gonadotróficos hipofisários aumenta em 20 vezes ou mais. Nesse momento, os órgãos sexuais femininos mudam dos de uma criança para os de adulto. Os ovários, as tubas uterinas, o útero e a vagina aumentam várias vezes de tamanho. Além disso, a genitália externa aumenta, com deposição de gordura no monte pubiano e nos grandes lábios, além do aumento dos pequenos lábios.

- **Efeito dos estrogênios nas tubas uterinas:** Os efeitos dos estrogênios no revestimento da mucosa das tubas uterinas são semelhantes aos seus efeitos no endométrio uterino. Os estrogênios fazem com que os tecidos glandulares desse revestimento proliferem e, especialmente importante, aumentam o número de células epiteliais ciliadas que revestem as tubas uterinas. Além disso, a atividade dos cílios é consideravelmente aumentada. Esses cílios sempre batem na direção do útero, ajudando a impulsionar o óvulo fertilizado nessa direção.

  Efeito dos estrogênios nas mamas: As mamas primordiais de mulheres e homens são exatamente iguais. De fato, sob a influência de hormônios apropriados, a mama masculina, durante as primeiras 2 décadas de vida, pode se desenvolver suficientemente para produzir leite da mesma maneira que a feminina.

  Os estrogênios causam:

  (1) desenvolvimento dos tecidos do estroma mamário,

  (2) crescimento de um extenso sistema de ductos e

  (3) depósito de gordura nas mamas.

  Os lóbulos e alvéolos das mamas se desenvolvem até certo ponto sob a influência apenas dos estrogênios, mas é a progesterona e a prolactina que, em última análise, determinam o crescimento e a função final dessas estruturas.
- **Efeito dos estrogênios no esqueleto:** Os estrogênios inibem a atividade osteoclástica nos ossos e, portanto, estimulam o crescimento ósseo. Pelo menos parte desse efeito é devido à estimulação da osteoprotegerina, também chamada de fator inibidor da osteoclastogênese, uma citocina que inibe a reabsorção óssea.
- **Osteoporose causada pela deficiência de estrogênio na velhice:** Após a menopausa, quase nenhum estrogênio é secretado pelos ovários. ***Essa deficiência de estrogênio leva a:***

  (1) aumento da atividade osteoclástica nos ossos,

  (2) diminuição da matriz óssea e

  (3) diminuição da deposição de cálcio e fosfato ósseos.

Em algumas mulheres, esse efeito é extremamente grave, e a condição resultante é chamada de osteoporose, descrita no Capítulo 80. Uma vez que a osteoporose pode enfraquecer muito os ossos e levar a fraturas ósseas, especialmente a fratura das vértebras, muitas mulheres na pós-menopausa são tratadas profilaticamente com reposição de estrogênio para prevenir os efeitos osteoporóticos.

- **Os estrogênios aumentam ligeiramente a síntese de proteínas:** Os estrogênios causam um ligeiro aumento na proteína corporal total, o que é evidenciado por um ligeiro equilíbrio nitrogenado positivo, quando os estrogênios são administrados. Esse efeito resulta, principalmente, do efeito promotor do crescimento de estrogênio nos órgãos sexuais, nos ossos e em alguns poucos tecidos do corpo. O maior depósito de proteínas causado pela testosterona é muito mais geral e, muitas vezes, mais potente do que o causado pelos estrogênios.
- **Os estrogênios aumentam o metabolismo corporal e a deposição de gordura:** Os estrogênios aumentam ligeiramente o metabolismo de todo o corpo, mas apenas cerca de um terço a mais do que o aumento causado pela testosterona. Estrogênios também causam depósito de quantidades maiores de gordura nos tecidos subcutâneos. Como resultado, a porcentagem de gordura corporal em mulheres é consideravelmente maior do que nos homens, cujos corpos contêm mais proteína. Além da deposição de gordura nas mamas e nos tecidos subcutâneos, os estrogênios causam deposição de gordura nas nádegas e coxas, o que é característico da aparência feminina.
- **Os estrogênios têm pouco efeito na distribuição dos pelos:** Os estrogênios não afetam muito a distribuição dos pelos. Porém, os pelos se desenvolvem na região púbica e nas axilas após a puberdade. Os androgênios, formados em quantidades crescentes pelas glândulas adrenais femininas após a puberdade, são os principais responsáveis por esse desenvolvimento de pelos.
- **Efeito dos estrogênios na pele:** Os estrogênios fazem com que a pele desenvolva uma textura macia e geralmente lisa, mas, mesmo assim, a pele de uma mulher é mais espessa do que a de uma criança

ou de uma mulher castrada. Os estrogênios também fazem com que a pele se torne mais vascularizada, o que, muitas vezes, está associado a uma pele mais quente, promovendo também maior sangramento nos cortes superficiais do que se observa nos homens.

- **Efeito dos estrogênios no equilíbrio eletrolítico:** A semelhança química entre os hormônios estrogênicos e os hormônios adrenocorticais foi discutida anteriormente. Os estrogênios, assim como a aldosterona e alguns outros hormônios adrenocorticais, causam retenção de sódio e água nos túbulos renais. Esse efeito dos estrogênios é, normalmente, leve e só raramente significativo, mas, durante a gravidez, a enorme formação de estrogênios pela placenta pode contribuir para a retenção de líquidos no corpo.

- **FUNÇÕES DA PROGESTERONA**
  - **A progesterona promove alterações secretórias no útero:** Uma das principais funções da progesterona é promover mudanças secretoras no endométrio uterino durante a última metade do ciclo sexual feminino mensal, preparando o útero para a implantação do óvulo fertilizado. Essa função será discutida mais tarde, em conexão com o ciclo endometrial do útero.

    Além desse efeito no endométrio, a progesterona diminui a frequência e a intensidade das contrações uterinas, ajudando, assim, a impedir a expulsão do óvulo implantado.
  - **A progesterona promove a secreção pelas tubas uterinas:** A progesterona também promove o aumento da secreção pelo revestimento da mucosa das tubas uterinas. Essas secreções são necessárias para a nutrição do óvulo fertilizado, em divisão, à medida que atravessa a tuba uterina antes da implantação.
  - **A progesterona promove o desenvolvimento das mamas:** A progesterona promove o desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos das mamas, fazendo com que as células alveolares proliferem, aumentem e adquiram natureza secretora. Entretanto, a progesterona não faz com que os alvéolos secretem leite; como será discutido no Capítulo

83, o leite só é secretado depois que a mama preparada é adicionalmente estimulada pela prolactina da adeno-hipófise.

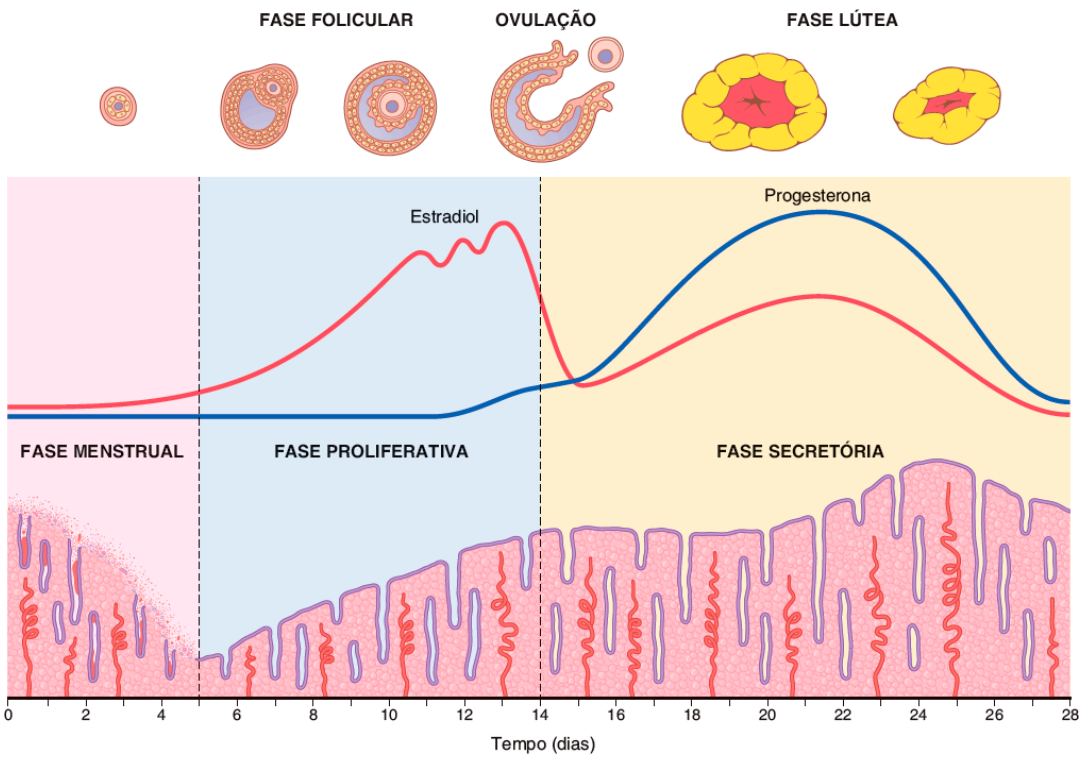
A progesterona também faz com que as mamas inchem. Parte desse inchaço deve-se ao desenvolvimento secretor nos lóbulos e alvéolos, mas, em parte, resulta também do aumento de líquido no tecido.

- **CICLO ENDOMETRIAL MENSAL E MENSTRUAÇÃO**

  Associado à produção cíclica mensal de estrogênios e progesterona pelos ovários, temos um ciclo endometrial no revestimento do útero, que opera ao longo dos seguintes estágios:
  (1) proliferação do endométrio uterino,
  (2) desenvolvimento de alterações secretoras no endométrio e
  (3) descamação do endométrio, que é conhecido como menstruação.
  As diversas fases desse ciclo endometrial são mostradas na Figura 82.9 (ver Vídeo 82.1).

  - **Fase proliferativa (fase estrogênica) do ciclo endometrial, que ocorre antes da ovulação:** No início de cada ciclo mensal, grande parte do endométrio foi descamada pela menstruação. Após a menstruação, permanece apenas uma pequena camada de estroma endometrial, e as únicas células epiteliais restantes são aquelas localizadas nas porções mais profundas das glândulas e criptas do endométrio. Sob a influência dos estrogênios, secretados em grande quantidade pelo ovário durante a primeira parte do ciclo ovariano mensal, as células do estroma e as células epiteliais proliferam rapidamente. A superfície endometrial é reepitelizada dentro de 4 a 7 dias após o início da menstruação.
  - **Fase secretora (fase progestacional) do ciclo endometrial, que ocorre após a ovulação:** Durante a maior parte da última metade do ciclo mensal, após a ovulação ter ocorrido, a progesterona e o estrogênio são secretados em grande quantidade pelo corpo-lúteo. Os estrogênios causam uma leve proliferação celular adicional do endométrio durante essa fase do ciclo, enquanto a progesterona causa um inchaço acentuado e torna o endométrio secretor. As glândulas

aumentam em tortuosidade, e um excesso de substâncias secretoras se acumula nas células epiteliais glandulares.



Fases de crescimento endometrial e menstruação durante cada ciclo sexual feminino mensal.

- **Menstruação:** A menstruação é causada pela redução de estrogênio e progesterona, especialmente a progesterona, no final do ciclo ovariano mensal. O primeiro efeito é a redução da estimulação das células endometriais por esses dois hormônios, seguida rapidamente pela involução do endométrio para cerca de 65% da sua espessura anterior. Em seguida, durante as 24 horas que precedem o início da menstruação, os vasos sanguíneos tortuosos, que conduzem às camadas mucosas do endométrio, tornam-se vasospásticos, presumivelmente devido a algum efeito da involução, como a liberação de material vasoconstritor –, possivelmente um dos tipos vasoconstritores das prostaglandinas, presentes em abundância nessa época.
- **Leucorreia durante a menstruação:** Durante a menstruação, um grande número de leucócitos é liberado, junto com o material necrótico

e o sangue. Uma substância liberada pela necrose endometrial provavelmente causa esse fluxo de leucócitos. Como resultado da presença desses leucócitos e, possivelmente, de outros fatores, o útero fica altamente resistente a infecções durante a menstruação, embora as superfícies endometriais estejam desprotegidas. Essa resistência a infecções apresenta um importante efeito protetor.

REGULAÇÃO DO CICLO MENSTRUAL FEMININO | INTERAÇÃO DOS HORMÔNIOS OVARIANOS COM OS HORMÔNIOS HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIOS

Agora que apresentamos as principais mudanças cíclicas que ocorrem durante o ciclo sexual feminino mensal, podemos explicar o mecanismo rítmico básico que causa as variações cíclicas.

- O HIPOTÁLAMO SECRETA LHRH, FAZENDO COM QUE A ADENO-HIPÓFISE SECRETE LH E FSH

  Conforme discutido no Capítulo 75, a secreção da maioria dos hormônios adeno-hipofisários é controlada pelos hormônios de liberação, formados no hipotálamo e, então, transportados para a adeno-hipófise por meio do sistema porta hipotálamo-hipofisário. No caso das gonadotrofinas, um hormônio de liberação, o LHRH, é fundamental. Esse hormônio foi purificado e foi considerado um decapeptídio com a seguinte fórmula:

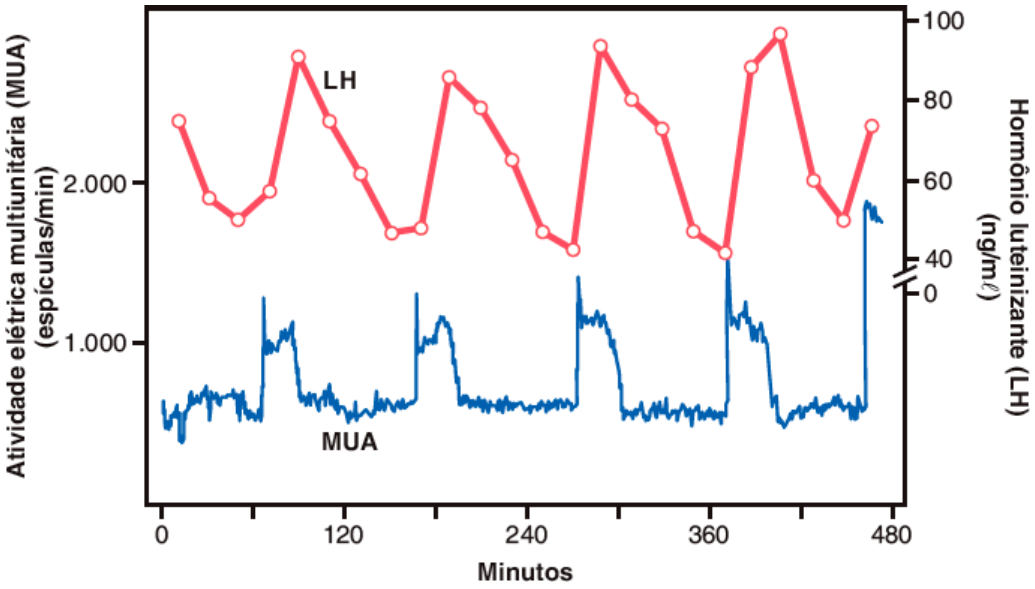
  Glu – His – Trp – Ser – Tyr – Gly – Leu – Arg – Pro – Gly – NH_2

  - **A secreção pulsátil e intermitente de LHRH pelo hipotálamo estimula a liberação pulsátil de LH pela adeno-hipófise:** O hipotálamo não secreta LHRH continuamente, mas, em vez disso, secreta-o em pulsos com duração de 5 a 25 minutos que ocorrem a cada 1 a 2 horas. A curva inferior na Figura 82.10 mostra os sinais pulsáteis elétricos, no hipotálamo, que causam a produção pulsátil hipotalâmica de LHRH.

    É intrigante que, quando o LHRH é infundido continuamente, de modo que esteja disponível o tempo todo, e não em pulsos, sua capacidade de causar liberação de LH e FSH pela adeno-hipófise se perde. Portanto, a natureza pulsátil de liberação de LHRH é essencial para sua função.

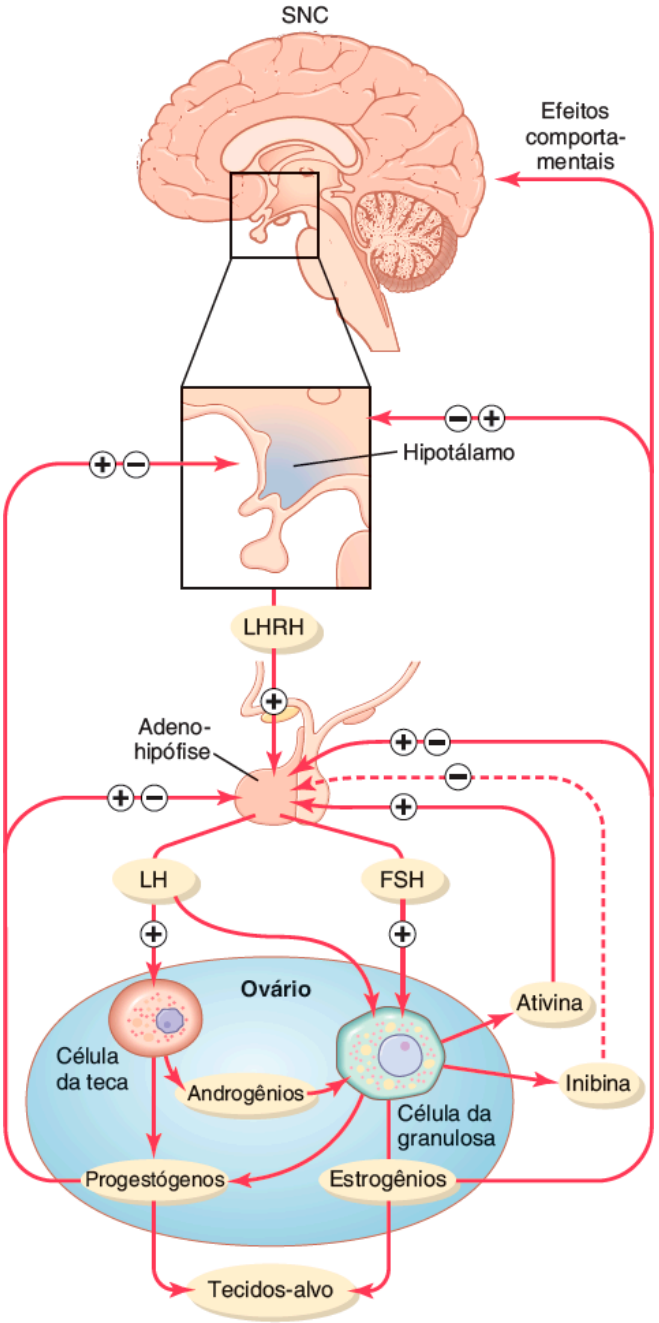
    A liberação pulsátil de LHRH também provoca a produção intermitente de LH a cada 90 minutos, o que é demonstrado na curva superior da Figura 82.10.

- **Centros hipotalâmicos de liberação do hormônio liberador de gonadotrofina:** A atividade neuronal que causa a liberação pulsátil de LHRH ocorre primariamente no hipotálamo médio-basal, principalmente nos núcleos arqueados dessa área. Neurônios localizados na área pré-óptica do hipotálamo anterior também secretam LHRH em quantidades moderadas. Múltiplos centros neuronais no sistema límbico (o sistema de controle psíquico) transmitem sinais para o hipotálamo para modificar a intensidade da liberação de LHRH e a frequência dos pulsos, o que é uma explicação parcial do motivo pelo qual fatores psíquicos frequentemente modificam a função sexual feminina.



Observa-se uma variação pulsátil do hormônio luteinizante (LH) na circulação periférica do macaco rhesus ovariectomizado, anestesiado com pentobarbital (linha vermelha), com o registro minuto a minuto da atividade elétrica multiunitária (MUA) no hipotálamo médio-basal (linha azul). (Dados de Wilson RC, Kesner JS, Kaufman JM, et al.: Central electrophysiologic correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion. Neuroendocrinology 39: 256, 1984.)

- **EFEITOS DE FEEDBACK NEGATIVO DO ESTROGÊNIO E DA PROGESTERONA NA DIMINUIÇÃO DA SECREÇÃO DE LH E FSH:**
  Em pequenas quantidades, o estrogênio tem forte efeito de inibir a produção de LH e FSH. Além disso, quando existe progesterona disponível, o efeito inibidor do estrogênio é multiplicado, mesmo que a progesterona, por si só, tenha pouco efeito (ver Figura 82.11). Esses efeitos de feedback parecem operar principalmente na adeno-hipófise de modo direto, mas também operam em menor extensão no hipotálamo, diminuindo a secreção de LHRH, especialmente alterando a frequência dos pulsos de LHRH.



Regulação por feedback do eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano em mulheres. Os efeitos estimulatórios são indicados por sinais de adição (+); os efeitos inibitórios de feedback negativo são mostrados por sinais de subtração (–). Os estrogênios e os progestágenos exercem tanto os efeitos de feedback positivo quanto de negativo, na adeno-hipófise e no hipotálamo, dependendo do estágio do ciclo ovariano. A inibina tem um efeito de feedback negativo na adeno-hipófise, enquanto a ativina tem o efeito oposto, estimulando a secreção do hormônio foliculoestimulante (FSH) pela adeno-hipófise. SNC, sistema nervoso central; LHRH, hormônio liberador de gonadotrofina; LH, hormônio luteinizante.

- **A inibina do corpo-lúteo inibe a secreção de FSH e LH:** Além dos efeitos de feedback do estrogênio e da progesterona, outros hormônios estão envolvidos, especialmente a inibina, que é secretada em conjunto com os hormônios esteroides sexuais pelas células da granulosa do corpo-lúteo ovariano, da mesma forma que as células de Sertoli secretam inibina nos testículos (ver Figura 82.11). Esse hormônio tem o mesmo efeito na mulher e no homem – isto é, inibe a secreção de FSH e, em menor grau, de LH pela adeno-hipófise. Portanto, acredita-se que a inibina seja especialmente importante em causar a diminuição da secreção de FSH e LH no final do ciclo sexual mensal feminino.

- **EFEITO DE FEEDBACK POSITIVO DO ESTROGÊNIO ANTES DA OVULAÇÃO | PICO PRÉ-OVULATÓRIO DE HORMÔNIO LUTEINIZANTE**
  A secreção de LH, então, aumenta abruptamente de 6 a 8 vezes, e a secreção de FSH aumenta cerca de 2 vezes. A secreção muito aumentada de LH faz com que ocorra a ovulação.

  A causa desse aumento abrupto na secreção de LH não é conhecida. No entanto, as seguintes explicações são possíveis:

  1. Foi sugerido que, nesse ponto do ciclo, o estrogênio tem um efeito de feedback positivo peculiar de estimular a secreção hipofisária de LH e, em menor extensão, de FSH (ver Figura 82.11), o que contrasta com o

efeito de feedback negativo normal do estrogênio, que ocorre durante o restante do ciclo feminino mensal.

2. As células da granulosa dos folículos começam a secretar quantidades pequenas, mas crescentes, de progesterona mais ou menos 1 dia antes do pico pré-ovulatório de LH, e foi sugerido que essa secreção possa ser o fator que estimula o excesso de secreção de LH.

Sem esse aumento pré-ovulatório normal de LH, a ovulação não ocorrerá.

- **OSCILAÇÃO DE FEEDBACK DO SISTEMA HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIO-OVARIANO**

  Agora que discutimos as inter-relações dos diferentes componentes do sistema hormonal feminino, podemos explicar a oscilação do feedback que controla o ritmo do ciclo sexual feminino, que parece operar, de certa forma, na seguinte sequência de três eventos:

  1. Secreção pós-ovulatória dos hormônios ovarianos e depressão das gonadotrofinas hipofisárias. Entre a ovulação e o início da menstruação, o corpo-lúteo secreta grandes quantidades de progesterona e de estrogênio, bem como de inibina. Todos esses hormônios juntos têm um efeito de feedback negativo combinado na adeno-hipófise e no hipotálamo, causando a supressão da secreção de FSH e de LH e diminuindo-os para seus níveis mais baixos, cerca de 3 a 4 dias antes do início da menstruação. Esses efeitos são mostrados na Figura 82.4.
  2. Fase de crescimento folicular. De 2 a 3 dias antes da menstruação, o corpo-lúteo regride para quase a involução total, e a secreção de estrogênio, progesterona e inibina do corpo-lúteo diminui para um nível baixo, o que libera o hipotálamo e a adeno-hipófise do efeito de feedback negativo desses hormônios.
  3. O pico pré-ovulatório de LH e FSH causa a ovulação. Cerca de 11,5 a 12 dias após o início do ciclo mensal, o declínio da secreção de FSH e LH chega a seu fim súbito.

  - **Ciclos anovulatórios | Ciclos sexuais na puberdade**

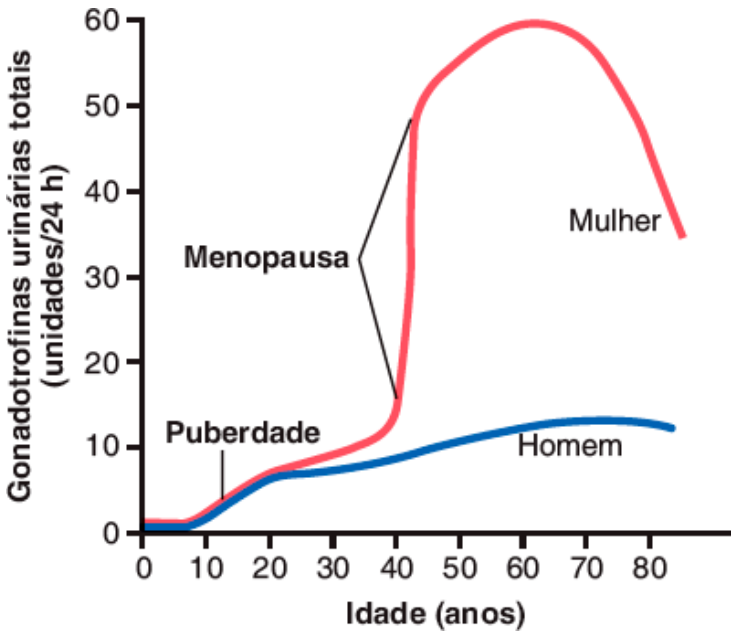
Se o pico pré-ovulatório de LH não for de magnitude suficiente, a ovulação não ocorrerá, e o ciclo será anovulatório. As fases do ciclo sexual continuam, mas são alteradas das seguintes maneiras:

1. A falta de ovulação causa a falha do desenvolvimento do corpo-lúteo, então quase não há secreção de progesterona durante a última parte do ciclo.
2. O ciclo é encurtado por vários dias, mas o ritmo continua.

Portanto, é provável que a progesterona não seja necessária para a manutenção do ciclo, embora possa alterar seu ritmo.

- **PUBERDADE E MENARCA**

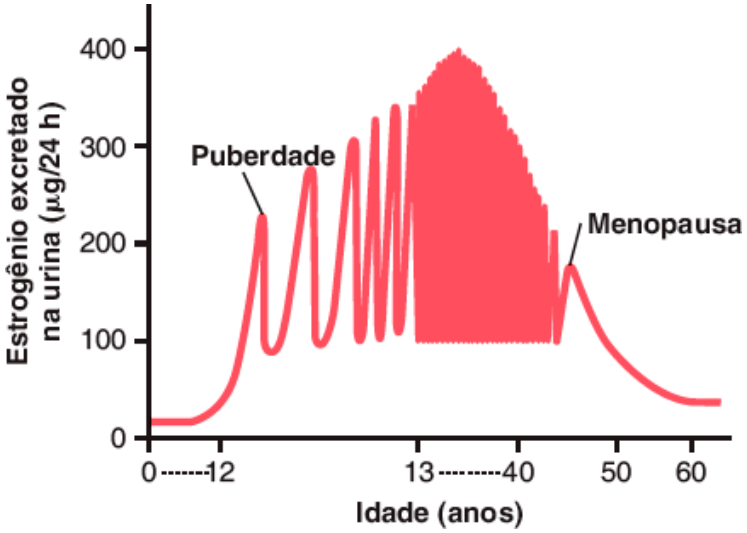
Puberdade significa o início da vida sexual adulta, e menarca significa o primeiro ciclo de menstruação. O período da puberdade é causado por um aumento gradual de secreção dos hormônios gonadotróficos pela hipófise, começando por volta do oitavo ano de vida, conforme mostrado na Figura 82.12, e geralmente culminando no início da puberdade e menstruação, entre 10 e 14 anos de idade (média, 12 anos).



Valores de secreção de hormônios gonadotróficos ao longo da vida sexual da mulher e do homem, mostrando um aumento especialmente súbito dos hormônios gonadotróficos na menopausa na mulher.

- **MENOPAUSA**

  Entre 40 e 50 anos de idade, o ciclo sexual geralmente torna-se irregular, e a ovulação frequentemente não ocorre. Depois de alguns meses a alguns anos, o ciclo cessa completamente, como mostrado na Figura 82.13. O período durante o qual o ciclo cessa e os hormônios sexuais femininos caem para quase zero é denominado menopausa.



Secreção de estrogênio ao longo da vida sexual da mulher.

  - **OUTROS DESTAQUES**
  - **Anormalidades da secreção hormonal ovariana**
    - **Hipogonadismo | Secreção hormonal ovariana reduzida:** A secreção estrogênica abaixo do normal pode resultar de ovários malformados, ausência de ovários ou ovários geneticamente anormais, que secretam hormônios alterados, devido à falta de enzimas nas células secretoras. Quando os ovários estão ausentes desde o nascimento ou quando se tornam não funcionais antes da puberdade, ocorre o “eunucoidismo” feminino.
    - **Irregularidade menstrual e amenorreia causadas por hipogonadismo:** Como apontado na discussão anterior sobre menopausa, a quantidade de estrogênios produzida pelos ovários deve aumentar acima de um valor crítico para causar

ciclos sexuais rítmicos. Consequentemente, no hipogonadismo ou quando as gônadas secretam pequenas quantidades de estrogênios devido a outros fatores, como hipotiroidismo, o ciclo ovariano frequentemente não ocorre de maneira normal.

- **Hipersecreção hormonal pelos ovários:** A hipersecreção de hormônios ovarianos é uma entidade clínica rara, porque a secreção excessiva de estrogênios diminui automaticamente a produção de gonadotrofinas pela adeno-hipófise, o que limita a produção de hormônios ovarianos. Consequentemente, a hipersecreção dos hormônios feminilizantes, em geral, é reconhecida clinicamente apenas no desenvolvimento eventual de um tumor feminilizante.

ATO SEXUAL FEMININO

- **Estimulação do ato sexual feminino:** Assim como ocorre no ato sexual masculino, o desempenho bem-sucedido do ato sexual feminino depende tanto de estimulação psíquica quanto de estimulação sexual local.

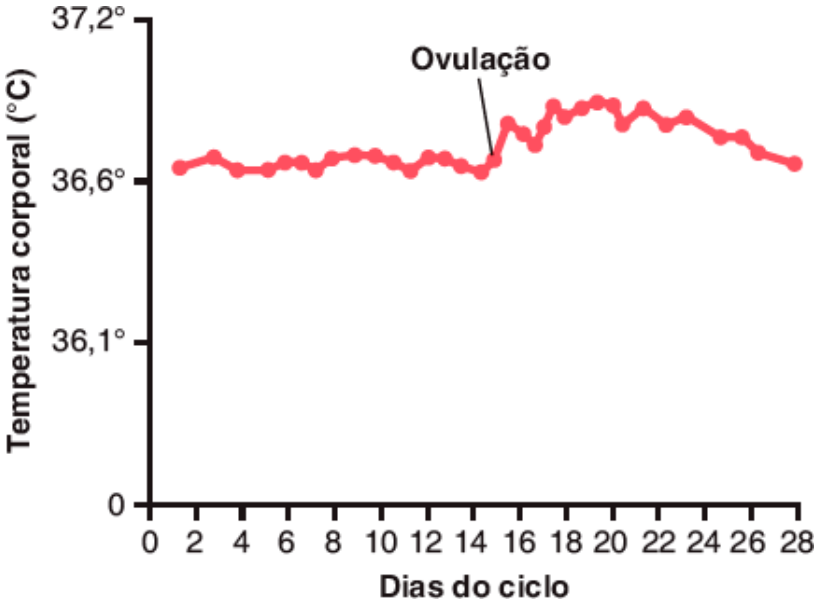
  Ter pensamentos sexuais pode levar ao desejo sexual feminino, o que ajuda muito no desempenho do ato sexual. Esse desejo é baseado nos impulsos psicológicos e fisiológicos, embora o desejo sexual de fato aumente em proporção ao nível de hormônios sexuais secretados. O desejo também muda durante o ciclo sexual mensal, atingindo seu pico próximo ao momento da ovulação, provavelmente por causa dos níveis elevados de secreção de estrogênio durante o período pré-ovulatório.
- **Ereção e lubrificação feminina:** Nas fases iniciais da estimulação sexual, sinais parassimpáticos dilatam as artérias do tecido erétil, o que provavelmente decorre da liberação de acetilcolina, óxido nítrico e polipeptídio intestinal vasoativo (VIP) nas terminações nervosas. Isso permite o rápido acúmulo de sangue no tecido erétil, de modo que o introito se contrai ao redor do pênis, o que ajuda muito o homem a obter estimulação sexual suficiente para que ocorra a ejaculação.
- **Orgasmo feminino:** Quando a estimulação sexual local atinge a intensidade máxima, e principalmente quando as sensações locais são favorecidas por sinais de condicionamento psíquico apropriado do cérebro, são iniciados os reflexos que levam ao orgasmo feminino, também chamado de clímax feminino. O orgasmo feminino é análogo à emissão e à ejaculação no homem, e pode ajudar a promover a fertilização do óvulo. Na verdade, sabe-se que a mulher é, de certa forma, mais fértil quando inseminada pelo ato sexual normal do que por métodos artificiais, o que indica uma função importante do orgasmo feminino. As razões para esse fenômeno são discutidas a seguir.

- **OUTROS DESTAQUES**
- **Fertilidade feminina**
    - **Período fértil de cada ciclo sexual:** O óvulo permanece viável e capaz de ser fertilizado provavelmente não mais de 24 horas após sua expulsão do ovário. Portanto, o espermatozoide deve estar disponível

logo após a ovulação para haver fertilização. Alguns espermatozoides podem permanecer férteis no aparelho reprodutor feminino por até 5 dias. Portanto, para a fertilização acontecer, a relação sexual deve ocorrer em algum momento entre 4 e 5 dias antes da ovulação, até algumas horas após a ovulação. Assim, o período de fertilidade feminina durante cada mês é curto, de cerca de 4 a 5 dias.

- **Método rítmico de contracepção:** Um método comumente praticado de contracepção é evitar relações sexuais perto da época da ovulação. A dificuldade com esse método de contracepção é prever o momento exato da ovulação. No entanto, o intervalo da ovulação até o próximo o início da menstruação quase sempre ocorre entre 13 e 15 dias. Portanto, se o ciclo menstrual for regular, com periodicidade exata de 28 dias, a ovulação geralmente ocorre no 14o dia do ciclo.
- **Supressão hormonal da fertilidade | A "pílula" anticoncepcional:** A administração de estrogênio ou progesterona, desde que em quantidades adequadas durante a primeira metade do ciclo mensal, pode inibir a ovulação. A razão para isso é que a administração adequada de qualquer um desses hormônios pode prevenir o pico pré-ovulatório de secreção de LH pela hipófise, que é essencial para causar a ovulação.
- **Condições anormais que causam esterilidade feminina:** Cerca de 5 a 10% das mulheres são inférteis. Ocasionalmente, pode não se descobrir nenhuma anormalidade nos órgãos genitais femininos, caso em que devemos assumir que a infertilidade se deve a qualquer função fisiológica anormal do sistema genital ou ao desenvolvimento genético anormal dos óvulos.

  A causa mais comum de esterilidade feminina é a falta de ovulação. Essa falha pode resultar de hipossecreção de hormônios gonadotróficos, caso em que a intensidade dos estímulos hormonais, simplesmente, é insuficiente para causar a ovulação, ou pode resultar de ovários anômalos que não permitem a ovulação. Por exemplo, cápsulas ovarianas espessas ocasionalmente revestem os ovários, dificultando a ovulação.



Elevação da temperatura corporal logo após a ovulação.

SISTEMA: REPRODUTOR FEMININO - (pontos importantes)

Abaixo tópicos e subtópicos abordados e estruturados pelo livro (**Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 2021), Capítulo 83 Gravidez e Lactação;

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

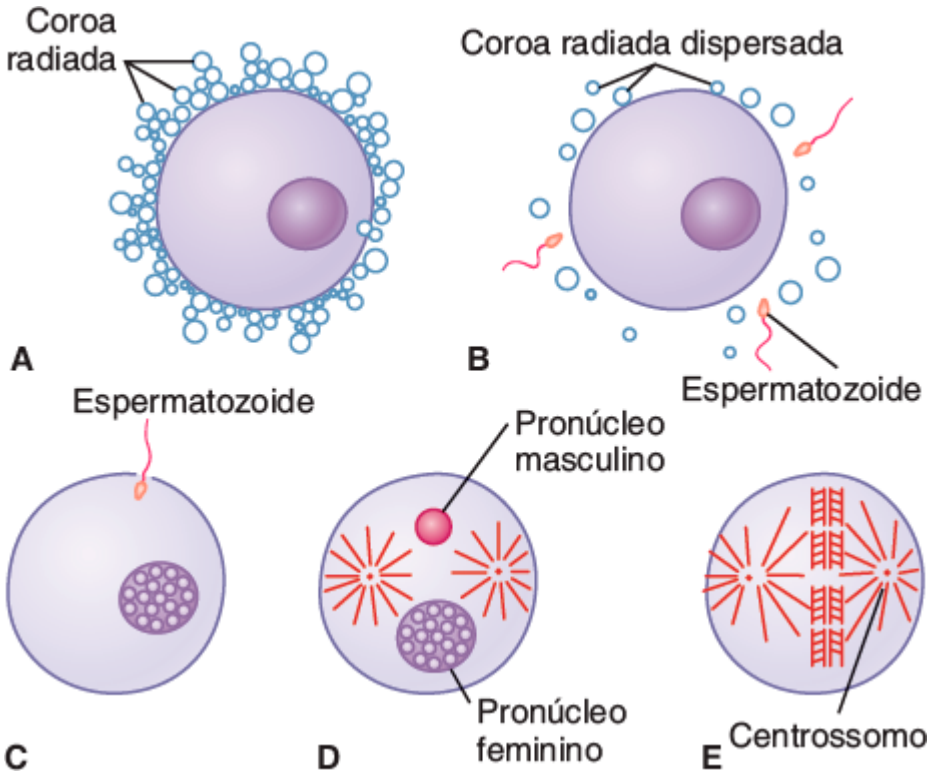
Se o óvulo for fertilizado, uma nova sequência de eventos, denominada gestação, ou gravidez, ocorre, e o óvulo fertilizado acabará se desenvolvendo em um feto a termo. O objetivo deste capítulo é discutir os primeiros estágios de desenvolvimento do óvulo após a fertilização e, em seguida, a fisiologia da gravidez. No Capítulo 84, são discutidos alguns aspectos especiais da fisiologia fetal e do bebê.

- **MATURAÇÃO E FERTILIZAÇÃO DO ÓVULO**

  Nesse processo, cada um dos 23 pares de cromossomos perde um de seus componentes, que se incorpora no corpúsculo polar que é expelido, deixando 23 cromossomos não pareados no ovócito secundário. É nesse momento que o óvulo, ainda no estágio de ovócito secundário, é expelido para a cavidade abdominal. Então, quase imediatamente, penetra na terminação fimbriada de uma das tubas uterinas (também chamadas de trompas de Falópio).

  - **A entrada do óvulo na tuba uterina:** Quando ocorre a ovulação, o óvulo, junto com uma centena ou mais de células anexas da granulosa que constituem a coroa radiada, é expelido diretamente para a cavidade peritoneal e deve, então, entrar em uma das tubas uterinas para atingir a cavidade uterina. As terminações fimbriadas de cada tuba uterina repousam naturalmente ao redor dos ovários. As superfícies internas dos tentáculos fimbriados são revestidas de epitélio ciliado, e os cílios são ativados pelo estrogênio ovariano, que faz com que eles batam em direção à abertura, ou óstio, da tuba uterina envolvida. Pode-se realmente ver uma corrente de líquido fluindo lentamente na direção do óstio. Assim, o óvulo entra em uma das tubas uterinas.
  - **Fertilização do óvulo:** Depois que o homem ejacula o sêmen na vagina da mulher, durante a relação sexual, alguns espermatozoides são transportados dentro de 5 a 10 minutos na direção ascendente da vagina e através do útero e das tubas uterinas para as ampolas das

tubas uterinas, que ficam próximas às terminações ovarianas das trompas. Esse transporte dos espermatozoides é auxiliado por contrações do útero e das tubas uterinas, estimuladas por prostaglandinas no líquido seminal masculino e também pela ocitocina liberada pela neuro-hipófise da mulher durante o seu orgasmo. De quase metade dos bilhões de espermatozoides depositados na vagina, alguns milhares conseguem chegar a cada ampola.



Fecundação do óvulo. A. O óvulo maduro cercado pela coroa radiada. B. Dispersão da coroa radiada. C. Entrada do espermatozoide. D. Formação dos pronúcleos masculino e feminino. E. Reorganização de um complemento total de cromossomos e início da divisão do óvulo. (Modificada de Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974.)

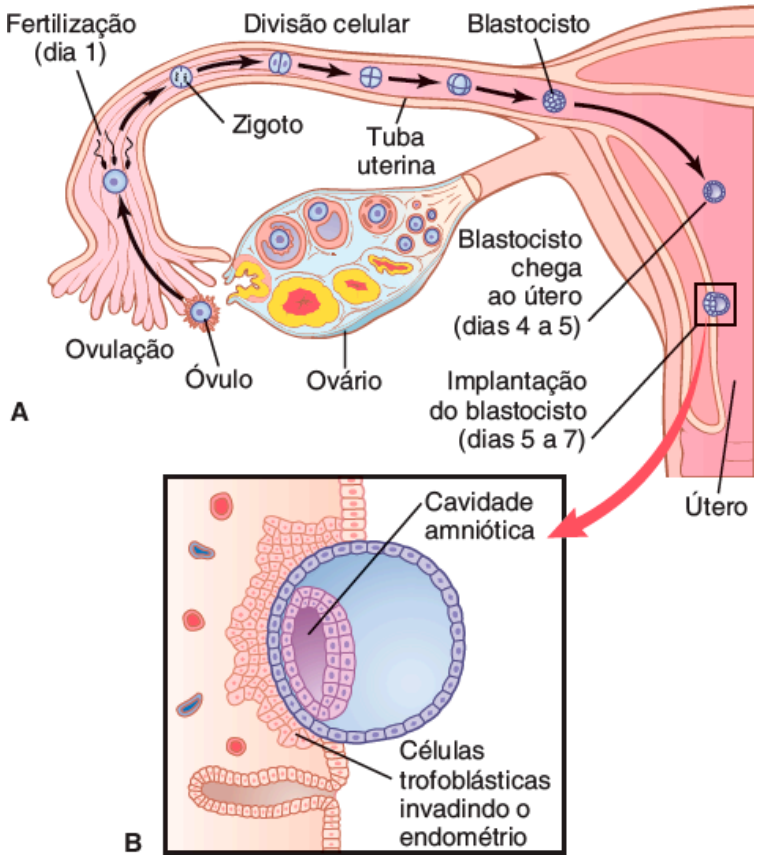
- **O QUE DETERMINA O SEXO DO EMBRIÃO?**

  Metade do espermatozoide maduro carrega em seu genoma o cromossomo X (o cromossomo feminino) e a outra metade, o cromossomo Y (o cromossomo masculino). Portanto, se um cromossomo X de um espermatozoide se combinar com um

cromossomo X de um óvulo, gerando uma combinação XX, nascerá uma criança do sexo feminino. Se o cromossomo Y do espermatozoide for pareado com um cromossomo X do óvulo, gerando uma combinação XY, nascerá uma criança do sexo masculino.

- **TRANSPORTE DO ÓVULO FERTILIZADO NA TUBA UTERINA**

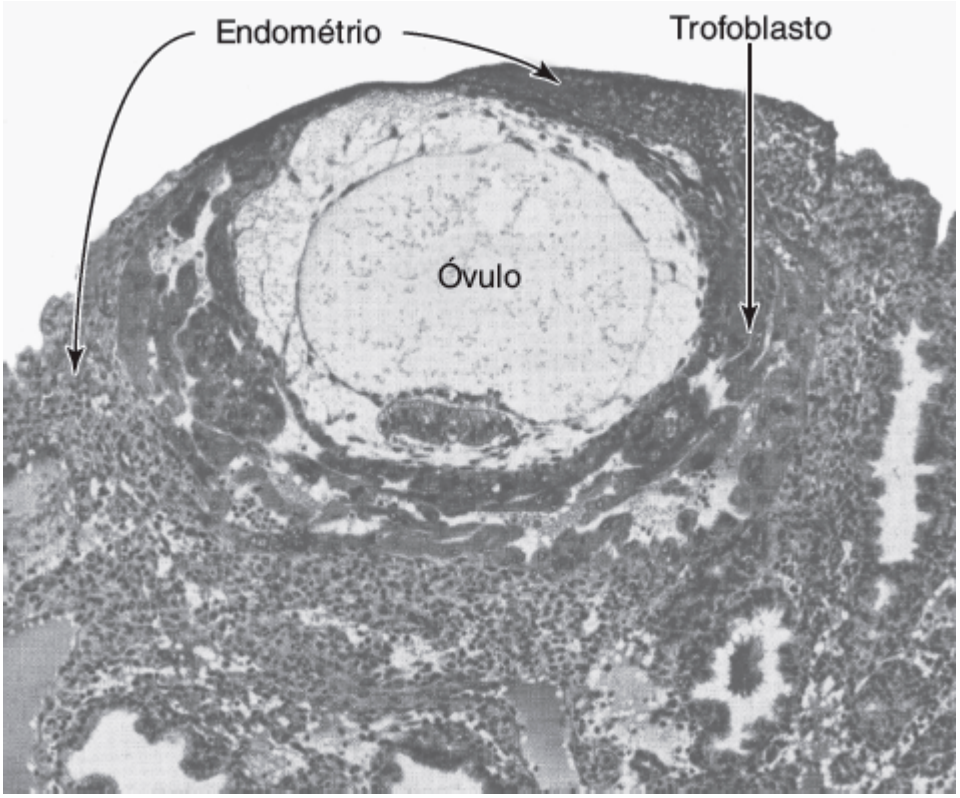
  Após a fertilização ter ocorrido, normalmente são necessários outros 3 a 5 dias para o transporte do óvulo fertilizado através do restante da tuba uterina até a cavidade uterina (ver Figura 83.2). Esse transporte é feito, principalmente, por uma fraca corrente de líquido na trompa, resultante de secreção epitelial mais a ação do epitélio ciliado que reveste a trompa; os cílios sempre batem na direção do útero. Contrações fracas da tuba uterina também podem ajudar na passagem do óvulo.



Ovulação, fertilização do óvulo na tuba uterina e implantação do blastocisto no útero. B. Ação das células trofoblásticas na implantação do blastocisto no endométrio uterino.

- **IMPLANTAÇÃO DO BLASTOCISTO NO ÚTERO**

  A implantação resulta da ação de células trofoblásticas que se desenvolvem na superfície do blastocisto. Essas células secretam enzimas proteolíticas que digerem e liquefazem as células adjacentes do endométrio uterino. Parte do líquido e dos nutrientes liberados é transportada ativamente pelas mesmas células trofoblásticas no blastocisto, adicionando mais sustento para o crescimento. A Figura 83.3 mostra um blastocisto humano recém-implantado com um pequeno embrião. Uma vez tendo ocorrido a implantação, as células trofoblásticas e as outras células adjacentes (do blastocisto e do endométrio uterino) proliferam rapidamente, formando a placenta e as diversas membranas da gravidez.



Implantação do embrião humano inicial, mostrando a digestão trofoblástica e a invasão do endométrio. (Cortesia do Dr. Arthur Hertig.)

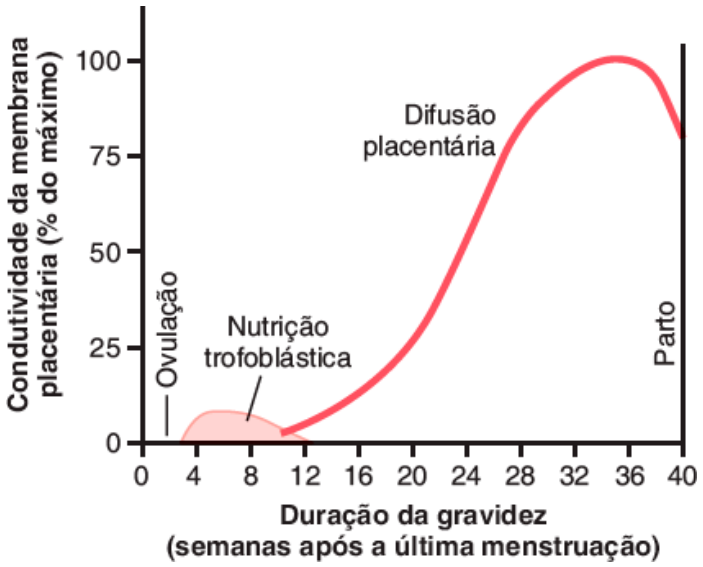
- **NUTRIÇÃO INICIAL DO EMBRIÃO**

  Apontamos que a progesterona secretada pelo corpo-lúteo ovariano durante a última metade de cada ciclo sexual mensal tem efeito no endométrio uterino, convertendo as células do estroma endometrial em grandes células

inchadas contendo quantidades extras de glicogênio, proteínas, lipídios e até mesmo alguns minerais necessários ao desenvolvimento do concepto (o embrião e suas partes adjacentes ou membranas associadas). Então, quando o concepto se implanta no endométrio, a secreção contínua de progesterona faz com que as células endometriais inchem ainda mais e armazenem ainda mais nutrientes. Essas células agora são chamadas de células deciduais, e a massa total de células é denominada decídua.

- **ANATOMIA E FUNÇÃO DA PLACENTA**

  Enquanto os cordões trofoblásticos do blastocisto estão se ligando ao útero, capilares sanguíneos crescem nos cordões do sistema vascular do novo embrião recém-formado. Cerca de 21 dias após a fertilização, o sangue também começa a ser bombeado pelo coração do embrião humano. Simultaneamente, sinusoides sanguíneos, supridos por sangue materno, desenvolvem-se nas partes externas dos cordões trofoblásticos. As células trofoblásticas enviam cada vez mais projeções, que se tornam vilosidades placentárias nas quais os capilares fetais crescem. Assim, as vilosidades, transportando o sangue fetal, são rodeadas por sinusoides que contêm o sangue materno.

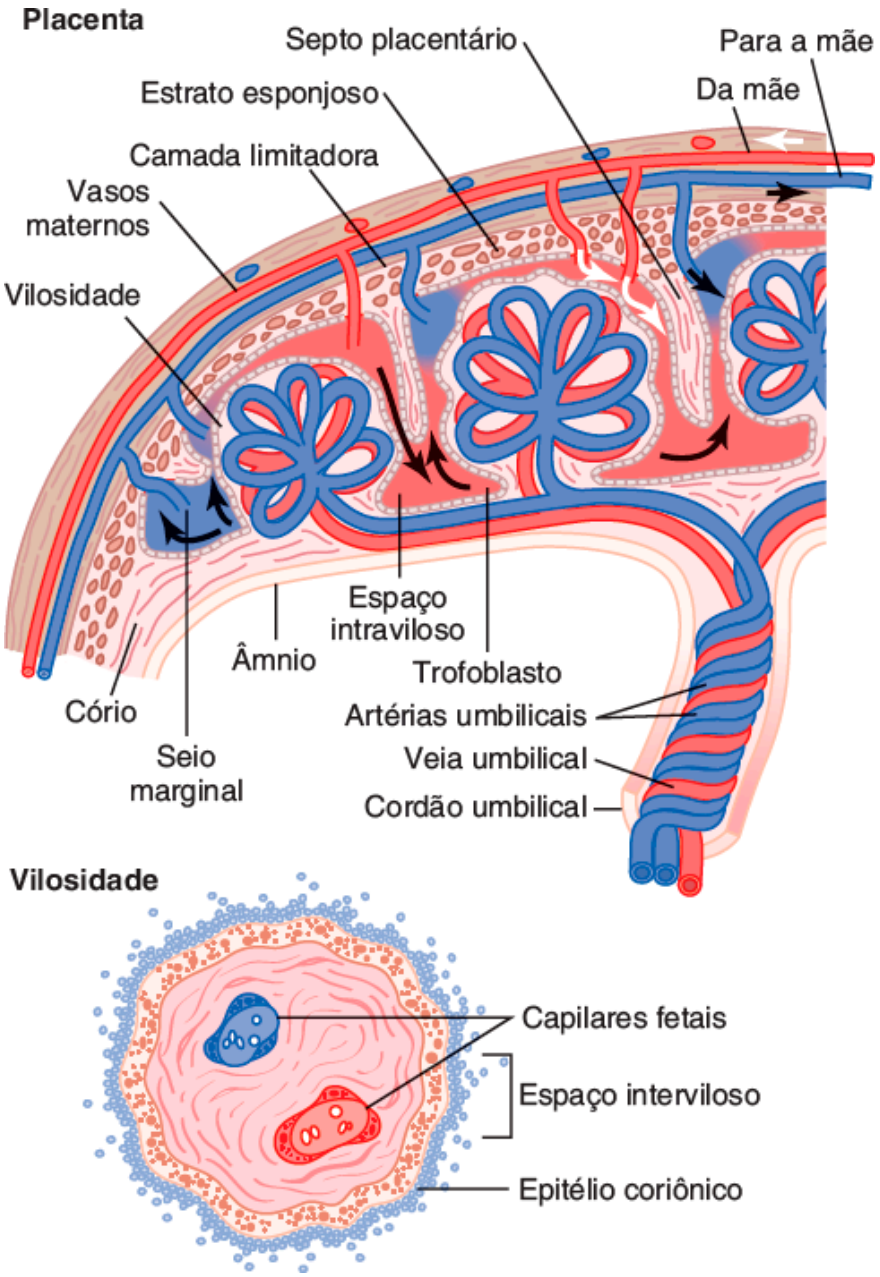


Nutrição do feto. A maior parte da nutrição inicial é devida à digestão trofoblástica e à absorção de nutrientes da decídua endometrial e, essencialmente, toda a nutrição posterior resulta da difusão através da membrana placentária.

- **PERMEABILIDADE PLACENTÁRIA E CONDUTÂNCIA POR DIFUSÃO NA MEMBRANA**

  A principal função da placenta é fornecer difusão de nutrientes e oxigênio do sangue materno para o sangue do feto e difusão de produtos excretores do feto de volta para a mãe.

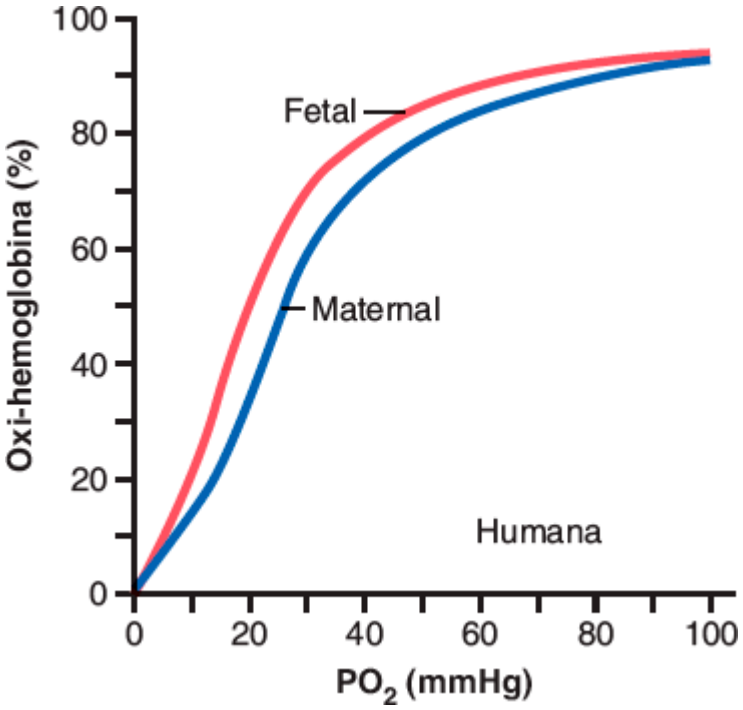
  Nos primeiros meses de gravidez, a membrana placentária ainda é espessa, porque não está totalmente desenvolvida. Portanto, sua permeabilidade é baixa. Além disso, a área superficial é pequena, porque a placenta ainda não cresceu significativamente. Portanto, a condutância total por difusão inicialmente é mínima. No final da gravidez, a permeabilidade aumenta por causa do adelgaçamento das camadas de difusão da membrana, e porque a área superficial se expande em muitas vezes, representando uma grande elevação na difusão placentária, conforme ilustra a Figura.



Acima, organização da placenta madura. Abaixo, relação do sangue fetal nos capilares das vilosidades com o sangue materno nos espaços intervilosos.

- **Difusão de oxigênio através da membrana placentária:** Quase os mesmos princípios de difusão de oxigênio através da membrana pulmonar são aplicados à difusão de oxigênio através da membrana placentária. O oxigênio dissolvido no sangue dos grandes sinusoides maternos passa para o sangue fetal por difusão simples, conduzido pelo gradiente de pressão do oxigênio do sangue materno para o sangue fetal. Perto do final da gravidez, a pressão parcial média de

oxigênio (PO2) do sangue materno nos sinusoides placentários é de cerca de 50 mmHg, e a PO2 média do sangue fetal, depois de se tornar oxigenado na placenta, é de cerca de 30 mmHg. Portanto, o gradiente médio de pressão de difusão de oxigênio através da membrana placentária é de aproximadamente 20 mmHg.



Curvas de dissociação da oxigênio-hemoglobina do sangue materno (curva azul) e fetal (curva vermelha), mostrando que o sangue fetal pode transportar uma quantidade maior de oxigênio do que o sangue materno em determinada PO2 sanguínea. (Dados de Metcalfe J, Moll W, Bartels H: Gas Exchange across the placenta. Fed Proc 23: 775, 1964.)

1. Primeiro, a hemoglobina do feto é basicamente hemoglobina fetal, um tipo de hemoglobina sintetizada no feto antes do nascimento. A Figura 83.6 mostra as curvas comparativas de dissociação de oxigênio da hemoglobina materna e da hemoglobina fetal, demonstrando que a curva da hemoglobina fetal se desvia para a esquerda em relação à curva da hemoglobina materna. Isso significa que, nos níveis de PO2 mais baixos no sangue fetal, a hemoglobina fetal consegue

carregar de 20 a 50% mais oxigênio do que a hemoglobina materna consegue.

2. Segundo, a concentração de hemoglobina do sangue fetal é cerca de 50% maior do que a da mãe; assim, trata-se de um fator ainda mais importante para aumentar a quantidade de oxigênio transportado aos tecidos fetais.
3. Terceiro, o efeito Bohr, explicado em relação à troca de dióxido de carbono e oxigênio no pulmão, no Capítulo 41, fornece outro mecanismo para melhorar o transporte de oxigênio pelo sangue fetal. Ou seja, a hemoglobina pode transportar mais oxigênio com um nível de PCO_2 baixo do que consegue com um nível de PCO_2 alto. O sangue fetal que entra na placenta carrega grandes quantidades de dióxido de carbono, mas grande parte desse dióxido de carbono se difunde do sangue fetal para o sangue materno. A perda de dióxido de carbono torna o sangue fetal mais alcalino, enquanto o aumento do dióxido de carbono no sangue materno o torna mais ácido.

- **Difusão de dióxido de carbono através da membrana placentária:** O dióxido de carbono é formado continuamente nos tecidos fetais, da mesma forma que é formado nos tecidos maternos, e o único meio de excretar esse dióxido de carbono fetal é através da placenta para o sangue materno. A pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) do sangue fetal é 2 a 3 mmHg maior do que a do sangue materno. Esse pequeno gradiente de pressão do dióxido de carbono através da membrana é mais do que suficiente para permitir a difusão adequada do dióxido de carbono, porque a solubilidade extrema do dióxido de carbono na membrana placentária permite que ele se difunda cerca de 20 vezes mais rapidamente do que o oxigênio.
- **Difusão de nutrientes pela membrana placentária:** Outros substratos metabólicos necessários ao feto se difundem no sangue fetal, da mesma maneira que o oxigênio. Por exemplo, nos estágios finais da gravidez, o feto muitas vezes usa mais glicose que todo o corpo da mãe. Para fornecer essa quantidade de glicose, as células trofoblásticas que revestem as vilosidades placentárias proporcionam

difusão facilitada de glicose através da membrana placentária – ou seja, a glicose é transportada por moléculas carreadoras nas células trofoblásticas da membrana. Mesmo assim, o nível de glicose no sangue fetal é 20 a 30% menor do que no sangue materno.

- **Excreção de resíduos através da membrana placentária:** Da mesma maneira que o dióxido de carbono se difunde do sangue fetal para o sangue materno, outros produtos excretores formados no feto também se difundem através da membrana placentária para o sangue materno e, então, são excretados em conjunto com os produtos excretores da mãe. Esses produtos incluem especialmente os produtos nitrogenados não proteicos, como a ureia, o ácido úrico e a creatinina. O nível de ureia no sangue fetal é apenas ligeiramente maior que o do sangue materno porque a ureia se difunde através da membrana placentária com grande facilidade.

- **FATORES HORMONAIS NA GRAVIDEZ**

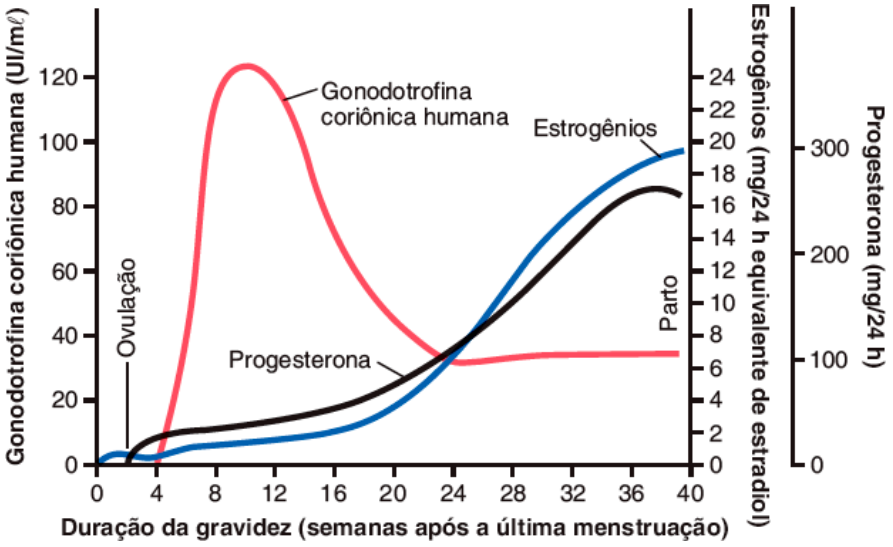
  Na gravidez, a placenta forma quantidades especialmente grandes de gonadotrofina coriônica humana, estrogênios, progesterona e somatomamotrofina coriônica humana, as três primeiras, e provavelmente também a quarta, são essenciais para uma gravidez normal.

  - **A GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA CAUSA PERSISTÊNCIA DO CORPO-LÚTEO E IMPEDE A MENSTRUAÇÃO**

    A menstruação normalmente ocorre em mulheres não grávidas cerca de 14 dias após a ovulação, momento em que a maior parte do endométrio do útero descama-se da parede uterina e é expelida para o exterior. Se isso acontecesse após a implantação de um óvulo, a gravidez terminaria. Porém, essa descamação é evitada pela secreção de gonadotrofina coriônica humana pelos tecidos embrionários em desenvolvimento.

      - **Função da gonadotrofina coriônica humana:** A gonadotrofina coriônica humana (HCG) é uma glicoproteína com peso de cerca de 39 mil e que tem praticamente a mesma estrutura e função molecular do

hormônio luteinizante secretado pela hipófise. A sua função mais importante é evitar a involução do corpo-lúteo ao final do ciclo sexual feminino mensal. Em vez disso, faz com que o corpo-lúteo secrete quantidades ainda maiores de seus hormônios sexuais – progesterona e estrogênios – pelos próximos meses.



Taxas de secreção de estrogênios (curva azul) e progesterona (curva preta) e concentração de gonadotrofina coriônica humana (curva vermelha) em diferentes fases da gravidez.

- **A gonadotrofina coriônica humana estimula a produção de testosterona pelos testículos fetais:** A gonadotrofina coriônica humana também exerce efeito estimulador das células intersticiais (de Leydig) nos testículos do feto masculino, resultando na produção de testosterona em fetos masculinos até o nascimento. Essa pequena secreção de testosterona durante a gestação é o que faz com que o feto desenvolva órgãos sexuais masculinos em vez de órgãos sexuais femininos. Perto do final da gestação, a testosterona secretada pelos testículos fetais também faz com que os testículos desçam para o saco escrotal.

- **SECREÇÃO DE ESTROGÊNIOS PELA PLACENTA**

  A placenta, assim como o corpo-lúteo, secreta tanto estrogênios quanto progesterona. Estudos histoquímicos e fisiológicos mostram que esses dois hormônios, como a maioria dos outros hormônios placentários, são secretados pelas células sinciciais trofoblásticas da placenta.

  - **Função do estrogênio na gravidez:** apontamos que os estrogênios exercem basicamente uma função proliferativa na maioria dos órgãos reprodutores e anexos da mulher. Durante a gravidez, as quantidades extremas de estrogênios causam:
    (1) aumento do útero materno;
    (2) aumento das mamas da mãe e crescimento da estrutura ductal da mama e ;
    (3) aumento da genitália externa feminina da mãe.

- **SECREÇÃO DE PROGESTERONA PELA PLACENTA**

  Os efeitos especiais da progesterona, essenciais à progressão normal da gravidez, são os seguintes:

  1. A progesterona faz com que as células deciduais se desenvolvam no endométrio uterino. Essas células desempenham um importante papel na nutrição do embrião inicial.
  2. A progesterona diminui a contratilidade do útero grávido, evitando, assim, que as contrações uterinas causem aborto espontâneo.
  3. A progesterona contribui para o desenvolvimento do concepto mesmo antes da implantação, pois especificamente aumenta as secreções das tubas uterinas e do útero, proporcionando um material nutritivo para o desenvolvimento da mórula (massa esférica de 16 a 32 blastômeros, formada antes da blástula) e do blastocisto. A progesterona também pode afetar a clivagem celular no embrião em desenvolvimento inicial.

4. A progesterona secretada durante a gravidez ajuda o estrogênio a preparar as mamas da mãe para a lactação, o que será discutido posteriormente neste capítulo.

- **SOMATOMAMOTROFINA CORIÔNICA HUMANA**

  A somatomamotrofina coriônica humana (HCS) é um hormônio proteico com peso molecular de cerca de 22 mil, que começa a ser secretada pela placenta por volta da quinta semana de gestação. A secreção desse hormônio aumenta progressivamente durante todo o restante da gravidez, em proporção direta ao peso da placenta. Apesar das funções da somatomamotrofina coriônica serem incertas, ela é secretada em quantidades muitas vezes maiores do que todos os outros hormônios da gravidez combinados. São vários possíveis efeitos importantes.

- **<u>OUTROS DESTAQUES</u>**

- **Outros fatores hormonais na gravidez:** Quase todas as glândulas endócrinas não sexuais da mãe também reagem de modo acentuado à gravidez. Essa reação resulta basicamente do aumento da carga metabólica da mãe, mas também, em certa medida, dos efeitos dos hormônios placentários na hipófise e outras glândulas. Os seguintes efeitos são alguns dos mais notáveis.

  - **Secreção hipofisária:** A adeno-hipófise da mãe aumenta pelo menos 50% durante a gravidez e aumenta sua produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), tireotrofina (TSH) e prolactina. Por outro lado, a secreção hipofisária do hormônio foliculoestimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) é quase totalmente suprimida, como consequência dos efeitos inibitórios dos estrogênios e progesterona da placenta.
  - **Secreção aumentada de corticosteroides:** A secreção adrenocortical de glicocorticoides fica moderadamente aumentada durante a gravidez. É possível que esses glicocorticoides ajudem a mobilizar aminoácidos dos tecidos maternos, para que possam ser usados na síntese de tecidos fetais.

- **Secreção aumentada da glândula tireoide:** A secreção adrenocortical de glicocorticoides fica moderadamente aumentada durante a gravidez. É possível que esses glicocorticoides ajudem a mobilizar aminoácidos dos tecidos maternos, para que possam ser usados na síntese de tecidos fetais.
- **Secreção aumentada da glândula paratireoide:** As glândulas paratireoides maternas geralmente aumentam durante a gravidez, especialmente se sua dieta for deficiente em cálcio. O aumento dessas glândulas causa absorção de cálcio dos ossos da mãe, mantendo a concentração normal de íons cálcio no líquido extracelular materno, mesmo quando o feto remove cálcio para ossificar seus próprios ossos. Essa secreção do hormônio paratireóideo (PTH) é ainda maior durante a lactação após o nascimento do bebê, porque o bebê em crescimento requer mais cálcio do que o feto.
- **Secreção de relaxina pelos ovários e pela placenta:** Um hormônio chamado de relaxina também é secretado pelo corpo-lúteo do ovário e pelos tecidos placentários. Sua secreção aumenta por efeito estimulador da gonadotrofina coriônica humana, ao mesmo tempo em que o corpo-lúteo e a placenta secretam grandes quantidades de estrogênios e progesterona.
- **Respostas do corpo materno à gravidez:** A mais aparente dentre as muitas reações da mãe ao feto e aos altos níveis de hormônios da gravidez é o aumento do tamanho dos vários órgãos sexuais. Por exemplo, o útero aumenta de cerca de 50 para 1.100 g, e as mamas aproximadamente dobram de tamanho. Ao mesmo tempo, a vagina aumenta, e o introito se expande mais. Além disso, os diversos hormônios podem causar mudanças marcantes na aparência da gestante, às vezes resultando no desenvolvimento de edema, acne e traços masculinos ou acromegálicos.

- **Ganho de peso na gestante:** O ganho médio de peso durante a gravidez é de cerca de 11 a 15 kg, com a maior parte desse ganho ocorrendo durante os dois últimos trimestres. Desse peso adicional, cerca de 3,5 kg são do feto e 2 kg, do líquido amniótico, da placenta e das membranas fetais. O útero aumenta perto de 1,3 kg, e as mamas outro 1 kg, ainda restando um aumento médio de peso de 3,4 a 7,8 kg. Cerca de 2 kg desse peso são líquido extra no sangue e no líquido extracelular, e geralmente o restante 1,3 a 5,6 kg é acúmulo de gordura. O líquido extra é eliminado na urina, durante os primeiros dias após o parto – isto é, após a perda dos hormônios retentores de líquidos da placenta.
- **Metabolismo durante a gravidez:** Como consequência do aumento da secreção de muitos hormônios durante a gravidez, incluindo a tiroxina, hormônios adrenocorticais e hormônios sexuais, o metabólico basal da gestante aumenta cerca de 15% na última metade da gravidez. Como resultado, ela frequentemente tem sensações de calor excessivo. Além disso, devido à carga extra que ela está carregando, precisa despender maiores quantidades de energia do que o normal na atividade muscular.
- **Nutrição durante a gravidez:** Sem dúvida, o maior crescimento do feto ocorre durante o último trimestre de gestação; seu peso quase dobra durante os últimos 2 meses de gravidez. Normalmente, a mãe não absorve proteínas, cálcio, fosfato e ferro suficientes de sua dieta durante os últimos meses de gravidez para suprir essas necessidades extras do feto. No entanto, antecipando tais necessidades extras, o corpo da mãe armazena essas substâncias, algumas na placenta, mas a maioria nos depósitos normais da mulher.

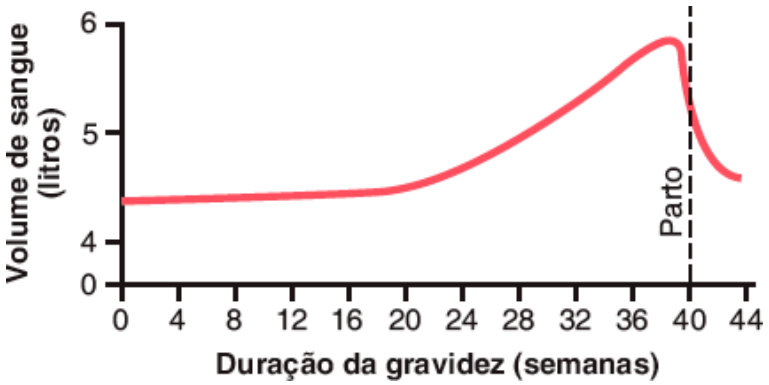
- **Mudanças no sistema circulatório materno durante a gravidez**
  - **O fluxo sanguíneo na placenta e o débito cardíaco materno aumentam durante a gravidez:** Cerca de 625 mℓ de sangue fluem através da circulação materna da placenta a cada minuto,

durante o último mês de gravidez. Esse fluxo, mais o aumento geral do metabolismo materno, aumenta o débito cardíaco materno para 30 a 40% acima do normal até a 27a semana de gestação; então, por motivos inexplicáveis, o débito cardíaco cai para apenas um pouco acima do normal durante as últimas 8 semanas de gravidez, apesar do elevado fluxo sanguíneo uterino, indicando que o fluxo sanguíneo em outros tecidos pode ser reduzido.

- **O volume de sangue materno aumenta durante a gravidez:** O volume de sangue materno (volemia) pouco antes do termo é cerca de 30% acima do normal. Esse aumento ocorre, principalmente, durante a última metade da gravidez, conforme mostrado na Figura 83.8. A causa desse aumento de volume é, provavelmente, devida, pelo menos em parte, à aldosterona e aos estrogênios, que são bastante aumentados durante a gravidez, e à maior retenção de líquidos pelos rins. Além disso, a medula óssea torna-se cada vez mais ativa e produz hemácias extras circulantes no excesso de volume de líquido. Portanto, no momento do nascimento do bebê, a mãe tem cerca de 1 a 2 ℓ de sangue extra em seu sistema circulatório. Apenas cerca de um quarto desse montante é normalmente perdido por sangramento durante o trabalho de parto do bebê, permitindo, assim, um fator de segurança considerável para a mãe.
- **A respiração materna aumenta durante a gravidez:** Devido ao aumento do metabolismo basal da gestante e por causa do aumento de tamanho da mãe, a quantidade total de oxigênio usado por ela, pouco antes do nascimento do bebê, é aproximadamente 20% acima do normal, e uma quantidade proporcional de dióxido de carbono é formada.
- **Função renal materna durante a gravidez:** A formação de urina na gestante geralmente é maior, devido ao aumento da ingestão de líquidos e da carga de produtos excretores. Além disso, ocorrem várias alterações na função renal.

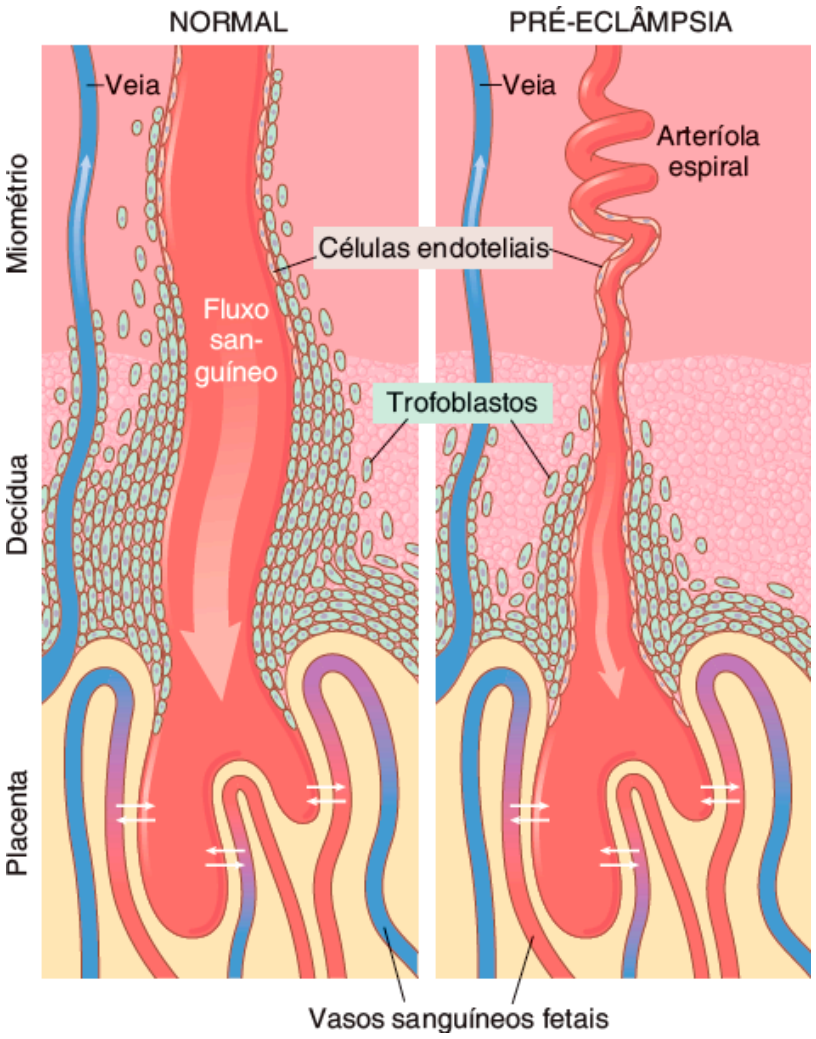
1. Primeiro, a capacidade reabsortiva dos túbulos renais para sódio, cloreto e água aumenta em até 50%, como uma consequência do aumento da produção de sal e água, o que retém hormônios, especialmente hormônios esteroides pela placenta e pelo córtex adrenal.
2. Segundo, a filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal aumentam até 50% durante a gravidez normal como resultado da vasodilatação renal. Embora os mecanismos que causam vasodilatação renal na gravidez ainda não sejam claros, alguns estudos sugerem que os níveis aumentados de óxido nítrico ou do hormônio ovariano relaxina contribuam para essas alterações. A filtração glomerular aumentada provavelmente ocorre, pelo menos em parte, como compensação pela maior reabsorção tubular de sal e água. Assim, a gestante normal comumente acumula apenas cerca de 2,2 kg de água e sal extras.

- **Líquido amniótico e sua formação:** Normalmente, o volume do líquido amniótico (o líquido dentro do útero no qual o feto flutua) fica entre 500 mℓ e 1 ℓ, mas pode ser apenas alguns mililitros ou até vários litros. Em média, a água no líquido amniótico é substituída uma vez a cada 3 horas, e os eletrólitos de sódio e potássio são repostos em média uma vez a cada 15 horas. Uma grande parte do líquido é derivada da excreção renal do feto. Da mesma maneira, uma certa quantidade de absorção ocorre por meio do trato gastrointestinal e dos pulmões do feto. No entanto, mesmo após morte intrauterina do feto, a renovação do líquido amniótico ainda ocorre, indicando que parte do líquido é formada e absorvida diretamente através das membranas amnióticas.



Efeito da gravidez no aumento do volume de sangue materno.

- **Pré-eclâmpsia e eclâmpsia:** erca de 5% de todas as gestantes apresentam hipertensão induzida pela gravidez, que é um rápido aumento da pressão arterial em níveis hipertensivos durante os últimos meses de gravidez. Isso também pode estar associado à perda de uma grande quantidade de proteína na urina. Essa condição é chamada de pré-eclâmpsia, ou toxemia gravídica, e se caracteriza por retenção excessiva de sal e água pelos rins maternos e pelo ganho de peso e desenvolvimento de edema e hipertensão na mãe. Além disso, há comprometimento da função do endotélio vascular, ocorrendo espasmo arterial em muitas partes do organismo materno, mais particularmente nos rins, cérebro e fígado. Tanto o fluxo sanguíneo renal quanto a filtração glomerular são menores, exatamente em oposição às mudanças que ocorrem nas gestantes normais. Esses efeitos renais incluem, ainda, espessamento dos tufos glomerulares, contendo depósito proteico nas membranas basais.



Remodelação das arteríolas espirais do endométrio uterino durante a gravidez normal e falha das arteríolas espirais para sua remodelação adequada na pré-eclâmpsia. Na gravidez normal, os trofoblastos migram para as arteríolas espirais uterinas maternas e as transformam em vasos muito maiores, de baixa resistência e alto fluxo. Na pré-eclâmpsia, os trofoblastos não conseguem invadir o endotélio das arteríolas espirais de forma adequada, resultando em vasos estreitos da placenta e isquemia placentária relativa.

- **PARTO**
  - **AUMENTO DA EXCITABILIDADE UTERINA PRÓXIMO AO TERMO FATORES HORMONAIS QUE AUMENTAM A CONTRATILIDADE UTERINA**

    Parto significa nascimento do bebê. Perto do fim de gravidez, o útero torna-se progressivamente mais excitável, até que, finalmente,

desenvolve contrações rítmicas tão fortes que o bebê é expelido. A causa exata do aumento da atividade do útero não é conhecida, mas pelo menos duas categorias principais de eventos levam às contrações intensas, responsáveis pelo parto:

1. Mudanças hormonais progressivas que aumentam a excitabilidade da musculatura uterina;
2. Mudanças mecânicas progressivas.

- **Maior proporção de estrogênios em relação à progesterona:** A progesterona inibe a contratilidade uterina durante a gravidez, ajudando, assim, a evitar a expulsão do feto. Por outro lado, os estrogênios tendem a aumentar o grau de contratilidade uterina, em parte porque os estrogênios aumentam o número de junções comunicantes entre as células do músculo liso uterino adjacentes, mas também devido a outros efeitos ainda pouco entendidos. Tanto a progesterona quanto o estrogênio são secretados em quantidades progressivamente maiores durante a grande parte da gravidez, mas, a partir do sétimo mês, a secreção de estrogênio continua a aumentar, enquanto a secreção de progesterona permanece constante ou até mesmo diminui um pouco. Por isso, foi postulado que a produção estrogênio-progesterona aumenta o suficiente até o fim da gravidez para ser pelo menos parcialmente responsável pelo aumento da contratilidade uterina.
- **A ocitocina causa contração do útero:** A ocitocina é um hormônio secretado pela neuro-hipófise, que causa, especificamente, a contração uterina (ver Capítulo 76). Existem quatro razões para se acreditar que a ocitocina pode ser importante para aumentar a contratilidade do útero próximo ao termo:
    1. A musculatura uterina aumenta seus receptores de ocitocina e, portanto, aumenta sua sensibilidade a uma

determinada dose de ocitocina nos últimos meses da gravidez.

2. A secreção de ocitocina pela neuro-hipófise é, consideravelmente, maior no momento do parto.
3. Embora os animais hipofisectomizados ainda consigam ter seus filhotes a termo, o trabalho de parto é prolongado.
4. Experimentos em animais indicam que a irritação ou a dilatação do colo uterino, como ocorre durante o trabalho de parto, pode causar um reflexo neurogênico, através dos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo, o que faz com que a neuro-hipófise aumente sua secreção de ocitocina.

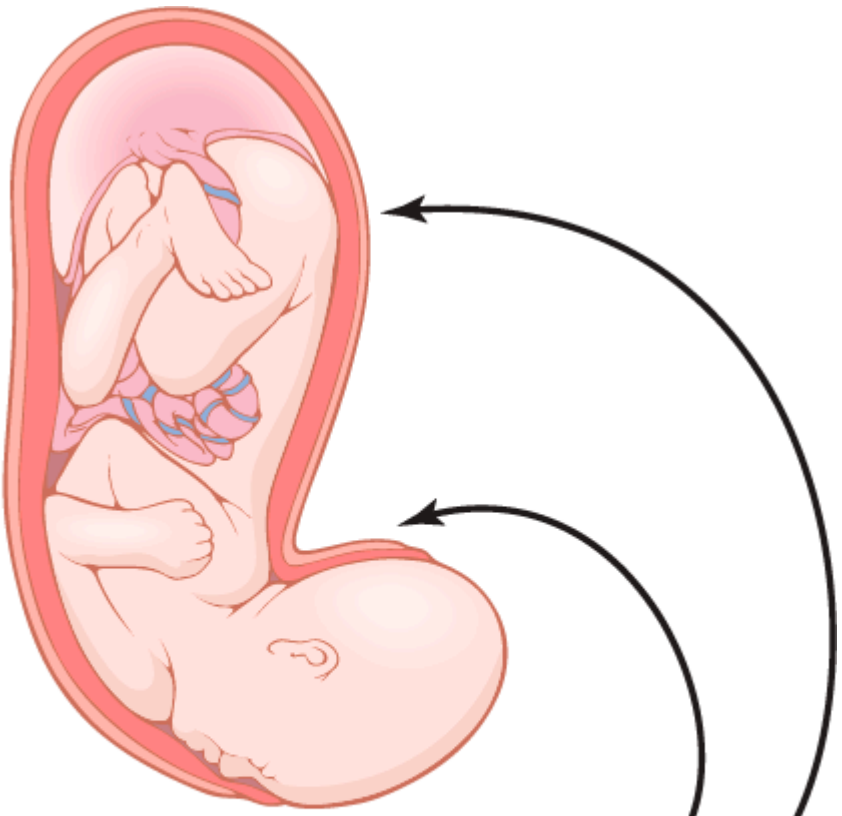
- **Efeito dos hormônios fetais no útero:** A hipófise do feto secreta uma grande quantidade de ocitocina, o que teria algum papel na excitação uterina. Além disso, as glândulas adrenais do feto secretam grandes quantidades de cortisol, outro possível estimulante uterino. Além disso, as membranas fetais liberam prostaglandinas em concentrações elevadas na hora do parto. Essas prostaglandinas também podem aumentar a intensidade das contrações uterinas.

- **Fatores mecânicos que aumentam a contratilidade uterina.**
  - **Distensão da musculatura uterina:** A simples distensão de órgãos de musculatura lisa geralmente aumenta sua contratilidade. Além disso, a distensão intermitente, como ocorre repetidamente no útero, por causa dos movimentos fetais, também pode provocar a contração dos músculos lisos. Observe, especialmente, que os gêmeos nascem, em média, 19 dias antes de um só bebê, o que enfatiza a importância da distensão mecânica em provocar contrações uterinas.
  - **Distensão ou irritação do colo uterino:** Há razões para se acreditar que a distensão e a irritação do colo uterino sejam particularmente importantes para desencadear contrações uterinas. Por exemplo, os obstetras frequentemente induzem o

parto rompendo as membranas, para que a cabeça do bebê distenda o colo uterino com mais força do que o normal, ou irritando-o de outras maneiras.

- O mecanismo pelo qual a irritação cervical excita o corpo uterino não é conhecido. Já foi sugerido que a distensão ou a irritação de terminais sensoriais no colo uterino provoque contrações uterinas reflexas, mas o efeito poderia também ser resultante simplesmente da pura e simples transmissão miogênica de sinais do colo ao corpo uterino.

- **O INÍCIO DO TRABALHO DE PARTO | UM MECANISMO DE FEEDBACK POSITIVO;**
  1. Primeiro, as contrações do trabalho de parto obedecem a todos os princípios de feedback positivo. Ou seja, uma vez que a força da contração uterina ultrapassa certo valor crítico, cada contração leva a contrações subsequentes, que se tornam cada vez mais fortes até que o efeito máximo seja alcançado. Voltando à discussão do Capítulo 1 a respeito do feedback positivo nos sistemas de controle, é possível ver que se trata da natureza precisa de todos os mecanismos de feedback positivo quando o ganho de feedback ultrapassa o valor crítico.
  2. Segundo, dois tipos conhecidos de feedback positivo aumentam as contrações uterinas durante o trabalho de parto:
     - (1) a distensão do colo do útero faz com que todo o corpo do útero se contraia, e essa contração distende ainda mais o colo do útero devido à força da cabeça do bebê para baixo, e
     - (2) a distensão cervical também faz com que a hipófise secrete ocitocina, que é outro meio para aumentar a contratilidade uterina.



Teoria para o início de contrações intensamente fortes durante o trabalho de parto.

- **CONTRAÇÕES MUSCULARES ABDOMINAIS DURANTE O TRABALHO DE PARTO;**

  Uma vez que as contrações uterinas se tornem fortes durante o trabalho de parto, sinais de dor originam-se tanto do útero quanto do canal de parto. Esses sinais, além de causarem sofrimento, provocam reflexos neurogênicos na medula espinhal para os músculos abdominais, causando contrações intensas desses músculos. As contrações abdominais acrescentam muito à força que provoca a expulsão do bebê.

- **Mecanismos do parto:** Uma vez que as contrações uterinas se tornem fortes durante o trabalho de parto, sinais de dor originam-se tanto do útero quanto do canal de parto. Esses sinais, além de causarem sofrimento, provocam reflexos neurogênicos na medula espinhal para os músculos abdominais, causando contrações intensas desses músculos. As contrações abdominais acrescentam muito à força que provoca a expulsão do bebê.
- **Descolamento fisiológico da placenta:** Durante 10 a 45 minutos após o nascimento do bebê, o útero continua a se contrair, diminuindo cada vez mais de tamanho, causando o efeito de cisalhamento entre as paredes uterinas e placentárias, separando, assim, a placenta de sua implantação local. O deslocamento da placenta abre os sinusoides placentários e causa sangramento. A quantidade de sangue limita-se, em média, a 350 mℓ pelo seguinte mecanismo:
    - As fibras musculares lisas da musculatura uterina estão dispostas em grupos de oito ao redor dos vasos sanguíneos, onde eles atravessam a parede uterina
    - Portanto, a contração do útero, após o parto do bebê, contrai os vasos que antes proviam sangue à placenta
    - Além disso, acredita-se que as prostaglandinas vasoconstritoras, formadas no local do descolamento placentário, causem mais espasmo nos vasos sanguíneos.
- **Dores do trabalho de parto:**A cada contração uterina, a mãe sente uma dor considerável. A cólica no início do trabalho de parto é provavelmente causada principalmente por hipóxia do músculo uterino, resultante da compressão dos vasos sanguíneos no útero. Essa dor não é sentida quando os nervos hipogástricos sensoriais viscerais, que carregam as fibras sensoriais viscerais que saem do útero, tiverem sido seccionados. Entretanto, durante o segundo estágio do trabalho de parto, quando o feto está sendo expulso pelo canal de parto,

uma dor muito mais forte é causada pela distensão cervical, pela distensão perineal e pela distensão ou ruptura de estruturas no canal vaginal. Essa dor é conduzida para a medula espinhal da mãe e ao cérebro da mãe por nervos somáticos, em vez de o ser por nervos sensoriais viscerais.

- **Involução do útero após o parto:** Durante as primeiras 4 a 5 semanas após o parto, o útero involui. Seu peso fica menor que a metade do peso imediatamente após o parto no prazo de 1 semana; e, em 4 semanas, se a mãe amamentar, o útero pode se tornar tão pequeno quanto era antes da gravidez. Esse efeito da lactação resulta da supressão da secreção de gonadotrofina hipofisária e dos hormônios ovarianos durante os primeiros meses de lactação, conforme discutido adiante. Durante a involução inicial do útero, o local placentário na superfície endometrial sofre autólise, causando um corrimento vaginal conhecido como lóquio, que primeiro é de natureza sanguinolenta e, em seguida, de natureza serosa, mantendo-se por cerca de 10 dias. Após esse tempo, a superfície endometrial torna-se reepitelizada e pronta novamente para uma vida sexual normal não gravídica.

LACTAÇÃO

DESENVOLVIMENTO DAS MAMAS

As mamas, mostradas na Figura 83.11, começam a se desenvolver na puberdade. Esse desenvolvimento é estimulado pelos estrogênios do ciclo sexual feminino mensal; os estrogênios estimulam o crescimento da parte glandular das mamas, além do depósito de gordura que dá massa às mamas. Além disso, ocorre um crescimento bem mais intenso durante o estado de altos níveis de estrogênio da gravidez, e só então o tecido glandular torna-se inteiramente desenvolvido para a produção de leite.

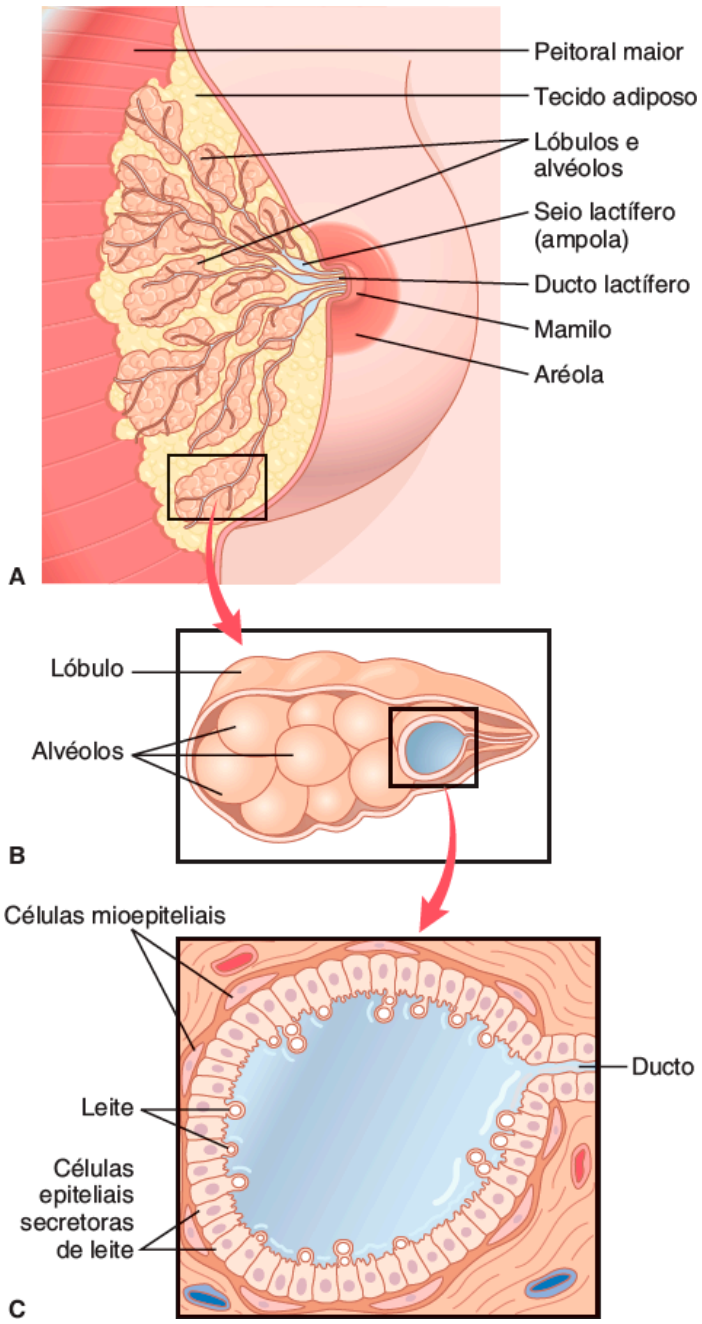
- **Estrogênios estimulam o crescimento do sistema ductal das mamas:** Durante toda a gravidez, a grande quantidade de estrogênios secretada pela placenta faz com que o sistema de

ductos das mamas cresça e se ramifique. Simultaneamente, o estroma das mamas aumenta em quantidade, e uma grande quantidade de gordura é depositada no estroma. Também importantes para o crescimento do sistema ductal são pelo menos quatro outros hormônios: hormônio de crescimento, prolactina, glicocorticoides adrenais e insulina. Cada um desses hormônios é conhecido por desempenhar pelo menos algum papel no metabolismo das proteínas, o que, presumivelmente, explica a função deles no desenvolvimento das mamas.

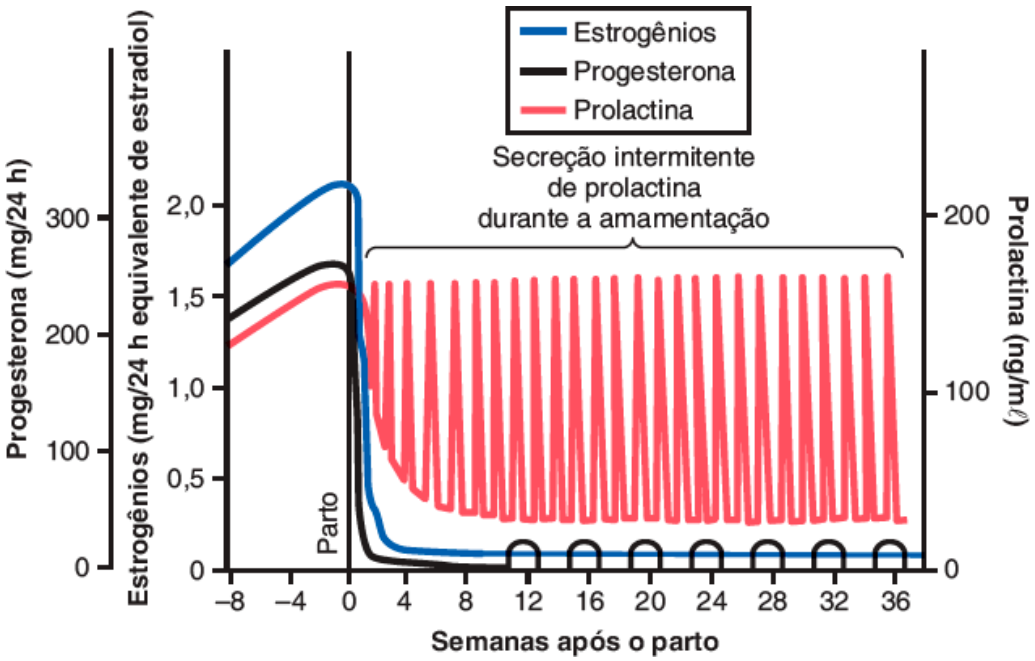
- **A progesterona é necessária para o desenvolvimento completo do sistema lobuloalveolar das mamas:** O desenvolvimento final das mamas em órgãos secretores de leite também requer progesterona. Quando o sistema ductal tiver se desenvolvido, a progesterona – agindo sinergicamente com o estrogênio, bem como com os outros hormônios mencionados – causará o crescimento adicional dos lóbulos mamários, com multiplicação dos alvéolos e desenvolvimento de características secretoras nas células dos alvéolos. Essas mudanças são análogas aos efeitos secretores da progesterona no endométrio uterino durante a última metade do ciclo menstrual feminino.

- **A PROLACTINA PROMOVE A LACTAÇÃO**

  Embora o estrogênio e a progesterona sejam essenciais para o desenvolvimento físico das mamas durante a gravidez, um efeito específico de ambos os hormônios é inibir a verdadeira secreção de leite. Por outro lado, o hormônio prolactina tem o efeito exatamente oposto e promove a secreção do leite. A prolactina é secretada pela adeno-hipófise da mãe, e sua concentração no sangue materno aumenta de forma constante a partir da quinta semana de gravidez até o nascimento do bebê, momento em que já aumentou de 10 a 20 vezes o nível normal de não grávidas. Esse nível elevado de prolactina no final da gravidez é mostrado na Figura.



A mama e seus lóbulos, alvéolos e ductos lactíferos secretores (ductos de leite) que constituem sua glândula mamária. B. A seção mostra um lóbulo e células secretoras de leite. C. Um alvéolo.



Variação da secreção de estrogênios, progesterona e prolactina durante 8 semanas antes do parto e 36 semanas depois. Observe especialmente a diminuição na secreção de prolactina de volta aos níveis basais em algumas semanas após o parto, mas também os períodos intermitentes de secreção acentuada de prolactina (cerca de 1 hora por vez) durante e após os períodos de amamentação.

- **O hipotálamo secreta o hormônio inibidor da prolactina:** O hipotálamo desempenha um papel essencial no controle da secreção de prolactina, como na maioria de todos os outros hormônios da adeno-hipófise. Porém, esse controle é diferente em um aspecto: o hipotálamo estimula principalmente a produção de todos os outros hormônios, mas inibe principalmente a produção de prolactina. Consequentemente, danos ao hipotálamo ou o bloqueio do sistema porta hipotálamo-hipofisário muitas vezes aumenta a secreção de prolactina, enquanto deprime a secreção dos outros hormônios da adeno-hipófise.
- **A supressão dos ciclos ovarianos femininos na nutriz após o parto:** Na maioria das mães que amamentam, o ciclo ovariano (e a ovulação) não retorna até algumas semanas após ela parar de amamentar. A razão parece ser que os mesmos

sinais neurais das mamas para o hipotálamo que provocam a secreção de prolactina durante a sucção – por causa dos sinais nervosos ou por causa de um efeito subsequente de aumento de prolactina – inibem a secreção do hormônio liberador da gonadotrofina pelo hipotálamo. Essa inibição, por sua vez, suprime a formação dos hormônios gonadotróficos hipofisários: hormônio luteinizante e hormônio foliculoestimulante. No entanto, após vários meses de lactação, em algumas mulheres (principalmente naquelas que amamentam seus bebês apenas algumas vezes), a hipófise começa a secretar hormônios gonadotróficos suficientes para restabelecer o ciclo sexual mensal, embora a amamentação continue.

- **PROCESSO DE EJEÇÃO (OU "DESCIDA") NA SECREÇÃO DE LEITE | FUNÇÃO DA OCITOCINA**

  O leite é secretado continuamente nos alvéolos das mamas, mas não flui facilmente dos alvéolos para o sistema ductal e, portanto, não vaza continuamente pelos mamilos. Em vez disso, o leite deve ser ejetado dos alvéolos para os ductos, antes que o bebê possa obtê-lo. Essa ejeção é causada por um reflexo combinado neurogênico e hormonal, que envolve o hormônio neuro-hipofisário ocitocina.

  Quando o bebê mama, ele praticamente não recebe leite por mais ou menos 30 segundos. Impulsos sensoriais devem primeiro ser transmitidos através dos nervos somáticos dos mamilos para a medula espinhal da mãe e, depois, para o seu hipotálamo, onde desencadeiam sinais neurais que promovem a secreção de ocitocina, ao mesmo tempo que causam a secreção de prolactina. A ocitocina é transportada no sangue para as mamas, onde faz com que as células mioepiteliais (que circundam as paredes externas nos alvéolos) se contraiam, transportando o leite dos alvéolos para os ductos, sob uma pressão de +10 a 20 mmHg. Então, a sucção do bebê torna-se eficaz na remoção do leite. Assim, dentro de 30 segundos a 1 minuto após o

bebê começar a sugar, o leite começa a fluir. Esse processo é chamado de ejeção, ou descida do leite.

- **Inibição da ejeção de leite:** Um problema particular na amamentação vem do fato de que muitos fatores psicogênicos ou até mesmo a estimulação generalizada do sistema nervoso simpático em todo corpo materno podem inibir a secreção de ocitocina e, consequentemente, deprimir a ejeção do leite. Por essa razão, muitas mães devem ter um período de ajuste sem perturbações após parto, se quiserem ter sucesso na amamentação de seus bebês.

- **A COMPOSIÇÃO DO LEITE E A DEPLEÇÃO METABÓLICA NA MÃE CAUSADA PELA LACTAÇÃO**

  A concentração de lactose no leite humano é cerca de 50% maior do que no leite de vaca, mas a concentração de proteína no leite de vaca é normalmente duas ou mais vezes maior do que no leite humano. Finalmente, apenas um terço de cinzas, que contém cálcio e outros minerais, é encontrado no leite humano em comparação com o leite de vaca.

  - **Anticorpos e outros agentes anti-infecciosos do leite:** O leite materno não só fornece ao bebê recém-nascido os nutrientes necessários, mas também fornece uma importante proteção contra infecções. Por exemplo, vários tipos de anticorpos e outros agentes anti-infecciosos são secretados no leite, junto com os nutrientes. Além disso, vários tipos de leucócitos são secretados, incluindo neutrófilos e macrófagos, alguns dos quais são especialmente letais para bactérias que poderiam causar infecções mortais em bebês recém-nascidos. Particularmente importantes são anticorpos e macrófagos que destroem a bactéria Escherichia coli, que pode causar diarreia letal em recém-nascidos.

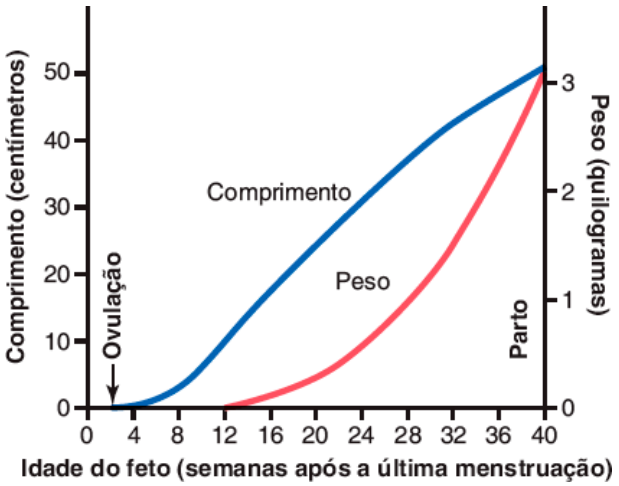
SISTEMA: REPRODUTOR FEMININO - (pontos importantes)

Abaixo tópicos e subtópicos abordados e estruturados pelo livro (**Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 2021), Capítulo 84 Fisiologia Fetal e Neonatal;

FISIOLOGIA FETAL E NEONATAL

Uma discussão completa sobre o desenvolvimento fetal, a fisiologia do bebê imediatamente após o nascimento, e seu crescimento e desenvolvimento ao longo dos primeiros anos de vida é apresentada em cursos formais de obstetrícia e pediatria. No entanto, muitos princípios fisiológicos são peculiares ao recém-nascido, e este capítulo discute os mais importantes deles.

- ***OUTROS DESTAQUES***
  - **Crescimento e desenvolvimento fetal:** A placenta e as membranas fetais se desenvolvem, inicialmente, muito mais rapidamente do que o feto. Na verdade, durante as primeiras 2 a 3 semanas após a implantação do blastocisto, o feto permanece quase microscópico. Mas, depois disso, o comprimento do feto aumenta proporcionalmente à idade, como mostrado na Figura 84.1. Com 12 semanas, o comprimento é de cerca de 10 cm; com 20 semanas, 25 cm; e a termo (40 semanas), 53 cm. Como o peso do feto é aproximadamente proporcional ao cubo do comprimento, o peso aumenta quase em proporção ao cubo da idade do feto.

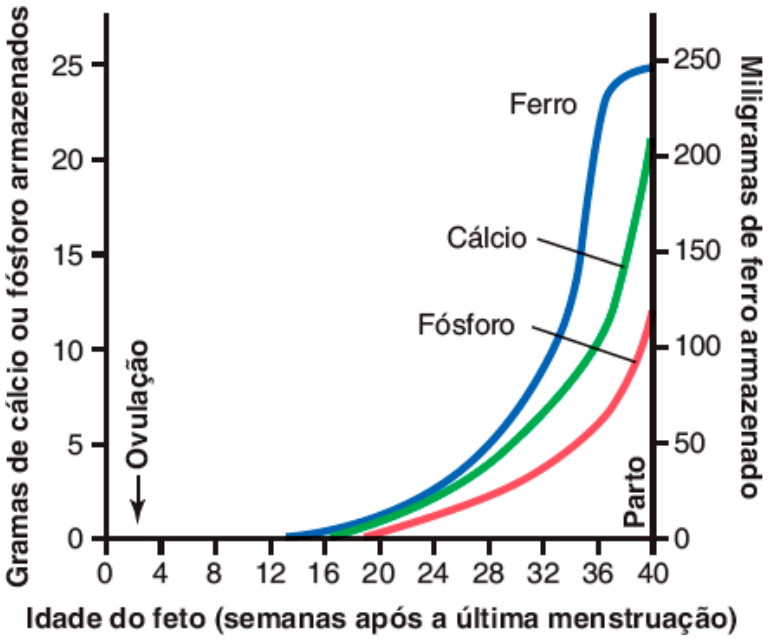


Crescimento fetal.

- **Desenvolvimento dos sistemas orgânicos:** Dentro de 1 mês após a fertilização do óvulo, os diferentes órgãos do feto já começam a desenvolver suas características mais gerais, e durante os 2 a 3 meses seguintes, a maioria dos detalhes dos diferentes órgãos é estabelecida. Após o quarto mês, os órgãos do feto são, em geral, os mesmos do neonato. No entanto, o desenvolvimento celular em cada órgão está longe de ser concluído e requer os 5 meses restantes de gravidez para um desenvolvimento completo.
- **Sistema circulatório:** O coração humano começa a bater durante a quarta semana após a fertilização, contraindo-se com frequência de 65 batimentos/min. Esse valor aumenta gradativamente para cerca de 140 batimentos/min imediatamente antes do nascimento.
- **Formação de células sanguíneas:** As hemácias nucleadas começam a ser formadas no saco vitelino e nas camadas mesoteliais da placenta por volta da terceira semana de desenvolvimento fetal. Uma semana depois (em 4 a 5 semanas), ocorre a formação de hemácias não nucleadas pelo mesênquima fetal e também pelo endotélio dos vasos sanguíneos fetais.
- **Sistema respiratório:** A respiração não pode ocorrer durante a vida fetal, pois não existe ar para respirar na cavidade amniótica. No entanto, as tentativas de movimentos respiratórios começam a ocorrer ao final do primeiro trimestre da gravidez. Essas tentativas de movimentos respiratórios são causadas, especialmente, por estímulos táteis e asfixia fetal.
- **Sistema nervoso:** A maioria dos reflexos do feto que envolvem a medula espinhal, e até mesmo o tronco encefálico, está presente entre o terceiro e o quarto mês de gestação. Porém, as funções do sistema nervoso que envolvem o córtex cerebral ainda estão nas fases iniciais do desenvolvimento, até mesmo no nascimento. Na verdade, a mielinização de alguns dos principais tratos do cérebro torna-se completa somente após cerca de 1 ano de vida pós-natal.
- **Sistema digestório:** Na metade da gravidez, o feto começa a ingerir e a absorver grandes quantidades de líquido amniótico, e, durante os últimos 2 a 3 meses, a função gastrointestinal se aproxima à do

recém-nascido normal. Nessa época, pequenas quantidades de mecônio são continuamente formadas no trato gastrointestinal e excretadas pelo ânus no líquido amniótico.

- **Rins:** Os rins fetais começam a excretar urina durante o segundo trimestre da gestação, e a urina fetal é responsável por cerca de 70 a 80% do líquido amniótico. O desenvolvimento anormal dos rins ou o comprometimento grave da função renal no feto reduz bastante a formação de líquido amniótico (oligoidrâmnio) e pode levar a óbito fetal.
- **Metabolismo fetal:** O feto usa principalmente glicose para obtenção de energia, e apresenta uma grande capacidade de armazenar gordura e proteínas, sendo que grande parte da gordura é sintetizada a partir da glicose, em vez de ser absorvida diretamente do sangue da mãe. Além desses aspectos gerais, existem problemas especiais do metabolismo fetal relacionados ao cálcio, ao fósforo, ao ferro e a algumas vitaminas.
- **Metabolismo do cálcio e do fósforo:** A Figura 84.2 mostra o acúmulo de cálcio e de fosfato no feto, demonstrando que, em média, cerca de 22,5 gramas de cálcio e 13,5 gramas de fósforo se acumulam no feto durante a gestação. Cerca de metade disso se acumula durante as últimas 4 semanas de gestação, que é coincidente com o período de rápida ossificação dos ossos fetais e com o período de rápido ganho de peso do feto.



Armazenamento de ferro, cálcio e fósforo no feto em diferentes estágios da gestação.

- **Acúmulo de ferro:** A Figura 84.2 também mostra que o ferro se acumula no feto ainda mais rapidamente do que o cálcio e o fosfato. Grande parte do ferro apresenta-se na forma de hemoglobina, que começa a ser formada logo na terceira semana após a fertilização do óvulo. Pequenas quantidades de ferro se concentram no endométrio progestacional uterino materno, mesmo antes da implantação do óvulo; esse ferro é transferido ao embrião pelas células trofoblásticas e é usado para formar as primeiras hemácias. Cerca de um terço do ferro no feto totalmente desenvolvido normalmente fica armazenado no fígado. Esse ferro poderá, então, ser usado pelo neonato para formar hemoglobina adicional durante vários meses após o nascimento.
- **Utilização e armazenamento de vitaminas:** O feto precisa de vitaminas tanto quanto o adulto, e, em alguns casos, em uma extensão muito maior. Em geral, as vitaminas funcionam da mesma forma no feto e nos adultos. Entretanto, as funções especiais de várias vitaminas devem ser mencionadas.

As vitaminas B, especialmente a vitamina B12, e o ácido fólico, são necessárias para a formação de hemácias e tecidos nervosos, bem como para o crescimento geral do feto.

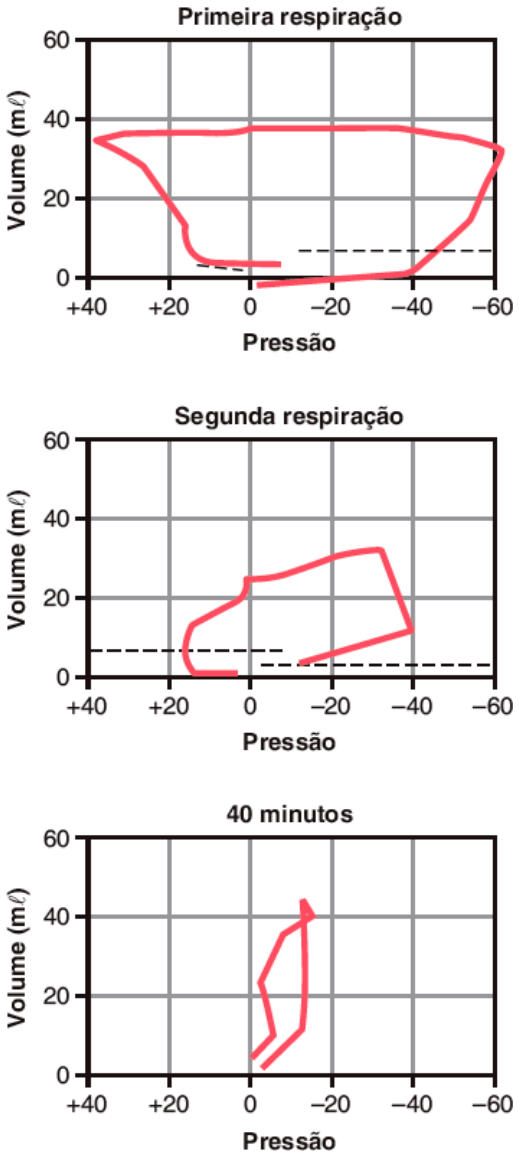
- **Adaptações do bebê à vida extrauterina:**
  - **O início da respiração:**O efeito mais óbvio do nascimento para o bebê é a perda da conexão placentária com a mãe e, portanto, a perda de seu suporte metabólico. Um dos ajustes imediatos mais importantes necessários ao bebê é começar a respirar.
  - **A causa da respiração no nascimento:** Após o parto normal da mãe cujo sistema não foi deprimido por anestésicos, a criança normalmente começa a respirar dentro de segundos e atinge um ritmo respiratório normal em menos de 1 minuto após o nascimento. A rapidez com que o feto começa a respirar indica que a respiração foi iniciada por exposição repentina ao mundo exterior, provavelmente resultando de um estado ligeiramente asfixiado, que é incidente ao processo de nascimento e de impulsos sensoriais que se originam na pele subitamente resfriada.
  - **Respiração atrasada ou anormal ao nascimento | Risco de hipóxia:** e a mãe tiver seu sistema deprimido por anestésico geral durante o parto, o que pelo menos parcialmente anestesia o feto também, o início da respiração é provavelmente retardado por vários minutos, o que demonstra a importância de se usar o mínimo de anestesia possível. Além disso, muitos bebês que tiveram traumatismo cefálico durante o parto ou que passaram por partos prolongados têm respiração lenta ou às vezes nem respiram. Isso pode resultar de dois possíveis efeitos:
    - (1) em alguns bebês, hemorragia intracraniana ou contusão cerebral causa síndrome de concussão, com grande depressão do centro respiratório;
    - (2) provavelmente muito mais importante, a hipóxia fetal prolongada durante o parto pode causar depressão grave

do centro respiratório.

A hipóxia pode ocorrer durante o parto devido a :

- (1) compressão do cordão umbilical;
- (2) separação prematura da placenta;
- (3) contração excessiva do útero, que pode interromper o fluxo sanguíneo da mãe para a placenta; ou
- (4) anestesia excessiva da mãe, o que deprime a oxigenação até mesmo de seu próprio sangue.

- **Nível de hipóxia que o bebê pode tolerar:** Em adultos, a falta de respiração por apenas 4 minutos muitas vezes causa a morte, mas neonatos podem sobreviver até 10 minutos sem respirar após o nascimento. O dano cerebral permanente e grave, em geral, ocorre se a respiração demorar mais de 8 a 10 minutos para ocorrer. De fato, lesões reais se desenvolvem principalmente no tálamo, nos colículos inferiores e em outras áreas do tronco encefálico, afetando, permanentemente, muitas das funções motoras do corpo.
- **Expansão dos pulmões ao nascimento:** Ao nascimento, as paredes do alvéolos estão inicialmente colapsadas por causa da tensão superficial do líquido viscoso em seu interior. Normalmente, mais de 25 mmHg de pressão inspiratória negativa nos pulmões são necessários para se opor aos efeitos dessa tensão superficial para abrir os alvéolos pela primeira vez. Uma vez que os alvéolos se abram, no entanto, a respiração pode ser realizada com movimentos respiratórios relativamente fracos. Felizmente, as primeiras inspirações dos neonatos normais são extremamente potentes; geralmente são capazes de criar até 60 mmHg de pressão negativa no espaço intrapleural.

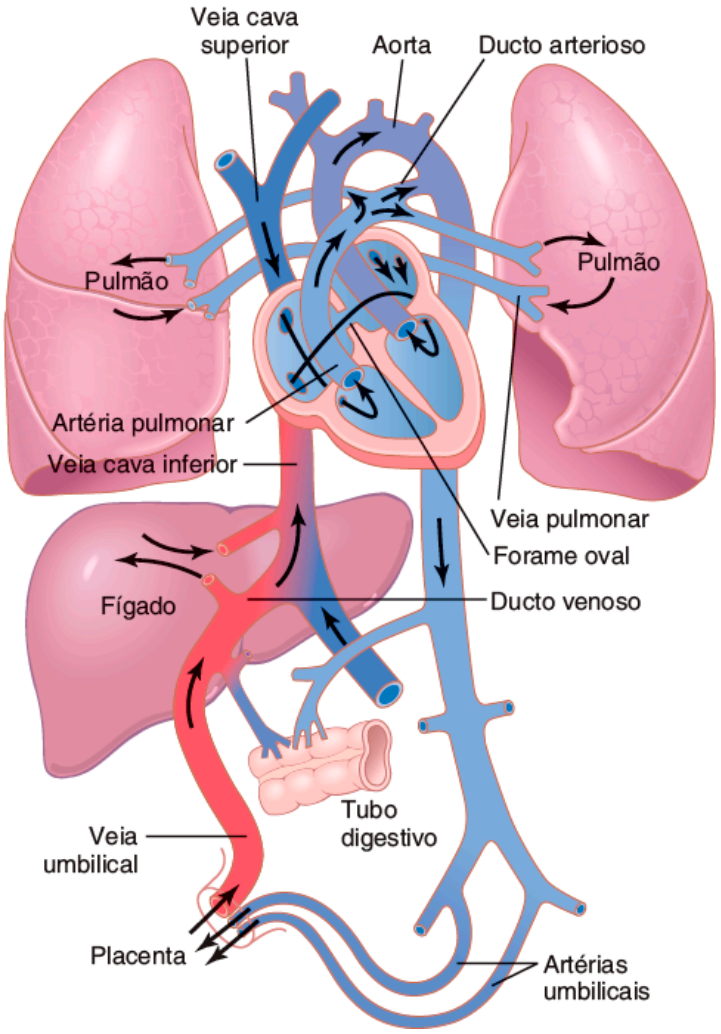


Curvas de pressão-volume dos pulmões ("curvas de complacência") de um recém-nascido imediatamente após o nascimento, mostrando as forças extremas necessárias para respirar, durante as duas primeiras respirações da vida, e o desenvolvimento de uma curva de complacência quase normal em 40 minutos após o nascimento. (Modificada de Smith CA: The first breath. Sci Am 209: 32, 1963. Copyright 1963 by Scientific American, Inc.)

- **Síndrome da angústia respiratória ocorre quando a secreção de surfactantes é deficiente:** Um pequeno número de bebês, especialmente bebês prematuros e bebês nascidos de mães diabéticas, desenvolve angústia respiratória grave nas primeiras horas até os primeiros dias após o nascimento, e

alguns bebês morrem no dia seguinte ou logo depois. Os alvéolos desses bebês no óbito contêm grande quantidade de líquido proteináceo, quase como se o líquido do plasma tivesse vazado dos capilares para os alvéolos. O líquido contém ainda células epiteliais alveolares descamadas.

- **Reajustes circulatórios no nascimento:** Tão essenciais quanto o início da respiração no nascimento são os ajustes circulatórios imediatos que permitem o fluxo sanguíneo adequado aos pulmões. Além disso, ajustes circulatórios durante as primeiras horas de vida fazem com que mais sangue flua pelo fígado do bebê, que até esse ponto tinha pouco fluxo sanguíneo. Para descrever esses ajustes, devemos, primeiro, considerar a estrutura anatômica da circulação fetal.
- **Estrutura anatômica específica da circulação fetal:** Uma vez que os pulmões não funcionam, principalmente durante a vida fetal, e que o fígado é apenas parcialmente funcional, não é necessário que o coração fetal bombeie muito sangue pelos pulmões ou fígado. No entanto, o coração fetal precisa bombear grandes quantidades de sangue pela placenta. Portanto, arranjos anatômicos especiais fazem com que o sistema circulatório fetal opere de modo bem diferente do sistema do bebê recém-nascido.



Organização da circulação fetal.

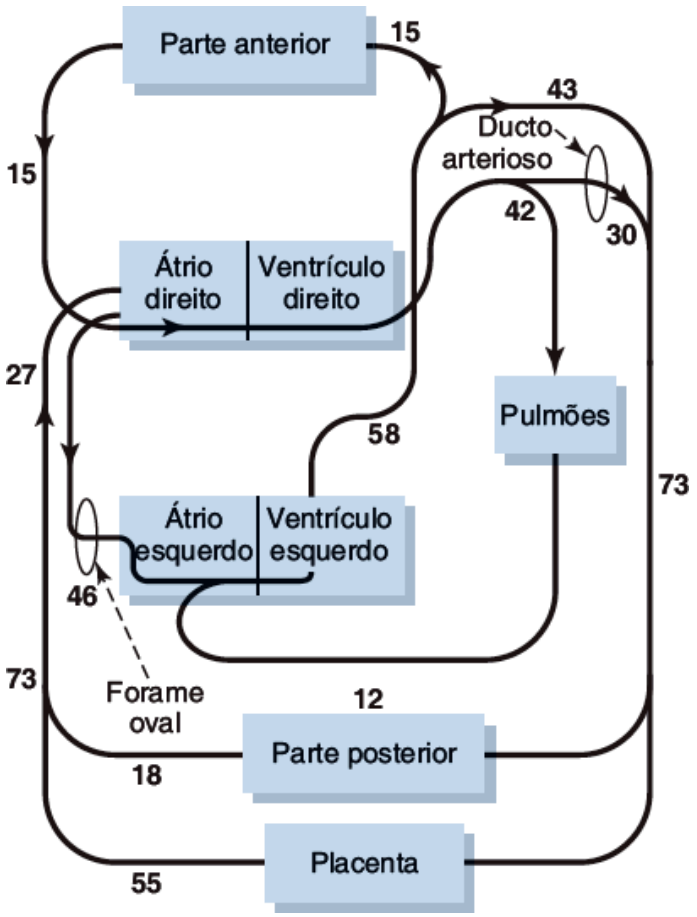


Diagrama do sistema circulatório fetal, mostrando a distribuição relativa do fluxo sanguíneo para as diferentes áreas vasculares. Os números representam a porcentagem do débito total de ambos os lados do coração fluindo através de cada área particular.

- **Alterações na circulação fetal ao nascimento:** As mudanças básicas na circulação fetal no nascimento são discutidas no Capítulo 23 em relação às anomalias congênitas do ducto arterioso e do forame oval, que persistem, por toda a vida, em algumas pessoas. Essas mudanças são brevemente descritas nas seções a seguir.
- **Resistência vascular sistêmica aumentada e resistência vascular pulmonar diminuída ao nascimento:** As principais mudanças na circulação ao nascimento são, em primeiro lugar, a perda de um enorme fluxo sanguíneo através da placenta, que, aproximadamente, duplica a resistência vascular sistêmica ao nascimento. Essa duplicação da resistência vascular

sistêmica aumenta a pressão aórtica, bem como as pressões no ventrículo esquerdo e no átrio esquerdo.

- **Fechamento do forame oval:** A baixa pressão atrial direita e a alta pressão atrial esquerda, que ocorrem secundariamente às mudanças das resistências pulmonar e sistêmica ao nascimento, fazem com que o sangue tente fluir de volta pelo forame oval; ou seja, do átrio esquerdo para o átrio direito, em vez de na direção contrária, como ocorria durante a vida fetal.
- **Fechamento do ducto arterioso:** O ducto arterioso também se fecha, mas por motivos diferentes. Primeiro, a resistência sistêmica elevada aumenta a pressão aórtica, enquanto a menor resistência pulmonar reduz a pressão arterial pulmonar. Como consequência, após o nascimento, o sangue começa a fluir de volta da aorta para a artéria pulmonar, pelo ducto arterioso, em vez de na outra direção, como ocorria na vida fetal.
- **Fechamento do ducto venoso:** Na vida fetal, o sangue portal do abdome do feto se junta ao sangue da veia umbilical, e, juntos, eles passam pelo ducto venoso diretamente para a veia cava, imediatamente abaixo do coração, mas acima do fígado, desviando-se dele. Imediatamente após o nascimento, o fluxo de sangue pela veia umbilical cessa, mas a maior parte do sangue portal ainda flui pelo ducto venoso, com apenas uma pequena quantidade passando pelos canais do fígado.
- **Nutrição do recém-nascido:** Antes do nascimento, o feto obtém quase toda a sua energia da glicose obtida do sangue materno. Após o nascimento, a quantidade de glicose armazenada no corpo do bebê, sob a forma de glicogênio hepático e muscular, é suficiente para suprir as necessidades dele por apenas algumas horas. O fígado do neonato ainda está longe de ser funcionalmente adequado ao nascimento, o que impede a gliconeogênese em intensidade significativa.
- **Problemas funcionais especiais no recém-nascido:** Uma característica importante do neonato é a instabilidade de seus

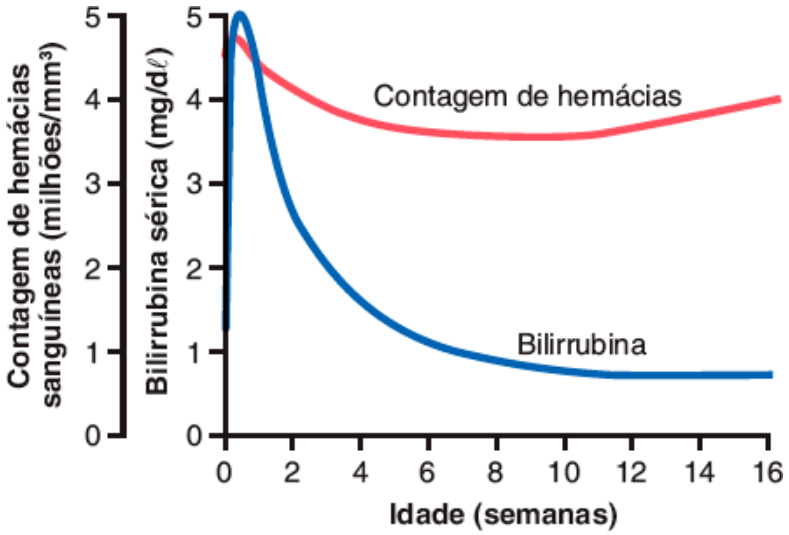
vários sistemas de controle hormonal e neurogênico. Essa instabilidade resulta, em parte, do desenvolvimento imaturo dos diferentes órgãos do corpo e, em parte, do fato de que os sistemas de controle simplesmente ainda não se ajustaram ao novo modo de vida.

- **Sistema respiratório:** A frequência respiratória normal do recém-nascido é de cerca de 40 respirações por minuto, e o volume de ar corrente em cada respiração é, em média, de 16 mℓ, o que resulta em um volume respiratório minuto total de 640 mℓ/min – cerca de duas vezes maior em relação ao peso corporal de um adulto. A capacidade funcional residual dos pulmões do bebê é apenas metade da de um adulto em relação ao peso corporal.

- **Circulação**
  - **Volume sanguíneo:** O volume de sangue (volemia) de um recém-nascido, imediatamente após o nascimento, é de aproximadamente 300 mℓ em média, mas, se o bebê ficar conectado à placenta por alguns minutos após o nascimento, ou se o cordão umbilical for pressionado para forçar o sangue para fora de seus vasos para o bebê, um adicional de 75 mℓ de sangue entra no bebê, perfazendo um total de 375 mℓ.
  - **Débito cardíaco:** O débito cardíaco do neonato é de, em média, 500 mℓ/min, o que, assim como a respiração e o metabolismo corporal, é cerca de duas vezes maior em relação ao peso corporal do adulto. Ocasionalmente, a criança nasce com o débito cardíaco particularmente baixo, causado pela hemorragia de grande parte de seu volume sanguíneo na placenta, ao nascimento.
  - **Pressão arteria:** A pressão arterial durante o primeiro dia de vida é, em média, de cerca de 70 mmHg sistólica e 50 mmHg diastólica, e aumenta lentamente durante os meses subsequentes para cerca de 90/60 mmHg. Uma subida muito

mais lenta ocorre durante os anos subsequentes, até chegar à pressão adulta de 115/70 mmHg na adolescência.

- **Características do sangue:** A contagem de hemácias nos neonatos fica em torno de 4 milhões por milímetro cúbico, em média. Se o sangue for ordenhado do cordão umbilical para o bebê, a contagem de hemácias sobe mais 0,5 a 0,75 milhão durante as primeiras horas de vida, perfazendo uma contagem de hemácias de cerca de 4,75 milhões por milímetro cúbico, conforme mostrado na Figura 84.6.
- **Icterícia neonatal e eritroblastose fetal:** A bilirrubina formada no feto pode atravessar a placenta para a mãe e ser excretada pelo fígado materno. Imediatamente após o nascimento, o único meio de livrar o neonato da bilirrubina é através do seu próprio fígado, que durante a primeira semana ainda funciona mal e é incapaz de conjugar quantidades significativas de bilirrubina com ácido glicurônico para excreção na bile. Consequentemente, a concentração plasmática de bilirrubina aumenta de um valor normal inferior a 1 mg/dℓ à média de 5 mg/dℓ durante os primeiros 3 dias da vida e, em seguida, gradualmente volta ao normal, conforme o fígado torna-se funcional. Esse efeito, denominado hiperbilirrubinemia fisiológica, é mostrado na Figura 84.6, e está associado à icterícia leve (amarelidão) da pele do bebê e especialmente da esclera de seus olhos, durante 1 ou 2 semanas.



Mudanças na contagem de hemácias sanguíneas e concentração sérica de bilirrubina durante as primeiras 16 semanas de vida, mostrando anemia fisiológica em 6 a 12 semanas de vida e hiperbilirrubinemia fisiológica durante as primeiras 2 semanas de vida.

- **Equilíbrio hídrico, equilíbrio acidobásico e função renal:** A intensidade de ingestão e excreção de líquido no recém-nascido é sete vezes maior em relação ao peso, como no adulto, o que significa que mesmo um pequeno aumento percentual da ingestão ou do débito de líquidos pode ocasionar anormalidades que se desenvolvem rapidamente. O metabolismo do bebê é também duas vezes maior em relação à massa corporal em comparação ao adulto, o que significa que duas vezes mais ácido é formado normalmente, gerando uma tendência para a acidose no bebê.
- **Função hepática:** Durante os primeiros dias de vida, a função hepática do recém-nascido pode ser bastante deficiente, conforme evidenciado pelos seguintes efeitos:
    1. O fígado do recém-nascido conjuga mal a bilirrubina com o ácido glicurônico e, portanto, excreta pouca quantidade de bilirrubina durante os primeiros dias de vida.
    2. Uma vez que o fígado do neonato é deficiente na formação de proteínas plasmáticas, a concentração dessas proteínas plasmáticas cai durante as primeiras

semanas de vida para 15 a 20% menos que a de crianças mais velhas. Ocasionalmente, a concentração de proteínas diminui tanto, que o bebê desenvolve edema hipoproteinêmico.

3. A função da gliconeogênese no fígado do recém-nascido é particularmente deficiente. Como resultado, o nível de glicose no sangue do recém-nascido não alimentado cai para cerca de 30 a 40 mg/dℓ (cerca de 40% do normal), e o bebê depende, principalmente, de suas reservas de gordura para obter energia, até que possa ocorrer alimentação suficiente.
4. O fígado do recém-nascido geralmente forma muito pouco dos fatores sanguíneos necessários para a coagulação sanguínea normal.

- **Digestão, absorção e metabolismo de alimentos energéticos e nutrição:** Em geral, a capacidade do recém-nascido de digerir, absorver e metabolizar alimentos não é diferente de uma criança mais velha, com as três seguintes exceções:

  1. A secreção de amilase pancreática no recém-nascido é deficiente, então o neonato usa os amidos de forma menos adequada do que as crianças mais velhas.

  2. A absorção de gorduras pelo trato gastrointestinal é, de certa forma, menor do que em crianças mais velhas. Consequentemente, o leite com alto teor de gordura, como o leite de vaca, com frequência não é absorvido de forma adequada.

  3. Como o fígado funciona de maneira imperfeita durante pelo menos a primeira semana de vida, a concentração de glicose no sangue é instável e baixa.

  O recém-nascido é especialmente capaz de sintetizar e armazenar proteínas. Na verdade, com uma dieta adequada, até 90% dos aminoácidos ingeridos são usados na formação de

proteínas corporais, uma porcentagem muito maior do que nos adultos.

- **Metabolismo aumentado e regulação deficitária da temperatura corporal:** O metabolismo normal do recém-nascido em relação a seu peso corporal é cerca de duas vezes maior do que o dos adultos, o que também explica o fato de que o débito cardíaco e o volume respiratório/minuto também são duas vezes maiores em relação ao peso corporal do bebê.
- **Necessidades nutricionais durante as primeiras semanas de vida:** Ao nascer, o recém-nascido está geralmente em equilíbrio nutricional completo, desde que a mãe tenha adotado uma dieta adequada. Além disso, a função do sistema gastrointestinal normalmente é mais do que adequada para digerir e assimilar todas as necessidades nutricionais do bebê, se os nutrientes apropriados forem fornecidos pela dieta. No entanto, três problemas específicos ocorrem na nutrição inicial do bebê.
- **Necessidade de cálcio e vitamina D:** Uma vez que o recém-nascido está em um estágio de ossificação rápida de seus ossos ao nascer, um pronto suprimento de cálcio durante a infância é necessário. O cálcio em geral é fornecido de forma adequada pela dieta usual de leite. No entanto, a absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal é deficiente na ausência de vitamina D.
- **Necessidade de ferro na dieta:** Se a mãe tiver ingerido quantidades adequadas de ferro em sua dieta, o fígado do bebê geralmente terá armazenado ferro suficiente para continuar a formar células sanguíneas por 4 a 6 meses após o nascimento. No entanto, se a mãe tiver adotado uma dieta pobre em ferro, é provável que ocorra anemia grave no bebê após cerca de 3 meses de vida. Para evitar essa possibilidade, a introdução precoce de gema de ovo, que contém quantidades razoavelmente grandes de ferro, na alimentação do bebê, ou a

administração de ferro em alguma outra forma, é desejável no segundo ou terceiro mês de vida.

- **Deficiência de vitamina C em lactentes:** O ácido ascórbico (vitamina C) não é armazenado em quantidades significativas nos tecidos fetais, mas ainda é necessário para a formação adequada de cartilagem, osso e outras estruturas intercelulares do bebê. No entanto, normalmente o leite materno proporciona quantidades adequadas de vitamina C, a menos que a mãe tenha deficiência grave de vitamina C.

Queda na temperatura corporal do recém-nascido imediatamente após o nascimento e instabilidade da temperatura corporal durante os primeiros dias de vida.

- **Imunidade:** O recém-nascido herda grande parte da sua imunidade da mãe, porque muitos anticorpos se difundem pelo sangue materno através da placenta para o feto. Contudo, o recém-nascido não forma anticorpos próprios até determinado ponto. Ao final do primeiro mês de vida, as gamaglobulinas (imunoglobulinas) do bebê, que contêm os anticorpos, terão diminuído para menos da metade do nível original, com queda correspondente na imunidade.

- **Alergia:** Os recém-nascidos raramente estão sujeitos a alergias. Vários meses depois, no entanto, quando os anticorpos do próprio bebê começam a se formar, estados alérgicos extremos podem se desenvolver, às vezes resultando em eczema grave, anormalidades gastrointestinais e até anafilaxia.
- **Disfunções endócrinas:** Normalmente, o sistema endócrino do bebê é altamente desenvolvido ao nascimento, e os bebês raramente apresentam quaisquer anormalidades endócrinas. No entanto, a endocrinologia do bebê é importante nas seguintes circunstâncias especiais:
    1. Se a gestante de um bebê do sexo feminino for tratada com hormônio androgênico ou se um tumor androgênico se desenvolver durante a gravidez, a criança vai nascer com um alto grau de masculinização de seus órgãos sexuais, resultando em um tipo de hermafroditismo.
    2. Os hormônios sexuais secretados pela placenta e pelas glândulas da mãe durante a gravidez ocasionalmente fazem com que as mamas do recém-nascido produzam leite durante os primeiros dias da vida. Às vezes, as mamas ficam inflamadas ou desenvolvem mastite infecciosa.
    3. Um bebê nascido de uma mãe diabética não tratada terá hipertrofia e hiperfunção consideráveis das ilhotas de Langerhans no pâncreas. Como consequência, a concentração do nível de glicose sanguínea do bebê pode cair abaixo de 20 mg/dℓ logo após o nascimento. Felizmente, no neonato – ao contrário do adulto –, o choque insulínico ou coma devido a tal nível de concentração de glicose no sangue raramente se desenvolve.
    4. Ocasionalmente, a criança nasce com o córtex adrenal hipofuncionante, muitas vezes em decorrência da agenesia das glândulas adrenais ou atrofia de exaustão,

que pode ocorrer quando as glândulas adrenais tiverem sido superestimuladas.

5. Se a gestante apresentar hipertireoidismo ou for tratada com excesso de hormônio da tireoide, é provável que o bebê nasça com uma glândula tireoide temporariamente hipossecretora. Por outro lado, se antes da gravidez a mulher tiver removido a glândula tireoide, sua hipófise pode secretar grandes quantidades de tireotrofina (TSH) durante a gestação, e a criança pode nascer com hipertireoidismo temporário.
6. Se o feto não secretar hormônio da tireoide, os ossos crescerão insatisfatoriamente e ocorrerá retardo mental, resultando na condição chamada de cretinismo, que é discutido no Capítulo 77.

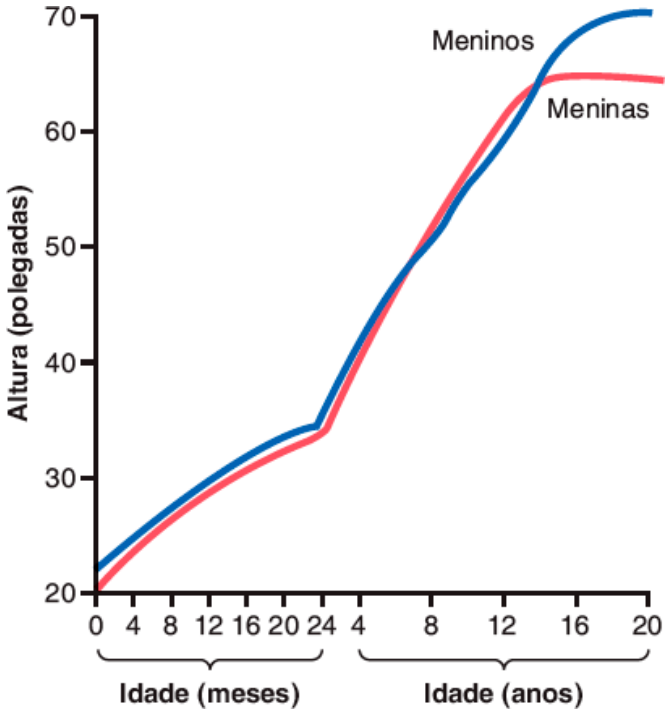
- **Problemas especiais relacionados à prematuridade:** Todos os problemas da vida neonatal que acabamos de observar são gravemente exacerbados na prematuridade e podem ser categorizados como:
  1. imaturidade de determinados órgãos sistêmicos e
  2. instabilidade dos diferentes sistemas de controle homeostáticos.
- **Desenvolvimento imaturo do bebê pré-termo:** Quase todos os órgãos do corpo são imaturos no bebê prematuro e requerem uma atenção especial para que a vida dele seja salva.
- **Respiração:** O sistema respiratório é especialmente passível de ser pouco desenvolvido no bebê extremamente prematuro. A capacidade vital e a capacidade funcional residual dos pulmões são especialmente pequenas em relação ao tamanho do bebê.
- **Função gastrointestinal:** Outro grande problema do bebê prematuro é ingerir e absorver alimentos adequados. Em bebês prematuros por mais de 2 meses, os sistemas digestivo e absortivo são quase sempre inadequados. A absorção de

gorduras também é comprometida, de maneira que o bebê prematuro deve ter uma dieta pobre em gorduras. Além disso, o bebê prematuro tem uma dificuldade incomum de absorver cálcio e, portanto, pode desenvolver um grave raquitismo, antes que se reconheça tal dificuldade. Por esse motivo, é necessária uma atenção especial para adequar a ingestão de cálcio e vitamina D.

- **Função de outros órgãos:** A imaturidade de outros órgãos que, frequentemente, causam sérias dificuldades no bebê prematuro inclui
    1. a imaturidade do fígado, que resulta no comprometimento do metabolismo intermediário e, muitas vezes, em tendência a sangramentos, como resultado de malformação de fatores de coagulação;
    2. a imaturidade dos rins, particularmente deficientes na sua capacidade de livrar o organismo de ácidos, predispondo o bebê à acidose e a anormalidades sérias do equilíbrio hídrico;
    3. a imaturidade do mecanismo de formação do sangue da medula óssea, que possibilita um rápido desenvolvimento de anemia; e
    4. a formação diminuída de gamaglobulina pelo sistema linfoide, o que, muitas vezes, leva a infecções graves.
- **Instabilidade dos sistemas de controle homeostático em bebês prematuros:** A imaturidade dos diferentes órgãos no bebê prematuro cria muita instabilidade nos mecanismos homeostáticos do corpo. Por exemplo, o equilíbrio acidobásico pode variar muito, especialmente quando a ingestão de alimentos varia. Da mesma forma, a concentração de proteínas no sangue geralmente é baixa, devido à imaturidade do fígado, muitas vezes levando a um edema hipoproteinêmico.
- **Instabilidade da temperatura corporal:** Um problema importante do bebê prematuro é a incapacidade de manter a temperatura corporal normal. A temperatura do bebê prematuro

tende a se aproximar do ambiente. Na temperatura ambiente normal, a temperatura do bebê pode se estabilizar em 32°C ou até em 26°C.

- **Risco de cegueira causada por oxigenoterapia em excesso no bebê prematuro:** Uma vez que os bebês prematuros frequentemente desenvolvem angústia respiratória, a oxigenoterapia tem sido usada para tratar a prematuridade. No entanto, o uso excessivo de oxigênio no tratamento de bebês prematuros, especialmente no início da prematuridade, pode levar à cegueira, pois o excesso de oxigênio impede o crescimento de novos vasos sanguíneos na retina. Então, quando a oxigenoterapia é interrompida, os vasos sanguíneos tentam compensar o tempo perdido e promovem o crescimento de uma grande massa de vasos que crescem por todo o humor vítreo, bloqueando a entrada de luz da pupila para a retina. Posteriormente, os vasos são substituídos por massa de tecido fibroso, onde deveria estar o humor vítreo.
- **Crescimento e desenvolvimento da criança:** Os principais problemas fisiológicos da criança, além do período neonatal, estão relacionados a necessidades metabólicas especiais para o crescimento, que já foram discutidas em detalhes nas partes deste livro que tratam de metabolismo e endocrinologia.
- **Desenvolvimento comportamental:** O desenvolvimento comportamental está principalmente relacionado à maturidade do sistema nervoso. É difícil dissociar a maturidade das estruturas anatômicas do sistema nervoso da maturidade causada pelo treinamento. Estudos anatômicos mostram que certos tratos importantes do sistema nervoso central não estão completamente mielinizados até o final do primeiro ano de vida. Por essa razão, afirma-se frequentemente que o sistema nervoso não é totalmente funcional ao nascimento. O córtex cerebral e suas funções associadas, como a visão, parecem levar vários meses após o nascimento para que ocorra o desenvolvimento funcional completo.



Altura média de meninos (curva azul) e meninas (curva vermelha) desde a infância até os 20 anos.

Desenvolvimento comportamental do bebê durante o primeiro ano de vida.

Referência Bibliográfica.

HALL, John E.; HALL, Michael E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2021. *E-book.* ISBN 9788595158696. Disponível em: https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158696/. Acesso em: 06 out. 2024.