

Desenvolvimento sexual e maturação puberal

Sexual and puberal development

Mauri José Piazza¹

RESUMO

Os fenômenos do desenvolvimento sexual e puberal são eventos progressivos e coordenados. Dependem de fatores cromossômicos - gênicos, gonadais e hormonais. Tais eventos nos indivíduos do sexo masculino e feminino, sendo sincrônicos, permitirão um conveniente desenvolvimento sexual e puberal. Analisar tais fenômenos é o propósito deste estudo.

Palavras-chave:

Desenvolvimento Sexual
Desenvolvimento Puberal
Puberdade

ABSTRACT

The sexual and puberal modifications are coordinate and progressive during different life phases. Many factors are involved like genic-chromosomal, gonadal and hormonal. Those events that occurred in males and females are synchronous and to create a perfect development. Our proposal is review those situations.

Keywords:

Sexual Development
Puberal Development
Puberty

1. Professor Titular de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná – Curitiba – PR. **Endereço para correspondência:** Rua Padre Agostinho, 1923, apto. 701 – Curitiba - PR - CEP 80710-000/ **e-mail:** mauripiazza@hotmail.com.

DESENVOLVIMENTO SEXUAL

Nos primórdios do embrião, este não tem testículos nem ovários. Na 6ª semana de vida embrionária, as gônadas são indiferenciadas e poderão evoluir num ou noutro sentido na dependência do padrão cromossômico-gênico herdado pelo embrião.

A diferenciação sexual humana é um processo de eventos progressivos e coordenados, cuja sequência desenrola-se desde a concepção e dependem de fatores cromossômicos - gênicos, gonadais e hormonais, que permitem uma perfeita organogênese. Esta cascata de eventos moleculares permitirá a indução no feto feminino com um padrão cromossômico 46, XX ou mesmo com cariótipos similares, um perfeito desenvolvimento dos ovários e das estruturas paramesonéfricas - Mullerianas, bem como dos genitais externos femininos.¹

A diferenciação sexual masculina é também progressiva e com o padrão cromossômico 46, XY haverá o estímulo para o desenvolvimento dos testículos e, conseqüentemente, das estruturas mesonéfricas-Wolfianas e, finalmente, os genitais externos sofrerão a ação dos androgênios fetais.²

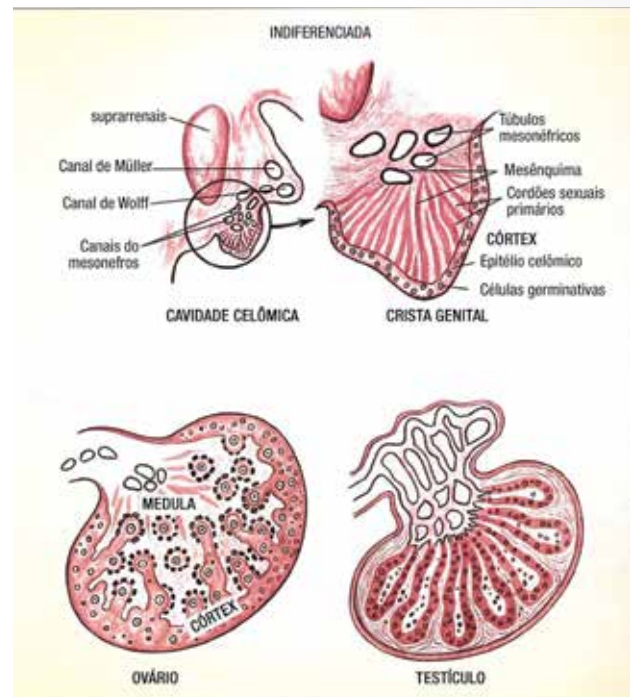
O estímulo inicial para o desenvolvimento testicular é condicionado pela expressão do gene SRY (*sex determining region Y*) que se situa no braço curto do cromossomo Y, loci Yp11.³³ Várias mutações gênicas do SRY poderão causar anormalidades na diferenciação sexual em indivíduos 46, XY.⁴ Por sua vez, a diferenciação sexual feminina, sob o aspecto gênico, é menos conhecida, mas, através de modelos observacionais, concluiu-se que o desenvolvimento ovariano ocorreria pela ausência da expressão gênica SRY, enquanto que o desenvolvimento das estruturas paramesonéfricas - Mullerianas ocorreria pela ausência da expressão gênica do hormônio anti-mulleriano (AMH) produzido nas células de Sertoli.

Diferenciação das gônadas

Nos humanos, as gônadas têm diversas funções. Primeiramente, servem como repositórios das células germinativas e controlam sua maturação para espermatozoides ou oócitos. Secundariamente, produzem hormônios e controlam o desenvolvimento dos genitais internos e externos e, como terceira função, a partir da puberdade, ocorrerá a produção dos hormônios que regularão todo o ciclo reprodutivo. A origem das gônadas inicia-se como um espessamento, dito crista genital, no bordo ventral do mesonefron.

Esta crista é composta pelo epitélio celômico (germinal) que cobre o mesênquima subjacente. As gônadas iniciam sua diferenciação em ovários ou testículos em torno da 5ª-7ª semana de gestação e, nesta fase, surgem os cordões sexuais dentro do epitélio celômico que se estendem ao mesênquima (Figura 1).

Figura 1 - Diferenciação das Gônadas.



Extraído com autorização de Machado, Lucas V. em "Endocrinologia Ginecológica" pg 300, 2006

Na diferenciação testicular, estes cordões sexuais se delinham e desenvolvem-se nos túbulos seminíferos e nas células de Sertoli. Por sua vez, outras células do mesênquima irão se diferenciar em células de Leydig, responsáveis pela produção androgênica. A diferenciação testicular poderá ser detectada em fetos humanos entre 43 e 50 dias de gestação. Por sua vez, o desenvolvimento dos ovários inicia-se nesta fase à custa do espessamento crânio-ventral do mesonefron (crista genital). Células germinativas originárias no saco vitelino-mesentério migram posteriormente para esta crista.

Esta migração ocorre na espécie humana na 6ª semana de gestação e em outras espécies, como nos ratos, nos dias 11-12 do período embrionário. Tais movimentos sucedem e são descritos como sendo semelhantes a movimentos ameboides. Deste modo, estas células irão colonizar a gônada em fase indiferen-



ciada e, na sequência, nas células germinativas e somáticas terá início uma intensa proliferação mitótica e meiótica e ou mesmo atresia, eventos estes que ocorrem de modo simultâneo.

Quando esta proliferação mitótica é completada, inicia-se a 1ª meiose e, por este mecanismo, na 8ª semana de gestação o número total de oogonias é em torno de 600.000. Todo este processo sucessivo de mitose-meiose e atresia das oogonias irá culminar num aumento do número total de células germinais, de modo que na 20ª semana de gestação será de 6 a 7 milhões.

A partir desta fase da gravidez todo este processo, envolvido mitose e atresia das oogonias, passa a ser progressivamente menor e, deste modo, irá reduzir-se gradualmente. Assim, quando na ocasião do nascimento, o número total de células germinativas será de 1 a 2 milhões e, conseqüentemente, as meninas, já neste momento, terão perdido 80% do seu potencial germinativo.

Entre 8-13 semanas de gestação, algumas das oogonias deixam de ter atividade mitótica para iniciarem mudanças nucleares, que são características da prófase da 1ª divisão meiótica. Estas mudanças irão caracterizar a conversão destas células para oócitos primários e estes oócitos assim se manterão até quando do momento da ovulação, sendo que nesta ocasião se formará o 1º corpúsculo polar que será eliminado.

Com a eliminação deste corpúsculo polar quando da ovulação, formar-se-á o oócito secundário e este oócito envolto pelas células da granulosa do cúmulo oóforo é geralmente captado pela tuba e, dentro desta, acontecerá o encontro com o espermatozoide, dando início à 2ª divisão meiótica. Elimina-se, neste momento, o 2º corpúsculo polar e em definitivo forma-se o ovo haploide.

A diferenciação das células da teca-granulosa também ocorre na primeira metade da gestação e, em torno da 18 à 20ª semana, sucede a formação de canais vasculares na medula ovariana que, perfurando a córtex do ovário, são capazes de carrear consigo células perivasculares. Estas células originárias do epitélio germinativo do "rete ovarii" irão rodear os oócitos com uma camada única de células e completam, deste modo, a primeira etapa da meiose com formação dos folículos primordiais.

Esta camada de células da granulosa é separada das células do estroma ovariano por uma membrana chamada lâmina basal. Por sua vez, as células do estroma que se agrupam em torno

desta membrana se diferenciam em camadas concêntricas, formando-se assim a teca interna e a teca externa. Com a descrição da teoria das duas células ovarianas e pelo conhecimento fisiológico do eixo endócrino, teve-se a compreensão da produção dos esteroides ovarianos pelas células da teca e da granulosa.

As células da teca são as responsáveis pela produção dos androgênios (androstenediona e testosterona) e as células da granulosa, contendo a enzima aromatase, fazem a conversão destes androgênios em estrogênios. O compartimento das células da granulosa é avascular e estabelece conexões com as células vizinhas por junções intercelulares tipo expansões citoplasmáticas.

Diferenciação dos genitais internos e externos

Na 6ª semana de vida embrionária, estando ainda na fase indiferenciada, tanto os embriões masculinos quanto os femininos possuem dois pares de estruturas que são os primórdios dos ductos Wolffianos e os Mullerianos. A sua conveniente diferenciação irá depender da existência ou não de dois fatores: a presença ou ausência do AMH e androgênios (testosterona).

Os experimentos iniciais de Jost,⁵ em 1947, permitiram evidenciar que, com a castração intrauterina de fetos de coelhos, ocorreriam anormalidades na organogênese gonadal, anormalidades estas dependentes do período gestacional em que a castração foi realizada.

Este autor demonstrou que os efeitos da castração dos embriões de coelho masculinos eram devido à ausência da secreção testicular, e que estas substâncias seriam as responsáveis pela diferença entre os dois sexos. Deste modo, a presença do AMH de produção testicular pelas células de Sertoli, e o desenvolvimento das estruturas Mullerianas já a partir da 7ª semana. A presença da testosterona fetal, originária das células de Leydig, responde pelo desenvolvimento dos órgãos genitais masculinos como os ductos de Wolff, seio urogenital e genitais externos.

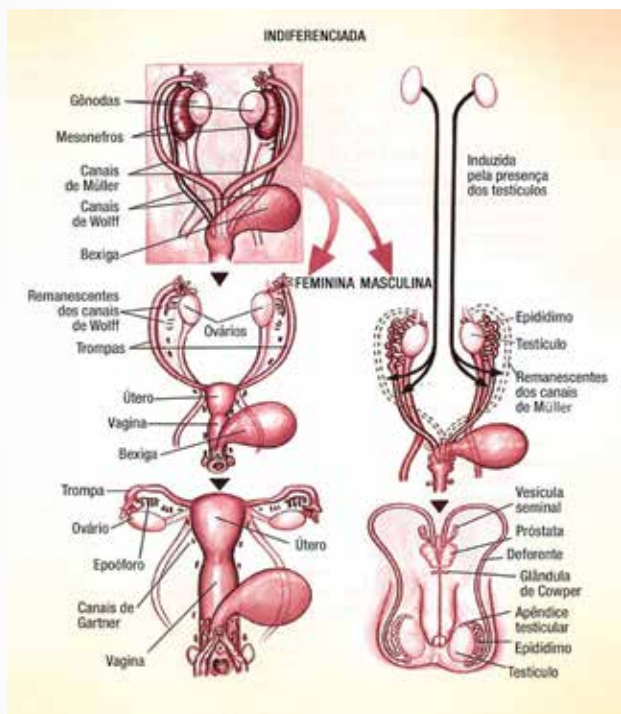
O AMH foi caracterizado como sendo uma glicoproteína de 140 Kd, constituída de 2 dímeros de 70 Kd com semelhanças à superfamília dos fatores de crescimento de transformação beta (TGF-beta). O gene humano que o codifica o AMH localiza-se no braço curto do cromossomo.¹⁹

A diferenciação sexual masculina condiciona a regressão dos ductos Mullerianos que se inicia já na 8ª semana de gestação, sendo caracterizada como um "período crítico", condicionada exclusivamente pela presença ou ausência dos testículos.

As células destas estruturas perdem a sua polaridade e orientação, e cessam a sua divisão; assim estes ductos desapareciam completamente no feto masculino até a 10ª semana de gestação.

A diferenciação sexual feminina é caracterizada pela estabilização dos ductos Mullerianos e sua diferenciação em tubas e útero. Os ductos Wolffianos começam a degenerar em torno da 10ª semana de gestação e sofrem um processo de incorporação aos ductos Mullerianos (Figura 2).

Figura 2 - Diferenciação dos Genitais Internos.



Extraído com autorização de Machado, Lucas V. em "Endocrinologia Ginecológica" pg 303,2006

Os ductos Mullerianos são originários de invaginações do epitélio celômico-mesoderma que se situam na superfície anterolateral da crista urogenital. Estas estruturas situadas longitudinalmente no embrião sofrem um processo de alongamento em torno da 9ª semana de gravidez, sendo nelas identificadas três sítios distintos: cranial-vertical, horizontal e caudal-vertical. Estas estruturas são abertas e separadas na sua porção superior e delas originam-se as fimbrias das tubas.

A fusão dos ductos Mullerianos ocorrerá no sentido caudal-cranial, sendo esta uma justificativa para diversas anomalias.

O primórdio útero-vaginal tem duas partes, sendo uma uterina e outra vaginal em seu terço superior. Na fase inicial de desenvolvimento, o útero tem aspecto bicornó, mas em torno da 12ª semana de gestação há um aumento do seu fundo, assumindo então o aspecto piriforme. Todo o desenvolvimento uterino estará completo na 22ª semana de gravidez.

Para o desenvolvimento da vagina é essencial a fusão das estruturas Mullerianas com o seio urogenital. A porção caudal do primórdio útero-vaginal deverá inserir-se na porção dorsal do seio urogenital, formando-se o tubérculo, dito "sinus" Mulleriano. Este tubérculo formará a placa vaginal de aspecto tubular e o canal vaginal estará pérvio e formado na 20ª semana de gravidez.

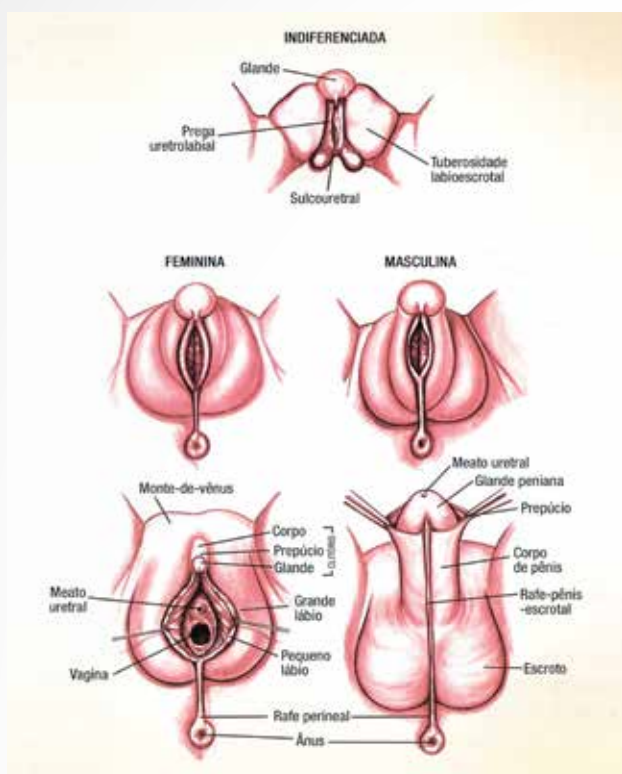
Ainda na 6ª semana de gestação, os genitais externos indiferenciados consistem de um tubérculo genital, de um seio urogenital e lateralmente de duas pregas lábio-escrotais. Quando os genitais externos sofrem a diferenciação sexual masculina, estes se caracterizam inicialmente pelo desenvolvimento prostático e pela regressão do desenvolvimento vaginal. No entanto, a masculinização dos genitais externos começa na 10ª semana de gestação pelo aumento da distância entre ânus e genitais, seguindo-se pela fusão das pregas lábio-escrotais e da rima uretral bem como pela anteriorização da uretra.

A organogênese peniana estará completa no 80º dia de gestação, mas até a 16ª semana, através de avaliações ecográficas, foi possível constatar que as dimensões tanto do pênis quanto do clitóris são semelhantes. A testosterona é responsável pela manutenção dos ductos Wolffianos, das vesículas seminais e do deferente. Por sua vez, a conversão desta em dehidrotestosterona (DHT) faz com que sua ação assegure a virilização dos genitais externos, o crescimento da próstata, bem como a regressão vaginal. Nos fetos masculinos, com o desenvolvimento testicular, os níveis de produção da testosterona pelas células de Leydig correlacionam-se diretamente com os níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG) e que atingem concentrações máximas em torno da 15ª-18ª semana de gestação.

A diferenciação dos genitais femininos inicia-se pelo desenvolvimento vaginal a partir do seio urogenital, mas já na 11ª semana de gestação seu primórdio tem origem na parte caudal dos ductos Mullerianos. Na 15ª semana, há fusão entre estas duas partes e o "lúmen" vaginal se formará em torno da metade da gestação (Figura 3). Inexistindo ação androgênica ou especificamente da dehidrotestosterona, os genitais externos permanecerão abertos e não soldados.



Figura 3 - Diferenciação dos Genitais Externos.



Extraído com autorização de Machado, Lucas V. em "Endocrinologia Ginecológica" Pg. 305, 2006.

MATURAÇÃO PUBERAL

A puberdade humana é caracterizada como um "período de transição" entre a infância e a idade adulta, quando surgem os caracteres sexuais secundários, a fertilidade se estabelece e ocorrem simultaneamente profundas mudanças psicológicas.

Aspectos Endócrinos Relevantes

Durante aproximadamente 8 anos, do nascimento até o período pré-puberal, os níveis de FSH e LH acham-se suprimidos e seus valores quando dosados são bastante baixos. Os mecanismos responsáveis pela restrição da secreção das gonadotrofinas seriam mecanismos de inibição central redutores da síntese de GnRH e retro-controle negativo nesta fase altamente sensível aos baixos níveis de estrogênios exercidos em nível hipotalâmicos e hipofisário.

Tem sido também sugerido que este mecanismo de supressão existente seria atenuado pela redução na produção de melatonina pela glândula pineal. Na sequência, ocorre um aumento

nos níveis de GnRH, FSH e LH que passarão a exercer estímulos sobre as suprarrenais e depois sobre os ovários ou testículos. Suspeita-se que outros mecanismos possam estar envolvidos no amadurecimento do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, como o peso corporal e/ou aumento da taxa de gordura corporal. Assim, a leptina, um peptídeo secretado nas células adiposas teria ação nas células do sistema nervoso e também na fisiologia reprodutiva.

A secreção hormonal originária das glândulas suprarrenais (adrenarca) e das gônadas é responsável pelo surgimento dos caracteres sexuais secundários. A adrenarca caracteriza-se pela produção de androgênios, início este que acontece nos meninos e nas meninas em torno de 4-7 anos. Esta produção consiste basicamente de androstenediona, dehidroepiandrosterona e do sulfato de dehidroepiandrosterona. Por sua vez, a produção hormonal das gônadas (testículos ou ovários) ocorre usualmente após a adrenarca e ambas as situações parecem depender de mecanismos independentes e diversos.

O momento do início e a progressão do desenvolvimento puberal dependerão de diversos fatores como genéticos, exposição à luz, localização geográfica, condições de saúde e nutrição, bem como de fatores psicológicos.

Estágios do Desenvolvimento Puberal

O primeiro sinal do início do desenvolvimento puberal é a aceleração do crescimento estatural, sendo seguido pelo surgimento dos botões mamários (telarca). Estes botões se caracterizam pelo aumento de volume dos mamilos e das aréolas.

A adrenarca geralmente surge após o aparecimento dos botões mamários e em 20% das crianças os pelos pubianos são o primeiro sinal da puberdade (pubarca). Os pelos axilares e a menarca são sincrônicos e ocorrem em média dois anos após o início puberal. Nas meninas adolescentes, o surto de crescimento ocorre 2 anos antes dos meninos quando sucederá um aumento da estatura de 6 a 11 cm.

O pico de atuação das ações hormonais (hormônio do crescimento, estrogênios e fator de crescimento-1 da insulina-*insulin growth factor-1*) ocorre após dois anos do surgimento dos botões mamários e um ano antes da menarca.

A menarca ocorre em média em torno de 12,8 anos, sendo o culminar de todo o desenvolvimento puberal e represen-



ta também a ação de retro-controle positivo exercido pelo estradiol ao nível hipotalâmico-hipofisário.

Os mênstruos que se seguem após a menarca são geralmente advindos de ciclos anovulatórios e, em vista disso, há uma frequente irregularidade nos seus intervalos, bem como maior quantidade de sangramento menstrual, como consequência de persistente ação dos estrogênios em nível endometrial. Tais ciclos anovulatórios poderão se repetir em média até 18-24 meses após a menarca.

Todas as mudanças puberais, chamadas de caracteres sexuais secundários foram bem caracterizadas e sequenciadas por Tanner em 1962.⁷ Os diversos estágios, quando bem observados, permitem avaliar a cronologia puberal e assim permitir que sejam feitas comparações, apesar das variações individuais. Os diversos estágios puberais são as diferentes fases de crescimento das mamas e dos pelos pubianos-axilares, e foram caracterizados por estágios Tanner 1 a 5.

LEITURAS SUPLEMENTARES

1. Jones HW, Scott WW eds. Hermaphroditism, genital anomalies and related endocrine disorders. 2nd ed Baltimore: Williams and Wilkins; 1971
2. Federman DD. Abnormal sexual development. A genetic and endocrine approach to differential diagnosis. WB Saunders Co. Philadelphia, 1967
3. Page DC, Mosher R, Simpson EM et al. The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. Cell 1987; 51: 1091-44
4. De Mello MP, Assumpção JG, Hackel C. Genes envolvidos na determinação e diferenciação do sexo. Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49:1-8
5. Jost A. Recherches sur la differentiation sexuelle de l'embryon de lapin. Rôle des gonads foetales dans la differentiation sexuelle. Arch d'Anat Micr Morph 1947; 36:271
6. Picard JY, Lusso N. Purification of testicular anti-Mullerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. Mol Cell Endocrinol 1984; 34: 23-31
7. Tanner JN. Growth at adolescence with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. 2. ed Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962