

O ESPERMATOZOIDE: DA ESPERMIAÇÃO ATÉ O EPIDÍDIMO E PATOLOGIAS ASSOCIADAS

(The spermatozoon: from spermiogenesis to the epididymis and associated pathologies)

Rayane de Araújo SOUZA^{1*}; João Victor Santos FROTA¹; Isabela Reis Barroso do NASCIMENTO¹; Carlos Kalany FREITAS¹; Francisco Emanuel Pinheiro CAVALCANTE¹; Ricardo TONIOLLI²

¹Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará (UECE). Av. Doutor. Silas Munguba, 1700. Campus Itaperi, Fortaleza/CE, CEP: 6071 4-903; ²Laboratório de Reprodução Suína e Tecnologia de Sêmen (FAVET/UECE). *E-mail: dearaujosouzarayane@gmail.com

RESUMO

Após a espermição, os espermatozoides são liberados no lúmen dos túbulos seminíferos, ainda sem motilidade e capacidade de fertilização. Seguem pela rede testicular e ductos eferentes, até alcançarem o epidídimo, impulsionados por contração rítmica influenciada por fatores neuronais e hormonais. O epidídimo geralmente é dividido em segmento inicial, cabeça, corpo e cauda, sendo constituído por diferentes tipos celulares. Nesse órgão, as células espermáticas sofrem alterações bioquímicas e fisiológicas, além de modificações pós-traducionais de proteínas, as quais conferem motilidade e poder fertilizante. Ademais, tanto o testículo, quanto os demais órgãos responsáveis pelo transporte e maturação espermática estão sujeitos à ocorrência de patologias, sejam essas de desenvolvimento, inflamatórias ou neoplásicas, as quais afetam o potencial reprodutivo do macho. Tendo em vista essa etapa da espermatogênese, este trabalho buscou descrever o percurso dos espermatozoides desde sua liberação no lúmen dos túbulos seminíferos até sua chegada à cauda do epidídimo, destacando as alterações morfológicas e funcionais que possibilitam sua capacitação para a fertilização; bem como patologias que afetam negativamente esse processo. A compreensão das modificações bioquímicas e estruturais nos espermatozoides é importante para o aprimoramento do controle reprodutivo do reprodutor e diagnóstico de disfunções reprodutivas em diferentes espécies. Os resultados reforçam a importância do controle hormonal e das condições ambientais para a qualidade espermática.

Palavras-chave: Transporte espermático, maturação espermática, patologia reprodutiva.

ABSTRACT

After spermiation, spermatozoa are released into the lumen of the seminiferous tubules, still lacking motility and fertilization capacity. They travel through the rete testis and efferent ducts, until reaching the epididymis, propelled by rhythmic contractions influenced by neuronal and hormonal factors. The epididymis is typically divided into the initial segment, head, and tail, and is composed of various cell types. In this organ, sperm cells undergo biochemical and physiological changes, as well as post-translational protein modifications, which confer motility and fertilizing potential. Furthermore, both the testis and the other organs responsible for sperm transport and maturation are susceptible to developmental, inflammatory, or neoplastic pathologies, which impact the male's reproductive potential. Considering this stage of spermatogenesis, this study aimed to describe the journey of spermatozoa from their release into the seminiferous tubule lumen to their arrival at the epididymal tail, highlighting the morphological and functional changes that enable their fertilization capacity, as well as pathologies that negatively affect this process. Understanding the biochemical and structural modifications in spermatozoa is important for improving reproductive control of the breeder and diagnosing reproductive dysfunctions in different species. The findings underscore the importance of hormonal regulation and environmental conditions in ensuring sperm quality.

Keywords: Sperm transport, epididymal maturation, reproductive pathology.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de um sistema reprodutivo é uma das características mais críticas de um organismo, pois está diretamente relacionado à sua aptidão genética (PASK, 2016) e

envolve dois processos: A determinação sexual que direciona o zigoto indiferenciado a progredir para um indivíduo sexualmente dimórfico (SHE e YANG, 2014); a diferenciação sexual, que é o processo e o caminho para o desenvolvimento de fenótipos masculinos ou femininos a partir de estruturas embrionárias indiferenciadas em um caminho consistente com o sexo cromossômico do embrião e envolve vários níveis: diferenciação cromossômica, gonadal, hormonal, fenotípica e psicológica (MAKIVAN, 2016; BIANSON-LAUBER, 2016).

A diferenciação gonadal em ovários ou testículos, é uma parte importante do desenvolvimento sexual, pois uma gônada funcional e os hormônios que ela produz impactam no desenvolvimento e na diferenciação das genitálias interna e externa, bem como nas características sexuais secundárias (MAKIVAN, 2016; BIANSON-LAUBER, 2016).

Além da diferenciação gonadal, acontece ainda, o desenvolvimento da porção tubular da genitália, caracterizada pela diferenciação dos ductos de Wolf em epidídimo e ducto deferente, sob ação local da testosterona, secretada pelas células de Leydig. Paralelamente à formação da porção masculina do genital, acontece a ação do hormônio antimülleriano (HAM), secretado pelas células de Sertoli, promovendo a atrofia dos ductos de Muller, que nas fêmeas, dariam origem às trompas uterinas, útero e à porção cranial da vagina (DOMENICE *et al.*, 2002; DONOFRE e CASTRO, 2015).

A espermatogênese, nome dado ao processo de formação dos espermatozoides, ocorre nos túbulos seminíferos, sendo regulada pelas células de Sertoli, responsáveis pelo aporte nutricional, físico e protetor dos gametas. As células de Leydig, localizadas no espaço intersticial, entre os túbulos seminíferos, possuem um caráter endocrinológico indispensável à espermatogênese (CAVALERO, 2023).

Ela se divide em 3 fases: 1) A espermatocitogênese, fase de proliferação celular, na qual ocorrem sucessivas divisões mitóticas das várias gerações de espermatogônias, e se distribui ao longo dos túbulos seminíferos; 2) A espermiogênese, fase de diferenciação, na qual ocorre uma redução do material genético, envolvendo os espermatócitos e produzindo as espermátides haplóides (SENGER, 2003). Nessa fase acontecem diversas mudanças estruturais das espermátides até a formação dos espermatozoides; 3) Ao final desse processo, acontece a fase de espermição, na qual os espermatozoides, ainda imaturos, se desprendem das células de Sertoli e são liberados no lúmen do túbulo seminífero, seguindo em direção ao epidídimo, onde vão ser armazenados e passam por um processo de maturação (COLVILLE, 2010).

A espermiogênese completa dura em torno de 17 dias (STAUB e JOHNSON, 2018) e o trânsito dos espermatozoides pelo epidídimo em torno de nove a onze dias e uma nova população de espermatozoides pode ser ejaculada após 64 a 66 dias, sendo sua produção contínua (LOVE, 2002 e 2018). O estudo da espermatogênese é importante, sendo fundamental para determinar melhores estratégias reprodutivas, visando a conservação e melhoramento genético das espécies (ALCÂNTARA e TONIOILLI, 2023).

Durante todo esse processo, podem ser encontrados distúrbios e patologias, que podem ou não influenciar na fertilidade do animal. De acordo com Alcântara e Toniolli (2023), mesmo em situações fisiologicamente normais, há possibilidade de formação de espermatozoides com defeitos morfológicos, que se chegarem no ejaculado a 60% do total de células produzidas, constituem um risco ao potencial de fertilidade do animal.

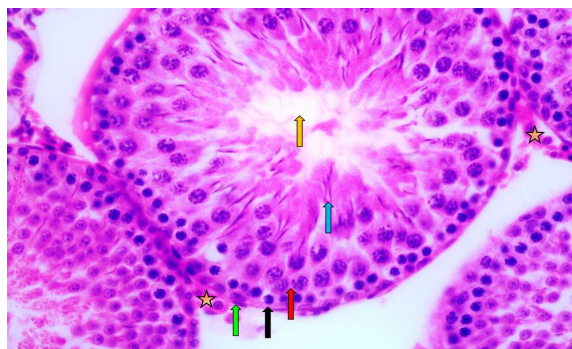
Todo o processo de formação, maturação e migração dos espermatozoides é bem controlado, particularmente por fatores hormonais, por fatores genéticos e ambientais,

apresentando cada espécie de animal diferenças entre si, sejam elas morfológicas, endócrinas e/ou cronológicas (TIBURCIO e PAPA, 2024). O presente trabalho teve por objetivo explicitar, em uma linha de raciocínio didático, o que ocorre com os espermatozoides, após a sua espermição em direção aos túbulos seminíferos até sua chegada e armazenamento na cauda do epidídimo, bem como os possíveis transtornos morfológicos que podem acontecer nesse trajeto.

DESENVOLVIMENTO

Espermatozoides nos túbulos seminíferos

O transporte espermático dos túbulos seminíferos até o epidídimo é um processo fisiológico crucial para a fertilidade masculina nos animais domésticos. Apresenta detalhes que variam entre diferentes espécies, mas que compartilham mecanismos fundamentais. Após a espermição, o trajeto dos espermatozoides começa na luz dos túbulos seminíferos (Fig. 01) (DACHEUX *et al.*, 2003; HENRY e ECHEVERRI, 2013; DACHEUX e DACHEUX, 2014).



(Fonte: <http://histologiatextoeatlasufpr.com.br/index.php/sistema-reprodutor-masculino/>)

Figura 01: Corte histológico de túbulo seminífero.

Obs.: Células de Sertoli (seta verde); Espermatogônias (seta preta); Espermatócitos I (seta vermelha); Espermátides (seta azul); Flagelos (seta amarela); Células de Leydig (estrela amarela) (H&E, 1000x).

As células de Sertoli secretam fluidos ricos em proteínas e nutrientes que facilitam a movimentação dos espermatozoides e contribuem para o seu processo de maturação que se passa no epidídimo (HESS e FRANÇA, 2009). Ao chegarem na cabeça do epidídimo, imaturos, sem motilidade e sem potencial de fertilização, são armazenados no corpo e na cauda, respectivamente, por cerca de 1 a 2 semanas. Durante esse período, ocorrem mudanças estruturais, com a migração da gota citoplasmática, além da adição de proteínas à membrana espermática, permitindo o amadurecimento dos espermatozoides (MARTINS, 2018).

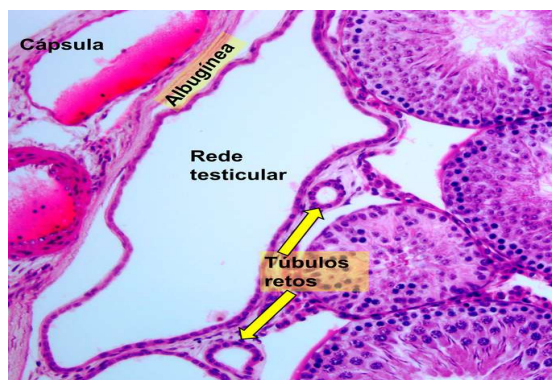
O transporte dos espermatozoides do túbulo seminífero ao epidídimo é passivo e depende da combinação de fatores mecânicos, bioquímicos e hormonais. Nos túbulos seminíferos, as células de Sertoli secretam fluido testicular que gera um fluxo capaz de carregar os espermatozoides em direção à rede testicular (ROBAIRE e HERMO, 1988).

O transporte de espermatozoides nos túbulos seminíferos é impulsionado pelas contrações das células mioídes e pela pressão hidrostática do fluido testicular. Essas células, semelhantes a células musculares lisas, circundam os túbulos se contraem e empurram os espermatozoides em direção à rede testicular (O'DONNELL *et al.*, 2011).

Ao saírem dos túbulos seminíferos, os espermatozoides entram na rede testicular (Fig. 02) e a partir desse ponto, os ductos eferentes conduzem os espermatozoides até o epidídimo. Durante todo esse percurso, os espermatozoides são imaturos e incapazes de se movimentar ou de fertilizar um óvulo. O fluido secretado pelas células de Sertoli, contém proteínas essenciais para a sobrevivência e transporte espermático, além de gerar uma diferença de pressão hidrostática que auxilia na movimentação dos espermatozoides (HESS e FRANÇA, 2009).

Desengajamento: A espermição termina quando as espermatídes se desprendem da célula de Sertoli e são liberadas no lúmen do túbulo seminífero, onde são chamadas de espermatozoides (DE KRETZER e KERR, 1988). O termo espermição se refere a todo o processo e o desengajamento é o momento em que as espermatídes maduras perdem contato com a célula de Sertoli (RUSSELL, 1993). O desengajamento é um evento extremamente rápido, e uma população inteira de espermatozoides em qualquer local de um túbulo é liberada simultaneamente. O desengajamento ocorre em torno de 82 horas após o início da espermição (RUSSELL e CLERMONT, 1976; RUSSELL, 1993).

O desengajamento provavelmente é mediado pela célula de Sertoli, uma vez que as espermatídes alongadas estão transcricionalmente inativas e, portanto, são passivas nesse processo (RUSSELL, 1993). Assim, as células germinativas contribuirão para o momento dos eventos associados à espermição; no entanto, parece provável que o desengajamento final da espermatíde seja amplamente mediado pela célula de Sertoli (FRANCA *et al.*, 1998).



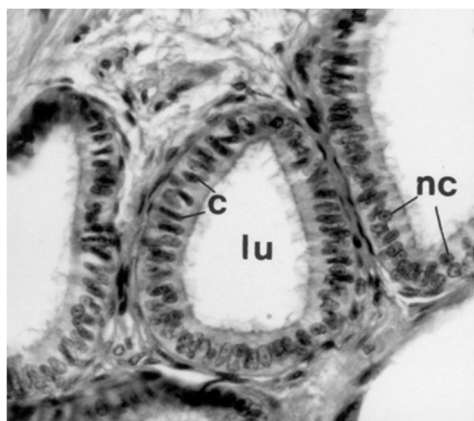
(Fonte: <http://histologiatextoeatlasufpr.com.br/index.php/sistema-reprodutor-masculino/>)

Figura 02: Corte histológico de testículo com a cápsula de tecido conjuntivo que reveste o órgão, os túbulos retos, a rede testicular na periferia e os túbulos seminíferos. (HE, 1000x)

As paredes musculares dos túbulos seminíferos, rede testicular e ductos eferentes (Fig. 03) apresentam contrações peristálticas, impulsionadas por células musculares lisas e moduladas por hormônios, como a testosterona. Essas contrações facilitam o transporte espermático de forma eficiente. Ademais, nos ductos eferentes há a presença de cílios nas células epiteliais, que contribui para o movimento do fluido e dos espermatozoides (ROBAIRE e HERMO, 1988).

Esse transporte espermático em questão é regulado por uma interação complexa de hormônios, particularmente a testosterona e o hormônio folículo-estimulante (FSH). A testosterona, produzida pelas células de Leydig, é essencial para a manutenção da integridade

estrutural e funcional dos túbulos seminíferos, enquanto o FSH estimula as células de Sertoli a secretar fatores necessários para o desenvolvimento espermático (HESS e FRANÇA, 2009).



(Fonte: SCHIMMING *et al.*, 2002)

Figura 03: Corte histológico do epitélio de revestimento dos ductos eferentes no cão. (H/E, 200x)

Obs.: Células ciliadas (c) e não-ciliadas (nc), e o lúmen tubular (lu).

Espermatozoides no epidídimo

O epidídimo é um órgão tubular enovelado, conectado ao testículo por tecido conjuntivo. É cercado por uma camada de músculo liso de espessura crescente e inervação adrenérgica das regiões proximais para as distais, o que resulta em contrações rítmicas, responsáveis por impulsionar os espermatozoides ainda imóveis pelo órgão. Essa contratilidade é influenciada por fatores neuronais e hormonais, como a testosterona e as prostaglandinas (MUÑOZ *et al.*, 2024).

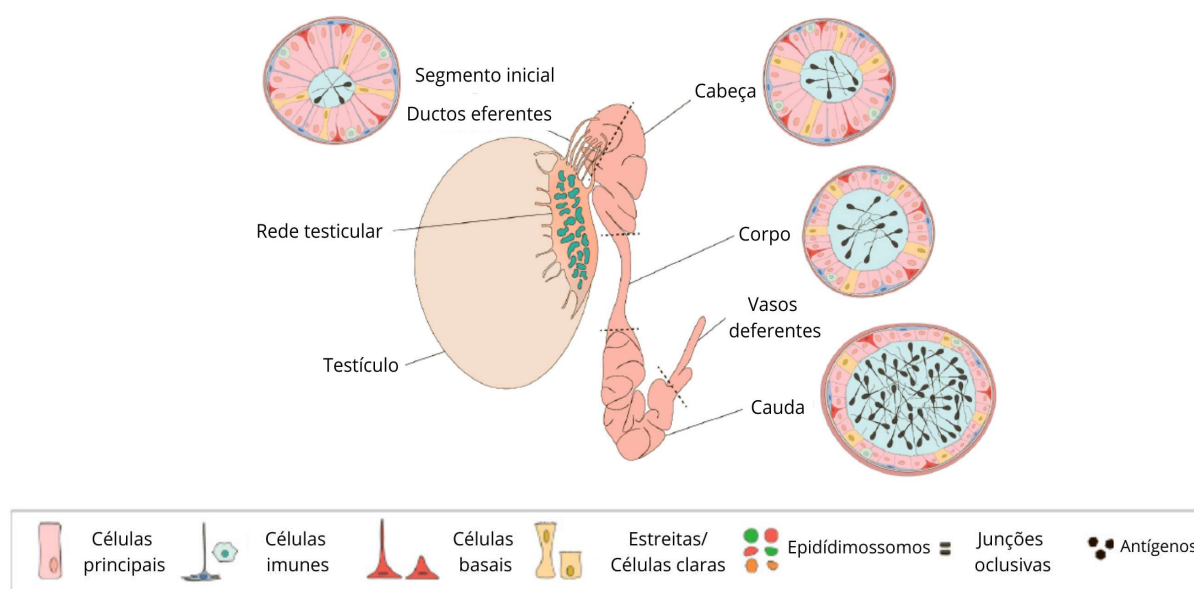
Os espermatozoides testiculares são imaturos e só adquirem motilidade e capacidade de fertilização durante o trânsito através do epidídimo (JONES e LOPEZ, 2004), onde grandes mudanças ocorrem dentro do seu lúmen, que incluem a liberação e absorção de fluidos, íons, antioxidantes e exossomos, conhecidos como “epididimossomos”.

Os exossomos são vesículas extracelulares secretadas e liberadas através de um mecanismo de secreção apócrina, pelas células epiteliais do epidídimo, atuando na maturação espermática como mensageiros intercelulares, transportando proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, que influenciam a função espermática e a comunicação entre células (NIXON *et al.*, 2019; TRIGG *et al.*, 2019). Essas vesículas removem células defeituosas, protegem os espermatozoides do estresse oxidativo e possuem micro-RNAs, que atuam na regulação da expressão gênica no epidídimo, afetando a maturação, a função, a sobrevivência e a qualidade espermática (DIAS *et al.*, 2014; GERVASI e VISCONTI, 2017).

Os micro-RNAs (miRNAs) são pequenas moléculas RNAs, não codificantes de proteínas, que regulam diversos eventos biológicos, como a espermatogênese. As células espermáticas podem entregar miRNAs ao oócito, modulando os processos epigenéticos do embrião (PASQUARIELLO *et al.*, 2024; ROJAS, 2024). Durante a maturação, acontece a agregação de moléculas miRNA, mudanças na estrutura do flagelo, remoção e aquisição de proteínas da membrana plasmática (BARRACHINA *et al.*, 2022), tudo isso com a finalidade de formar um espermatozoide maduro e móvel (CHEN *et al.*, 2022). A função dos miRNAs é mais ampla do que se conhecia até o momento (SELLEM *et al.*, 2021),

Morfologicamente, o epidídimo é dividido em quatro regiões: segmento inicial, cabeça, corpo e cauda, cada uma com características e funções únicas (STUMPP *et al.*, 2009) (Fig. 04). Ele é constituído por diferentes tipos celulares, incluindo populações de células principais, claras, estreitas, apicais, basais, halo e imunológicas (células macrófagas e dendríticas), as quais variam de abundância entre os diferentes segmentos epididimários (ROBAIRE *et al.*, 2006; FÉRIA, 2023).

As células principais estão presentes em toda a extensão do ducto, são responsáveis, pela absorção e secreção de substâncias para o lúmen, exibindo significativa atividade secretora e endocítica, além de produzir e liberar distintos materiais biológicos em microvesículas extracelulares, os epididimossomos (ROBAIRE *et al.*, 2006; JAMES, 2020). As células estreitas, encontradas apenas no segmento inicial, e claras, encontradas em toda a extensão, exibem características ultraestruturais indicativas de atividade endocítica, além de expressar a bomba vacuolar de prótons, essencial para a acidificação intraluminal, ajudando a manter os espermatozoides em um estado quiescente (BRETON *et al.*, 2019), e transferir o material secretor para os espermatozoides (BATTISTONE *et al.*, 2019).



(Fonte: Muñoz *et al.*, 2024)

Figura 04: Divisões do epidídimo e seus diferentes tipos celulares.

Ademais, as células basais estão localizadas na base do epitélio e se estendem ao longo de todo o órgão, desempenham um papel protetor contra espécies reativas de oxigênio (LEUNG *et al.*, 2004) e têm características de células-tronco adultas, capazes de se diferenciar *in vitro* e de potencialmente regenerar o epitélio epididimal (MANDON *et al.*, 2015).

Já as células imunológicas estão presentes no interstício e no epitélio de todo o órgão, diferindo de acordo com o segmento em composição e quantidade. Na região proximal, local de entrada dos espermatozoides, essas células estão presentes em maior número; no segmento inicial, estendem projeções para alcançar o lúmen e perceber o microambiente, tornando-se uma área de vigilância constante e eficiente, com a modulação da resposta imunológica quando necessário (BATTISTONE *et al.*, 2019).

Com relação ao tamanho, o epidídimo tem em média 1 metro em camundongos, 3 metros em ratos e chega até a 80 metros em cavalos. Quando o espermatozoide entra no ducto epididimário, ele leva em média cerca de 12 a 15 dias para passar por todo o seu comprimento (3 dias na cabeça, 2 dias no corpo e de 7 a 10 dias na cauda), percorrendo cerca de 5 metros por dia (PRUNEDA *et al.*, 2007). O trânsito epididimário dura no mínimo em torno de 10 dias, conforme observado em bovinos, ovinos, caprinos, suínos, coiotes, coelhos e hamster, porém em humanos e chimpanzés há relatos de 1 e 2 dias, respectivamente (ROBAIRE *et al.*, 2006).

Os espermatozoides testiculares são funcionalmente imaturos, não apresentando motilidade progressiva e poder de fertilização. A maturação ocorre durante o trânsito no epidídimo a partir de interações contínuas com o microambiente luminal. Os espermatozoides recém formados presentes na luz dos túbulos seminíferos são transportados para o epidídimo, onde serão maturados e armazenados até a sua liberação para o meio externo pela ejaculação (OLIVA *et al.*, 2009; CUNHA, 2019). Este processo de maturação é necessário para que o espermatozoide comece a adquirir capacidade de fertilizar, envolvendo intensas alterações morfológicas e bioquímicas resultante de interações entre os espermatozoides e o epidídimo (OLIVA *et al.*, 2009; GERVASI e VISCONTI, 2017).

Durante o trânsito epididimário, os espermatozoides sofrem alterações em seu conteúdo de proteínas, lipídios e açúcares. As proteínas são alteradas, estudos demonstraram que também sofrem um processo de remoção (AKINTAYO *et al.*, 2015; CUNHA, 2019).

As alterações ocorrem através de transformações pós-traducionais das proteínas já existentes e através da incorporação de proteínas sintetizadas pelo epitélio do epidídimo, as quais se aderem à membrana espermática através do contato direto do espermatozoide com o epitélio, ou através do trânsito de epididimossomos (DIAS *et al.*, 2014; GERVASI e VISCONTI, 2017). Algumas dessas proteínas adquiridas estão envolvidas no desenvolvimento de funções espermáticas, como a motilidade, capacitação, reação acrossômica, interação espermatozoide-zona pelúcida e fertilização, além de serem marcadores de células defeituosas, como a ubiquitina, a ELSPBP1 e a Proteína Epididimária de Ligação Espermática 1 (D'AMOURS *et al.*, 2012; GERVASI e VISCONTI, 2017).

Cada região do epidídimo tem seu perfil proteico, o que garante diferentes funções em cada etapa da maturação e armazenamento do espermatozoide. A interrupção da secreção de hormônio liberador de gonadotrofinas, altera o perfil proteico e permite identificar, por abortagens proteômicas, proteínas marcadoras proteicas de fertilidade. Foram identificadas proteínas envolvidas no metabolismo espermático (enolase, piruvato desidrogenase), na reação acrossômica e capacitação (oxoprolinase, proteína acrossomal SP-10, diidrolipoil desidrogenase) e nas interações espermatozoide-oócito (zonadesina, molécula de adesão de espermatozoides 1) (SOUZA, 2020).

A maturação espermática também interfere na capacidade do espermatozoide ejaculado de interagir com proteínas do plasma seminal (PS), as quais são capazes de modular a motilidade e a capacitação espermática. Dentre estas proteínas, destacam-se as da família *Rapidly-evolving seminal vesical transcribed*, as mais abundantes do PS, atuando no controle da maturação pós-testicular sobre a interação proteína-proteína no espermatozoide. A proteína do PS denominada SVS3, também pode ser observada na cabeça e flagelo de espermatozoides epididimários, indicando uma relação entre a maturação espermática pós-testicular e a interação de proteínas seminais com o espermatozoide e a função espermática (SANTOS, 2022).

A maioria das proteínas espermáticas do grupo tiol, são ricas em cisteína e formam entre duas delas uma ponte de dissulfeto através de reações oxidativas, resultando em proteínas rígidas com ligações de aminoácidos muito estáveis, para funções estruturais do espermatozoide. Por meio da oxidação de proteínas tiol, as ligações de dissulfeto são reduzidas, gerando uma estabilização gradual de regiões da célula ricas nessas proteínas, como o flagelo e favorece a motilidade (DIAS *et al.*, 2014; GERVASI e VISCONTI, 2017; CUNHA, 2019).

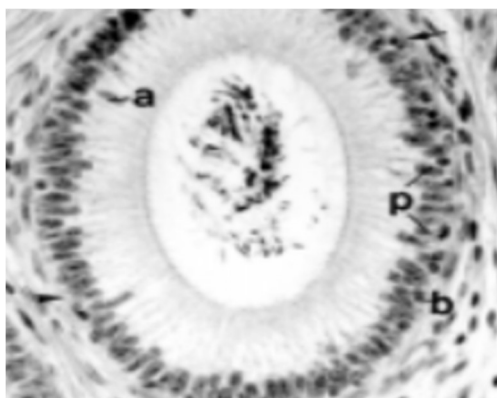
O fluido epididimário possui glicoproteínas, enzimas pertencentes ao grupo das glicosidases (β -D-galactosidades, β -N-acetil glucosaminidase, α -fucosidase, α -glucosidase e α -manosidase) e aminoácidos como a carnitina. Essas substâncias estão envolvidas na formação do conteúdo acrossomal, na migração da GC e na capacidade do espermatozoide reconhecer de sítios específicos sobre a superfície dos ovócitos no momento da fecundação (TULSIANI *et al.*, 1993; DACHEUX *et al.*, 2003; CUNHA, 2019).

Acontecem também várias modificações funcionais: desenvolvimento do potencial para a motilidade, perda de água, migração distal e eventual perda da gota citoplasmática (OLIVA *et al.*, 2009; GERVASI e VISCONTI, 2017). Os espermatozoides sofrem alterações moleculares em sua superfície, como adição, remoção e/ou modificação de açúcares e lipídios externos da sua membrana, havendo uma diminuição na razão colesterol:fosfolipídio entre as membranas plasmáticas dos espermatozoides (GERVASI e VISCONTI, 2017).

Essas mudanças intracelulares conferem aos espermatozoides sua capacidade de fertilizar o óvulo e fornecem as condições específicas para proteger as células espermáticas e permitir seu armazenamento na região da cauda até a ejaculação (DACHEUX e DACHEUX, 2014). Elas ocorrem durante a maturação epididimária dos espermatozoides e contribuem para o aumento da afinidade com a zona pelúcida, hiperatividade flagelar e posteriormente a indução da reação acrossômica (SHIVAJI *et al.*, 2007; GERVASI e VISCONTI, 2016).

Segmento inicial

O segmento inicial (Fig. 05) é um túbulo frouxamente enrolado com um diâmetro largo e uma baixa concentração de espermatozoides. As células epiteliais neste segmento são alongadas e possuem estereocílios altos. Junto aos ductos eferentes, são responsáveis pela absorção da maioria do fluido testicular, resultando em uma concentração pronunciada dos espermatozoides luminais (ZHOU *et al.*, 2018).



(Fonte: SCHIMMING *et al.*, 2002)

Figura 05: Epitélio do segmento inicial com células apicais (a), principais (p), basais (b) e a membrana basal (cabeça de seta) e células mióides (setas). (H&E, 200x)

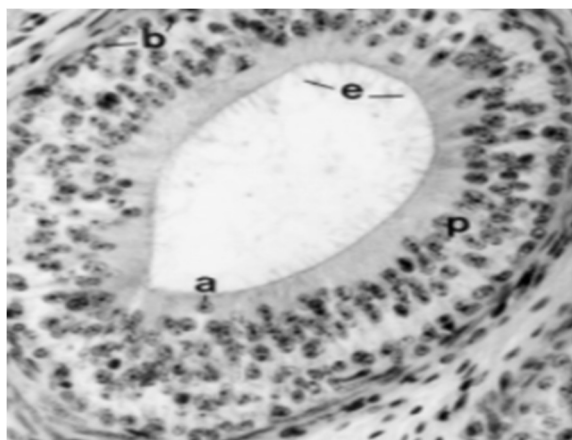
As células apicais estão localizadas principalmente no segmento inicial do epitélio epididimal com atividade endocítica. Células estreitas também existem exclusivamente dentro do segmento inicial e são, como o nome indica, mais estreitas do que as células principais adjacentes. Foi demonstrado que essas células secretam íons de hidrogênio no lúmen do epidídimo e são responsáveis pela endocitose (JAMES, 2020).

Já as células estreitas apresentam citoplasma mais acidófilo que o das células principais, núcleo alongado e localizado na metade superior da célula e região basal estreita, difícil de ser visualizada. Estas células estão relacionadas à manutenção da quiescência do espermatozoide, modificando o pH do lúmen pela produção de enzimas da família da anidrase carbônica. Além disso, as células apicais e estreitas têm a função de degradação de proteínas específicas (STUMPP *et al.*, 2009).

As células epiteliais que revestem o segmento inicial do epidídimo maduro, de mamíferos domésticos, demonstraram ser muito ativas na captação e trabalho das contribuições testiculares presentes no epidídimo. O epitélio desse segmento é um epitélio pseudoestratificado cilíndrico, com uma variedade de células com funções importantes na maturação e transporte dos espermatozoides. Uma via para essa absorção foi mencionada com base na expressão do receptor-2 da apolipoproteína (apo) E (APOER2) nas células principais do segmento inicial. Nessa posição, o receptor APOER2 é responsável pela depuração da clusterina, uma glicoproteína implicada no transporte de lipídios dos espermatozoides para as células principais (ZHOU *et al.*, 2018).

Cabeça do epidídimo

A cabeça do epidídimo apresenta um epitélio (Fig. 06) pseudoestratificado, com lúmen estreito e cílios altos (SCHIMMING *et al.*, 2012). Possui células principais com aparato secretor, abundante retículo endoplasmático, complexo de Golgi e grânulos secretores, refletindo sua alta atividade exocítica; também está presente células claras com função endocítica e de regulação do pH devido à presença da maquinaria necessária para a acidificação do ambiente luminal: V-ATPase vacuolada (V), anidrase carbônica II e adenilato ciclase solúvel (ROBAIRE *et al.*, 2006).



(Fonte: SCHIMMING *et al.*, 2002)

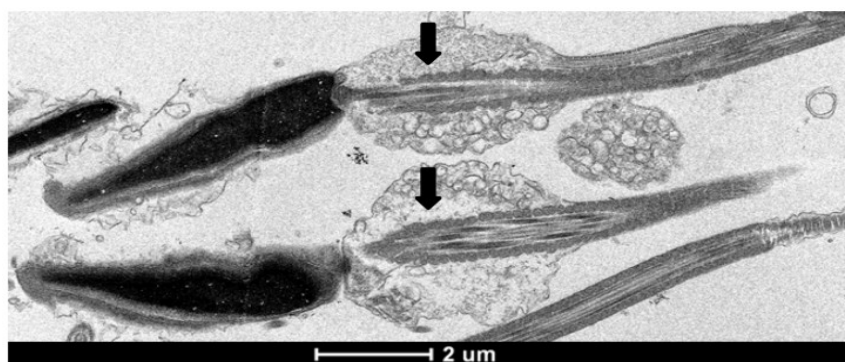
Figura 06: Região da cabeça epididimária de um cão, em seção sagital. (H/E, 200x)

Obs.: Epitélio com células apicais (a), principais (p), basais (b) e estereocílios (e).

É na porção inicial do epidídimo que ocorre a reabsorção dos fluidos excretados pelos túbulos seminíferos. O início da migração da gota citoplasmática (GC) ocorre na porção distal da cabeça até no corpo proximal do epidídimo, sendo ela um resto de citoplasma de células germinativas. Sua migração é uma das alterações morfológicas mais visíveis, ocorrendo do colo ou região proximal da peça intermediária (PI) para a sua região distal e se destacam dos espermatozoides durante a ejaculação (DACHEUX e DACHEUX, 2014; GERVASI e VISCONTI, 2017; SOARES e NEVES, 2020).

Essa porção do epidídimo caracteriza-se por apresentar baixos níveis de resíduos de ácido siálico, baixa presença de ligações de dissulfeto (S-S), relação colesterol:fosfolipídeos alta, IZUMO1 não fosforilado, membrana com baixa fluidez e baixos níveis de fragmentos de tRNA (GERVASI e VISCONTI, 2017). Nesse segmento, os espermatozoides são imóveis e ainda sem capacidade de fertilização. Nele ocorre a reabsorção da maior parte do fluido testicular, resultando em concentração dos espermatozoides no lúmen. Há nessa porção proteínas responsáveis pela captação, reposicionamento e modificação pós-traducional de uma porção significativa das proteínas dos espermatozoides (SKERGET *et al.*, 2015).

Na porção distal desse segmento geralmente inicia-se a migração da gota citoplasmática (GC) encontra-se na região proximal da peça intermediária dos espermatozoides e consiste em um remanescente de citoplasma formado durante a espermiogênese nos túbulos seminíferos (Fig. 07). Estudos mostram que a GC auxilia a osmorregulação das células germinativas, as quais possuem pequeno citoplasma e, conseqüentemente, poucas organelas; somado a isso a presença de lipídios, RNAs, lipoproteínas e enzimas hidrolíticas nessas estruturas aparenta ter relação com a atividade mitocondrial dos espermatozoides e geração de energia necessária para sua motilidade (ANGRIMANI *et al.*, 2017; SOARES e NEVES, 2020).



(Fonte: Angrimani *et al.*, 2017)

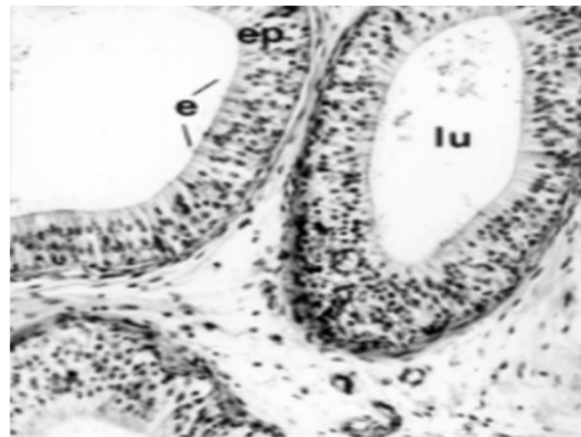
Figura 07: Microscopia eletrônica de transmissão da região da cabeça epididimária com uma seção sagital de um espermatozoide de cão, mostrando a GC proximal (setas).

Corpo do epidídimo

O corpo do epidídimo (Fig. 08) é composto por um epitélio pseudoestratificado, com cílios encurvados e alguns vacúolos, apresentando lúmen amplo (SCHIMMING *et al.*, 2012) e células principais com função exocítica (ROBAIRE *et al.*, 2006).

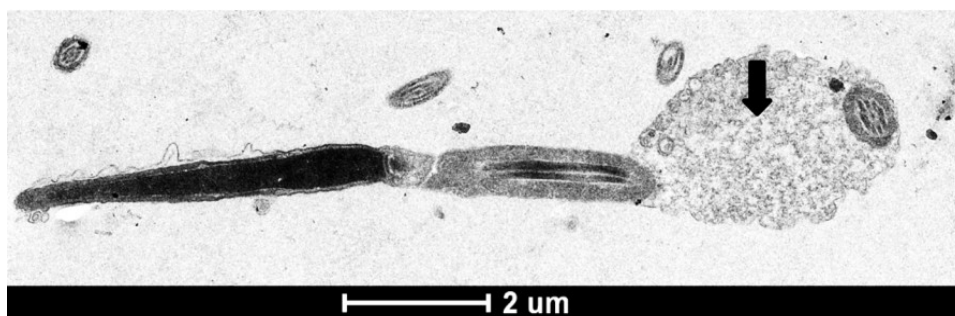
Na sua porção proximal do corpo do epidídimo ocorre parte da migração da GC para a PI do espermatozoide (ANGRIMANI *et al.*, 2017) (Fig. 09). Acontece a aquisição da habilidade de se ligar à zona pelúcida do ovócito, a ativação da cascata de fosforilação da proteína tirosina induzida pelo AMPc, sendo um dos fatores responsáveis por desencadear movimentos vibratórios (DACHEUX e DACHEUX, 2014). Também ocorre a condensação

final da cromatina decorrente da reticulação das protaminas pela formação de pontes dissulfeto e diminuição da água remanescente do processo de espermatogênese, aumentando ainda mais a compactação da cromatina (GERVASI e VISCONTI, 2017; CUNHA, 2019).



(Fonte: SCHIMMING *et al.*, 2002)

Figura 08: Corpo epididimário. Apontados o epitélio de revestimento (ep) com estereocílios (e) mais curtos e lúmen tubular (lu). (H/E, 100x)



(Fonte: Angrimani *et al.*, 2017)

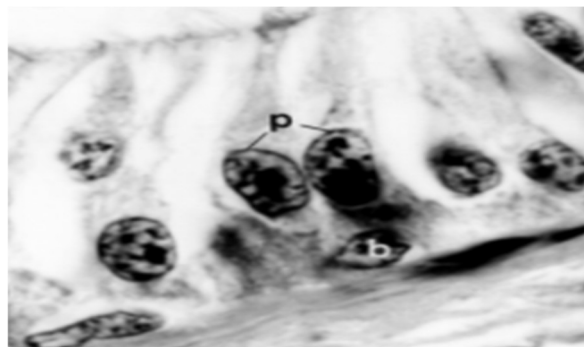
Figura 09: Microscopia eletrônica de transmissão da região do corpo epididimário, mostrando uma seção sagital de um espermatozoide de cão com gota citoplasmática distal (seta).

Nas espermátides, os núcleos das espermátides alongam-se e condensam sua cromatina, e apresentam um formato específico da espécie. Esse processo envolve a substituição das histonas pelas protaminas, se tornando uma estrutura mais compacta e estável. Este processo é essencial para a compactação do DNA espermático, protegendo o material genético e assegurando o transporte até o óvulo. As histonas, proteínas da cromatina de células somáticas, são substituídas por protaminas, proteínas ricas em arginina e cisteína, encontradas nos espermatozoides. O DNA é enrolado pelas protaminas, forma estruturas como anéis sigmoidais ou toroides, que são as unidades básicas da cromatina espermática (AUGER, 2018).

Uma remodelação da forma nucleossômica da cromatina, para uma forma filamentosa, é observada primeiro. Em seguida, os filamentos engrossam e se agregam formando uma massa compacta e densa de cromatina. Quando a condensação da cromatina ocorreu e a forma definitiva do núcleo foi adquirida, as proteínas de transição são substituídas por protaminas, conferindo ao núcleo uma compactação extrema (AUGER, 2018).

Cauda do epidídimo

A cauda do epidídimo possui epitélio pseudoestratificado, com poucos cílios e um lúmen amplo (SCHIMMING *et al.*, 2012). Apresenta células principais e claras (Fig. 10) com função endocítica, sendo ativamente responsáveis pela reabsorção de diversos componentes do fluido epididimal (ROBAIRE *et al.*, 2006). Ela atua como reservatório, garantindo a viabilidade espermática e o armazenamento de células viáveis e aptas à fecundação, para serem liberadas na ejaculação, ou gradualmente fagocitadas sem a ejaculação (CUNHA, 2019).



(Fonte: SCHIMMING *et al.*, 2002)

Figura 10: Cauda epididimária com as células principais (p) e basais (b). (H/E, 1000x)

É caracterizada por altos níveis de resíduos de ácido siálico, apresenta ligações de dissulfeto em proteínas (S-S), relação colesterol:fosfolípidos baixa, Izumo1 extensivamente fosforilado, membrana com alta fluidez e altos níveis de fragmentos de tRNA. Há abundância de proteínas envolvidas na preservação da viabilidade dos espermatozoides, como as de defesas antioxidantes e aquelas responsáveis pela supressão das respostas imunes humorais (SKERGET *et al.*, 2015).

A motilidade dos espermatozoides maduros depende do cAMP intracelular gerado pela adenilato ciclase e de subsequentes sucessivas fosforilações de proteínas, incluindo a proteína quinase A (PKA), proteínas ancoradoras da A-quinase (AKAPs) e outras proteínas fosforiladas, as quais têm maior concentração nesse segmento (DACHEUX *et al.*, 2003; DACHEUX e DACHEUX, 2014).

Esse segmento atua como um reservatório para os espermatozoides, garantindo a manutenção da viabilidade espermática para serem liberados no momento da ejaculação, ou na ausência deste para serem gradualmente fagocitados na ausência da ejaculação (HENRY e ECHEVERRI, 2013). Além disso, ocorre um processo de eliminação dos espermatozoides defeituosos durante o trânsito epididimário, através de fagocitose nas células epiteliais dos ductos eferentes e por macrófagos intra-epiteliais na cauda do epidídimo (SANTOS, 2023).

Em um determinado momento, entre 50 e 80% dos espermatozoides no lúmen do epidídimo estão localizados na cauda do epidídimo. As células epiteliais da cauda secretam diversas substâncias importantes para a maturação e funcionalidade dos espermatozoides e que ajudam a manter um ambiente luminal que guarda as células em um estado quiescente durante o armazenamento (JAMES, 2020). Essas secreções incluem íons, nutrientes e proteínas que fornecem energia e proteção, além de ajudarem na mobilidade e fertilização (SANTOS, 2023).

As células epiteliais epididimárias têm alta atividade metabólica, produzindo espécies reativas de oxigênio que são prejudiciais aos espermatozoides. Para combater esse problema,

as células epiteliais excretam enzimas antioxidantes, incluindo a superóxido dismutase, no lúmen epididimal para neutralizar as espécies reativas de oxigênio (O'FLAHERTY, 2019).

Embora muitos fatores relacionados a esse estado quiescente ainda sejam desconhecidos, acredita-se que a regulação do pH luminal e a presença de proteínas e enzimas específicas desempenham esse papel. Após a ejaculação, o espermatozoide deixa esse estado quiescente e a atividade metabólica aumenta de 3 a 5 vezes em comparação com a atividade na cauda do epidídimo (JAMES, 2020).

ALTERAÇÕES EPIDIDIMÁRIAS / TESTICULARES E SUAS INFLUÊNCIAS SOBRE OS ESPERMATOZOIDES

A morfologia espermática pode ser descrita como o estudo anatômico do gameta masculino. É muito importante lembrar que o espermatozoide tem que realizar de forma perfeita muitas funções e, com isso, superar os obstáculos do trato reprodutivo feminino. É necessário que durante passagem e maturação pelo epidídimo, o espermatozoide não apresente qualquer alteração morfológica, metabólica, imunológica ou genética (HOLT, 2009).

O trato reprodutor masculino é afetado por patologias de diferentes etiologias, podendo comprometer diretamente a fertilidade do macho. No contexto das afecções testiculares e de estruturas relacionadas, defeitos na produção e na maturação dos espermatozoides são um grande impasse reprodutivo (CHENOWETH, 2011). Destaca-se a relevância do epidídimo e a complexidade da sua atuação no processo de maturação do espermatozoide. Dessa forma, as alterações de desenvolvimento, inflamatórias, regressivas e progressivas envolvendo esse órgão também são importantes, apesar de não serem as mais incidentes (FOSTER, 2016).

Alterações de desenvolvimento

A aplasia segmentar dos ductos mesonéfricos (wolffs) e do ducto deferente, tem sido descrita em todas as espécies domésticas e dentre as formas mais comuns, destacam-se variadas formas de aplasia segmentar no epidídimo (OHASHI *et al.*, 1995). A aplasia segmentar do epidídimo é uma alteração de origem congênita / hereditária, pode ser uni ou bilateral e quase sempre evolue para espermatocoele, podendo culminar com o desenvolvimento de granulomas espermáticos (BLOM, 1972). Animais acometidos devem ser eliminados do rebanho, especialmente aqueles com alteração unilateral, que podem transmitir o gene deletério (SIQUEIRA *et al.*, 2012).

A ausência da cauda do epidídimo, geralmente em sua forma unilateral, causa obstrução e estase do líquido seminal (FOSTER, 2016). Alterações identificadas em um bovino com aplasia segmentar do ducto mesonéfrico, levaram a uma redução do volume do ejaculado e presença de células com anormalidades morfológicas, demonstrando o impacto dessa má formação nas funções testiculares e epididimárias (WILLIAMS *et al.*, 2009).

A hipoplasia do epidídimo é uma condição genética/congênita caracterizada pelo desenvolvimento incompleto ou ausência parcial do epidídimo, podendo ser uni ou bilateral e pode levar o animal à infertilidade. A hipoplasia gonadal ocorre na maioria dos animais domésticos, sendo uma das principais patologias reprodutivas de origem genética em bovinos (NEVES *et al.*, 2019). Ela causa problemas na produção espermática, podendo ser de difícil

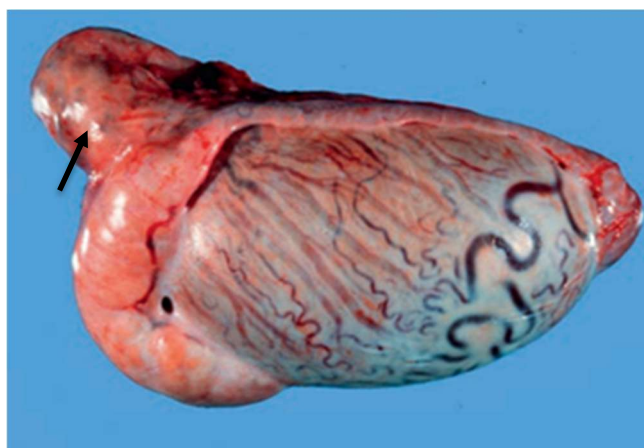
deteção através dos exames clínico-andrológicos. A origem hereditária, contribui para a hipótese de que é determinada por gene autossômico recessivo de penetrância incompleta (NASCIMENTO e SANTOS, 2011).

Animais afetados, têm comprometimento do quadro espermático, com uma baixa concentração e elevado número de patologias morfológicas (SANTOS, 2016). Na avaliação do sêmen de animais hipoplásicos, observou-se baixa motilidade e alta porcentagem de defeitos morfológicos maiores e totais (OLIVEIRA *et al.*, 2011). Um alto número de células decapitadas no ejaculado pode sugerir em um quadro hipoplásico, além de diferentes alterações de cabeça, cauda e baixa motilidade (WILLIAMS, 1965). Na forma parcial, alguns animais podem não apresentar problemas de fertilidade e da qualidade seminal (AMARAL *et al.*, 2009).

Touros com hipoplasia podem ser azoospermicos ou oligospermicos, porém, quadros moderados a leves dessa patologia, podem não estar associados a mudanças da qualidade seminal, possibilitando que touros assintomáticos transmitam, de forma silenciosa, genes indesejáveis (SILVA *et al.*, 1993).

Alterações de origem inflamatória e infecciosa

Associado à integridade dos ductos por onde passa o gameta masculino, o granuloma espermático (Fig. 11) é um processo benigno do epidídimo, devido a uma resposta inflamatória causada pelo extravasamento de células e que afeta o sêmen de diferentes modos: redução da qualidade espermática, afetando a qualidade morfológica dos espermatozoides, reduzindo sua motilidade; presença de células degeneradas dentro do granuloma e que pode ser detectado em análises do ejaculado; acúmulo de células no epidídimo, o que pode levar à obstrução dos ductos espermáticos e impactar na ejaculação; formação de anticorpos contra os espermatozoides e prejudicar a fertilidade; dor e desconforto, o que pode afetar a qualidade da ejaculação (SILVA e BARTON, 2015; GARRIDO-ABAD *et al.*, 2019).



(Fonte: Foster, 2016)

Figura 11: Granuloma espermático na cabeça do epidídimo (seta) de um touro.

Os macrófagos e as células dendríticas estão entre as células presentes no interstício e no tecido peritubular epididimário, capazes de identificar antígenos, iniciar respostas inflamatórias e fagocitar corpos estranhos (SILVA e BARTON, 2015). O granuloma espermático envolve esse mecanismo e trata-se de uma resposta imune granulomatosa contra o espermatozoide, que, devido a obstrução, trauma ou infecções, está fora do ducto epididimário

(GARRIDO-ABAD *et al.*, 2019). As complicações advindas desse problema vêm da obstrução e impedimento do fluxo normal das células, gerando ainda mais granulomas (FOSTER, 2016). Não é um problema de grande ocorrência (FOLEY *et al.*, 1995).

As causas do granuloma espermático incluem infecção, lesão, vasectomia e trauma na região do epidídimo, formando uma lesão com chance do espermatozoide vazar para fora dos vasos deferentes ou epidídimo. Há uma associação entre granuloma e anticorpos produzidos contra antígenos do esperma. Já foi visto um granuloma com aumento na concentração de espermatozoides ligados a IgA e IgG, redução da motilidade espermática e da porcentagem de membrana plasmática intacta. A extensão em que o granuloma espermático e os anticorpos antiespermáticos afetam a fertilidade ainda precisa ser melhor compreendida (CALDWELL *et al.*, 1996; FLETCHER, 2021).

Diferentemente das patologias anteriores, os relatos de epididimite em animais são mais comuns. Essa afecção pode ocorrer de forma asséptica, com o desenvolvimento de uma resposta imune contra os espermatozoides e consequente formação dos granulomas espermáticos. No entanto, a epididimite infecciosa é a mais frequente, estando em muitos casos, associada a um processo de orquite (FOSTER, 2016).

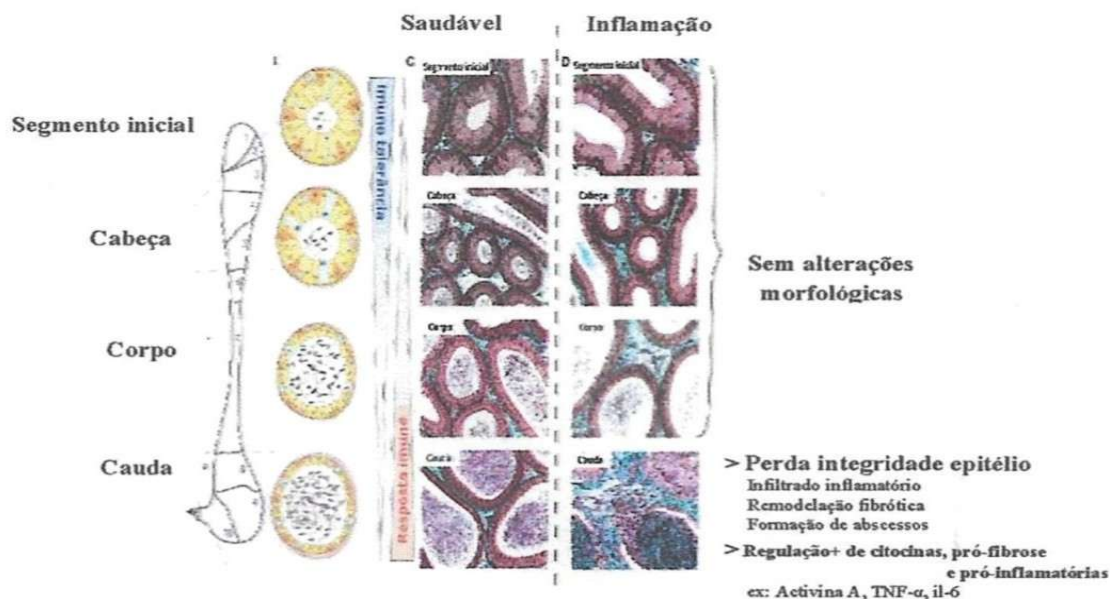
A maior parte dos microrganismos causadores de epididimite são bactérias oportunistas e pertencentes à microbiota normal do organismo, tendo sido identificada a *Escherichia coli*, bactéria pertencente à microbiota intestinal, como a causadora de epididimite aguda em 56% dos casos. A presença do patógeno desencadeia uma resposta inflamatória e efeitos danosos sobre a espermatogênese (PILATZ *et al.*, 2015).

Klein *et al.* (2020), em seu trabalho com camundongos, relataram uma importante discrepância entre o grupo controle e o grupo infectado por *E. coli* uropatogênica no tocante às proporções de células germinativas no epidídimo. Células viáveis e no estágio correto de maturação eram escassas, e em certos túbulos, somente espermatogônias ou células de Sertoli foram observadas nos indivíduos infectados.

Com relação à resposta imune no epidídimo, a literatura aponta comportamentos diferentes entre as distintas regiões do órgão (Fig. 12), sendo a cauda, ao contrário da cabeça, mais reativa e protetiva. Uma possível explicação para isso seria a atuação de células do sistema monocítico fagocitário na cabeça do epidídimo. A apresentação de antígenos das células germinativas, realizada nos linfonodos, e consequente ativação de linfócitos T regulatórios pode contribuir para a característica imunotolerante dessa região (PLEUGER *et al.*, 2020).

Em epididimites autoimunes, os efeitos negativos da resposta imune protetora e exacerbada na cauda do epidídimo, levam a formação de intensos infiltrados inflamatórios no interstício e no lúmen tubular com fibrose (MICHEL *et al.*, 2016; KLEIN *et al.*, 2020; WIJAYARATHNA *et al.*, 2020).

Para as variadas espécies de mamíferos, *Brucella* spp. representa um gênero de bactérias tradicionalmente associadas a distúrbios reprodutivos, além de causar uma zoonose de grande importância para saúde pública. Esse patógeno é capaz de evadir a ação do sistema imune, chegando inicialmente, por via hematogênica, aos testículos e atravessando a barreira hemato-testicular. A bactéria induz lesões de caráter inflamatório nos tecidos dos órgãos reprodutores e afeta diretamente a fertilidade do animal acometido (YU *et al.*, 2021).



(Fonte: Pleuger *et al.*, 2020)

Figura 12: Imagem esquemática das regiões do epidídimo de camundongos em estado saudável e durante a inflamação.

Em animais de produção, com destaque para a espécie ovina, a epididimite (Fig. 13) tem relevante efeito na criação. Os prejuízos econômicos ocorrem devido aos danos à fertilidade. Além da *Brucella ovis*, *Actinobacillus seminis* e *Histophilus somni*, residentes naturais do prepúcio dos carneiros, são os principais agentes etiológicos associados a essa patologia. O epidídimo e demais estruturas do trato reprodutor masculino são afetados, apresentando intensa resposta inflamatória superativa (MOUSTACAS *et al.*, 2014).



(Fonte: FOSTER, 2016)

Figura 13: Epididimite crônica em carneiro por *Brucella ovis*.

Alterações de origem regressiva e progressiva

O epidídimo é responsável pelo transporte, armazenamento e maturação dos espermatozoides, por isso qualquer alteração que interfira nessas funções pode ocasionar infertilidade. Cada epidídimo está em íntimo contato com o testículo adjacente. Entre as patologias do epidídimo encontram-se alterações de desenvolvimento, inflamatórias, regressivas (atrofia e degeneração) e progressivas, denominadas de fatores contribuintes para o

desencadeamento e a persistência de alterações epididimárias. O epidídimo deve ser bem avaliado durante o exame andrológico em reprodutores (MACHADO e SALLA, 2021).

Existem múltiplas etiologias para a degeneração testicular/epididimária, dentre as quais destacam-se as alterações térmicas, criptorquidismo, edema de bolsa escrotal, dermatite de bolsa escrotal, orquites, deficiência de vitamina A, obstrução epididimária e elevação da temperatura ambiental (NASCIMENTO e SANTOS, 2011).

As degenerações permanentes e progressivas ocorrem com frequência variando de discreta a severa. Macroscopicamente os testículos apresentam consistência flácida, tamanho e volume normais e coloração pálida. Em etapas avançadas o órgão diminui de volume, com consistência firme, aumento do tecido conjuntivo intersticial e mineralização de túbulos seminíferos. Com a cronicidade, a fibrose torna o testículo cada vez mais endurecido (NASCIMENTO e SANTOS, 2011). Mesmo com o envolvimento parcial na maioria dos casos, observa-se a ausência de espermatozoides e presença de células multinucleadas no interior dos túbulos e epidídimos (CARLTON e MACGAVIN, 1998; THOMÉ, 2006).

Pode acontecer associação entre degeneração testicular e degeneração do epitélio epididimário (THOMÉ, 2006), caracterizada por descamação do epitélio tubular epididimário, com presença de vacúolos citoplasmáticos e núcleos picnóticos (JUBB *et al.*, 1993).

Na degeneração discreta podem ser vistos túbulos seminíferos com atividade espermatogênica reduzida, espermatogônias com vacuolização citoplasmática e núcleos picnóticos. Na moderada a atividade espermatogênica está reduzida em maior intensidade, com presença de células do epitélio germinativo em lúmen tubular. A degeneração acentuada mostra ausência de atividade espermatogênica e presença células gigantes multinucleadas no lúmen tubular (JUBB *et al.*, 1993).

A atrofia testicular pode ser decorrente a inúmeras influências sistêmicas ou ambientais adversas, tais como a privação das gonadotropinas pituitárias, andrógenos ou estrógenos exógenos, radiação ionizante, desnutrição, deficiência de vitamina A e E, hipertermia prolongada, moléstias vasculares ou infecciosas. As células espermatogênicas são as mais comumente afetadas no caso de atrofia testicular, sendo muito susceptíveis a atrofia (JONES *et al.*, 2000). De acordo com o grau de atrofia se classifica em: discreta, moderada e acentuada, podendo ser focal ou difusa com aumento do espaço intertubular, diminuição da luz tubular, retração e condensação dos mesmos, sem apresentar alterações macroscópicas evidentes no órgão (THOMÉ, 2006).

A adenomiose é uma patologia de acometimento raro nos animais, apresentando invaginação do epitélio epididimário na camada muscular do ducto, na região de corpo do epidídimo, sendo esta lesão associada a processo degenerativo do epitélio epididimário (THOMÉ, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, o efetivo processo de formação e maturação parcial dos espermatozoides, desde os túbulos seminíferos até à cauda do epidídimo, é fundamental para garantir a fertilidade nos animais e, por conseguinte, um bom processo de fertilização. A compreensão dos processos de modificações bioquímicas e estruturais, bem como os problemas morfológicos e sua influência sobre a célula espermática, são importantes para o aprimoramento do controle

reprodutivo e diagnóstico de possíveis disfunções reprodutivas em diferentes espécies. Sendo assim, o estudo detalhado do transporte e maturação dos espermatozoides ainda no trato reprodutor masculino é fundamental ao avanço na medicina veterinária reprodutiva, promovendo não apenas a saúde e o bem-estar dos animais, mas também a eficiência na reprodução.

REFERÊNCIAS

- AKINTAYO, A.; LEGARE, C.; SULLIVAN, R. Dicarbonyl L-xylulose reductase (DCXR), a "moonlighting protein" in the bovine epididymis. **PLOS ONE**, v.10, n.3, p.9-11, 2015.
- ALCÂNTARA, L.M.; TONIOLLI, R. A Espermatogênese. **Ciência Animal**, v.33, n.4, p.101-121, 2023.
- AMARAL, T.B.; SERENO, J.R.B.; PELLEGRIN, A.O. Fertilidade, funcionalidade e genética de touros zebuínos. DF: **Embrapa Cerrados**, 2009. 217p.
- ANGRIMANI, D.S.R.; LOSANO, J.D.A.; LUCIO C.F.; VEIGA G.A.L.; LANDIM F.C.; NICHI M.; VANNUCCHI C.I. Cytoplasmic droplet acting as a mitochondrial modulator during sperm maturation in dogs. **Animal Reproduction Science**, v.181, n.1, p.50–56, 2017.
- AUGER, J. **Reprodução Masculina**. 2. ed., Enciclopédia da Reprodução. Disponível em: https://www-sciencedirect-com.translate.goog/topics/immunology-and-microbiology/chromatin-condensation?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt&_x_tr_pto=tc. Acesso em: 16 ago. 2025.
- BARRACHINA, F.; BATTISTONE, M.A.; CASTILLO, J.; MALLOFRÉ, C.; JODAR, M.; BRETON, S.; OLIVA, R. Sperm acquire epididymis-derived proteins through epididymosomes. **Human Reproduction**. v.37, n.4, p.651–668, 2022.
- BATTISTONE, M.A.; SPALLANZANI, R.G.; MENDELSON, A.C.; CAPEN, D.; NAIR, A.V.; BROWN, D.; BRETON, S. Novel role of proton-secreting epithelial cells in sperm maturation and mucosal immunity. **Journal of Cell Science**, v.133, n.5, p.64-69, 2019.
- BIASON-LAUBER, A. The Battle of the Sexes: Human Sex Development and Its Disorders. **Results and Problems in Cell Differentiation**, v.58, p.337-82, 2016.
- BLOM, E. **The ultrastructure of some characteristic sperm defects and a proposal for a new classification of the bull spermiogram**. In: Simposio Internazionale di Zootechnia, 7, 1972, Milan. Atti... Milan: [s.n.], p.125-139, 1972.
- BRETON, S.; NAIR, A.V.; BATTISTONE, M.A. Epithelial dynamics in the epididymis: role in the maturation, protection, and storage of spermatozoa. **Andrology**, v.7, n.5, p.631–643, 2019.
- CALDWELL, J.C.; MCGADEY, J.; KERR, R.; BENNETT, N.K.; MCDONALD, S.W. Recrutamento de células para o granuloma espermático após vasectomia em ratos. **Anatomia Clínica**, v.9, n.5, p.302–308, 1996.
- CARLTON, W.C.; MACGAVIN, M.D. **Patologia Veterinária Especial de Thomson**. 2. ed., Porto Alegre: Artmed, 1998.
- CAVALERO, T.M.S. **Potenciais biomarcadores de fertilidade e produção espermática de garanhões tratados com análogo de gnRH (lecirelina)**, 2023. 80p. (Tese de Doutorado em Medicina Veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista. Botucatu, 2023.

CHEN, H; ALVES, M.B.R; BELLEANNÉE, C. Contribution of epididymal epithelial cell functions to sperm epigenetic changes and the health of progeny. **Human Reproduction**, v.28, p.51-66, 2022.

CHENOWETH, P.J. Reproductive selection of males: current and future perspectives. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v.35, n.2, p.133-138, 2011.

COLVILLE, T. O Sistema Reprodutivo. In: COLVILLE, T.P. **Anatomia e Fisiologia Clínica para Medicina Veterinária**. 2. ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p.812-834.

CUNHA, A.T.M. **Caracterização morfológica de espermatozoides do epidídimo e estabelecimento de protocolo para seu uso na produção *in vitro* de embriões bovinos**, 2019. 114p. (Tese de Doutorado em Biologia Animal). Programa de pós graduação em Biologia Animal, Universidade de Brasília, 2019.

DACHEUX, J.L.; GATTI, J.L.; DACHEUX, F. Contribution of epididymal secretory proteins for spermatozoa maturation. **Microscopy Research and Technique**, v.61, n.1, p.7-17, 2003.

DACHEUX, J.L.; DACHEUX, F. New insights into epididymal function in relation to sperm maturation. **Reproduction**, v.147, n.2, p.27-42, 2014.

D'AMOURS, O.; FRENETTE, G.; BORDELEAU, L. J.; ALLARD, N.; LECLERC, P.; BLONDIN, P.; SULLIVAN, R. Epididymosomes transfer epididymal sperm binding protein 1 (ELSPBP1) to dead spermatozoa during epididymal transit in bovine. **Biology of Reproduction**, v.87, n.4, p.94-107, 2012.

DE KRETZER, D.M.; KERR, J.B. A citologia do testículo. In: KNOBIL, E.; NEILL, J.D. **A Fisiologia da Reprodução**, 1. ed., Nova Iorque: Raven Press Ltd.; 1988. p.837-932.

DIAS, G.M.; LÓPEZ, M.L.; FERREIRA, A.T.S.; CHAPEAUROUGE, D.A.; RODRIGUES, A.; PERALES, J.; RETAMAL, C.A. Thiol-disulfide proteins of stallion epididymal spermatozoa. **Animal Reproduction Science**, v.145, n.1/2, p.29-39, 2014.

DOMENICE, S.; COSTA, E.M.F.; CORRÊA, R.V.; MENDONÇA, B.B. Aspectos moleculares da determinação e diferenciação sexual. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabolismo**, Unicamp, v.46, n.4, p.103-115, 2002.

DONOFRE, A.C.; CASTRO, A.C. Determinação, desenvolvimento do sexo e o seu efeito na deposição de tecidos em bovinos. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, v.13, n.25, p.1-18, 2015.

DACHEUX, J.L.; DACHEUX, F. New insights into epididymal function in relation to sperm maturation. **Reproduction**, v.147, n.2, p.27-42, 2014.

DACHEUX, J.L.; GATTI, J.L.; DACHEUX, F. Contribution of epididymal secretory proteins for spermatozoa maturation. **Microscopy Research and Technique**, v.61, n.1, p.7-17, 2003.

DIAS, G.M.; LÓPEZ, M.L.; FERREIRA, A.T.S.; CHAPEAUROUGE, D.A.; RODRIGUES, A.; PERALES, J.; RETAMAL, C.A. Thiol-disulfide proteins of stallion epididymal spermatozoa. **Animal Reproduction Science**, v.145, n.1/2, p.29-39, 2014.

FÉRIA, B. Epidídimo, **Ken Hub Plataforma**, 2023. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/epididimo>. Acesso em: 19 aog. 2025.

FLETCHER, C.D. Tumores e condições semelhantes a tumores do trato genital masculino. **Histopatologia Diagnóstica de Tumores**, v.5, p.913-1090, 2021.

FOLEY, G.L.; BASSILY, N.; HESS, R.A. Intratubular spermatic granulomas of the canine efferent ductules. **Toxicologic Pathology**, v.23, n.6, p.731-734, 1995.

FOSTER, R.A. Male Genital System. In: KENNEDY, J.; PALMER, S. **Pathology of Domestic Animals**. 6. ed., Elsevier, cap.5, 2016. p.465-510.

FRANCA, L.R.; OGAWA, T.; AVARBOCK, M.R.; BRINSTER, R.L.; RUSSELL, L.D. O genótipo das células germinativas controla o ciclo celular durante a espermatogênese em ratos. **Biology of Reproduction**, v.59, p.1371–1377, 1998.

GARRIDO-ABAD, P.; DÍAZ-MENÉNDEZ, A.; GARCÍA-MARTÍN, L.; SENRA-BRAVO, I.; FERNÁNDEZ-ARJONA, M. Tumor-like appearance of Spermatic Granuloma. **International Brazilian Journal of Urology**, v.45, n.3, p.634-636, 2019.

GERVASI, M.G.; VISCONTI, P.E. Chang's meaning of capacitation: a molecular perspective. **Molecular Reproduction and Development**, v.83, n.10, p.860-874, 2016.

GERVASI, M.G.; VISCONTI, P.E. Molecular changes and signaling events occurring in spermatozoa during epididymal maturation. **Andrology**, v.5, n.2, p.204–218, 2017.

HENRY, M.; ECHEVERRI, A.M.L. Maturação e capacitação espermática, reação acrossômica e fertilização. In: HENRY, M.; ECHEVERRI, A.M.L. **Andrologia Básica Veterinária**. 1. ed., Belo Horizonte: Editora CAED, 2013. p.80-95.

HESS, R.A.; FRANÇA, L.R. Spermatogenesis and cycle of the seminiferous epithelium. **Molecular Mechanisms in Spermatogenesis**, v.636, n.1, p.1-15, 2009.

HOLT WV. Is semen analysis useful to predict the odds that the sperm will meet the egg? **Reproduction in Domestic Animals**, v.44, supl.3, p.31-38, 2009.

JAMES, E.R. The Role of epididymis and the contribution of epididymosomes to mammalian reproduction. **International Journal of Molecular Sciences**, v.21, n.1, p.2-17, 2020.

JONES, R.; LOPEZ, K.H. Human Reproductive Biology. 4. ed., Academic Press; Cambridge, NY, USA, 2004.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Patologia Veterinária**. 6. ed., São Paulo: Manole, 2000.

JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. **Pathology of Domestic Animals**. 4. ed., New York: Academic Press, V.3, 1993.

KLEIN, B.; BHUSHAN, S.; GÜNTHER, S.; MIDDENDORFF, R.; LOVELAND, K.L.; HEDGER, M.P.; MEINHARDT, A. Differential tissue-specific damage caused by bacterial epididymo-orchitis in the mouse. **Molecular Human Reproduction**, v.26, n.4, p.215-227, 2020.

LEUNG, G.P.; CHEUNG, K.H.; LEUNG, C.T.; TSANG, M.W.; WONG, P.Y. Regulation of epididymal principal cell functions by basal cells: role of transient receptor potential (Trp) proteins and cyclooxygenase-1 (COX-1). **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.216, n.1/2, p.5-13, 2004.

LOVE, C.C. Stallion semen evaluation and interpretation. **Proceedings Society for Theriogenology**, American College of Theriogenologists, v.57, n.1, p.93-102, 2002.

LOVE, C.C. Sperm quality assays: How good are they? The horse perspective. **Animal Reproduction Science**, v.194, p.63-70, 2018.

MACHADO, J.P.M.; SALA, P.F. **Alerta sobre infertilidade com origem epididimária**. In: Anais da XVII Mostra de Iniciação Científica – Congrega. URCAMP, 2021.

MAKIVAN, Z. Studies of gonadal sex differentiation. **Organogenesis**, v.12, n.1, p.42-51, 2016.

MANDON, M.; HERMO, L.; CYR, D.G. Isolated rat epididymal basal cells share common properties with adult stem cells. **Biology of reproduction**, v.93, n.5, p.115, 2015.

MARTINS, M.C. **Avaliação da compactação de cromatina durante a maturação epididimária do espermatozoide de touro**, 2018. 48p. (Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.

MICHEL, V.; DUAN, Y.; STOSCHEK, E.; BHUSHAN, S.; MIDDENDORFF, R.; YOUNG, J.M.; LOVELAND, K.L.; KRETZER, D.M.; HEDGER, M.P.; MEINHARDT, A. Uropathogenic *Escherichia coli* causes fibrotic remodelling of the epididymis. **The Journal of Pathology**, v.240, n.1, p.15-24, 2016.

MOUSTACAS, V.S.; SILVA, T.M.A.; COSTA, L.F.; JÚNIOR, C.A.C.; SANTOS, R.L.; PAIXÃO, T.A. Clinical and pathological changes in rams experimentally infected with *Actinobacillus seminis* and *Histophilus somni*. **The Scientific World Journal**, v.2014, n.1, p.1-10, 2014.

MUÑOZ, M.W.; COHEN D.J.; DA ROS V.G.; GONZÁLEZ S.N.; CID. A.R.; SULZYK V.; CUANISCU P.S. Physiological and pathological aspects of epididymal sperm maturation. **Molecular Aspects of Medicine**, v.100, n.1, p.1-15, 2024.

NASCIMENTO, E.F.; SANTOS, R.L. **Patologia da Reprodução dos Animais Domésticos**. 1. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

NEVES H.H.R.; VARGAS G.; BRITO L.F.; SCHENKEL, F.S.; ALBUQUERQUE, L.G.; CARVALHEIRO, R. Genetic and genomic analyses of testicular hypoplasia in Nelore cattle. **PLoS ONE**, n.14, v.1, p.e0211159, 2019.

NIXON, B.; DE IULIIS, G.N.; DUN, M.D.; ZHOU, W.; TRIGG, N.A.; EAMENS, A.L. Profiling of epididymal small non-protein-coding RNAs. **Andrology**, v.7, p.669-680, 2019.

O'DONNELL, L.; NICHOLLS, P.K.; O'BRYAN, M.K.; MCLACHLAN, R.I.; STANTON, P.G. Espermiação. **PubMed Central**, v.1, n.1, p.14-35, 2011.

O'FLAHERTY, C. Orchestrating the antioxidant defenses in the epididymis. **Andrology**, v.7, p.662-668, 2019.

OHASHI, O.M.; VALE, W.G.; SOUSA, J.S.; SILVA, A.O.A. Disturbance of testicular development in buffaloes (*Bubalus bubalis*): hypoplasia and aplasia. **Buffalo Journal**, v.1, p.97-101, 1995.

OLIVA, S.U.; RINALDO, P.A.; STUMPP, T. Biologia epididimária: maturação espermática e expressão gênica. **Mundo da Saúde**, v.33, n.4, p.419-425, 2009.

OLIVEIRA, L.Z.; OLIVEIRA, C.S.; MONTEIRO, F.M.; DE LIMA, V.F.M.H.; DE LIMA, F.M.; COSTA, M.Z. Alta incidência de hipoplasia testicular em touros Brangus-Ibagé no Estado do Mato Grosso do Sul: Relato de caso. **Ars Veterinária**, v.27, n.1, p.051-055, 2011.

PASK, A. O Sistema Reprodutivo. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v.886, p.1-12, 2016.

PASQUARIELLO, R.; PENNAROSSA, G.; ARCURI, S.; FERNANDEZ-FUERTES, B.; LONERGAN, P.; TIZIANA, A.L.; BREVINI, B.; GANDOLFI, F. Sperm fertilizing ability in vitro influences bovine blastocyst miRNA content, **Theriogenology**, v.222, p.1-9, 2024.

PILATZ, A.; HOSSAIN, H.; KAISER, R.; MANKERTZ, A.; SCHÜTTLER, C.G.; DOMANN, E.; SCHUPPE, H.C.; CHAKRABORTY, T.; WEIDNER, W.; WAGENLEHNER, F. Acute epididymitis revisited: Impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations. **European Urology**, v.68, n.3, p.428-435, 2015.

PLEUGER, C.; SILVA, E.J.R.; PILATZ, A.; BHUSHAN, S.; MEINHARDT, A. Differential Immune Response to Infection and Acute Inflammation Along the Epididymis. **Frontiers in Immunology**, v.11, n.1 p.1-8, 2020.

Recebido: dez./2024.

Publicado: dez./2025.

PRUNEDA, A.; YEUNG, C.H.; BONET, S.; PINART, E.; COOPER, T.G. Concentrations of carnitine, glutamate, myo-inositol and sorbitol in epididymal fluid and spermatozoa from boars: comparison of two different semen collection frequencies. **Animal Reproduction Science**, v.97, p.344-355, 2007.

ROBAIRE, B.; HERMO, L. Efferent ducts, epididymis, and vas deferens: structure, functions, and their regulation. **The Physiology of Reproduction**, v.1, n.1, p.999-1080, 1988.

ROBAIRE, B.; HINTON, B.T.; ORGEBIN-CRIST, M. The Epididymis. In: KNOBIL, E.; NEILL, S **physiology of reproduction**. 3. ed., San Diego, CA: Academic Press, 2006. p.1071-1148.

ROJAS, Y.D.P. **O microRNA bta-mir-425-5p adquirido pelo espermatozoide durante o processo de maturação no epidídimo**, 2024. 66p. (Dissertação de Mestrado em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas). Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2024. <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/43683>.

RUSSELL, L. Papel na espermição. In: RUSSELL, L.D.; GRISWOLD, M.D. **A célula de Sertoli**. 1. ed., Clearwater, FL: Cache River Press, 1993. p.269–302.

RUSSELL L, CLERMONT Y. Dispositivo de ancoragem entre células de Sertoli e espermátides tardias em túbulos seminíferos de ratos. **The Anatomical Record**, v.185, p.259–278, 1976.

SANTOS, R.L. Doenças reprodutivas em bovinos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.40, n.4, p.126-128, 2016.

SANTOS, G.V.M. **Papel da maturação epididimária sobre a interação da proteína do plasma seminal SVS3 com espermatozoides de camundongos: uma potencial estratégia para contracepção masculina**, 2022. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/entities/publication/e0d0063a-9f14-4daf-9ca0-1cda372baddd>. Acesso em: 16 ago. 2025.

SANTOS, M.V. Resumo da anatomia e fisiologia do epidídimo. **Estratégia Med**, 2023. Disponível em: <https://med.estrategia.com/portal/conteudos-gratis/resumo-da-anatomia-e-fisiologia-do-epididimo/>. Acesso em: 16 ago. 2025.

SELLEM, E.; MARTHEY, S.; RAU, A.; JOUNEAU, L.; BONNET, A.; DANVIC, C.; GUYONNET, B.; KIEFER, H.; JAMMES, H.; SCHIBLER, L. Dynamics of cattle sperm snRNAs during maturation, from testis to ejaculated sperm. **Epigenetics & Chromatin**, v.14, n.24, p.1-18, 2021.

SENGER, P.L. Pathways to pregnancy and parturition. **Animal Reproduction Science**, v.89, n.1/4, p.93-103, 2003.

SCHIMMING, B.C.; PINHEIRO, P.F.F.; VICENTINI, C.A.; TIRAPELLI, L.F.; TIRAPELLI D.P.C; Morphological examination of the epididymal duct in the dog. **Brazilian journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.39, n.2, p.61-65, 2002.

SCHIMMING, B.C.; PINHEIRO, P.F.F.; VICENTINI, C.A.; DOMENICONI R.F.; Ultrastructure of the epithelium lining of cauda epididymidis in mongrel dogs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.32, supl. 1, p.32–36, 2012.

SHE, Z.Y.; YANG, W.X. Molecular mechanisms involved in mammalian primary sex determination. **Journal of Molecular Endocrinology**, v.53, n., p.21-37, 2014.

SHIVAJI, S.; KUMAR, V.; MITRA, K.; JHA, K.N. Mammalian sperm capacitation: role of phosphotyrosine proteins. **Society in Reproduction Fertility**, v.63, suppl.63, p.295-312, 2007.

SILVA, A.E.F.; DODE, M.A.N.; UNANIAN, M.M. Capacidade reprodutiva do touro de corte: funções, anormalidades e outros fatores que a influenciam. **Embrapa Gado de Corte**, doc.51, Campo Grande, 1993.

SILVA, N.; BARTON, C.R. Macrophages and dendritic cells in the post-testicular environment. **Cell and Tissue Research**, v.363, n.1, p.97-104, 2015.

SIQUEIRA, J.B.; OBA, E.; BITTENCOURT, R.F.; FERREIRA, J.C.P.; PINHO, R.O.; GUIMARÃES, J.D. Aplasia segmentar bilateral do epidídimo na espécie bubalina: relato de caso. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.36, n.2, p.133-135, 2012.

SKERGET, S.; ROSENOW, M.A.; PETRITIS, K.; KARR, T.L. Sperm proteome maturation in the mouse epididymis. **PloS One**, v.10, n.11, p.e0140650, 2015.

SOARES, C.M.T.; NEVES, M.M. O papel da gota citoplasmática na funcionalidade de espermatozoides em mamíferos: uma revisão atualizada. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.44, n.3, p.83-88, 2020.

SOUZA, A.P.B. **Proteômica do epidídimo suíno: uso do modelo imunocastrado na identificação de marcadores moleculares para a qualidade seminal**, 2020. 99p. (Tese de Doutorado em Biotecnologia). Universidade do Vale do Taquari, 2020.

STAUB, C.; JOHNSON, L. Review: Spermatogenesis in the bull. **Animal**, v.12, supl. 1, p.27-35, 2018.

STUMP, T.; RINALDO, T.A.; OLIVA, S.U. Biologia epididimária: maturação espermática e expressão gênica. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v.33, n.4, p.419-425, 2009.

THOMÉ, H.E. Avaliação histopatológica e caracterização morfológica testicular e epididimária em cães adultos sem raça definida (SRD), 2006. 157p. (Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP Botucatu, 2006.

TIBURCIO, B.H.S.; PAPA, L.P. Importância do médico veterinário no diagnóstico de Criptorquidismo em equinos: Revisão de literatura. **Revista Sistemática**, v.14, n.2, p.232-239, 2024.

TRIGG, N.A.; EAMENS, A.L.; NIXON, B. The contribution of epididymosomes to the sperm small RNA profile. **Reproduction**, v.457, p.206-223, 2019.

TULSIANI, D.P.; SKUDLAREK, M.D.; HOLLAND, M.K.; ORGEBIN-CRIST, M. Glycosylation of rat sperm plasma membrane during epididymal maturation. **Biology of Reproduction**, v.48, n.2, p.417-428, 1993.

WIJAYARATHNA, R.; PASALIC, A.; NICOLAS, N.; BINIWALE, S.; RAVINTHIRAN, R.; GENOVESE, R.; MUIR, J.A.; LOVELAND, K.L.; MEINHARDT, A.; FIJAK, M. Region-specific immune responses to autoimmune epididymitis in the murine reproductive tract. **Cell and Tissue Research**, v.381, n.2, p.351-360, 2020.

WILLIAMS, G. An abnormality of the spermatozoa of some Hereford bulls. **Veterinary Record**, v.77, n.41, p.1204-1206, 1965.

WILLIAMS, H.J.; REVELL, S.G.; SCHOLLES, S.F.E.; COURTENAY, A.E.; SMITH, R.F. Clinical, Ultrasonographic and pathological findings in a bull with segmental aplasia of the mesonephric duct. **Reproduction in Domestic Animals**, v.45, n.5, p.212-216, 2009.

YU, J.; LI, S.; WANG, L.; DONG, Z.; SI, L.; BAO, L.; WU, L. Pathogenesis of *Brucella* epididymoorchitis-game of *Brucella* death. **Critical Reviews in Microbiology**, v.48, n.1, p.96-120, 2021.

ZHOU, W.; IULIIS, G.N.; DUN, M.D.; NIXON, B. Characteristics of the Epididymal Luminal Environment Responsible for Sperm Maturation and Storage. **Frontiers in Endocrinology**, v.9, art.59, p.2-3, 2018.