

1 – PRIMEIRA SEMANA

1.1 – Clivagem

O zigoto, durante o seu transporte pela tuba uterina em direção ao útero, sofre a *clivagem*, que consiste em mitoses sucessivas, sem aumento de volume (Figuras 5.1 e 5.2A-E). Nos mamíferos, comparando-se com outros animais, a clivagem é um processo lento, levando praticamente um dia para cada divisão mitótica: tem-se um embrião de duas células no primeiro dia após a fertilização, de quatro células no segundo dia, de seis a 12 células no terceiro, de 16 células no quarto e de 32 células no quinto dia (Figura 5.1).

Os blastômeros de mamíferos não se dividem todos ao mesmo tempo, sendo frequente o número ímpar de células no embrião.

O embrião até o estágio de oito células apresenta *desenvolvimento regulado*, isto é, mesmo que alguma célula seja perdida, o embrião progride normalmente, porque as demais contêm as informações necessárias para formar todas as estruturas. Entretanto, a partir desse estágio, há uma expressão genética diferenciada, e as células, conforme a sua posição, terão destinos diferentes. Assim, se alguma célula for perdida, o desenvolvimento não será normal. Então, após o estágio de oito células, o *desenvolvimento* é em *mosaico*.

Devido à quantidade limitada de ribossomos e RNA armazenados durante a oogênese, o embrião precisa de seus próprios produtos gênicos logo no início da clivagem. Se a transcrição de RNAm fosse inibida no zigoto de camundongo, o desenvolvimento seria interrompido no estágio de duas células, enquanto, em embriões de anfíbios, um tratamento similar somente o perturbaria no fim da clivagem.

Não há uma transição brusca entre a dependência das substâncias armazenadas e o início da transcrição do genoma embrionário. Por exemplo, isoformas de β -glicuronidase e β 2-microglobulina, que são transcritos do material genético de origem paterna, aparecem muito cedo no embrião, enquanto os RNAm para actina e histona acumulados na oogênese ainda estão sendo usados.

No estágio de oito células, formam-se junções *gap*, que permitem a comunicação entre as células, junções de adesão, que as unem e, entre os blastômeros externos, junções de oclusão, tornando-os polarizados. A superfície apical das células fica voltada para o exterior, e a basal, para o interior. Cria-se, em consequência, uma polaridade interno-externa, já que os blastômeros da superfície e aqueles internos recebem estímulos diferentes e originarão linhagens celulares distintas.

O embrião de 16 células é parecido com uma amora e é designado *mórula* (do latim *morus*, amora) (Figuras 5.1 e 5.2C). Com a aderência promovida pelas junções de adesão, os blastômeros externos não são mais identificados individualmente quando vistos da superfície: um processo denominado *compactação* (Figura 5.2D).

No embrião com 32 células, os blastômeros secretam fluido para os espaços dentro do embrião. O líquido concentra-se em uma cavidade, a blastocele, e o embrião é chamado de *blastocisto* (Figuras 5.1 e 5.2E).

A formação da blastocele depende da existência das junções comunicantes e de oclusão. Se o estabelecimento das junções *gap* for inibido, não haverá blastocele. O acúmulo de líquido deve-se ao transporte passivo de água que acompanha o transporte de Na^+ pelos canais de Na^+ e pelas proteínas transportadoras de Na^+ /glicose e de Na^+/H^+ da superfície apical e pelas Na^+/K^+ -ATPases

situadas na superfície basolateral dos blastômeros externos. As junções de oclusão impedem o retorno do fluido.

O blastocisto consiste em uma camada superficial, o *trofoblasto* (ou *trofoectoderma*), e em um pequeno grupo interno de células, o *embrioblasto* (ou *massa celular interna*) (Figura 5.2E). A massa celular interna é separada da blastocela por processos celulares que se estendem do trofoblasto. O trofoblasto deriva parte da placenta (*throfe*, em grego, significa nutrição), e o embrioblasto origina o embrião propriamente dito e alguns anexos embrionários.

O destino diferencial em embrioblasto ou trofoblasto depende da posição da célula na mórula: os blastômeros externos diferenciam-se no trofoblasto, enquanto os blastômeros internos formam a massa celular interna. Se uma célula interna for retirada e transplantada para a superfície de outro embrião, tornar-se-á trofoblasto, e algumas células externas, quando implantadas no interior do embrião, podem compor a massa celular interna. As mudanças no fenótipo das células internas e externas são acompanhadas por diferenças moleculares: o fator de transcrição Cdx-2 é essencial para a diferenciação em trofoblasto, e as moléculas oct-4, nanog e Sox-2 são expressas na massa celular interna.

Como os produtos da transcrição são importantes para o desenvolvimento, os embriões haploides geralmente morrem durante a clivagem ou logo após a implantação. Entretanto o controle do início do desenvolvimento envolve mais do que a presença de um conjunto diploide de cromossomos. O material genético de origem materna possui qualidade diferente daquele paterno. Essas informações são impressas nas células germinativas pelo ambiente diverso das gônadas. Metilação do DNA é um dos principais meios de *imprinting*.

O *imprinting* paterno desliga alguns genes responsáveis pelo desenvolvimento do embrião propriamente dito, e o *imprinting* materno suprime a expressão de genes implicados na formação de estruturas extraembrionárias, como a placenta.

Em experimentos com oócitos de camundongos

recém-fertilizados, foi observado que, quando o pronúcleo masculino era substituído por um feminino, resultando em um zigoto com dois pronúcleos femininos, era gerado um embrião normal, com placenta e saco vitelino rudimentares, enquanto, quando o pronúcleo feminino era trocado por um masculino, tendo-se um zigoto com dois pronúcleos masculinos, era produzido um embrião atrofiado, com placenta e saco vitelino normais.

Um exemplo de *imprinting* paterno no ser humano é a *mola hidatiforme* que se caracteriza pela proliferação excessiva de tecidos trofoblásticos e ausência (mola completa) ou subdesenvolvimento do embrião (mola parcial). As vilosidades coriônicas não são vascularizadas e exibem um aspecto intumescido, por isso a denominação hidatiforme (do grego *hydatos*, gota d'água).

A mola hidatiforme completa ocorre devido à entrada de dois espermatozoides em um oócito que perdeu o seu núcleo ou à duplicação do pronúcleo masculino no oócito sem núcleo. Na mola parcial, o oócito é inseminado por dois espermatozoides ou por um espermatozoide diploide, mas como o núcleo do oócito permanece, o embrião é triploide.

Molas completas geralmente terminam em aborto no início da gestação, enquanto, nas molas parciais, o aborto ocorre no segundo trimestre. Restos de tecido trofoblástico da mola parcial, após o aborto ou a curetagem, podem gerar um tumor benigno, em uma condição conhecida como *doença trofoblástica persistente*. Restos da mola completa formam um tumor maligno, invasivo: o *coriocarcinoma*.

Tanto na mola hidatiforme como no coriocarcinoma, há secreção de altos níveis de hCG (gonadotrofina coriônica humana).

2 – SEGUNDA SEMANA

2.1 – Implantação

A primeira etapa da implantação é o *hatching* (eclosão), que consiste na saída do blastocisto pela ruptura da zona pelúcida por proteases ricas em cisteína, liberadas dos microvilos do trofoblasto

(Figuras 5.1 e 5.2F). As etapas seguintes são: aposição, adesão e invasão.

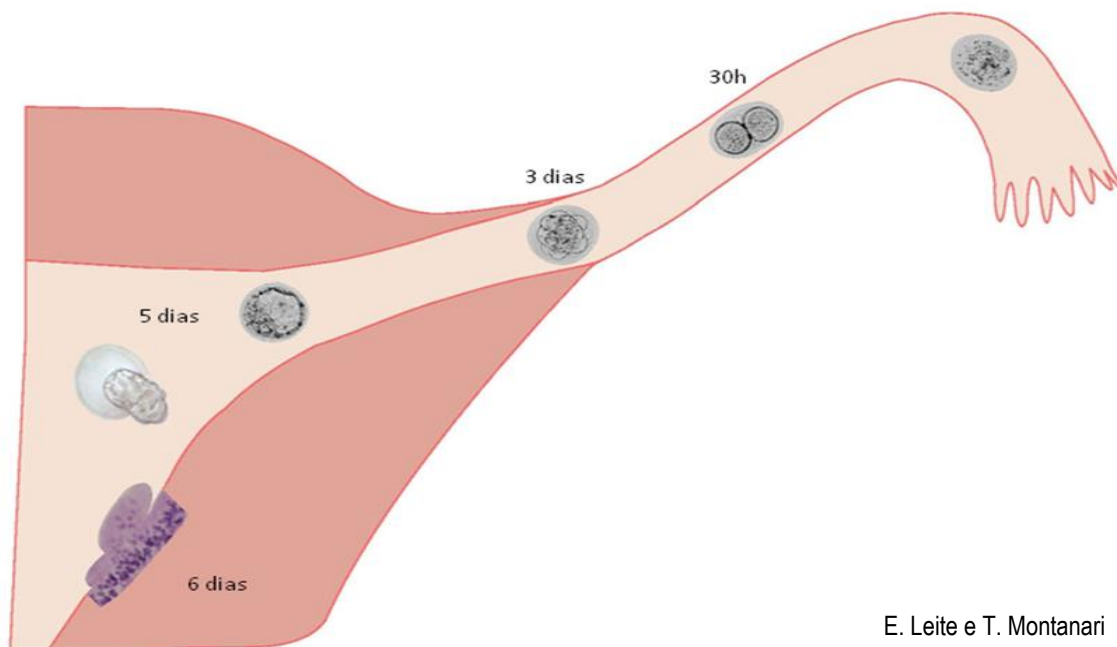
O blastocisto encosta no epitélio uterino pelo polo embrionário (aquele com o embrioblasto). A partir dessa região do trofoblasto, pela fusão de células, surge uma massa celular multinucleada, o sinciciotrofoblasto (Figuras 5.1 e 5.3). As células mais internas que permanecem uninucleadas constituem o citotrofoblasto. A aposição e a adesão são promovidas pela interdigitação dos microvilos do trofoblasto e do epitélio uterino, pela formação de complexos juncionais entre eles e por interações envolvendo receptores do trofoblasto, como os receptores para o fator inibidor da leucemia (LIF), citocina presente na superfície endometrial, e as integrinas que se ligam aos componentes da matriz extracelular do endométrio. As células epiteliais sofrem apoptose. O dano do tecido uterino estimula a síntese de prostaglandinas, que aumentam a permeabilidade vascular e, em consequência, há edema do estroma, recrutamento de leucócitos e produção de citocinas.

Na invasão, o sinciciotrofoblasto penetra o endométrio com suas projeções e enzimas que

degradam a matriz extracelular. Em roedores, foi observado que o trofoblasto produz espécies reativas de oxigênio, como peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radicais livres de oxigênio. Essas substâncias inviabilizam as células endometriais ao redor, as quais podem ser fagocitadas pelo sinciciotrofoblasto.

O trofoblasto humano é extremamente invasivo: atravessa o endométrio, atingindo glândulas e vasos sanguíneos, e alcança o terço interno do miométrio. O sangue materno extravasa para dentro de lacunas do sinciciotrofoblasto. O endométrio está na fase secretora, e o embrião capta as substâncias produzidas pelas glândulas, como o glicogênio. A fagocitose de células endometriais e de eritrócitos também contribui para a sua nutrição.

O sinciciotrofoblasto e o citotrofoblasto secretam hCG, que, além de manter a atividade do corpo lúteo, contribui para o sucesso da implantação e da diferenciação do trofoblasto. No fim da segunda semana, os níveis desse hormônio são suficientes para o teste de gravidez ser positivo.



E. Leite e T. Montanari

Figura 5.1 - Representação do transporte do embrião pela tuba uterina e da sua implantação no útero.

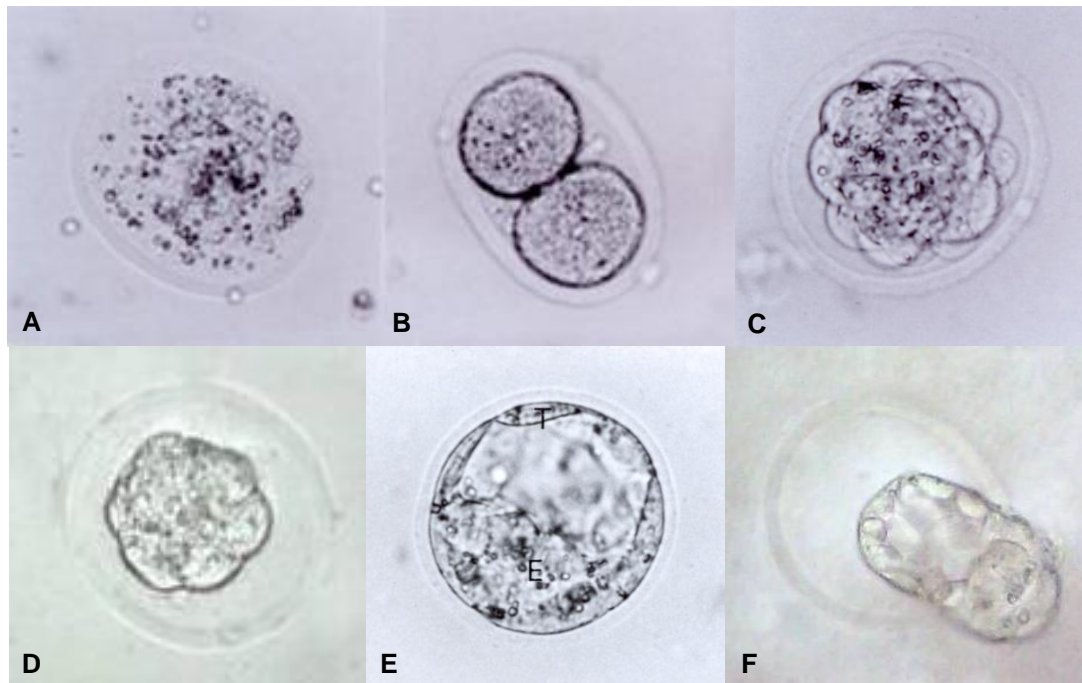


Figura 5.2 - Oócito (A), embrião de duas células (B), mórula (C), mórula compactada (D), blastocisto (E) e blastocisto sofrendo *hatching* (F), obtidos pela lavagem com salina (*flushing*) dos cornos uterinos de camundonga e fotografados ao microscópio de luz. No blastocisto, são indicados o trofoblasto (T) e o embrioblasto (E).

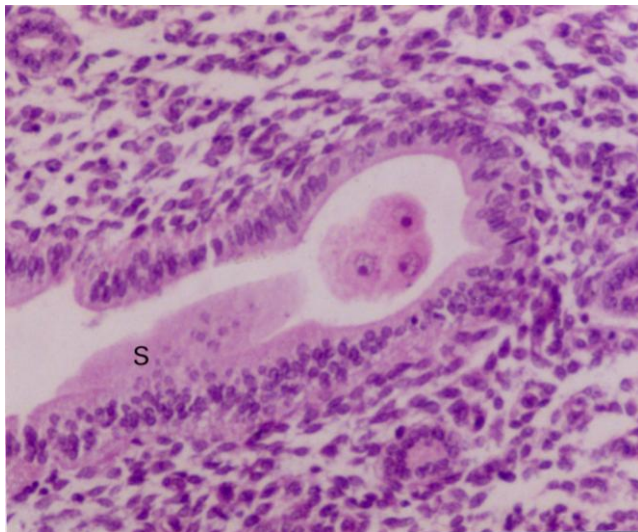


Figura 5.3 - Fotomicrografia do útero de camundonga, onde são observados, na luz, um embrião em clivagem (três núcleos são vistos) e o sinciciotrofoblasto (S) de outro embrião implantando no endométrio.

Durante a invasão, o trofoblasto produz proteíases, como a gelatinase B (ou metaloproteinase-9 da matriz), que degradam a matriz extracelular. Ele ainda modifica a expressão de integrinas para favorecer a adesão. Inicialmente é sintetizada a integrina $\alpha 6\beta 4$, receptor para a laminina da lâmina basal do epitélio uterino. Depois expressa integrina $\alpha 5\beta 1$, receptor para a fibronectina do tecido conjuntivo, e posteriormente integrina $\alpha 1\beta 1$, receptor para a laminina e para o colágeno do tipo IV da lâmina basal dos vasos sanguíneos.

Na *pré-eclâmpsia*, as células trofoblásticas têm suas propriedades invasivas alteradas: não produzem gelatinase B, mantêm a expressão de $\alpha 5\beta 1$ e não expressam a integrina $\alpha 1\beta 1$. A invasão é superficial, resultando em uma pobre perfusão sanguínea da placenta e, conseqüentemente, retardo do crescimento intrauterino e mortalidade perinatal.

A *pré-eclâmpsia* afeta 7 a 10% das gestações, sendo mais comum na primeira gravidez. No final do segundo trimestre ou no terceiro trimestre, a gestante apresenta pressão sanguínea aumentada, disfunção renal e edema, sintomas que servem de alerta dessa condição.

Com a implantação, o endométrio sofre a *reação decidual*. Os fibroblastos diferenciam-se nas células deciduais. Tornam-se poliploides, com grande capacidade de síntese e acumulam glicogênio e lipídios (a serem consumidos pelo embrião). Adquirem uma forma poliédrica, estabelecem comunicação através de junções *gap* e, pelo surgimento de junções de adesão, as células deciduais ficam justapostas, circundando o embrião.

A reação decidual restringe a invasão do trofoblasto e cria uma barreira inicial à passagem de macromoléculas, inclusive IgG, e de células, como micro-organismos, macrófagos e vários tipos de linfócitos, protegendo o embrião de infecções e contra a rejeição pelo organismo materno.

O trofoblasto também tem um papel nessa proteção imunológica, porque suas células praticamente não são antigênicas. Expressam antígenos do complexo de histocompatibilidade (*major histocompatibility complex* - MHC) da classe I e não os da classe II, que são geralmente utilizados pelas células de defesa para distinguir antígenos *self* de *nonself*. Não expressam moléculas MHC da classe Ia comuns em outros tipos celulares, como HLA (antígenos dos leucócitos humanos)-A, B e C, mas sim uma molécula da classe Ib, específica do trofoblasto: HLA-G, que, ao se ligar aos linfócitos T *killer* (ou citotóxicos), tem um efeito inibitório e impede a destruição das células fetais.

Há ainda anticorpos maternos que revestem os antígenos MHC de origem paterna, evitando a resposta imune celular. A resposta imunológica é também suprimida pelas interleucinas secretadas pelo trofoblasto e pelos leucócitos que infiltram o estroma endometrial e por vários hormônios, como a progesterona, o estrógeno, a prolactina e o lactogênio placentário humano.

O epitélio do endométrio está reconstituído no 12º dia, cobrindo totalmente o embrião. Então o embrião humano não se desenvolve na luz do útero, mas sim dentro da sua parede.

Geralmente a implantação acontece na parede posterior do útero. No entanto, se for muito próximo ao canal cervical (*placenta prévia*), exige repouso da

gestante, porque a separação prematura da placenta causa hemorragia e morte do feto por falta de oxigenação.

Quando a implantação se dá fora do útero, como na tuba uterina ou na cavidade abdominal, tem-se uma *gravidez ectópica*. A gravidez tubária é o tipo mais comum de gravidez ectópica. Ela pode ser decorrente da obstrução da tuba por processos inflamatórios, como, por exemplo, aqueles causados pela gonorreia e pela bactéria clamídia (*Chlamydia* sp.), responsáveis pela Doença Inflamatória Pélvica (DIP), ou ainda por aderências devido à endometriose ou à cirurgia anterior. Até a oitava semana de gestação, em virtude do crescimento do embrião, a tuba rompe-se, o que provoca hemorragia e pode ser fatal.

O local mais frequente de implantação na gravidez abdominal é a bolsa retouterina (ou bolsa de Douglas), uma prega de peritônio entre o reto e o útero. O desenvolvimento pode chegar a termo. Há casos em que o feto não retirado se calcifica, formando o *litopédio* (do grego *lithos* – pedra, *paidion* – criança).

A implantação nos órgãos abdominais e no mesentério causa sangramento intraperitoneal, sendo alto o risco de morte materna.

Métodos de controle da natalidade interceptivos

- *Pílula de emergência* (ou *do dia seguinte*): altas doses de estrógeno são tomadas até 72h após a relação sexual. O desequilíbrio nos níveis hormonais leva à descamação do endométrio, assim o embrião não tem mais onde se implantar;

- *DIU* (*dispositivo intrauterino*): é um dispositivo de plástico que é inserido pelo médico no útero, podendo durar três a cinco anos. Como um agente estranho, irrita a mucosa do útero, impedindo a implantação. Há modelos que possuem um fio de cobre. A liberação desse íon faz com que a cauda dos espermatozoides enrole-se, prejudicando o seu movimento e evitando a concepção. O DIU que libera progesterona age suprimindo a ovulação e espessando o muco cervical.

2.2 – Placentação

Durante a gravidez, o endométrio é designado como *decídua* (*deciduus*, uma queda), porque é a camada do útero que irá descamar no parto. Conforme a sua localização, a *decídua* pode ser subdividida em: *decídua basal*, que está entre o embrião e o miométrio; *decídua capsular*, que está entre o embrião e a luz do útero, e *decídua parietal*, que é o restante da *decídua* (Figura 5.4).

Na segunda semana, as projeções do sinciotrofoblasto são invadidas pelo citotrofoblasto, formando as vilosidades primárias. Depois, na terceira semana, elas são penetradas pelo mesoderma extraembrionário, um tecido rico em matriz extracelular, originado do embrião. Têm-se as vilosidades secundárias. Ainda na terceira semana, surgem vasos sanguíneos nesse mesoderma, inclusive nas vilosidades, que são então as vilosidades terciárias. Essas *vilosidades* são denominadas *coriônicas*, porque pertencem ao *córior*, que se refere ao conjunto sinciotrofoblasto, citotrofoblasto e mesoderma extraembrionário.

Os genes contendo homeobox *Msx2* e *Dlx4* (*distalles-4*) são expressos na interface trofoblasto-mesoderma extraembrionário dos vilos em formação. Gem-1 é expresso nos pontos de ramificação dos vilos. Enquanto esse fator de transcrição promove a saída do ciclo celular, as células citotrofoblásticas vizinhas à região dessa expressão continuam a proliferar, resultando novos vilos.

Nos vilos mais distais, sob a influência da baixa tensão de oxigênio, o citotrofoblasto ultrapassa o sinciotrofoblasto, contactando as células deciduais e formando uma camada contínua que circunda o *córior*. Os vilos revestidos pelo sinciotrofoblasto e que não alcançam as células deciduais são denominados *vilos flutuantes*, enquanto os vilos com citotrofoblasto externamente e que fazem contato com as células deciduais são os *vilos de ancoragem*. A superfície dos vilos e a face interna da camada citotrofoblástica, que são banhadas pelo sangue materno, são revestidas pelo sinciotrofoblasto.

A partir do segundo mês, as vilosidades coriônicas em contato com a *decídua capsular* regridem, enquanto aquelas associadas à *decídua basal* aumentam. A região do *córior* sem vilosidades é o *córior liso*, e aquela com vilosidades, o *córior viloso* (ou *frondoso*) (Figura 5.4).

Células do citotrofoblasto migram dos vilos de ancoragem, invadem as artérias espiraladas e secretam matriz extracelular nas suas paredes, dilatando-as de modo que o sangue extravasa com pressão muito menor do que a pressão arterial. O desenvolvimento embrionário inicial é adaptado para essa baixa tensão de oxigênio (3%). Entretanto as artérias espiraladas na região do futuro *córior liso* não são seladas pelo citotrofoblasto como aquelas do futuro *córior viloso*. Isso leva a um aumento local na concentração de oxigênio, e esse *stress* oxidativo provoca a degeneração do sinciotrofoblasto que cobre os vilos e a regressão da rede capilar no seu interior.

Com o crescimento do embrião, a *decídua capsular* faz saliência na cavidade uterina e funde-se com a *decídua parietal*, obliterando a luz do útero. A *decídua capsular* degenera e desaparece (Figura 5.4).

A *placenta* é constituída pela *decídua basal* e pelo *córior viloso*, portanto, tem um componente materno e outro fetal (Figura 5.4). A sua forma discoide (Figura 5.5) é determinada pela área circular do *córior viloso*. O termo *placenta* vem do grego *plakous*, que significa bolo achatado. A partir do quarto mês, o *córior viloso* divide-se em 10 a 38 áreas de grupos de vilosidades, chamadas *cotilédones*. Os sulcos entre eles são produzidos pelo tecido da *decídua basal* interposto, os septos placentários (Figura 5.5). No término da gestação, a *placenta* mede cerca de 20cm de diâmetro e 3cm de espessura e pesa 500g.

Cerca de 30min após o nascimento, a *placenta* é expulsa. A sua integridade deve ser conferida pelo profissional de saúde. A retenção no útero de parte dos *cotilédones* causa infecção e hemorragia.

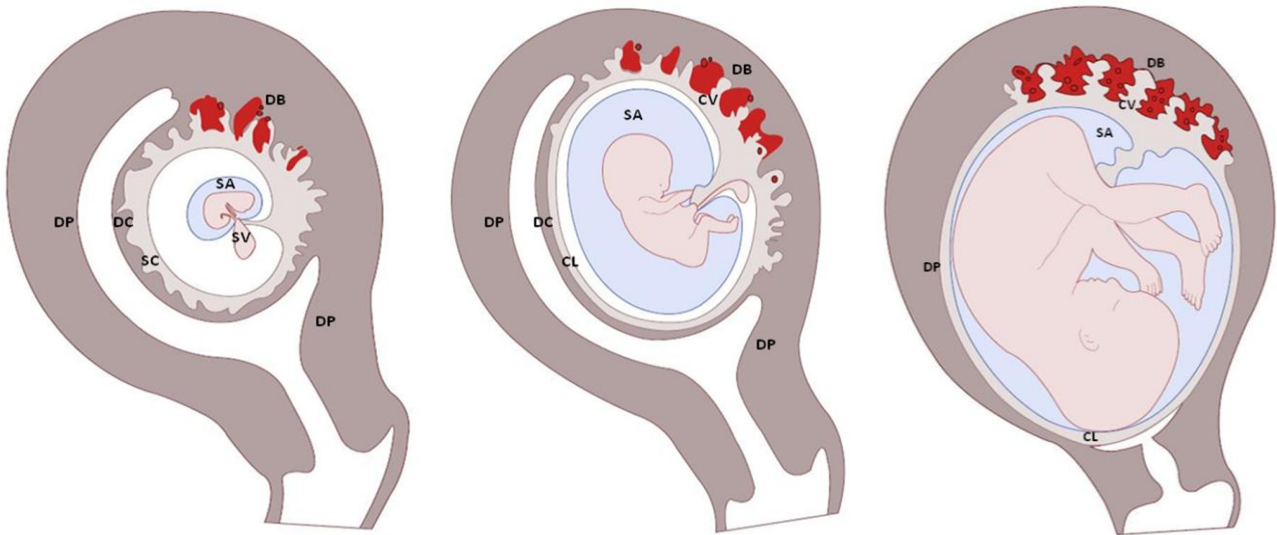


Figura 5.4 - Corte sagital do útero gravídico de quatro e nove semanas e de cinco meses: DB – decídua basal; DC – decídua capsular; DP – decídua parietal; SC – saco coriônico; SA – saco amniótico; SV – saco vitelino; CV – córion viloso; CL – córion liso. Baseado em Moore, K. L. *Embriologia básica*. 2.ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1984. p.79.

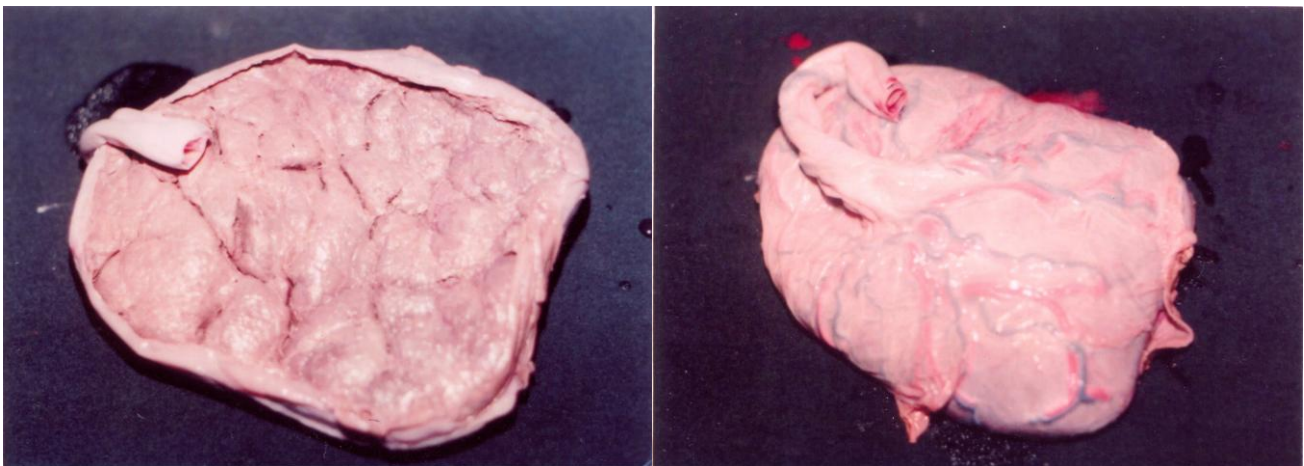


Figura 5.5 - Fotografias de placenta humana a termo. Na vista pela face que estava em contato com a decídua basal, é possível observar os cotilédones, correspondentes aos grupos de vilosidades coriônicas. Na vista oposta, observa-se o revestimento pela membrana amniótica (inclusive no cordão umbilical) devido à expansão do saco amniótico. As duas artérias umbilicais (que transportam sangue do feto para a placenta) e a veia umbilical (que leva sangue da placenta para o feto) foram coradas artificialmente (cortesia de Nívia Lothhammer).

A *barreira placentária* é representada pelos tecidos das vilosidades coriônicas que separam o sangue materno do fetal. Até o quinto mês, são o sincitiotrofoblasto, o citotrofoblasto, o mesoderma extraembrionário e o endotélio dos vasos sanguíneos

fetais. Após esse período, fragmentos do sincitiotrofoblasto são perdidos, o citotrofoblasto degenera e o mesoderma extraembrionário diminui. A barreira placentária resume-se ao sincitiotrofoblasto e ao endotélio, facilitando as trocas entre a mãe e o filho

em crescimento. Geralmente o sangue materno e o fetal não se misturam: embora o sangue materno extravase para os espaços intervilosos, o sangue fetal, conduzido por duas artérias e uma veia pelo cordão umbilical (Figura 5.5), fica dentro dos vasos no córion. Para favorecer a passagem de substâncias e gases, os capilares das vilosidades são do tipo fenestrado.

A grande superfície placentária (5m^2 na 28ª semana e quase 11m^2 a termo), promovida pelas vilosidades coriônicas e pelas microvilosidades do sincitiotrofoblasto, facilita o transporte de substâncias. Gases, água, hormônios esteroides e ureia são transportados por difusão simples, e a glicose é transferida por difusão facilitada. A maioria das vitaminas, os aminoácidos e os lipídios é internalizada por transporte ativo. Oxigênio e nutrientes são encaminhados da mãe para o embrião/feto, enquanto gás carbônico e ureia difundem-se no sentido inverso. O gás carbônico é trocado por oxigênio nos pulmões da mãe, e a ureia é excretada nos rins.

Drogas, como álcool e cocaína; gases tóxicos, como o monóxido de carbono e o dióxido de carbono; vírus, como o vírus da rubéola e o citomegalovírus; a bactéria *Treponema pallidum* da sífilis, e o protozoário *Toxoplasma gondii* atravessam a placenta e prejudicam o desenvolvimento.

O álcool afeta a formação da face e do sistema nervoso, o crescimento e o ganho de peso. A cocaína provoca aborto espontâneo, malformações do sistema nervoso, retardo no crescimento, parto prematuro e distúrbios comportamentais, como déficit de atenção.

O vírus da rubéola pode causar surdez (pela lesão do órgão de Corti, estrutura responsável pela audição, presente no ducto coclear), catarata e glaucoma congênitos e defeitos cardíacos. A infecção pelo citomegalovírus no primeiro trimestre provoca frequentemente aborto espontâneo e, no período fetal mais avançado, pode resultar em retardo no crescimento intrauterino, cegueira, distúrbios de audição, neurológicos e neurocomportamentais. O *T. pallidum* causa surdez congênita, defeitos na face e no palato, hidrocefalia, anormalidades nos dentes e nos ossos e retardo mental. Quando a mãe não é tratada, ocorrem natimortos em cerca de um quarto dos casos. A infecção

pelo *T. gondii* pode afetar o desenvolvimento do cérebro e dos olhos e levar à morte fetal.

Anticorpos maternos, principalmente IgG, são transportados para o feto por endocitose, o que protege o recém-nascido de algumas doenças comuns na infância, como a varíola, a difteria e o sarampo.

A placenta produz hormônios, como hCG, a progesterona, o estrógeno e a somatomamotrofina coriônica (ou lactogênio placentário humano). A síntese de estrógeno, entretanto, envolve enzimas presentes também nas adrenais e no fígado do feto.

A hCG, além de sustentar o corpo lúteo gravídico, estimula a secreção das células de Leydig no feto do sexo masculino de testosterona, o qual promove a diferenciação da genitália externa masculina e a descida dos testículos para o escroto. A progesterona mantém a decídua, inibindo a contratilidade do miométrio e desenvolve as glândulas mamárias para a lactação. O estrógeno aumenta o útero e a genitália externa da mãe, estimula o crescimento dos ductos mamários e relaxa os ligamentos pélvicos, o que facilita o parto. A somatomamotrofina coriônica, que tem uma estrutura similar ao hormônio de crescimento, influencia o crescimento, a lactação e o metabolismo da glicose e dos lipídios da mãe. A mãe utiliza a gordura para obter energia, e a glicose fica disponível para o filho.

Na maioria dos mamíferos eutérios (placentários verdadeiros), a implantação limita-se à adesão do embrião ao epitélio uterino, com desenvolvimento na luz uterina, mas há aqueles, como os humanos, em que o embrião penetra no endométrio e o desenvolvimento ocorre dentro da parede do útero. No primeiro caso, na ocasião do parto, as vilosidades coriônicas desprendem-se das pregas da mucosa uterina, sem danificá-la e há um parto sem hemorragia. Essa placenta é dita indecídua. No segundo caso, há perda de sangue no parto, já que a mucosa uterina se rompe com a saída do feto e de suas membranas. Essa placenta é denominada decídua. Os diferentes tipos de placenta são descritos e exemplificados no Quadro 5.1.

Quadro 5.1 - Tipos de placenta:

<i>Placentas indecíduas:</i>		
- <i>Eplieliocorial, difusa:</i>	é constituída pelo córion, com vilosidades rudimentares, e pelo alantoide, bastante vascularizado; o contato entre as vilosidades coriônicas e o endométrio é superficial, não danificando o epitélio uterino; as vilosidades estão distribuídas por toda a superfície (por isso, difusa); a alimentação do embrião é feita pelas secreções das glândulas endometriais.	égua, porca, paquidermes e cetáceos.
- <i>Sineplieliocorial, cotiledonária:</i>	há a fusão das células epiteliais uterinas e das células trofoblásticas, resultando em uma delgada camada epitelial de origem materna e fetal; essas regiões de contato estão distantes umas das outras, e as vilosidades coriônicas formam grupos chamados de cotilédones.	ruminantes (vacas, ovelhas).
<i>Placentas decíduas:</i>		
- <i>Endotelocorial, zonária:</i>	o trofoblasto destrói o epitélio e o conjuntivo uterino e faz contato com o endotélio dos capilares maternos, que conserva sua integridade; as vilosidades estão dispostas em uma faixa, circunscrevendo o córion, e o alantoide, com seus vasos sanguíneos, penetra nas vilosidades.	carnívoros (gata, cadela).
- <i>Hemocorial, discoidal:</i>	o sinciotrofoblasto erode o epitélio, o conjuntivo e o endotélio dos vasos do endométrio, e o sangue materno extravasa para as lacunas do sinciotrofoblasto; o alantoide é pouco desenvolvido e fica incorporado ao cordão umbilical, onde se diferencia em vasos que interligam a circulação fetal com a placentária; as vilosidades coriônicas persistem em uma região em forma de disco, que será o componente fetal da placenta.	primatas, roedores, insetívoros e quirópteros.

2.3 – Formação do embrião didérmico, do saco amniótico, do saco vitelino e do alantoide

No sétimo dia de desenvolvimento, por delaminação do embrioblasto, forma-se uma fina camada celular voltada para a blastocele: é o *hipoblasto*. No dia seguinte, entre as células do embrioblasto, acumula-se fluido e cria-se a cavidade amniótica. Sob ela, as células do embrioblasto arranjam-se em uma camada de células colunares: o *epiblasto*. Então o *embrião*, na segunda semana, é *didérmico*, ou seja, composto por duas camadas: o epiblasto e o hipoblasto (Figura 5.6). Entre o epiblasto e o hipoblasto, uma lâmina basal se forma.

Estudos em embriões de camundongo têm mostrado que, já no estágio de 64 células, algumas células expressam o fator nanog, enquanto outras expressam

Gata 6. Elas estão inicialmente misturadas na massa celular interna, mas as células Gata 6 que não estão na superfície sofrem apoptose. As células expressando nanog representam os precursores do epiblasto, e aquelas expressando Gata 6 tornam-se o hipoblasto.

O teto da cavidade amniótica é originado de células do epiblasto. O âmnio (membrana amniótica ou ectoderma extraembrionário) será o revestimento interno do *saco amniótico*. As células do hipoblasto migram e revestem a blastocele, originando a membrana de Heuser (ou endoderma extraembrionário), que formará o *saco vitelino* (Figura 5.6).

Tão logo o saco vitelino se estabelece, matriz extracelular é depositada entre a membrana de Heuser e o citotrofoblasto: é o retículo extraembrionário (Figura 5.6). Ele permite a migração de células

provenientes do epiblasto, que se organizam em duas camadas: o *mesoderma extraembrionário somático*, vizinho ao citotrofoblasto e ao âmnio, e o *mesoderma extraembrionário esplâncnico*, que está adjacente à membrana de Heuser. O retículo extraembrionário entre as duas camadas é substituído por fluido, tendo-se o *celoma extraembrionário* (Figura 5.7).

O sinciotrofoblasto, o citotrofoblasto e o mesoderma extraembrionário somático compõem o córion. O *saco coriônico* (ou *gestacional*) consiste no córion e no celoma extraembrionário (Figura 5.7).

A região do mesoderma extraembrionário somático acima do âmnio que liga o embrião ao citotrofoblasto é o pedúnculo do embrião e será o cordão umbilical (Figura 5.7).

O saco vitelino é estreitado por uma nova migração de células do hipoblasto, resultando no saco vitelino definitivo (Figura 5.7). O embrião humano não tem vitelo, e o aparecimento do saco vitelino é uma recapitulação evolutiva.

O *saco amniótico* é formado pela membrana amniótica (ou ectoderma extraembrionário) e pelo mesoderma extraembrionário somático (Figura 5.7).

O líquido amniótico é derivado inicialmente do soro do sangue materno. Mais tarde há contribuição do transudato do cordão umbilical, da pele (ainda não queratinizada), do trato respiratório e do sistema digestório. O fluido é deglutido pelo feto e absorvido pelo trato gastrointestinal, atingindo a corrente sanguínea. A água ingerida pode deixar a circulação fetal através da placenta ou ser excretada pelos rins do feto, retornando ao líquido amniótico. O líquido amniótico é, portanto, urina hipotônica: 98 a 99% de água e 1 a 2% de solutos, como proteínas, enzimas, carboidratos, lipídios, hormônios, vitaminas e eletrólitos.

Com a expansão pelo acúmulo de líquido, o saco amniótico ocupará toda a cavidade coriônica, e o âmnio encosta no mesoderma extraembrionário do córion, resultando na membrana amniocoriônica (Figura 5.5).

O líquido amniótico protege o feto do dessecação, de choques mecânicos e de infecções,

permite a sua movimentação e evita a aderência da pele. Ainda ajuda a controlar a temperatura corporal, mantendo-a relativamente constante.

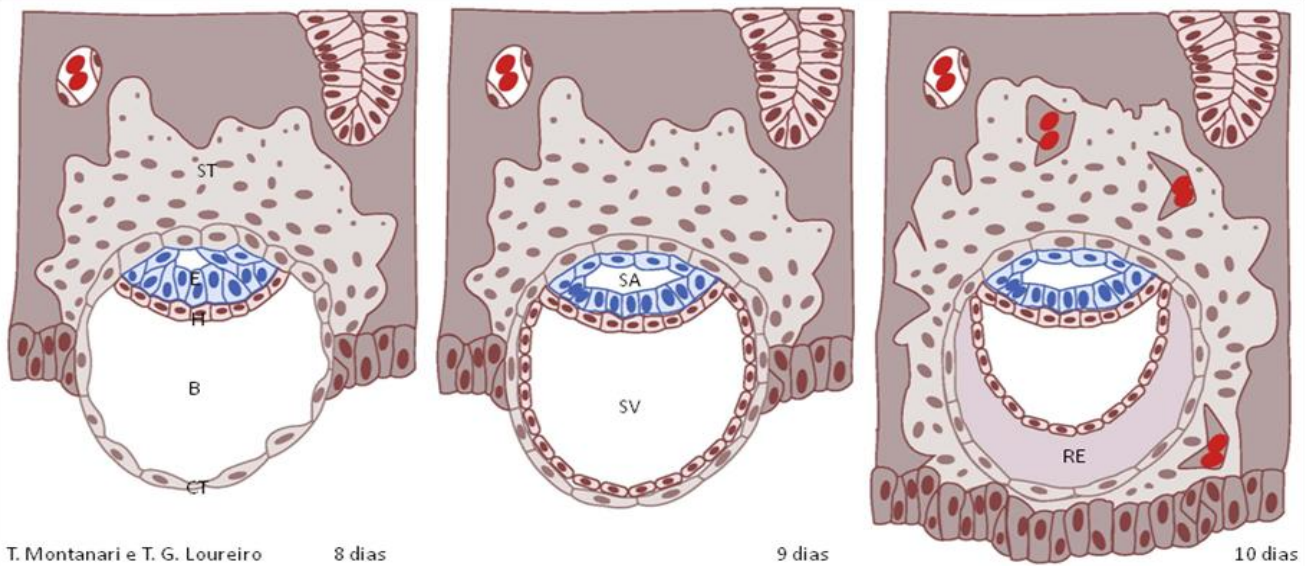
O líquido amniótico também é absorvido pelos pulmões e, durante o parto, é eliminado pela boca e pelo nariz através da pressão exercida sobre o tórax.

O volume do líquido amniótico alcança, no fim da gravidez, cerca de 1L. Um volume muito pequeno de líquido amniótico (abaixo de 500mL) constitui o *oligodrâmnio* e pode ser decorrente de insuficiência placentária, da ruptura da membrana amniocoriônica, da compressão do cordão umbilical, da obstrução do trato urinário ou da ausência dos rins do feto. Pela pressão contra a parede uterina, devido à pouca quantidade de líquido amniótico, o feto pode apresentar hipoplasia pulmonar, defeitos na face e nos membros (*síndrome de Potter*). O excesso de líquido amniótico (acima de 2L) é chamado *hidrâmnio* e está associado à gravidez múltipla, à anencefalia ou a anomalias obstrutivas do trato digestório.

O *saco vitelino* é formado pela membrana de Heuser (o endoderma extraembrionário originado pelo hipoblasto) e pelo mesoderma extraembrionário esplâncnico (Figura 5.7). A presença de vasos sanguíneos no mesoderma extraembrionário sustenta troficamente esse anexo embrionário.

Nas aves e nos répteis, o saco vitelino armazena vitelo, que é usado para a nutrição do embrião em desenvolvimento. Nos mamíferos, a presença da placenta dispensou a necessidade do vitelo, e o saco vitelino não tem mais função de assegurar a nutrição. No entanto, antes da circulação placentária ser estabelecida, nutrientes, como ácido fólico e vitaminas A, B₁₂ e E, são concentrados no saco vitelino e absorvidos por endocitose. Ainda nele proliferam dois tipos celulares importantes: as células sanguíneas e as células germinativas primordiais.

Na quarta semana, com o dobramento do disco embrionário em um tubo, parte do saco vitelino fica incorporada como intestino primitivo. O restante fica junto ao pedúnculo do embrião e é envolvido pela membrana amniótica na sua expansão, o que resulta no cordão umbilical (Figuras 5.5 e 5.8).



T. Montanari e T. G. Loureiro

8 dias

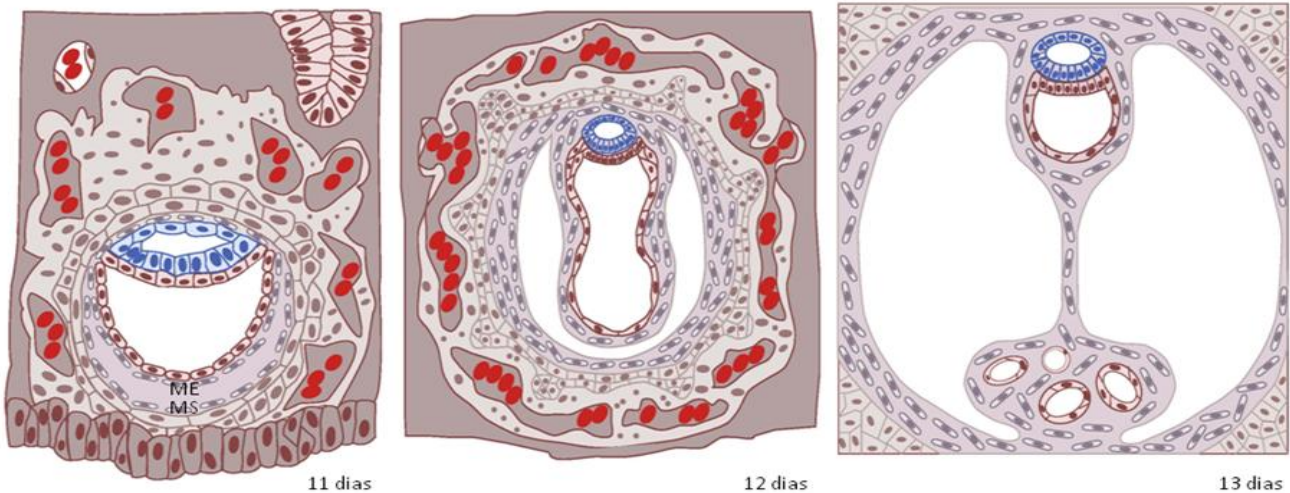
9 dias

10 dias

Baseado em Larsen, W. J. **Human Embryology**. New York: Churchill Livingstone, 1993. p.36-8.

Figura 5.6 - Na segunda semana, o embrião é constituído pelo epiblasto (E) e hipoblasto (H). As células do hipoblasto migram e revestem a blastocele (B), originando o endoderma extraembrionário do saco vitelino (SV). As células do epiblasto originam o ectoderma extraembrionário do saco amniótico (SA). Entre o endoderma extraembrionário e o citotrofoblasto (CT), é depositado o retículo extraembrionário (RE). ST – sinciciotrofoblasto.

T. Montanari



11 dias

12 dias

13 dias

Baseado em Larsen, 1993. p.38-9.

Figura 5.7 - Células oriundas do epiblasto migram sobre o retículo extraembrionário e originam o mesoderma extraembrionário somático (MS), adjacente ao citotrofoblasto e ao saco amniótico, e o mesoderma extraembrionário esplâncnico (ME), adjacente ao saco vitelino. O retículo extraembrionário, entre as duas camadas, é substituído por fluido, gerando o celoma extraembrionário (ou cavidade coriônica). Sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto e mesoderma extraembrionário somático constituem o córion. O córion e o celoma extraembrionário compõem o saco coriônico (ou gestacional). Uma nova migração de células do hipoblasto forma o saco vitelino definitivo.

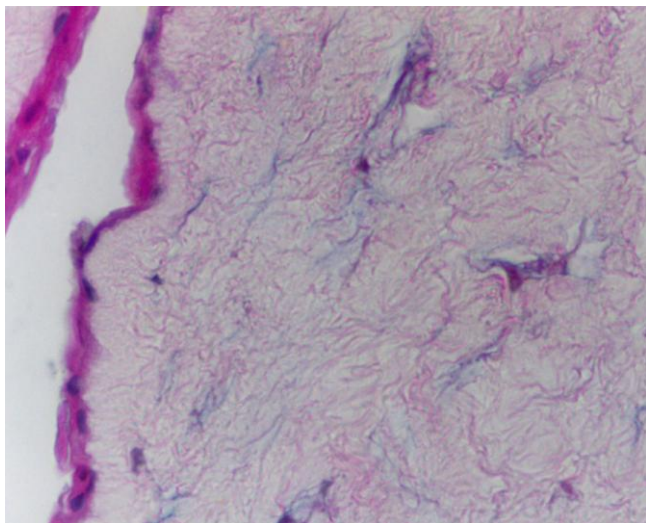


Figura 5.8 - Corte histológico de cordão umbilical, mostrando o revestimento epitelial proveniente do âmnio e o tecido mucoso, derivado do mesoderma extraembrionário somático.

Como a data da concepção pode não ser conhecida pela gestante, os obstetras utilizam o primeiro dia do último período menstrual (UPM) para estimar o tempo de gravidez: é a *idade gestacional*. A data de nascimento é cerca de 280 dias (40 semanas) após o início da UPM. Uma regra para calcular a data provável do parto (DPP) é a de subtrair três meses a partir do primeiro dia do UPM e acrescentar um ano e sete dias.

A avaliação pela ultrassonografia do tamanho do saco gestacional e do embrião ou do feto (frequentemente o comprimento do topo da cabeça à nádega) (Figuras 5.9 e 5.10) permite fazer uma previsão confiável da data provável do parto.

São utilizadas ainda como medidas: o maior comprimento nos embriões na terceira ou no início da quarta semana, que são retos; a circunferência da cabeça e do abdômen nos embriões com mais de seis semanas, e ainda, após a oitava semana, o comprimento do pé, do fêmur e do topo da cabeça ao calcanhar.

O *sistema Carnegie de estagiamento de embriões*, baseado no comprimento e nas características externas, é usado internacionalmente para estimar a idade de embriões recuperados após o aborto espontâneo.



Figura 5.9 - Sonograma de saco gestacional com 30,1mm, contendo embrião com oito semanas gestacionais, medindo 16,7mm de comprimento cabeça-nádega. * - luz uterina. Cortesia de Tamara Montanari.

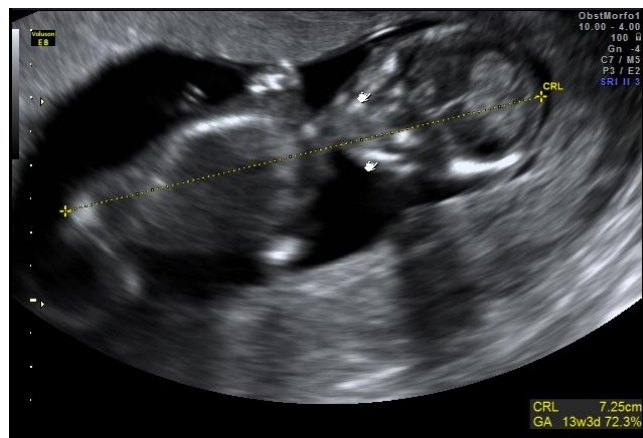


Figura 5.10 - Sonograma de feto com 13 semanas gestacionais, medindo 7,25cm de comprimento cabeça-nádega (*crown-rump length* - CRL). Cortesia de Neila Batista e Landerson Luciano dos Santos.

Por volta do 16º dia, o *alantoide* (do grego *allas*, salsicha) nasce como uma evaginação ventral do intestino posterior revestida por endoderma e por mesoderma extraembrionário esplâncnico.

Nos répteis, aves e em alguns mamíferos, é um importante órgão respiratório e depósito de excreção urinária. No ser humano, é vestigial. Ficará embutido no cordão umbilical, e, no seu mesoderma, são gerados os vasos umbilicais que ligam os vasos fetais

àqueles da placenta. Mais tarde no desenvolvimento, a parte proximal do alantoide (úraco) será contínua com a bexiga em formação. Após o nascimento, ela se transformará em um denso cordão fibroso, o ligamento umbilical médio, que ligará a bexiga à região umbilical.

Os gêmeos *monozigóticos* (ou *idênticos*) são oriundos do mesmo zigoto, sendo formados pela separação dos blastômeros do embrião de dois a três dias, pela divisão do embrioblasto na primeira semana ou pela divisão do disco embrionário na segunda semana.

A primeira situação é a mais rara. Cada embrião originado pela separação dos blastômeros tem seu saco amniótico, seu saco coriônico e sua placenta. Se os dois embriões se implantarem próximos, as placentas podem estar fusionadas, e alguns vasos podem estabelecer comunicações. Se houver uma grande anastomose arteriovenosa, ocorrem distúrbios circulatórios que beneficiarão um dos gêmeos em detrimento do outro, levando a diferenças de tamanho e até a morte de um deles. O gêmeo do qual o sangue é desviado é geralmente malformado e é denominado monstro acardíaco.

Cada embrião proveniente da divisão do embrioblasto tem seu saco amniótico, mas os dois estão cercados pelo mesmo saco coriônico e, portanto, há uma única placenta.

No caso daqueles produzidos pela divisão do disco embrionário, há um saco amniótico comum e, pelo mesmo motivo que o anterior, um saco coriônico e uma placenta. Se a divisão do disco embrionário for parcial, têm-se gêmeos xifópagos (ou siameses) (Figuras 5.11 e 5.12). Eles podem estar unidos somente pela pele e/ou pelo tecido subcutâneo. Entretanto órgãos e parte do esqueleto podem ser compartilhados. Inversão da simetria dos órgãos de um dos gêmeos é comum. Há uma variedade de gêmeos xifópagos, onde um deles é bem menor, consistindo geralmente de torso e membros e está preso à região oral, ao mediastino ou à pelve do outro irmão: são referidos como gêmeo parasita e gêmeo hospedeiro.

Os gêmeos *dizigóticos* (ou *fraternos*) são de zigotos diferentes. É a situação de gemelidade mais frequente: 2/3 do total. Há uma tendência para gêmeos dizigóticos, e não para monozigóticos, em famílias e com o aumento da idade materna. A sua ocorrência também está

relacionada com a ovulação de vários oócitos provocada pela administração exógena de gonadotrofinas ou medicamentos, como o clomifeno no tratamento para engravidar. Como é evidente pela sua formação, cada embrião tem seu saco amniótico, seu saco coriônico e, conseqüentemente, sua placenta. Se os embriões se implantarem muito próximos, os sacos coriônicos e as placentas podem ser fusionados.

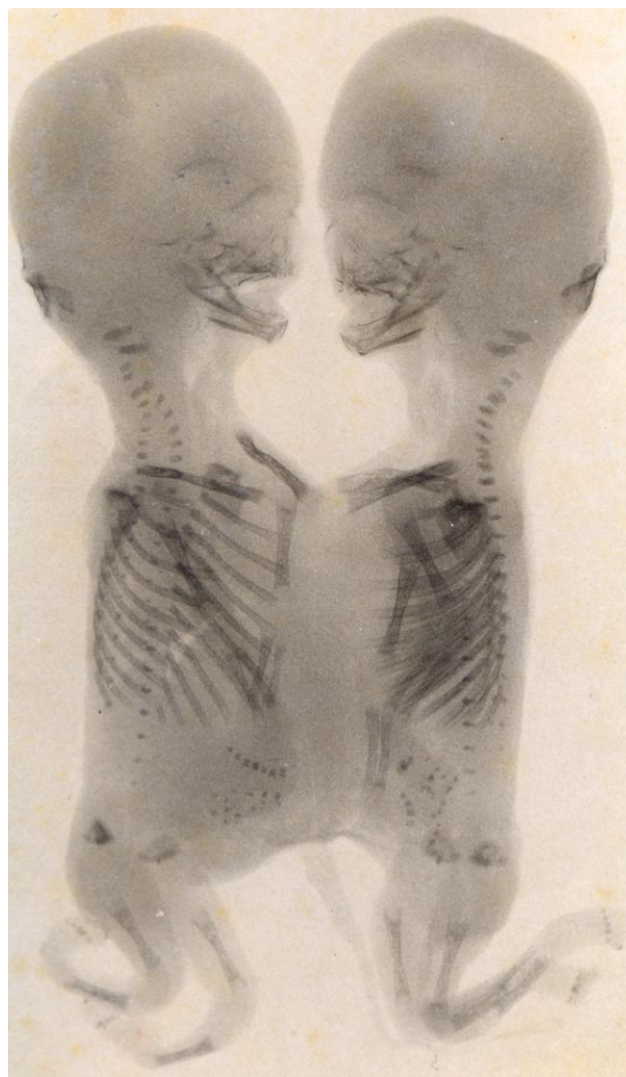


Figura 5.11 - Fetos de gêmeos xifópagos, cujo esqueleto foi corado pela Alizarina vermelha (Fotografia pertencente ao acervo do Departamento de Ciências Morfológicas, UFRGS).



Figura 5.12 - Gato natimorto com uma cabeça e dois troncos.

3 – TERCEIRA SEMANA

3.1 – Gastrulação, formação da linha primitiva e do embrião tridérmico

O principal evento da terceira semana é a *gastrulação*, um processo que envolve movimentos celulares que estabelecem as três camadas germinativas no embrião. Apesar do ovo dos mamíferos placentários não ter vitelo, a gastrulação é semelhante à de répteis e aves por uma conservação evolutiva. O embrião desenvolve-se como um disco e mais tarde dobra-se e fecha-se em um corpo cilíndrico.

Como detalhado ao descrever a gastrulação em aves (Capítulo 4 – Desenvolvimento comparado), inicialmente as células do epiblasto formam um espessamento em cunha, na região posterior do embrião. Nessa região, membros das famílias TGF- β e Wnt foram identificados como agentes indutores. O espessamento passa para a forma linear por extensão convergente no sentido caudocefálico (Figura 5.13).

A concentração de células do epiblasto estabelece uma linha mediana e caudal, a *linha primitiva*. Na sua extremidade cranial, há um maior acúmulo de células, o nó primitivo (ou nó de Hensen) (Figura 5.13).

As células do nó primitivo expressam moléculas importantes na organização do eixo embrionário, como Foxa-2, *gooseoid*, cordina (de *chord*, medula em inglês), noguina (de *noggin*, referência à cabeça em inglês coloquial), nodal e ácido retinoico.

Com o aparecimento da linha primitiva, são identificados o eixo anteroposterior (craniocaudal) e o eixo direito-esquerdo do embrião.

O hipoblasto determina a origem e o direcionamento da linha primitiva. Em embriões de aves, a rotação do hipoblasto em 90° em relação à orientação do epiblasto faz com que a linha primitiva surja 90° da posição normal.

Estudos com embriões de camundongo mostraram que a determinação do eixo anteroposterior depende do endoderma visceral (assim é denominado o hipoblasto em camundongo). Na futura região anterior, há a ativação de Dickkopf 1 (Dkk 1), que antagoniza a ação de Wnt, e há a expressão de *lefty-1* e Cerberus-1 (Cer-1), inibidores da nodal. Por outro lado, na futura parte posterior, sinais Wnt de fontes extraembrionárias induzem a expressão de nodal, levando à formação da linha primitiva.

No nó primitivo, há 200 a 300 células monociliadas, e o batimento dos cílios resulta em uma corrente de fluido para esquerda, que tem por consequência a expressão de duas moléculas sinalizadoras da família

TGF- β , nodal e *lefty-1*, nesse lado do embrião. Uma sequência de interações moleculares desencadeadas pela nodal resulta na ativação do gene *Pitx2* no lado esquerdo. O fator de transcrição Pitx-2 promove a formação de estruturas assimétricas, como, por exemplo, coração, fígado, pulmões, estômago e baço. *Lefty-1* é produzido por um curto período e posiciona-se ao longo do lado esquerdo da linha primitiva, evitando a difusão das moléculas que determinam o sinistrismo para o lado direito.

A assimetria esquerda-direita é invertida em cerca de 1/10.000 indivíduos. Essa condição é denominada *situs inversus* e pode ser decorrente da mutação de genes envolvidos no estabelecimento da assimetria ou na motilidade dos cílios. Pessoas com síndrome de Kartagener podem apresentar *situs inversus*.

As células do epiblasto apresentam características de células epiteliais: são justapostas graças às moléculas de adesão celular E-caderinas, sintetizam citoqueratina e possuem lâmina basal e polaridade (superfícies apical e basal definidas). Aquelas células na linha primitiva se alongam, perdem sua lâmina basal, deixam de expressar as E-caderinas, desprendendo-se das suas vizinhas, adquirem uma morfologia em garrafa, já que a parte apical se estreita pelo deslizamento dos filamentos de actina, e migram (ingressão). Depois de deixar a linha primitiva, tornam-se estreladas devido aos pseudópodos e são denominadas células mesenquimais. Essa transformação está correlacionada com a expressão do fator de transcrição *snail*. A migração é possibilitada pelas substâncias da matriz extracelular, como a fibronectina e o ácido hialurônico.

O movimento de células através da linha primitiva produz um sulco, o sulco primitivo, e a saída de células do nó primitivo forma a fosseta primitiva (Figura 5.13).

As primeiras células a migrarem originam o mesoderma extraembrionário. Outras células substituem as células do hipoblasto que revestiram a blastocele e constituem o *endoderma* (algumas células hipoblásticas originais são incorporadas ao endoderma). As células da linha primitiva que se espalham lateral e cranialmente entre o epiblasto e o

endoderma estabelecem o *mesoderma*. O epiblasto é agora chamado de *ectoderma*. Assim, na terceira semana, o *embrião* é um disco *tridérmico*, isto é, com três camadas germinativas: o ectoderma, o mesoderma e o endoderma (Figuras 5.14 e 5.15). Todas essas camadas se originaram do epiblasto.

O endoderma adjacente ao epiblasto é necessário para a diferenciação do mesoderma. Experimentos com embriões de anfíbios mostraram que, quando o ectoderma é isolado, ele permanece como tal, possuindo citoqueratina nas suas células, mas, quando é aposto ao endoderma, diferencia-se em mesoderma, como indicado pela expressão de α -actina, característica de células musculares. Membros da família do TGF- β , como TGF- β 2, ativina e Vg1, induzem as células do epiblasto a formar o mesoderma.

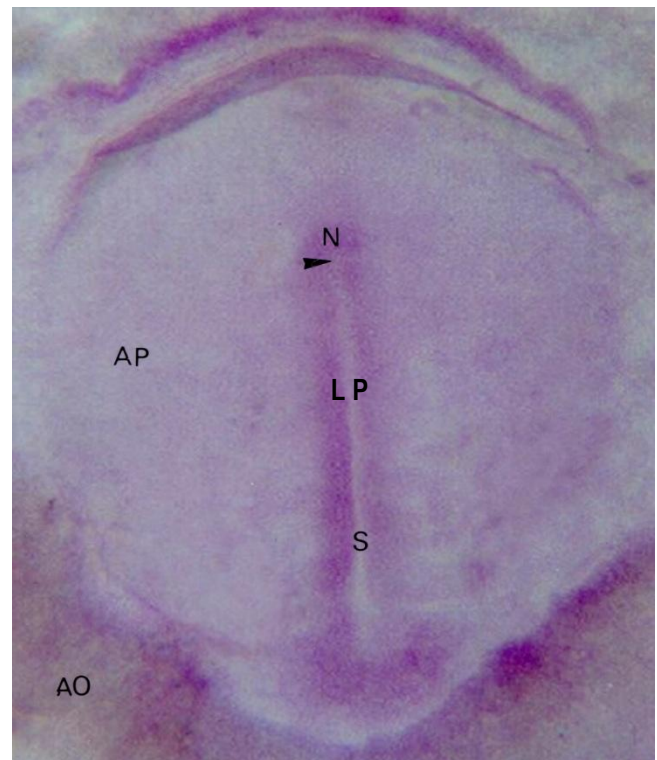


Figura 5.13 - Vista dorsal de embrião de codorna com 16h de incubação, onde são indicados a linha primitiva (LP), o sulco primitivo (S), o nó primitivo (N) e a fosseta primitiva (▴). AP – área pelúcida; AO – área opaca (cortesia de Casimiro García Fernández).

Quando as células migratórias se fixam, elas tornam a expressar as moléculas de adesão celular. Há tipos diferentes dessas moléculas. Elas são responsáveis pela união das células de um mesmo tecido e pelo arranjo e pela separação daquelas de diferentes tecidos. Por exemplo, quando células do ectoderma e do mesoderma são misturadas em uma suspensão, elas se reúnem em um agregado com as células ectodérmicas na periferia e as células mesodérmicas no centro.

Há duas regiões onde o ectoderma se mantém aderido ao endoderma: a membrana bucofaríngea e a membrana cloacal. Como não há mesoderma interposto, a falta de irrigação sanguínea levará à degeneração dessas membranas, resultando na boca e no ânus, respectivamente.

No fim da terceira semana, a linha primitiva começa a regredir caudalmente até desaparecer.

Restos da linha primitiva podem gerar grandes tumores, denominados *teratomas*, na região sacrococcígea. Eles contêm misturas de tecidos, como cartilagem, músculo, adiposo, epitélio glandular e até mesmo cabelo e dente. São encontrados também teratomas nas gônadas e no mediastino, mas esses são provenientes das células germinativas.

Os teratomas sacrococcígenos são os tumores mais comuns em recém-nascidos, ocorrendo um caso a cada 35.000 nascimentos, com incidência maior no sexo feminino. A maioria dos tumores é benigna e é removida cirurgicamente.

3.2 – Notocorda e neurulação

Células do nó primitivo migram ao nível do mesoderma, em sentido cranial e formam uma massa compacta de células mesodérmicas, a *placa precordial*, e um bastão oco, o processo notocordal, que logo se consolida na *notocorda* (Figuras 5.14 e 5.15).

A presença da notocorda reuniu várias espécies em um mesmo filo, o Chordata. Ela serve como eixo de sustentação no embrião e, em alguns cordados

inferiores, também no adulto. Nos vertebrados superiores, o seu principal papel é o de induzir o desenvolvimento do sistema nervoso no ectoderma.

Em 1924, Hilde Mangold e Hans Spemann, através de experimentos envolvendo enxertos entre embriões dos anfíbios *Triturus cristatus* (doador não pigmentado) e *Triturus taeniatus* (hospedeiro pigmentado), constataram que a diferenciação do ectoderma neural era promovida pelo lábio dorsal do blastóporo, cujas células formavam o mesoderma dorsal, mais precisamente a notocorda. Desde então é intensa a investigação para descobrir quais são os mecanismos e as substâncias responsáveis pela indução do sistema nervoso.

Estudos recentes em embriões de *Xenopus laevis* mostraram que células ectodérmicas isoladas diferenciam-se em células neurais, concluindo-se que a capacidade do ectoderma se transformar em ectoderma neural é suprimida por sinais transmitidos pelas células vizinhas. Os mediadores desse sinal supressor são as proteínas morfogenéticas ósseas (*bone morphogenetic protein* - BMP) da superfamília do TGF- β . A expressão de uma versão truncada do receptor de BMP nas células ectodérmicas evitou a sua sinalização e houve o destino neural.

As proteínas folistatina, noguina e cordina, secretadas pela notocorda, ligam-se à BMP-4 do ectoderma dorsal, evitando sua ligação ao receptor e, consequentemente, inibindo sua atividade. Portanto, a sinalização BMP promove a diferenciação do ectoderma em epiderme, e o seu bloqueio leva à formação de tecido neural.

Isso é condizente com a evidência filogenética de que o sistema nervoso nos metazoários teve origem em plexos subepidérmicos. O sistema nervoso como um cordão dorsal (ou ventral) decorre da supressão da diferenciação neural no resto do ectoderma.

Investigações mostram que a indução neural é um evento bastante precoce. De acordo com um modelo estabelecido em camundongos, no início da formação da linha primitiva, o precursor do nó primitivo secreta Cer-1, que inibe a BMP. Na ausência da atividade dessa proteína, o epiblasto anterior será tecido neural. Nos estágios subsequentes da gastrulação, a determinação do destino anterior do tecido neural induzido é promovida pelos sinais do endoderma visceral anterior e, posteriormente, da placa precordial e da notocorda. Esses sinais são Cer-1 e noguina, que inibem a BMP-4, e *lefty*-

I, que inibe a nodal. A determinação posterior do tecido neural ocorre pela ação da nodal concentrada na extremidade posterior do embrião.

As células do ectoderma suprajacente à placa precordial e à notocorda tornam-se mais altas, mantêm a expressão das moléculas de adesão celular neurais (N-CAM), não sintetizam mais E-caderinas (antigamente denominadas L-CAM) e sintetizam N-caderinas. Essa região é a *placa neural*. O restante do ectoderma continua a produzir E-caderinas, mas não N-CAM.

A placa neural sofre um alongamento e um estreitamento por extensão convergente e dobra-se por invaginação. A elevação das bordas laterais (pregas neurais) ao longo do seu eixo longitudinal e mediano (sulco neural) decorre da mudança na forma das células de colunar para a piramidal, com a constrição do ápice pelo deslizamento dos filamentos de actina. Como as células estão unidas por junções de adesão, a placa curva-se (Figuras 5.14 a 5.19). O alongamento do embrião força as extremidades da placa neural no sentido longitudinal, o que impulsiona o seu dobramento.

As pregas neurais encontram-se e fundem-se no *tubo neural*, que se separa da lâmina ectodérmica, graças à expressão diferencial das moléculas de adesão celular. O ectoderma de revestimento é refeito sobre o tubo neural, internalizando-o. A neurulação (o dobramento da placa neural em tubo neural) ocorre do meio para as extremidades, como se houvesse dois zíperes fechando em sentidos opostos. Entretanto, na região cranial, há geralmente dois sítios adicionais de fechamento. As extremidades, denominadas *neuróporos*, são obliteradas por último. O neuróporo anterior fecha-se no 25º dia, e o posterior, no 27º dia (Figuras 5.16 e 5.19).

O não fechamento do neuróporo anterior leva à *anencefalia* (ou *craniosquise*). Ocorre em 0,1% das gestações. O desenvolvimento do cérebro anterior é interrompido, e a abóboda craniana não se forma (Figura 5.20). A porção do encéfalo que controla a respiração e os batimentos cardíacos é formada, o que permite a

sobrevivência até o final do período fetal ou alguns dias após o parto. Como há a formação do tronco encefálico, o termo *meroanencefalia* é mais apropriado do que anencefalia.

A falha no dobramento da placa neural em tubo neural na região da medula espinhal é a *mielosquise* (ou *raquisquise*). Ela afeta a indução dos arcos vertebrais, de maneira que são hipoplásicos e não se fundem.

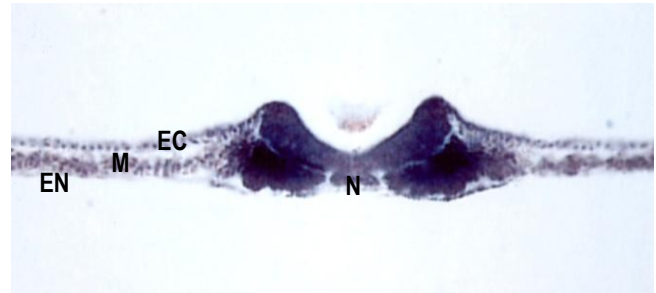


Figura 5.14 - Corte transversal de embrião de galinha com 40h, onde são indicados os folhetos embrionários: ectoderma (EC), mesoderma (M) e endoderma (EN). Notar o ectoderma espessado da placa neural, cuja diferenciação foi induzida pela notocorda (N).

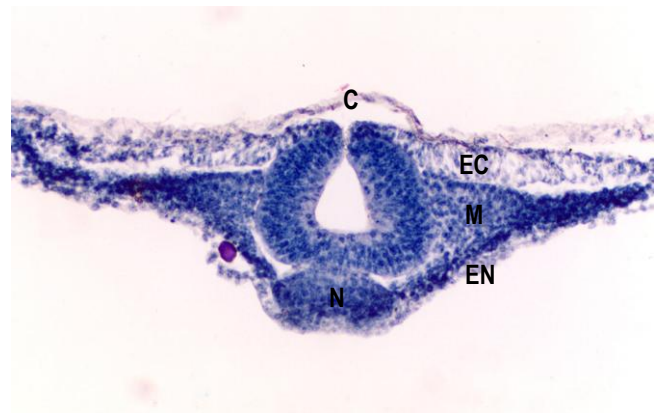
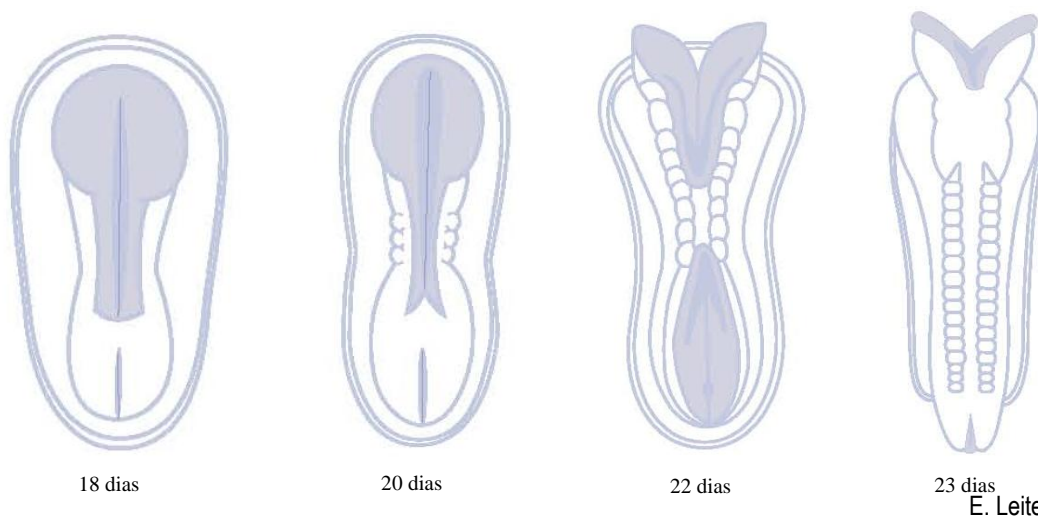


Figura 5.15 - Corte transversal de embrião do quelônio *Phrinops hilari*, conhecido como cágado-de-barbelas, apresentando os três folhetos embrionários: ectoderma (EC), mesoderma (M) e endoderma (EN); a notocorda (N), e o dobramento da placa neural em tubo neural. C – ectoderma extraembrionário do córion (ou serosa), membrana extraembrionária presente nos répteis e nas aves.



E. Leite e T. Montanari

Figura 5.16 - Representação da neurulação: fechamento da placa neural em tubo neural. As extremidades ainda abertas são os neuróporos anterior e posterior. Baseado em Carlson, B. M. *Human Embryology and Developmental Biology*. 5.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. p.93.

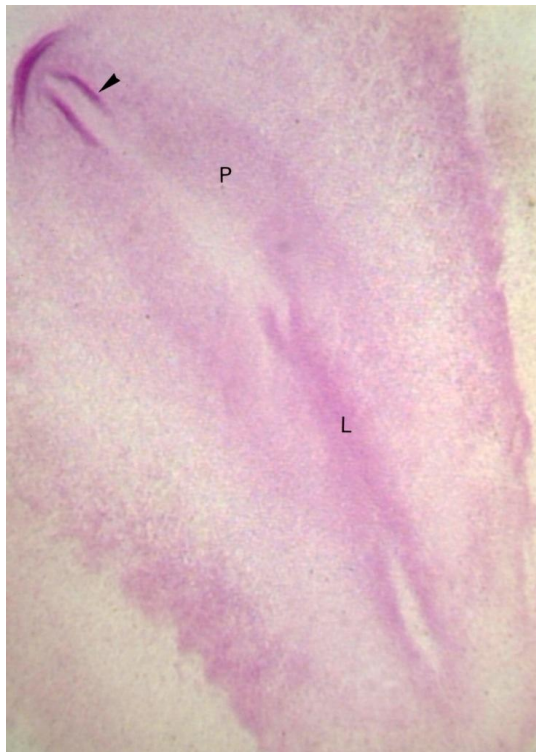


Figura 5.17 - Embrião de codorna com 22h de incubação. São observadas a placa neural (P) iniciando o dobramento (►) e a linha primitiva (L), com o sulco primitivo no interior e o nó primitivo e a fosseta primitiva na extremidade cranial (cortesia de Nívia Lothhammer).



Figura 5.18 - Embrião de codorna com 25h de incubação, mostrando o fechamento da placa neural em tubo neural, o surgimento de somitos e a regressão da linha primitiva (cortesia de Casimiro García Fernández).

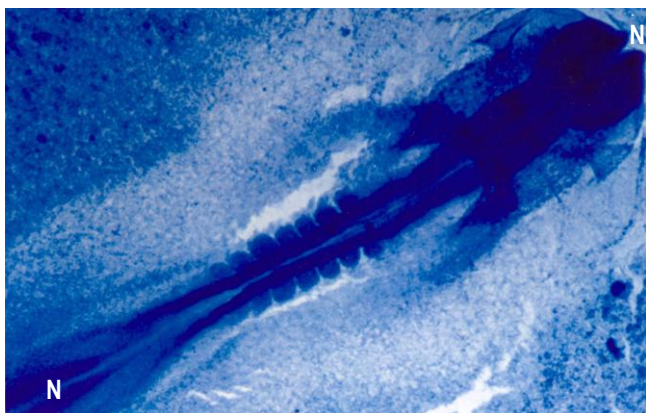


Figura 5.19 - Embrião de galinha *in toto* sofrendo a neurulação. Os neuróporos são indicados (N).



Figura 5.20 - Natimorto com anencefalia (cortesia de Nívia Lothhammer).

A *alfa-fetoproteína* é uma glicoproteína sintetizada pelo fígado fetal, pelo saco vitelino e pelo intestino. Está presente em alta concentração no soro, mas em pequena quantidade no líquido amniótico. Em fetos com defeitos no fechamento do tubo neural ou da parede abdominal, grande quantidade dessa substância escapa da circulação para o líquido amniótico, de modo que a sua dosagem no líquido amniótico ou no soro materno pode ser utilizada para o diagnóstico pré-natal.

Estudos epidemiológicos constataram uma alta correlação entre a deficiência em *ácido fólico* e a incidência de anencefalia e outros defeitos no fechamento do tubo neural.

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, necessário para a síntese de ácidos nucleicos e proteínas. É encontrado em vegetais, principalmente aqueles com folhas verdes escuras, frutas e cereais. Entretanto é recomendada a suplementação para mulheres em idade reprodutiva, por isso a sua adição a alimentos, como a farinha de trigo e seus derivados. Pode ser também administrada em comprimidos, um mês antes da concepção até o primeiro trimestre de gestação.

A neurulação descrita é a neurulação primária. Caudal ao neuróporo posterior, ocorre a neurulação secundária. Sob o ectoderma do broto da cauda, há a condensação de células mesenquimais em um bastão (cordão medular) e depois há a cavitação no seu interior, resultando um canal central contínuo ao tubo neural. Em humanos, por causa do pequeno desenvolvimento do broto da cauda, a neurulação secundária não é acentuada.

O tubo neural originará o sistema nervoso central: o encéfalo e a medula espinhal.

Das pregas neurais, no momento em que elas se fundem, saem células que formam as *cristas neurais*. Essas células migram para vários pontos do corpo, originando estruturas diferentes, como os gânglios e os nervos raquidianos do sistema nervoso periférico; as meninges do sistema nervoso central; os músculos e os ossos da cabeça; a medula da adrenal, e os melanócitos.

Os níveis intermediários de BMP-4 e BMP-7 na borda da placa neural ativam genes que codificam vários fatores de transcrição, incluindo Msx-1, Msx-2, Dlx-5, Pax-3, Pax-7 e Gbx-2, que transformam as células ali localizadas na futura crista neural.

Assim como na transformação de células da linha primitiva em células mesenquimais, o fator de transcrição *snail* está envolvido na diferenciação das células da crista neural. Nas células precursoras, são

expressos *snail-1* e *snail-2*, que mudam a expressão de caderinas do tipo I (por exemplo, N-caderina e E-caderina), que são fortemente adesivas, para caderinas do tipo II, que são menos adesivas. As células da crista neural destacam-se da placa neural na região cranial e do tubo neural no tronco. Na cabeça, as células da crista neural penetram a lâmina basal subjacente à placa neural através de enzimas que degradam os seus componentes. No tronco, a lâmina basal da parte dorsal do tubo neural não é formada antes da emigração das células da crista neural.

A placa precordial é uma fonte de sinais importantes para a sobrevivência das células da crista neural que migram na região cranial.

A migração das células da crista neural geralmente acontece ao longo da lâmina basal do ectoderma ou do tubo neural, proporcionada pelas glicoproteínas de adesão integrinas e pelos componentes da matriz extracelular fibronectina, laminina e colágeno do tipo IV. Sulfato de condroitina não é um bom substrato e inibe a sua migração. Durante a migração, N-CAM, E-caderina e N-caderina não são mais expressas, mas, após completar a migração e a diferenciação (por exemplo, em gânglios espinais), voltam a ser expressas.

As células migram em grupos, fazendo contato umas com as outras através de filopódios. Entre as moléculas-guia mais importantes, estão os pares ligante/receptor Robo/Slit, *Neuropilin/Semaphorin* e Efrina/Eph. Durante a migração, as células da crista neural estendem protrusões que testam o ambiente e que atuam como mecanismo propulsivo. Se uma influência inibitória é encontrada, as protrusões colapsam através de sinais derivados da via de polaridade celular planar.

Há uma correlação entre a época de migração e o potencial de desenvolvimento. As primeiras células a migrar têm o potencial para se diferenciar em vários tipos celulares, enquanto aquelas que migram mais tarde resultam em derivados dorsais, como gânglios espinais, e células que deixam o tubo neural por último formam somente melanócitos.

A notocorda também é um agente indutor da coluna vertebral a partir do mesoderma vizinho. Ela desaparece durante o período fetal, mas persiste entre as vértebras como núcleo pulposo dos discos intervertebrais. Mais tarde, na infância, esse núcleo pulposo é substituído.

3.3 – Diferenciação do mesoderma

O mesoderma diferencia-se em: paraxial (ao lado do eixo do embrião, ou seja, do tubo neural e da notocorda), intermediário e lateral (Figura 5.21).

O *mesoderma paraxial* parece uma faixa homogênea de células, mas o exame de eletromicrografias de varredura com técnicas estereoscópicas 3-D revelou uma série de pares regulares de segmentos, os somitômeros. Quando 20 somitômeros estão estabelecidos, o aumento da adesão entre as células do oitavo par em diante gera blocos denominados *somit*os (Figuras 5.18, 5.19 e 5.22). Em embriões humanos, os somitômeros são formados do 20º ao 30º dia de gestação, cerca de três por dia.

Ao contrário dos somitômeros, que só foram identificados em 1979, os somitômeros são conhecidos desde o século XVI.

Por possuírem propriedades celulares e moleculares diferentes do restante do mesoderma paraxial, os sete primeiros pares de somitômeros não se segmentam e derivarão os músculos da face e da mastigação.

Os somitômeros regionalizam-se em: *esclerótomo* (ventral) e *dermomiótomo* (dorsal) (Figura 5.23).

As células do esclerótomo diferenciam-se pela indução da notocorda e da parede ventral do tubo neural. Elas perdem as moléculas de adesão celular N-caderinas e a lâmina basal. Secretam proteoglicanas com sulfato de condroitina e outros componentes da matriz cartilaginosa. Migram e envolvem a notocorda e o tubo neural para constituir as vértebras, as costelas, o esterno e a base do crânio, o osso occipital.

O dermomiótomo separa-se em duas camadas: a dorsal é o *dermatô*mo, responsável pela derme do dorso do corpo, e a ventral é o *miótomo*, cujas células originam a musculatura do dorso do tronco e dos membros.

Acompanhando o crescimento do embrião, o mesoderma paraxial alonga-se caudalmente, sendo que a proliferação das células mesenquimais é estimulada pelo FGF-8. A segmentação ocorre no sentido anteroposterior e está relacionada com a regressão da linha primitiva. Novos pares de somitômeros surgem próximo ao nó primitivo à medida que ele regride. Uma vez completada a regressão do nó primitivo, nenhum outro somitômero se forma. Em dada posição, as células mesenquimais são expostas a uma concentração equilibrada de FGF-8 e de ácido retinoico que faz com que elas formem os somitos. O futuro somito expressa o fator de transcrição *Mesp-2*. Permanece uma distância constante entre o último par de somitos gerados e o último par de somitômeros: por um período, o número de somitômeros caudais ao último somito é de 10 ou 11.

A via Notch estimula a expressão de *lunatic fringe*, que se torna concentrado na futura borda anterior do somito, e *c-hairy*, na futura borda posterior. As células na borda posterior do somito expressam efrina B, mas as células na borda anterior expressam o receptor para efrina EphA. Então as células dos dois somitos adjacentes não se misturam, e uma fissura abre-se entre os dois somitos. A ação de Wnt-6 do ectoderma suprajacente estimula a expressão do fator de transcrição *paraxis* no somito recém-criado. A sua atividade e a supressão de *snail* resultam na transformação das células mesenquimais em um fenótipo epitelióide.

Shh e noguina, provenientes da notocorda e da parede ventral do tubo neural, estimulam a expressão de Pax-1 e Pax-9 na metade ventral do somito (esclerótomo). Isso provoca intensa atividade mitótica, a perda de N-caderina, a desintegração da lâmina basal e o retorno das células à morfologia mesenquimal. Essas células migram, envolvendo a notocorda e secretam sulfato de condroitina e outros componentes da matriz cartilaginosa.

Sob a influência de produtos secretados dos genes *Wnt* presentes na parede dorsal do tubo neural e no ectoderma superficial, a metade dorsal do somito transforma-se no dermomiótomo e expressa Pax-3, Pax-7 e *paraxis*. Células mesenquimais surgem da região ventral do dermomiótomo, formando uma camada separada, o miótomo, enquanto a camada dorsal é o dermatômo.

Além da sinalização Wnt, shh proveniente da notocorda torna as células do miótomo comprometidas com a linhagem miogênica. A inibição da BMP-4 pela noguina faz com que as células da região dorsomedial do

miótomo expressem moléculas reguladoras da miogênese, como MyoD, Myf-5, Mef-2 e desmina. Essas células derivarão a musculatura do dorso.

Antes mesmo do miótomo se destacar, sob a influência de BMP-4 produzido pelo mesoderma lateral somático, a expressão de fatores miogênicos na região ventrolateral do dermomiótomo é suprimida, e essas células continuam a expressar Pax-3. Elas também produzem o receptor c-met. O fator de crescimento *scatter factor*, secretado nos brotos dos membros, liga-se ao receptor c-met. Isso estimula a migração de 30 a 100 dessas células por somito para os brotos dos membros. Enquanto migram, as células expressam N-caderina e continuam a expressar Pax-3.

Sinais FGF do miótomo em desenvolvimento induzem células localizadas na borda lateral do esclerótomo a produzir o fator de transcrição *scleraxis*. Essas células formam uma estreita camada denominada *syndetome* e são os precursores dos tendões que conectam os músculos do dorso ao esqueleto.

Quase todos os componentes dos somitos são capazes de dar surgimento a vasos sanguíneos que nutrem as estruturas provenientes do mesoderma paraxial.

As características dos derivados do mesoderma paraxial são especificadas pelo padrão de expressão do gene *Hox* (os produtos proteicos dos genes homeobox ligam-se ao DNA e formam fatores de transcrição que regulam a expressão gênica), primeiro no epiblasto e depois no próprio mesoderma.

No *mesoderma intermediário*, são encontrados os túbulos nefrogênicos, precursores do sistema urinário e do sistema reprodutor (Figura 5.23).

O mesoderma intermediário parece surgir induzido pela BMP do ectoderma e pela ativina e outros sinais do mesoderma paraxial. A resposta a esses sinais é a expressão de Pax-2.

A extensão cranial e caudal do mesoderma intermediário é definida pela expressão de membros do *Hox-4* cranialmente e *Hox-11* caudalmente.

O *mesoderma lateral* delamina-se em *somático* (ou *parietal*) e *esplâncnico* (ou *visceral*) (Figuras 5.21 e 5.23).

O mesoderma lateral somático é adjacente ao ectoderma e é contínuo com o mesoderma extraembrionário somático (Figuras 5.21). Originará o tecido conjuntivo (inclusive os tipos especiais, como cartilagem, osso e sangue) dos membros e das paredes laterais e ventral do corpo.

O mesoderma lateral esplâncnico é vizinho ao endoderma e continua-se com o mesoderma extraembrionário esplâncnico (Figuras 5.21). Derivará o conjuntivo e os músculos do sistema cardiovascular, do sistema respiratório e do sistema digestório.

O mesoderma lateral é induzido pela BMP-4 do ectoderma suprajacente, depois ele próprio passa a produzir BMP-4. O mesoderma lateral esplâncnico é especificado pelo fator de transcrição Foxf-1.

Semelhante ao que ocorre no mesoderma extraembrionário, vasos sanguíneos formam-se no mesoderma do embrião a partir de agrupamentos angiogênicos, cujas células centrais se tornam as células sanguíneas primitivas, e as células periféricas, o endotélio. Os agrupamentos confluem e são canalizados por fendas intercelulares.

O espaço entre o mesoderma lateral somático e o esplâncnico é o *celoma*, que, neste momento, é contínuo com o celoma extraembrionário (Figura 5.21). Com o posterior fechamento do embrião em disco para uma forma tubular, o celoma intraembrionário dará as futuras cavidades corporais: a cavidade pericárdica, a cavidade pleural e a cavidade peritoneal.

4 – QUARTA A OITAVA SEMANAS

4.1 – Dobramento do embrião

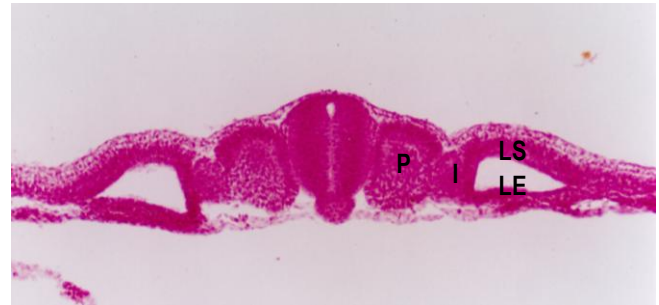


Figura 5.21 - Corte transversal de embrião de galinha no estágio tridérmico, onde há a diferenciação do mesoderma em paraxial (P), intermediário (I) e lateral (L). Note a delaminação do mesoderma lateral em somático (S) e esplâncnico (E).

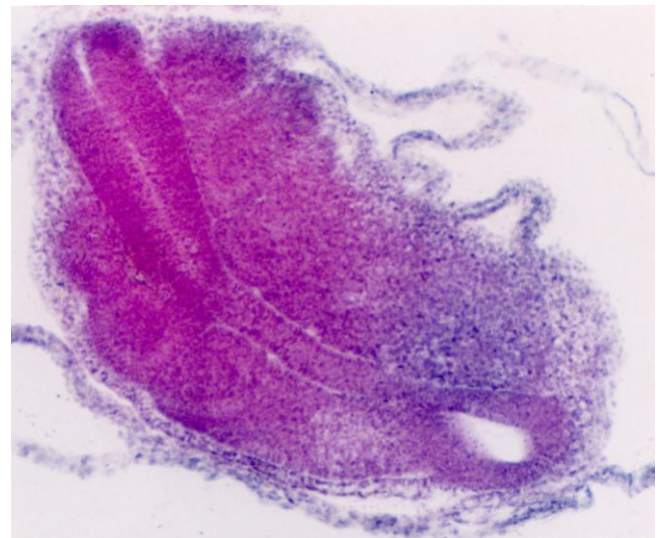


Figura 5.22 - Corte longitudinal de parte do embrião de galinha, onde é possível identificar os somitos ao lado do tubo neural.

Na quarta semana, o embrião dobra-se nos planos longitudinal e transversal, tornando-se curvado e tubular, com o ectoderma revestindo a superfície externa, e o endoderma, a interna. O dobramento no plano longitudinal do corpo faz com que a porção mais cranial do tubo neural projete-se para frente e para baixo, ultrapassando a membrana bucofaríngea e a área cardiogênica. Assim, o encéfalo será a estrutura mais cranial do embrião, e as áreas que originarão a boca e o coração são trazidas ventralmente, passando a ocupar a posição que possuem no adulto.



Figura 5.23 - Embrião de galinha, onde os somitos diferenciaram-se em dermomiótomo (DM) e esclerótomo (E). Túbulos nefrogênicos são reconhecidos no mesoderma intermediário (MI). O mesoderma lateral somático (MS) origina o tecido conjuntivo dos membros. Vasos sanguíneos são observados no mesoderma lateral esplâncnico (ME). Acima do ectoderma (EC), visualiza-se o saco amniótico, constituído por duas camadas: o âmnio (ou ectoderma extraembrionário) e o mesoderma extraembrionário somático. Subjacente ao tubo neural, há a notocorda (N). São ainda indicados o endoderma (EN) e a aorta dorsal (AD).

Com o dobramento, parte do saco vitelino fica incluída na porção anterior do embrião e origina o intestino anterior, e parte do saco vitelino fica retida na porção caudal, constituindo o intestino posterior. Entretanto o intestino médio fica ainda aberto, fazendo contato com o resto do saco vitelino.

O dobramento do embrião é acompanhado pela expansão do saco amniótico, que passa a envolver todo o embrião, como um balão. A expansão do saco amniótico contribui para que as extremidades dos folhetos embrionários fusionem-se na linha média, o que encerra mais uma parte do saco vitelino, formando o intestino médio. O restante do saco vitelino atrofia e é incorporado ao pedúnculo do embrião, o qual será o cordão umbilical.

4.2 – Organogênese

Entre a quarta e a oitava semanas, a maioria dos órgãos se estabelece.

Cabeça e pescoço:

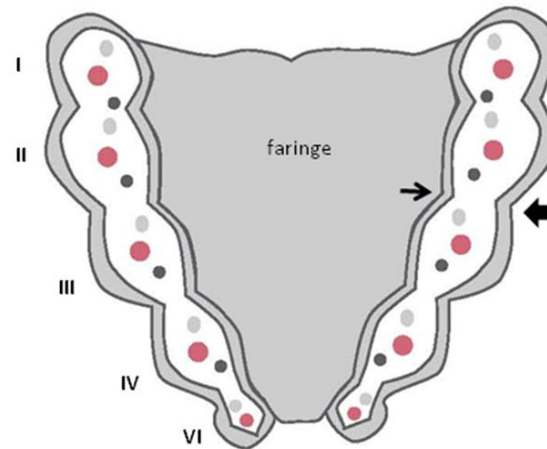
Na quarta semana, a faringe primitiva é delimitada pelo *aparelho branquial* (ou *faríngeo*), o conjunto dos *arcos branquiais*, *sulcos* (ou *fendas*) *branquiais* (entre os arcos externamente) e *bolsas faríngeas* (entre os arcos, internamente) (Figuras 5.24 a 5.26).

Nos peixes e nas larvas de anfíbios, há seis pares de arcos branquiais, que dão origem às guelras ou brânquias (do grego *branchia*, que significa guelra), envolvidas nas trocas gasosas entre o sangue e a água.

No embrião de aves e de mamíferos, há cinco pares de arcos branquiais (o quinto par dos vertebrados primitivos não se forma). No humano, o sexto par é maldefinido morfológicamente. Os sulcos e as bolsas sucedem-se aos arcos, mas não ocorrem após o sexto par de arcos branquiais (Figuras 5.24 e 5.25). Ao invés de um sistema de guelras, o aparelho branquial origina as estruturas da cabeça e do pescoço.

Os arcos branquiais são revestidos externamente pelo ectoderma e internamente pelo endoderma e possuem um centro de mesênquima, que é derivado do mesoderma paraxial e das cristas neurais. Cada

arco contém um eixo cartilaginoso, um componente muscular, um nervo associado e uma artéria, denominada arco aórtico (Figuras 5.24 e 5.26).



T. Montanari

Adaptado de Junqueira, L. C. U.; Zago, D. **Fundamentos de Embriologia humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1972. p.95.

Figura 5.24 - Esquema do aparelho branquial. Em mamíferos, há cinco pares de arcos branquiais, sendo o quinto ausente e o sexto rudimentar. Eles são revestidos externamente pelo ectoderma e internamente pelo endoderma e são preenchidos pelo mesênquima, onde há um componente cartilaginoso e outro muscular, uma artéria e um nervo. Entre os arcos, há externamente os sulcos branquiais (←) e internamente as bolsas faríngeas (→).

A padronização do aparelho branquial é determinada pelo endoderma faríngeo, pelo ectoderma cranial e pelas cristas neurais que constituem o mesênquima dos arcos branquiais.

Os sinais do endoderma faríngeo padronizam os arcos branquiais antes mesmo das cristas neurais entrarem. A expressão de *Tbx-1* no endoderma faríngeo inicial influencia a sinalização de *FGF-8*. Na ausência deste, as bolsas faríngeas não se estabelecem normalmente, levando a malformações. O *FGF-8* determina o ectoderma dos arcos, os quais, por sua vez, emitem sinais que influenciam a diferenciação das células da crista neural em seus derivados.

A padronização do endoderma faríngeo é baseada na exposição ao ácido retinoico: a formação do primeiro par de bolsas faríngeas não requer ácido retinoico, mas a formação do segundo par precisa de alguma exposição e

a do terceiro e do quarto par, de muita exposição. Sob a influência de diferentes concentrações de ácido retinoico, combinações dos genes *Hox* determinam a identidade craniocaudal dos arcos branquiais.

As células da crista neural que ocupam o mesênquima do primeiro par de arcos branquiais são provenientes de uma região do tubo neural anterior à expressão dos genes *Hox* e também não os expressam. A ausência de *Hox* associada à presença de *Otx-2* é a base molecular para o desenvolvimento desse par de arcos branquiais. *Hoxb-2*, *Hoxb-3* e *Hoxb-4* são expressos em uma sequência regular no tubo neural e no mesênquima derivado das cristas neurais do segundo, terceiro e quarto pares de arcos branquiais. Somente depois dos arcos branquiais serem preenchidos com a crista neural, o ectoderma dos arcos expressa um padrão similar dos produtos dos genes *Hoxb*.

O primeiro par de arcos branquiais (também denominado arcos mandibulares), graças à migração das células da crista neural, forma os processos mandibulares e, da sua porção dorsal, crescendo em sentido cranial, os processos maxilares (Figura 5.25).



Figura 5.25 - Embrião de codorna (72h de incubação): notar os arcos branquiais (numerados) e os sulcos branquiais entre eles. O primeiro par de arcos branquiais forma os processos mandibulares e, da sua porção dorsal, em sentido cranial, os processos maxilares (←) (cortesia de Nívia Lothhammer).

A cartilagem do processo mandibular (cartilagem de Meckel) é o molde da mandíbula até ocorrer a sua ossificação do mesênquima ao redor (ossificação intramembranosa). O posterior crescimento da mandíbula, que ocorre até os 10 anos, é em virtude da ossificação endocondral a partir de um centro de

cartilagem estabelecido no mesênquima do côndilo mandibular, no quinto mês. Nas extremidades dorsais da cartilagem de Meckel (portanto, por ossificação endocondral), forma-se o ossículo da orelha média martelo. A porção intermediária da cartilagem de Meckel regride, e seu pericôndrio resulta nos ligamentos anterior do martelo e esfenomandibular.



Figura 5.26 - Corte de embrião de galinha, onde é visível o aparelho branquial (A – arco branquial) nas paredes laterais da faringe (F). O arco aórtico é apontado.

A maxila, os ossos zigomáticos da face e a parte escamosa dos ossos temporais desenvolvem-se do mesênquima dos processos maxilares. O esfenóide (um pequeno osso localizado na parede orbital) e a bigorna ossificam-se das extremidades dorsais da sua cartilagem.

A padronização dorsoventral de cada arco branquial envolve os genes *Dlx* e a endotelina (End-1). *Dlx-1* e *Dlx-2* são expressos dorsalmente; *Dlx-5* e *Dlx-6* em posição intermediária, e *Dlx-3* e *Dlx-7* (*Dlx-4*), mais ventralmente. A End-1 é secretada pelo ectoderma dos arcos e combina-se com o seu receptor Ednr nas células da crista neural em migração.

No primeiro par de arcos branquiais, a End-1 é expressa na extremidade ventral, onde reprime a expressão local de genes como *Dlx-1* e *Dlx-2*, envolvidos na formação da maxila, e promove a expressão de *Dlx-5* e *Dlx-6* e de *Hand-2* e *Gooseoid*, que determinam a mandíbula. Em nível dorsoventral intermediário dentro do primeiro par de arcos branquiais, a End-1 estimula a expressão de *Barx-1*, levando ao estabelecimento da articulação temporomandibular. Na parte dorsal, a sua influência é reduzida, e os genes *Dlx-1* e *Dlx-2* ativos conduzem à formação da maxila e dos ossos da orelha média.

O outro ossículo da orelha média, o estribo, e o processo estiloide do osso temporal ossificam-se das extremidades dorsais da cartilagem do segundo par de arcos branquiais. Da porção ventral dessa cartilagem, formam-se o corno menor e a parte superior do osso hióide. Por isso, esses arcos são também denominados arcos hióideos. A cartilagem entre o processo estiloide e o osso hióide regride, e o pericôndrio forma o ligamento estilo-hióideo.

O corno maior e a parte inferior do osso hióide são da cartilagem do terceiro par de arcos.

Do quarto e sexto pares de arcos, originam-se as cartilagens da laringe: a epiglote e as cartilagens tireoide, aritenoides, cricoide, cuneiforme e corniculata.

A epiglote é derivada da eminência hipobranquial, uma região resultante da proliferação do mesênquima

do terceiro e do quarto pares de arcos branquiais. A porção originada do quarto par de arcos branquiais é responsável pela epiglote, enquanto aquela do terceiro par resulta na parte faríngea da língua.

As demais cartilagens da laringe surgem dos moldes cartilaginosos dos arcos branquiais. Diferente da cartilagem dos arcos anteriores, que se desenvolvem da crista neural, esses moldes são formados a partir do mesoderma lateral esplâncnico. Esse folheto deriva ainda o endotélio e o músculo liso.

O componente muscular dos arcos branquiais é proveniente dos sete pares de somítomos e dos primeiros somitos. O tecido muscular do primeiro par de arcos branquiais origina, entre outros, os músculos da mastigação e o tensor do tímpano; o do segundo par, os músculos da expressão facial; o do terceiro par, o estilofaríngeo, e os do quarto e sexto arcos, os músculos da faringe e os da laringe (Quadro 5.2).

Os nervos que estão nos arcos branquiais provêm do encéfalo e inervam a pele, a mucosa e os músculos derivados dos arcos. São eles: o V nervo craniano (trigêmeo) no primeiro par de arcos; o VII nervo craniano (nervo facial) no segundo arco; o IX nervo craniano (nervo glossofaríngeo) no terceiro arco, e o X nervo craniano (nervo vago) nos demais arcos.

Cada arco branquial contém uma artéria, o arco aórtico, que se estende da aorta ventral para a aorta dorsal. Seus derivados são citados no Quadro 5.2.

O primeiro par de sulcos branquiais invagina-se, formando os meatos acústicos externos. Os demais sulcos são obliterados pelo crescimento do segundo par de arcos branquiais sobre eles (um homólogo filogenético do opérculo dos peixes). Assim, o pescoço adquire um aspecto liso e é revestido por epiderme proveniente apenas do segundo par de arcos.

O aumento do segundo par de arcos branquiais sobre os sulcos é causado pela presença de um centro de sinalização no ectoderma, que produz shh, FGF-8 e BMP-7, os quais estimulam a proliferação celular no mesênquima subjacente. Esse centro não existe em outros arcos.

O espaço temporário criado entre as fendas branquiais pela sobreposição do segundo par de arcos é chamado *seio cervical*. A sua persistência é um evento raro. Devido ao acúmulo de líquido e fragmentos celulares, cistos podem ser produzidos. Pelo lento aumento no seu volume, os *cistos cervicais* geralmente são percebidos após o final da infância. Pode ocorrer também a abertura do seio cervical na superfície do pescoço (*fístula cervical externa*) ou na faringe (*fístula cervical interna*), com liberação de muco.

O primeiro par de bolsas faríngeas aprofunda-se e origina as tubas auditivas e as cavidades timpânicas. A membrana timpânica é derivada da camada de endoderma da bolsa faríngea e de ectoderma do sulco branquial, com o mesênquima interposto.

O endoderma do segundo par de bolsas faríngeas deriva o epitélio das tonsilas palatinas, enquanto o mesoderma diferencia-se no tecido linfoide.

A parte dorsal das terceiras bolsas faríngeas origina as glândulas paratireoides inferiores, e a parte ventral, o timo, sendo que, neste último, as células reticulares epiteliais surgem do endoderma, e o tecido linfoide e a cápsula formam-se do mesênquima. As paratireoides e o timo migram. As paratireoides

inferiores passam a se situar dorsalmente à tireoide, e o timo, no mediastino anterior do tórax, atrás da parte superior do esterno. Durante o desenvolvimento fetal, linfócitos imaturos migram da medula óssea para o timo, onde sofrem maturação nos linfócitos T.

O endoderma do terceiro par de bolsas faríngeas diferencia-se na paratireoide ou no timo por influência do shh e da BMP-4, respectivamente. As células da paratireoide expressam o fator de transcrição Gcm-2 (*Glial cells missing*), enquanto as do timo, Foxn-1.

A parte dorsal do quarto par de bolsas faríngeas deriva as glândulas paratireoides superiores, e a parte ventral, as células parafoliculares (ou células C) da glândula tireoide, que produzem calcitonina. Essas células se diferenciam da crista neural. As glândulas paratireoides superiores localizam-se na parte dorsal da tireoide, em posição superior às paratireoides inferiores.

Um resumo dos derivados do aparelho branquial é apresentado no Quadro 5.2.

Quadro 5.2 - Derivados do aparelho branquial.

1º par de arcos branquiais (arcos mandibulares)	processos maxilares e mandibulares; maxila, mandíbula, ossos zigomáticos, porção escamosa dos ossos temporais, esfenoide, bigorna e martelo; ligamento anterior do martelo, ligamento esfenomandibular; músculos da mastigação (temporal, masseter, pterigóideos medial e lateral), milo-hióideo, ventre anterior do digástrico, tensor do véu palatino, tensor do tímpano; V nervo craniano (trigêmeo); artérias maxilares, artérias carótidas externas
2º par de arcos branquiais (arcos hióideos)	estribo, processo estiloide dos ossos temporais, corno menor e parte superior do osso hioide; ligamento estilo-hióideo; músculos da expressão facial (bucinador, auricular, frontal, platisma, orbicular dos lábios e orbicular dos olhos), occipital, estilo-hióideo, ventre posterior do digástrico, estapédio (músculo do estribo); VII nervo craniano (facial); artérias estapédicas
3º par de arcos branquiais	corno maior e parte inferior do osso hioide; músculo estilofaríngeo; IX nervo craniano (glossofaríngeo); artérias carótidas comuns, artérias carótidas internas
4º e 6º pares de arcos branquiais	cartilagens da laringe; ligamentos da laringe; músculo cricotireóideo, elevador do véu do palato, constritores da faringe, músculos intrínsecos da laringe, músculos

	estriados do esôfago; X nervo craniano (vago); arco da aorta, porção proximal da artéria subclávia direita e das artérias pulmonares, ducto arterioso
1º par de sulcos branquiais	meatos acústicos externos
2º a 6º pares de sulcos branquiais	são obliterados: pescoço liso
1º par de bolsas faríngeas	tubas auditivas e cavidades timpânicas
2º par de bolsas faríngeas	tonsilas palatinas
3º par de bolsas faríngeas	glândulas paratireoides inferiores e timo
4º par de bolsas faríngeas	glândulas paratireoides superiores e células C da glândula tireoide

A face inicia sua formação na quarta semana e a completa na 10ª semana. Desenvolve-se a partir do *processo frontonasal*, dos *processos maxilares* e dos *processos mandibulares* (Figura 5.27). O processo frontonasal é originado do mesoderma ventral à porção cranial do tubo neural e possuem células mesenquimais derivadas da crista neural do cérebro anterior e do cérebro médio. Os processos maxilares e mandibulares derivam do primeiro arco, sendo que os processos maxilares contêm células da crista neural do cérebro anterior e médio, e os processos mandibulares, células da crista neural do cérebro médio e posterior.

O crescimento do processo frontonasal e dos processos maxilares e mandibulares decorre da sinalização de FGF-8 e de shh do ectoderma apical, que, através da mediação do gene *Msx-1*, estimula a proliferação no mesênquima.

A sinalização Wnt também promove a proliferação. Animais com uma face mais alongada, como as aves, têm uma zona sensível ao Wnt no processo frontonasal, e animais com uma face achatada e larga, como os humanos, possuem regiões responsivas ao Wnt nos processos maxilares e mandibulares.

Fatores de crescimento, como BMP, produzidos no ectoderma ou no mesênquima, também influenciam o desenvolvimento dos processos da face. Experimentos em aves mostraram que a expressão aumentada de BMP-4 no mesênquima do primeiro arco resulta na formação de um bico mais maciço.

No ectoderma acima dos processos maxilares, surgem espessamentos, os *placoides do cristalino*, que se diferenciarão no cristalino dos olhos (Figuras 5.25 e 5.27).

Em cada lado do processo frontonasal, há um espessamento do ectoderma, os *placoides nasais*. Essa região do ectoderma corresponde à borda anterolateral da placa neural antes do seu fechamento. Os placoides nasais logo sofrem uma depressão, que resultarão nas fossas nasais, e o ectoderma derivará o epitélio olfatório. Em torno deles, o mesoderma eleva-se em forma de ferradura, resultando nos *processos nasais medianos e laterais* (Figuras 5.27 e 5.28). Os processos nasais medianos possuem células da crista neural do cérebro anterior, e os processos nasais laterais, células da crista neural do cérebro médio.

O processo frontonasal é resultado de um mecanismo de sinalização que inicia com o ácido retinoico em uma região do ectoderma defronte ao cérebro anterior e continua com o shh produzido pela região ventral do cérebro anterior. A ação de shh, pela mediação das células da crista neural, determina as zonas ectodérmicas frontonasais nas extremidades dos processos nasais medianos. Nessas zonas, as células da região dorsal expressam FGF-8, enquanto as células da região ventral expressam shh. Esses sinais promovem a proliferação das células da crista neural no mesênquima do processo frontonasal. Nas aves, as duas zonas ectodérmicas frontonasais fusionam-se em um único centro de sinalização.

A formação dos placoides nasais depende da expressão de Pax-6 e da produção de FGF-8, estimulada pelo ácido retinoico no cérebro anterior. Depois a fonte de

ácido retinoico passa a ser o epitélio da própria fossa nasal. Os processos nasais desenvolvem-se como resultado da sinalização de FGF-8 das fossas nasais, que estimula a proliferação de células mesenquimais.

A produção de ácido retinoico pelo cérebro anterior diminui, reduzindo a proliferação celular no mesênquima do processo frontonasal e, por conseguinte, o seu tamanho.

Entre os processos maxilares e os processos nasais laterais, há inicialmente uma fenda, o *sulco nasolacrimal*. Um espessamento ectodérmico em forma de bastão desenvolve-se no assoalho do sulco nasolacrimal e aprofunda-se no mesênquima. Esse cordão epitelial se canaliza no ducto nasolacrimal, e a sua extremidade cranial se expande no saco lacrimal. O ducto nasolacrimal estende-se do canto medial do olho até a cavidade nasal e serve de dreno para o líquido lacrimal, por isso a coriza no choro.

Na quarta semana, os processos mandibulares fusionam-se. Entre a sexta e a oitava semanas, os processos maxilares aumentam em tamanho e crescem para o plano mediano, aproximando os placoides do cristalino e os processos nasais medianos. Os processos maxilares fusionam-se com os processos mandibulares e com os processos nasais laterais e medianos (Figura 5.27).

Os processos mandibulares são responsáveis pela mandíbula, pela parte inferior das bochechas, pelo lábio inferior e pelo queixo. Os processos maxilares formam a maxila, os ossos zigomáticos, a porção escamosa dos ossos temporais, as regiões superiores das bochechas e o lábio superior (Figura 5.27).

O processo frontonasal origina a testa e parte do dorso (a raiz) do nariz. Os processos nasais laterais formam as asas do nariz. A fusão dos processos nasais medianos resulta no restante do dorso e na ponta do nariz e no septo nasal (Figuras 5.27 e 5.28). A união dos processos nasais medianos forma ainda o segmento intermaxilar, composto de três partes: componente labial, que forma o filtro do lábio; componente maxilar, que está associado com os quatro dentes incisivos, e componente anterior do palato (Figuras 5.27 e 5.29).

Com a fusão entre os processos maxilares e os processos nasolaterais ao longo da linha do sulco nasolacrimal, há a continuidade entre a porção superior das bochechas e as asas do nariz.

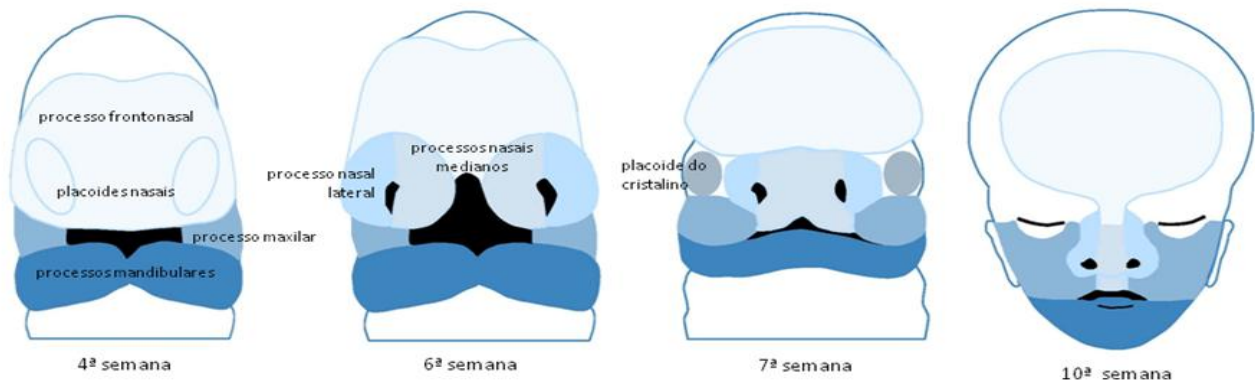
O álcool é teratogênico. Não há dose mínima segura para o seu consumo durante a gestação, e deve ser evitado inclusive pelas mulheres em idade reprodutiva, sujeitas a uma gravidez não planejada. A incidência da *síndrome do álcool fetal* é de 1 a 5%. Essa síndrome envolve uma série de distúrbios do desenvolvimento, especialmente da face e do sistema nervoso.

A face pode exibir defeitos sutis, como olhos com fissuras palpebrais curtas, pregas epicânticas, raiz nasal baixa, hipotelorismo ou hipertelorismo (aproximação ou afastamento demasiado dos olhos, respectivamente), ausência do filtro do lábio, lábio superior fino e baixa implantação das orelhas. Entretanto a criança pode apresentar um conjunto de defeitos graves da face, denominado holoprosencefalia, que pode incluir ciclopia (fusão dos olhos pela ausência do septo nasal), presença de uma probóscide, ao invés do nariz, ou cebocefalia (somente uma narina).

A holoprosencefalia pode ser decorrente da morte de células na borda neural anterior ou de um distúrbio na capacidade da placa precordial e do endoderma visceral anterior/hipoblasto secretar *shh* e outros fatores necessários para a indução da região ventral do cérebro anterior (prosencefalo). Na sua ausência, o campo óptico não se divide ou se divide parcialmente, e as estruturas da região ventral do prosencefalo não se desenvolvem. Isso se reflete em uma redução da crista neural rostral, importante para formação da face. Distúrbios nos níveis de BMP também podem influenciar a formação inicial do prosencefalo e levar à holoprosencefalia.

O etanol e os seus metabólitos interferem na proliferação e na migração dos neurônios e das células gliais, o que pode resultar em retardo na maturação psicomotora, desenvolvimento intelectual diminuído, alterações no tamanho e na forma do corpo caloso, hipoplasia do cerebelo e até mesmo microcefalia.

O consumo durante o período fetal pode afetar o crescimento e o ganho de peso, até mesmo pós-natal.



T. Montanari

Baseado em Larsen, 1993. p.329.

Figura 5.27 - Representação da formação da face.

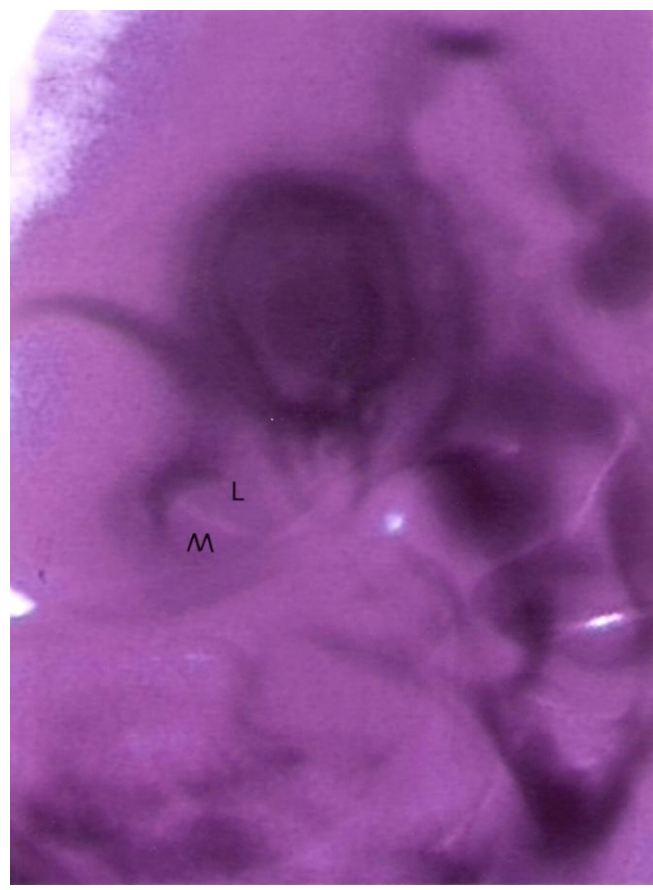


Figura 5.28 - Embrião de galinha com 72h, onde se visualizam as proeminências nasais lateral (L) e mediana (M) em torno do placode nasal.



Figura 5.29 - A aproximação dos processos nasais medianos pode ser observada nesse feto (cortesia de Nívia Lothhammer).

Quando o processo maxilar não se funde com o processo nasal mediano, tem-se a *fenda labial* (ou *lábio leporino*). Fatores genéticos e ambientais (herança multifatorial) são responsáveis por essa anomalia. Esses fatores interferem na migração das células da crista neural para o processo maxilar, tornando-o hipoplásico. A incidência é de um caso a cada 1.000 nascimentos, sendo mais frequente no sexo masculino.

Uma situação mais severa (e rara) é a não fusão do processo maxilar com o processo nasolateral, gerando a *fenda facial oblíqua*, uma fissura que se estende ao lado do nariz, com persistência do sulco nasolacrimal.

A não fusão dos processos nasais medianos resulta em uma fenda labial mediana e no *nariz bifido*, em que o septo nasal está dividido e as duas narinas estão completamente separadas. Uma variação no grau de fusão desses processos provoca um sulco na ponta do nariz. Da mesma maneira, quando se trata dos processos mandibulares, tem-se a covinha no queixo.

Até a sexta semana, não há separação entre lábios e gengiva. O ectoderma interpõe-se entre o mesoderma, resultando na lâmina labiogengival, que degenera na sua maior parte e separa os lábios e a gengiva, com exceção da região do freio.

A *língua* começa a se formar no final da quarta semana. A *parte oral* (2/3 anteriores) da língua desenvolve-se de *duas proeminências distais* e de *uma proeminência mediana (tubérculo ímpar)*. Essas proeminências resultam da proliferação do mesênquima do primeiro par de arcos branquiais. A *parte faríngea* (terço posterior) da língua desenvolve-se de duas estruturas: a *cópula* e a *eminência hipobranquial*. A cópula resulta da proliferação de mesênquima do segundo par de arcos branquiais, e a eminência hipobranquial, do terceiro e do quarto pares de arcos branquiais.

As proeminências distais da língua aumentam rapidamente em tamanho, unem-se e crescem mais do que a proeminência mediana da língua. Os planos de fusão das proeminências distais da língua são marcados na face superior da língua pelo sulco mediano e, na superfície inferior, pelo septo mediano. A linha de fusão das partes oral e faríngea da língua é

indicada no adulto por um sulco em forma de V, o sulco terminal.

O epitélio da língua diferencia-se do endoderma, e o tecido conjuntivo, do mesênquima dos arcos branquiais. A maior parte da musculatura da língua deriva dos mioblastos que migram dos somitômeros.

As papilas linguais circunvaladas e foliadas aparecem ao final da oitava semana. Mais tarde, surgem as papilas fungiformes e, da 10^a à 11^a semana, as papilas filiformes. Da 11^a à 13^a semana, desenvolvem-se os corpúsculos gustativos.

Ao final do sexto mês, as vias reflexas entre os corpúsculos gustativos e os músculos faciais já estão estabelecidas como pode ser constatado pela expressão facial do feto a uma substância amarga colocada no líquido amniótico.

A *tireoide* forma-se a partir de um divertículo do endoderma do assoalho da faringe primitiva, entre o primeiro e o segundo pares de bolsas faríngeas. Esse divertículo migra caudalmente do vértice do V lingual até seu local definitivo no pescoço, em frente da traqueia. Está conectado inicialmente com a língua pelo ducto tireoglossal, mas essa ligação desaparece em torno da sétima semana. A sua abertura persiste no ápice do sulco terminal como o forame cego da língua adulta.

O desenvolvimento da tireoide envolve a indução de um segmento do endoderma pelo mesoderma, e as células endodérmicas passam a expressar quatro fatores de transcrição: Hhex, Nkx2-1, Pax-8 e Foxe-1.

O primórdio da tireoide consiste em uma massa compacta de células endodérmicas. Com a invasão do mesênquima vascular, há a organização em uma rede de cordões epiteliais e, posteriormente, em pequenos grupos celulares. Finalmente são formadas vesículas com uma camada de células: os folículos tireoidianos, os quais secretam hormônios a partir da 11^a semana.

O *palato* é proveniente do mesoderma das proeminências nasais medianas e das proeminências maxilares. O segmento intermaxilar, resultante da união das proeminências nasais medianas, contribui para o *processo palatino mediano*, que será responsável pela parte anterior do palato, em forma de cunha. A parte posterior do palato, que é a sua maior porção, é derivada dos *processos palatinos laterais*, que surgem do mesoderma das proeminências maxilares na sexta semana. Eles crescem inicialmente para baixo, em ambos os lados da língua, mas, na sétima semana, ascendem e projetam-se na horizontal (como uma prateleira) para uma posição superior à língua. Os processos palatinos laterais crescem um em direção ao outro e fusionam-se na 10ª semana, separando as cavidades nasal e oral. A fusão é indicada pela rafe mediana. O septo nasal cresce inferiormente e funde-se com o palato.

O mesênquima do processo palatino secreta FGF-10, o qual se liga a um receptor no ectoderma, estimulando a liberação de shh. Este provoca a produção de BMP-2 no mesênquima. BMP-2 e Msx-1, que interage com BMP-4, estimulam a proliferação das células mesenquimais dos processos palatinos e conseqüentemente o seu crescimento.

A elevação dos processos palatinos laterais pode resultar da hidratação devido ao ácido hialurônico secretado pelas células mesenquimais. O alinhamento para a posição horizontal pode ser determinado pela orientação das células mesenquimais e das fibras colágenas.

TGF-β3 é expresso nas células ectodérmicas na borda dos processos palatinos laterais logo antes da sua união. Ele estimula a apoptose dessas células, permitindo a fusão.

A não fusão dos processos que formam o palato, por serem hipoplásicos por causa de drogas, como anticonvulsivos ou corticoides, ou por razões genéticas (ocorre na trissomia do 13), resulta na *fenda palatina* (Figura 5.30).

A incidência dessa anomalia é de 1/2.500 nascimentos, sendo mais comum no sexo feminino, o que pode estar relacionado com o fato de demorar mais uma semana para o palato se fechar nesse sexo, ficando mais tempo suscetível a teratogênicos.



Figura 5.30 - Fenda palatina em feto de camundongo.

Ossos desenvolvem-se no palato anterior, na porção pré-maxilar da maxila, que contém os dentes incisivos, e estende-se para os processos palatinos laterais, formando o palato duro. As porções posteriores dos processos palatinos laterais não se ossificam e constituem o palato mole e a úvula.

A migração insuficiente de células da crista neural para o primeiro par de arcos branquiais resulta em uma hipoplasia desses arcos e dos seus derivados, levando à micrognatia (mandíbula pequena) ou à agnatia (ausência da mandíbula) (Figura 5.31).

A síndrome de Pierre Robin e a síndrome de Treacher Collins são duas manifestações da *síndrome do primeiro arco*.

Na *síndrome de Pierre Robin*, o indivíduo apresenta micrognatia, fenda palatina (em consequência da obstrução ao fechamento dos processos palatinos laterais pelo deslocamento posterior da língua) e defeitos das orelhas.

A *síndrome de Treacher Collins (disostose mandibulofacial)* é herdada como condição autossômica dominante. O gene *TCOF1*, através da proteína *Treacle*, afeta a sobrevivência e a proliferação das células da crista neural. Em caso de mutação desse gene, a apoptose aumenta e diminui a proliferação das células da crista neural, de modo que a população dessas células no primeiro par de arcos branquiais é reduzida. Há subdesenvolvimento da mandíbula e dos ossos zigomáticos, palato alto ou fendido, dentição incompleta

e anormalidades das orelhas interna, média e externa.

Teratógenos também podem causar hipoplasia da face inferior, como é o caso da isotretinoína, um derivado da vitamina A, usado no tratamento da acne.

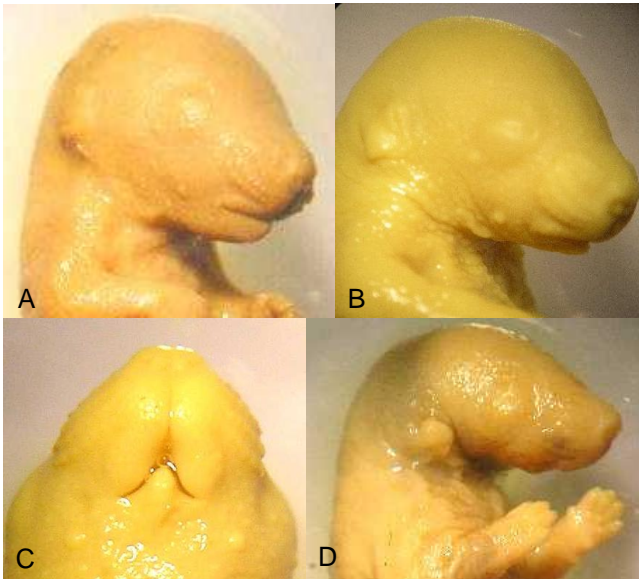


Figura 5.31 - Fetos de camundongo com mandíbula normal (A), micrognatia (B e C) e agnatia (D). Reparar na implantação baixa das orelhas nesse último.

Sistema nervoso:

Como visto anteriormente, na terceira semana de desenvolvimento, o ectoderma suprajacente à notocorda é induzido a diferenciar-se na placa neural, a qual se fecha no tubo neural (Figuras 5.14 a 5.19). O tubo neural derivará o sistema nervoso central, sendo que a região anterior ao quarto par de somitos formará o encéfalo, e o restante, a medula espinhal.

O *neuroepitélio* apresenta inicialmente somente uma camada, constituída por um tipo de célula glial imatura, a célula glial radial. Ela é uma célula-tronco capaz de gerar tanto células da glia como neurônios. Exibe um corpo ovoide, com um prolongamento curto, ancorado na superfície apical, junto à luz do tubo neural, e outro mais longo, que se ramifica (por

isso, a denominação radial) e termina na superfície basal, que é circundada pela lâmina basal, a membrana limitante externa. Seu citoplasma é rico em filamentos intermediários de vimentina, nestina e, às vezes, proteína acídica fibrilar glial (GFAP de *glial fibrillary acidic protein*).

A disposição paralela das células glias radiais dá um aspecto de paliçada ao neuroepitélio. Os núcleos estão posicionados em diferentes alturas conforme a fase do ciclo celular: as figuras mitóticas estão próximas à luz do tubo neural, e os núcleos em interfase, no lado oposto. Entre a oitava e a 22ª semana, há a produção de neuroblastos. Para tanto uma das células-filhas da mitose perde o contato com a luz do tubo e desloca-se para a extremidade oposta, não mais sintetiza DNA e nem se divide.

Quando as células glias radiais sofrem clivagem meridional (que é perpendicular à superfície apical), as células-filhas herdam quantidades iguais dos produtos dos genes *Numb* e *Notch-1*, localizados nos polos apical e basal, respectivamente. As duas células-filhas originadas são iguais (a divisão é dita simétrica): ambas reiniciam o ciclo ou ambas migram. Com a clivagem equatorial (paralela à superfície apical), a célula-filha mais próxima à superfície interna terá *Numb*, e a outra, mais próxima à membrana limitante externa, terá uma alta concentração do receptor de superfície *Notch-1* (a divisão é designada assimétrica): a primeira é uma célula glial radial e reinicia o ciclo celular, e a segunda é um neuroblasto, que migra junto à superfície basal e não realiza mais mitoses.

Na diferenciação dos neuroblastos, há a ativação dos genes *neurogenina 1* e *neurogenina 2*, a supressão da síntese de nestina e a expressão de neurofilamentos. No início, os neuroblastos não possuem prolongamentos, mas logo desenvolvem dois processos citoplasmáticos opostos, tornando-se bipolares. Posteriormente um dos processos é substituído por vários dendritos e o outro se alonga no axônio, resultando em neurônios multipolares.

Os neurônios, ainda bipolares, enrolam-se em torno dos prolongamentos das células glias radiais e utilizam-nos como guias em sua migração. Há

moléculas de adesão celular na superfície do neurônio e na superfície das células glias radiais. Enquanto os neurônios migram, inibem a proliferação das células glias radiais.

A camada junto à luz do tubo neural, que contém as células em mitose, é denominada zona *ventricular* (ou *ependimária*). A nova camada estabelecida com a migração dos neurônios é a *zona intermediária* (antigamente chamada *zona do manto*). Os neurônios emitem processos dendríticos e axônios em direção à periferia do tubo neural, criando uma região pobre em células, a *zona marginal*.

A gliogênese geralmente inicia após a neurogênese. Os progenitores das células da glia não expressam mais nestina e sintetizam GFAP. Os gliócitos (oligodendrócitos e astrócitos), originados do neuroepitélio, ocuparão a zona intermediária e a zona marginal.

A formação dos oligodendrócitos depende da sinalização de shh da notocorda.

Os oligodendrócitos recobrem muitos dos axônios da zona marginal com bainhas de mielina. A mielinização inicia no fim do segundo mês na medula espinhal e, no encéfalo, no terceiro trimestre. Continua durante o primeiro ano após o nascimento e é finalizada quando as fibras nervosas tornam-se funcionais.

O hormônio da tireoide triiodotironina (T3) tem papel decisivo no desenvolvimento da linhagem oligodendrocítica e na mielinização. A tetraiodotironina (T4), forma imatura do hormônio da tireoide, ao atravessar a membrana das células glias, é convertida na forma ativa T3, que se liga a um receptor de localização citoplasmática. O complexo receptor-T3 migra para o núcleo, onde possibilita a expressão dos genes reguladores da proliferação e da diferenciação das células da glia e da produção de mielina. O atraso da mielinização no hipotireoidismo neonatal produz um quadro de retardo mental chamado *cretinismo*.

As células que circundam a luz do tubo neural cessam suas divisões e diferenciam-se nas células ependimárias (ou ependimócitos). Em determinadas ocasiões, muitas das células do *epêndima* podem se comportar como células-tronco, gerando neurônios ou gliócitos.

As células da micróglia (microgliócitos) originam-se das células mesenquimais provenientes da medula óssea que, no final do período fetal, alcançam o sistema nervoso central através da corrente sanguínea.

Na quarta semana de desenvolvimento, a porção anterior do tubo neural expande-se e origina três *vesículas encefálicas*: *prosencefalo*, *mesencefalo* e *rombencefalo* (Figura 5.32). Essa expansão é promovida pela pressão de fluido contra as paredes. A pressão não se dissipa pela futura medula espinhal, porque há uma oclusão temporária do tubo neural na base do encéfalo.

Ainda na quarta semana, surgem duas protuberâncias das paredes laterais do prosencefalo, as vesículas ópticas, primórdios dos olhos (Figura 5.32).

O tubo neural curva-se entre o mesencefalo e o rombencefalo (*flexura cefálica*) e entre o rombencefalo e o restante do tubo neural (*flexura cervical*), adquirindo a forma de um C na sua extremidade cefálica.

Na quinta semana, o prosencefalo deriva o telencefalo (mais cranial) e o diencefalo. O mesencefalo continua como tal. O rombencefalo divide-se em metencefalo e mielencefalo (mais posterior), e entre eles ocorre a *flexura pontina* (Figura 5.33).

O telencefalo expande-se lateralmente e dará origem aos hemisférios cerebrais. Do terceiro ao oitavo mês, surgem sulcos e giros (Figura 5.34), o que aumenta a área do córtex cerebral sem aumento de volume da massa cefálica.

O córtex cerebral pode ser dividido em uma área filogeneticamente mais antiga, o rinencefalo (paleopálio), e em outra mais recente, que apareceu nos répteis, o neopálio, do qual deriva o neocórtex.

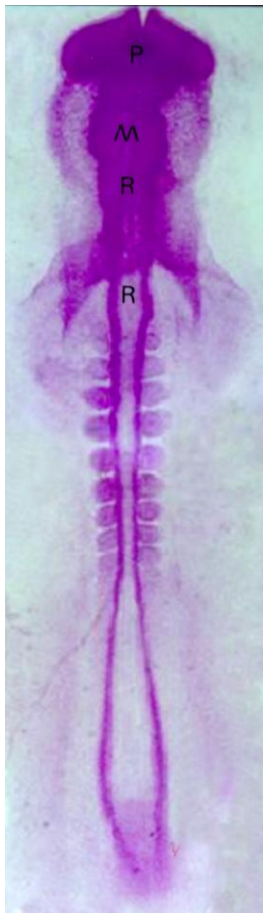


Figura 5.32 - Embrião de codorna, com 30h de incubação, onde a parte anterior do tubo neural expandiu-se nas três primeiras vesículas encefálicas: prosencéfalo (P) (de onde as vesículas ópticas projetam-se lateralmente), mesencéfalo (M) e rombencéfalo (R) (cortesia de Casimiro García Fernández).

O rinencéfalo começa a se formar em torno da sexta semana como uma evaginação da parte ventral do telencéfalo. A sua porção basal está constituída pelos bulbos olfatórios e pelos pedúnculos olfatórios. Os neurônios dos bulbos olfatórios recebem informação de células que percebem substâncias químicas (odores) e enviam essa informação a uma parte caudal do córtex cerebral para análise. A sua porção cortical está composta pelo hipocampo, que desempenha um papel importante no aprendizado e na memória, e pela substância cinzenta, onde há pontos de retransmissão dos impulsos olfatórios.



Figura 5.33 - Embrião de galinha, com 48h de incubação, onde são distinguidas as cinco vesículas encefálicas: telencéfalo (T), diencéfalo (D), mesencéfalo (M), metencéfalo (MT) e mielencéfalo (MI). São ainda indicadas a vesícula óptica (VO) e a vesícula auditiva (VA).

O neocórtex surge entre o terceiro e o sétimo mês de desenvolvimento, a partir da migração das células da zona intermediária para a zona marginal, ficando a substância cinzenta periférica. As seis camadas de neurônios que compõem a substância cinzenta são estabelecidas pela migração das células da camada mais interna, a primeira a se formar, para a mais externa, sendo que os neurônios maiores ficam situados na camada interna, e os neurônios menores, nas demais.

No ser humano, o neocórtex é bastante desenvolvido, com um grande número de zonas

associativas. É responsável pela aprendizagem, pela memória, pela fala, pela atividade voluntária e pelo controle inibitório.

O estabelecimento de sinapses inicia na vida intrauterina, aumenta nos três primeiros anos e diminui o seu ritmo entre três e 10 anos de idade. Conforme as exigências do meio, os neurônios mudam morfológica e fisiologicamente, e as sinapses são criadas, desfeitas ou consolidadas (*plasticidade neuronal*). As sinapses utilizadas tornam-se estáveis, enquanto as que não forem usadas serão removidas. Por isso, a importância de um ambiente rico em estímulos durante a infância e da atividade intelectual contínua na fase adulta.

Os hemisférios cerebrais formam os lobos frontal, temporal, parietal e occipital. Há ainda o lobo da ínsula, que se posiciona profundamente, devido ao crescimento acentuado dos hemisférios cerebrais. Em geral, o hemisfério cerebral direito recebe sensações e controla o movimento do lado esquerdo do corpo, enquanto o hemisfério cerebral esquerdo está envolvido com as sensações e os movimentos do lado direito do corpo.

Na substância branca, há fibras de associação que interligam os hemisférios cerebrais. Por exemplo, há a comissura anterior, que conecta os dois bulbos olfatórios; a comissura do fórnix, que inter-relaciona as estruturas do hipocampo de cada lado; o corpo caloso, que liga as áreas neocorticais das metades direita e esquerda do cérebro, e o quiasma óptico (*chiasma* = cruzamento), onde metade das fibras dos nervos ópticos cruza para o lado oposto do cérebro (Figura 5.34). Assim, o lado direito do encéfalo recebe a informação de ambos os olhos para a interpretação visual do lado esquerdo de um objeto, e o lado esquerdo do encéfalo, a informação para a visualização do lado direito do objeto.

As cavidades dos hemisférios cerebrais são os ventrículos laterais (Figura 5.34).

Profundamente na substância branca, ladeando os ventrículos, há os núcleos (regiões de substância cinzenta) da base. Pelo aspecto, foi denominado corpo estriado. É subdividido em dois grandes núcleos: o

núcleo lentiforme (globo pálido e putâmen) e o núcleo caudado. Eles estão envolvidos no controle inconsciente do tônus muscular e nos movimentos corporais complexos.

O desenvolvimento do telencéfalo envolve três centros de padronização: o centro de padronização rostral, derivado da borda neural anterior, que secreta FGF-8; o centro de padronização dorsal, que produz BMPs e Wnts, e o centro de padronização ventral, que libera shh. Além de afetar os centros de padronização dorsal e ventral, o FGF-8, através de moléculas, como Foxg-1 e Emx-2, regula o crescimento das vesículas telencefálicas e, de Nkx-2.1, providencia o início da ventralização pelo efeito no shh. BMPs padronizam a linha média dorsal e induzem a formação do plexo coroide, e Wnts promovem a formação das estruturas caudais do telencéfalo, como o hipocampo.

O *diencefalo* diferenciar-se-á no hipotálamo, no tálamo e no epitálamo e contribuirá para a formação da hipófise, dos olhos e da glândula pineal (Figura 5.34).

O hipotálamo, o tálamo e o epitálamo surgem como três saliências das paredes laterais do diencefalo. Em relação ao tálamo, o hipotálamo é ventral, e o epitálamo, dorsal. O hipotálamo tem núcleos que regulam as funções viscerais, como o sono, a homeostasia, a temperatura corporal, a atividade cardíaca, a ingestão de alimento e de líquido e o comportamento emocional e sexual. Ele também comanda respostas corporais por intermédio da secreção de hormônios pela hipófise. O tálamo possui núcleos que recebem informações visuais, auditivas e táteis, de dor e temperatura e que as enviam para o córtex cerebral. Desempenha um papel importante na manutenção da consciência e na aquisição do conhecimento (cognição). O epitálamo tem funções associadas ao hipotálamo. Ele possui núcleos relacionados à mastigação e à deglutição.

A zona limitante intertalâmica, um grupo de células posicionadas acima da extremidade anterior do tubo neural, secreta shh, que organiza o limite dorsal e ventral

do futuro tálamo.

O espessamento das paredes laterais do diencefalo projeta-se, resultando em uma fenda estreita, o terceiro ventrículo (Figura 5.34).

Na quarta semana, do assoalho do diencefalo projeta-se, em direção à cavidade oral primitiva (estomodeu), um divertículo em forma de funil, o *infundíbulo*, que se diferenciará na *neuro-hipófise*. Uma evaginação do teto do estomodeu, a *bolsa de Rathke*, encontra o infundíbulo e perde a conexão com o ectoderma oral. No fim do segundo mês, a bolsa de Rathke derivará a *adeno-hipófise* (Figuras 5.35 e 5.36).

As células da bolsa de Rathke originam-se na borda neural anterior. BMP-4 e FGF-8 do diencefalo estimulam a proliferação celular do primórdio da bolsa de Rathke, e *Hesx-1*, *Lhx-3* e *Lhx-4* promovem a sua diferenciação.

Na sétima semana, um divertículo mediano do teto do diencefalo (mais precisamente do epitálamo) desenvolve-se na glândula pineal (Figura 5.37). É uma glândula filogeneticamente primitiva, que está sob a influência do fotoperíodo e secreta maior quantidade de melatonina à noite. Essa substância inibe a função do eixo hipófise-gônadas e auxilia na regulação do ciclo sono-vigília.

O teto do diencefalo, cranial ao epitálamo, é constituído por uma camada de ependimócitos, recoberta por mesênquima vascular. Esses tecidos originarão o plexo coroide do terceiro ventrículo. Os ependimócitos dos plexos coroides formam o líquido cerebrospinal a partir do plasma sanguíneo. Esse líquido circula pelos ventrículos, as cavidades do encéfalo, pelo espaço subaracnóideo (entre as meninges aracnoide e pia-máter) do encéfalo e da medula espinhal e pelo canal central da medula. Ele transporta oxigênio, glicose e outras substâncias importantes para o metabolismo; remove resíduos e substâncias tóxicas, e protege o sistema nervoso central contra choques mecânicos.

O *mesencéfalo* continua sendo assim denominado no adulto. É composto pelo teto e pelos pedúnculos cerebrais.

Os neuroblastos que migram para o teto se agregam em dois pares de grupos de neurônios, sendo o par cranial os colículos superiores, e o par caudal os colículos inferiores (Figura 5.34). Os colículos superiores recebem a informação dos nervos ópticos e, através do tálamo, encaminham-nas para as áreas visuais do córtex cerebral (lobo occipital). Os colículos inferiores transmitem os impulsos da cóclea para o tálamo, que, por sua vez, os envia para as áreas auditivas dos hemisférios cerebrais (lobo temporal). As ligações entre os colículos superiores e inferiores auxiliam a coordenação dos reflexos visuais e auditivos.

Diferente do que ocorre no córtex cerebral, nas três camadas da substância cinzenta dos colículos superiores, a mais externa é a primeira a se formar, e a mais interna, a última.

Os pedúnculos cerebrais (Figura 5.34) são constituídos pelo tegmento e pela base. No tegmento, organizam-se os núcleos eferentes somáticos dos nervos cranianos III e IV, que suprem a maioria dos músculos extrínsecos dos olhos; o núcleo de Edinger-Westphal, responsável pela inervação do músculo esfíncter da pupila e do músculo ciliar dos olhos; os núcleos rubros (a cor vermelha é dada pelo rico suprimento sanguíneo e ao pigmento com ferro dos neurônios), e a substância negra (assim designada pela presença de melanina, precursor do neurotransmissor dopamina). Os núcleos rubros e a substância negra estão envolvidos no controle do movimento voluntário. Anterior à substância negra, encontra-se a base dos pedúnculos cerebrais, onde transitam as vias motoras.

O mesencéfalo contém axônios que descendem do córtex cerebral até o encéfalo posterior e a medula espinhal, como os tratos corticopontino, corticobulbar e corticoespinhal.

Logo depois da indução neural, sinais da notocorda e das regiões organizadoras da cabeça (placa precordal e endoderma visceral anterior/hipoblasto) promovem a

expressão do fator de transcrição *Otx-2* (*orthodenticle homologue 2*) na futura região do prosencéfalo-mesencéfalo e de *Gbx-2* (*gastrulation brain homeobox 2*) na região do rombencéfalo. O limite na expressão desses dois fatores de transcrição forma o organizador ístmico, que secreta FGF-8. Este induz a expressão dos genes *paired-box Pax2* e *Pax5* e dos genes *engrailed En1* e *En2*, importantes na padronização anteroposterior. No organizador ístmico, há também a sinalização Wnt-1, que estimula a proliferação celular. A padronização do eixo dorsoventral deve-se à secreção de *shh* ventralmente, que promove a proliferação neuronal nessa região e inibe a expressão de moléculas, como *Pax-7*, características da região dorsal.

Devido ao crescimento acentuado de suas paredes, a sua luz estreita-se e torna-se o aqueduto do mesencéfalo, que une o terceiro e o quarto ventrículos, isto é, a luz do diencéfalo e a luz do metencéfalo e do mielencéfalo (Figura 5.34).

Do início da quarta até o fim da quinta semana, é observada uma segmentação no rombencéfalo (Figura 5.32). Esses segmentos são denominados *neurômeros* (ou *rombômeros*) e resultam da proliferação celular acentuada. Os corpos celulares de vários dos nervos cranianos originam-se aí.

A especificação dos rombômeros (r) 1 a 3 é regulada pelo próprio *Gbx-2*. O fator de transcrição *Krox-20* guia a formação dos r3 e r5; o fator de transcrição *kreisler* e *Hoxa-1* estão envolvidos na formação de r5, e um gradiente descendente de ácido retinoico, produzido pelos somitos anteriores, tem um papel importante na formação de r4 e r7.

As paredes do *metencéfalo* originarão o cerebelo e a ponte, enquanto a sua luz será a parte cranial do quarto ventrículo (Figura 5.34).

Assim como o cérebro, o cerebelo também apresenta um córtex de substância cinzenta, a substância branca interna e, no interior desta, núcleos de substância cinzenta. A substância cinzenta periférica (constituída pelas camadas molecular, de Purkinje e granular) resulta da migração dos

neuroblastos da zona intermediária para a zona marginal. Os núcleos cerebelares derivam de células da zona intermediária que permanecem em suas posições originais.

A migração dos precursores dos neurônios da camada molecular é paralela à superfície dorsal no sentido anterior. Após o término das mitoses, parte dessas células migra para o interior onde estabelecem a camada granular. Nesse trajeto, cruzam com os precursores das células de Purkinje, que migram da camada interna para uma posição entre as camadas granular e molecular. As células de Purkinje secretam *shh*, que induz a proliferação dos precursores dos neurônios das camadas molecular e granular.

O cerebelo é responsável pela coordenação dos movimentos, pela postura e pelo equilíbrio. Da medula espinhal recebe informações sobre a posição do corpo no espaço, e da ponte, informação do córtex cerebral, especificando a meta do movimento pretendido. Ele compara essas informações e calcula a sequência das contrações musculares para executar o movimento. Ao contrário dos hemisférios cerebrais, o lado esquerdo do cerebelo está envolvido com os movimentos do lado esquerdo do corpo, e o lado direito do cerebelo com os movimentos do lado direito do corpo. O cerebelo coordena ainda aprendizagem motora e a memória de procedimentos, além de complexas funções sensoriais, emocionais e cognitivas.

A ponte possui núcleos que são sítios de transmissão dos sinais para os movimentos voluntários, que se originam no córtex cerebral e vão para o cerebelo; núcleos que ajudam a controlar a respiração, e núcleos associados aos nervos cranianos V-VIII. Apresenta a formação reticular, de aspecto em rede pela disposição de pequenos aglomerados de corpos de neurônios com feixes de axônios, ou seja, uma mistura de substância cinzenta e substância branca, que coordena o ciclo vigília-sono. As fibras nervosas que ligam os córtices cerebral e cerebelar com a medula espinhal passam pela ponte. A ponte retransmite os impulsos nervosos entre o bulbo e o mesencéfalo e de um lado do cerebelo para o outro.

O *mielencéfalo* originará o bulbo. Seus dois núcleos principais são: o centro cardiovascular, que regula o ritmo e a força dos batimentos cardíacos e o diâmetro dos vasos sanguíneos, e o centro respiratório bulbar de ritmicidade, que regula a frequência da respiração. Há ainda núcleos associados às sensações de toque, pressão e vibração; núcleos que coordenam os reflexos de deglutição, vômito, tosse e espirro, e

núcleos que recebem a informação sensitiva ou fornecem a resposta motora dos nervos cranianos VIII-XII. Contém também a formação reticular.

Na substância branca do bulbo, passam os tratos sensitivos (ascendentes) e motores (descendentes) que se estendem entre a medula espinhal e outras partes do encéfalo. A sua cavidade será a porção caudal do quarto ventrículo (Figura 5.34).

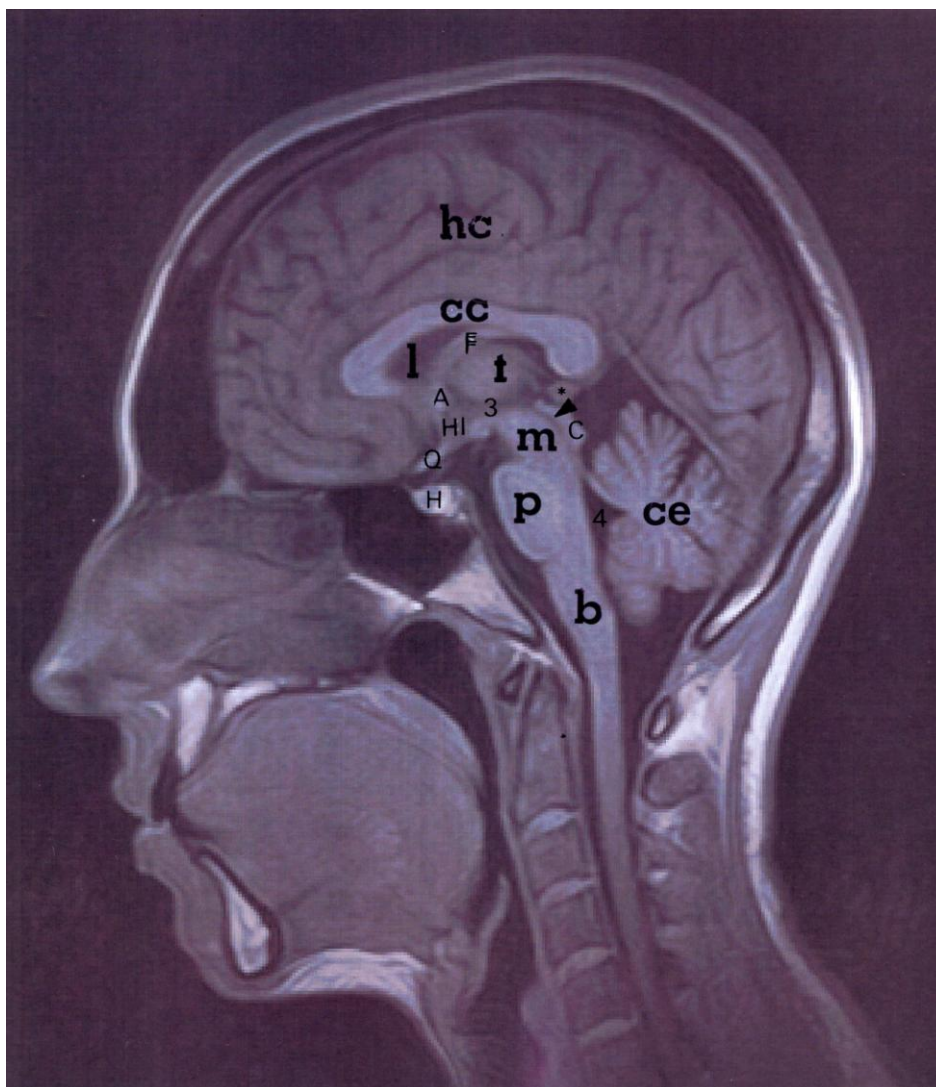


Figura 5.34 - Imagem por ressonância magnética do encéfalo adulto (vista medial): hemisférios cerebrais (hc), comissura anterior (A), fórnix (F), corpo caloso (cc), quiasma óptico (Q), septo pelúcido – limite medial do corno frontal do ventrículo lateral (l); hipotálamo (HI), tálamo (t), hipófise (H), glândula pineal (*), terceiro ventrículo (3); colículos do mesencéfalo (C), pedúnculo cerebral do mesencéfalo (m), aqueduto do mesencéfalo (▶); cerebelo (ce), ponte (p); bulbo (b), e quarto ventrículo (4).

Devido à flexura pontina, a placa do teto do mielencéfalo é extremamente fina (Figura 5.35), constituída por uma camada de células ependimárias e pelo mesênquima vascular, que originará a pia-máter. Essas duas camadas são denominadas tela coróide. O mesênquima vascular prolifera e invagina para a luz do quarto ventrículo, formando o plexo coróide, produtor do líquido cefalorraquiano.



Figura 5.35 - Corte de embrião de galinha, onde a hipófise estava sendo formada a partir do infundíbulo (I), uma projeção do diencéfalo (D), e da bolsa de Rathke (▶), uma evaginação do estomodeu (E). M – mielencéfalo; VA – vesículas auditivas.

Em torno do quarto mês de desenvolvimento, surgem orifícios na placa do teto do quarto ventrículo, os forâmenes de Luschka (dois laterais) e o forame de Magendie (um mediano). Através deles, o líquido tem acesso ao espaço subaracnóideo, donde será absorvido pelas vilosidades aracnóideas e irá para o sistema venoso.

Normalmente, o volume do líquido cefalorraquiano permanece constante de 80 a 150mL, pois é absorvido tão rapidamente quanto é produzido. *Hidrocefalia* é o acúmulo desse líquido por distúrbio na sua absorção, por estenose do aqueduto do mesencéfalo ou por obstrução das aberturas do quarto ventrículo ou nos espaços subaracnóideos. O aumento na quantidade de líquido cefalorraquiano causa o adelgaçamento das paredes do encéfalo e a expansão do crânio no feto, já que as suturas da calota craniana ainda não estão fusionadas.

Algumas formas de hidrocefalia são devidas a mutações de genes no cromossoma X.

O conjunto do mesencéfalo, ponte e bulbo denomina-se tronco encefálico.

Se, no encéfalo, a migração celular, o crescimento diferencial e a morte celular produzem modificações no padrão das zonas ventricular, intermediária e marginal, na *medula espinhal*, essas três camadas são mantidas com poucas alterações. A zona intermediária transforma-se na substância cinzenta, e a zona marginal, na substância branca. Em consequência, a substância cinzenta localiza-se internamente e em forma de H, e a substância branca fica ao seu redor. A luz original do tubo neural diminui, mas continua delimitada pelo epêndima (Figura 5.38).

A medula espinhal primitiva é dividida nas placas alares e basais. As placas alares são situadas dorsalmente, e as placas basais, ventralmente. As placas alares direita e esquerda estão conectadas pela lâmina do teto, e as placas basais, pela lâmina do assoalho. As placas alares são precursoras dos cornos dorsais (ou posteriores), onde entram os axônios dos neurônios situados nos gânglios sensitivos. As placas basais derivam os cornos ventrais (ou anteriores), que contêm neurônios multipolares, cujos axônios

conduzem os impulsos para os músculos (portanto, neurônios motores) (Figura 5.38).

Duas classes de proteínas induzem a diferenciação celular ao longo do eixo dorsoventral do tubo neural para formar a medula espinhal: shh e BMPs.

Os fatores de transcrição Pax-3, Pax-7, Msx-1 e Msx-2 são expressos na placa neural. Shh, secretada pela notocorda, induz a diferenciação das células da linha média da placa neural na lâmina do assoalho. Há a repressão da expressão de Pax-3 e Pax-7, permitindo essa transformação. As células da lâmina do assoalho passam a produzir shh já no estágio de sulco neural.

BMP-4 e BMP-7, produzidas na ectoderme que ladeia as margens da placa neural (futura epiderme) e depois nas pregas neurais, induzem as moléculas dorsalizantes Pax-3, Pax-7, Msx-1 e Msx-2, resultando na lâmina do teto. Após o fechamento do tubo neural, as BMPs não são mais sintetizadas na ectoderme epidérmica, mas sim na lâmina do teto e na sua vizinhança.

No início da diferenciação neuronal, a expressão de BMPs persiste na região dorsal do tubo neural, e a expressão de shh é mantida na notocorda e na lâmina do assoalho. Vários membros da família BMP e a dorsalina, outro membro da superfamília do TGF- β , estão envolvidos na indução dos tipos celulares da metade dorsal do tubo neural, como células da crista neural, células da lâmina do teto e interneurônios dorsais. A sinalização Wnt, além de promover a proliferação dos progenitores neurais, exerce uma influência dorsalizante sobre eles. O destino celular na região ventral depende da concentração de shh (então essa proteína é mais do que um simples indutor: é um morfógeno). A exposição à alta concentração nas regiões ao lado da lâmina do assoalho (placas basais) induz a diferenciação dos neurônios motores, e a menor concentração que alcança as áreas acima das placas basais (região intermediária) resulta em interneurônios ventrais.

No início do período fetal, aparecem duas camadas de mesênquima em torno do encéfalo e da medula espinhal, envolvidas na formação das meninges. A camada mais interna, originária da crista neural, subdivide-se na pia-máter e na aracnoide, sendo que, no espaço entre elas, circula o fluido

cerebrospinal. A camada mais externa, de origem mesodérmica, forma a dura-máter e ainda serve de molde para a ossificação intramembranosa da calota craniana.

No embrião, a medula espinhal estende-se por todo o comprimento do canal vertebral. Os nervos espinhais passam pelos forâmens intervertebrais próximo aos seus locais de origem. Com o crescimento da coluna vertebral, a extremidade caudal da medula espinhal situa-se no nível da primeira vértebra sacral aos seis meses, da segunda ou terceira vértebra lombar ao nascimento e entre a 12ª vértebra torácica e a terceira vértebra lombar no adulto. As raízes nervosas espinhais dos segmentos lombar e sacral correm obliquamente da medula espinhal até o nível correspondente da coluna vertebral. Esse feixe de raízes nervosas é denominado cauda equina.

O espaço na coluna vertebral abaixo da medula espinhal é um local seguro para a retirada do fluido cerebrospinal para análise.

O sistema nervoso periférico é originado das células da crista neural. Essas células desprendem-se do neuroepitélio da placa neural (na região cranial) ou do tubo neural (no tronco) e formam uma lâmina dorsal contínua, por cima do tubo neural, que logo se divide em duas faixas longitudinais e se segmentam. Os blocos têm correspondência com os somitos.

As células da crista neural migram e diferenciam-se nos neurônios, nas células-satélites e nas células de Schwann dos gânglios sensitivos cranianos, dos gânglios espinhais e dos gânglios intramurais. Elas ainda derivam a bainha conjuntiva dos nervos, a medula da adrenal, que pode ser considerada um gânglio simpático altamente modificado, e os melanócitos.

Neurofibromatose (doença de von Recklinghausen) é uma doença genética que ocorre em cerca de 1/3.000 nascimentos vivos. O gene envolvido é muito grande e sujeito a uma alta taxa de mutação. Características comuns são manchas café com leite na pele,

neurofibromas (tumores de nervos periféricos) múltiplos, frequentemente centenas e ocasional gigantismo de um membro ou dígito.

Os neurônios dos gânglios sensitivos cranianos e espinais são pseudounipolares, enquanto aqueles dos gânglios intramurais são multipolares. Os neurônios pseudounipolares surgem como neurônios bipolares, mas, nesse caso, os dois prolongamentos fundem-se próximo ao corpo celular.

A mielinização das fibras nervosas periféricas, promovida pelas células de Schwann, ocorre do segundo ao quinto mês, sendo que as raízes motoras são mielinizadas antes das raízes sensitivas (no sistema nervoso central, a mielinização inicia nos tratos sensitivos).

Há uma interação entre a célula de Schwann e o axônio para a mielinização. Os axônios produzem fatores moleculares que sinalizam o início desse processo, sugerindo que seja o axônio que se identifica à célula de Schwann para ser mielinizado ou não. Moléculas da matriz extracelular, como a laminina presente na lâmina basal da célula de Schwann, e fatores de crescimento, como o FGF, o fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor* – PDGF), o fator de crescimento neural (*nerve growth factor* – NGF), o fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor* – EGF), a neuroregulina e as citocinas, são os sinais que controlam a mielinização.

Precusores das células de Schwann que não são associados com axônios não recebem o suporte de neuroregulina e sofrem apoptose.

A primeira atividade reflexa é observada na sexta semana, quando o embrião reage ao toque perioral com uma flexão contralateral do pescoço. No início do terceiro mês, o feto responde à estimulação tátil de toda a superfície do corpo, exceto as costas e o topo da cabeça. Ao final do quarto mês, executa movimentos, sendo inclusive capaz de agarrar um bastão de vidro. No sexto mês, aparece o reflexo de sucção.

Olhos:

No início do desenvolvimento, o prosencéfalo constitui um único campo óptico, que posteriormente é dividido em dois. Duas vesículas são projetadas do prosencéfalo lateralmente: são as *vesículas ópticas*. Quando o prosencéfalo divide-se em telencéfalo e em diencéfalo, elas permanecem em comunicação com o diencéfalo (Figuras 5.32, 5.33 e 5.36). As vesículas ópticas contactam o ectoderme de revestimento suprajacente e induzem sua transformação nos *placoides do cristalino*, os quais se invaginam nas vesículas do cristalino e, posteriormente, se diferenciam nos cristalinos. Os placoides e as vesículas do cristalino, por sua vez, agem sobre as vesículas ópticas. Elas se invaginam e adquirem uma forma de cálice, com parede dupla. Esse cálice óptico se transforma na retina, sendo a camada mais interna (próxima à vesícula encefálica) a camada pigmentar e a mais externa a camada sensorial, com os fotorreceptores (Figuras 5.36, 5.37 e 5.39).

No desenvolvimento inicial da retina, o mesênquima invade a cavidade do cálice óptico e diferencia-se em um conjuntivo rico em ácido hialurônico, semelhante a um gel transparente: é o humor vítreo. Ele preenche o espaço entre a retina sensorial e o cristalino, formando o corpo vítreo, o qual protege a retina contra choques e vibrações.

Durante o período fetal, o espaço entre as duas camadas da retina desaparece quando se tornam justapostas. No entanto, se isso não ocorrer, tem-se o *deslocamento congênito da retina*. Pode ser consequência de um crescimento desigual das duas camadas, de modo a não ficarem em perfeita aposição, ou do acúmulo de líquido, como o humor vítreo, sangue ou exsudato. O deslocamento da retina também pode acontecer por um trauma no globo ocular, por infecções intraoculares ou pela retinopatia diabética, onde há uma proliferação anormal dos vasos sanguíneos da retina. O afastamento e a presença de líquido entre as camadas prejudicarão a visão.

Os axônios das células ganglionares da retina neural juntam-se na base do olho e penetram pelo pedúnculo que conecta o cálice óptico ao diencéfalo, formando o nervo óptico. Na face ventral do cálice óptico, há uma fenda que se estende ao longo da superfície ventral do pedúnculo óptico e que constitui a fissura óptica (ou coroide). No mesênquima que preenche as fissuras ópticas, desenvolvem-se os vasos hialoides. A artéria hialoide atinge o interior do cálice óptico, atravessa o corpo vítreo e ramifica-se no cristalino. A veia hialoide recolhe o sangue dessas estruturas. Posteriormente, os lábios dessa fissura fundem-se, e os vasos são incluídos no nervo óptico. As partes proximais dos vasos persistem como artéria central e veia central da retina, enquanto as partes distais, que supriam o cristalino, regredem antes do nascimento. A abertura redonda do cálice óptico originará a pupila.

O não fechamento da fissura óptica durante a sexta ou sétima semana resulta no *coloboma da retina* (ou da *íris*), em que a retina tem o aspecto de buraco de fechadura. É um defeito hereditário, transmitido como uma característica autossômica dominante. Pode ser também causado por fatores ambientais.

O campo óptico forma-se ao redor da placa precordial, no fim da gastrulação. Suas células expressam *Rax* (*retina and anterior neural fold homeobox*), *Pax-6* e *Lhx-2*. *Rax* e o fator de transcrição *Six-3* (*sine oculis-3*) suprimem a atividade de *Wnt*, evitando a posteriorização dessa região e permitindo então a produção de *shh*. Com a secreção de *shh* pela placa precordial e pela região mediana e ventral do prosencéfalo, a expressão de *Pax-6* na linha média é reprimida, e o campo óptico divide-se em dois: os primórdios ópticos esquerdo e direito. Essa divisão também pode ser decorrente de movimentos no sentido anterior, segundo a expressão do gene *cyclops*, de células da região ventral do prosencéfalo. No 22º dia de gestação, as paredes laterais da vesícula encefálica evaginam-se, resultando nas vesículas ópticas.

As vesículas ópticas, através de FGF e BMP, induzem a transformação do ectoderme de revestimento nos *placoides do cristalino*. *Pax-6* permite que o ectoderma superficial responda aos sinais indutivos da vesícula óptica aposte e promove a expressão dos genes

Eya1 e *Eya2* (*eyes absent*), iniciando a diferenciação no placóide do cristalino. Ainda ativa o fator de transcrição *Sox-2*, que provoca o espessamento do ectoderma no placóide do cristalino. A expressão de *Pax-6* continua quando o placóide se invagina na vesícula do cristalino. O regulador transcricional *Foxe-3*, que opera em decorrência de *Pax-6*, facilita a separação da vesícula do cristalino do ectoderma superficial e a transformação das células posteriores em fibras do cristalino. Sob a influência de *Sox-2*, *Pax-6* e *Maf* (proteínas pareadas com um oncogene), as células epiteliais do cristalino tornam-se alongadas, transparentes, com grande quantidade de proteínas *crystallin* α , β e γ . Depois da indução do cristalino, secreções da retina, do qual o FGF é o principal componente, acumulam-se no humor vítreo e estimulam a formação das fibras do cristalino.

O placóide do cristalino estimula a vesícula óptica a se achatar e se tornar côncava, resultando no cálice óptico. Isso requer a expressão de *Lhx-2* e a ação de ácido retinoico. A expressão diferencial dos genes *Pax* determina a formação do cálice óptico (futura retina) ou do pedúnculo óptico (futuro nervo óptico). Através da exposição à alta concentração de *shh*, a expressão de *Pax-6* é inibida e *Pax-2* é induzida no pedúnculo óptico, enquanto a concentração menor de *shh* distalmente permite a expressão de *Pax-6* na vesícula óptica. Estimulada pelo FGF do ectoderma superficial, uma interação entre *Pax-2* e *Pax-6* subdivide a vesícula óptica em uma camada distal (adjacente ao ectoderma superficial) e uma camada proximal (vizinha ao pedúnculo óptico). Sob a influência de *Pax-6*, a camada distal invagina-se, tornando-se a camada mais interna do cálice óptico, e expressa o fator de transcrição *Vsx-2*: essa camada será a retina sensorial. Inicialmente, o fator de transcrição *Mitf* (*microphthalmia-associated transcription factor*) é expresso por toda a vesícula óptica, mas, através da ação de BMP do mesênquima ao redor, originado da crista neural, e de *Pax-2* e *Pax-6*, a expressão de *Mitf* torna-se restrita à camada proximal (externa). A presença de *shh* ventralmente estimula a produção de *Otx-2* nessa camada e sua diferenciação no epitélio pigmentar da retina. Na camada interna do cálice óptico, *shh* e a proteína ventroptina, antagonistas da BMP-4, estimulam a expressão dos fatores de transcrição *Vax-2* e *Pax-2* na região ventral. Na parte dorsal, BMP-4 sinaliza a expressão de *Tbx-5*.

As células que expressam *Pax-2* no pedúnculo óptico providenciam as moléculas-guia para orientar o crescimento dos axônios da retina que passam pelo nervo óptico e pelo quiasma óptico e entram no trato óptico

contralateral. Depois dos processos neuronais alcançarem o cérebro, o pedúnculo óptico é denominado nervo óptico.

A camada de ectoderma de revestimento, depois da internalização do placóide do cristalino, é refeita por epibolia e, por indução da vesícula do cristalino, gera o epitélio da córnea (Figuras 5.36, 5.37 e 5.39). As células cubóides do ectoderma tornam-se altas pela aquisição de organelas envolvidas na secreção, como o complexo de Golgi, e produzem colágenos tipos I, II e IX. O estroma formado permite a migração de células da crista neural, provenientes da borda do cálice óptico. Essas células organizam um epitélio cubóide, denominado endotélio da córnea. Elas secretam grandes quantidades de ácido hialurônico para o estroma, o que serve de substrato para outra onda de migração de células da crista neural. Essas células se diferenciarão em fibroblastos.

A expressão de Pax-6 no ectoderma da superfície é necessária para a indução da córnea.

A migração celular é interrompida com a secreção de hialuronidase pelas células. Com a remoção do ácido hialurônico e a consequente perda de água, a córnea tem sua espessura diminuída. Os fibroblastos contribuem para a matriz do estroma com fibras colágenas. A córnea ainda possui a membrana de Bowman e a membrana de Descemet, que correspondem à membrana basal do epitélio externo e do endotélio da córnea, respectivamente.

A transparência da córnea é possibilitada pela desidratação do estroma. Como visto anteriormente, a remoção da maior parte da água do estroma ocorre com a degradação do ácido hialurônico. Outro mecanismo envolve a tiroxina produzida pela glândula tireoide em maturação. Esse hormônio age sobre o endotélio da córnea fazendo-o bombear sódio do estroma para a câmara anterior do olho. As moléculas de água acompanham os íons de sódio.

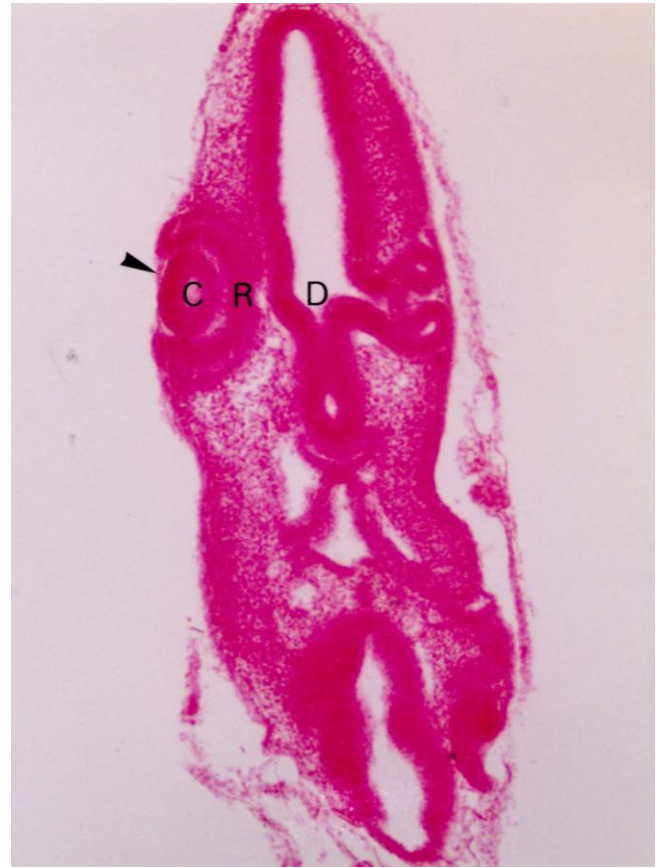


Figura 5.36 - Corte de embrião de galinha, onde é possível observar a formação da hipófise e dos olhos. Do diencéfalo (D) projetam-se as vesículas ópticas, agora invaginadas em cálices ópticos, os quais derivarão a retina (R). A vesícula do cristalino (C) é proveniente da internalização do placóide do cristalino, portanto de origem do ectoderma de revestimento. O ectoderma de revestimento refaz-se e será a córnea (►).

Outro evento importante na morfogênese da córnea é a curvatura acentuada que sofre devido a fatores mecânicos, como a pressão do líquido intraocular. A forma convexa permite que a córnea ajuste-se ao cristalino para conduzir os raios de luz focalizados para a retina. Irregularidades na curvatura da córnea, como acontecem no *astigmatismo*, causam distorções na imagem visual.



Figura 5.37 - Corte da cabeça de um embrião de galinha, onde são visualizados: um divertículo do teto do diencéfalo, responsável pela glândula pineal (←), os olhos em formação e a invaginação dos placoides nasais (PN).



Figura 5.39 - Na formação do cristalino, as células da vesícula do cristalino sintetizam e acumulam as proteínas do cristalino e tornam-se cilíndricas e alongadas (por isso, são denominadas fibras do cristalino), obliterando o espaço que havia.

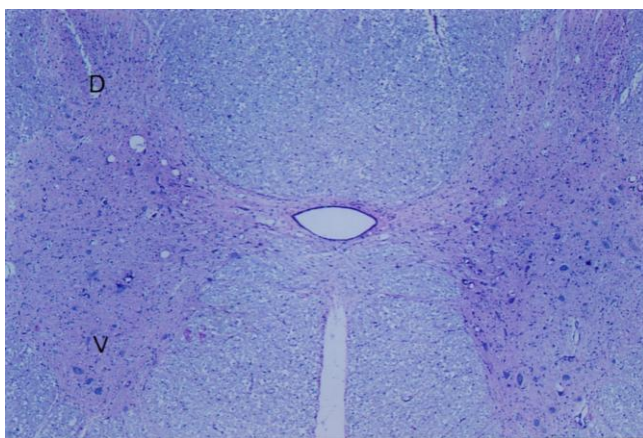


Figura 5.38 - Corte histológico da medula espinhal, onde se observam: a substância branca externa; a substância cinzenta interna, em forma de H, com os cornos dorsais (D) e ventrais (V), e o canal endimário. HE.

Na borda do cálice óptico, a íris e o corpo ciliar diferenciam-se. Eles apresentam a camada externa pigmentada e a camada interna não pigmentada, contínuas com a camada pigmentar (interna) e a camada neural (externa) da retina. O estroma da íris é superficial em relação à camada pigmentada. Ele se origina da crista neural. A concentração de melanócitos e de melanina no estroma da íris determina a cor dos olhos.

A cor azulada na maioria dos recém-nascidos é fruto da pigmentação intrínseca da camada pigmentar da íris. A pigmentação definitiva do olho desenvolve-se gradualmente durante os primeiros seis a 10 meses de vida pós-natal. Se a melanina ficar restrita ao epitélio da

Íris, os olhos serão azuis. Se a melanina estiver presente também no estroma, serão castanhos.

No interior do estroma da íris, estão os primórdios dos músculos esfíncter pupilar e dilatador da pupila. Esses músculos são de origem neuroectodérmica e nascem da camada epitelial anterior da íris. A íris circunda parcialmente a parte externa do cristalino e, modificando o diâmetro da pupila, controla a quantidade de luz que passa por ele e consequentemente que incide sobre a retina.

As células da camada interna não pigmentada do corpo ciliar são transportadoras de íons e modificam o plasma sanguíneo que circula nos capilares do conjuntivo, secretando-o como humor aquoso na câmara posterior (entre o cristalino e a íris). O humor aquoso entra na câmara anterior (entre a íris e a córnea), passa por uma trama de tecido conjuntivo frouxo, desemboca no canal de Schlemm e é drenado para o seio venoso.

O desenvolvimento anormal da drenagem do humor aquoso durante o período fetal provoca a elevação da pressão intraocular, o que leva à degeneração das células ganglionares da retina e à cegueira. O *glaucoma congênito* pode resultar de infecções, como a causada pelo vírus da rubéola.

Abaixo do corpo ciliar está o músculo ciliar, derivado do mesênquima da borda do cálice óptico. A sua contração torna o cristalino mais convexo, o que altera seu poder de refração na acomodação para visão perto.

O esboço do olho é envolvido por mesênquima originado do mesoderma e das células da crista neural. Ele se diferencia em duas camadas: a coróide, mais interna, de tecido conjuntivo frouxo, ricamente vascularizado e com melanócitos, e a esclera, a parte branca dos olhos, de tecido conjuntivo denso modelado. A esclera é contínua com a dura-máter.

As pálpebras desenvolvem-se como pregas ectodérmicas com mesênquima no interior. O

ectoderma interno deriva o epitélio da conjuntiva. O mesênquima diferencia-se no conjuntivo e nos músculos. As pálpebras tornam-se aparentes na sétima semana e unem-se ao final da nona semana (Figuras 5.40 e 5.41). Antes que voltem a se abrir, os cílios e as glândulas sebáceas formam-se do ectoderma superficial (Figura 5.42). A reabertura das pálpebras ocorre do sexto ao sétimo mês.

A reabertura das pálpebras é mediada por BMP.



Figura 5.40 - Embrião humano com oito semanas (54 a 55 dias, estágio Carnegie 22), onde se notam os olhos ainda abertos, com início da formação das pálpebras.

As glândulas lacrimais são glândulas exócrinas compostas, que surgem a partir de invaginações do ectoderma. Elas produzem lágrimas no segundo mês de vida, por isso o choro sem lágrimas do recém-nascido.

Orelhas:

Na quarta semana, por indução da notocorda, do mesoderma paraxial e do rombencéfalo (mais precisamente da região que será mielencéfalo), ocorre um espessamento do ectoderma de revestimento nos *placoides óticos*. Eles se invaginam para o

mesênquima subjacente e terminam por se separar do ectoderma como *vesículas auditivas* (*vesículas óticas* ou *otocistos*) (Figuras 5.33 e 5.35). Estas se diferenciam no labirinto membranoso, composto por: ductos semicirculares, utrículo, sáculo, ducto e saco endolinfáticos e ducto coclear. O órgão espiral (ou de Corti), cujas células pilosas são receptoras dos sons, diferencia-se da parede do ducto coclear. O mesênquima é induzido pelas vesículas óticas e transforma-se em cartilagem e posteriormente em tecido ósseo, formando o labirinto ósseo, constituído por: vestibulo, canais semicirculares e cóclea. O labirinto membranoso e o labirinto ósseo compõem a orelha interna.



Figura 5.41 - Feto com três meses, cujas pálpebras estão fusionadas.



Figura 5.42 - Cílios, sobrancelhas e cabelos já presentes no feto.

FGF-3 do rombencéfalo induz o ectoderma superficial a expressar Pax-2. Sinais Wnt acima de um limiar estimulam a diferenciação das células Pax-2 positivas no placoide ótico, enquanto as células expostas a uma concentração menor ao limiar derivam a epiderme. Possivelmente sob a influência do FGF-3, o placoide ótico invagina-se na vesícula ótica. Esta sofre padronização dorsoventral através da sinalização Wnt na região dorsal do tubo neural e de shh de fontes ventrais. A vesícula ótica alonga-se, formando, sob a influência de Nkx-5, Dlx-5 e Gbx-2, uma região vestibular (ductos semicirculares, utrículo e sáculo) dorsal e, sob o controle de Pax-2 e Sox-3, uma região auditiva (ducto coclear) ventral. Pax-2 e FGF-3, secretado dos r3 e r6, são importantes para o estabelecimento do ducto endolinfático na superfície dorsomedial da vesícula ótica. BMP-4 do ectoderma da vesícula ótica estimula a diferenciação do mesênquima ao redor na cartilagem, a qual sofre ossificação endocondral no labirinto ósseo.

Os ossículos da orelha média são provenientes do primeiro e do segundo arcos branquiais, e as tubas auditivas e as cavidades timpânicas, do primeiro par de bolsas faríngeas.

A orelha externa consiste no meato acústico externo, na camada externa da membrana timpânica e no pavilhão auditivo. Os meatos acústicos externos derivam do primeiro par de sulcos branquiais. As membranas timpânicas diferenciam-se da camada de ectoderma do primeiro par de sulcos branquiais e de endoderma do primeiro par de bolsas faríngeas, com mesoderma interposto. Os pavilhões auditivos surgem, na sexta semana, da modelagem de seis tubérculos de mesênquima, revestidos por ectoderma (três do primeiro arco branquial e três do segundo), que crescem ao redor do primeiro par de sulcos branquiais.

A exposição à estreptomicina, à talidomida e ao ácido salicílico durante o primeiro trimestre pode afetar o desenvolvimento do meato acústico externo e do pavilhão auditivo.

Inicialmente as orelhas estão posicionadas em nível do pescoço, mas, à medida que a mandíbula se desenvolve, ascendem para o lado da cabeça, na altura dos olhos (Figura 5.31).

Sistema cardiovascular:

Mesmo em formação, o sistema cardiovascular permite a circulação sanguínea entre o embrião e os anexos, suprimindo a necessidade de nutrientes e oxigênio e promovendo a eliminação de catabólitos.

Na terceira semana de desenvolvimento, os vasos sanguíneos começam a se organizar no mesoderma extraembrionário do saco vitelino, do córion e do pedúnculo do embrião e no mesoderma intraembrionário (exceto o mesoderma precordial e a notocorda). Eles surgem a partir da confluência de ilhotas sanguíneas, com células denominadas hemangioblastos. As células periféricas na ilhota

diferenciam-se nas células endoteliais, e as células internas, nas hemácias.

No saco vitelino, *Indian hedgehog* secretado pelo endoderma extraembrionário estimula o mesoderma extraembrionário a produzir BMP-4, que desencadeia a formação das ilhotas sanguíneas.

Os hemangioblastos, sob a influência de Runx-1, seguem a linhagem hematopoética, enquanto, respondendo a Hoxa-3, entram na linhagem endotelial. Podem ainda derivar as células musculares lisas dos vasos.

Os vasos sanguíneos formam-se por três mecanismos principais: pela coalescência dos angioblastos (precursores das células endoteliais) *in situ* (ex.: aorta dorsal); pela migração dos angioblastos de outros sítios (ex.: endocárdio), e pela ramificação de vasos já existentes (ex.: vasos intersegmentares do eixo corporal e vasos do sistema nervoso). No tronco e nas extremidades, o mesoderma local torna-se associado com o revestimento endotelial para constituir a parede vascular. Na cabeça e em muitas áreas do sistema arco aórtico, o mesênquima derivado da crista neural contribui para o tecido conjuntivo e o músculo liso do vaso.

Os angioblastos inicialmente são estimulados pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A de *vascular endothelial growth factor*) do mesoderma para formar os plexos capilares primários. Depois angiopoietina-I, Tie-2 e a sinalização Notch contribuem para o brotamento desses vasos. PDGF, TGF- β e miocardina estão envolvidos na construção da parede vascular.

Nas primeiras seis semanas, os eritrócitos em circulação são principalmente derivados do saco vitelino. Entretanto são células primitivas: grandes e nucleadas.

A hematopoese intraembrionária inicia, no fim da quarta semana, em ilhotas no mesoderma lateral

esplâncnico associado com a parede ventral da aorta dorsal (grupos para-aórticos) e logo depois na região AGM (de *aorta/genital ridge/mesonephros* – aorta/crista genital/mesonefro). Células-tronco hematopoéticas dessa região migram, através do sangue, para o saco vitelino, a placenta e o fígado, assim como aquelas do saco vitelino e da placenta vão para o fígado. Da sexta à oitava semana, o fígado substitui o saco vitelino como principal fonte de hemácias. Os eritrócitos do fígado são anucleados, com uma vida curta (50 a 70 dias) e com hemoglobina fetal, que tem uma afinidade maior pelo oxigênio do que a forma adulta.

Genes das famílias *Hoxa* e *Hoxb* regulam a proliferação das células-tronco hematopoéticas, e BMP-4, *Indian hedgehog* e Wnt estimulam e mantêm a atividade dessas células.

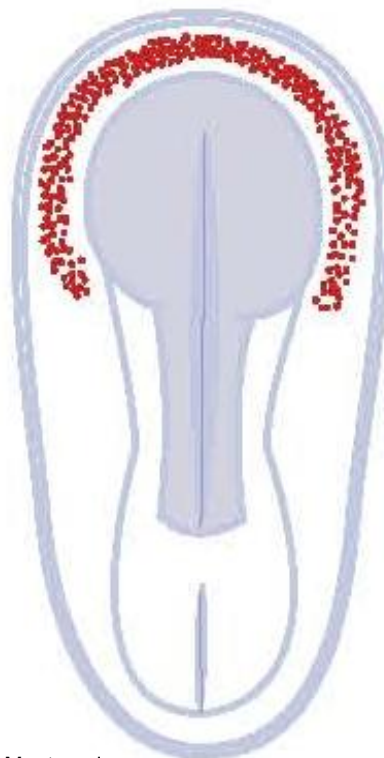
No saco vitelino e nos sítios embrionários de hematopoese, as células endoteliais retêm por um curto período a capacidade hematopoética. Na região AGM, a sinalização de óxido nítrico, resultante do estresse causado pelo fluxo sanguíneo sobre as células endoteliais, pode induzir sua transformação em células-tronco hematopoéticas.

No fim do período embrionário, células-tronco hematopoéticas do fígado colonizam o baço, e, do terceiro ao quinto mês, esses dois órgãos são os principais sítios de hematopoese. Mais tarde, o baço torna-se infiltrado por linfócitos.

O início do desenvolvimento do baço requer a ação cooperativa de Pod-1, uma proteína hélice-alça-hélice, e Bapx-1, uma proteína contendo *homeobox*, atuando através do fator de transcrição, Pbx-1. Essas substâncias agem sobre Nkx 2.5 e o oncogene *Hox-11*. Nkx 2.5 dita a assimetria do coração também. O baço é reconhecível na quarta semana, como uma condensação de mesênquima coberto pelo mesotélio no mesogástrio dorsal, vizinho ao broto dorsal do pâncreas.

O fígado continua a produzir eritrócitos até o início do período neonatal, mas sua contribuição começa a declinar no sexto mês, quando a medula óssea assume a atividade hematopoética. Essa mudança é controlada pelo cortisol secretado pelo córtex da adrenal do feto. Na ausência desse hormônio, a hematopoese permanece confinada ao fígado. A medula óssea produz eritrócitos anucleados, com hemoglobina do tipo adulto.

O coração é gerado a partir de dois tubos endocárdicos, originados como os vasos, no *mesoderma lateral esplâncnico* da região cranial (Figura 5.43). Esses tubos se fundem com a aproximação das extremidades dos folhetos embrionários no dobramento do embrião no plano transversal. O dobramento no plano longitudinal leva a área cardiogênica para uma posição ventral ao intestino anterior.



E. Leite e T. Montanari

Figura 5.43 - Embrião com 19 dias, onde é visível a área cardiogênica situada no mesoderma lateral esplâncnico, cranial ao tubo neural.

O tubo cardíaco primitivo sofre uma série de dilatações, sendo identificadas quatro cavidades cardíacas primitivas: *bulbo cardíaco*, *ventrículo primitivo*, *átrio primitivo* e *seio venoso*, no sentido anteroposterior. O revestimento endotelial do tubo cardíaco será o endocárdio, e o mesoderma ao redor (a geleia cardíaca e o manto miocárdio), o tecido subendocárdio, o miocárdio e o epicárdio (ou folheto visceral do pericárdio), sendo que esse último é produzido pela proliferação e migração de células mesoteliais do seio venoso. O coração primitivo começa a bater por volta do 22º dia. As contrações musculares têm origem no próprio músculo cardíaco e ocorrem em ondas peristálticas do seio venoso para o bulbo cardíaco.

Parte do coração desenvolve-se do campo cardíaco primário (crescente cardíaco). Gradiente de ácido retinoico proveniente do mesoderma posterior faz com que as células posteriores do crescente cardíaco diferenciem-se no átrio, enquanto as células anteriores, não expostas ao ácido retinoico, derivarão o ventrículo esquerdo. Essas duas câmaras são os componentes mais primitivos do coração de mamíferos.

O campo cardíaco secundário é estabelecido por precursores do mesoderma do aparelho branquial. Células do primeiro par de arcos branquiais tornam-se incorporadas ao ventrículo direito, e células do segundo par de arcos branquiais, ao tronco-cone. Essas células ainda contribuem para o miocárdio do átrio e o epicárdio.

Vários conjuntos de moléculas, como *Mef2*, *Nkx2*, *Gata*, *Tbx* e *Hand*, guiam a diferenciação do tecido cardíaco. Eles são regulados diferencialmente por ativadores específicos para os campos cardíacos primário ou secundário. *Hand-1* é expressa em células derivadas do campo cardíaco primário, e *Hand-2*, no secundário.

Do bulbo cardíaco, perfurando o pericárdio, sai o tronco-cone, o qual se dilata no saco aórtico, de onde se originam um par de aortas ventrais primitivas, que se ramificam nos arcos aórticos no interior dos arcos branquiais. Nos vertebrados com guelras, as artérias dos arcos aórticos ramificam-se em um leito capilar, onde o sangue é oxigenado. Nos embriões de

mamíferos, os arcos aórticos permanecem como vasos contínuos, ocorrendo a troca de gases na placenta. O sangue dos arcos aórticos deságua em um par de aortas dorsais.

As aortas ventrais e as aortas dorsais formam-se contínuas aos tubos endocárdicos, sendo que as primeiras estão posicionadas ventralmente ao intestino anterior e as segundas, dorsalmente. Na quarta semana, as aortas dorsais fusionam-se em um vaso único na região posterior ao aparelho branquial, entre a quarta vértebra torácica e a quarta vértebra lombar.

As aortas dorsais ramificam-se nas artérias intersegmentares, que penetram entre os somitos e irrigam os seus derivados e o tubo neural, ou seja, a parede corporal, os músculos do tronco, a coluna vertebral, a medula espinhal e os membros. As aortas dorsais também distribuem o sangue para o saco vitelino, através das artérias vitelinas, e para a placenta pelas artérias umbilicais.

O sangue da cabeça e do tronco retorna ao coração através de um par de veias cardinais anteriores e de um par de veias cardinais posteriores. A união dessas veias resulta nas veias cardinais comuns (antigamente denominadas ductos de Cuvier), que desembocam no seio venoso. Este recebe também sangue do saco vitelino pelas veias vitelinas e sangue oxigenado da placenta por intermédio das veias umbilicais.

Devido ao crescimento diferencial das suas paredes, o tubo cardíaco dobra-se. Ocorre um aprofundamento do sulco bulboventricular esquerdo e do sulco atrioventricular direito, fazendo com que o bulbo cardíaco se posicione à direita e o ventrículo primitivo, à esquerda. O átrio eleva-se em direção dorsocranial, trazendo consigo o seio venoso (Figuras 5.33 e 5.44). O bulbo cardíaco e o ventrículo primitivo ficarão um ao lado do outro, em posição ventral ao átrio.

O bulbo cardíaco será o ventrículo direito, e o ventrículo primitivo, o ventrículo esquerdo. O átrio primitivo, expandido lateralmente, contornará a porção superior do bulbo cardíaco e o tronco-cone, e derivará os átrios direito e esquerdo. O seio venoso desloca-se para a direita e sofre atrofia do seu lado esquerdo.

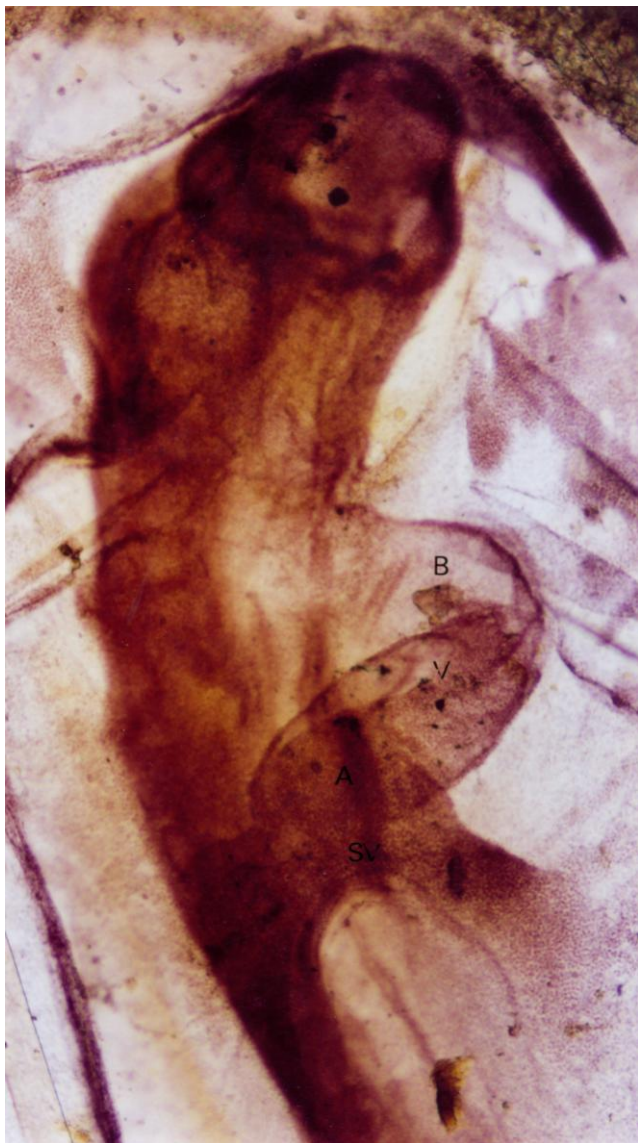


Figura 5.44 - Porção cranial do embrião de galinha in toto, onde, além das vesículas encefálicas e ópticas, vê-se o coração iniciando a sua formação a partir do tubo cardíaco: B – bulbo cardíaco; V – ventrículo primitivo; A – átrio primitivo, e SV – seio venoso.

O corno esquerdo do seio venoso originará o seio coronário, e o corno direito tornar-se-á o *sinus venarum*, a parte lisa da parede do átrio direito (o restante da parede tem aparência trabeculada), no qual se abrem as veias cava superior e inferior e o seio coronário. O marcapasso (um agregado de células que

dá início à onda excitatória) situado no seio venoso passa a se localizar no átrio direito e corresponde ao nó sinoatrial. Um pouco mais tarde, o restante do sistema condutor, como o nó atrioventricular e o feixe atrioventricular, será diferenciado.

Na quarta semana, devido à proliferação das células mesenquimais, surgem espessamentos do canal atrioventricular: os Coxins endocárdicos atrioventriculares. Eles servem como valvas primitivas que auxiliam na propulsão do sangue. Na quinta semana, esses Coxins se fusionam, formando o septo intermédio.

Do teto do átrio primitivo, cresce uma fina membrana, o *septum primum*, em direção ao septo intermédio. O espaço entre o *septum primum* e o septo intermédio é o *ostium primum*. Antes que esse espaço seja obliterado, apoptose de células na parte dorsal do *septum primum* resulta no *ostium secundum*. Na sexta semana, surge, à direita do *septum primum*, uma membrana muscular, o *septum secundum*. Ele ultrapassa a localização do *ostium secundum*, mas, próximo ao septo intermédio, cessa o seu crescimento. Essa abertura é conhecida como forame oval. O forame oval e o *ostium secundum* permitem a passagem do sangue do átrio direito para o átrio esquerdo durante a vida intrauterina. O refluxo do sangue é impedido pela aposição do *septum primum* ao *septum secundum*.

Do assoalho do ventrículo, no limite com o bulbo cardíaco, cresce o septo interventricular ao encontro do septo intermédio, separando o bulbo cardíaco (ventrículo direito) do ventrículo primitivo (ventrículo esquerdo).

No tronco-cone, duas cristas derivadas da mesênquima da crista neural projetam-se para a luz em espiral e fusionam-se entre si e com o septo intermédio, separando o tronco pulmonar, que se abre no ventrículo direito, e o tronco aórtico, que é contínuo ao ventrículo esquerdo. A septação em espiral do tronco-cone explica o arranjo contorcido da artéria pulmonar e da aorta.

Entre a sexta e a oitava semana, há mudanças na disposição primitiva dos arcos aórticos, levando à estrutura arterial adulta (Quadro 5.2).

Na oitava semana, as veias cardinais anteriores conectam-se por uma anastomose que desvia o sangue da veia cardinal anterior esquerda para a direita. Esse vaso anastomótico se torna a veia branquiocefálica esquerda quando a porção caudal da veia cardinal anterior esquerda se degenera. A veia cardinal comum esquerda fará parte do seio coronário. A veia cardinal anterior direita e a veia cardinal comum transformar-se-ão na veia cava superior, que, assim como o seio coronário, desembocará no átrio direito. As veias cardinais anteriores também se diferenciam nas veias jugulares internas. As veias cardinais posteriores contribuem para a formação da veia cava inferior e originarão a maioria das veias das cavidades torácica e abdominal.

As veias vitelinas, provenientes do saco vitelino, entram pelo pedúnculo do embrião e ascendem ventrolateralmente ao intestino anterior até o seio venoso. Com a organização do fígado, os sinusoides confluem para as veias vitelinas esquerda e direita. Quando da regressão do corno esquerdo do seio venoso e da porção proximal da veia vitelina esquerda, o sangue do lado esquerdo do fígado é canalizado para a veia vitelina direita, que deriva as veias hepáticas e, da sua porção cranial, origina parte da veia cava inferior. A veia vitelina direita também gera a veia mesentérica superior, a qual drena o sangue das alças intestinais. O segmento da veia vitelina esquerda que persiste dá a veia-porta.

As veias umbilicais, que trazem o sangue oxigenado da placenta, entram no embrião pelo pedúnculo (cordão umbilical) e, no seu trajeto para o coração, passam ao lado do fígado, estabelecendo conexões com os sinusoides hepáticos. A veia umbilical direita e o segmento proximal da veia umbilical esquerda degeneram, e é o restante da veia umbilical esquerda que leva sangue da placenta para o fígado. Cria-se uma comunicação entre a veia umbilical esquerda e a veia cava inferior: o ducto venoso, o qual permite que o sangue atravesse o fígado sem passar pelos sinusoides.

No feto, ao atingir o fígado, cerca da metade do sangue oxigenado vindo da placenta é drenada pelo ducto venoso à veia cava inferior, entrando rapidamente ao átrio direito. O resto do sangue corre

pelos sinusoides hepáticos e, através das veias hepáticas, desemboca na veia cava inferior. Para essa veia também conflui o sangue não oxigenado dos membros inferiores, do abdômen e da pelve.

O átrio direito recebe o sangue da veia cava inferior, da veia cava superior e da coronária. Do átrio direito, o sangue passa para o átrio esquerdo ou para o ventrículo direito. Por causa da orientação das válvulas dessas veias e da pressão sanguínea, o sangue que entra no átrio direito da veia cava inferior passa pelo desvio interatrial para o átrio esquerdo, enquanto o sangue da veia cava superior e do seio coronário passa pela válvula tricúspide para o ventrículo direito.

No átrio esquerdo, o sangue é misturado com uma pequena quantidade de sangue não oxigenado proveniente das veias pulmonares e vai para o ventrículo esquerdo e daí para a aorta (porção ascendente). Apesar da mistura com sangue venoso, as artérias que suprem a metade superior do corpo possuem sangue bem oxigenado.

Do ventrículo direito o sangue sai do coração via tronco pulmonar. Como os pulmões ainda se encontram colapsados, o volume e o fluxo sanguíneos são baixos. A pressão na artéria pulmonar é alta, e a maior parte do sangue contido nessa artéria é desviada, por intermédio do ducto arterioso, para a aorta (descendente), indo irrigar a parte inferior do corpo e retornando para a placenta, através das artérias umbilicais, para a oxigenação.

Durante as contrações uterinas, o ducto venoso fecha-se, e o sangue passa pelos sinusoides hepáticos, dispersando o seu fluxo, o que evita sobrecarga ao coração fetal. Logo após o nascimento, a musculatura lisa das artérias umbilicais contrai-se, e o fluxo sanguíneo do feto em direção à placenta é impedido. A interrupção da circulação placentária provoca uma queda na pressão sanguínea da veia cava inferior e uma redução no volume de sangue que entra no átrio direito e conseqüentemente no átrio esquerdo.

Com o início da respiração pulmonar e o aumento de seu leito vascular, decai a pressão nas artérias pulmonares, bem como no átrio e no ventrículo direitos. O sangue das artérias pulmonares é direcionado aos pulmões e não mais ao ducto

arterioso, que agora se encontra obliterado. O átrio esquerdo recebe o sangue proveniente dos pulmões pelas veias pulmonares, aumentando a pressão nessa cavidade, o que faz com que o *septum primum* seja empurrado contra o *septum secundum*, resultando no fechamento entre os átrios. A justaposição desses septos leva à sua fusão no período de cerca de um ano.

Um *ostium secundum* aumentado e a hipoplasia do *septum secundum* são defeitos comuns que provocam a persistência da comunicação interatrial. Sintomas como hipertensão pulmonar podem aparecer após os 30 anos.

Sistema respiratório:

O nariz é formado pelo processo frontonasal e pelos processos nasais laterais e medianos. O processo frontonasal origina parte do dorso (a raiz) do nariz, e os processos nasais laterais derivam as asas do nariz. O restante do dorso e a ponta do nariz e ainda o septo nasal resultam da fusão das proeminências nasais medianas (Figuras 5.27 a 5.29).

O epitélio olfatório diferencia-se dos placoides nasais, espessamentos do ectoderma oriundo da borda neural anterior, presentes no processo frontonasal. Os placoides invaginam-se, constituindo as cavidades nasais (Figuras 5.27 e 5.37). Alguns dos sinusoides aéreos paranasais surgem na vida fetal, enquanto outros não aparecem até o nascimento.

Inicialmente a cavidade nasal e a cavidade oral estão em comunicação, mas, na sexta semana, começa a separação com o estabelecimento do palato a partir do processo palatino mediano e dos processos palatinos laterais.

Na quarta semana, há uma evaginação do endoderma na extremidade caudal da faringe (posterior ao quarto par de arcos branquiais) para o mesoderma lateral esplâncnico subjacente, formando o *tubo laringotraqueal* (ou *divertículo respiratório*). Ele se aprofunda caudalmente, em posição ventral ao intestino primitivo e dará surgimento à laringe, à traqueia e, ao se ramificar, à árvore brônquica. O

endoderma diferencia-se no epitélio de revestimento e nas glândulas, e o *mesoderma lateral esplâncnico* origina o tecido conjuntivo (inclusive a cartilagem), a musculatura lisa e os capilares do sistema respiratório (Figuras 5.45 e 5.46).

Durante a quarta e a quinta semanas, a proliferação do mesênquima do quarto e do sexto pares de arcos branquiais ao redor do sulco laringotraqueal converte-o na glote, com a epiglote posicionada cranialmente e as proeminências aritenoides, lateralmente. O mesênquima que envolve o orifício da laringe, proveniente desses arcos branquiais, diferencia-se nas cartilagens tireoide, cricoide e aritenoides. Similar ao esôfago, a laringe sofre uma oclusão temporária, sendo recanalizada da nona à 10ª semana, quando um par de dobras laterais e recessos formam a base estrutural para as cordas vocais e os ventrículos da laringe.

A indução do sistema respiratório é mediada pela sinalização Wnt e pelo FGF-10 do mesoderma. Esse fator de crescimento é produzido em resposta à ação do ácido retinoico e de Tbx-4 e Tbx-5. A parede ventral do intestino anterior, na região do futuro trato respiratório, expressa o fator de transcrição Nkx 2.1, enquanto a parede dorsal é caracterizada pela expressão de Sox-2. Nkx 2.1 e FGF-10 promovem a proliferação epitelial do divertículo respiratório. Sob a influência de Wnt, cristas mesodérmicas projetam-se e fusionam-se em uma direção posteroanterior, criando um septo que separa o divertículo do intestino primitivo.

O mesoderma vizinho ao endoderma controla a ramificação do primórdio, sendo que o mesoderma ao redor da futura traqueia a impede e aquele dos brotos pulmonares a induz. A dicotomização inicia com a inibição da proliferação do divertículo pela BMP-4, secretada pelas células epiteliais do ápice. Shh do epitélio estimula a proliferação das células mesenquimais vizinhas, as quais secretam TGF-β1, que inibe a produção de FGF-10 e promove a síntese de moléculas da matriz extracelular, como a fibronectina e os colágenos dos tipos I, III e IV, estabilizando o ápice do divertículo. No mesênquima lateral ao antigo ápice, as concentrações de shh e TGF-β1 são reduzidas, e FGF-10 é secretado, criando dois novos centros estimuladores da proliferação das células epiteliais. Assim, há a ramificação sucessiva do divertículo.

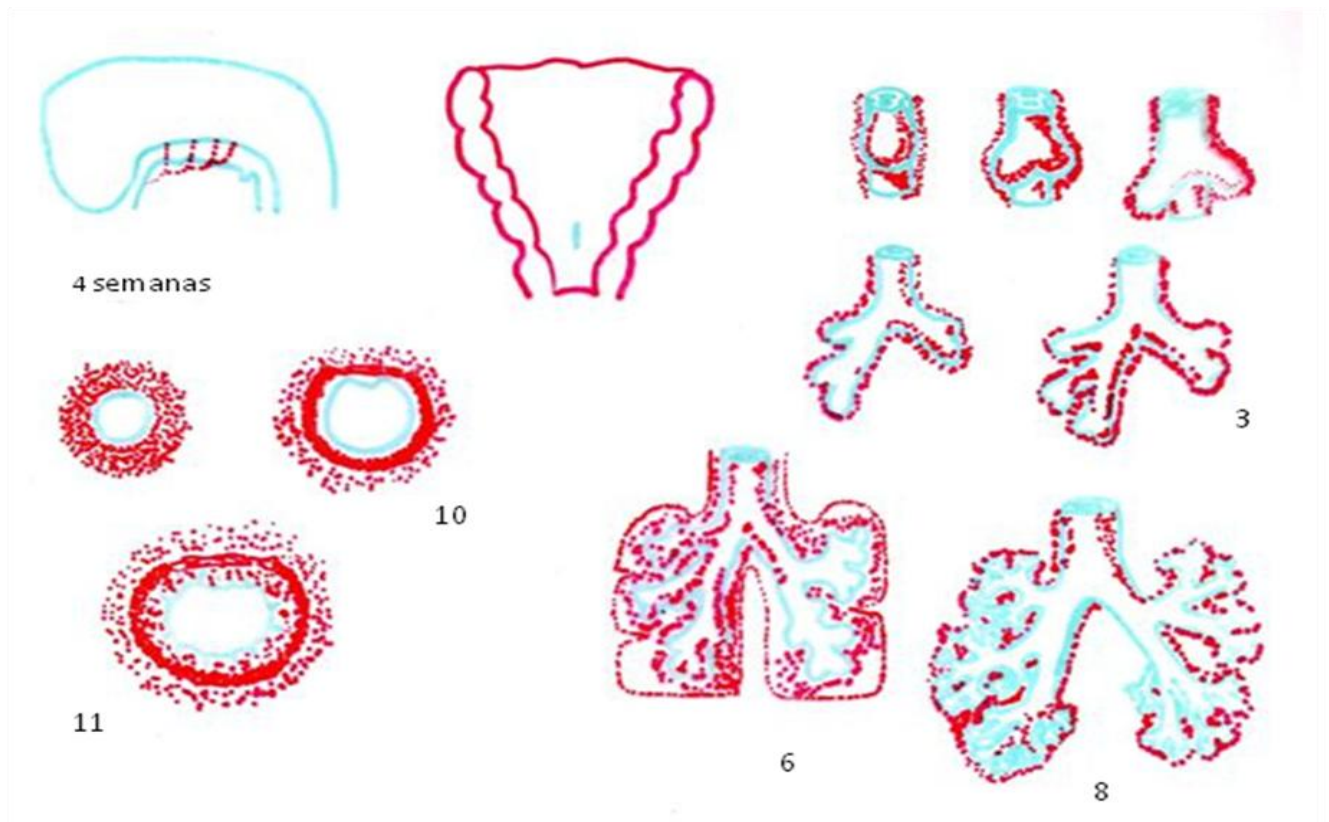


Figura 5.45 - O sistema respiratório surge a partir de uma evaginação da extremidade caudal da faringe, o divertículo respiratório (ou tubo laringotraqueal). Ele se aprofunda e se ramifica, originando a traqueia, os brônquios e os bronquíolos. O endoderma diferencia-se no epitélio, e o mesoderma lateral esplâncnico, no tecido conjuntivo (inclusive na cartilagem hialina) e no músculo liso do trato respiratório. Baseado em Moore, 1984. p.140-3.



Figura 5.46 - Corte de embrião de galinha, onde se visualiza a bifurcação do tubo laringotraqueal (TL). Notar a sua proximidade com o intestino primitivo anterior (←).

A diferenciação do endoderma no epitélio respiratório está associada à expressão de vários fatores de transcrição, incluindo o fator de transcrição tireoideano e Foxa-2; a receptores de ácido retinoico, e a genes contendo domínio homeobox. Os genes *Hox* estão envolvidos na especificação regional do trato respiratório. Um gradiente de sinalização Wnt e de BMP-4, que é mais alto nos ramos distais, evita que as células posicionadas distalmente formem fenótipos dos ramos maiores, proximais. A proteína epimorfina, localizada no mesênquima, permite a polaridade e o arranjo celular adequado das células epiteliais, sendo, portanto, importante na finalização da árvore brônquica.

A formação do músculo liso a partir do mesoderma lateral esplâncnico depende dos sinais de shh e BMP-4 dos brotos epiteliais distais. FGF-9 secretado pela pleura ajuda a controlar a proliferação e a diferenciação dos precursores das células musculares lisas.

Devido à proximidade do tubo laringotraqueal e do intestino primitivo, erroneamente pode ocorrer uma comunicação entre a traqueia e o esôfago: *fístula traqueoesofágica*. Sua incidência é de 1/2.500 nascimentos, sendo mais comum no sexo masculino.

A perda da sinalização Wnt, levando à supressão de Nkx 2.1 ventralmente, e a atividade Sox-2 reduzida na parede dorsal do intestino anterior são relacionadas à ocorrência de fístulas traqueoesofágicas.

Com dois meses, o feto começa a executar movimentos respiratórios. Períodos de respiração rápida são alternados com paradas da respiração (apneia). Esses movimentos preparam os músculos respiratórios e estimulam o desenvolvimento dos pulmões.

No sexto mês, os pulmões apresentam alvéolos de epitélio simples cúbico. Os pneumócitos do tipo II (ou células septais) formam-se primeiro no revestimento alveolar. Eles produzem *surfactante pulmonar*, uma lipoproteína que diminui a tensão superficial dos alvéolos, facilitando a sua expansão na inspiração e evitando que colapsem na expiração. Depois da proliferação, alguns pneumócitos do tipo II tornam-se pavimentosos e perdem a função secretora, sofrendo diferenciação terminal em pneumócitos do tipo I. Estes pneumócitos também podem ser gerados de células precursoras no revestimento alveolar.

Até os oito anos, o epitélio alveolar adquire a forma pavimentosa e os septos interalveolares tornam-se mais finos, favorecendo as trocas gasosas entre a luz do alvéolo e os capilares sanguíneos localizados no tecido conjuntivo do septo interalveolar.

Os estágios do desenvolvimento dos pulmões são resumidos no Quadro 5.3.

Quadro 5.3 - Estágios do desenvolvimento dos pulmões:

- estágio embrionário (da quarta à sétima semana): abrange o surgimento do divertículo respiratório até os segmentos broncopulmonares;
- estágio pseudoglandular (da oitava à 16ª semana): sua denominação deve-se à aparência de glândula do pulmão nesse período; há o crescimento dos ductos nos segmentos broncopulmonares;
- estágio canalicular (17ª à 26ª semana): ocorre a formação dos bronquíolos respiratórios e o aumento da vascularização;
- estágio de saco terminal (26ª semana ao nascimento): os sacos alveolares organizam-se nas extremidades dos bronquíolos respiratórios, e o epitélio dos alvéolos diferencia-se nos pneumócitos do tipo I e nos pneumócitos do tipo II;
- estágio pós-natal (do nascimento até os oito anos): há inicialmente um aumento de tecido conjuntivo entre os sacos alveolares, mas depois há uma diminuição, favorecendo as trocas gasosas.

Os recém-nascidos prematuros, com menos de sete meses, não sobrevivem sem a administração exógena de surfactante. Ao nascerem, como não possuem quantidades suficientes dessa lipoproteína, apresentam dificuldade em respirar, exibindo um quadro definido como *síndrome da angústia respiratória*. O esforço na expansão dos alvéolos pode lesioná-los, produzindo a *doença da membrana hialina*.

O folheto visceral da pleura pulmonar é oriundo do mesoderma lateral esplâncnico, e o folheto parietal, do mesoderma lateral somático.

Ao nascimento, metade do volume dos pulmões é preenchida pelo líquido amniótico. Ele é removido pela boca e pelo nariz, quando o tórax é pressionado durante o parto, e pela rede capilar sanguínea e linfática.

O diafragma, que separa a cavidade torácica da abdominal, é constituído pelo septo transversal, pelo mesentério do esôfago, pelas pregas pleuroperitoneais e pelo mesênquima da parede dorsal. O septo transversal projeta-se da parede ventral como uma prateleira semicircular e funde-se com a face ventral do mesentério esofágico, separando o coração do fígado. As pregas pleuroperitoneais crescem dorsolateralmente para o mesentério esofágico e para o septo transversal. O mesênquima da parede corporal forma as bordas dorsolaterais do diafragma, subjacente às extremidades caudais dos pulmões. A musculatura do diafragma é originada de precursores provenientes dos somitos occipitais.

Sistema digestório:

No fechamento do embrião em disco para um tubo, as extremidades do endoderma aproximam-se e incorporam a parte dorsal da vesícula vitelina, formando o *intestino primitivo*.

Ainda em virtude do dobramento do embrião, a membrana bucofaríngea e a membrana cloacal ficam posicionadas, separando, respectivamente, o

estomodeu (cavidade oral primitiva) e o *proctodeu* do intestino primitivo. Eles são revestidos por *ectoderma*, que é responsável pelo epitélio da cavidade oral, das glândulas salivares parótidas e do terço inferior do canal anal.

Como descrito na formação da cabeça e do pescoço, a língua desenvolve-se a partir do endoderma e do mesênquima dos arcos branquiais.

O intestino primitivo é dividido em: anterior, médio e posterior. O *intestino anterior* origina a faringe, o esôfago, o estômago, a primeira porção do intestino delgado (o duodeno), o pâncreas, o fígado e a vesícula biliar. O *intestino médio* deriva o resto do intestino delgado (o jejuno e o íleo) e parte do intestino grosso (ceco, apêndice, cólon ascendente e metade ou 2/3 do cólon transversal). O *intestino posterior* forma a última porção do intestino grosso (metade ou o terço distal do cólon transversal, cólon descendente, sigmoide, reto e a porção superior do canal anal).

A regionalização do intestino primitivo é regulada pela sinalização Wnt, pela influência de FGFs, pela expressão dos genes *Hox* e pelo *shh*. O intestino anterior é determinado pela supressão dos sinais Wnt e expressa os fatores de transcrição *Sox-2*, *Hhex* e *Foxa-2*. A sinalização Wnt-5a atua no endoderma do intestino médio, e este expressa *Pdx-1* e *Cdx-2*. A ação de Wnt e FGF-4 especifica o intestino posterior através da expressão de *Cdx-2*. Esse fator de transcrição é importante para a expressão ordenada dos genes *Hox*, que padroniza o trato digestório. *Shh* é expresso no endoderma, no limite entre os intestinos anterior e médio (ainda aberto) e entre este e o intestino posterior. No limite posterior, o *shh* é seguido pela expressão de *BMP-4*, que é acompanhada por um gradiente anteroposterior de expressão dos genes *Hox9* a *13* no mesoderma.

O *endoderma* do intestino primitivo origina o epitélio de revestimento do trato digestório (da faringe aos 2/3 superiores do canal anal) e dos seus anexos (glândulas sublinguais e submandibulares, fígado, vesícula biliar e pâncreas). O *mesoderma lateral esplâncnico* deriva o tecido conjuntivo, o músculo liso

e o revestimento epitelial do peritônio visceral. O *mesoderma lateral somático* é responsável pelo peritônio parietal e pela derme do abdômen.

O endoderma prolifera bastante, e a luz é obliterada, sendo posteriormente canalizada por apoptose. Erros nesse processo resultam em: *atresia esofágica*, quando o esôfago termina em fundo cego (a ocorrência dessa anomalia geralmente está associada com a de fístula traqueoesofágica); *estenose esofágica*, quando há o estreitamento da luz, e *atresia* ou *estenose duodenal*.

O músculo estriado das porções inicial e mediana do esôfago é proveniente do mesoderma paraxial, enquanto o músculo liso dos segmentos mediano e distal deriva do mesoderma lateral esplâncnico. A musculatura esofágica é inervada pelo nervo vago.

O estômago é resultado de uma dilatação da região caudal do intestino anterior. Inicialmente a dilatação é uniforme, e o órgão, na quinta semana, tem um aspecto fusiforme. Entretanto um crescimento mais rápido da parede dorsal do que da ventral provoca a grande curvatura. Ele sofre rotação de 90° no sentido horário e uma inclinação, ficando praticamente transversal ao eixo longitudinal do corpo, com a parede convexa dorsal posicionada no lado esquerdo do corpo e a parede côncava ventral no lado direito.

O estômago está conectado à parede corporal dorsal pelo mesentério dorsal (mesogástrico dorsal) e à parede ventral pelo mesentério ventral. No mesogástrico dorsal, desenvolvem-se o baço e a cauda do pâncreas, e, no mesentério ventral, o fígado. Com a rotação do estômago, o mesogástrico dorsal forma uma estrutura em saco, a bolsa omental. Parte do mesogástrico dorsal, o grande omento, pende ao lado do cólon transversal e de porções do intestino delgado como uma aba dupla de tecido adiposo. Os dois lados do grande omento fusionam-se e obliteram a bolsa omental. O mesentério ventral entre o fígado e o estômago é o omento menor.

No segundo mês, a mucosa gástrica apresenta dobras e fossetas gástricas. Os tipos celulares

diferenciam-se no período fetal, e a secreção de ácido clorídrico inicia pouco antes do nascimento.

O estômago é especificado pela ação dos fatores de transcrição *Hoxa-5* e *Barx-1*, os quais inibem a sinalização Wnt. Um gradiente posteroanterior de FGF-10, produzido no mesoderma, promove a diferenciação das glândulas gástricas. A formação do esfíncter pilórico é dirigida pelos fatores de transcrição *Sox-9* e *Nkx 2.5*, cuja expressão no mesoderma é estimulada por sinais BMP-4, e por genes *Hox*.

Brotamentos do endoderma da porção caudal do intestino anterior originam o fígado, a vesícula biliar e o pâncreas. O mesoderma lateral esplâncnico ao redor é responsável pelo tecido conjuntivo desses órgãos.

A sinalização TGF- β restringe a especificação do endoderma do intestino anterior para permitir que o endoderma pré-hepático e pré-pancreático seja receptivo aos sinais indutores. Durante o fechamento do embrião, quando a região cranial dobra-se, criando o intestino anterior, o endoderma ventral deste é apostado ao mesoderma cardíaco e ao mesoderma do septo transversal. Altos níveis de FGF secretados pelo mesoderma cardíaco, BMP-4 do mesoderma do septo transversal e ácido retinoico induzem a formação do fígado.

Graças à atividade do gene *homeobox Hhex*, o epitélio derivado do endoderma torna-se pseudoestratificado, com os núcleos interfásicos na posição basal e as figuras mitóticas na posição apical. Através dos fatores de transcrição *Hhex*, *Prox-1* e *Tbx-3*, as células perdem a E-caderina, degradam a lâmina basal com metaloproteinases da matriz (MMPs) e migram para o mesoderma lateral esplâncnico do septo transversal, formando cordões hepáticos. O mesoderma fomenta a proliferação desses cordões pelo fator de crescimento hepático (HGF), que se liga ao receptor c-met, localizado na superfície das células dos cordões hepáticos, os hepatoblastos. Guiados pelos fatores de transcrição fator nuclear hepático-4 (HNF-4) e *FoxA*, alguns hepatoblastos diferenciam-se em hepatócitos. Outros, sob a influência de TGF- β e Notch, arranjam-se em uma única camada de células ao redor dos ramos da veia porta e diferenciam-se nos ductos biliares.

O fígado desenvolve-se bastante devido à produção de células do sangue a partir da sexta semana (Figura 5.47). A função hematopoética declina no sexto mês quando é assumida pela medula óssea. No terceiro mês, os hepatócitos começam a produzir bile, que é drenada para a vesícula biliar, onde é armazenada, e posteriormente é liberada para o intestino delgado. À medida que o período fetal progride, o fígado é ativo em armazenar glicogênio e na síntese de ureia a partir dos metabólitos nitrogenados.

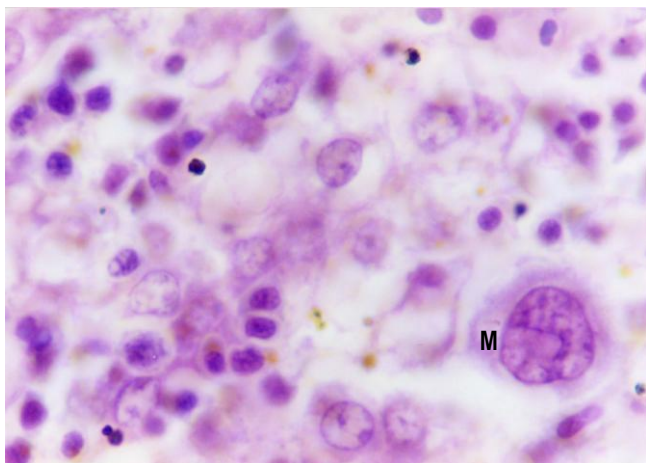


Figura 5.47 - Fotomicrografia de fígado de feto de camundongo, realizando hematopoese (M – megacarioblasto).

O pâncreas é formado da fusão de dois brotos: o dorsal (maior) e o ventral (menor). O broto dorsal cresce diretamente do intestino anterior, e o ventral, do divertículo hepático, embora de uma população de células endodérmicas diferente daquela precursora do fígado e da vesícula biliar. Quando o duodeno rota para a direita e forma uma alça, o broto ventral funde-se com o broto dorsal.

O endoderma dos brotos pancreáticos estabelece uma rede de túbulos. Agregados celulares nas extremidades dos túbulos desenvolvem-se na porção glandular acinosa serosa, produtora de enzimas digestivas. Os túbulos diferenciam-se nos ductos, que conduzem as enzimas para o duodeno. As ilhotas de Langerhans surgem do desprendimento de células dos

túbulos para os espaços entre os ácinos. Essas glândulas endócrinas cordonais secretam insulina e glucagon no quinto mês de gestação.

Caudal ao endoderma hepático, há uma região precursora do pâncreas e da vesícula biliar. Expressando Sox-17 e Pdx-1, as células são bipotentes. Algumas dessas células cessam a expressão de Sox-17, mas, ao continuar a expressão de Pdx-1, derivam o pâncreas ventral. Outras perdem a expressão de Pdx-1 e continuam a expressão de Sox-7 e tornam-se o ducto cístico e a vesícula biliar.

O pâncreas ventral desenvolve-se em decorrência da exposição a um baixo nível de FGF, já que movimentos do endoderma levam essas células para longe do mesoderma cardíaco. O seu desenvolvimento depende da atividade do fator de transcrição Ptf-1a. Para o pâncreas dorsal se desenvolver, shh produzido localmente deve ser inativado pela ativina e pelo FGF da notocorda. Ácido retinoico do mesoderma paraxial é necessário para a sua indução. Durante os estágios iniciais do broto pancreático dorsal, as células progenitoras pancreáticas expressam os fatores de transcrição Pdx-1 e Hoxb-9.

A ação de folistatina e FGFs do mesoderma, em combinação com a ativação do sistema receptor Notch, resulta na diferenciação dos precursores pancreáticos em células acinosas. Em uma via que não envolve a ativação do sistema Notch, mas com sinais provenientes da vascularização local, as células precursoras tornam-se células do ducto ou células endócrinas. As células progenitoras endócrinas expressam o fator de transcrição neurogenina-3 e Isl-1. Dois tipos de células precursoras são derivados: as células caracterizadas pela expressão de Pax-6 e Nkx 2.2 originam células ∞ , produtoras de glucagon, e células γ , produtoras do polipeptídeo pancreático, e as células que expressam Pax-4 e Nkx 2.2 diferenciam-se nas células β , secretoras de insulina, e nas células δ , secretoras de somatostatina.

Raramente, a fusão incorreta dos brotos pancreáticos ou um broto ventral bífido pode circundar o duodeno de ambos os lados, o que é denominado *pâncreas anular*. Estudos em camundongos sugerem que a sinalização de shh reduzida no local pode levar ao crescimento demasiado de tecido do broto ventral.

Como a cavidade abdominal ainda é pequena e é ocupada pelo fígado aumentado, à medida que a alça intestinal se expande, ela é projetada para dentro do cordão umbilical (hérnia umbilical fisiológica). Ainda no interior do cordão umbilical, a alça sofre rotação de 90° no sentido anti-horário (a rotação tem como eixo a artéria mesentérica superior). Em consequência, a parte cranial da alça do intestino médio (a que desenvolve o intestino delgado) é voltada para a direita, enquanto o segmento caudal (intestino grosso) se estabelece para a esquerda. No terceiro mês, devido à diminuição do fígado e ao aumento da cavidade abdominal, as alças intestinais retornam ao abdômen.

O não retorno das alças intestinais de modo a permanecerem no cordão umbilical configura a *onfalocele*. O saco herniado é revestido pelo âmnio e pelo peritônio. Essa malformação pode ser decorrente de uma cavidade abdominal hipoplásica e/ou de defeitos da musculatura abdominal. A sua incidência é de 1/3.500 nascimentos, mas metade dos casos é de natimortos.

Quando os intestinos retornam normalmente à cavidade abdominal, mas sofrem herniação no período pré-natal ou pós-natal, tem-se a *hérnia umbilical*. A alça intestinal herniada é recoberta pela pele. A protrusão ocorre porque a musculatura da parede ventral, a musculatura reto-abdominal, não fecha o anel umbilical.

Na *gastrosquise*, as vísceras ficam expostas pela não formação apropriada da parede abdominal, devido a um fechamento incompleto das pregas laterais do embrião na quarta semana. Ocorre em 1/10.000 nascimentos.

O intestino delgado (formado pelo ramo cranial) retorna primeiro e ocupa a parte central do abdômen. Quando o segmento do intestino grosso se internaliza, sofre mais uma rotação de 180° no sentido anti-horário, situando o ceco à direita na cavidade abdominal, em posição subepática. O ceco cresce para baixo, enquanto o cólon se alonga e resulta no cólon ascendente. O intestino delgado, que antes era uma linha contínua com o intestino grosso, agora desemboca nele quase em ângulo reto. Um divertículo do ceco, o apêndice cecal, é formado. Parte do cólon transversal diferencia-se do intestino médio, e o

restante, do intestino posterior, que também origina o cólon descendente e o sigmoide.

O crescimento em extensão do intestino delgado resulta em grande parte do efeito do FGF-9 produzido pelo epitélio, que estimula a proliferação dos fibroblastos no tecido conjuntivo. O desenvolvimento do ceco depende da interação entre FGF-9 do epitélio e FGF-10 do mesoderma subjacente.

A porção terminal do intestino posterior, a cloaca, é inicialmente comum aos sistemas urinário e digestório. Um septo de tecido conjuntivo, o septo urorretal, separa a cloaca em duas regiões: o seio urogenital (ventralmente) e o canal anorretal, ou seja, o reto e 2/3 superiores do canal anal (dorsalmente). Ao alcançar a membrana cloacal, o septo urorretal divide-a em membrana urogenital e membrana anal. A área de fusão do septo urorretal com a membrana cloacal constitui o tendão do períneo (ou corpo perineal).

As membranas bucofaríngea e cloacal consistem somente de ectoderma e endoderma. A ausência de vascularização, por não haver mesoderma interposto, leva à degeneração dessas membranas e, por conseguinte, à comunicação do tubo digestório com o exterior. A membrana bucofaríngea rompe-se na quarta semana, e a membrana cloacal, na oitava semana. Com a ruptura da membrana cloacal, é adicionado ao líquido amniótico o *mecônio*, um material esverdeado, composto de células descamadas da pele e do intestino, de bile e de substâncias engolidas junto com o fluido amniótico.

Ânus imperfurado ocorre em 1/4.000 a 5.000 nascimentos. O orifício anal pode ser ausente devido a não perfuração da membrana cloacal pela invasão de mesoderma e, em consequência, pela presença de vascularização. Pode ainda resultar de um desenvolvimento anormal do septo urorretal que ocasionaria a separação incorreta da cloaca em suas regiões urogenital e anorretal.

Sistema urinário:

O mesoderma intermediário origina acúmulos segmentados, que se canalizam, formando os *túbulos nefrogênicos* (Figura 5.23). À medida que se estabelecem os túbulos mais caudais, os mais craniais vão degenerando. Surgem três sistemas renais sucessivos, com sobreposição cronológica: o *pronefro* (no início da quarta semana), o *mesonefro* (no fim da quarta semana) e o *metanefro* (na quinta semana).

A organização desses três sistemas renais é um exemplo de recapitulação evolutiva. O pronefro é o rim das larvas de anfíbios, dos peixes ciclóstomos e de alguns teleosteos. O mesonefro é o rim dos anfíbios e da maioria dos peixes. Ele também é funcional durante a maior parte do desenvolvimento embrionário nas aves e nos répteis. O metanefro é o rim definitivo dos répteis, das aves e dos mamíferos.

O pronefro está situado na região cervical e é constituído por alguns aglomerados celulares e túbulos, que confluem em um par de ductos. Estes correm longitudinalmente no embrião, em direção à cloaca (Figura 5.48). O pronefro logo degenera, mas a maior parte dos ductos é utilizada pelo mesonefro.

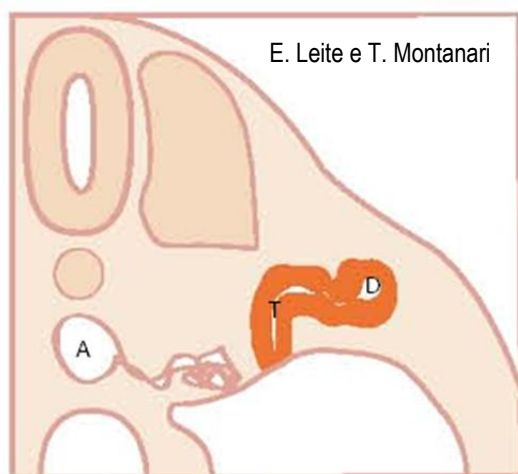


Figura 5.48 - Representação do pronefro: da aorta dorsal (A) projeta-se um ramo vascular, onde o sangue é filtrado. Esse filtrado vai para o celoma e daí para o túbulo pronefrico (T) e para o ducto pronefrico (D), o qual corre longitudinalmente no embrião e desemboca na cloaca.

Ácido retinoico promove a expressão de Hox 4-11 no mesoderma intermediário, o qual responde com a síntese dos fatores de transcrição Pax-2 e Pax-8. Estes induzem a expressão de Lim-1 (Lhx-1), responsável pela agregação das células mesenquimais dos ductos pronefricos.

O mesonefro está localizado em posição posterior ao pronefro, nas regiões torácica e lombar. Ele é composto de túbulos segmentados, os túbulos mesonéfricos, que se abrem no par de ductos mesonéfricos, originalmente ductos pronefricos.

A conversão das células mesenquimais nos túbulos mesonéfricos depende da expressão de Pax-2 e de WT-1 (*Wilm's tumor suppressor*).

Os túbulos mesonéfricos diferenciam-se em unidades excretoras que correspondem a uma versão primitiva do néfron. A extremidade proximal expande-se na cápsula de Bowman e circunda o glomérulo, um enovelamento de capilares da ramificação da aorta dorsal. O conjunto da cápsula de Bowman e do glomérulo é o corpúsculo renal. O filtrado sanguíneo proveniente do corpúsculo renal segue pelo túbulo mesonéfrico, que está bastante contorcido. Durante esse trajeto, íons e outras substâncias são absorvidos para a rede capilar em torno dos túbulos. O restante do filtrado sai pela outra extremidade dos túbulos mesonéfricos para os ductos mesonéfricos (ou ductos de Wolff). Esses ductos desembocam na cloaca (Figura 5.49).

O mesonefro não forma um sistema elaborado para concentração da urina, porque o embrião está em um ambiente aquático, assim como os peixes e anfíbios, onde esse tipo de rim é presente. Portanto, há pouca necessidade de conservar água.

O mesonefro funciona até a 10ª semana, tempo suficiente para o desenvolvimento dos rins definitivos. Os ductos mesonéfricos e alguns túbulos mesonéfricos caudais persistem nos indivíduos do sexo masculino e contribuirão para a formação de ductos genitais.

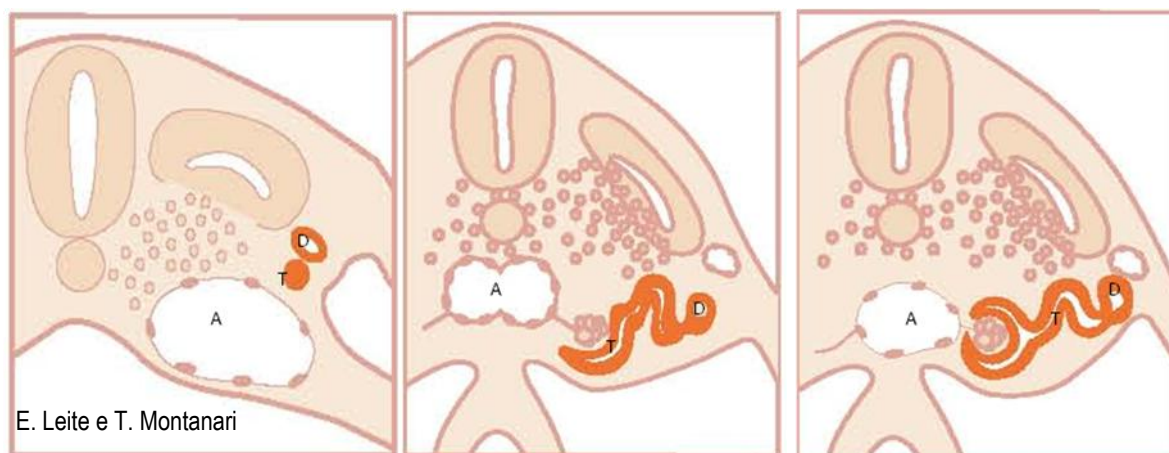


Figura 5.49 - Esquema da formação do mesonefro: a aorta dorsal (A) ramifica-se e origina o glomérulo; os túbulos mesonéfricos (T) alongam-se, a extremidade proximal envolve o glomérulo, formando a cápsula de Bowman, e a extremidade distal desemboca no ducto mesonéfrico (D), que se abre para a cloaca. Baseado em Carlson, 1988 apud Browder et al., 1991. p.302.

Há uma indução recíproca entre o blastema metanéfrico e o broto uretérico. O fator de transcrição WT-1 é expresso no blastema e controla a síntese do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF de *glial cell line-derived neurotrophic factor*), o qual regula a indução e a ramificação do broto uretérico. O receptor para GDNF, c-Ret, um membro da superfamília de receptor tirosina quinase, é inicialmente expresso no ducto mesonéfrico e torna-se localizado no ápice do blastema metanéfrico. Em resposta ao sinal GDNF do mesênquima metanefrogênico, as extremidades epiteliais dos brotos uretéricos produzem FGF-2 e citocina LIF (de *leukemia inhibitory factors* – fatores inibidores de leucemia), que promovem a diferenciação das células mesenquimais nas células epiteliais do néfron. BMP-7, que é produzida na mesma área, evita a apoptose das células mesenquimais e as mantém em um estado de desenvolvimento lábil. O mesênquima metanéfrico divide-se em uma região epitelial tubular, em que as células expressam Wnt-4 e Pax-2, e no estroma, onde as células mesenquimais expressam BF-2. Esses fatores de transcrição contribuem para a formação dos túbulos renais.

Quando o túbulo assume uma forma de S, são vistos padrões diferentes de expressão gênica ao longo da sua extensão. Na extremidade perto do glomérulo, os níveis de expressão Pax-2 diminuem, enquanto NT-1 torna-se fortemente expressa. A expressão de Lim-1 e o sistema Delta/Notch são importantes para formação do túbulo

contorcido proximal. Nesse túbulo, k-caderina é o marcador celular, enquanto, no futuro túbulo contorcido distal, Wnt-4 e E-caderina permanecem proeminentes.

GDNF liga-se a c-Ret e ao co-receptor Gfra-1, localizados na membrana plasmática das células epiteliais do broto uretérico. A expressão de Wnt-9b nas extremidades dos brotos uretéricos é importante para a ramificação. A localização posterior do broto uretérico resulta de uma combinação de repressão da expressão de GDNF nas regiões mais anteriores pela ação de Slit-2/Robo-2 no mesênquima e de *sprouty*, que reduz a sensibilidade do ducto mesonéfrico anterior à ação de GDNF. BMP produzido no mesoderma inibe o crescimento do broto uretérico, mas, no blastema metanefrogênico, *gremlin* inibe a ação de BMP.

A ausência de ligação entre a parte tubular do néfron e o sistema de ductos coletores é proposta como causa da *doença policística renal congênita*, onde há a presença de centenas de cistos nos rins. Sua incidência é de 1 em 800 nascimentos. A forma mais comum é uma condição autossômica dominante, resultante de mutações dos genes *PKD1* e *PKD2*, que produz as proteínas policistina-1 e policistina-2. Elas são receptores da membrana celular envolvidos em vários processos, como proliferação, polaridade e diferenciação.

A divisão do broto uretérico resulta em *ureter bifido*,

e o desenvolvimento de dois brotos uretéricos de um mesmo lado induzirá a formação de um rim a mais, ou seja, de um *rim supranumerário*.

A falta do broto uretérico faz com que o blastema metanéfrico não sofra indução para a formação do rim. Enquanto a ausência de um dos rins não causa sintomas pela compensação funcional do outro, o não estabelecimento dos dois rins é incompatível com a vida pós-natal. A *agenesia renal unilateral* ocorre em 1/1.000 nascimentos, e a *agenesia renal bilateral*, em 1/3.000 nascimentos.

Os bebês com agenesia renal bilateral, devido à pressão mecânica do útero por causa da baixa quantidade de líquido amniótico, exibem a *síndrome de Potter*, caracterizada por: face com nariz achatado, hipertelorismo, pregas epicânticas, orelhas em posição baixa, queixo recuado, dedos espessos com pontas afiladas, hipoplasia pulmonar e deslocamento do quadril.

O metanefro é constituído por duas porções distintas: o *broto uretérico* (ou *divertículo metanéfrico*) e o *blastema metanéfrico*. O broto uretérico é um divertículo do ducto mesonéfrico, próximo da abertura na cloaca. Derivará o ureter, a pelve renal, os cálices e os tubos coletores. O blastema metanéfrico é a massa de mesoderma intermediário ao redor da extremidade distal do broto uretérico, onde se diferenciam os néfrons.

À medida que os tubos coletores vão se ramificando, organizam-se ao lado aglomerados de células do blastema, que se transformam em pequenas vesículas e posteriormente em túbulos em forma de S. A extremidade proximal desses túbulos envolve o glomérulo, ramificação da aorta, originando a cápsula de Bowman, enquanto a extremidade distal conflui no tubo coletor. A partir desse primórdio, diferencia-se o néfron, constituído por: corpúsculo renal, túbulo contorcido proximal, alça de Henle e túbulo distal.

Os rins, que inicialmente se estabeleceram na região pélvica, localizam-se-ão no abdômen com o crescimento da parte caudal do embrião em direção oposta e com o alongamento do ureter. Novos ramos da aorta passam a nutrir os rins, e os ramos inferiores regridem. Os rins também rotam 90° durante a subida, sendo que a pelve renal muda de uma posição anterior

para uma medial. Os rins atingem sua posição adulta em torno da nona semana, quando também inicia a filtração glomerular.

Podem ocorrer erros no deslocamento dos rins, como, por exemplo, um dos rins pode cruzar a linha média e fundir-se com o outro rim (*ectopia renal cruzada*); o rim pode permanecer na região pélvica (*rim pélvico*), ou os rins não migram para fora da cavidade pélvica, porque ficam presos na raiz da artéria mesentérica inferior e, com a proximidade dos seus polos inferiores, fundem-se, formando o *rim em ferradura* (incidência de 1/400 indivíduos).

Os rins pélvicos estão sujeitos à infecção e a obstruções dos ureteres.

O *seio urogenital*, resultante da divisão da cloaca entre a quarta e a sétima semana, formará a bexiga e a uretra. Portanto, o epitélio desses órgãos é de origem endodérmica, com exceção do epitélio da parte terminal da uretra masculina que é derivado do ectoderma superficial. O tecido conjuntivo e o tecido muscular são provenientes do mesoderma lateral esplâncnico adjacente.

Inicialmente a bexiga é contínua com o alantoide, mas ele se torna um cordão fibroso, o úracó, que prende o ápice da bexiga ao umbigo e será o ligamento umbilical mediano.

Sistema reprodutor:

As *células germinativas primordiais* (ou *gonócitos*) originam-se de células na região posterior do epiblasto. Elas passam pela linha primitiva e formam um agrupamento no mesoderma extraembrionário, junto ao alantoide. Na quarta semana, são encontradas no endoderma caudal do saco vitelino. Migram pelo endoderma do intestino posterior e pelo mesentério dorsal até as gônadas em formação (cristas gonadais) no mesoderma intermediário, onde são observadas na quinta semana.

As células precursoras são especificadas em células germinativas primordiais por BMP-2, BMP-4 e BMP-8b, secretadas pelo ectoderma extraembrionário vizinho. Os gonócitos mantêm a pluripotência pela expressão de Sox, nanog e oct-4. O repressor Blimp-1 evita que as células entrem em um programa transcricional que as tornaria somáticas. Durante a migração, os gonócitos não sofrem apoptose pela ação de Nanos-3 e proliferam em resposta aos fatores mitogênicos LIF (*leukemia inhibitory factor*), o fator da célula-tronco (SCF de *stem cell factor*) e *Steel factor* (kit-ligante). Fatores quimiotáticos secretados pelas cristas gonadais atraem as células germinativas primordiais. Ao entrar nas cristas gonadais, progridem para um estágio competente para meiose sob a influência de Dazl (*Deleted in azoospermia-like*).

Ambientes diferentes das gônadas fazem com que os gonócitos entrem na meiose no sexo feminino, mas não no sexo masculino. No sexo feminino, ácido retinoico, proveniente dos túbulos mesonéfricos, é encontrado na gônada e, através de Stra-8, que é necessário para a duplicação do DNA na interfase, estimula os gonócitos a iniciar a meiose. Na gônada do sexo masculino, a ação da enzima Cyp26b1 do citocromo P450 cataboliza o ácido retinoico em metabólitos inativos, evitando que sofram esse tipo de divisão. Há ainda a atividade antimeiótica de Nanos-2 nas células germinativas. Assim, os gonócitos, na gônada masculina, dividem-se lentamente por mitose durante o fim do período embrionário, no período fetal e depois do nascimento. A gônada feminina suprime a formação dos fatores inibitórios Cyp26b1 e Nanos-2.

Na quinta semana de desenvolvimento, as cristas gonadais são reconhecidas como dois espessamentos longitudinais do *mesoderma intermediário*, entre o mesonefro e o mesentério dorsal. Elas são constituídas pelo epitélio celomático, derivado do mesoderma em contato com o celoma, e pela crista mesonéfrica, que corresponde ao restante do mesoderma. O epitélio celomático originará os cordões sexuais, os quais crescem para o mesênquima subjacente da crista mesonéfrica. A gônada indiferenciada, nesse momento, consiste em um córtex e em uma medula.

Para o desenvolvimento das gônadas, é necessária a expressão dos genes *WT1* e de *Lim1* e de SF-1

(*steroidogenic factor-1*).

No sexo masculino, em um grupo de células somáticas da gônada em desenvolvimento, há a expressão do fator determinante testicular pelo gene *SRY* (*sex determining region of the Y chromosome*), localizado no braço curto do cromossomo Y. Esse fator promove a diferenciação das células dos cordões sexuais primários em células de Sertoli.

A diferenciação do testículo depende de um sinal do mesonefro, possivelmente WT-1, e da expressão do gene *Sry*. Esse gene ativa a síntese de Sox-9, que estabelece os cordões sexuais primários e inicia a diferenciação das células de Sertoli. Sox-9 estimula a ação de FGF-9, que reforça a atividade de Sox-9.

Na sexta semana, os gonócitos entram nos cordões sexuais primários e, pela oitava semana, as células de Sertoli diferenciam-se neles. Essas células induzem a migração de células mesenquimais dos mesonefros para entre os cordões, onde se transformam em células endoteliais; estimulam a diferenciação das células de Leydig a partir das células mesenquimais, e produzem AMH (hormônio antimülleriano), uma glicoproteína da família do TGF- β , que promove a regressão dos primórdios dos ductos genitais femininos. Os cordões sexuais primários são envolvidos por uma fina camada de células mioides de origem local.

Desert hedgehog e PDGF (*platelet-derived growth factor*) são os sinais das células de Sertoli que estimulam a diferenciação das células de Leydig.

As porções externas dos cordões sexuais formam os cordões seminíferos, com as células de Sertoli e os gonócitos. Nos anos pré-puberdade, os gonócitos diferenciar-se-ão nas espermatogônias e, na adolescência, com a espermatogênese, os cordões seminíferos serão os túbulos seminíferos. As porções internas dos cordões sexuais constituem os túbulos

retos e a rede testicular, a qual se conecta aos ductos eferentes, derivados dos túbulos mesonéfricos.

As células de Leydig devem surgir de precursores na própria crista gonadal, provenientes dos mesonefros e são reconhecidas na oitava semana. Da nona à 14ª semana, sob influência da hCG, que é semelhante ao LH, secretam andrógenos (testosterona e androstenediona), contribuindo para a diferenciação dos ductos genitais masculinos e a da genitália externa. Gradualmente degeneram após a 17ª semana. Na puberdade, com a secreção de LH pela hipófise, células mesenquimais presentes no tecido intersticial diferenciam-se nas células de Leydig, e será retomada a síntese de testosterona.

No sexo feminino (sem SRY), os cordões sexuais primários, situados na medula, degeneram, e uma nova migração de células do epitélio celomático para o mesênquima do córtex origina os cordões sexuais secundários. Os gonócitos são incorporados neles e diferenciam-se em oogônias. Essas células proliferam através de mitoses e sofrem interfase, resultando nos oócitos primários, que são circundados pelas células foliculares, originadas do epitélio celomático. A fragmentação dos cordões sexuais produz os folículos primordiais. O tecido conjuntivo e os vasos sanguíneos da zona medular são derivados do mesonefro. Os ovários estão formados da 13ª à 17ª semana.

Wnt-4 e Rspo-1 devem reprimir a expressão de FGF-9, causando uma redução de Sox-9, o que inibe o desenvolvimento do testículo e leva à formação do ovário.

Em situações raras, pode haver tecido testicular e tecido ovariano na mesma gônada ou a presença de um testículo e de um ovário (geralmente não funcionais). A maioria dos *hermafroditas verdadeiros* é 46, XX, com genitália externa feminina, embora o clitóris seja hipertrofiado.

Nos embriões com seis semanas, de ambos os sexos, há dois pares de ductos no mesoderma

intermediário: os ductos mesonéfricos, comuns ao sistema urinário, e os ductos paramesonéfricos, laterais aos ductos mesonéfricos, provenientes da invaginação do epitélio celomático.

As extremidades craniais dos ductos paramesonéfricos abrem-se no celoma, futura cavidade peritoneal. Os ductos paramesonéfricos correm paralelamente aos ductos mesonéfricos, mas os segmentos caudais fundem-se, de modo que os ductos paramesonéfricos exibem uma configuração em Y. A parte fusionada é o primórdio uterovaginal, o qual se projeta na parede dorsal do seio urogenital, entre as extremidades dos ductos mesonéfricos.

Os ductos paramesonéfricos surgem sob a influência de Wnt-4 produzido pelos mesonefros, e seu crescimento caudal depende da sinalização Wnt-9b dos ductos mesonéfricos. Os ductos paramesonéfricos não desenvolvem uma luz verdadeira até terem contato com o seio urogenital.

O hormônio antimülleriano (AMH), produzido pelas células de Sertoli, inibe o crescimento dos ductos paramesonéfricos (antigamente denominados ductos de Müller), responsáveis pelo trato reprodutor feminino. Sob a influência da testosterona secretada pelas células de Leydig, os *ductos mesonéfricos* (ou ductos de Wolff) progridem e originam os epidídimos, os ductos deferentes e as vesículas seminais.

Os canais eferentes são provenientes dos túbulos mesonéfricos remanescentes. O epitélio glandular da próstata e das glândulas bulbouretrais surge de proliferações endodérmicas do seio urogenital. O mesoderma associado diferencia-se no estroma e no músculo liso.

O AMH interage com um receptor serina-treonina quinase ligado à membrana das células mesenquimais ao redor dos ductos paramesonéfricos. Essas células passam a informação para as células epiteliais dos ductos sofrerem apoptose ou se transformarem em mesênquima.

Genes *Hox* desempenham um papel na especificação de várias regiões do trato reprodutor masculino. *Hoxa-10*

é expresso ao longo do ducto mesonéfrico, na posição da futura cauda do epidídimo à inserção do ducto deferente na uretra. *Hoxa-13* e *Hoxd-13* determinam que o órgão a ser formado no local é a próstata.

A formação das glândulas sexuais acessórias depende da interação epitélio-mesênquima e da estimulação androgênica. As células mesenquimais têm receptores para os andrógenos e são o alvo primário dos hormônios, já que, neste período, as células epiteliais não contêm receptores para eles. Depois do estímulo pelos andrógenos, as células mesenquimais atuam sobre o epitélio através de efeitos parácrinos de fatores de crescimento.

No embrião, os tecidos ao redor do seio urogenital sintetizam 5 α -redutase que converte testosterona a diidrotestosterona. Este andrógeno, atuando através dos receptores nas células mesenquimais, e a secreção resultante de FGF-10 e TGF- β 1 pelo mesênquima, regula a produção de shh no epitélio do seio urogenital. Em resposta à sinalização shh e ao ácido retinoico, há uma ramificação do epitélio nos ductos prostáticos. A extensão do brotamento é regulada pela ação inibitória de BMP-4, que é fortemente expressa lateralmente à área onde os ductos se ramificam. O epitélio prostático em desenvolvimento também induz o mesênquima ao redor a se diferenciar nas células musculares lisas.

Podem restar resquícios dos ductos paramesonéfricos nas posições cranial e caudal: o utrículo prostático e o apêndice do testículo, respectivamente. As porções degeneradas dos túbulos mesonéfricos que persistem próximo ao testículo são chamadas *paradidymis*.

No feto feminino, os ductos mesonéfricos desaparecerão devido à falta de testosterona, e os *ductos paramesonéfricos* originarão as tubas uterinas, o útero e o terço superior da vagina, sendo que as porções craniais, cujas extremidades se abrem no celoma, dão as tubas uterinas, e as porções caudais, que se fundem no primórdio uterovaginal, derivam o útero e parte da vagina.

Os 2/3 restantes da vagina diferenciam-se do seio urogenital. Portanto, o epitélio vaginal é de origem endodérmica. O hímen é constituído de duas lâminas

de epitélio (uma oriunda do primórdio uterovaginal e outra do seio urogenital) com tecido conjuntivo, derivado do mesoderma, interposto.

O desenvolvimento completo do trato reprodutor feminino depende dos hormônios estrogênicos secretados pelos ovários do feto.

Wnt-7a é expresso no epitélio dos ductos paramesonéfricos e parece estar envolvido em manter a expressão de uma sequência de genes *Hox*: *Hoxa-9* nas tubas uterinas; *Hoxa-10* no útero; *Hoxa-11* no útero e na cérvix, e *Hoxa-12* na parte superior da vagina. A expressão do gene *Hox* continua pela vida adulta (pelo menos, em camundongo).

Uma pequena parte da extremidade cranial dos ductos paramesonéfricos pode persistir na extremidade fimbriada da tuba uterina como hidátide de Morgagni. Remanescentes dos ductos mesonéfricos podem persistir como *epoöphoron* e *paraööphoron*, vizinhos aos ovários, ou como ductos de Gartner, ao longo do útero ou da vagina superior. Porções desses ductos podem formar cistos.

As genitálias externas masculina e feminina são indiferenciadas até o terceiro mês, consistindo de tubérculo genital, pregas urogenitais e pregas labioescrotais. Essas estruturas se desenvolvem do mesênquima (recoberto pelo ectoderma) ao redor da membrana cloacal, sendo que as pregas labioescrotais e as pregas urogenitais estão dispostas nas laterais e o tubérculo genital se encontra ventralmente, fruto da fusão parcial das pregas urogenitais. Os andrógenos produzidos pelo feto do sexo masculino são importantes para a virilização da genitália externa.

O *tubérculo genital* origina a glândula do pênis ou o clitóris; as *pregas urogenitais* fusionam-se no corpo do pênis ou continuam separadas e dão os pequenos lábios, e as *pregas labioescrotais* fusionam-se na linha média, formando a bolsa escrotal ou continuam separadas, resultando nos grandes lábios (Quadro 5.4, Figuras 5.50 e 5.51).

Quadro 5.4 - Derivados da genitália indiferenciada:

	sexo masculino	sexo feminino
tubérculo genital	glânde do pênis	clitórís
pregas urogenitais	corpo do pênis	pequenos lábios
pregas labioescrotais	bolsas escrotais	grandes lábios



Figura 5.50 - Fotografia da genitália de feto com três meses, onde ocorreu a fusão das pregas labioescrotais.



Figura 5.51 - Sonograma de feto com 17 semanas, mostrando genitália masculina. Cortesia de Denise Schiel Santiago.

O tubérculo genital expressa elementos 5' ao longo dos grupos de genes *Hox*, especificamente *Hoxa-13* e *Hoxd-13*. *Shh*, expresso no endoderma do seio urogenital, é a principal molécula que atua no mesênquima e no ectoderma para provocar o crescimento do tubérculo genital. Muitos membros das famílias *Wnt* e *FGF* são ativos no tubérculo genital.

No sexo masculino, sob a influência da diidrotestosterona, o tubérculo genital se alonga e as pregas labioescrotais aumentam. Há um dobramento ventral na direção proximodistal quando as pregas urogenitais se fecham na posição média, resultando uma linha de junção epitelial, que sofrerá canalização secundária e se destacará do epitélio da superfície ventral para formar a uretra. *BMP-7*, *Eph-efrina* e *FGF* estão envolvidos no fechamento ventral da uretra. A uretra é formada pelo revestimento endodérmico do seio urogenital. A linha de fusão das pregas urogenitais é marcada pela persistência de uma rafe ventral, que é contínua com a rafe escrotal. O crescimento do falo é dependente de testosterona.

O não crescimento do clitórís depende da influência inibitória de receptores de estrógeno. Em camundongos, se os receptores de estrógeno são inativados, o clitórís sofre alongamento, e masculinização parcial da genitália ocorre. Isso pode ser causado pela influência dos níveis basais de andrógenos, que, no desenvolvimento normal, são reprimidos pelos estrógenos.

No sexo feminino, o seio urogenital permanece aberto como vestíbulo, onde a uretra e a vagina se abrem. No sexo masculino, a maior parte do seio urogenital é revestida pela placa uretral endodérmica. Quando a membrana cloacal rompe-se na oitava semana, o seio urogenital abre-se diretamente para o lado externo entre as pregas urogenitais. A uretra feminina desenvolve-se da parte mais cranial do seio urogenital, que equivale à origem da uretra prostática.

Devido à exposição a estrógenos *in utero*, o meato uretral pode estar localizado em posição incorreta: na *hipospadia*, encontra-se na superfície ventral do pênis e, na *epispadia*, na superfície dorsal. O segundo caso é muito raro.

Em camundongos, a ausência da expressão local de *Hoxa-13*, distúrbios no sistema *Eph-efrina* ou ausência na sinalização *KGF* ou *BMP* resultam na hipospadia.

Pseudo-hermafroditismo feminino: a constituição cromossômica é 46, XX, porém, devido à produção excessiva de andrógenos pela adrenal do feto ou da mãe ou a tratamento com andrógenos ou progestágenos, a genitália é masculinizada, podendo exibir desde um aumento clitoriano até a fusão parcial ou total dos grandes lábios.

Pseudo-hermafroditismo masculino: esses indivíduos são 46, XY, mas, por causa de uma produção inadequada de hormônios pelos testículos fetais, apresentam hipoplasia do falo e uma estrutura semelhante a um útero, derivado do utrículo prostático, remanescente dos ductos paramesonéfricos.

Síndrome da insensibilidade androgênica (ou síndrome da feminização testicular): apesar do cariótipo 46, XY e da presença de testículos intra-abdominais, o fenótipo é feminino, com o desenvolvimento de genitália externa feminina, mamas e características sexuais secundárias, devido a mutações na sequência que codifica o receptor para andrógenos. A menstruação não ocorre, porque o útero é ausente ou rudimentar.

A identificação do sexo do bebê através da ultrassonografia é realizada com mais segurança a partir do quinto mês, porque o clitóris, originário do tubérculo genital, é ainda relativamente grande no feto com 18 semanas, o que pode levar à interpretação incorreta de uma genitália feminina como sendo masculina.

No terceiro mês, há a descida dos testículos da cavidade abdominal para a região inguinal. Os testículos estavam ancorados pelo ligamento suspensor cranial, derivado do ligamento diafragmático do mesonefro, e pelo ligamento inguinal (caudal) do mesonefro. Sob a ação de andrógenos, que atuam nos receptores no ligamento suspensor cranial, esse ligamento degenera, liberando os testículos de sua localização próxima ao diafragma. Pela atividade de Insl-3, produzido pelas células de Leydig, os testículos passam a se situar na região inguinal, mantidos pelo gubernáculo, um cordão mesenquimatoso do ligamento inguinal do mesonefro, que liga a gônada à superfície interna das pregas labioescrotais. Nessa época, devido ao aumento da pressão intra-abdominal em consequência do rápido

desenvolvimento dos órgãos e do fechamento do cordão umbilical, há uma herniação do peritônio ao longo de cada gubernáculo para o interior da bolsa escrotal. Essa evaginação é o processo vaginal, e seu alargamento forma o canal inguinal.

Entre o sétimo mês e o nascimento, há a perda de proteoglicanas da matriz extracelular do gubernáculo, diminuindo sua extensão, o que contribui para o movimento dos testículos pelos canais inguinais para a bolsa escrotal. Esse processo depende de andrógenos. O gubernáculo é reduzido a um pequeno ligamento fibroso. Logo após a migração, a porção cranial do processo vaginal é destruída, e o canal inguinal é fechado. A porção caudal será a túnica vaginal, uma camada dupla de mesotélio que circunda o testículo.

A insuficiência de andrógenos e o não encurtamento do gubernáculo podem levar à retenção de um ou dos dois testículos na cavidade abdominal, o que é denominado *criptorquidismo*. Se os testículos não descerem para a bolsa escrotal até o primeiro ano de vida, deve ser realizada a correção cirúrgica. Assim, evita-se o dano morfofuncional da gônada e o risco de malignização, que é 50 vezes maior.

Normalmente o canal inguinal é fechado após a entrada dos testículos no saco escrotal. Se esse fechamento não ocorrer, alças intestinais podem descer para a bolsa escrotal, resultando em uma *hérnia inguinal*.

Sistemas muscular e esquelético:

A segmentação craniocaudal do *mesoderma paraxial* resulta nos *somitos* (Figuras 5.18, 5.19 e 5.32). No somito recém-formado, surge uma cavidade central que é ocupada por uma população de células dispostas frouxamente. Essas células e outras da parede ventromedial do somito constituem o *esclerótomo* e migram em torno da notocorda e do tubo neural para formar a *coluna vertebral* (Figuras 5.23, 5.52 e 5.53).

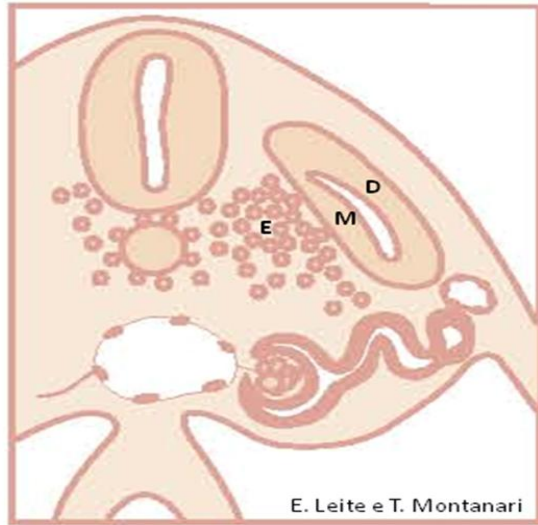


Figura 5.52 - Esquema da diferenciação do somito em esclerótomo (E), dermatômo (D) e miótomo (M) e da migração das células do esclerótomo em torno da notocorda.

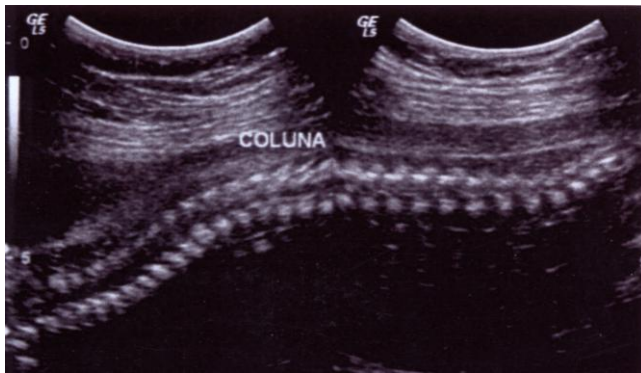


Figura 5.53 - Nessa ecografia de feto com seis meses, nota-se a segmentação da coluna vertebral em virtude da sua origem a partir dos somitos. Cortesia de Micheli da Silva R. Ornaghi.

As células da porção ventral do esclerótomo, estimuladas por substâncias da notocorda, formam o corpo da vértebra, enquanto a porção dorsal do esclerótomo, sob a indução do tubo neural, origina o arco vertebral.

Cada vértebra é constituída da metade caudal do somito anterior e da metade cranial do somito

seguinte. A metade cranial do primeiro esclerótomo funde-se com o osso occipital do crânio. A metade caudal do primeiro esclerótomo e a metade cranial do segundo esclerótomo compõem a primeira vértebra cervical e assim segue. A metade caudal do oitavo esclerótomo será parte da primeira vértebra torácica.

O espaço entre duas vértebras é preenchido por células que se originam da porção cranial do corpo vertebral e formarão o anel fibroso e pela notocorda, que derivará o núcleo pulposos. O anel fibroso e o núcleo pulposos constituem os discos intervertebrais.

As vértebras, inicialmente de tecido mesenquimal, sofrem condrificação na sexta semana e ossificação da sétima semana de desenvolvimento até por volta dos 25 anos de vida.

A organização da coluna vertebral e da musculatura e dos nervos associados persiste como uma recordação do passado ontogenético e filogenético segmentado do ser humano. Mecanismos moleculares semelhantes estão na base do desenvolvimento embrionário inicial dos animais e envolvem genes homeóticos. A expressão de genes *Hox* começa quando aparece o mesoderma pré-somítico e prossegue até a formação da cartilagem das primeiras vértebras. Uma combinação específica desses genes determina os diferentes tipos de vértebras ao longo do eixo cefalocaudal.

Moléculas sinalizadoras, como membros da superfamília do TGF- β , as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP-5 e BMP-7) e o fator de crescimento GDF-5 regulam o desenvolvimento do sistema esquelético.

O desenvolvimento individual da vértebra inicia com a diferenciação do esclerótomo no somito pela indução do shh liberado da notocorda. Sob estímulo contínuo de shh, que influencia a expressão de Pax-1, a porção ventromedial do esclerótomo forma o corpo da vértebra. A indução pelo teto do tubo neural, que resulta na expressão de Pax-9 e dos genes contendo homeobox *Msx-1* e *Msx-2*, guia as células da região dorsal do esclerótomo a formarem a parte dorsal da vértebra, ou seja, o arco vertebral.

Há casos em que o tubo neural se fecha, mas não há formação normal da coluna vertebral.

Quando poucas vértebras são afetadas e a medula espinhal e as meninges permanecem no lugar, tem-se a *espinha bífida oculta*. O local nas costas apresenta uma pequena depressão com um tufo de pelos (Figura 5.54). O surgimento dos pelos pode resultar da exposição da pele a influências indutivas do tubo neural, que normalmente seriam bloqueadas pelo arco vertebral. Esse defeito ocorre em 5% da população. Os indivíduos são geralmente assintomáticos, mas uma pequena porcentagem exibe defeitos funcionais da medula espinhal e das raízes dorsais.

Se mais vértebras não se formarem corretamente, projeta-se do canal vertebral uma vesícula membranosa com a aracnoide, tendo-se a espinha bífida com meningocele, ou uma vesícula com essa meninge e a medula espinhal, resultando na espinha bífida com meningomielocle (Figuras 5.54 e 5.55). A dura-máter é ausente nesses locais. Por causa do deslocamento das raízes espinhais, a meningomielocle está associada a problemas graves, como infecção crônica, déficits motor e sensitivo e distúrbios da função da bexiga.

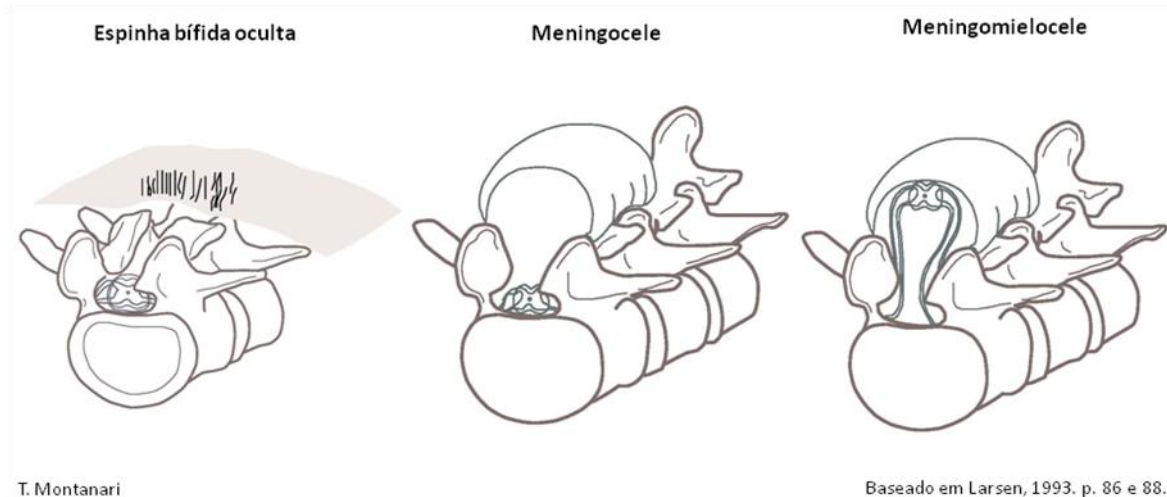


Figura 5.54 - Representação dos defeitos do fechamento da coluna vertebral.



Figura 5.55 - Recém-nascido com meningomielocle (Fotografia pertencente ao acervo do Departamento de Ciências Morfológicas, UFRGS).

Além do esclerótomo, o somito apresenta o *dermomiótomo*, posicionado dorsalmente. Ele se separa em *dermátomo* (mais dorsal) e *miótomo* (mais ventral) (Figuras 5.23 e 5.52). O *dermátomo* origina a derme (o tecido conjuntivo) da pele do pescoço e do tronco, e o *miótomo*, a musculatura do tronco e dos membros.

O *miótomo* divide-se em *epímero* (dorsal) e *hipômero* (ventral). O *epímero* diferencia-se nos músculos extensores da coluna vertebral. Pela origem segmentada, cada músculo derivado de um *miótomo* faz conexão com duas vértebras vizinhas, o que facilita o movimento da coluna vertebral. O *hipômero* segmenta-se em três camadas musculares ventrolaterais, localizadas na região torácica e na

região abdominal. No tórax, são formados os músculos intercostais internos e externos e o músculo transverso. No abdômen, originam os músculos oblíquos externo e interno e o músculo transverso.

Há ainda a migração de células do hipômero para a parede ventral do corpo, que organizam uma coluna de musculatura longitudinal, a qual, na região cervical, forma o escaleno, o gênio-hióideo e a musculatura infra-hióidea; na região torácica, geralmente desaparece, mas pode formar o músculo esternal, e no abdômen, será o músculo reto abdominal.

No somito, Pax-3 e Myf-5 ativam Myo-D, fazendo com que certas células do dermomiótomo fiquem comprometidas com a linhagem miogênica. Com os níveis aumentados de Myo-D, as células mononucleadas saem do ciclo mitótico e começam a se fundir em miotubos. Há a expressão de miogenina neste estágio e posteriormente, nos miotubos em maturação, de Myf-6. Quando o músculo alcança o tamanho normal, miostatina, membro da família TGF- β , interrompe o seu crescimento. A forma do músculo é determinada mais pela trama de tecido conjuntivo do que pelos mioblastos.

A especificação do hipômero é regulada pela sinalização Wnt e por BMP-4 do ectoderma e do mesoderma lateral. Os fatores de transcrição Six e Eya são ativados, levando à expressão dos genes *Pax3* e *Lbx1*. Este último evita a diferenciação prematura desses músculos.

Os nervos espinhais brotam do tubo neural no mesmo nível dos miótomos que inervam. Os nervos dividem-se em um ramo dorsal para o epímero e um ramo ventral para o hipômero. O primeiro nervo espinhal localiza-se entre a base do crânio e a primeira vértebra cervical. O oitavo nervo espinhal situa-se entre a sétima vértebra cervical e a primeira vértebra torácica.

Os tendões que se inserem nos músculos extensores da coluna vertebral (provenientes do epímero) são derivados do *syndetome* do somito, enquanto os tendões da musculatura do hipômero surgem do mesoderma lateral somático.

As *costelas* desenvolvem-se de zonas de condensação no mesênquima, laterais às vértebras torácicas. Devido ao rearranjo dos somitos ao formar as vértebras, a parte proximal da costela surge da região central do esclerótomo, enquanto a parte distal é derivada da porção lateral do somito cranial. Os processos costais tornam-se cartilagosos e iniciam a ossificação na sexta semana. Na união entre o processo costal e a vértebra, estabelece-se a articulação sinovial.

Produtos do grupo *Hox-6* promovem a expressão dos fatores miogênicos Myf-5 e Myf-6 nos miótomos dos somitos ao nível torácico. Eles estimulam a liberação de PDGF e FGF, os quais promovem o crescimento da porção proximal da costela no esclerótomo. A formação da parte distal da costela requer BMP do mesoderma lateral somático.

A projeção de processos costais das vértebras cervicais ou lombares resulta em *costelas acessórias* (ou *supranumerárias*), que podem ser rudimentares ou bem desenvolvidas. Sua ocorrência deve-se à expressão errada de determinados genes *Hox*.

O *esterno* forma-se a partir de duas áreas de condensação do mesoderma lateral, posicionadas ventrolateralmente, entre as costelas. Elas se tornam barras cartilagosas e vão se fundindo craniocaudalmente e com as extremidades ventrais das sete primeiras costelas. A ossificação começa no manúbrio e nas esternébras (corpo do esterno) durante a vida fetal, mas o centro de ossificação do processo xifoide aparece na infância.

As *clavículas* são os primeiros ossos a se estabelecerem. Elas surgem da crista neural e sofrem ossificação intramembranosa a partir da sétima semana. Mais tarde, surge cartilagem nas extremidades.

Assim como a coluna vertebral, a base do *crânio* (ossos esfenoide e etmoide, porções petrosa e mastoide dos temporais e a maior parte do occipital)

origina-se dos somitos e sofre ossificação endocondral.

Se não ocorre a ossificação no osso occipital, saem da caixa craniana uma parte do encéfalo e as meninges (*meningoencefalocele*) ou ainda parte do sistema ventricular (*meningoidroencefalocele*).

Os demais ossos do crânio (o maxilar, os ossos zigomáticos, a mandíbula, o anel timpânico, a parte interparietal do osso occipital, a parte escamosa dos ossos temporais, os ossos parietais e o osso frontal) formam-se por ossificação intramembranosa, o que tem início no terceiro mês.

Logo depois da indução para ossificação, as células mesenquimais produzem N-caderina, que promove a condensação das células. O TGF- β estimula a síntese de fibronectina e N-CAM, que mantêm a agregação celular. As células expressam BMP-2, BMP-4 e posteriormente BMP-3. Na ossificação intramembranosa, os fatores de transcrição Runx-2 e Osx (Osterix) controlam a diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos. Na ossificação endocondral, Sox-9 faz com que os condroblastos secretem matriz cartilaginosa, e Runx-2, *Indian hedgehog* e BMP-6, que os condrócitos sofram hipertrofia. Os condrócitos hipertrofiados expressam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o qual estimula a invasão de vasos sanguíneos, que trazem os precursores dos osteoblastos. FGF-18, produzido pelo pericôndrio, inibe a maturação dos condrócitos da periferia do molde cartilaginoso.

Interações indutivas entre o encéfalo e o mesoderma suprajacente estimulam a ossificação intramembranosa da abóboda craniana. Por isso, a ausência da abóboda craniana (*acrania*) na anencefalia.

Ao nascimento, a ossificação intramembranosa do neurocrânio é ainda incompleta, tendo-se as fontanelas, de tecido conjuntivo denso, na intersecção dos ossos: a fontanela anterior, localizada entre as duas lâminas do osso frontal e os dois ossos parietais;

a fontanela posterior, na convergência dos ossos parietais e do occipital; as fontanelas anterolaterais (esfenoides), e as posterolaterais (mastoides). A fontanela posterior e as fontanelas anterolaterais fecham-se pelo terceiro mês; as posterolaterais, por volta do primeiro ano de vida, e a anterior, em torno dos dois anos de idade.

A ossificação do neurocrânio depende da influência indutiva do epitélio sobre o mesênquima. BMP estimula a formação do osso. A noguina, um antagonista da BMP, é expressa nas fontanelas. Sob a influência local de FGF-2, a noguina é suprimida nas suturas que se fundem, permitindo a formação do osso mediada pela BMP. Por outro lado, a ausência de FGF-2 permite que a noguina reprima a BMP não ocorrendo a ossificação nas suturas que não se fecham.

A presença dessas seis fontanelas permite a deformação da abóboda craniana na passagem pela vagina, no parto, e sua ossificação e fusão das suturas tardiamente acomodam o crânio à expansão do encéfalo durante a infância.

Os somitômeros constituem a principal fonte da musculatura da cabeça e do pescoço.

Os *membros* começam a se desenvolver na quarta semana, sendo que os superiores iniciam a sua formação antes dos inferiores. Inicialmente os primórdios dos membros são brotos de *mesoderma lateral somático*, revestidos pelo *ectoderma* (Figura 5.23).

Sinais do mesoderma paraxial (provavelmente baseados no código *Hox* e dependentes da sinalização de ácido retinoico) iniciam a expressão de dois fatores de transcrição T-box no mesoderma lateral somático: Tbx-5 na área dos futuros membros anteriores e Tbx-4 (junto com Pitx-1) na área dos membros posteriores. Eles fazem com que as células mesodérmicas secretem FGF-10, o qual, por sua vez, estimula o ectoderma suprajacente a produzir FGF-8. Uma alça de retroalimentação entre esses fatores de crescimento é estabelecida, e o membro começa a se desenvolver.

Ele se organiza segundo três eixos fixados na seguinte ordem: 1º) anteroposterior (do primeiro ao quinto dígito); 2º) dorsoventral (as costas das mãos e dos pés são dorsais, e as palmas e as plantas são ventrais), e 3º) proximodistal (da base do membro até a ponta dos dedos).

O eixo anteroposterior do membro resulta da expressão dos fatores de transcrição Gli-3 e Hand-2 na parte anterior e na parte posterior do broto, respectivamente.

O eixo dorsoventral é determinado pela expressão das moléculas sinalizadoras *Wnt-7a* e *radical fringe* no ectoderma dorsal do broto e do fator de transcrição *engrailed-1* (En-1) na face ventral. *Wnt-7a*, produzido pelo ectoderma dorsal, estimula o mesoderma subjacente a expressar o fator de transcrição *Lmx-1b*, conferindo o caráter dorsal também a esse folheto. En-1, expresso no ectoderma ventral, reprime a formação de *Wnt-7a* e consequentemente de *Lmx-1b*, tornando o mesoderma subjacente ventral. En-1 ainda evita a expressão de *radical fringe* no ectoderma ventral.

O desenvolvimento do membro no eixo proximodistal é promovido pela *crista ectodérmica apical*, um espessamento do ectoderma ao longo do ápice do broto. Ela surge e é mantida sob influência do mesoderma, de modo que esse folheto (e não o ectoderma) determina a forma do membro. A crista apical está posicionada na borda entre o ectoderma dorsal, que expressa *radical fringe*, e o ectoderma ventral, que expressa En-1. Não se estabelece na ausência da justaposição do ectoderma com propriedades dorsal e ventral, ou seja, quando o ectoderma expressa somente *radical fringe* e não expressa En-1 na parte ventral. A crista produz FGF-8 ao longo da sua extensão e FGF-4, FGF-9 e FGF-17 na sua metade posterior. Os FGFs promovem a proliferação das células mesenquimais e evitam a diferenciação das células mais distais, o que resulta no crescimento do membro. A ausência da crista apical leva à interrupção do desenvolvimento do membro, enquanto a presença de uma crista adicional forma um membro supranumerário.

Diferencia-se por primeiro o segmento proximal e posteriormente os mais distais do broto. As células na parte proximal sofrem a influência do ácido retinoico proveniente dos somitos, enquanto as células mesenquimais na extremidade distal são mantidas em proliferação pela ação de FGF e Wnts. Influenciadas pelo FGF-8 do ectoderma, as células do mesênquima distal expressam *Msx-1*, um marcador de células

indiferenciadas.

Os genes *Hox* estão envolvidos na padronização do eixo proximodistal: *Hoxd9* a *Hoxd13* são expressos em sequência da base para a extremidade do primórdio do membro.

As células mesenquimais agregam-se na margem posterior do broto, constituindo a *zona de atividade polarizadora*. A sua localização é determinada pela expressão de *Hoxb8* após a sinalização de ácido retinoico. O FGF ativa as células dessa região, que produzem shh, o qual controla o padrão do membro ao longo do eixo anteroposterior. As células expostas à concentração mais alta do morfógeno organizam-se nas estruturas posteriores, ao passo que aquelas submetidas à concentração mais baixa derivam estruturas anteriores. Assim, para se formar, o quinto dígito exige a exposição mais alta e mais demorada de shh, enquanto, o primeiro dígito (o polegar) não requer shh. A sequência de formação dos dígitos é do quinto ao primeiro.

A zona de atividade polarizadora ainda mantém a estrutura e a função da crista epidérmica apical. Na sua ausência ou de shh, a crista apical regride. O shh da zona de atividade polarizadora induz a expressão de *gremlin*, que bloqueia a ação de Gli-3 na parte posterior do broto. Então esse fator de transcrição, que inibe a expressão de shh, atua somente na parte anterior. Shh estimula a expressão dos genes *Hox*, e Gli-3 confina a expressão deles à parte posterior. *Gremlin* inibe ainda a BMP-2, um inibidor de FGF-4. Assim, a expressão desse fator de crescimento na parte posterior da crista apical é permitida. FGF-4, junto com *Wnt-7a*, estimula a secreção de shh.

À medida que o broto se alonga, a zona de atividade polarizadora torna-se mais distal e envolvida por células produtoras de shh, responsáveis pela formação dos dedos. Em dado momento, as células produtoras de *gremlin* afastam-se das células secretoras de shh da zona de atividade polarizadora, de modo a não receberem mais o estímulo de shh para a liberação de *gremlin*. Sem essa molécula sinalizadora, a secreção de FGF-4 pela crista apical é afetada e consequentemente do shh, interrompendo o crescimento do membro.

Na quinta semana, os primórdios têm forma de remo. Neles ocorrem condensações mesenquimais que derivam a cartilagem hialina. O ectoderma inibe a condrogênese, o que faz com que o esqueleto se

posicione centralmente. Na sexta semana, há a diferenciação do punho, do cotovelo e dos raios digitais, condensações mesenquimais que são primórdios dos dedos. Na extremidade de cada raio digital, parte da crista ectodérmica apical permanece e induz o desenvolvimento do mesênquima nos moldes cartilagosos das falanges. Na sétima semana, inicia a ossificação endocondral. No início da oitava semana, os dedos das mãos são curtos e apresentam membrana interdigital, mas, no final dessa semana, os dedos estão separados devido à apoptose da membrana (Figuras 5.56 e 5.57).



Figura 5.56 - Embrião com oito semanas (54 a 55 dias, estágio Carnegie 22). Observar os membros superiores mais longos do que os inferiores, dobrados nos cotovelos e os dedos curtos.

BMP-2, BMP-4 e BMP-7 e os fatores de transcrição Msx-1 e Msx-2 são expressos nas membranas interdigitais. As BMPs, especialmente BMP-4 atuando junto com a mediação de Msx-2, iniciam a apoptose da membrana interdigital.

A formação de raios digitais extras é responsável pela *polidactilia*. O dedo supranumerário não é funcional, porque não tem a musculatura apropriada. Essa anomalia é herdada como um traço recessivo, e o defeito é inerente ao mesoderma e não ao ectoderma.

Se não ocorrer a morte das células da membrana interdigital, haverá a fusão de dedos: uma anomalia denominada *sindactilia*. É herdada como um traço dominante ou recessivo simples. Sua incidência é de cerca de 1/2.200 nascimentos.

O ectoderma deriva o epitélio da epiderme e seus anexos, como pelos ou penas, dependendo da espécie. Entre a sexta e a oitava semana, surgem na palma das mãos, na planta dos pés e na ponta dos dedos, os *coxins volares* (Figura 5.57).



Figura 5.57 - Feto com três meses. Os dedos das mãos e dos pés são compridos e sem membrana interdigital. Nas pontas dos dedos, há os coxins volares.

No coxim volar da ponta dos dedos, organizam-se as cristas epidérmicas, com forma de arcos ou

espirais. Essas figuras geram um padrão característico para cada indivíduo: as digitais. As cristas epidérmicas são reconhecidas na superfície da pele no fim do quinto mês de gestação.

À medida que os ossos longos se formam, os mioblastos, provenientes dos *somitos*, agregam-se em uma grande massa muscular. Esse músculo se separa em componentes dorsal (extensor) e ventral (flexor) e posteriormente nos músculos individuais. Os tendões dos membros diferenciam-se do mesoderma lateral somático.

Da sétima à nona semana, os membros superiores e inferiores sofrem rotação. Os membros superiores giram cerca de 90° lateralmente, e os membros inferiores, cerca de 90° medialmente. Assim, os cotovelos apontam para a região dorsal, e os músculos extensores localizam-se nas faces lateral e posterior dos membros superiores, enquanto os joelhos situam-se na face ventral, e os músculos extensores, na face anterior.

Os axônios motores que saem da medula espinhal penetram nos brotos dos membros na sexta semana e inervam as massas musculares dorsal e ventral. Os axônios sensitivos entram no broto do membro depois dos axônios motores e usam-nos como guia.

Células da crista neural que migraram para o primórdio do membro derivam as células de Schwann dos nervos e os melanócitos.

Os vasos sanguíneos dos membros organizam-se das células endoteliais de vários ramos segmentares da aorta e das veias cardinais e do próprio mesoderma lateral somático.

O uso de *talidomida* por mulheres grávidas para aliviar enjoos e náusea, nos anos 60, provocou uma elevada incidência de crianças com um ou mais membros ausentes (*amelia*) ou desenvolvidos parcialmente (*meromelia* ou *focomelia*), além de outros defeitos, como ausência das orelhas (*anotia*), problemas cardíacos, estenose duodenal e malformações do sistema urinário.

A talidomida é um inibidor do fator de necrose tumoral- α e prejudica o embrião entre a quarta e a sexta semana. O período de desenvolvimento em que a droga foi ingerida está relacionado com o dano provocado. O

bloqueio da formação dos membros no início da quarta semana leva à *amelia*, enquanto, se ocorrer na quinta semana, gera *meromelia*.

Na gênese da *meromelia*, há dano aos vasos sanguíneos localizados na parte proximal do broto do membro, que destrói essa região, enquanto a microvasculatura na parte distal é preservada, permitindo o desenvolvimento desse segmento.

A talidomida continua a ser produzida, porque é utilizada no tratamento da hanseníase e do mieloma múltiplo.

Sistema tegumentar:

A pele é composta da epiderme, de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, e da derme, de tecido conjuntivo. A epiderme e seus anexos (cabelos, pelos, unhas, glândulas sudoríparas, sebáceas e mamárias) originam-se do *ectoderma*, enquanto a derme diferencia-se do *mesoderma* subjacente ao *ectoderma*, sendo a maior parte do *dermatomo* dos somitos. A derme dos membros e do abdômen é proveniente do *mesoderma lateral somático*. Na face e em partes do pescoço, a derme descende da *crista neural* cefálica e é, portanto, de origem ectodérmica.

Há uma indução recíproca entre o *ectoderma* e o *mesoderma* subjacente para a formação da epiderme e de seus anexos e da derme.

Quando os componentes ectodérmicos e mesenquimais são isolados, o *ectoderma* diferencia-se em uma camada de células, não produzindo o epitélio estratificado da epiderme, nem seus anexos. O mesênquima continua como tal, não resultando na derme. Quando o *ectoderma* de uma parte do corpo é combinado com o *mesoderma* de outra região, o *ectoderma* torna-se a epiderme correspondente à região do *mesoderma* e não ao do seu local de origem.

A sinalização Wnt do *ectoderma*, através da via β -catenina faz com que as células do *dermomiótomo* e as células do *mesoderma lateral somático* expressem Dermo 1, um marcador dérmico.

No segundo mês de desenvolvimento, a epiderme consiste de uma camada basal, cujas células sofrem mitoses, e de uma camada superficial de células pavimentosas, denominada *periderme*, a qual permite a passagem de água e eletrólitos para o líquido amniótico. No terceiro mês, as células provenientes da camada basal compõem uma camada intermediária.

Durante o sexto mês, com a apoptose e a descamação das células da *periderme* e a diferenciação das demais camadas, a epiderme apresenta os seguintes estratos: basal (ou germinativo), onde as células proliferam; espinhoso, assim designado por causa do aspecto produzido pelas interdigitações e pelos desmossomos que unem as células; granuloso, com o acúmulo de grânulos de querato-hialina nas células, e córneo, com células mortas, ricas em queratina (Figura 5.58).

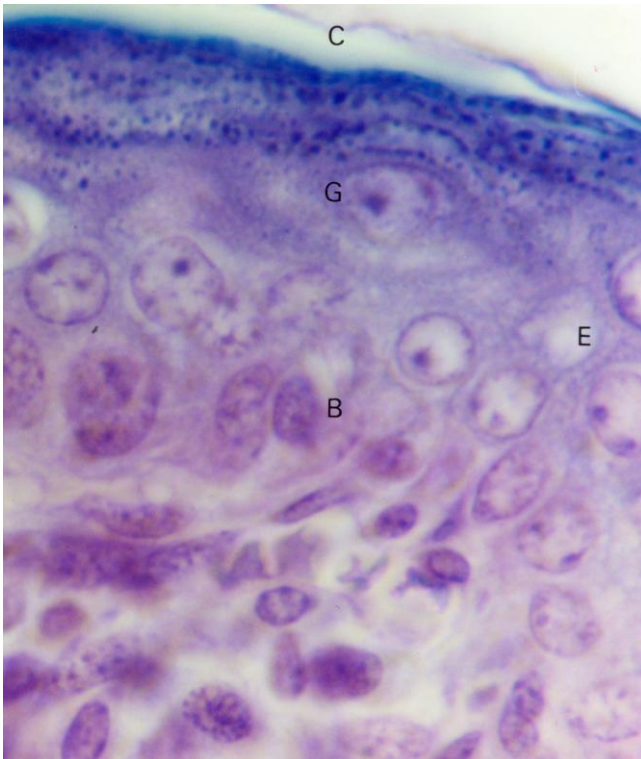


Figura 5.58 - Corte histológico da pele de feto de camundongo a termo, onde são observados os estratos basal (B), espinhoso (E), granuloso (G) e córneo (C), ainda pouco queratinizado.

A transformação do ectoderma de camada única para um epitélio estratificado requer a ativação do fator de transcrição p63, possivelmente em resposta a sinais do mesoderma subjacente. Para as células da epiderme saírem do ciclo celular e sofrerem diferenciação terminal, p63 deve ser desligado pela ação de um microRNA (miR-203).

Pela presença da queratina, essas células da epiderme são chamadas queratinócitos. A queratinização faz com que a epiderme se torne uma barreira impermeável e protetora. Neste momento da gestação, isso é importante porque a urina começa a se acumular no líquido amniótico.

No fim do primeiro trimestre, são encontradas, na epiderme, as células de Langerhans, que são células apresentadoras de antígenos; as células de Merkel, que são mecanorreceptores, e os melanócitos, que convertem o aminoácido tirosina em melanina. Esse pigmento é depositado nos queratinócitos, protegendo o material genético da radiação ultravioleta. Os precursores das células de Langerhans são provenientes da medula óssea, e as células de Merkel e os melanoblastos, da crista neural.

A morfologia e a distribuição dos pelos também estão relacionadas com a derme subjacente à epiderme.

FGF- e Wnt-11 da derme estimulam a ativação de outras Wnts no ectoderma e a liberação de noguina que inibe a BMP. No local, o ectoderma forma um placode, que produz, além de Wnts, Edar, o receptor para a molécula de sinalização ecodisplasina. Shh e outros sinais do placode epidérmico estimulam a agregação das células mesenquimais subjacentes, localizadas na papila dérmica. Essa, por sua vez, induz o crescimento do placode epidérmico para a derme. A proliferação celular é estimulada pela shh das células epidérmicas e pela expressão subsequente de ciclina D1. A formação do pelo envolve a expressão de genes *Hox*. Nas áreas sem pelos, a formação do placode epidérmico é inibida pela BMP e por Dickkopf, que inativa a sinalização de Wnts.

O feto com quatro meses exibe cílios, sobrancelhas, cabelos (Figura 5.42) e finos pelos, o *lanugo* (do latim *lana*, que significa lã fina). Esses pelos retêm o verniz caseoso (ou *vernix caseosa*), uma mistura de sebo e de células descamadas, que protege a pele da exposição ao líquido amniótico. Eles caem pouco antes do nascimento e são substituídos por pelos definitivos, mais grossos, denominados velos (do latim *vellus*, lã grosseira).

Na sexta semana, duas faixas de espessamento do ectoderma estendem-se ao longo das paredes ventrolaterais. São as *linhas mamárias*, que posteriormente se fragmentam nos placoides que se diferenciarão nas glândulas mamárias. Como as outras glândulas da pele, essas glândulas também são formadas pelo ectoderma em resposta às influências indutivas do mesoderma.

Há a expressão de vários Wnts nas células das linhas mamárias. A agregação e a proliferação das células nos placoides mamários ocorrem sob a influência indutiva da neuregulina-3. Sua localização é marcada pela expressão do fator de transcrição Tbx-3.

As células epiteliais do ducto mamário em formação secretam a proteína relacionada ao hormônio da paratireoide, a qual aumenta a sensibilidade das células mesenquimais à BMP-4. Esta última estimula a invaginação do ducto mamário e a expressão do fator de transcrição Msx-2, o qual inibe a formação dos folículos pilosos na região do mamilo.

Mamilos supranumerários podem ocorrer nos locais que correspondem às linhas mamárias.

Enquanto os ductos lactíferos desenvolvem-se nos embriões do sexo feminino, eles regridem naqueles do sexo masculino pelo efeito da testosterona mediado pelos receptores a esse hormônio presentes no mesênquima. A contínua proliferação dos ductos lactíferos e o acúmulo de tecido adiposo subjacente a eles são promovidos pelos níveis crescentes de estrógeno na puberdade. O efeito desse hormônio nos ductos é mediado pelo tecido conjuntivo.

Com a gravidez, a progesterona, a prolactina e o lactogênio placentário estimulam o desenvolvimento dos alvéolos na extremidade dos ductos. A prolactina, produzida pela hipófise, faz com que as células dos alvéolos mamários secretem as proteínas e os lipídios do leite.

Em resposta à sucção, oxitocina é liberada pela hipófise. Ela causa a contração das células mioepiteliais que circundam os alvéolos. O leite é ejetado. Quando a mãe parar de amamentar seu filho, a síntese de prolactina é reduzida, e a produção de leite cessa. As glândulas mamárias retornam ao estado morfológico de não gravidez.

Após a compreensão da organogênese, é apresentado um resumo sobre os derivados dos folhetos embrionários no Quadro 5.5.

Quadro 5.5 - Derivados dos folhetos embrionários.

Ectoderma: revestimento epitelial externo (epiderme e seus anexos - pelos, unhas, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas e glândulas mamárias); epitélio da cavidade oral e anal; glândulas salivares parótidas; esmalte dentário; sistema nervoso e órgãos dos sentidos; medula da adrenal; meato auditivo externo, e epitélio da parte terminal da uretra masculina.

Mesoderma: endotélio e mesotélio; tecido conjuntivo (inclusive tecido adiposo, cartilagem, osso, tecido hematopóietico e sangue); tecido muscular.

- mesoderma dos arcos branquiais: crânio; tecido conjuntivo e músculos da cabeça e do pescoço; tecido linfóide do timo e das tonsilas palatinas; dentina;

- mesoderma paraxial (somitos): esqueleto (parte do crânio - osso occipital, coluna vertebral e costelas); tecido conjuntivo e músculos do tronco; músculos dos membros;

- mesoderma intermediário: sistema urinário (rins e ureteres) e sistema reprodutor;

- mesoderma lateral somático: folheto parietal das membranas serosas da pleura, do pericárdio e do peritônio; tecido conjuntivo dos membros, e derme da pele do abdômen;
- mesoderma lateral esplâncnico: folheto visceral das membranas serosas da pleura, do pericárdio e do peritônio; células do sangue; sistema cardiovascular; tecido conjuntivo e músculos das vísceras;
- notocorda: núcleo pulposo das vértebras.

Endoderma: revestimento epitelial interno (do sistema digestório – da faringe ao reto, do sistema respiratório, da bexiga, da uretra e da vagina); anexos do trato digestório (glândulas salivares submandibulares e sublinguais; fígado, vesícula biliar e pâncreas); glândulas do sistema respiratório; tuba auditiva e cavidade timpânica; tonsilas palatinas e células epiteliais reticulares do timo; tireoide e paratireoides.

5 – TERCEIRO AO NONO MÊS

comprimento vértice-nádega do feto é igual ao da largura da palma da mão (Figura 5.10). No fim do segundo trimestre, é equivalente à palma da mão.

5.1 – Período Fetal

No fim do período embrionário, na oitava semana, o embrião adquire um aspecto humano, então passa a ser denominado, ao iniciar o terceiro mês (na nona semana), de feto.

O desenvolvimento durante o período fetal está relacionado com a diferenciação dos tecidos e órgãos que surgiram durante o período embrionário e com o crescimento do corpo, diminuindo a diferença entre a cabeça e o corpo. No fim do primeiro trimestre, o

O crescimento intrauterino é prejudicado por uma nutrição deficiente, pelo uso de álcool, fumo e drogas e pela insuficiência placentária, que acarreta diminuição do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, de oxigênio para o feto.

A seguir é apresentado um resumo dos eventos que ocorrem no período fetal (Quadro 5.6).

Quadro 5.6 - Eventos do período fetal.

3º mês: crescimento do corpo; ossificação; definição da genitália; produção de urina; o feto começa a se mover, mas a mãe não sente devido ao seu pequeno tamanho.

4º mês: crescimento do corpo; ossificação; nos ovários, há a formação dos folículos primordiais; presença dos cabelos, cílios, lanugo e verniz caseoso; o feto chupa o dedo (Figura 5.58).

5º mês: os movimentos do feto são reconhecidos pela mãe; surgimento do tecido adiposo multilocular, especializado na produção de calor, o que ajudará a manter a temperatura corporal do recém-nascido.

6º mês: formação do tecido adiposo unilocular, com conseqüente ganho de peso; produção de surfactante; eritropoese no baço; reabertura das pálpebras.

7º mês: o sistema nervoso central amadureceu até o estágio no qual ele pode dirigir os movimentos rítmicos da respiração e controlar a temperatura do corpo; eritropoese começa a ocorrer na medula óssea; devido ao formato do útero e ao peso do feto, ele fica de cabeça para baixo; começa a descida dos testículos para o escroto.

8º mês: orientação espontânea à luz.

9º mês: aperta a mão firmemente; perda do lanugo.



Figura 5.59 - Imagem por ultrassonografia de feto com 17 semanas. Cortesia de Denise Schiel Santiago.

O nascimento ocorre 266 dias (38 semanas) após a fertilização. O hipotálamo do feto dá início ao trabalho de parto pela secreção do hormônio liberador de corticotrofina, o qual estimula a hipófise anterior a produzir adrenocorticotrofina. Esse hormônio provoca a secreção de cortisol pelo córtex da adrenal.

O cortisol está envolvido na síntese de estrógenos. O aumento de estrógeno estimula a liberação de oxitocina pela hipófise posterior e a síntese de prostaglandinas pela decídua. Essas substâncias provocam a contratilidade do miométrio.

As contrações uterinas, inicialmente espaçadas, forçam um cone de âmnio, com o córion liso que o envolve, para dentro do canal cervical, o qual responde com uma lenta dilatação. O tampão mucoso que fechava o canal cervical desprende-se. A

membrana amniocoriônica rompe-se, e o líquido amniótico extravasa pela vagina.

As contrações do útero tornam-se mais fortes, e os músculos abdominais também se contraem, ajudando na expulsão do bebê, da placenta e das demais membranas anexas. A placenta é separada no nível da decídua basal, e as contrações uterinas comprimem as artérias, impedindo a perda excessiva de sangue.

6 – QUESTIONÁRIO

- 1) O que é clivagem?
- 2) Por que as denominações mórula e blastocisto?
- 3) Quando e como ocorre a implantação do embrião?

- 4) Como se dá a formação da placenta? Quais são os seus constituintes?
- 5) Quais são as funções da placenta?
- 6) Como surgem os gêmeos?
- 7) Descreva o desenvolvimento do embrião didérmico e dos anexos embrionários (saco amniótico e saco vitelino).
- 8) Como se dá a gastrulação em mamíferos para o surgimento do embrião tridérmico?
- 9) Justifique a afirmação de que o nó primitivo equivale ao lábio dorsal do blastóporo dos anfíbios.
- 10) Explique a formação do sistema nervoso e dos órgãos sensoriais.
- 11) Compare anencefalia e hidrocefalia; espinha bífida oculta, meningocele, meningomielocele e mielosequistose. Mencione como se formam e as consequências para o indivíduo.
- 12) O que é aparelho branquial? Quais são os seus constituintes e seus derivados?
- 13) Como se dá a formação da face e por que ocorrem as fendas labial e palatina?
- 14) O que a ingestão de álcool pode provocar durante a gravidez?
- 15) Em qual período da gestação (em semanas) acontece a organogênese. Faça um resumo do desenvolvimento dos sistemas cardiovascular, respiratório, digestório, urinário e reprodutor.
- 16) Quais são as causas do sopro cardíaco?
- 17) Por que recém-nascidos prematuros, com menos de sete meses, têm dificuldade em sobreviver?
- 18) O que são atresia esofágica, estenose esofágica e fístula traqueoesofágica?
- 19) Como se formam os membros? Explique o que são as anomalias amelia, meromelia, polidactilia e sindactilia.
- 20) A partir de que idade usa-se o termo feto? Que mudanças ocorrem nele?

7 – REFERÊNCIAS

- ABOITIZ, F.; MONTIEL, J. Evolução do cérebro e do comportamento. In: LENT, R. *Neurociência da mente e do comportamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.43-60.
- ALBIERI, A.; BEVILACQUA, E. Induction of erythrophagocytic activity in cultured mouse trophoblast cells by phorbol myristate acetate and all-trans-retinal. *Placenta*, v.17, p.507-512, 1996.
- ARMANT, D. R.; DIAZ, D. Embryo-uterine interaction during implantation. In: SEIBEL, M. M. *Infertility: a comprehensive text*. East Norwalk: Apleton & Lange, 1990. p.457-470.
- AUROUX, M.; HAEGEL, P. *Embryologie: travaux pratiques et enseignement dirigé*. Paris: Masson & C^{ie}, 1968, v.3. 146p.
- BANKS, W. I. *Histologia veterinária aplicada*. 2.ed. São Paulo: Manole: 1992. p.579-584.
- BARRADAS, P. C.; CAVALCANTE, L. A.; GOMES, F. C. A.; LIMA, F. R. S.; MOURA-NETO, V.; TRENTIN, A. G. As células da glia. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p.265-277.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. p.167-204.
- BECKER, D. L.; LECLERC-DAVID, C.; WARNER, A. The relationship of gap junctions and compaction in the preimplantation mouse embryo. *Development*, supplement Gastrulation, p.113-118, 1992.
- BROWDER, L. W.; ERICSON, C. A.; JEFFERY, W. R. *Developmental Biology*. 3.ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1991. p.242-390; 626-721.
- CARLSON, B. M. *Patten's foundations of Embryology*. 5.ed. New York: McGraw-Hill, 1988 apud BROWDER, L. W.; ERICSON, C. A.; JEFFERY, W. R. *Developmental Biology*. 3.ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1991. p.302.
- CARLSON, B. M. *Human Embryology and Developmental Biology*. 5.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. p.37-472.
- CROSS, J. C.; WERB, Z.; FISHER, S. J. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science*, v.266, p.1508-1518, 1994.

- CRUZ, Y. P. Mammals. In: GILBERT, S. F.; RAUNIO, A. M. *Embryology: constructing the organism*. Sunderland: Sinauer Associates, 1997. p.459-489.
- DANTZER, V.; LEISER, R. Placentation. In: EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6.ed. Iowa: Blackwell, 2006. p.279-297.
- DAVID, G.; HAEGEL, P. *Embryologie: travaux pratiques et enseignement dirigé*. Paris: Masson & C^{ie}, 1968, v.1. 114p.
- DRAKE, R. L.; VOGL, W.; MITCHELL, A. W. M. *Gray's Anatomia para estudantes*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p.786-788.
- FÉLIX, T. M.; GIUGLIANI, C.; FRIEDRICH, C. O uso de ácido fólico e outras vitaminas na prevenção de defeitos congênitos. In: SANSEVERINO, M. T. V.; SPRITZER, D. T.; SCHÜLER-FACCINI, L. *Manual de teratogênese*. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, 2001. p.495-500.
- FITZGERALD, M. J. T. *Embriologia humana*. São Paulo: Harper & Row do Brasil, 1980. 197p.
- FLEMING, T. P.; JAVED, Q.; HAY, M. Epithelial differentiation and intercellular junction formation in the mouse early embryo. *Development*, supplement Gastrulation, p.105-112, 1992.
- FRANÇA, L. R. de; CHIARINI-GARCIA, H. Célula de Sertoli. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p.302-324.
- GAGIOTI, S.; COLEPICOLO, P.; BEVILACQUA, E. Post-implantation mouse embryos have the capability to generate and release reactive oxygen species. *Reproduction, Fertility and Development*, v.7, p.1111-1116, 1995.
- GAGIOTI, S.; COLEPICOLO, P.; BEVILACQUA, E. Reactive oxygen species and the phagocytosis process of hemochorial trophoblast. *Ciência e Cultura*, v.48, p.37-42, 1996.
- GARCIA, S. M. L. de; GARCIA, C. F. *Embriologia*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2003. p.245-408.
- GRIFFIN, J. E.; WILSON, J. D. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W.; KRONENBERG, H. M.; LARSEN, P. R. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. p.819-821.
- HEARN, J. P. The embryo-maternal dialogue during early pregnancy in primates. *Journal of Reproduction and Fertility*, v.76, p.809-819, 1986.
- HOULLON, C. *Embriologia*. São Paulo: Edgar Blücher, 1972. p.81-101.
- JESSELL, T. M.; SANES, J. R. A indução e padronização do sistema nervoso. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. *Princípios da Neurociência*. 4.ed. Barueri: Manole, 2003. p.1019-1040.
- KIERSZENBAUM, A. L. *Histologia e Biologia celular: uma introdução à Patologia*. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p.601-605; 617-618; 644-665.
- LARSEN, W. J. *Human Embryology*. 2.ed. New York: Churchill Livingstone, 1997. p.17-488.
- LENT, R. A estrutura do sistema nervoso. In: LENT, R. *Neurociência da mente e do comportamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.19-42.
- LENT, R.; UZIEL, D.; FURTADO, D. A. Neurônios. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p.226-247.
- MACHADO, A. B. M. *Neuroanatomia funcional*. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p.177-181.
- MARIEB, E. N.; HOEHN, K. *Anatomia e Fisiologia*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. p.385-438.
- MARQUES, M. J. Células de Schwann. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p.248-264.
- McGEADY, T. A.; QUINN, P. J.; FITZPATRICK, E. S.; RYAN, M. T. *Veterinary Embryology*. Oxford: Blackwell, 2006. p.78-104.
- MONTANARI, T. *Histologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas*. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2006. 160p.
- MOORE, K. L. *Embriologia básica*. 2.ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1984. p.79; 140-3.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia clínica*. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p.36-465.
- MOURA-NETO, V.; LENT, R. Como funciona o sistema nervoso. In: LENT, R. *Neurociência da mente e do comportamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.61-88.
- NETTER, F. H. *Atlas de Anatomia humana*. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. prancha 149.
- OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. *Netter, Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 493p.
- PARDANAUD, L.; DIETERLEN-LIÈVRE, F. Emergence of endothelial and hemopoietic cells in the avian embryo. *Anatomy and Embryology*, v. 187, n.2, p.107-114, 1993.
- PERES, R. M.; SPRITZER, D. T. Álcool, fumo e outras drogas. In: SANSEVERINO, M. T. V.; SPRITZER, D. T.;

SCHÜLER-FACCINI, L. *Manual de teratogênese*. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, 2001. p.451-467.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J. FITZPATRICK, D.; KATZ, L. C.; LaMANTIA, A. -S.; McNAMARA, J. O.; WILLIAMS, S. M. *Neurociências*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.471-492.

ROHEN, J. W.; YOKOCHI, C.; LÜTJEN-DRECOLL, E. *Anatomia humana: Atlas fotográfico de Anatomia sistêmica e regional*. 6.ed. Barueri: Manole, 2007. p.19; 86; 90-91; 103; 110.

SERRANO, L. L. Notas sobre uma membrana extra-embriônica precoce, no embrião de *Phrinops hilari* Duméril e Bibron, 1835 (nota prévia). *Pesquisas*, v.29, p.7-13, 1977.

STEVENS, A.; LOWE, J. *Histologia humana*. 2.ed. São Paulo: Manole, 2001. p.349-353.

STEVENS, A.; LOWE, J. *Patologia*. 2.ed. São Paulo: Manole, 1998. 535p.

TORTORA, G. J.; GRABOWSKI, S. R. *Corpo humano: fundamentos de Anatomia e Fisiologia*. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p.246-276; 289-319.

TUCHMANN-DUPLESSIS, H.; HAEGEL, P. *Embryologie: travaux pratiques et enseignement dirigé*. Paris: Masson & C^{ie}, 1970, v.2. 157p.

UZIEL, D. O desenvolvimento do cérebro e do comportamento. In: LENT, R. *Neurociência da mente e do comportamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.89-109.

WEST, J. R.; GOODLETT, C. R. Teratogenic effects of alcohol on brain development. *Annals of Medicine*, v.22, p.319-325, 1990.