

Embriologia Humana



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA

BIOLOGIA
licenciatura a distância

Embriologia Humana

Evelise Maria Nazari

Yara Maria Rauh Müller



Ministério
da Educação



Florianópolis, 2011.

Governo Federal

Presidente da República Dilma Vana Rousseff

Ministro de Educação Fernando Haddad

Secretário de Ensino a Distância Carlos Eduardo Bielschowky

Coordenador Nacional da Universidade Aberta do Brasil Celso Costa

Universidade Federal de Santa Catarina

Reitor Alvaro Toubes Prata

Vice-Reitor Carlos Alberto Justo da Silva

Secretário de Educação à Distância Cícero Barbosa

Pró-Reitora de Ensino de Graduação Yara Maria Rauh Müller

Pró-Reitora de Pesquisa e Extensão Débora Peres Menezes

Pró-Reitora de Pós-Graduação Maria Lúcia Camargo

Pró-Reitor de Desenvolvimento Humano e Social Luiz Henrique Vieira da Silva

Pró-Reitor de Infra-Estrutura João Batista Furtuoso

Pró-Reitor de Assuntos Estudantis Cláudio José Amante

Centro de Ciências da Educação Wilson Schmidt

Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas na Modalidade a Distância

Diretora Unidade de Ensino Sonia Gonçalves Carobrez

Coordenadora de Curso Maria Márcia Imenes Ishida

Coordenadora de Tutoria Leila da Graça Amaral

Coordenação Pedagógica LANTEC/CED

Coordenação de Ambiente Virtual Alice Cybis Pereira

Comissão Editorial Viviane Mara Woehl, Alexandre

Verzani Nogueira, Odival César Gasparotto, Karoline Kobus

Projeto Gráfico Material impresso e on-line

Coordenação Prof. Haenz Gutierrez Quintana

Equipe Henrique Eduardo Carneiro da Cunha, Juliana Chuan Lu, Laís Barbosa, Ricardo Goulart Tredezini Straioto

Equipe de Desenvolvimento de Materiais

Laboratório de Novas Tecnologias - LANTEC/CED

Coordenação Geral Andrea Lapa

Coordenação Pedagógica Roseli Zen Cerny

Material Impresso e Hipermídia

Coordenação Laura Martins Rodrigues, Thiago Rocha Oliveira

Adaptação do Projeto Gráfico Laura Martins Rodrigues, Thiago Rocha Oliveira

Diagramação Laura Martins Rodrigues, Karina Silveira, Thiago Felipe Victorino

Ilustrações Amanda Woehl, Andrezza Pereira, Angelo Bortolini Silveira, Cristiane Amaral, Grazielle Xavier, João Antonio Amante Machado, Kallani Maciel Bonelli, Karina Silveira, Maiara Ornellas Ariño, Rafael Naravan, Tarik Assis, Thiago Felipe Victorino

Revisão gramatical Evillyn Kjellin, Hellen Melo Pereira

Design Instrucional

Coordenação Vanessa Gonzaga Nunes

Design Instrucional Cristiane Felisbino Silva, João Vicente Alfaya Dos Santos

Copyright © 2011 Universidade Federal de Santa Catarina. Biologia/EaD/UFSC
Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida, transmitida e gravada sem a prévia autorização, por escrito, da Universidade Federal de Santa Catarina.

N335e Nazari, Evelise Maria
Embriologia humana / Evelise Maria Nazari e Yara Maria Rauh Müller. – Florianópolis : BIOLOGIA/EAD/UFSC, 2011.

170 p. : il., gráficos
Inclui bibliografia.

ISBN 978-85-61485-42-9

1. Embriologia humana. 2. Reprodução humana. I. Müller, Yara Maria Rauh. II. Título.

CDU: 611-013

Catálogo na fonte elaborada na DECTI da Biblioteca Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina.

Sumário

Apresentação.....	9
1. A Embriologia ao longo da história: grandes nomes e métodos de estudo.....	11
Introdução	15
1.1 Grandes nomes da Embriologia.....	15
1.2 Termos de orientação anatômica e planos corporais utilizados para o estudo de embriões e fetos.....	19
Resumo.....	22
Referências	23
2. Dos gametas ao zigoto	25
Introdução	27
2.1 Desenvolvimento do sistema reprodutor masculino e feminino.....	28
2.1.1 <i>Diferenciação dos testículos</i>	30
2.1.2 <i>Diferenciação dos ovários</i>	34
2.2 Os ciclos reprodutivos.....	34
2.2.1 <i>A fecundação humana</i>	38
2.2.2 <i>Métodos Contraceptivos</i>	44
Resumo.....	47
Referências	48
3. Do zigoto ao disco trilaminar	51
Introdução	53
3.1 Do zigoto à mórula.....	56
3.2 Formação do blastocisto	57
3.3. Diferenciação do trofoblasto e implantação	60

3.4 Diferenciação do embrioblasto e organização das vesículas amniótica e vitelínica	65
3.5 Gastrulação e formação dos folhetos embrionários	68
Resumo.....	74
Referências	75
4. O embrião	77
4.1 Características gerais dos embriões	79
4.2 Dobramentos do corpo do embrião	79
4.3 Morfogênese e organogênese.....	84
Resumo.....	86
Referências	86
5. Diferenciação dos folhetos embrionários durante a formação inicial dos sistemas orgânicos.....	89
Introdução	91
5.1 Diferenciação dos folhetos embrionários	91
5.2 Interação dos folhetos embrionários	95
5.3 Mecanismos celulares inerentes ao desenvolvimento	96
Resumo.....	100
Referências	100
6. O feto	103
6.1 Características gerais do feto	105
6.2 O crescimento fetal.....	106
6.2.1 Fatores que influenciam o crescimento fetal	111
6.3 Avaliação fetal.....	113
Resumo.....	116
Referências	116
7. Desenvolvimento do sistema nervoso	119
Introdução	121
7.1 Neurulação e formação do tubo neural.....	121
7.2 Formação da medula espinhal	125
7.3 Formação do encéfalo	129
Resumo.....	135
Referências	136

8. Desenvolvimento do sistema cardiovascular	139
Introdução	141
8.1 Formação dos vasos sanguíneos	142
8.2 Formação do coração	145
8.2.1 <i>Septação do coração</i>	149
Resumo	152
Referências	154
9. Desenvolvimento do sistema digestório	157
9 Formação do intestino	159
9.1 <i>Intestino primitivo anterior</i>	161
9.2 Intestino primitivo médio	165
9.3 Intestino primitivo posterior	167
10. Membranas fetais e placenta	163
Introdução	165
10.1 Membranas fetais	165
10.1.1 <i>Âmnio</i>	165
10.1.2 <i>Vesícula vitelínica</i>	168
10.1.3 <i>Alantoide</i>	169
10.2 Placenta	169
10.3 Cordão umbilical	173
10.4 Membranas fetais em gêmeos	174
Resumo	176
Referências	176
11. Erros do desenvolvimento	179
Introdução	181
11.1 Defeitos congênitos ou anomalias congênitas	182
11.2 Causas das anomalias congênitas	183
11.2.1 <i>Períodos críticos</i>	186
11.2.2 <i>Categorias de anomalias congênitas</i>	186
Resumo	190
Referências	191

Apresentação

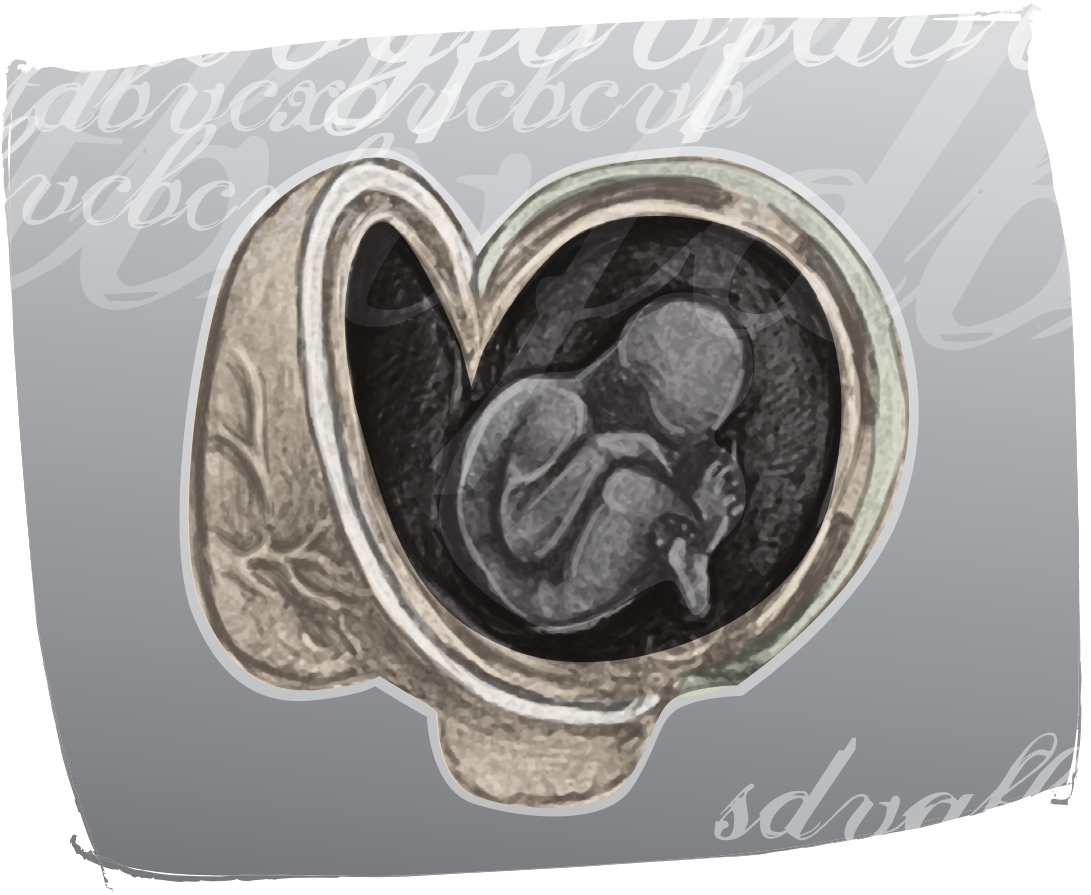
Ao longo da história da humanidade têm-se inúmeros registros que expressam a curiosidade acerca da formação do ser humano antes do seu nascimento. O grande interesse em descobrir e compreender os processos que originam um novo indivíduo pode ser explicado pela necessidade em reconhecer as nossas origens e pelo desejo de melhorar a qualidade da vida humana.

A Embriologia é a ciência que estuda o desenvolvimento de uma nova vida desde a fecundação até o nascimento. É importante lembrar, porém, que o desenvolvimento não cessa com o nascimento. Alguns sistemas orgânicos, como o nervoso, o digestório, o respiratório e o reprodutor ainda continuam se desenvolvendo mesmo após o nascimento, como veremos nos capítulos deste livro.

Neste Livro abordaremos a interação entre os gametas masculino e feminino durante o processo de fecundação, que culmina com a formação do zigoto, as subseqüentes clivagens, seguidas dos eventos da gastrulação, morfogênese e organogênese, até organizar um novo indivíduo estrutural e funcionalmente complexo e com condições próprias de sobrevivência.

Evelise Maria Nazari e Yara Maria Rauh Müller, as autoras.

CAPÍTULO 1



A Embriologia ao longo da história: grandes nomes e métodos de estudo

Após ler este capítulo, você conhecerá um pouco mais sobre alguns dos cientistas que contribuíram por meio de observações, experimentos e conclusões para o surgimento e a consolidação da Embriologia da forma como a conhecemos e estudamos hoje.

Introdução

A formação do embrião sempre fascinou os homens, que em diferentes momentos demonstraram curiosidade em saber de sua origem, tanto da espécie como do processo formador do indivíduo. Desde os tempos remotos, o desenvolvimento dos seres vivos tem sido um importante foco da ciência e, através de toda a história humana, os indivíduos têm sido estimulados a procurar as causas desse acontecimento tão especial e, ao mesmo tempo, tão comum.

1.1 Grandes nomes da Embriologia

Para compreendermos um pouco melhor a Embriologia, vamos apresentar parte da trajetória de naturalistas e cientistas que se dedicaram a estudar, na natureza ou em laboratório, ovos e embriões de diferentes espécies, construindo assim a história da Embriologia.

O filósofo Aristóteles (384-322 a.C.) já propunha algumas descrições do **desenvolvimento embrionário** e dos mecanismos que poderiam explicar esses fenômenos. Também os **hieróglifos** de Kom Ombo descreviam os estágios da vida intrauterina tais como os antigos os imaginavam. Ao longo das décadas, a Embriologia tem sido uma ciência descritiva, em que os diferentes autores analisam os estágios sucessivos do desenvolvimento e tentam encontrar explicações que fundamentem a passagem de um estágio para o

Hieróglifos são representações gráficas que correspondiam à forma escrita de civilizações antigas, como a egípcia. Kom Ombo é uma cidade do Egito, localizada na margem direita do Rio Nilo.

outro, ou mesmo esclarecer eventos isolados relacionados tanto ao processo de reprodução quanto ao desenvolvimento embrionário.

A maioria dos termos embriológicos origina-se do latim (lat.) ou do grego (gr.). A compreensão da origem dos termos colabora, com frequência, para a sua memorização e conseqüentemente para a interpretação dos eventos do desenvolvimento. O termo *embrioblasto* é um bom exemplo disso, pois o prefixo *embryo* significa “embrião”, e o sufixo *blasto* significa “célula jovem”. Outro exemplo é a palavra *zigoto*, a qual deriva da palavra grega *zygotos*, que significa “união”, indicando que o espermatozoide e o ovócito se uniram para formar uma nova célula, o zigoto.

A seguir, apresentaremos alguns estudos ou descobertas ao longo dos tempos que contribuíram de forma significativa à compreensão da Embriologia e que, sem dúvida, devem ser sempre referenciados pelo seu valor histórico e científico, além da sua importância para o avanço do conhecimento na área de reprodução e desenvolvimento humano.

Aristóteles é considerado o “**pai da Embriologia**”, pois era um observador dos seres vivos no seu meio e, quando não podia observá-los, interrogava os pescadores, caçadores, pastores e a partir disso fazia então seus relatos. Através de suas observações, foram reconhecidas pela primeira vez as mudanças que ocorrem diariamente nos ovos embrionados de galinha.

Ao longo de toda a Idade Média, o conhecimento científico pouco avançou, seja pela influência da religião na ciência ou mesmo pela dificuldade de observação das estruturas, considerando-se a limitação de equipamentos de laboratório.

No século XVII a ciência fez consideráveis progressos devido a um novo olhar dos sábios perante a investigação científica e ao aperfeiçoamento dos meios técnicos de investigação, como a invenção do microscópio. Porém, nesse período era ignorado o papel dos ovários e desconhecidos os espermatozoides e a fecundação. Acreditava-se na existência de uma semente-fêmea, que, misturada ao esperma no útero materno, originaria um composto de onde provinha o feto. Essa ideia ficou conhecida como a **Teoria da Semente Dupla**.

Na segunda metade do século XVII, surge a **Teoria do Ovismo**, ou do Sistema de Ovos, em que o ovo era o elemento reprodutor e a participação do macho ocorria através da emissão de um vapor do esperma, chamado de *aura seminalis*.

- **Harvey (1651)**: estudou o desenvolvimento do ovo de galinha e a formação inicial do feto dos mamíferos. Sacrificava fêmeas após o acasalamento e dissecava o aparelho reprodutor para a observação do feto.
- **Sténon (1638-1686)**: demonstrou que os ovos dos mamíferos provinham do ovário, chamado de **testículo-fêmea**, e se desenvolviam no útero.
- **De Graaf (1641-1673)**: descreveu os folículos ovarianos em mamíferos. Estabeleceu a relação entre ovário-útero com os primeiros estádios do desenvolvimento do embrião.

Apesar das descobertas acima citadas, somando-se à observação de espermatozoides em vários grupos de vertebrados e invertebrados realizada por Hamm em 1677, ainda prevalecia no meio científico, até o século XVII, a ideia de que existia uma miniatura de embrião no gameta masculino, que era a base da **Teoria da Pré-formação**. Admitia-se que a miniatura do feto aumentava após a penetração do espermatozoide no gameta feminino. Os autores atribuíam ao espermatozoide o papel determinante na formação do feto, ou seja, o feto estaria pré-formado dentro do espermatozoide. A concepção dessa ideia foi defendida principalmente por Leeuwenhoek (1677) e Hartsoeker (1694) através da representação do **Homunculus** (Figura 1.1).

Spallanzani (1729-1799) fez investigações a respeito do **processo de fecundação** em rãs e precisou que neste grupo ocorria a fecundação externa e que os ovos retirados do ovário não se desenvolviam espontaneamente. Seu experimento consistia em recolher, no momento do acasalamento das rãs, o que denominava de semente-macho, depositando-a sobre ovos virgens. Este pode ser considerado como um dos estudos primordiais de inseminação artificial (1777). Apesar de sua grande contribuição à Embriologia,

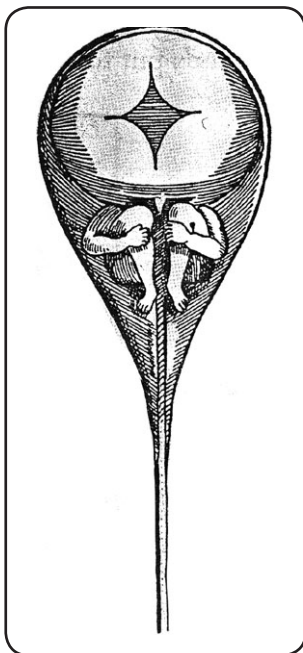


Figura 1.1- Representação do homúnculo. Espermatozoide contendo uma miniatura de ser humano no seu interior (Adaptado de: MOORE, 1984).

Spallanzani não compreendeu a importância das suas experiências, pois tinha ideias preconcebidas, era ovista e pré-formista.

A partir do século XVIII, iniciam-se os estudos científicos sobre o desenvolvimento anormal dos embriões. Foram feitos estudos com embriões para que estes apresentassem anomalias, dando assim início ao que hoje se conhece como **Teratologia**, que significa o estudo de monstros (*teratos* = “monstro”, *logos* = “estudo”).

Wolff (1733-1794) estudou o desenvolvimento de galinha ao microscópio e mostrou que os órgãos não são pré-formados, mas sim que se formam pouco a pouco ao longo do tempo. É neste século que nasce a ideia da **transformação lenta e gradual no desenvolvimento** das espécies e no decurso das épocas geológicas (Evolução). No século XIX, o aperfeiçoamento das técnicas, particularmente de microscopia, contribuiu para o estabelecimento da Teoria da Evolução, da Teoria Celular e das Leis de Mendel.

Von Baer (1792-1876) dissecou ovários de cadela e identificou os **foliculos ovarianos**. Mostrou que o ovo em desenvolvimento se divide em camadas de tecido, as quais darão origem aos órgãos do embrião. Identificou no embrião de vertebrados a corda dorsal.

Em 1817, Pander estudou os foliculos germinais, posteriormente denominados **folhetos embrionários** por Remak (1845), em virtude de sua posição externa (ectoderma), mediana (mesoderma) ou interna (endoderma) no embrião.

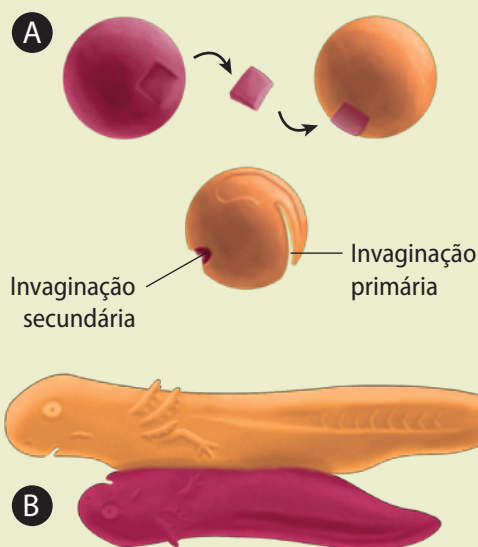
Hertwig (1875) descreveu as seguintes **fases do processo de fecundação**: penetração de um único espermatozoide no gameta feminino; formação da membrana vitelina; individualização do núcleo espermático que se aproxima do núcleo-fêmea e com ele se funde; segmentação do ovo.

Os estudos acima apresentados são em sua grande maioria descritivos, correspondendo, portanto, à **Embriologia Descritiva**, forma de análise que ainda não desapareceu totalmente. Porém, desde a segunda metade do século XIX, têm sido realizados estudos em que os pesquisadores buscam decifrar os mecanismos responsáveis pela formação do embrião. Têm início, então, as experiências com o microambiente do ovo, observando-se os efeitos de diferentes agentes externos sobre o desenvolvimento, a **Embriologia Experimental**.

No decorrer do século XX, as técnicas de Embriologia Experimental foram aperfeiçoadas e alguns estudos são reconhecidos até os dias atuais, como os realizados por:

- Vogt (1929): utilizou a técnica das marcas coloridas em ovos de anfíbios;
- Roux (1850-1924): estudou ovos de rã;
- Driesch (1876-1941): estudou ovos de ouriço-do-mar;
- Spemann (1869-1941): realizou estudos sobre indução embrionária em anfíbios (Figura 1.2);
- Morgan (1866-1945): estudou ovos de *Drosophila*.

Na segunda metade do século XX, com o surgimento dos microscópios eletrônicos de transmissão e varredura, foi possível realizar estudos cada vez mais minuciosos. Assim, os estudos acima foram muito importantes também para a consolidação da Embriologia Humana, que passou a ser considerada uma parte fundamental da Embriologia. A primeira representação gráfica de feto humano foi realizada por Leonardo da Vinci (1452-1519), que ainda



Os estudos de Spemann com enxertos de tecidos embrionários são um referencial importante na área de Embriologia Experimental, tendo o pesquisador sido contemplado com o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina no ano de 1938. A partir dos estudos de Spemann, muitos pesquisadores da Europa, do Japão e dos Estados Unidos realizaram outros estudos fundamentais para a compreensão da indução embrionária e do papel da interação dos folhetos embrionários durante a organogênese.

Figura 1.2 - O experimento do organizador Spemann-Mangold. (A) Um enxerto retirado próximo ao blastóporo de um embrião de anfíbio pigmentado foi transplantado para um local diferente de um embrião não-pigmentado. (B) O transplante iniciou uma invaginação e gastrulação secundária, as quais resultaram em uma larva inteira. (C) O enxerto derivou tecidos que são anatomicamente integrados com as células do hospedeiro (indicando “assimilação”) (Adaptado de HORDER, 2001).

hoje apresenta um grande valor histórico, considerando a riqueza de detalhes que apresenta (Figura 1.3).



Figura 1.3 - Obras de Leonardo da Vinci, mostrando fetos em úteros abertos. Biblioteca Real de Windsor, Inglaterra (Fonte: <www.metrocamp.com.br/pesquisa>).

O primeiro cientista a estudar o embrião humano de modo sistemático, tendo estabelecido as bases para a reconstrução tridimensional de um embrião a partir de cortes histológicos, foi Wilhelm His (1831-1904). Outro fato importante foi o trabalho desenvolvido pelos pesquisadores Hertig e Rock na década de 1940, que estudaram e obtiveram imagens de embriões humanos em fases iniciais de desenvolvimento (Figura 1.4).

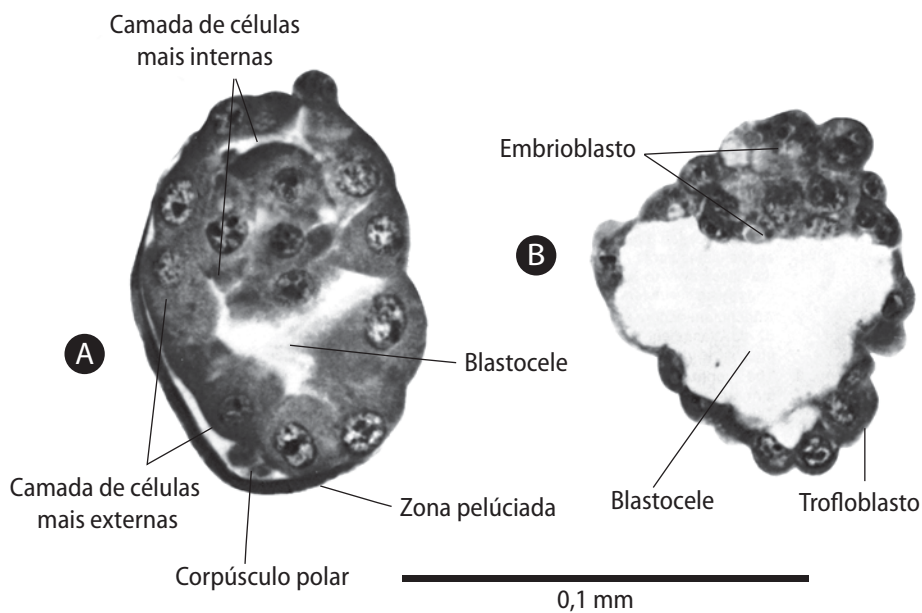


Figura 1.4 - Micrografias de blastocistos humanos recolhidos da cavidade uterina com quatro dias de desenvolvimento em (A) e quatro dias e meio em (B) (Adaptado de: MOORE, 1984).

O estagiamento de embriões consiste numa metodologia de estudo que utiliza características morfológicas e morfométricas para a definição das idades dos embriões.

Em 2010, o prêmio Nobel de Medicina/Fisiologia foi concedido ao criador da técnica de fertilização *in vitro*, o pesquisador britânico Robert Edwards. Essa técnica foi estabelecida em 1978 e acredita-se que, até os dias atuais, cerca de 4 milhões de pessoas nasceram através da fertilização *in vitro*.

O pesquisador L. Streeter lançou no período de 1942-1948 as bases do sistema de **estagiamento de embriões** humanos usado atualmente, e que foi completado e revisado em 1973 e 1987 por O' Rahilly.

Avanços recentes no campo da biologia molecular permitem a utilização de técnicas mais sofisticadas nas análises dos embriões. Também a histoquímica, a imuno-histoquímica e a microscopia eletrônica estão sendo cada vez mais usadas na Embriologia Humana. Do mesmo modo, com o advento da **fertilização *in vitro*** nos anos 1970, também os estágios iniciais do desenvolvimento humano foram analisados através das técnicas acima citadas.

O embrião e o feto vivos têm sido estudados no diagnóstico pré-natal através de métodos como a fetoscopia, o ultrassom, a amniocentese e a amostragem de vilosidades coriônicas. Esses métodos serão apresentados de forma mais detalhada no capítulo 6, onde trataremos da avaliação fetal. Assim, estamos começando a compreender como, quando e onde determinados genes são ativados e expressos no embrião durante o desenvolvimento normal e anormal e, conseqüentemente, há uma maior compreensão de todos os mecanismos envolvidos nas diferentes etapas do desenvolvimento humano.

Ao longo da história, os homens analisaram atentamente os problemas que a biologia levanta e procuraram resolvê-los com os meios técnicos da sua época, opondo-se muitas vezes aos pontos de vista dos seus antecessores e anunciando ideias novas, geradoras de descobertas e de progressos luminosos.

1.2 Termos de orientação anatômica e planos corporais utilizados para o estudo de embriões e fetos

A seguir, será feita uma breve explanação sobre os **termos de orientação** utilizados em Embriologia e sobre os métodos de estudo que podem ser utilizados durante o ensino da Embriologia para auxiliar a compreensão dos eventos do desenvolvimento humano.

O pequeno tamanho do embrião e dos órgãos exige a utilização de uma nomenclatura apropriada e específica para a identificação e localização espacial e temporal de todas as estruturas embrionárias. Dessa forma, na anatomia e na Embriologia são utilizados vários termos para indicar a posição e a direção, assim como nas secções são feitas referências aos vários planos do corpo.

Em Anatomia, todas as descrições do adulto supõem que o corpo está em posição ereta, com os membros superiores posicionados lateralmente e as palmas das mãos voltadas para frente (Figura 1.5). Contudo, termos de posição e direção, comumente usados na anatomia do adulto, não são adequados para as primeiras semanas do desenvolvimento. Nesse período os seguintes termos não somente são isentos de ambiguidade, mas também são aplicáveis a todos os embriões de vertebrados:

- Rostral, cranial ou cefálico: significa mais próximo da extremidade “da frente”, que se considera como sendo a área da cabeça, anterior ou região óptica, de acordo com a idade do embrião.
- Caudal ou inferior: significa mais próximo da extremidade inferior do corpo.
- Ventral ou anterior: significa mais próximo da frente do corpo.
- Dorsal ou posterior: significa mais próximo das costas das diferentes estruturas.
- Proximal e distal: significam as distâncias do local de fixação de uma estrutura.

Os termos anteriormente descritos também são utilizados para indicar os níveis relativos das diferentes estruturas. Nos embriões, cranial e caudal são utilizados para denotar as relações com a cabeça e a cauda.

Os planos do corpo são utilizados no estudo da Embriologia para orientação das estruturas corporais visualizadas em diferentes modos de secção (Figura 1.6):

- Plano Mediano: é um plano imaginário de secção vertical que passa longitudinalmente pelo corpo dividindo-o em metades direita e esquerda. Os termos lateral e medial referem-se a estruturas situadas mais distantes ou mais próximas do plano me-

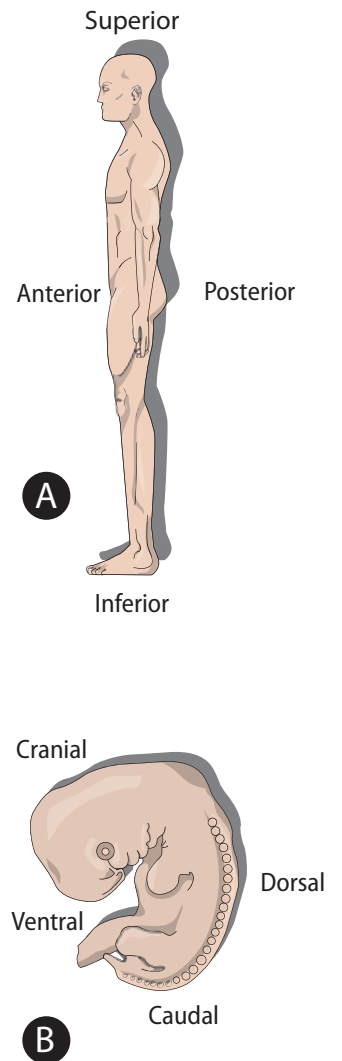


Figura 1.5 - Corpo humano (A) e embrião (B) em posição anatômica ilustrando os termos de posição e direção usuais em Embriologia (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

diano do corpo. Exemplo: o olho é uma estrutura posicionada lateralmente, enquanto a boca ocupa uma posição medial.

- Plano Sagital: é toda secção que passa pelo corpo paralelamente ao plano mediano. Os termos lateral e medial aplicam-se também no plano sagital.
- Plano Coronal (frontal): é todo plano que intersecta o plano mediano formando um ângulo reto e divide o corpo nas partes frontal (anterior ou ventral) e dorsal (posterior).
- Plano Transversal (horizontal): é todo plano que forma um ângulo reto com os planos mediano (sagital) e coronal.

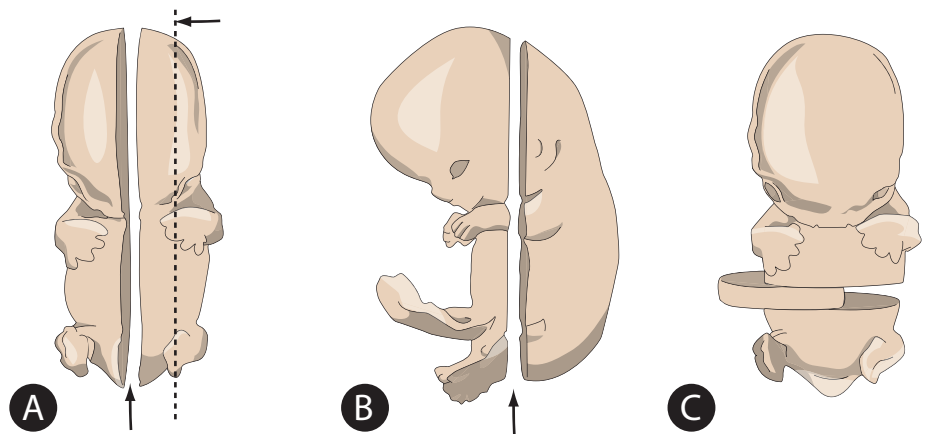


Figura 1.6 - Ilustração dos planos anatômicos em fetos. (A) Plano mediano (linha cheia) e plano sagital (linha tracejada). (B) Plano frontal. (C) Plano transversal (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

Para o estudo da Embriologia Humana, nos níveis de ensino fundamental, médio e superior, utilizam-se diferentes metodologias de estudo para a melhor compreensão dos diversos processos e etapas envolvidas no desenvolvimento, como:

- Confecção de figuras e esquemas a partir de cortes seriados de embriões e fetos até a 12^a semana de desenvolvimento, para ilustrar os tecidos, órgãos e sistemas orgânicos derivados dos folhetos embrionários;
- Confecção de modelos tridimensionais das fases de clivagem, implantação e gastrulação;
- Uso de embriões, fetos e placentas fixados;
- Imagens coloridas de fetoscopia;

- Uso de vídeos didáticos, animações, CDs, *sites* educacionais, *softwares*.

De um modo geral, existe uma dificuldade biológica e questões éticas que devem ser seriamente consideradas na obtenção dos materiais de estudo em Embriologia Humana. No decorrer desta disciplina iremos explorar o uso adequado dos recursos didáticos acima mencionados para a melhor compreensão dos eventos do desenvolvimento.

Resumo

No século IV a.C. o filósofo grego Aristóteles propunha descrições e suposições sobre desenvolvimento embrionário humano e de animais, como a galinha. Ao longo do tempo, foi se criando o conceito e o entendimento de Embriologia, que se estabelecia como uma ciência descritiva. Muitas teorias foram surgindo, sendo que uma das mais conhecidas é a Teoria da Pré-formação, que postulava a existência de uma miniatura de feto no interior do espermatozoide. Muito tempo (séculos) depois nasceu a ideia da transformação lenta e gradual no desenvolvimento. Apenas no século XIX a Embriologia tornou-se experimental e se consolidou. Recentemente, os avanços na microscopia e em biologia molecular permitem explicar os mecanismos pelos quais células indiferenciadas transformam-se em embrião e em feto. Além da embriologia experimental, a embriologia clínica também evoluiu consideravelmente, com uma série de exames de diagnóstico pré-natal. Em conjunto, embriologia descritiva, experimental e clínica buscam a compreensão dos eventos e mecanismos envolvidos nas diferentes etapas do desenvolvimento humano.

Referências

HORDER T J. The organizer concept and modern embryology: Anglo-American perspectives. *Int. J. Dev. Biol.* n. 45, p. 97-132, 2001.

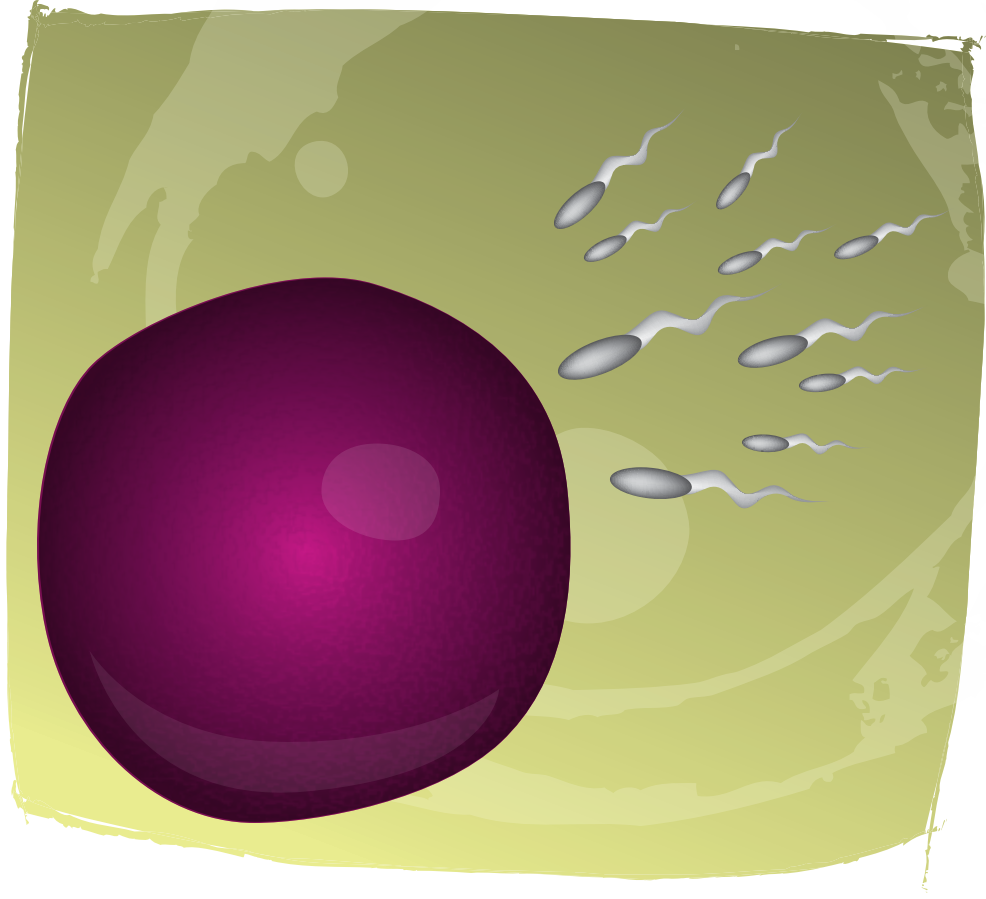
MOORE, K. L. *Embriologia clínica*. São Paulo: Interamericana, 1984. 442 p.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia clínica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 600 p.

MÜLLER, W. A. *Developmental biology*. New York: Springer, 1997. 382 p.

SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S. B.; BRAUER, P. R.; FRANCIS-WEST, P. H. *Larsen: embriologia humana*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 472 p.

CAPÍTULO 2



Dos gametas ao zigoto

A leitura deste capítulo permitirá a você reconhecer os eventos relacionados à formação e diferenciação das gônadas masculina e feminina (testículos e ovários) até que as mesmas atinjam a maturidade e iniciem a produção dos gametas. Você também conhecerá as características que diferenciam os gametas humanos masculinos dos femininos, e entenderá como ocorre o processo de fecundação até a formação do zigoto.

Introdução

O ciclo de vida humano é marcado por eventos como a fecundação, o nascimento de um novo indivíduo, a passagem pela infância, pela adolescência e a chegada à idade adulta, quando os indivíduos atingem a maturidade sexual e tornam-se capazes de produzir **gametas** (Figura 2.1).

Gametas

Células haploides, também chamadas de células sexuais, que se fundem durante a fecundação para formar o zigoto. São produzidas por meio de divisão meiótica durante a gametogênese.

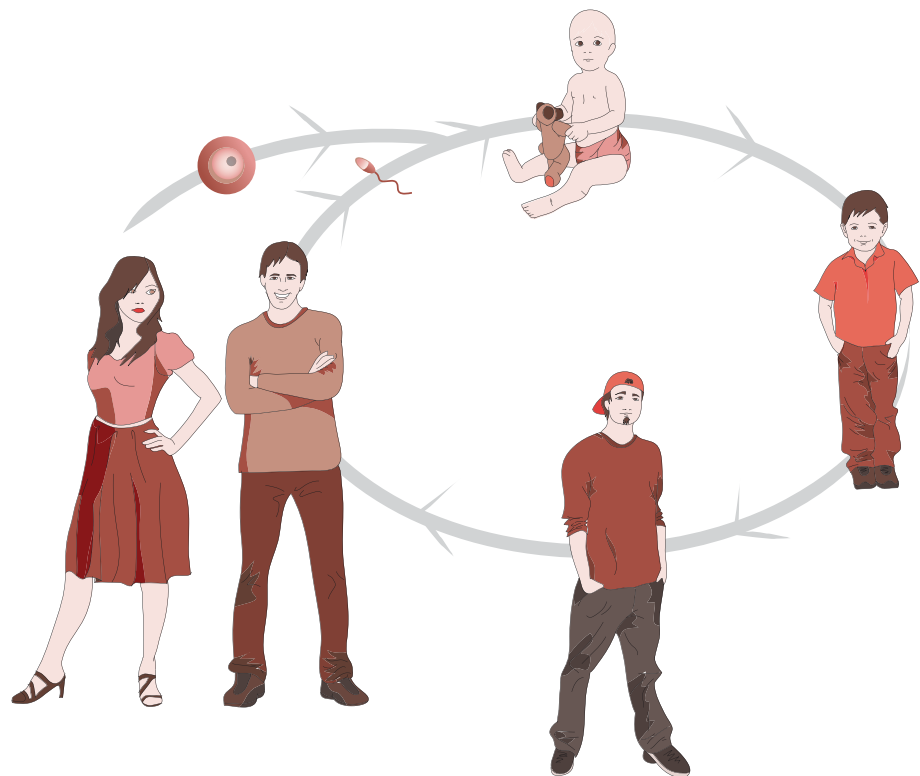


Figura 2.1 – Representação geral das etapas da vida humana: da fecundação à idade adulta.

2.1 Desenvolvimento do sistema reprodutor masculino e feminino

Quando os meninos e as meninas nascem, apresentam o sistema reprodutor formado, estando presentes as **gônadas** e a genitália externa. Embora os testículos e ovários sejam reconhecíveis anatomicamente, estes ainda não apresentam condições morfológicas e fisiológicas de produzir os gametas.

Em todos os outros órgãos que você já estudou nas disciplinas de Anatomia Humana, Biologia Celular, Histologia e Embriologia, você viu que eles são formados por conjuntos de tipos celulares diferenciados a partir de uma população de **células somáticas**. Ao contrário, na formação dos testículos e ovários, além das células somáticas, é essencial que haja também outra população de células, que são as germinativas. Essas **células germinativas** darão origem aos gametas.

Você sabe a partir de quando os testículos e ovários começam a se formar?

Na fecundação, ocorre a determinação cromossômica do sexo. No caso de ser um espermatozoide que contenha o cromossomo Y, o zigoto (XY) terá potencial para formar a estrutura dos testículos. Caso o espermatozoide contenha o cromossomo X, o zigoto (XX) terá potencial para formar os ovários. Embora o sexo dos embriões seja determinado geneticamente durante a fecundação, as gônadas começam a se formar entre a 5ª e a 6ª semana após a fecundação. Tanto os embriões masculinos como os femininos apresentam gônadas morfolologicamente idênticas no início do desenvolvimento, denominadas **gônadas indiferenciadas** (Figura 2.2).

Na gônada indiferenciada não é possível identificar se ela é testículo ou ovário. São formadas por cordões sexuais primitivos, derivados das células somáticas e pelas células germinativas, as quais originarão espermatogônias ou ovogônias.

A estrutura básica de um testículo é microscopicamente reconhecível nos embriões a partir da 7ª semana de desenvolvimento intrauterino. Já a estrutura de um ovário só será reconhecida por volta da 8ª ou 9ª semana de desenvolvimento (Figura 2.3).

Gônada

Palavra que deriva do grego *gónus*, e que significa "origem", "geração" e "procriação". Esta palavra grega é a raiz da palavra gônada, que corresponde à glândula sexual, onde são produzidos os gametas e os hormônios sexuais masculinos ou femininos. A gônada masculina é o testículo e a feminina é o ovário.

Célula somática

A palavra somática vem do grego *sômatikós*, que significa "corpo". Ou seja, célula que forma todos os tecidos, órgãos e sistemas orgânicos.

Células germinativa

A palavra germinativa vem do latim *gérmen*, que significa "princípio" ou "origem". Ou seja, célula que formará os gametas masculinos ou femininos. Portanto, são células presentes apenas nos testículos ou ovários.

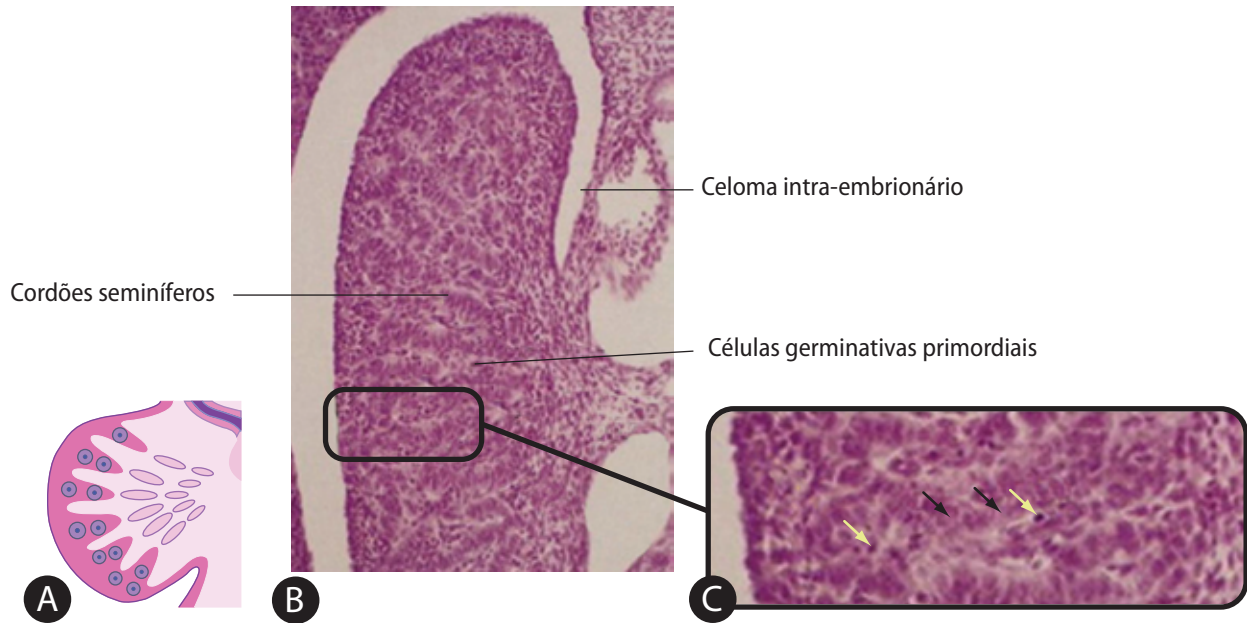


Figura 2.2 – A gônada indiferenciada. (A) Representação esquemática destacando a presença de células germinativas (em azul) envoltas pelas células somáticas (em rosa), formando os cordões sexuais. (Adaptado de: <<http://www.embryology.ch>>). (B) Corte histológico evidenciando a organização geral dos cordões sexuais e (C) detalhe de um cordão sexual, evidenciando as células germinativas (cabeças de setas amarelas) e somáticas (cabeças de setas pretas) (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

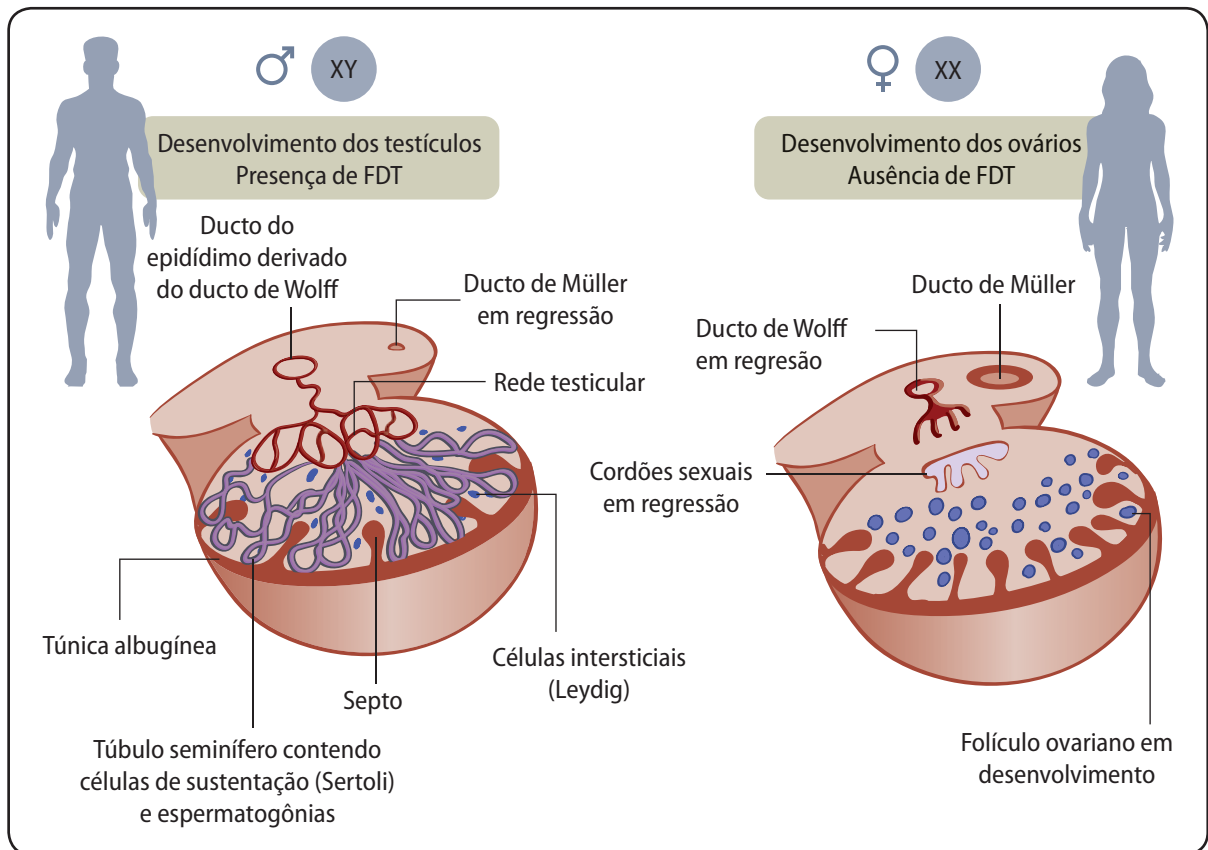


Figura 2.3 – Esquema geral da diferenciação dos testículos e ovários. FDT, fator de determinação testicular (Adaptado de: KIERSZENBAUM, 2008).

Você sabe por que os testículos se diferenciam antes dos ovários?

Porque se no momento da fecundação o espermatozoide possuir o cromossomo Y, o zigoto será XY. No cromossomo Y, há um gene SRY que codifica o fator de determinação testicular (FDT). Esse fator induz à diferenciação da gônada em testículo. No caso do zigoto ser XX, não há o gene SRY e, portanto, não há o FDT. Então, a gônada indiferenciada não tem um estímulo masculinizante. A ausência desse estímulo leva à diferenciação em ovário, que ocorre sempre mais tardiamente do que a diferenciação em testículo.

2.1.1 Diferenciação dos testículos

Nos embriões do sexo masculino, os cordões sexuais da gônada indiferenciada darão origem aos cordões seminíferos do testículo (Figura 2.4). Os cordões seminíferos não apresentam lúmen e são formados pelas células germinativas (espermatogônias) e pelas células somáticas (células de sustentação ou de Sertoli e por tecido conjuntivo de preenchimento). Entre os cordões seminíferos encontram-se apenas células somáticas, que são as células intersticiais ou de Leydig, fibroblastos (tecido conjuntivo) e os vasos sanguíneos.

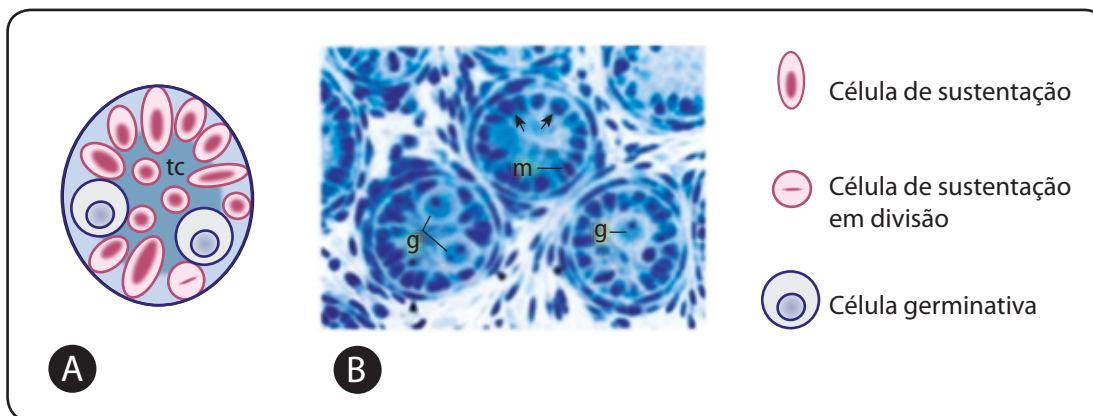


Figura 2.4 – Representação esquemática de um cordão seminífero mostrando as células germinativas, células de sustentação e tecido conjuntivo (tc) de preenchimento (A). Micrografia de testículo fetal mostrando os cordões seminíferos em corte transversal (B). Note no interior dos cordões a presença de poucas células germinativas volumosas (g) e de várias células de sustentação (setas pretas), algumas em divisão mitótica (m). Entre os cordões encontram-se as células intersticiais e fibroblastos.

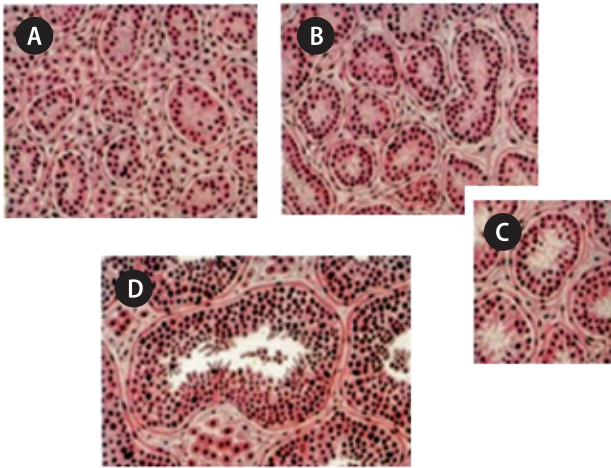


Figura 2.5 – Modificações na organização dos testículos. (A) Neonatal e (B) infantil, formados exclusivamente de cordões seminíferos. (C) Pré-puberal tardio, corresponde à transição do testículo imaturo para o testículo adulto, formado tanto por cordões seminíferos como por túbulos seminíferos. (D) Adulto inicial, formado exclusivamente por túbulos seminíferos recém-formados.

Você sabe quando os cordões seminíferos vão formar os túbulos seminíferos?

Ao nascer, os meninos ainda possuem cordões seminíferos nos seus testículos. Somente durante a puberdade, devido à ação de hormônios, os cordões seminíferos vão gradativamente passando a túbulos seminíferos, ou seja, de uma estrutura totalmente preenchida por células para uma estrutura tubular (Figura 2.5). Para que ocorra a passagem de cordão para túbulo, grande parte do tecido conjuntivo é reabsorvida, as espermatogônias proliferam, as células de sustentação tornam-se funcionalmente ativas e tem início o processo de espermatogênese.

O Quadro 1 demonstra as mudanças que ocorrem na organização dos testículos após o nascimento.

Quadro 1 – Modificações estruturais que ocorrem no testículo durante o período neonatal, a infância e a puberdade.

Neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Cordões seminíferos medem cerca de 60 a 65 mm. • Com 60 a 90 dias de vida tem início a transformação das células germinativas primordiais em espermatogônias; no final do 6º mês de vida, todas as células germinativas já são espermatogônias.
Infância	<ul style="list-style-type: none"> • Entre o 6º e o 36º mês de vida, o testículo mantém-se em repouso, não há neste período atividade proliferativa ou de diferenciação das células somáticas e germinativas. • A partir desta idade tem início uma nova onda de proliferação das espermatogônias.
Puberdade	<ul style="list-style-type: none"> • Aos 9 anos inicia a maturação das células intersticiais e o processo de espermatogênese. • Entre 11 e 14 anos ocorre a maturação das células de sustentação e o aparecimento do lúmen dos túbulos seminíferos.

Os testículos passam então a ser constituídos exclusivamente por túbulos seminíferos responsáveis pela produção dos esperma-

tozoides (Figura 2.6). Assim, a partir da aquisição da maturidade sexual, a espermatogênese ocorre em média durante 64 dias, desde o crescimento das espermatogônias, formação dos espermatócitos primários, secundários, espermatídes e por fim espermatozoides.

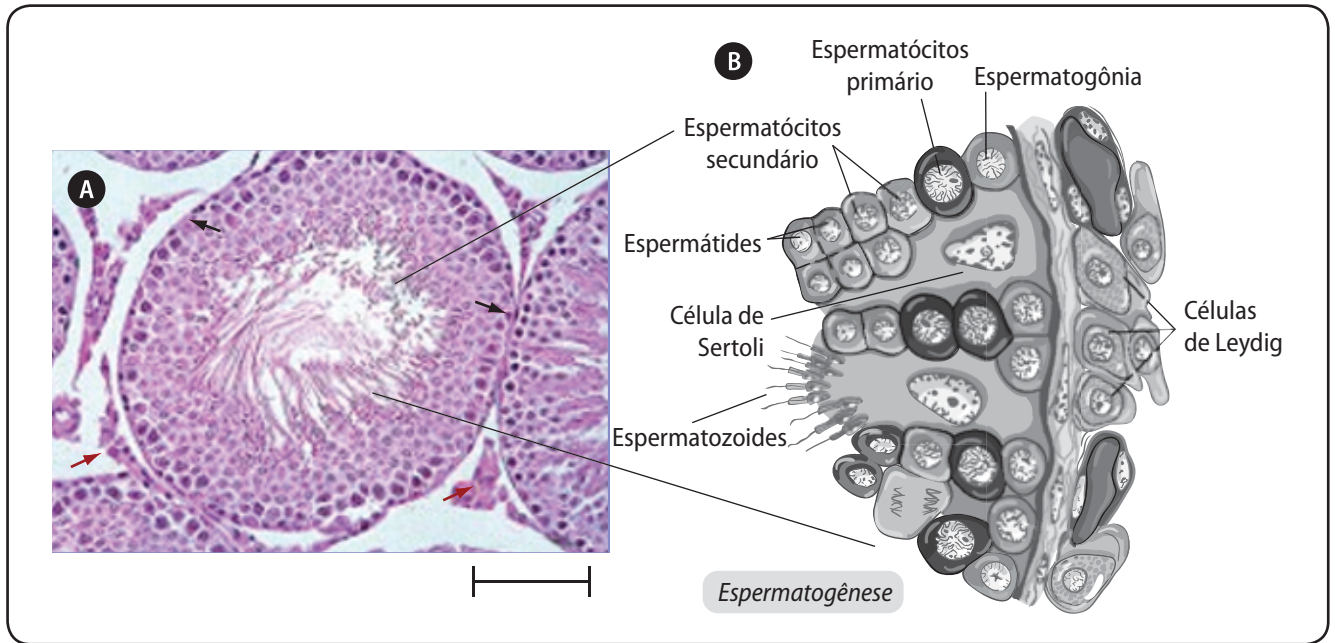


Figura 2.6 - (A) Testículo adulto formado por túbulos seminíferos seccionados transversalmente (A). O esquema B representa uma seção do corte A mostrando o predomínio das células da linhagem germinativa (espermatogônias, espermatócitos I e II, espermatídes e espermatozoides). Observe também em A, as células somáticas de Sertoli (setas pretas) e células de Leydig (seta vermelha) (Adaptado de: University of Kansas Medical Center <<http://www.kumc.edu>>).

Os espermatozoides

Os espermatozoides (Figura 2.7) são células altamente especializadas, conforme já visto no livro de Embriologia (disciplina de Embriologia, ministrada em 4º período). Na medida em que são produzidos, os espermatozoides vão sendo transportados, através de um sistema contínuo de canais, para o epidídimo, onde serão maturados e armazenados (Figura. 2.8). Os espermatozoides que chegam ao epidídimo são incapazes de fertilizar o gameta feminino, por isso necessitam ser maturados no epidídimo.

A maturação consiste:

1. na estabilização da cromatina;
2. em modificações na carga de superfície da membrana do espermatozoide;

3. na formação de novas proteínas na superfície da membrana do espermatozoide;
4. na aquisição de motilidade.

O processo de maturação dura cerca de 12 dias, porém os espermatozoides podem permanecer em torno de 90 dias nos túbulos do epidídimo até serem liberados ou reabsorvidos pelo organismo.

Do seu local de armazenamento do epidídimo, os espermatozoides são transportados para a uretra por contrações peristálticas da espessa musculatura que envolve o ducto deferente. Durante o trajeto no interior dos ductos do aparelho reprodutor masculino, os espermatozoides recebem as secreções produzidas pelas glândulas seminais, próstata e glândulas bulbouretrais.

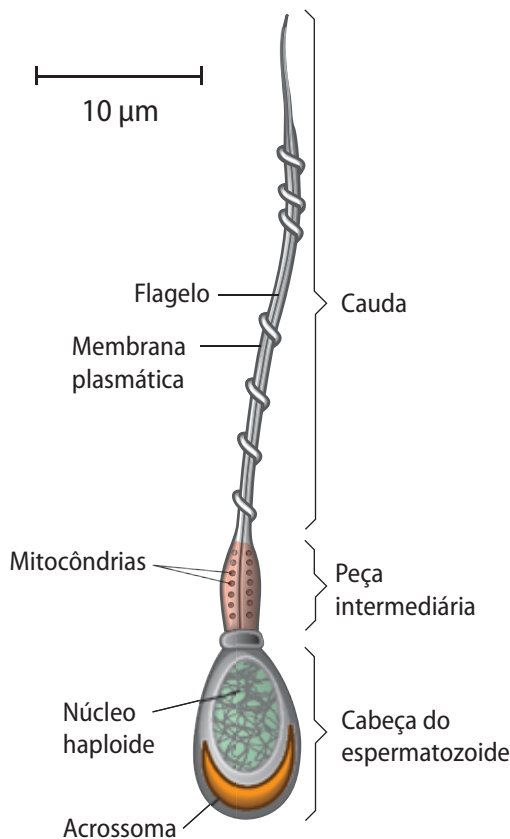


Figura 2.7 - Representação esquemática de um espermatozoide humano, constituído por cabeça (núcleo e acrossoma), peça intermediária (conjunto de mitocôndrias) e cauda (flagelo) (Adaptado de: ALBERTS et al., 2008).

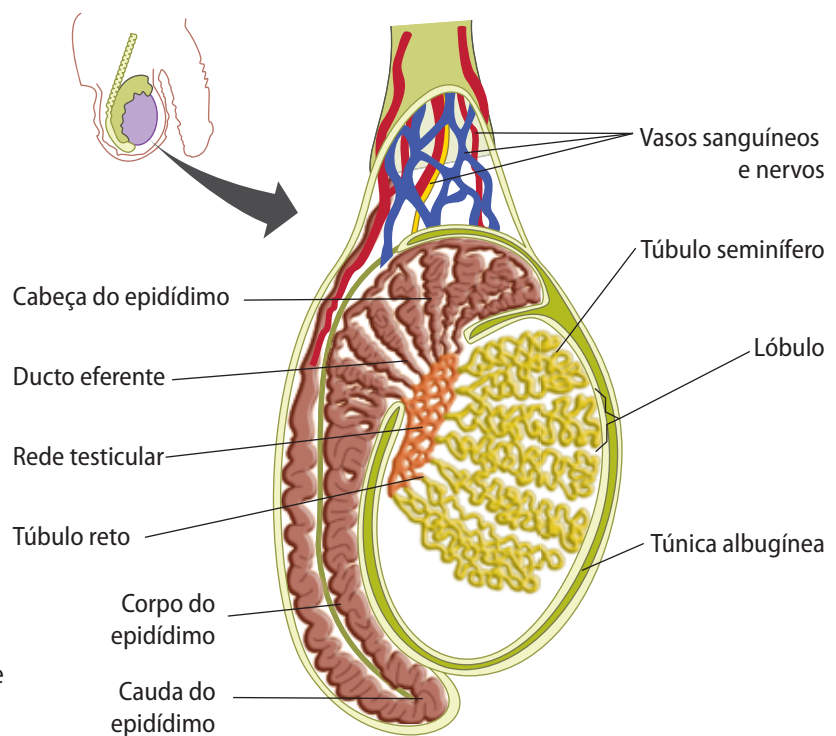


Figura 2.8 - Representação geral da organização anatômica do aparelho reprodutor masculino, destacando a continuidade do sistema de canais entre os túbulos seminíferos do testículo e os túbulos do epidídimo (Adaptado de: <www.waukesha.uwc.edu>).

2.1.2 Diferenciação dos ovários

Nos embriões do sexo feminino, os cordões sexuais passam por uma reorganização durante a 7ª semana de gestação, que culminará com a formação de aglomerados celulares isolados, os quais darão origem aos folículos ovarianos. Os folículos são formados pelas células somáticas e pela célula germinativa, que originará a ovogônia. Como já estudado em Histologia, as células somáticas dos folículos ovarianos são denominadas **células foliculares**.

Nos meses subsequentes, as ovogônias crescem e formam os ovócitos primários. Durante o 7º mês de gestação, todas as células germinativas femininas correspondem a ovócitos primários, organizados em folículos primordiais (Figura 2.9).

O ovário de uma menina recém-nascida apresenta de 700.000 a 2.000.000 folículos ovarianos. No início da puberdade, este número cai para cerca de 400.000. Estima-se que apenas 500 folículos cheguem à fase madura. Esta redução significativa no número de folículos ocorre por meio de um processo de regressão denominada **atresia folicular**. Por volta dos 45 anos, a mulher apresenta poucos folículos ovarianos, iniciando o **processo de menopausa**.

2.2 Os ciclos reprodutivos

A partir da puberdade, por ação hormonal, os folículos ovarianos passam a ser estimulados em períodos cíclicos, durante os chamados **ciclos ovarianos** (Figura 2.10).

A cada ciclo ovariano, cerca de 9 a 12 folículos primordiais são hormonalmente estimulados. Como consequência, as células foliculares tornam-se cúbicas e começam a proliferar formando os folículos primários e secundários, como já estudados na disciplina de Histologia. Comumente na reprodução humana, a cada ciclo ovariano, **apenas um folículo ovariano torna-se maduro** e capaz de produzir o ovócito secundário, o qual será ovulado.

Durante o ciclo ovariano, ocorre a produção de hormônios sexuais femininos (estrógeno e progesterona), que atuam direta-

Folículo primordial

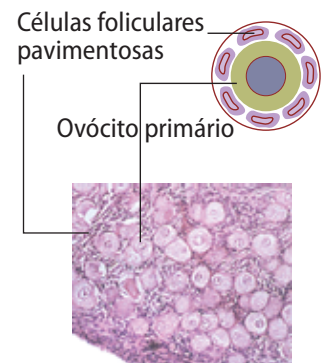
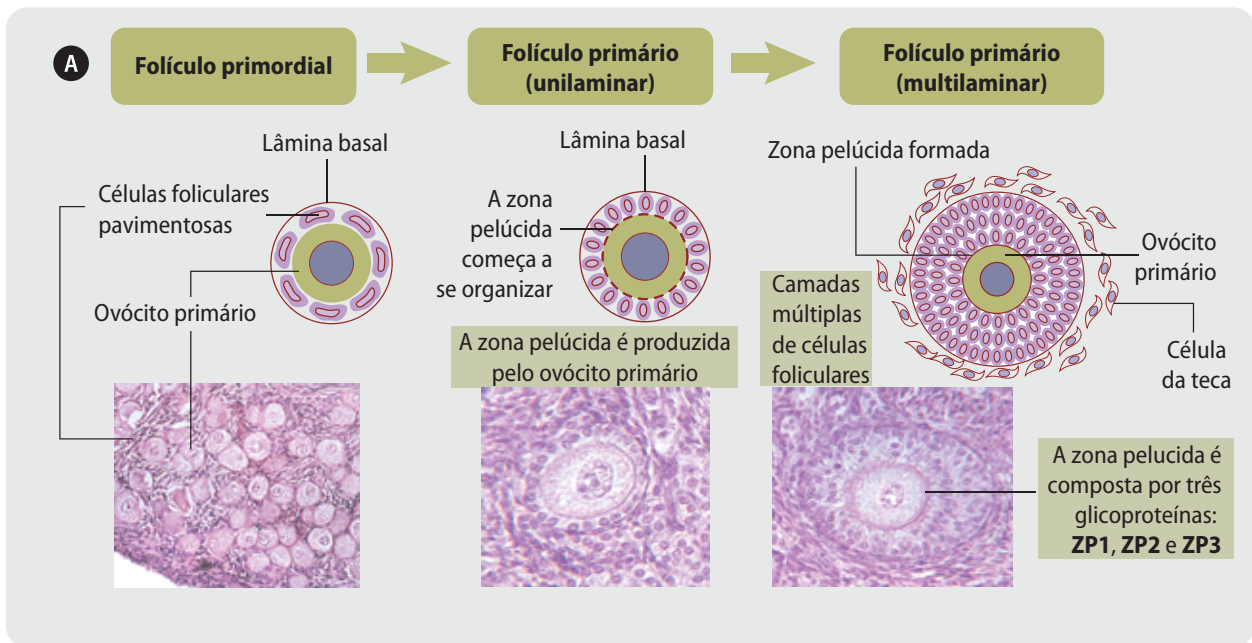


Figura 2.9 - Organização do ovário fetal evidenciando a região cortical, onde estão presentes os inúmeros folículos primordiais. As células foliculares desses folículos são achatadas e difíceis de serem visualizadas, pois, além do seu próprio formato, estão numa região do ovário onde há uma grande população de folículos, os quais se encontram muito próximos.



B Folículo de De Graaf (ou folículo maduro)

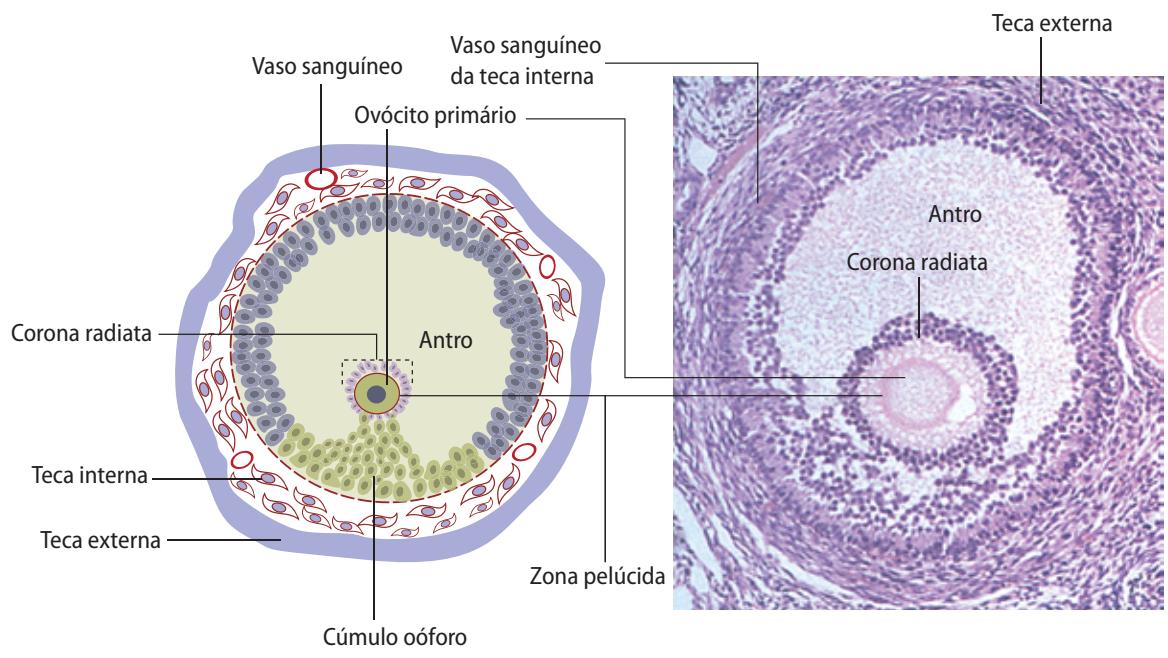


Figura 2.10 - (A) Esquemas de folículos ovarianos e cortes histológicos de ovário ilustrando os estágios de desenvolvimento folicular durante o ciclo reprodutivo. (B) Detalhe de um folículo ovariano maduro em esquema e em corte histológico (Adaptado de: KIERSZENBAUM, 2008).

mente no útero estimulando a proliferação das células do endométrio, durante o chamado **ciclo uterino**. A proliferação do endométrio é essencial para que o útero tenha condições de abrigar o conceito (implantação), caso haja fecundação. No entanto, quando não houver fecundação, o tecido endometrial descama levando ao evento conhecido como **menstruação**. Assim, tem início um novo ciclo uterino, o qual é estimulado pelo ciclo ovariano, que por sua vez, responde ao estímulo dos hormônios gonadotróficos produzidos pela hipófise no sistema nervoso central. Esses ciclos combinados correspondem aos **ciclos reprodutivos**, que você já estudou na disciplina de Fisiologia Humana.

As estruturas do folículo ovariano que permanecem no ovário após a ovulação darão origem ao corpo lúteo, como você já estudou na disciplina de Histologia.

Você sabe como o gameta feminino é liberado do ovário?

Ao contrário do aparelho reprodutor masculino, no feminino não há um sistema contínuo de canais para o transporte do gameta do ovário para a tuba uterina. A liberação do gameta feminino ocorre através da ruptura da parede do ovário, sendo que a extremidade distal da tuba uterina aproxima-se da parede do ovário para otimizar a captura do ovócito secundário recém-ovulado (Figura 2.12). Também por essa razão, os folículos ovarianos encontram-se dispostos na região cortical dos ovários, otimizando assim o processo de ovulação, juntamente com os movimentos da tuba uterina (Figura 2.11).

Histerectomia

Procedimento que consiste na retirada cirúrgica do útero e/ou do colo uterino. Também pode envolver a remoção das tubas uterinas e dos ovários. Após essa cirurgia, as mulheres não menstruam mais e perdem a capacidade de engravidar.

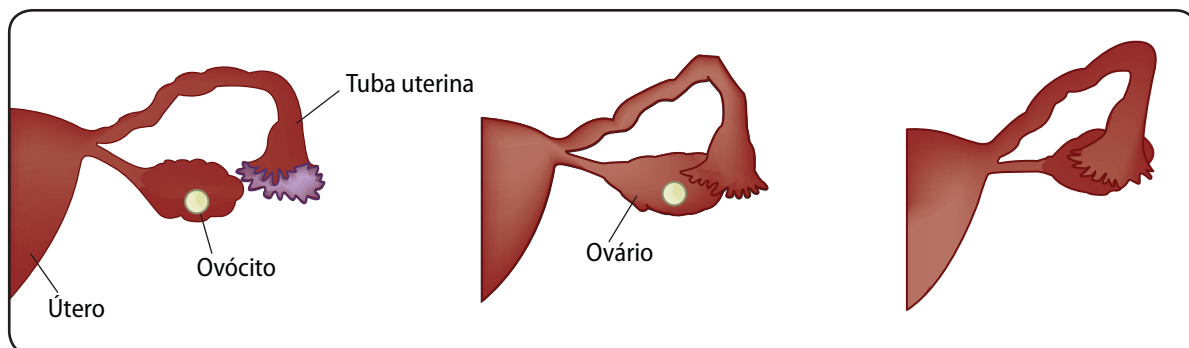


Figura 2.11 - Movimento da extremidade distal das tubas uterinas no período ovulatório, otimizando a captura do ovócito recém-ovulado (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

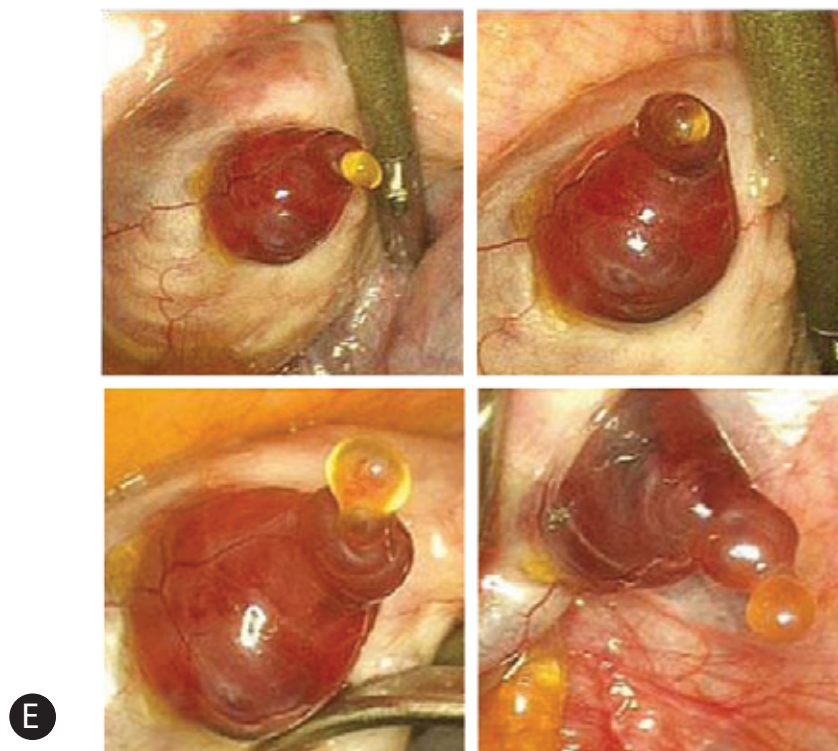
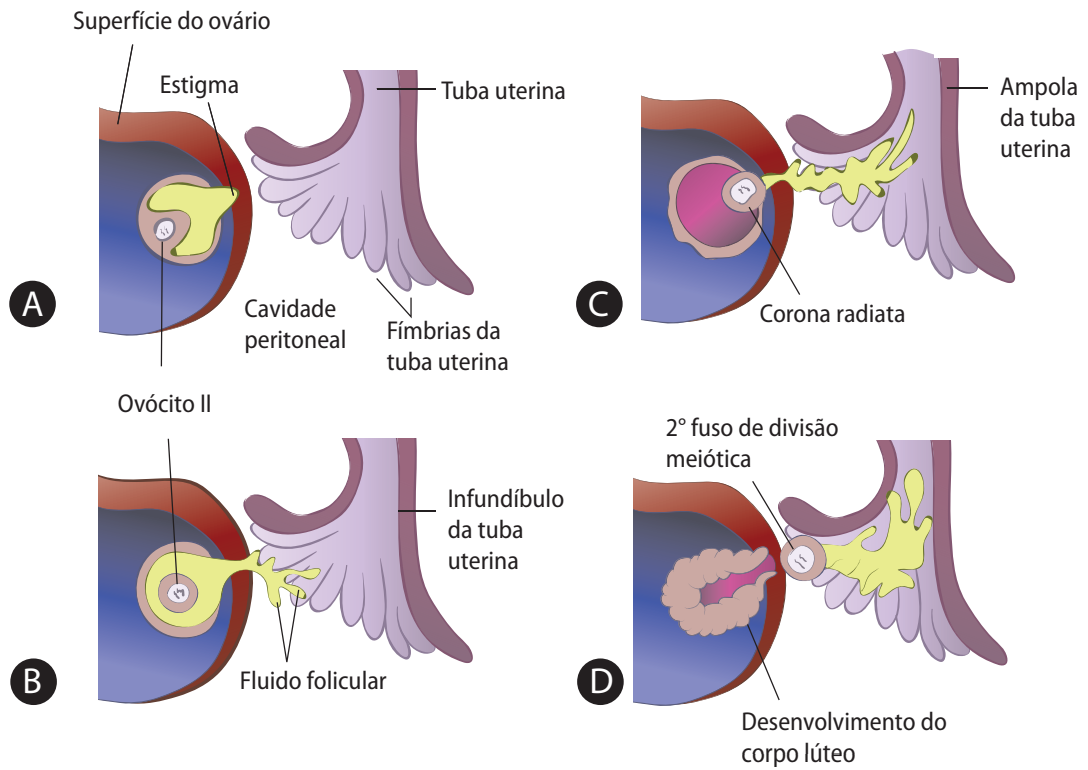


Figura 2.12 - Ovulação. (A-D) Representação das etapas da ovulação. (E) Micrografia de ovário de mulher de 45 anos durante uma histerectomia mostrando o momento da ruptura do folículo ovariano maduro durante a ovulação (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008, e <<http://fertility.amuchbetterway.com>>).

As estruturas do folículo ovariano que permanecem no ovário após a ovulação darão origem ao corpo lúteo, como você já estudou na disciplina de Histologia. Você verá também que o corpo lúteo será fundamental para a manutenção da integridade do endométrio, que é essencial para o processo de implantação e o início de uma gravidez.

2.2.1 A fecundação humana

A fecundação humana corresponde a um processo coordenado de eventos para que o espermatozoide e o ovócito secundário se fundam formando uma nova célula, o **zigoto**. Contudo, são necessários alguns eventos preparatórios para que a fecundação ocorra:

1. *Presença dos gametas no terço distal da tuba uterina em condições de viabilidade.*

Para isso, é necessário que tenha ocorrido a **inseminação** e a **ovulação**.

- **Inseminação** – cerca de 200 a 600 milhões de espermatozoides são liberados em um volume de aproximadamente 3,5 ml de sêmen ejaculado. Os espermatozoides apresentam movimento ativo e deslocam-se a velocidade de cerca de 2 a 3 mm/seg. No ambiente ácido da vagina, os espermatozoides deslocam-se mais lentamente, mas aumentam a sua velocidade no ambiente alcalino do útero. O tempo transcorrido durante o trajeto entre o colo do útero e a região distal da tuba uterina pode variar de 2 a 7 horas, conforme as condições dos espermatozoides e do muco cervical (Figura 2.13). Apenas 1% dos espermatozoides depositados na vagina penetra no colo do útero, sendo que destes, a grande maioria fica retida ao longo do trajeto entre o colo do útero e a região distal da tuba uterina e degeneram, sendo reabsorvidos pelo trato genital feminino. Dessa forma, apenas cerca de 200 a 400 espermatozoides chegam ao local da fecundação. Os espermatozoides podem permanecer viáveis no aparelho reprodutor feminino, ou seja, com capacidade de fecundação, por cerca de 48 a 72 horas.

- **Zigoto**
- Também chamado de célula-ovo, consiste de uma célula diploide resultante da fusão do espermatozoide com o ovócito secundário.
- É considerada totipotente, pois contém todas as informações citoplasmáticas e nucleares para a construção de um novo organismo.

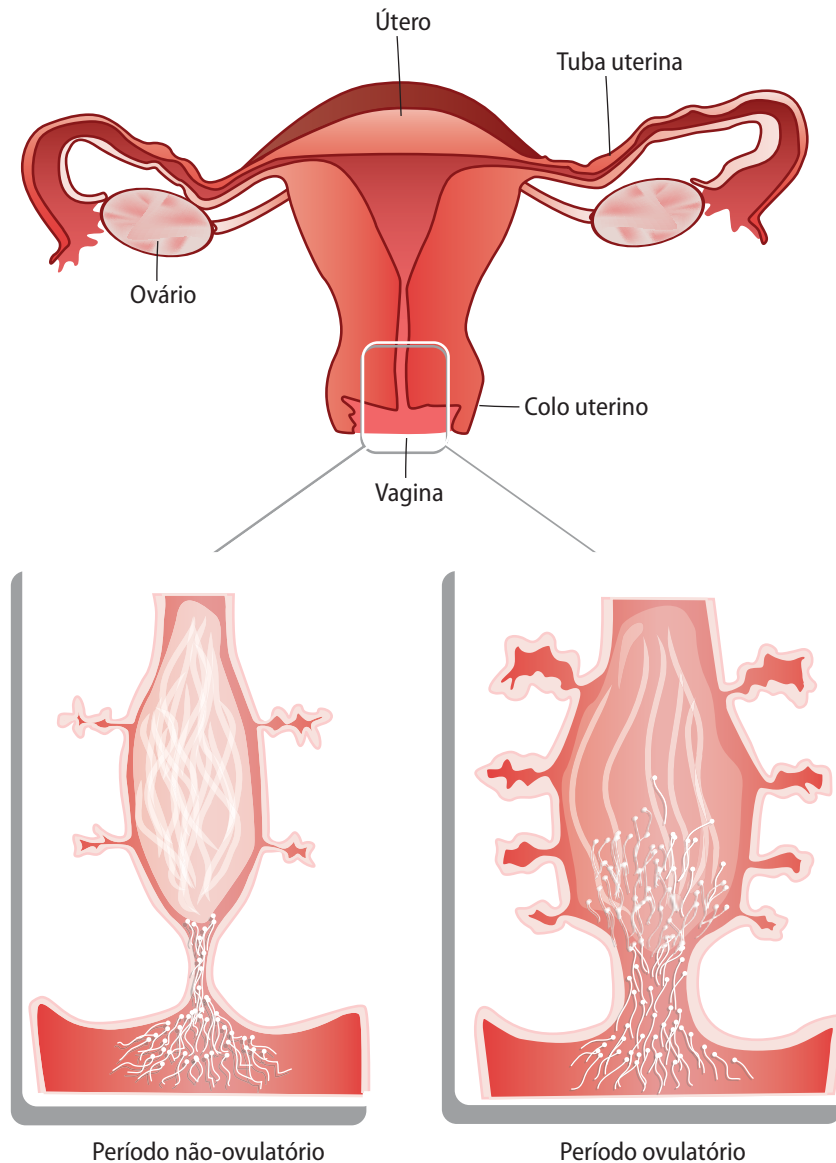


Figura 2.13 - Ilustração das características do muco cervical durante os períodos não ovulatório e ovulatório (Adaptado de: <www.embryology.ch>).

- **Ovulação:** a cada ciclo ovariano, normalmente, um ovócito secundário é ovulado. O ovócito é transportado passivamente pelas contrações musculares e pelos movimentos dos cílios do epitélio de revestimento da tuba uterina. O ovócito secundário é geralmente fecundado até 12 horas após a ovulação.

Espermograma

O homem pode se submeter a um exame chamado espermograma, que avalia as condições dos espermatozoides. Nesse exame são reconhecidas algumas condições de fertilidade masculina, como:

- Normal: 100 milhões de espermatozoides/ml de sêmen;
- Oligospermia: quantidade de espermatozoides inferior a 20 milhões/ml de sêmen;
- Azoospermia: ausência de espermatozoides no sêmen;

- Teratospermia: número de espermatozoides anormais superior a 40%.

Para haver fertilidade potencial, pelo menos 50% dos espermatozoides devem ser móveis após 2 horas e alguns devem estar móveis após 24 horas da ejaculação. A fertilidade masculina pode ainda ser influenciada pelo uso de medicamentos e drogas, distúrbios endócrinos, exposição a poluentes ambientais, tabagismo ou obstrução de um ducto genital.

2. Os espermatozoides precisam ser capacitados para poder fecundar o ovócito.

Os espermatozoides inseminados no canal vaginal irão se deslocar até a região da tuba uterina onde se encontra o ovócito secundário. Durante sua passagem pelo útero, os espermatozoides passam por um processo denominado capacitação. Esse processo consiste em uma série de eventos moleculares envolvidos na remoção de glicoproteínas e proteínas do plasma seminal que recobrem a membrana plasmática do espermatozoide, permitindo assim a sua interação com o ovócito e a subsequente reação acrossômica (Figura 2.14). Estima-se que a **capacitação** dure cerca de 7 horas e que grande parte desse evento ocorra na tuba uterina.

Durante a fecundação *in vitro*, a capacitação é feita através da incubação dos espermatozoides em um meio de cultura que simula a composição do fluido natural da tuba uterina.

Uma vez que os eventos preparatórios à fecundação tenham sido bem-sucedidos, inicia-se o processo de fecundação em si, a partir da aproximação entre os gametas, o qual ocorre em etapas sucessivas (Figura 2.15). Dos 200 a 400 espermatozoides que chegam ao local da fecundação, somente um deles irá fecundar o ovócito secundário.

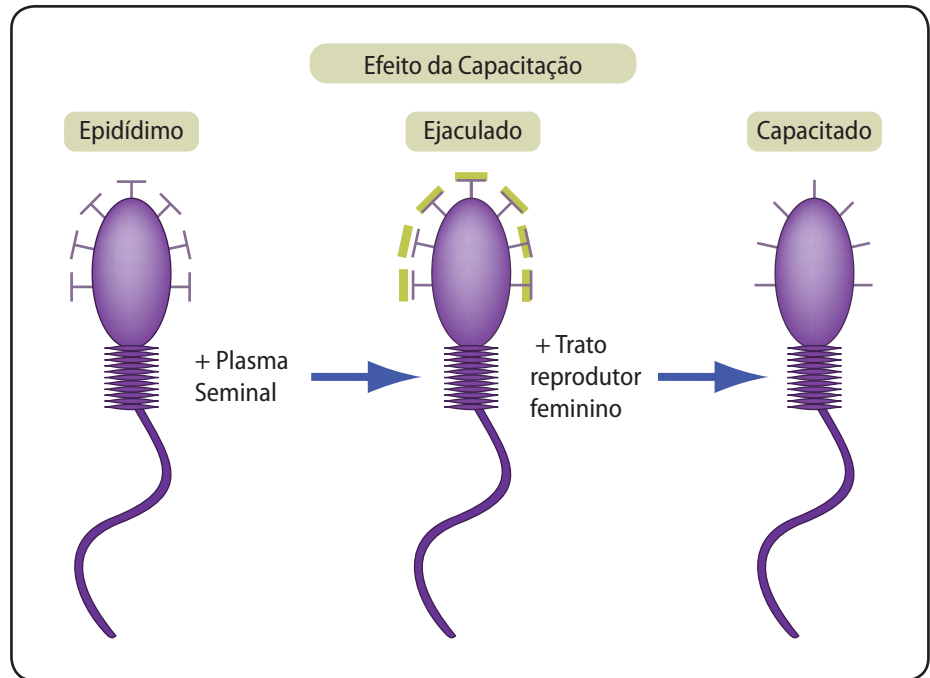


Figura 2.14- Ilustração do processo de capacitação dos espermatozoides durante a sua passagem pelo útero (Adaptado de: The University of Wisconsin/USA, <www.ansci.wisc.edu>).

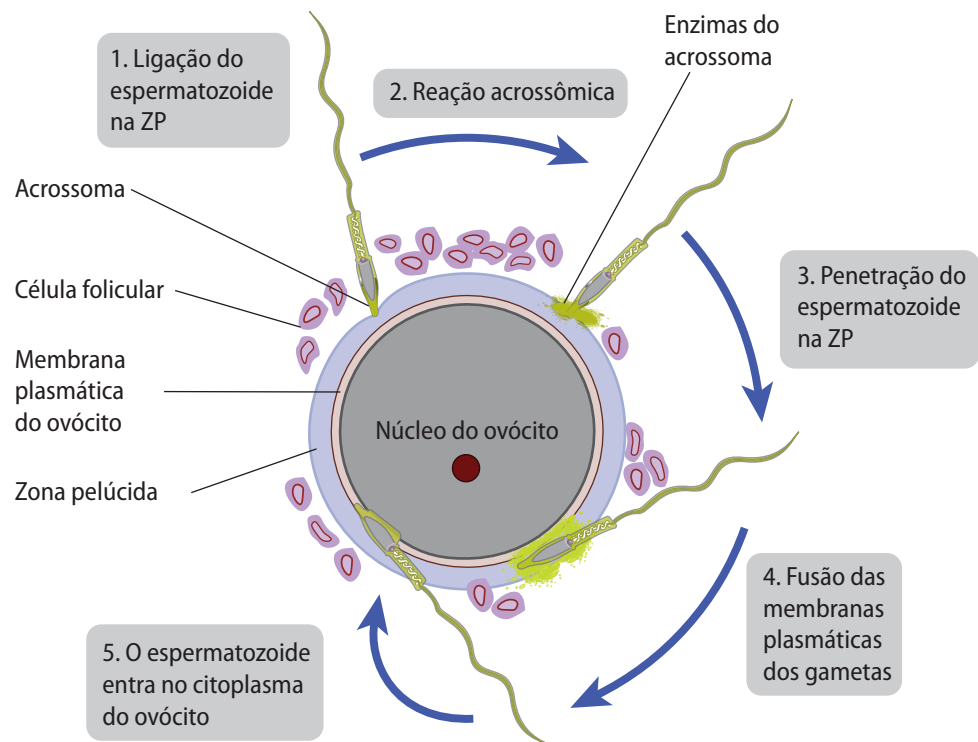


Figura 2.15 - Representação esquemática das etapas da fecundação (Adaptado de ALBERTS *et al.*, 2008).

As características das etapas da fecundação são comuns para a grande maioria das espécies de animais. Resumidamente, as etapas da fecundação consistem em:

- **Passagem dos espermatozoides pela corona radiata:** aparentemente apenas os espermatozoides capacitados estão aptos a atravessar as células da corona radiata. Essa passagem parece ser mediada pela ação de enzimas do acrossoma, de espermatozoides que apresentem reação acrossômica já nessa região. Acredita-se ainda que o movimento da cauda dos espermatozoides também possa contribuir para essa passagem;
- **Penetração na zona pelúcida:** a zona pelúcida envolve o ovócito secundário, é acelular e constituída por glicoproteínas denominadas ZPs (ZP1, ZP2 e ZP3). Ao atingir a zona pelúcida, o espermatozoide intacto se liga à ZP3 e é induzido à reação acrossômica. A reação acrossômica consiste na fusão da membrana plasmática do espermatozoide com a membrana externa do acrossoma, liberando as **enzimas** necessárias à lise da membrana do ovócito, como já estudado na disciplina de Embriologia (Figura 2.16).

As enzimas presentes no acrossoma são: hialuronidase, esterases, acrosina e neuraminidase.

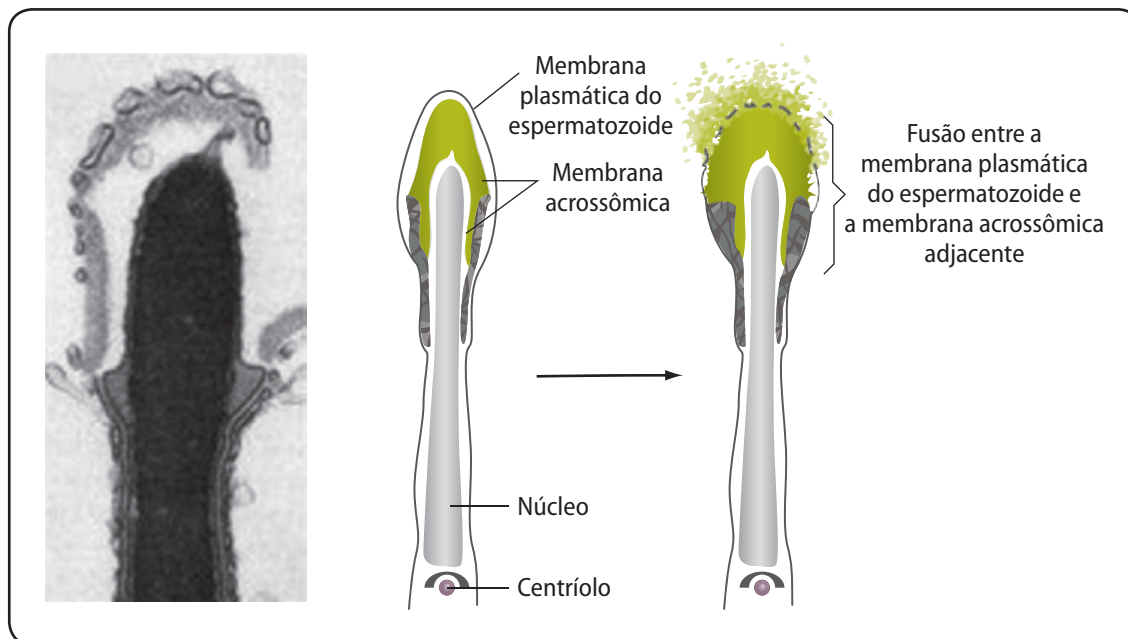


Figura 2.16 - Eventos da reação acrossômica observados em espermatozoides de *hamster* (Adaptado de: GILBERT, 2000).

- **Fusão entre as membranas plasmáticas do espermatozoide e do ovócito secundário:** após atravessar a zona pelúcida, o espermatozoide entra em contato com a membrana plasmática do ovócito. Após a reação acrossômica, a membrana interna do acrossoma recobre a região da cabeça do espermatozoide, que se fundirá com a membrana do ovócito (Figura 2.17). Como resultado da fusão entre as células masculina e feminina,

todo o conteúdo do espermatozoide passa a ser incorporado pelo citoplasma do ovócito secundário. Uma série de mudanças ocorre no interior do citoplasma do ovócito, entre elas uma onda de cálcio, que gera a liberação do conteúdo dos grânulos corticais do ovócito, que culminam com os dois tipos de bloqueio à polispermia, o rápido e o definitivo, já estudados em Embriologia.

Assim, como **resultado da fecundação**, tem-se:

- término da meiose II do ovócito secundário;
- fusão dos pró-núcleos masculino e feminino, restabelecendo a **diploidia** e formando o zigoto;
- variabilidade genética;
- determinação cromossômica do sexo;
- **ativação metabólica do ovo** e o início do desenvolvimento.

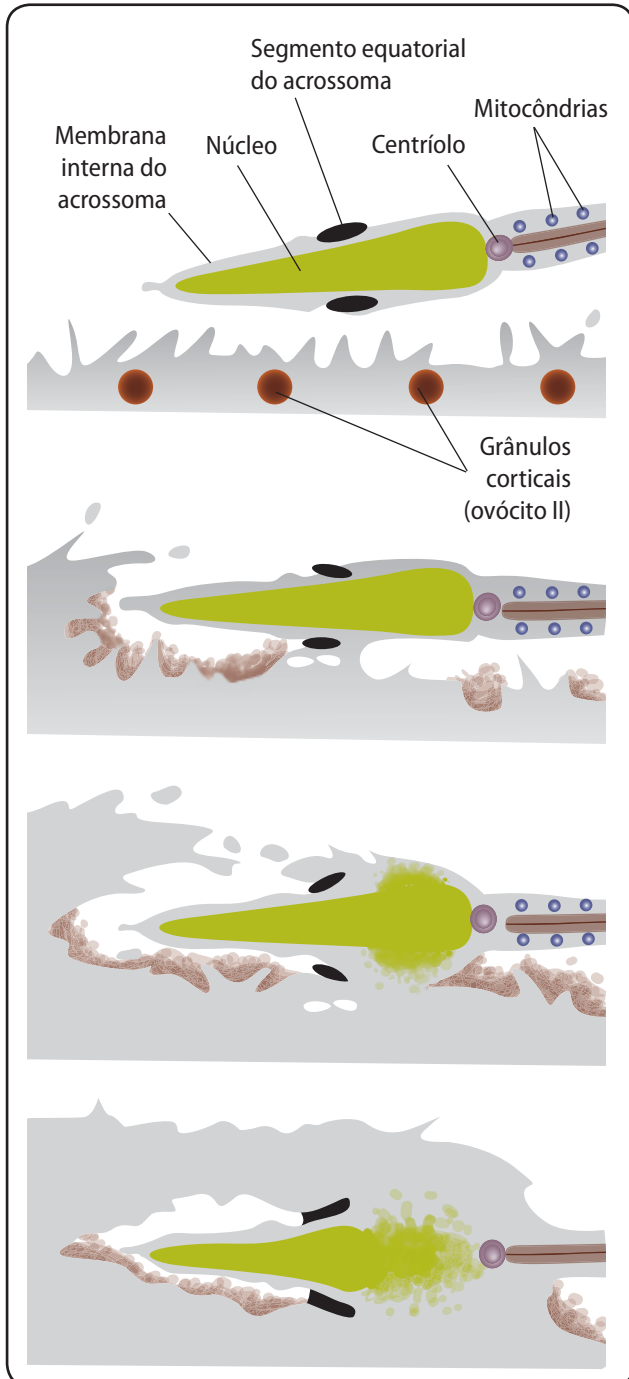


Figura 2.17 - Representação esquemática da fusão das membranas do espermatozoide e do ovócito secundário. Note que a aproximação dos gametas ocorre pela região lateral da cabeça do espermatozoide (Adaptado de: GILBERT, 2000).

Como saber se houve a fecundação?

Duas das evidências da fecundação são o aumento do espaço perivitelínico e a organização dos pró-núcleos masculino e feminino (Figura 2.18).

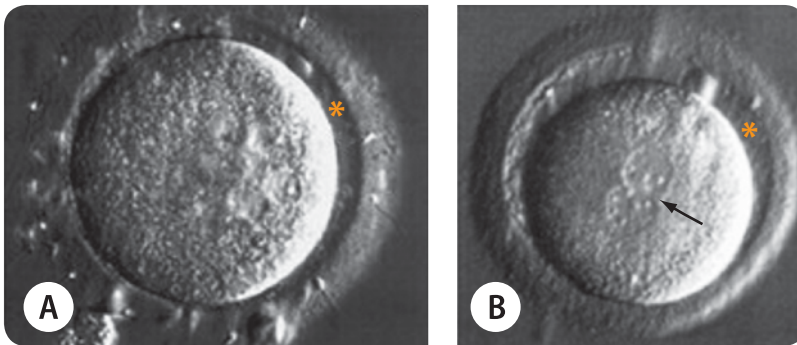


Figura 2.18 - Imagens do ovócito algumas horas após a fertilização. O asterisco aponta o espaço perivitelínico (A, B); e a seta (B), os pró-núcleos masculino e feminino (Adaptado de <<http://www.advancedfertility.com>>).

2.2.2 Métodos Contraceptivos

A **contraceção** é o conjunto de ações, dispositivos ou medicamentos empregados com o intuito de prevenir a gravidez. De acordo com o seu princípio de ação, os métodos contraceptivos são classificados em cinco grupos: (1) Métodos hormonais; (2) Métodos comportamentais; (3) Métodos de barreira; (4) Dispositivo intrauterino; (5) Métodos cirúrgicos.

- **Métodos hormonais** – existe uma ampla variedade de métodos de contracepção hormonal que interferem no ciclo ovariano, impedindo a ovulação pela ação de hormônios sintéticos administrados por via oral, injetável, epidérmica ou dérmica. Para tal, são utilizadas combinações dos hormônios sexuais femininos estrógeno e progesterona. Atuam também na regularização dos ciclos reprodutivos, na diminuição da tensão pré-menstrual (TPM), na redução da intensidade das cólicas menstruais (dismenorreia) e na diminuição do fluxo menstrual. Apresentam alta **eficácia**, de 98 a 99%. Os principais métodos hormonais são:

- a) *Contraceptivos orais* – devem ser administrados diariamente, preferencialmente no mesmo horário do dia, garantindo assim a manutenção dos níveis hormonais. O uso das pílulas deve seguir rigorosamente as indicações contidas no verso das cartelas, pois cada pílula contém quantidades específicas de estrógeno e progesterona, de acordo com o período do ciclo reprodutivo. Existem também as chamadas minipílulas, que contêm apenas progesterona, e são utilizadas principalmente por mulheres que estão amamentando ou que apresentam contraindicações ao uso de estrógeno.
- b) *Contraceptivos injetáveis* – podem ser utilizados mensal ou trimestralmente. São de fácil uso, pois a mulher não precisa lembrar todos os dias de tomar a pílula. O uso prolongado de hormônios injetáveis pode provocar menstruação irregular, contudo, sob supervisão médica, pode ser utilizado para impedir a ocorrência da menstruação.
- c) *Implantes* – cápsulas ou bastões contendo hormônios, implantados pelo médico sob a pele, sendo mantidos funcionais por até 3 anos.
- d) *Adesivos* – são aplicados sobre a pele e devem ser trocados semanalmente durante 3 semanas. Faz-se uma pausa de uma semana, quando ocorrerá a menstruação, e reinicia-se o seu uso.
- **Métodos comportamentais** – são baseados no conhecimento de que é necessário impedir o encontro dos gametas e, assim, evitar a gravidez. Não utilizam dispositivos ou medicamentos. Diferentes comportamentos são adotados principalmente pelas mulheres na tentativa de identificar o período ovulatório através de características, como o ligeiro aumento da temperatura basal e as mudanças na fluidez do muco cervical, resultantes principalmente da ação dos hormônios durante o ciclo reprodutivo. Esses métodos, para ter alguma eficácia, requerem a alteração do comportamento sexual do casal. É importante salientar que o uso frequente desse método exige que os ciclos reprodutivos sejam muito regulares, para que se possa identificar com segurança o período ovulatório, conhecido popularmen-

te como período fértil. Em resumo, esses métodos apresentam baixa eficácia, alteram o comportamento do casal, dependem de motivação e do aprendizado e não protegem contra doenças sexualmente transmissíveis. Os principais métodos comportamentais são os da tabelinha (ou método do ritmo/calendário), da temperatura basal, do muco cervical e o da ejaculação extravaginal (coito interrompido).

- **Métodos de barreira** – são os métodos mais amplamente usados de toda a história e baseiam-se na utilização de barreiras físicas que impedem que os espermatozoides cheguem à tuba uterina, onde se encontra o ovócito secundário. Os principais métodos de barreira são as camisinhas masculina e feminina e o diafragma. A camisinha, em especial, além de método contraceptivo, também é eficaz na proteção contra as doenças sexualmente transmissíveis (DSTs).
- **Dispositivo Intrauterino (DIU)** – é um dispositivo, geralmente em forma de haste, que pode apresentar fio de cobre ou reservatório de progesterona. O DIU é colocado no interior da cavidade uterina sob supervisão médica. Esse dispositivo pode levar a modificações da parede interna do útero e da tuba uterina, alteração do muco cervical e ter ação espermicida. O DIU apresenta durabilidade de cerca de 7 anos. Possui alta eficácia, de 99%.
- **Contracepção cirúrgica** – único método de contracepção definitiva, tendo, porém, indicação bastante específica, e pode ou não ser reversível. A esterilização feminina consiste na ligadura tubária, ou laqueadura, e a masculina consiste na vasectomia, como veremos a seguir:
 - a) *Laqueadura, ou ligadura tubária* – as tubas uterinas são obstruídas ou cortadas, evitando com que o ovócito II e os espermatozoides se encontrem. É um método definitivo, de modo que poucas técnicas cirúrgicas apresentam possibilidade de reversão. Indicado para mulheres com idade superior a 25 anos que já tenham pelo menos dois filhos.
 - b) *Vasectomia* – o canal deferente é seccionado, impedindo que os espermatozoides sejam exteriorizados com o ejaculado. Não provoca impotência. Requisitos: idade mínima de 25 anos ou dois filhos. Há técnicas reversíveis.

Você poderá saber mais sobre o assunto no endereço: <<http://www.brasilecola.com/biologia/anticoncepcionais.htm>>.

Além desses métodos, existe ainda a possibilidade de se utilizar a contracepção de emergência (pílula do dia seguinte), a qual é indicada após uma relação sexual desprotegida ou falha de outros métodos contraceptivos, como camisinha, por exemplo. Possui altas doses de hormônios que impedem a implantação do blastocisto. Devido às suas características, não deve ser utilizado como um método contraceptivo de uso rotineiro.

O princípio de ação dos diferentes métodos contraceptivos baseia-se fundamentalmente nas características da reprodução humana masculina e feminina, como mostra o Quadro 2.

Quadro 2 - Diferentes métodos contraceptivos e seu modo de ação, de acordo com as características da reprodução humana.		
Método contraceptivo	Característica da reprodução	
	Masculina	Feminina
Hormonais	---	Fundamentam-se no conhecimento do controle hormonal do ciclo reprodutivo, de modo a impedir que ocorra a ovulação .
Barreira	Impedem que os espermatozoides alcancem o local da tuba uterina onde ocorre a fecundação .	
Comportamentais	Identificam o provável período ovulatório (período fértil); impedem que os gametas masculinos cheguem ao local da tuba uterina onde ocorre a ovulação .	

Na escolha de um método contraceptivo, deve-se levar em conta a sua **eficácia**, que corresponde ao número de gravidezes não planejadas que ocorrem durante o período de uso do método contraceptivo. Quanto maior a eficácia, menor o número de gravidezes não desejadas. A eficácia depende ainda de alguns fatores, como a facilidade de utilização e do uso correto do método e da baixa incidência de efeitos adversos decorrentes do seu uso.

Resumo

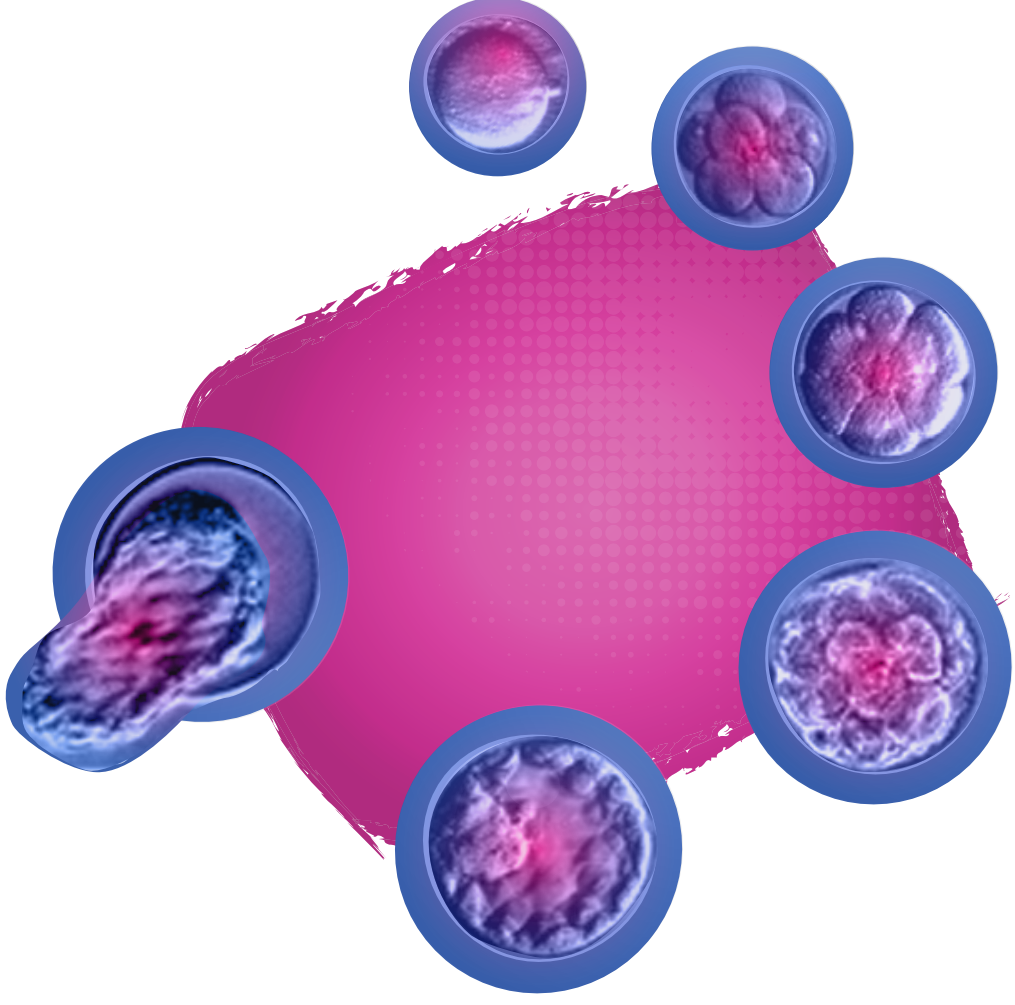
Durante a fase inicial do desenvolvimento intrauterino, meninos e meninas apresentam gônadas indiferenciadas, ou seja, idênticas morfológicamente. As gônadas indiferenciadas são formadas por cordões sexuais primitivos, derivados das células somáticas e

pelas células germinativas, as quais originarão espermatogônias ou ovogônias. Ao nascer, meninos e meninas, apresentam testículos e ovários reconhecíveis, porém imaturos. A maturidade sexual é atingida na puberdade, quando as gônadas passam a produzir gametas (espermatozoides e ovócitos secundários). Os gametas são células haploides que irão se fundir durante o processo de fecundação para formar a célula-ovo, ou zigoto. Com a formação do zigoto, restabelece-se a diploidia celular e tem início o desenvolvimento humano, que será o foco dos próximos capítulos deste Livro. Com base nos conhecimentos referentes à produção de gametas, ao seu controle hormonal e às exigências celulares para que a fecundação ocorra, pode-se tanto favorecer o processo de fecundação para uma gravidez desejada como impedir esse processo através do uso de métodos contraceptivos.

Referências

- ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J. D. *The molecular biology of the cell*. London: Garland Science, 2008. 1268 p.
- GILBERT, S. F. *Developmental biology*. Sunderland, USA: Sinauer, 2000. 749 p.
- KIERSZENBAUM, A. L. *Histologia e biologia celular*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 677 p.
- MELO, N. R.; PEREIRA-FILHO, A. S. *Anticoncepção*. São Paulo: FEBRASGO, 1997. 127 p.
- MOREIRA, M. A. *Compêndio de reprodução humana*. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. 523 p.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia clínica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 600 p.
- SPEROFF, L.; DARNEY, P. D. *Contracepção*. Rio de Janeiro: Revinter, 1996. 278 p.

CAPÍTULO 3



Do zigoto ao disco trilaminar

Neste capítulo você reconhecerá os eventos do desenvolvimento humano que ocorrem durante a 1ª semana até a metade da 3ª semana de desenvolvimento, intervalo de tempo conhecido como período pré-embriônico. Você compreenderá os eventos da clivagem e formação da mórula, formação do blastocisto e implantação na parede uterina, como também os processos de gastrulação envolvidos na formação do disco embrionário.

Introdução

Uma célula totipotente é capaz de originar todos os tipos celulares do embrião e também as células que compõem os tecidos extraembrionários, como os anexos embrionários.

No processo de fecundação, o encontro dos gametas masculino e feminino resulta na formação de uma célula única **totipotente**, denominada **zigoto**.

O zigoto originará, ao final de 9 meses de gestação, um indivíduo constituído por trilhões de células e que apresenta tecidos diferenciados e sistemas orgânicos funcionais. A duração média de uma gestação humana é de 38 semanas, sendo definida como **gestação a termo** pela Organização Mundial de Saúde, a gestação com duração entre 37 e 42 semanas.

Gestação pré-termo é quando o nascimento ocorre antes da 37ª semana; gestação pós-termo é quando o nascimento ocorre após a 42ª semana.

A data de início da gestação é estimada a partir do último período menstrual (UPM), pois dificilmente as mulheres conseguem identificar o dia em que ocorreu a ovulação. Sabe-se que o gameta feminino deverá ser fecundado até que se complete cerca de doze horas após a ovulação. Isso significa dizer que o dia da ovulação praticamente corresponde ao mesmo dia da fecundação. Obviamente, o desenvolvimento se inicia com a fecundação, mas na impossibilidade de definir este dia, toma-se por base o UPM. Assim, somam-se às 38 semanas mais duas semanas, que correspondem ao período entre o primeiro dia do ciclo e o dia da provável ovulação. Temos então a **idade gestacional** estimada em 40 semanas, a partir do UPM.

É a duração da gestação estimada a partir do primeiro dia do último período menstrual normal (UPM).

Veja o esquema a seguir, que representa um ciclo reprodutivo com duração de 28 dias e entenda melhor a estimativa da idade gestacional (Figura 3.1).

Se você analisar a Figura 3.2, poderá tentar reconhecer características que são comuns e outras que são distintas entre os indivíduos representados.

Com base nas semelhanças e diferenças entre as características morfológicas durante o desenvolvimento, foram definidos os 3 períodos do desenvolvimento humano, denominados **pré-embriônico**, **embrionário** e **fetal**.

O período pré-embriônico corresponde aos eventos do desenvolvimento relacionados à divisão dos blastômeros (clivagem), formação do blastocisto e formação dos discos embrionários bilaminar (ou bidérmico) e trilaminar (ou tridérmico). Esse período ocorre entre a 1ª semana e a metade da 3ª semana de desenvolvimento.

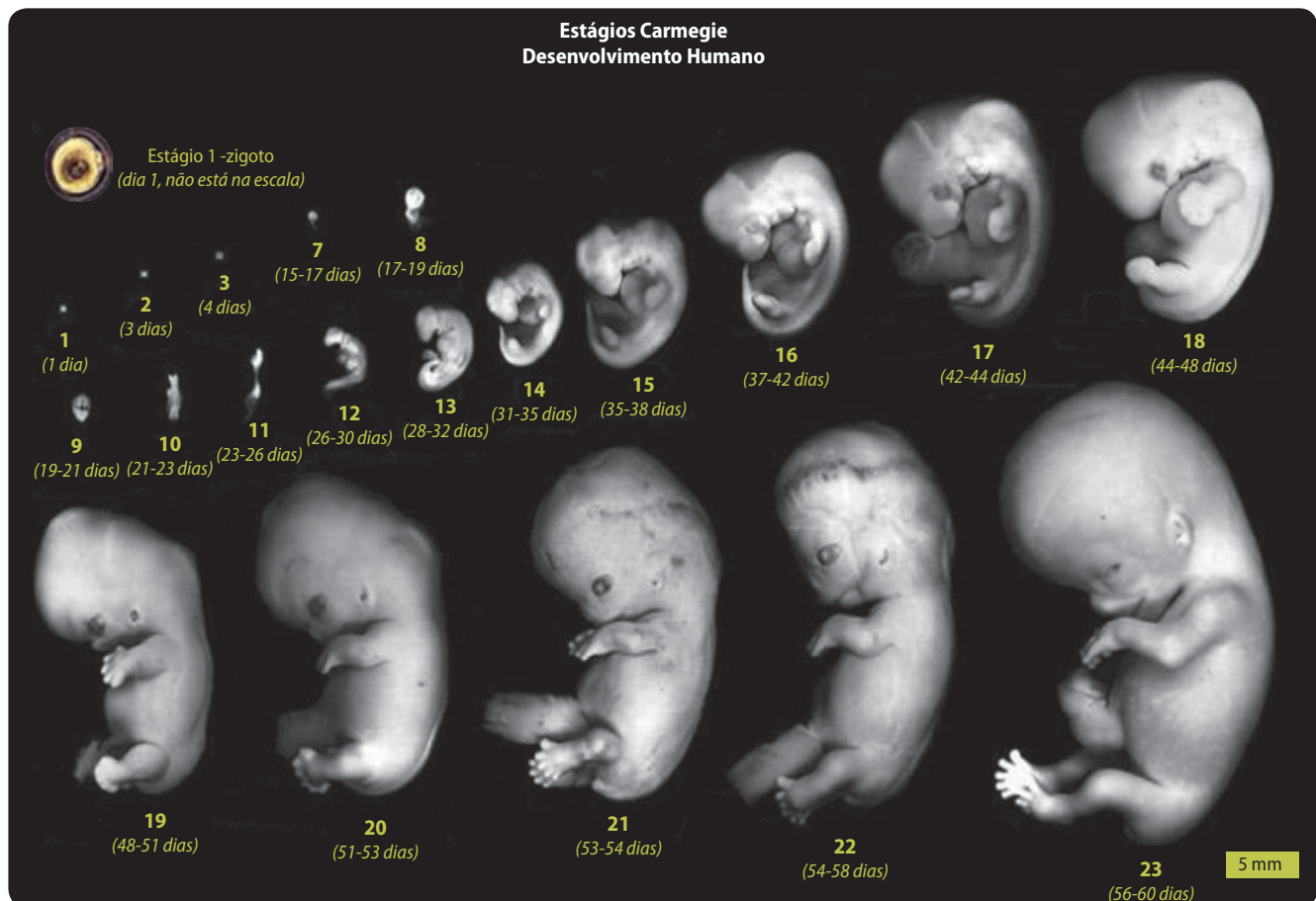


Figura 3.2 - Panorama geral do desenvolvimento humano. Sistema internacional de estagiamento, baseado nas características morfológicas externas e internas dos indivíduos (Adaptado de: <www.embryology.med.unsw.edu.au>).

O período embrionário (que acontece entre o final da 3ª semana e a 8ª semana de desenvolvimento) corresponde ao período em que ocorrem os processos de morfogênese (aquisição de uma forma) e de organogênese (formação dos órgãos). É nessa fase que o indivíduo adquire o aspecto humano e passa a ser denominado **embrião**.

O período fetal é caracterizado pelo crescimento, aumento de peso e maturação dos órgãos, o que confere ao **feto** condições de sobrevivência no meio extra-uterino. Esse período ocorre entre a 9ª e 38ª semana de desenvolvimento.

Neste capítulo abordaremos os eventos referentes ao período pré-embrionário, desde a formação do zigoto até a organização do disco tridérmico. O desenvolvimento do embrião e do feto serão estudados nos próximos capítulos deste Livro.

3.1 Do zigoto à mórula

A seguir apresentaremos os principais eventos do desenvolvimento que ocorrem durante a 1ª semana.

Após a fecundação, o zigoto se divide e forma os blastômeros durante a fase de clivagem. Inicialmente, formam-se os dois primeiros blastômeros (Figura 3.3a) e, a cada 24 horas aproximadamente, ocorre uma nova divisão dos blastômeros (Figura 3.3b, c), de tal forma que no 5º dia de desenvolvimento tem-se a formação da mórula. No desenvolvimento humano, a mórula é formada por 16 blastômeros (Figura 3.3d). Durante a clivagem, os blastômeros permanecem envoltos pela zona pelúcida (Figura 3.3 a-d) e migram através da tuba uterina em direção ao útero (Figura 3.4).

Durante a fase de clivagem, ocorre aumento no número de blastômeros sem que haja aumento no volume celular. Antes de cada nova divisão, a célula não recupera o seu volume original, por isso os blastômeros se tornam cada vez menores. Isso ocorre porque as fases G_1 e G_2 do ciclo celular são muito curtas, como já estudado na disciplina de Biologia Celular (Figura 3.5).



2 Blastômeros



4 Blastômeros



8 Blastômeros



16 Blastômeros

Figura 3.3 - Micrografias dos blastômeros durante a fase de clivagem no desenvolvimento humano. Note a presença da zona pelúcida que os envolve (Adaptado de: <www.swice.org>).

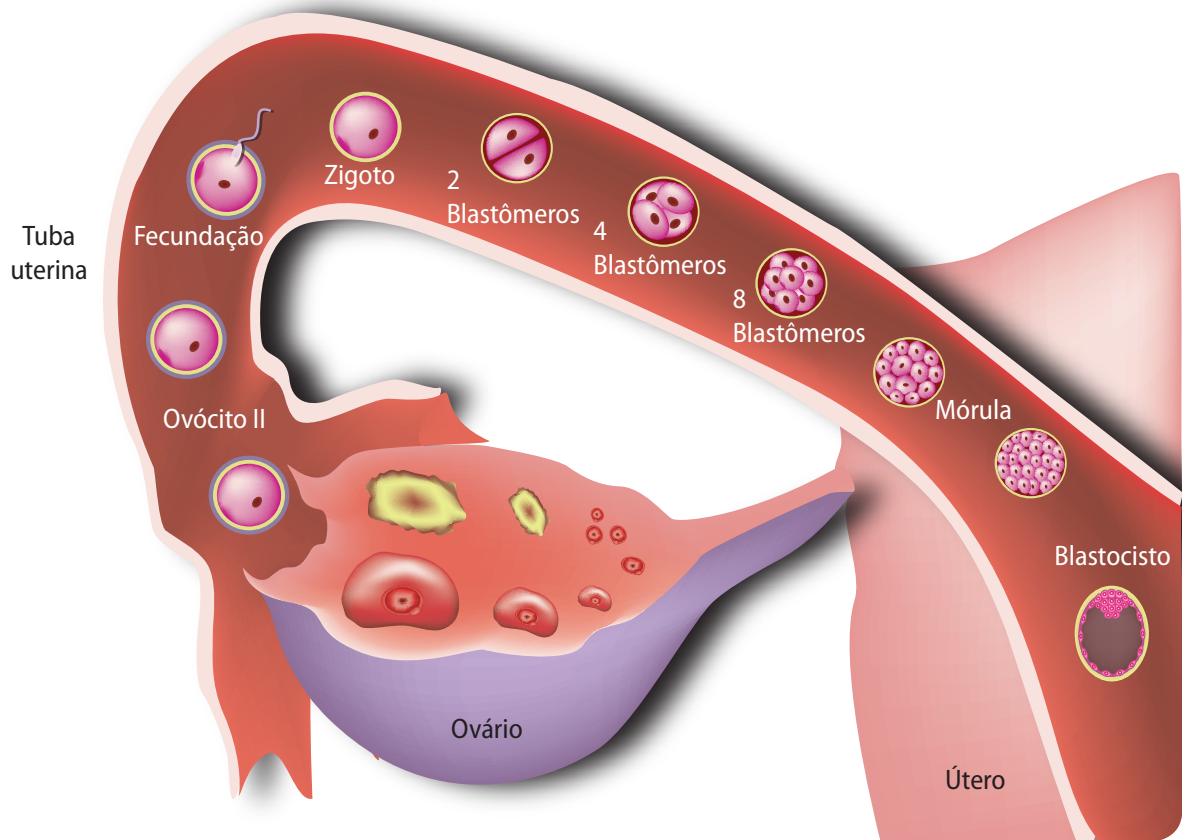


Figura 3.4 - Representação esquemática do processo de ovulação, fecundação, formação do zigoto, bem como da clivagem dos blastômeros no interior da tuba uterina (Adaptado de: RED-HORSE et al., 2004).

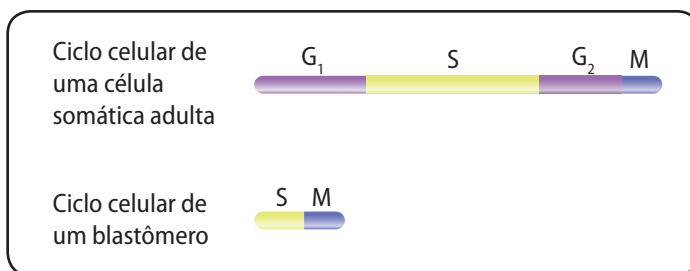


Figura 3.5 - Representação esquemática das fases do ciclo celular de uma célula somática e de um blastômero (Adaptado de: <www.orms.zoology.wisc.edu>).

3.2 Formação do blastocisto

A mórula chega à cavidade uterina, onde permanece por cerca de dois dias. Durante esse tempo, começa a haver penetração de fluido do próprio útero entre os blastômeros, gerando a formação de espaços intercelulares. Esses espaços tornam-se gradualmente confluentes e formam uma cavidade única, denominada blastocelo. Tem-se então a formação da blástula por volta do 6º e do 7º

dias de desenvolvimento. No desenvolvimento humano, a blástula é denominada **blastocisto** (Figura 3.6), o qual é constituído pelos seguintes componentes:

- cavidade = **blastocelo**;
- conjunto de células internas = **embrioblasto** ou massa celular interna ou nó embrionário. São as células responsáveis pela formação do futuro embrião;
- conjunto de células que delimitam o blastocisto = **trofoblasto**. São as células responsáveis pela interação com as células endometriais, e que participam também da formação da placenta.

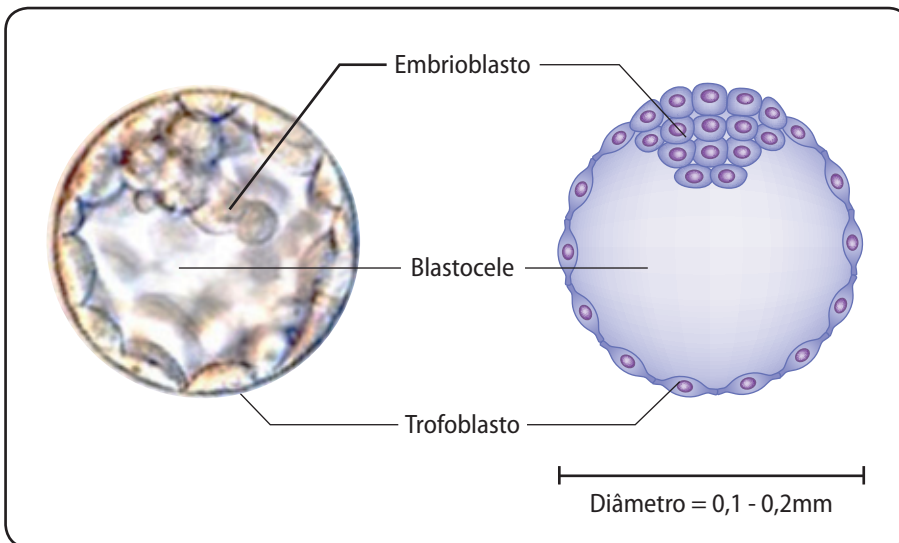


Figura 3.6 - Micrografia e representação esquemática de um blastocisto visto em corte, destacando a organização do trofoblasto, embrioblasto e blastocelo (Fonte: The University of Kansas Medical Center - www.kumc.edu).

Como vimos na Figura 3.6, o blastocisto mede cerca de 0,1 a 0,2 mm. Para você ter uma ideia real, veja a Figura 3.7 e compare o tamanho do blastocisto ao tamanho de um olho humano representado na moeda de U\$ 0,10.

Após a formação do blastocisto, ocorre a sua liberação do interior da zona pelúcida, num evento denominado **eclosão do blastocisto** (Figura 3.8).

Até o estágio de mórula, os blastômeros são esféricos e podem ser facilmente isolados uns dos outros por ação mecânica.

Figura 3.7 - Representação esquemática do tamanho do blastocisto humano, quando comparado ao tamanho do olho humano representado em uma moeda de U\$ 0,10 (Adaptado de: The University of Kansas Medical Center <www.kumc.edu>).

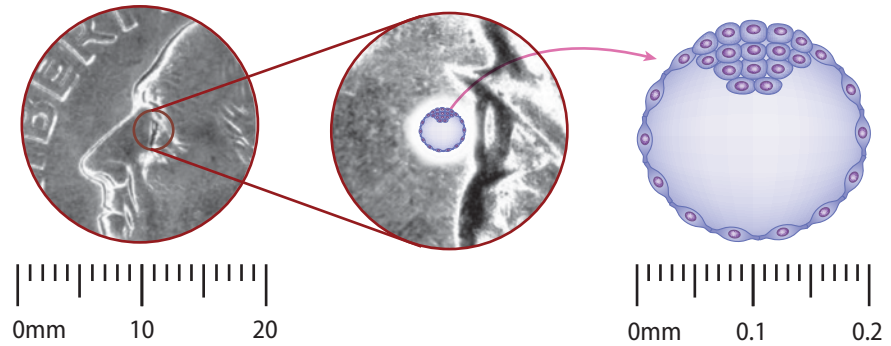
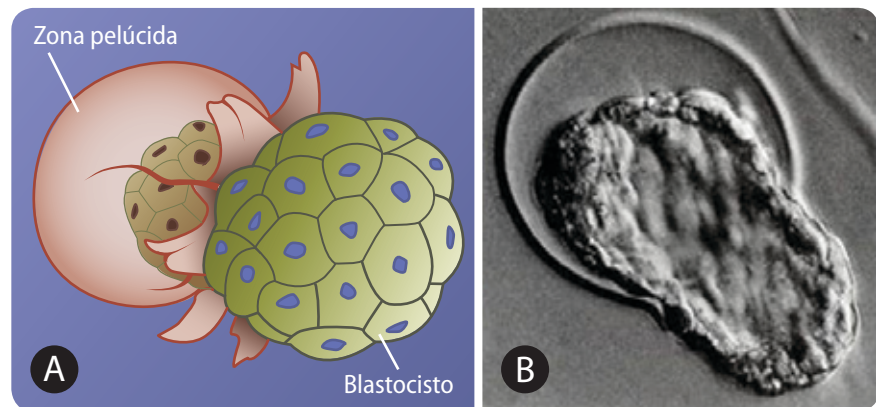


Figura 3.8 - Representação da eclosão do blastocisto. Representação esquemática, evidenciando o formato esférico do blastocisto em vista total (A). Micrografia de blastocisto de camundongo (B) (Adaptado de: (A) <www.embryology.ch>; (B) GILBERT, 2000).



Contudo, com a formação do blastocisto, as células se achatam e aumentam a sua superfície de contato com as células vizinhas e estabelecem a formação de microvilos e de junções intercelulares que mantêm forte adesão entre as células.

Dentre os tipos de junções, temos:

1. as junções comunicantes, que começam a se formar no estágio de 4 blastômeros e permitem a passagem de pequenas moléculas entre as células;
2. zônulas de adesão, que começam a se formar a partir do estágio de 8 blastômeros;
3. zonas de oclusão, que dependem da presença de *caderinas* e começam a se formar a partir de 16 blastômeros;
4. desmossomos, os quais começam a se formar a partir de 32 a 64 blastômeros (Figura 3.9).

Glicoproteínas dependentes de Ca^{+2} envolvidas no processo de adesão e reconhecimento celular e tecidual.

Esses mecanismos de adesão celular permitem que as células do blastocisto mantenham-se unidas durante o seu processo de eclosão e de diferenciação do trofoblasto e do embrioblasto.

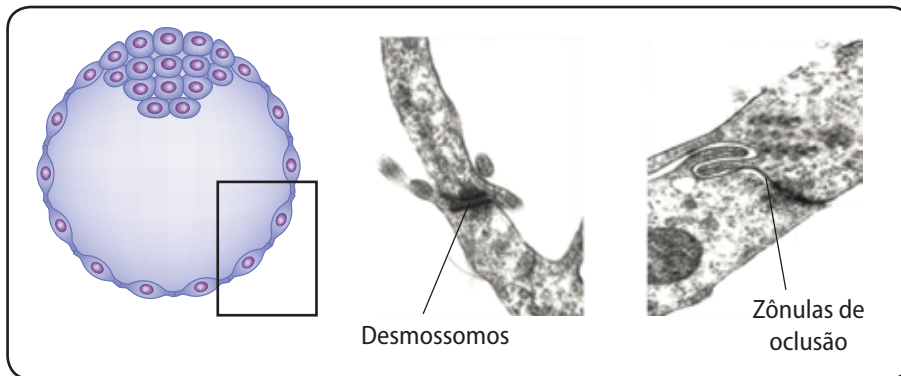


Figura 3.9 - Microscopia eletrônica de desmosomos e de zônulas de oclusão como exemplos de junções celulares entre as células do blastocisto (Adaptado de: SATHANANTHAN et al., 2003).

Os componentes do blastocisto, trofoblasto e embrioblasto, passarão por um intenso processo de diferenciação celular, que permitirá a implantação. Os processos de diferenciação do trofoblasto e embrioblasto são simultâneos, porém, para a melhor compreensão destes, nós trabalharemos separadamente a diferenciação do trofoblasto e a diferenciação do embrioblasto.

3.3. Diferenciação do trofoblasto e implantação

O blastocisto, livre da zona pelúcida, inicia o processo de implantação no endométrio, durante a 2ª semana do desenvolvimento. O blastocisto faz contato com o endométrio pela **região do polo embrionário**, que corresponde à região onde está localizado o embrioblasto. As células do trofoblasto proliferam em direção ao endométrio e se diferenciam em **citotrofoblasto** e **sinciciotrofoblasto**, e iniciam a invasão entre as células endometriais (Figura 3.10 a-c).

Na medida em que ocorre a implantação, o citotrofoblasto e o sinciciotrofoblasto, vão se diferenciando por toda a extensão do blastocisto (Figura 3.11a). As células do trofoblasto proliferam ainda em direção ao interior do blastocisto, originando um conjunto de células frouxamente arranjadas, que constitui o **mesoderma extraembrionário** (Figura 3.11b).

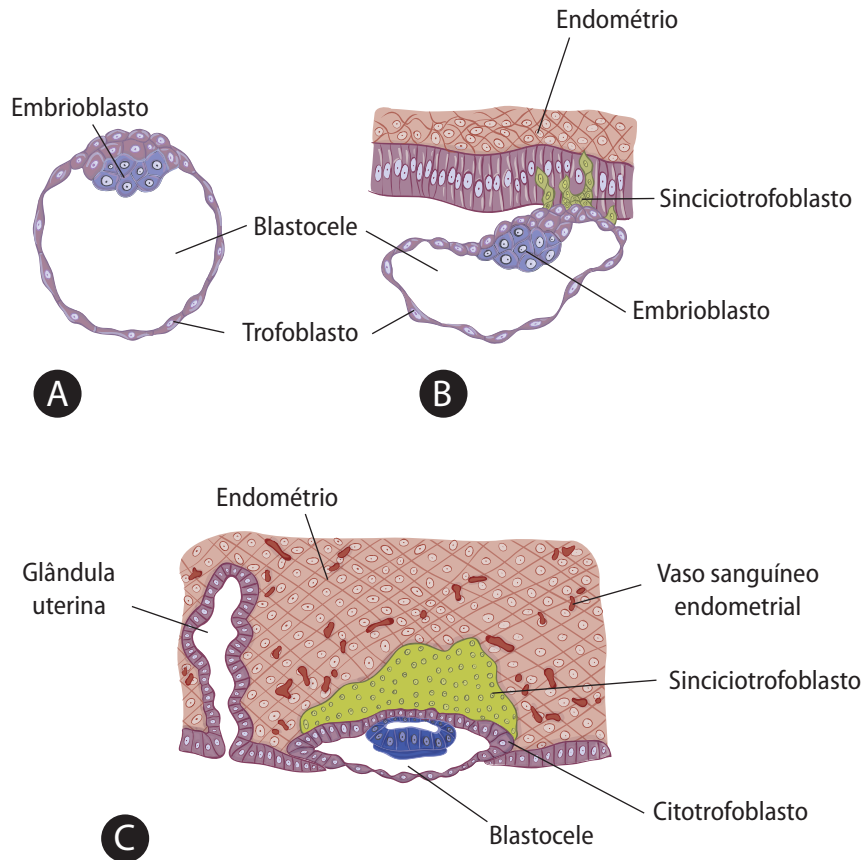


Figura 3.10 - Representação esquemática do processo de implantação do blastocisto (A) no endométrio (B, C). Note que na medida em que o blastocisto vai se implantando, o trofoblasto vai se diferenciando em sinciotrofoblasto (verde escuro) (B, C) e citotrofoblasto (azul claro) (C) (Adaptado de: SADLER, 2010).

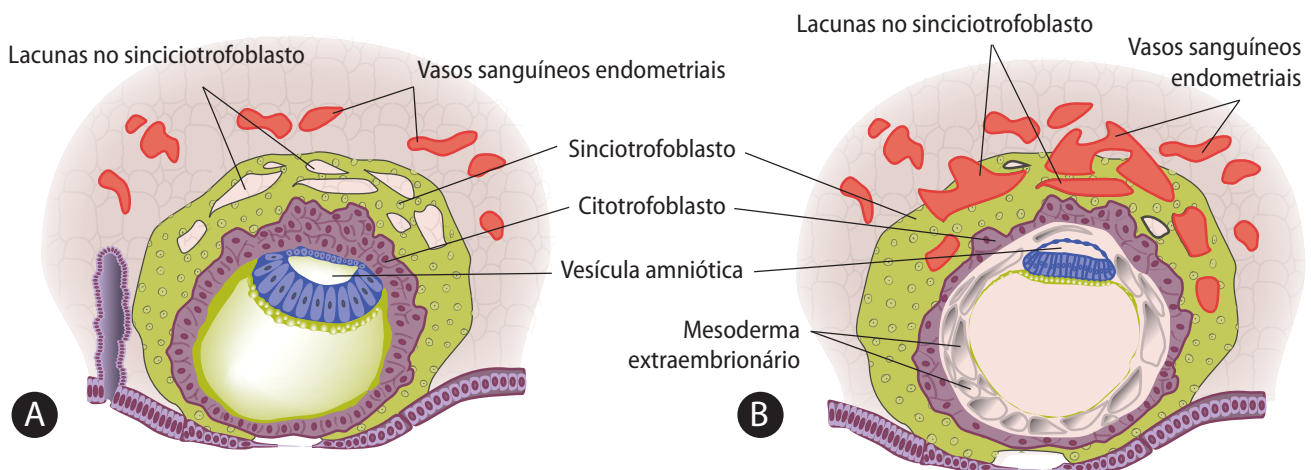


Figura 3.11 - Representação esquemática do final do processo de implantação do blastocisto na parede endometrial (A). No interior do sinciotrofoblasto surgem lacunas, nas quais se acumula o sangue dos vasos endometriais, responsável pela nutrição primitiva das células do blastocisto (B) (Adaptado de: SADLER, 2010).

Para que ocorra o processo de implantação, é necessário que haja, além da perda da zona pelúcida, o reconhecimento entre as células do blastocisto e do endométrio. Esse reconhecimento ocorre através da secreção de fatores que se ligam aos receptores de membrana específicos, que atuam no preparo do epitélio e do estroma endometrial (superfície e interior do tecido do endométrio, respectivamente), na adesão do trofoblasto às células do epitélio endometrial, na invasão e continuidade do ingresso do blastocisto no endométrio.

São conhecidas pelo menos 4 famílias de moléculas potencialmente relacionadas com o reconhecimento blastocisto–endométrio: a família da interleucina 1 (IL1), o fator inibidor de leucemia (LIF), o fator estimulador de colônias (CSF1) e o fator de crescimento epidérmico (EGF). Veja no Quadro 2 um resumo da interação blastocisto–endométrio.

As células do trofoblasto produzem ainda o hormônio gonadotrofina coriônica (HGC), que é o responsável pela manutenção do corpo lúteo durante os primeiros meses de gestação. A presença do corpo lúteo funcional no ovário mantém os níveis de progesterona necessários à manutenção do endométrio. Assim, se houver implantação, a gonadotrofina coriônica irá impedir que ocorra a menstruação, impedindo então, o início de um novo ciclo (Figura 3.13). Por isso, a determinação de gonadotrofina coriônica no sangue constitui-se de um parâmetro laboratorial preciso para diagnóstico da gravidez. Após o 3º mês de gestação, a placenta passa a produzir progesterona, que continuará mantendo a integridade do endométrio até o final da gestação.

Quadro 2 - Expressão de fatores de reconhecimento celular e seus receptores específicos durante a fase de pré-implantação e implantação do blastocisto no endométrio.

Fase do Desenvolvimento	Células do Blastocisto	Células do Endométrio	Representação
Pré-implantação	Embrioblasto secreta IL1	secretam o receptor IL1	Figura 3.12a
	Trofoblasto secretam o receptor de LIF	secretam LIF	Figura 3.12b
	Embrioblasto e trofoblasto (apenas na região do polo embrionário) secretam receptor de EGF	secretam EGF	Figura 3.12c
Implantação	Citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto secretam o receptor de CSF1	secretam CSF1	Figura 3.12d

Que ocorrem quando a implantação se dá em locais não usuais, como na tuba uterina ou na parede externa do ovário.

A implantação ocorre na porção superior do útero, sendo o local mais usual a parede posterior, pois essa região está muito próxima da tuba uterina, por onde a mórula chega ao útero e onde se forma o blastocisto. Porém, a implantação poderá ocorrer em sítios **ectópicos**, os quais podem estar localizados em outras regiões do próprio útero, na tuba uterina, na parede externa do ovário ou dos intestinos (Figura 3.14). De maneira geral, as **implantações ectópicas** não são bem sucedidas e o abortamento pode ocorrer até o 3º mês de gestação. Algumas implantações ectópicas uterinas podem prosseguir, mas o bebê normalmente nasce prematuramente.

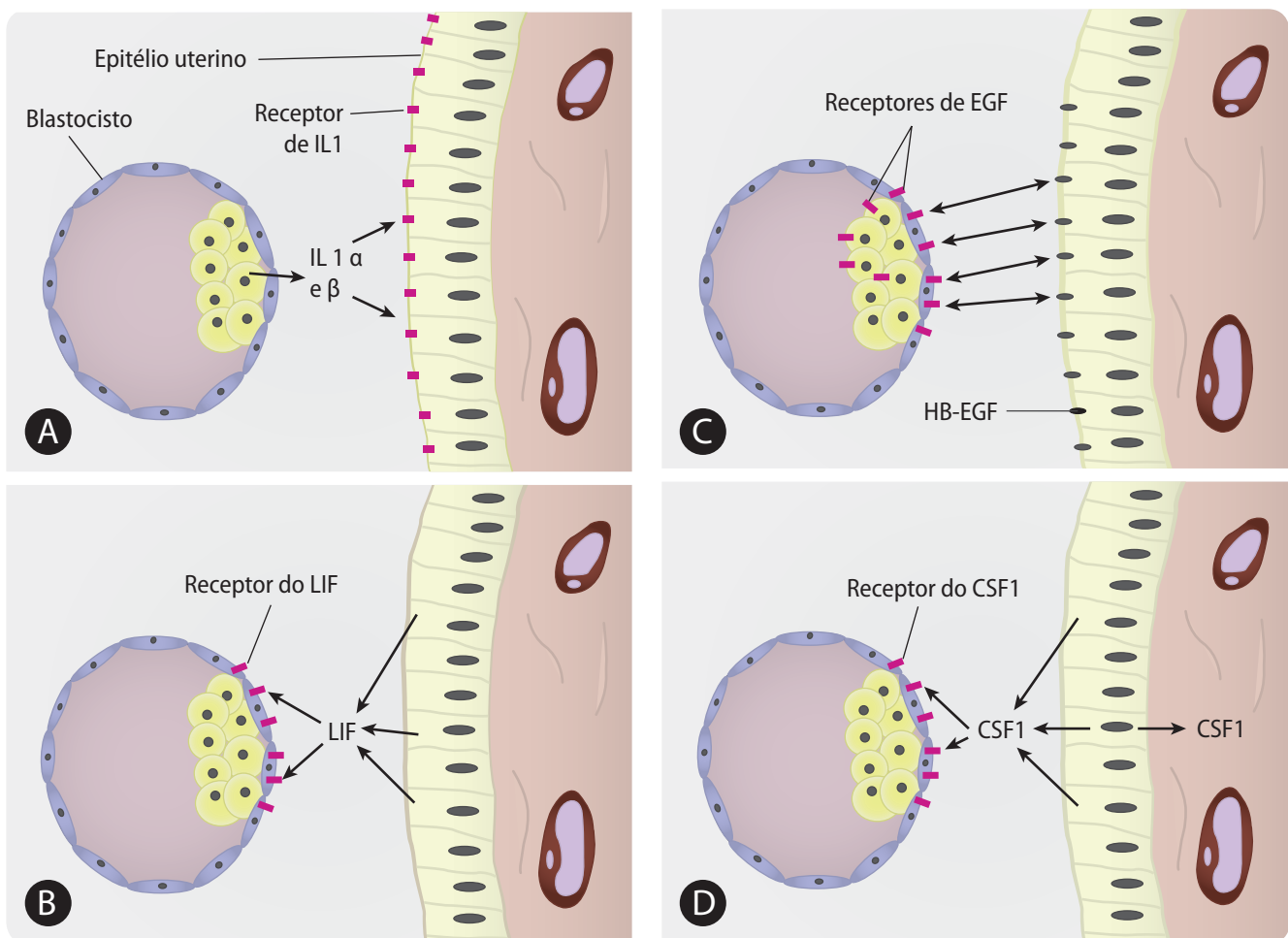


Figura 3.12 - Representação esquemática da interação entre o trofoblasto e o endométrio durante o processo de implantação (Adaptado de: CATALA, 2003).

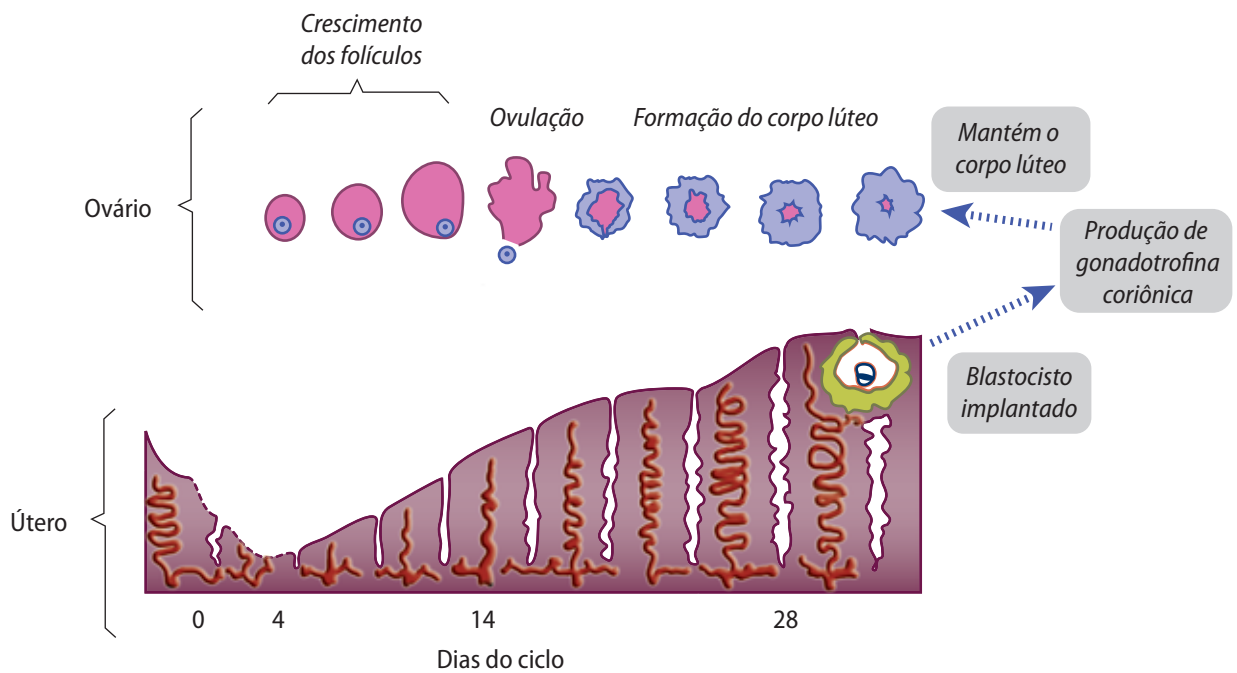


Figura 3.13 - Representação do ciclo reprodutivo humano. No ovário, o crescimento e a maturação dos folículos, a ovulação e a formação do corpo lúteo. No útero, o crescimento do endométrio que permitirá a implantação. O blastocisto implantado produzirá gonadotrofina coriônica que manterá o corpo lúteo funcional (Adaptado de: SADLER, 2010).

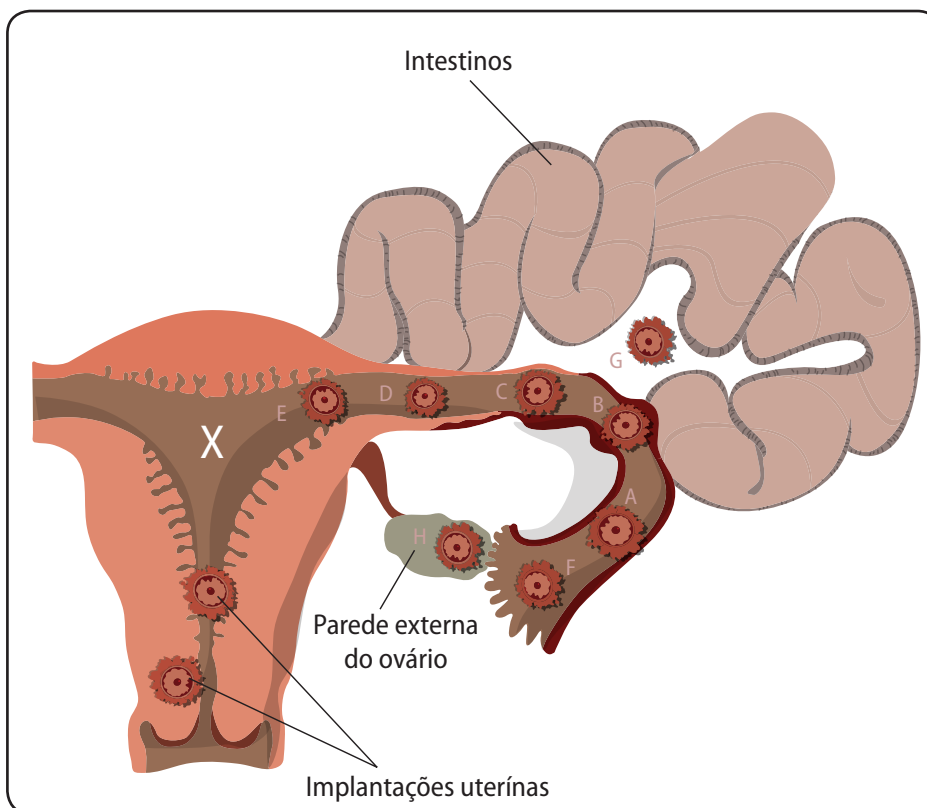


Figura 3.14 - Locais de implantação do blastocisto. A letra X indica o local mais frequente para a implantação. De A a F, implantações tubárias; G, implantação abdominal na parede dos intestinos; H, implantação na parede externa do ovário (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

3.4 Diferenciação do embrioblasto e organização das vesículas amniótica e vitelínica

Paralelo ao processo de implantação e de diferenciação do trofoblasto, ocorre a diferenciação do embrioblasto, necessária para a formação dos folhetos embrionários durante a gastrulação, como veremos a seguir:

Até o início da 2ª semana de desenvolvimento, o embrioblasto é constituído por células morfologicamente indiferenciadas. Através do processo de laminação (já estudado na disciplina de Embriologia), o embrioblasto se divide e forma duas camadas celulares denominadas **epiblasto** e **hipoblasto** (Figura 3.15).

Durante a organização do disco bilaminar, forma-se acima do epiblasto uma cavidade, que corresponde à **vesícula amniótica**. Essa vesícula é revestida nas laterais e no teto por um conjunto de células denominadas **amnioblastos**. Ainda não está bem estabelecido se os amnioblastos são originados do trofoblasto ou do epiblasto (Figura 3.15).

O epiblasto é constituído por células com formato prismático, enquanto que o hipoblasto é formado por células cúbicas. As célu-

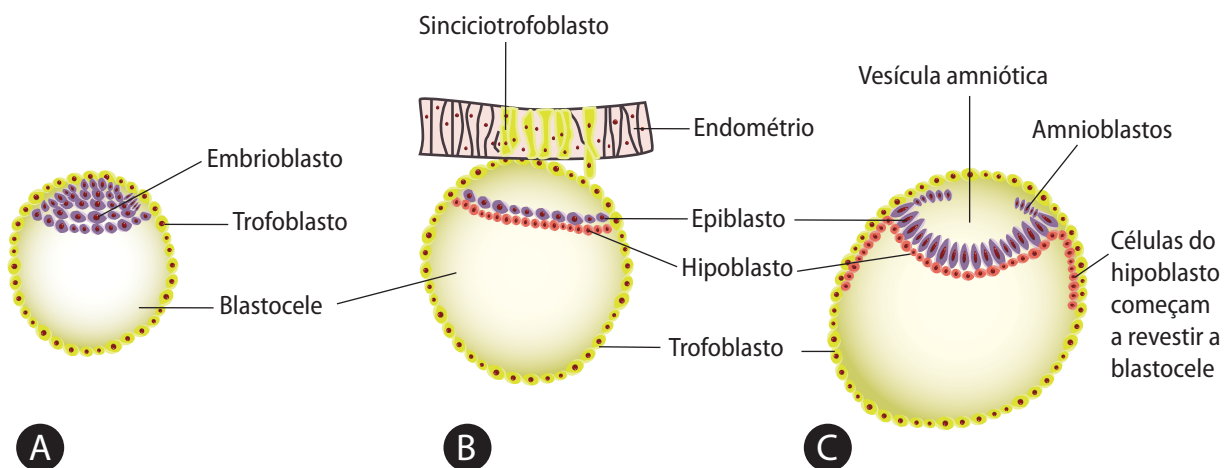


Figura 3.15 - Representação esquemática do blastocisto antes da implantação (A) e durante a implantação (B, C). Note que o epiblasto e o hipoblasto são derivados do embrioblasto e que, acima do epiblasto, os amnioblastos iniciam o revestimento da vesícula amniótica. Observe que, embora presente, o endométrio e o sinciotrofoblasto não foram representados em (C).

las do hipoblasto, por serem menores do que as do epiblasto, proliferam rapidamente e passam a revestir internamente a blastocele, formando assim a **vesícula vitelínica primitiva** (Figura 3.16).

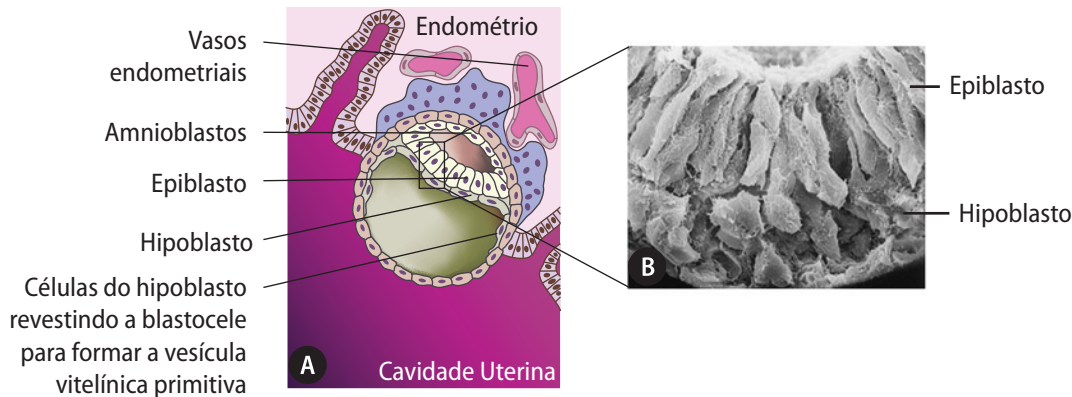


Figura 3.16 - Representação esquemática do blastocisto durante o processo de implantação, destacando a formação da vesícula vitelínica primitiva (A). Micrografia de microscopia eletrônica de varredura do disco embrionário bilaminar, destacando a morfologia das células do epiblasto e do hipoblasto (B) (Adaptado de Sadler, 2005 e <www.bionalogy.com>).

Como nós já vimos, o trofoblasto prolifera em direção ao endométrio formando o cito e o sinciotrofoblasto. Contudo, o trofoblasto prolifera também ao redor das vesículas amniótica e vitelínica, formando o mesoderma extraembrionário. Esse mesoderma envolve as vesículas amniótica e vitelínica, bem como as laterais do disco embrionário. No interior desse mesoderma, surgem pequenos espaços que coalescem formando o celoma extraembrionário, exceto na porção caudal do disco embrionário. Nessa região, forma-se o pedículo do embrião (Figura 3.17), o qual participará da formação do cordão umbilical, estrutura que iremos estudar no capítulo 10 deste Livro.

O epiblasto e o hipoblasto juntos apresentam aspecto circular e formam o chamado **disco embrionário bilaminar**, ou **bidérmico**. O aspecto circular do disco bilaminar é resultante do formato esférico do blastocisto, uma vez que esse disco está posicionado entre a vesícula amniótica e a vesícula vitelínica (Figura 3.18).

Ao final da 2ª semana de desenvolvimento, estão organizados o disco bilaminar, as vesículas amniótica e vitelínica, o celoma extraembrionário e o pedículo do embrião.

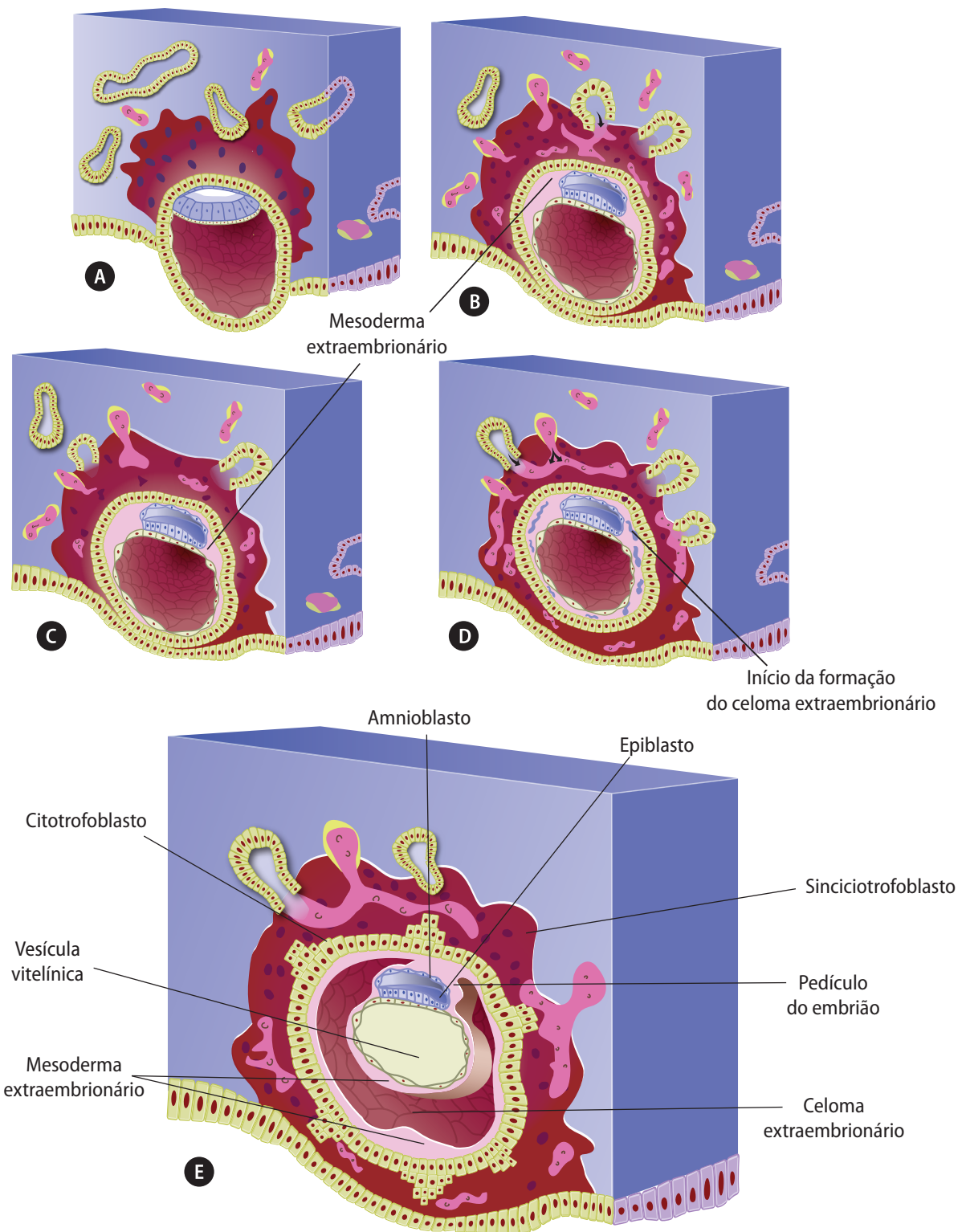


Figura 3.17 - Representação esquemática da formação do mesoderma extraembrionário e do celoma extraembrionário. Note que na região do pedículo do embrião, não se forma o celoma extraembrionário (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

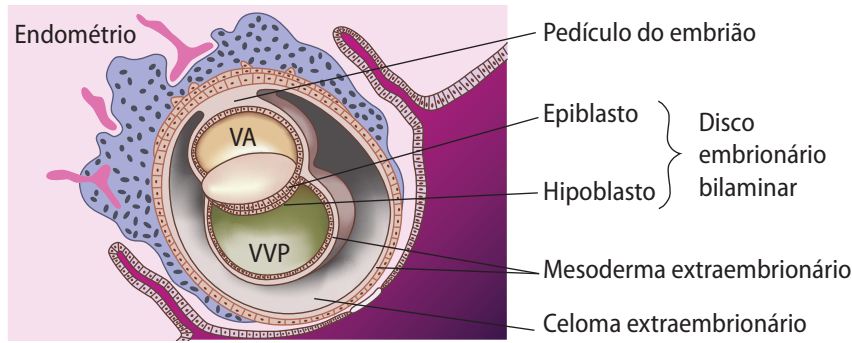


Figura 3.18 - Representação esquemática demonstrando o disco embrionário bilaminar e seu posicionamento entre as vesículas amniótica (VA) e vitelínica (VVP) (Adaptado de: <www.bionalogy.com>).

3.5 Gastrulação e formação dos folhetos embrionários

Na 3ª semana de desenvolvimento ocorre a gastrulação, que corresponde ao processo através do qual se formam os 3 folhetos embrionários, também denominados camadas germinativas, que são o **endoderma**, **mesoderma** e **ectoderma**. Ainda durante a gastrulação, é estabelecida a orientação céfalo-caudal do futuro embrião.

A primeira evidência do processo de gastrulação no desenvolvimento humano é a formação da **linha primitiva**, no início da 3ª semana de desenvolvimento. Essa estrutura corresponde a um espessamento de células do epiblasto, que surge na porção caudal e cresce até a metade do disco embrionário (Figura 3.19).

O alongamento da linha primitiva se dá pela proliferação de células na extremidade caudal. Na extremidade cranial da linha primitiva, a proliferação das células leva à formação do nó primitivo (Figura 3.20).

A formação da linha primitiva permite o reconhecimento do eixo céfalo-caudal do futuro embrião, das extremidades cefálica e caudal, das superfícies dorsal e ventral e dos lados direito e esquerdo.

As células do epiblasto continuam a proliferar em direção à linha primitiva e iniciam um movimento de interiorização em

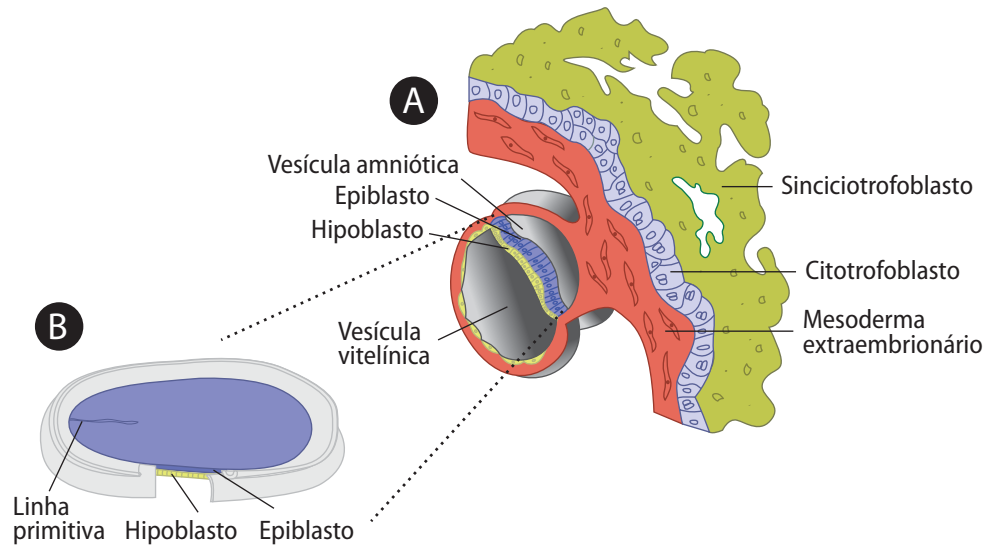


Figura 3.19 - Representação esquemática do disco bilaminar. Em (A) o disco bilaminar, juntamente com as vesículas amniótica e vitelínica, do pedículo do embrião e de parte do cito e sincitiotrofoblasto. Em (B) foi removida grande parte das vesículas amniótica e vitelínica, estando representada uma vista superior do disco embrionário, sendo visualizado no epiblasto o início da formação da linha primitiva (Adaptado de: SADLER, 2010).

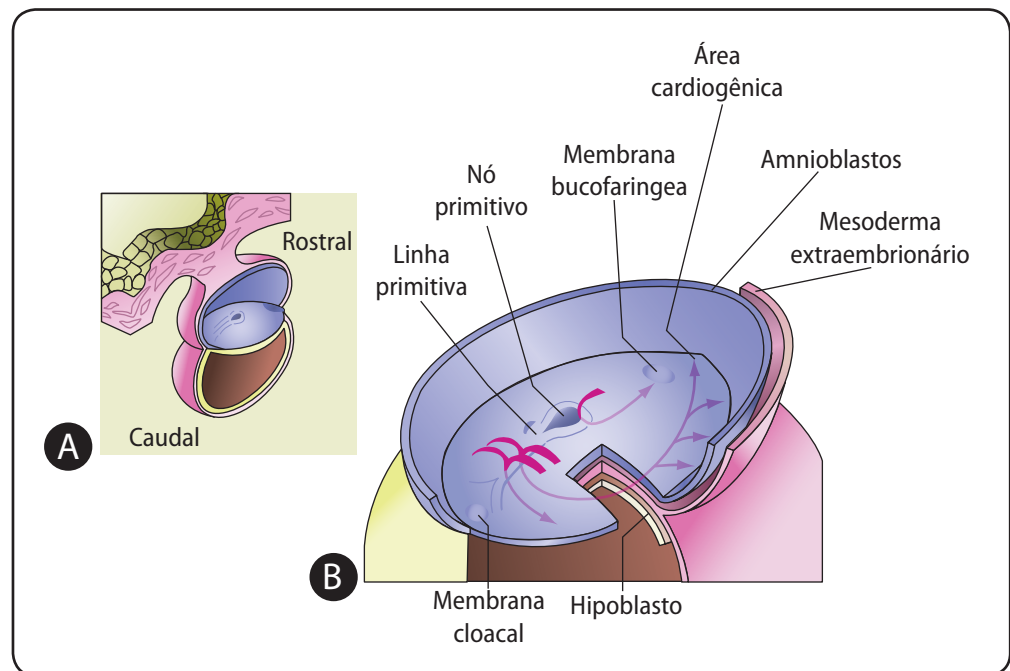


Figura 3.20 - Representação esquemática do disco bilaminar com as vesículas amniótica e vitelínica, do pedículo do embrião e de parte do cito e sincitiotrofoblasto (A). Em maior aumento (B) foi removida grande parte das vesículas amniótica e vitelínica, estando representada uma vista superior do disco embrionário, sendo visualizado o epiblasto, a linha primitiva e o nó primitivo. As setas mostram os sentidos de migração das células que imigram pela linha primitiva e pelo nó primitivo (Adaptado de: <www.embryology.ch>).

direção ao hipoblasto. O primeiro conjunto de células que imigra pela linha primitiva irá ocupar o espaço das células do hipoblasto, formando assim o **endoderma** (Figura 3.21).

As células que imigram num segundo momento, organizam-se frouxamente entre o epiblasto e o endoderma, formando o **mesoderma** (Figura 3.21).

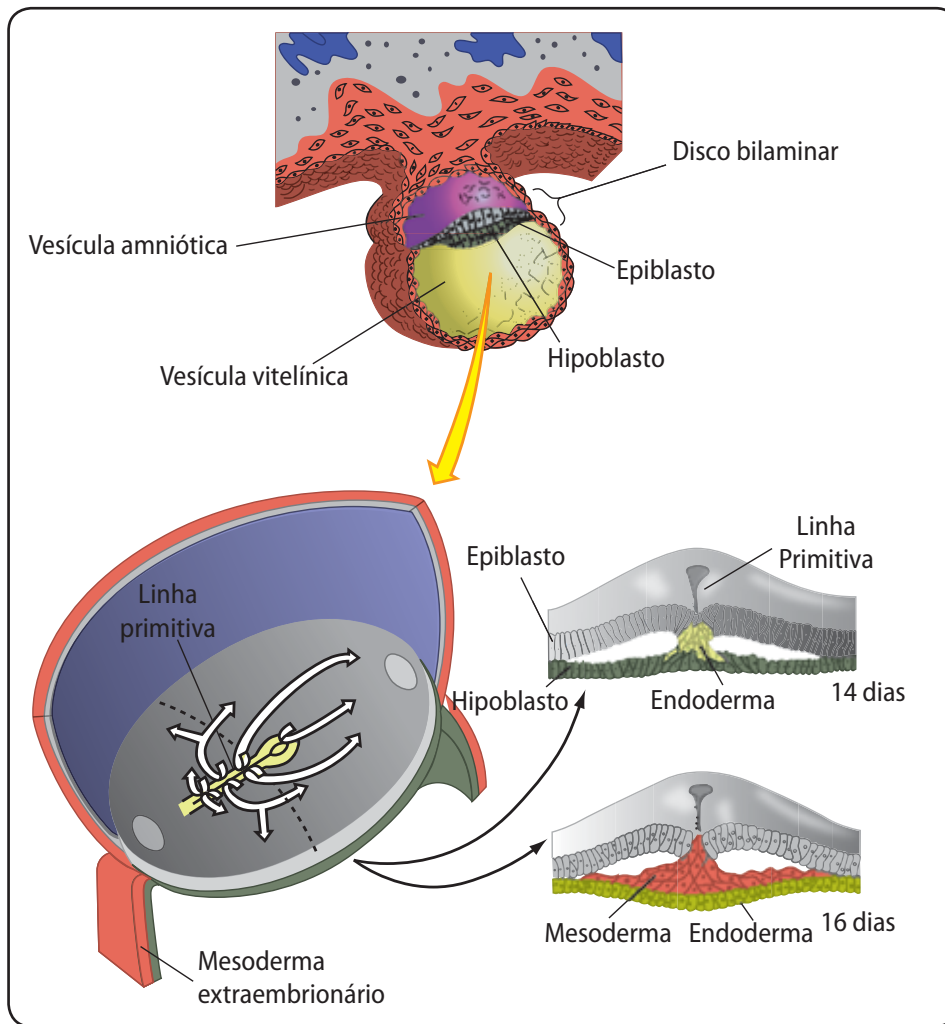


Figura 3.21 - Movimentos celulares durante a gastrulação. Note a formação da linha primitiva no epiblasto. As setas indicam o sentido da migração celular. O primeiro conjunto de células que imigra pela linha primitiva formará o endoderma e o segundo conjunto de células formará o mesoderma (Adaptado de: GILBERT, 2000).

O movimento de imigração através da linha primitiva requer uma reorganização das células, que perdem transitoriamente seu arranjo epitelial e tornam-se células isoladas, devido à diminuição na expressão de **caderinas**. Além disso, essas células mudam de forma, de modo a conseguir realizar os movimentos migratórios (Figura 3.22).

Além das células que imigram pela linha primitiva, outro conjunto de células irá imigrar através do nó primitivo formando um

cordão celular mediano, que dará origem à **notocorda** (Figura 3.23). A notocorda será fundamental para a formação inicial do sistema nervoso, como veremos no capítulo 7 deste Livro.

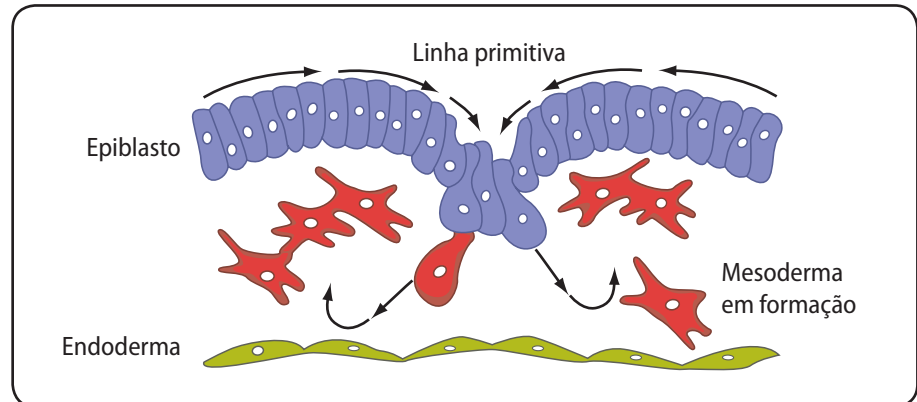


Figura 3.22 - Imigração das células do epiblasto através da linha primitiva para formar o mesoderma. Note que durante a migração as células perdem seu arranjo epitelial e mudam sua morfologia. As setas indicam o sentido da migração das células do epiblasto.

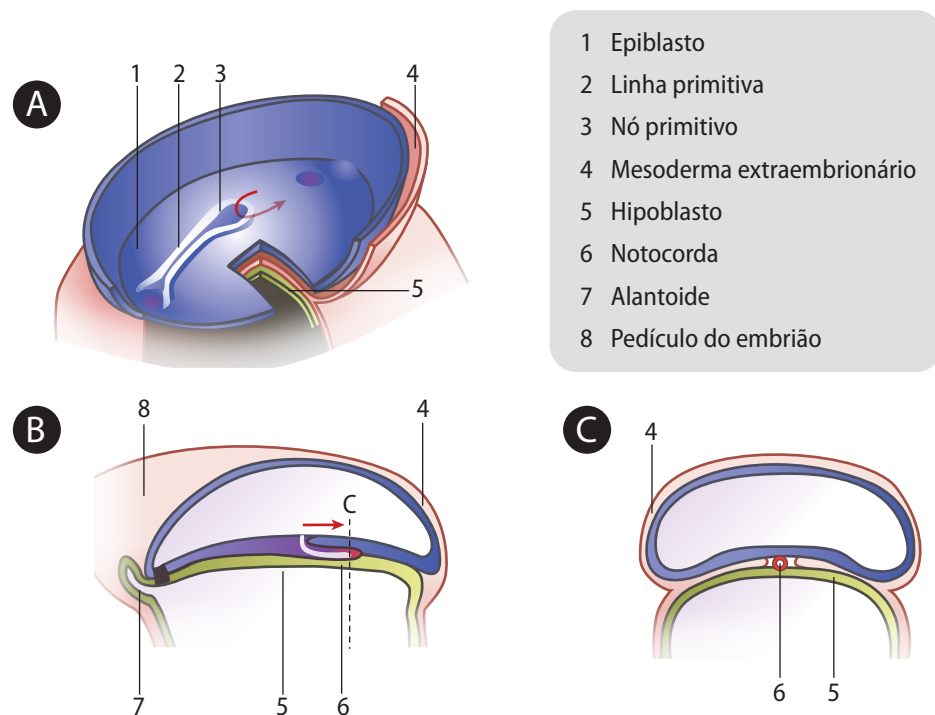


Figura 3.23 - Representação esquemática da formação da notocorda. Em (A) está representada uma vista superior do disco embrionário, sendo visualizado o epiblasto, a linha primitiva e o nó primitivo. A seta vermelha indica a formação da notocorda através do nó primitivo. Em (B) está representado um corte sagital do disco embrionário mostrando a formação da notocorda. A seta vermelha indica o sentido da formação da notocorda. O esquema (C) representa um corte transversal do disco embrionário destacando a notocorda (Adaptado de: <www.embryology.ch>).

As células que permanecem no epiblasto após os movimentos de imigração através da linha primitiva e do nó primitivo darão origem ao **ectoderma**; portanto, este é o último folheto embrionário a se formar. Na metade da 3ª semana de desenvolvimento o conjunto formado pelo ectoderma, mesoderma, endoderma e notocorda constituem o **disco embrionário trilaminar**, ou tridérmico (Figura 3.24).

O ectoderma é constituído por células com formato prismático, o mesoderma é formado por células frouxamente arranjadas, enquanto que o endoderma é formado por células cúbicas (Figura 3.24).

O mesoderma irá se espalhar por toda a extensão do disco trilaminar, exceto em dois pontos, um na extremidade cefálica e outro na extremidade caudal, originando as **membranas bucofaríngea e cloacal**, respectivamente. Assim, essas duas membranas são formadas apenas por ectoderma e endoderma (Figura 3.25).

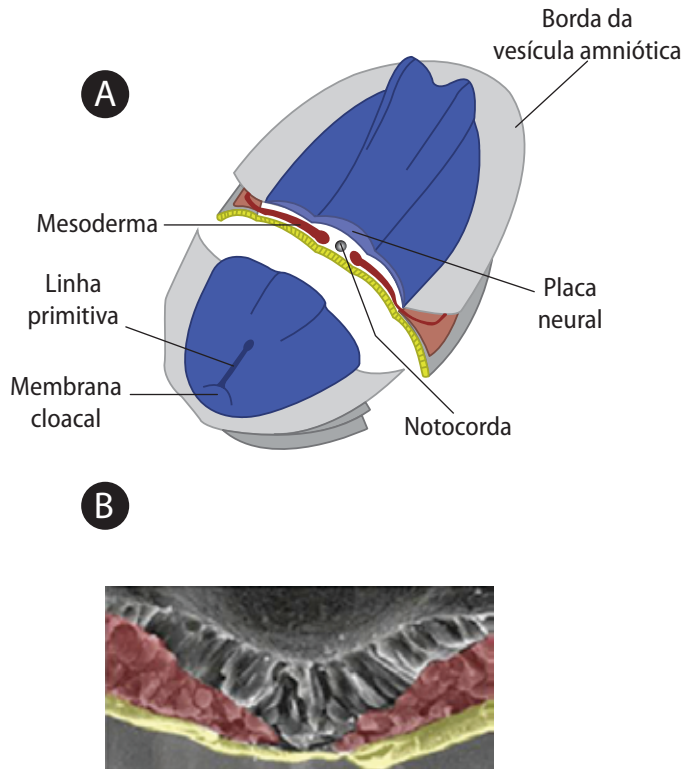


Figura 3.24 - Representação esquemática do disco trilaminar em vista total (A). Micrografia de microscopia eletrônica de varredura do disco trilaminar em corte transversal (B), detalhando o formato das células do ectoderma (cinza), mesoderma (vermelho) e endoderma (amarelo) (Adaptado de: (A) <<http://www.forp.usp.br/mef/embriologia/geral.htm>>; (B) SADLER, 2005).

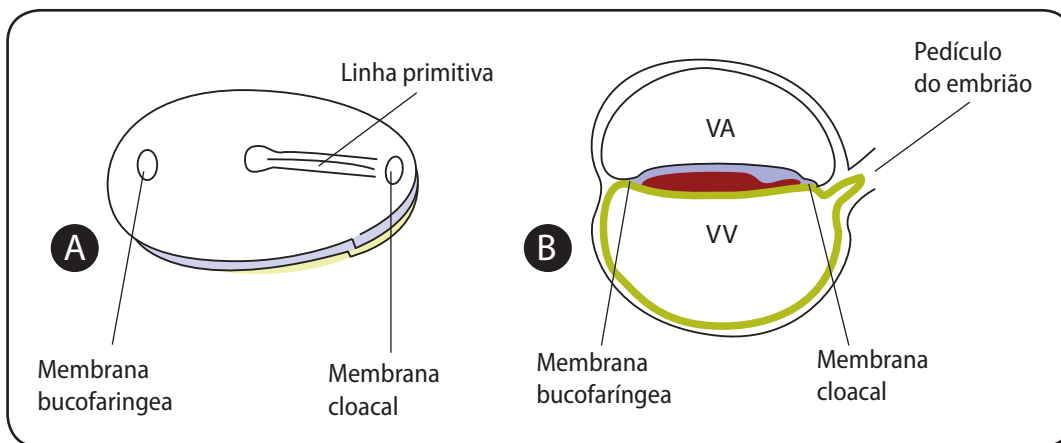


Figura 3.25 - Vista superior do disco embrionário destacando a presença da linha primitiva e das membranas bucofaríngea e cloacal (A). Vista lateral em corte do disco embrionário mostrando as vesículas amniótica (VA) e vitelínica (VV), o disco trilaminar e as membranas bucofaríngea e cloacal (B).

Grandes mudanças no formato, rearranjo e movimento das células do disco embrionário, bem como mudanças nas propriedades de adesão celular, contribuem para o processo de gastrulação.

Na metade final da 3ª semana de desenvolvimento os folhetos embrionários começam a se diferenciar para originar os diferentes tecidos do embrião. Nesse momento do desenvolvimento o mesoderma é o folheto que irá apresentar de forma mais evidente essa diferenciação, seguido do ectoderma e do endoderma.

O mesoderma irá se diferenciar em três regiões distintas, lateralmente à notocorda. Essas regiões são denominadas de mesoderma **paraxial**, ou **somítico**, mesoderma **intermediário** e mesoderma **lateral**. No mesoderma lateral forma-se o celoma intraembrionário. O mesoderma lateral então se organiza em duas lâminas: o **mesoderma somático**, que fica em contato com o ectoderma formando a somatopleura, e o **mesoderma esplâncnico**, que fica em contato com o endoderma formando a esplancnopleura (Figura 3.26). Além dessas três regiões, o mesoderma organiza na porção anterior à notocorda, ou seja, na parte mais cefálica do disco trilaminar, o mesoderma cefálico e o mesoderma cardiogênico.

Ao final do período pré-embriônico têm-se formadas as estruturas que participarão da organização do embrião propriamente dito e das estruturas extraembrionárias. Entenda melhor a origem dessas estruturas analisando o Quadro 3.

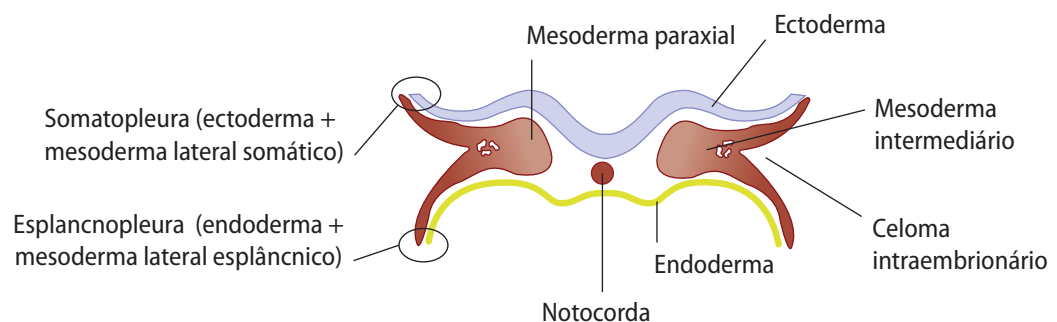


Figura 3.26 - Representação esquemática do disco tridérmico, destacando a organização dos folhetos embrionários (Adaptado de: <www.embryology.ch>).

Quadro 3 - Origem embrionária das estruturas formadas no período pré-embrionário

Estruturas embrionárias	Embrioblasto	Epiblasto	Ectoderma Mesoderma Endoderma Notocorda
		Hipoblasto	Células que revestem as laterais e o assoalho da vesícula vitelínica
Estruturas extraembrionárias	Trofoblasto		Citotrofoblasto Sinciciotrofoblasto Mesoderma extraembrionário Amnioblastos

Resumo

Os eventos do período pré-embrionário ocorrem da 1ª semana até a metade da 3ª semana de desenvolvimento. Após a fecundação, o zigoto se divide e forma os blastômeros durante a fase de clivagem. Inicialmente, formam-se dois blastômeros, em seguida quatro, oito e dezesseis blastômeros. No desenvolvimento humano a mórula é formada por 16 blastômeros. Durante a clivagem os blastômeros permanecem envoltos pela zona pelúcida e migram através da tuba uterina em direção ao útero. Ao final da 1ª semana forma-se o blastocisto, constituído pelo embrioblasto, trofoblasto e blastocele. Durante a 2ª semana o trofoblasto e o embrioblasto passam por um intenso processo de diferenciação celular. As células do trofoblasto proliferam em direção ao endométrio, se diferenciam em citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto e iniciam a invasão entre as células endometriais. Paralelamente ao processo de implantação e de diferenciação do trofoblasto, ocorre a diferenciação do embrioblasto, que resulta na formação do disco embrionário bilaminar. Ainda, ao longo da 2ª semana, formam-se as vesículas amniótica e vitelínica. Durante a metade inicial da 3ª semana surge a linha primitiva e inicia a gastrulação, que corresponde ao processo através do qual formam-se os 3 folhetos embrionários, que são o endoderma, mesoderma e ectoderma. Organiza-se assim, ao final do período pré-embrionário, o disco trilaminar que separa a vesícula vitelínica da vesícula amniótica.

Referências

- CATALA, M. *Embriologia: desenvolvimento humano inicial*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003. 188 p.
- GILBERT, S. F. *Developmental biology*. Ed. Sinauer, 2000. 749 p.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia clínica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 600 p.
- RED-HORSE, K. et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J. Clin. Invest.*, v. 114, n. 6, p. 744-754, Sept. 2004.
- SADLER, T. W. *Langman: embriologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005. 347 p.
- SADLER, T. W. *Langman: embriologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2010, 324 p.
- SATHANANTHAN, H.; GUNASHEELA, S.; MENEZES, J. Mechanics of human blastocyst hatching in vitro. *Reprod. Biomed. Online*. v. 7, n. 2, p. 228-234, 2003.

CAPÍTULO 4



O embrião

Ao ler este capítulo, você reconhecerá os principais eventos do desenvolvimento humano que ocorrem durante a metade final da 3ª semana até o final da 8ª semana de desenvolvimento. Este período é conhecido como período embrionário, e o indivíduo em formação passa a ser chamado de embrião.

4.1 Características gerais dos embriões

Os principais eventos do **período embrionário** estão relacionados às mudanças na forma do disco embrionário, que adquire o formato de um tubo, ao mesmo tempo em que os folhetos embrionários se diferenciam e começam a estruturar os tecidos, órgãos e os sistemas orgânicos. Esses eventos, que ocorrem de forma gradativa ao longo dessas cinco semanas, são responsáveis também por mudanças externas no embrião, o qual passa a apresentar o aspecto humano.

Inicialmente, a presença da notocorda no disco embrionário trilaminar irá induzir a formação de um espessamento celular, a **placa neural**, em uma área específica do ectoderma, a qual invaginará para formar o **tubo neural** (Figura 4.1). O tubo neural é a estrutura primordial que dará origem ao sistema nervoso. Detalhes sobre a formação desse sistema serão apresentados no capítulo 7 deste Livro. Por ora, interessa-nos abordar a contribuição do tubo neural para as mudanças que ocorrem na forma do embrião.

4.2 Dobramentos do corpo do embrião

A formação do tubo neural contribui para que o disco comece a se encurvar tanto no sentido céfalo-caudal, como nas suas laterais. Esses encurvamentos do disco, que iniciam no final da 3ª semana de desenvolvimento e continuam ao longo da 4ª semana, correspondem aos **dobramentos do corpo do embrião** (Figura 4.2).

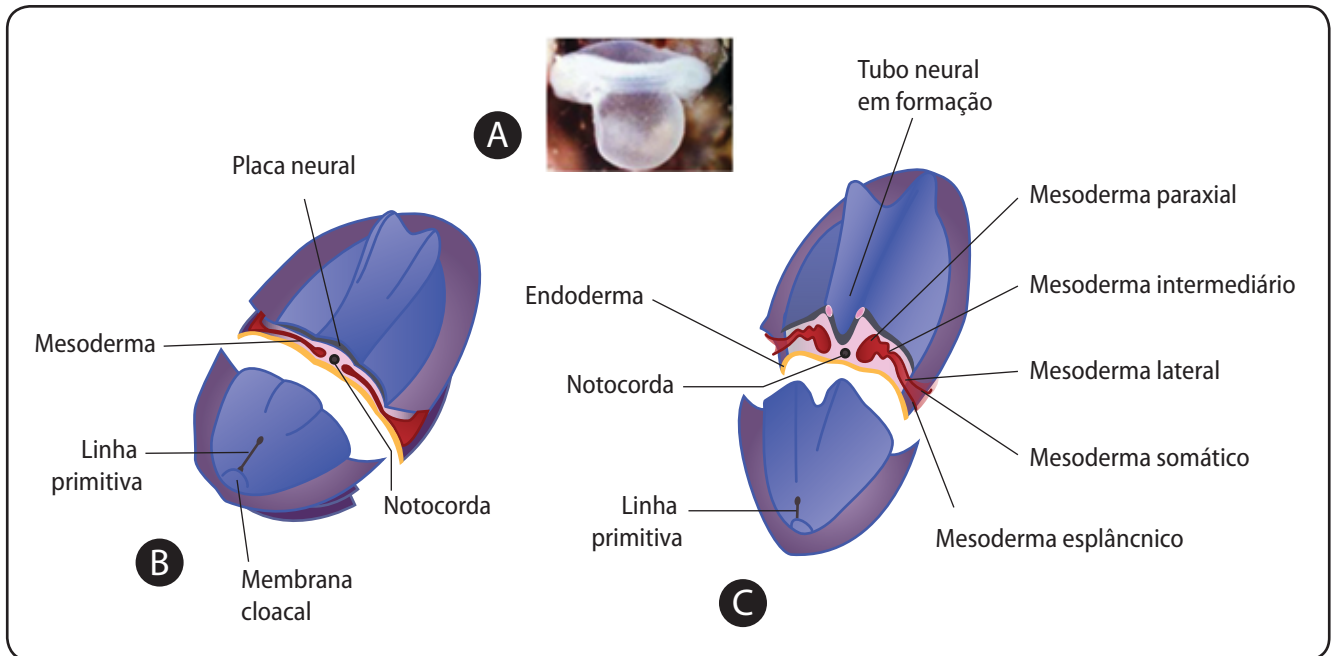


Figura 4.1 - Micrografia do embrião e das vesículas amniótica e vitelínica no início da 4ª semana (A). Representação esquemática do disco trilaminar, demonstrando a formação da placa neural, logo acima da notocorda (B). Representação esquemática do disco trilaminar, demonstrando o início da formação do tubo neural durante o início da 4ª semana (C). Note que nas figuras (B) e (C) as vesículas amniótica e vitelínica não estão representadas, de modo a facilitar a visualização do disco trilaminar (Adaptado de: (A) <www.embryology.med.unsw.edu.au>; (B e C) <www.forp.usp.br>).

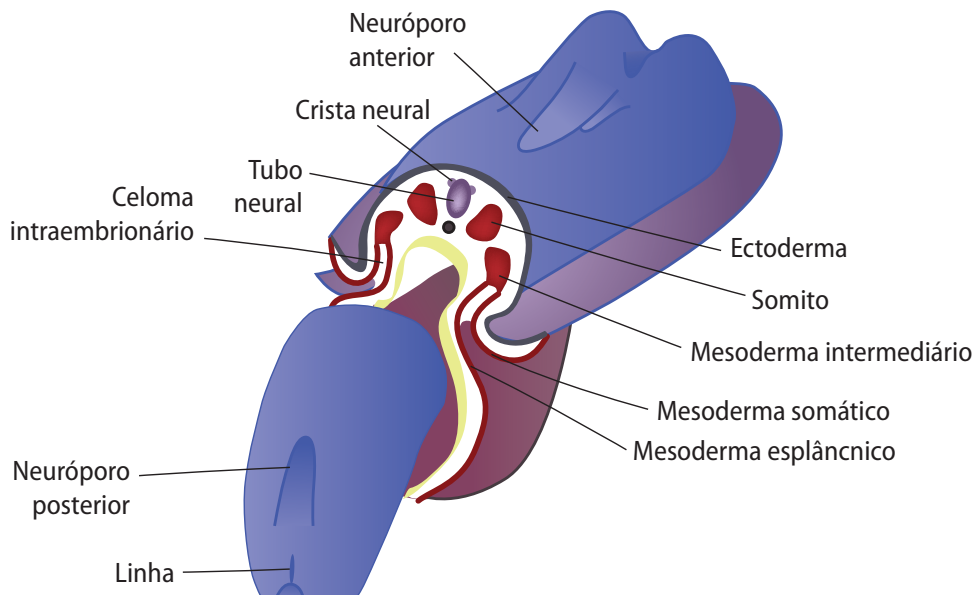


Figura 4.2 - Representação esquemática do embrião durante os dobramentos céfalo-caudal e lateral. Note que na região mediana do embrião o tubo neural já está formado, enquanto que nas extremidades anterior e posterior o tubo neural ainda não está completamente fechado (Adaptado de: <www.forp.usp.br>).

Antes dos dobramentos, a extremidade cefálica do disco embrionário é formada pela área cardiogênica, pela membrana bucofaríngea e pela placa neural. A extremidade caudal do disco é formada pela membrana cloacal e também pela presença do pedículo do embrião (Figura 4.3).

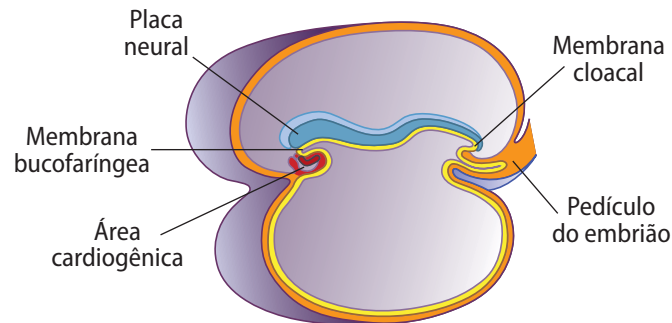


Figura 4.3 - Representação esquemática do disco embrionário e das vesículas amniótica e vitelínica, destacando-se os componentes da região cefálica e caudal do embrião (Adaptado de: SADLER, 2010).

Para entendermos melhor os dobramentos céfalo-caudal e lateral, vamos analisar os embriões em cortes sagitais e transversais, respectivamente. Após o dobramento céfalo-caudal, ocorre uma reorientação espacial das estruturas cefálicas e caudais em direção à futura região ventral do embrião (Figura 4.4).

O crescimento e os dobramentos laterais do disco embrionário são resultantes da diferenciação dos folhetos, principalmente do mesoderma, o qual é acompanhado pelo ecto- e endoderma. Esses dobramentos reorientam espacialmente as estruturas mais laterais do disco, também em direção à futura região ventral do embrião (Figura 4.5).

Esses movimentos de dobramento na direção ventral são os responsáveis pela aquisição da forma tubular do embrião. Assim, como resultado dos dobramentos o endoderma forma um tubo interno posicionado ventralmente no embrião, agora tubular, que é recoberto pelo mesoderma e mais externamente pelo ectoderma (Figura 4.6).

As vesículas amniótica e vitelínica formadas no período pré-embriônico acompanham a dinâmica dos dobramentos. A vesí-

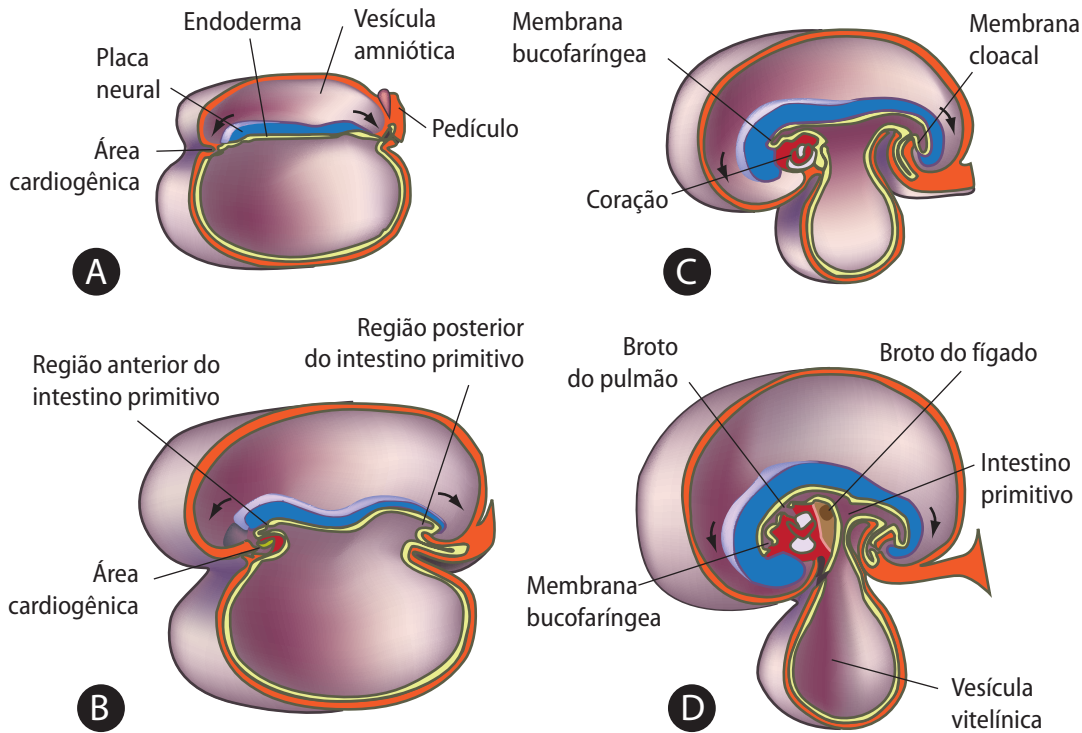


Figura 4.4 - Representação esquemática em **cortes sagitais** de embriões durante o dobramento céfalo-caudal. (A, B) início do dobramento; (C) dobramento em andamento, note a reorientação espacial do coração e das membranas bucofaringea e cloacal; (D) final do dobramento, note que a vesícula amniótica envolve todo o corpo do embrião (Adaptado de: SADLER, 2010).

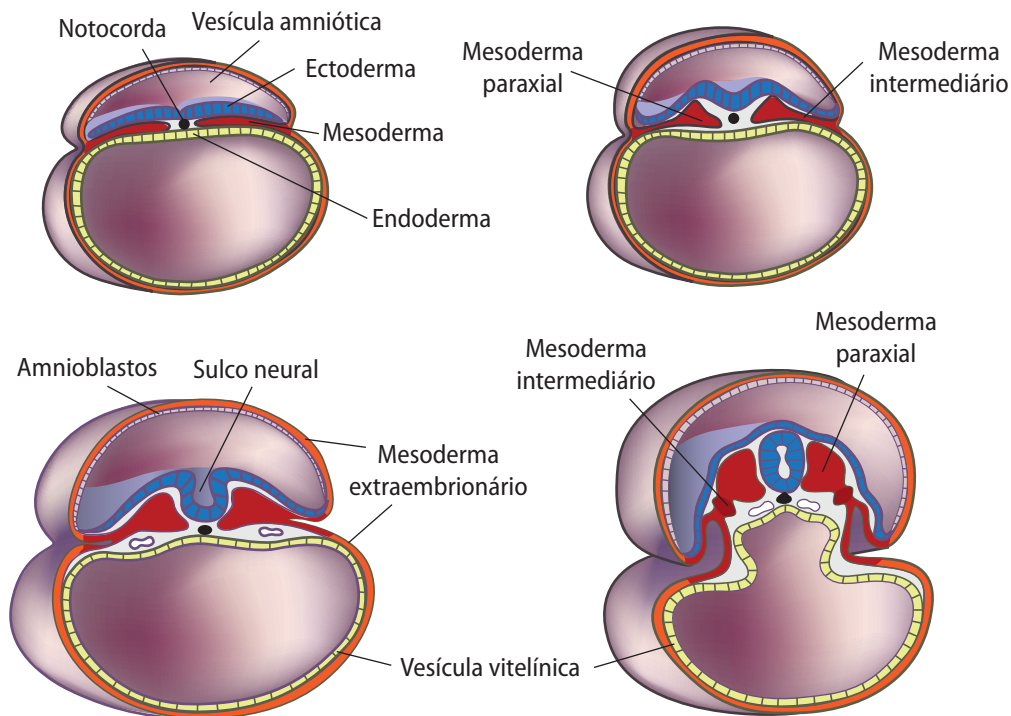


Figura 4.5 - Representação esquemática em **cortes transversais** de embriões durante o dobramento lateral (Adaptado de: SADLER, 2010).

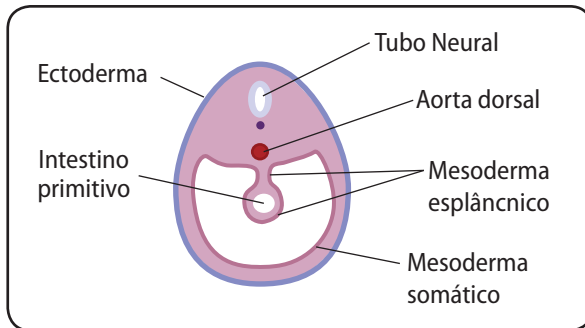


Figura 4.6 - Representação esquemática em corte transversal do embrião com aspecto tubular, destacando a presença do tubo endodérmico (intestino primitivo) envolto por mesoderma, e mais externamente por ectoderma (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

cula amniótica passará a envolver todo o embrião tubular formando o âmnio, estrutura que será melhor detalhada no capítulo 10 deste Livro. Já a vesícula vitelínica será parcialmente incorporada ao embrião, de modo que o teto dessa vesícula, formado pelo endoderma, originará um tubo que dará origem ao intestino primitivo. As laterais e o assoalho da vesícula vitelínica não serão incorporados ao embrião; contudo, serão partes originais do futuro cordão umbilical, como também veremos no capítulo 10. Podemos acompanhar os dobramentos através da

vista tridimensional externa do embrião por meio de secções sagittais e transversais (Figura 4.7).

Se relembrarmos a organização do disco embrionário e visualizarmos todos os movimentos necessários à aquisição do formato tubular do embrião, entenderemos a importância das vesículas amniótica e vitelínica, bem como do celoma extraembrionário. Juntas, essas estruturas conferem os espaços necessários aos movimentos celulares e aos dobramentos do corpo do embrião. O surgimento desses espaços (cavidades) se faz necessário, pois não podemos esquecer que o embrião está implantado no interior do endométrio, onde não há espaço disponível. Desse modo, cabe ao próprio embrião viabilizar espaços para sua formação e seu crescimento.

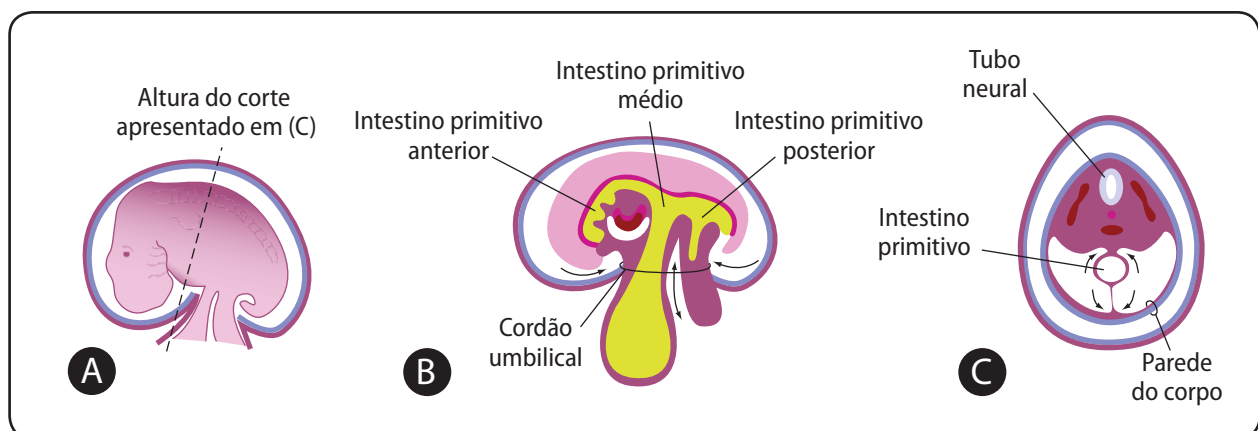


Figura 4.7 - Representação esquemática em vista lateral (A), em corte longitudinal (B) e transversal (C) do embrião durante os dobramentos céfalo-caudal e lateral (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

4.3 Morfogênese e organogênese

A aquisição da forma tubular do embrião é dependente também da intensa diferenciação dos folhetos embrionários durante a formação inicial dos órgãos e sistemas orgânicos no processo de organogênese (Figura 4.8). Externamente o embrião adquire ainda o aspecto humano, através principalmente da formação da face e dos membros, durante o processo de morfogênese (Figura 4.9). Os processos de morfogênese e organogênese ocorrem simultaneamente, como mostra a Figura 4.10.

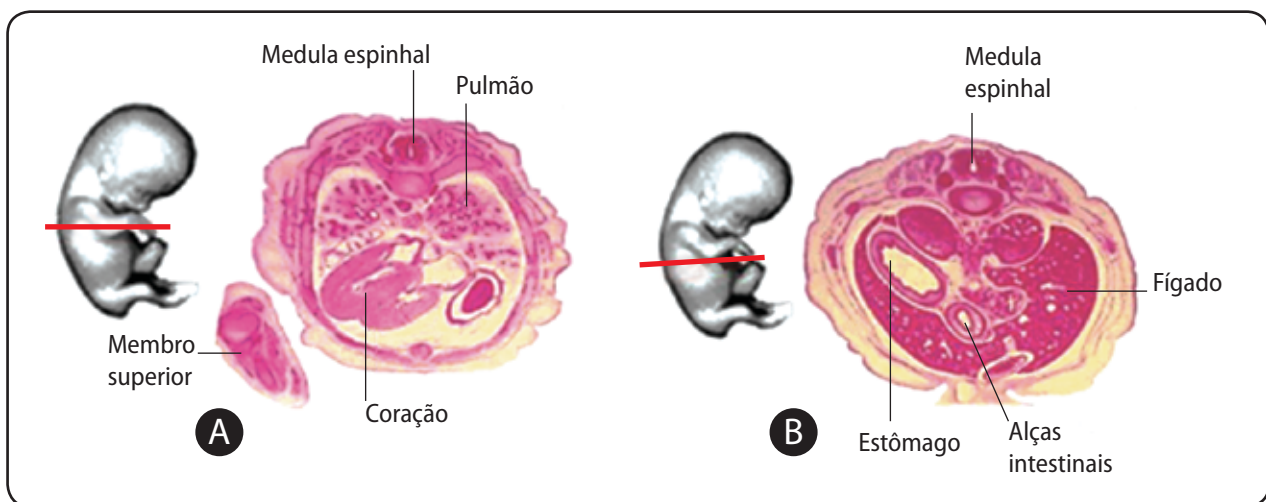


Figura 4.8 - Micrografias em cortes transversais de embriões, destacando o processo de organogênese. Note em (A) a presença da medula espinhal, dos pulmões e do coração. Em (B) pode-se visualizar, além da medula espinhal, o fígado bem volumoso, o estômago e as alças intestinais (Adaptado de: <www.embryology.med.unsw.edu.au>).

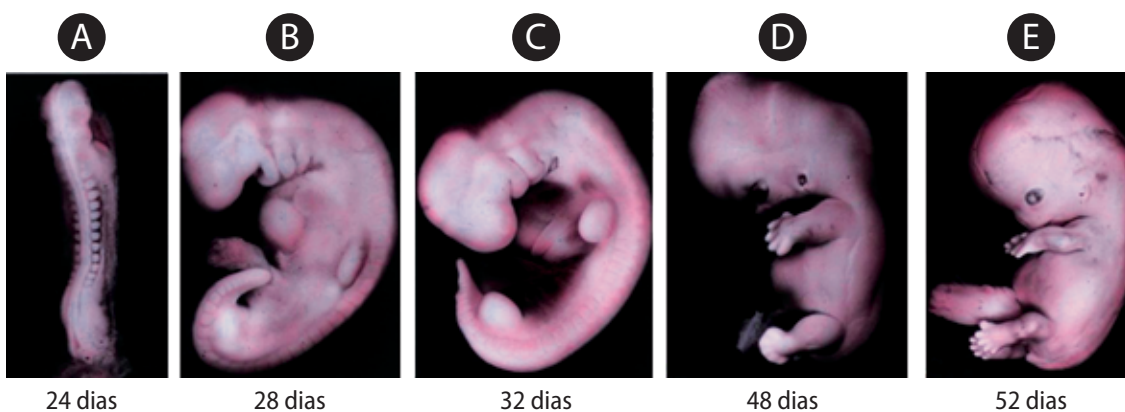


Figura 4.9 - Micrografias de embriões humanos durante a morfogênese, destacando a aquisição do aspecto humano. Em (A) vista dorsal e em (B – E) vistas laterais do embrião (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

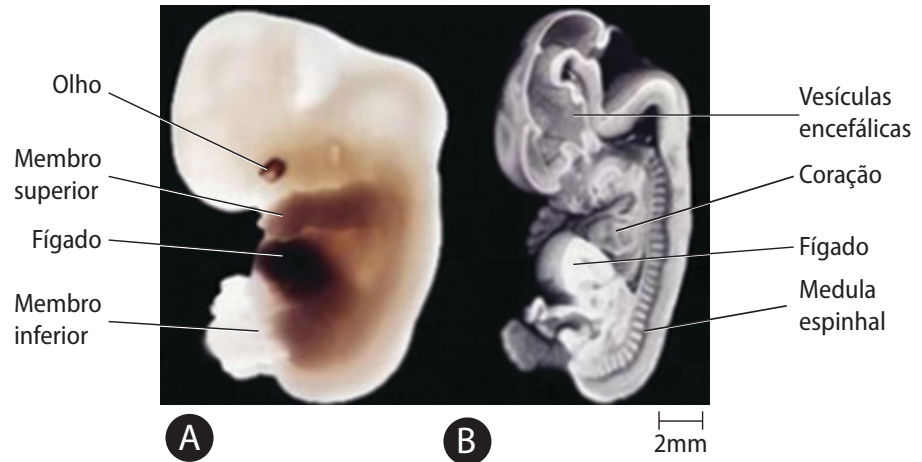


Figura 4.10 - Micrografias de embrião humano, destacando o processo de morfogênese em (A). A organogênese está destacada em (B) (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

Simultaneamente aos dobramentos e aos processos de morfogênese e organogênese, ocorre o alongamento do embrião no sentido céfalo-caudal, principalmente pela diferenciação do tubo neural e formação inicial do sistema nervoso.

Assim, ao final do período embrionário o embrião já possuirá o esboço dos órgãos e os sistemas orgânicos, apresentará aspecto humano e terá cerca de 3 cm de comprimento (Figura 4.11).

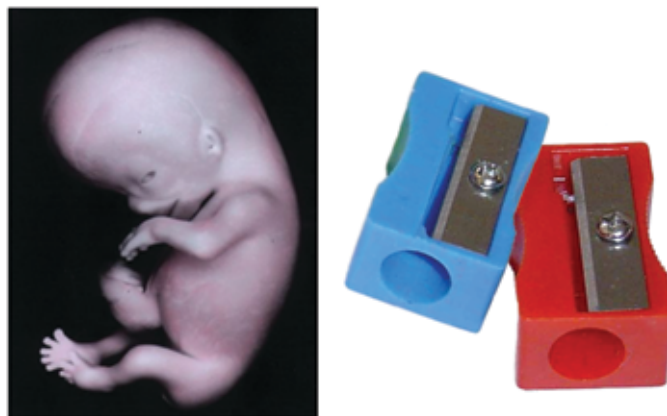


Figura 4.11 - Embrião humano com cerca de 52 dias de desenvolvimento. Nessa idade, os embriões medem cerca de 2,5 a 3,0 cm de comprimento, equivalente ao tamanho de um apontador de lápis (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

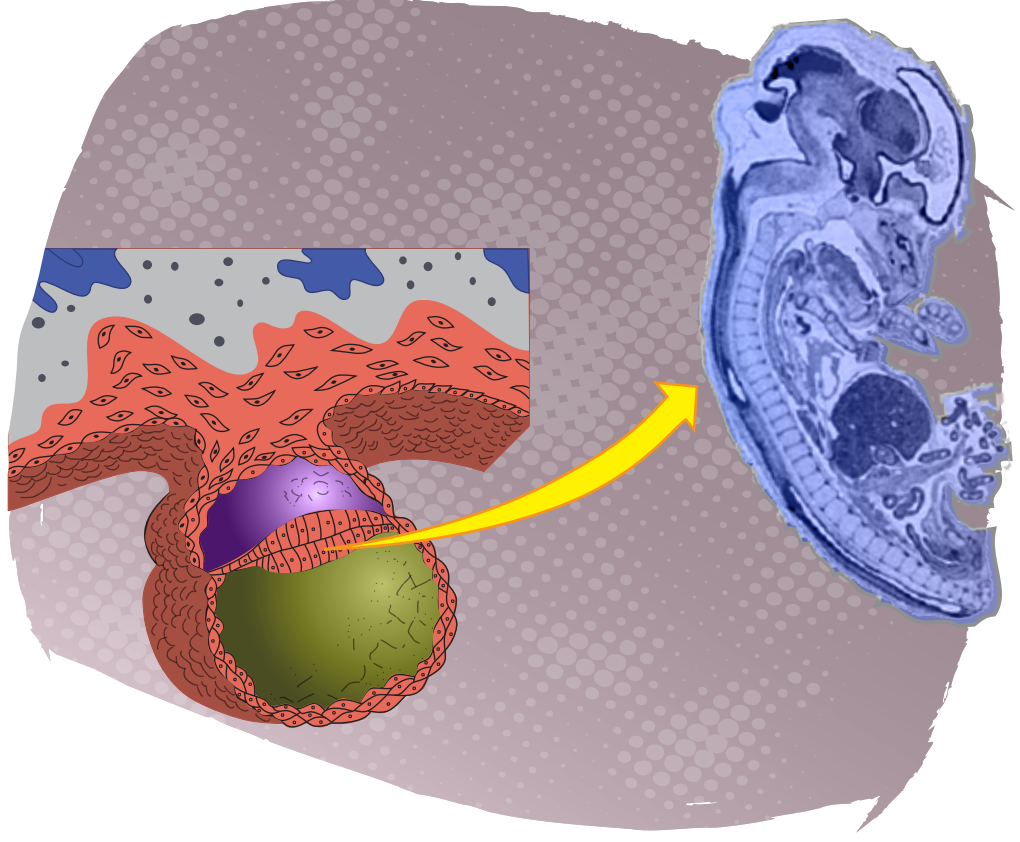
Resumo

Durante o período compreendido entre a metade da 3ª semana e a 8ª semana, ocorrem os eventos do período embrionário. Os dobramentos do corpo do embrião nos sentidos céfalo-caudal e lateral marcam o início desse período. Como consequência dos dobramentos, o embrião assume o aspecto cilíndrico e passa a ser totalmente envolvido pela vesícula amniótica. Ocorre também a internalização do teto da vesícula vitelínica para formar o intestino primitivo. O embrião vai assumindo gradativamente o aspecto humano (morfogênese), influenciado pelo desenvolvimento de órgãos (organogênese) como coração, fígado e encéfalo. Ao final da 8ª semana, o embrião apresenta cerca de 3 cm de comprimento, possui aspecto humano e tem formado o esboço de todos os sistemas orgânicos.

Referências

- CARLSON, B. M. *Embriologia humana e biologia do desenvolvimento*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1996. 408 p.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia clínica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 600 p.
- SADLER, T. W. *Langman: embriologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2010. 324 p.
- SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S. B.; BRAUER, P. R.; FRANCIS-WEST, P. H. *Larsen: embriologia humana*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 472 p.

CAPÍTULO 5



Diferenciação dos folhetos embrionários durante a formação inicial dos sistemas orgânicos

Neste capítulo, você irá conhecer os processos de diferenciação dos folhetos embrionários ectoderma, mesoderma e endoderma. Você aprenderá de que forma esses folhetos embrionários interagem para a formação inicial dos sistemas orgânicos, bem como os mecanismos celulares inerentes ao desenvolvimento, que são a proliferação, diferenciação, migração, sinalização, reconhecimento, adesão e morte celular programada.

Introdução

Para que possamos compreender a formação dos diferentes sistemas orgânicos a partir dos seus folhetos embrionários de origem, é necessário relembrar a organização do disco trilaminar (ver Figura 3.26) e a posição dos folhetos embrionários durante os processos de dobramento céfalo-caudal e lateral (ver Figuras 4.4 e 4.5).

5.1 Diferenciação dos folhetos embrionários

A organização do disco trilaminar e a disposição dos folhetos embrionários (Figura 5.1) durante os dobramentos se caracterizam da seguinte forma:

- O **ectoderma** se diferenciará em **ectoderma superficial** e **ectoderma neural**.
 - a) O **ectoderma superficial** irá recobrir toda a região “dorsal” do disco e, após os dobramentos do embrião, irá recobrir todo o corpo originando a epiderme.

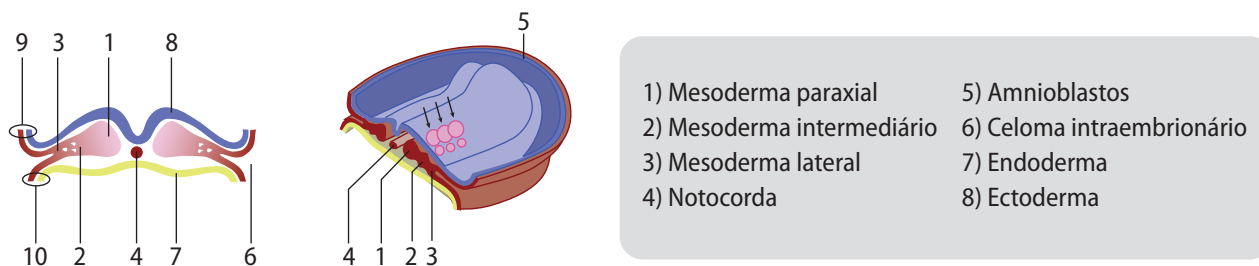


Figura 5.1 - Organização do disco trilaminar em cortes transversais. As setas indicam a organização segmentar dos somitos (mesoderma paraxial) e do mesoderma intermediário sob o ectoderma (Adaptado de: <www.embryology.ch>).

O ectoderma superficial é constituído por células com formato cúbico. Na formação da epiderme, a maioria das células mantém esse formato, o que permitirá o arranjo das diferentes camadas da epiderme para que esta possa desempenhar sua função de revestimento externo do corpo.

b) O ectoderma neural originará o **tubo neural** e as células da **crista neural**. O tubo neural irá originar o sistema nervoso central (Figura 5.2).

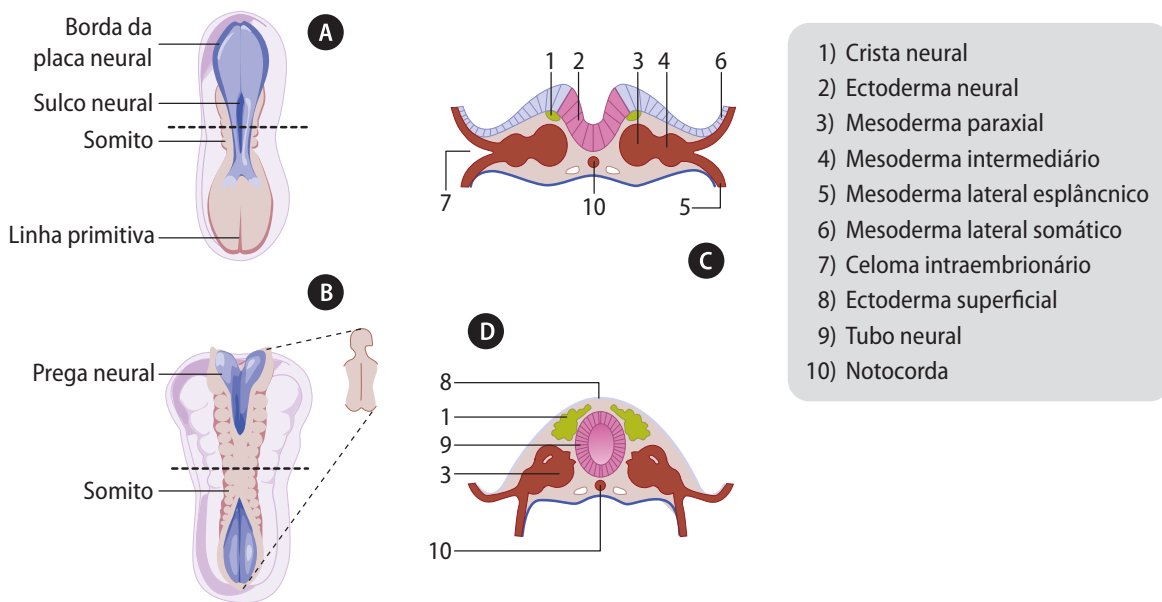


Figura 5.2 - Representação esquemática do embrião humano em vista superior evidenciando o fechamento do tubo neural (A, B). Cortes transversais mostrando a formação do tubo neural e das cristas neurais (C, D) (Adaptado de Benjamim Cummins, na imprint of Addison Wesley Longman, Inc).

Na parte dorso-lateral do tubo neural, surge uma população de células denominadas **crista neural**. As células da crista neural desprendem-se do tubo neural e migram para diferentes regiões do corpo do embrião. Além do sistema nervoso periférico, as cristas neurais darão origem a um conjunto variado de células não neurais, que incluem melanócitos, dentina, ossos da calota craniana e da base do crânio, ossos da maxila e da mandíbula, palato. A crista neural também contribuirá para a formação do coração, da tireoide, paratireoide, timo, suprarenal e das glândulas salivares.

- O **endoderma** revestirá internamente o **intestino primitivo**, e dará origem aos sistemas digestório e respiratório.

O endoderma também é formado por células cúbicas, porém altamente justapostas. Esse folheto embrionário é o responsável por originar o revestimento interno dos órgãos dos sistemas digestório e respiratório. Nos intestinos, por exemplo, o formato cúbico das células endodérmicas, bem como a sua íntima aderência, direciona o trânsito intracelular das substâncias. Já nos pulmões, as células endodérmicas mantêm-se fortemente aderidas, porém o formato da maioria das células passa de cúbico para pavimentoso, garantindo as trocas gasosas nos alvéolos pulmonares.

- O **mesoderma** se diferenciará em mesoderma paraxial, mesoderma intermediário e mesoderma lateral.
- c) O **mesoderma paraxial** dará origem aos **somit**s (Figura 5.3), que por sua vez irão se diferenciar nos músculos, cartilagens, ossos, vasos sanguíneos, tecido conjuntivo de preenchimento e sustentação da região axial do embrião. Por exemplo, as costelas e as vértebras são derivadas dos somitos.
- d) O **mesoderma intermediário** se desprenderá do mesoderma paraxial para organizar as gônadas e os rins.
- e) No **mesoderma lateral** se forma o **celoma intraembrionário**, de tal modo que é possível reconhecer duas lâminas de mesoderma lateral: o somático (que fica em contato com o ectoderma superficial) e o esplâncnico (que fica em contato com o endoderma).

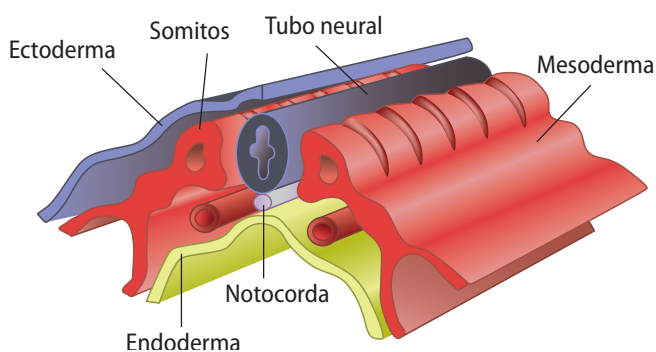


Figura 5.3 - Representação esquemática do disco trilaminar em corte transversal no início do dobramento lateral. Note que uma parte do ectoderma foi removida para a visualização do mesoderma. Os somitos organizam-se aos pares nas laterais do tubo neural e da notocorda (Adaptado de: <www.embryology.ch>).

- c₁) O **mesoderma lateral somático** associado ao ectoderma forma a somatopleura, que auxiliará na formação de parte do esqueleto apendicular (membros);
- c₂) O **mesoderma lateral esplâncnico**, que associado ao endoderma forma a esplancnopleura, será o responsável pela formação dos músculos, cartilagens, vasos sanguíneos, tecido conjuntivo de preenchimento e sustentação que compõem os sistemas digestório e respiratório.

As células de origem mesodérmica apresentam-se de início frouxamente organizadas. Essas células irão se diferenciar em tecidos com características muito distintas, como o sanguíneo, o ósseo, o muscular e o conjuntivo. Nos primeiros estágios de diferenciação, as células mesodérmicas passam a ser chamadas de **células mesenquimais**.

Reconheça agora a origem embrionária dos diferentes sistemas orgânicos durante o desenvolvimento humano através da análise do Quadro 1.

Quadro 1 - Diferenciação dos folhetos embrionários durante o desenvolvimento dos tecidos e órgãos

Folheto embrionário	Diferenciação do folheto embrionário	Órgãos, Estruturas/Tecidos originados		
Ectoderma	<i>Ectoderma Superficial</i>	Epiderme e anexos epidérmicos (pelos, unhas, glândulas epidérmicas); glândulas mamárias; esmalte dos dentes; cristalino (olho); parte anterior da hipófise (adeno-hipófise)		
	<i>Ectoderma neural</i>	<i>Tubo neural</i>	Encéfalo, medula; retina (olho); parte posterior da hipófise (neuro-hipófise)	
		<i>Crista neural</i>	Gânglios e nervos cranianos e sensitivos	
			Medula da glândula suprarrenal; células pigmentares; cartilagens e ossos da face e pescoço; tecido muscular da cabeça; meninges; septos cardíacos	
Mesoderma	<i>Mesoderma paraxial</i>	Musculatura esquelética do tronco, ossos (exceto da cabeça)		
	<i>Mesoderma Intermediário</i>		Derme	
		<i>Mesoderma lateral</i>	<i>Somático</i>	Musculatura esquelética e ossos dos membros, vasos sanguíneos
			<i>Esplâncnico</i>	Coração (miocárdio e pericárdio)
				Musculatura e vascularização
				Musculatura, cartilagens e vascularização
		<i>Mesoderma cardiogênico</i>	Miocárdio	
<i>Mesoderma cefálico</i>	Parte da musculatura da cabeça			
Endoderma	<i>Endoderma</i>	Epitélio do trato gastrointestinal, do fígado, do pâncreas		
		Epitélio da faringe, traqueia, brônquios e pulmões		

5.2 Interação dos folhetos embrionários

A origem embrionária dos sistemas orgânicos pode ainda ser analisada de outra forma, evidenciando-se a participação dos folhetos embrionários na formação das estruturas e órgãos. Assim, pode-se observar que, de um modo geral, os sistemas orgânicos são originados a partir de mais de um folheto embrionário.

Em todos os sistemas orgânicos temos a participação do mesoderma. Isso acontece porque em todos eles há necessidade de se formar os vasos sanguíneos e os tecidos conjuntivos de sustentação e de preenchimento. Sem falar daqueles sistemas onde se formam músculos, cartilagens e ossos associados aos principais órgãos. Podemos usar como exemplo o sistema respiratório, onde o endoderma originará o epitélio de revestimento interno dos pulmões, brônquios e traqueia, enquanto que o mesoderma originará os vasos sanguíneos, cartilagens, musculatura e tecido conjuntivo. O ectoderma, por sua vez, é o responsável pelo revestimento interno das cavidades nasais.

O Quadro 2 mostra a participação dos diferentes folhetos na formação dos sistemas orgânicos.

Quadro 2 - Participação dos diferentes folhetos na formação dos sistemas orgânicos		
Sistema orgânico	Origem embrionária	Órgãos, estruturas, tecidos
Tegumentar	Ectoderma superficial	Epiderme e anexos epidêmicos
	Mesoderma somático	Derme
Nervoso	Ectoderma neural	Encéfalo e medula
	Crista neural	Gânglios e nervos cranianos e sensitivos
	Crista neural	Meninges
Urogenital	Mesoderma intermediário	Gônadas, epidídimo, canais e ductos do aparelho reprodutor
	Endoderma	Bexiga urinária e parte mais interna da uretra
	Ectoderma superficial	Parte mais externa da uretra
Digestório	Endoderma	Epitélio do trato gastrointestinal, do fígado, do pâncreas
	Mesoderma esplâncnico	Musculatura, tecido conjuntivo e vascularização
	Ectoderma superficial	Epitélio de revestimento das cavidades oral e anal
Respiratório	Endoderma	Epitélio da faringe, traqueia, brônquios e pulmões
	Mesoderma esplâncnico	Musculatura, cartilagens, tecido conjuntivo e vascularização
	Ectoderma superficial	Epitélio de revestimento das narinas

Ao contrário dos sistemas orgânicos originados pelo ectoderma e endoderma, o mesoderma é o único folheto embrionário que tem competência para formar sozinho um sistema orgânico completo. Veja no Quadro 3 a origem embrionária dos sistemas cardiovascular e locomotor.

Quadro 3 - Origem embrionária dos sistemas cardiovascular e locomotor		
Sistema orgânico	Origem embrionária	Órgãos, estruturas, tecidos
Cardiovascular	Mesoderma cardiogênico e mesoderma esplâncnico	Coração
	Todos os tipos de mesoderma	Vasos sanguíneos
Locomotor	Mesoderma paraxial e mesoderma somático	Ossos, músculos, cartilagens, tendões

5.3 Mecanismos celulares inerentes ao desenvolvimento

Independentemente da origem embrionária, a formação dos diferentes tecidos, órgãos e estruturas que compõem os sistemas orgânicos ocorre essencialmente através de intensa atividade celular. Dentre os mecanismos celulares, estão a proliferação celular (mitoses), a diferenciação celular, a migração celular, a sinalização celular, o reconhecimento celular, a adesão celular e a morte celular programada (apoptose). Poderíamos apresentar aqui inúmeros exemplos desses mecanismos celulares durante o desenvolvimento dos sistemas orgânicos, mas vamos apresentar alguns dos mais conhecidos:

- **Proliferação celular:** ocorre desde a formação dos blastômeros e se mantém durante todo o desenvolvimento. O crescimento dos tecidos e das estruturas se dá basicamente por este mecanismo celular.
- **Diferenciação celular:** responsável pela variedade de tipos celulares no organismo. Este mecanismo celular pode ser reconhecido a partir da fase de mórula e se mantém durante o desenvolvimento. Um exemplo clássico de diferenciação celular ocorre durante a formação do sistema nervoso, onde primeiramente o ectoderma se diferencia em ectoderma neural; este

por sua vez dará origem as células do neuroepitélio, que então se diferenciam em todos os tipos de neurônios e células gliais (Figura 5.4).

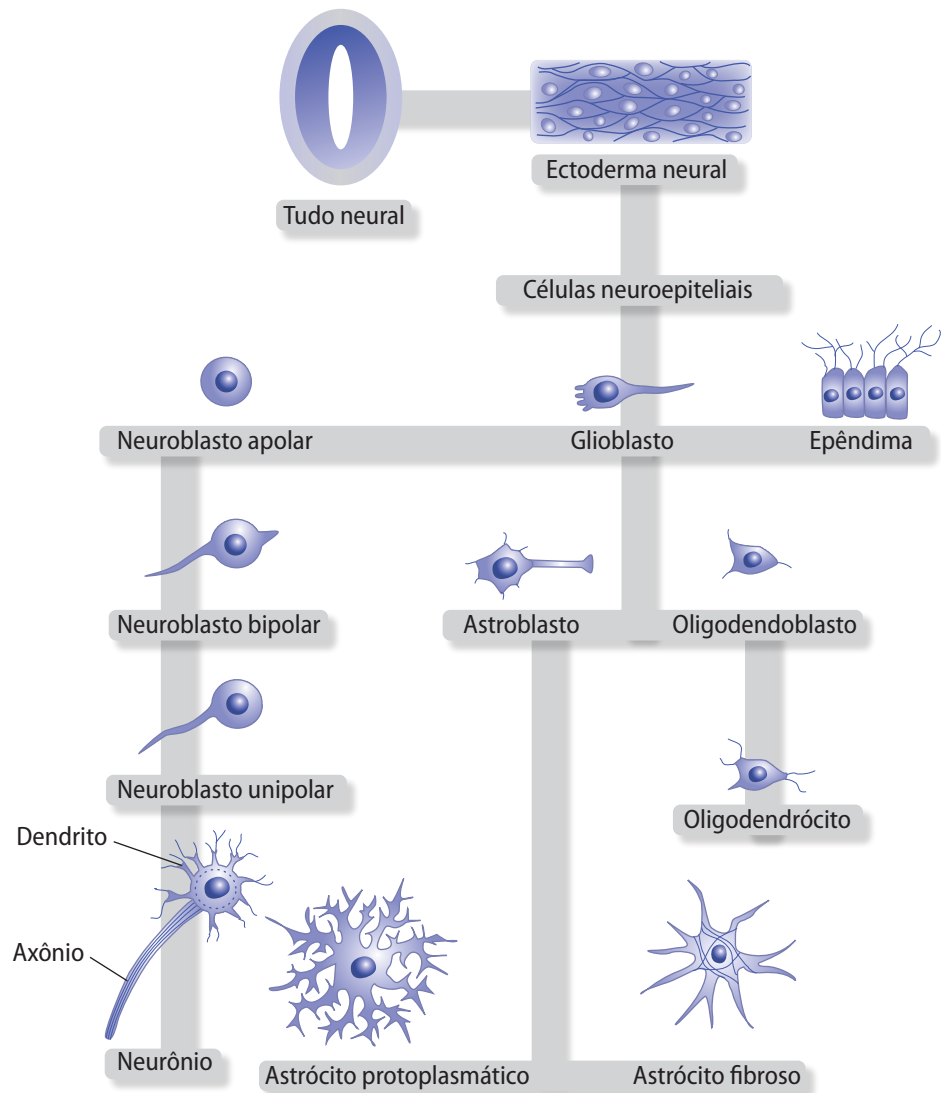


Figura 5.4 - Esquema da diferenciação das células do ectoderma neural nos diferentes tipos celulares neuronais e gliais (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

- **Migração celular:** responsável pela reorientação espacial das células na formação dos tecidos. A migração é um dos eventos típicos da fase de gastrulação. Mais uma vez, no desenvolvimento do sistema nervoso a migração celular ocorre simultaneamente ao processo de diferenciação celular, a exemplo da formação das camadas que compõem a medula espinhal. Quando as células migram a partir de um tecido com caracte-

rísticas epiteliais, ocorre inicialmente a perda de contato entre as células, seguida de mudanças na morfologia celular, como mostra a Figura 5.5.

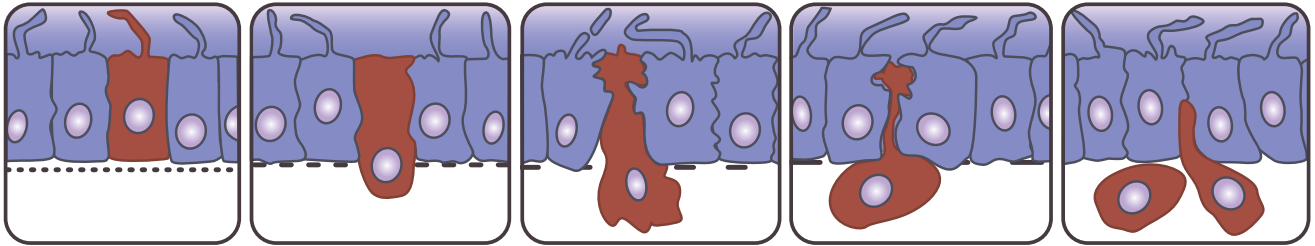


Figura 5.5 - Representação esquemática da migração de células a partir de um tecido epitelial. Note no esquema, da esquerda para a direita, que a mudança no formato da célula (colorida) precede a sua migração (Adaptado de: GILBERT, 2000).

- **Sinalização celular:** este evento está intimamente associado à diferenciação celular. Por meio de moléculas sinalizadoras, as células se comunicam e como resultado dessa comunicação tem-se a diferenciação. A sinalização celular é essencial no processo de **indução embrionária**, que consiste na interação entre dois tipos de tecidos onde um deles é o indutor (sinalizador) e o outro o induzido. O tecido indutor deve ter competência para sintetizar as moléculas indutoras (sinalizadoras). Já o tecido induzido deve ter competência para reconhecer o sinal indutor, normalmente através de receptores de membrana.

Um exemplo clássico de sinalização celular ocorre entre a notocorda (indutora) e o ectoderma (induzido) resultando na diferenciação em ectoderma superficial e ectoderma neural.

A Figura 5.6 mostra diferentes maneiras de sinalização celular.

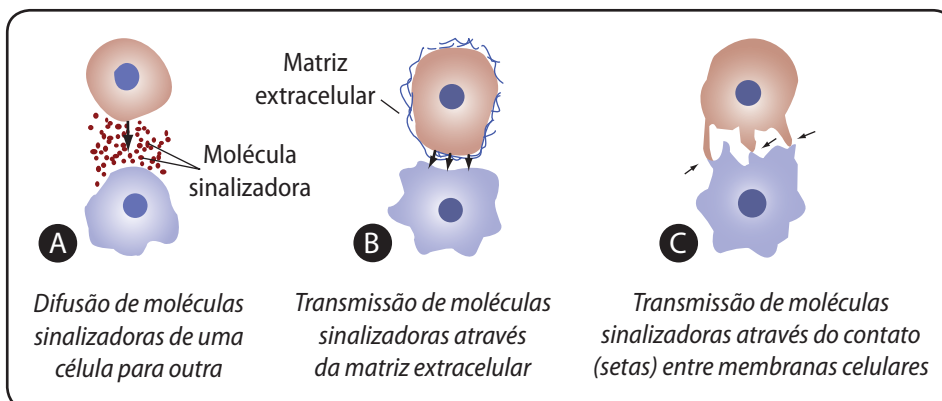


Figura 5.6 - Representação esquemática dos modelos de sinalização celular através da difusão de moléculas (A), da matriz extracelular (B) ou por comunicações citoplasmáticas via membranas celulares (C) (Adaptado de: GILBERT, 2000).

- **Reconhecimento celular:** este mecanismo é um dos responsáveis pela manutenção da integridade dos tecidos e está intimamente associado à sinalização celular. É realizado principalmente por meio de receptores presentes na membrana plasmática das células.
- **Adesão celular:** este é outro mecanismo celular responsável pela manutenção da integridade dos tecidos. As células de um mesmo tecido possuem **moléculas de adesão celular** (MAC), que as mantêm unidas. Existem diferentes classes de MACs, como as neurais N-MACs e as epiteliais E-MACs. Além dessas moléculas, as células apresentam ainda especializações de membrana que garantem a adesão celular. Mais uma vez, utilizando o sistema nervoso como exemplo, temos que durante a neurulação as células do tubo neural expressam N-MACs, o que garante o fechamento deste tubo.
- **Morte celular programada:** ao contrário do que se imagina, ocorre muita morte celular durante o desenvolvimento. A apoptose é o tipo de morte celular programada que auxilia enormemente nos processos de morfogênese e organogênese. Como exemplo, temos a regressão das membranas interdigitais por apoptose durante a formação dos membros (Figura 5.7).

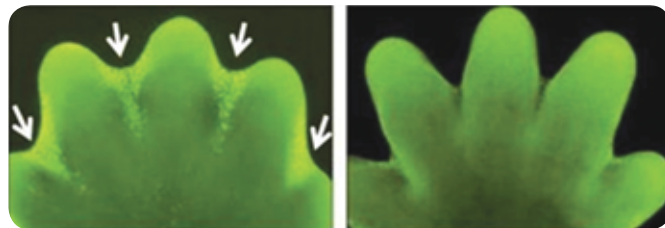


Figura 5.7 - Micrografia de membro anterior de camundongo destacando (setas brancas) o local de ocorrência de células apoptóticas durante a regressão das membranas interdigitais (Fonte: Alberts et al., 2008).

Nos próximos capítulos iremos apresentar os principais eventos da formação dos sistemas nervoso, cardiovascular e digestório. A escolha desses sistemas foi baseada na origem embrionária, contemplando o ectoderma (nervoso), mesoderma (cardiovascular) e endoderma (digestório), bem como nas particularidades dos eventos do desenvolvimento de cada um dos sistemas.

Resumo

Durante o período embrionário, os folhetos embrionários diferenciam-se para formar os sistemas orgânicos. Para compreender a diferenciação dos folhetos embrionários, é importante reconhecer a posição dos mesmos no disco trilaminar antes e depois do dobramento do corpo do embrião. Em decorrência dos dobramentos do corpo, o ectoderma superficial passará a envolver externamente todo o embrião originando a epiderme e os anexos epidérmicos. O ectoderma neural formará o sistema nervoso central. O endoderma formará o intestino primitivo, que dará origem aos sistemas digestório e respiratório. O mesoderma irá se diferenciar em paraxial, intermediário, lateral somático e lateral esplâncnico. O mesoderma é responsável pela formação do sistema cardiovascular e do sistema locomotor. É importante salientar que para a formação dos sistemas orgânicos é necessária a interação entre os folhetos. Essa interação é bem exemplificada pela participação do mesoderma na formação dos sistemas, pois esse folheto é o responsável pela formação de vasos sanguíneos, essenciais em todos os sistemas orgânicos. Na formação dos sistemas orgânicos, é essencial que ocorram mecanismos celulares de proliferação, diferenciação, migração, sinalização, reconhecimento, adesão e morte celular programada.

Referências

- ALBERTS, B., BRAY, D., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K., WATSON, J. D. *The molecular biology of the cell*. London: Garland Science, 2008. 1268 p.
- CARLSON, B. M. *Embriologia humana e biologia do desenvolvimento*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1996. 408 p.
- GILBERT, S. F. *Developmental biology*. Sunderland, USA: Sinauer, 2000. 749 p.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia clínica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 600 p.

SADLER, T. W. *Langman: embriologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2010. 324 p.

SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S. B.; BRAUER, P. R.; FRANCIS-WEST, P. H. *Larsen: embriologia humana*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 472 p.

CAPÍTULO 6



O feto

Neste capítulo você estudará o período fetal, que compreende os eventos que se estendem da 9ª semana ao nascimento. Você irá reconhecer que durante os sete meses desse período ocorre intenso crescimento do feto e a maturação dos órgãos para a aquisição de suas funcionalidades, as quais viabilizarão o nascimento. Esse período é o de maior duração no desenvolvimento, pois os eventos de crescimento e maturação são muito intensos. Assim, devido à complexidade de maturação de alguns sistemas orgânicos, não é possível que todos os eventos do período fetal ocorram ao mesmo tempo, com a mesma intensidade e duração.

6.1 Características gerais do feto

Embora a transformação do embrião em feto seja gradual, a mudança de nome é relevante, pois significa que o embrião passou a apresentar o aspecto humano bem reconhecível e que já existe a organização inicial de todos os sistemas orgânicos, como mostra o Quadro 1.

Quadro 1 - Principais mudanças que ocorrem no feto em intervalos de quatro a cinco semanas do período fetal

Semanas	Principais Características
9 ^a – 12 ^a	<ul style="list-style-type: none">• a cabeça constitui a metade do corpo do feto;• a face é ampla, os olhos estão bem separados e as pálpebras fechadas;• os membros inferiores são mais curtos do que os superiores;• até a 10^a semana são observadas alças intestinais no interior do cordão umbilical, numa situação normal do desenvolvimento denominada herniação umbilical;• o fígado é o principal produtor de células sanguíneas, e ao final da 12^a semana o baço também assume essa função;• a placenta está estruturada e é funcional;
13 ^a – 16 ^a	<ul style="list-style-type: none">• rápido crescimento fetal;• os movimentos dos membros passam a ser mais coordenados, mas ainda não são percebidos pela mãe – são visíveis ao ultrassom;• intensa ossificação do esqueleto;• os olhos passam a apresentar movimentos lentos;• a genitália externa pode ser reconhecida (masculina ou feminina) entre a 12^a e 14^a semanas de desenvolvimento;

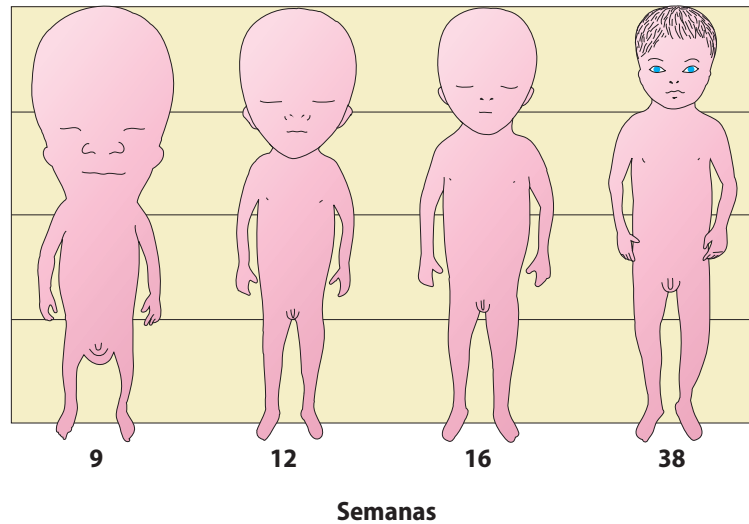
17 ^a – 20 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • ocorre uma diminuição no ritmo do crescimento; • os membros inferiores estão mais longos e a mãe reconhece os primeiros movimentos fetais; • a pele está coberta pelo verniz caseoso, que é um material gorduroso produzido pelas glândulas sebáceas do feto; o verniz caseoso protege a pele fetal do longo período de exposição ao líquido amniótico; • o corpo do feto está totalmente coberto por pelos muito delicados, o lanugo, que ajuda a manter o verniz caseoso preso à pele; • observa-se a presença de sobrancelhas e de cabelos; • se for menina, o útero está formado; • se for menino, tem início a descida dos testículos para a bolsa escrotal; • inicia a produção de gordura parda que servirá como fonte de calor para o futuro bebê;
21 ^a – 25 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • ocorre um substancial aumento de peso; • o feto apresenta dimensões mais proporcionais; • os olhos passam a apresentar movimentos rápidos; • a pele do feto é enrugada e rosada; • formação das unhas das mãos; • as células dos alvéolos pulmonares iniciam a produção de surfactante, uma substância que permitirá a respiração;
26 ^a – 29 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • os pulmões começam a ter condições de realizar trocas gasosas; • o sistema nervoso torna-se capaz de controlar movimentos respiratórios e a temperatura corporal; • a medula óssea torna-se a principal produtora de células sanguíneas; • ocorre a abertura das pálpebras; • a pele torna-se lisa pelo acúmulo de gordura subcutânea; • formação das unhas dos pés; • neste período os nascimentos prematuros exigem cuidados intensivos e especializados;
30 ^a – 34 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • os membros estão mais proporcionais e com aspecto roliço; • o tecido adiposo constitui 8% do peso corporal; • o feto apresenta reflexos pupilares; • a partir da 32^a semana o feto passa a apresentar condições próprias de sobrevivência;
35 ^a – 38 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • as circunferências cefálica e abdominal são praticamente iguais; • ocorre uma diminuição no ritmo de crescimento; • o feto acumula cerca de 14 g de gordura por dia.

6.2 O crescimento fetal

O feto cresce em média de 1,0 a 1,5 mm por dia, porém o crescimento corporal não é sincrônico, nem proporcional. No início do período fetal, a cabeça constitui cerca de metade do corpo do feto

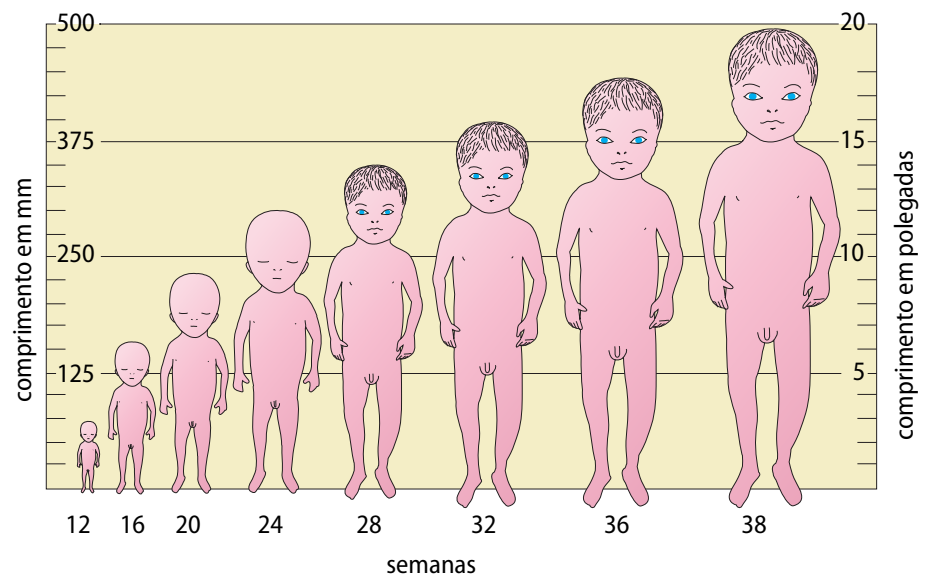
e os membros superiores são mais longos do que os inferiores. Ao final do período fetal, a cabeça passará a constituir cerca de $\frac{1}{4}$ do corpo do feto e os membros vão gradativamente assumindo sua proporção final (Figura 6.1).

Figura 6.1 - Esquema ilustrando as mudanças nas proporções do corpo durante o período fetal. Com 9 semanas, a cabeça tem metade do tamanho do corpo. Com 38 semanas as circunferências da cabeça e do abdome são praticamente iguais (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).



A taxa de crescimento do corpo durante o período fetal é significativa (Figura 6.2, Quadro 1), no entanto, períodos de crescimento muito intenso se alternam com períodos de pouco crescimento. Durante as últimas semanas de gestação, o ganho de peso do feto é realmente muito expressivo, como mostram as Figuras 6.3, 6.4 e o Quadro 2.

Figura 6.2 - Representação esquemática ilustrando, em escala, o crescimento de fetos humanos entre a 12ª e a 38ª semanas de desenvolvimento (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).



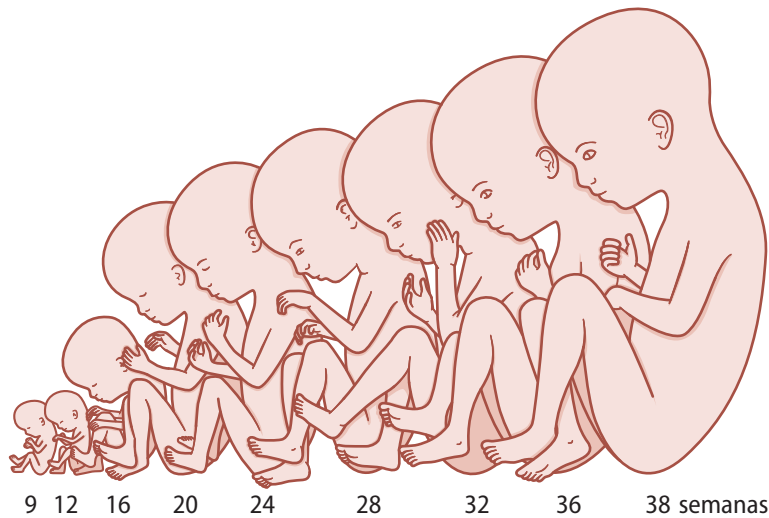


Figura 6.3 - Representação esquemática do crescimento de fetos em vista lateral. Note o expressivo crescimento entre a 12ª e a 16ª semanas e entre a 16ª e a 20ª semanas de desenvolvimento (Adaptado de: MOORE et al., 2002).

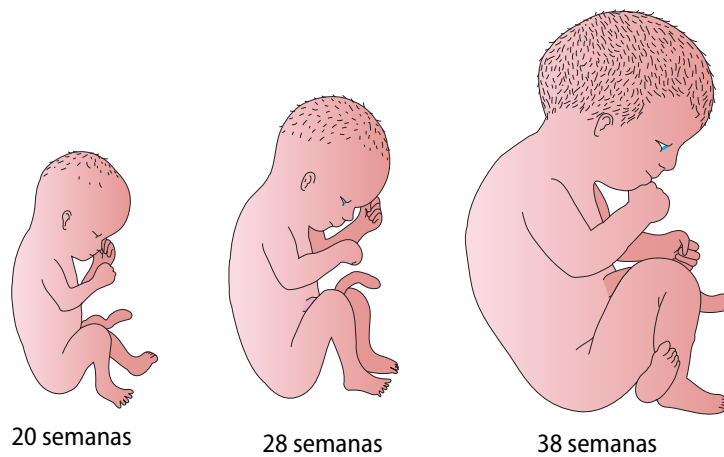


Figura 6.4 - Representação esquemática de fetos entre a 20ª e a 38ª semanas de desenvolvimento. Note que ao final da gestação o feto apresenta visível aumento de peso (Adaptado de: MOORE et al., 2002).

O crescimento de embriões e fetos pode ser avaliado através da obtenção de medidas de comprimento corporal, como os denominados comprimentos sentado e total. O comprimento sentado (CR, do inglês *crown rump*) é a altura na posição sentada, que corresponde à medida entre o topo da cabeça e a nádega. O comprimento total (CH, do inglês *crown-heel*) é a altura em pé, que corresponde à medida entre o topo da cabeça e o calcanhar (Figura 6.5).

A principal fonte de energia para o metabolismo e para o crescimento fetal é a glicose, embora os aminoácidos também sejam necessários. Glicose e aminoácidos são transportados da mãe para o feto através do sistema de vasos sanguíneos da placenta. Já a insulina, necessária para o metabolismo da glicose, é produzida pelo pâncreas fetal.

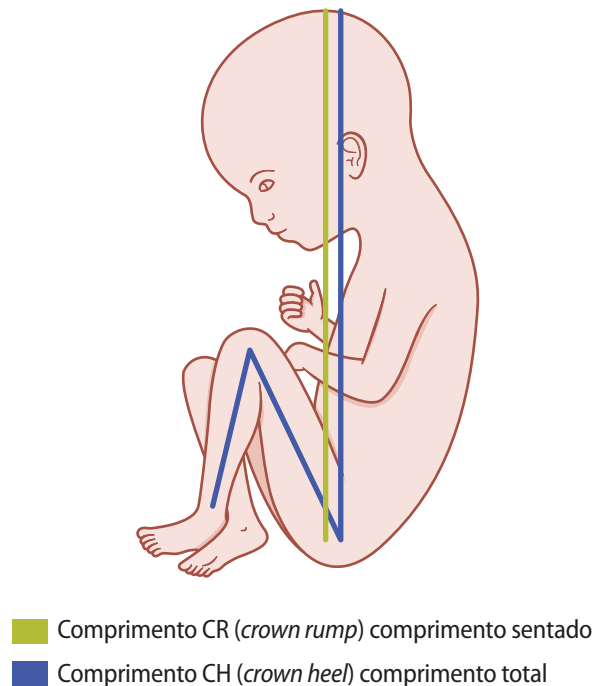


Figura 6.5 - Esquema ilustrando as medidas utilizadas para determinar o tamanho dos fetos (Adaptado de: MOORE et al., 2002).

As medidas de comprimento CR e CH são amplamente utilizadas na estimativa da idade do feto, juntamente com a observação das características morfológicas externas. Outra medida bastante utilizada nessa estimativa é o comprimento do pé (Figura 6.6), pois essa medida correlaciona-se muito bem com o comprimento CR. Ou seja, CR e comprimento do pé crescem na mesma proporção.

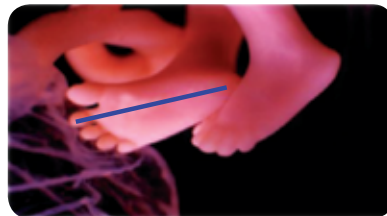


Figura 6.6 - Esquema ilustrando o comprimento do pé em um feto humano. A medida do comprimento do pé é obtida pela distância entre o calcanhar e o primeiro ou segundo dedo, como mostra a reta em azul (Adaptado de: MOORE e PERSAUD, 2008).

O quadro 2 apresenta as medidas de comprimento e peso de fetos pré-viáveis e viáveis. A viabilidade é definida como a capacidade dos fetos de sobreviver no meio extrauterino, após um parto prematuro.

Quadro 2 - Medidas de comprimento e peso corporais de fetos humanos

Idade (semanas)	Comprimento CR (mm)	Comprimento do pé (mm)	Peso (g)
Fetos pré-viáveis			
9	50	7	8
10	61	9	14
12	87	14	45
14	120	20	110
16	140	27	200
18	160	33	320
20	190	39	460
Fetos viáveis			
22	210	45	630
24	230	50	820
26	250	55	1000
28	270	59	1300
30	280	63	1700
32	300	68	2100
36	340	79	2900
38	360	83	3400

- Fetos com menos de 500g ao nascimento são denominados de crianças com peso extremamente baixo. Alguns destes fetos poderão sobreviver se receberem cuidados adequados no pós-parto.
- Fetos nascidos com peso entre 500 – 1000 g são chamados de recém-nascidos imaturos.
- Fetos nascidos com peso entre 1000 – 2000 g são chamados de recém-nascidos prematuros.
- Fetos que apresentam ao nascimento peso médio 3500 g e comprimento médio de 50 cm são chamados de fetos a termo. Esta condição é normalmente apresentada por feto que nascem entre 37 e 42 semanas de idade gestacional.

Além das características do período fetal já demonstradas, é importante salientar que o feto apresenta uma série de movimentos, facilitados pelo meio líquido (líquido amniótico) onde se desenvolve. Assim, por volta da 9ª semana já são realizados pelo feto alguns movimentos corporais gerais, os quais ainda não são controlados e/ou coordenados (Figura 6.7). De um modo geral, são movimentos aleatórios e não percebidos pela mãe. A partir da 17ª semana, a mãe irá perceber os movimentos fetais, principalmente os movimentos de pernas.

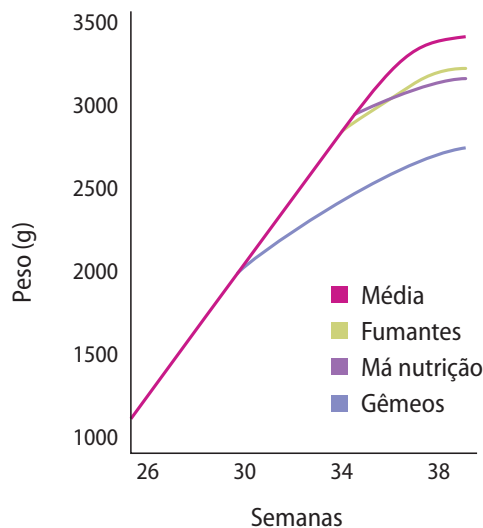


Figura 6.7 - Representação do início dos movimentos fetais durante a 9ª e a 20ª semanas de gestação (Adaptado de: CARLSON, 1996).

6.2.1 Fatores que influenciam o crescimento fetal

Fatores maternos, fetais e ambientais podem influenciar o crescimento pré-natal. Os fatores que atuam durante toda a gestação, como o tabagismo e o consumo de álcool induzem o chamado retardo do crescimento intrauterino (RCIU), que está relacionado ao nascimento de crianças pequenas para a idade gestacional. Já os fatores que venham a atuar durante os três últimos meses de gestação, como a desnutrição materna, geralmente fazem com que as

crianças nasçam com peso reduzido, mas com comprimento corporal normal (Figura 6.8).



O peso ao nascimento de crianças cujas mães fumaram muito durante a gravidez é em média 200 g menor que o peso de uma criança em condições normais de desenvolvimento. Filhos de mães alcoólatras frequentemente apresentam RCIU, como parte da síndrome alcoólica fetal.

Figura 6.8 - Ganho de peso do feto durante o último trimestre de gestação, em diferentes condições gestacionais (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

Além do tabagismo e do consumo de álcool, outros fatores podem afetar o crescimento fetal, como:

- **Gestações múltiplas:** as necessidades totais de dois ou mais fetos de gestações múltiplas (gêmeos, trigêmeos, quadrigêmeos...) excedem a capacidade da placenta de fornecer suprimento nutricional, principalmente durante o terceiro trimestre. Por essa razão, bebês de gestação múltipla pesam menos do que bebês nascidos de gestação única.
- **Fluxo sanguíneo placentário deficiente:** redução no fluxo sanguíneo placentário, devido a hipotensão ou doença renal materna, causam redução da área total disponível para trocas de nutrientes entre as correntes sanguíneas materna e fetal, o que leva à redução no suprimento nutricional do feto.
- **Fatores genéticos:** o RCIU pode estar associado a fatores genéticos, como alterações numéricas e estruturais dos cromossomos, a exemplo do acentuado RCIU observado em fetos com a síndrome de Down.

6.3 Avaliação fetal

O feto é considerado um paciente que ainda não nasceu. O ramo da medicina que se ocupa do bem-estar do feto é a **perinatologia**, que associa aspectos da obstetrícia e da pediatria.

Durante a gestação, o acompanhamento das condições de saúde do embrião e do feto, chamado acompanhamento pré-natal, é realizado por meio de uma série de exames e avaliações.

A **ultrassonografia** é a modalidade básica para a obtenção de imagens para a avaliação fetal, devido à amplitude de informações fetais obtidas e à ausência de efeitos adversos conhecidos. Através desse exame, pode-se obter medidas de tamanho do embrião ou feto, detectar a ocorrência de gravidezes múltiplas, anormalidades na forma da placenta e anormalidades estruturais fetais.

A **fetoscopia** é uma técnica que utiliza pequena câmera, ou fetoscópio, para analisar ou auxiliar procedimentos cirúrgicos ou biópsias durante a gravidez. O fetoscópio é introduzido na bolsa amniótica por meio de uma pequena incisão no abdome da mãe (Figura 6.9).

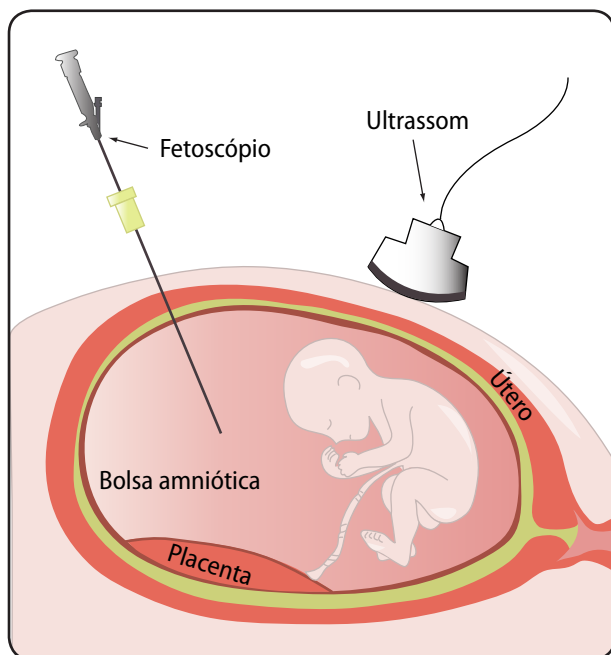


Figura 6.9 - Representação esquemática do procedimento de fetoscopia, o qual é realizado com auxílio de um exame de ultrassom (Adaptado de: <<http://www.texasfetalcenter.com>>).

Contudo, existe ainda uma série de outros exames específicos para a detecção de alterações fetais ou mesmo para o acompanhamento das condições fetais, como:

- **Dosagem de alfafetoproteína:** a alfafetoproteína (AFP) é uma glicoproteína sintetizada pelo fígado e pelo intestino fetal. Essa glicoproteína encontra-se em alta concentração no soro fetal, porém é praticamente ausente no líquido amniótico. Nos casos de malformação do feto, que envolvem o não fechamento do tubo neural ou da parede abdominal, a AFP está em altas concentrações no líquido amniótico.

- **Amniocentese diagnóstica:** realizada normalmente entre a 15^a e a 18^a semanas de gestação, quando já existe volume de líquido amniótico suficiente, cerca de 200 ml. Retira-se uma amostra do líquido amniótico (15 a 20 ml) através da inserção de uma seringa na parede abdominal materna até o âmnio, monitorada por ultrassom. Através desse exame podem-se detectar distúrbios genéticos, como a síndrome de Down (Figura 6.10).

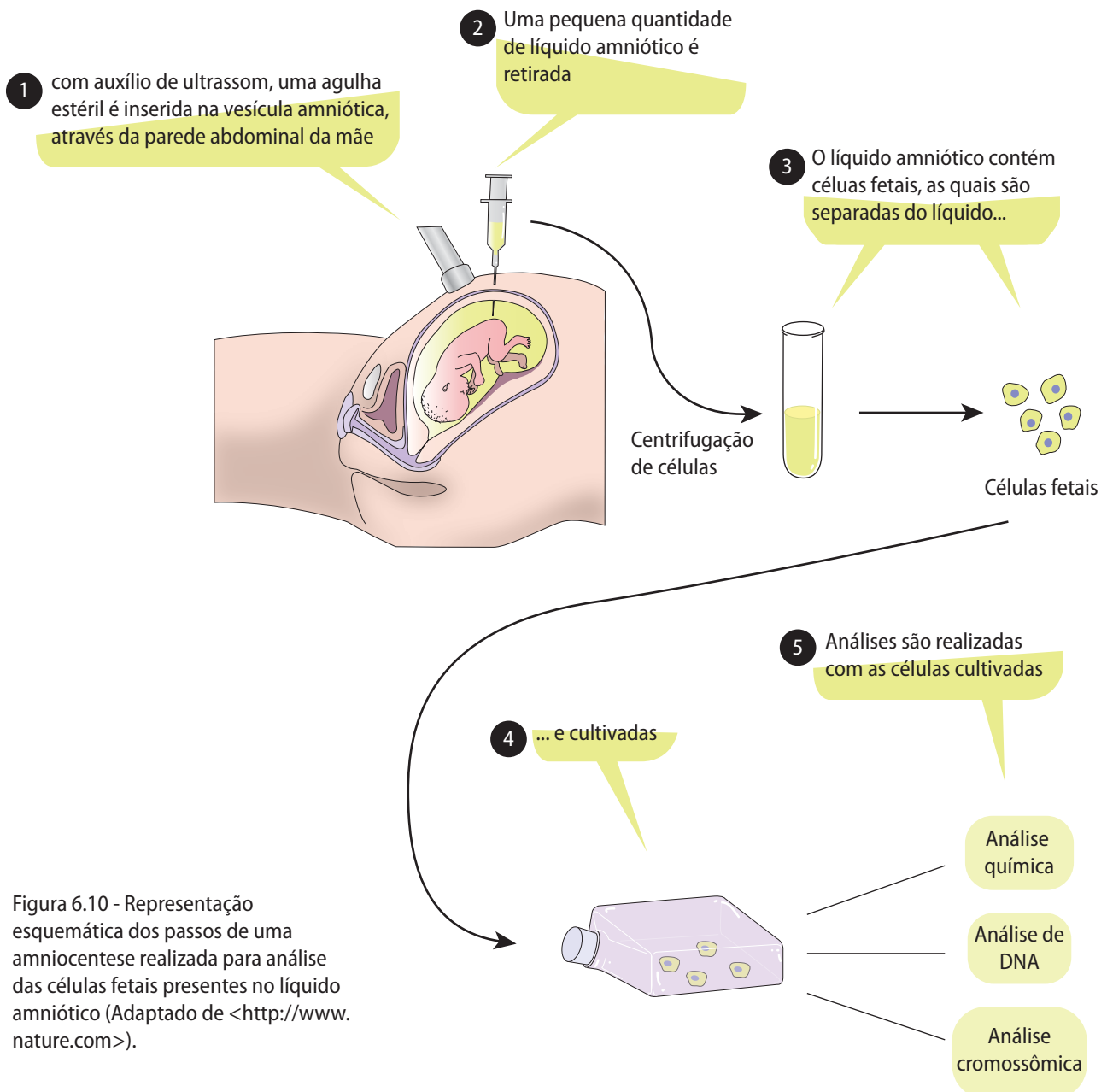
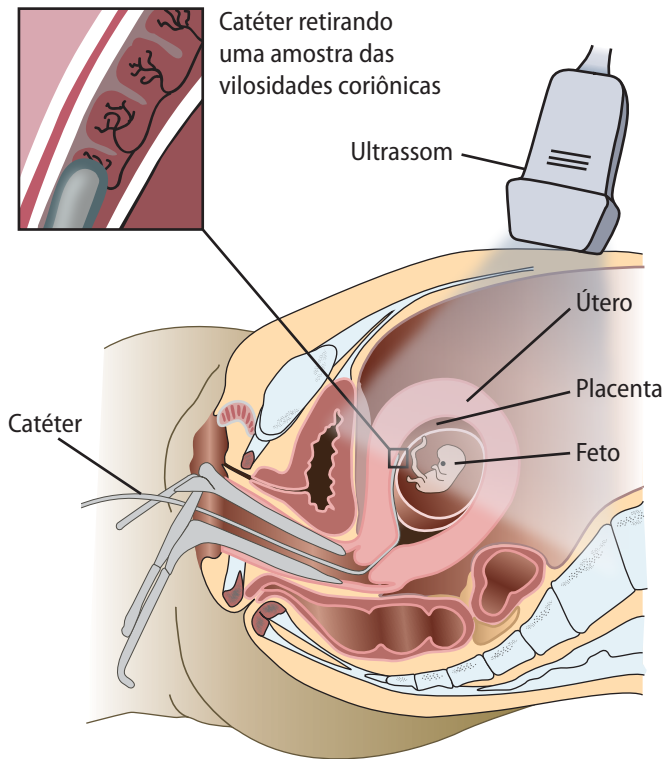


Figura 6.10 - Representação esquemática dos passos de uma amniocentese realizada para análise das células fetais presentes no líquido amniótico (Adaptado de <<http://www.nature.com>>).

- **Amostragem da vilosidade coriônica:** realizada entre a 10^a e a 12^a semanas de gestação, é usada para detectar anormalidades cromossômicas, distúrbios ligados ao cromossomo X e erros inatos do metabolismo. Esse exame é realizado a partir de uma amostra das vilosidades coriônicas e permite obter resultados de análises cromossômicas semanas antes de se poder realizar a amniocentese (Figura 6.11).



- **Cordocentese:** realizada após a 18^a semana de gestação com auxílio de ultrassom para se obter amostras de sangue do cordão umbilical, o qual será usado para diagnosticar alterações cromossômicas numéricas, infecções fetais e anemia fetal (Figura 6.12).

Figura 6.11 - Representação esquemática da retirada de uma amostra das vilosidades coriônicas para análise cromossômica das células fetais (Adaptado de: <www.muschealth.com>).

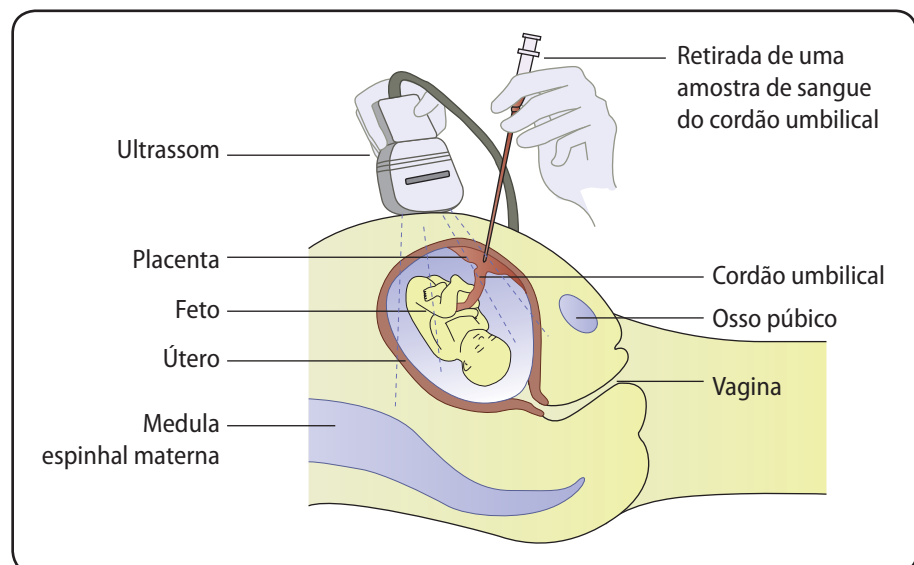


Figura 6.12 - Representação esquemática da retirada de uma amostra de sangue do cordão umbilical para análise das células fetais (Adaptado de: <www.muschealth.com>).

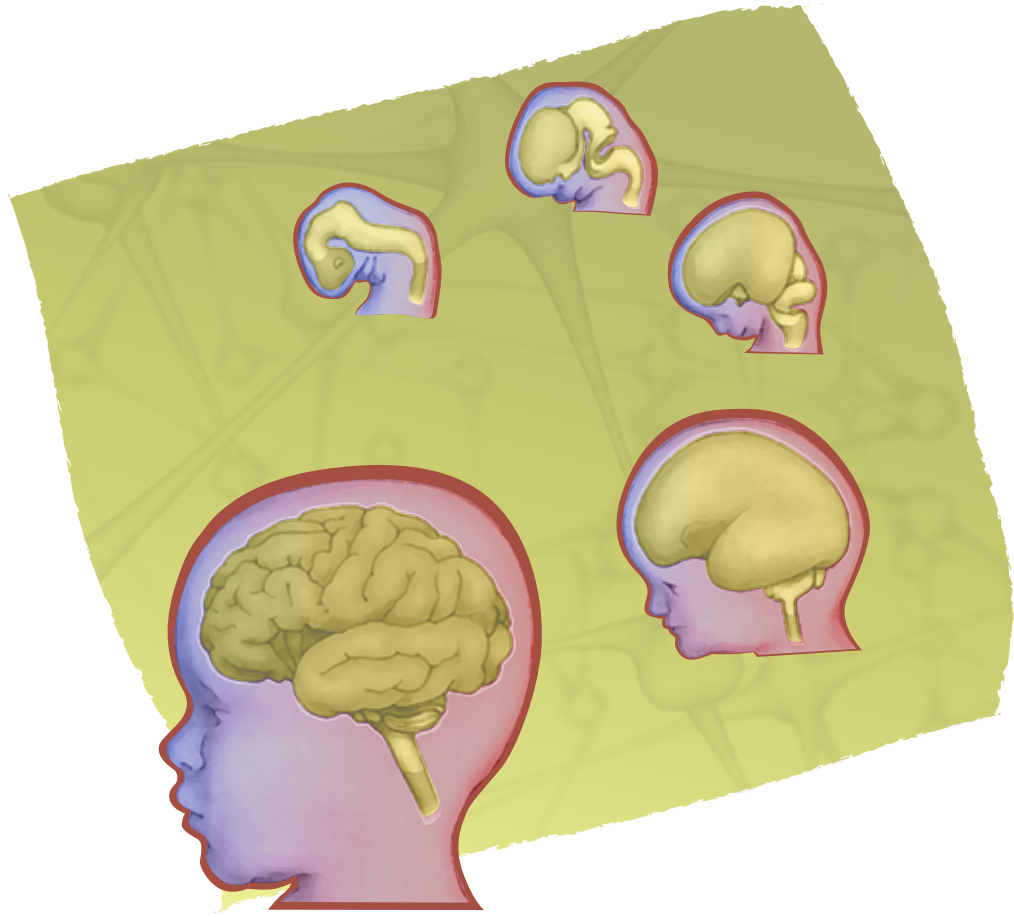
Resumo

Durante o período compreendido entre a 9ª semana e o nascimento ocorrem os eventos do período fetal. Dentre os muitos eventos desse período, destacamos o rápido crescimento corporal até a 20ª semana, em virtude das necessidades de espaço para o adequado posicionamento dos órgãos que estão em fase de crescimento e maturação. Já o ganho de peso corporal é mais tardio e ocorre de modo mais expressivo entre a 21ª e a 25ª semanas e após a 30ª semana de desenvolvimento. Esse período é caracterizado ainda pela maturação dos sistemas orgânicos, os quais irão conferir condições de viabilidade de sobrevivência após o nascimento. Por volta da 24ª semana, os pulmões iniciam a produção de surfactante, uma substância que viabilizará a respiração pulmonar. Em torno da 29ª semana, o sistema nervoso começa a apresentar condições de controlar os movimentos respiratórios e a temperatura corporal, necessários à sobrevivência pós-natal.

Referências

- ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J. D. **Molecular biology of the cell**. New York: Garland Science, 2008. 1268 p.
- CARLSON, B. M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 408 p.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; SHIOTA, K. **Atlas colorido de embriologia clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 284 p.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 600 p.
- SADLER, T. W. **Langman – Embriologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 324 p.
- SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S.B.; BRAUER, P.R.; FRANCIS-WEST, P. H. **Larsen – Embriologia humana**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 472 p.

CAPÍTULO 7



Desenvolvimento do sistema nervoso

Neste capítulo você irá reconhecer os principais eventos do desenvolvimento do sistema nervoso central, os quais serão abordados de forma simplificada, sem que se deixe, porém, de contemplar a sua complexidade. Vamos abordar principalmente os eventos do desenvolvimento que ocorrem durante o período embrionário e a maturação que se inicia no período fetal e se estende após o nascimento.

Introdução

Para melhor compreender o desenvolvimento do sistema nervoso central, vamos didaticamente organizar este capítulo em três partes:

1. Neurulação e organização do tubo neural;
2. Formação da medula espinhal;
3. Formação do encéfalo.

No processo de indução neural, a notocorda por meio de moléculas sinalizadoras influencia o comportamento das células do ectoderma, levando à sua diferenciação em ectoderma neural, o qual pode ser reconhecido pela mudança no formato e na disposição das células.

7.1 Neurulação e formação do tubo neural

O sistema nervoso inicia sua formação no final da 3ª semana de desenvolvimento, por ação da notocorda, que induz a diferenciação do ectoderma em neural e superficial. O **ectoderma neural** consiste em um espessamento de células na região mediana do disco embrionário, que corresponde à **placa neural** (Figura 7.1).

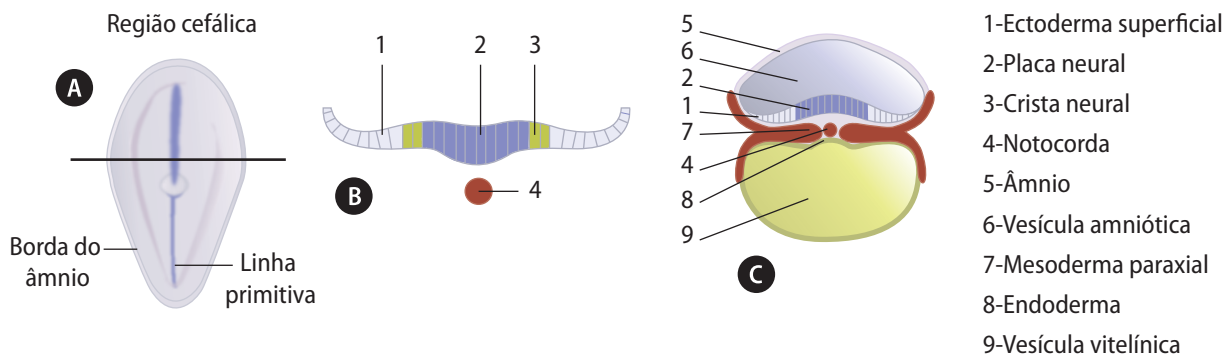


Figura 7.1 – Representação esquemática do disco trilaminar durante o processo de neurulação inicial. Em (A) representação em vista dorsal; (B) representação do ectoderma e da notocorda em corte transversal; (C) representação do disco trilaminar e das vesículas amniótica e vitelínica em corte transversal (Adaptado de: Benjamin Cummins, *an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.*).

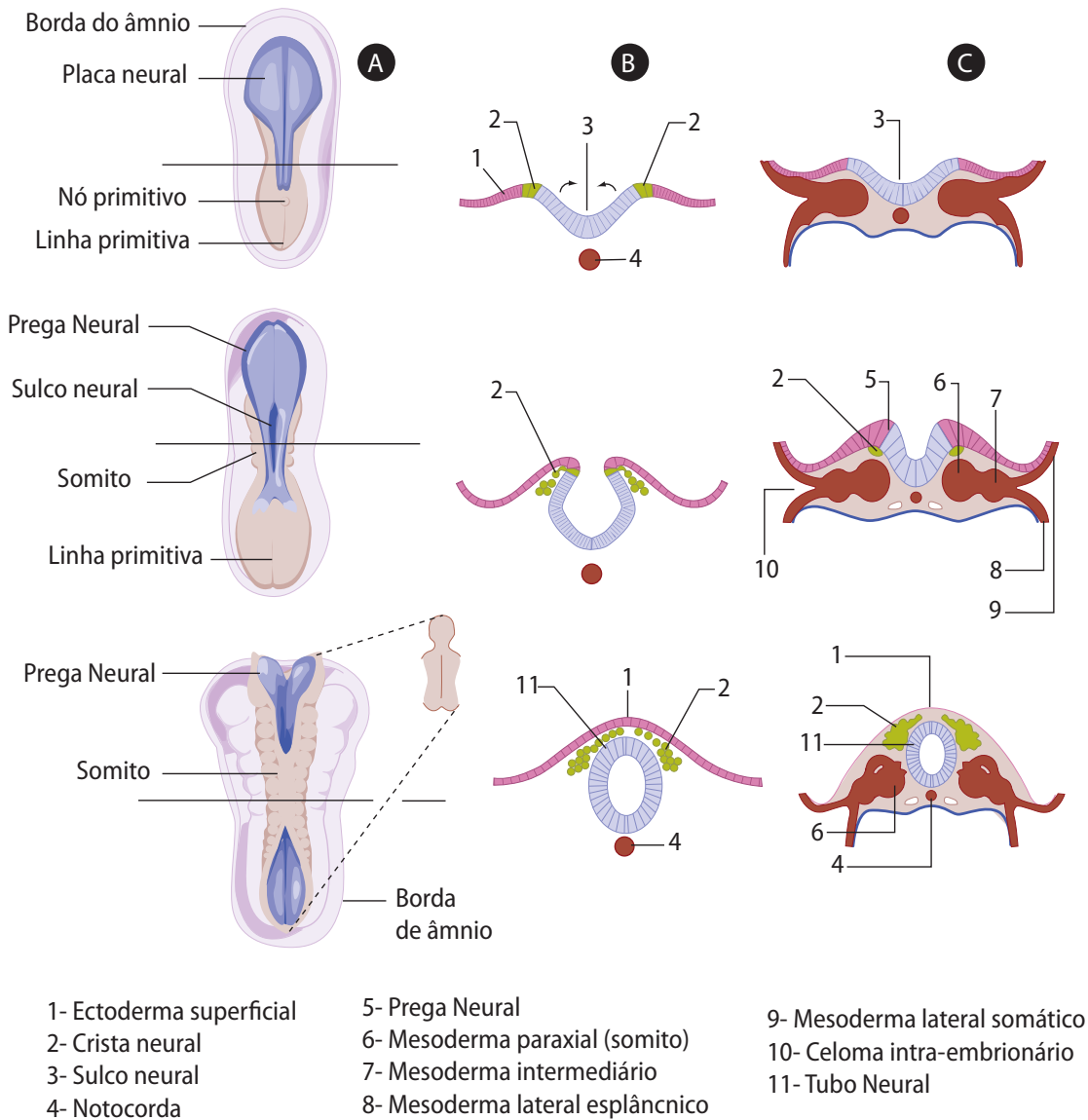


Figura 7.2 – Representação esquemática do processo de neurulação em três idades embrionárias. Em (A) representação em vista dorsal, mostrando o fechamento do tubo neural; em (B) representação do ectoderma, do tubo neural, das cristas neurais e da notocorda em corte transversal; em (C) representação do disco trilaminar em corte transversal (Fonte: Adaptado de Benjamim Cummins, *an imprint of Addison Wesley Longman, Inc*).

As bordas da placa neural se elevam e sua parte central se aprofunda formando o **sulco neural**. Posteriormente, as bordas do ectoderma neural aproximam-se na linha média e se fundem formando o **tubo neural** (Figura 7.2). O fechamento do tubo neural inicia na altura do 4º par de somitos e progride em direção cefálica e caudal (Figura 7.3), de tal modo que podem ser reconhecidos o **neuróporo rostral ou cefálico** e o **neuróporo caudal** (Figura 7.4).

Neuróporos correspondem às extremidades cefálica e caudal do tubo neural, que permanecem transitoriamente abertas, durante o processo de neurulação.

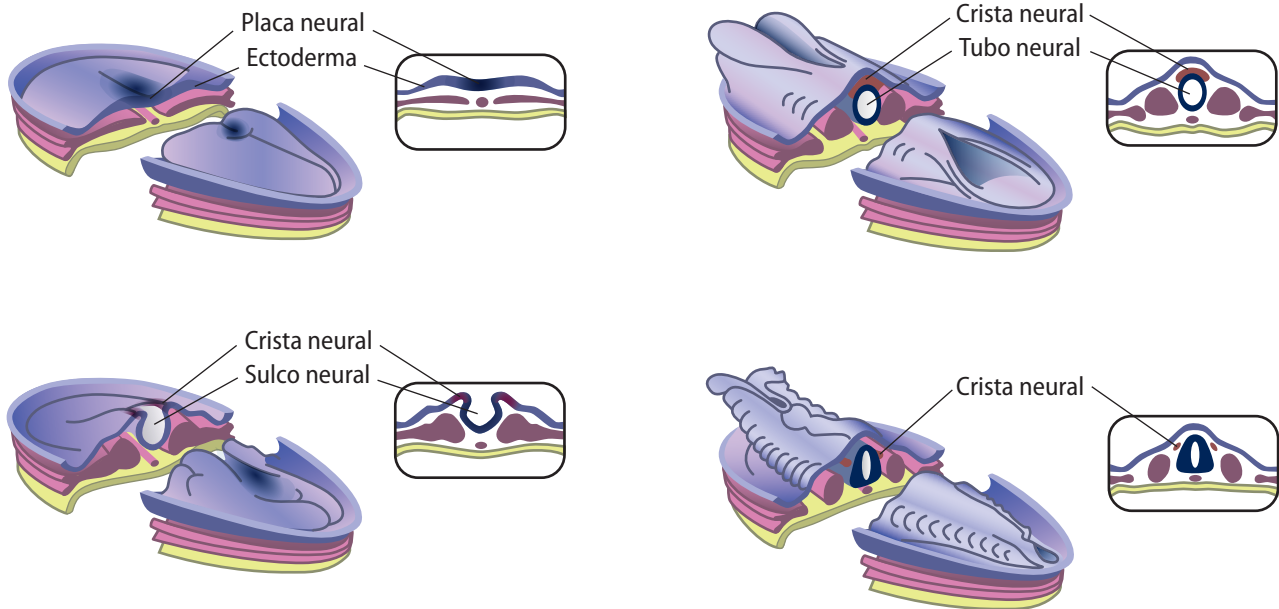


Figura 7.3 – Representação esquemática de vista dorsal do embrião durante o processo de neurulação, destacando em corte transversal as estruturas embrionárias. Note que o fechamento do tubo neural progride simultaneamente nos sentidos cefálico e caudal (Adaptado de: <www.sinauer.com>).

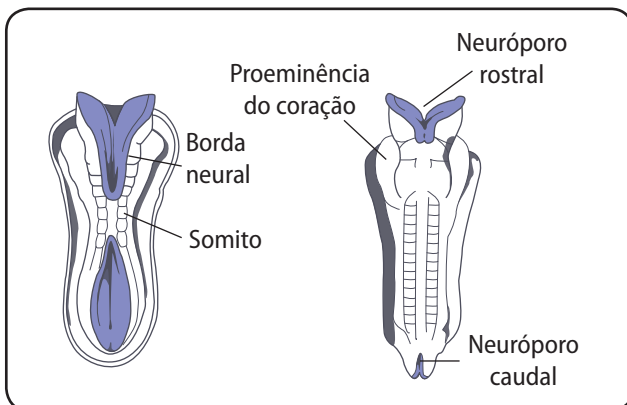


Figura 7.4 – Representação esquemática de vista dorsal do embrião durante o processo de neurulação. Note a presença dos neuróporos rostral e caudal (Adaptado de: SADLER, 2010).

O neuróporo rostral se fechará por volta do 25º e do 26º dias de desenvolvimento, enquanto que o neuróporo caudal se fechará cerca de dois dias mais tarde. A região do tubo neural anterior ao 4º par de somitos corresponde à região do futuro **encéfalo**, enquanto que a região posterior ao 4º par de somitos corresponde à região da futura medula espinhal (Figuras 7.5 e 7.6).

O tubo neural estará completamente fechado por volta do 29º ao 30º dia de desenvolvimento. Nesse período, a parede

do tubo neural é constituída de células neuroepiteliais. Imediatamente após o fechamento do tubo neural, as células neuroepiteliais proliferam rapidamente constituindo a camada neuroepitelial, ou **neuroepitélio** (Figura 7.7). As células neuroepiteliais darão origem às células nervosas primitivas, denominadas **neuroblastos**, e também às células de sustentação primordiais do sistema nervoso, os **glioblastos**.

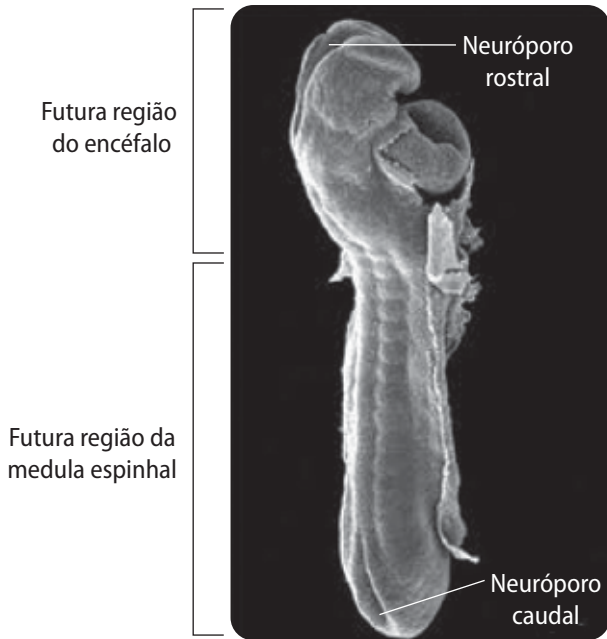


Figura 7.5 – Micrografia de microscopia eletrônica de varredura de embrião humano evidenciando as futuras regiões do **encéfalo** e da medula espinal. Note a presença dos neuróporos rostral e caudal (Adaptado de: <www.embryology.med.unsw.edu.au>).

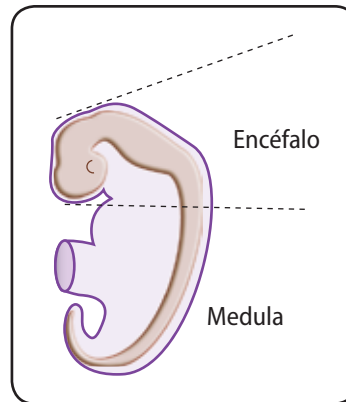


Figura 7.6 - Representação esquemática em vista lateral de embrião na 4ª semana de desenvolvimento. Note a presença do tubo neural (rosa) e as futuras regiões do encéfalo e da medula (Fonte: Adaptado de Dumm, 2003).

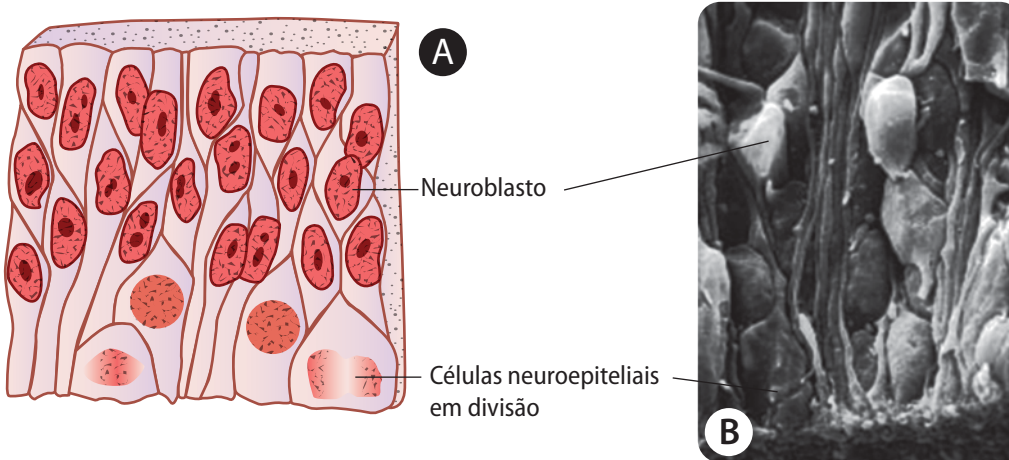


Figura 7.7 - Representação esquemática (A) e micrografia de microscopia eletrônica de varredura (B) das células neuroepiteliais na organização inicial do tubo neural (Adaptado de SADLER, 2010).

As paredes do tubo neural se espessam para formar a medula espinal e o encéfalo. O canal central do tubo neural será convertido no canal central da medula espinal e no sistema ventricular do encéfalo.

O mesoderma que circunda o tubo neural se condensa para formar uma membrana denominada meninge primitiva, a qual se divide em três camadas. A camada externa dessa meninge se espessa para formar a **dura-máter**; a camada interna, a **pia-aracnoide**, é derivada das células da crista neural, sendo composta pelas pia-máter (interna) e aracnoide-mater (mediana). No interior da **pia-aracnoide** surgem espaços, que coalescem para formar o espaço **subaracnóideo**. O líquido cerebrospinal começa a se formar durante a 5ª semana.

7.2 Formação da medula espinhal

Como vimos anteriormente, a porção do tubo neural posterior ao 4º par de somitos dará origem à medula espinhal.

Durante a formação da medula espinhal as células neuroepiteliais, em intensa atividade mitótica, organizam a camada mais interna da medula espinhal, a **camada endimária**, que delimita o canal central da medula (Figura 7.8).

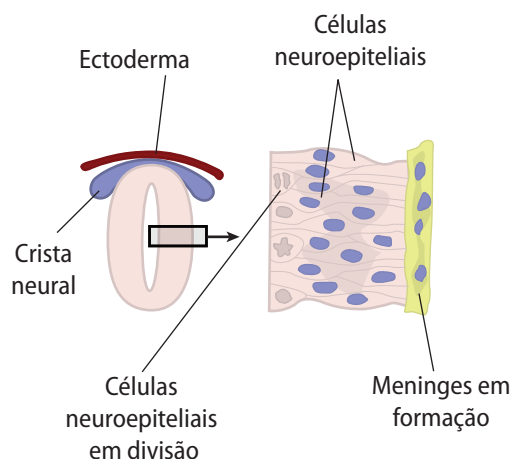


Figura 7.8 – Representação esquemática em corte transversal da medula espinhal em formação na 4ª semana de desenvolvimento. Note a presença das células neuroepiteliais em divisão (Fonte: Adaptado de DUMM, 2003).

A primeira onda de divisões celulares das células neuroepiteliais origina os neuroblastos. Em seguida os neuroblastos começam a se diferenciar e a migrar em direção oposta ao canal central do tubo neural (Figura 7.9).

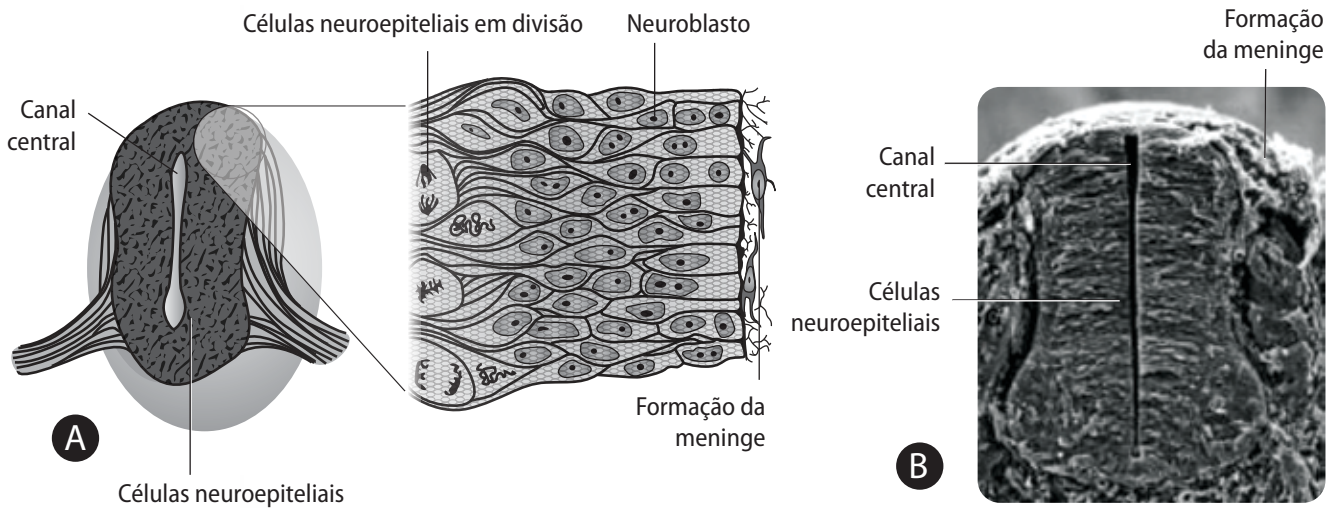


Figura 7.9 - Representação esquemática da organização inicial da medula espinhal (A) e micrografia de microscopia eletrônica de varredura da organização morfológica inicial da medula espinhal (B) (Adaptado de: SADLER, 2010).

Através de processos de diferenciação e migração dos neuroblastos forma-se a **camada do manto**, que posteriormente dará origem à substância cinzenta da medula espinhal (Figura 7.10). Na camada do manto encontram-se os corpos celulares de neuroblastos polares, que originarão os neurônios (Figura 7.11).

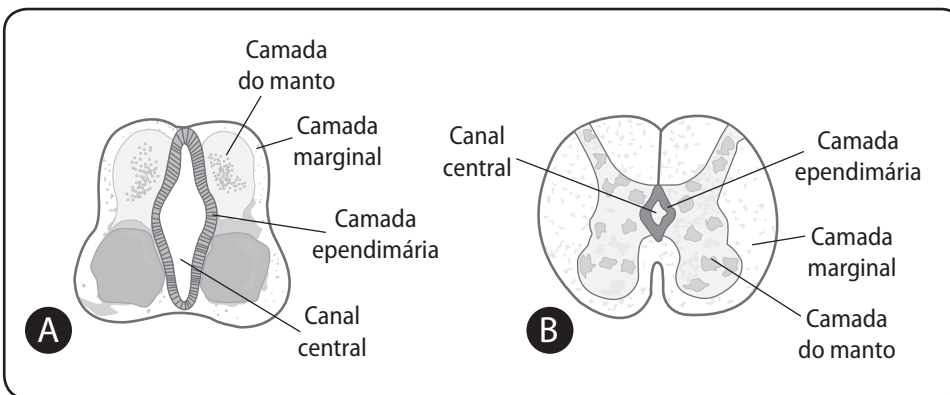


Figura 7.10 – Representação esquemática da organização das camadas da medula espinhal. Em (A), notar o canal central bem alargado; em (B), notar as camadas mais organizadas e o canal central reduzido (Adaptado de: SADLER, 2010).

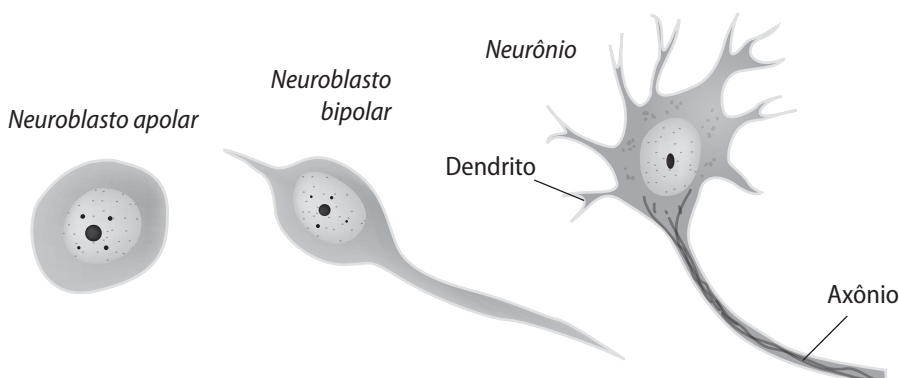


Figura 7.11 – Representação esquemática dos estágios do desenvolvimento de um neuroblasto (célula com formato ameboide) até formar o neurônio (Adaptado de SADLER, 2010).

Na continuidade dos processos de diferenciação e migração celular, organiza-se a camada mais externa da medula espinhal, a **camada marginal**, que dará origem à substância branca da medula espinhal (Figura 7.10 e 7.12). A camada marginal é composta basicamente pelos prolongamentos celulares dos neuroblastos da camada do manto.

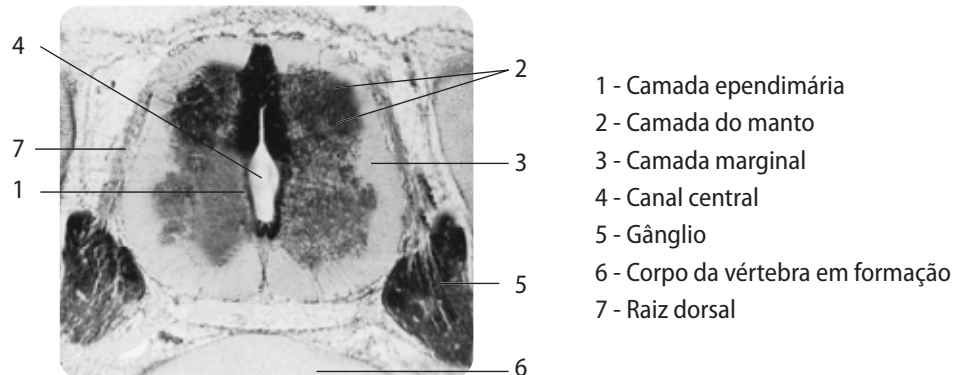


Figura 7.12 – Micrografia de microscopia de luz de corte transversal da medula espinhal evidenciando a formação das suas camadas (Fonte: MOORE; PERSAUD, 2008).

Os glioblastos também diferenciam-se das células neuroepiteliais, principalmente depois que cessa a formação de neuroblastos. Os glioblastos, que darão origem às **células da glia**, também migram para as camadas do manto e marginal. Na camada do manto os glioblastos se diferenciam em **astrócitos** e **oligodendrócitos** (Figura 7.13). Os oligodendrócitos encontram-se principalmente na camada marginal e, durante o período fetal tardio e o primeiro ano de vida pós-natal, formam a bainha de mielina em torno dos neurônios dessa camada.

Quando as células neuroepiteliais cessam a produção de neuroblastos e glioblastos, elas se diferenciam nas células endimárias, as quais formam o epêndima que reveste o canal central da medula espinhal.

No 3º mês de gestação, a medula espinhal está disposta ao longo de toda a extensão da coluna vertebral em desenvolvimento. Porém, a partir dessa idade, a coluna vertebral e as meninges crescem mais rapidamente do que a medula espinhal, de modo que a extremidade posterior da medula se posiciona mais cefalicamente em relação à extremidade posterior da coluna vertebral.

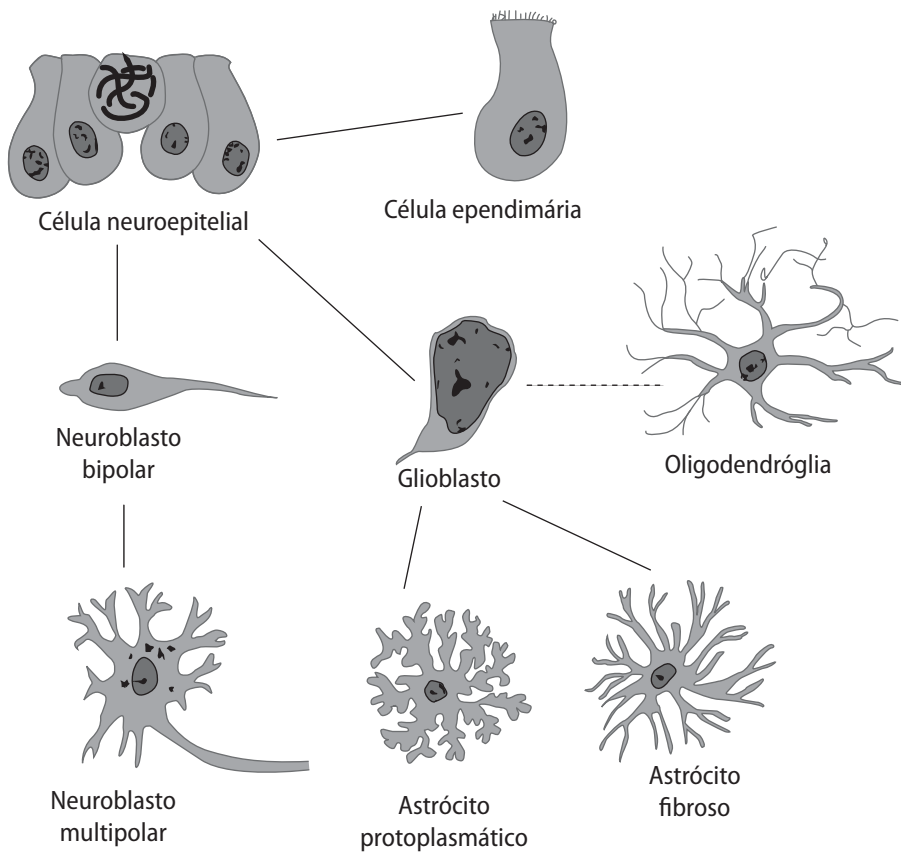


Figura 7.13 – Representação esquemática da diferenciação do neuroblasto e do glioblasto para a formação da célula nervosa e dos diversos tipos de células gliais, respectivamente (Adaptado de: SADLER, 2010).

Ao nascimento, a extremidade posterior da medula espinal encontra-se na altura da 3ª vértebra lombar (L3). Devido a esse crescimento desproporcional, os nervos espinais dirigem-se obliquamente de seu segmento de origem na medula em direção caudal. Nos adultos, a medula espinal termina na altura da borda inferior da 1ª vértebra lombar (L1), enquanto que o saco dural (meninges) e o espaço subaracnóideo estendem-se até a 1ª ou 2ª vértebra sacral (S1 ou S2). As fibras nervosas abaixo da extremidade terminal da medula espinal constituem um feixe de fibras, conhecido como cauda equina (Figura 7.14).

Ao se obter uma amostra do líquido cerebrospinal durante uma punção lombar, a agulha é inserida na altura lombar inferior, evitando assim o contato com a extremidade inferior da medula espinal.

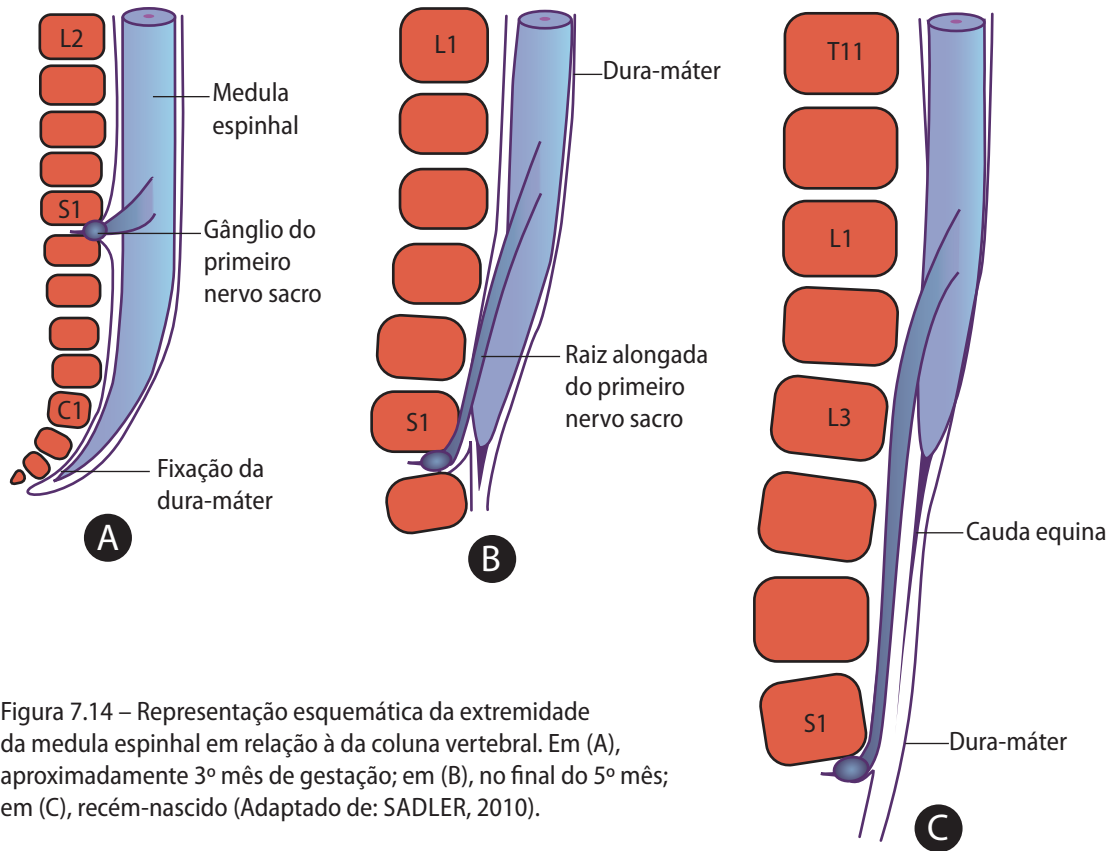


Figura 7.14 – Representação esquemática da extremidade da medula espinhal em relação à da coluna vertebral. Em (A), aproximadamente 3º mês de gestação; em (B), no final do 5º mês; em (C), recém-nascido (Adaptado de: SADLER, 2010).

7.3 Formação do encéfalo

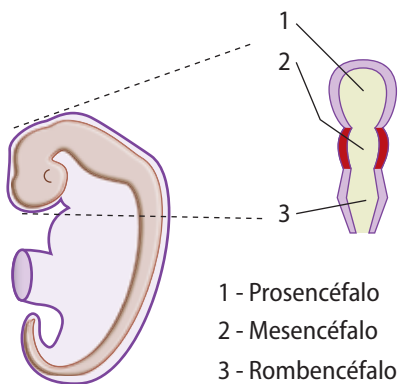


Figura 7.15 – Representação esquemática do tubo neural. Em destaque, a extremidade cefálica do tubo neural, evidenciando a formação das três vesículas encefálicas primárias (Adaptado de: DUMM, 2003).

A extremidade cefálica do tubo neural, à frente do 4º par de somitos, formará o encéfalo. Ao final da 4ª semana a porção cefálica do tubo neural apresentará três dilatações, que correspondem às **vesículas encefálicas primárias** (Figura 7.15), denominadas:

- **prosencefalo**, ou encéfalo anterior;
- **mesencefalo**, ou encéfalo médio;
- **rombencéfalo**, ou encéfalo posterior.

Durante a 5ª semana de desenvolvimento, a partir das vesículas primárias, formam-se as **vesículas encefálicas secundárias** (Figura 7.16 e Figura 7.17).

O prosencéfalo subdivide-se parcialmente em duas vesículas:

- **telencéfalo**, formado por uma parte mediana e duas evaginações laterais, os hemisférios cerebrais primitivos;
- **diencéfalo**, caracterizado pelo crescimento das vesículas ópticas.

O mesencéfalo não se divide. Já o rombencéfalo divide-se parcialmente em duas vesículas:

- **metencéfalo**, que formará posteriormente a ponte e o cerebello;
- **mielencéfalo**, que formará a medula oblonga.

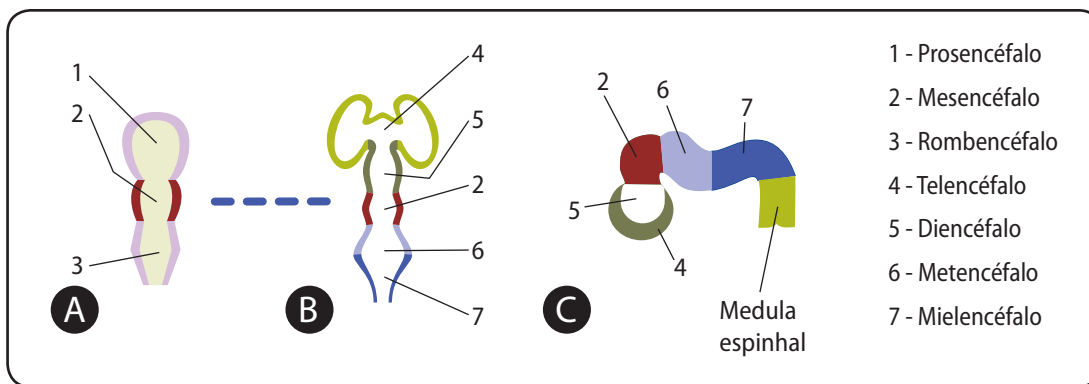


Figura 7.16 – Representação esquemática das vesículas encefálicas primárias (A) e secundárias (B, C). Em (A, B) vista frontal das vesículas; em (C) vista lateral das vesículas, conforme a sua posição no embrião (Fonte: Adaptado de Dumm, 2003).

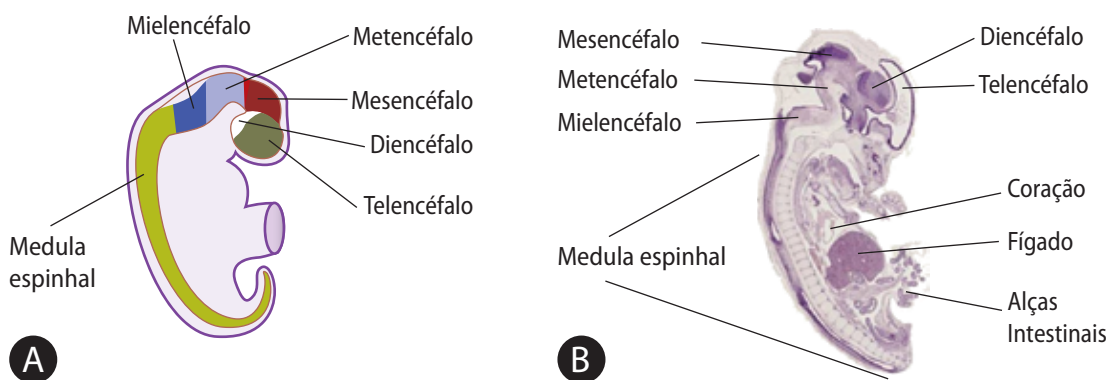


Figura 7.17 – Representação esquemática das vesículas encefálicas secundárias e da medula espinhal em vista lateral (A). Micrografia de microscopia de luz de corte sagital de embrião humano evidenciando a organização das vesículas secundárias e da medula espinhal (B) (Adaptado de: (A) DUMM, 2003; (B) <www.embryology.med.unsw.edu.au>).

Paralelamente à formação das vesículas encefálicas, formam-se as **flexuras** (Figura 7.18), que são:

Dobras ou curvaturas no teto ou assoalho das vesículas encefálicas, resultantes de diferentes ritmos de crescimento dessas vesículas.

- flexura cefálica, na altura do mesencéfalo;
- flexura cervical, na junção do rombencéfalo com a medula espinhal;
- flexura pontina, no limite entre metencéfalo e mielencéfalo.

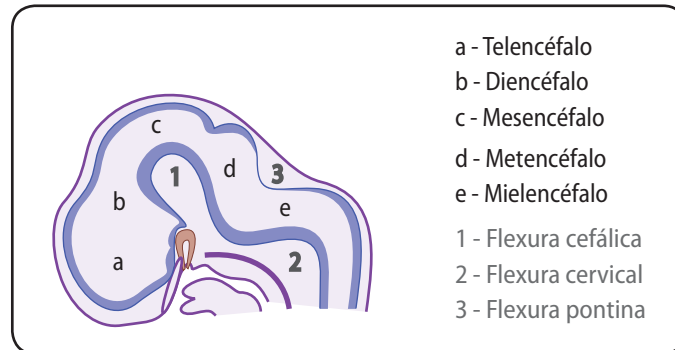


Figura 7.18 – Representação esquemática de embrião em vista lateral evidenciando as vesículas encefálicas secundárias e as flexuras encefálicas (Adaptado de: SADLER, 2010).

A cavidade central das vesículas encefálicas é contínua com o canal central da medula espinhal. A cavidade do telencéfalo corresponde ao 1º e 2º ventrículos, também conhecidos como ventrículos laterais. A cavidade central do diencefalo corresponde ao 3º ventrículo e a cavidade do rombencéfalo ao 4º ventrículo. Já a cavidade central do mesencéfalo é bastante estreita e liga o 3º ao 4º ventrículos.

Inicialmente, o encéfalo tem a mesma estrutura básica da medula espinhal em desenvolvimento. As paredes dos hemisférios cerebrais em desenvolvimento apresentam as camadas típicas reconhecidas na medula espinhal (ependimária, manto e marginal). Contudo, sabemos que no encéfalo a substância branca e a substância cinzenta dispõem-se de maneira inversa à da medula. Isso ocorre porque os corpos celulares dos neurônios da camada do manto migram para a camada marginal, originando a substância cinzenta na periferia. Os axônios desses neurônios, por sua vez, dispõem-se mais centralmente para formar a substância branca.

Além disso, o crescimento das paredes do encéfalo é mais intenso e não ocorre na mesma proporção ao longo das vesículas, de tal modo que haverá regiões em que as paredes das vesículas encefálicas serão mais espessas e outras regiões em que as paredes serão mais delgadas (Figura 7.19).

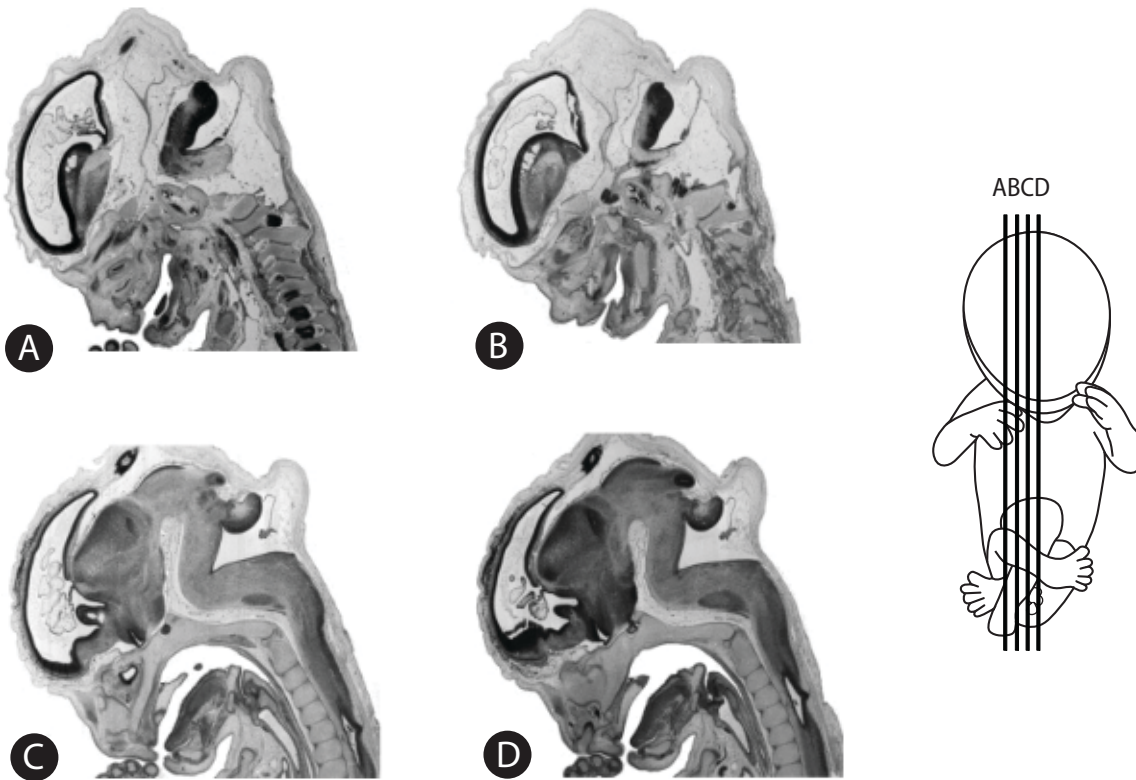
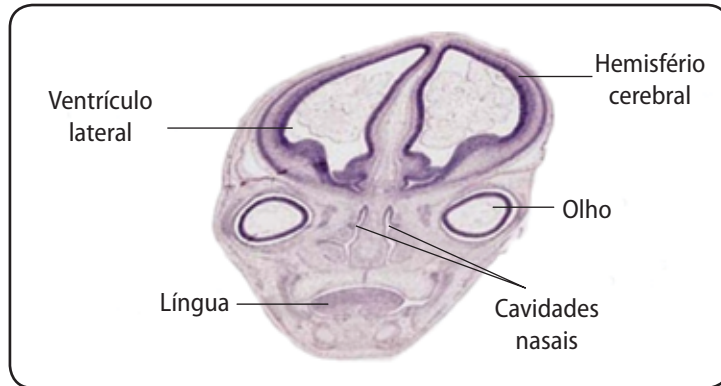


Figura 7.19 – Micrografias da região cefálica de fetos humanos com 10 semanas em corte sagital, observadas em microscopia de luz. As imagens correspondem a cortes seriados de um mesmo embrião, evidenciando a organização das paredes do encéfalo em diferentes alturas do corte, como representado no esquema à direita (Adaptado de: <www.embryology.med.unsw.edu.au>).

Outro evento importante observado no desenvolvimento do encéfalo é a sua compactação. As vesículas encefálicas ocupam um espaço considerável na região cefálica do embrião, e ao longo do período fetal vão gradativamente assumindo uma nova proporção de tamanho (Figura 7.20).

À medida que a cabeça vai se estruturando, o encéfalo também vai se acomodando melhor, sem diminuir seu ritmo de crescimento. Isso é possível graças a dois principais eventos:

Figura 7.20 – Micrografia da cabeça de feto humano em corte frontal evidenciando a organização e o espaço que o telencéfalo (hemisférios cerebrais e ventrículos laterais) ocupa em relação às demais estruturas da face (Adaptado de: <www.embryology.med.unsw.edu.au>).



- as vesículas embrionárias crescem de forma diferenciada umas das outras, de tal modo que o telencéfalo passa a recobrir o diencéfalo, o mesencéfalo e parte do rombencéfalo (Figura 7.21);
- os hemisférios são inicialmente lisos, e por volta do 5º mês inicia-se a formação dos sulcos e dos giros, que permitem um aumento considerável da área de superfície do córtex cerebral sem requerer, no entanto, um grande aumento no tamanho do crânio (Figura 7.21).

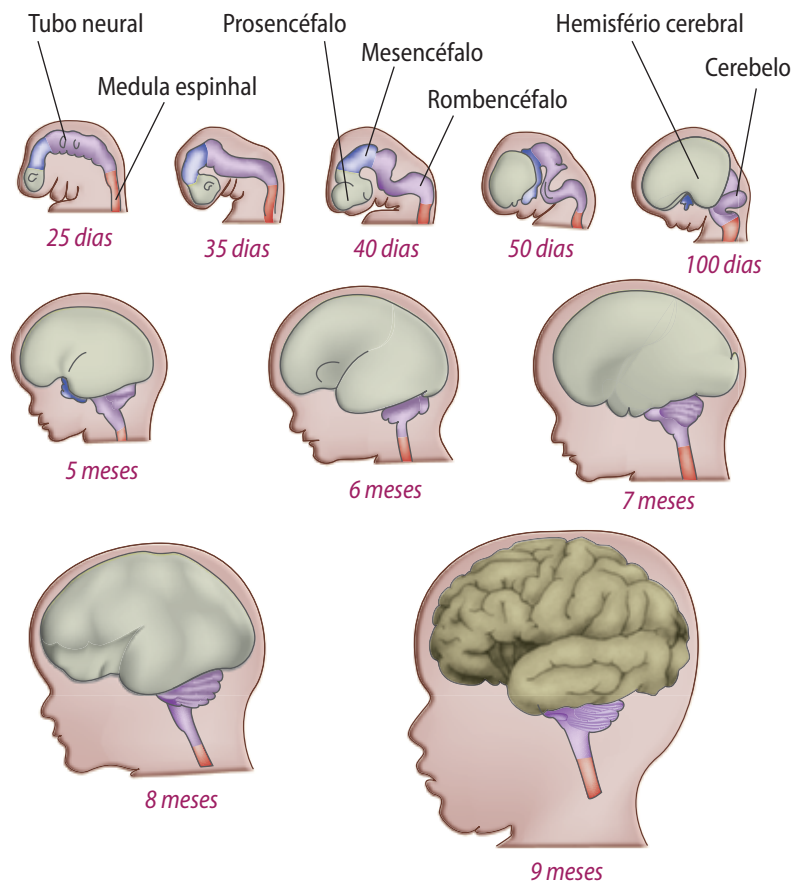


Figura 7.21 – Esquemas de vistas laterais evidenciando a formação dos sulcos e dos giros nos hemisférios cerebrais e a acomodação do encéfalo na cabeça do embrião.

Observe a Figura 7.22, veja a representação do aumento no peso do encéfalo e compare com o ganho de peso corporal do feto. Observe também, nessa mesma figura, que os processos de maturação neuronal não cessam com o desenvolvimento.

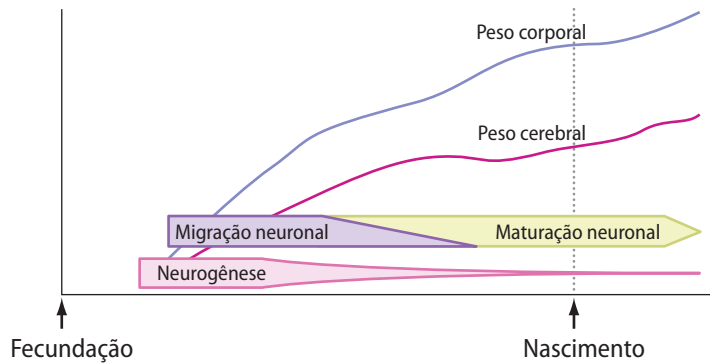


Figura 7.22 - Representação do ganho de peso do encéfalo comparado ao ganho de peso corporal. Note que os processos de neurogênese e de migração neuronal ocorrem no início do desenvolvimento e que a maturação neuronal é típica do final do desenvolvimento.

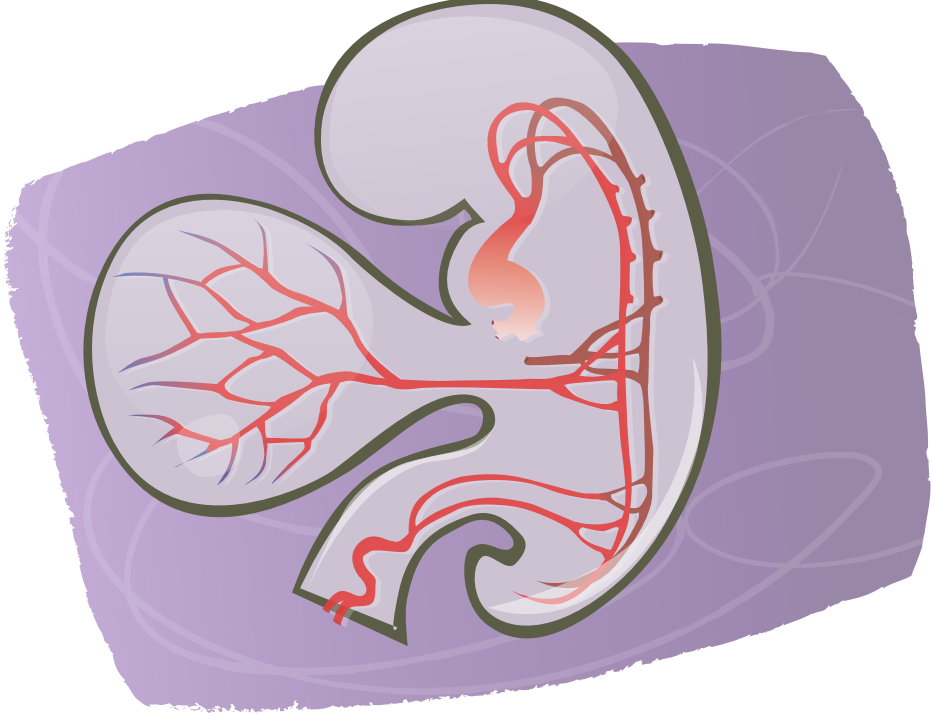
Resumo

O sistema nervoso central origina-se da placa neural, cuja formação é induzida pela notocorda. As bordas da placa neural se elevam e a porção central se aprofunda formando o sulco neural. Posteriormente, as bordas se aproximam na linha média e se fundem formando o tubo neural. A extremidade cefálica do tubo neural dará origem ao encéfalo, formado inicialmente pelas vesículas primárias e num segundo momento pelas vesículas secundárias. Já a extremidade caudal do tubo neural irá originar a medula espinhal, a qual mantém o padrão de organização tubular do tubo neural e tem seu neuroepitélio organizado nas camadas endimária, do manto e marginal. O canal central do tubo neural irá originar os ventrículos encefálicos e o canal central da medula espinhal. As células do tubo neural proliferam e formam o neuroepitélio, que dará origem aos neuroblastos (precursores dos neurônios) e aos glioblastos (precursores das células da glia).

Referências

- CARLSON, B. M. *Embriologia humana e biologia do desenvolvimento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 408 p.
- DUMM, C. G. *Embriologia humana: atlas e texto*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 401 p.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia clínica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 600 p.
- SADLER, T. W. *Langman: embriologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 324 p.
- SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S. B.; BRAUER, P. R.; FRANCIS-WEST, P. H. *Larsen: embriologia humana*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 472 p.

CAPÍTULO 8



Desenvolvimento do sistema cardiovascular

Neste capítulo você irá reconhecer os principais eventos do desenvolvimento do sistema cardiovascular, que é o primeiro sistema a funcionar no embrião. Ele é formado exclusivamente por células de origem mesodérmica. O sistema vascular e o coração primitivo começam a se formar durante a 3ª semana de desenvolvimento, e na 4ª semana o coração já começa a bater. Para que você compreenda melhor os eventos envolvidos na formação do sistema cardiovascular, abordaremos separadamente o desenvolvimento dos vasos sanguíneos e o desenvolvimento do coração.

Introdução

Até o final da 2ª semana de vida, o embrião ainda não possui uma rede vascular para a distribuição de nutrientes e remoção das excretas, por isso a nutrição do embrião é obtida do sangue materno acumulado nas lacunas do sinciciotrofoblasto. Os nutrientes presentes nesse sangue passam por difusão pelas células do citotrofoblasto e do mesoderma extraembrionário e chegam às células embrionárias (Figura 8.1).

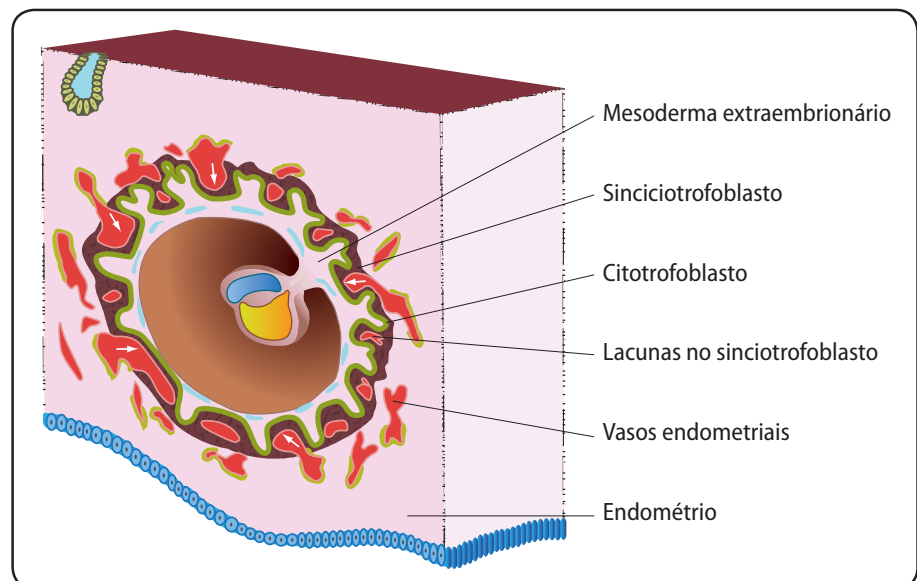


Figura 8.1 - Representação esquemática do disco bilaminar e das estruturas extraembrionárias ao final da 2ª semana do desenvolvimento. Note a presença de sangue endometrial nas lacunas do sinciciotrofoblasto (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008).

O desenvolvimento e o funcionamento precoce do sistema cardiovascular fazem-se necessários porque, com o crescimento rápido do embrião, sua oxigenação e suas necessidades nutricionais não são adequadamente supridas somente através da difusão. Portanto, é preciso haver um método eficiente de bombeamento sanguíneo e de captação de oxigênio e nutrientes do sangue materno, bem como para a remoção de dióxido de carbono e resíduos metabólicos do embrião.

Para a melhor compreensão da formação do sistema cardiovascular, vamos apresentar primeiramente a formação dos vasos sanguíneos e em seguida a formação do coração.

8.1 Formação dos vasos sanguíneos

Por volta do 21º dia de desenvolvimento inicia-se a formação dos vasos sanguíneos, primeiramente na região extraembrionária, especificamente nas seguintes áreas (Figura 8.2):

- mesoderma extraembrionário que reveste a vesícula vitelínica;
- mesoderma extraembrionário do pedículo do embrião;
- mesoderma extraembrionário que está associado às células do citotrofoblasto.

Cerca de dois dias mais tarde em relação ao início da formação dos vasos na região extraembrionária começam a se formar os vasos sanguíneos no interior do embrião.

A formação do sistema vascular envolve dois processos: a **vasculogênese** e a **angiogênese**. A vasculogênese corresponde à formação de novos vasos a partir de células precursoras chamadas **angioblastos**. A angiogênese é a formação de novos vasos pela ramificação dos vasos já existentes.

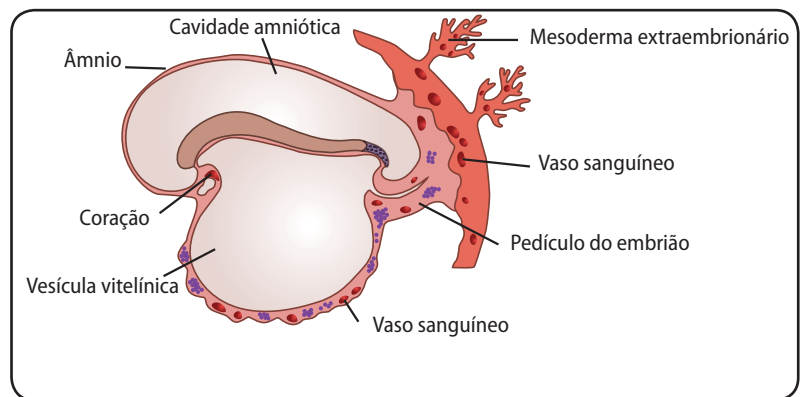


Figura 8.2 - Representação esquemática das estruturas extraembrionárias no início da 3ª semana do desenvolvimento. Note o início da formação dos vasos sanguíneos no mesoderma extraembrionário (Adaptado de: SADLER, 2010).

Tanto nas regiões extraembrionárias como no interior do embrião, a formação dos vasos a partir dos angioblastos pode ser resumida da seguinte maneira:

- células mesenquimais, derivadas de diferentes tipos de mesoderma intraembrionário e do mesoderma extraembrionário, diferenciam-se em precursoras de células endoteliais, os angioblastos, que se agregam formando as chamadas **ilhotas sanguíneas** (Figura 8.3A).
- no interior das ilhotas sanguíneas surgem pequenas cavidades, que correspondem ao lúmen dos vasos sanguíneos primitivos (Figura 8.3B);
- as células que revestem o lúmen do vaso primitivo se achatam e tornam-se as células precursoras das células endoteliais (Figura 8.3C);
- as células que permanecem no interior do lúmen dos vasos primitivos são as precursoras das células sanguíneas (Figura 8.3C, 8.3C1);
- os lumens dos vasos primitivos, revestidos por células endoteliais primitivas, se fundem e formam redes de canais endoteliais (Figura 8.3D, 8.3D1);
- as células mesenquimais que circundam os vasos primitivos darão origem aos componentes musculares e conjuntivos dos vasos (Figura 8.3D1).

Todos os tipos de mesoderma intraembrionário têm competência para formar vasos sanguíneos. As redes de canais endoteliais primitivos vão se formando em diferentes regiões do corpo e vão confluindo para a formação de toda a rede de vasos do embrião (Figura 8.4). Esses vasos sanguíneos primitivos não podem ainda ser distinguidos estruturalmente como veias ou artérias.

As primeiras células sanguíneas se formam no interior dos vasos primitivos. Contudo, essa produção de células sanguíneas é

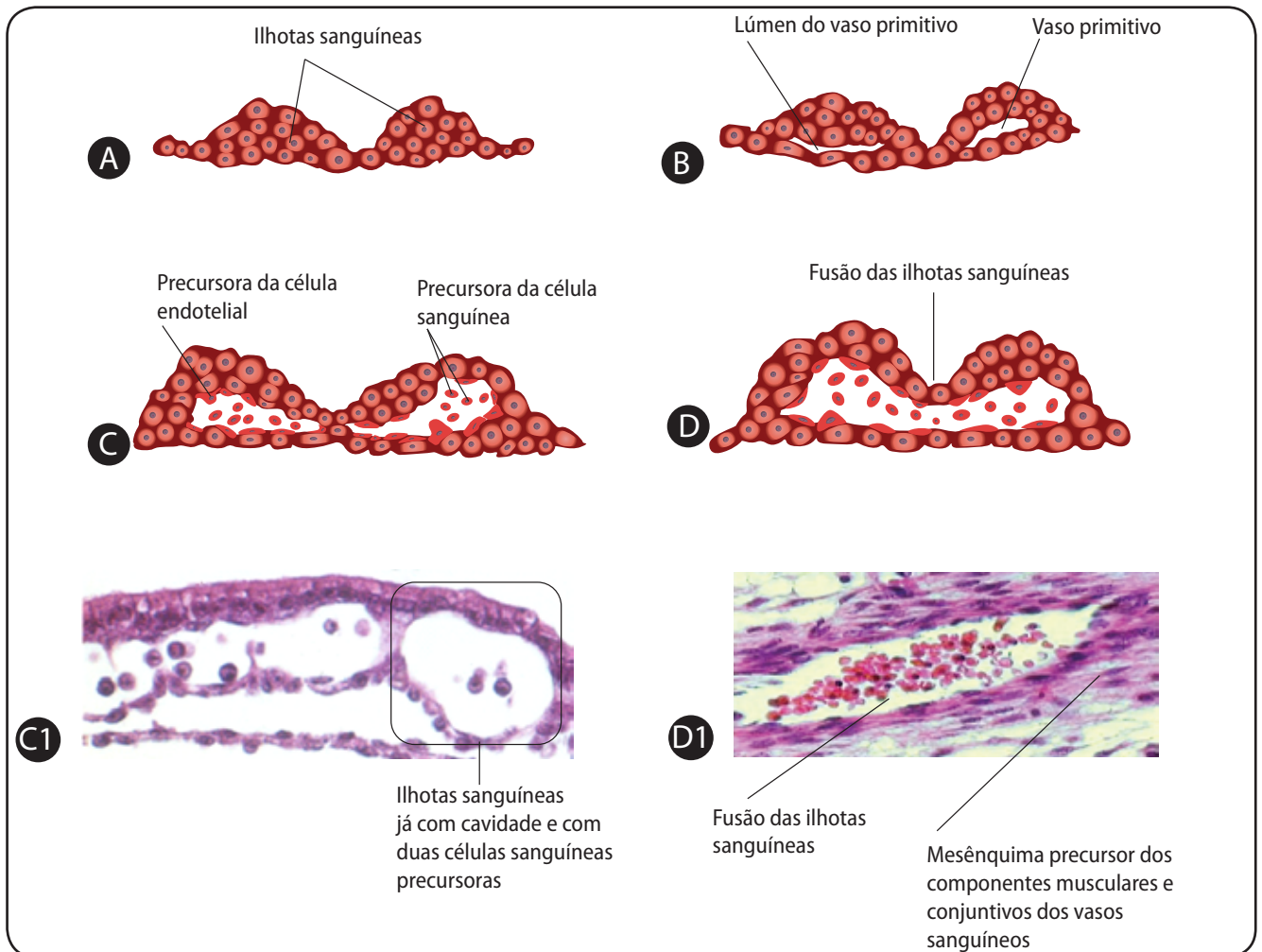


Figura 8.3 - Representação esquemática de secções de ilhotas sanguíneas mostrando os estágios sucessivos de formação dos vasos sanguíneos e das primeiras células sanguíneas. Micrografias em microscopia de luz de ilhotas sanguíneas em (C1) e da fusão das ilhotas sanguíneas em (D1) (Adaptado de: MOORE; PERSAUD, 2008 e <www.embryology.med.unsw.edu.au>).

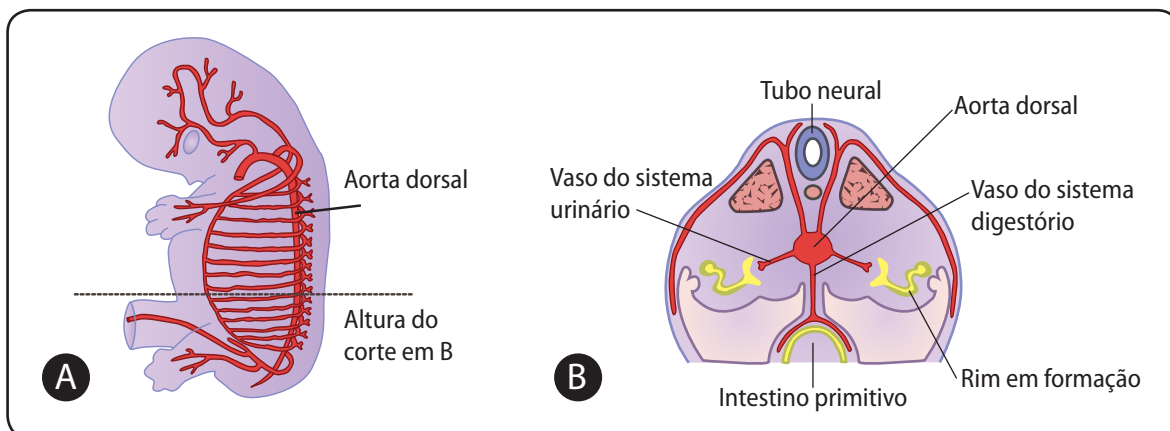


Figura 8.4 - Representação esquemática dos vasos do embrião em vista total lateral (A) e em corte transversal (B). Note em (b) o início da formação dos vasos sanguíneos do sistema digestório e urinário (Adaptado de: DUMM, 2003).

insuficiente para o embrião. Então, por volta da 5ª semana começa a produção de células sanguíneas, primeiramente no fígado e, mais tarde, no baço, nos linfonodos e na medula óssea (Figura 8.5).

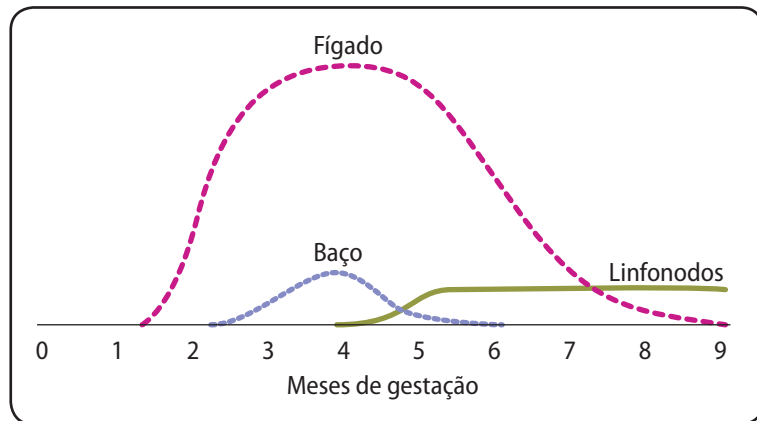


Figura 8.5 - Representação da formação das células sanguíneas durante os meses de gestação nos diferentes órgãos, como fígado, baço e linfonodos.

8.2 Formação do coração

A formação do coração tem início na 3ª semana de desenvolvimento, quando surgem espessamentos celulares no **mesoderma cardiogênico**, localizado à frente da membrana bucofaríngea (Figura 8.6). Os espessamentos celulares do mesoderma cardiogênico correspondem aos **cordões angioblásticos**.

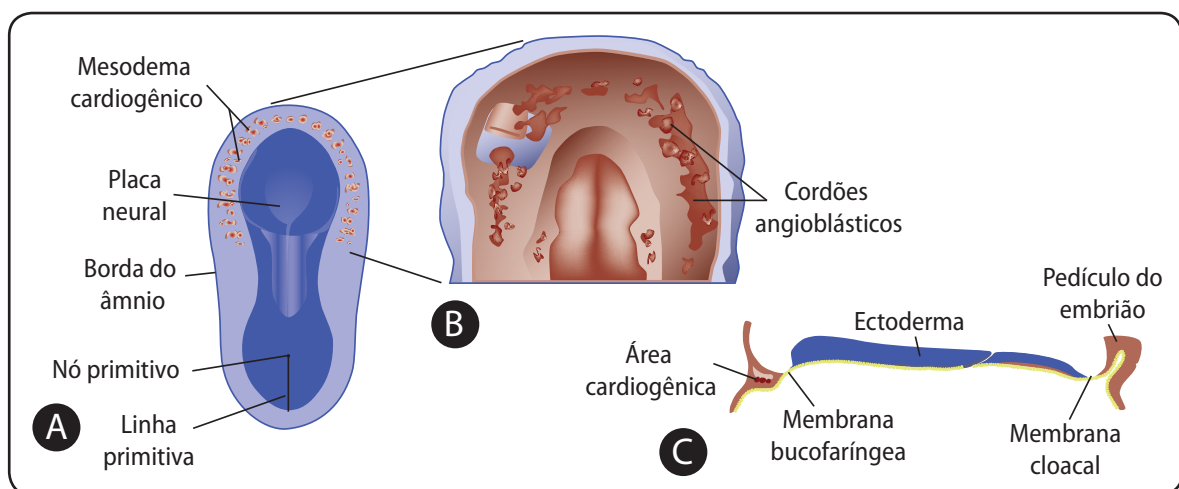


Figura 8.6 - Vista dorsal do embrião antes dos dobramentos mostrando a área onde se localiza o mesoderma cardiogênico (em vermelho) (A); em (B) detalhe das células do mesoderma cardiogênico formando cordões angioblásticos; em (C) corte sagital do embrião mostrando a localização dos cordões angioblásticos à frente da membrana bucofaríngea (Adaptado de: SADLER, 2010 e COCHARD, 2003).

Os espessamentos celulares do mesoderma cardiogênico formam dois **cordões angioblásticos**, que em seguida canalizam e formam os **tubos endocárdicos**. Em consequência do dobramento céfalo-caudal do corpo do embrião, os tubos endocárdicos assumem uma localização ventral e posterior à membrana bucofaríngea (Figura 8.7).

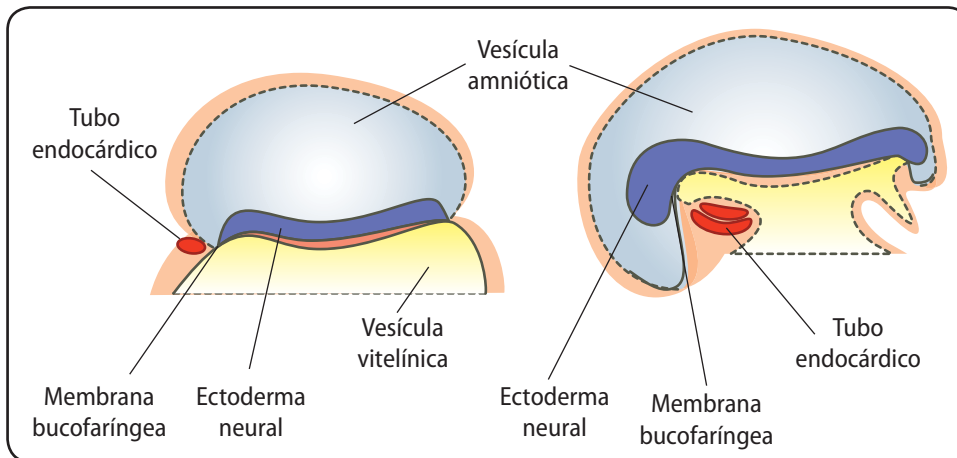


Figura 8.7 - Representação esquemática de corte sagital do embrião, mostrando a mudança de posição dos tubos endocárdicos em função do dobramento céfalo-caudal (Adaptado de: <www.embryology.ch>).

Em consequência do dobramento lateral do corpo do embrião, os tubos endocárdicos se fundem formando o **tubo endocárdico único** (Figura 8.8). Com a fusão dos tubos endocárdicos, que começa na porção cranial do coração em desenvolvimento e prossegue na direção caudal, tem-se o coração com formato tubular.

Em virtude dos dobramentos, o tubo endocárdico é reposicionado ventralmente e passa a ter contato com o **mesoderma esplâncnico** e com o celoma intraembrionário dessa região (Figura 8.8). Esses tecidos formam o **coração primitivo**, da seguinte maneira:

- o tubo endocárdico dará origem ao revestimento endotelial interno do coração, o **endocárdio**;
- o mesoderma esplâncnico dará origem a um espesso tecido muscular, que formará o **miocárdio**;
- o mesoderma esplâncnico formará ainda a **geleia cardíaca**, que separa o endocárdio do miocárdio;

“O coração primitivo inicia os batimentos por volta do 22º dia de desenvolvimento”

- o celoma intraembrionário dessa região formará a **cavidade pericárdica**.

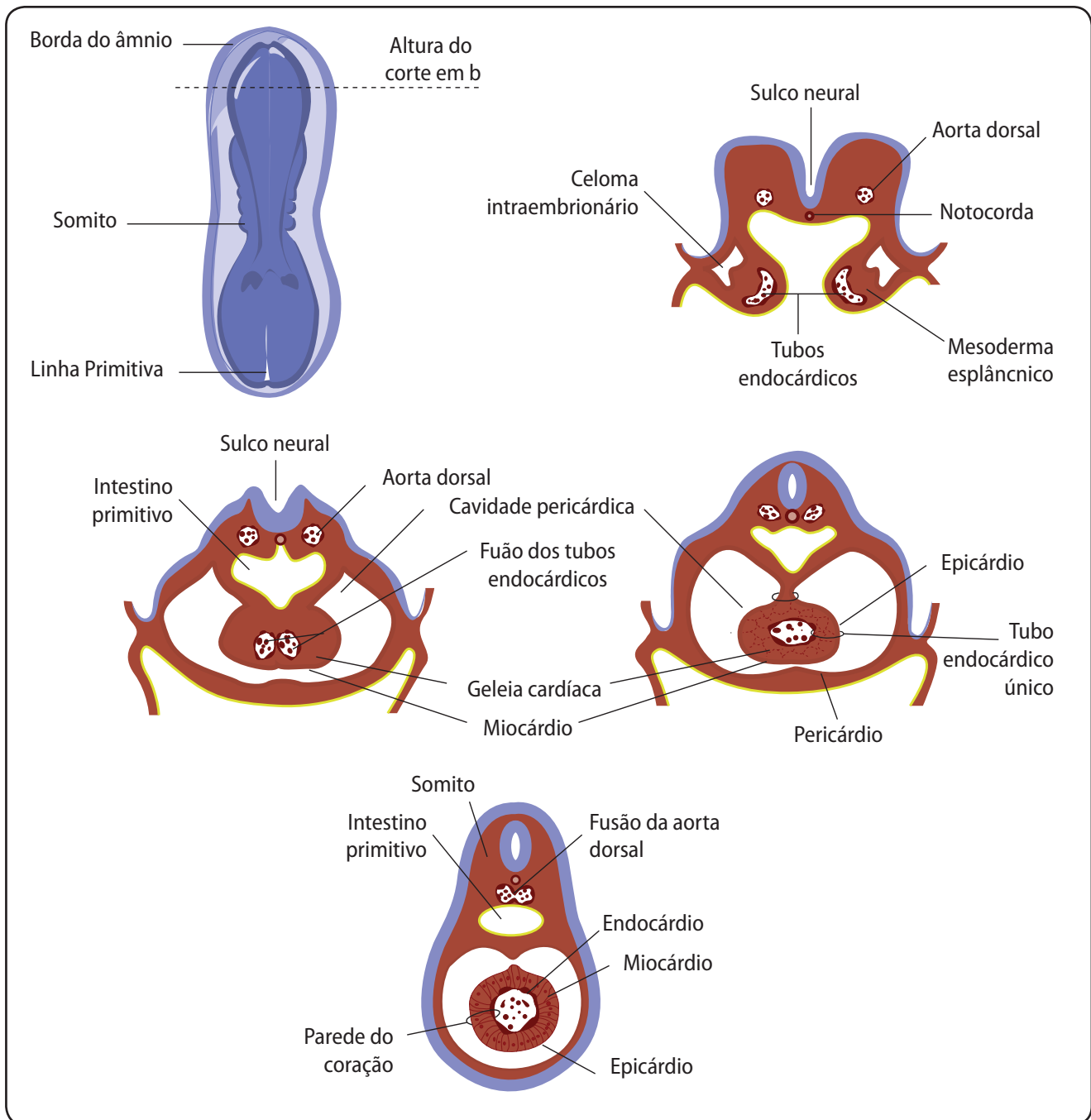


Figura 8.8 - Representação esquemática de corte transversal do embrião entre o final da 3ª semana e o início da 4ª semana, destacando a fusão dos tubos endocárdicos em função do dobramento lateral (Adaptado: MOORE; PERSAUD, 2008).

O coração **primitivo é tubular**, está localizado ventralmente no embrião e se alonga, passando a ser constituído das seguintes regiões (Figuras 8.9 e 8.10):

- tronco arterial;
- bulbo cardíaco;
- ventrículo;
- átrio;

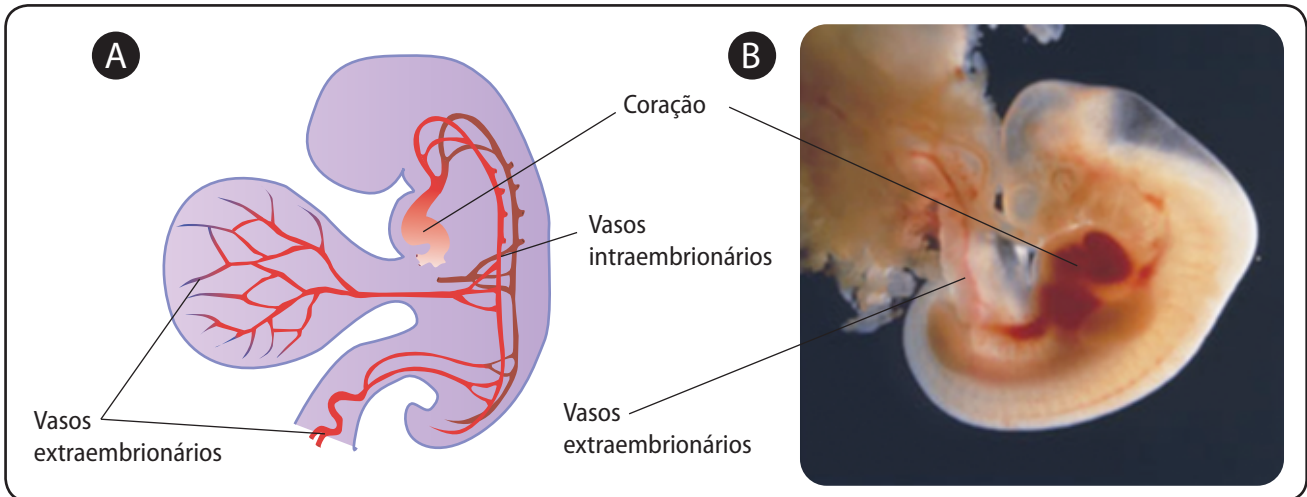


Figura 8.9 - Representação esquemática (A) e micrografia de vista lateral (B) de embrião humano evidenciando o coração, os vasos sanguíneos intra e extraembrionários (Adaptado de: DUMM, 2003 e <www.theinterim.com>).

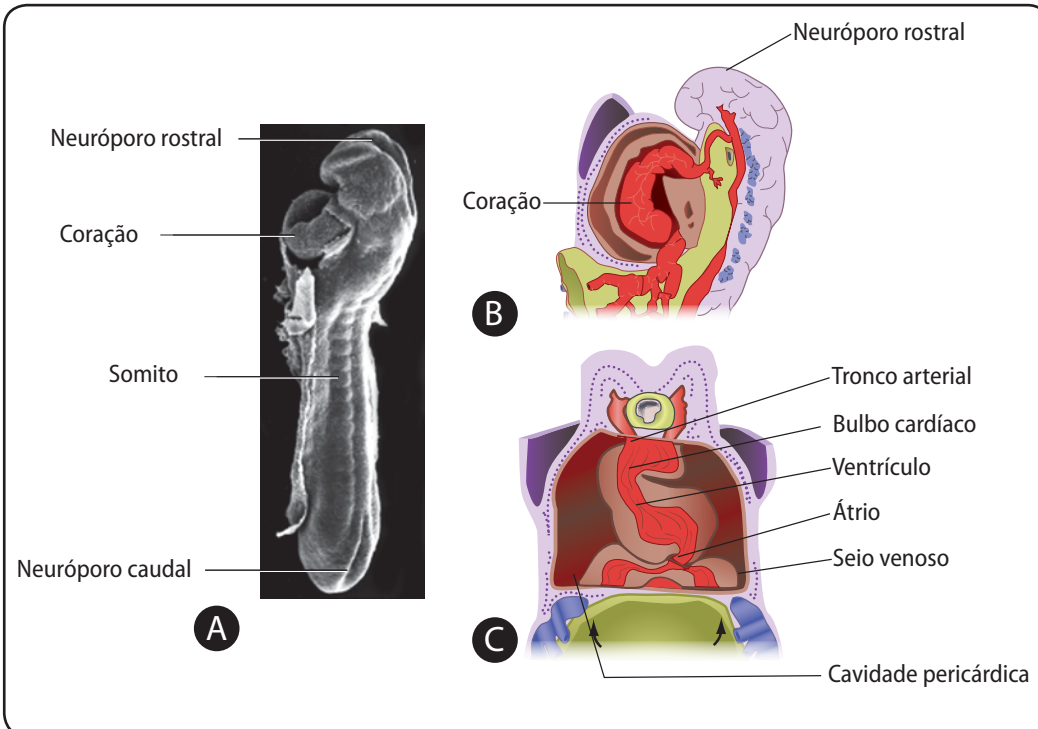


Figura 8.10 - Micrografia de microscopia eletrônica de varredura mostrando o embrião no início da 4ª semana, evidenciando o coração na região ventral do embrião (A). Em (B) representação da região cefálica do embrião em vista lateral, mostrando o coração tubular. Em (C) vista frontal do embrião, evidenciando o coração primitivo e as suas regiões (Adaptado de: <www.embryology.med.unsw.edu.au> e COCHARD, 2003).

- seio venoso;

As cavidades do coração primitivo comunicam-se todas entre si (Figura 8.11). Observe ainda que as regiões cefálica e caudal do coração primitivo correspondem ao tronco arterial e ao seio venoso, respectivamente. Dessa forma, no coração primitivo o ventrículo é uma cavidade mais cefálica do que o átrio, ao contrário do que se observa no coração adulto.

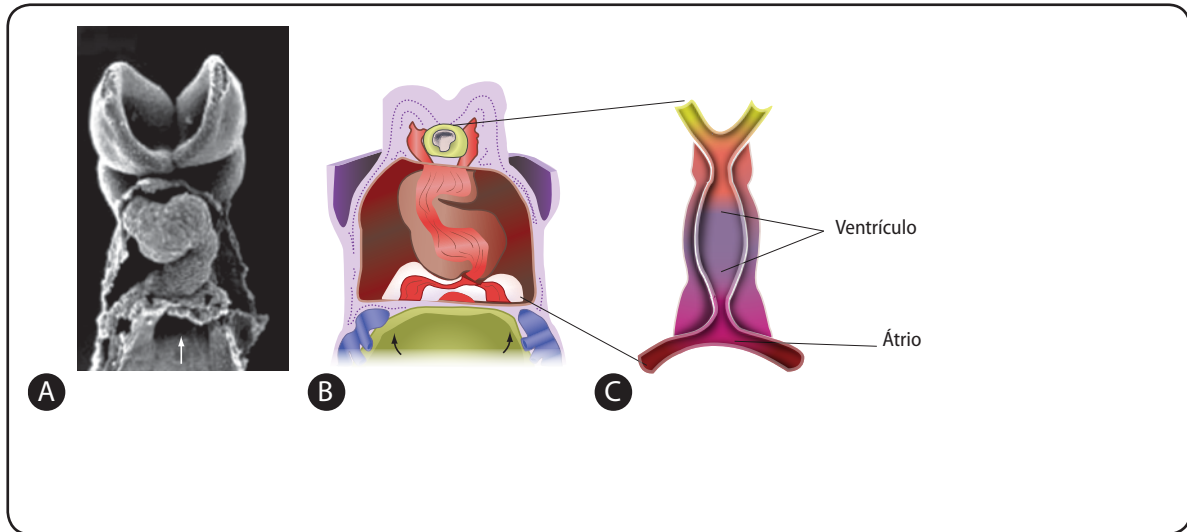


Figura 8.11 - Micrografia de microscopia eletrônica de varredura mostrando o embrião em vista ventral, com destaque para o coração ainda bastante proeminente (A). Em (B) vista frontal do embrião evidenciando o coração primitivo. Em (C) representação esquemática do coração primitivo em corte, evidenciando a comunicação direta entre as cavidades (Adaptado de: <www.embryology.med.unsw.edu.au>, COCHARD, 2003 e SRIVASTAVA; OLSON, 2000).

“Durante o seu desenvolvimento, o coração é bastante proeminente e se destaca na região ventral do embrião formando a proeminência cardíaca”

A reorientação espacial das cavidades do coração ocorre graças ao crescimento rápido e acentuado do bulbo cardíaco e do ventrículo em relação às demais regiões do coração. Como consequência desse crescimento, o coração dobra sobre si mesmo formando inicialmente uma alça, a **alça bulboventricular**, que dá ao coração o formato da letra U. O coração continua a dobrar-se de tal forma que o ventrículo assume uma posição mais caudal em relação ao átrio (Figura 8.12).

8.2.1 Septação do coração

Os dobramentos do coração foram os responsáveis pela reorientação de suas regiões. Contudo, faz-se necessário também indivi-

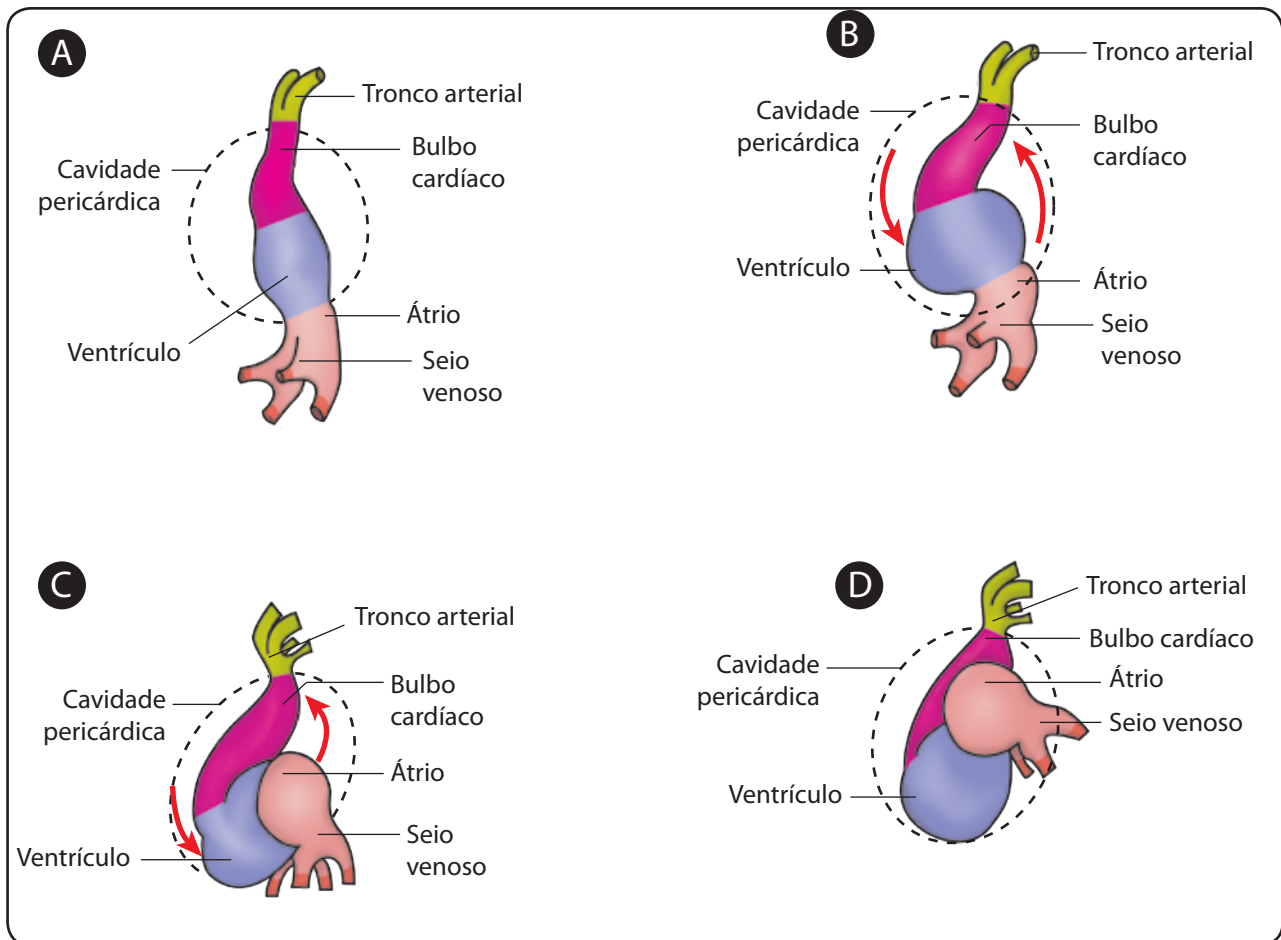


Figura 8.12 - Vistas laterais do coração primitivo durante os dobramentos. Acompanhe a reorientação espacial das regiões do coração durante a 4ª semana de desenvolvimento. Em (A) o coração apresenta-se como um tubo alongado no sentido céfalo-caudal do embrião, sendo que o ventrículo encontra-se em posição céfálica e o átrio em posição caudal; em (B) o coração inicia o seu dobramento devido ao crescimento acentuado do ventrículo, formando a alça bulboventricular (seta vermelha); em (C) o ventrículo passa a assumir uma posição mais caudal, enquanto o átrio posiciona-se mais cefalicamente, devido à formação da alça bulboventricular (seta vermelha); em (D) o coração completa o seu dobramento e suas regiões assumem seu posicionamento final (Adaptado de: <www.embryology.ch>).

dualizar os átrios e os ventrículos para formar as câmaras cardíacas. A individualização e a divisão interna de átrios e ventrículos é denominada **septação do coração**.

Assim, com a septação do coração formam-se os átrios esquerdo e direito, bem como os ventrículos esquerdo e direito. O processo de septação é relativamente complexo e as câmaras cardíacas apresentam septação simultânea. Porém, para facilitar a compreensão vamos didaticamente apresentar a septação do coração da seguinte forma:

“Os coxins endocárdicos contribuem para a formação das válvulas e septos membranosos do coração.”

- septação atrioventricular;
- septação interventricular;
- septação interatrial;
- **Septação atrioventricular:** no final da 4ª semana formam-se dois espessamentos nas paredes do coração, um na parede dorsal e outro na ventral. Esses espessamentos são chamados **coxins endocárdicos** e surgem na altura do futuro canal atrioventricular. Durante a 5ª semana os coxins endocárdicos crescem, aproximam-se e fundem-se, dividindo o canal atrioventricular em canal direito e canal esquerdo (Figura 8.13).

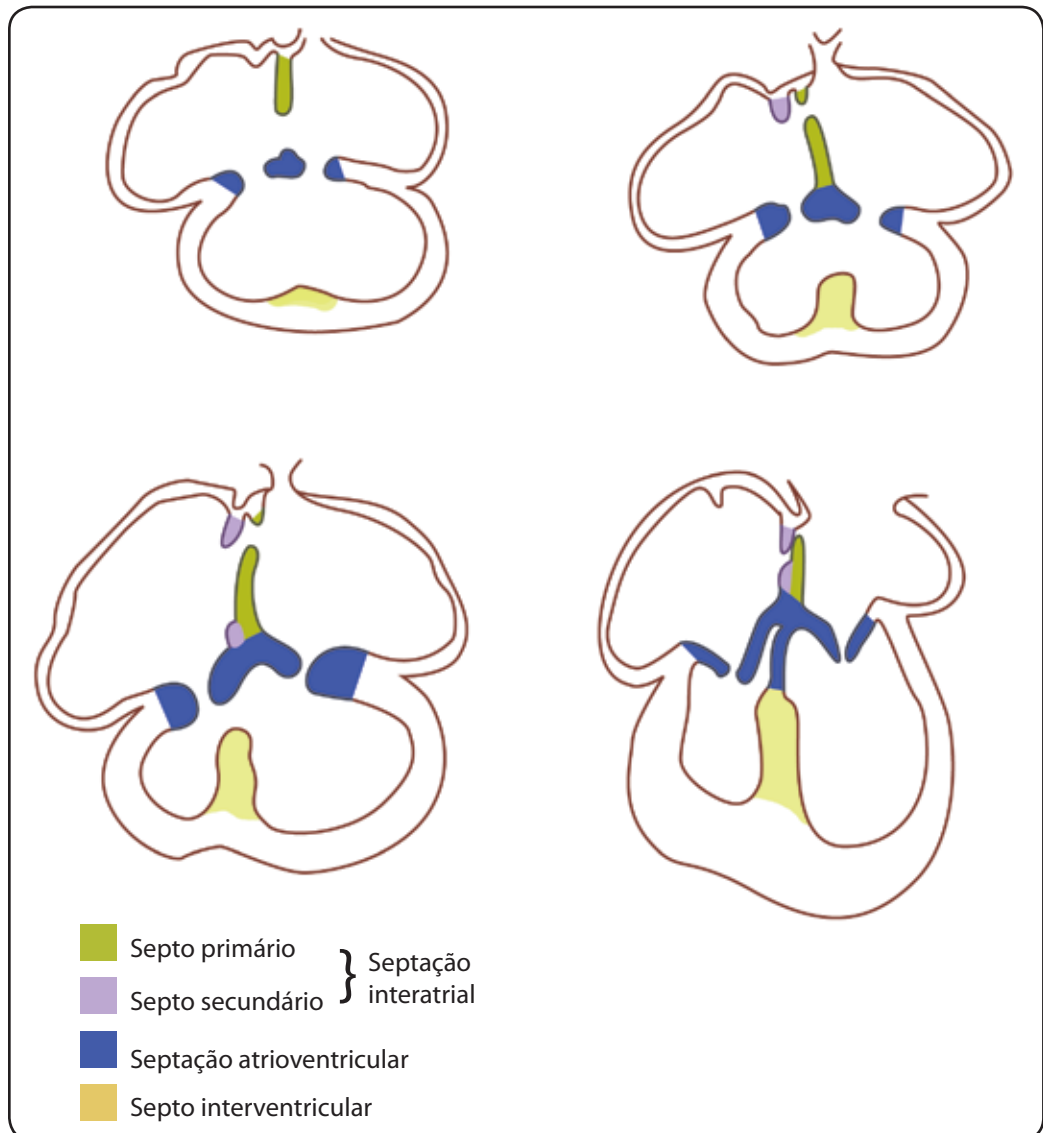


Figura 8.13 - Vistas frontais do coração (em corte) durante os processos de septação interatrial, septação atrioventricular e septação interventricular.

- **septação interventricular:** a separação do ventrículo direito e esquerdo inicia com um espessamento de células no assoalho do ventrículo primitivo. Esse espessamento é chamado **septo interventricular**, que cresce em direção aos coxins endocárdicos. Ao final da 7ª semana os ventrículos direito e esquerdo estão completamente separados (Figura 8.13).
- **septação interatrial:** o átrio primitivo começa a se dividir no final da 4ª semana, para formar os átrios direito e esquerdo. A septação dos átrios inicia pela formação de **dois septos interatriais**, o **septo primário** e o **septo secundário** (Figura 8.13).

O **septo primário** cresce em forma de meia-lua a partir do teto do átrio primitivo, em direção aos coxins endocárdicos dorsal e ventral, que por sua vez também estão em processo de fusão. Inicialmente, o septo primário divide parcialmente o átrio primitivo em átrio direito e esquerdo, existindo portanto uma abertura transitória entre os átrios, chamada **forame primário**. Devido ao crescimento do septo primário e à sua fusão com os coxins endocárdicos, o forame primário desaparece. Contudo, antes do forame primário se fechar, ocorre na região central do septo primário a morte de algumas células por apoptose, o que resulta na formação de pequenas perfurações que coalescem para formar o **forame secundário** (Figura 8.14a).

O **septo secundário** cresce em meia-lua a partir da parede ventro-cranial do átrio primitivo, à direita do septo primário. O septo secundário forma uma divisão incompleta dos átrios direito e esquerdo, e o espaço que permanece no septo secundário é chamado **forame oval** (Figura 8.14b).

“Antes do nascimento, o forame oval permite que o sangue que entra no átrio direito passe para o átrio esquerdo. Após o nascimento, o forame oval normalmente se fecha até por volta do 3º mês de idade.”

Resumo

O sistema cardiovascular começa a se formar na 3ª semana e na 4ª semana o coração primitivo já começa a bater. Os vasos sanguíneos se formam primeiramente nas regiões extraembrionárias a partir de aglomerados de células mesodérmicas, chamadas ilho-

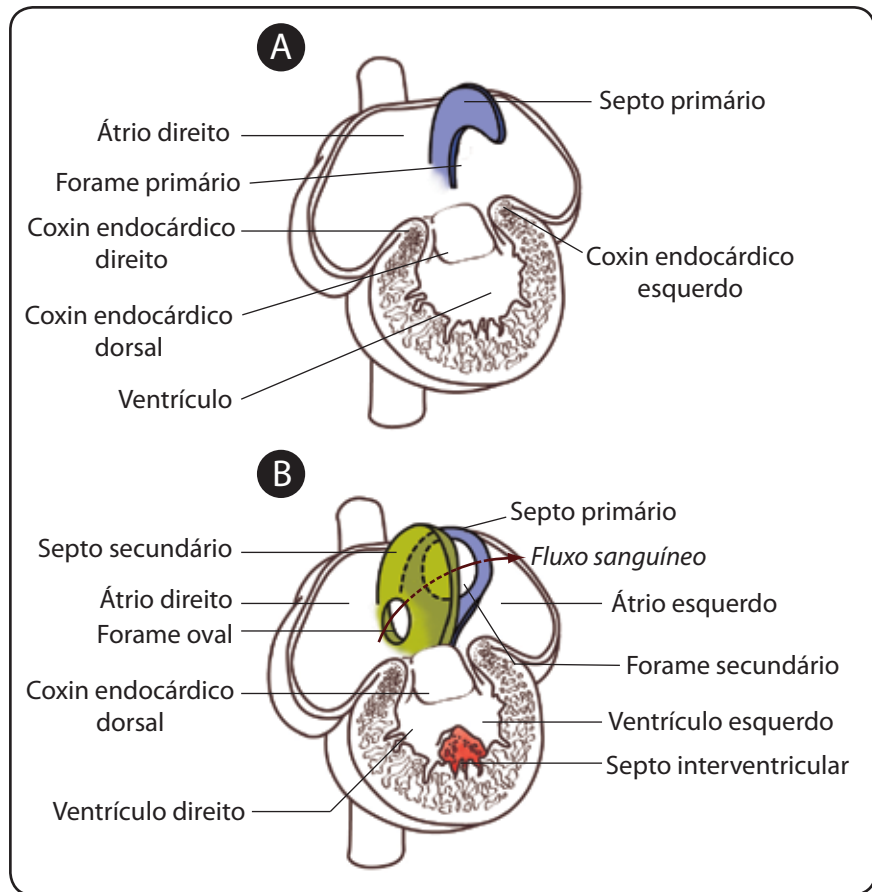


Figura 8.14 - Vistas frontais do coração (em corte) durante os processos de septação interatrial. Em (A) a formação do septo primário (azul); em (B) destaca-se a formação do septo secundário (verde) e o fluxo sanguíneo atrial (seta) durante a vida intrauterina (Adaptado de: <www.embryology.med.unsw.edu.au>).

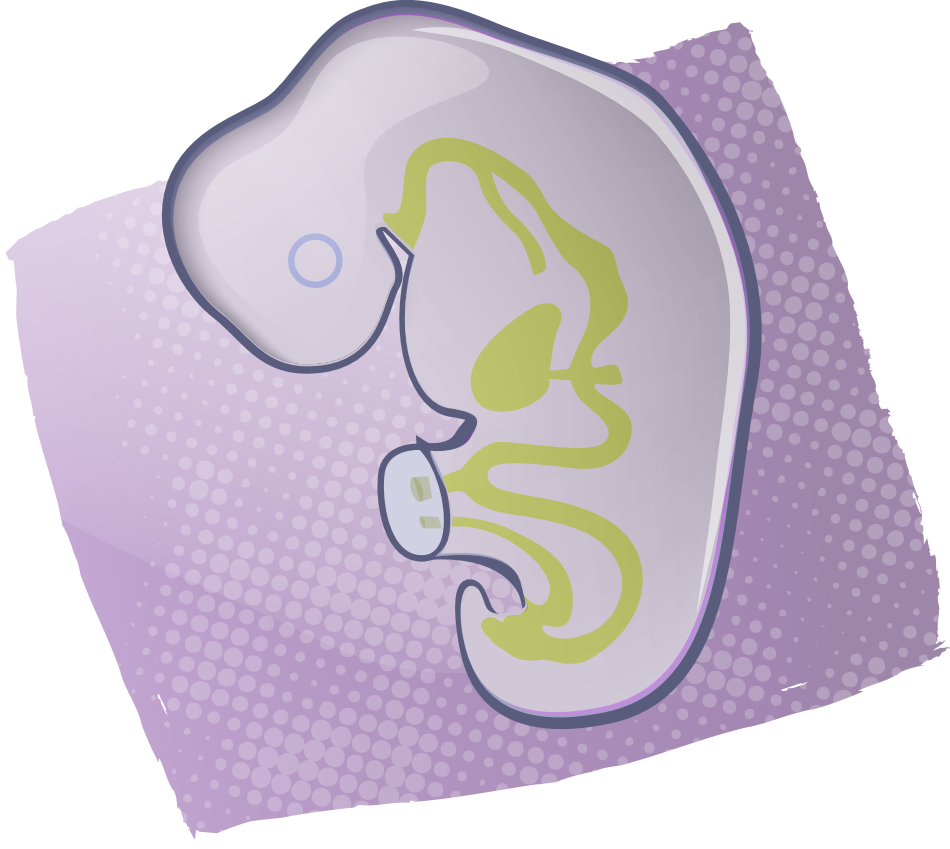
tas sanguíneas. No interior do embrião os vasos inicialmente se formam a partir de ilhotas sanguíneas constituídas por diferentes tipos de mesoderma, conforme a região do corpo onde o vaso está se organizando. O coração primitivo é tubular e constituído por quatro regiões dispostas no sentido céfalo-caudal: bulbo cardíaco, ventrículo, átrio e seio venoso. A reorientação espacial do coração se dá em função dos dobramentos do coração. A separação das câmaras cardíacas ocorre por meio do processo de septação do coração. Formam-se (1) os coxins endocárdicos, que separam o átrio do ventrículo; (2) o septo interventricular, que separa o ventrículo primitivo em ventrículo direito e ventrículo esquerdo; (3) os septos interatriais primário e secundário, que separam o átrio primitivo em átrio direito e átrio esquerdo. Os dobramentos e a

septação do coração ocorrem simultaneamente e iniciam durante a 4ª semana de desenvolvimento.

Referências

- CARLSON, B. M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 408 p.
- COCHARD, L. R. **Atlas de embriologia humana de Netter**. Porto Alegre: Artmed, 2003. 288 p.
- DUMM, C. G. **Embriologia humana: atlas e texto**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 401 p.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 600 p.
- SADLER, T. W. **Langman – Embriologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 324 p.
- SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S. B.; BRAUER, P.R.; FRANCIS-WEST, P. H. **Larsen – Embriologia Humana**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 472 p.
- SRIVASTAVA, D.; OLSON, E. N. A genetic blueprint for cardiac development. **Nature**, v. 407, n. 6801, p. 221-226, 14 set. 2000.

CAPÍTULO 9



Desenvolvimento do sistema digestório

Ao ler este capítulo você reconhecerá os principais eventos do desenvolvimento do sistema digestório, a partir do intestino primitivo. A formação do intestino primitivo é uma consequência dos dobramentos lateral e céfalo-caudal do embrião, que se iniciam no final da 3ª semana de desenvolvimento.

9 Formação do intestino

“Lembre-se que as membranas bucofaríngea e cloacal são constituídas apenas por ectoderma e endoderma, conforme vimos no Capítulo 4.”

Durante os dobramentos do corpo, a porção do teto da vesícula vitelínica constituída de células do endoderma é incorporada ao embrião formando o intestino primitivo (Figura 9.1). Nas regiões cefálica e caudal do embrião, o intestino primitivo é delimitado pelas membranas bucofaríngea e cloacal, enquanto que a região média comunica-se temporariamente com a parte da vesícula vitelínica que não foi incorporada ao embrião (Figura 9.2).

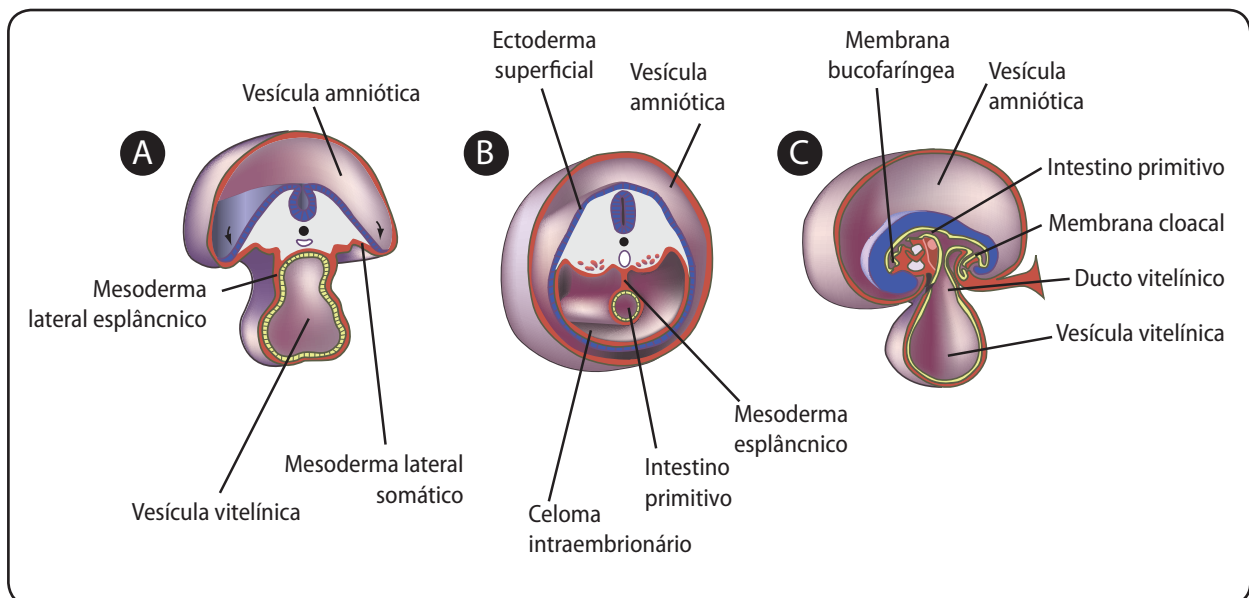


Figura 9.1 - Representação esquemática dos dobramentos do corpo do embrião evidenciando a incorporação do teto da vesícula vitelínica para formar o intestino primitivo. Em (A, B) cortes transversais. Em (C) corte sagital (Fonte: Adaptado de Sadler, 2010).

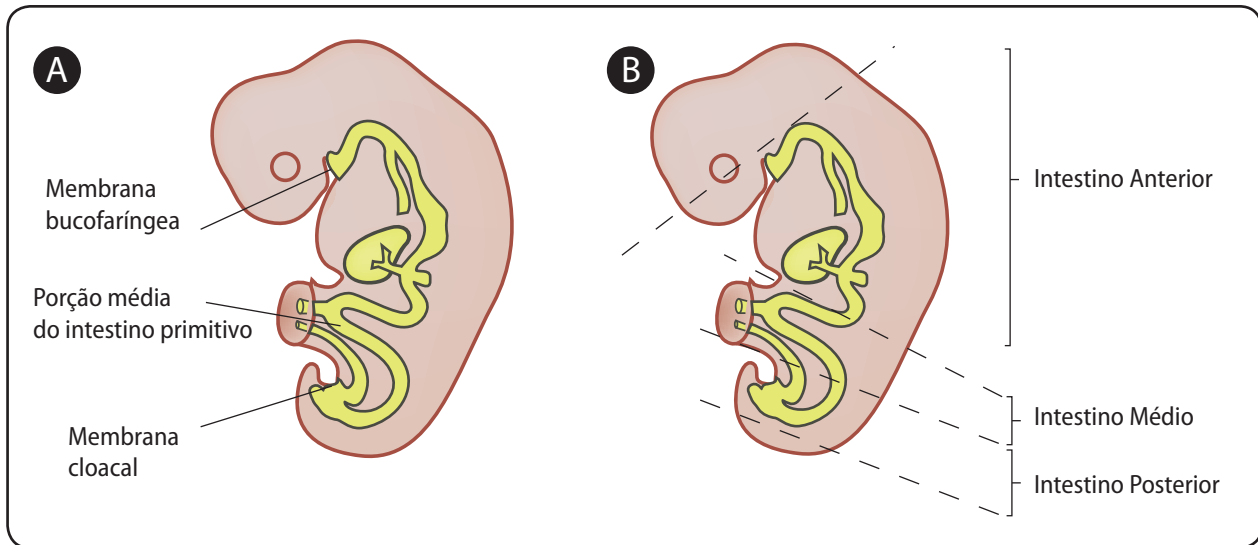


Figura 9.2 - Em (A), representação do intestino primitivo (em amarelo) em vista lateral, destacando as membranas bucofaríngea e cloacal; em (B), as retas tracejadas indicam os limites das regiões anterior, média e posterior do intestino primitivo (Fonte: Adaptado de Sadler, 2010).

O intestino primitivo está dividido em três regiões: o intestino **primitivo anterior, médio e posterior**. O revestimento interno de todas essas regiões é endodérmico, enquanto que os músculos, vasos sanguíneos, tecido conjuntivo de preenchimento e sustentação são derivados do mesoderma esplâncnico (Figura 9.1).

Para melhor compreensão do desenvolvimento do sistema digestório, vamos organizar este Capítulo de acordo com os eventos do desenvolvimento de cada uma das três regiões do intestino primitivo.

9.1 Intestino primitivo anterior

A região anterior do intestino primitivo é a que irá desenvolver a maior parte dos órgãos do sistema digestório, como a cavidade oral, o esôfago, estômago, fígado, vesícula biliar, pâncreas e a parte inicial do duodeno

A porção anterior do intestino primitivo alonga-se no sentido céfalo-caudal, em virtude do crescimento do corpo do embrião. Como consequência desse alongamento, tem-se a formação do **esôfago** durante a 4ª semana de desenvolvimento. Inicialmente o esôfago ainda é curto, mas como o embrião cresce muito rapidamente, o esôfago vai alongando-se proporcionalmente ao crescimento do embrião.

Na altura do esôfago surge um brotamento ventral que corresponde ao broto dos futuros pulmões, que gradualmente se separa do intestino primitivo por meio do **septo traqueoesofágico**. Esse septo separa o intestino primitivo em uma porção ventral, com função respiratória, e em uma porção dorsal, com função digestória (Figura 9.3).

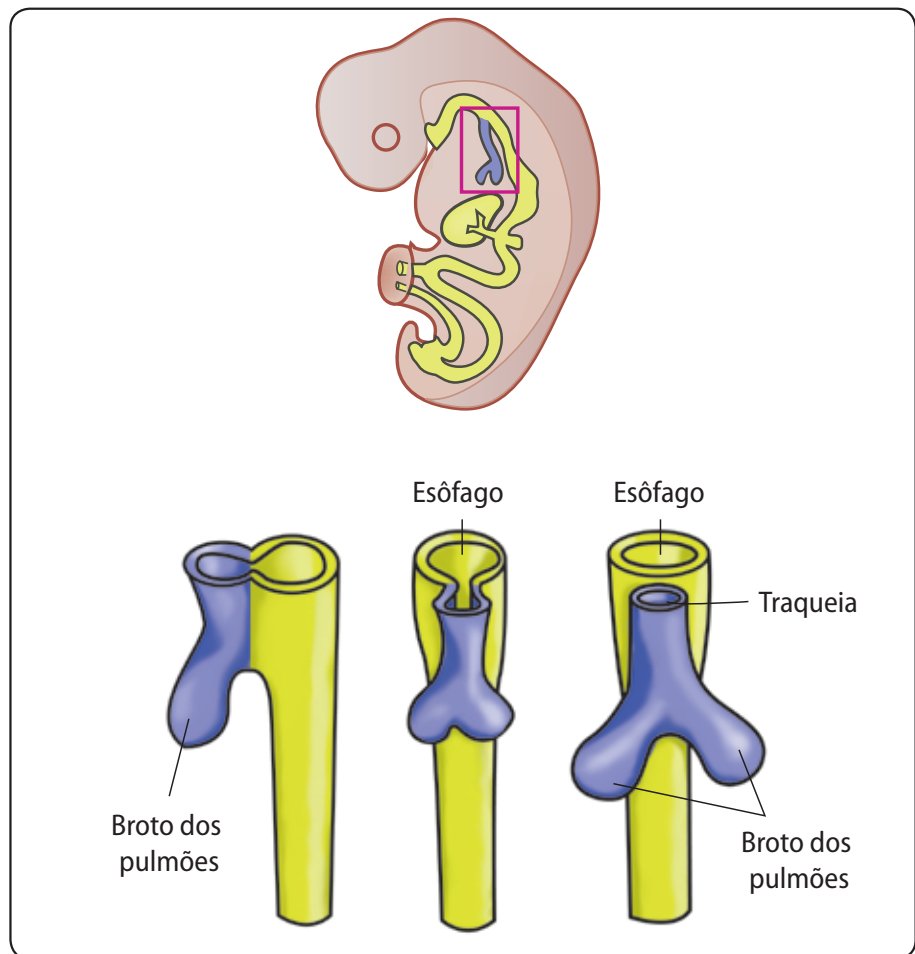


Figura 9.3 - Representação do intestino primitivo anterior destacando o crescimento do broto do pulmão (A) e a septação traqueoesofágica (B, C, D). Em (A, B) vista lateral e em (C, D) vistas ventrais (Fonte: Adaptado de Sadler, 2010).

O **estômago** começa a se desenvolver durante a 4ª semana, como uma porção dilatada do intestino primitivo na região caudal ao esôfago. Nas semanas subsequentes, a parte dorsal do estômago cresce mais rapidamente do que as outras regiões, iniciando a formação da grande curvatura do estômago. Contudo, para que esse órgão adquira seu posicionamento anatômico será necessária uma mudança na sua posição, a qual se dará através da **rotação do estômago**.

Assim, o estômago gira 90° em torno do seu próprio eixo, no sentido horário, ocorrendo um reposicionamento dos lados esquerdo e direito, que passam a ser as faces anterior e posterior do estômago, respectivamente (Figura 9.4). Durante a rotação, a parede posterior do estômago continua a crescer mais rapidamente do que a porção anterior, formado assim a **grande e pequena curvaturas**.

As extremidades cefálica e caudal do estômago coincidem originariamente com o eixo anteroposterior do intestino primitivo e também do embrião. Contudo, durante a rotação, ocorre ainda uma acomodação do estômago, de tal forma que suas regiões cefálica (porção cárdica) e caudal (porção pilórica) ficam inclinadas em relação ao eixo anteroposterior do embrião (Figura 9.4).

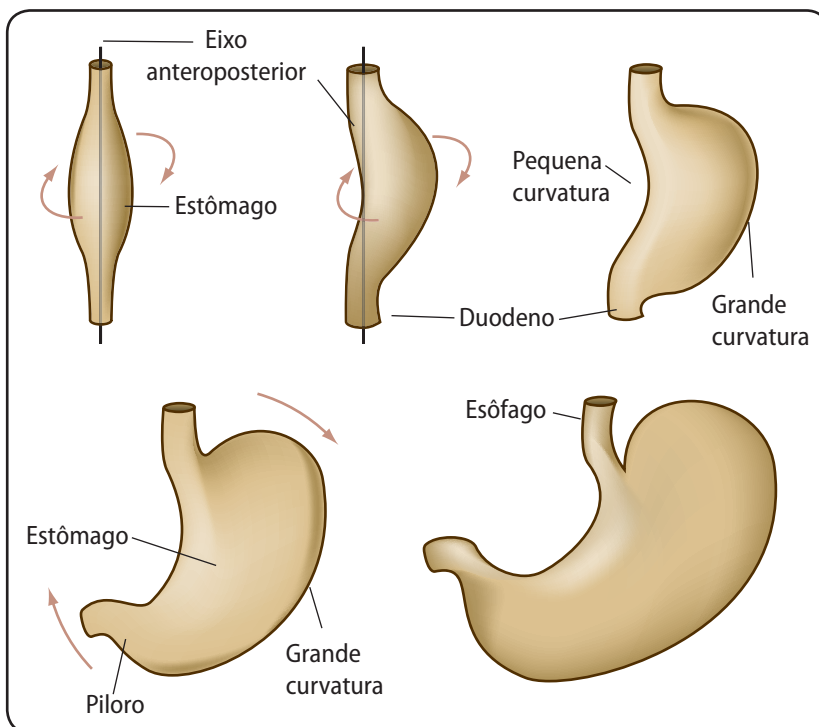


Figura 9.4 - Representação esquemática do desenvolvimento do estômago, destacando a sua rotação e a formação da grande e da pequena curvatura.

O **fígado** se forma ao final da 3ª semana, a partir de um brotamento do epitélio endodérmico na porção mais caudal do intestino primitivo anterior. O brotamento do fígado cresce e invade o mesoderma esplâncnico que envolve o endoderma do intestino primitivo. O ducto biliar e a vesícula biliar também se desenvolvem a partir do brotamento do fígado (Figura 9.5).

“A bile passará a ser secretada por volta da 12ª semana de desenvolvimento.”

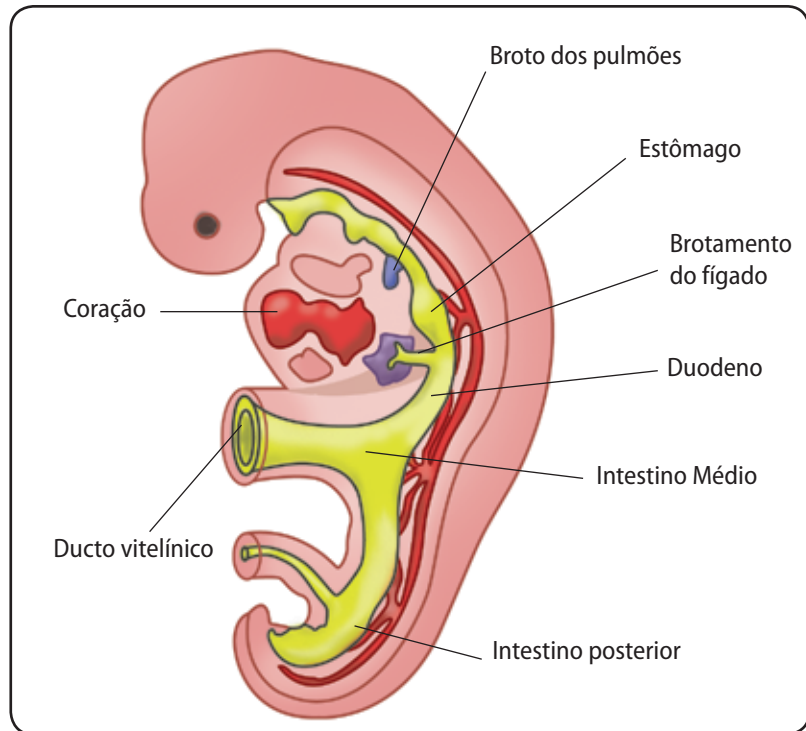


Figura 9.5 - Representação do embrião em vista lateral evidenciando o desenvolvimento do intestino primitivo (amarelo) e a formação inicial do fígado (Fonte: Adaptado de Sadler, 2010).

“O fígado cresce muito rapidamente, e logo será um órgão bastante volumoso. Por volta da 10^a semana, o peso do fígado corresponde a cerca de 10% do peso corporal do feto. Esse rápido crescimento está, em parte, relacionado à função hematopoiética do fígado. Como vimos no Capítulo 8, o fígado é um dos produtores de células sanguíneas, antes que a medula óssea possa assumir essa função. Ao nascimento, o peso do fígado corresponde a cerca de 5% do peso do bebê.”

O **pâncreas** é formado a partir de dois brotamentos endodérmicos do intestino primitivo anterior, próximo à formação do duodeno: o **broto dorsal** e o **broto ventral**. Com a rotação do estômago, a parte inicial do duodeno se desloca e com ela ocorre também o deslocamento do broto ventral, que se aproxima do broto dorsal. Em seguida, ocorre a fusão dos dois brotos. O broto ventral originará a parte da cabeça do pâncreas, enquanto que as demais porções deste órgão são derivadas do broto dorsal (Figura 9.6).

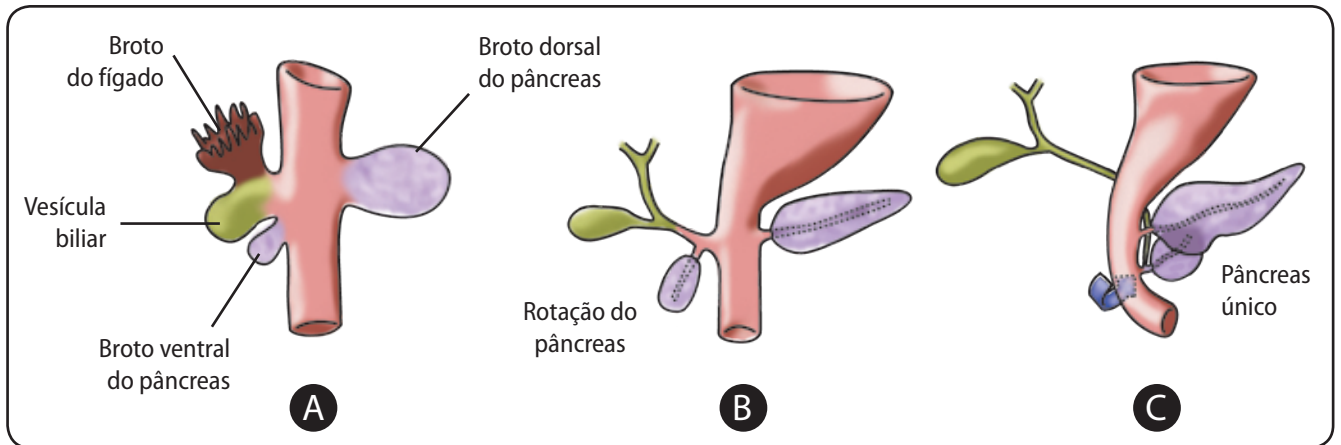


Figura 9.6 - Representação dos estágios de formação do pâncreas. Em (A) a formação dos brotos dorsal e ventral do pâncreas; em (B) a rotação do broto ventral em direção ao broto dorsal; em (C) a fusão dos brotos e a formação do pâncreas único (Fonte: Mortelé et al., 2006).

A porção caudal do intestino primitivo anterior e a porção cefálica do intestino primitivo médio formam o **duodeno**. Com a rotação do estômago, o duodeno também apresenta uma rotação para o lado direito, o que contribui para que essa porção do intestino assuma a sua posição anatômica.

Durante o 2º mês, o lúmen do duodeno está obliterado pela intensa proliferação de células endodérmicas. Em seguida, as células endodérmicas morrem por apoptose e o lúmen do duodeno é recanalizado, como mostra a Figura 9.7.

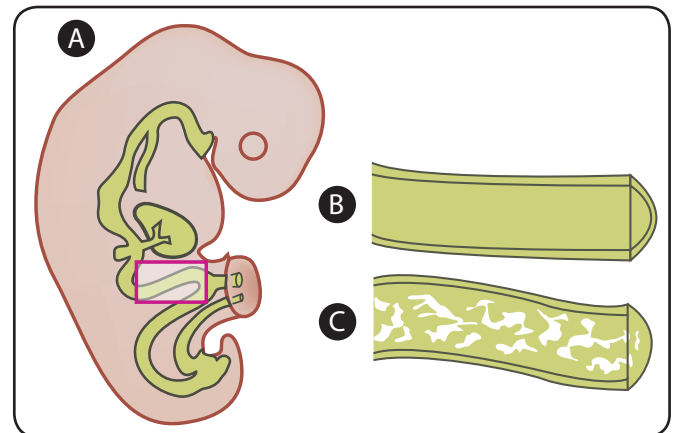


Figura 9.7 - Representação do intestino primitivo (A) destacando o processo de recanalização do duodeno (B, C) (Fonte: Adaptado de www.emedicine.medscape.com e Sadler, 2010).

“O **mecônio** é uma secreção esverdeada escura resultante de células endodérmicas eliminadas durante a recanalização do sistema digestório, associado com líquido amniótico deglutido pelo feto e ainda pela bile que contém bilirrubina (o que confere a cor esverdeada). A partir do rompimento da membrana anal, o mecônio vai sendo gradativamente liberado para o líquido amniótico, o qual se torna levemente turvo no final da gestação. O mecônio corresponde às primeiras fezes do bebê após o nascimento.”

9.2 Intestino primitivo médio

Durante a 5ª semana de desenvolvimento, o intestino médio permanece em contato com a porção da vesícula vitelínica que não foi incorporada ao embrião, através do **ducto vitelínico**. O intestino médio cresce e alonga-se rapidamente, originando a **alça intestinal primária** (Figura 9.8).

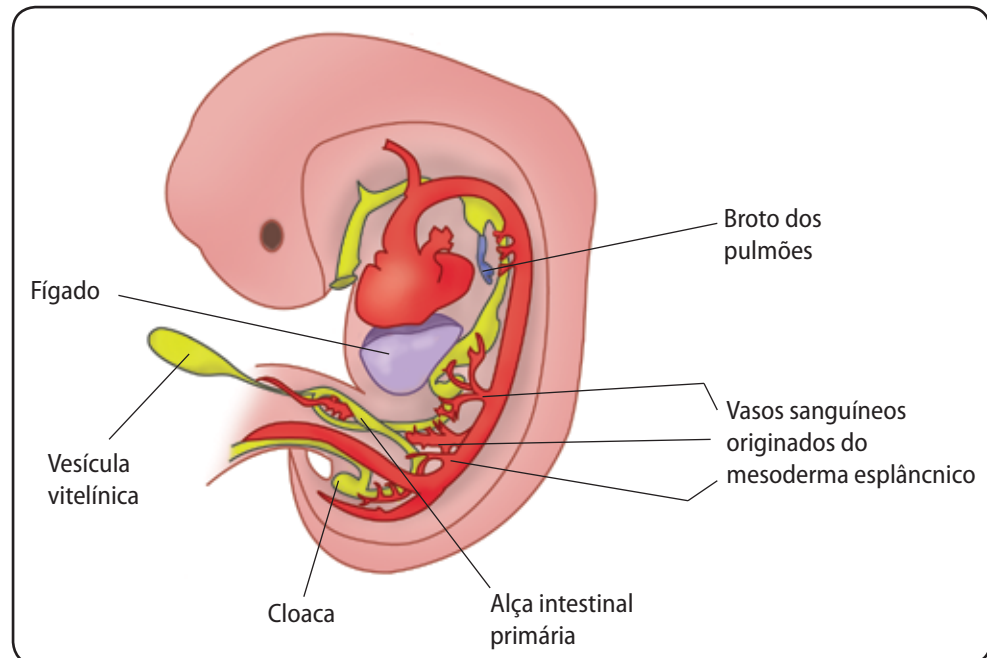


Figura 9.8 - Representação do alongamento do intestino médio e da formação da alça intestinal primária (Fonte: Adaptado de Sadler, 2010).

A parte cefálica dessa alça primária desenvolve-se na porção distal do duodeno, no jejunum e em parte do íleo. Já a parte caudal da alça primária originará o restante do íleo, o apêndice, o cólon ascendente e grande parte do cólon transverso.

Durante a 6ª semana, a alça intestinal primária alonga-se rapidamente e, devido ao grande volume do fígado, há pouco espaço na cavidade abdominal para acomodar o seu crescimento. Como consequência da falta de espaço, a alça intestinal primária invade o ducto vitelínico, que corresponde à cavidade extraembrionária dentro do cordão umbilical. Essa invasão da alça primária no cordão umbilical é denominada **herniação umbilical** fisiológica.

No interior do cordão umbilical, a alça intestinal primária irá apresentar uma rotação de aproximadamente 270° no sentido

anti-horário. Durante a rotação, o intestino continua a alongar-se, originando pequenas novas alças intestinais. Por volta da 10ª semana, a alça intestinal herniada retorna para a cavidade abdominal. Essa rotação da alça intestinal no interior do cordão umbilical é responsável pela reorientação espacial dos intestinos delgado e grosso na cavidade abdominal (Figura 9.9).

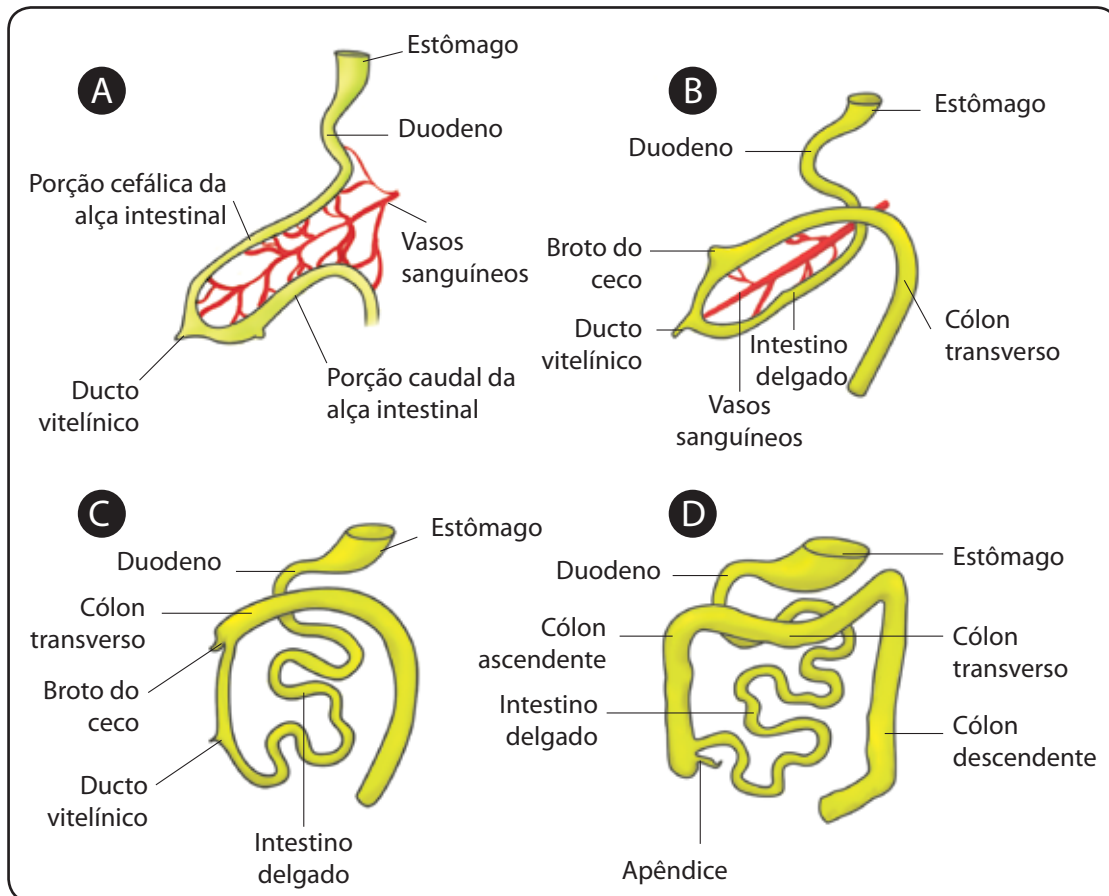


Figura 9.9- Representação esquemática da alça intestinal durante o processo de rotação no interior do cordão umbilical (A, B). Note a organização espacial dos intestinos grosso e delgado após o retorno da alça para a cavidade abdominal (C, D) (Fonte: Adaptado de www.chronolab.com).

9.3 Intestino primitivo posterior

O intestino posterior é formado pela porção final do cólon transverso, pelo cólon descendente, sigmoide, reto e pela parte superior do canal anal, os quais estão representados na Figura 9.10. O limite caudal do intestino primitivo posterior está organizado na forma de uma câmara, a **cloaca**, a qual é delimitada pela **membrana cloacal**.

O mesoderma esplâncnico que reveste o intestino primitivo prolifera na altura da cloaca e forma um septo, o **septo urorretal**, que irá dividir a cloaca em uma parte ventral urogenital e uma parte dorsal digestória (Figura 9.10). Ao final da 7ª semana de desenvolvimento, com a separação da cloaca, ocorre também a divisão da membrana cloacal em membrana urogenital e membrana anal, que irão se romper permitindo o fluxo entre o interior do embrião e a cavidade amniótica.

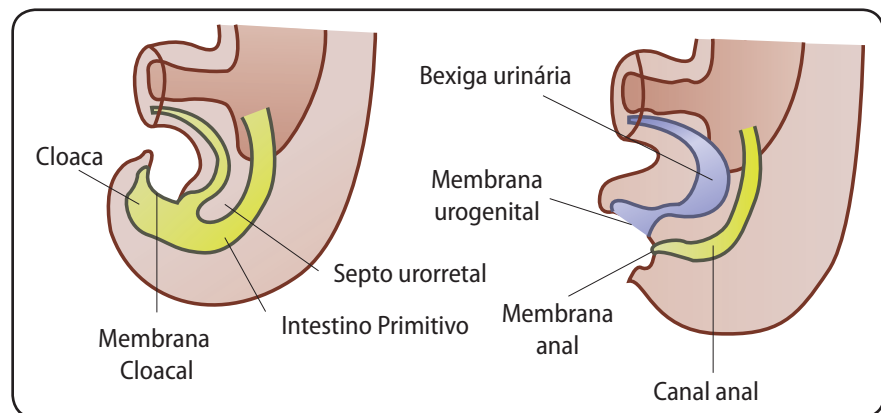


Figura 9.10 - Representação do intestino primitivo posterior destacando a septação da cloaca (Fonte: Adaptado de Sadler, 2010).

Resumo

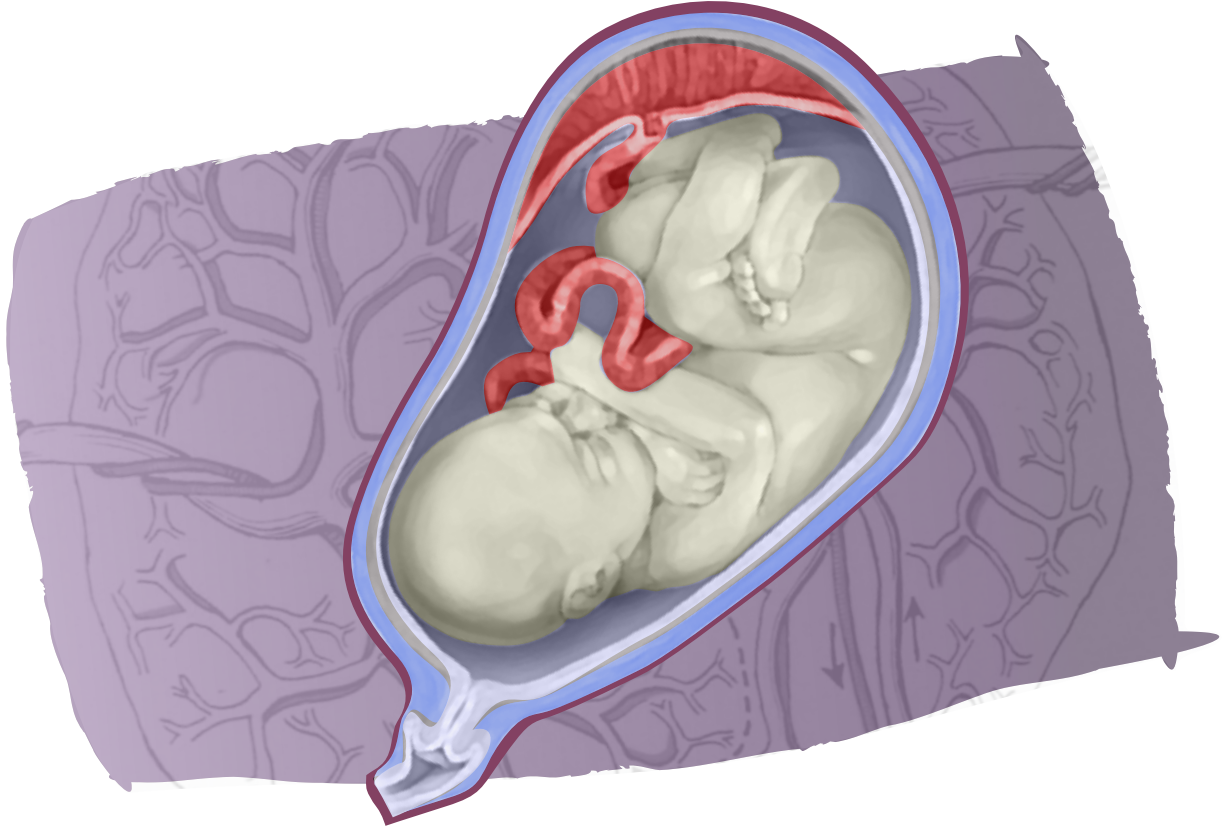
O sistema digestório origina-se a partir do intestino primitivo, em função dos dobramentos do corpo do embrião durante o final da 3ª semana de desenvolvimento. O intestino primitivo é revestido internamente de endoderma e é envolto por células do mesoderma lateral esplâncnico. O endoderma originará todo o revestimento interno dos órgãos do sistema digestório, enquanto que o mesoderma formará os componentes musculares, vasculares e conjuntivos de preenchimento e de sustentação dos órgãos. O intestino primitivo é organizado em três regiões, a anterior, a média e a posterior. A porção do intestino anterior formará a cavidade oral, o esôfago, estômago, fígado, vesícula biliar, pâncreas e a parte inicial do duodeno. A porção do intestino médio formará a outra parte do duodeno, o jejuno, o íleo, o apêndice, o cólon ascendente e grande parte do cólon transversal. O intestino posterior originará

a porção final do cólon transverso, o cólon descendente, sigmóide, reto e a parte superior do canal anal. Ao final da 7ª semana de desenvolvimento, a membrana anal se rompe permitindo o fluxo entre o sistema digestório e a cavidade amniótica.

Referências

- CARLSON, B. M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 408 p.
- COCHARD, L. R. **Atlas de embriologia humana de Netter**. Porto Alegre: Artmed, 2003. 288 p.
- DUMM, C. G. **Embriologia humana: atlas e texto**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 401 p.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 600 p.
- MORTELÉ, K. J.; ROCHA, T. C.; STREETER, J. L.; TAYLOR, A. J.. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. **Radiographics**, May-Jun, n. 26 (3): 2006. 715-31 pp.
- SADLER, T. W. **Langman – Embriologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 324 p.
- SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S. B.; BRAUER, P.R.; FRANCISWEST, P. H. **Larsen – Embriologia Humana**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 472 p.

CAPÍTULO 10



Membranas fetais e placenta

Ao ler este Capítulo você irá compreender que o ovo fertilizado contém poucos nutrientes, de tal modo que, para se desenvolver será necessário que ocorra a implantação do blastocisto no útero. Dessa forma, durante a vida intrauterina a nutrição e a excreção do embrião e do feto serão totalmente dependentes da mãe. Essas exigências são atendidas pelas membranas fetais, as quais servem como interface entre o embrião/feto e o organismo materno.

Introdução

Vários aspectos relacionados às membranas fetais e à placenta já foram abordados em outros capítulos deste Livro, pois à medida que o embrião está se desenvolvendo, as membranas fetais e a placenta também vão se estruturando. Lembre-se do que estudamos sobre a implantação, a formação dos discos embrionários, dos dobramentos do corpo e da formação dos sistemas digestório e cardiovascular. No desenvolvimento humano a relação entre mãe e feto é muito próxima, pois todos os nutrientes atingem o feto via placenta.

As **membranas fetais** são estruturas essenciais também para o desenvolvimento de outros vertebrados, assim como diferentes modelos de placenta são encontrados em outros mamíferos, como estudado no Livro de Embriologia.

Sem dúvida, a placenta ocupa um lugar de destaque no desenvolvimento humano. Sua estruturação e seu funcionamento estão relacionados com a organização do âmnio, da vesícula vitelínica, do alantóide e do cório, os quais serão tratados a seguir.

10.1 Membranas fetais

10.1.1 Âmnio

O âmnio se origina da **vesícula amniótica**, estrutura formada durante a 2ª semana do desenvolvimento. Com o dobramento

céfalo-caudal e lateral do embrião, processo que ocorre durante a 4ª semana do desenvolvimento, a vesícula amniótica envolve o corpo do embrião como uma bolsa cheia de líquido, permitindo que o embrião fique suspenso em um ambiente líquido durante toda a gestação (Figura 10.1). O **líquido amniótico** serve como um amortecedor contra os choques mecânicos, estimula o crescimento simétrico e harmônico do embrião, permite a movimentação fetal e protege o feto de adesões.

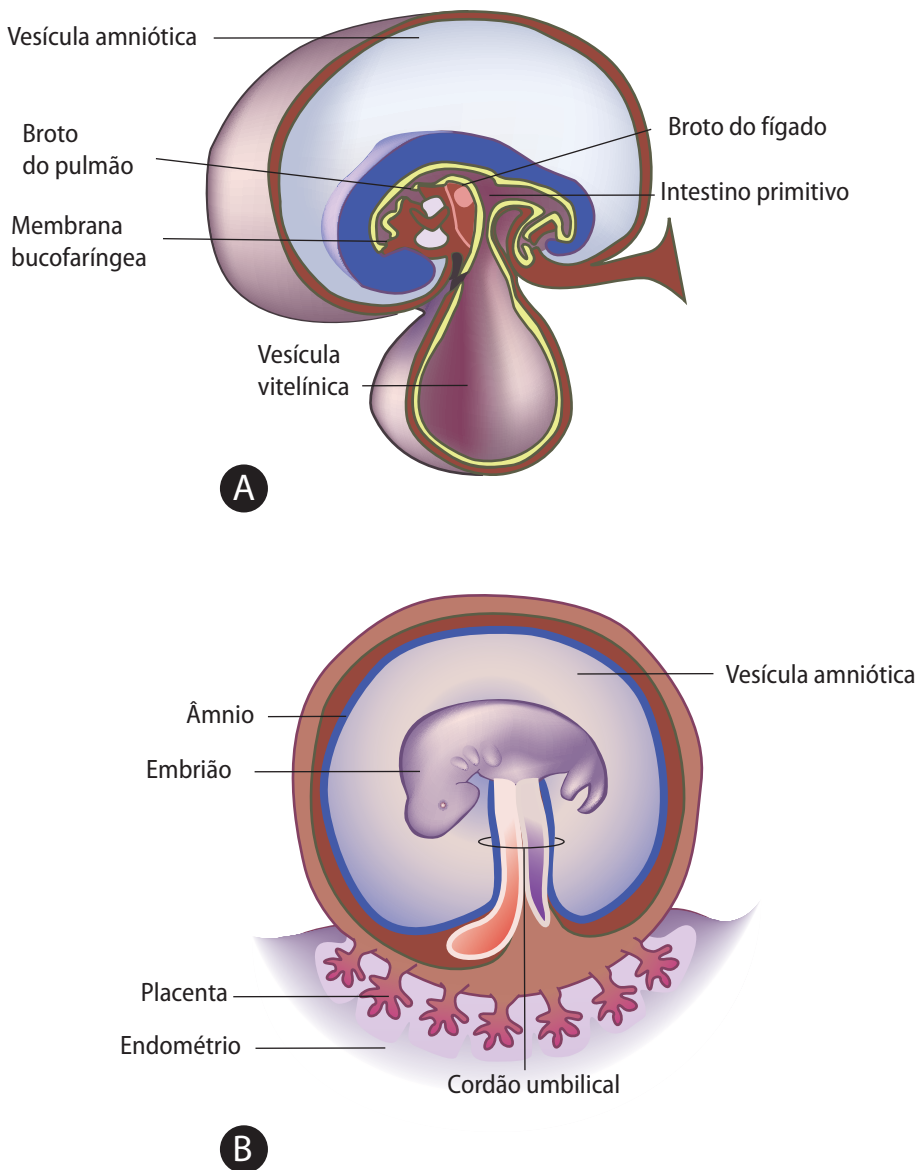


Figura 10.1 - Organização do âmnio durante o início (A) e o final (B) do dobramento do corpo do embrião (Fonte: Adaptado de Sadler, 2010 e www.southtexascollege.edu).

O âmnio é delimitado pela membrana amniótica (que se origina dos amnioblastos), a qual está revestida externamente por uma camada não vascularizada de mesoderma extraembrionário. Acompanhando o crescimento fetal, a cavidade amniótica expande-se progressivamente até que seu conteúdo líquido atinja um máximo de 1 litro entre a 33^a e a 34^a semanas de gestação.

No terceiro trimestre de gestação o líquido amniótico se renova a cada 3 horas e ao final da gestação a velocidade de troca pode atingir 500ml por hora. Embora grande parte do líquido seja trocado através da própria parede do âmnio, a deglutição do líquido pelo feto constitui um mecanismo importante na fase final da gestação, quando o feto engole cerca de 20 ml por hora, que é absorvido pela parede intestinal e entra na corrente sanguínea.

A origem do líquido amniótico ainda não é totalmente conhecida. Existe consenso de que nas vinte primeiras semanas de gestação o líquido é muito semelhante aos demais fluidos fetais. Nesse período a epiderme do feto ainda não está queratinizada, havendo evidências de que fluidos e eletrólitos são capazes de se difundir livremente através da epiderme fetal. Após a 20^a semana, quando na epiderme do feto tem início o processo de queratinização, ocorrem mudanças na produção do líquido, havendo então participação crescente da urina fetal, da filtração dos vasos sanguíneos maternos no cório e da filtração feita pelos vasos sanguíneos do cordão umbilical e da placa coriônica.

O líquido amniótico é constituído por água (99%), material não dissolvido, como células epiteliais, sais orgânicos e inorgânicos. A metade dos constituintes orgânicos é de proteínas, e a outra metade de carboidratos, gorduras e hormônios. O líquido amniótico tem aspecto transparente, e próximo ao nascimento passa a apresentar aspecto mais turvo devido à diminuição da velocidade de filtração pela placenta e à presença do mecônio no líquido amniótico.

“O volume normal do líquido amniótico de um feto a termo varia de 500 a 1000 ml. Uma quantidade excessiva desse líquido (2000 ml) é chamado de hidrâmnio, condição frequentemente associada à gestação múltipla ou em alguns casos de malformação.”

No líquido amniótico são detectadas mais de 200 proteínas, seja de origem fetal ou materna. Com a tecnologia e análises disponíveis nos últimos anos, muito pode ser aprendido sobre a condição do feto examinando a composição do líquido amniótico.

10.1.2 Vesícula vitelínica

A **vesícula vitelínica** se forma na 2^a semana como uma estrutura sacular disposta abaixo do disco embrionário (Figura 10.2). Ao contrário do que ocorre em outros grupos animais, como nas aves e nos répteis, grupos já estudados na disciplina de Embriologia, a **vesícula vitelínica em embriões humanos é bastante pequena e não apresenta vitelo em seu interior**. Por outro lado, o fato de ela não ser a fonte nutritiva do embrião humano não é motivo para não estudá-la, pois veremos que ela desempenha outras funções, como:

- Participação na formação do intestino primitivo: durante a 4^a semana de desenvolvimento, em decorrência dos dobramentos do embrião, a parte superior da vesícula vitelínica é incorporada à região ventral do corpo do embrião, formando assim uma estrutura tubular ventral chamada de **intestino primitivo**;
- Participação na formação do cordão umbilical: na 4^a semana, com os dobramentos do embrião, a vesícula vitelínica passa a ser uma das estruturas que integrará o cordão.
- Formação de sangue: inicia na 3^a semana, na parede externa da vesícula vitelínica, e prossegue até a 6^a semana, quando o fígado passa a ser o responsável pela produção de células sanguíneas.

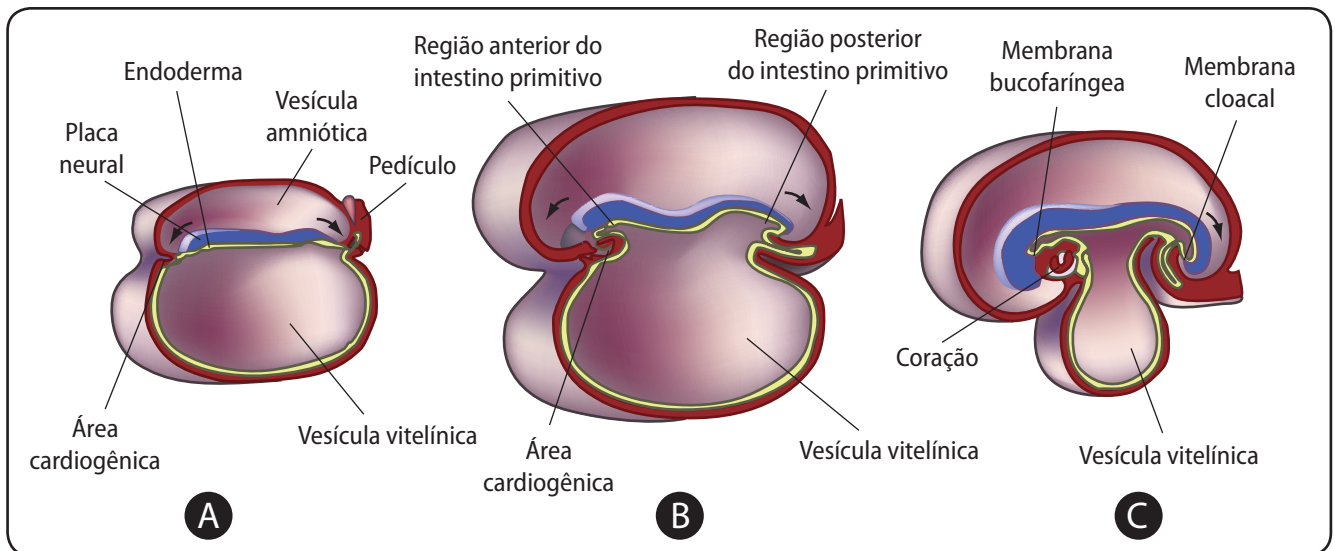


Figura 10.2 - Dobramento do corpo do embrião com destaque para a formação da vesícula vitelínica. Em (A) o disco embrionário com as vesículas amniótica e vitelínica antes dos dobramentos; em (B) início do dobramento céfalo-caudal com a incorporação do teto da vesícula vitelínica ao corpo do embrião; em (C) a presença da porção da vesícula vitelínica que não foi incorporada ao embrião (Fonte: Adaptado de Sadler, 2010).

10.1.3 Alantoide

O **alantóide** se forma na 2ª semana através de uma evaginação do teto da vesícula vitelínica em direção ao pedículo do embrião.

Após os dobramentos do embrião e formação do intestino primitivo, o alantóide assume nova posição no intestino posterior. **Assim como a vesícula vitelínica, também o alantoide em embriões humanos não desempenha as funções habitualmente descritas nos livros didáticos de embriologia.** A função de excreção é típica em embriões de cordados que se formam fora do corpo da mãe, como os répteis e as aves. Sua função em embriões humanos é orientar a formação de vasos sanguíneos extraembriônicos, que irão constituir os vasos do cordão umbilical, pois quando ocorre o fechamento do corpo do embrião o alantóide fica posicionado dentro do cordão umbilical (Figura 10.3).

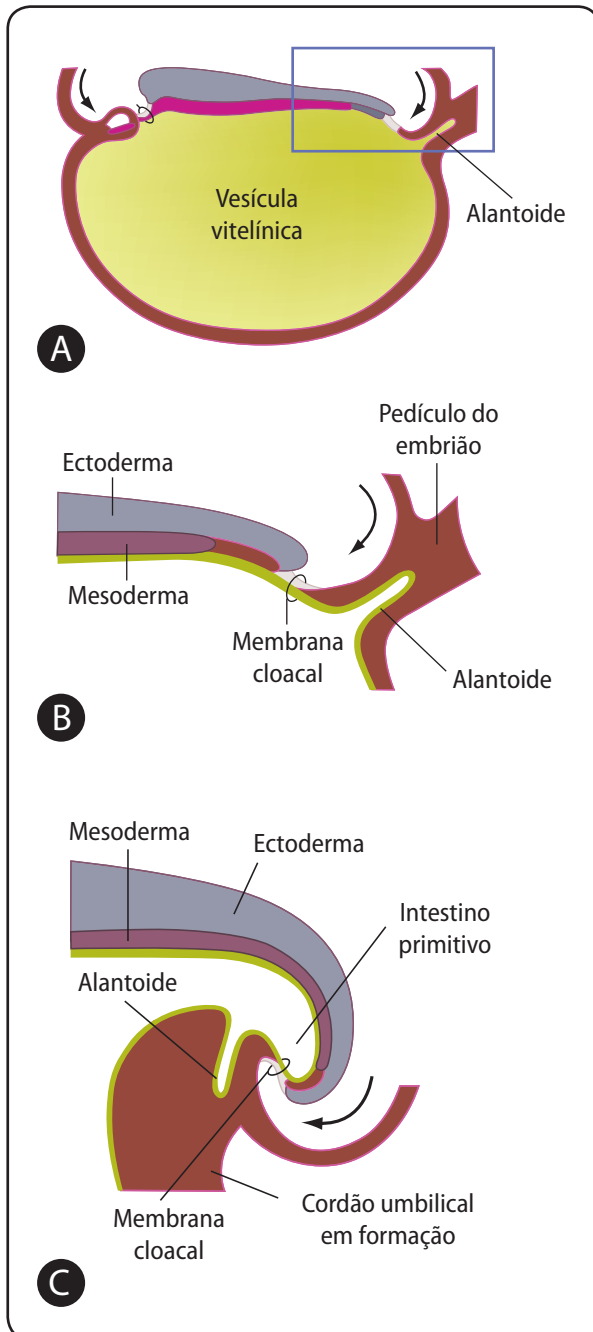


Figura 10.3 - Representação esquemática da formação do alantoide. Em (A), durante a 2ª semana o alantóide se projeta em direção ao pedículo; em (B, C) detalhes da região caudal do embrião evidenciando o alantóide antes e depois do dobramento (Fonte: Moore e Persaud, 2008).

10.2 Placenta

A **placenta** (palavra que deriva do latim, em que significa bolo, e do grego, em que significa bolo achatado) é o local fundamental das trocas de nutrientes e gases entre a mãe e o feto. A placenta é um órgão **maternofetal** com dois componentes: uma porção fetal que se origina de parte do cório e uma porção materna que deriva do endométrio.

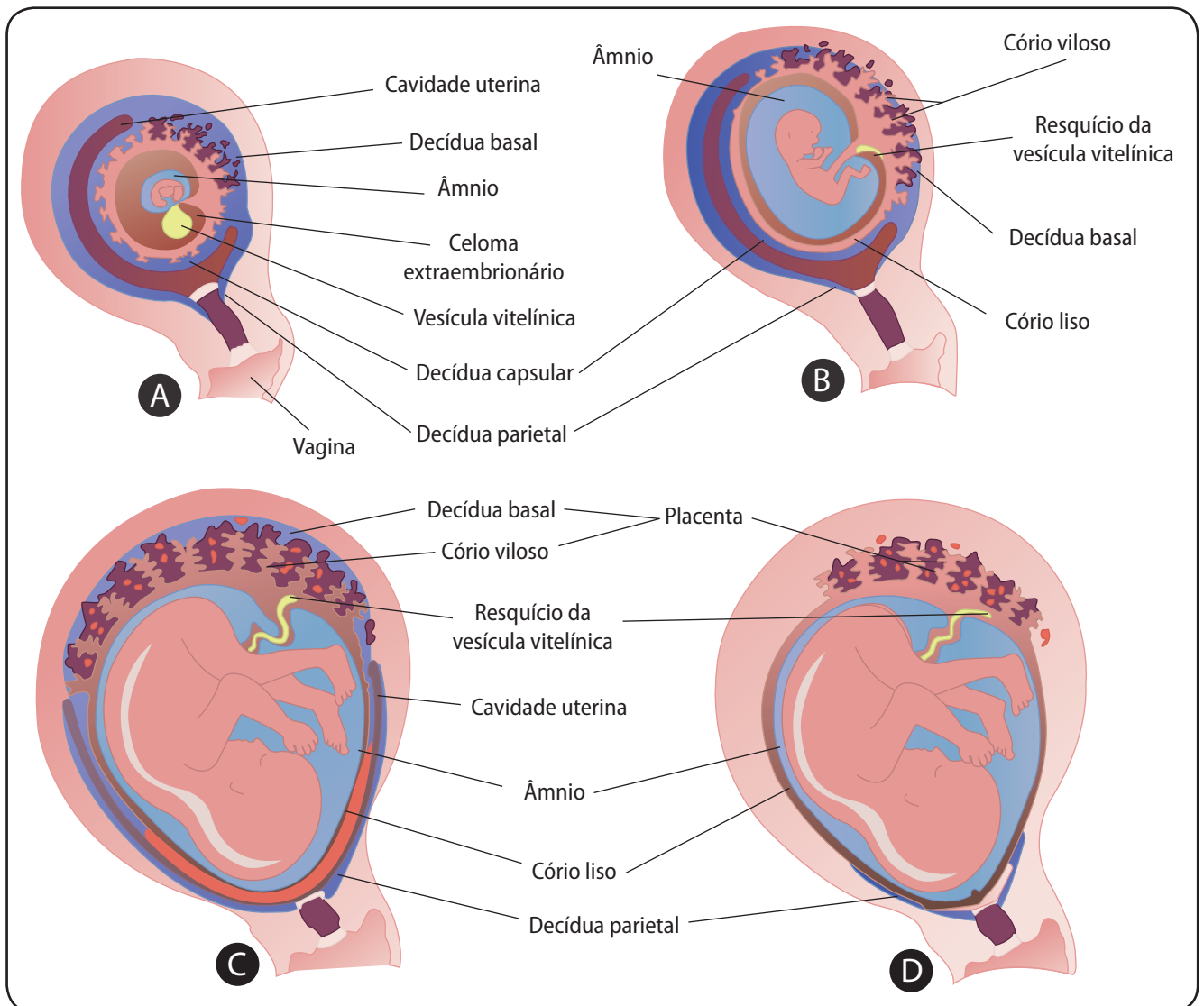
A parte fetal da placenta é derivada do **cório viloso**, enquanto que a parte materna é derivada de uma porção do endométrio chamada **decídua basal** (Figura 10.4 e 10.5).

O cório corresponde ao conjunto formado pelo mesoderma extraembrionário, citotrofo-

blasto e sinciciotrofoblasto, estruturas extraembrionárias que se organizam durante a implantação do blastocisto no endométrio. Inicialmente, todo o cório apresenta vilosidades, porém, à medida que o embrião cresce apenas na região que formará a placenta mantêm-se as vilosidades. Nas demais regiões, o cório torna-se liso, como mostra a Figura 10.4B. O mesoderma extraembrionário formará vasos sanguíneos no interior das vilosidades do cório ou vilosidades coriônicas. Estes vasos comunicam-se diretamente com os vasos do cordão umbilical (Figura 10.6).

A decídua basal é a região do endométrio onde ocorreu a implantação do embrião. Após a implantação, o embrião fica completamente imerso no endométrio, que se diferencia ainda em decídua capsular e parietal, como mostra a Figura 10.4.

Figura 10.4 - Representação do desenvolvimento da placenta e das membranas fetais. Note no início do desenvolvimento as vilosidades por todo o cório (A). As vilosidades se desenvolvem mais na região em contato com a decídua basal (cório viloso), enquanto que nas demais regiões as vilosidades regridem (cório liso) (B, C, D) (Fonte: Moore e Persaud, 2008).



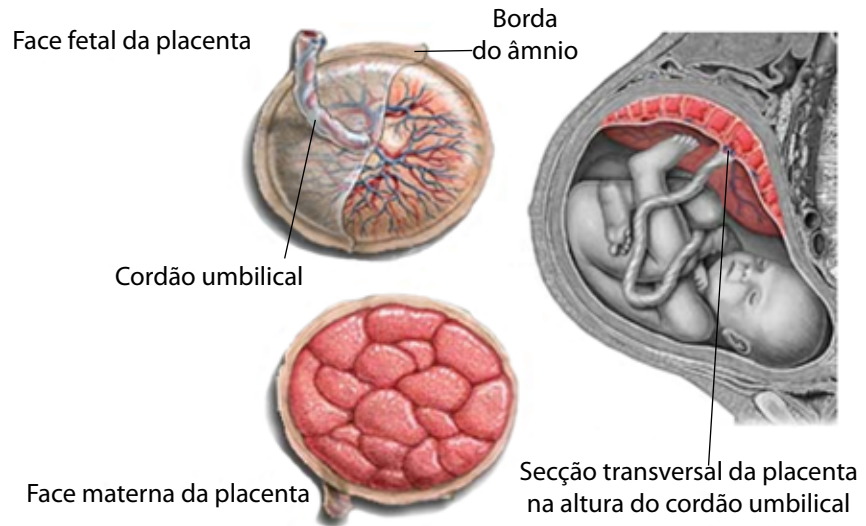


Figura 10.5 - Representação do desenvolvimento das faces fetal e materna da placenta. Note na parte fetal a presença de inúmeros vasos sanguíneos de diferentes calibres (Fonte: www.cvshealthresources.com).

As principais funções da placenta são a troca de produtos metabólicos e gasosos (Figura 10.6) e a produção de hormônios, as quais estão mais detalhadas a seguir:

- A troca de gases como oxigênio, dióxido de carbono e monóxido de carbono ocorre por difusão. Próximo ao nascimento o feto retira de 20 a 30 ml de oxigênio por minuto da circulação materna. O fluxo de sangue placentário é indispensável para o suprimento de oxigênio, pois a quantidade de oxigênio que chega ao feto depende da quantidade disponível e não da difusão. Já a troca de nutrientes e eletrólitos, como aminoácidos, ácidos graxos livres, carboidratos e vitaminas é bastante rápida e aumenta à medida que a gestação avança.

O sangue materno chega à placenta pelas artérias endometriais. No espaço interviloso o sangue materno sai da artéria e banha as vilosidades coriônicas. Por difusão entram na circulação fetal os nutrientes e oxigênio vindos da mãe e saem para a circulação materna os produtos metabólicos do feto. O sangue da placenta volta para a mãe pelas veias endometriais. Não há contato direto entre o sangue da mãe e o do feto, pois estes estão separados pelas membranas dos vasos sanguíneos das vilosidades.

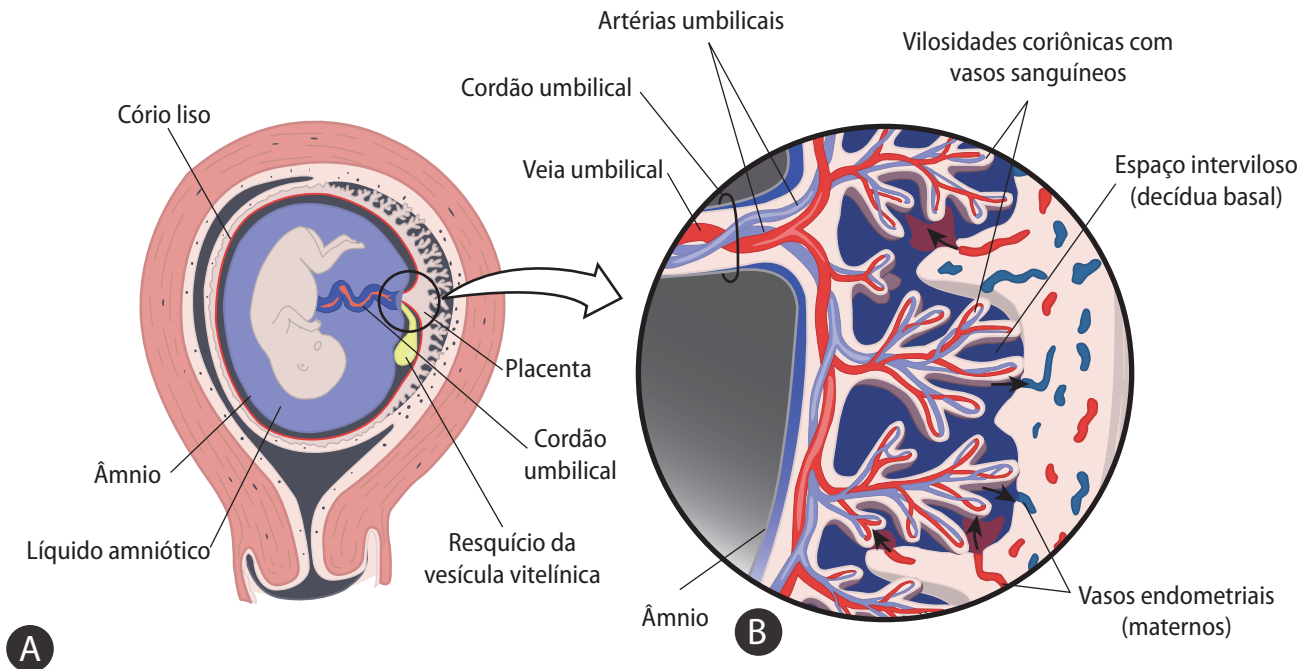


Figura 10.6 - Vista geral da disposição da placenta no útero (A). Note no detalhe (B) a presença de vasos sanguíneos no interior das vilosidades coriônicas e no endométrio (Fonte: Adaptado de www.colorado.edu).

- Ao final do 4º mês a placenta produz **progesterona** em quantidade suficiente para manter a gravidez, caso o corpo lúteo seja removido ou não funcione de modo adequado. A placenta também produz **estrogênio**, hormônio que estimula o crescimento do útero e o desenvolvimento das glândulas mamárias. É provável que esses hormônios sejam produzidos pelo trofoblasto, componente extraembrionário que também sintetiza a **gonadotrofina coriônica humana**, já estudada na parte referente à implantação do embrião.

Em muitas gestações pode haver comprometimento do desenvolvimento do feto devido a erros de estruturação ou de funcionamento da placenta (**variações e anomalias da placenta**), sendo mais comuns a placenta abrupta e a placenta prévia.

A **placenta abrupta** corresponde à separação prematura da placenta do útero. Já a **placenta prévia** (Figura 10.7) refere-se ao desenvolvimento da placenta numa posição bastante baixa no útero. Ocorrem vários níveis de placenta prévia, sendo que sua frequência é de 1% dos nascimentos vivos. A incidência de placenta prévia no início da gestação é mais alta, mas torna-se menor devido ao

aparente deslocamento da placenta para cima, e um dos seus sintomas é o sangramento vaginal durante a gestação.

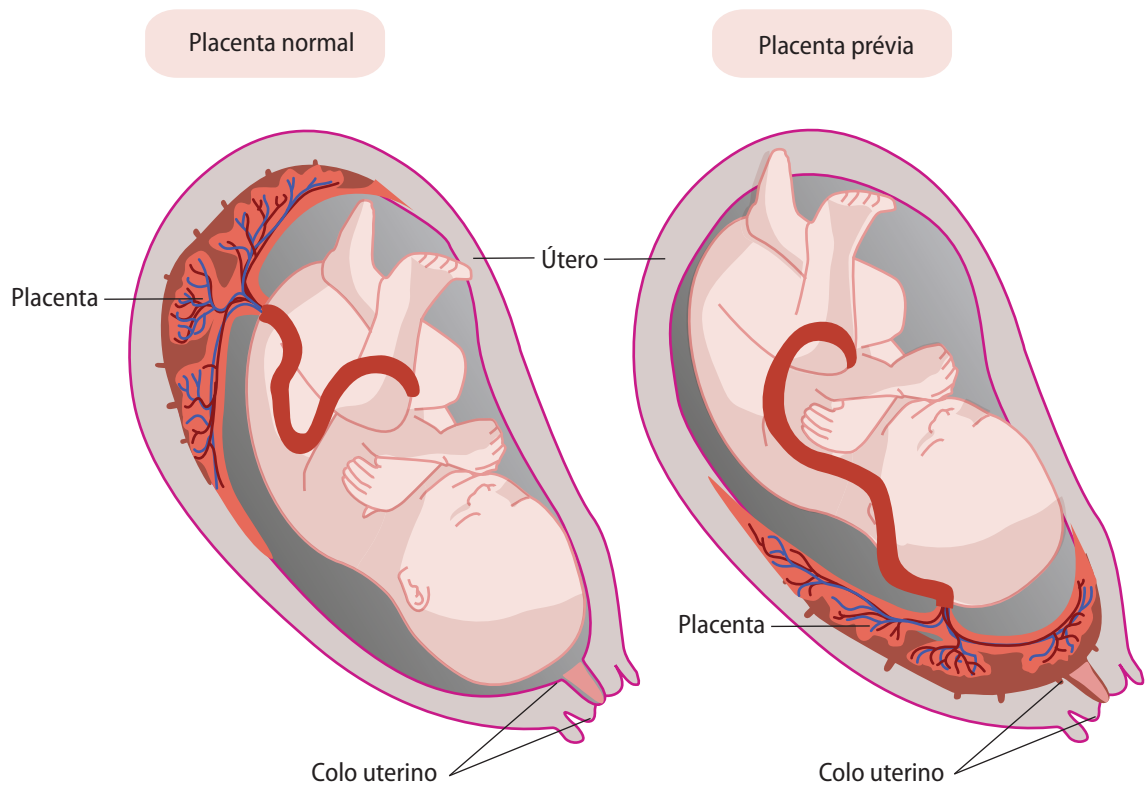


Figura 10.7 - Representação esquemática da organização de uma placenta normal e a posição no útero de uma placenta prévia (Fonte: Adaptado de www.ohiohealth.com).

10.3 Cordão umbilical

O **cordão umbilical** se forma na 4^a semana, em consequência dos dobramentos do corpo do embrião. Para a constituição do cordão umbilical contribuem o pedículo do embrião, o alantoide, a vesícula vitelínica e o âmnio. O cordão é circundado pelo âmnio e no seu interior há **duas artérias umbilicais, uma veia umbilical** e tecido conjuntivo mucoso (geleia de Wharton), que preenche os espaços entre os três vasos sanguíneos (Figura 10.8).

O comprimento do cordão umbilical é normalmente próximo do comprimento total do feto, sendo em média, num feto a termo, de 50 a 60 cm de comprimento. Usualmente, o cordão umbilical

Nas artérias umbilicais circula o sangue fetal não oxigenado, enquanto que na veia umbilical circula o sangue oxigenado. É importante lembrar que circulação fetal difere da do neonato e do adulto, pois a respiração durante o desenvolvimento intrauterino é feita pela placenta e não pelos pulmões.

está inserido no centro da placenta ou perto dele, porque a ligação do blastocisto ao endométrio normalmente se faz pela região do embrioblasto. Contudo, pode haver inserção do cordão na borda da placenta (**placenta em raquete**), ou nas membranas situadas além da placenta (**inserção velamentosa**). Essas condições são mais observadas nas placentas prévias e podem estar associadas a anomalias fetais e ao nascimento prematuro.

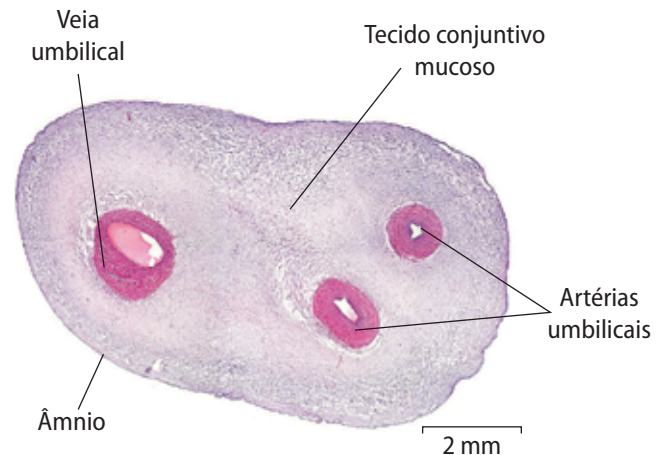


Figura 10.8 - Corte histológico transversal do cordão umbilical mostrando os vasos umbilicais e o tecido conjuntivo mucoso (Fonte: Adaptado de www.med.uio.no).

10.4 Membranas fetais em gêmeos

A disposição das membranas fetais em gêmeos é bastante variável e depende do tipo de gêmeos, bem como do momento do desenvolvimento em que ocorre a separação dos gêmeos monozigóticos.

Os **gêmeos dizigóticos (fraternos)** resultam da fecundação simultânea de dois ovócitos por dois espermatozoides distintos. Sua incidência é de 7:1.000 nascimentos, sendo que 2/3 dos gêmeos são dizigóticos, ou fraternos. Esses gêmeos têm uma constituição genética distinta e podem ou não ser de sexos diferentes. Nos gêmeos dizigóticos os dois embriões implantaram-se no útero em locais distintos e cada um forma sua placenta e as membranas fetais separadamente (Figura 10.9). Em alguns casos já foi observado que, devido à grande proximidade da implantação, as placentas podem se fundir.

Os **gêmeos monozigóticos (idênticos)** se formam a partir de um único ovócito fertilizado e resultam da cisão do zigoto em diferentes momentos do desenvolvimento, seja ainda na fase de clivagem, na fase de blastocisto ou mesmo na fase do disco embrionário (Figura 10.9).

Quando a formação dos gêmeos monozigóticos ocorre durante a clivagem, formam-se duas mórulas, dois blastocistos e consequentemente as membranas fetais ficam separadas. Nesse caso, a placen-

ta e as membranas fetais apresentam disposição muito semelhante à observada nos gêmeos dizigóticos (Figura 10.9a). Nos casos onde os gêmeos se formam após a implantação, durante a gastrulação, haverá um grau maior ou menor de fusão das membranas fetais, podendo ocorrer inclusive a formação de uma única placenta.

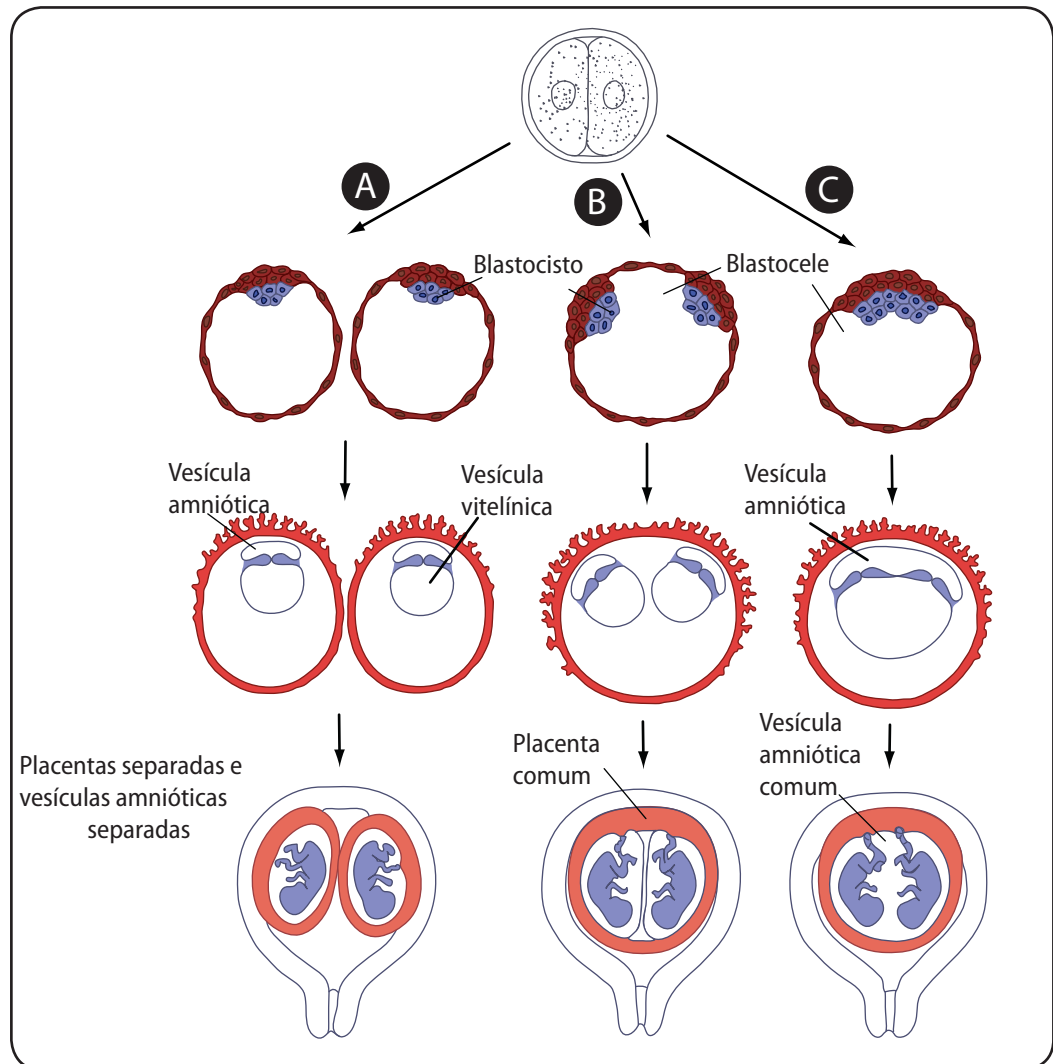


Figura 10.9 - Esquema geral da formação de gêmeos mono e dizigóticos e suas relações com as membranas fetais. Em (A) a formação dos gêmeos ocorre durante a fase de clivagem (mono e dizigóticos); em (B) a divisão do blastocisto originou os gêmeos mono e dizigóticos – nesse caso, os gêmeos compartilham a mesma placenta, pois havia um único trofoblasto; em (C) a formação dos gêmeos foi resultante da separação do disco embrionário, de tal modo que esses gêmeos compartilham a placenta e a vesícula amniótica (Fonte: Adaptado de Sadler, 2010).

Resumo

As membranas fetais são estruturas essenciais para o desenvolvimento humano, pois são as responsáveis pela interface entre o embrião/feto e a mãe. Dentre as membranas fetais, a vesícula vitelínica e o alantoide são menos desenvolvidos, mas contribuem essencialmente para a formação do intestino primitivo e para a orientação dos vasos umbilicais, respectivamente. A placenta consiste de duas partes: uma parte fetal derivada do cório viloso e uma parte materna que se origina da decídua basal. Para a manutenção da gravidez, a placenta desempenha funções essenciais, sendo responsável por trocas gasosas, transferência de nutrientes, eliminação de metabólitos e produção de hormônios. A circulação fetal está separada da materna pela parede dos vasos das vilosidades coriônicas. Na gravidez de gêmeos as membranas fetais e a placenta podem apresentar diferentes formas de organização, dependendo da origem dos gêmeos (mono ou dizigótica) e do momento em que ocorreu a divisão das células embrionárias, no caso dos gêmeos monozigóticos.

Referências

- CARLSON, B. M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 408 p.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 600 p.
- SADLER, T. W. **Langman – Embriologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 324 p.
- SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S. B.; BRAUER, P.R.; FRANCISWEST, P. H. **Larsen – Embriologia Humana**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 472 p.

CAPÍTULO 11



Erros do desenvolvimento

Neste capítulo você irá reconhecer os tipos de anomalias congênitas, bem como as suas prováveis causas. Você irá relacionar também os tipos de anomalias congênitas com os períodos do desenvolvimento nos quais elas se originam e com os prováveis mecanismos do desenvolvimento afetados.

Introdução

Há algumas décadas, as anomalias congênitas, decorrentes de erros do desenvolvimento, eram apenas diagnosticadas após o parto ou mesmo vários anos após o nascimento. Hoje o avanço tecnológico permite diagnosticar e tratar mais cedo certos tipos de erros do desenvolvimento.

O conhecimento de que certas substâncias ou organismos podem atravessar a placenta e causar problemas no desenvolvimento é recente, pois até 1940 era aceito que os embriões humanos estavam totalmente protegidos de agentes externos. O vírus da rubéola foi o primeiro agente externo que apresentou evidência bem documentada de produzir perturbações severas de desenvolvimento, se presente durante períodos críticos do desenvolvimento humano. Contudo, as observações feitas por vários pesquisadores, no início da década de 1960, relacionadas à *talidomida* foram essenciais para chamar a atenção para o papel das drogas na etiologia dos defeitos congênitos humanos.

Substância sintética com potencial teratogênico, que pode provocar anomalias congênitas principalmente quando utilizada durante os 3 primeiros meses de gestação.

A **teratologia** (do grego, *teras, teratos, monstro*) é o ramo da ciência que estuda todos os aspectos do desenvolvimento pré-natal **anormal**, incluindo as causas das anomalias congênitas e suas manifestações. O termo **dismorfia** é usado especialmente para o reconhecimento clínico das anomalias congênitas.

11.1 Defeitos congênitos ou anomalias congênitas

Defeitos congênitos ou **anomalias congênitas** são termos utilizados para descrever erros do desenvolvimento presentes na ocasião do nascimento. Tais defeitos podem ser macroscópicos ou microscópicos, podem estar na superfície ou no interior do corpo, ser simples ou múltiplos e de pequena ou de grande importância clínica. De modo geral, os defeitos congênitos podem ser classificados em:

- **Malformação:** consiste no defeito morfológico de um órgão, parte dele ou de parte maior do corpo, resultante do processo de desenvolvimento **intrinsecamente anormal**;
- **Disrupção:** consiste no defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou região maior do corpo, resultante da **interferência do desenvolvimento originariamente normal**;
- **Deformidade:** forma ou **posição anormal** de parte do corpo causada por forças mecânicas, não disruptivas;
- **Síndrome:** padrão de **anomalias múltiplas** supostamente relacionadas geneticamente.

As anomalias congênitas podem ser estruturais, funcionais, metabólicas, comportamentais ou hereditárias, e entre elas são encontradas desde deficiências enzimáticas causadas pela substituição de um único nucleotídeo na molécula de DNA, até associações muito complexas de grandes anomalias anatômicas.

De acordo com a maioria dos estudos, de 2 a 3% dos recém-nascidos mostram pelo menos uma anomalia congênita reconhecível, dos quais 0,7% têm múltiplas anomalias severas. Essas porcentagens dobram quando são incluídas as anomalias diagnosticadas em crianças durante os primeiros anos de vida. Com o declínio da mortalidade infantil causada por doenças infecciosas e problemas nutricionais, as anomalias congênitas estão agora com índice em torno de 20% e são as maiores causas de mortalidade infantil.

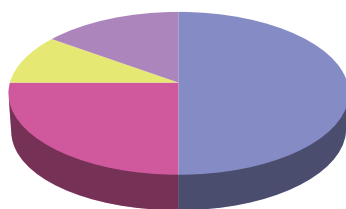
De acordo com a teoria contemporânea, a gênese dos defeitos

congênitos pode ser vista como uma interação entre a herança genética do embrião e o ambiente em que ele se desenvolve. A informação básica está codificada nos genes, mas ao longo da gestação, com o desenrolar das instruções genéticas, as estruturas ou órgãos em desenvolvimento estão sujeitos a influências micro e macroambientais que podem interferir no desenvolvimento normal.

Alguns fatores se associam a vários tipos de anomalias congênitas e são indicativos importantes para compreender o erro no desenvolvimento. Entre os fatores associados ao aumento de incidência de anomalias congênitas estão: a idade dos pais, a estação do ano, o país de residência e tendências familiares. Várias anomalias, particularmente aquelas que têm base genética, são encontradas com maior frequência em certas famílias, sobretudo quando há algum grau de consanguinidade nos casamentos ao longo de gerações.

Ao analisar a possível teratogenicidade de um agente, deve-se levar em conta três condições básicas importantes, que são: (1) os períodos críticos do desenvolvimento; (2) a dosagem do agente teratogênico; (3) a suscetibilidade individual do embrião.

O estágio de desenvolvimento em que um embrião se encontra quando um agente está presente determina sua suscetibilidade ao teratôgeno. O período do desenvolvimento mais crítico é aquele em que a divisão celular, a diferenciação celular e a morfogênese ocorrem em maior intensidade. Cada parte ou órgão de um embrião tem um **período crítico** durante o qual o seu desenvolvimento pode ser perturbado. O tipo de anomalia causada depende de quais partes e órgãos são mais suscetíveis no momento em que o teratôgeno está ativo.



- Desconhecidas
- Genéticas
- Fatores ambientais, teratógenos físicos e químicos
- Multifatoriais

Figura 11.1 – Ilustração gráfica das frequências das causas de anomalias congênitas humanas.

11.2 Causas das anomalias congênitas

As causas de pelo menos 50% das anomalias congênitas ainda são desconhecidas. Dos outros 50%, aproximadamente 25% têm base genética, 10% são atribuídos aos fatores ambientais ou teratógenos físicos e químicos e 15% são decorrentes de causas multifatoriais (Figura 11.1).

Anomalias causadas por fatores genéticos

Podem ser causadas por anomalias na divisão de cromossomos ou por mutações de genes. Anomalias cromossômicas são geralmente classificadas como erros estruturais ou numéricos, surgindo durante a divisão celular, especialmente na meiose. Erros cromossômicos numéricos resultam em aneuploidia, definida como um número total de cromossomos diferente do padrão normal. Como exemplo de anomalias causadas por fatores genéticos, temos a síndrome de Turner e a síndrome de Down.

Anomalias causadas por fatores ambientais

A importância de fatores ambientais na teratologia humana tornou-se evidente em consequência de dois acontecimentos importantes. Primeiro, foi constatado na Austrália que numerosos casos de catarata congênita estavam relacionados a uma epidemia de rubéola (1941). Segundo, o amplo uso do sedativo chamado Talidomida durante a gravidez (década de 1960), acompanhado pelo expressivo número de casos de defeitos dos membros, foi registrado em diferentes países simultaneamente.

Diversos fatores ambientais estão relacionados a defeitos congênitos, variando entre teratógenos químicos, hormônios, infecções maternas e fatores nutricionais (Quadro 1).

Um **teratógeno** é qualquer agente capaz de produzir anomalias congênitas ou de aumentar a incidência de uma anomalia em determinada população. Os mecanismos através dos quais drogas, produtos químicos e outros fatores ambientais interferem no desenvolvimento embrionário e induzem as anormalidades são ainda bastante desconhecidos. A conscientização de que certos agentes podem perturbar o desenvolvimento oferece a oportunidade para impedir algumas anomalias congênitas, se as mulheres forem prevenidas quanto aos efeitos nocivos das drogas, dos produtos químicos e de vírus. Diante desse conhecimento, muitas pacientes poderiam evitar a exposição de seus embriões a esses agentes teratogênicos.

O grau de teratogenicidade das drogas varia muito. Algumas, como a talidomida, perturbam gravemente o desenvolvimento se

administradas durante o desenvolvimento do embrião. Outras, como o álcool, produzem retardo mental, retardo do crescimento e outras anomalias se usadas em excesso enquanto o feto se desenvolve. O uso de drogas e/ou medicamentos durante a gestação é muito elevado, pois de 40 a 90% das mulheres grávidas consomem pelo menos um destes produtos, principalmente no primeiro trimestre de gravidez. O ideal seria evitar o uso de qualquer medicamento durante o primeiro trimestre de gestação, especialmente nas oito primeiras semanas de desenvolvimento, a menos que haja razões médicas para usá-lo, e somente no caso de um medicamento ser reconhecidamente seguro para o embrião.

Quadro 1 – Diferentes fatores ambientais causadores de malformações congênitas.

Droga/medicamento	
Álcool	Síndrome do alcoolismo fetal: retardo do crescimento intrauterino, retardo mental, microcefalia, anomalias oculares e fissuras palpebrais curtas.
LSD	Defeitos dos membros e do sistema nervoso central.
Cocaína	Retardo do crescimento intrauterino, microcefalia, anomalias urogenitais e distúrbios neurocomportamentais.
Talidomida	Desenvolvimento anormal dos membros, anomalias faciais, cardíacas e dos rins.
Ácido retinoico	Anormalidades craniofaciais e cardiovasculares e defeitos do tubo neural.
Tetraciclina	Dentes manchados.
Compostos químicos	
Metilmercúrio	Atrofia cerebral e retardo mental.
Chumbo	Retardo de crescimento e distúrbios neurológicos.
Agentes infecciosos	
Citomegalovírus	Microcefalia, hidrocefalia, retardo mental e anomalias do fígado.
Toxoplasma	Microcefalia, microftalmia, perda da audição e perturbações neurológicas.
Treponema	Hidrocefalia, dentes e ossos anormais.
HIV	Ausência de crescimento, microcefalia, anormalidades faciais e do crânio.
Rubéola	Retardo do crescimento intrauterino e pós-natal, anormalidades cardíacas, microcefalia, microftalmia, catarata, glaucoma, retardo mental e distúrbios dos ossos e do fígado.
Herpes simples	Aumento do fígado, hidrocefalia e anemia.
Agentes físicos	
Raio X	Microcefalia, espinha bífida, fenda palatina e defeitos dos membros.

Anomalias causadas por herança multifatorial

Determinada pela combinação de fatores genéticos e ambientais; usualmente são grandes anomalias isoladas, como os defeitos do tubo neural, cardíacos e do tubo digestório.

11.2.1 Períodos críticos

A suscetibilidade a um agente causador de anomalia congênita (fator genético, ambiental e multifatorial) varia com a fase do desenvolvimento. Os **períodos de sensibilidade** são aqueles durante os quais uma estrutura em desenvolvimento é sensível aos fatores desencadeadores de malformações. A sensibilidade é maior durante a formação da estrutura, quando a organização está ocorrendo com a máxima rapidez, e diminui com a maturação. Dessa forma, o período de maior sensibilidade dos sistemas orgânicos geralmente está situado dentro do período embrionário propriamente dito. Contudo, o período de maior sensibilidade também pode incluir momentos posteriores, até mesmo após o nascimento, como o da formação do sistema visual, por exemplo.

O termo **período crítico** é frequentemente utilizado como sinônimo de sensibilidade.

Alterações que ocorrem durante as fases de clivagem, implantação e formação dos folhetos geralmente ocasionam a morte do concepto e resultam em abortamentos espontâneos. As alterações que ocorrem durante o período embrionário e início do período fetal levam a erros estruturais maiores. Já as alterações que ocorrem durante o período fetal causam erros funcionais ou anomalias estruturais menores (Figura 11.2).

11.2.2 Categorias de anomalias congênitas

As anomalias congênitas estruturais podem ser agrupadas em categorias, como as descritas abaixo:

- **Agenesia:** consiste na não formação de um órgão ou estrutura do corpo. Como exemplo podemos citar a não formação dos dentes e a falta de um rim. Um exemplo clássico de agenesia é a **anencefalia**, que consiste na formação parcial do encéfalo (Figura 11.3).

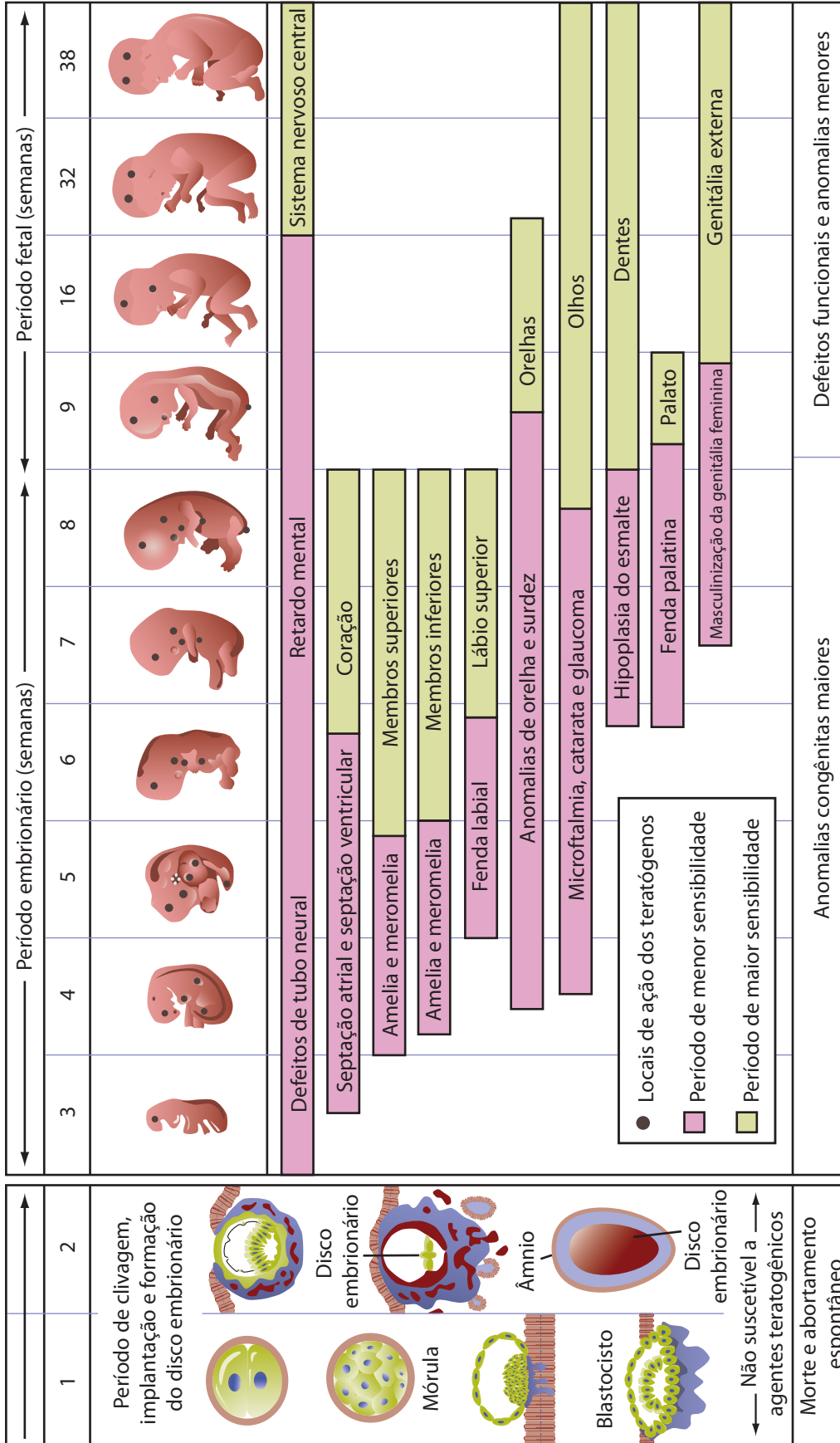


Figura 11.2 – Esquema geral dos períodos do desenvolvimento humano em que os sistemas orgânicos estão mais sensíveis a teratógenos causadores de anomalias congênitas maiores (□), e períodos nos quais são causadas anomalias congênitas menores (◻) (Adaptado de MOORE e PERSAUD, 2008).

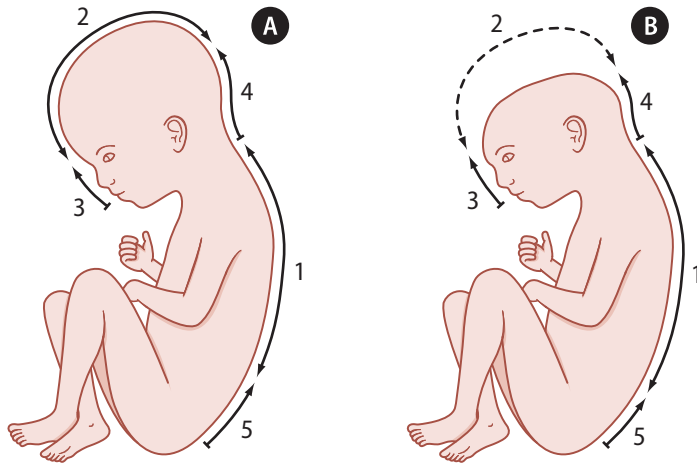


Figura 11.3 – Representação esquemática da comparação entre um feto normal (A) e um feto com anencefalia (B) (Adaptado de: <www.medscape.com>).

- **Multiplicação:** consiste na duplicação de partes produzindo estruturas supranumerárias (por exemplo, um sexto dedo na mão) ou órgãos acessórios (por exemplo, um terceiro rim) (Figura 11.4).

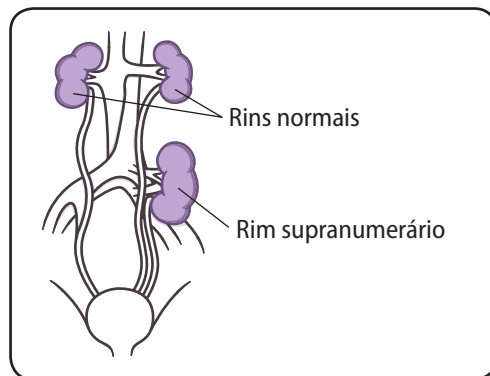


Figura 11.4 – Representação esquemática da formação de um rim supranumerário (Adaptado de: <www.examiner.com>).

- **Hipoplasia:** crescimento reduzido de uma estrutura ou órgão. Como exemplo, podemos citar a hipoplasia da mandíbula.
- **Hiperplasia:** crescimento excessivo de uma estrutura ou órgão. Como exemplo, podemos citar a formação de dedos muito grandes.
- **Ectopia:** formação de uma estrutura ou de órgãos em locais onde normalmente não são encontrados. Como exemplo, podemos citar a ectopia cardíaca e a ectopia renal (Figura 11.5).

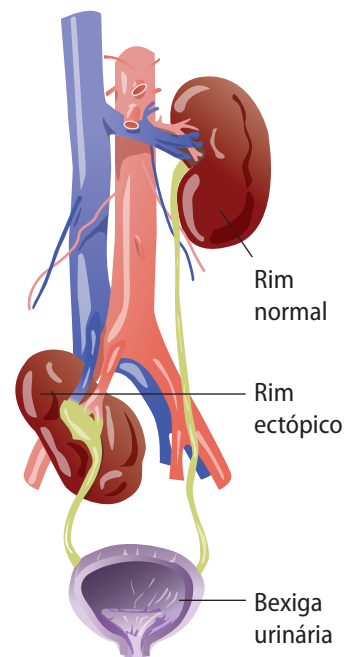


Figura 11.5 – Representação esquemática de rim ectópico unilateral (Adaptado de: <www.gfmer.ch>).

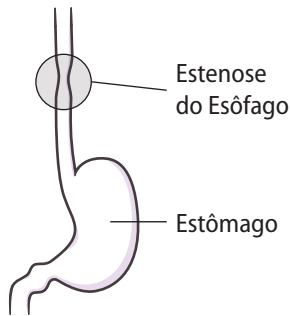


Figura 11.6 – Representação esquemática de estenose do esôfago (Adaptado de: <www.emedicine.medscape.com>).

- **Estenose:** estreitamento de uma estrutura tubular. Como exemplo, podemos citar a estenose do esôfago e a estenose da aorta (Figura 11.6).
- **Atresia:** obliteração de uma estrutura tubular. Como exemplo, podemos citar a atresia do duodeno e a atresia da traqueia (Figura 11.7).

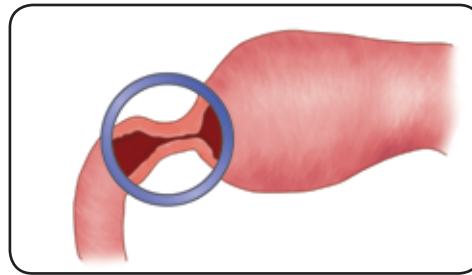


Figura 11.7 – Representação esquemática de atresia do duodeno (Adaptado de: <www.emedicine.medscape.com>).

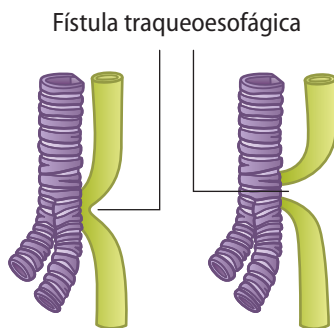


Figura 11.8 – Representação esquemática de dois tipos de fístulas traqueoesofágicas (Adaptado de: SADLER, 2008).

- **Fístula:** comunicação indevida entre dois sistemas tubulares. Como exemplo, temos a fístula traqueoesofágica e a fístula urorretal (Figura 11.8).
- **Fendas:** ausência de fusão entre dois componentes que formam uma estrutura ou órgão. Como exemplo, temos a fenda labial e a fenda palatina (Figura 11.9).

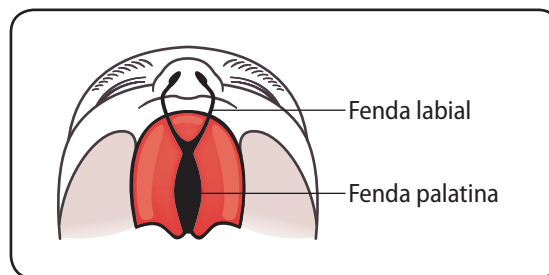


Figura 11.9 – Representação esquemática de fenda labial bilateral associada à fenda palatina bilateral (Adaptado de MOORE; PERSAUD, 2008).

As categorias de anomalias acima explicitadas podem ser resultantes de alterações nos mecanismos celulares inerentes ao desenvolvimento. Assim, podem ocorrer erros por excesso ou ausência de mecanismos celulares, como: proliferação, migração, diferenciação, reconhecimento, adesão e morte.

O avanço tecnológico dos dias atuais permite o diagnóstico e o tratamento de certas anomalias congênitas. Um dos primeiros avanços foi a cariotipagem e a análise de cromossomos sexuais. Posteriormente vieram a amniocentese, a análise das vilosidades coriônicas, a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Hoje são realizadas cirurgias fetais corretivas, com a vantagem de que os fetos se recuperam das cirurgias sem formar cicatrizes.

É provável que grande parte da mitologia tenha se originado da observação de anomalias congênitas, como a **ciclopia** (Polifemos), a **sirenomelia** (Sereias) e os **gêmeos conjugados** (Janos) (Figura 11.10). Defeitos do desenvolvimento têm sido descritos em várias formas de arte há vários séculos, e anomalias como a polidactilia são mencionadas já na Bíblia. Aristóteles conhecia ampla variedade de anomalias, as quais considerava, corretamente, “indubitavelmente contrárias à ordem estabelecida, mas sempre obedecendo a uma certa ordem e não ocorrendo ao acaso”.

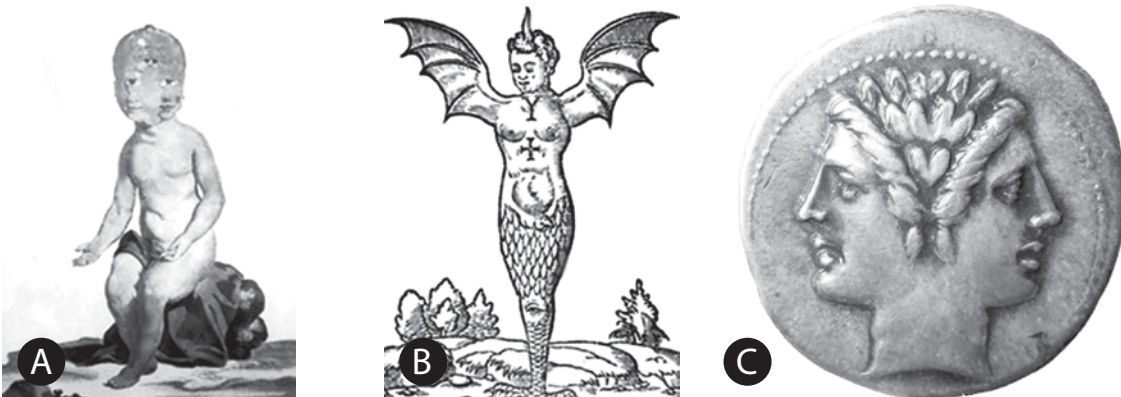


Figura 11.10 – Representação esquemática de figuras que fazem referência a anomalias congênitas humanas. Em (A) ciclopia; (B) sirenomelia; (C) gêmeos conjugados (Adaptado de: <www.healthreformwatch.com> e <www.nyam.org>).

Resumo

Teratologia é o ramo da ciência que estuda o desenvolvimento pré-natal anormal, incluindo as causas das anomalias congênitas e suas manifestações. O período do desenvolvimento mais crítico é aquele em que a divisão celular, a diferenciação celular e a morfo-

gênese ocorrem em maior intensidade. De um modo geral, as anomalias congênitas são classificadas em malformações, disrupções, deformidades e síndromes. As anomalias congênitas podem ser do tipo estrutural, funcional ou metabólica. Cerca de metade das anomalias congênitas é decorrente de causas desconhecidas, seguidas das causas genéticas, multifatoriais e ambientais. Os teratógenos são agentes capazes de produzir anomalias congênitas ou de aumentar a sua incidência em determinada população. A suscetibilidade a um teratógeno varia com a fase do desenvolvimento, sendo o período embrionário o de maior sensibilidade, a qual diminui com a maturação do feto. As anomalias estruturais são agrupadas nas seguintes categorias: agenesias, hipoplasias, hiperplasias, multiplicações, ectopias, estenoses, atresias, fístulas e fendas. Essas categorias podem resultar de alterações nos mecanismos celulares inerentes ao desenvolvimento, como a proliferação, a migração, a diferenciação, o reconhecimento, a adesão e a morte celular.

Referências

CARLSON, B. M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 408 p.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 600 p.

O'RAHILLY, R.; MÜLLER, F. **Embriologia e teratologia humanas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 468 p.

SADLER, T. W. **Langman: embriologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 324 p.

SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S. B.; BRAUER, P. R.; FRANCISWEST, P. H. **Larsen: embriologia humana**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 472 p.