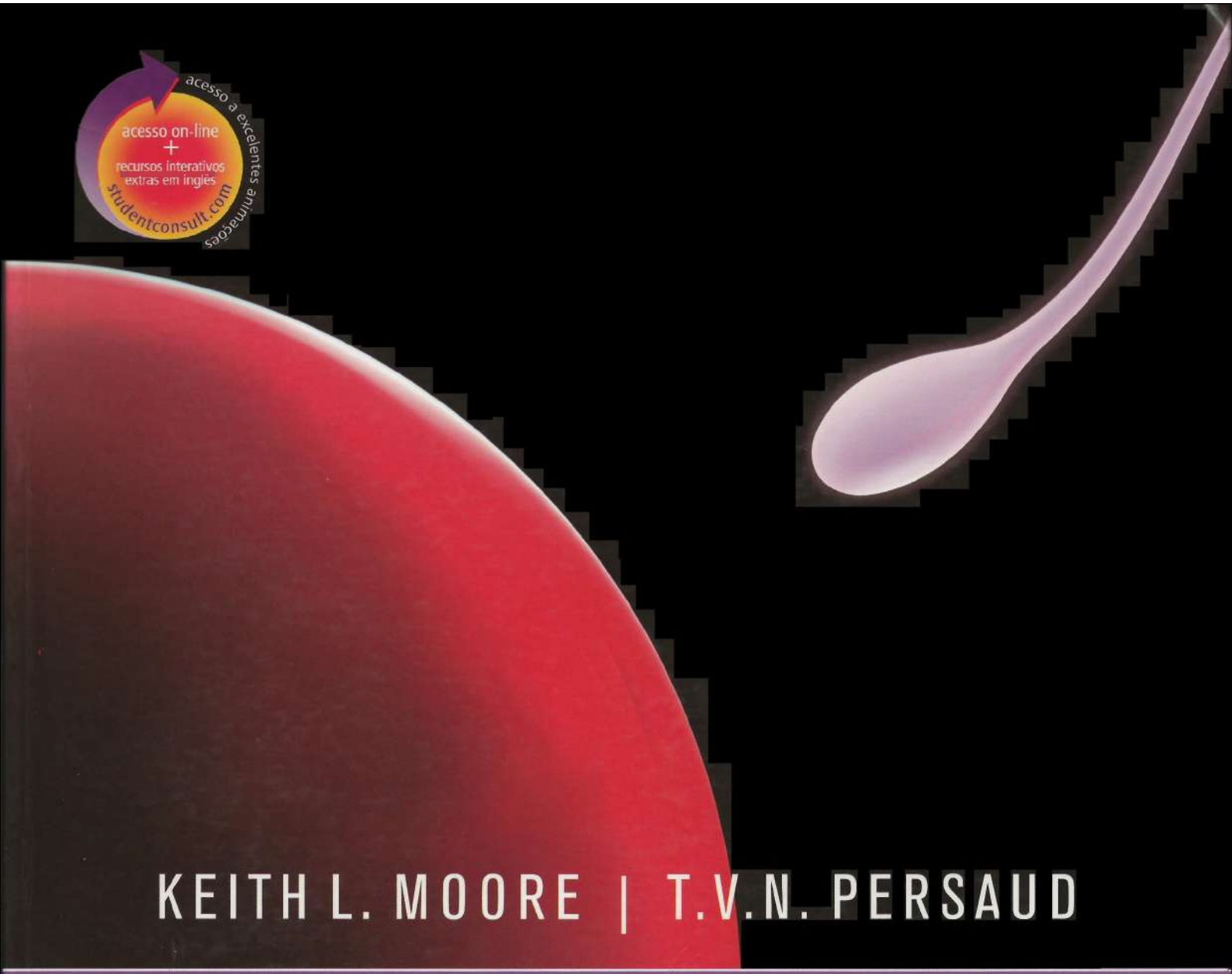
acesso on-line
+
recursos interativos
extras em inglês
studentconsult.com

acesso a excelentes animações



KEITH L. MOORE | T.V.N. PERSAUD

Embriologia Clínica

acesse www.elseviermedicina.com.br para questões de revisão para prova em português

SAUNDERS
ELSEVIER

TRADUÇÃO DA 8ª EDIÇÃO

Embriologia Clínica



Keith L. Moore

Ganhador do primeiro Henry Gray/Elsevier Distinguished Educator Award em 2007 — a mais alta distinção da American Association of Anatomists, pela excelência na educação da anatomia humana para estudantes e graduados em medicina e odontologia.

American Association of Anatomists

Embriologia Clínica

8ª edição

Keith L. Moore, PhD, FIAC, FRSM

Professor Emeritus, Division of Anatomy, Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Former Professor and Head, Department of Anatomy University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada
Former Professor and Chairman, Department of Anatomy and Cell Biology, University of Toronto Toronto, Ontario, Canada

T.V.N. Persaud, MD, PhD, DSc, FRCPath (Lond.)

Professor Emeritus and Former Head Department of Human Anatomy and Cell Science
Professor of Pediatrics and Child Health
Associate Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences
Faculty of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada
Professor of Anatomy and Embryology, St. George's University, Grenada, West Indies

Com a colaboração de:

Mark G. Torchia, MSc, PhD

Associate Professor and Director of Development
Department of Surgery, University of Manitoba
Director of Advanced Technologies
Winnipeg Regional Health Authority
Winnipeg, Manitoba, Canadá

SAUNDERS

ELSEVIER

Do original:
The Developing Human: Clinically Oriented Embryology,
Eighth Edition
ISBN: 978-1-4160-3706-4

Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada pela Saunders — um selo editorial Elsevier

© 2008, Elsevier Editora Ltda
Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora,
poderá ser reproduzida ou transmitidasejam quais forem os meios empregados:
eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

Capa
Folio Design

Editoração Eletrônica
Rosane Guedes

Elsevier Editora Ltda.
Rua Sete de Setembro, 111 – 16° andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ – Brasil
Telefone: (21) 3970-9300 – Fax: (21) 2507-1991 E-mail: info@elsevier.com.br

Escritório São Paulo
Rua Quintana, 753 – 8° andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP
Telefone: (11) 5105-8555

NOTA

O conhecimento médico está em permanente mudança. Os cuidados normais de segurança devem ser seguidos, mas, como as novas pesquisas e a experiência clínica ampliam nosso conhecimento, alterações no tratamento e terapia à base de drogas podem ser necessárias ou apropriadas. Os leitores são aconselhados a checar informações mais atuais dos produtos, fornecidas pelos fabricantes de cada droga a ser administrada, para verificar a dose recomendada, o método e a duração da administração e as contra-indicações. É responsabilidade do médico, com base na experiência e contando com o conhecimento sobre o paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento para cada um individualmente. Nem o editor nem o autor assumem qualquer responsabilidade por eventual dano ou perda a pessoas, ou a propriedade, originada por esta publicação.

O EDITOR

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

M813e

Moore, Keith L.
Embriologia clínica / Keith L. Moore, T. V. N. Persaud ; com a colaboração de Mark G. Torchia ; [tradução Andrea Monte Alto Costa... et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2008.
il.

Tradução de: The developing human : clincally oriented embryology
Apêndice
Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-85-352-2662-1

1. Embriologia humana. 2. Feto - Desenvolvimento. 3. Anomalias humanas. I. Persaud, T. V. N., 1940-. II. Título.

08-0628. CDD: 612.64
CDU: 612.64

21.02.08 22.02.08 005382

CÓPIA NÃO AUTORIZADA É CRIME
ABDR
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
RESPEITE O DIREITO AUTORAL

Revisão Científica e Tradução

Revisão Científica

Andréa Monte Alto Costa
Doutora em Ciências (Biologia Celular e Tecidual) pela Universidade de São Paulo (USP)
Professora adjunta do Departamento de Histologia e Embriologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Tradução

Andréa Monte Alto Costa

Andréa Leal Affonso Mathiles
Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Professora Assistente das Disciplinas de Histologia e Embriologia do Curso de Medicina da Universidade Estácio de Sá
Professora Auxiliar de Histologia, Embriologia e Biologia Celular da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques

Gisele Coronho Moritz
Mestre em Ciências Morfológicas pela UFRJ
Professora Assistente das Disciplinas de Histologia e Embriologia do Curso de Medicina da Universidade Estácio de Sá
Professora Auxiliar de Histologia, Embriologia e Biologia Celular da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques

Leila Francisco de Souza
Especialista em Histologia e Embriologia pela UFRJ
Professora Assistente do Departamento de Histologia e Embriologia da UFRJ (aposentada)
Professora Assistente das Disciplinas de Histologia e Embriologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques

Maria da Graça Fernandes Sales
Doutora em Ciências Morfológicas pela UFRJ
Professora Assistente de Histologia e Embriologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques
Professora Assistente de Patologia Geral da Universidade Estácio de Sá

Natalie Gerhardt
Tradutora

Neide Lemos de Azevedo
Doutora em Ciências pela UFRJ
Professora Adjunta do Departamento de Histologia e Embriologia da UERJ (aposentada)

Colaboradores

Albert E. Chudley, MD, FRCPC, FCCMG
Professor of Pediatrics and Child Health, and Biochemistry and Metabolism
Program Director, Genetics and Metabolism
Health Sciences Centre and Winnipeg Regional Health Authority
Winnipeg, Manitoba, Canada

Jeffrey T. Wigle, PhD
Senior Scientist, Institute of Cardiovascular Sciences
St. Boniface General Hospital Research Centre
Assistant Professor, Department of Biochemistry and Medical Genetics
University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

David D. Eisenstat, MD, MA, FRCPC
Director, Neuro-Oncology, CancerCare Manitoba
Senior Investigator, Manitoba Institute of Cell Biology
Associate Professor, Departments of Pediatrics and Child Health, Human Anatomy and Cell Science, and Ophthalmology
University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Em Memória de Marion Moore

Marion foi minha melhor amiga, confidente, colega e esposa por 57 anos. Ela era a mãe de nossos cinco filhos e avó dos nossos nove netos. Seu apoio na edição e preparação das edições anteriores deste e de outros livros foi inestimável. Marion, você sempre estará em nossas lembranças e nos nossos corações. Você nunca será esquecida.

Keith L. Moore

Prefácio

Estamos agora entrando na era de conquistas importantes no campo da biologia molecular e da embriologia humana. O seqüenciamento do genoma foi obtido e diversas espécies de mamíferos, incluindo o embrião humano, foram clonadas. Os cientistas isolaram células-tronco embrionárias humanas, e as possibilidades para seu uso no tratamento de certas doenças incuráveis continuam a gerar amplos debates. Estes notáveis avanços científicos forneceram promissoras orientações para a pesquisa em embriologia humana, que, no futuro, terão impacto na prática médica.

A 8ª edição de *Embriologia Clínica* foi cuidadosamente revisada para refletir nosso entendimento atual de alguns aspectos moleculares que orientam a formação do embrião. O livro também contém mais material com orientação clínica do que as edições anteriores, apresentadas em cores para destacá-las do resto do texto. Além de nos concentrarmos nos aspectos clinicamente relevantes da embriologia, revisamos as questões de orientação clínica, com breves respostas e acrescentamos estudos de casos para enfatizar que a embriologia é uma parte importante da moderna prática médica.

Esta edição inclui muitas novas fotografias em cores de embriões (normais e anormais). Muitas das ilustrações foram aperfeiçoadas através de reproduções tridimensionais e do uso mais eficiente das cores. Também foram acrescentadas mais imagens diagnósticas (ultra-som e ressonância magnética) de embriões e fetos para ilustrar os aspectos tridimensionais dos embriões. Também está presente neste livro uma inovadora série de animações que ajudará os alunos a compreender as complexidades do desenvolvimento embrionário.

A abordagem da teratologia foi ampliada pelo fato de o estudo do desenvolvimento anormal ser de grande auxílio na compreensão da avaliação de risco, das causas de anomalias e de como as malformações podem ser evitadas. Os recentes avanços nos aspectos moleculares da biologia do desenvolvimento estão evidenciados no livro, especialmente naquelas áreas que surgem como promissoras para a medicina clínica ou têm o poder de causar impacto significativo nas pesquisas futuras. Tendo isso em mente, adicionamos um capítulo, em colaboração com os doutores Jeffrey T. Wigle e David D. Eisenstat, sobre caminhos de sinalização comuns durante o desenvolvimento.

Continuamos nossos esforços para fornecer uma explicação de fácil leitura do desenvolvimento humano antes do nascimento. Cada capítulo foi completamente revisado para refletir os recentes achados na pesquisa e seu significado clínico. Os capítulos foram organizados de modo a apresentar uma abordagem lógica e sistemática que explica como os embriões se desenvolvem. O primeiro capítulo informa ao leitor o objetivo e a importância da embriologia, o histórico da disciplina, e os termos usados para descrever os estágios do desenvolvimento. Os quatro capítulos seguintes referem-se ao desenvolvimento embrionário, que se inicia com a formação dos gametas e termina com a formação dos órgãos e sistemas. O desenvolvimento de órgãos e sistemas específicos está descrito de maneira sistemática, seguido de capítulos que enfocam os principais aspectos do período fetal, a formação da placenta e das membranas fetais e as causas das anomalias congênitas. No final de cada capítulo existem referências que contêm tanto os trabalhos clássicos como as fontes de pesquisa mais recentes.

Keith L. Moore
Vid Persaud

Agradecimentos

Embriologia Clínica é largamente utilizado por estudantes de medicina, odontologia e outros cursos na área da saúde. As sugestões, críticas e comentários que recebemos de professores e estudantes de diversas partes do mundo nos têm ajudado a aperfeiçoar este trabalho. Em um livro como esse, as ilustrações representam uma característica fundamental. Muitos colegas nos forneceram, generosamente, fotografias de casos clínicos de sua prática.

Agradecemos aos seguintes colegas, listados em ordem alfabética, por sua revisão crítica dos capítulos, por suas sugestões para o melhoramento do livro ou pelo fornecimento de novas figuras: Dr. Judy Anderson, Department of Human Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba; Dr. Stephen Ahing, Department of Dental Diagnostic and Surgical Sciences, Faculty of Dentistry, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba; Dr. Kunwar Batnagar, School of Medicine, University of Louisville, Louisville, Kentucky; Dr. David L. Bolender, Department of Cell Biology, Neurobiology, and Anatomy, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin; Dr. Boris Kablar, Department of Anatomy and Neurobiology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia; Dr. Albert Chudley, Departments of Pediatrics and Child Health, Biochemistry and Medical Genetics, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba; Dr. Blaine M. Cleghorn, Faculty of Dentistry, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia; Dr. Marc Del Bigio, Department of Pathology, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba; Dr. Stephen E. Dolgin, Division of Pediatric Surgery, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York; Dr. Raymond Gasser, Department of Cell Biology and Anatomy, Louisiana State University School of Medicine, New Orleans, Louisiana; Dr. Barry Grayson, Institute of Reconstructive Plastic Surgery, New York University Medical Center, New York, New York; Dr. Byron Grove, Department of Anatomy and Cell Biology, University of North Dakota, Grand Forks, North Dakota; Dr. Brian K. Hall, Department of Biology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia; Dr. Mark W. Hamrick, Department of Cellular Biology and Anatomy, Medical College of Georgia, Augusta, Georgia; Dr. Christopher Harman, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of Maryland, Baltimore, Maryland; Dr. Dagmar Kalousek, Department of Pathology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia; Dr. Tom Klonisch, Department of Human Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba; Dr. David J. Kozlowski, Department of Cellular Biology and Anatomy, Medical College of Georgia, Augusta, Georiga; Dr. Peeyush Lala, Faculty of Medicine, University of Western Ontario, London, Ontario; Dr. Deborah Levine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts; Dr. Edward A. Lyons, Department of Radiology, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba; Professor Bernard J. Moxham, Cardiff School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, Wales; Dr. John Mulliken, Department of Surgery and Craniofacial Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Dr. Valerie Dean O'Loughlin, Department of Anatomy and Cell Biology, Indiana University, Bloomington, Indiana; Dr. Maria Patestas, Des Moines University, Des Moines, Iowa; Professor T.S. Ranganathan, Department of Anatomical Sciences, St. George's University, Grenada; Dr. Gregory Reid, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba; Dr. Norman Rosenblum, The Hospital for Sick Children and Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, Ontario; Dr. J. Elliott Scott, Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba; Dr. Robert Semo, Department of Obstetrics and Gynecology, University of California, San Diego, California; Dr. Joseph Siebert, Research Associate Professor, Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, Washington; Dr. Kohei Shiota, Department of Anatomy and Developmental Biology, Kyoto University, Kyoto, Japan; Dr. Gerald Smyser, Altru Health System, Grand Forks, North Dakota; Dr. Pierre Soucy, Division of Paediatric General Surgery, Children's Hospital of Eastern Ontario, University of Ottawa, Ottawa, Ontario; Dr. Richard Shane Tubbs, Children's Hospital, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama; Professor Christoph Viebahn, Department of Anatomy and Embryology, Göttingen University, Göttingen, Germany; Christopher von Bartheld, Department of Physiology and Cell Biology, Medical School of Nevada, Reno, Nevada; Dr. Michael Wiley, Division of Anatomy, Department of Surgery, University of Toronto, Toronto, Ontario; and Dr. Donna L. Young, Department of Biology, University of Winnipeg, Winnipeg, Manitoba.

As novas ilustrações foram feitas por Hans Neuhart, President of the Electronic Illustrators Group in Fountain Hills, Arizona. A maravilhosa coleção de animações foi criada por *Emantras*, e pela habilidosa revisão delas agradecemos ao Dr. David L. Bolender, Department of Cell Biology, Neurobiology, and Anatomy, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin.

Esta nova edição de *Embriologia Clínica* é certamente o resultado da dedicação profissional e conhecimento técnico dessas pessoas.

Keith L. Moore
Vid Persaud

Sumário

1 Introdução ao Desenvolvimento Humano

Etapas do Desenvolvimento, *2*
Terminologia Embriológica, *2*
Significado da Embriologia, *6*
Um Pouco de História, *8*
- Visões Antigas da Embriologia Humana, *8*
- A Embriologia na Idade Média, *9*
- A Renascença, *9*

Genética e Desenvolvimento Humano, *11*
Biologia Molecular do Desenvolvimento Humano, *13*
Termos Descritivos em Embriologia, *13*
Questões de Orientação Clínica, *13*

2 O Início do Desenvolvimento Humano: Primeira Semana

Gametogênese, *16*
Meiose, *16*
Espermatogênese, *16*
Ovogênese, *20*
- Maturação Pré-natal dos Ovócitos, *20*
- Maturação Pós-natal dos Ovócitos, *21*

Comparação dos Gametas, *21*
Útero, Tubas Uterinas e Ovários, *22*
- Útero, *22*
- Tubas Uterinas, *24*
- Ovários, *24*

Ciclos Reprodutivos Femininos, *24*
Ciclo Ovariano, *24*
- Desenvolvimento Folicular, *24*
- Ovulação, *24*
- Corpo Lúteo, *27*

Ciclo Menstrual, *27*
- Fases do Ciclo Menstrual, *28*

Transporte dos Gametas, *29*
- Transporte do Ovócito, *29*
- Transporte dos Espermatozóides, *29*

Maturação dos Espermatozóides, *30*
Viabilidade dos Gametas, *31*
Fecundação, *31*
- Fases da Fecundação, *34*
- Fecundação, *34*

Clivagem do Zigoto, *36*
Formação do Blastocisto, *37*
Resumo da Primeira Semana, *39*
Questões de Orientação Clínica, *40*

3 Formação do Disco Embrionário Bilaminar: Segunda Semana

Término da Implantação e Continuação do Desenvolvimento Embrionário, *44*
Formação da Cavidade Amniótica, Disco Embrionário e Saco Vitelino, *45*
Desenvolvimento do Saco Coriônico, *46*
Sítios de Implantação do Blastocisto, *46*
Resumo da Implantação, *49*
Resumo da Segunda Semana, *52*
Questões de Orientação Clínica, *52*

4 Formação das Camadas Germinativas e Início da Diferenciação dos Tecidos e Órgãos: Terceira Semana

Gastrulação: Formação das Camadas Germinativas, *56*
Linha Primitiva, *58*
- Destino da Linha Primitiva, *58*

Processo Notocordal e Notocorda, *59*
O Alantóide, *63*
Neurulação: Formação do Tubo Neural, *63*
- Placa e Tubo Neural, *63*
- Formação da Crista Neural, *63*

Desenvolvimento dos Somitos, *66*
Desenvolvimento do Celoma Intra-embrionário, *66*
Desenvolvimento Inicial do Sistema Cardiovascular, *67*
- Vasculogênese e Angiogênese, *67*
- Sistema Cardiovascular Primitivo, *68*

Desenvolvimento das Vilosidades Coriônicas, *69*
Resumo da Terceira Semana, *71*
Questões de Orientação Clínica, *71*

5 Período da Organogênese: Da Quarta à Oitava Semana

Fases do Desenvolvimento Embrionário, *74*
Dobramento do Embrião, *74*
- Dobramento do Embrião no Plano Mediano, *74*
- Dobramento do Embrião no Plano Horizontal, *74*

Derivados das Camadas Germinativas, *76*
Controle do Desenvolvimento Embrionário, *76*
Principais Eventos da Quarta à Oitava Semana, *80*
- Quarta Semana, *80*
- Quinta Semana, *84*
- Sexta Semana, *84*
- Sétima Semana, *87*
- Oitava Semana, *90*

Estimativa da Idade do Embrião, *92*
Resumo da Quarta à Oitava Semana, *94*
Questões de Orientação Clínica, *94*

6 Período Fetal: Da Nona Semana ao Nascimento

Estimativa da Idade Fetal, *100*
- Trimestres da Gestação, *100*
- Medidas e Características dos Fetos, *100*

Pontos Importantes do Período Fetal, *101*
- Da Nona à Décima Segunda Semana, *101*

Da Décima Terceira à Décima Sexta Semana, *101*
Da Décima Sétima à Vigésima Semana, *102*
Da Vigésima Primeira à Vigésima Quinta Semana, *103*
Da Vigésima Sexta ã Vigésima Nona Semana, *104*
Da Trigésima à Trigésima Quarta Semana, *104*
Da Trigésima Quinta à Trigésima Oitava Semana, *105*
Data Provável do Parto, *105*
Fatores que influenciam o Crescimento Fetal, *106*
Tabagismo, *107*
Gravidez Múltipla, *107*
Álcool e Drogas Ilícitas, *107*
Fluxo Sangüíneo Uteroplacentário e Fetoplacentário Deficiente, *107*
Fatores Genéticos e Retardo do Crescimento, *107*
Procedimentos da Avaliação do Estado do Feto, *107*
Ultra-sonografia, *107*
Amniocentese Diagnóstica, *107*
Dosagem de Alfafetoproteína, *109*
Estudos Espectrofotométricos, *109*
Amostragem de Vilosidade Coriônica, *109*
Padrões da Cromatina Sexual, *109*
Cultura de Células e Análise Cromossômica, *109*
Transfusão Fetal Intra-Uterina, *110*
Fetoscopia, *110*
Amostra Percutânea de Sangue do Cordão Umbilical, *110*
Tomografia Computadorizada e Imagem por Ressonância Magnética, *110*
Monitoramento Fetal, *110*
Resumo do Período Fetal, *111*
Questões de Orientação Clínica, *111*

7 Placenta e Membranas Fetais

A Placenta, *114*
A Decídua, *114*
Desenvolvimento da Placenta, *114*
Circulação Placentária, *120*
A Membrana Placentária, *121*
Funções da Placenta, *121*
A Placenta como uma Estrutura Invasiva Semelhante a um Tumor, *125*
Crescimento do Útero durante a Gravidez, *125*
Parto, *126*
A Placenta e as Membranas Fetais após o Nascimento, *126*
O Cordão Umbilical, *130*
O Saco Vitelino (ou Vesícula Umbilical), *136*
Significado do Saco Vitelino, *136*
Destino do Saco Vitelino, *136*
O Alantóide, *137*
Gestações Múltiplas, *137*
Gêmeos e Membranas Fetais, *138*
Gêmeos Dizigóticos, *139*
Gêmeos Monozigóticos, *140*
Outros Tipos de Nascimentos Múltiplos, *145*
Resumo da Placenta e das Membranas Fetais, *145*
Questões de Orientação Clínica, *145*

8 Cavidades do Corpo, Mesentérios e Diafragma

A Cavidade do Corpo do Embrião, *148*
Mesentérios, *148*
Divisão da Cavidade do Corpo do Embrião, *149*
Desenvolvimento do Diafragma, *152*
Septo Transverso, *152*
Membranas Pleuroperitoneais, *154*
Mesentério Dorsal do Esôfago, *154*
Invasão Muscular a Partir das Paredes Laterais do Corpo, *154*
Alterações de Posição e Inervação do Diafragma, *155*
Resumo do Desenvolvimento das Cavidades do Corpo, *159*
Questões de Orientação Clínica, *159*

9 O Aparelho Faríngeo

Arcos Faríngeos, *162*
Componentes dos Arcos Faríngeos, *162*
Bolsas Faríngeas, *168*
Derivados das Bolsas Faríngeas, *168*
Sulcos Faríngeos, *171*
Membranas Faríngeas, *171*
Desenvolvimento da Tireóide, *175*
Histogênese da Tireóide, *175*
Desenvolvimento da Língua, *177*
Papilas e Corpúsculos Gustativos da Língua, *178*
Inervação da Língua, *179*
Desenvolvimento das Glândulas Salivares, *181*
Desenvolvimento da Face, *181*
Resumo do Desenvolvimento da Face, *184*
Desenvolvimento das Cavidades Nasais, *186*
Seios Paranasais, *187*
Desenvolvimento do Palato, *189*
Palato Primário, *189*
Palato Secundário, *189*
Resumo do Aparelho Faríngeo, *197*
Questões de Orientação Clínica, *197*

10 O Sistema Respiratório

Primórdio Respiratório, *200*
Desenvolvimento da Laringe, *200*
Desenvolvimento da Traquéia, *202*
Desenvolvimento dos Brônquios e dos Pulmões, *203*
Maturação dos Pulmões, *204*
Resumo do Sistema Respiratório, *210*
Questões de Orientação Clínica, *210*

11 O Sistema Digestório

Intestino Anterior, *214*
Desenvolvimento do Esôfago, *214*
Desenvolvimento do Estômago, *215*
Bolsa Omental, *215*
Desenvolvimento do Duodeno, *218*
Desenvolvimento do Fígado e do Aparelho Biliar, *218*
Desenvolvimento do Pâncreas, *222*
Desenvolvimento do Baço, *224*
Intestino Médio, *226*
Rotação da Alça Intestinal Média, *226*
Ceco e Apêndice, *229*
Intestino Posterior, *236*
Cloaca, *237*
O Canal Anal, *237*
Resumo do Sistema Digestório, *241*
Questões de Orientação Clínica, *243*

12 O Sistema Urogenital

Desenvolvimento do Sistema Urinário, *246*
- Desenvolvimento dos Rins e Ureteres, *246*
- Desenvolvimento da Bexiga Urinária, *257*
- Desenvolvimento da Uretra, *261*

Desenvolvimento das Glândulas Supra-renais, *261*
Desenvolvimento do Sistema Genital, *264*
- Desenvolvimento das Gônadas, *264*
- Desenvolvimento dos Ductos Genitais, *267*
- Desenvolvimento dos Ductos Genitais Masculinos e Glândulas, *269*
- Desenvolvimento dos Ductos Genitais Femininos e Glândulas, *271*
- Desenvolvimento do Útero e da Vagina, *272*

Desenvolvimento da Genitália Externa, *273*
- Desenvolvimento da Genitália Externa Masculina, *275*
- Desenvolvimento da Genitália Externa Feminina, *275*

Desenvolvimento dos Canais Inguinais, *279*
Localização Definitiva dos Testículos e Ovários, *283*
- Descida dos Testículos, *283*
- Descida dos Ovários, *283*

Resumo do Sistema Urogenital, *284*
Questões de Orientação Clínica, *285*

13 O Sistema Cardiovascular

Desenvolvimento Precoce do Coração e dos Vasos, *290*
- Desenvolvimento das Veias Associadas ao Coração, *290*
- Destino das Artérias Vitelínica e Umbilical, *296*

Término do Desenvolvimento do Coração, *296*
- Circulação através do Coração Primitivo, *296*
- Septação do Coração Primitivo, *297*
- Mudanças no Seio Venoso, *301*
- Sistema de Condução do Coração, *313*

Anomalias do Coração e dos Grandes Vasos, *313*
Derivados das Artérias dos Arcos Faríngeos, *321*
- Derivados das Artérias do Primeiro Par de Arcos Faríngeos, *321*
- Derivados das Artérias do Segundo Par de Arcos Faríngeos, *322*
- Derivados das Artérias do Terceiro Par de Arcos Faríngeos, *322*
- Derivados das Artérias do Quarto Par de Arcos Faríngeos, *322*
- Destino das Artérias do Quinto Par de Arcos Faríngeos, *323*
- Derivados das Artérias do Sexto Par de Arcos Faríngeos, *323*
- Anomalias das Artérias dos Arcos Faríngeos, *323*

Circulação Fetal e Neonatal, *328*
- Circulação Fetal, *328*
- Transição para a Circulação Neonatal, *330*
- Derivados das Estruturas Vasculares, *331*

Desenvolvimento do Sistema Linfático, *335*
- Desenvolvimento dos Sacos e Ductos Linfáticos, *336*
- Ducto Torácico, *337*
- Desenvolvimento dos Linfonodos, *337*
- Desenvolvimento dos Lnfócitos, *337*
- Desenvolvimento do Baço e das Tonsilas, *337*

Resumo do Sistema Cardiovascular, *338*
Questões de Orientação Clínica, *339*

14 O Sistema Esquelético

Desenvolvimento dos Ossos e das Cartilagens, *344*
- Histogênese da Cartilagem, *344*
- Histogênese do Osso, *344*
- Ossificação Intramembranosa, *344*
- Ossificação Endocondral, *344*

Desenvolvimento das Articulações, *349*
- Articulações Fibrosas, *349*
- Articulações Cartilaginosas, *349*
- Articulações Sinoviais, *349*

Desenvolvimento do Esqueleto Axial, *349*
- Desenvolvimento da Coluna Vertebral, *350*
- Desenvolvimento das Costelas, *352*
- Desenvolvimento do Esterno, *352*
- Desenvolvimento do Crânio, *352*
- Crânio do Recém-nascido, *355*
- Crescimento Pós-natal do Crânio, *355*

Desenvolvimento do Esqueleto Apendicular, *357*
Resumo do Sistema Esquelético, *361*
Questões de Orientação Clínica, *361*

15 O Sistema Muscular

Desenvolvimento do Músculo Esquelético, *364*
- Miótomos, *365*
- Músculos dos Arcos Faríngeos, *365*
- Músculos Oculares, *366*
- Músculos da Língua, *366*
- Músculos dos Membros, *366*

Desenvolvimento do Músculo Liso, *366*
Desenvolvimento do Músculo Cardíaco, *367*
Resumo do Sistema Muscular, *368*
Questões de Orientação Clínica, *368*

16 Os Membros

Estágios Iniciais do Desenvolvimento dos Membros, *372*
Estágios Finais do Desenvolvimento dos Membros, *375*
- Inervação Cutânea dos Membros, *375*
- Suprimento Sangüíneo dos Membros, *379*

Anomalias dos Membros, *380*
Resumo do Desenvolvimento dos Membros, *385*
Questões de Orientação Clínica, *386*

17 O Sistema Nervoso

Origem do Sistema Nervoso, *388*
Desenvolvimento da Medula Espinhal, *388*
- Desenvolvimento dos Gânglios Espinhais, *390*
- Formação das Meninges da Medula Espinhal, *391*
- Mudanças de Posição da Medula Espinhal, *392*
- Mielinização das Fibras Nervosas, *393*
- Anomalias Congênitas da Medula Espinhal, *394*

Desenvolvimento do Encéfalo, *399*
- Flexuras Cefálicas, *400*
- Encéfalo Posterior, *400*
- Plexos Coróides e Líquido Cerebroespinhal (LCE), *405*
- Encéfalo Médio, *405*
- Encéfalo Anterior, *405*

Anomalias Congênitas do Encéfalo, *412*
Desenvolvimento do Sistema Nervoso Periférico, *420*
- Nervos Espinhais, *420*
- Nervos Cranianos, *421*

Desenvolvimento do Sistema Nervoso Autônomo, *423*
- Sistema Nervoso Simpático, *423*
- Sistema Nervoso Parassimpático, *423*

Resumo do Sistema Nervoso, *424*
Questões de Orientação Clínica, *424*

18 O Olho e a Orelha
Desenvolvimento do Olho e das Estruturas Relacionadas, *428*
Desenvolvimento da Retina, *428*
Desenvolvimento do Corpo Ciliar, *432*
Desenvolvimento da Íris, *433*
Desenvolvimento do Cristalino, *433*
Desenvolvimento das Câmaras Aquosas, *436*
Desenvolvimento da Córnea, *437*
Desenvolvimento da Coróide e da Esclera, *437*
Desenvolvimento das Pálpebras, *437*
Desenvolvimento das Glândulas Lacrimais, *438*
Desenvolvimento da Orelha, *438*
Desenvolvimento da Orelha Interna, *438*
Desenvolvimento da Orelha Média, *441*
Desenvolvimento da Orelha Externa, *441*
Resumo do Desenvolvimento do Olho, *444*
Resumo do Desenvolvimento da Orelha, *445*
Questões de Orientação Clínica, *445*

19 O Sistema Tegumentar
Desenvolvimento da Pele e seus Anexos, *448*
Epiderme, *448*
Derme, *449*
Glândulas da Pele, *449*
Desenvolvimento dos Pêlos, *454*
Desenvolvimento das Unhas, *456*
Desenvolvimento dos Dentes, *456*
Resumo do Sistema Tegumentar, *463*
Questões de Orientação Clínica, *464*

20 Anomalias Anatômicas Congênitas ou Defeitos Congênitos Humanos
Classificação das Más-formações Congênitas, *468*
Teratologia: Estudo do Desenvolvimento Anormal, *468*
Anomalias Causadas por Fatores Genéticos, *469*
Anormalidades Cromossômicas Numéricas, *469*
Anormalidades Cromossômicas Estruturais, *476*
Anomalias Causadas por Genes Mutantes, *479*
Vias de Sinalização do Desenvolvimento, *481*
Anomalias Causadas por Fatores Ambientais, *482*
Princípios Básicos da Teratogênese, *483*
Teratógenos Humanos Conhecidos, *486*
Anomalias Causadas por Herança Multifatorial, *495*
Resumo das Más-formações Congênitas Humanas, *495*
Questões de Orientação Clínica, *496*

21 Vias de Sinalização Usadas Durante o Desenvolvimento
Morfógenos, *500*
Ácido Retinóico, *500*
Fator de Crescimento Transformante β/Proteína Morfogenética Óssea, *501*
Hedgehog, *501*
Via Wnt/β Catenina, *502*
Via Notch-Delta, *503*
Fatores de Transcrição, *504*
Proteínas Hox/*Homeobox*, *505*
Genes Pax, *505*
Fatores de Transcrição Hélice-Alça-Hélice Básicos (HLHb), *505*
Receptores Tirosina Quinases, *506*
Características Comuns, *506*
Regulação da Angiogênese pelo Receptor Tirosina Quinase, *506*
Resumo das Vias de Sinalização Usadas Durante o Desenvolvimento, *507*

Respostas às Questões de Orientação Clínica *509*

Índice *521*

1

Introdução ao Desenvolvimento Humano

Etapas do Desenvolvimento, *2*

Terminologia Embriológica, *2*

Significado da Embriologia, *6*

Um Pouco de História, *8*

- Visões Antigas da Embriologia Humana, *8*
- A Embriologia na Idade Média, *9*
- A Renascença, *9*

Genética e Desenvolvimento Humano, *11*

Biologia Molecular do Desenvolvimento Humano, *13*

Termos Descritivos em Embriologia, *13*

Questões de Orientação Clínica, *13*

O desenvolvimento humano é um processo contínuo que se inicia quando um **ovócito** (óvulo) de uma fêmea é fecundado por um **espermatozoide** de um macho. A divisão celular, a migração celular, a morte celular programada, a diferenciação, o crescimento e o rearranjo celular transformam o ovócito fecundado, o **zigoto**, uma célula altamente especializada e totipotente, em um organismo humano multicelular. Embora a maior parte das mudanças no desenvolvimento se realize durante os períodos embrionários e fetais, ocorrem mudanças importantes nos períodos posteriores do desenvolvimento: infância, adolescência e início da idade adulta. *O desenvolvimento não termina ao nascimento.* Depois dele, ocorrem mudanças importantes além do crescimento (p. ex., o desenvolvimento dos dentes e das mamas, nas fêmeas).

ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO

É costume dividir o desenvolvimento humano nos períodos *pré-natal* (antes do nascimento) e *pós-natal* (após o nascimento). As principais alterações que ocorrem antes do nascimento estão ilustradas na *Cronologia do Desenvolvimento Pré-natal Humano* (Figs. 1-1 e 1-2). Os estudos da cronologia mostram que a maioria dos avanços visíveis ocorrem no período entre a terceira e a oitava semana. Durante o período fetal, ocorrem a diferenciação e o crescimento dos tecidos e órgãos. A taxa de crescimento corporal aumenta durante esse período.

TERMINOLOGIA EMBRIOLÓGICA

Os termos que se seguem são comumente usados em discussões sobre desenvolvimento humano; vários deles são usados na *Cronologia do Desenvolvimento Pré-natal Humano*, e a maioria origina-se do Latim (L.) ou do Grego (Gr.).

Ovócito (L. *ovum*, ovo). Célula germinativa ou sexual feminina produzida nos *ovários*. Quando maduro, o ovócito é denominado ovócito secundário ou ovócito maduro.

Espermatozoide (Gr. *sperma*, semente). Refere-se à célula germinativa masculina produzida nos testículos. Numerosos espermatozoides são expelidos da uretra masculina durante a ejaculação.

Zigoto. Esta célula resulta da união do ovócito ao espermatozoide durante a fecundação. Um zigoto ou embrião é o início de um novo ser humano.

Idade Gestacional. É difícil determinar exatamente quando a fecundação (concepção) ocorre porque o processo não pode ser observado *in vivo* (no interior do corpo vivo). Os médicos calculam a idade do embrião ou do feto a partir do primeiro dia do último período menstrual normal. A *idade gestacional* tem cerca de 2 semanas a mais que a *idade de fecundação*, porque o ovócito só é fecundado 2 semanas depois da menstruação precedente (Fig. 1-1).

Clivagem. É a *série de divisões celulares mitóticas do zigoto* que resultam na formação das primeiras células embrionárias — os *blastômeros*. O tamanho do zigoto em clivagem permanece inalterado porque, a cada divisão que se sucede, os blastômeros tornam-se menores.

Mórula (L. *morus*, amora). Esta massa sólida com cerca de 12 a 32 blastômeros é formada pela clivagem do zigoto. Os blastômeros mudam sua forma e se juntam uns aos outros para formar uma bola compacta de células. Este fenômeno — **compactação** — provavelmente é mediado por glicoproteínas. O estágio de mórula ocorre 3 a 4 dias após a fecundação, coincidindo com a entrada do embrião no útero.

Blastocisto (Gr. *blastos*, germe + *kystis*, vesícula). Após 2 ou 3 dias, a mórula entra no útero, a partir da tuba uterina (tuba de Falópio). Rapidamente, uma cavidade preenchida por líquido — a *cavidade blastocística* — se desenvolve no seu interior. Esta mudança converte a mórula em blastocisto. Suas células localizadas centralmente — a *massa celular interna* ou *embrioblasto* — formam o primórdio do embrião.

Implantação. Processo durante o qual o blastocisto adere ao *endométrio* — membrana mucosa ou revestimento do útero — e posteriormente se implanta nele. O período de pré-implantação do desenvolvimento embrionário — em torno de 6 dias — corresponde ao tempo entre a fecundação e o início da implantação.

Gástrula (Gr. *gaster*, estômago). Durante a gastrulação (transformação do blastocisto em gástrula), forma-se um disco embrionário trilaminar (terceira semana). As três camadas germinativas da gástrula (ectoderma, mesoderma e endoderma) mais tarde se diferenciam nos tecidos e órgãos do embrião.

Nêurula (Gr. *neuron*, nervo). O embrião durante a terceira e a quarta semana, quando o tubo neural se desenvolve a partir da placa neural (Fig. 1-1). É o primeiro indício do sistema nervoso e o próximo estágio após a gástrula.

Embrião (Gr. *embryon*). O ser humano em desenvolvimento durante os estágios iniciais. O *período embrionário* estende-se até o final da oitava semana (56 dias), quando os primórdios de todas as principais estruturas já estão presentes. O tamanho dos embriões é medido do vértice do crânio (topo da cabeça) até as nádegas.

Estágios do Desenvolvimento Pré-natal. O desenvolvimento embrionário inicial é descrito em estágios em razão do intervalo de tempo variável que o embrião leva para desenvolver certas características morfológicas (Fig. 1-1). O *estágio 1 do desenvolvimento* inicia-se na fecundação, e o desenvolvimento embrionário termina no *estágio 23*, que ocorre no 56º dia. O *período fetal* começa no 57º dia e termina quando o feto está fora do corpo da mãe.

Concepto (L. *conceptio*, derivados do zigoto). O embrião e seus anexos (L. apêndices ou partes adjuntas) ou membranas associadas (*i. e.*, os *produtos da concepção*). O concepto inclui todas as estruturas embrionárias e extra-embrionárias que se desenvolvem a partir do zigoto. Portanto, inclui o embrião e também a parte embrionária da placenta e suas membranas associadas — âmnio, saco coriônico (gestacional) e saco vitelino (Capítulo 7).

Primórdio (L. *primus*, primeiro + *ordior*, começar). Este termo refere-se ao início ou à primeira indicação notável de um órgão ou estrutura. Os termos *primórdio* e rudimentar apresentam significados semelhantes. O primórdio do membro superior surge como um broto no dia 26 (Fig. 1-1).

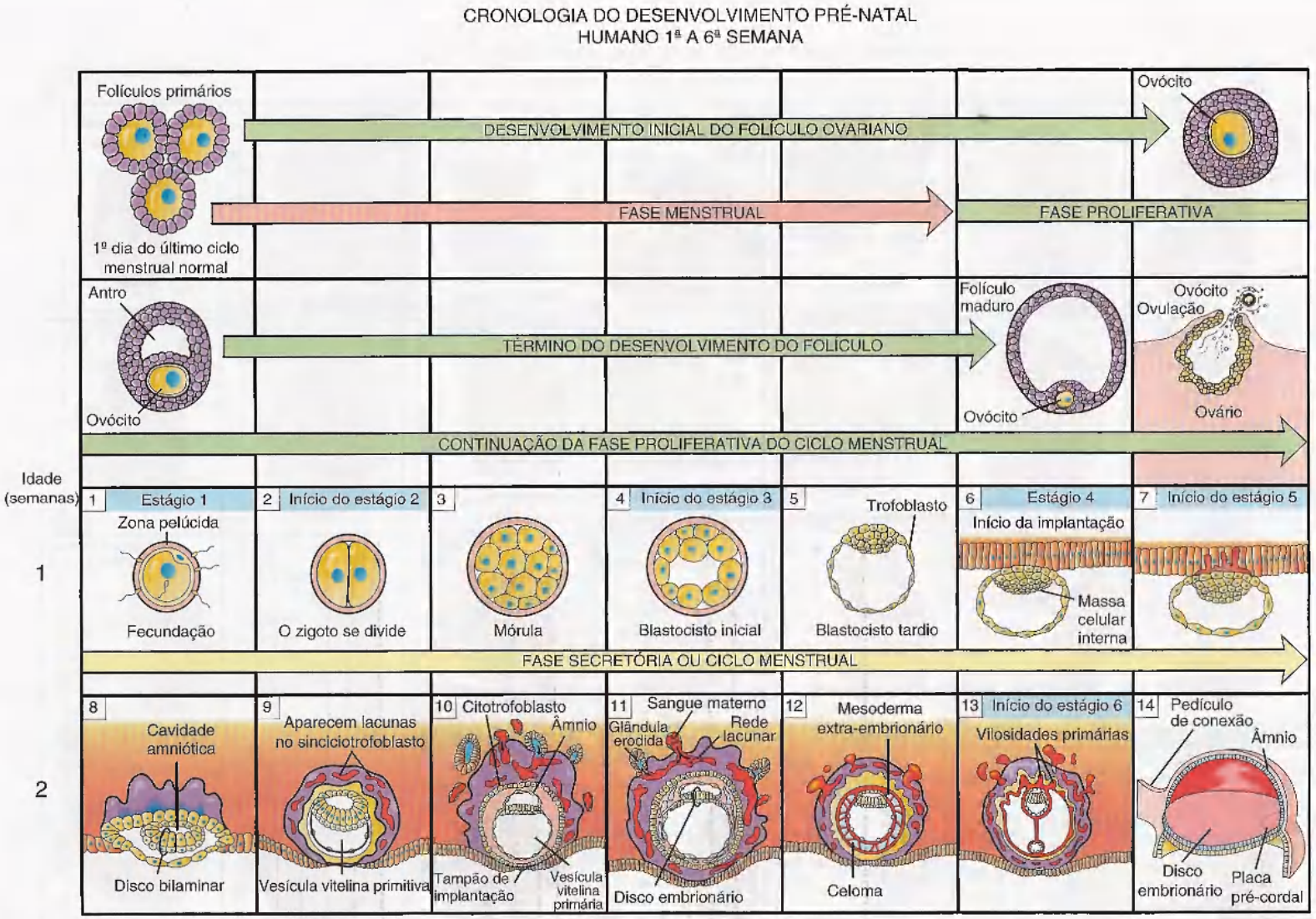


Figura 1-1. Estágios iniciais do desenvolvimento. Estão ilustrados o desenvolvimento de um folículo ovariano contendo um ovócito, a ovulação e as fases do ciclo menstrual. O desenvolvimento humano inicia-se na fecundação, cerca de 14 dias após o início do último período menstrual normal. São mostrados também a clivagem do zigoto na tuba uterina, a implantação do blastocisto no endométrio (revestimento) do útero e o início do desenvolvimento do embrião. Os estudantes não devem se ater a memorizar essas tabelas ou os estágios (p. ex., que o estágio 3 inicia-se no 4º dia e o estágio 5, no 7º dia). Cont.

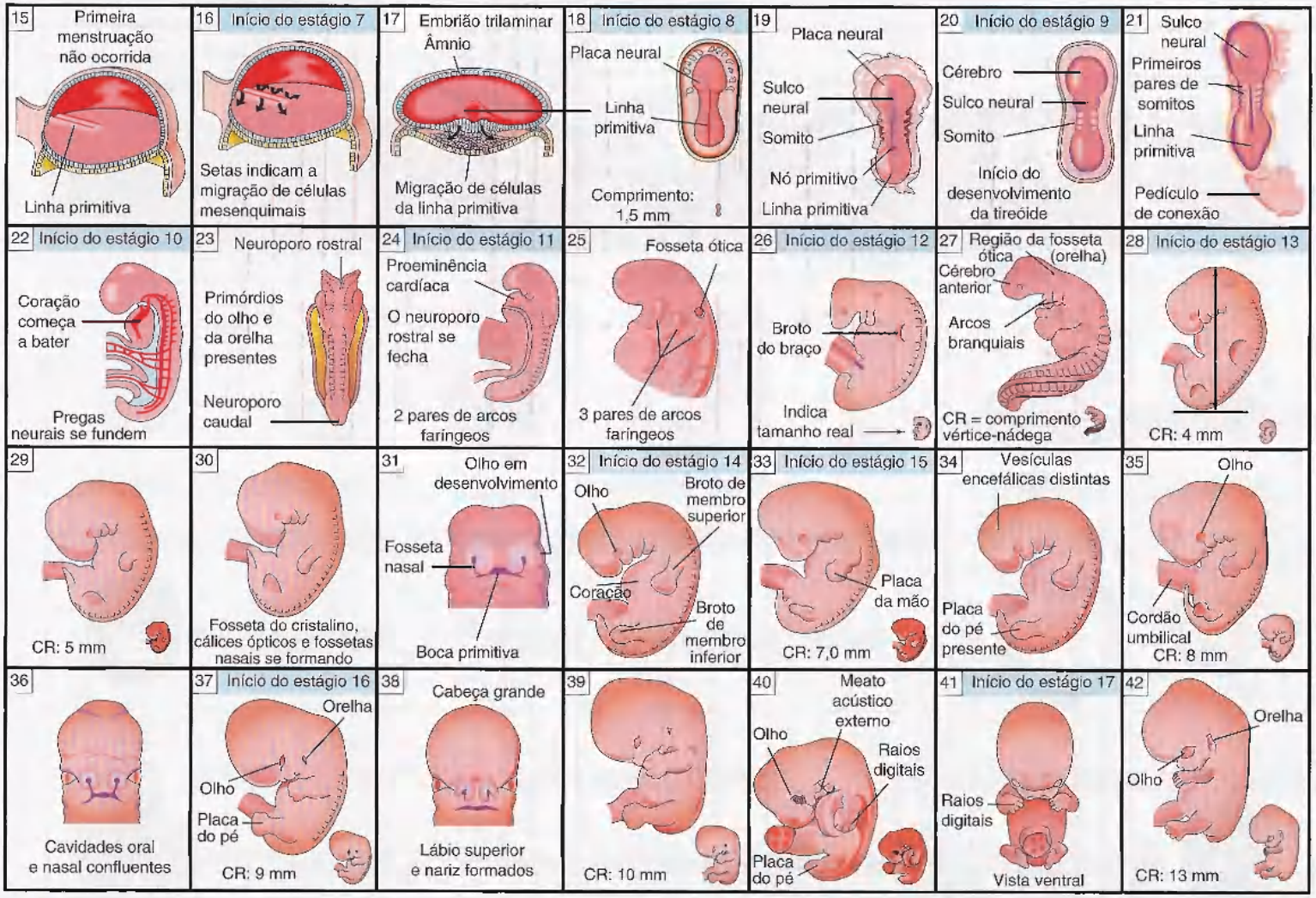


Figura 1-1. *Continuação.*

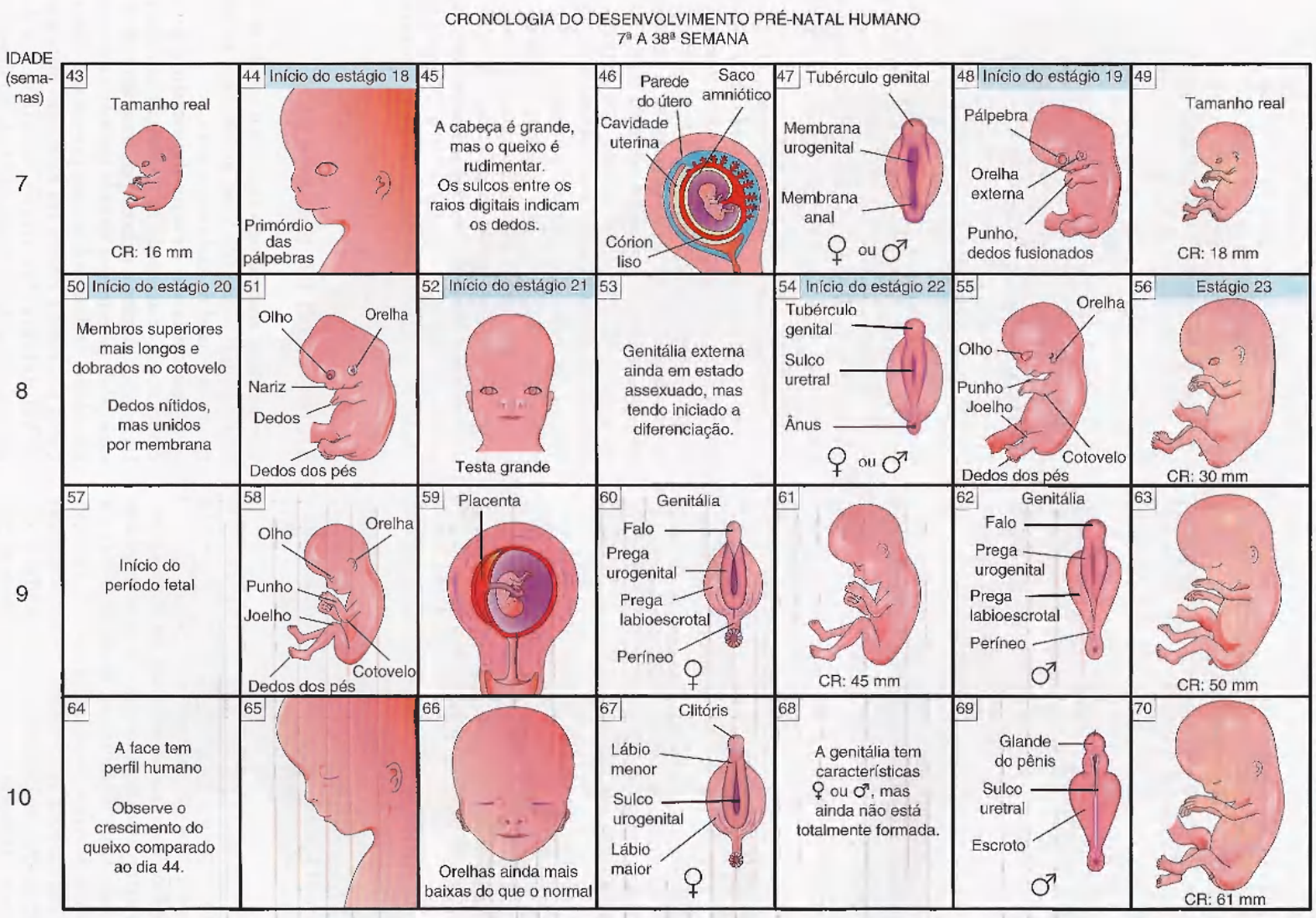


FIGURA 1-1. *Continuação.*

Feto (L. prole não nascida). Após o período embrionário (8 semanas) e até o nascimento, o ser humano em desenvolvimento é chamado feto. Durante o *período fetal* (da nona semana até o nascimento), ocorrem a diferenciação e o crescimento dos tecidos e órgãos. Essas mudanças no desenvolvimento não são expressivas.

As mudanças no desenvolvimento que ocorrem durante o período embrionário são muito importantes porque tornam possível o funcionamento dos tecidos e órgãos. A taxa de crescimento corporal é notável, especialmente durante o terceiro e o quarto mês (Fig. 1-2), e o ganho de peso é acentuado durante os últimos meses.

Aborto (L. *aboriri*, abortar). Interrupção prematura do desenvolvimento e expulsão do concepto do útero, ou expulsão de um embrião ou de um feto antes de se tornar viável — capaz de viver fora do útero. O feto abortado é o produto de um aborto (*i. e.*, o embrião/feto e suas membranas). Existem diferentes tipos de abortamento:

- *Ameaça de aborto* (sangramento com a possibilidade de aborto) é uma complicação em cerca de 25% das gestações clinicamente aparentes. Apesar do esforço na prevenção do aborto, cerca da metade desses conceptos é por fim abortada.
- *Aborto espontâneo* é o que ocorre naturalmente e é mais comum durante a terceira semana após a fecundação. Cerca de 15% das gestações terminam em aborto espontâneo, freqüentemente durante as primeiras 12 semanas.
- *Aborto freqüente* é a expulsão espontânea de um embrião ou de um feto, morto ou não-viável, em três ou mais gestações consecutivas.
- *Aborto induzido* é o nascimento induzido antes de 20 semanas (*i. e.*, antes de o feto ser viável). Esse tipo de aborto refere-se à expulsão de um embrião ou de um feto que ocorre intencionalmente pelo uso de medicamentos ou de meios mecânicos.
- *Aborto completo* é aquele no qual todos os produtos da concepção são expelidos do útero.
- *Aborto oculto* é a retenção do concepto no útero após a morte do embrião ou do feto.
- *Um aborto* é a perda espontânea do feto e suas membranas antes da metade do segundo trimestre (em torno de 135 dias).

Trimestre. O período de *três meses do calendário* durante a gestação. Os obstetras freqüentemente dividem o período de 9 meses da gestação em três trimestres. Os estágios mais críticos do desenvolvimento ocorrem durante o primeiro trimestre (13 semanas), quando estão ocorrendo o desenvolvimento embrionário e o início do desenvolvimento fetal.

Período Pós-natal. O período após o nascimento. As explicações dos termos e períodos do desenvolvimento freqüentemente usados são apresentadas a seguir.

Primeira infância é o termo referente ao primeiro período da vida extra-uterina; basicamente, o *primeiro ano após o nascimento*. Uma criança com idade de 1 mês ou menos é chamada de *recém-nascido* ou *neonato*. A transição da vida intra-uterina para extra-uterina requer mudanças cruciais, especialmente nos sistemas cardiovascular e respiratório. Se crianças recém-nascidas sobrevivem às primeiras horas cruciais após o nascimento, suas chances de sobreviver freqüentemente são boas. O corpo como um todo cresce rapidamente durante este período; o comprimento total aumenta cerca da metade e o peso triplica. Em torno de 1 ano de idade, a maioria das crianças possui de seis a oito dentes.

Infância é o período que se inicia por volta dos 13 meses e vai até a puberdade. Os dentes primários (decíduos) continuam a aparecer e mais tarde são substituídos pelos secundários (permanentes). No início da infância, ocorre uma ossificação (formação de osso) ativa, mas, à medida que a criança adquire mais idade, a taxa de crescimento corporal diminui. Entretanto, imediatamente antes da puberdade, o crescimento se acelera — *pico de crescimento pré-puberal*.

Puberdade freqüentemente compreende o período entre os 12 e 15 anos de idade nas meninas e os 13 e 16 anos nos meninos, durante o qual se desenvolvem *as características sexuais secundárias* e a capacidade de reprodução sexual é atingida. Os estágios do desenvolvimento da puberdade seguem um padrão individual e são definidos pelo desenvolvimento das características sexuais primárias e secundárias (p. ex., surgimento de pêlos pubianos e mamas nas meninas e crescimento da genitália externa nos meninos). Nas meninas, a puberdade termina com o primeiro período menstrual ou *menarca*, iniciando os ciclos ou períodos menstruais. Nos meninos, a puberdade termina quando espermatozóides maduros são produzidos.

A **adolescência** é o período compreendido entre 11 e 19 anos de idade, caracterizado pela rápida maturação física e sexual. Esse período se estende dos primeiros sinais de maturidade sexual — puberdade — até o alcance da maturidade física, mental e emocional. *A capacidade de reprodução é alcançada durante a adolescência.* A taxa de crescimento geral desacelera quando esse período termina, mas o crescimento de algumas estruturas se acentua (p. ex., mamas femininas e genitália masculina).

Idade adulta (L. *adultus*, crescido), realização do crescimento completo e da maturidade, é alcançada geralmente entre as idades de 18 e 21 anos. A ossificação e o crescimento são completados praticamente durante os primeiros anos de vida adulta (21 a 25 anos). Após essa idade, as mudanças no desenvolvimento ocorrem muito vagarosamente.

SIGNIFICADO DA EMBRIOLOGIA

Literalmente, **embriologia** significa o estudo de embriões; entretanto, o termo refere-se, geralmente, ao desenvolvimento pré-natal de embriões e fetos.

A **anatomia do desenvolvimento** é o campo da embriologia relacionado às mudanças sofridas por células, tecidos, órgãos e pelo corpo como um todo a partir de uma célula germinativa de cada genitor, e que resultam em um adulto. O desenvolvimento pré-natal é mais rápido do que o pós-natal e resulta em mudanças mais amplas.

Teratologia (Gr. *teratos*, monstro) é a divisão da embriologia e da patologia que trata do desenvolvimento anormal (defeitos do nascimento). Esse ramo da embriologia está relacionado a vários fatores genéticos e/ou ambientais que prejudicam o desenvolvimento normal, produzindo os defeitos de nascimento (Capítulo 20).

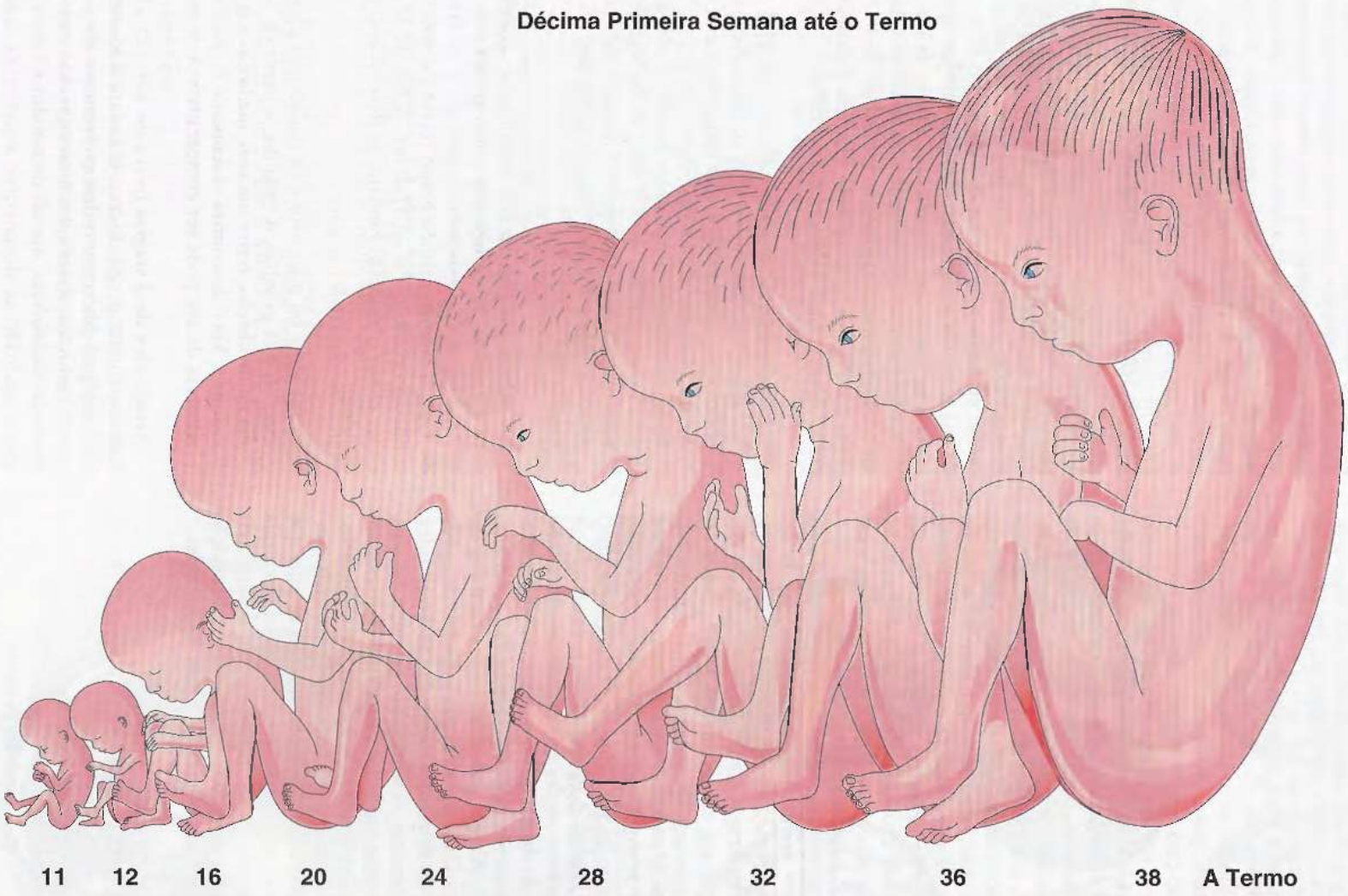


FIGURA 1-2. O período embrionário termina no final da oitava semana; nessa época, estão presentes os primórdios de todas as estruturas essenciais. O período fetal, que se estende da nona semana até o nascimento, é caracterizado pelo crescimento e desenvolvimento das estruturas. O sexo é claramente distinguível na 12ª semana. Os fetos são viáveis 22 semanas após a fecundação, mas suas chances de sobrevivência não são boas até várias semanas mais tarde. Os fetos mostrados acima, da 11ª à 38ª semana, apresentam cerca da metade do tamanho real. Para mais informações, ver o Capítulo 6.

Embriologia

- Integra o desenvolvimento pré-natal com a obstetrícia, a medicina perinatal, a pediatria e a anatomia clínica.
- Desenvolve o conhecimento relativo ao início da vida humana e às mudanças que ocorrem durante o desenvolvimento pré-natal.
- É de valor prático, ajudando o entendimento das causas de alterações na estrutura humana.
- Esclarece a anatomia e explica como se desenvolvem as relações normais e anormais.

O conhecimento que os médicos têm do desenvolvimento normal e das causas de anomalias é importante para dar ao embrião e ao feto as maiores chances possíveis de se desenvolverem normalmente. Muitas das modernas práticas da obstetrícia envolvem a **embriologia aplicada.** Os tópicos embriológicos de interesse especial para os obstetras são a ovulação, o transporte do ovócito e do espermatozóide, a fecundação, a implantação, as relações maternofetais, a circulação fetal, os períodos críticos do desenvolvimento e as causas das anomalias congênitas. Além de cuidar da mãe, os obstetras cuidam da saúde do embrião e do feto. O *significado da embriologia* é prontamente percebido pelos pediatras porque alguns de seus pacientes apresentam anomalias resultantes do mau desenvolvimento, por exemplo, a hérnia diafragmática, a espinha bífida e as doenças congênitas do coração.

As anomalias do desenvolvimento causam a maioria das mortes durante o primeiro ano de vida. O conhecimento do desenvolvimento da estrutura e da função é essencial para o entendimento das mudanças fisiológicas que ocorrem durante o período neonatal e para auxiliar fetos e bebês em sofrimento. Os progressos na cirurgia, especialmente nos grupos de idade pediátrica, perinatal e fetal, tornaram o conhecimento do desenvolvimento humano ainda mais significativo do ponto de vista clínico. *O tratamento cirúrgico do feto é agora possível.* A compreensão e a correção da maioria das anomalias congênitas dependem, sobretudo, do conhecimento do desenvolvimento normal e dos desvios que podem ocorrer. A compreensão das anomalias congênitas mais freqüentes e de suas causas também capacita médicos, dentistas e outros profissionais de saúde a explicar as bases do desenvolvimento das anormalidades, afastando, freqüentemente, o sentimento de culpa dos pais.

Os médicos e outros profissionais da saúde que estejam atentos às anomalias comuns e às suas bases embriológicas abordam situações extraordinárias com mais confiança do que surpresa. Por exemplo, quando se sabe que a artéria renal representa apenas um dos vários vasos que originalmente suprem o rim durante o seu desenvolvimento, as freqüentes variações em número e disposição dos vasos renais são compreensíveis, e não inesperadas.

UM POUCO DE HISTÓRIA

> "Se vi mais longe, foi porque me apoiei em ombros de gigantes."
>
> — *Sir* Isaac Newton, matemático inglês, 1643-1727

Esta afirmação, feita há mais de 300 anos, enfatiza que cada novo estudo de um problema reside na base do conhecimento estabelecida por pesquisadores anteriores. As teorias de todas as épocas fornecem explicações baseadas no conhecimento e na experiência dos investigadores do período. Embora não devamos considerá-las definitivas, devemos apreciá-las em vez de desprezá-las. As pessoas sempre se interessaram em saber como foram originadas, como se desenvolveram, como nasceram e por que alguns indivíduos se desenvolvem anormalmente. Os povos antigos, cheios de curiosidade, chegaram a muitas respostas para essas perguntas.

Visões Antigas da Embriologia Humana

Os egípcios do Reino Antigo, cerca de 3000 a.C., conheciam métodos para incubar ovos de pássaros, mas eles não deixaram registros. *Akhnaton* (*Amenófis IV*) glorificava o rei-sol, Aton, como o criador do germe na mulher e da semente no homem, e doador da vida para o filho no corpo de sua mãe. Os antigos egípcios acreditavam que a alma entrava na criança ao nascimento, através da placenta.

Acredita-se que um breve *tratado Sânscrito* sobre antiga embriologia indiana tenha sido escrito em 1416 a.C. Esse texto dos Hindus, denominado **Garbha Upanishad**, descreve idéias antigas relacionadas ao embrião. Ele afirma:

> Da conjugação de sangue e sêmen o embrião começa sua existência. Durante o período favorável para a concepção, após o intercurso sexual, torna-se um *Kalada* (embrião de um dia). Após sete noites, ele se torna uma vesícula. Após uma quinzena, ele se torna uma massa esférica. Após 1 mês, ele se transforma em uma massa firme. Depois de 2 meses, a cabeça é formada. Após 3 meses, surgem as regiões dos membros.

Os **sábios gregos** fizeram importantes contribuições para a ciência da embriologia. Os primeiros estudos embriológicos registrados estão nos livros de **Hipócrates de Cos**, o famoso médico grego (cerca de 460-377 a.C.) conhecido como o *Pai da Medicina*. A fim de se compreender como o embrião humano se desenvolve, ele recomendou:

> Pegue vinte ou mais ovos e os ponha para chocar por duas ou três galinhas. A cada dia, a partir do segundo dia de incubação, retire um ovo, quebre-o e o examine. Você descobrirá exatamente o que eu digo, a natureza da ave pode ser comparada à do homem.

Aristóteles de Estagira (cerca de 384-322 a.C.), filósofo e cientista grego, escreveu um tratado de embriologia no qual descreveu o desenvolvimento do pinto e de outros embriões. Aristóteles é reconhecido como o *Fundador da Embriologia*, apesar de ter difundido a idéia de que o embrião se desenvolve a partir de uma massa amorfa, descrita por ele como uma "semente pouco misturada com uma alma nutritiva e todas as partes corpóreas". Esse embrião, acreditava ele, surgia do sangue menstrual após ativação pelo sêmen masculino.

Claudius Galeno (cerca de 130-201 a.C.), médico grego e cientista em Roma, escreveu um livro intitulado *Sobre a Formação do Feto*, no qual descreveu o desenvolvimento e a nutrição dos fetos e as estruturas que hoje conhecemos como alantóide, âmnio e placenta.

O **Talmude** contém referências a respeito da formação do embrião. O médico judeu Samuel-el-Yehudi, que viveu durante o segundo século d.C., descreveu seis estágios na formação do embrião a partir de uma "coisa amorfa, enroscada", até uma "criança cujos meses foram completados". Os sábios do Talmude acreditavam que os ossos e tendões, as unhas, a medula e o branco do olho eram derivados do pai, "o qual semeia o branco", mas a pele, a carne, o sangue e o cabelo eram derivados da mãe, "a qual semeia o vermelho". Essas versões estavam de acordo com os ensinamentos de Aristóteles e Galeno (Needham, 1959).

A Embriologia na Idade Média

O desenvolvimento da ciência foi lento durante o período medieval; poucos pontos altos da investigação embriológica realizada durante aquela época são conhecidos. Está citado no **Corão**, o Livro Sagrado dos muçulmanos (século VII d.C.), que os seres humanos são produzidos a partir de uma mistura de secreções do homem e da mulher. São feitas várias referências à criação do ser humano a partir de uma *nutfa* (pequena gota). Ele também afirma que o organismo resultante se fixa no útero como uma semente, 6 dias após o início de seu desenvolvimento. É feita também uma referência à aparência do embrião inicial, semelhante a uma sanguessuga. Posteriormente, o embrião se assemelharia a uma "substância mastigada".

Constantinus Africanus de Salerno (cerca de 1020-1087 d.C.) escreveu um tratado conciso intitulado *De Humana Natura*. Ele deu ao Ocidente muitos ensinamentos clássicos em latim através de suas traduções de investigadores gregos, romanos e árabes. Africanus descreveu a composição e a seqüência do desenvolvimento do embrião em relação aos planetas e a cada mês durante a gestação, um conceito desconhecido na Antiguidade. Os investigadores medievais se desviaram muito da teoria de Aristóteles, que postulava ser o embrião derivado de sangue menstrual e sêmen. Por causa da escassez de conhecimento, os desenhos de fetos no útero exibem sempre uma criança pré-formada, totalmente desenvolvida, brincando no útero (Fig. 1-3).

A Renascença

Leonardo da Vinci (1452-1519) fez desenhos precisos de dissecções de útero grávido contendo um feto (Fig. 1-4). Ele introduziu parâmetros quantitativos na embriologia através da realização de medidas do crescimento pré-natal.

Tem-se afirmado que a revolução embriológica começou com a publicação do **livro de William Harvey**, *De Generatione Animalium*, em 1651. Harvey acreditava que a semente masculina ou esperma, após a entrada no úte-

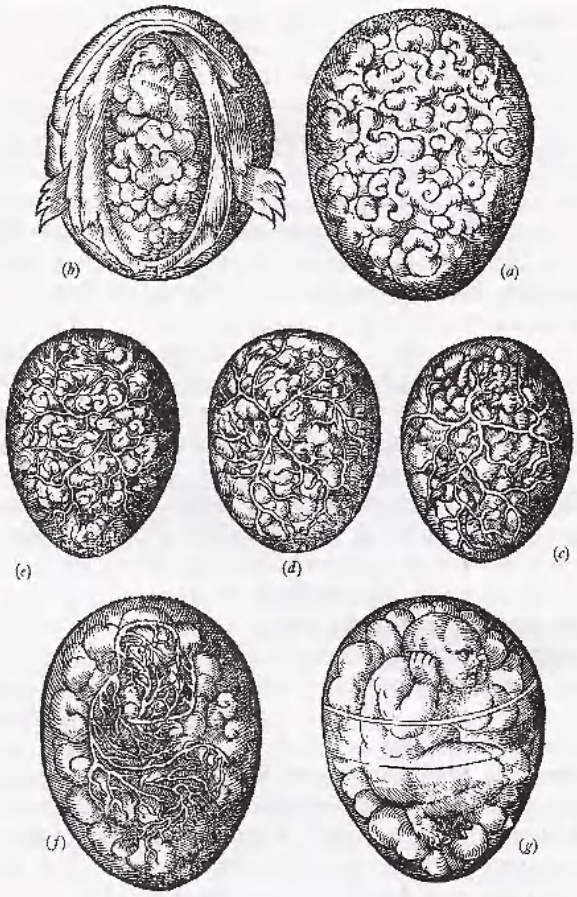


Figura 1-3. Ilustrações de Jacob Rueff no *De Conceptu et Generatione Hominis* (1554), mostrando o feto se desenvolvendo no útero a partir de um coágulo de sangue e sêmen. Essa teoria baseava-se nos ensinamentos de Aristóteles e sobreviveu até o final do século XVIII. (Segundo Needham J: A History of Embriology. Cambridge, University Press, 1934; com permissão de Cambridge University Press, Inglaterra.)

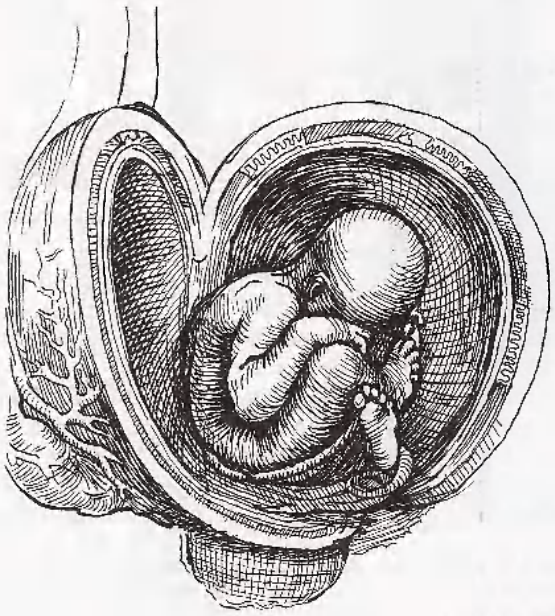


Figura 1-4. Reprodução de desenho de Leonardo da Vinci feito no século XV, mostrando um feto em útero aberto.

ro, sofria metamorfose, transformando-se em uma substância semelhante a um ovo, a partir da qual o embrião se desenvolvia. Harvey (1578-1657) foi grandemente influenciado por um de seus professores na Universidade de Pádua, **Fabricius de Aquapendente**, um anatomista e embriologista italiano que foi o primeiro a estudar embriões de diferentes espécies de animais. Harvey examinou embriões de pinto com lentes simples e fez várias observações. Ele também estudou o desenvolvimento do gamo; entretanto, como não conseguiu observar os estágios iniciais do desenvolvimento, concluiu que os embriões eram secretados pelo útero. **Girolamo Fabricius** (1537-1619) escreveu dois grandes tratados embriológicos, um deles intitulado *De Formato Foetu* (*O Feto Formado*), que continha muitas ilustrações de embriões e fetos em diferentes estágios de desenvolvimento.

Os primeiros microscópios eram simples, mas abriram um novo e excitante campo de observação. Em 1672, **Regnier de Graaf** observou pequenas câmaras em úteros de coelha e concluiu que elas não podiam ter sido secretadas pelo útero, mas que deviam ter vindo de órgãos que ele chamou de *ovários*. Indubitavelmente, as pequenas câmaras que Graaf descreveu eram os blastocistos (Fig. 1-1). Ele também descreveu os folículos ovarianos vesiculares, ainda chamados de *folículos de Graaf*.

Marcello Malpighi, em 1675, estudando o que ele acreditava serem ovos não-fecundados de galinha, observou os embriões em estágio inicial. Como resultado, ele pensou que o ovo contivesse um pinto em miniatura. Em 1677, **Johan Ham van Arnheim**, um jovem estudante de medicina em Leiden, e seu conterrâneo, **Anton van Leeuwenhoek**, usando um microscópio improvisado (Fig. 1-5), observaram, pela primeira vez, o espermatozóide humano. No entanto, eles se equivocaram quanto ao papel do espermatozóide na fecundação. Pensaram que o espermatozóide contivesse uma miniatura do ser humano pré-formado e que este cresceria quando fosse depositado no trato genital feminino (Fig. 1-6).

Caspar Friedrich Wolff, em 1759, contestou ambas as versões da *teoria da pré-formação* após observar partes do embrião se desenvolvendo a partir de "glóbulos" (pequenos corpos esféricos). Ele examinou ovos não-incubados, mas não pôde ver os embriões descritos por Malpighi. Wolff propôs o *conceito das camadas*, pelo qual a divisão do que chamamos de zigoto produz camadas de células (agora denominadas disco embrionário), a partir das quais o embrião se desenvolve. Suas idéias formaram a base da *teoria da epigênese*, a qual afirma que o desenvolvimento resulta do crescimento e diferenciação de células especializadas. Essas importantes descobertas foram descritas na tese de doutorado de Wolff, *Theoria Generationis*. Ele também observou massas de tecido que contribuem parcialmente para o desenvolvimento dos sistemas urinário e genital — os corpos de Wolff e os ductos de Wolff — agora conhecidos como mesonéfron e ductos mesonéfricos, respectivamente (Capítulo 12).

As controvérsias da pré-formação terminaram em 1775, quando **Lazaro Spallanzani** demonstrou que tanto o óvulo quanto o espermatozóide eram necessários ao desenvolvimento de um novo indivíduo. A partir de seus experimentos, incluindo a inseminação artificial em cães, ele concluiu que o espermatozóide era o agente fertilizante que iniciava o processo de desenvolvimento.

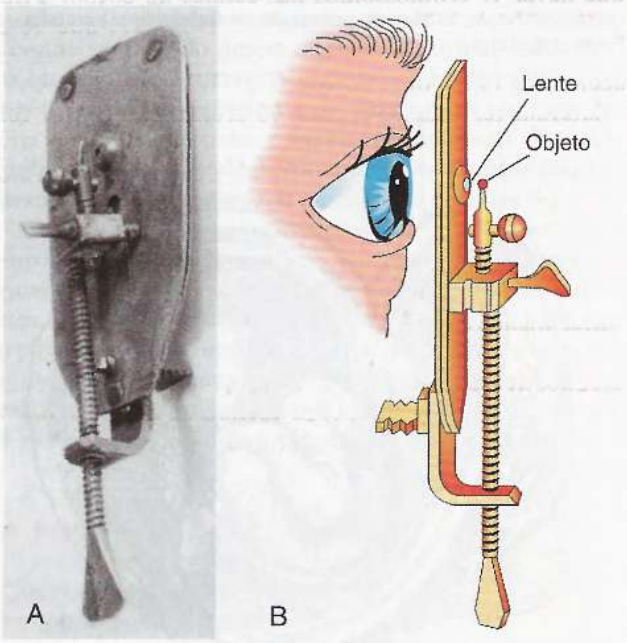


Figura 1-5. **A,** Fotografia de um microscópio de Leeuwenhoek, 1673. **B,** Desenho da vista lateral ilustrando o uso deste microscópio primitivo. O objeto era mantido à frente da lente em um ponto do bastão curto e um dispositivo de rosca era usado para ajustar o objeto sob a lente.

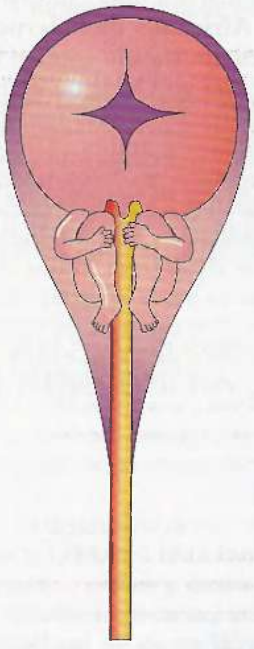


Figura 1-6. Cópia de um desenho de Hartsoeker, século XVII, mostrando um espermatozóide. Acreditava-se que o ser humano em miniatura no seu interior aumentava após a entrada do espermatozóide no óvulo. Nessa época, outros embriologistas acreditavam que o ovócito contivesse um ser humano em miniatura que aumentava quando o ovócito era estimulado pelo espermatozóide.

Heinrich Christian Pander descobriu as três camadas germinativas do embrião, que ele denominou *blastoderma*. Ele descreveu esta descoberta em 1817 em sua tese de doutorado.

Etienne Saint Hilaire e seu filho **Isidore Saint Hilaire,** em 1818, fizeram os primeiros estudos significativos do desenvolvimento anormal. Eles realizaram experiências em animais planejados para produzir anomalias de desenvolvimento, iniciando o que agora conhecemos como *teratologia*.

Karl Ernst Von Baer, em 1827, descreveu o ovócito no folículo ovariano de uma cadela, cerca de 150 anos depois da descoberta do espermatozóide. Ele observou também zigotos em divisão na tuba uterina e blastocistos no útero. Também contribuiu com novos conhecimentos sobre a origem dos tecidos e órgãos originados das camadas descritas anteriormente por Malpighi e Pander. Von Baer formulou dois importantes conceitos embriológicos: *os estágios correspondem ao desenvolvimento embrionário e as características gerais precedem as específicas*. Suas extensas e significativas contribuições levaram-no a ser considerado o *Pai da Embriologia Moderna*.

Mattias Schleiden e **Theodor Schwann** foram os responsáveis por grandes avanços na embriologia quando, em 1839, formularam a *teoria celular*, que afirmava que o corpo é composto de células e produtos celulares. A teoria celular logo levou ao entendimento de que o embrião é desenvolvido a partir de uma única célula, o *zigoto*, que sofre várias divisões celulares para formar tecidos e órgãos.

Wilhelm His (1831-1904), um anatomista e embriologista suíço, aperfeiçoou técnicas para fixação, corte e coloração dos tecidos e reconstrução de embriões. Seu método de reconstrução gráfica formou a base para a atual produção de imagens de embriões tridimensionais, estereoscópicas e geradas por computador.

Franklin P. Mall (1862-1917), inspirado pelo trabalho de His, coletou embriões humanos para estudo científico. A coleção de Mall é parte da *Coleção Carnegie de embriões*, conhecida em todo o mundo. Atualmente ela se encontra no Museu Nacional de Medicina e Saúde, no Instituto de Patologia das Forças Armadas, em Washington, DC.

Wilhelm Roux (1850-1924) foi o pioneiro dos estudos experimentais analíticos na fisiologia do desenvolvimento de anfíbios, posteriormente continuados por **Hans Spemann** (1869-1941). Por sua descoberta do fenômeno da indução primária — como um tecido determina o destino de outro — Spemann recebeu o Prêmio Nobel em 1935. Ao longo de décadas, os cientistas têm se esforçado para isolar substâncias que são transmitidas de um tecido a outro, promovendo a indução.

Robert G. Edwards e **Patrick Steptoe** foram os pioneiros de um dos mais revolucionários desenvolvimentos da reprodução humana — a técnica de *fecundação in vitro*. Esses estudos resultaram no nascimento de Louise Brown em 1978, o primeiro "bebê de proveta". Desde então, em todo o mundo, quase um milhão de casais antes considerados inférteis experimentaram o milagre do nascimento com o auxílio dessa nova tecnologia reprodutiva.

GENÉTICA E DESENVOLVIMENTO HUMANO

Em 1859, **Charles Darwin** (1809-1882), biólogo e evolucionista inglês, publicou seu livro *Sobre a Origem das Espécies*, no qual enfatizava o caráter hereditário da variabilidade entre membros de uma espécie como um importante fator na evolução. **Gregor Mendel**, um monge austríaco, desenvolveu, em 1865, os princípios da hereditariedade, porém os pesquisadores médicos e biólogos por muitos anos não entenderam o significado desses princípios no estudo do desenvolvimento dos mamíferos.

Walter Flemming, em 1878, observou os cromossomos e sugeriu seu provável papel na fecundação. Em 1883, **Eduard von Beneden** observou que células germinativas maduras exibiam um número reduzido de cromossomos. Ele também descreveu alguns aspectos da meiose, o processo pelo qual o número de cromossomos é reduzido nessas células.

Walter Sutton (1877-1916) e **Theodor Boveri** (1862-1915), em 1902, declararam, independentemente, que o comportamento dos cromossomos durante a formação da célula germinativa e na fecundação concordava com os princípios da hereditariedade de Mendel. No mesmo ano, **Sir Archibald Garrod** (1857-1936) relatou a *alcaptonúria* (uma doença genética do metabolismo da fenilalanina-tirosina) como primeiro exemplo de herança mendeliana em seres humanos. Muitos geneticistas o consideram o *Pai da Genética Médica*. Logo se percebeu que o zigoto continha todas as informações genéticas necessárias para direcionar o desenvolvimento de um novo ser humano.

Felix von Winiwarter relatou as primeiras observações em cromossomos humanos, em 1912, afirmando que havia 47 cromossomos nas células do corpo. **Theophilus Shickel Painter** concluiu, em 1923, que 48 era o número correto, uma conclusão que foi amplamente aceita até 1956, quando **Joe Hin Tjio** e **Albert Levan** relataram ter achado apenas 46 cromossomos nas células embrionárias.

James Watson e **Francis Crick** decifraram a estrutura molecular do DNA em 1953, e em 2000 o *genoma humano* foi seqüenciado. A natureza bioquímica dos genes dos 46 cromossomos humanos foi decodificada.

Os estudos dos cromossomos logo foram usados de várias maneiras em medicina, por exemplo, nos diagnósticos clínicos, no mapeamento dos cromossomos e no diagnóstico pré-natal. Uma vez que o padrão cromossômico foi estabelecido, logo tornou-se evidente que algumas pessoas com anomalias congênitas possuíam um número anormal de cromossomos. Uma nova era na medicina genética resultou de uma demonstração, em 1959, de **Jérôme Jean Louis Marie Lejeune** e colaboradores de que crianças com mongolismo (*síndrome de Down*) possuem 47 cromossomos em suas células, em vez dos 46 normais. Atualmente, é sabido que as aberrações cromossômicas constituem uma importante causa de anomalias congênitas e de morte embrionária (Capítulo 20).

Em 1941, ***Sir* Norman Gregg** reportou um "número atípico de casos de catarata" e outras anomalias em recém-nascidos cujas mães haviam contraído rubéola

no início da gestação. Pela primeira vez, uma evidência concreta havia sido apresentada mostrando que o desenvolvimento do embrião humano podia ser afetado de forma adversa por um fator ambiental. Vinte anos depois, **Widukind Lenz** e **William McBride** relataram deficiências raras nos membros e outras anomalias congênitas graves em bebês ou recém-nascidos cujas mães haviam ingerido o sedativo talidomida. A tragédia pública do uso da talidomida alertou o público e os profissionais de saúde sobre os riscos potenciais de drogas, produtos químicos e outros fatores ambientais durante a gestação (Capítulo 20).

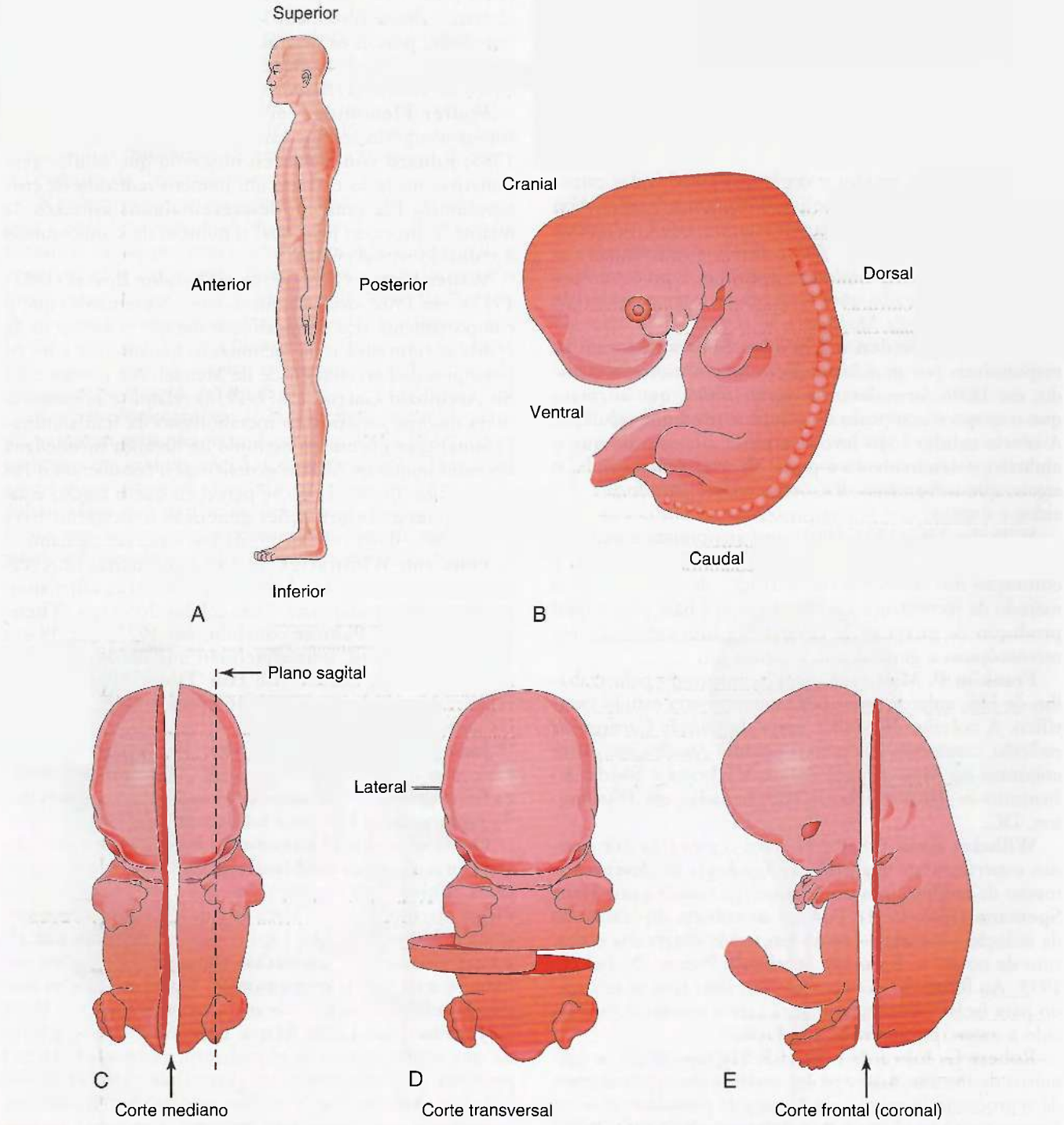


Figura 1-7. Desenhos ilustrando os termos descritivos de posição, direção e planos do corpo. **A,** Vista lateral de um adulto em posição anatômica. **B,** Vista lateral de embrião de 5 semanas. **C** e **D,** Vistas ventrais de embriões de 6 semanas. **E,** Vista lateral de embrião de 7 semanas. Na descrição do desenvolvimento, torna-se necessário o uso de palavras que indiquem a posição de uma parte em relação à outra, ou ao corpo como um todo. Por exemplo, a coluna vertebral se desenvolve na parte dorsal do embrião e o esterno se desenvolve ventralmente a ela, na parte ventral do embrião.

BIOLOGIA MOLECULAR DO DESENVOLVIMENTO HUMANO

Os rápidos avanços no campo da *biologia molecular* levaram à aplicação de técnicas sofisticadas (p. ex., *a tecnologia do DNA recombinante*, *os modelos de quimeras*, os camundongos transgênicos e *a manipulação de células-tronco*). Essas técnicas são largamente utilizadas em laboratórios de pesquisa para estudar problemas diversos, como a regulação genética da morfogênese, a expressão regional e temporal de genes específicos e como as células estão empenhadas para formar as várias partes do embrião. Pela primeira vez, estamos começando a entender como, quando e onde genes selecionados são ativados e expressos no embrião durante o desenvolvimento normal e anormal (Capítulo 21).

O primeiro mamífero, a ovelha **Dolly**, foi clonado em 1997 por **Ian Wilmut** e seus colaboradores através do uso da técnica de transferência nuclear de célula somática. Desde então, outros animais têm sido clonados com sucesso a partir de culturas de células adultas diferenciadas. O interesse na *clonagem humana* tem gerado debates consideráveis por causas das implicações sociais, éticas e legais. Além disso, há uma preocupação de que a clonagem possa fazer com que crianças nasçam com anomalias e doenças graves.

As células-tronco embrionárias humanas são pluripotentes e capazes de se auto-renovarem e de se desenvolverem em diversos tipos celulares. O isolamento e cultivo de células-tronco embrionárias humanas possuem um grande potencial para o tratamento de doenças degenerativas, malignas e genéticas (ver Lerou e colaboradores, 2005).

TERMOS DESCRITIVOS EM EMBRIOLOGIA

Em português, as formas equivalentes-padrão em latim são usadas em alguns casos, por exemplo, esperma (espermatozóide). Os epônimos freqüentemente usados em clínica aparecem em parênteses, tais como tuba uterina (tuba de Falópio). Em anatomia e embriologia, são usados vários termos relacionados à posição e à direção, e se faz referência a vários planos do corpo. Todas as descrições do adulto são baseadas na suposição de que o corpo esteja ereto, com os membros superiores ao lado do corpo e as palmas direcionadas para frente (Fig. 1-7*A*). Essa é a *posição anatômica*. Os termos anterior ou ventral e posterior ou dorsal são usados, respectivamente, para descrever as partes dianteira e traseira do corpo ou dos membros e as relações entre estruturas internas. Os termos dorsal e ventral são usados quando se descrevem embriões (Fig.1-7*B*). Os termos superior e inferior são usados para indicar os níveis relativos de diferentes estruturas (Fig. 1-7*A*). Para embriões, os termos cranial e caudal são usados, respectivamente, para indicar as posições em relação à cabeça e à extremidade caudal (Fig. 1-7*B*). As distâncias do local de inserção de uma estrutura são designadas como proximal e distal. Por exemplo, no membro inferior, o joelho é proximal ao tornozelo e o tornozelo é distal ao joelho.

O *plano mediano* é um plano de corte vertical imaginário que passa longitudinalmente pelo corpo. Os cortes medianos dividem o corpo em metades direita e esquerda (Fig. 1-7*C*). Os termos *lateral* e *medial* referem-se a estruturas que estão, respectivamente, mais afastadas ou mais próximas ao plano mediano do corpo. Um *plano sagital* é qualquer plano vertical que passa pelo corpo e que é paralelo ao plano mediano (Fig. 1-7*C*). Um plano *transverso (axial)* refere-se a qualquer plano que esteja em ângulo reto tanto com o plano mediano quanto com o plano coronal (Fig. 1-7*D*). Um *plano frontal (coronal)* é qualquer plano vertical que intercepta o plano mediano em um ângulo reto (Fig. 1-7*E*) e divide o corpo em partes anterior ou ventral e posterior ou dorsal.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

1. Como é chamado o embrião humano no início do seu desenvolvimento?
2. Qual a diferença entre os termos aborto e concepto?
3. Que seqüências de eventos ocorrem na puberdade? Elas são as mesmas no sexo masculino e no sexo feminino? Quais são as idades da puberdade presumível nos dois sexos?
4. Qual a diferença entre os termos embriologia e teratologia?

As respostas a essas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Allen GE: Inducers and "organizers": Hans Spemann and experimental embryology. *Pubbl Stn Zool Napoli* 15:229, 1993.

Churchill FB: The rise of classical descriptive embryology. *Dev Biol (NY)* 7:1, 1991.

Dunstan GR (ed): *The Human Embryo. Aristotle and the Arabic and European Traditions*. Exeter, University of Exeter Press, 1990.

Gasser R: *Atlas of Human Embryos*. Hagerstown, Harper & Row, 1975.

Green RM: *The Human Embryo Research Debates: Bioethics in the Vortex of Controversy*. Oxford, Oxford University Press, 2001.

Hopwood N: Producing development: The anatomy of human embryos and the norms of Wilhelm His. *Bull Hist Med* 74:29, 2000.

Horder TJ, Witkowski JA, Wylie CC (eds): *A History of Embryology*. Cambridge, Cambridge University Press, 1986.

Kohl F, von Baer KE: 1792–1876. Zum 200. Geburtstag des "Vaters der Embryologie." *Dtsch Med Wochenschr* 117:1976, 1992.

Kuliev A, Rechitsky S, Tur-Kaspa I, Verlinsky Y: Preimplantation genetics: Improving access to stem cell therapy. *Ann NY Acad Sci* 1054, 223, 2005.

Lerou PH, Daley GQ: Therapeutic potential of embryonic stem cells. *Blood Rev* 19:321, 2005.

Meyer AW: *The Rise of Embryology*. California, Stanford University Press, 1939.

Moore CA, Khoury MJ, Bradley LA: From genetics to genomics: Using gene-based medicine to prevent disease and promote health in children. *Semin Perinatol* 29:135, 2005

Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Murillo-Gonzalés J: Evolution of embryology: a synthesis of classical, experimental, and molecular perspectives. *Clin Anat* 14:158, 2001.

Needham J: *A History of Embryology*, 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1959.

O'Rahilly R: One hundred years of human embryology. *In* Kalter H (ed): *Issues and Reviews in Teratology*, vol 4. New York, Plenum Press, 1988.

O'Rahilly R, Müller F: *Developmental Stages in Human Embryos*. Washington, DC, Carnegie Institution of Washington, 1987.

Persaud TVN: *A History of Anatomy: The Post-Vesalian Era*. Springfield, Charles C Thomas, 1997.

Pinto-Correia C: *The Ovary of Eve: Egg and Sperm and Preformation*. Chicago, University of Chicago Press, 1997.

Slack JMW: *Essential Developmental Biology*. 2nd ed.Oxford, Blackwell Publishing, 2006.

Streeter GL: Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contrib Embryol Carnegie Inst* 30:211, 1942.

Turnpenny L, Cameron IT, Spalluto CM, et al: Human embryonic germ cells for future neuronal replacement therapy. *Brain Res Bull* 68:76, 2005.

Zavos PM: Stem cells and cellular therapy: Potential treatment for cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 107:1, 2006.

2

O Início do Desenvolvimento Humano: Primeira Semana

Aquele que observa o crescimento das coisas desde o início terá delas a melhor visão. Aristóteles, 384-322 a.C.

Gametogênese, *16*
Meiose, *16*
Espermatogênese, *16*
Ovogênese, *20*
- Maturação Pré-natal dos Ovócitos, *20*
- Maturação Pós-natal dos Ovócitos, *21*

Comparação dos Gametas, *21*
Útero, Tubas Uterinas e Ovários, *22*
- Útero, *22*
- Tubas Uterinas, *24*
- Ovários, *24*

Ciclos Reprodutivos Femininos, *24*
Ciclo Ovariano, *24*
- Desenvolvimento Folicular, *24*
- Ovuiação, *24*
- Corpo Lúteo, *27*

Ciclo Menstrual, *27*
- Fases do Ciclo Menstrual, *28*

Transporte dos Gametas, *29*
- Transporte do Ovócito, *29*
- Transporte dos Espermatozóides, *29*

Maturação dos Espermatozóides, *30*
Viabilidade dos Gametas, *31*
Fecundação, *31*
- Fases da Fecundação, *34*
- Fecundação, *34*

Clivagem do Zigoto, *36*
Formação do Blastocisto, *37*
Resumo da Primeira Semana, *39*
Questões de Orientação Clínica, *40*

O *desenvolvimento humano inicia-se na fecundação*, quando um gameta masculino, ou espermatozóide, se une ao gameta feminino, ou ovócito, para formar uma única célula — o **zigoto**. Esta célula totipotente e altamente especializada marca o início de cada um de nós como indivíduo único. O zigoto, visível a olho nu como um pequeno grão, contém os cromossomos e os genes (as unidades de informação genética) derivados da mãe e do pai. O zigoto unicelular divide-se muitas vezes e transforma-se, progressivamente, em um ser humano multicelular, através de divisão, migração, crescimento e diferenciação das células.

Embora o desenvolvimento se inicie na fecundação, os estágios e a duração da gestação descritos na medicina clínica são calculados a partir do início do *último período menstrual normal da mãe*, cerca de 14 dias antes da ocorrência da concepção (Fig. 1-1). Ainda que chamado de *idade gestacional (menstrual)*, esse método avalia em 2 semanas a mais a idade gestacional real. Entretanto, a idade gestacional (menstrual) é amplamente utilizada na prática clínica porque o início do último período menstrual é fácil de ser estabelecido. Antes da descrição do início do desenvolvimento, será feita uma revisão da gametogênese e do sistema reprodutor feminino.

GAMETOGÊNESE

O espermatozóide e o ovócito, gametas masculino e feminino, respectivamente, são células sexuais altamente especializadas. Elas contêm metade do número de cromossomos (número haplóide) presentes nas células somáticas (do corpo). O número de cromossomos é reduzido durante a **meiose**, um tipo especial de divisão celular que ocorre durante a gametogênese. Este processo de maturação é chamado de **espermatogênese** no sexo masculino e **ovogênese** no sexo feminino (Fig. 2-1). A história da formação do gameta masculino e feminino é diferente, mas a seqüência é a mesma. A diferença entre os dois sexos reside no ritmo de eventos durante a meiose.

A **gametogênese** (formação dos gametas) é o processo de formação e desenvolvimento das células germinativas especializadas — os **gametas**. Esse processo, que envolve os cromossomos e o citoplasma dos gametas, prepara essas células sexuais para a fecundação. Durante a gametogênese, o número de cromossomos é reduzido pela metade e a forma das células é alterada. Um cromossomo é definido pela presença de um *centrômero*, uma constrição do cromossomo. Antes da replicação do DNA na fase S do ciclo celular, os cromossomos existem como cromossomos de cromátide única. Uma cromátide consiste em filamentos paralelos de DNA. Depois da replicação do DNA, os cromossomos tornam-se cromossomos de cromátides duplas.

MEIOSE

A meiose é *um tipo especial de divisão celular que envolve duas divisões meióticas* e que ocorre apenas nas células germinativas (Fig. 2-2). As células germinativas diplóides originam *gametas* haplóides (espermatozóides e ovócitos).

A **primeira divisão meiótica** é uma *divisão de redução* porque o cromossomo é reduzido de diplóide a haplóide por emparelhamento dos cromossomos homólogos na prófase e sua segregação na anáfase. Os *cromossomos homólogos* (um da mãe e um do pai) formam um par durante a prófase e separam-se durante a anáfase, com um representante de cada par indo para cada pólo do fuso meiótico. O fuso se conecta ao cromossomo no centrômero. Nesse estágio, eles são *cromossomos de cromátides duplas*. Os cromossomos X e Y não são homólogos, mas possuem segmentos homólogos nas extremidades dos seus braços curtos. Apenas nessas regiões eles se emparelham. No final da primeira divisão meiótica, cada nova célula formada (espermatócito secundário ou ovócito secundário) contém o *número cromossômico haplóide* (cromossomo de cromátide dupla), isto é, metade do número de cromossomos da célula precedente (espermatócito ou ovócito primário). Essa separação ou disjunção dos cromossomos homólogos pareados constitui a *base física da segregação*, a separação dos genes alélicos durante a meiose.

A **segunda divisão meiótica** segue-se à primeira sem uma intérfase normal (*i. e.*, sem a etapa de replicação do DNA). Cada cromossomo se divide e cada metade, ou **cromátide**, é direcionada para um pólo diferente; assim, o número haplóide de cromossomos (23) é mantido e cada célula-filha formada por meiose tem o número de cromossomos reduzido a haplóide, com um representante de cada par cromossômico (agora um **cromossomo de cromátide única**). A segunda divisão meiótica é semelhante a uma mitose, exceto que o número cromossômico da célula que entra na segunda divisão meiótica é haplóide.

Meiose

- Permite a *constância do número cromossômico* de geração a geração pela redução do número cromossômico de diplóide a haplóide, produzindo, assim, gametas haplóides.
- Permite o *arranjo aleatório dos cromossomos maternos e paternos entre os gametas.*
- Relocaliza os segmentos dos cromossomos materno e paterno através de *crossing-over*, que "embaralha" os genes, produzindo *recombinação do material genético.*

GAMETOGÊNESE ANORMAL

Distúrbios da meiose durante a gametogênese, por exemplo, a não-disjunção (Fig. 2-3), resultam na formação de gametas cromossomicamente anormais. Se envolvidos na fecundação, esses gametas com anormalidades cromossômicas numéricas causam um desenvolvimento anormal, como o que ocorre em crianças com a síndrome de Down (Capítulo 20).

ESPERMATOGÊNESE

A *espermatogênese é seqüência de eventos* pelos quais as *espermatogônias* são transformadas em **espermatozóides maduros**. Esse processo de maturação inicia-se na puberdade. As **espermatogônias**, que permanecem quiescentes nos túbulos seminíferos dos testículos desde o período

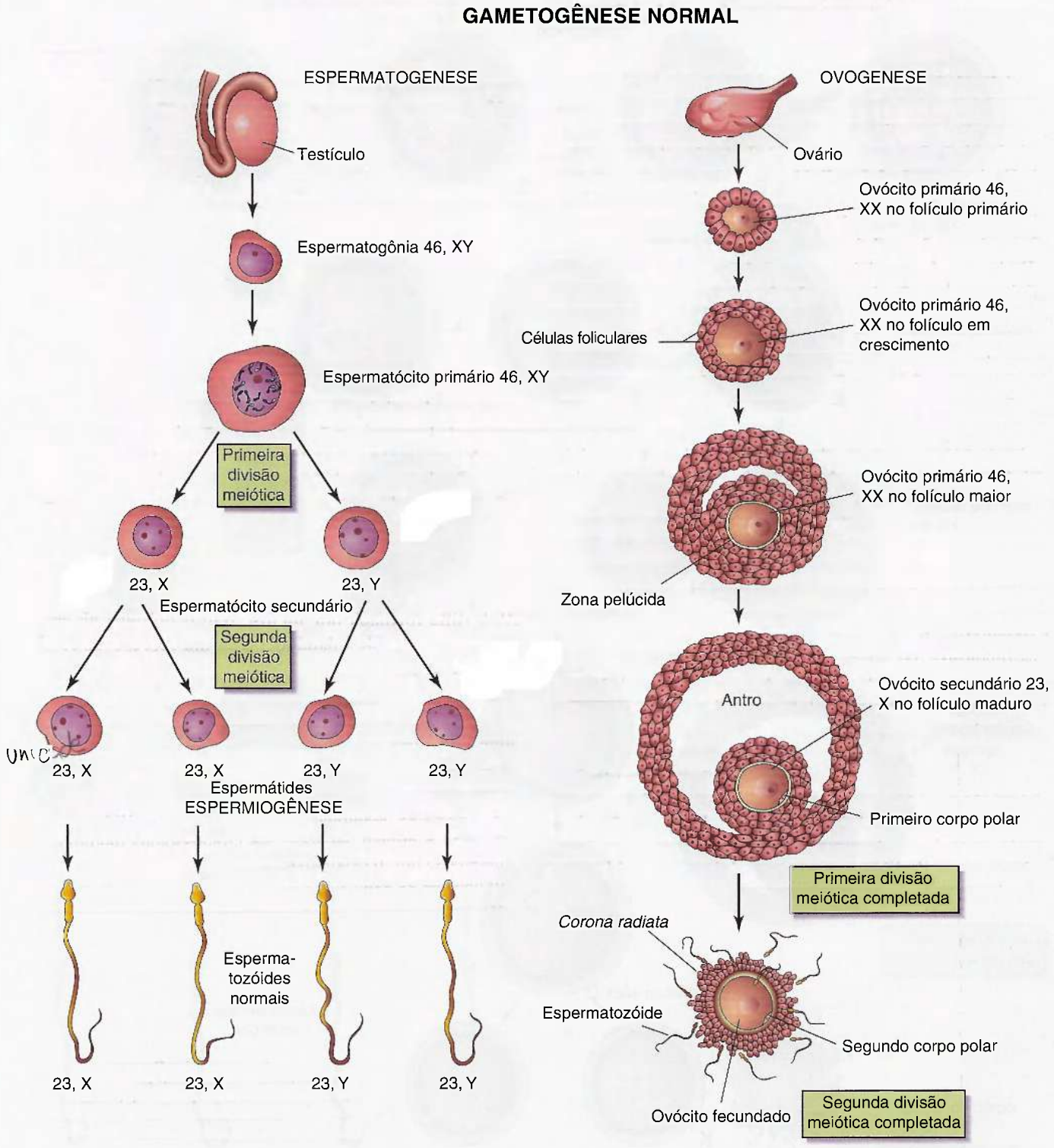


FIGURA 2-1. Gametogênese normal — conversão de células germinativas em gametas. Os esquemas comparam a espermatogênese e a ovogênese. As ovogônias não são mostradas nesta figura, pois se diferenciam em ovócitos primários antes do nascimento. O complemento cromossômico das células germinativas é mostrado em cada estágio. O número indica o número total de cromossomos, incluindo o(s) cromossomo(s) sexual(is) depois da vírgula. Note que: (1) após duas divisões meióticas, o número diplóide de cromossomos, 46, é reduzido a um número haplóide, 23; (2) quatro espermatozóides se formam a partir de um espermatócito primário, enquanto apenas um ovócito maduro resulta da maturação de um ovócito primário; e (3) o citoplasma é conservado durante a ovogênese para formar uma grande célula, o ovócito maduro. Os corpos polares são pequenas células não-funcionais que se degeneram.

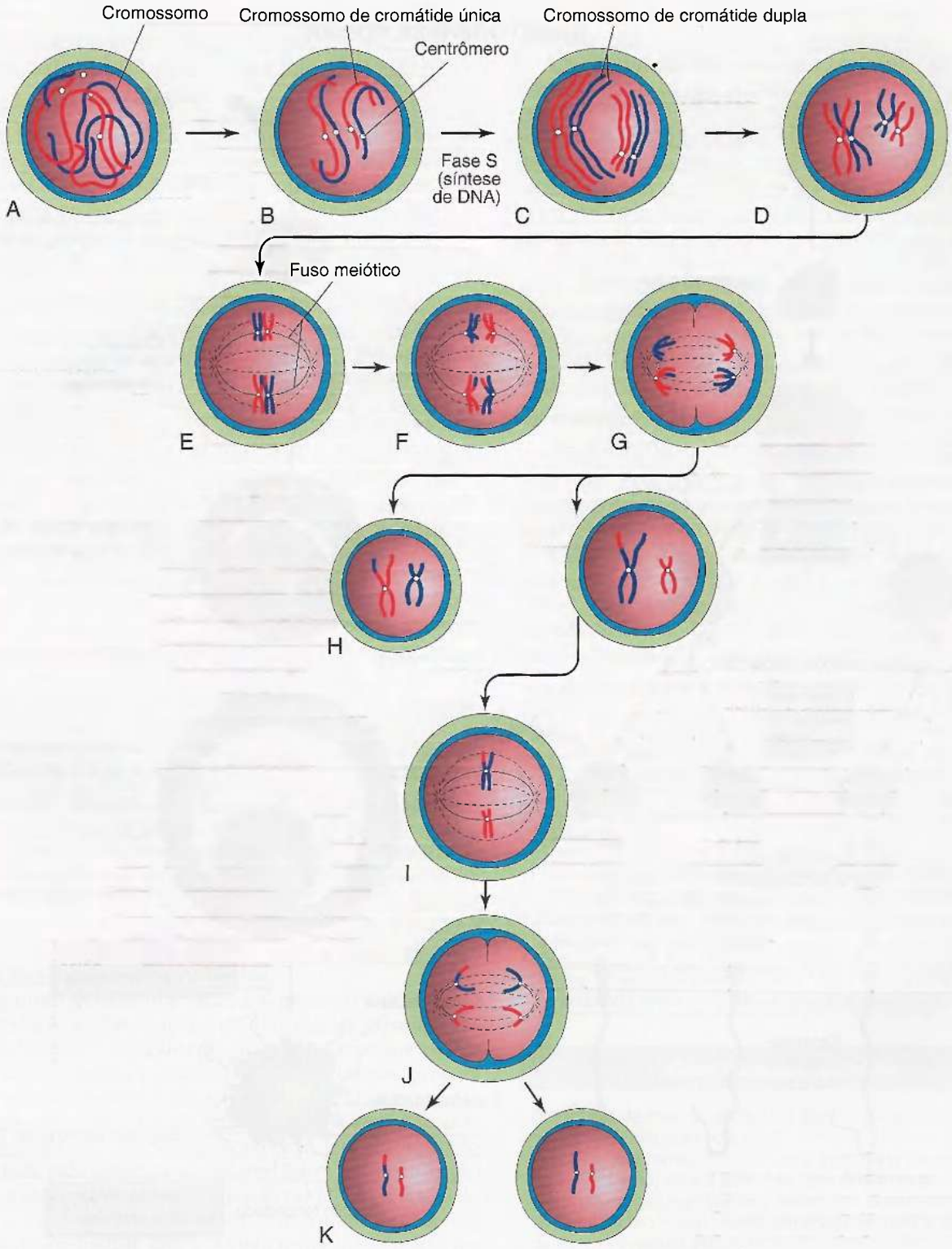


Figura 2-2. Representação esquemática da meiose. São mostrados dois pares de cromossomos. **A** a **D,** Estágios da prófase da primeira divisão meiótica. Os cromossomos homólogos aproximam-se um do outro e se emparelham; cada membro do par possui duas cromátides. Observe o cruzamento único em um par de cromossomos, resultando no intercâmbio dos segmentos das cromátides. **E,** Metáfase. Os dois membros de cada par orientam-se no fuso meiótico. **F,** Anáfase. **G,** Telófase. Os cromossomos migram para pólos opostos. **H,** Distribuição dos pares dos cromossomos dos pais no fim da primeira divisão meiótica. **I** a **K,** Segunda divisão meiótica. Ela é semelhante à mitose, exceto pelo fato de que as células são haplóides.

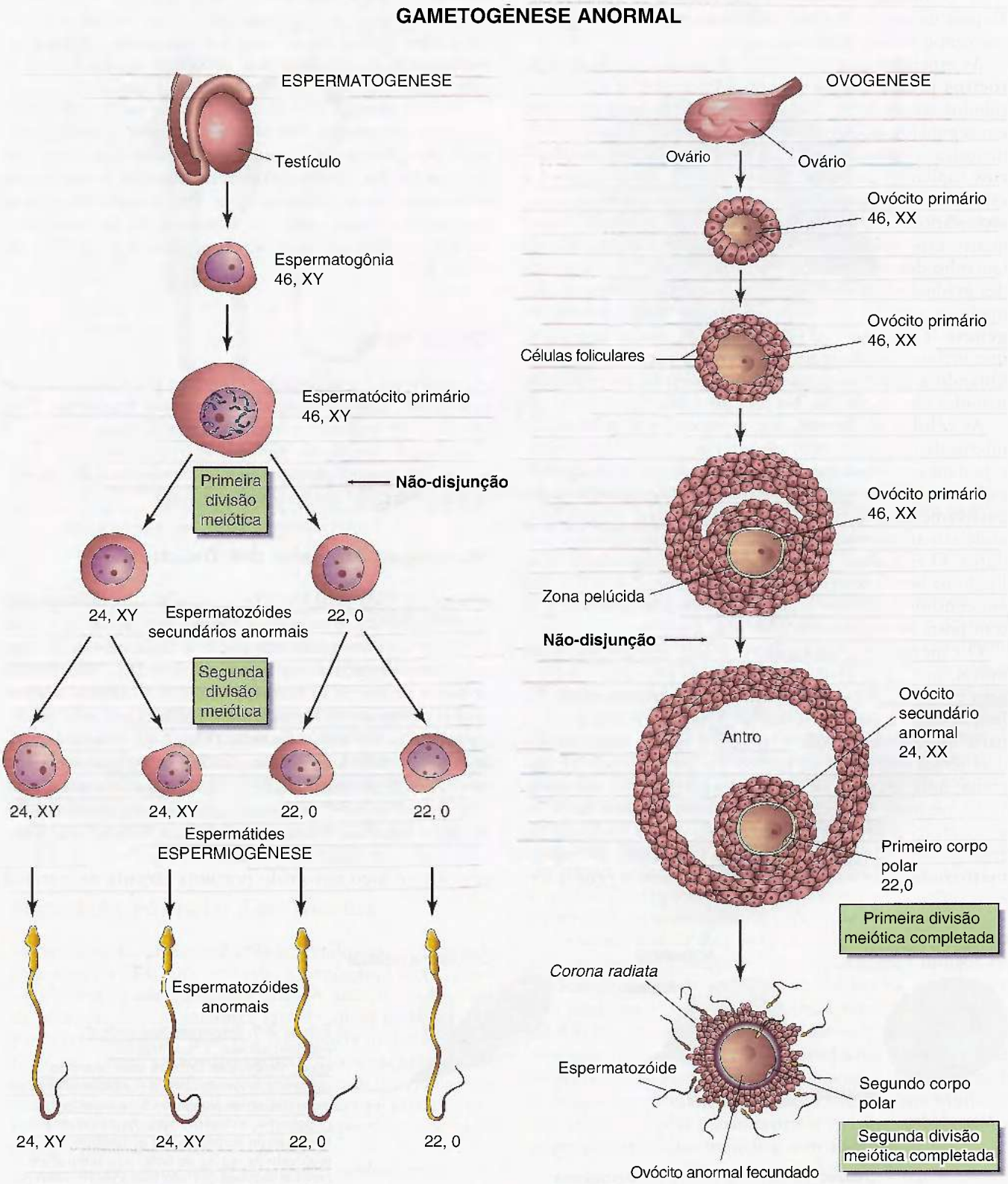


Figura 2-3. Gametogênese anormal. Os esquemas mostram como a não-disjunção resulta em distribuição anormal de cromossomos nos gametas. Embora a não-disjunção dos cromossomos sexuais esteja ilustrada, pode ocorrer um defeito semelhante nos autossomos. Quando a não-disjunção ocorre durante a primeira divisão meiótica da espermatogênese, um espermatócito secundário contém 22 autossomos mais um cromossomo X e Y e o outro contém 22 autossomos e nenhum cromossomo sexual. Da mesma forma, a não-disjunção durante a ovogênese pode originar um ovócito com 22 autossomos e dois cromossomos X (como mostrado) ou pode resultar em um ovócito com 22 autossomos e nenhum cromossomo sexual.

fetal, começam a aumentar em número na puberdade. Depois de várias divisões mitóticas, as espermatogônias crescem e sofrem modificações.

As espermatogônias são transformadas em **espermatócitos primários**, as maiores células germinativas nos túbulos seminíferos. Cada espermatócito primário sofre em seguida uma divisão reducional — a primeira divisão meiótica — para formar dois **espermatócitos secundários** haplóides, que têm cerca de metade do tamanho dos espermatócitos primários. Em seguida, os espermatócitos secundários sofrem a segunda divisão meiótica para formar quatro espermátides haplóides, com cerca de metade do tamanho dos espermatócitos secundários. As espermátides gradualmente são transformadas em espermatozóides maduros por um processo conhecido como **espermiogênese** (Fig. 2-4). Todo o processo de espermatogênese, que inclui a espermiogênese, demora cerca de 2 meses. Quando a espermiogênese é completada, os espermatozóides entram na luz dos túbulos seminíferos.

As **células de Sertoli** que revestem os túbulos seminíferos dão suporte e nutrição para as células germinativas e podem estar envolvidas no processo da regulação da espermatogênese. Os espermatozóides são transportados passivamente dos túbulos seminíferos para o *epidídimo*, onde são armazenados e se tornam funcionalmente maduros. O epidídimo é um ducto longo e espiralado localizado na borda posterior do testículo (Fig. 2-13). Ele está em continuidade com o *ducto deferente* (*vas deferens*), que transporta os espermatozóides para a uretra.

O **espermatozóide maduro** é uma célula ativamente móvel, que nada livremente, formada por uma cabeça e uma cauda (Fig. 2-5*A*). O **colo do espermatozóide** é a junção entre a cabeça e a cauda. A **cabeça** forma a maior parte do espermatozóide e contém o núcleo haplóide. Os dois terços anteriores do núcleo são cobertos pelo **acrossoma**, uma organela acular em forma de capuz contendo várias enzimas. Quando liberadas, essas enzimas facilitam a penetração do espermatozóide na *corona radiata* e na zona pelúcida durante a fecundação. A **cauda do espermatozóide** é formada por três segmentos: a peça intermediária, a peça principal e a peça terminal (Fig. 2-5*A*). A cauda fornece ao espermatozóide a motilidade que auxilia o seu transporte ao local da fecundação. A **peça intermediária da cauda** contém mitocôndrias, que fornecem adenosina trifosfato (ATP) necessária à atividade.

Muitos genes e fatores moleculares estão implicados na espermatogênese. Por exemplo, estudos recentes indicam que *proteínas da família Bcl-2* estão envolvidas na maturação das células germinativas, assim como na sua sobrevivência em vários estágios. Para a espermatogênese normal, o cromossomo Y é essencial porque microdeleções resultam em uma espermatogênese alterada e infertilidade.

OVOGÊNESE

A ovogênese é a seqüência de eventos pelos quais as ovogônias são transformadas em **ovócitos maduros**. Esse processo de maturação inicia-se antes do nascimento e é completado depois da puberdade, continuando-se até a *menopausa*, a cessação permanente da *menstruação* (sangramento associado aos ciclos menstruais).

Maturação Pré-natal dos Ovócitos

Durante a vida fetal inicial, as ovogônias proliferam por divisão mitótica. *As ovogônias crescem para formar os ovócitos primários antes do nascimento*; por essa razão, não se observa nenhuma ovogônia nas Figuras 2-1 e 2-3. Tão logo o **ovócito primário** se forma, as células do tecido conjuntivo o circundam e formam uma única camada de células epiteliais foliculares, achatadas (Fig. 2-8). O ovócito primário circundado por essa camada de células constitui um **folículo primordial** (Fig. 2-9*A*). A medida que o ovócito primário cresce durante a puberdade, as células foliculares epiteliais se tornam cubóides, e depois colunares, formando um **folículo primário** (Fig. 2-1). O ovócito primário é logo envolvido por uma camada de material

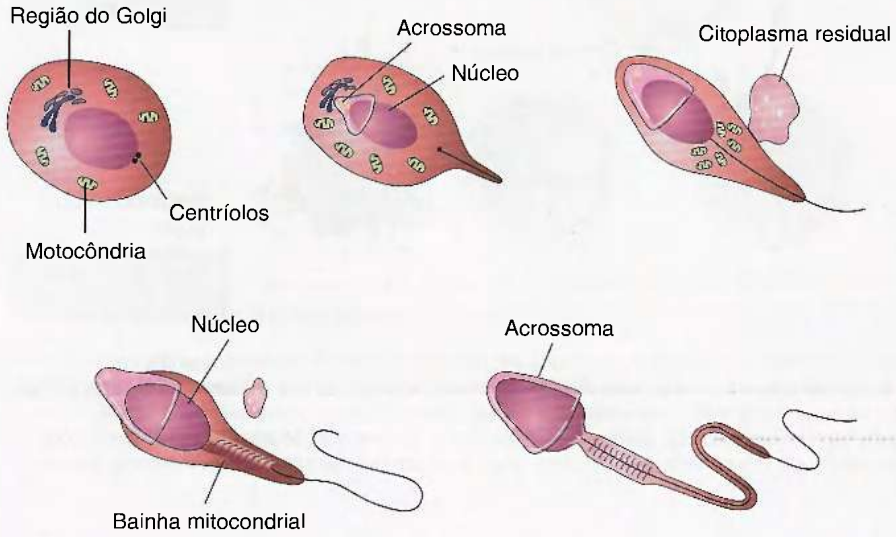


Figura 2-4. Esquemas ilustrando a espermiogênese, a fase final da espermatogênese. Durante esse processo, a espermátide arredondada é transformada em um espermatozóide alongado. Note a perda do citoplasma, o desenvolvimento da cauda e a formação do acrossoma. O acrossoma, originado da região do Golgi da espermátide, contém enzimas que são liberadas no início da fecundação para auxiliar a penetração do espermatozóide na *corona radiata* e na zona pelúcida que circundam o ovócito secundário. As mitocôndrias se organizam na forma de uma hélice, formando uma bainha mitocondrial semelhante a um colar. Note que o citoplasma residual é desprendido durante a espermiogênese.

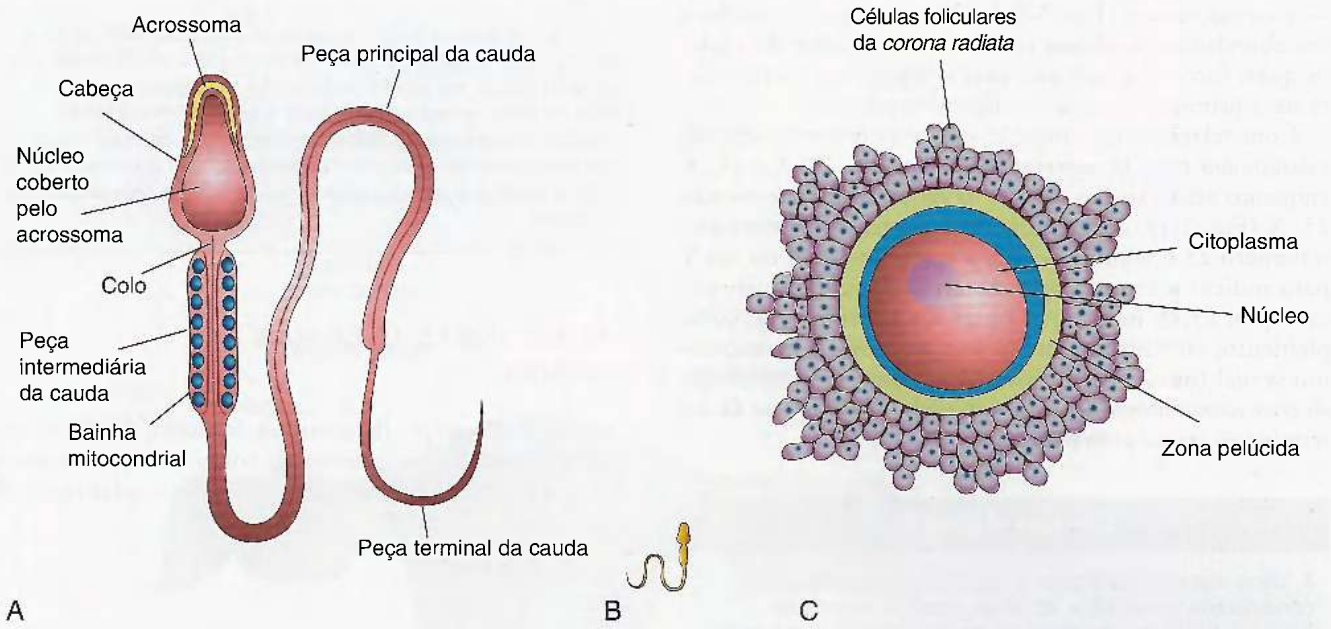


FIGURA 2-5. Gametas masculino e feminino. **A,** Esquema mostrando as principais partes do espermatozóide humano (1.250×). A cabeça, composta principalmente do núcleo, está parcialmente coberta pelo acrossoma, uma organela contendo enzimas em forma de capuz. A cauda do espermatozóide tem três regiões: a peça intermediária, a peça principal e a peça terminal. **B,** Esquema de um espermatozóide na mesma escala do ovócito. **C,** Esquema de um ovócito secundário humano (200×), circundado pela zona pelúcida e pela *corona radiata*.

glicoprotéico acelular e amorfo — a **zona pelúcida** (Figs. 2-8 e 2-9*B*). A microscopia eletrônica de varredura da superfície da zona pelúcida revela um aspecto de trama regular com fenestrações intrincadas, semelhantes a um queijo suíço.

Os ovócitos primários iniciam a primeira divisão meiótica antes do nascimento, mas a prófase não se completa até a adolescência. Acredita-se que as células foliculares que circundam o ovócito primário secretem uma substância conhecida como *inibidor da maturação do ovócito*, que age mantendo estacionado o processo meiótico do ovócito.

Maturação Pós-natal dos Ovócitos

Iniciando-se durante a puberdade, geralmente um folículo amadurece a cada mês, e ocorre a ovulação, exceto quando são usados contraceptivos orais. A duração prolongada da primeira divisão meiótica (até 45 anos) pode ser responsável, em parte, pela alta freqüência de erros meióticos, tais como a **não-disjunção** (falha na separação dos cromossomos pareados), que ocorre com o aumento da idade materna. Os ovócitos primários em prófase suspensa (dictióteno) são vulneráveis aos agentes ambientais como a radiação.

Após o nascimento, não se forma mais nenhum ovócito primário, o que contrasta com a contínua produção de espermatócitos primários no homem. Os ovócitos primários permanecem em repouso nos folículos ovarianos até a puberdade. Com a maturação do folículo, o **ovócito primário** aumenta de tamanho e, imediatamente antes da ovulação, completa a primeira divisão meiótica para dar origem a um ovócito secundário e ao **primeiro corpo polar**. Entretanto, diferentemente do estágio correspondente na espermatogênese, a divisão do citoplasma é desigual. O **ovócito secundário** recebe quase todo o citoplasma (Fig. 2-1) e o primeiro corpo polar recebe muito pouco. O corpo polar é uma célula pequena, não-funcional, que logo degenera. Na ovulação, o núcleo do ovócito secundário inicia a segunda divisão meiótica, mas progride apenas até a metáfase, quando, então, a divisão é interrompida. Se um espermatozóide penetra o ovócito secundário, a segunda divisão meiótica é completada e a maior parte do citoplasma é novamente mantida em uma célula, o **ovócito fecundado** (Fig. 2-1). A outra célula, o **segundo corpo polar**, uma célula também pequena e não-funcional, logo degenera. Assim que o segundo corpo polar é extrudido, a maturação do ovócito se termina.

Existem cerca de dois milhões de ovócitos primários nos ovários de uma menina recém-nascida, mas muitos regridem durante a infância, de modo que na adolescência não mais que 40.000 permanecem. Destes, somente cerca de 400 tornam-se ovócitos secundários e são expelidos na ovulação durante o período reprodutivo. Poucos desses ovócitos, se algum, tornam-se maduros. O número de ovócitos que ovulam é bastante reduzido nas mulheres que tomam pílulas contraceptivas porque os hormônios contidos nas pílulas impedem a ovulação.

COMPARAÇÃO DOS GAMETAS

O ovócito é uma célula grande comparada ao espermatozóide e é imóvel (Fig. 2-5), enquanto o microscópico espermatozóide é altamente móvel. O ovócito é circundado pela zona pelúcida e uma camada de células foliculares

— a *corona radiata* (Fig. 2-5*C*). O ovócito possui também um abundante citoplasma contendo os grânulos de vitelo, os quais fornecem nutrição para o zigoto em divisão durante a primeira semana do desenvolvimento.

Com relação à constituição dos cromossomos sexuais, existem *dois tipos de espermatozóides normais*: 23, X e 23, Y, enquanto existe apenas *um tipo de ovócito secundário normal*: 23, X (Fig. 2-1). Nas descrições e ilustrações anteriores, o número 23 é seguido por uma vírgula e um X ou um Y para indicar a constituição do cromossomo sexual; por exemplo, 23, X indica que há 23 cromossomos no complemento, consistindo em 22 autossomos e 1 cromossomo sexual (um X, neste caso). *A diferença no complemento do cromossomo sexual dos espermatozóides forma a base da determinação sexual primária.*

Gametas Anormais

A idade materna ideal para a reprodução é geralmente considerada entre 18 e 35 anos. A probabilidade de anormalidades cromossômicas no embrião aumenta após os 35 anos de idade materna. Em mães mais velhas, há um risco maior de síndrome de Down ou outra forma de trissomia na criança (Capítulo 20). A probabilidade de uma mutação genética recente (alteração no DNA) também aumenta com a idade. Quanto mais velhos os pais, na hora da concepção, maior a probabilidade de eles terem acumulado mutações que podem ser herdadas pelo embrião. Essa relação com a idade tem sido continuamente demonstrada em pais de crianças com mutações recentes, tais como a que causa acondroplasia. Isso não prevalece para todas as mutações recentes e não é uma consideração importante para mães idosas.

Durante a gametogênese, algumas vezes os cromossomos homólogos não se separam. Como resultado desse erro na divisão celular, denominado não-disjunção, alguns gametas têm 24 cromossomos e outros apenas 22 (Fig. 2-3). Se, durante a fecundação, um gameta com 24 cromossomos se unir com um gameta normal com 23 cromossomos, será formado um zigoto com 47 cromossomos (Fig. 20-2). Essa condição é chamada de trissomia devido à presença de três representantes de um cromossomo particular, em vez dos dois usuais. Se um gameta com apenas 22 cromossomos se unir com um normal, formar-se-á um zigoto com 45 cromossomos. Essa condição é conhecida como monossomia porque estará presente apenas um representante de um cromossomo particular, em vez dos dois usuais. Para uma descrição das condições clínicas associadas às desordens numéricas dos cromossomos, consulte o Capítulo 20.

Em uma ejaculação, mais de 10% dos espermatozóides são grosseiramente anormais (p. ex., com duas cabeças), mas acredita-se que, em geral, esses espermatozóides anormais não fertilizem ovócitos em virtude da perda da motilidade normal. A maioria dos espermatozóides morfologicamente anormais é incapaz de passar através do muco no canal cervical. A medida de progressão é uma informação subjetiva da qualidade do movimento do espermatozóide. Os raios X, as reações alérgicas intensas e certos agentes antiespermatogênicos têm sido relacionados com o aumento da percentagem de espermatozóides de forma anormal. Acredita-se que tais espermatozóides não afetem a fertilidade a menos que seu número ultrapasse 20%.

Embora alguns ovócitos possuam dois ou três núcleos, essas células morrem antes de alcançar a maturidade. Do mesmo modo, alguns folículos ovarianos podem conter dois ou mais ovócitos, mas este é um fenômeno pouco freqüente. Embora os folículos compostos possam resultar em nascimentos múltiplos, acredita-se que a maioria deles nunca chegue a amadurecer e nunca ocorra a ovulação dos ovócitos.

ÚTERO, TUBAS UTERINAS E OVÁRIOS

Uma breve descrição da estrutura do útero, das tubas uterinas e dos ovários é apresentada como base para o entendimento dos ciclos reprodutivos e da implantação do blastocisto.

Útero

O útero (L., *uterus*) é um órgão muscular com forma de pêra e paredes espessas, medindo 7 a 8 cm de comprimento, 5 a 7 cm de largura, na sua porção superior, e 2 a 3 cm de espessura, e consiste em duas grandes porções (Fig. 2-6*A*):

- O corpo, que compreende os dois terços superiores dilatados.
- O colo, o terço inferior cilíndrico.

O **corpo do útero** estreita-se desde o **fundo** — porção superior e arredondada do corpo — até o **istmo**, a região estreitada de 1 cm de comprimento entre o corpo e o colo (L., pescoço). O **colo do útero** é a sua porção terminal vaginal, de forma cilíndrica. A luz da cérvice, o **canal cervical** possui uma luz estreita que se abre na extremidade. O **orifício interno** comunica-se com a cavidade do corpo uterino, e o **orifício externo** comunica-se com a vagina. *As paredes do corpo do útero são formadas por três camadas* (Fig. 2-6*B*):

- O perimétrio, a fina camada externa.
- O miométrio, a espessa camada de músculo liso.
- O endométrio, a fina camada interna.

O **perimétrio** é uma camada peritoneal firmemente aderida ao miométrio. Durante a fase lútea (secretora) do ciclo menstrual, distinguem-se, microscopicamente, três camadas de endométrio (Fig. 2-6*C*):

- Uma fina **camada compacta**, composta de tecido conjuntivo disposto densamente em torno do colo das glândulas uterinas.
- Uma espessa **camada esponjosa**, composta de tecido conjuntivo edemaciado contendo porções tortuosas e dilatadas das glândulas uterinas.
- Uma delgada **camada basal** contendo o fundo cego das glândulas uterinas.

No pico do seu desenvolvimento, o endométrio tem espessura de 4 a 5 mm. A camada basal do endométrio possui seu próprio suprimento sangüíneo e não se desintegra durante a menstruação. As camadas compacta e esponjosa, conhecidas coletivamente como **camada funcional**, desintegram-se e descamam durante a menstruação e no parto.

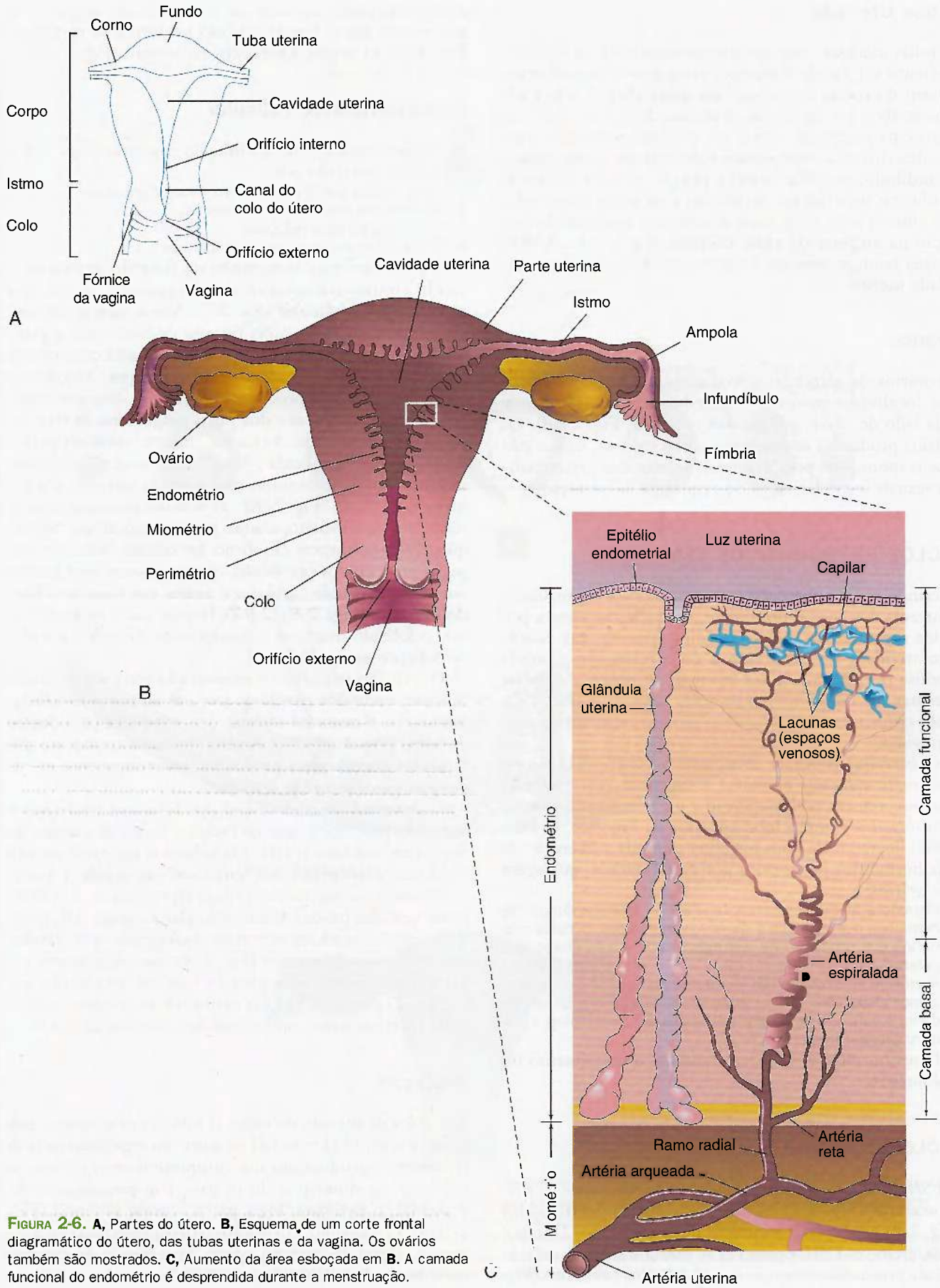


Figura 2-6. **A,** Partes do útero. **B,** Esquema de um corte frontal diagramático do útero, das tubas uterinas e da vagina. Os ovários também são mostrados. **C,** Aumento da área esboçada em **B.** A camada funcional do endométrio é desprendida durante a menstruação.

Tubas Uterinas

As tubas uterinas, com aproximadamente 10 cm de comprimento e 1 cm de diâmetro, estendem-se lateralmente a partir do **corno** (L., *cornua*) **do útero** (Fig. 2-6*A*). Cada tuba se abre, na sua porção proximal, dentro do corno do útero e na sua porção distal, na cavidade peritoneal. Para fins descritivos, *a tuba uterina é dividida em quatro porções*: infundíbulo, ampola, istmo e porção uterina. As tubas conduzem os ovócitos do ovário e os espermatozóides que entram pelo útero para alcançarem o sítio de fecundação na **ampola da tuba uterina** (Fig. 2-6*B*). A tuba uterina também conduz o zigoto em clivagem para a cavidade uterina.

Ovários

Os ovários são glândulas reprodutivas, em forma de amêndoa, localizadas próximo às paredes pélvicas laterais, de cada lado do útero que produz ovócitos (Fig. 2-6*B*). Os ovários produzem estrogênio e progesterona, os hormônios responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias e pela regulação da gestação.

CICLOS REPRODUTIVOS FEMININOS

Iniciando-se na puberdade e continuando-se normalmente através dos anos reprodutivos, as mulheres passam por ciclos reprodutivos mensais (ciclos sexuais), que envolvem atividade do **hipotálamo** do cérebro, da glândula hipófise (L. *hypophysis*), dos **ovários**, do **útero**, das **tubas uterinas**, da **vagina** e das **glândulas mamárias** (Fig. 2-7). Esses ciclos mensais preparam o sistema reprodutivo para a gravidez.

O *hormônio liberador de gonadotrofina* (**GnRH** — *gonadotropin-releasing hormone*) é sintetizado por células neurossecretoras no hipotálamo e é carreado pelo *sistema porta-hipofisário* até o lobo anterior da hipófise. O hormônio liberador de gonadotrofina estimula a liberação de dois hormônios produzidos por essa glândula, que agem nos ovários:

- *Hormônio folículo-estimulante* (**FSH** — *follicle-stimulating hormone*), que estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos e a produção de **estrogênio** por suas células foliculares.
- *Hormônio luteinizante* (**LH** — *luteinizing hormone*), que atua como "disparador" da ovulação (liberação do ovócito secundário) e estimula as células foliculares e o corpo lúteo a produzir **progesterona**.

Esses hormônios induzem também o crescimento do endométrio.

CICLO OVARIANO

O FSH e o LH produzem mudanças cíclicas nos ovários — o ciclo ovariano (Fig. 2-7) — desenvolvimento dos folículos (Fig. 2-8), ovulação e formação do corpo lúteo. Durante cada ciclo, o FSH promove o crescimento de vários *folículos primordiais* entre cinco e 12 folículos primários (Fig. 2-9*A*); entretanto, apenas um único folículo primário se desenvolve até se tornar folículo maduro e se rompe na superfície do ovário, liberando seu ovócito (Fig. 2-10).

Desenvolvimento Folicular

O desenvolvimento de um folículo ovariano (Figs. 2-8 e 2-9) é caracterizado por:

- Crescimento e diferenciação do ovócito primário.
- Proliferação das células foliculares.
- Formação da zona pelúcida.
- Desenvolvimento das tecas foliculares.

Com o aumento de tamanho do **folículo primário**, o tecido conjuntivo adjacente se organiza e forma uma cápsula, a **teca folicular** (Fig. 2-7). A teca logo se diferencia em duas camadas, uma interna vascularizada e glandular — a **teca interna** — e uma camada conjuntiva, semelhante a uma cápsula — a **teca externa**. Acredita-se que as células tecais produzam um *fator de angiogênese* que promove o crescimento dos vasos sangüíneos da teca interna (Fig. 2-9*B*), que fornecem suporte nutritivo para o desenvolvimento folicular. As células foliculares dividem-se ativamente, produzindo uma camada estratificada em torno do ovócito (Fig. 2-9*B*). O folículo ovariano logo se torna oval e o ovócito assume posição excêntrica. Subseqüentemente, surgem em torno das células foliculares espaços preenchidos por fluido, que coalescem para formar uma única e grande cavidade, o **antro**, que contém o **fluido folicular** (Figs. 2-8 e 2-9*B*). Depois que o antro se forma, o folículo ovariano é denominado folículo vesicular ou **folículo secundário**.

O ovócito primário é empurrado para um lado do folículo, onde fica envolvido por um acúmulo de células foliculares, o ***cumulus ooforus***, que se projeta para dentro do antro (Fig. 2-9*B*). O folículo continua a crescer até que alcança a maturidade e produz um intumescimento na superfície do ovário (Fig. 2-10*A*).

O desenvolvimento inicial dos folículos ovarianos é induzido pelo FSH, mas os estágios finais de maturação requerem também o LH. Os folículos em crescimento produzem **estrogênio**, um hormônio que regula o desenvolvimento e a função dos órgãos reprodutivos. A *teca interna* vascular produz fluido folicular e algum *estrogênio*. Suas células também secretam *androgênios* que passam para as células foliculares (Fig. 2-8), que os converte em estrogênio. Algum estrogênio é também produzido por grupos dispersos de células estromais secretoras, conhecidas coletivamente como *glândula intersticial do ovário*.

Ovulação

Por volta da metade do ciclo, o folículo ovariano — sob influência do FSH e do LH — sofre um repentino *surto de crescimento*, produzindo um intumescimento cístico ou saliência na superfície do ovário. Um pequeno ponto avascular, o **estigma**, logo aparece nessa saliência (Fig. 2-10*A*). Precedendo a ovulação, o ovócito secundário e algumas células do *cumulus ooforus* destacam-se do interior do folículo distendido (Fig. 2-10*B*).

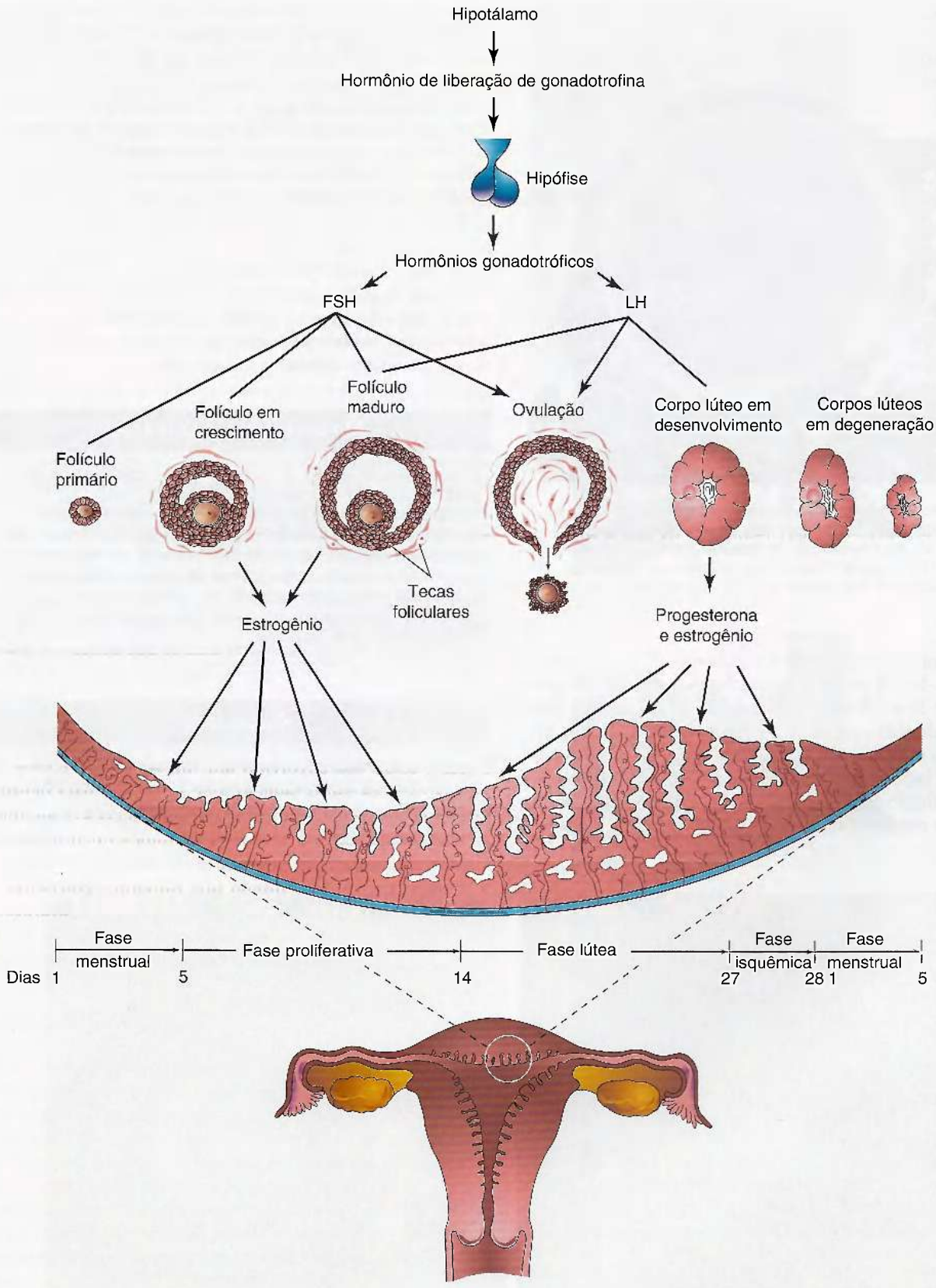


Figura 2-7. Desenhos esquemáticos mostrando as relações entre o hipotálamo, a hipófise, os ovários e o endométrio. São mostrados um ciclo menstrual completo e o início do outro. Mudanças nos ovários, o ciclo ovariano, são induzidas pelos hormônios gonadotróficos (FSH e LH). Hormônios dos ovários (estrogênios e progesterona) promovem, então, mudanças cíclicas na estrutura e função do endométrio, o ciclo menstrual. Portanto, a atividade cíclica do ovário está intimamente ligada às mudanças no útero. Os ciclos ovarianos estão sob o controle endócrino rítmico da hipófise, que por sua vez é controlada pelo GnRH produzido por células neurossecretoras do hipotálamo.

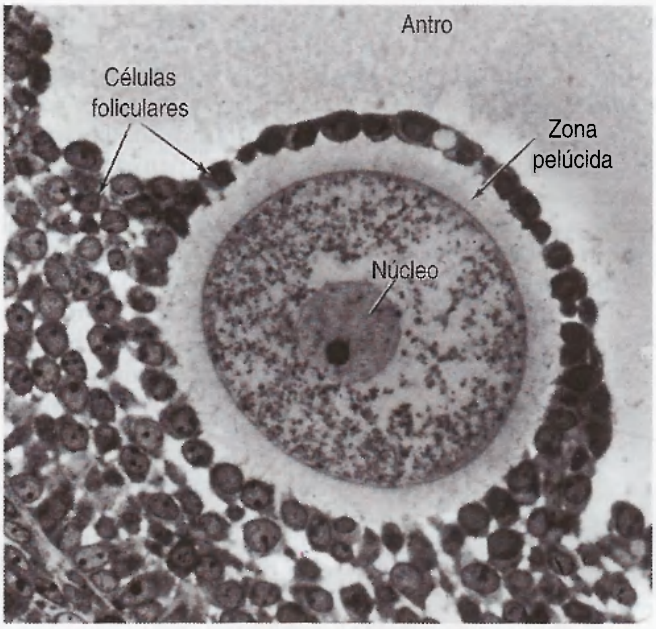


Figura 2-8. Fotomicrografia de um ovócito primário humano em um folículo secundário, circundado pela zona pelúcida e por células foliculares. O acúmulo de tecido — o *cumulus ooforus* — se projeta para o antro. (De Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1975. Cortesia de L. Zamboni.)

A ovulação é disparada por uma onda de produção de LH (Fig. 2-11). A ovulação normalmente se segue ao pico de LH por 12 a 24 horas. A **onda de LH**, induzida pelo alto nível de estrogênio sangüíneo, parece causar a tumefação do estigma, formando uma vesícula (Fig. 2-10*A*). O estigma logo se rompe, expelindo o ovócito secundário com o fluido folicular (Fig. 2-10*B* a *D*). A expulsão do ovócito é o resultado da pressão intrafolicular e, provavelmente, da contração do músculo liso na teca externa devida à estimulação por prostaglandinas. A *digestão enzimática da parede folicular* parece ser um dos principais mecanismos que levam à ovulação. O ovócito secundário expelido é envolvido pela zona pelúcida e por uma ou mais camadas de células foliculares, as quais se arranjam radialmente, conhecidas como ***corona radiata*** (Fig. 2-10*C*), formando o complexo *cumulus*-ovócito. A onda de LH também parece induzir o término da primeira divisão meiótica do ovócito primário. Portanto, folículos ovarianos maduros contêm ovócitos secundários (Fig. 2-10*A* e *B*). A *zona pelúcida (Fig. 2-8) é composta de três glicoproteínas* (**ZPA**, **ZPB**, **ZPC**), que formam uma rede de filamentos com múltiplos poros. A ligação do espermatozóide à zona pelúcida (*interações espermatozóide-ovócito*) é um evento crítico e complexo durante a fecundação.

Mittelschmerz e Ovulação

Em algumas mulheres, a ovulação é acompanhada de dor abdominal de intensidade variável, denominada *mittelschmerz* (do alemão *mittel*, meio + *schmerz*, dor). Nesses casos, a ovulação causa um sangramento leve no interior da cavidade abdominal, resultando em dor súbita e constante na região ínfero-lateral do abdome. Essa dor abdominal intermenstrual pode ser um sintoma da ovulação, mas existem sintomas mais expressivos, como a temperatura basal do corpo.

Anovulação

Algumas mulheres não ovulam (suspensão da ovulação — anovulação) porque têm uma liberação inadequada de

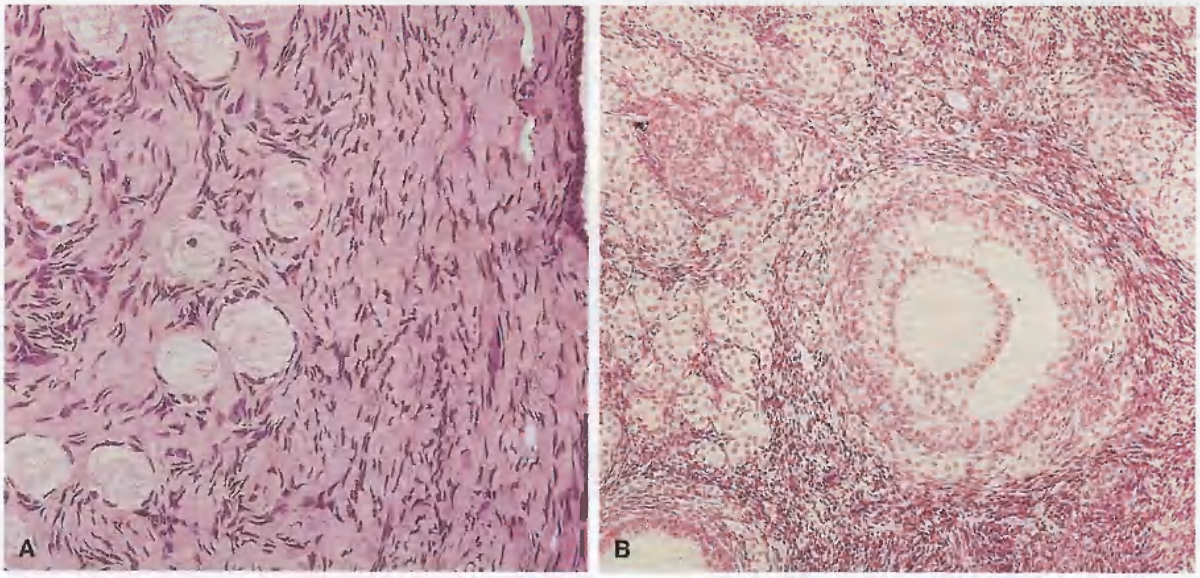


Figura 2-9. Fotomicrografias de córtex ovariano. **A,** São observados vários folículos primordiais (270×). Observe que os ovócitos primários estão circundados pelas células foliculares. **B,** Folículo ovariano secundário. O ovócito é circundado pelas células granulosas do *cumulus ooforus* (132×). (De Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.)

gonadotrofinas. Em algumas dessas mulheres, a ovulação pode ser induzida pela administração de gonadotrofinas ou de um agente ovulatório como o citrato de clomifeno. Essa droga estimula a liberação de gonadotrofinas da hipófise (FSH e LH), resultando na maturação de vários folículos ovarianos e múltiplas ovulações. A incidência de gravidez múltipla aumenta em até 10 vezes quando a ovulação é induzida. Abortos espontâneos ocorrem porque não existe a possibilidade de mais de sete embriões sobreviverem.

Corpo Lúteo

Logo após a ovulação, as paredes do folículo ovariano e da teca folicular sofrem colapso e se tornam enrugadas (Fig. 2-10*D*). Sob a influência do LH, elas se desenvolvem em uma estrutura glandular — o **corpo lúteo** — que secreta *progesterona* e alguma quantidade de *estrogênio*, fazendo as glândulas endometriais secretarem e prepararem o endométrio para a implantação do blastocisto.

Se o ovócito é fecundado, o corpo lúteo aumenta de tamanho e forma o corpo lúteo gravídico, aumentando sua produção hormonal. Quando ocorre a gravidez, a degeneração do corpo lúteo é impedida pela *gonadotrofina coriônica humana* (hCG — *human chorionic gonadotropin*), um hormônio secretado pelo sinciciotrofoblasto do blastocisto (Fig. 2-21*B*). O corpo lúteo gravídico permanece funcionalmente ativo durante as primeiras 20 semanas de gravidez. Nessa época, a placenta assume a produção de estrogênio e progesterona necessários para a manutenção da gestação (Capítulo 7).

Se o ovócito não é fecundado, o corpo lúteo involui e degenera 10 a 12 dias após a ovulação, quando é chamado de *corpo lúteo da menstruação*. Posteriormente, o corpo lúteo é transformado em uma cicatriz branca no ovário — *o corpo albicans*. Exceto durante a gravidez, os ciclos ovarianos normalmente persistem por toda a vida reprodutiva da mulher e terminam na **menopausa**, a suspensão permanente da menstruação, que geralmente ocorre entre 48 e 55 anos de idade. As alterações endócrinas, somáticas (corpo) e psicológicas que ocorrem ao término do período reprodutivo são chamadas de **climatéricas**.

CICLO MENSTRUAL

O ciclo menstrual (endometrial) é o período durante o qual o ovócito amadurece, é ovulado e entra na tuba uterina. Os hormônios produzidos pelos folículos ovarianos e pelo corpo lúteo (estrogênio e progesterona) causam mudanças cíclicas no endométrio (Fig. 2-11). Essas mudanças mensais na camada interna do útero constituem o **ciclo endometrial**, comumente denominado período menstrual ou ciclo menstrual porque a **menstruação** (fluxo sangüíneo do útero) é um evento óbvio.

O endométrio é um "espelho" do ciclo ovariano porque responde de maneira sistemática às concentrações flutuantes de gonadotrofinas e hormônios ovarianos (Figs. 2-7 e 2-11). O ciclo menstrual médio é de 28 dias, sendo o primeiro dia do ciclo designado como o dia no qual se inicia

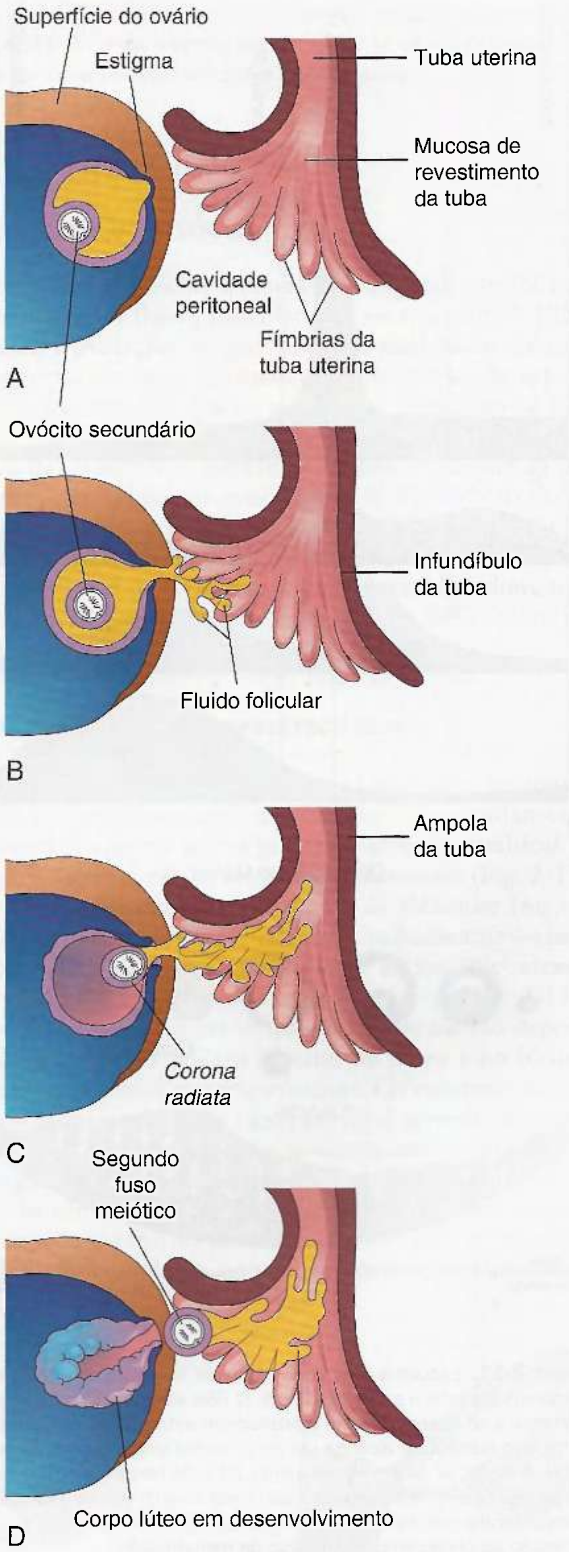


Figura 2-10. Esquemas ilustrando a ovulação. Quando o estigma se rompe, o ovócito secundário é expelido do folículo ovariano com o fluido folicular. Após a ovulação a parede do folículo sofre colapso e forma pregas. O folículo é transformado em uma estrutura glandular, o corpo lúteo.

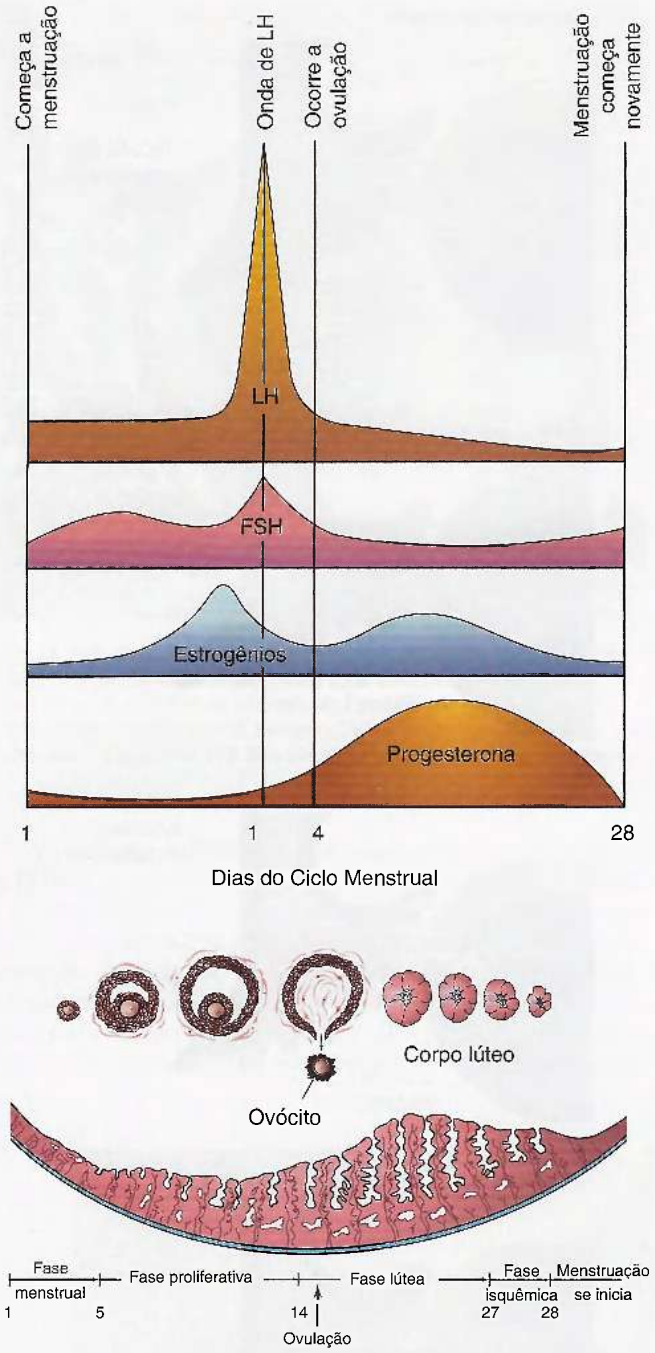


Figura 2-11. Esquema ilustrando os níveis sangüíneos de vários hormônios durante o ciclo menstrual. O FSH estimula os folículos ovarianos a se desenvolverem e produzirem estrogênios. O nível de estrogênio aumenta e alcança um pico imediatamente antes da onda de LH. A ovulação ocorre normalmente 24 a 36 horas após a onda de LH. Se não ocorrer a fecundação, os níveis sangüíneos de estrogênios e progesterona circulantes caem. Essa queda hormonal causa a regressão do endométrio e o reinício da menstruação.

o fluxo menstrual. Os ciclos menstruais variam em extensão por vários dias em mulheres normais. Em 90% das mulheres, a duração dos ciclos varia entre 23 e 35 dias. Quase todas essas variações resultam de alterações na duração da fase proliferativa do ciclo.

Ciclos Menstruais Anovulatórios

O ciclo reprodutivo típico ilustrado na Figura 2-11 nem sempre é realizado porque o ovário pode não produzir um folículo maduro, e a ovulação não ocorre. Nos *ciclos anovulatórios*, as mudanças endometriais são mínimas; o endométrio proliferativo desenvolve-se da forma usual, mas não ocorre ovulação e nem formação do corpo lúteo. Conseqüentemente, o endométrio não progride para a fase lútea; permanece na fase proliferativa até o início da menstruação. Os ciclos anovulatórios podem ser resultado de uma hipofunção ovariana. O estrogênio, com ou sem progesterona, presente em pílulas contraceptivas (controle de nascimento) age no hipotálamo e na hipófise, resultando na inibição de secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), do FSH e do LH, essenciais para que ocorra a ovulação.

Fases do Ciclo Menstrual

As alterações nos níveis de estrogênio e progesterona causam as mudanças cíclicas na estrutura do trato reprodutivo feminino, notadamente no endométrio. Embora para fins descritivos o ciclo menstrual esteja dividido em três fases principais (Fig. 2-11), *o ciclo menstrual é um processo contínuo; cada fase passa gradualmente para a fase seguinte.*

Fase Menstrual. A camada funcional da parede uterina (Fig. 2-6*C*) desintegra-se e é expelida com o fluxo menstrual — a menstruação (sangramento mensal) — que normalmente dura de 4 a 5 dias. O sangue descartado pela vagina está misturado a pequenos fragmentos de tecido endometrial. Após a menstruação, o endométrio erodido torna-se delgado.

Fase Proliferativa. A fase proliferativa (folicular, estrogênica), que dura em torno de 9 dias, coincide com o crescimento dos folículos ovarianos e é controlada pelo estrogênio secretado por esses folículos. Ocorre um aumento de duas a três vezes na espessura do endométrio e no seu conteúdo de água durante essa fase de reparo e proliferação. No início dessa fase, o epitélio superficial reconstrói-se e recobre o endométrio. As glândulas aumentam em número e em comprimento, e as artérias espiraladas se alongam.

Fase Lútea. A fase lútea (secretora, progestacional), com duração de aproximadamente 13 dias, coincide com a formação, o crescimento e o funcionamento do corpo lúteo. A progesterona produzida pelo corpo lúteo estimula o epitélio glandular a secretar um material rico em glicogênio. As glândulas tornam-se amplas, tortuosas e saculares, e o endométrio espessa-se por causa da influência da progesterona e do estrogênio do corpo lúteo e também pelo aumento de fluido no tecido conjuntivo. As **artérias espiraladas** crescem dentro da camada compacta superficial e se tornam intensamente enroscadas (Fig. 2-6*C*). A rede venosa torna-se complexa, e grandes *lacunas* (espaços venosos) se desenvolvem. *As anastomoses arteriovenosas* constituem características importantes neste estágio.

Se a fecundação não ocorre:

- O corpo lúteo degenera.

- Os níveis de estrogênio e progesterona caem e o endométrio secretor entra na fase isquêmica.
- Ocorre a menstruação.

Fase Isquêmica. A fase isquêmica ocorre quando o ovócito não é fecundado. A *isquemia* (redução do suprimento sangüíneo) ocorre quando as artérias espiraladas se contraem, dando ao endométrio um aspecto pálido. Essa constrição resulta do decréscimo de secreção de hormônios pelo corpo lúteo em degeneração, principalmente da progesterona. Além das alterações vasculares, a queda hormonal resulta na parada de secreção glandular, em perda de fluido intersticial e em acentuada retração do endométrio. Ao fim da fase isquêmica, as artérias espiraladas contraem-se por períodos maiores. Isso acarreta *estase venosa* e necrose isquêmica (morte) nos tecidos superficiais. Finalmente, segue-se a ruptura da parede dos vasos lesados e o sangue penetra o tecido conjuntivo adjacente. Formam-se, então, pequenos lagos de sangue que se rompem na superfície endometrial, resultando em sangramento para a luz uterina e através da vagina. À medida que pequenos fragmentos de endométrio se destacam e caem no interior da cavidade uterina, as extremidades rompidas das artérias sangram para a cavidade, levando à perda de 20 a 80 mL de sangue. Finalmente, após 3 a 5 dias, toda a camada compacta e a maior parte da camada esponjosa são eliminadas na *menstruação*. O remanescente da camada esponjosa e da camada basal permanecem, e elas são regeneradas durante a fase proliferativa subseqüente. Torna-se óbvio, através das descrições anteriores, que a atividade hormonal cíclica do ovário está intimamente ligada às mudanças cíclicas no endométrio.

Se a fecundação ocorre:

- Ocorrem a clivagem do zigoto e a blastogênese (formação do blastocisto).
- O blastocisto começa a se implantar no endométrio em torno do sexto dia da fase lútea (dia 20 de um ciclo de 28 dias).
- A hCG, um hormônio produzido pelo sinciciotrofoblasto, mantém o corpo lúteo secretando estrogênios e progesterona (Fig. 2-21).
- A fase lútea prossegue, e não ocorre a menstruação.

Fase da Gravidez. *Se ocorrer a gestação, os ciclos menstruais cessam* e o endométrio passa para uma fase gravídica. Com o término da gravidez, os ciclos ovarianos e menstruais ressurgem após um período variável (normalmente de 6 a 10 semanas se a mulher não está amamentando seu bebê). *Se não ocorrer a gravidez, os ciclos reprodutivos continuarão normalmente* até a menopausa.

TRANSPORTE DOS GAMETAS

Transporte do Ovócito

Na ovulação, o ovócito secundário é expelido do folículo ovariano com o fluido folicular que escapa (Fig. 2-10*D*). Durante a ovulação, as extremidades fimbriadas da tuba uterina aproximam-se intimamente do ovário. As expansões digitiformes da tuba — as *fímbrias* — movem-se para frente e para trás sobre o ovário (Fig. 2-12). A ação de varredura das fímbrias e a corrente de fluido produzida pelos cílios das células da mucosa das fímbrias "varrem" o ovócito secundário para o infundíbulo afunilado da tuba. O ovócito passa para a ampola da tuba principalmente como resultado da *peristalse* — os movimentos alternados de contração e relaxamento da parede da tuba — em direção ao útero.

Transporte dos Espermatozóides

Do seu local de armazenamento no epidídimo, principalmente na cauda, os espermatozóides são rapidamente transportados para a uretra por contrações peristálticas da espessa cobertura muscular do ducto deferente (Fig. 2-13). As glândulas sexuais acessórias — as *glândulas* (ou vesículas) *seminais*, *próstata* e *glândulas bulbouretrais* — produzem secreções que são adicionadas ao fluido contendo espermatozóides no ducto deferente e uretra (Fig. 2-13).

De 200 a 600 milhões de espermatozóides são depositados em torno do orifício externo do útero e no fórnice da vagina durante o intercurso sexual. Os espermatozóides passam lentamente pelo canal cervical através de movimentos de suas caudas. A enzima *vesiculase*, produzida pelas glândulas seminais, coagula uma pequena quantidade do sêmen ou ejacula e forma um tampão vaginal que impede o retorno do sêmen para o interior da vagina. Quando a ovulação ocorre, o muco cervical aumenta

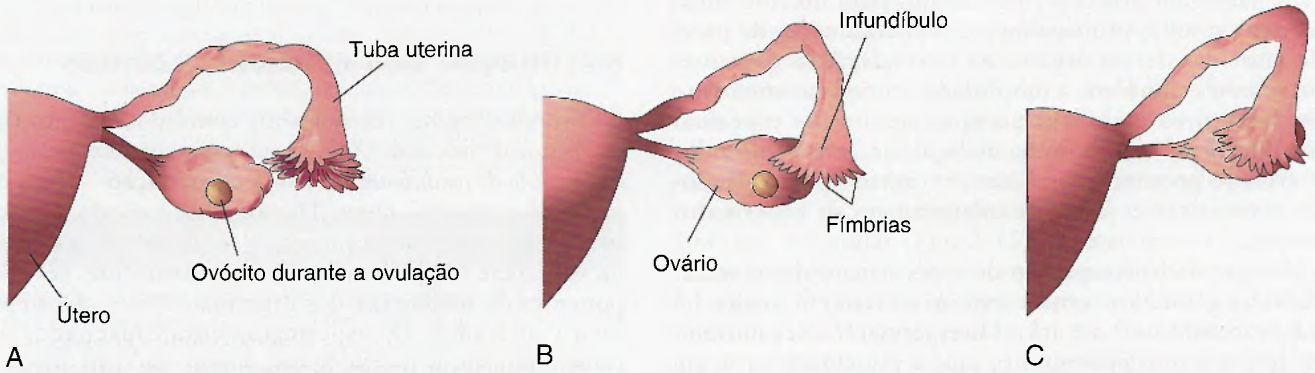


Figura 2-12. Esquemas ilustrando o movimento da tuba uterina durante a ovulação. Note que o infundíbulo da tuba entra em contato íntimo com o ovário. Suas fímbrias digitiformes movem-se para frente e para trás sobre o ovário e "varrem" o ovócito secundário para dentro do infundíbulo tão logo o ovócito é expelido do ovário durante a ovulação.

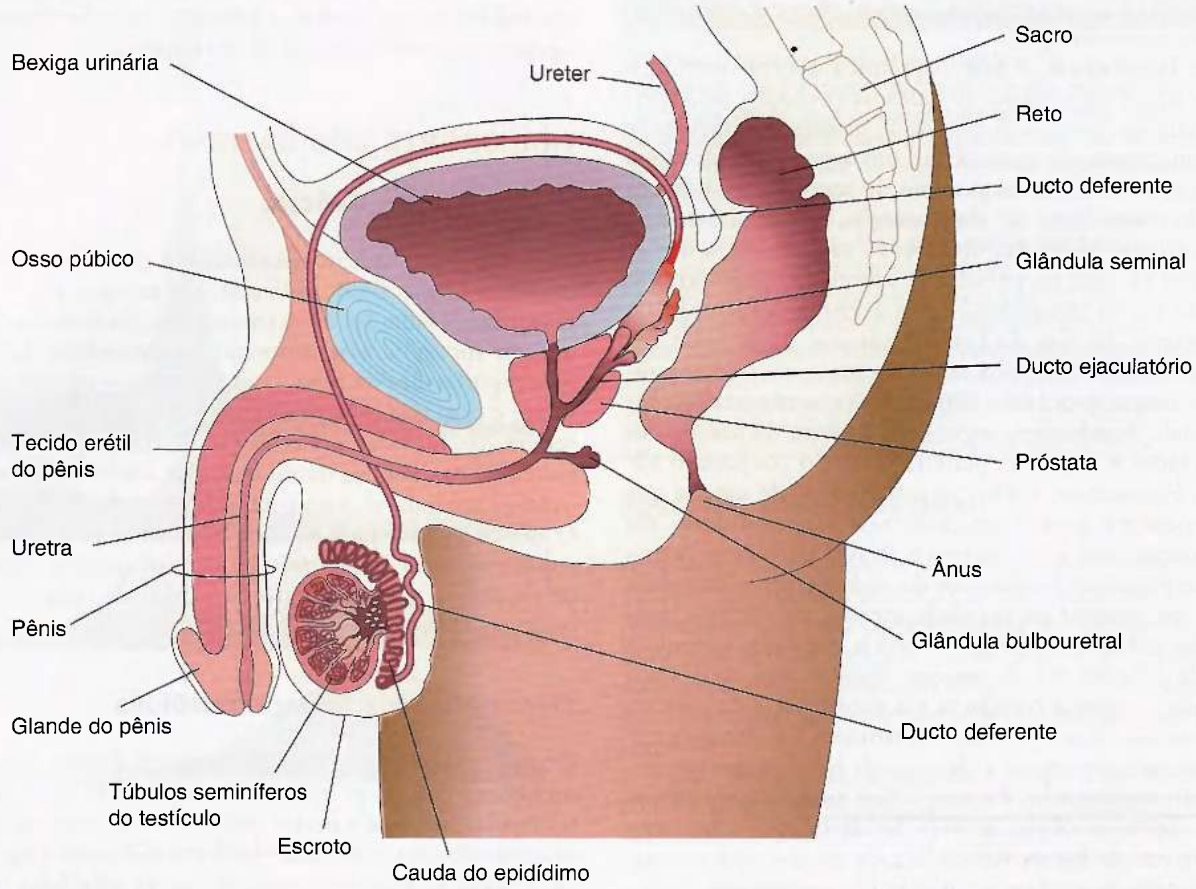


Figura 2-13. Corte sagital da pelve masculina para mostrar o sistema reprodutor masculino.

em quantidade, fica menos viscoso, tornando mais fácil o transporte dos espermatozóides.

A *ejaculação reflexa dos espermatozóides* pode ser dividida em duas fases:

- *Emissão*: O sêmen é enviado para a porção prostática da uretra através dos ductos ejaculatórios após a peristalse dos ductos deferentes; a emissão é uma resposta autônoma simpática.
- *Ejaculação*: O sêmen é expelido da uretra pelo orifício uretral externo; isso é resultado do fechamento do esfíncter vesical no colo da bexiga, da contração do músculo uretral e da contração dos músculos bulboesponjosos.

A passagem dos espermatozóides pelo útero e tubas uterinas resulta, principalmente, das contrações da parede muscular desses órgãos. As *prostaglandinas* presentes no sêmen estimulam a motilidade uterina no momento do intercurso e ajudam no movimento dos espermatozóides para o sítio de fecundação na ampola da tuba. A frutose presente no sêmen, secretada pelas glândulas seminais, é a fonte de energia para os espermatozóides.

O **ejaculado** (suspensão de espermatozóides e secreções das glândulas sexuais acessórias) tem em média 3,5 mL, variando de 2 a 6 mL. Os espermatozóides movem-se de 2 a 3 mm por minuto, mas a velocidade varia em função do pH do ambiente. Durante o armazenamento no epidídimo, eles são imóveis, mas tornam-se móveis no ejaculado. Eles se movem lentamente no ambiente ácido da vagina, mas muito rapidamente no ambiente alcalino do útero. Não se sabe quanto tempo os espermatozóides levam para alcançar o local da fecundação, mas o tempo de transporte provavelmente é curto. Espermatozóides móveis foram colhidos da região de ampola da tuba 5 minutos após sua deposição próximo ao orifício uterino externo. Entretanto, alguns espermatozóides levam mais de 45 minutos para completar a jornada. Cerca de 200 espermatozóides alcançam o local da fecundação. A maioria dos espermatozóides se degenera e é reabsorvida pelo trato genital feminino.

MATURAÇÃO DOS ESPERMATOZÓIDES

Os espermatozóides recentemente ejaculados são incapazes de fecundar ovócitos. *Os espermatozóides precisam passar por um período de condicionamento* — a **capacitação** — com duração de cerca de 7 horas. Durante esse período, uma cobertura glicoprotéica e proteínas seminais são removidas da superfície do acrossoma do espermatozóide. Os componentes de membrana dos espermatozóides são amplamente alterados. Os espermatozóides capacitados não exibem mudanças morfológicas, porém são mais ativos. O processo de capacitação dos espermatozóides ocorre normalmente no útero ou nas tubas uterinas através de substâncias secretadas por essas porções do trato genital

feminino. Durante a *fecundação in vitro* — um processo em que vários ovócitos são colocados em um meio ao qual os espermatozóides são adicionados para a fecundação (Fig. 2-16) —, a capacitação é induzida incubando-se os espermatozóides por várias horas em um meio definido. O término da capacitação permite que ocorra a reação acrossômica.

O acrossoma intacto do espermatozóide liga-se a uma *glicoproteína (ZP3)* na zona pelúcida. Estudos mostraram que a membrana plasmática dos espermatozóides, os íons cálcio, as prostaglandinas e a progesterona exercem um papel importante na reação acrossômica. A **reação acrossômica** dos espermatozóides precisa ser completada antes da fusão do espermatozóide com o ovócito. Quando os espermatozóides capacitados entram em contato com a *corona radiata* que envolve o ovócito secundário (Fig. 2-14), sofrem *mudanças moleculares* complexas que resultam no desenvolvimento de perfurações no acrossoma. Ocorrem, então, vários pontos de fusão da membrana plasmática do espermatozóide com a membrana acrossômica externa. O rompimento das membranas nesses pontos produz aberturas. As mudanças induzidas pela reação acrossômica estão associadas à liberação de enzimas do acrossoma que facilitam a fecundação, incluindo a *hialuronidase* e a *acrosina*.

Contagem dos Espermatozóides

Durante a avaliação da fertilidade do homem, é feita uma análise do sêmen. Os espermatozóides são responsáveis por menos de 10% do sêmen. O restante do ejaculado consiste em secreções das glândulas acessórias: as glândulas seminais, a próstata e as glândulas bulbouretrais. Normalmente, existem mais de 100 milhões de espermatozóides no ejaculado de homens normais. Embora existam muitas variações em casos individuais, os homens cujo sêmen contenha 20 milhões de espermatozóides por mililitro ou 50 milhões no ejaculado total são provavelmente férteis. Homens com menos de 10 milhões de espermatozóides por mililitro de sêmen são considerados estéreis, especialmente quando a amostra contém espermatozóides imóveis e anormais. Para haver fertilidade potencial, pelo menos 50% dos espermatozóides devem ser móveis após 2 horas e alguns devem estar móveis após 24 horas. A infertilidade masculina representa aproximadamente 30% a 50% dos casos de infertilidade em casais, podendo resultar de baixa contagem de espermatozóides, baixa motilidade dos espermatozóides, uso de medicamentos e drogas, distúrbios endócrinos, exposição a poluentes ambientais, tabagismo, espermatogênese anormal ou obstrução de um ducto genital, como o ducto deferente (Fig. 2-13).

Vasectomia

O método mais eficaz de contracepção masculina é a vasectomia ou *deferentectomia* (excisão de um segmento de cada ducto deferente). Esse procedimento cirúrgico é reversível em pelo menos 50% dos casos. Após a vasectomia, não existem espermatozóides no ejaculado, mas a quantidade de fluido seminal permanece a mesma.

Dispermia e Triploidia

Embora vários espermatozóides iniciem a penetração na *corona radiata* e na zona pelúcida, geralmente apenas um penetra o ovócito e o fecunda. Dois espermatozóides podem participar da fecundação em um processo conhecido como dispermia, resultando em um zigoto com um lote extra de cromossomos. As **concepções triplóides** correspondem a aproximadamente 20% das anomalias cromossômicas nos abortos espontâneos. **Embriões triplóides** (69 cromossomos) podem parecer normais, mas geralmente são abortados. Fetos triplóides abortados apresentam importante retardo no crescimento intrauterino, tronco desproporcionalmente pequeno e anomalias no sistema nervoso central. Poucos fetos triplóides chegaram a nascer, mas morreram logo após o nascimento.

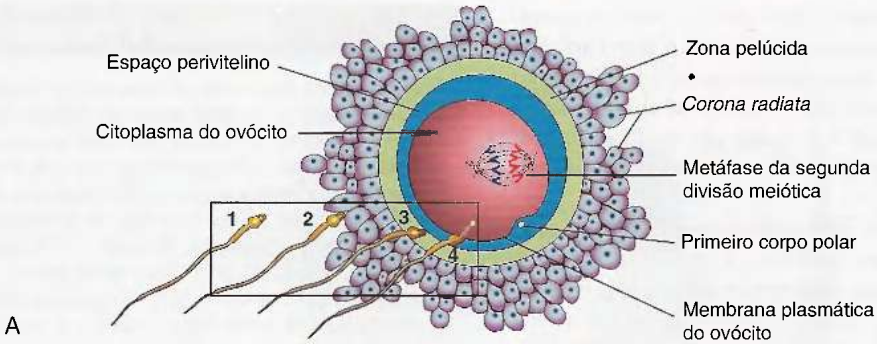
VIABILIDADE DOS GAMETAS

Estudos dos estágios iniciais do desenvolvimento indicam que os **ovócitos humanos** são geralmente fecundados até 12 horas após a ovulação. As observações *in vitro* mostraram que os ovócitos não podem ser fecundados após 24 horas e que se degeneram rapidamente depois. A maioria dos **espermatozóides humanos** provavelmente não sobrevive por mais de 48 horas no trato genital feminino. Alguns espermatozóides são armazenados nas pregas da mucosa do colo e gradualmente liberados para o canal cervical, atravessam o útero e vão para as tubas uterinas. Esse curto armazenamento dos espermatozóides no colo proporciona sua liberação gradual, aumentando assim as chances de fecundação. Sêmen e ovócitos podem ser armazenados congelados por muitos anos para serem utilizados na reprodução assistida.

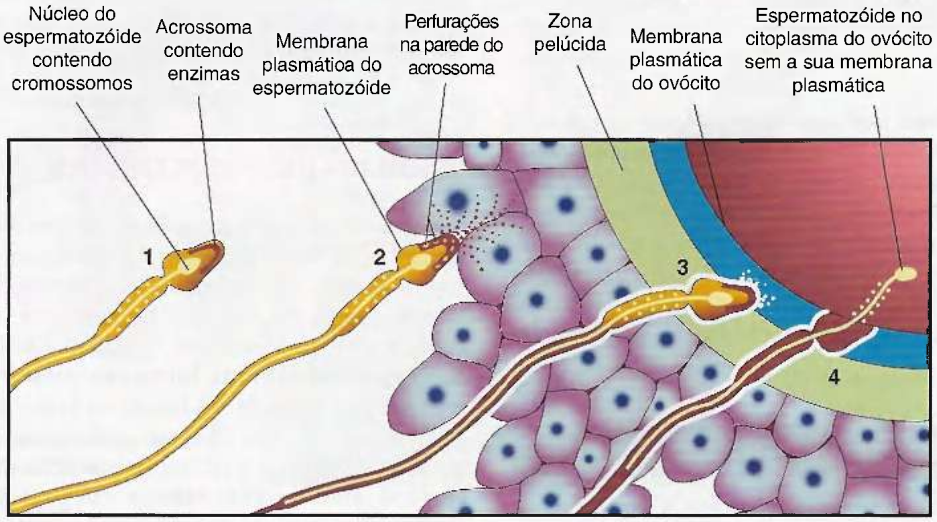
FECUNDAÇÃO

Normalmente, o local de fecundação é a ampola da tuba uterina, sua porção maior e mais dilatada (Fig. 2-6*B*). Se o ovócito não for fecundado aqui, ele passa lentamente em direção ao útero, onde se degenera e é reabsorvido. Embora a fecundação possa ocorrer em outras partes da tuba, ela não ocorre no útero. Sinais químicos (*atrativos*), secretados pelo ovócito e pelas células foliculares circundantes, guiam os espermatozóides capacitados (*quimiotaxia dos espermatozóides*) para o ovócito.

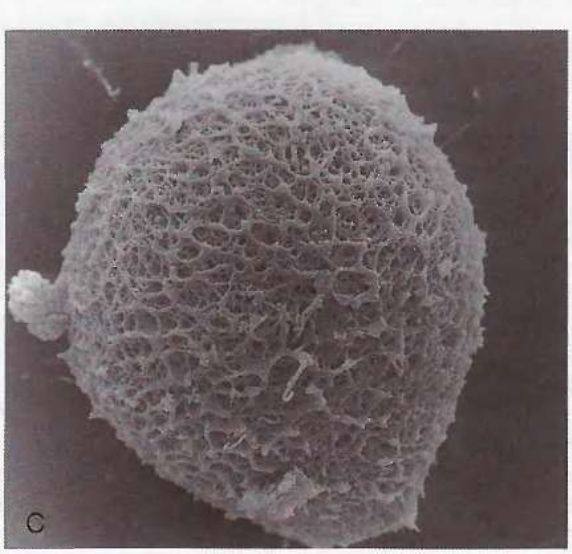
A fecundação é uma complexa seqüência de eventos moleculares coordenados que se inicia com o contato entre um espermatozóide e um ovócito (Fig. 2-14) e termina com a mistura dos cromossomos maternos e paternos na metáfase da primeira divisão mitótica do zigoto, um embrião unicelular (Fig. 2-15). Alterações em qualquer estágio na seqüência desses eventos podem causar a morte do zigoto. O processo de fecundação leva em torno de 24 horas. *Estudos de transgênicos e de genes nocaute* mostraram que as moléculas de ligação a carboidratos e *proteínas específicas dos gametas* na superfície dos espermatozóides estão envolvidas no *reconhecimento espermatozóide-ovo* e na sua união.



A



B



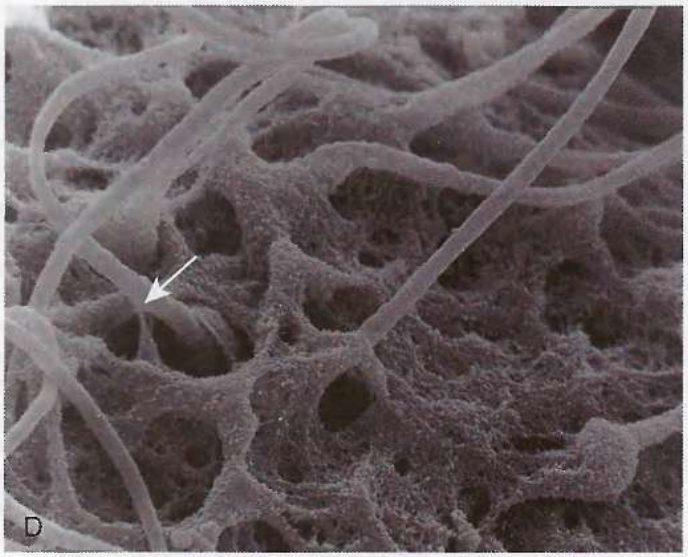


Figura 2-14. Reação acrossômica e um espermatozóide penetrando um ovócito. O detalhe da área assinalada em **A** é dado em **B.** 1, Espermatozóide durante a capacitação, um período de condicionamento que ocorre no trato reprodutor feminino. 2, Espermatozóide sofrendo a reação acrossômica, durante a qual formam-se perfurações no acrossoma. 3, Espermatozóide formando um caminho na zona pelúcida, através da digestão por enzimas liberadas pelo acrossoma. 4, Espermatozóide após a entrada no citoplasma do ovócito. Note que a membrana plasmática do espermatozóide e do ovócito se fusionaram e que a cabeça e a cauda do espermatozóide entraram no ovócito, deixando a membrana plasmática do espermatozóide aderida à membrana plasmática do ovócito. **C,** Microscopia eletrônica de varredura (SEM — *scanning electron microscopy*) de um ovócito humano não-fecundado mostrando relativamente poucos espermatozóides aderidos à zona pelúcida. **D,** SEM de ovócito humano mostrando a penetração do espermatozóide (*seta*) na zona pelúcida. (Cortesia dos Professores P. Schwartz e H.M. Michelmann, Universidade de Goettingen, Goettingen, Alemanha.)

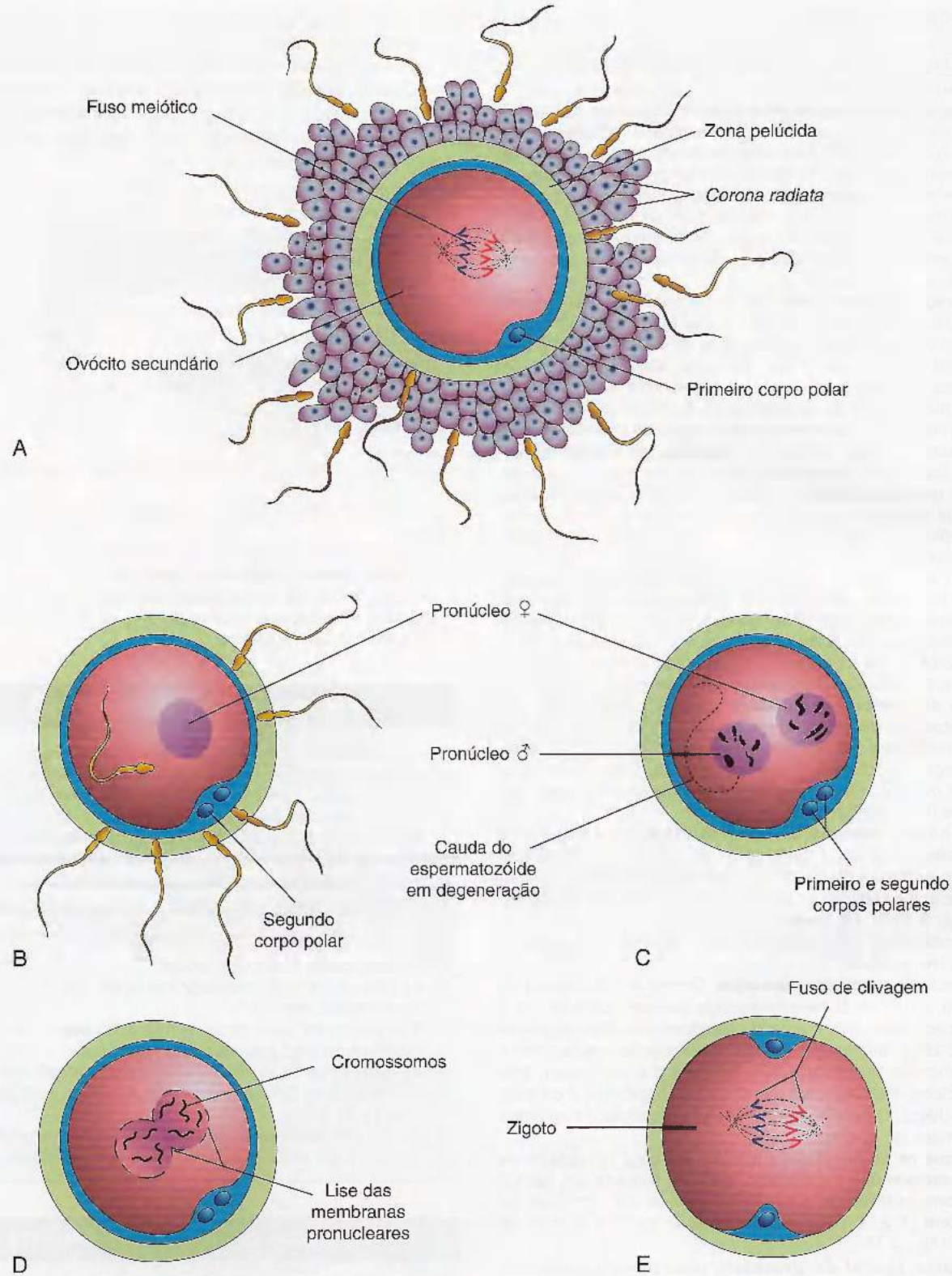


FIGURA 2-15. Esquemas ilustrando a fecundação, o conjunto de eventos que começa quando o espermatozóide toca a membrana plasmática do ovócito secundário e termina com a mistura de cromossomos paternos e maternos na metáfase da primeira divisão mitótica do zigoto. **A,** Ovócito secundário cercado por vários espermatozóides, dois dos quais penetraram a *corona radiata*. (São mostrados apenas quatro dos 23 pares de cromossomos.) **B,** A *corona radiata* desapareceu, um espermatozóide entrou no ovócito, e ocorreu a segunda divisão meiótica, formando um ovócito maduro. O núcleo do ovócito é agora chamado de pronúcleo feminino. **C,** A cabeça do espermatozóide aumentou de volume para formar o pronúcleo masculino. Essa célula contém os pronúcleos masculino e feminino. **D,** Fusão dos pronúcleos. **E,** O zigoto foi formado; ele contém 46 cromossomos, o número diplóide.

Fases da Fecundação

A fecundação é uma seqüência complexa de eventos coordenados (Figs. 2-14 e 2-15):

- **Passagem do espermatozóide através da *corona radiata*.** A dispersão das células foliculares da *corona radiata* que circunda o ovócito e da zona pelúcida parece ser resultado principalmente da ação da enzima *hialuronidase*, liberada do acrossoma do espermatozóide, mas a evidência para isto não é inequívoca. As *enzimas da mucosa tubária* também parecem auxiliar nessa dispersão. Os movimentos da cauda do espermatozóide também são importantes para sua penetração na *corona radiata*.
- **Penetração da zona pelúcida.** A passagem do espermatozóide através da zona pelúcida é uma fase importante para o início da fecundação. A formação de um caminho resulta também da ação de enzimas liberadas pelo acrossoma. As enzimas — *esterases*, *acrosina* e *neuraminidase* — parecem causar a lise da zona pelúcida, formando assim um caminho para que o espermatozóide chegue ao ovócito. A mais importante dessas enzimas é a **acrosina**, um enzima proteolítica. Logo que o espermatozóide penetra a zona pelúcida, ocorre uma **reação zonal** — uma mudança nas propriedades da zona pelúcida que a torna impermeável a outros espermatozóides. A composição dessa cobertura de glicoproteína extracelular muda após a fecundação. Acredita-se que a reação zonal seja o resultado da ação de enzimas lisossômicas liberadas pelos grânulos corticais situados logo abaixo da membrana plasmática do ovócito. O conteúdo desses grânulos, que são liberados dentro do espaço perivitelino (Fig. 2-14*A*), também causa mudanças na membrana plasmática, tornando-a impermeável aos espermatozóides.
- **Fusão das membranas plasmáticas do ovócito e do espermatozóide.** As membranas plasmáticas do ovócito e do espermatozóide se fusionam e se rompem na área de fusão. A cabeça e a cauda do espermatozóide entram no citoplasma do ovócito, mas a membrana plasmática do espermatozóide fica para trás (Fig. 2-14*B*).
- **Término da segunda divisão meiótica e formação do pronúcleo feminino.** A penetração do ovócito pelo espermatozóide estimula o ovócito a completar a segunda divisão meiótica, formando um ovócito maduro e segundo corpo polar (Fig. 2-15*B*). Os cromossomos maternos em seguida se descondensam, e o núcleo do ovócito maduro torna-se o pronúcleo feminino.
- **Formação do pronúcleo masculino.** Dentro do citoplasma do ovócito, o núcleo do espermatozóide aumenta para formar o pronúcleo masculino, e a cauda do espermatozóide degenera (Fig. 2-15*C*). *Morfoiogicamente, os pronúcleos masculino e feminino são indistinguíveis.* Durante o crescimento dos pronúcieos, eles replicam seu DNA-1 n (haplóide), 2 c (duas cromátides). O ovócito contendo dois pronúcleos haplóides é chamado de *oótide*.
- **Logo que os pronúcieos se fundem em uma agregação de cromossomos única e diplóide, a oótide torna-se um zigoto.** Os cromossomos no zigoto arranjam-se em um **fuso de clivagem** (Fig. 2-15*E*), na preparação para a divisão do zigoto (Fig. 2-18).

Um **fator inicial de gravidez**, uma proteína imunossupressora, é secretada pelas células trofoblásticas e surge no soro materno dentro de 24 a 48 horas após a fecundação. *O fator inicial de gravidez forma a base do* teste de gravidez durante os primeiros 10 dias de desenvolvimento.

O zigoto é geneticamente único porque metade dos seus cromossomos vem da mãe e a outra metade do pai. O zigoto contém uma nova combinação de cromossomos que é diferente da contida nas células dos pais. Esse mecanismo forma a base da herança biparental e da variação da espécie humana. A meiose permite a distribuição independente dos cromossomos paternos e maternos entre as células germinativas (Fig. 2-2). O *crossing-over* dos cromossomos, por relocação dos segmentos dos cromossomos paternos e maternos, "embaralha" os genes, produzindo assim uma recombinação do material genético. O sexo cromossômico do embrião é determinado na fecundação pelo tipo de espermatozóide (X ou Y) que fertiliza o ovócito. A fecundação por um espermatozóide portando um X produz um zigoto 46, XX, que se desenvolve normalmente em fêmea, enquanto a fecundação por um espermatozóide portador de um Y produz um zigoto 46, XY, que normalmente se desenvolve em macho.

Fecundação

- Estimula o ovócito penetrado a completar a segunda divisão meiótica.
- Restaura o número diplóide normal de cromossomos (46) no zigoto.
- Resulta na variação da espécie humana através da mistura de cromossomos paternos e maternos.
- Determina o sexo cromossômico do embrião.
- Causa a ativação metabólica do ovócito e inicia a clivagem (divisão celular) do zigoto.

Pré-seleção do Sexo do Embrião

Como os espermatozóides X e Y são formados em quantidades iguais, a expectativa, na fecundação, em relação ao sexo (índice primário de sexo) deveria ser de 1,00 (100 meninos para 100 meninas). Entretanto, sabe-se bem que em todos os países nascem mais bebês masculinos do que femininos. Na América do Norte, por exemplo, o índice de sexo ao nascimento (índice secundário de sexo) é de cerca de 1,05 (105 meninos para 100 meninas). Várias técnicas *in vitro* foram desenvolvidas com a finalidade de separar os espermatozóides X e Y usando-se:

- As diferenças na capacidade natatória dos espermatozóides X e Y.
- A diferença da velocidade de migração dos espermatozóides em um campo elétrico.
- As diferenças na morfologia dos espermatozóides X e Y.
- A diferença no DNA entre espermatozóides X (2,8% mais DNA) e Y.

O uso de uma amostra selecionada de espermatozóides na inseminação artificial pode produzir o sexo desejado.

Tecnologias de Reproduçao Assistida

Fecundação *In Vitro* e Transferência de Embriões

A fecundação *in vitro* (IVF — *in vitro fertilization*) de *ovócitos e a transferência dos zigotos em clivagem para o* útero têm oferecido a muitas mulheres estéreis (p. ex., graças à obstrução da tuba), uma oportunidade de dar à luz uma criança. O primeiro bebê proveniente de IVF nasceu em 1978. Desde então, *cerca de* 2 milhões de crianças já nasceram após o procedimento de IVF. As etapas

envolvidas durante a fecundação *in vitro* e a transferência de embriões são as seguintes (Figs. 2-16 e 2-17):

- Os folículos ovarianos são estimulados a crescer e amadurecer com a administração de gonadotrofinas (superovulação).
- Vários ovócitos maduros são aspirados de folículos ovarianos maduros durante a laparoscopia. Os ovócitos também podem ser removidos de dentro dos folículos ovarianos por uma agulha de diâmetro grande, guiada por ultra-som e introduzida através da parede vaginal.

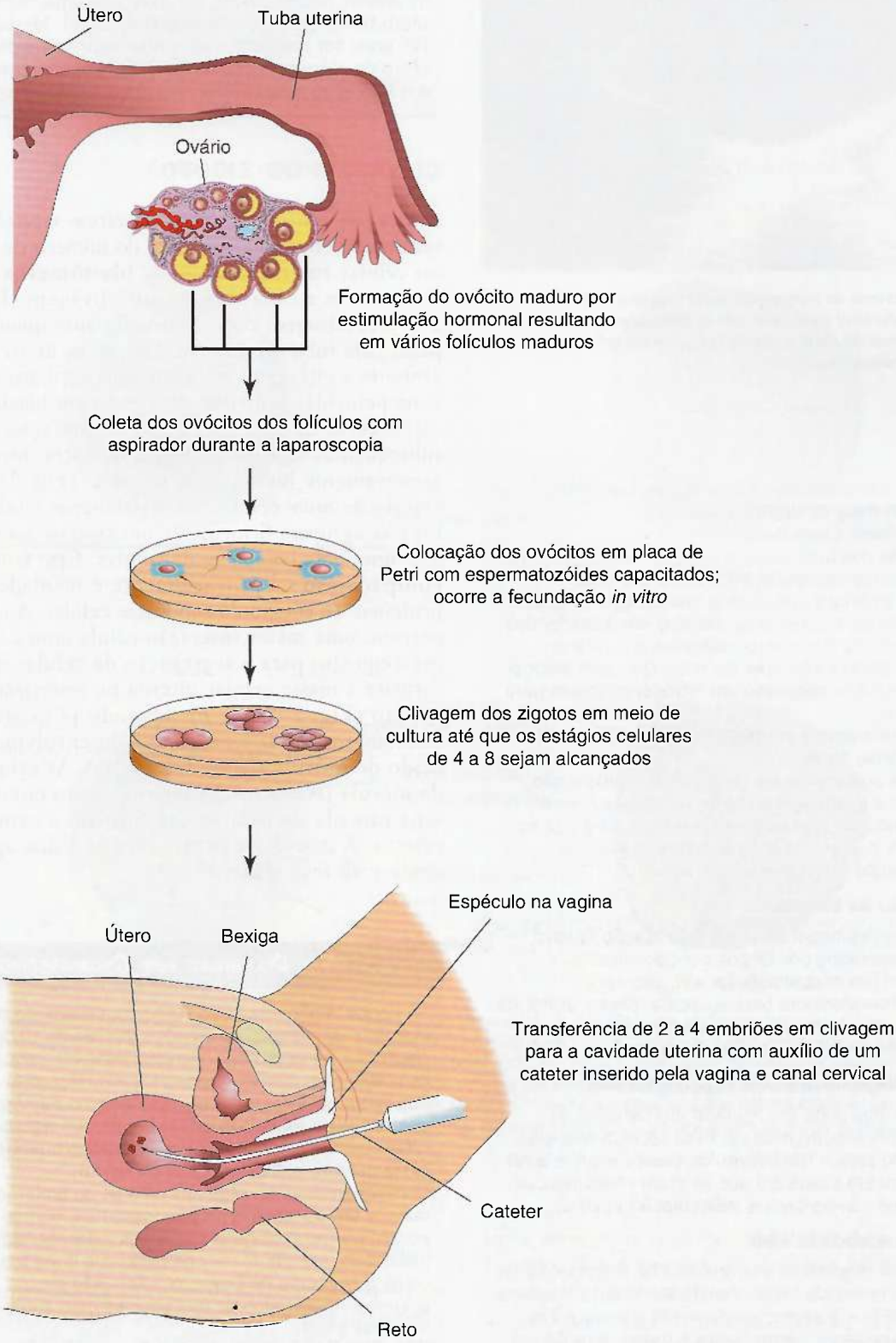


Figura 2-16. Fecundação *in vitro* e procedimentos de transferência de embrião.

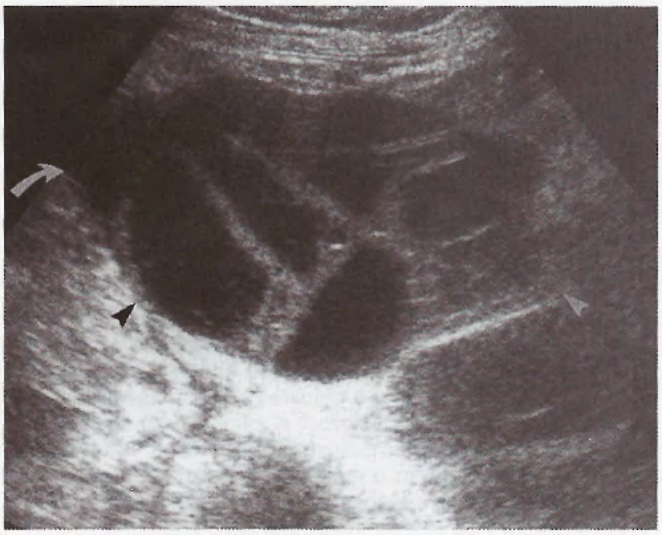


Figura 2-17. Síndrome de hiperestimulação ovariana. Ultrassonografia transabdominal mostrando um ovário aumentado multicístico (*cabeças de seta*) e ascite (*seta curva*) em paciente grávida após fecundação assistida.

- Os ovócitos são colocados em uma placa de Petri, contendo um meio de cultura especial e espermatozóides capacitados.
- A fecundação dos ovócitos e a clivagem dos zigotos são monitoradas microscopicamente por 3 a 5 dias.
- Um ou dois embriões resultantes (no estágio de quatro a oito células ou blastocistos iniciais) são transferidos para o interior do útero introduzindo-se um cateter através da vagina e do canal cervical. Qualquer embrião remanescente é armazenado em nitrogênio líquido para uso posterior.
- A paciente permanece em posição supina (face para cima) por várias horas.

Obviamente, as probabilidades de gravidez múltipla são maiores do que a gravidez resultante de etapas normais de ovulação, fecundação e passagem da mórula para o útero através da tuba. A incidência de abortamentos espontâneos também é maior do que o normal.

Criopreservação de Embriões

Os embriões iniciais resultantes da fecundação *in vitro* podem ser preservados por longos períodos quando congelados com um crioprotetor (p. ex., glicerol). Atualmente, a transferência bem-sucedida, para o útero, de embriões de quatro a oito células e de blastocistos após seu descongelamento é uma prática comum.

Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide

Um espermatozóide pode ser injetado diretamente no citoplasma de um ovócito maduro. Essa técnica tem sido usada com êxito para o tratamento de casais em que a IVF tenha falhado ou em casos em que existam muito poucos espermatozóides viáveis para a inseminação *in vitro*.

Fecundação Assistida *In Vivo*

Uma técnica que possibilita a ocorrência de fecundação na tuba uterina é conhecida como transferência intrafalopiana de gametas (GIFT — *gamete intrafallopian transfer*). Ela envolve a superovulação (semelhante a usada para IVF), a coleta de ovócitos e espermatozóides e a colocação, por laparoscopia, de vários ovócitos e espermatozóides dentro das tubas uterinas. A utilização dessa técnica permite que a fecundação ocorra no seu local normal, a ampola.

Mães Substitutas

Algumas mulheres produzem ovócitos maduros, mas são incapazes de engravidar, por exemplo, uma mulher cujo útero tenha sido retirado (histerectomia). Nesses casos, a IVF pode ser realizada e os embriões transferidos para o útero de outra mulher. A mãe substituta carrega o embrião e o feto e, ao nascimento, entrega-o à mãe natural.

CLIVAGEM DO ZIGOTO

A clivagem consiste em divisões mitóticas repetidas do zigoto, resultando em rápido aumento do número de células. Essas células embrionárias — os **blastômeros** — tornam-se menores a cada divisão por clivagem (Figs. 2-18 e 2-19). A clivagem ocorre normalmente quando o zigoto passa pela tuba uterina em direção ao útero (Fig. 2-22). Durante a clivagem, o zigoto situa-se dentro da espessa zona pelúcida. A divisão do zigoto em blastômeros inicia-se cerca de 30 horas após a fecundação. As divisões subseqüentes seguem-se uma após outra, formando progressivamente blastômeros menores (Fig. 2-18). Após o estágio de nove células, os blastômeros mudam sua forma e se agrupam firmemente uns com os outros para formar uma bola compacta de células. Esse fenômeno — a **compactação** — provavelmente é mediado por glicoproteínas de adesão de superfície celular. A compactação permite uma maior interação célula com célula e é um pré-requisito para a segregação de células internas que formam a massa celular interna ou *embrioblasto* do blastocisto (Fig. 2-18*E* e *F*). Quando já existem 12 a 32 blastômeros, o ser humano em desenvolvimento é chamado de **mórula** (L. *morus*, amora). As células internas da mórula (*massa celular interna*) estão circundadas por uma camada de células que formam a camada celular externa. A mórula se forma cerca de 3 dias após a fecundação e alcança o útero.

Não-Disjunção dos Cromossomos

Se ocorre a não-disjunção (falha na separação das cromátides) durante as divisões iniciais da clivagem do zigoto, forma-se um embrião com duas ou mais linhagens celulares com número cromossômico diferente. Indivíduos nos quais está presente um mosaicismo numérico são chamados de *mosaicos*; por exemplo, um zigoto com um cromossomo 21 adicional pode perder o cromossomo extra durante a divisão inicial do zigoto. Conseqüentemente, algumas células do embrião podem possuir um complemento cromossômico normal e outras podem ter um cromossomo 21 adicional. Geralmente, indivíduos que são mosaicos para uma dada trissomia, como a síndrome de Down mosaico, são menos gravemente afetados do que aqueles com a condição não-mosaico usual.

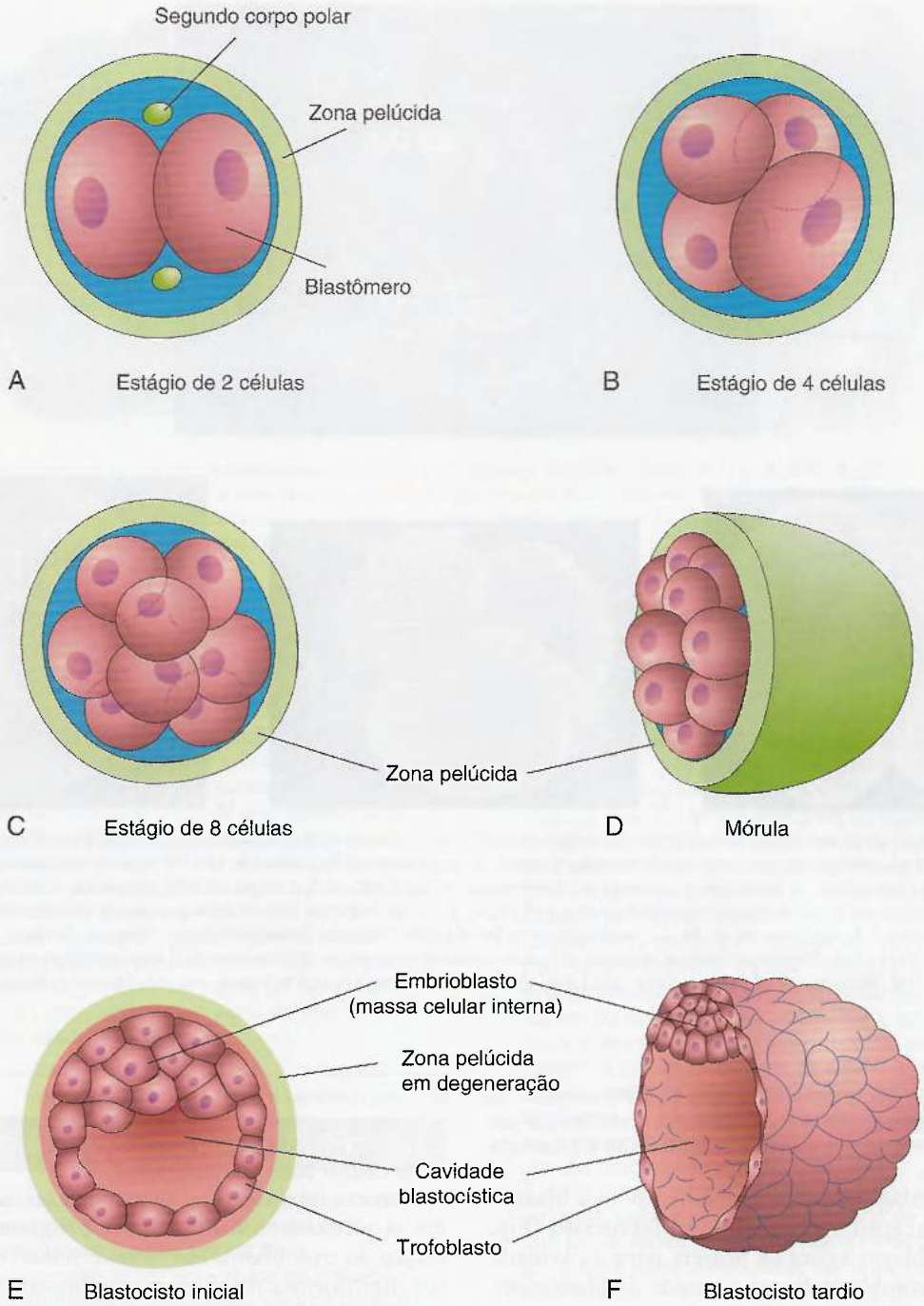


Figura 2-18. Esquemas ilustrando a clivagem do zigoto e formação do blastocisto. **A** a **D,** Mostram vários estágios da clivagem. O período de mórula se inicia no estágio de 12 a 16 células e termina quando se forma o blastocisto. **E** e **F,** São cortes de blastocistos. A zona pelúcida desapareceu no estágio de blastocisto tardio (5 dias). O segundo corpo polar mostrado em **A** é uma célula não-funcional pequena que logo se degenera. A clivagem do zigoto e a formação da mórula ocorrem quando o zigoto em divisão passa pela tuba uterina. A formação do blastocisto ocorre normalmente no útero. Embora a clivagem aumente o número de blastômeros, note que cada uma das células-filhas é menor do que as células parentais. Como resultado, não há aumento no tamanho do embrião em desenvolvimento até que a zona pelúcida se degenere. Depois, o blastocisto aumenta consideravelmente.

FORMAÇÃO DO BLASTOCISTO

Logo após a mórula ter alcançado o útero (cerca de 4 dias após a fecundação), surge no interior da mórula um espaço preenchido por fluido, conhecido como **cavidade blastocística** (Fig. 2-18*E*). O fluido da cavidade uterina passa através da zona pelúcida para formar esse espaço. Como o fluido aumenta na cavidade blastocística, ele separa os blastômeros em duas partes:

- Uma delgada camada celular externa — o **trofoblasto** (Gr. *trophe*, nutrição) — que formará a parte embrionária da placenta.

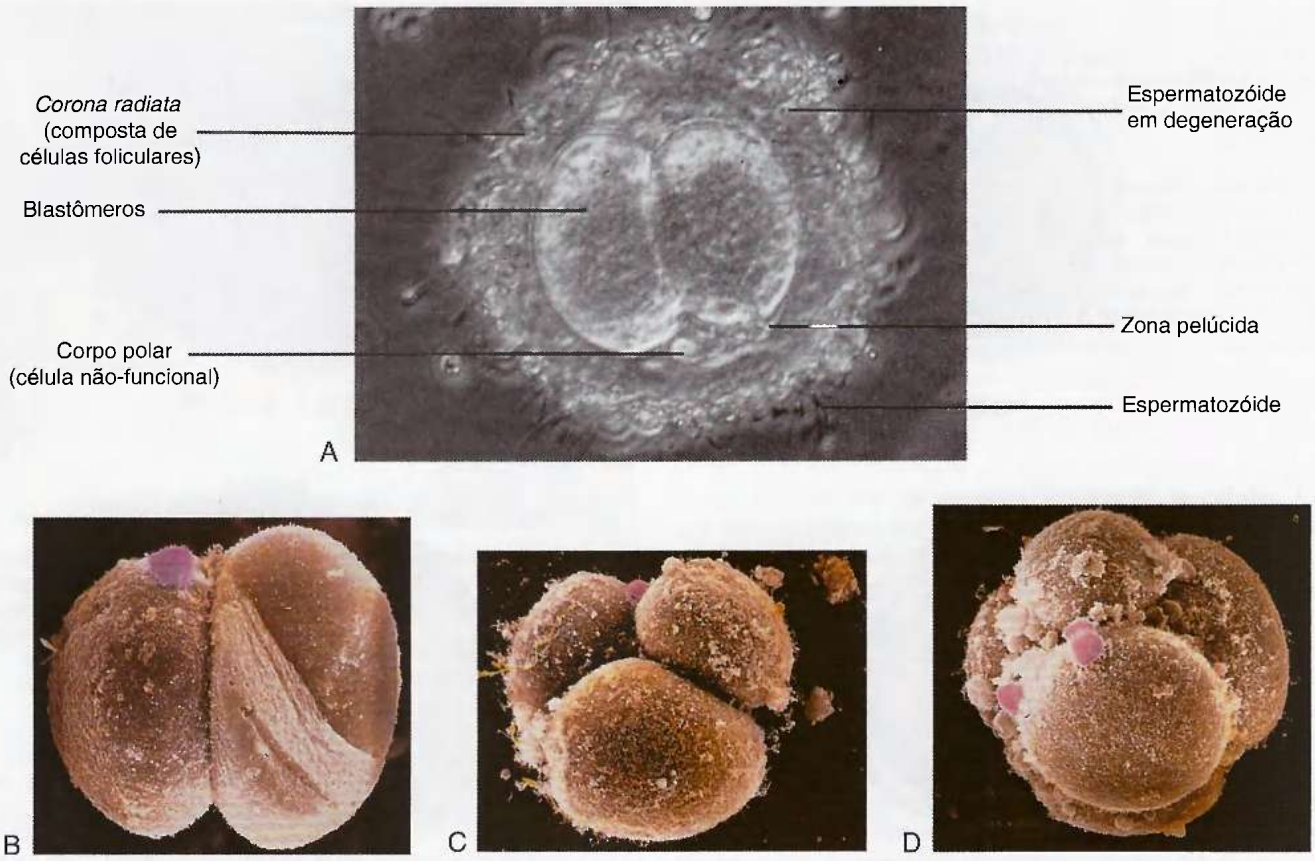


Figura 2-19. **A,** Estágio de duas células de um zigoto se desenvolvendo *in vitro*. Observe que ele está cercado por muitos espermatozóides. **B,** IVF (*In Vitro Fertilization*), estágio de duas células de embrião humano. A zona pelúcida foi removida. Um corpo polar pequeno e redondo (rosa) ainda está presente na superfície do blastômero (colorido artificialmente, SEM, 1.000×). **C,** Estágio de três células de embrião humano, IVF (SEM, 1.300×). **D,** Estágio de oito células de embrião humano, IVF (SEM, 1.100×). Note os blastômeros grandes e redondos com vários espermatozóides aderidos. (**A,** Cortesia do Dr. M. T. Zenzes, In Vitro Fertilization Program, Toronto Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; **D,** De Makabe S, Naguro T, Motta PM: Three-dimensional features of human cleaving embryo by ODO method and field emission scanning electron microscopy. In Motta PM: Microscopy of Reproduction and Development: A Dynamic Approach. Roma, Antonio Delfino Editore, 1997.)

- Um grupo de blastômeros localizados centralmente — a **massa celular interna** — que dará origem ao embrião; por ser o primórdio do embrião, a massa celular interna é chamada de **embrioblasto**.

Durante esse estágio do desenvolvimento — a **blastogênese** —, o concepto é chamado de **blastocisto** (Fig. 2-20). O embrioblasto agora se projeta para a cavidade blastocística e o trofoblasto forma a parede do blastocisto. Após o blastocisto permanecer livre e suspenso nas secreções uterinas por cerca de 2 dias, a zona pelúcida gradualmente se degenera e desaparece (Figs. 2-18*F* e 2-20*A*). *A incubação do blastocisto* e a *degeneração da zona pelúcida* foram observadas *in vitro*. A degeneração da zona pelúcida permite ao blastocisto incubado aumentar rapidamente em tamanho. Enquanto está flutuando no útero, esse embrião inicial obtém nutrição das secreções das glândulas uterinas.

Cerca de 6 dias após a fecundação (20º dia de um ciclo menstrual de 28 dias), o blastocisto adere ao epitélio endometrial, normalmente adjacente ao **pólo embrionário** (Fig. 2-21*A*). Logo que ele adere ao epitélio endometrial, o trofoblasto começa a proliferar rapidamente e, gradualmente, se diferencia em duas camadas (Fig. 2-21*B*):

- Uma camada interna de **citotrofoblasto**.
- Uma massa externa de **sinciciotrofoblasto** formada por uma massa protoplasmática multinucleada, na qual nenhum limite celular pode ser observado.

Fatores intrínsecos e da matriz extracelular modulam, em seqüências cuidadosamente programadas, a diferenciação do trofoblasto. *Em torno de 6 dias*, os prolongamentos digitiformes do sinciciotrofoblasto se estendem para o epitélio endometrial e invadem o tecido conjuntivo. No fim da primeira semana, o blastocisto está superficialmente implantado na camada compacta do endométrio e obtém sua nutrição dos tecidos maternos erodidos (Fig. 2-21*B*). O sinciciotrofoblasto, altamente invasivo, se expande rapidamente em uma área conhecida como **pólo embrionário**, adjacente ao embrioblasto. O sinciciotrofoblasto produz enzimas que erodem os tecidos maternos, possibilitando ao blastocisto implantar-se dentro do endométrio. *Em torno de 7 dias*, uma camada de células, o **hipoblasto** (endoderma primitivo), surge na superfície do embrioblasto voltada para a cavidade blastocística (Fig. 2-21*B*). Dados embriológicos comparativos sugerem que o hipoblasto surge por delaminação do embrioblasto.

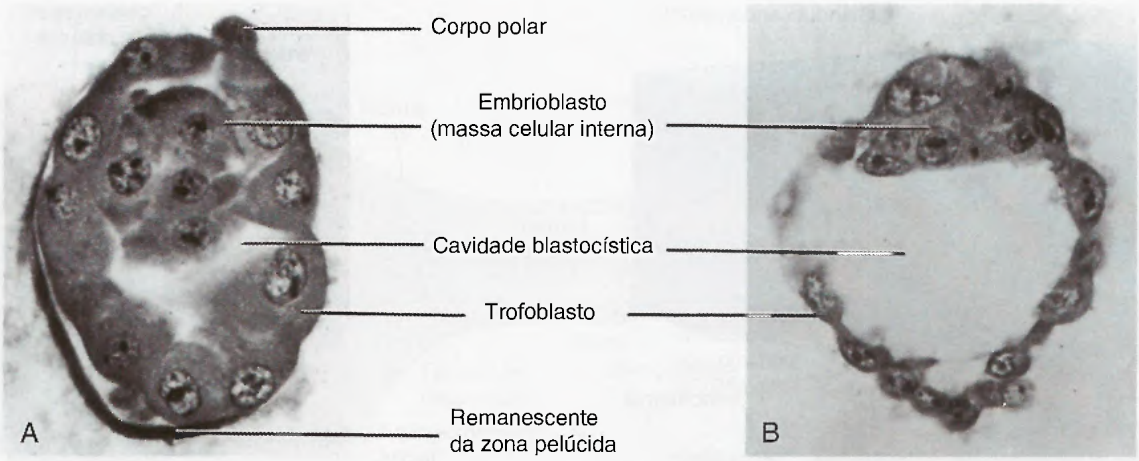


Figura 2-20. Fotomicrografias de cortes de blastocistos humanos recolhidos da cavidade uterina (600×). **A,** Com 4 dias: a cavidade blastocística está começando a se formar e a zona pelúcida está ausente em parte do blastocisto. **B,** Com 4,5 dias: a cavidade blastocística aumentou, evidenciando claramente o embrioblasto e o trofoblasto. A zona pelúcida desapareceu. (De Hertig AT, Rock J, Adams EC: Am J Anat 98:435,1956. Cortesia da Carnegie Institution of Washington.)

Diagnóstico de Distúrbios Genéticos Antes da Implantação

O diagnóstico de distúrbios genéticos antes da implantação podem ser feitos entre 3 e 5 dias após a fecundação *in vitro* do ovócito. Uma ou duas células (blastômeros) são retiradas do embrião que apresenta o risco de um distúrbio genético específico. Essas células são analisadas antes que o embrião seja transferido para o útero. O sexo também pode ser determinado a partir de um blastômero obtido de um zigoto e divisão com seis a oito células e analisado por seqüências de amplificação do DNA do cromossomo Y. Esse procedimento tem sido usado para detectar embriões femininos durante IVF nos casos em que um embrião masculino tem o risco de apresentar um grave distúrbio ligado ao X.

Embriões Anormais e Abortamentos Espontâneos

Uma grande quantidade de zigotos, mórulas e blastocistos aborta espontaneamente. A implantação inicial do blastocisto representa um período crítico de desenvolvimento que pode falhar em virtude da produção inadequada de progesterona e estrogênio pelo corpo lúteo. Ocasionalmente os médicos vêem uma paciente que declara que seu último período menstrual foi retardado por vários dias e com fluxo menstrual anormalmente profuso. Muito provavelmente essas pacientes tiveram um abortamento espontâneo precoce. Acredita-se que a taxa de abortamento espontâneo precoce seja em torno de 45%. Os abortamentos espontâneos ocorrem *por várias razões*, uma delas é a presença de anormalidades cromossômicas. Mais da metade de todos os abortamentos espontâneos conhecidos ocorre por causa dessas anormalidades. A perda precoce de embriões, chamada de gravidez desperdiçada, parece representar a eliminação de conceptos anormais que não teriam se desenvolvido normalmente, isto é, há uma seleção natural de embriões. Sem essa seleção, a incidência de crianças nascidas com malformações congênitas seria muito maior.

RESUMO DA PRIMEIRA SEMANA (Fig. 2-22)

- Os ovócitos são produzidos pelo ovário (ovogênese) e dele são expelidos durante a ovulação. As fímbrias da tuba uterina varrem o ovócito para a ampola, onde ele será fecundado.
- Os espermatozóides são produzidos nos testículos (espermatogênese) e são armazenados no epidídimo. A ejaculação do sêmen durante o intercurso sexual resulta no depósito de milhões de espermatozóides na vagina, em torno do orifício externo do útero. Várias centenas de espermatozóides passam pelo útero e entram nas tubas uterinas.
- Quando um ovócito é penetrado por um espermatozóide, ele completa a segunda divisão meiótica. Como resultado, um ovócito maduro e um segundo corpo polar são formados. O núcleo do ovócito maduro constitui o pronúcleo feminino.
- Após a entrada do espermatozóide no ovócito, a cabeça do espermatozóide se separa da cauda e aumenta de volume para formar o pronúcleo masculino. A fecundação completa-se quando os pronúcleos se unem e os cromossomos paterno e materno misturam-se durante a metáfase da primeira divisão mitótica do zigoto.
- À medida que o zigoto passa ao longo da tuba em direção ao útero, sofre a clivagem (uma série de divisões mitóticas), que forma várias células menores — os blastômeros. Cerca de 3 dias após a fecundação, uma bola de 12 ou mais blastômeros — a mórula — entra no útero.
- Logo se forma uma cavidade na mórula, convertendo-a em um blastocisto, que consiste no embrioblasto, uma cavidade blastocística, e um trofoblasto. O trofoblasto envolve o embrioblasto e a cavidade blastocística e mais tarde forma estruturas extra-embrionárias e a parte embrionária da placenta.
- Quatro a 5 dias após a fecundação, a zona pelúcida desaparece e o trofoblasto adjacente ao embrioblasto adere ao epitélio endometrial.
- No pólo embrionário, o trofoblasto se diferencia em duas camadas, uma externa, sinciciotrofoblasto, e uma interna, citotrofoblasto. O sinciciotrofobiasto invade o epitélio endometrial e o tecido conjuntivo subjacente. Concomitantemente, forma-se uma camada cuboidal de hipoblasto na superfície inferior do embrioblasto. No final da primeira semana, o blastocisto está superficialmente implantado no endométrio.

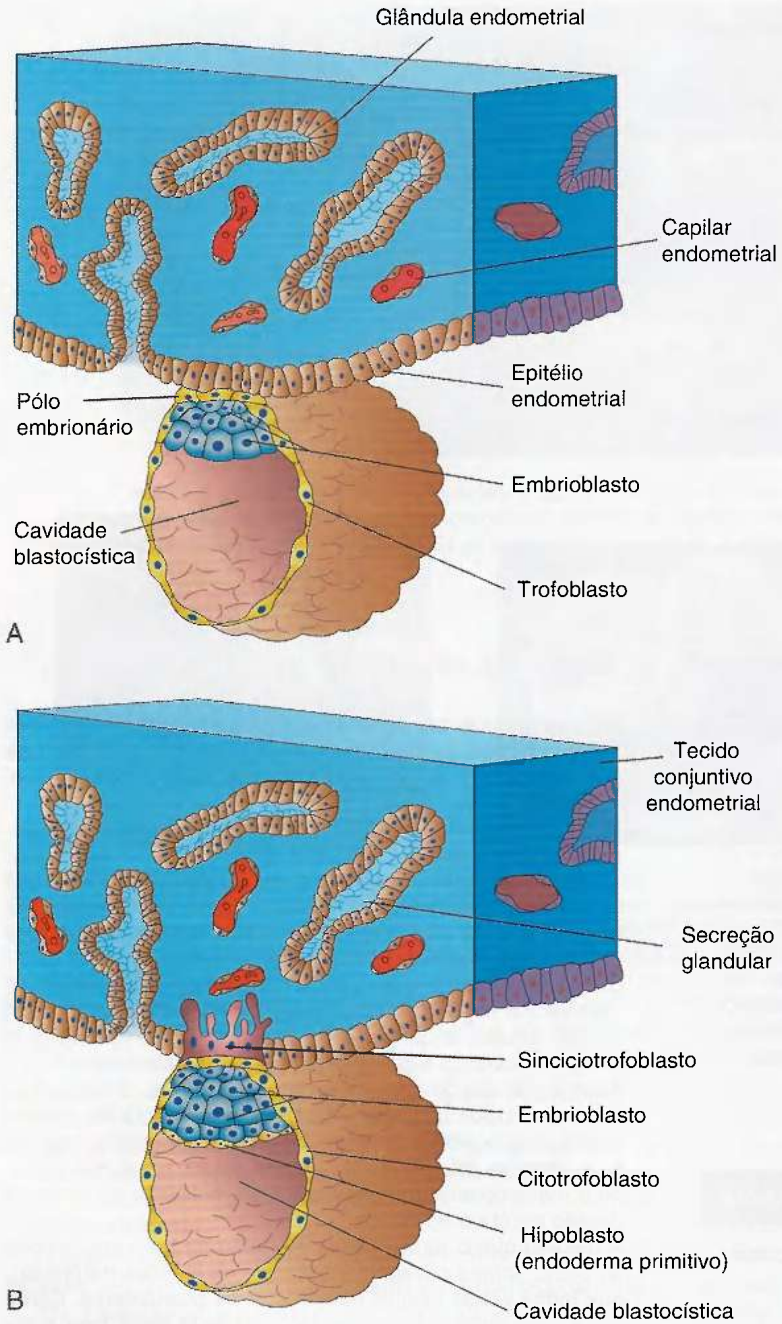


FIGURA 2-21. Aderência do blastocisto ao epitélio endometrial durante os primeiros estágios da implantação. **A,** Com 6 dias: o trofoblasto está aderido ao epitélio endometrial no pólo embrionário do blastocisto. **B,** Com 7 dias: o sinciciotrofoblasto penetrou o epitélio e começou a invadir o tecido conjuntivo endometrial. Alguns estudantes têm dificuldade de interpretar ilustrações como esta porque nos estudos histológicos é convencional desenhar-se o epitélio endometrial para cima, enquanto nos estudos embriológicos o embrião é normalmente mostrado com sua superfície dorsal para cima. Como o embrião se implanta na sua futura superfície dorsal, poderia parecer invertido se a convenção histológica fosse seguida. Neste livro, a convenção histológica é seguida quando a consideração dominante é o endométrio (p. ex., Fig. 2-6*C*) e a convenção embriológica é usada quando o embrião é o centro de interesse, como nestas ilustrações.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

1. Qual é a principal causa de aberrações numéricas cromossômicas? Defina esse processo. Qual é o resultado dessa anormalidade cromossômica?
2. Durante a clivagem de um zigoto, *in vitro*, foi verificado que todos os blastômeros de uma mórula possuíam um conjunto extra de cromossomos. Explique como isso poderia ter acontecido. Essa mórula pode se desenvolver em um feto viável?
3. Em casais inférteis, a inabilidade de conceber é atribuída a alguns fatores na mulher ou no homem. Qual é a maior causa (a) de infertilidade feminina e (b) de infertilidade masculina?
4. Algumas pessoas têm uma mistura de células com 46 e 47 cromossomos (p. ex., algumas pessoas com síndrome de Down são *mosaicos*). Como se formam os mosaicos? Crianças com mosaicismo e síndrome de Down poderiam ter as mesmas evidências visíveis de uma doença que outras crianças com essa síndrome? Em que estágio do desenvolvimento desenvolve-se o mosaicismo? Essa anomalia cromossômica pode ser diagnosticada antes do nascimento?
5. Uma mulher jovem preocupada com a possibilidade de estar grávida pergunta-lhe sobre a chamada "pílula da manhã seguinte" (pílula de controle de nascimento pós-coito). O que você lhe diria? O tér-

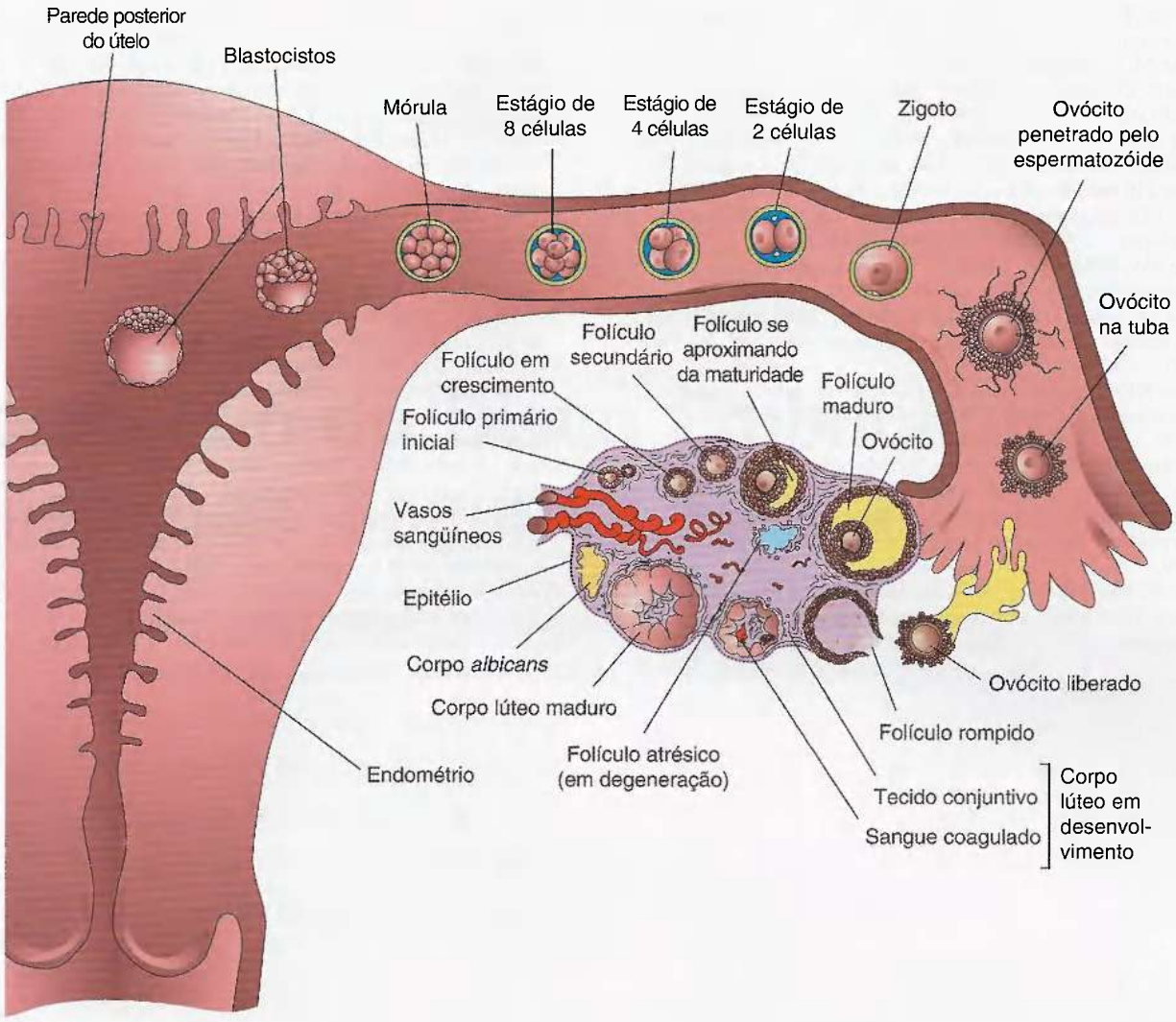


Figura 2-22. Resumo do ciclo ovariano, fecundação e desenvolvimento humano durante a primeira semana. O estágio 1 do desenvolvimento inicia-se com a fecundação na tuba uterina e termina quando se forma o zigoto. O estágio 2 (2º e 3º dias) compreende os estágios iniciais da clivagem (de 2 a cerca de 32 células, a mórula). O estágio 3 (4º e 5º dias) consiste no blastocisto livre (não-aderido). O estágio 4 (5º ao 6º dia) é representado pelo blastocisto aderindo à parede posterior do útero, local normal da implantação. Os blastocistos foram cortados para mostrar sua estrutura interna.

mino dessa gravidez inicial poderia ser considerado um aborto?

6. Qual é a anormalidade mais freqüente nos embriões iniciais abortados espontaneamente?
7. Mary, de 26 anos de idade, após 4 anos de casamento, é incapaz de conceber. Seu marido, Jerry, de 32 anos de idade, parece ter boa saúde. Mary e Jerry consultaram seu médico de família, que os encaminhou a uma clínica de infertilidade. Qual a freqüência de infertilidade em casais que querem ter um bebê? Qual é o provável problema desse casal? Que investigação(ões) você recomendaria em primeiro lugar?

As respostas a essas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Clermont Y, Trott M: Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev 52*:198, 1972.

Cooke HJ, Hargreave T, Elliott DJ: Understanding the genes involved in spermatogenesis: a progress report. *Fertil Steril 69*:989, 1998.

Doody KJ: Advances in assisted reproduction. *Semin Reprod Med* 23:299, 2005.

Geber S, Winston RM, Handyside AH: Proliferation of blastomeres from biopsied cleavage stage human embryos in vitro: an alternative to blastocyst biopsy for preimplantation diagnosis. *Hum Reprod 10*:1492, 1995.

Guraya SS: Cellular and molecular biology of capacitation and acrosome reaction in spermatozoa. *Int Rev Cytol 199*:1, 2000.

Hampton T: Researchers discover a range of factors undermine sperm quality, male fertility. *JAMA* 294:2829, 2005.
Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, et al: The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *Eng J Med 346*:725, 2002.
Hertig AT, Rock J, Adams EC, Menkin MC: Thirty-four fertilized human ova, good, bad, and indifferent, recovered from 210 women of known fertility. *Pediatrics 23*:202, 1959.
Hillier SG: Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol 179*:39, 2001.
Horne AW, White JO, Lalani E: The endometrium and embryo implantation. *Bri Med J 321*:1301, 2000.
Kubiak JZ, Johnson M: Human infertility, reproductive cloning and nuclear transfer: a confusion of meanings. *BioEssays 23*: 359, 2001.
Latham KE: Mechanisms and control of embryonic genome activation in mammalian embryos. *Int Rev Cytol 193*:71, 1999.
Magerkurth C, Topfer-Petersen E, Schwartz P, Michelmann HW: Scanning electron microscopy analysis of the human zona pellucida: influence of maturity and fertilization on morphology and sperm binding pattern. *Hum Reprod 14*:1057, 1999.
Ngai SW, Fan S, Li S et al: A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception. *Human Reprod* 20:307, 2005.
Oehninger S, Hodgen GD: Hypothalamic-pituitary-ovary-uterine axis. *In* Copeland LJ, Jarrell J, McGregor J (eds): *Textbook of Gynecology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.
Rock J, Hertig AT: The human conceptus during the first two weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol 55*:6, 1948.
Shevell T, Malone FD, Vidaver J, et al: Assisted reproductive technology and preganancy outcome. *Obstet Gynecol* 106: 1039, 2005.
Sjoberg -O, Hamberger L: Blastocyst development and early implantation. *Hum Reprod 15* (*Supp 6*): vol 15, 2000.
Steptoe PC, Edwards RG: Birth after implantation of a human embryo. *Lancet* 2:36, 1978.
Sutcliffe AG: Intracytoplasmic sperm injection and other aspects of new reproductive technologies. *Arch Dis Child 83*:48, 2000.
Swan SH, Elkin EP: Declining semen quality: can the past inform the present? *BioEssays 21*:614, 1999.
Trounson A: Developments in infertility therapy. Diagnosis of genetic disease in embryos. *Aust Fam Physician* 34:123, 2005.
Veeck LL (ed): *Atlas of Human Gametes and Early Conceptus*. New York, Parthenon Publishing Group, 2000.
Weremowicz S, Sandstrom DJ, Morton CC, et al: Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) for rapid detection of aneuploidy: experience in 911 prenatal cases. *Prenat Diagn 21*:262, 2001.
Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, et al: Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature 385*:810, 1997
Wylie C: Germ cells. *Curr Opin Genet Dev 10*:410, 2000.

3

Formação do Disco Embrionário Bilaminar: Segunda Semana

Término da Implantação e Continuação do Desenvolvimento Embrionário, *44*

Formação da Cavidade Amniótica, Disco Embrionário e Saco Vitelino, *45*

Desenvolvimento do Saco Coriônico, *46*

Sítios de Implantação do Blastocisto, *46*

Resumo da Implantação, *49*

Resumo da Segunda Semana, *52*

Questões de Orientação Clínica, *52*

A implantação do blastocisto completa-se durante a segunda semana do desenvolvimento. À medida que esse processo prossegue, ocorrem no embrioblasto mudanças morfológicas que produzem um disco embrionário bilaminar composto de epiblasto e hipoblasto (Fig. 3-1*A*). O **disco embrionário** origina as camadas germinativas que formam todos os tecidos e órgãos do embrião. As estruturas extra-embrionárias que se formam durante a segunda semana são a cavidade amniótica, o âmnio, o saco vitelino, o pedículo de conexão e o saco coriônico.

TÉRMINO DA IMPLANTAÇÃO E CONTINUAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO

A implantação do blastocisto é completada no fim da segunda semana. Ela ocorre durante um período restrito entre 6 e 10 dias depois da ovulação. À medida que o blastocisto se implanta (Fig. 3-1), o trofoblasto aumenta o contato com o endométrio e se diferencia em:

- O citotrofoblasto, uma camada de células mononucleadas mitoticamente ativa e que forma novas células que migram para a massa crescente de sinciciotrofoblasto, onde se fundem e perdem suas membranas celulares.
- O sinciciotrofoblasto, uma massa multinucleada que se expande rapidamente onde nenhum limite celular é visível.

O **sinciciotrofoblasto**, erosivo, invade o tecido conjuntivo endometrial, e o blastocisto vagarosamente se aprofunda no endométrio. As células sinciciotrofoblásticas deslocam as células endometriais na parte central do sítio de implantação. As células endometriais sofrem **apoptose** (morte celular programada), o que facilita a invasão. O mecanismo molecular da implantação envolve a sincronização entre o blastocisto invasor e um endométrio receptor. Microvilosidades das células endometriais, moléculas celulares de adesão, citocinas, prostaglandinas, genes *homeobox*, fatores de crescimento e metaloproteinases de matriz representam seu papel para que o endométrio se torne receptivo. As células do tecido conjuntivo em torno do sítio de implantação acumulam glicogênio e lipídios, assumindo um aspecto poliédrico. Algumas dessas células — as **células deciduais** — degeneram na região de penetração do sinciciotrofoblasto. O sinciciotrofoblasto engloba essas células em degeneração que fornecem uma rica fonte para a nutrição embrionária.

O sinciciotrofoblasto produz um hormônio — *gonadotrofina coriônica humana* (hCG — *human chorionic*

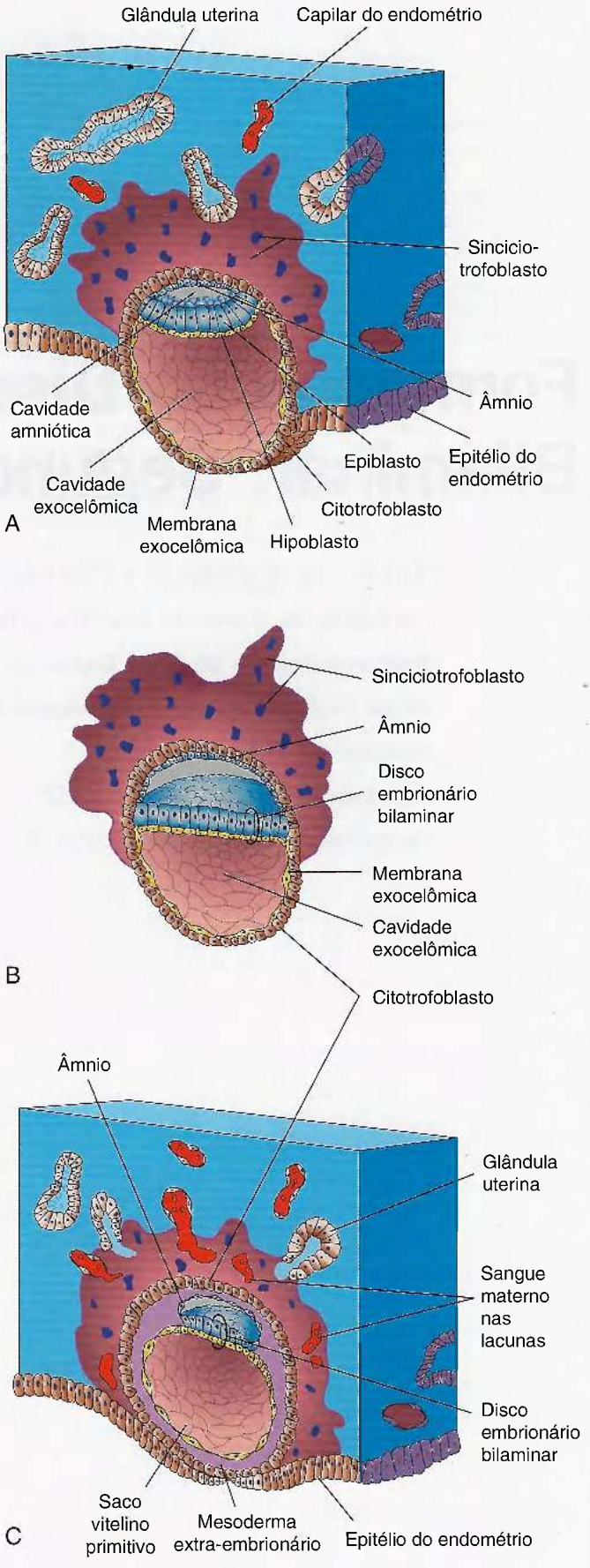


FIGURA 3-1. Implantação do blastocisto no endométrio: O tamanho real do concepto é de cerca de 0,1 mm, mais ou menos o tamanho do ponto final desta frase. **A,** Desenho de uma secção de um blastocisto parcialmente implantado no endométrio (cerca de 8 dias). Note a cavidade amniótica em forma de fenda. **B,** Esquema aumentado em três dimensões de um blastocisto um pouco mais velho, depois de removido do endométrio. Note o extenso sinciciotrofoblasto no pólo embrionário (lado do blastocisto contendo o disco embrionário). **C,** Desenho de uma secção de um blastocisto com cerca de 9 dias implantado no endométrio. Note as lacunas aparecendo no sinciciotrofoblasto. O termo saco vitelino é impróprio, já que ele não contém vitelo.

gonadotrophin), que entra no sangue materno presente nas lacunas (cavidades ocas) do sinciciotrofoblasto (Fig. 3-1*C*). A hCG mantém a atividade hormonal do corpo lúteo no ovário durante a gravidez. O corpo lúteo é uma estrutura glandular endócrina que secreta estrogênio e progesterona a fim de manter a gestação. Radioimunoensaios, altamente sensíveis, são usados para detectar hCG e gravidez e formam a base dos *testes de gravidez*. No fim da segunda semana, o sinciciotrofoblasto produz uma quantidade de hCG suficiente para dar um teste positivo para a gravidez, mesmo que a mulher não saiba que está grávida.

FORMAÇÃO DA CAVIDADE AMNIÓTICA, DISCO EMBRIONÁRIO E SACO VITELINO*

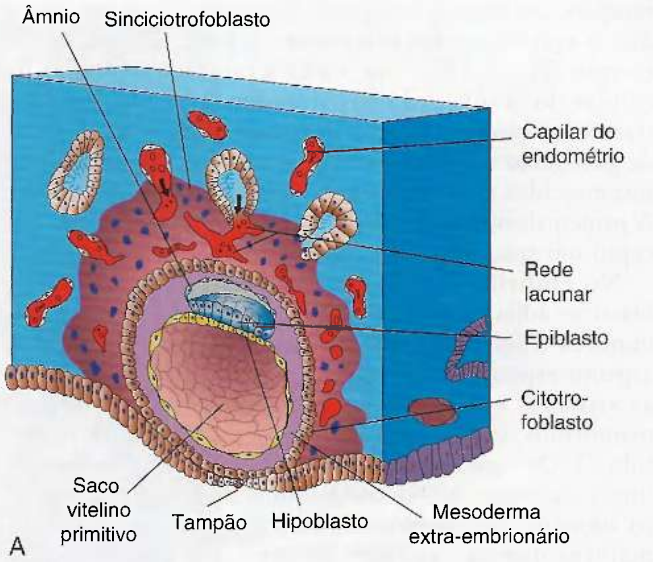
Com a progressão da implantação do blastocisto, aparece um pequeno espaço no embrioblasto, que é o primórdio da **cavidade amniótica** (Fig. 3-1*A*). Logo as células amniogênicas (formadoras do âmnio) — os *amnioblastos* — se separam do epiblasto e revestem o **âmnio**, que envolve a cavidade amniótica (Fig. 3-1*B* e *C*). Concomitantemente, ocorrem mudanças morfológicas no embrioblasto que resultam na formação de uma placa bilaminar quase circular de células achatadas, o **disco embrionário**, formado por duas camadas (Fig. 3-2*A*):

- O **epiblasto**, uma camada mais espessa, constituída por células colunares altas, relacionadas com a cavidade amniótica.
- O **hipoblasto**, composto de pequenas células cubóides adjacentes à cavidade exocelômica.

O epiblasto forma o assoalho da cavidade amniótica e está perifericamente em continuidade com o âmnio. O hipoblasto forma o teto da **cavidade exocelômica** e está em continuidade com a delgada **membrana** exocelômica (Fig. 3-1*B*). Essa membrana, junto com o hipoblasto, forma o **saco vitelino primitivo**. O disco embrionário situa-se agora entre a cavidade amniótica e o saco vitelino primitivo (Fig. 3-1*C*). As células do endoderma do saco vitelino formam uma camada de tecido conjuntivo, o **mesoderma extra-embrionário** (Fig. 3-2*A*), que circunda o âmnio e o saco vitelino. Mais tarde, esse mesoderma é formado por células que surgem da linha primitiva (Fig. 4-3). O saco vitelino e a cavidade amniótica tornam possíveis os movimentos morfogenéticos das células do disco embrionário.

Assim que se formam o âmnio, o disco embrionário e o saco vitelino primitivo, surgem cavidades isoladas — as **lacunas** — no sinciciotrofoblasto (Figs. 3-1*C* e 3-2). Essas lacunas logo se tornam preenchidas por uma mistura de sangue materno, proveniente dos capilares endometriais rompidos, e restos celulares das glândulas uterinas erodidas. O fluido nos espaços lacunares — o *embriotrofo* (Gr., *trophe*, nutrição) — passa por difusão ao disco embrionário e fornece material nutritivo ao embrião.

*N.R.C.: Aqui os autores propõem uma nova denominação, vesícula umbilical (*umbilical vesicle*). Entretanto, optamos por manter o termo saco vitelino para continuarmos fiéis à nômine.



Tamanho real do blastocisto implantado: •

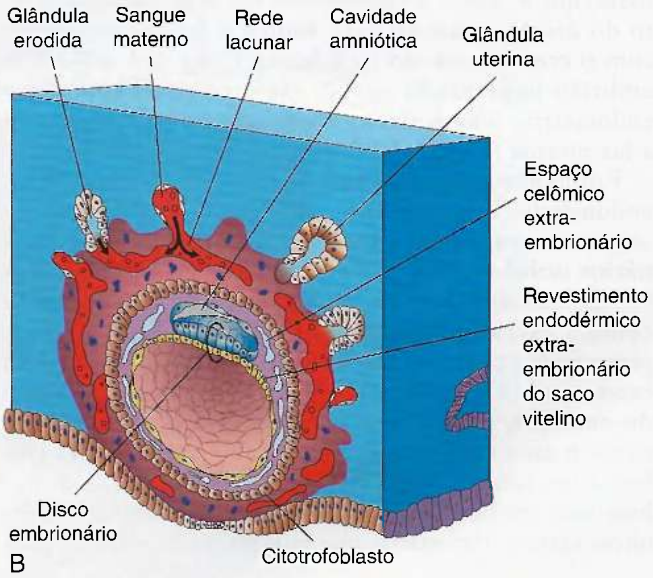


Figura 3-2. Blastocistos implantados. **A,** Aos 10 dias; **B,** Aos 12 dias. Esse estágio do desenvolvimento é caracterizado pela comunicação entre as lacunas cheias de sangue. Em **B,** note que apareceram espaços celômicos no mesoderma extra-embrionário, formando o início do celoma extra-embrionário.

A comunicação dos capilares endometriais rompidos com as lacunas estabelece a **circulação uteroplacentária primitiva**. Quando o sangue materno flui para as lacunas, o oxigênio e as substâncias nutritivas tornam-se disponíveis para o embrião. O *sangue oxigenado* das *artérias endometriais espiraladas* passa para as lacunas e o *sangue pobremente oxigenado* é removido delas pelas veias endometriais.

No 10- dia, o concepto humano (embrião e membranas extra-embrionárias) está completamente implantado no endométrio (Fig. 3-2*A*). Por aproximadamente 2 dias, há uma falha no epitélio endometrial que é preenchida por um

tampão, um coágulo sangüíneo fibrinoso. Por volta do 12º dia, o epitélio quase totalmente regenerado recobre o tampão (Fig. 3-2*B*). Com a implantação do concepto, as células do tecido conjuntivo endometrial sofrem uma transformação — a **reação decidual**. Com a acumulação de glicogênio e lipídios em seu citoplasma, as células ficam intumescidas e são conhecidas como **células deciduais**. A principal função da reação decidual é fornecer ao concepto um sítio imunologicamente privilegiado.

No **embrião de 12 dias**, as lacunas sinciciotrofoblásticas adjacentes fundem-se para formar as **redes lacunares** (Fig. 3-2*B*), que dão ao sinciciotrofoblasto um aspecto esponjoso. As redes lacunares, particularmente as situadas em torno do pólo embrionário, são os primórdios dos espaços intervilosos da placenta (Capítulo 7). Os capilares endometriais em torno do embrião implantado tornam-se congestos e dilatados, formando os *sinusóides* — vasos terminais de paredes delgadas e maiores que os capilares comuns. Os sinusóides são erodidos pelo sinciciotrofoblasto, e o sangue materno flui livremente para o interior das redes lacunares. O trofoblasto absorve o fluido nutritivo das redes lacunares, que é, então, transferido ao embrião. O crescimento do disco embrionário bilaminar é lento comparado com o crescimento do trofoblasto (Figs. 3-1 e 3-2). O embrião implantado no 12º dia produz na superfície endometrial uma pequena elevação que se projeta para a luz uterina (Figs. 3-3 e 3-4).

Enquanto ocorrem mudanças no trofoblasto e no endométrio, o mesoderma extra-embrionário cresce, e surgem no seu interior **espaços celômicos extra-embrionários** isolados (Figs. 3-2 e 3-4). Esses espaços fundem-se rapidamente e formam uma grande cavidade isolada, o **celoma extra-embrionário** (Fig. 3-5*A*). Essa cavidade preenchida por fluido envolve o âmnio e o saco vitelino, exceto onde eles estão aderidos ao **córion** pelo **pedículo do embrião**. Com a formação do celoma extra-embrionário, o saco vitelino primitivo diminui de tamanho e se forma um pequeno **saco vitelino secundário** (Fig. 3-5*B*). Esse saco vitelino menor é formado por células endodérmicas extra-embrionárias que migram do hipoblasto para o interior do saco vitelino primitivo (Fig. 3-6). Durante a formação do saco vitelino secundário, uma grande parte do saco vitelino primitivo destaca-se (Fig. 3-5*B*). *O saco vitelino não contém vitelo*; entretanto, ele exerce importantes funções (p. ex., *ele é o sítio de origem das células germinativas primordiais* [Capítulo 12]). Ele pode ter um papel na transferência seletiva de **nutrientes** para o embrião.

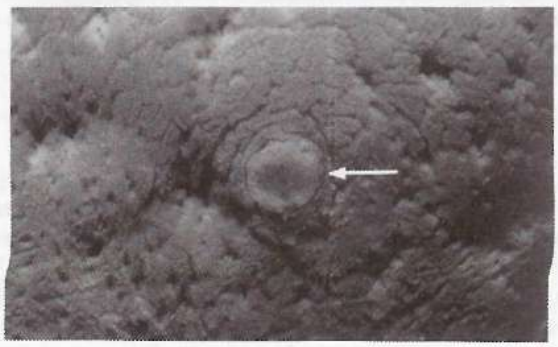


Figura 3-3. Fotografia da superfície endometrial do útero, mostrando o sítio de implantação do embrião de 12 dias mostrado na Figura 3-4. O concepto implantado causa uma pequena elevação (*seta*) (8×). (De Hertig AT, Rock J: Contrib Embryol Carnegie Inst *29*:127,1941. Cortesia da Carnegie Institution of Washington.)

DESENVOLVIMENTO DO SACO CORIÔNICO

O fim da segunda semana é caracterizado pelo surgimento das **vilosidades coriônicas primárias** (Figs. 3-5 e 3-7). A proliferação das células citotrofoblásticas produz extensões celulares que crescem para dentro do sinciciotrofoblasto. Acredita-se que o crescimento dessas extensões seja induzido pelo **mesoderma somático extra-embrionário** subjacente. As projeções celulares formam as vilosidades coriônicas primárias, que são o primeiro estágio no desenvolvimento das vilosidades coriônicas da placenta.

O celoma extra-embrionário divide o mesoderma extra-embrionário em duas camadas (Fig. 3-5*A* e *B*).

- O **mesoderma somático extra-embrionário**, que reveste o trofoblasto e cobre o âmnio.
- O **mesoderma esplâncnico extra-embrionário**, que envolve o saco vitelino.

O mesoderma somático extra-embrionário e as duas camadas de trofoblasto formam o **córion** (Fig. 3-7*B*). O *córion forma a parede do saco coriônico*, dentro do qual o embrião com os sacos vitelino e amniótico estão suspensos pelo pedículo. O celoma extra-embrionário é agora chamado de cavidade coriônica. O saco amniótico e o saco vitelino são análogos a duas bolas de aniversário pressionadas uma contra a outra (no sítio do disco embrionário) e suspensos por um cordão (o pedículo do embrião) no interior de um balão maior (o saco coriônico). O *ultrasom transvaginal* (sonografia endovaginal) é usado para medir o diâmetro do saco coriônico (Fig. 3-8). Essa medida é importante para a avaliação do desenvolvimento embrionário inicial e da progressão da gravidez.

O **embrião no 14º dia** ainda tem a forma de um disco embrionário bilaminar (Fig. 3-9), mas as células hipoblásticas, em uma área localizada, são agora colunares e formam uma área circular espessada — a **placa precordal** (Fig. 3-5*B* e *C*) — que indica o futuro local da boca e um importante organizador da região da cabeça.

SÍTIOS DE IMPLANTAÇÃO DO *BLASTOCISTO*

Normalmente a implantação do blastocisto ocorre no endométrio, na porção superior do corpo do útero, um pouco mais freqüentemente na parede posterior do que na anterior. A implantação pode ser detectada por ultrasonografia e por dosagens de hCG por radioimunoensaio, altamente sensíveis, já no fim da segunda semana.

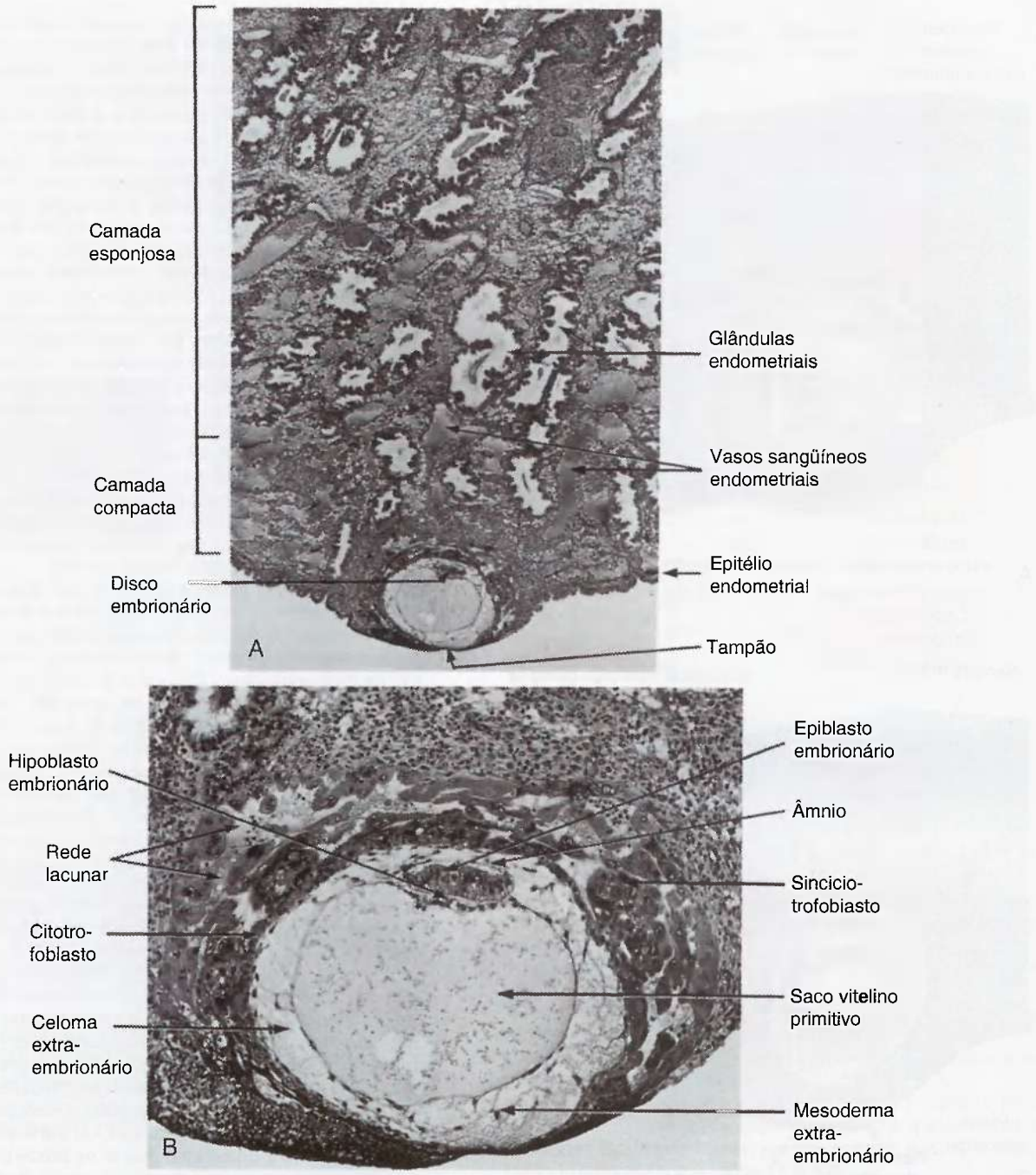
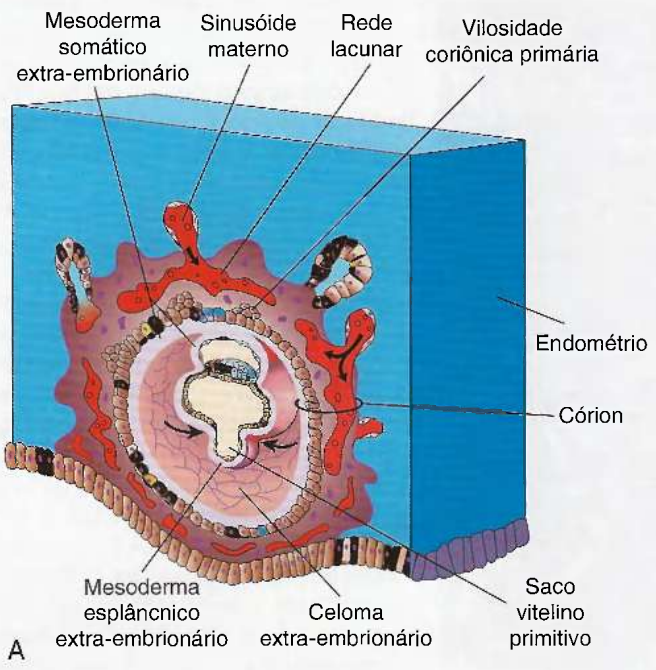


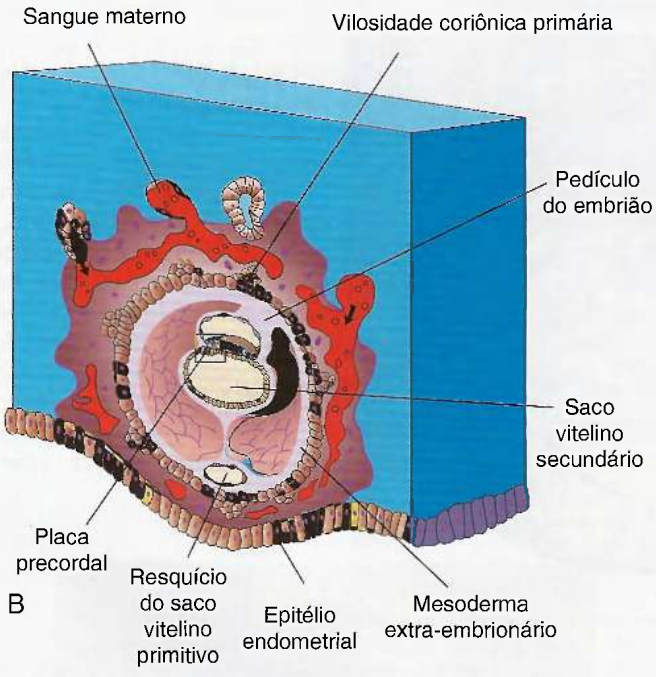
Figura 3-4. Blastocisto implantado. **A,** Secção do local da implantação do embrião de 12 dias descrito na Figura 3-3. O embrião está implantado superficialmente no endométrio (30×). **B,** Aumento maior do concepto e do endométrio que o envolve (100×). Lacunas contendo sangue materno são visíveis no sinciciotrofoblasto. (De Hertig AT, Rock J: Contrib Embryol Carnegie Inst *29*:127,1941. Cortesia da Carnegie Institution of Washington.)

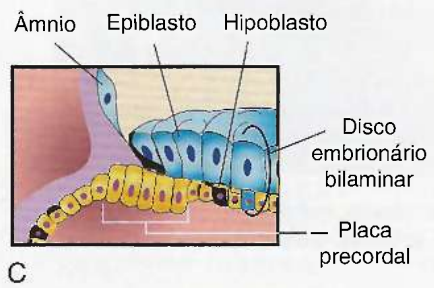
Implantação Extra-uterina

Os blastocistos podem se implantar fora do útero. Essas implantações resultam em **gestações ectópicas**; 95% a 98% das implantações ectópicas ocorrem na tuba uterina. *A maioria das gestações ectópicas ocorre na ampola e no istmo da tuba uterina* (Figs. 3-10 a 3-12). Na maioria dos países, tem ocorrido um aumento da incidência de gravidez ectópica. A incidência de gravidez tubária varia de uma em 80 a uma em 250 gestações, dependendo do nível socioeconômico da população. Nos Estados Unidos, a incidência de gravidez ectópica é de aproximadamente 2% de todas as gestações, e ela é a principal causa de mortes maternas durante o primeiro trimestre.

Uma mulher com **gravidez tubária** apresenta sinais e sintomas de gravidez (p. ex., ausência de menstruação).







Ela também pode apresentar dor abdominal e sensibilidade por causa da distensão da tuba uterina, sangramento anormal e irritação do peritônio pélvico (peritonite). A dor pode ser confundida com *apendicite* quando a gravidez é na tuba uterina direita. As gestações ectópicas produzem β-hCG mais lentamente do que as gestações com implantação normal; conseqüentemente, as dosagens podem dar resultado falso-negativos, quando realizadas muito cedo. A *ultra-sonografia endovaginal* (*intravaginal*) é muito útil na detecção inicial de gestações ectópicas.

Há várias causas de gravidez tubária, mas elas estão freqüentemente relacionadas com fatores que atrasam ou impedem o transporte para o útero do zigoto em clivagem; por exemplo, por aderências na mucosa da tuba uterina ou por obstruções causadas por cicatriz resultante de infecção na cavidade pélvica abdominal — *doença pélvica inflamatória*. Geralmente, a gravidez ectópica tubária leva à ruptura da tuba uterina e hemorragia na cavidade abdominal durante as primeiras 8 semanas, seguida de morte do embrião. A ruptura da tuba e a hemorragia constituem ameaça à vida da mãe. Geralmente, a tuba afetada e o concepto são removidos cirurgicamente (Fig. 3-12).

Quando o blastocisto se implanta no istmo da tuba uterina (Fig. 3-11*D*), esta tende a romper-se precocemente porque essa parte estreita da tuba é pouco expansível. O aborto de um embrião desse local resulta, freqüentemente, em sangramento extenso, provavelmente por causa das ricas anastomoses entre vasos ovarianos e uterinos existentes nessa área. Quando um blastocisto se implanta na porção intramural (uterina) da tuba (Fig. 3-11*E*) ele pode evoluir até 8 semanas antes de ser expulso. Quando uma gravidez tubária intramural se rompe, geralmente ocorre um sangramento profuso.

Os blastocistos que se implantam na ampola ou nas fímbrias da tuba uterina podem ser expulsos para dentro da cavidade peritoneal, onde comumente se implantam na bolsa retouterina. Em casos excepcionais, uma **gravidez abdominal** pode chegar a termo e o feto pode ser removido através de incisão abdominal. Entretanto, geralmente uma gravidez abdominal cria uma séria condição porque a placenta adere a órgãos abdominais (Fig. 3-11*G*) e causa um considerável sangramento intraperitoneal. A gravidez abdominal aumenta o risco de morte materna por um fator de 90 quando comparada com a gravidez intra-uterina, e sete vezes mais do que a gravidez tubária. Em casos muito raros, o concepto abdominal morre e não é detectado; o feto torna-se calcificado, formando um "feto de pedra" — o *litopédio* (Gr., *lithos*, pedra, + *paidion*, criança).

São raros os casos de gravidez intra-uterina simultânea com uma extra-uterina. Isso ocorre na proporção de cerca

Figura 3-5. Desenhos de cortes através de embriões humanos implantados, baseados principalmente em Hertig *et al.*, 1956. Observe: (1) a falha no epitélio endometrial desapareceu; (2) formou-se um pequeno saco vitelino secundário; (3) uma grande cavidade, o celoma extra-embrionário, agora envolve o saco vitelino e o âmnio, exceto no local em que o âmnio está preso ao córion pelo pedículo do embrião; e (4) o celoma extra-embrionário divide o mesoderma extra-embrionário em duas camadas: o mesoderma somático extra-embrionário, que reveste o trofoblasto e cobre o âmnio, e o mesoderma esplâncnico extra-embrionário em torno do saco vitelino. **A,** Aos 13 dias, mostrando a diminuição do tamanho relativo do saco vitelino primitivo e o início do aparecimento das vilosidades coriônicas primárias. **B,** Aos 14 dias, mostrando o saco vitelino secundário recém-formado e a localização da placa precordal em seu teto. **C,** Detalhe da placa precordal descrita em **B.**

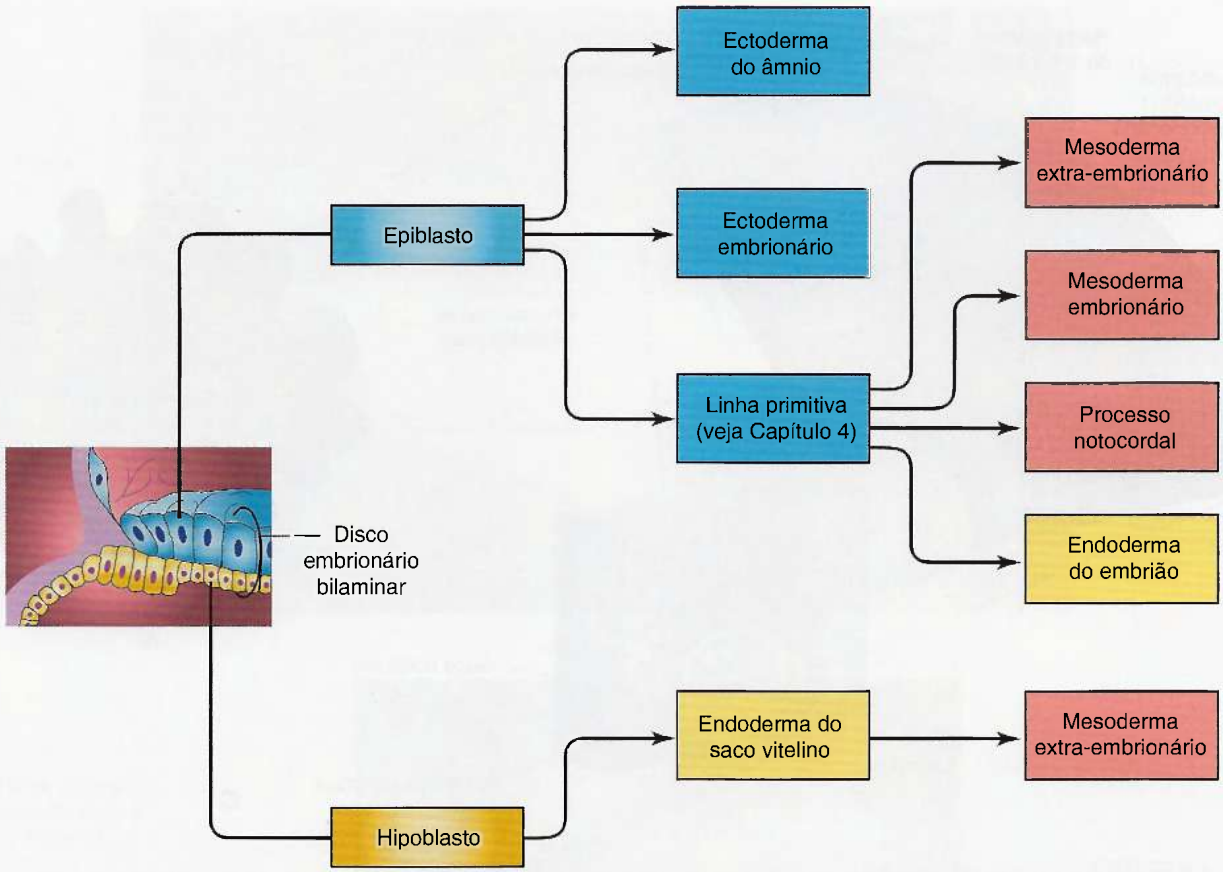


Figura 3-6. Origem dos tecidos do embrião. As cores dos retângulos são usadas nos desenhos de cortes dos conceptos.

de uma em 7.000. A gravidez ectópica é mascarada inicialmente pela presença de gravidez intra-uterina. Usualmente, a gravidez ectópica pode ser terminada por remoção cirúrgica da tuba uterina envolvida, por exemplo, sem interferir na gravidez intra-uterina (Fig. 3-12). *As implantações cervicais são incomuns* (Fig. 3-11); em alguns casos, a placenta adere firmemente aos tecidos musculares e fibrosos do colo, resultando, freqüentemente, em sangramento e subseqüente intervenção cirúrgica, como a *histerectomia* (excisão do útero).

RESUMO DA IMPLANTAÇÃO

A implantação do blastocisto inicia-se no fim da primeira semana e é completada no fim da segunda semana. Os eventos moleculares relacionados com a implantação são complexos e envolvem um endométrio receptivo e fatores hormonais, como estrogênio, progesterona, prolactina, assim como moléculas de adesão celular, fatores de crescimento e genes HOX. A implantação pode ser resumida da seguinte maneira:

- A zona pelúcida se degenera (*dia 5*). Seu desaparecimento resulta do crescimento do blastocisto e da degeneração causada por lise enzimática. As enzimas líticas são liberadas pelo acrossoma dos espermatozóides que circundam a zona pelúcida e a penetram parcialmente.
- O blastocisto adere ao epitélio endometrial (*dia 6*).
- O trofoblasto se diferencia em duas camadas: sinciciotrofoblasto e citotrofoblasto (*dia 7*).
- Os tecidos endometriais são erodidos pelo sinciciotrofoblasto, e o blastocisto começa a penetrar o endométrio (*dia 8*).
- Surgem lacunas cheias de sangue no sinciciotrofoblasto (*dia 9*).
- O blastocisto penetra o endométrio e a falha nesse endométrio é preenchida por um tampão (*dia 10*).
- Lacunas adjacentes se fundem e formam redes lacunares (*dias 10 e 11*).
- Os vasos sangüíneos endometriais são erodidos pelo sinciciotrofoblasto, permitindo que sangue materno entre nas redes lacunares e saia, estabelecendo, assim, a circulação uteroplacentária (*dias 11 e 12*).
- A falha no epitélio endometrial desaparece gradualmente com a reparação do epitélio (*dias 12 e 13*).
- As vilosidades coriônicas primárias são formadas (*dias 13 e 14*).

Placenta Prévia

A implantação do blastocisto no segmento inferior do útero, próximo ao orifício interno, resulta em placenta prévia, uma placenta que cobre parcialmente ou totalmente o orifício (Fig. 3-11). A placenta prévia pode causar sangramento por causa da sua separação prematura durante a gravidez ou durante o parto (Capítulo 7).

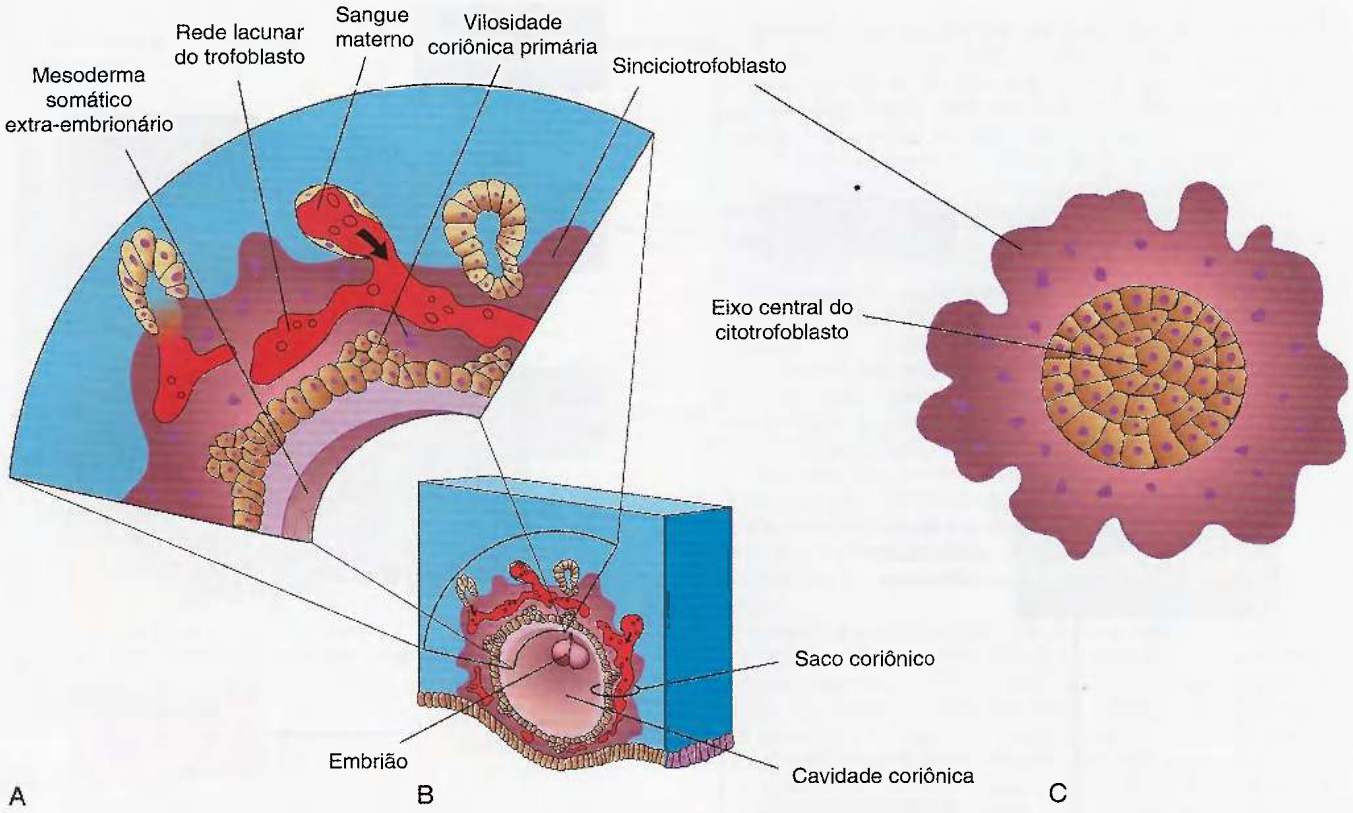


Figura 3-7. **A,** Detalhe do corte (descrito em **B**) da parede do saco coriônico. **B,** Esquema de um concepto de 14 dias ilustrando o saco coriônico e o seu aspecto peludo criado pelas vilosidades coriônicas primárias. **C,** Desenho de um corte transverso através de uma vilosidade coriônica primária.



Figura 3-8. Ultra-sonografia endovaginal de um saco coriônico (gestacional) inicial. O diâmetro médio do saco é determinado pela soma das três dimensões ortogonais (comprimento, profundidade e largura) dividida por três. (De Laing FC, Frates MC: Ultrasound evaluation during the first trimester of pregnancy: *In* Callen PW (ed): Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

Aborto Espontâneo de Embriões

A maioria dos abortos de embriões durante as primeiras 3 semanas ocorre espontaneamente. *Abortos espontâneos esporádicos e recorrentes* são dois dos problemas ginecológicos mais comuns. É difícil estabelecer a freqüência de abortos precoces, porque, freqüentemente, ocorrem antes que a mulher saiba que está grávida. Um aborto que ocorra vários dias após a primeira ausência da menstruação é, provavelmente, confundido com o atraso da menstruação. A detecção do concepto na menstruação é muito difícil por causa do seu tamanho muito reduzido.

Os estudos da maioria dos abortos espontâneos iniciais resultantes de problemas médicos revelam conceptos anormais. Mais de 50% dos abortos espontâneos conhecidos resultam de anormalidades cromossômicas. A maior incidência de abortos precoces de mulheres mais velhas provavelmente resulta do aumento da freqüência da *não-disjunção* durante a ovogênese (Capítulo 2). Foi estimado que de 30% a 50% de todos os zigotos nunca se desenvolvem em blastocistos nem se implantam. A não-implantação do blastocisto pode resultar de um endométrio pouco desenvolvido; entretanto, em muitos casos, há, provavelmente, uma anormalidade cromossômica letal no embrião que causa o aborto. Existe maior incidência de abortos espontâneos em fetos com defeitos do tubo neural, fenda labial e fenda palatina.

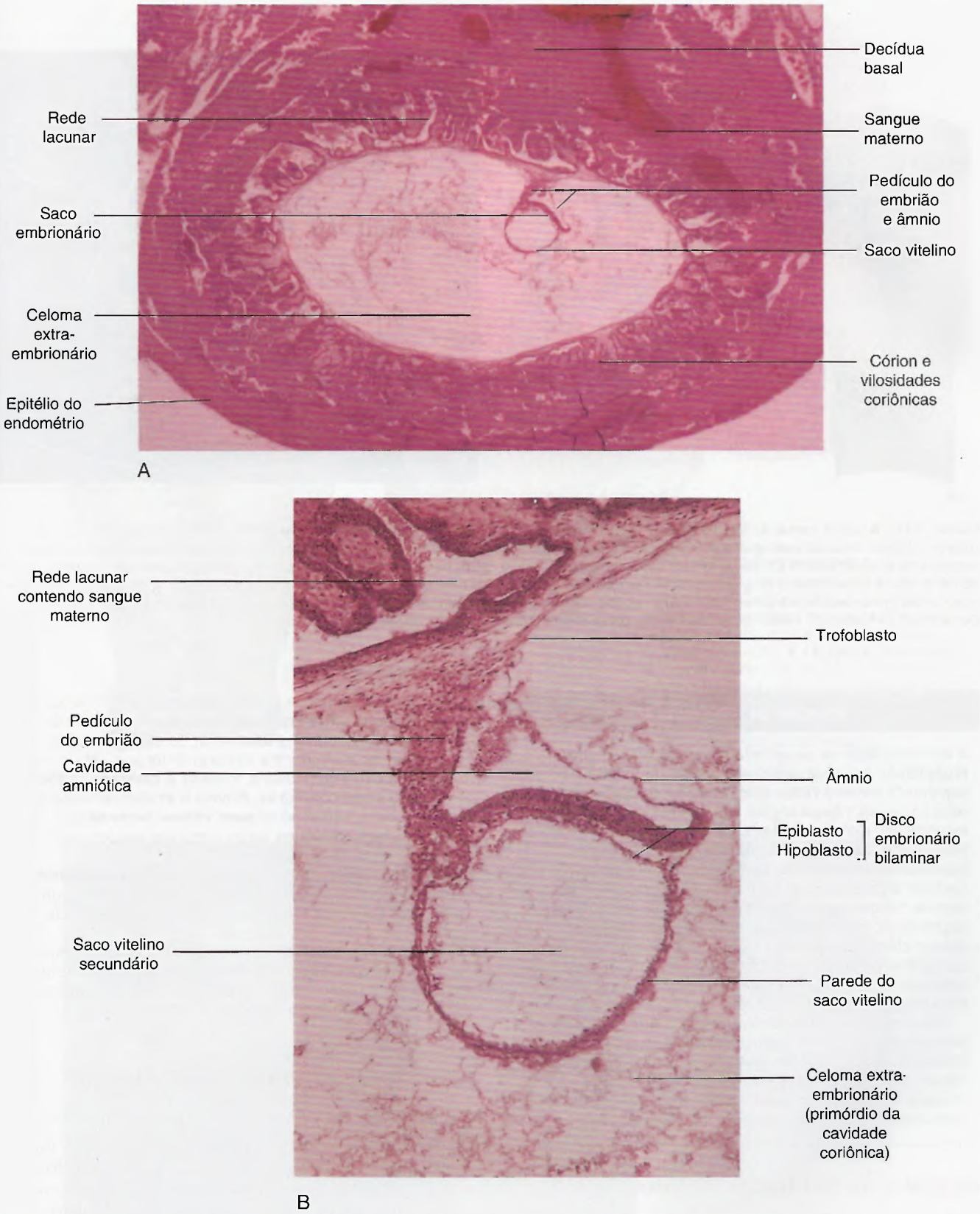


Figura 3-9. Fotomicrografias de cortes longitudinais de um embrião implantado no estágio Carnegie 6, cerca de 14 dias. Note o grande tamanho do celoma extra-embrionário. **A,** Vista em pequeno aumento (18×). **B,** Vista em grande aumento (95×). O embrião está representado pelo disco embrionário bilaminar composto pelo epiblasto e pelo hipoblasto. (De Nishimura H. [ed]: Atlas of Human Prenatal Histology. Tokyo, Igaku-Shoin, 1983.)

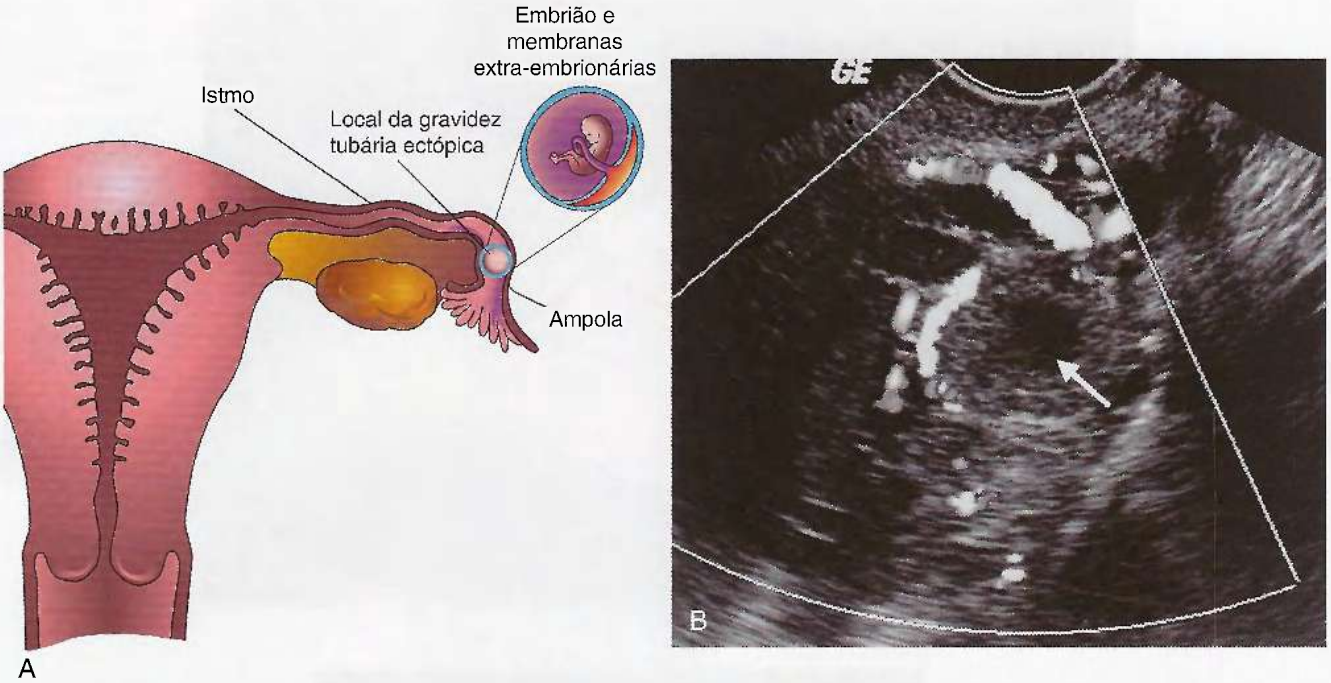


Figura 3-10. **A,** Corte frontal do útero e da tuba uterina esquerda, ilustrando uma gravidez tubária ectópica na ampola da tuba. **B,** Gravidez tubária ectópica. Esta ultra-sonografia axial através dos anexos esquerdos (placenta e membranas extra-embrionárias) de uma paciente com 6 semanas de gravidez mostra um pequeno saco coriônico ou gestacional (*seta*) na tuba uterina esquerda com uma destacada vascularização na sua periferia. Isso é característico de gravidez tubária ectópica. A incidência de gestações tubárias varia de uma em 80 a uma em 250 gestações. A maioria das implantações ectópicas (95% a 97%) ocorre na tuba uterina, geralmente no istmo ou na ampola. (Cortesia do Dr. E.A. Lyons, Department of Radiology, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Inibição da Implantação

A administração de doses relativamente grandes de progestinas e/ou estrogênios ("pílulas da manhã seguinte") durante vários dias, começando logo após uma relação sexual não-protegida, geralmente não impede a fecundação, mas freqüentemente impede a implantação do blastocisto. Uma alta dose de *dietilestilbestrol*, administrado diariamente durante 5 a 6 dias, também pode acelerar a passagem do zigoto em clivagem pela tuba uterina. Normalmente, o endométrio chega até a fase secretora do ciclo menstrual enquanto o zigoto se forma, sofre a clivagem e penetra o útero. A grande quantidade de estrogênio perturba o equilíbrio normal entre estrogênio e progesterona necessário para a preparação do endométrio para a implantação do blastocisto.

Um dispositivo intra-uterino (DIU), inserido no útero através da vagina e do colo, geralmente interfere na implantação por provocar uma reação inflamatória local. Alguns DIUs contêm progesterona, que é lentamente liberada e interfere no desenvolvimento do endométrio de modo que, usualmente, não ocorra a implantação.

RESUMO DA SEGUNDA SEMANA

- A rápida proliferação e diferenciação do trofoblasto ocorre enquanto o blastocisto completa sua implantação no endométrio.
- As várias mudanças do endométrio resultantes da adaptação desses tecidos à implantação são conhecidas como **reação decidual**.
- Ao mesmo tempo, o *saco vitelino primitivo* se forma e o **mesoderma extra-embrionário** se desenvolve. O celoma extra-embrionário forma-se a partir de espaços que se desenvolvem no mesoderma extra-embrionário. Mais tarde, o celoma extra-embrionário torna-se a **cavidade coriônica**.
- O saco vitelino primitivo diminui e gradativamente desaparece com a formação do **saco vitelino secundário**.
- A **cavidade amniótica** surge como um espaço entre o citotrofoblasto e o embrioblasto.
- O **embrioblasto** diferencia-se em um **disco embrionário bilaminar** formado pelo *epiblasto*, voltado para a cavidade amniótica, e pelo *hipoblasto*, adjacente à cavidade blastocística.
- A **placa precordal** desenvolve-se como um espessamento local do hipoblasto, que indica a futura região cefálica do embrião e o futuro local da boca; a placa precordal também é um importante organizador da região da cabeça.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 3-1

Foi solicitada uma radiografia de tórax de uma mulher de 22 anos de idade, que se queixava de "peito frio".

- É aconselhável examinar radiologicamente o tórax de uma mulher sadia durante a última semana de seu ciclo menstrual?
- É provável que se desenvolvam defeitos congênitos no concepto se ela estiver grávida?

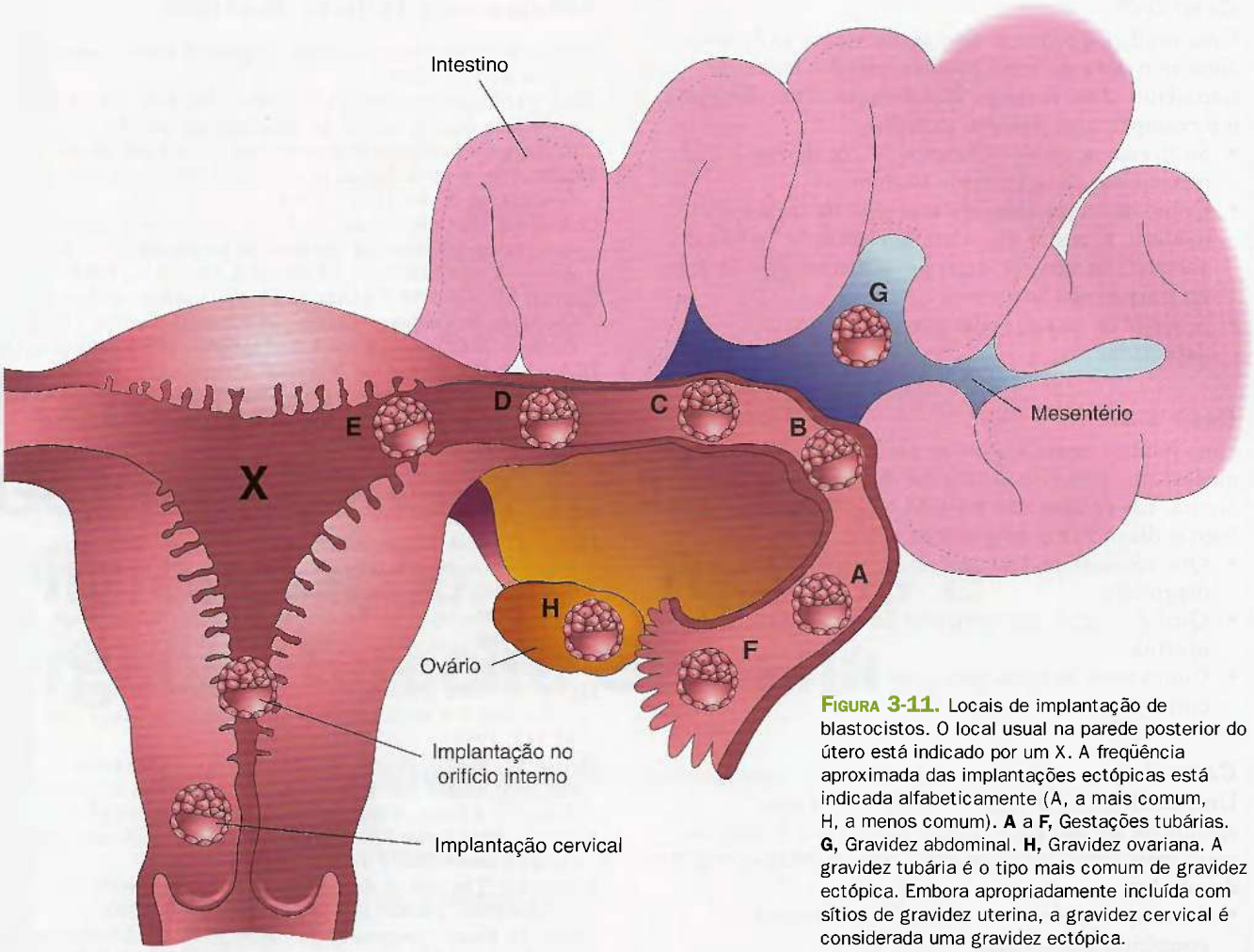


FIGURA 3-11. Locais de implantação de blastocistos. O local usual na parede posterior do útero está indicado por um X. A freqüência aproximada das implantações ectópicas está indicada alfabeticamente (A, a mais comum, H, a menos comum). **A** a **F,** Gestações tubárias. **G,** Gravidez abdominal. **H,** Gravidez ovariana. A gravidez tubária é o tipo mais comum de gravidez ectópica. Embora apropriadamente incluída com sítios de gravidez uterina, a gravidez cervical é considerada uma gravidez ectópica.

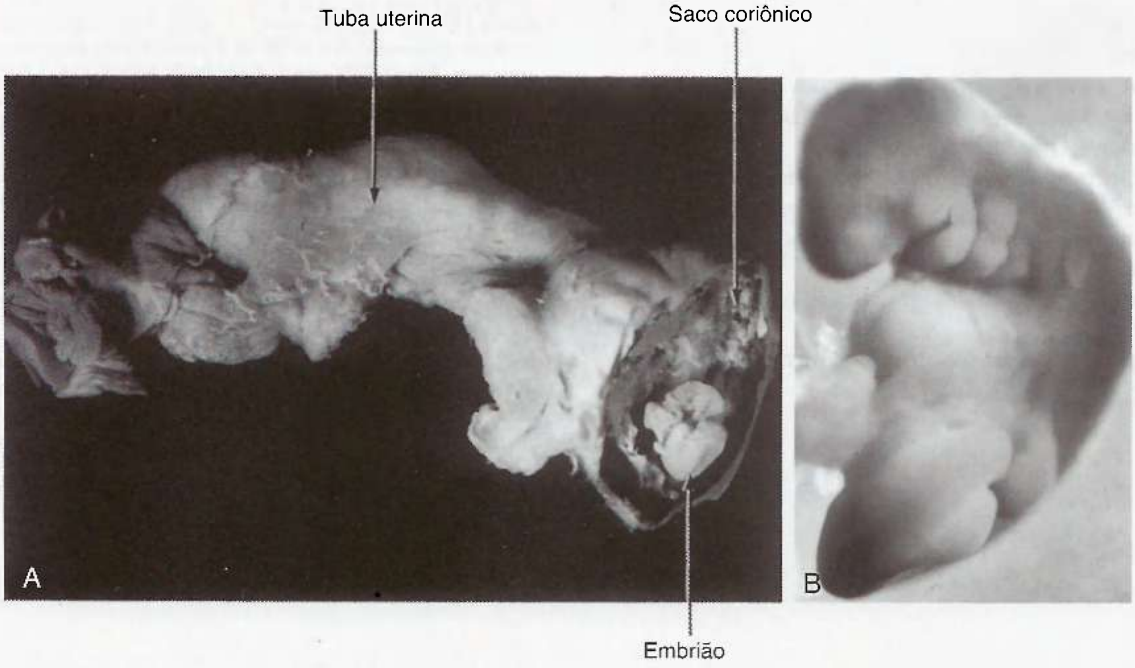


FIGURA 3-12. Gravidez tubária. **A,** A tuba uterina foi removida cirurgicamente e cortada para mostrar o concepto implantado na membrana mucosa (3×). **B,** Fotografia ampliada do embrião de 4 semanas, de aspecto normal (13×). (Cortesia do Professor Jean Hay [aposentado], Department of Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Canada.)

Caso 3-2

Uma mulher que havia sido sexualmente violentada durante o período fértil recebeu grandes doses de estrogênio, duas vezes ao dia, durante cinco dias, para interromper uma possível gravidez.

- Se tivesse ocorrido a fecundação, qual seria o mecanismo de ação desse hormônio?
- Como os leigos chamam esse tipo de tratamento médico? É isso o que a mídia chama de "pílula do aborto?" Se não for, explique o mecanismo de ação do tratamento hormonal.
- A partir de quando uma gravidez pode ser detectada?

Caso 3-3

Uma mulher com 23 anos de idade consultou seu médico por causa de uma forte dor abdominal inferior direita. Ela relatou não ter tido duas menstruações. Foi feito o diagnóstico de gravidez ectópica.

- Que técnicas podem ser usadas para confirmar esse diagnóstico?
- Qual é o local mais provável de uma gestação extra-uterina?
- Como você imagina que o médico trataria esta condição?

Caso 3-4

Uma mulher de 30 anos de idade sofreu uma apendicite no fim do seu ciclo menstrual; 8 meses e meio mais tarde, teve um filho com anomalia congênita do cérebro.

- A cirurgia poderia ter causado essa anomalia congênita na criança?
- Em que se baseia a sua opinião?

Caso 3-5

Após muitos anos de tentativa, uma mulher de 42 anos de idade finalmente engravida. Ela estava preocupada com o desenvolvimento do seu filho.

- O que, provavelmente, o médico diria a essa mulher?
- Uma mulher com mais de 40 anos pode ter filhos normais?
- Que testes e técnicas diagnósticas poderiam ser feitos?

As respostas a essas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Attar E: Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31:779, 2004.

Bianchi DW, Wilkins-Haug LE, Enders AC, Hay ED: Origin of extraembryonic mesoderm in experimental animals: relevance to chorionic mosaicism in humans. *Am J Med Genet 46*:542, 1993.

Bukulmez O, Arici A: Luteal phase defect: Myth or reality. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31:727, 2004.

Cadkin AV, McAlpin J: The decidua-chorionic sac: a reliable sonographic indicator of intrauterine pregnancy prior to detection of a fetal pole. *J Ultrasound Med 3*:539, 1984.

Coulam CB, Faulk WP, McIntyre JA: Spontaneous and recurrent abortions. *In* Quilligan EJ, Zuspan FP (eds): *Current Therapy in Obstetrics and Gynecology*, vol 3. Philadelphia, WB Saunders, 1990.

Dickey RP, Gasser R, Olar TT, et al: Relationship of initial chorionic sac diameter to abortion and abortus karyotype based on new growth curves for the 16 to 49 post-ovulation day. *Hum Reprod 9*:559, 1994.

Enders AC, King BF: Formation and differentiation of extraembryonic mesoderm in the rhesus monkey. *Am J Anat 181*:327, 1988.

Hertig AT, Rock J: Two human ova of the pre-villous stage, having a development age of about seven and nine days respectively. *Contrib Embryol Carnegie Inst 31*:65, 1945.

Hertig AT, Rock J: Two human ova of the pre-villous stage, having a developmental age of about eight and nine days, respectively. *Contrib Embryol Carnegie Inst 33*:169, 1949.

Hertig AT, Rock J, Adams EC: A description of 34 human ova within the first seventeen days of development. *Am J Anat 98*:435, 1956.

Hertig AT, Rock J, Adams EC, Menkin MC: Thirty-four fertilized human ova, good, bad, and indifferent, recovered from 210 women of known fertility. *Pediatrics 23*:202, 1959.

Kodaman PH, Taylor HS: Hormonal regulation of implantation. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31:745, 2004.

Lessey BA: The role of the endometrium during embryo implantation. *Human Reprod 15 (Suppl 6)*:39, 2000.

Levine D: Ectopic pregnancy. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Lindsay DJ, Lovett IS, Lyons EA, et al: Endovaginal sonography: yolk sac diameter and shape as a predictor of pregnancy outcome in the first trimester. *Radiology 183*:115, 1992.

Lipscomb GH: Ectopic pregnancy. *In* Copeland LJ, Jarrell JF (eds): *Textbook of Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Luckett WP: The origin of extraembryonic mesoderm in the early human and rhesus monkey embryos. *Anat Rec 169*:369, 1971.

Luckett WP: Origin and differentiation of the yolk sac and extraembryonic mesoderm in presomite human and rhesus monkey embryos. *Am J Anat 152*:59, 1978.

Nogales FF (ed): *The Human Yolk Sac and Yolk Sac Tumors*. New York, Springer Verlag, 1993.

Sen C, Yayla M: Chromosomal abnormalities of the embryo. *In* Kurjak A, Chervenak FA, Carrera JM (eds): *The Embryo as a Patient*. New York, Parthenon Publishing Group, 2001.

Streeter GL: Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contrib Embryol Carnegie Inst 30*:211, 1942.

4

Formação das Camadas Germinativas e Início da Diferenciação dos Tecidos e Órgãos: Terceira Semana

Gastrulação: Formação das Camadas Germinativas, *56*

Linha Primitiva, *58*
- Destino da Linha Primitiva, *58*

Processo Notocordal e Notocorda, *59*

O Alantóide, *63*

Neurulação: Formação do Tubo Neural, *63*
- Placa e Tubo Neural, *63*
- Formação da Crista Neural, *63*

Desenvolvimento dos Somitos, *66*

Desenvolvimento do Celoma Intra-embrionário, *66*

Desenvolvimento Inicial do Sistema Cardiovascular, *67*
- Vasculogênese e Angiogênese, *67*
- Sistema Cardiovascular Primitivo, *68*

Desenvolvimento das Vilosidades Coriônicas, *69*

Resumo da Terceira Semana, *71*

Questões de Orientação Clínica, *71*

O rápido desenvolvimento do embrião a partir do disco embrionário durante a terceira semana é caracterizado por:

- Aparecimento da linha primitiva.
- Desenvolvimento da notocorda.
- Diferenciação das três camadas germinativas.

A terceira semana do desenvolvimento embrionário ocorre durante a semana que se segue à ausência do primeiro período menstrual; isto é, 5 semanas depois do primeiro dia do último período menstrual normal. *Freqüentemente, a interrupção da menstruação é a primeira indicação de que uma mulher pode estar grávida.* Cerca de 3 semanas após a concepção, aproximadamente 5 semanas após o último período menstrual normal (Fig. 4-1), uma gravidez normal pode ser detectada pela ultra-sonografia.

Sintomas da Gravidez

Sintomas freqüentes de gravidez são a náusea e os vômitos que podem ocorrer no fim da terceira semana; entretanto, o momento do início desses sintomas é variável. O sangramento vaginal na época esperada da menstruação não exclui gravidez porque pode haver uma pequena perda de sangue do local de implantação do blastocisto. O sangramento da implantação resulta do extravasamento de sangue para a cavidade uterina proveniente das redes lacunares rompidas no blastocisto implantado (Fig. 3-7). Quando esse sangramento é interpretado como menstruação, ocorre um erro inicial na determinação da data esperada do parto.

GASTRULAÇÃO: FORMAÇÃO DAS CAMADAS GERMINATIVAS

A gastrulação é o processo formativo pelo qual as três camadas germinativas que são precursoras de todos os tecidos embrionários, e a orientação axial são estabelecidas nos embriões. Durante a gastrulação, o disco embrionário bilaminar é convertido em um disco embrionário trilaminar. Grandes mudanças no formato, rearranjo e movimento das células e mudanças nas propriedades adesivas contribuem para o processo de gastrulação. A gastrulação é o início da **morfogênese** (desenvolvimento da forma do corpo) e é o evento significativo que ocorre durante a terceira semana. *Proteínas morfogenéticas do osso* (BMP — *bone morphogenetic proteins*) e outras moléculas sinalizadoras como *FGFs* e *Wnts* exercem um papel essencial nesse processo. A gastrulação se inicia com a formação da *linha primitiva* na superfície do epiblasto do disco embrionário (Fig. 4-2*B*). Durante esse período, o embrião é algumas vezes denominado gástrula. Cada uma das três camadas germinativas (ectoderma, mesoderma e endoderma) dá origem a tecidos e órgãos específicos:

- O **ectoderma embrionário** dá origem à epiderme, ao sistema nervoso central e periférico, ao olho, à orelha interna e, como células da crista neural, a muitos tecidos conjuntivos da cabeça (Capítulo 5).
- O **endoderma embrionário** é a fonte dos revestimentos epiteliais das vias respiratórias e do trato gastrointestinal, incluindo as glândulas que se abrem no trato gastrointestinal e as células glandulares dos órgãos associados, tais como o fígado e o pâncreas.
- O **mesoderma embrionário** dá origem a todos os músculos esqueléticos, às células sangüíneas e ao revestimento dos vasos sangüíneos, a todo músculo liso visceral, a todos os

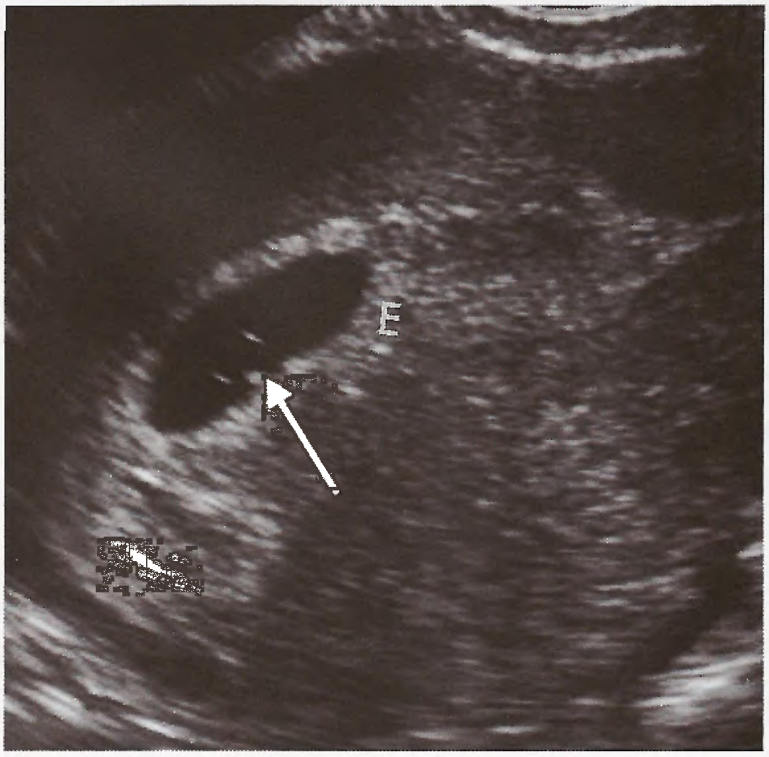


Figura 4-1. Ultra-sonografia de um concepto de 3,5 semanas. Note o endométrio que envolve o concepto (E) e o saco vitelino secundário (*seta*). (Cortesia de E.A. Lyons, MD, Professor of Radiology and Obstetrics and Gynecology, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

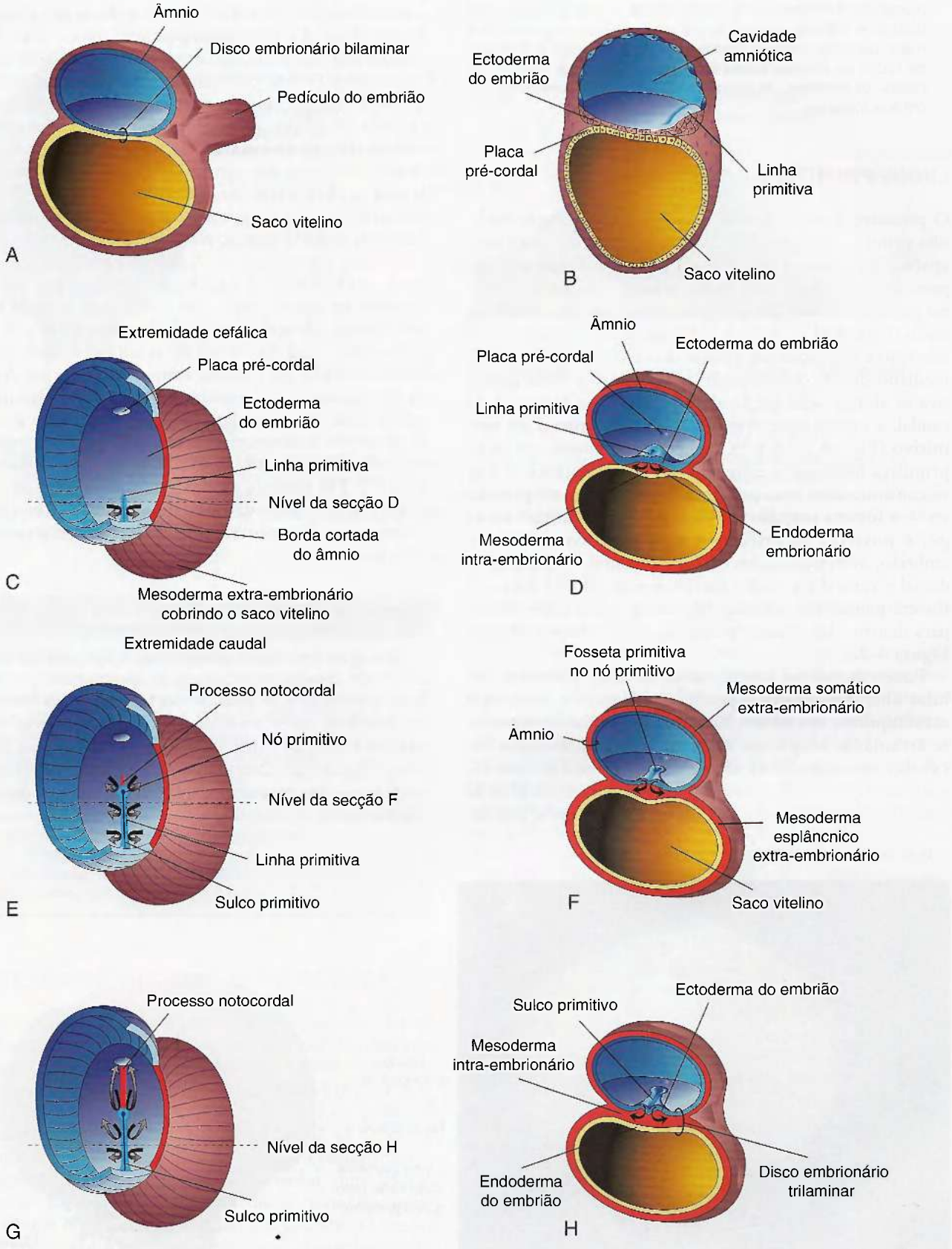


Figura 4-2. Desenhos ilustrando a formação do disco embrionário trilaminar (dias 15 a 16). As *setas* indicam invaginação e migração de células mesenquimais provenientes da linha primitiva entre o ectoderma e o endoderma. **C, E** e **G,** Vistas dorsais do disco embrionário, no início da terceira semana, exposto pela remoção do âmnio. **A, B, D, F** e **H,** Secções transversais do disco embrionário. Os níveis das secções estão indicados em **C, E** e **G**. A placa pré-cordal, indicando a região cefálica em **C,** aparece como uma região oval azul-clara porque este espessamento do endoderma não pode ser visto a partir da superfície dorsal.

revestimentos serosos de todas as cavidades do corpo, aos ductos e órgãos dos sistemas reprodutivo e secretor e à maior parte do sistema cardiovascular. No tronco, é a origem de todos os tecidos conjuntivos, incluindo a cartilagem, os ossos, os tendões, os ligamentos, a derme e o estroma dos órgãos internos.

LINHA PRIMITIVA

O primeiro sinal da gastrulação é o aparecimento da linha primitiva (Fig. 4-2*B*). No início da terceira semana, aparece uma opacidade formada por uma faixa linear espessada do epiblasto — a **linha primitiva** — caudalmente no plano mediano do aspecto dorsal do disco embrionário (Figs. 4-2*C* e 4-3). A linha primitiva resulta da proliferação e migração das células do epiblasto para o plano mediano do disco embrionário. Enquanto a linha primitiva se alonga pela adição de células na sua extremidade caudal, a extremidade cranial prolifera e forma o **nó primitivo** (Figs. 4-2*F* e 4-3). Concomitantemente, na linha primitiva forma-se o estreito — **sulco primitivo** — que se continua com uma pequena depressão no nó primitivo — a **fosseta primitiva**. Assim que a linha primitiva surge, é possível identificar o eixo cefálico-caudal do embrião, as extremidades cefálica e caudal, as superfícies dorsal e ventral e os lados direito e esquerdo. O sulco e a fosseta primitivos resultam da invaginação (movimento para dentro) das células epiblásticas, indicada por setas na Figura 4-2*E*.

Pouco depois do aparecimento da linha primitiva, células abandonam sua superfície profunda e formam o **mesênquima**, um tecido formado por células frouxamente arranjadas suspensas em uma matriz gelatinosa. As **células mesenquimais** são amebóides e ativamente fagocíticas (Fig. 4-4*B*). O mesênquima forma os tecidos de sustentação do embrião, tais como a maior parte dos tecidos conjuntivos do corpo e a trama de tecido conjuntivo das glândulas. Parte do mesênquima forma o **mesoblasto** (mesoderma indiferenciado), que forma o mesoderma embrionário ou intra-embrionário (Fig. 4-2*D*). Células do epiblasto, assim como do nó primitivo e de outras partes da linha primitiva, deslocam o hipoblasto, formando o **endoderma embrionário**, no teto do saco vitelino. As células que permanecem no epiblasto formam o **ectoderma embrionário** ou **intra-embrionário.** Dados de pesquisas sugerem que *moléculas sinalizadoras (fatores nodais)* da superfamília do *fator de crescimento transformante* β induzem o mesoderma. A ação centralizada das moléculas sinalizadoras (p. ex., *FGFs*) também tem uma participação na especificação dos destinos da camada celular germinativa. Além disso, o TGF-β (*nodal*), o fator de transcrição *T-box* (*veg T*) e a via de sinalização *Wnt* parecem estar envolvidos na especificação do endoderma. As células mesenquimais originadas da linha primitiva migram amplamente. Essas células pluripotenciais têm o potencial de proliferar e diferenciar-se em diversos tipos celulares, tais como fibroblastos, condroblastos e osteoblastos (Capítulo 5). Em resumo, através do processo de gastrulação, células do epiblasto dão origem a todas as três camadas germinativas do embrião, primórdios de todos os tecidos e órgãos.

Destino da Linha Primitiva

A linha primitiva forma ativamente o mesoderma pelo ingresso de células até o início da quarta semana; depois disso, a produção de mesoderma torna-se mais lenta. A linha primitiva diminui de tamanho relativo e torna-se uma estrutura insignificante na região sacrococcígea do embrião (Fig. 4-5*D*). Normalmente a linha primitiva sofre mudanças degenerativas e desaparece no fim da quarta semana.

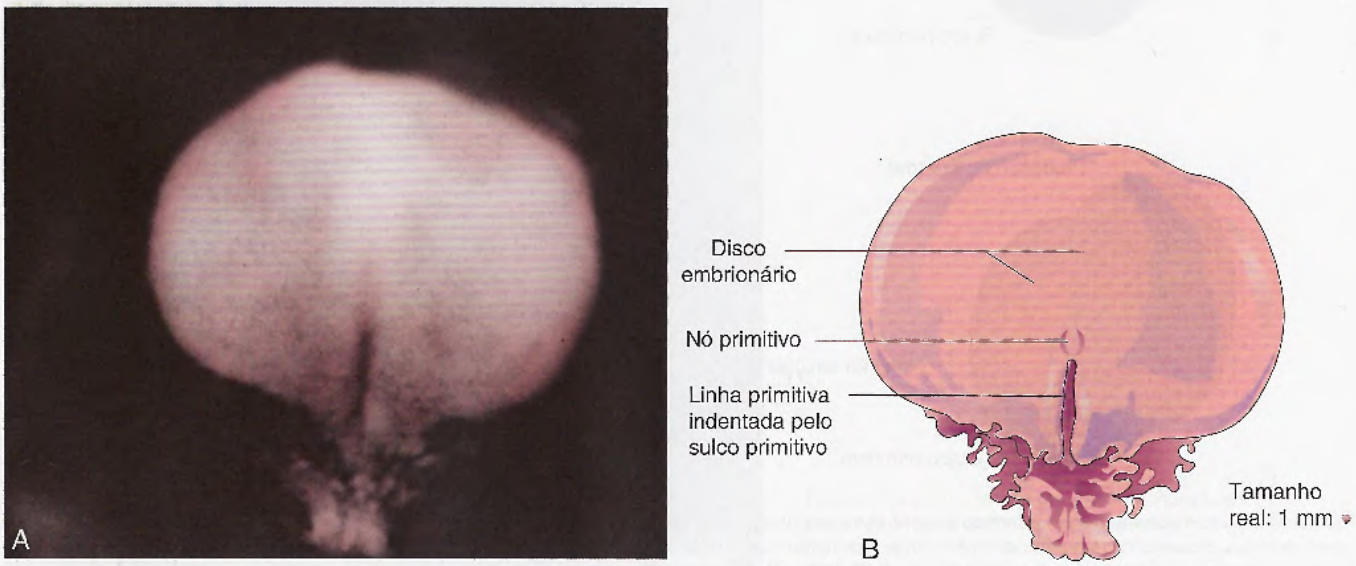


Figura 4-3. **A,** Fotografia de uma vista dorsal de um embrião com cerca de 16 dias. **B,** Desenho indicando estruturas mostradas em **A**. (**A,** de Moore KL. Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

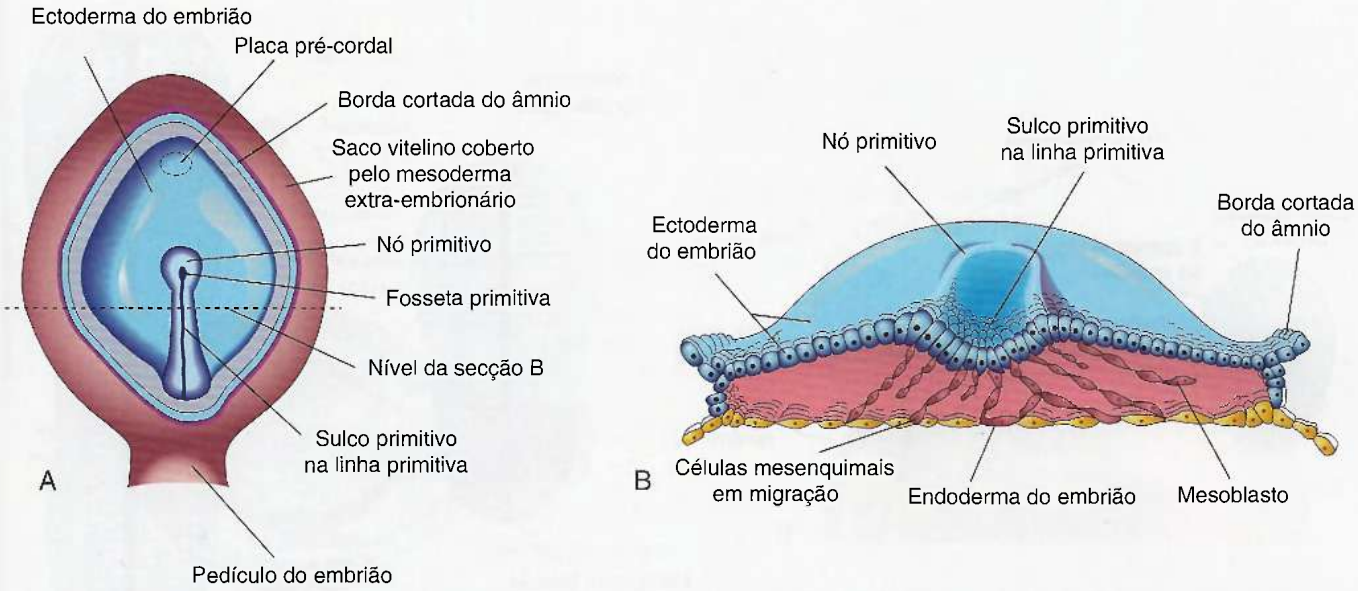


FIGURA 4-4. **A,** Desenho de uma vista dorsal de um embrião de 16 dias. O âmnio foi removido para expor o disco embrionário. **B,** Desenho da metade cefálica do disco embrionário. O disco foi cortado transversalmente para mostrar a migração de células mesenquimais a partir da linha primitiva para formar o mesoblasto, que logo se organiza para formar o mesoderma intra-embrionário. Esta ilustração também mostra que a maior parte do endoderma embrionário também se origina do epiblasto. A maioria das células do hipoblasto é deslocada para regiões extra-embrionárias, como a parede do saco vitelino.

TERATOMA SACROCOCCÍGEO

Restos da linha primitiva podem persistir e dar origem a um tumor — o **teratoma sacrococcígeo** (Fig. 4-6). Por derivarem de células pluripotentes da linha primitiva, esses tumores contêm vários tipos de tecidos contendo elementos das três camadas germinativas em estágios incompletos de diferenciação. Os teratomas sacrococcígeos são os tumores mais comuns em recém-nascidos e têm uma incidência de cerca de um em 35.000; a maioria das crianças afetadas é do sexo feminino (80%). Os teratomas sacrococcígeos são geralmente diagnosticados por ultra-sonografia, e a maioria dos tumores é benigna. Geralmente são retirados cirurgicamente, e o prognóstico é bom.

PROCESSO NOTOCORDAL E NOTOCORDA

Algumas células mesenquimais, que ingressaram através da linha primitiva e, como conseqüência, tiveram destinos de células do mesoderma, migram cefalicamente do nó e da fosseta primitivos, formando um cordão celular mediano, o **processo notocordal** (Fig. 4-7*C*). Esse processo logo adquire uma luz, o **canal notocordal**. O processo notocordal cresce cefalicamente entre o ectoderma e o endoderma até alcançar a **placa pré-cordal**, uma pequena área circular de células endodérmicas colunares, onde o ectoderma e o endoderma estão em contato. O mesoderma pré-cordal é uma população mesenquimal anterior à notocorda e essencial para a indução do cérebro anterior e do olho. A placa pré-cordal é o primórdio da **membrana bucofaríngea**, localizada no futuro local da cavidade oral (Fig. 4-8*C*), podendo também ter um papel como um centro sinalizador para controlar o desenvolvimento de estruturas cranianas.

Algumas células mesenquimais da linha primitiva e do processo notocordal migram lateral e cefalicamente, entre outras células mesodérmicas, entre o ectoderma e o mesoderma, até alcançarem as bordas do disco embrionário. Essas células estão em continuidade com o mesoderma extra-embrionário que cobre o âmnio e o saco vitelino (Fig. 4-2*C* e *D*). Algumas células mesenquimais da linha primitiva, que também têm destinos mesodérmicos, migram cefalicamente de cada lado do processo notocordal e em torno da placa pré-cordal. Nesse local, elas se encontram cefalicamente, formando o mesoderma cardiogênico na **área cardiogênica**, onde o **primórdio do coração** começa a se desenvolver no fim da terceira semana (Fig. 4-11*B*).

Caudalmente à linha primitiva, há uma área circular — a **membrana cloacal** — que indica o local do futuro ânus (Fig. 4-7*E*). Ali e na **membrana bucofaríngea**, o disco embrionário permanece bilaminar porque, nesses locais, o ectoderma e o endoderma estão fundidos, impedindo, dessa maneira, a migração de células mesenquimais entre os folhetos (Fig. 4-8*C*). Na metade da terceira semana, o mesoderma intra-embrionário separa o ectoderma do endoderma em todos os lugares, exceto:

- Cefalicamente, na membrana bucofaríngea.
- No plano mediano, cefalicamente ao nó primitivo, onde se localiza o processo notocordal.
- Caudalmente, na membrana cloacal.

Sinais instrutivos (indutores que ocorrem naturalmente) da região de linha primitiva induzem as células precursoras notocordais a formarem a **notocorda**, uma estrutura celular semelhante a uma haste. O mecanismo molecular que induz essas células envolve (pelo

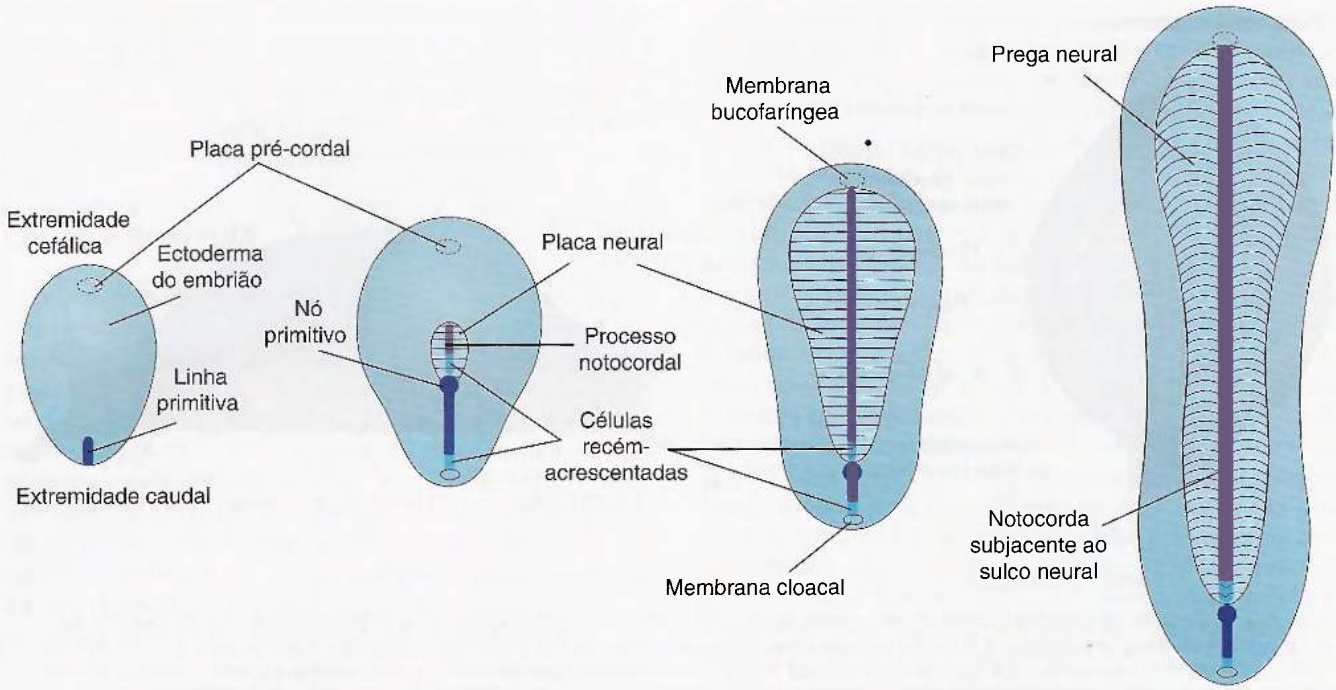


Figura 4-5. Esquemas de vistas dorsais do disco embrionário mostrando como ele se alonga e muda de forma durante a terceira semana. A linha primitiva cresce por adição de células à sua extremidade caudal, e o processo notocordal se alonga pela migração de células do nó primitivo. O processo notocordal e o mesoderma adjacente induzem o ectoderma embrionário sobrejacente a formar a placa neural, primórdio do sistema nervoso central. Observe que, com o alongamento do processo notocordal, a linha primitiva fica mais curta. No fim da terceira semana, o processo notocordal transformou-se na notocorda.



menos) sinalização Shh da placa ventral do tubo neural. A notocorda:

- Define o eixo primitivo do embrião dando-lhe uma certa rigidez.
- Fornece os sinais necessários para o desenvolvimento do esqueleto axial (ossos da cabeça e da coluna vertebral) e do sistema nervoso central.
- Contribui na formação dos discos intervertebrais.

A notocorda desenvolve-se da seguinte maneira:

- O **processo notocordal** se alonga pela invaginação de células provenientes da fosseta primitiva.
- A fosseta primitiva se estende para dentro do processo notocordal, formando o **canal notocordal** (Fig. 4-7*C*).
- O processo notocordal é agora um tubo celular que se estende cefalicamente do nó primitivo até a placa pré-cordal.
- O assoalho do processo notocordal funde-se com o endoderma embrionário subjacente (Fig. 4-7*E*).
- As camadas fundidas sofrem uma degeneração gradual, resultando na formação de aberturas no assoalho do processo notocordal, permitindo a comunicação do canal notocordal com o saco vitelino (Fig. 4-8*B*).
- As aberturas confluem rapidamente e o assoalho do canal notocordal desaparece (Fig. 4-8*C*); o remanescente do pro-

Figura 4-6. Menina com um grande teratoma sacrococcígeo que se formou de restos da linha primitiva. O tumor, um neoplasma constituído de vários tipos diferentes de tecido, foi removido cirurgicamente. (Cortesia de A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

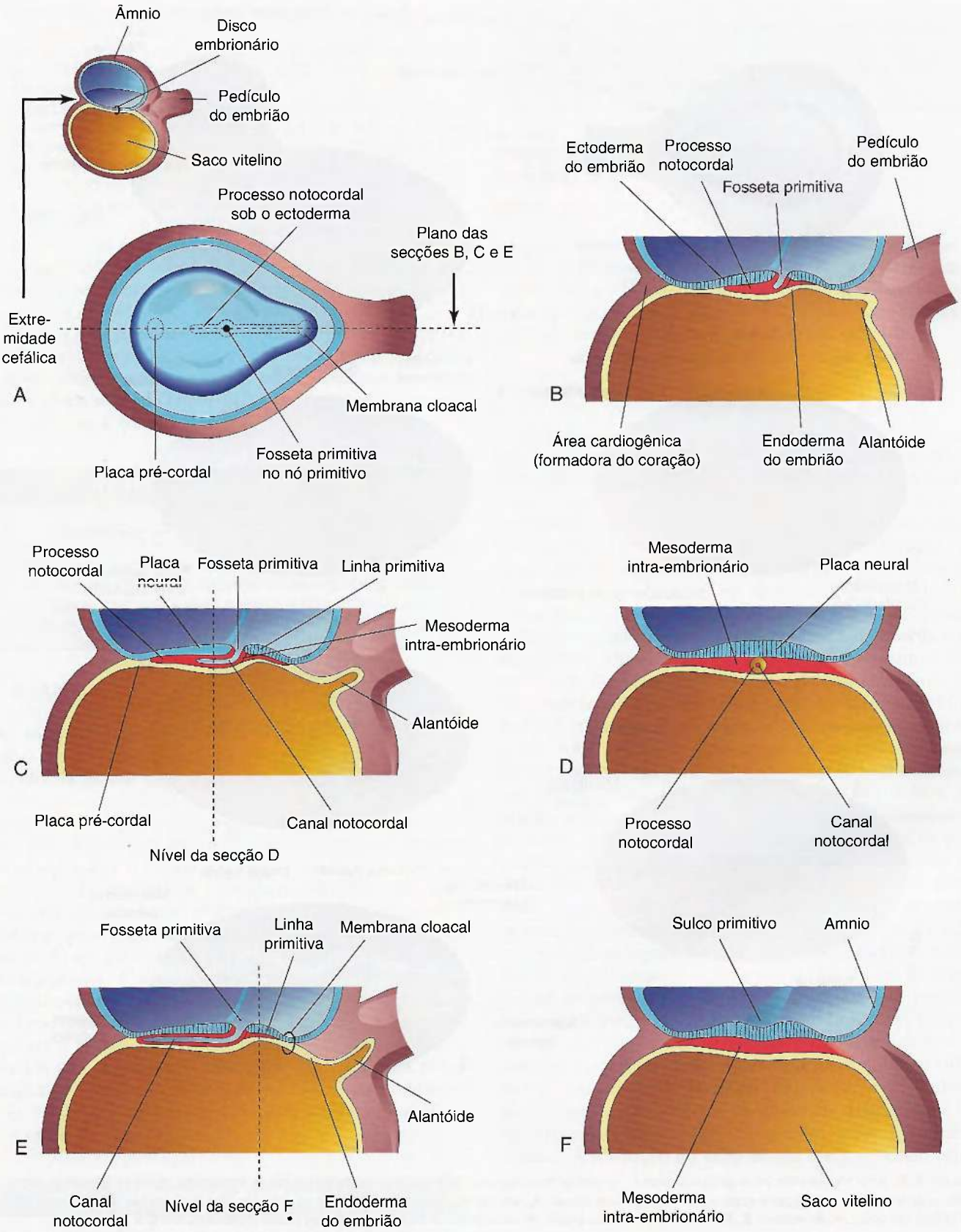


Figura 4-7. Desenhos ilustrando o desenvolvimento do processo notocordal. O pequeno esquema no canto superior esquerdo serve para orientação. **A,** Vista dorsal do disco embrionário (cerca de 16 dias), exposto pela remoção do âmnio. O processo notocordal é mostrado como se fosse visível através do ectoderma do embrião. **B, C** e **E,** Secções medianas no plano mostrado em **A,** ilustrando estágios sucessivos do desenvolvimento do processo e canal notocordais. Os estágios mostrados em **C** e **E** ocorrem em torno de 18 dias. **D** e **F,** Secções transversais através do disco embrionário nos níveis mostrados em **C** e **E**.

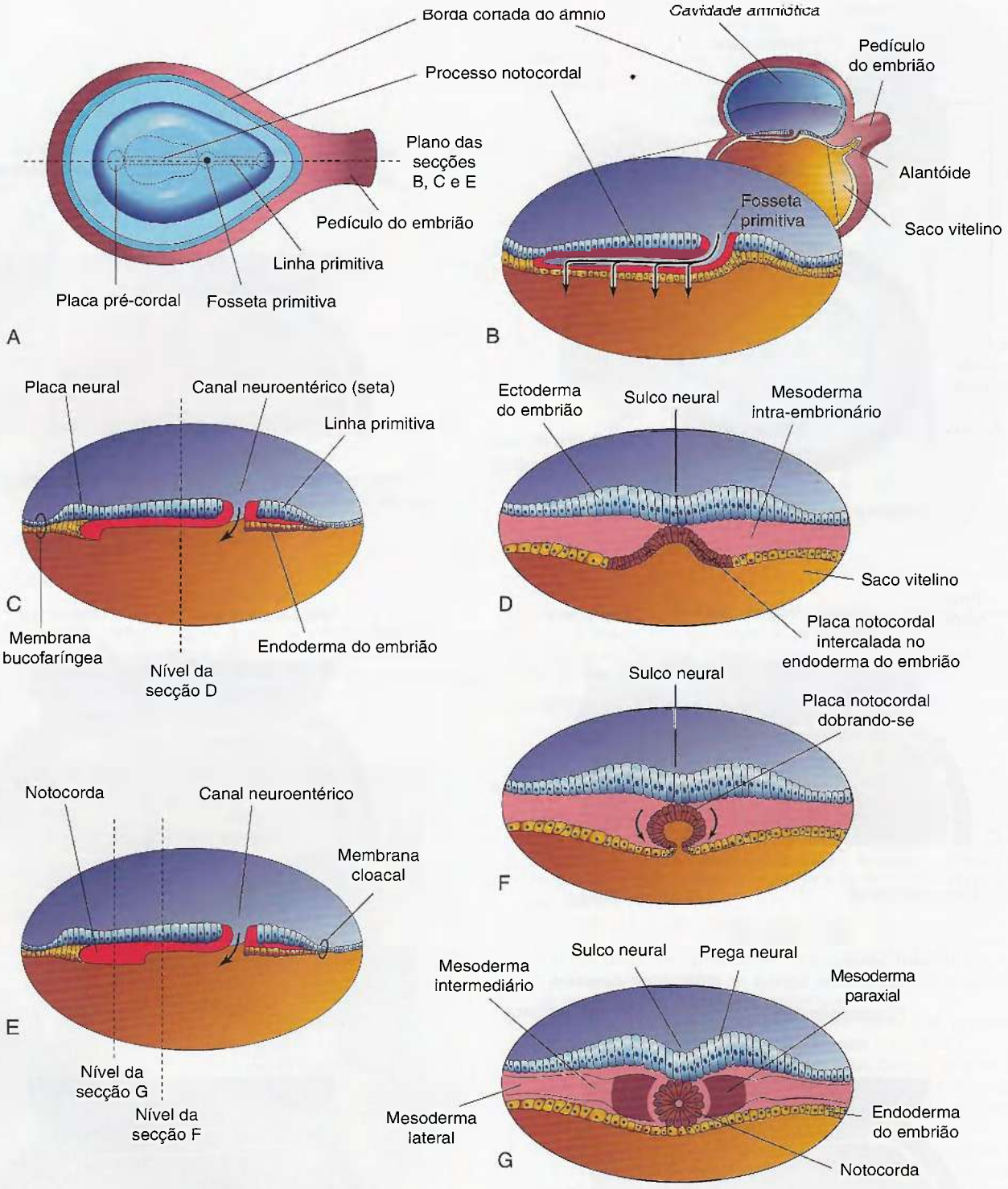


Figura 4-8. Desenhos ilustrando o desenvolvimento posterior da notocorda pela transformação do processo notocordal. **A,** Vista dorsal do disco embrionário (cerca de 18 dias) exposto pela remoção do âmnio. **B,** Secção mediana tridimensional do embrião. **C** e **E,** Secções semelhantes de embriões um pouco mais velhos. **D, F** e **G,** Secções transversais do disco embrionário trilaminar nos níveis mostrados em **C** e **E**.

cesso notocordal forma a **placa notocordal**, achatada e com um sulco (Fig. 4-8*D*).
- Iniciando pela extremidade cefálica do embrião, as células da notocorda proliferam e a placa notocordal se dobra, formando a **notocorda** (Fig. 4-8*F* e *G*).
- A parte proximal do canal notocordal persiste, temporariamente, como o *canal neuroentérico* (Fig. 4-8*C* e *E*), que forma uma comunicação transitória entre as cavidades dos sacos amniótico e vitelino. Normalmente, o canal neuroentérico se oblitera ao fim do desenvolvimento da notocorda.
- A notocorda separa-se do endoderma do saco vitelino, que novamente se torna uma camada contínua (Fig. 4-8*G*).

A notocorda se estende da membrana bucofaríngea ao nó primitivo. A notocorda degenera e desaparece quando os corpos vertebrais se formam, mas persiste como o *núcleo pulposo* de cada disco intervertebral.

A notocorda funciona como o indutor primário (centro sinalizador) do embrião inicial. A notocorda em desenvolvimento induz o ectoderma sobrejacente a espessar-se e formar a **placa neural** (Fig. 4-8*C*), o primórdio do sistema nervoso central (SNC).

Restos de Tecido Notocordal

Tumores benignos e malignos (**cordomas**) podem se formar a partir do tecido notocordal. Cerca de um terço dos cordomas que surgem de restos vestigiais da notocorda ocorre na base do crânio, estendendo-se até a nasofaringe. Os cordomas crescem lentamente e as formas malignas infiltram os ossos.

O ALANTÓIDE

O alantóide (Gr. *allas*, salsicha) surge por volta do 16- dia como um pequeno divertículo (evaginação) em forma de salsicha da parede caudal do saco vitelino que se estende para o pedículo do embrião (Figs. 4-7*B*, *C* e *E* e 4-8*B*). Em embriões de répteis, pássaros e alguns mamíferos, esse saco endodérmico se expande para ocupar a maior parte do espaço entre o córion e o âmnio com função respiratória e/ou de reservatório para a urina durante a vida embrionária. Nos embriões humanos, o alantóide permanece muito pequeno, mas o mesodermo alantóide se expande abaixo do córion e forma os vasos sangüíneos que servirão à placenta. A parte proximal do divertículo alantóide original persiste durante a maior parte do desenvolvimento como uma linha chamada **úraco**, que se estende da bexiga até a região umbilical. O úraco é representado nos adultos pelo **ligamento umbilical mediano**. Os vasos sangüíneos do alantóide tornam-se as artérias umbilicais (Fig. 4-12). A parte intra-embrionária das veias umbilicais tem origem diferente.

Cistos do Alantóide

Cistos do alantóide, restos da porção extra-embrionária do alantóide, geralmente são encontrados entre os vasos umbilicais fetais e podem ser detectados por ultra-sonografia. Eles são detectados mais usualmente na parte proximal do cordão umbilical, próximo à ligação deste com a parede abdominal anterior. Em geral, os cistos são assintomáticos até a infância ou adolescência, quando podem apresentar infecção e inflamação.

NEURULAÇÃO: FORMAÇÃO DO TUBO NEURAL

Os processos envolvidos na formação da placa neural e pregas neurais e fechamento dessas pregas para formar o tubo neural constituem a **neurulação**. Esses processos terminam na quarta semana, quando ocorre o fechamento do **neuroporo** caudal (Capítulo 5). Durante a neurulação, algumas vezes o embrião é denominado **nêurula**.

Placa Neural e Tubo Neural

Com o desenvolvimento da notocorda, o ectoderma embrionário acima dela se espessa, formando uma placa alongada, em forma de chinelo, de células epiteliais espessadas, a **placa neural**. O ectoderma da placa neural (neuroectoderma) dá origem ao **SNC** — encéfalo e medula espinhal. O **neuroectoderma** também dá origem a várias outras estruturas, como a retina, por exemplo. Inicialmente, a placa neural alongada corresponde, em comprimento, à notocorda subjacente. Ela aparece cefalicamente ao nó primitivo e dorsalmente à notocorda e ao mesoderma adjacente a esta (Fig. 4-5*B*). Enquanto a notocorda se alonga, a placa neural se alarga e se estende cefalicamente até a membrana bucofaríngea (Figs. 4-5*C* e 4-8*C*). Finalmente, a placa neural ultrapassa a notocorda.

Por volta do 18º dia, a placa neural se invagina ao longo do seu eixo central, formando um **sulco neural** mediano, com pregas neurais em ambos os lados (Fig. 4-8*G*). As **pregas neurais** tornam-se particularmente proeminentes na extremidade cefálica do embrião e constituem os primeiros sinais do desenvolvimento do encéfalo. No fim da terceira semana, as pregas neurais já começaram a se aproximar e a se fundir, convertendo a placa neural em **tubo neural**, o primórdio do SNC (Figs. 4-9 e 4-10). O tubo neural logo se separa do ectoderma da superfície, assim que as pregas neurais se encontram. As células da crista neural sofrem uma transição, de epiteliais se tornam mesenquimais, e se afastam à medida que as pregas neurais se encontram, e as bordas livres do ectoderma se fundem, tornando essa camada contínua sobre o tubo neural e as costas do embrião (Fig. 4-10*E* e *F*). Subseqüentemente, o ectoderma da superfície diferencia-se na epiderme. A neurulação é completada durante a quarta semana. A formação do tubo neural é um processo celular complexo e multifatorial que envolve uma cascata de *mecanismos moleculares* e fatores extrínsecos (Capítulo 17).

Formação da Crista Neural

Com a fusão das pregas neurais para formar o tubo neural, algumas células neuroectodérmicas, dispostas ao

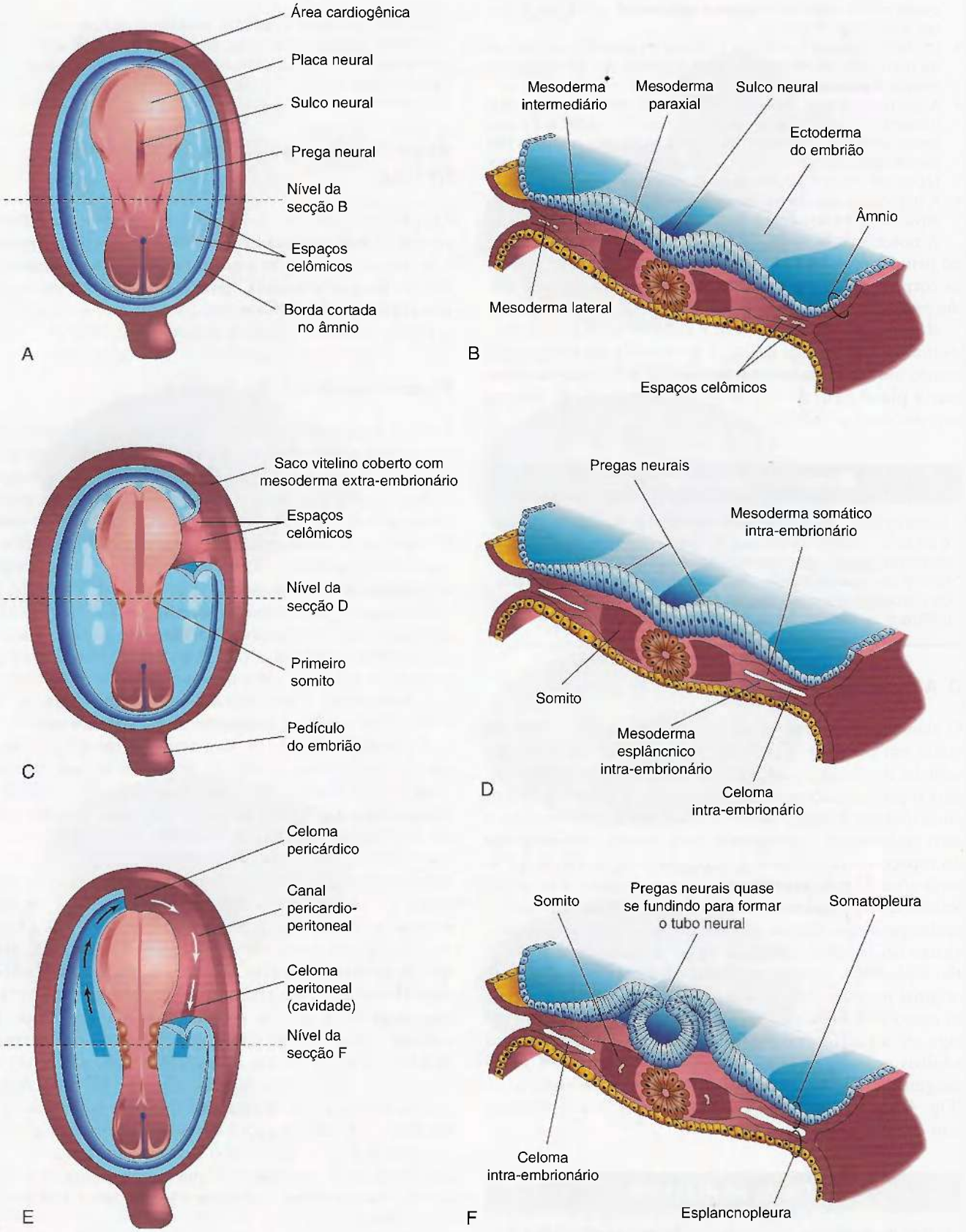


Figura 4-9. Desenhos de embriões de 19 a 21 dias, ilustrando o desenvolvimento dos somitos e do celoma intra-embrionário. **A, C** e **E,** Vistas dorsais do embrião, exposto pela remoção do âmnio. **B, D** e **F,** Secções transversais do disco embrionário nos níveis indicados. **A,** Embrião pré-somítico com cerca de 18 dias. **C,** Um embrião com cerca de 20 dias mostrando o primeiro par de somitos. Parte da somatopleura à direita foi removida para mostrar os espaços celômicos no mesoderma lateral. **E,** Um embrião com três somitos (cerca de 21 dias) mostrando o celoma intra-embrionário em forma de ferradura, exposto à direita pela remoção de parte da somatopleura.

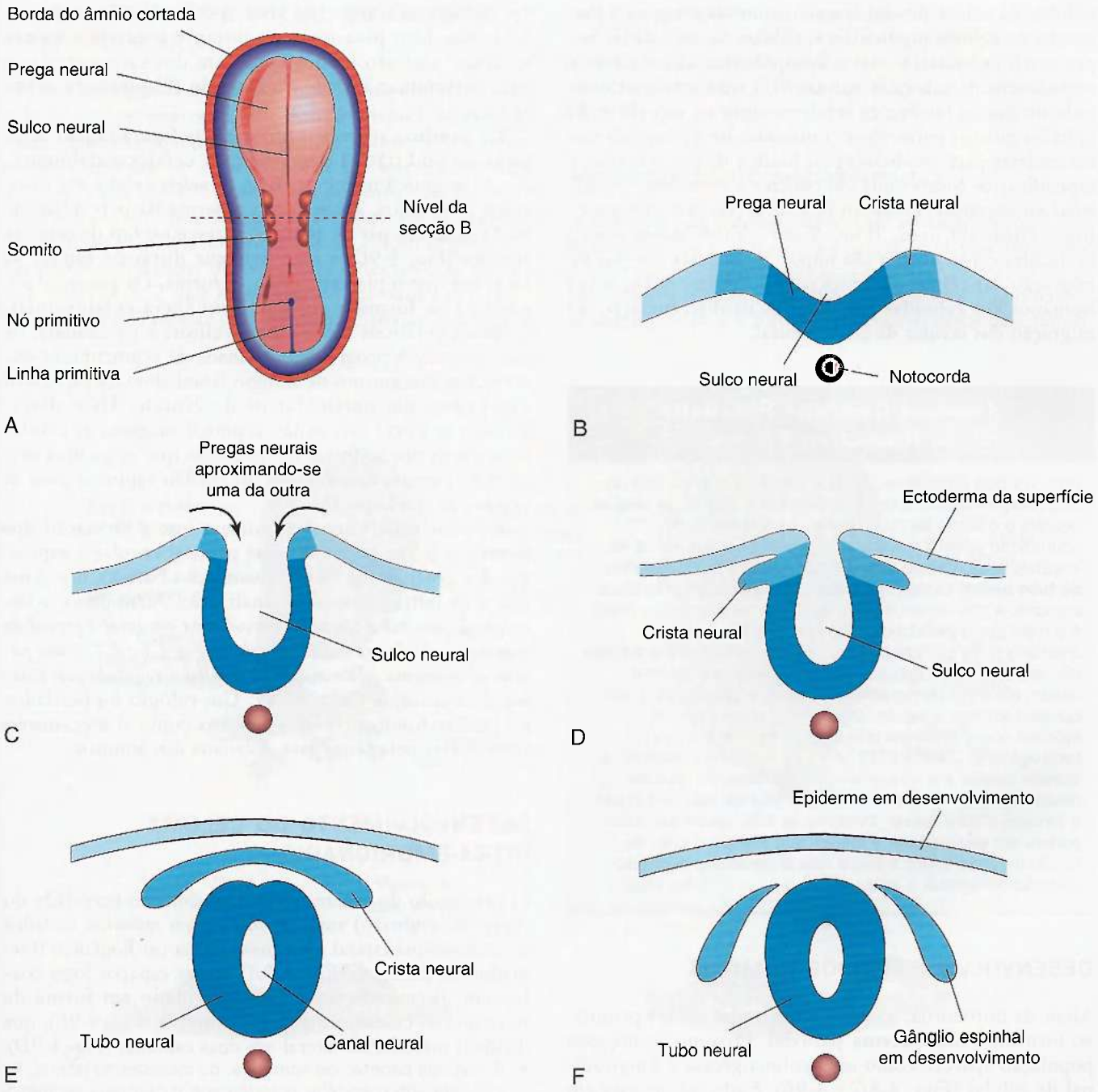


Figura 4-10. Cortes transversais esquemáticos de embriões progressivamente mais velhos, ilustrando a formação do sulco neural, das pregas neurais, do tubo neural e da crista neural.

longo da crista de cada prega neural, perdem sua afinidade com o epitélio e adesões às células vizinhas (Fig. 4-10). Quando o tubo neural se separa do ectoderma da superfície, as **células da crista neural** formam uma massa achatada irregular, a **crista neural**, entre o tubo neural e o ectoderma superficial suprajacente (Fig. 4-10*E*). Logo a crista neural se separa em partes direita e esquerda, que migram para os aspectos dorsolaterais do tubo neural; nessa região elas originam os gânglios sensitivos dos nervos cranianos e espinhais. As células da crista neural depois se movem tanto para dentro quanto sobre a superfície dos somitos. Embora essas células sejam difíceis de serem identificadas, técnicas especiais com marcadores revelaram que elas se disseminam amplamente, geralmente ao longo de via predefinidas. As células da crista neural originam os gânglios espinhais (gânglios das raízes dorsais) e os gânglios do sistema nervoso autônomo. Os gânglios dos nervos cranianos V, VII, IX e X também derivam parcialmente das células da crista neural. Além de formarem as células ganglionares, as células da crista neural formam as bainhas de neurilema dos nervos periféricos e contribuem para a formação de leptomeninges (Capítulo 17). As

células da crista neural também contribuem para a formação de células pigmentares, células da medula da supra-renal (adrenal) e vários componentes musculares e esqueléticos da cabeça (Capítulo 9). Estudos laboratoriais indicam que as interações celulares tanto na superfície do epitélio quanto entre ele e o mesoderma subjacente são necessárias para estabelecer os limites da placa neural e especificar os locais onde vai ocorrer a *transformação epitelial-mesenquimal*. Estas são mediadas por proteínas morfogenéticas do osso, *Wnt*, *Notch* e *FGF*. Além disso, moléculas como efrinas são importantes guias das vias de migração das células da crista neural. Muitas doenças em humanos são causadas por defeitos na diferenciação ou migração das células da crista neural.

Anomalias Congênitas Resultantes de Neurulação Anormal

Uma vez que a placa neural, que constitui o primórdio do SNC, surge durante a terceira semana e origina as pregas neurais e o início do tubo neural, os distúrbios de neurulação podem resultar em graves anormalidades do encéfalo e da medula espinhal (Capítulo 17). Os **defeitos de tubo neural** constituem as anomalias congênitas mais comuns. A meroanencefalia (ausência parcial do encéfalo) é o mais grave defeito do tubo neural e é também a anomalia mais comum do SNC. Embora o termo anencefalia (Gr. *an*, sem + *enkephalos*, encéfalo) seja comumente usado, ele é um termo errôneo, pois o encéfalo não está completamente ausente. As evidências disponíveis indicam que o distúrbio primário (p. ex., uma droga teratogênica; Capítulo 20) afeta os destinos celulares, a adesão celular e o mecanismo de fechamento do tubo neural. Isso faz com que as pregas neurais não se fundam e formem o tubo neural. Defeitos no tubo neural também podem ser secundários a lesões que afetam o grau de flexão imposto sobre a placa neural durante a dobra do embrião ou ligados a elas.

DESENVOLVIMENTO DOS SOMITOS

Além da notocorda, as células derivadas do nó primitivo formam o **mesoderma paraxial**. Próximo ao nó, essa população aparece como uma coluna grossa e longitudinal de células (Figs. 4-8*G* e 4-9*B*). Cada coluna está em continuidade com o **mesoderma intermediário**, que gradualmente se adelgaça para formar a camada de mesoderma lateral. O **mesoderma lateral** está em continuidade com o mesoderma extra-embrionário que cobre o saco vitelino e o âmnio. Próximo ao fim da terceira semana, o **mesoderma paraxial** diferencia-se e começa a dividir-se em pares de corpos cubóides, os **somitos** (Gr. *soma*, corpo), que se formam em uma seqüência cefalocaudal. Esses blocos de mesoderma estão localizados em cada lado do tubo neural em desenvolvimento (Fig. 4-9*C* a *F*). Cerca de 38 pares de somitos são formados durante o *período somítico do desenvolvimento humano* (20º ao 30º dia). No fim da quinta semana, 42 a 44 pares de somitos estão presentes. Os somitos formam elevações que se destacam na superfície do embrião e são algo triangulares em secção transversal (Fig. 4-9*C* a *F*). Como os somitos são bem proeminentes durante a quarta e quinta semanas, eles são usados como um dos vários critérios para determinar a idade do embrião (Capítulo 5, Tabela 5-1).

Os **somitos** aparecem primeiro na futura região occipital do embrião. Logo avançam cefalocaudalmente, dando origem à maior parte do *esqueleto axial* e aos músculos associados, assim como à derme da pele adjacente. O primeiro par de somitos aparece no fim da terceira semana (Fig. 4-9*C*) a uma pequena distância caudal ao local em que o placóide ótico se forma. Os pares subseqüentes se formam em uma seqüência cefalocaudal. Somitos cefálicos são os mais velhos, e os caudais, os mais jovens. A progressão ordenada da segmentação envolve um mecanismo de relógio (oscilador) da expressão dos genes, em particular os de Notch. Além disso, axônios motores do cordão espinhal inervam as células musculares nos somitos, um processo que exige uma orientação correta dos axônios do cordão espinhal para as células-alvo adequadas.

Estudos experimentais indicam que a formação dos somitos a partir do mesoderma paraxial envolve a expressão dos *genes da via Notch* (sinalização Notch), dos *genes Hox* e de outros fatores de sinalização. Além disso, *a formação de somitos a partir do mesoderma paraxial é precedida pela expressão da transcrição forkhead Fox C1 e C2, e um padrão do segmento cefalocaudal dos somitos é regulado pelo sistema de sinalização Delta-Notch*. Um relógio ou oscilador molecular hipotético foi proposto como o mecanismo responsável pela seqüência ordenada dos somitos.

DESENVOLVIMENTO DO CELOMA INTRA-EMBRIONÁRIO

O primórdio do celoma intra-embrionário (cavidade do corpo do embrião) surge como *espaços celômicos* isolados no mesoderma lateral e no mesoderma cardiogênico (formador do coração) (Fig. 4-9*A*). Esses espaços logo coalescem, formando uma única cavidade em forma de ferradura, o **celoma intra-embrionário** (Fig. 4-9*E*), que divide o mesoderma lateral em duas camadas (Fig. 4-9*D*):

- A *camada parietal*, ou somática, do mesoderma lateral, localizada sob o epitélio ectodérmico e contínua ao mesoderma extra-embrionário, que cobre o âmnio.
- A *camada visceral*, ou esplâncnica, do mesoderma lateral, adjacente ao endoderma e contínua ao mesoderma extra-embrionário que cobre o saco vitelino.

O mesoderma somático e o ectoderma sobrejacente do embrião formam a parede do corpo do embrião ou **somatopleura** (Fig. 4-9*F*), enquanto o mesoderma esplâncnico e o endoderma subjacente do embrião formam o intestino do embrião ou **esplancnopleura**. Durante o segundo mês, o celoma intra-embrionário está dividido em três cavidades corporais:

- Cavidade pericárdica.
- Cavidades pleurais.
- Cavidade peritoneal.

Para uma descrição dessas divisões do celoma intra-embrionário, ver Capítulo 8.

DESENVOLVIMENTO INICIAL DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

No fim da segunda semana, a nutrição do embrião é obtida do sangue materno, por difusão através do celoma extra-embrionário e do saco vitelino. No início da terceira semana, iniciam-se a *vasculogênese* e a *angiogênese* (Gr. *angeion*, vaso; *genesis*, produção), ou formação de vasos sangüíneos, no mesoderma extra-embrionário do saco vitelino, do pedículo do embrião e do córion (Fig. 4-11). Os vasos sangüíneos do embrião começam a se desenvolver cerca de 2 dias mais tarde. A formação inicial do sistema cardiovascular está correlacionada com a necessidade urgente dos vasos sangüíneos de trazer oxigênio e nutrientes para o embrião a partir da circulação materna, através da placenta. Durante a terceira semana, desenvolve-se o primórdio de uma circulação uteroplacentária (Fig. 4-12).

Vasculogênese e Angiogênese

A formação do sistema vascular do embrião envolve dois processos: a *vasculogênese* e a *angiogênese*. A **vasculogênese** é a formação de novos canais vasculares pela reunião de precursores celulares individuais chamados angioblastos. A **angiogênese** é a formação de novos vasos pela ramifi-

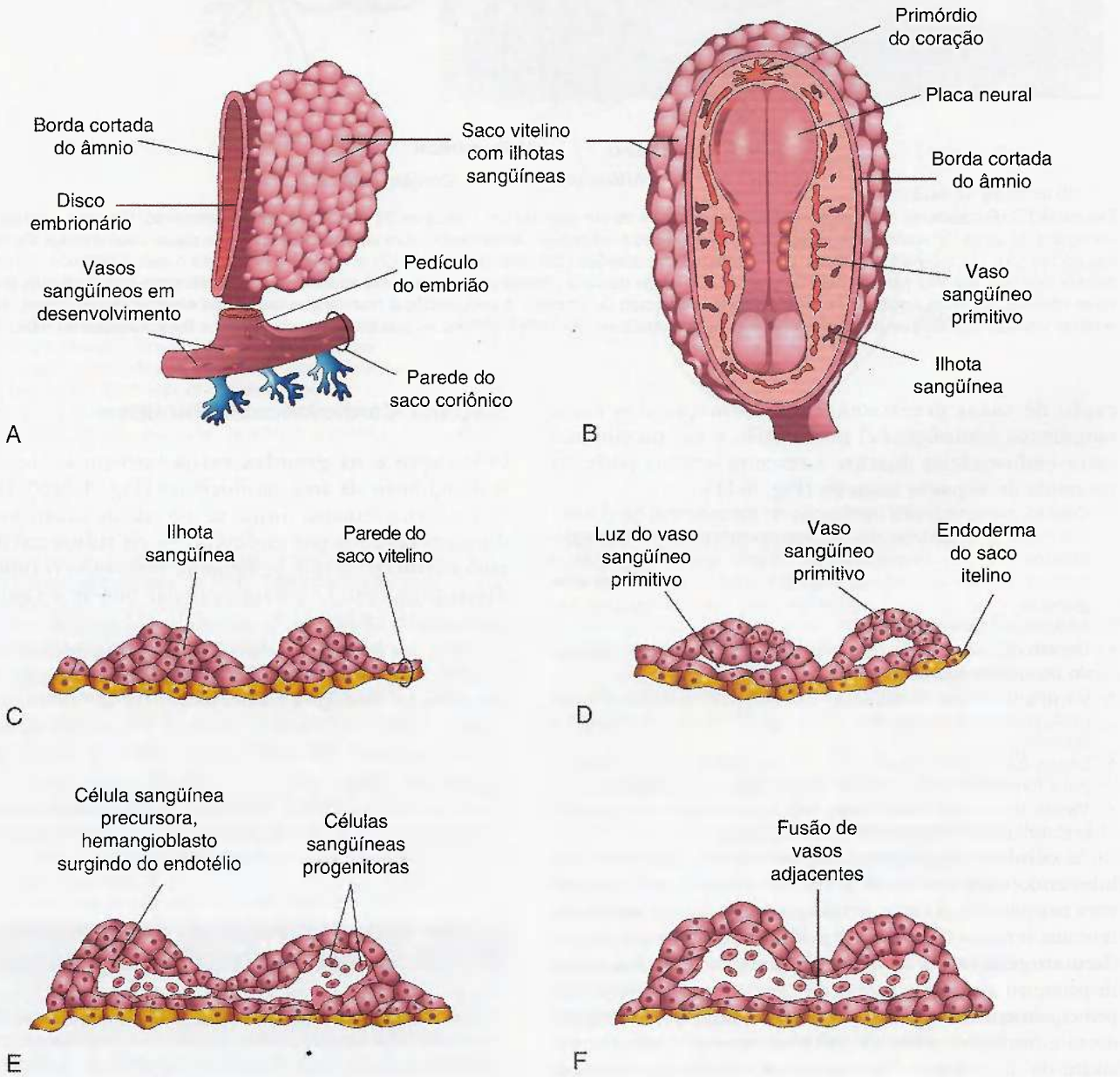


Figura 4-11. Estágios sucessivos do desenvolvimento do sangue e dos vasos sangüíneos. **A,** Vista lateral do saco vitelino e de parte do saco coriônico (cerca de 18 dias). **B,** Vista dorsal do embrião exposto pela remoção do âmnio. **C** a **F,** Secções de ilhotas sangüíneas mostrando os estágios sucessivos do desenvolvimento do sangue e dos vasos sangüíneos.

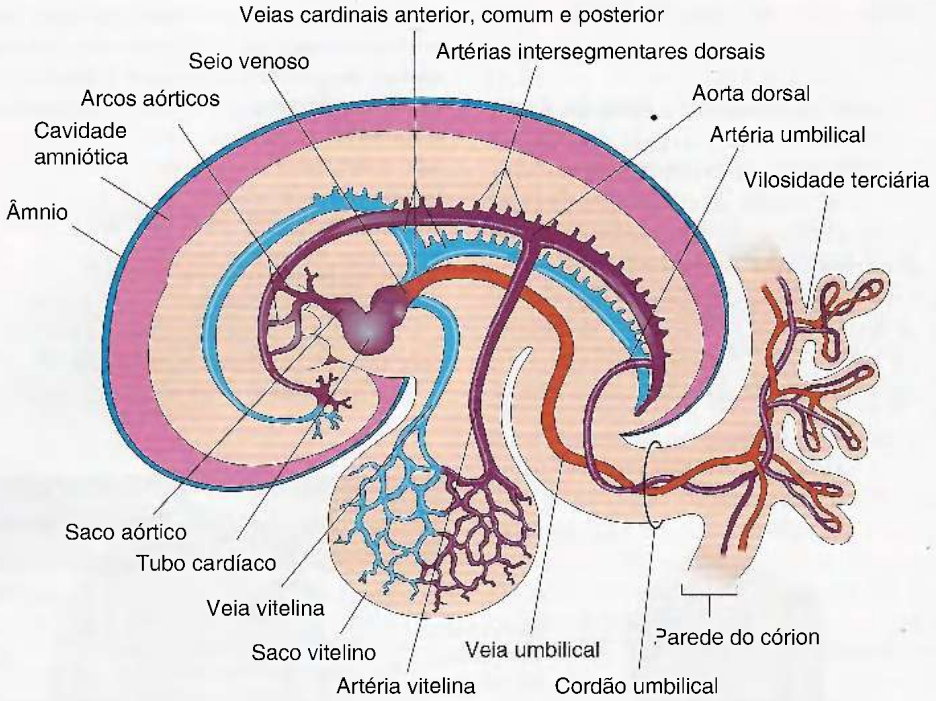


Figura 4-12. Esquema do sistema cardiovascular primitivo de um embrião com cerca de 21 dias, visto do lado esquerdo. Observe o estágio transitório de pares de vasos simétricos. Cada tubo cardíaco continua-se, dorsalmente, com uma aorta dorsal, que passa caudalmente. Os ramos das aortas são: (1) artérias umbilicais, que estabelecem conexões com vasos do córion; (2) artérias vitelinas para o saco vitelino; e (3) artérias dorsais intersegmentares para o corpo do embrião. Os vasos do saco vitelino formam um plexo vascular que é ligado aos tubos cardíacos pelas veias vitelinas. As veias cardinais retornam o sangue do corpo do embrião. A veia umbilical traz sangue oxigenado e nutrientes do córion. As artérias transportam sangue pouco oxigenado e resíduos para as vilosidades coriônicas, que são então transferidos para o sangue da mãe.

cação de vasos preexistentes. A formação dos vasos sangüíneos (*vasculogênese*) no embrião e nas membranas extra-embrionárias durante a terceira semana pode ser resumida da seguinte maneira (Fig. 4-11):

- Células mesenquimais (derivadas do mesoderma) se diferenciam em precursoras de células endoteliais — os **angioblastos** (células formadoras de vasos), que se agregam e formam grupos de células angiogênicas — as **ilhotas sangüíneas**, que são associadas ao saco vitelino ou cordões endoteliais do embrião.
- Dentro das ilhotas, fendas intercelulares confluem, formando pequenas cavidades.
- Os angioblastos se achatam, tornando-se células endoteliais, que se dispõem em torno das cavidades e formam o endotélio.
- Essas cavidades revestidas por endotélio logo se fundem para formar redes de canais endoteliais (vasculogênese).
- Vasos avançam para áreas adjacentes por brotamento endotelial e se fundem com outros vasos.

As **células sangüíneas** desenvolvem-se a partir de células endoteliais dos vasos à medida que eles se desenvolvem nas paredes do saco vitelino e do alantóide, no fim da terceira semana (Fig. 4-11*E* e *F*). A formação do sangue (**hematogênese**) só começa na quinta semana. Ela ocorre primeiro em várias partes do mesênquima do embrião, principalmente no fígado, e, mais tarde, no baço, na medula óssea e nos linfonodos. Os eritrócitos fetais e adultos derivam de diferentes células progenitoras hematopoiéticas (*hemangioblastos*). As células mesenquimais que circundam os vasos sangüíneos endoteliais primitivos diferenciam-se nos elementos musculares e conjuntivos dos vasos.

Sistema Cardiovascular Primitivo

O **coração e os grandes vasos** formam-se de células mesenquimais da área cardiogênica (Fig. 4-11*B*). Durante a terceira semana, forma-se um par de canais longitudinais revestidos por endotélio — os **tubos cardíacos endocárdicos** — que se fundem, formando o **tubo cardíaco** primitivo. O coração tubular une-se a vasos sangüíneos do embrião, do pedículo, do córion e do saco vitelino, para formar o sistema cardiovascular primitivo (Fig. 4-12). No fim da terceira semana, o sangue circula e o coração começa a bater no 21º ou 22º dia. *O sistema cardiovascular é o primeiro sistema de órgãos que alcança um estado funcional.* Os batimentos cardíacos embrionários podem ser detectados por ultra-sonografia usando a tecnologia de Doppler, durante a quinta semana, cerca de 7 semanas depois do último período menstrual normal (Fig. 4-13).

Crescimento Anormal do Trofoblasto

Algumas vezes, o embrião morre e as vilosidades coriônicas não completam seu desenvolvimento; isto é, elas não se vascularizam para formar as vilosidades terciárias. Essas vilosidades em degeneração formam intumescimentos císticos — **molas hidatiformes** — que se assemelham a cachos de uvas. A mola exibe graus



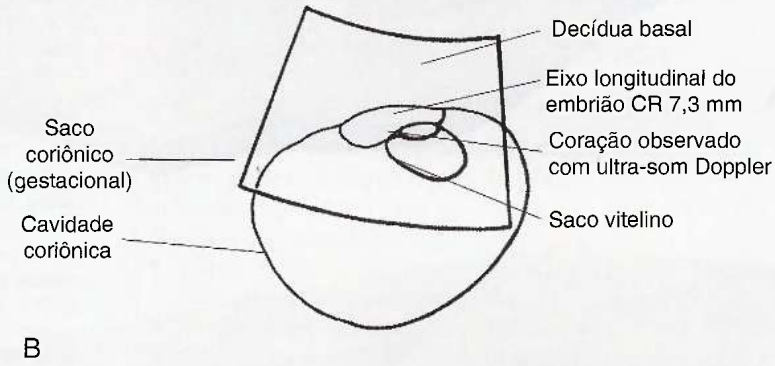


FIGURA 4-13. **A,** Ultra-sonografia de um embrião de 5 semanas e seu saco vitelino dentro do saco coriônico (gestacional). O coração pulsátil (vermelho) do embrião foi visualizado usando ultra-som Doppler. **B,** Esquema para orientação e identificação das estruturas. (Cortesia de E.A. Lyons, MD, Professor of Radiology and Obstetrics and Gynecology, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

variáveis de proliferação trofoblástica e produz quantidades excessivas de hCG. Molas hidatiformes completas são de origem paterna. Três por cento a 5% das molas se desenvolvem em lesões trofoblásticas malignas — **coriocarcinomas**. Algumas molas surgem após abortos espontâneos e outras ocorrem depois de partos normais. Os coriocarcinomas invariavelmente produzem metástases (disseminam-se) através da corrente sangüínea para vários locais, como pulmões, vagina, fígado, intestino e encéfalo.

Os principais mecanismos do desenvolvimento de **molas hidatiformes completas** são:

- Fecundação de um ovócito vazio por um espermatozóide, seguida de duplicação (mola monoespermática).
- Fecundação de um ovócito vazio por dois espermatozóides (mola diespermática).

A mola hidatiforme completa (monoespermática) resulta da fecundação de um ovócito no qual o pronúcleo feminino está ausente ou inativo — um ovócito vazio. A mola hidatiforme parcial (diespermática) geralmente resulta da fecundação de um ovócito por dois espermatozóides (diespermia). A maioria das molas hidatiformes completas é monoespermática. Em ambos os tipos, a origem genética do DNA nuclear é paterna.

DESENVOLVIMENTO DAS VILOSIDADES CORIÔNICAS

Pouco depois da formação das **vilosidades coriônicas primárias**, no fim da segunda semana, elas começam a ramificar-se. No início da terceira semana, o mesênquima penetra as vilosidades primárias formando um eixo central de tecido mesenquimal. Nesse estágio, as vilosidades — **vilosidades coriônicas secundárias** — recobrem toda a superfície do saco coriônico (Fig. 4-14*A* e *B*). Algumas células mesenquimais da vilosidade logo se diferenciam em capilares e células sangüíneas (Fig. 4-14*C* e *D*). Quando vasos sangüíneos se tornam visíveis nas vilosidades, elas são chamadas de **vilosidades coriônicas terciárias**. Os capilares das vilosidades coriônicas fundem-se, formando **redes arteriocapilares**, as quais logo se conectam ao coração do embrião através de vasos que se diferenciam no mesênquima do córion e no pedículo do embrião (Fig. 4-12). No fim da terceira semana, o sangue do embrião começa a fluir lentamente através dos capilares das vilosidades coriônicas. Oxigênio e nutrientes do sangue materno presente no espaço interviloso difundem-se através das paredes das vilosidades e penetram o sangue do embrião (Fig. 4-14*C* e *D*). Dióxido de carbo-

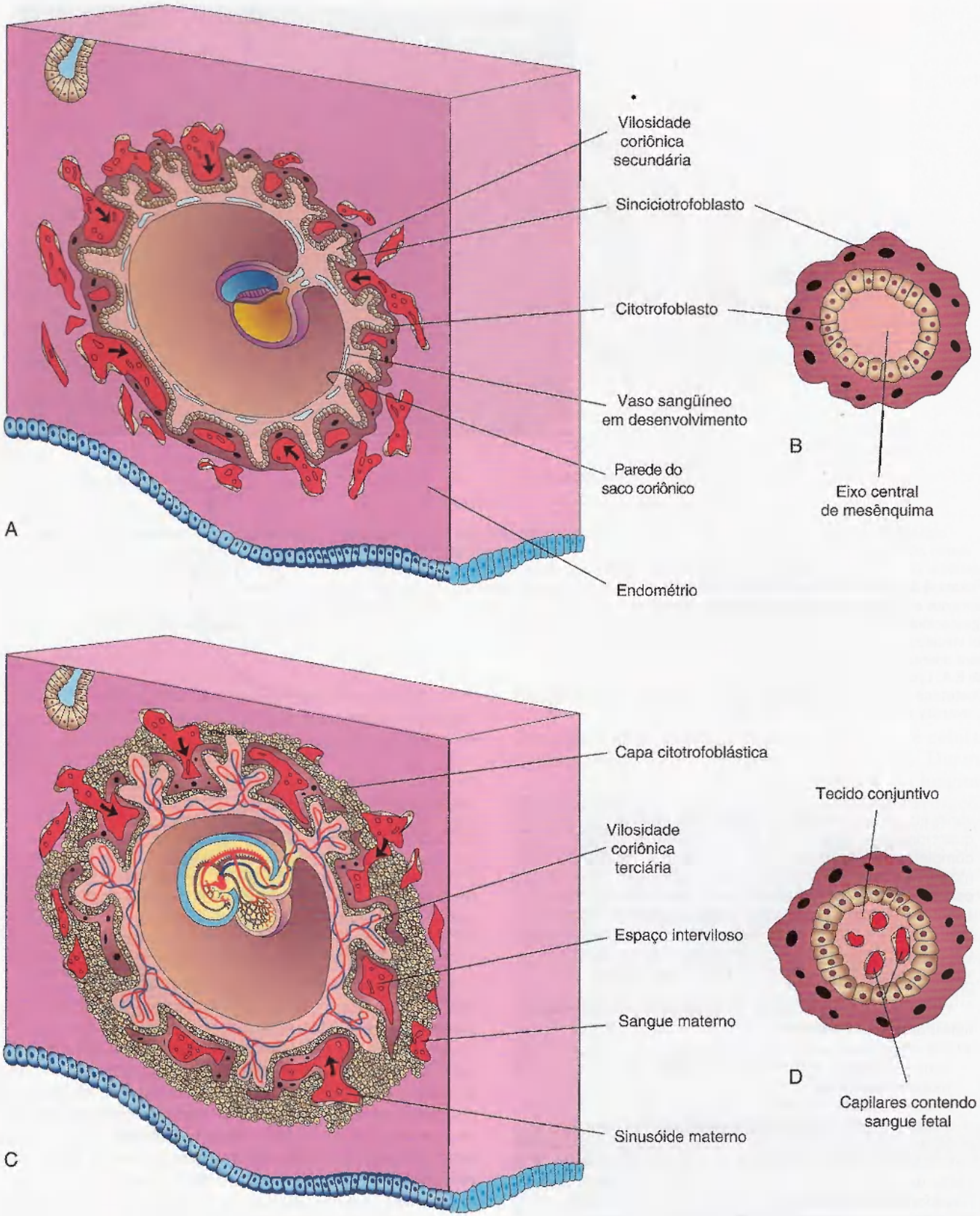


Figura 4-14. Esquemas ilustrando o desenvolvimento das vilosidades coriônicas secundárias que se tornam vilosidades coriônicas terciárias. A formação inicial da placenta também é mostrada. **A,** Corte sagital de um embrião (cerca de 16 dias). **B,** Corte de uma vilosidade coriônica secundária. **C,** Corte de um embrião implantado (cerca de 21 dias). **D,** Corte de uma vilosidade coriônica terciária. O sangue fetal nos capilares está separado do sangue materno que banha a vilosidade pelo endotélio do capilar, pelo tecido conjuntivo embrionário, pelo citotrofoblasto e pelo sinciciotrofobiasto.

no e resíduos difundem-se do sangue nos capilares fetais para o sangue materno, através da parede das vilosidades. Concomitantemente, células do citotrofoblasto das vilosidades coriônicas proliferam e se estendem através do sinciciotrofoblasto, formando uma **capa citotrofoblástica** (Fig. 4-14*C*), que, gradualmente, envolve o saco coriônico e o prende ao endométrio. As vilosidades que se prendem aos tecidos maternos através da capa citotrofoblástica constituem as **vilosidades-tronco** (vilosidades de ancoragem). As vilosidades que crescem dos lados das vilosidades-tronco constituem as **vilosidades terminais**. É através das paredes das vilosidades terminais que se dá a maior parte das trocas de material entre o sangue da mãe e do embrião. As vilosidades terminais são banhadas por sangue materno do espaço interviloso, que é trocado continuamente.

RESUMO DA TERCEIRA SEMANA

- O *disco embrionário bilaminar é convertido em um disco embrionário trilaminar* durante a **gastrulação**. Essas mudanças começam com o aparecimento da *linha primitiva*, que aparece no início da terceira semana como um espessamento do epiblasto na extremidade caudal do disco embrionário.
- A **linha primitiva** resulta da migração de células epiblásticas para o plano mediano do disco embrionário. A invaginação de células do epiblasto a partir da linha primitiva dá origem a células mesenquimais que migram ventral, lateral e cefalicamente entre o **epiblasto e** o **hipoblasto**.
- Logo que a linha primitiva começa a produzir células mesenquimais, o epiblasto passa a ser conhecido como **ectoderma do embrião**. Algumas células do epiblasto deslocam o hipoblasto e formam o **endoderma do embrião**. Células mesenquimais produzidas pela linha primitiva logo se organizam em uma terceira camada germinativa, o **mesoderma intraembrionário**, ocupando a área entre o antigo hipoblasto e as células do epiblasto. As células do mesoderma migram para as bordas do disco embrionário, onde se unem ao mesoderma extra-embrionário que recobre o âmnio e o saco vitelino.
- No fim da terceira semana, há mesoderma em toda a extensão do embrião entre o ectoderma e o endoderma, exceto na **membrana bucofaríngea**, no plano mediano na região ocupada pela notocorda e na **membrana cloacal**.
- No início da terceira semana, células mesenquimais provenientes do nó primitivo da linha primitiva formam o **processo notocordal**, que se estende cefalicamente a partir do nó primitivo, entre o ectoderma e o endoderma do embrião até a *placa pré-cordal*. Formam-se aberturas no assoalho do *canal notocordal*, que logo coalescem, formando a placa notocordal. Essa placa se dobra e forma a **notocorda**, o eixo primitivo do embrião em torno do qual se forma o esqueleto axial (p. ex., a coluna vertebral).
- A **placa neural** aparece como um espessamento do ectoderma do embrião, cefalicamente ao nó primitivo. A formação da placa neural é induzida pela notocorda em desenvolvimento. Na placa neural forma-se um sulco neural longitudinal, flanqueado por **pregas neurais**. A fusão das pregas forma o **tubo neural**, primórdio do sistema nervoso central.
- À medida que as pregas neurais se fundem para formar o tubo neural, células neuroectodérmicas migram dorsolateralmente para formar a **crista neural**, entre o ectoderma da superfície e o tubo neural.
- O mesoderma em cada lado da notocorda espessa-se e forma colunas longitudinais de mesoderma paraxial, que, no fim da terceira semana, dão origem aos **somitos.**
- O **celoma** (cavidade) do embrião surge como espaços isolados no mesoderma lateral e no mesoderma cardiogênico. As vesículas celômicas coalescem subseqüentemente formando uma única cavidade, em forma de ferradura, que dará origem às *cavidades do corpo*.
- Os **vasos sangüíneos** aparecem primeiro na parede do saco vitelino, do alantóide e do córion. Eles se formam no embrião pouco depois.
- O **coração** está representado por um *par de tubos cardíacos endoteliais*. No fim da terceira semana, os tubos cardíacos já se fundiram, formando um coração tubular, que está unido a vasos no embrião, no saco vitelino, no córion e no pedículo do embrião, formando o **sistema cardiovascular primitivo**. Os eritrócitos fetais e adultos originam-se de precursores hematopoéticos diferentes.
- As **vilosidades coriônicas primárias**, ao adquirirem um eixo central de mesênquima, tornam-se **vilosidades coriônicas secundárias**. Antes do fim da terceira semana, formam-se capilares nas vilosidades coriônicas secundárias, transformando-as em **vilosidades coriônicas terciárias**. Extensões citotrofoblásticas dessas vilosidades-tronco se unem para formar uma **capa citotrofoblástica** que ancora o saco coriônico ao endométrio.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 4-1

Uma mulher de 30 anos de idade engravidou 2 meses depois de interromper o uso de pílulas anticoncepcionais. Cerca de 3 semanas mais tarde, ela abortou espontaneamente.

- Como os hormônios contidos nessas pílulas afetam os ciclos ovariano e menstrual?
- O que poderia ter causado o aborto?
- O que, provavelmente, o médico disse a essa paciente?

Caso 4-2

Uma mulher de 25 anos de idade, com história de ciclos menstruais regulares, estava com a menstruação atrasada 5 dias. Devido à sua tensão mental relacionada com o sangramento anormal e por não desejar engravidar, o médico decidiu fazer uma extração da menstruação ou evacuação do útero. O tecido retirado foi examinado em busca de evidências de gravidez.

- Uma dosagem por radioimunoensaio, altamente sensível, detectaria uma gravidez tão precocemente?
- Que achados indicariam uma gravidez em fase inicial?
- Qual seria a idade dos produtos da concepção?

Caso 4-3

Uma mulher cuja menstruação havia falhado há pouco, estava preocupada de que o copo de vinho que bebera na semana anterior pudesse prejudicar seu embrião.

- Que sistemas de órgãos importantes iniciam seu desenvolvimento durante a terceira semana?
- Que anomalia congênita grave poderia resultar de fatores teratogênicos (Capítulo 20) em ação durante esse período do desenvolvimento?

Caso 4-4

Uma menina nasceu com um grande tumor situado entre o reto e o sacro. Foi feito um diagnóstico de teratoma sacrococcígeo e a massa foi removida cirurgicamente.

- Qual é a provável origem embriológica desse tumor?
- Explique por que esses tumores freqüentemente contêm vários tipos de tecidos derivados de todas as três camadas germinativas.
- O sexo de uma criança torna-a mais suscetível ao desenvolvimento desses tumores?

Caso 4-5

Uma mulher com história de abortamentos precoces espontâneos foi examinada com ultra-som para determinar se o embrião ainda estava implantado.

- Durante a terceira semana, a ultra-sonografia tem algum valor na avaliação de uma gravidez?
- Que estruturas podem ser reconhecidas?
- Se um teste de gravidez é negativo, isso é garantia de que a mulher não está grávida?
- Poderia haver uma gravidez extra-uterina?

As respostas a essas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Aulehla A, Herrmann BG: Segmentation in vertebrates: Clock and gradient finally joined. *Genes Dev* 18:2060-2067, 2004.

Aybar MJ, Glavic A, Mayor R: Extracellular signals, cell interactions and transcription factors involved in the induction of the neural crest cells. *Biol Res* 35:267-275, 2002.

Barembaum M, Bronner-Fraser M: Early steps in neural crest specification. *Semin Cell Dev Biol* 16:642-646, 2005.

Bianchi DW, Wilkins-Haug LE, Enders AC, Hay ED: Origin of extraembryonic mesoderm in experimental animals: Relevance to chorionic mosaicism in humans. *Am J Med Genet 46*:542, 1993.

Dale KJ, Pourquié O: A clock-work somite. *BioEssays 22*:72, 2000.

Djonov V, Baum O, Burri PH: Vascular remodeling by intussuspective angiogenesis. *Cell Tissue Res* 314:107-117, 2003.

Drake CJ: Embryonic and adult vasculogensis. *Birth Defects Res C Embryo Today* 69:73-82, 2003.

Debrulle J, Pourquie O: Coupling segmentation to axis formation. *Development* 131:5783-5793, 2004.

Flake AW: The fetus with sacrococcygeal teratoma. *In* Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, Holzgrev W (eds): *The Unborn Patient: The Art and Science of Fetal Therapy*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Gasser RF: Evidence that some events of mammalian embryogenesis can result from differential growth, making migration unnecessary. *Ant Rec B New Ant* 289B:53, 2006.

Hall Bk: *Bones and Cartilage: Developmental Skeletal Biology*. Philadelphia, Elsevier, 2005.

Hardin J, Walston T: Models of morphogenesis: the mechanisms and mechanics of cell rearrangement. *Curr Opin Genet Dev* 14:399, 2004.

Harvey NL, Oliver G: Choose your fate: artery, vein or lymphatic vessel? *Curr Opin Genet Dev* 14:499, 2004.

Hollway G, Currie P: Vertebrate myotome development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 75: 172-179, 2005.

Kalcheim C, Ben-Yair R: Cell rearrangements during development of the somite and its derivatives. *Curr Opin Genet Dev* 15:371, 2005.

Lerou PH, Daley GQ: Therapeutic potential of embryonic stem cells. *Blood Rev* 19: 321, 2005.

Levine D: Ectopic pregnancy. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Monsoro-Burq AH: Sclerotome development and morphogenesis: When experimental embryology meets genetics. *Int J Dev Biol* 49:301-308, 2005.

Morales AV, Barbas JA, Nieto MA: How to become neural crest: From segregation to delamination. *Semin Cell Dev Biol* 16:655-662, 2005.

Ohls RK, Christensen RD: Development of the hematopoietic system. *In* Behrman RE, Kliegman Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2004.

Passegue E, Wagers AJ, Giuriato S, et al: Global analysis of proliferation and cell cyle gene expression in the regulation of hematopoietic stem and progenitor cell fates. *J Exp Med* 202: 1599, 2005.

Pourquié O: Vertebrate segmentation: is cycling the rule? *Curr Opin Cell Biol 12*:747, 2000.

Robb L, Tam PP: Gastrula organiser and embryonic patterning in the mouse. *Semin Cell Dev Biol* 15:543-554, 2004.

Roman BL, Weinstein BM: Building the vertebrate vasculature: research is going swimmingly. *BioEssays 22*:882, 2000.

Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, et al: Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *Br J Obstet Gynaecol 109*:99, 2002.

Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al: Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet 356*:36, 2000.

Slack JMW: The first pure embryonic inducing factor. *BioEssays 21*:525, 1999.

Smith JL, Schoenwolf GC: Neurulation: coming to closure. *TINS 20*:510, 1997.

Tam PPL, Kanai-Azuma M, Kanai Y: Early endoderm development in vertebrates: Lineage differentiation and morphogenetic function. *Curr Opin Genet Dev* 13:393, 2003.

5

Período da Organogênese: Da Quarta à Oitava Semana

Fases do Desenvolvimento Embrionário, *74*

Dobramento do Embrião, *74*
- Dobramento do Embrião no Plano Mediano, *74*
- Dobramento do Embrião no Plano Horizontal, *74*

Derivados das Camadas Germinativas, *76*

Controle do Desenvolvimento Embrionário, *76*

Principais Eventos da Quarta à Oitava Semana, *80*
- Quarta Semana, *80*
- Quinta Semana, *84*
- Sexta Semana, *84*
- Sétima Semana, *87*
- Oitava Semana, *90*

Estimativa da Idade do Embrião, *92*

Resumo da Quarta à Oitava Semana, *94*

Questões de Orientação Clínica, *94*

Todas as principais estruturas internas e externas se estabelecem da 4ª à 8ª semana. No final deste período, os principais sistemas de órgãos já começaram a se desenvolver; entretanto, o funcionamento da maioria deles é mínimo, com exceção do sistema cardiovascular. Com a formação dos tecidos e órgãos, a forma do embrião muda, e, no final da oitava semana, o embrião apresenta um aspecto nitidamente humano. Como os tecidos e órgãos estão diferenciando-se rapidamente durante o período da 4ª à 8ª semana, a exposição de embriões a teratógenos durante este período pode causar grandes anomalias congênitas. **Teratógenos** são agentes, como drogas e vírus, que produzem ou aumentam a incidência de anomalias congênitas (Capítulo 20).

FASES DO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO

O desenvolvimento humano pode ser dividido em três fases, que apresentam uma certa inter-relação:

- A primeira fase do desenvolvimento é a do **crescimento**, que envolve divisão celular e a elaboração de produtos celulares.
- A segunda fase do desenvolvimento é a da **morfogênese** (desenvolvimento da forma, do tamanho ou de outras características de um órgão em particular ou parte do corpo). A morfogênese é um processo elaborado durante o qual ocorrem muitas interações complexas, em uma seqüência ordenada. O movimento das células possibilita a elas interagir umas com as outras durante a formação dos tecidos e órgãos.
- A terceira fase do desenvolvimento é a da **diferenciação** (maturação dos processos fisiológicos). O término da diferenciação resulta na formação de tecidos e órgãos capazes de executar funções especializadas.

DOBRAMENTO DO EMBRIÃO

Um importante acontecimento no estabelecimento da forma do corpo é o dobramento do disco embrionário trilaminar plano em um embrião mais ou menos cilíndrico (Fig. 5-1). O dobramento se dá nos planos mediano e horizontal e é decorrente do rápido crescimento do embrião. A velocidade de crescimento nas laterais do disco embrionário não acompanha o ritmo de crescimento do eixo maior enquanto o embrião aumenta rapidamente de comprimento. O dobramento das extremidades cefálica e caudal e o dobramento lateral do embrião ocorrem simultaneamente. Concomitantemente, a junção do embrião com o saco vitelino sofre uma constrição relativa.

Dobramento do Embrião no Plano Mediano

O dobramento ventral das extremidades do embrião produz as pregas cefálica e caudal, que levam as regiões cefálica e caudal a se deslocarem ventralmente, enquanto o embrião se alonga cefálica e caudalmente (Fig. 5-1A_2 a D_2).

Prega Cefálica

No início da quarta semana, as pregas neurais da região cefálica tornaram-se mais espessas, formando o primórdio do encéfalo. Inicialmente, o encéfalo em desenvolvimento se projeta dorsalmente na cavidade amniótica. Posteriormente, o encéfalo anterior em desenvolvimento cresce em direção cefálica, além da membrana bucofaríngea, e coloca-se sobre o coração em desenvolvimento. Simultaneamente, o **septo transverso**, o coração primitivo, o celoma pericárdico e a membrana bucofaríngea se deslocam na superfície ventral do embrião (Fig. 5-2). Durante o dobramento longitudinal, parte do endoderma do saco vitelino é incorporada no embrião, formando o **intestino anterior** (primórdio da faringe, do esôfago etc.; Capítulo 11). O intestino anterior situa-se entre o encéfalo e o coração, e a **membrana orofaríngea** separa o intestino anterior do **estomodeu** (Fig. 5-2*C*). Depois do dobramento, o septo transverso situa-se caudalmente ao coração, onde, subseqüentemente, se desenvolve em tendão central do diafragma (Capítulo 8). A prega cefálica também influencia a formação do celoma embrionário (primórdio das cavidades do corpo). Antes do dobramento, o celoma é uma cavidade achatada, em forma de ferradura (Fig. 5-1A_1). Depois do dobramento, o celoma pericárdico localiza-se ventralmente ao coração e cefálico ao septo transverso (Fig. 5-2*C*). Neste estágio, o celoma intra-embrionário comunica-se livremente, por ambos os lados, com o celoma extra-embrionário (Figs. 5-1A_2 e 5-3).

Prega Caudal

O dobramento da extremidade caudal do embrião resulta, basicamente, do crescimento da parte distal do tubo neural — primórdio da medula espinhal (Fig. 5-4). Com o crescimento do embrião, a **eminência caudal** (região da cauda) se projeta sobre a **membrana cloacal** (futura região do ânus). Durante o dobramento, parte da camada germinativa endodérmica é incorporada ao embrião, formando o **intestino posterior** (primórdio do cólon descendente). A porção terminal do intestino anterior logo se dilata levemente e forma a **cloaca** (primórdio da bexiga e do reto; Capítulos 11 e 12). Antes do dobramento, a **linha primitiva** situa-se cranialmente à membrana cloacal (Fig. 5-4*B*); depois do dobramento, ela assume uma posição caudal (Fig. 5-4*C*). O **pedículo do embrião** (primórdio do cordão umbilical) prende-se à superfície ventral do embrião, e a **alantóide** — um divertículo do saco vitelino — é parcialmente incorporado ao embrião.

Dobramento do Embrião no Plano Horizontal

O dobramento lateral do embrião leva à formação das **pregas laterais** direita e esquerda (Fig. 5-1A_3 a D_3). O dobramento lateral é resultado do rápido crescimento da medula espinhal e dos somitos. Os primórdios da parede ventrolateral dobram-se em direção ao plano mediano, deslocando as bordas do disco embrionário ventralmente, formando um embrião grosseiramente cilíndrico. Com a formação das paredes abdominais, parte da camada

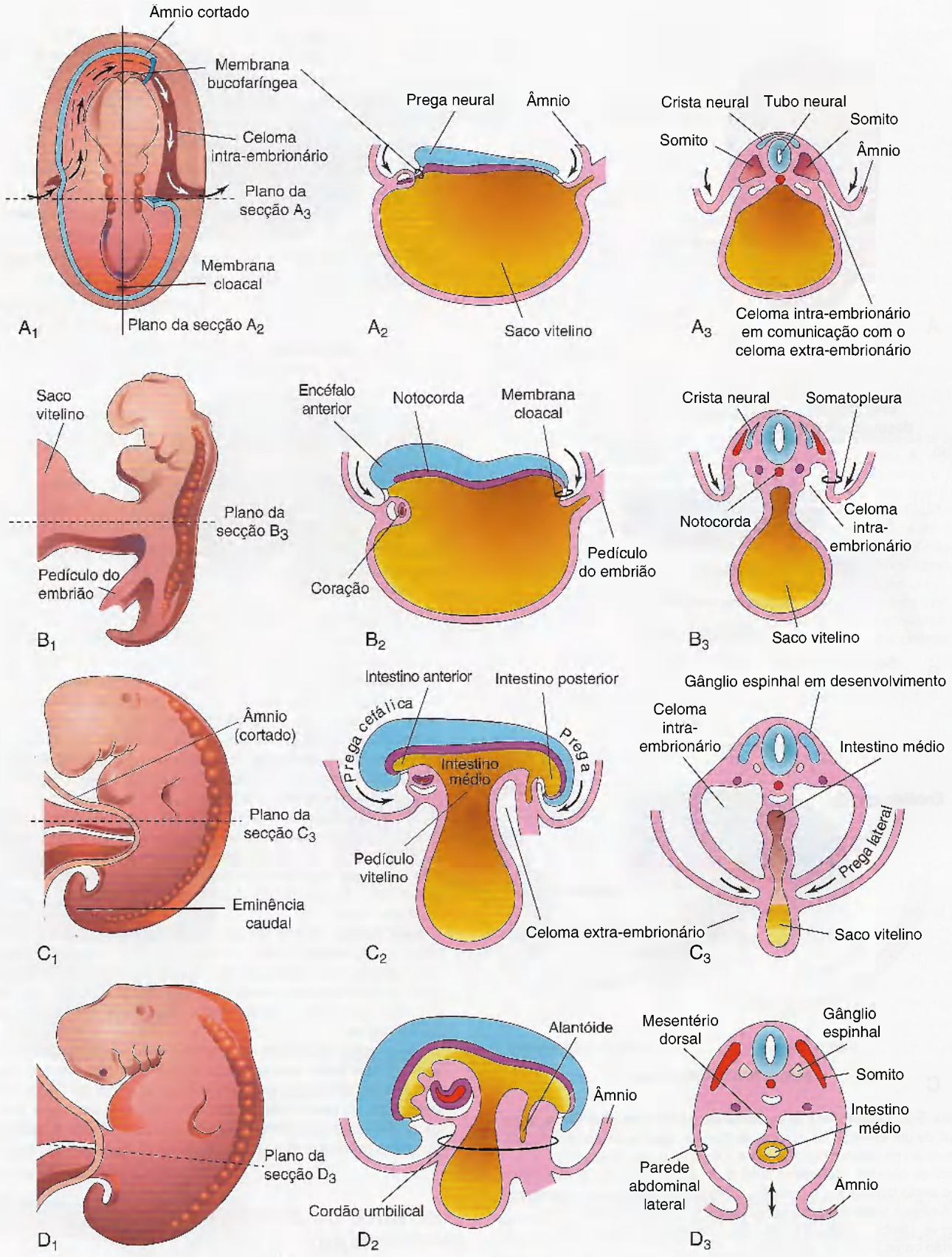


Figura 5-1. Desenhos ilustrando o dobramento de embriões durante a quarta semana. **A_1,** Vista dorsal de um embrião no começo da quarta semana. São visíveis três pares de somitos. A continuidade do celoma intra-embrionário com o celoma extra-embrionário é ilustrada no lado direito pela remoção de uma parte do ectoderma e do mesoderma do embrião. **B_1, C_1** e **D_1,** Vistas laterais de embriões com 22, 26 e 28 dias, respectivamente. **A_2** a **D_2,** Secções sagitais do plano mostrado em **A_1, A_3** a **D_3,** Secções transversais nos níveis indicados em **A_1** a **D_1.**

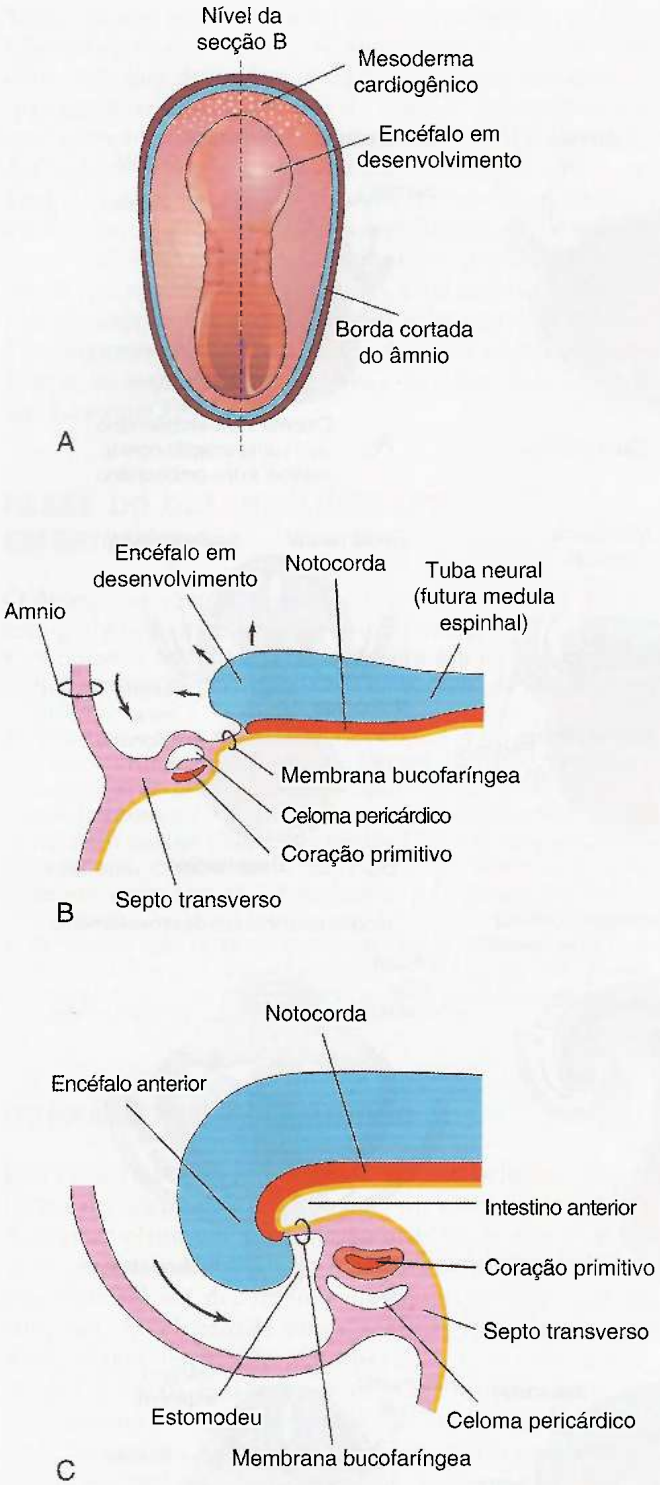


FIGURA 5-2. Dobramento da extremidade cefálica do embrião. **A,** Vista dorsal de um embrião de 21 dias. **B,** Secção sagital da parte cefálica do embrião no plano mostrado em **A.** Observe o deslocamento ventral do coração. **C,** Secção sagital de um embrião de 26 dias. Note que o septo transverso, o coração, o celoma pericárdico e a membrana bucofaríngea se deslocaram para a superfície ventral do embrião. Observe, também, que parte do saco vitelino foi incorporada ao embrião como intestino anterior.

germinativa endodérmica é incorporada ao embrião, formando o **intestino médio** (primórdio do intestino delgado etc.; Capítulo 11). Entretanto, inicialmente há uma ampla comunicação entre o intestino médio e o saco vitelino (Fig. 5-1*A*), mas, depois do dobramento lateral, esta comunicação é reduzida, formando o **pedículo vitelino** (Fig. 5-1*C*). A região de ligação do âmnio com a superfície ventral do embrião fica, também, reduzida a uma região umbilical relativamente estreita (Fig. 5-1*D* e *D*). Com a transformação do pedículo do embrião no cordão umbilical, a fusão ventral das pregas laterais reduz a região de comunicação entre as cavidades celômicas intra-embrionárias e extra-embrionárias a uma comunicação estreita (Fig. 5-1*C*). À medida que a cavidade amniótica se expande e oblitera a maior parte do celoma extra-embrionário, o âmnio passa a formar o revestimento epitelial do cordão umbilical (Fig. 5-1*D*).

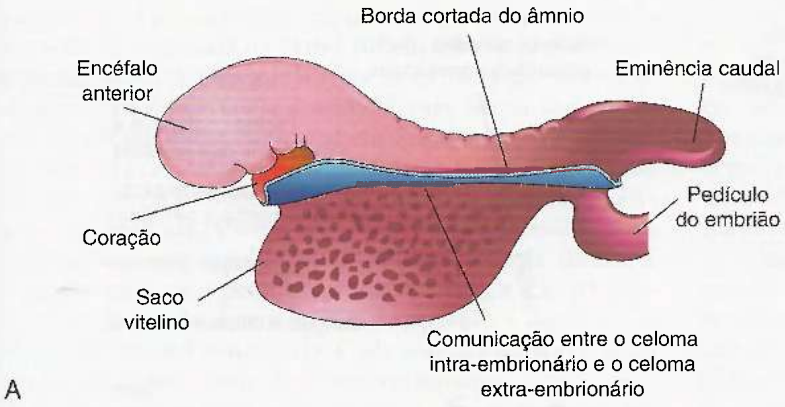
DERIVADOS DAS CAMADAS GERMINATIVAS

As três camadas germinativas (ectoderma, mesoderma e endoderma), formadas durante a gastrulação (Capítulo 4), dão origem aos primórdios de todos os tecidos e órgãos. Entretanto, a especificidade das camadas germinativas não é rigidamente fixa. As células de cada camada germinativa se dividem, migram, se agregam e se diferenciam seguindo padrões bastante precisos ao formar os vários sistemas de órgãos (organogênese). Os principais derivados das camadas germinativas são os seguintes (Fig. 5-5):

- O **ectoderma** dá origem ao sistema nervoso central (SNC), ao sistema nervoso periférico, aos epitélios sensoriais de olho, orelha e nariz, à epiderme e aos seus anexos (pêlos e unhas), às glândulas mamárias, à hipófise, às glândulas subcutâneas e ao esmalte dos dentes. As **células da crista neural**, derivadas do neuroectoderma, dão origem às células dos gânglios espinhais, do crânio (nervos cranianos, V, VII, IX e X) e gânglios autônomos; às células que formam as bainhas do sistema nervoso periférico; às células pigmentares da epiderme; aos tecidos musculares, tecidos conjuntivos e ossos que se originam dos arcos faríngeos; à medula da supra-renal e às meninges (coberturas) do encéfalo e da medula espinhal.
- O **mesoderma** dá origem ao tecido conjuntivo; cartilagem; osso; músculos estriados e lisos; coração, vasos sangüíneos e linfáticos; rins; ovários e testículos; ductos genitais; membranas serosas que revestem as cavidades do corpo (pericárdica, pleurais e peritoneal); o baço; e ao córtex das supra-renais.
- O **endoderma** dá origem ao revestimento epitelial dos tratos gastrointestinal e respiratório, ao parênquima das tonsilas, das glândulas tireóide e paratireóides, do timo, do fígado e do pâncreas, ao revestimento epitelial da bexiga e maior parte da uretra e ao revestimento epitelial da cavidade timpânica, do antro do tímpano e da tuba faringotimpânica (auditiva).

CONTROLE DO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO

O desenvolvimento resulta de planos genéticos nos cromossomos. O conhecimento dos genes que controlam o desenvolvimento humano está aumentando. A maior



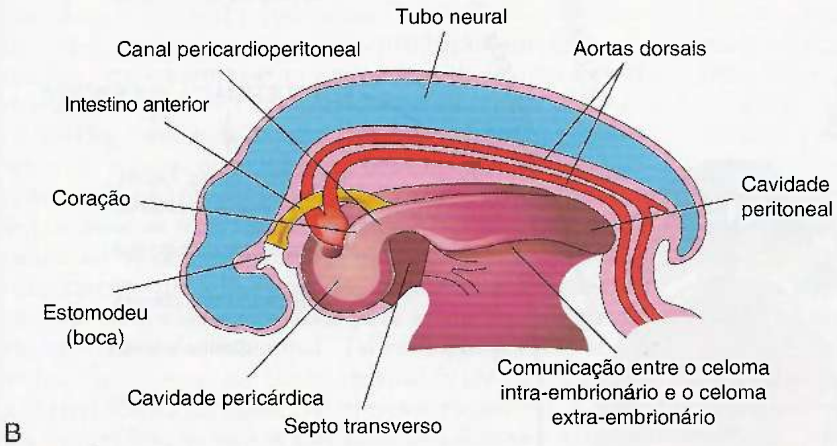
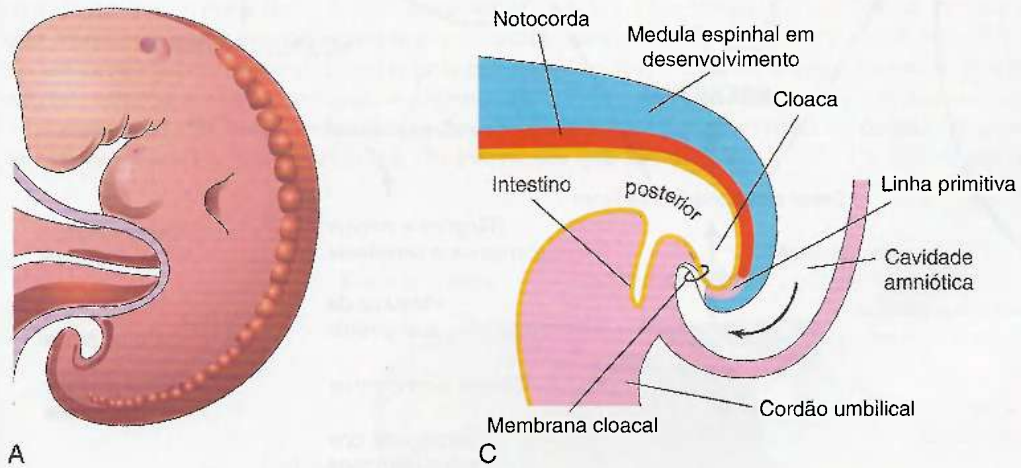


Figura 5-3. Desenhos ilustrando o efeito da prega cefálica sobre o celoma intra-embrionário. **A,** Vista lateral de um embrião (24 a 25 dias) durante o dobramento, mostrando o grande encéfalo anterior, a posição ventral do coração e a comunicação entre as partes intra-embrionária e extra-embrionária do celoma. **B,** Desenho esquemático de um embrião (26 a 27 dias) depois do dobramento, mostrando a cavidade pericárdica, ventralmente, os canais pericardioperitoneais dispostos dorsalmente em ambos os lados do intestino anterior e o celoma intra-embrionário em comunicação com o celoma extra-embrionário.



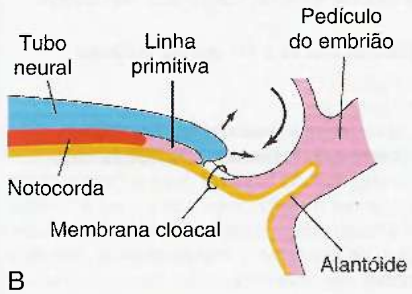


Figura 5-4. Dobramento da extremidade caudal do embrião. **A,** Vista lateral de um embrião de 4 semanas. **B,** Secção sagital da parte caudal do embrião no início da quarta semana. **C,** Secção semelhante no fim da quarta semana. Note que parte do saco vitelino foi incorporada ao embrião, formando o intestino posterior, e que a porção terminal do intestino posterior dilatou-se, formando a cloaca. Observe, também, a mudança de posição da linha primitiva, do alantóide, da membrana cloacal e do pedículo do embrião.

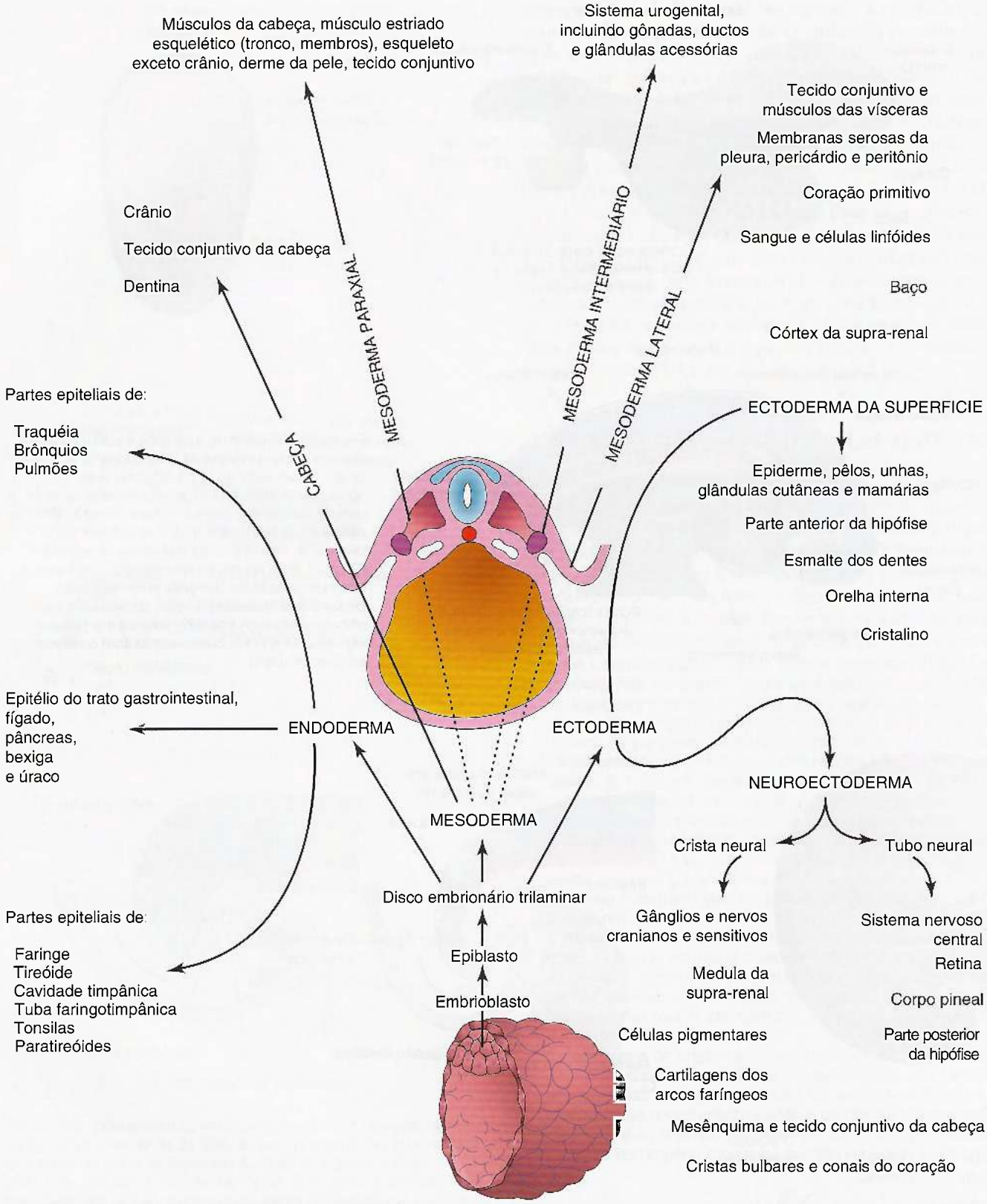


Figura 5-5. Desenho esquemático ilustrando os derivados das três camadas germinativas: ectoderma, endoderma e mesoderma. As células destas camadas contribuem para a formação de diferentes tecidos e órgãos; por exemplo, o endoderma forma o revestimento epitelial do trato gastrointestinal, e o mesoderma dá origem aos tecidos conjuntivos e músculos.

parte das informações sobre os processos do desenvolvimento é originada de estudos com outros organismos, especialmente a *Drosophila* (mosca da banana) e camundongos, em decorrência dos problemas éticos associados ao uso de embriões humanos em estudos experimentais. A maior parte dos processos de desenvolvimento depende de uma interação coordenada e precisa de fatores genéticos e ambientais. Vários mecanismos de controle, como interações entre tecidos, migração regulada de células e colônias celulares, proliferação controlada e a morte celular programada, orientam a diferenciação e garantem o desenvolvimento sincrônico. Cada sistema do corpo possui seu próprio padrão de desenvolvimento.

O desenvolvimento embrionário é, essencialmente, um processo de crescimento e de aumento crescente da complexidade estrutural e funcional. O crescimento é alcançado por meio das mitoses (reprodução somática das células), em conjunto com a produção de matrizes extracelulares, enquanto a complexidade é alcançada por meio da morfogênese e da diferenciação. As células que constituem os tecidos dos embriões bem iniciais são pluripotentes, e, sob diferentes circunstâncias, são capazes de seguir uma ou mais vias de desenvolvimento. Este amplo potencial de desenvolvimento torna-se progressivamente mais restrito quando os tecidos adquirem as características especializadas necessárias para aumentar sua sofisticação estrutural e funcional. Tal restrição pressupõe que as escolhas devam ser feitas ordenadamente para atingir a diversificação tecidual. No presente momento, a maioria das evidências indica que estas escolhas são determinadas não em conseqüência da linhagem celular, mas como uma resposta a indicações do ambiente imediatamente circundante, incluindo os tecidos adjacentes. Disto resulta que a precisão e a coordenação arquiteturais que freqüentemente são necessárias para a função normal de um órgão parecem ser alcançadas pela interação de suas partes constituintes durante o desenvolvimento.

A interação dos tecidos durante o desenvolvimento é um tema recorrente na embriologia. As interações que levam a mudanças no curso do desenvolvimento de pelo menos um dos interagentes são denominadas **induções**. Numerosos exemplos de interações indutivas podem ser encontrados na literatura. Durante o *desenvolvimento do olho*, por exemplo, acredita-se que a vesícula óptica induza o ectoderma da superfície da cabeça a se diferenciar no cristalino. Na ausência da vesícula óptica, o olho não se forma. Além disso, se a vesícula óptica é removida e colocada em associação com o ectoderma de uma superfície normalmente não envolvido com o desenvolvimento do olho, é possível induzir a formação do cristalino (Fig. 5-6). Portanto, é evidente que o desenvolvimento do cristalino depende da associação do ectoderma com um segundo tecido. Na presença do neuroectoderma da vesícula óptica, o ectoderma da superfície da cabeça adota uma via de desenvolvimento que, de outro modo, não adotaria. De maneira semelhante, muitos dos movimentos morfogenéticos dos tecidos que desempenham papéis tão importantes na modelagem do corpo do embrião são responsáveis também pelas mudanças nas associações teciduais, fundamentais para as *interações* indutivas *entre tecidos*.

O fato de um tecido poder influenciar a *via de desenvolvimento* adotada por outro tecido pressupõe a passagem de um sinal entre os dois interagentes. A análise de defeitos moleculares em cepas mutantes mostrando interações teciduais anormais durante o desenvolvimento embrionário e os estudos do desenvolvimento de embriões com mutações genéticas direcionadas começaram a revelar os *mecanismos moleculares da indução*. O mecanismo de transferência do sinal parece variar de acordo com os tecidos específicos envolvidos. Em alguns casos, o sinal parece ser uma molécula difusível, como o *sonic hedgehog*, que passa do tecido indutor para o tecido-alvo (Fig. 5-7*A*). Em outros, a mensagem parece ser mediada por meio de uma matriz extracelular não-difusível secretada pelo tecido indutor e com a qual o tecido-alvo entra em contato (Fig. 5-7*B*). Ainda em outros casos, o sinal parece requerer a ocorrência de contato físico entre os tecidos indutor e alvo (Fig. 5-7*C*). Qualquer que seja o mecanismo de transfe-

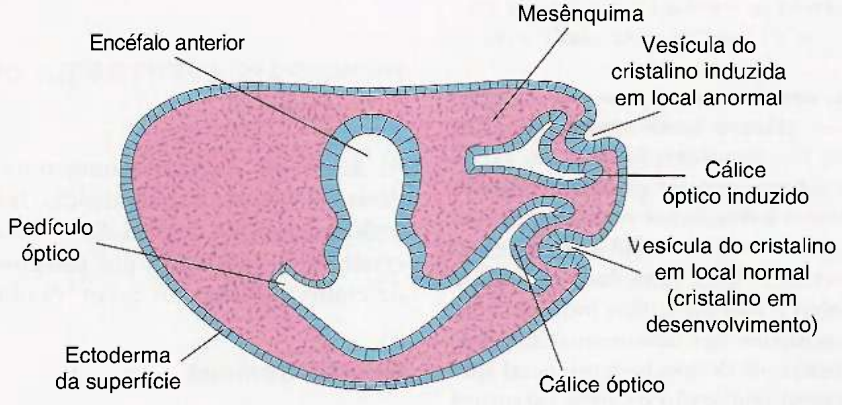


Figura 5-6. Secção transversal esquemática da cabeça de um embrião, na região dos olhos em desenvolvimento, a fim de ilustrar a interação indutiva dos tecidos. No local normal (*direita inferior*), observe que a vesícula óptica, precursora do cálice óptico, agiu sobre o ectoderma da superfície da cabeça para induzir a formação da vesícula do cristalino, primórdio do cristalino. No lado oposto, o pedículo óptico foi cortado e a vesícula óptica foi removida. Como resultado, nenhum cristalino placóide (primeira indicação do cristalino) foi formado. No local anormal (*direita superior*), a vesícula óptica removida do lado esquerdo foi inserida sob a pele. Neste local, ela agiu sobre o ectoderma da superfície para induzir a formação da vesícula do cristalino que induziu a formação de um cálice óptico (primórdio do globo ocular).

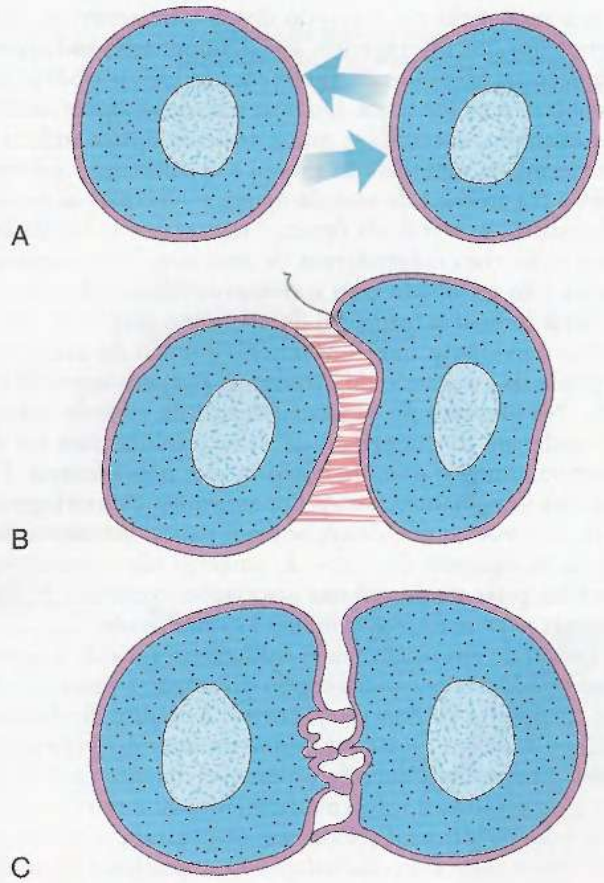


Figura 5-7. Esquemas ilustrando três métodos possíveis de transmissão de substâncias sinalizadoras nas interações celulares indutivas. **A,** Difusão de substâncias sinalizadoras. O sinal parece assumir a forma de uma molécula difusível que passa do tecido indutor para o alvo. **B,** Interação mediada pela matriz. O sinal é mediado por meio de uma matriz extracelular não difusível, secretada pelo indutor, com a qual o tecido-alvo entra em contato. **C,** Interação mediada por contato celular. O sinal requer um contato físico entre os tecidos indutor e o alvo. (Modificado de Grobstein C: Adv Cancer Res 4:187, 1956, e Saxen L: In Tarin D [ed]: Tissue Interactions in Carcinogenesis. London, Academic Press, 1972.)

rência intercelular envolvido, o sinal é traduzido em uma mensagem intracelular que influencia a atividade genética das células-alvo.

Estudos laboratoriais demonstraram que em algumas interações o sinal pode ser relativamente inespecífico. Em condições experimentais, foi demonstrado que, em várias interações, o papel do indutor natural pode ser imitado por muitas fontes de tecidos heterólogos e, em alguns casos, por muitas preparações isentas de células. Estes estudos sugerem que a especificidade de uma dada indução é propriedade do tecido-alvo e não do tecido indutor. Não se deve pensar que as induções são fenômenos isolados. Freqüentemente, elas ocorrem de modo seqüencial que resulta no desenvolvimento ordenado de uma estrutura complexa; por exemplo, após a indução do cristalino pela vesícula óptica, o cristalino induz o ectoderma da superfície e o mesênquima adjacente a formar a córnea. Isto garante a formação das partes componentes com tamanho e relações apropriados para a função do órgão. Em outros sistemas, há evidências de que as interações entre tecidos são recíprocas. Durante o *desenvolvimento do rim*, por exemplo, o divertículo metanéfrico (broto uretérico) induz a formação de túbulos no mesoderma metanéfrico (Capítulo 12). Este mesoderma, por sua vez, induz a ramificação do divertículo, que resulta no desenvolvimento dos túbulos coletores e cálices do rim.

Para serem competentes em responder a um estímulo indutor, as células do sistema-alvo precisam expressar receptores apropriados para a molécula indutora de sinal específica, os componentes de uma *via de sinalização intracelular particular* e *fatores de transcrição* que mediarão a resposta particular. Evidências experimentais sugerem que a aquisição de competência pelo tecido-alvo é, com freqüência, dependente de suas interações prévias com outros tecidos. Por exemplo, na formação do cristalino, a resposta do ectoderma da cabeça ao estímulo dado pela vesícula óptica parece ser dependente de uma associação prévia do ectoderma da cabeça com a placa neural anterior.

A capacidade do sistema-alvo de responder a um estímulo indutor não é ilimitada. A maior parte dos tecidos indutíveis parece passar por um estado fisiológico transitório, porém mais ou menos nitidamente delimitado, durante o qual eles são competentes para responder a um sinal indutor proveniente de um tecido vizinho. Como este estado de receptividade é limitado no tempo, um atraso no desenvolvimento de um ou mais componentes de um sistema interativo pode levar à ausência de uma interação indutiva. Qualquer que seja o mecanismo do sinal empregado, os sistemas indutivos parecem ter como característica comum a íntima proximidade entre os tecidos que interagem. Evidências experimentais demonstraram que as interações podem não ocorrer se os interagentes estiverem muito distantes. Conseqüentemente, os processos indutivos parecem estar limitados no espaço e no tempo. Como a indução tecidual desempenha um papel tão fundamental em garantir a formação ordenada de uma estrutura precisa, pode-se esperar que falhas na interação tenham conseqüências drásticas para o desenvolvimento (p. ex., anomalias congênitas, como a ausência do cristalino).

PRINCIPAIS EVENTOS DA QUARTA À OITAVA SEMANA

As descrições a seguir resumem os principais eventos do desenvolvimento e as mudanças da forma externa do embrião no período que vai da 4ª à 8ª semana. Os principais critérios de estimativa dos estágios do desenvolvimento de embriões humanos estão listados na Tabela 5-1.

Quarta Semana

Durante a quarta semana, ocorrem grandes mudanças na forma do corpo. No começo, o embrião é quase reto e tem de 4 a 12 somitos que produzem elevações conspícuas na superfície (Fig. 5-8*A*). O **tubo neural** forma-se em frente aos somitos, mas é amplamente aberto nos

Tabela 5-1. Critérios para a Estimativa dos Estágios do Desenvolvimento de Embriões Humanos

IDADE (DIAS)	FIGURA REFERIDA	ESTÁGIO CARNEGIE	Nº DE SOMITOS	COMPRIMENTO (MM)*	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS EXTERNAS†
20-21	5-1A_1	9	1-3	1,5-3,0	*Disco embrionário achatado. Sulco neural profundo e pregas neurais salientes. Presentes de 1 a 3 pares de somitos.* Prega encefálica evidente
22-23	5-8*A* 5-9*A*,*B*	10	4-12	1,0-3,5	*Embrião reto ou levemente encurvado.* Tubo neural formando-se ou já formado, em frente aos somitos, mas neuroporos rostral e caudal amplamente abertos. Primeiro e segundo pares de arcos faríngeos visíveis
24-25	5-8*C* 5-10	11	13-20	2,5-4,5	*As pregas cefálica e caudal tornam o embrião encurvado.* Neuroporo rostral fechando-se. Placóides óticos presentes. Vesículas ópticas formadas
26-27	5-8*D* 5-11	12	21-29	3,0-5,0	*Aparecem os brotos dos membros superiores.* Neuroporo rostral fechado. Neuroporo caudal fechando-se. Três pares de arcos faríngeos visíveis. Proeminência cardíaca visível. Fossetas óticas presentes
28-30	5-8*E* 5-12	13	30-35	4,0-6,0	*Embrião em forma de curva em C.* Neuroporo caudal fechado. Brotos dos membros superiores semelhantes a nadadeiras. Quatro pares de arcos faríngeos visíveis. Aparecem os brotos dos membros inferiores. Vesículas óticas presentes. Placóides do cristalino nítidos. *Eminência caudal* presente
31-32	5-15 5-16	14	‡	5,0-7,0	*Membros superiores têm forma de remo.* Fossetas nasais e do cristalino visíveis. Cálices ópticos presentes
33-36		15		7,0-9,0	*Placas das mãos formadas, raios digitais visíveis.* Vesículas do cristalino presentes. Fossetas nasais proeminentes. *Membros inferiores têm forma de remo.* Seios cervicais visíveis
37-40		16		8,0-11,0	*Placas dos pés formadas.* Pigmento visível na retina. Saliências auriculares em formação
41-43	5-17	17		11,0-14,0	*Raios digitais claramente visíveis nas placas das mãos.* Saliências auriculares delimitam o futuro pavilhão auricular. O tronco começa a se endireitar. Vesículas encefálicas proeminentes
44-46		18		13,0-17,0	*Raios digitais das placas dos pés claramente visíveis.* Região do cotovelo visível. Pálpebras em formação. Chanfraduras entre os raios digitais das mãos. Mamilos visíveis
47-48	5-18	19		16,0-18,0	*Os membros estendem-se ventralmente.* Tronco alongando-se e ficando reto. Hérnia do intestino médio saliente
49-51	5-19*C*	20		18,0-22,0	*Membros superiores mais compridos e encurvados nos cotovelos. Dedos nítidos, mas unidos por membrana.* Chanfraduras entre os raios digitais dos pés. Aparece o plexo vascular do couro cabeludo
52-53	5-19	21		22,0-24,0	*Mãos e pés se aproximam uns dos outros. Os dedos das mãos estão livres e mais compridos. Dedos dos pés nítidos, mas unidos por membrana*
54-55		22		23,0-28,0	*Dedos dos pés livres e mais compridos.* Pálpebras e aurículas das orelhas externas mais desenvolvidas
56	5-20 5-21	23		27,0-31,0	*Cabeça mais arredondada, mostrando características humanas.* A genitália externa ainda tem aparência assexuada. Saliência nítida do cordão umbilical, causada pela hérnia do intestino. *Eminência caudal ("cauda") desapareceu*

O comprimento dos embriões indica a faixa de variação usual. Nos estágios 9 e 10, a medida é o maior comprimento (MC); nos estágios subseqüentes, são dadas as medidas topo da cabeça-nádegas (CR) (Fig. 5-23).
†Baseado em Nishimura *et al.* (1974), O'Rahilly e Müller (1987), Shiota (1991) e Gasser (2004).
‡Neste e nos estágios subseqüentes, é difícil determinar o número de somitos; portando, este não é um critério útil.

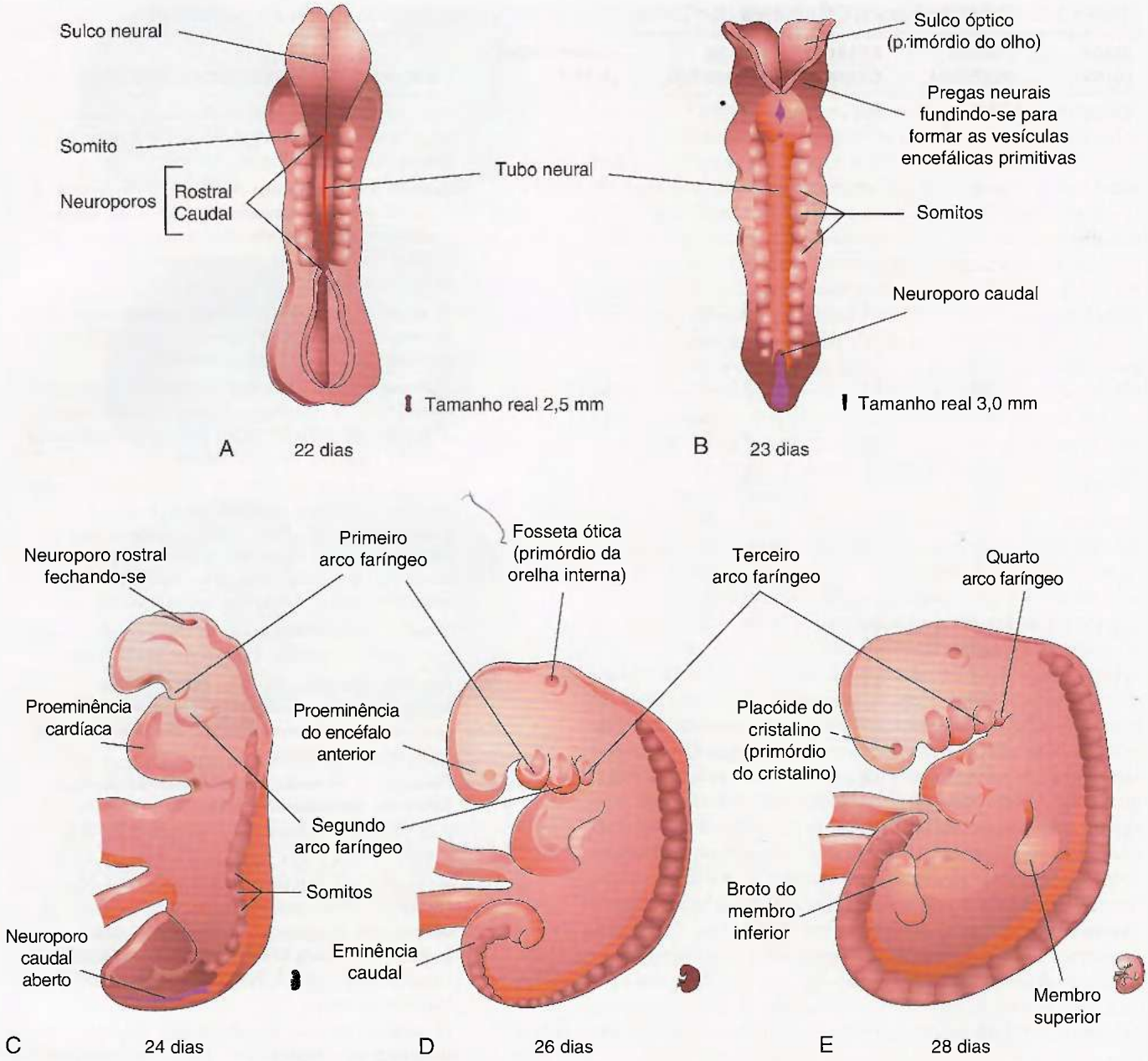


FIGURA 5-8. **A** e **B,** Desenhos de vistas dorsais de embriões no início da quarta semana mostrando 8 e 12 pares somitos, respectivamente. **C, D** e **E,** Vistas laterais de embriões mais velhos mostrando 16, 27 e 33 pares somitos, respectivamente. Normalmente, o neuroporo rostral está fechado com 25 a 26 dias e o neuroporo caudal está fechado no fim da quarta semana.

neuroporos rostral (anterior) e caudal (posterior) (Figs. 5-8*B* e 5-9). Com 24 dias, os arcos faríngeos são visíveis. O primeiro arco (mandibular) e o segundo (hióideo) estão individualizados (Figs. 5-8*C* e 5-10). A principal parte do primeiro arco dá origem à mandíbula, e uma extensão rostral do arco, a proeminência maxilar, contribui para a formação da maxila. O embrião está, agora, levemente encurvado por causa das pregas cefálica e caudal. O coração forma uma grande saliência ventral e bombeia sangue.

Três pares de **arcos faríngeos** são visíveis aos 26 dias (Figs. 5-8*D* e 5-11), e o neuroporo rostral já se fechou. O **encéfalo anterior** produz uma elevação saliente na cabeça, enquanto o dobramento do embrião lhe dá uma curvatura em C. Os **brotos dos membros superiores** tornam-se reconhecíveis aos 26 ou 27 dias como pequenas intumescências na parede ventrolateral do corpo (Fig. 5-8*D* e *E*). As **fossetas óticas**, primórdios das orelhas internas, também são visíveis. Nos lados da cabeça são visíveis espessamentos ectodérmicos, denominados **placóides do cristalino**, que indicam os futuros cristalinos dos olhos. O quarto par de arcos faríngeos e os brotos dos membros inferiores são visíveis no fim da quarta semana (Fig. 5-8*E*). Próximo ao fim da quarta semana, uma longa **eminência caudal** é uma característica típica (Figs. 5-11, 5-12 e 5-13). Rudimentos de muitos sistemas de órgãos, especialmen-

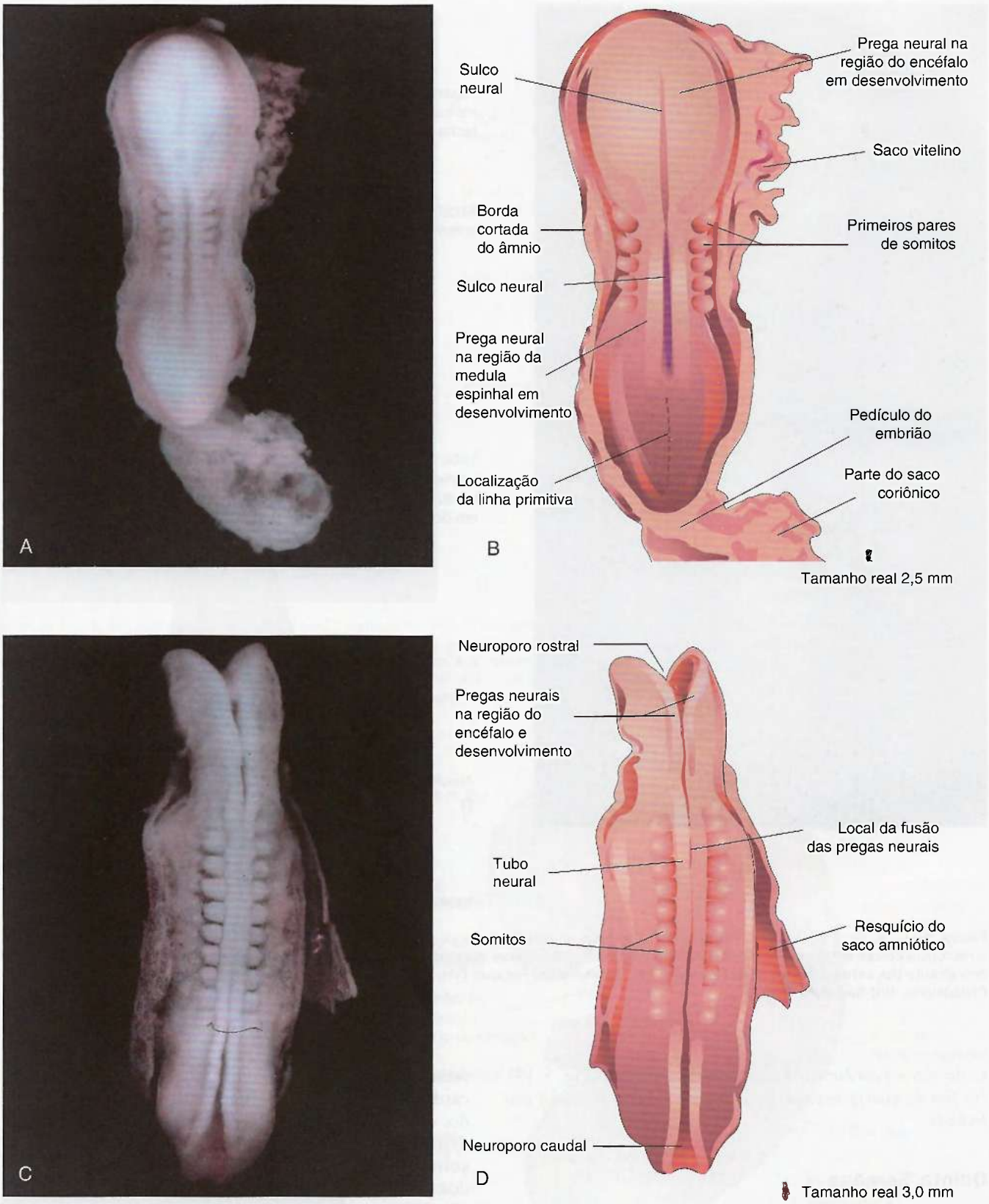


FIGURA 5-9. **A,** Vista dorsal de um embrião de cinco somitos no estágio Carnegie 10, cerca de 22 dias. Observe as pregas neurais e o profundo sulco neural. Na região cefálica, as pregas neurais se espessaram para formar o primórdio do encéfalo. **B,** Desenho indicando as estruturas mostradas em **A.** A maior parte dos sacos amniótico e coriônico foi retirada para expor o embrião. **C,** Vista dorsal de um embrião mais velho de oito somitos, no estágio Carnegie 10. O tubo neural comunica-se livremente com a cavidade amniótica nas extremidades cefálica e caudal através dos neuroporos rostral e caudal, respectivamente. **D,** Diagrama indicando as estruturas mostradas em **C**. As pregas neurais se fundiram na altura dos somitos para formar o tubo neural (primórdio da medula espinhal nesta região). (**A** e **C** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

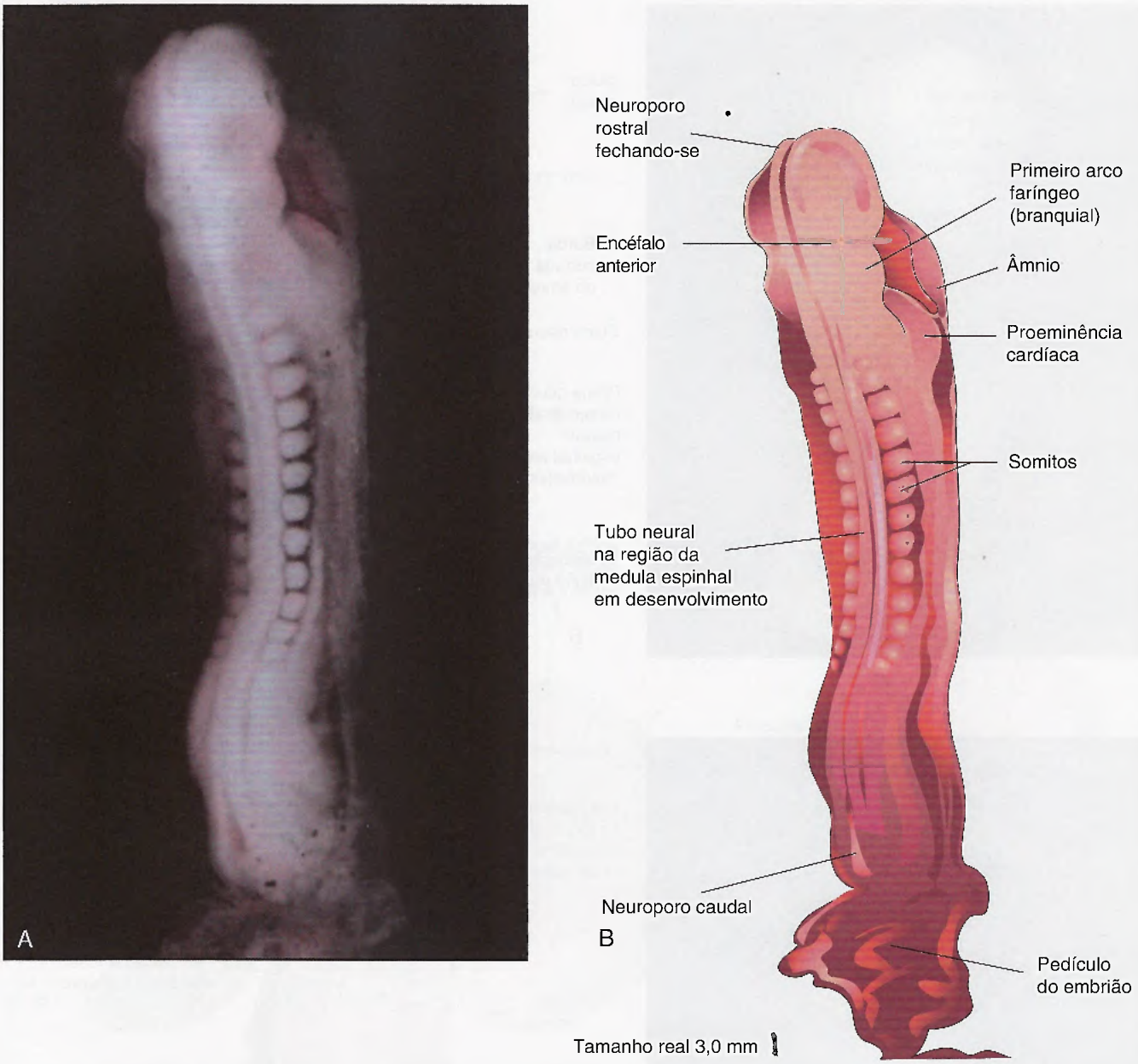


Figura 5-10. **A,** Vista dorsal de um embrião de 13 somitos no estágio Carnegie 11, cerca de 24 dias. O neuroporo rostral está fechando-se, mas o neuroporo caudal está bem aberto. **B,** Desenho indicando as estruturas mostradas em **A**. O embrião está ligeiramente encurvado por causa do dobramento das extremidades cefálica e caudal. (**A,** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

te do *sistema cardiovascular*, já se estabeleceram (Fig. 5-14). *No fim da quarta semana, geralmente o neuroporo caudal está fechado.*

Quinta Semana

Durante a quinta semana, são pequenas as mudanças na forma do corpo em comparação com as que ocorrem durante a quarta semana, mas o crescimento da cabeça excede o crescimento das outras regiões (Figs. 5-15 e 5-16). O aumento da cabeça é causado principalmente pelo rápido desenvolvimento do encéfalo e das proeminências faciais. A face logo entra em contato com a proeminência cardíaca. O segundo arco faríngeo, de crescimento rápido, cresce sobre o terceiro e quarto arcos, formando uma depressão ectodérmica lateral em ambos os lados — o **seio cervical**. As cristas mesonéfricas indicam o local dos rins mesonéfricos, que, nos seres humanos, são órgãos provisórios.

Sexta Semana

Durante a sexta semana, os embriões apresentam respostas reflexas ao toque. Com o desenvolvimento dos coto-

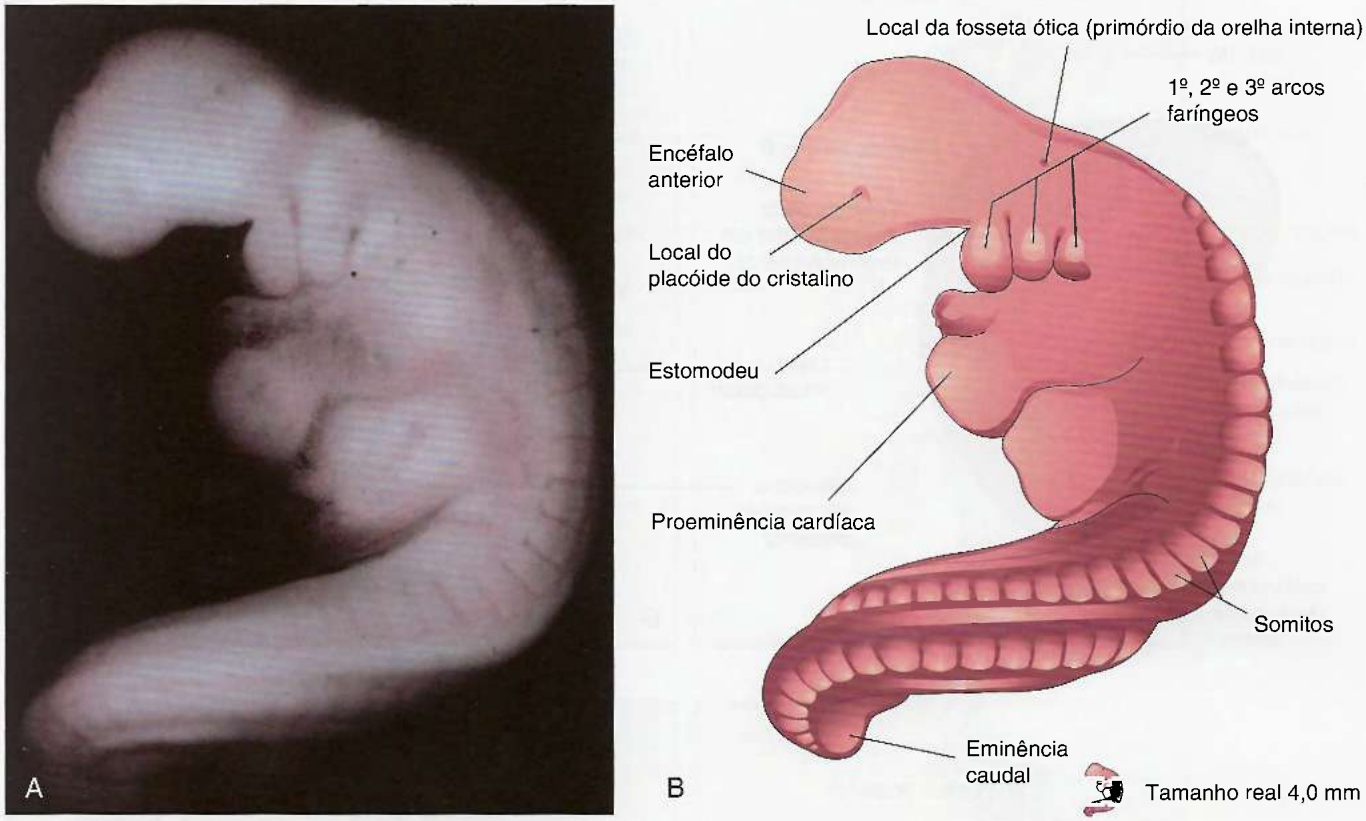


FIGURA 5-11. **A,** Vista lateral de um embrião de 27 somitos no estágio Carnegie 12, cerca de 26 dias. O embrião está encurvado, especialmente sua eminência caudal. Observe o placóide do cristalino (primórdio do cristalino do olho) e a fosseta óptica indicando o início do desenvolvimento da orelha interna. **B,** Desenho indicando as estruturas mostradas em **A**. O neuroporo rostral está fechado e estão presentes três pares de arcos faríngeos. (**A,** De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas. Washington, DC, National Institutes of Health, 1977.)

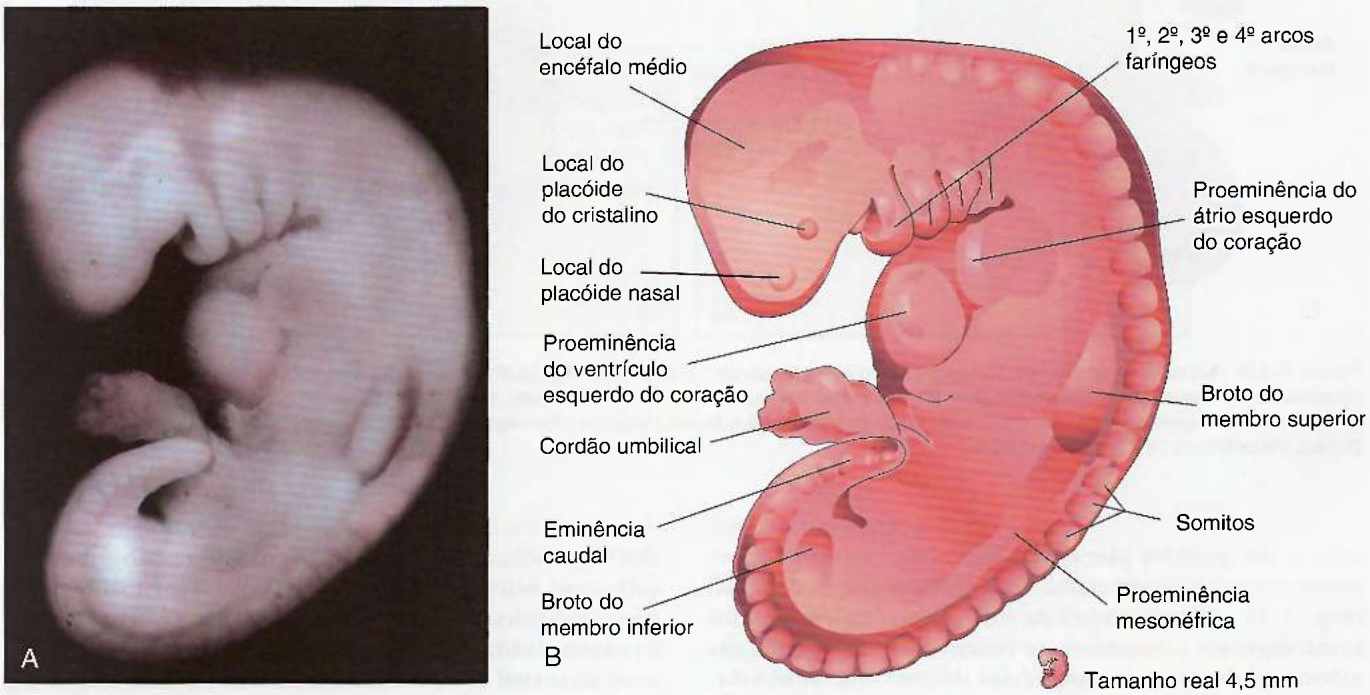


FIGURA 5-12. **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 13, cerca de 28 dias. O coração é grande e é visível sua divisão em átrio e ventrículo primitivos. Os neuroporos rostral e caudal estão fechados. **B,** Desenho indicando as estruturas mostradas em **A**. O embrião tem uma curva em C característica, quatro arcos faríngeos e brotos dos membros superiores e inferiores. (**A,** De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas. Washington, DC, National Institutes of Health, 1977.)

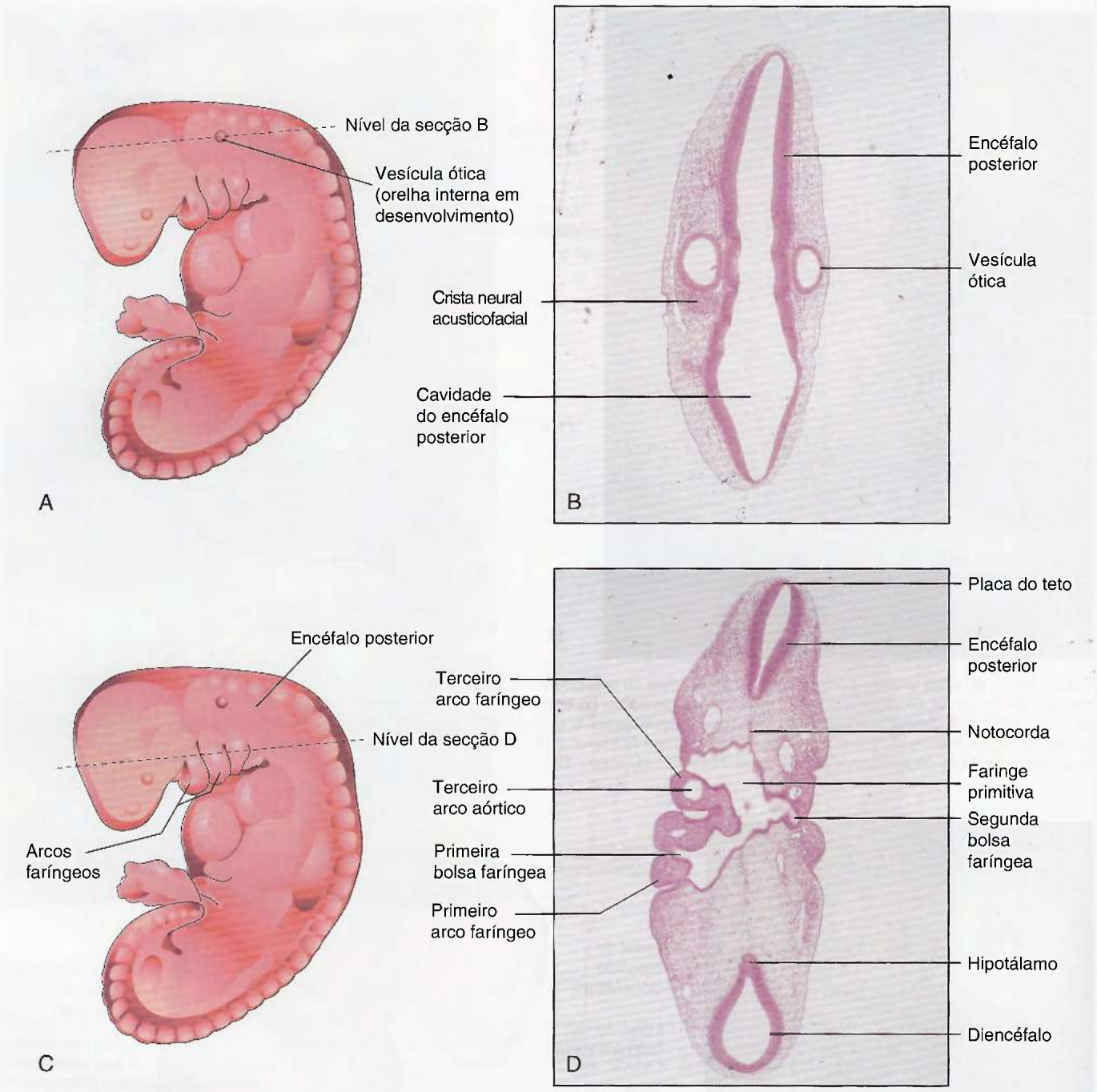


Figura 5-13. **A,** Desenho de um embrião no estágio Carnegie 13, cerca de 28 dias. **B,** Fotomicrografia de uma secção do embrião no nível mostrado em **A**. Observe o encéfalo posterior e a vesícula ótica (primórdio da orelha interna). **C,** Desenho do mesmo embrião mostrando o nível da secção em **D**. Observe a faringe primitiva e os arcos faríngeos. (**B** e **D,** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

velos e das grandes **placas das mãos**, os membros superiores começam a apresentar uma diferenciação regional (Fig. 5-17). Os primórdios dos dedos, denominados **raios digitais**, começam a se desenvolver nas placas das mãos, indicando a formação dos dedos. Tem sido relatado que embriões na sexta semana mostram movimentos espontâneos, como contrações musculares dos membros e do tronco. O desenvolvimento dos membros inferiores ocorre 4 a 5 dias depois do desenvolvimento dos membros superiores. Várias pequenas intumescências — as **saliências auriculares** — desenvolvem-se em torno do sulco ou fenda faríngea, entre os dois primeiros arcos faríngeos. Este sulco torna-se o **meato acústico externo** (canal auditivo externo), e as saliências auriculares em torno deste se fundem, formando o pavilhão auricular, a parte da orelha externa em forma de concha. O olho agora é bem evidente, em grande parte por causa da formação do pigmento da retina. A cabeça

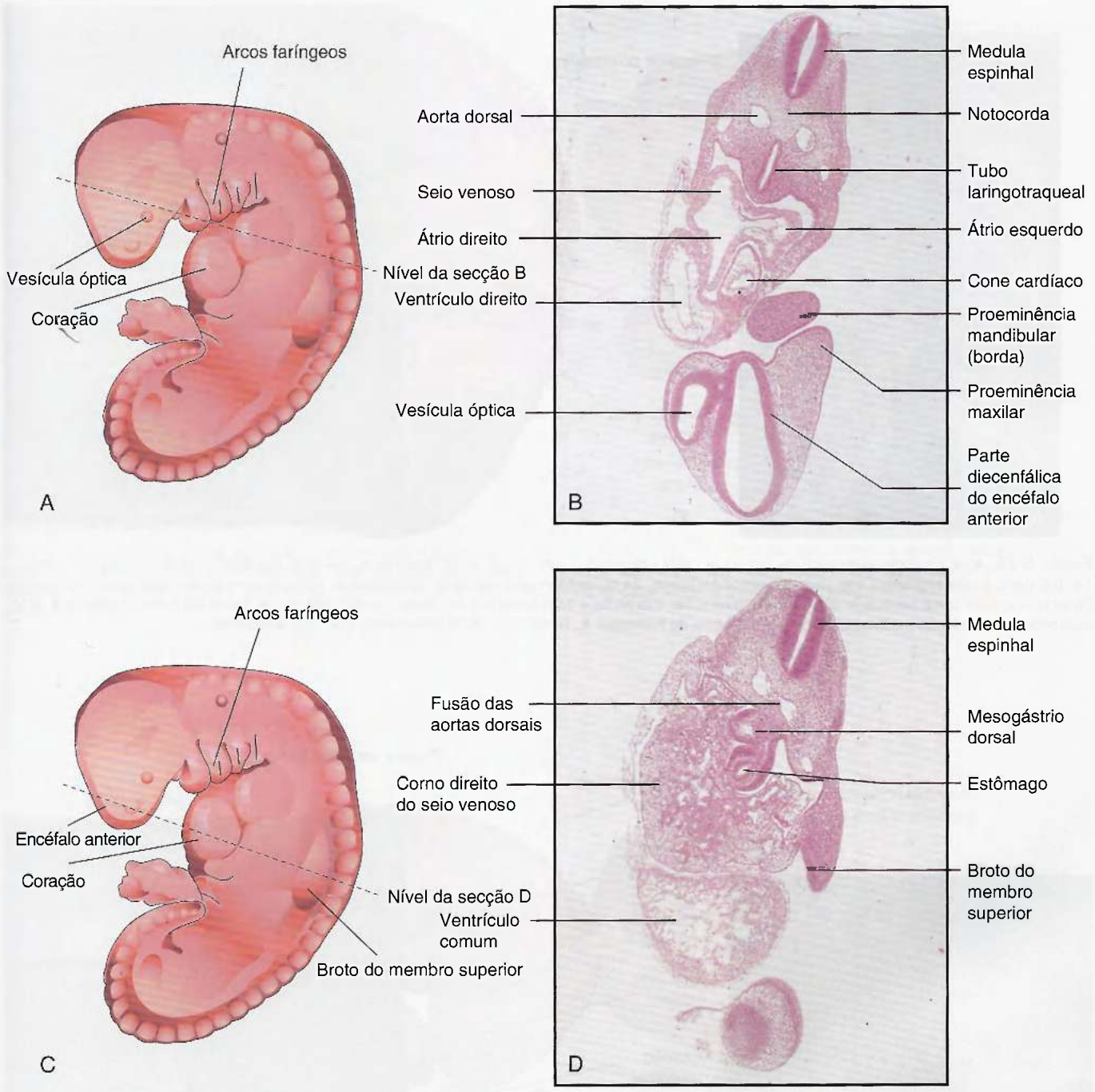


Figura 5-14. **A,** Desenho de um embrião no estágio Carnegie 13, cerca de 28 dias. **B,** Fotomicrografia de uma secção do embrião no nível mostrado em **A**. Observe as partes do coração primitivo. **C,** Desenho do mesmo embrião mostrando o nível da secção em **D**. Observe o coração primitivo e o estômago. (**B** e **D,** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

é muito maior com relação ao tronco e está encurvada sobre a grande **proeminência cardíaca**. Esta posição da cabeça resulta da flexão da região cervical (pescoço). O tronco e o pescoço começaram a se endireitar. Os intestinos penetram no celoma extra-embrionário na parte proximal do cordão umbilical. Esta herniação umbilical é um evento normal do embrião. A herniação ocorre porque, nesta idade, a cavidade abdominal é muito pequena para acomodar o rápido crescimento do intestino.

Sétima Semana

Durante a sétima semana, os membros sofrem modificações consideráveis. Aparecem chanfraduras entre os raios digitais das placas das mãos, indicando, claramente, os futuros dedos (Fig. 5-18). A comunicação entre o intestino primitivo e o saco vitelino está agora reduzida a um ducto relativamente estreito, o pedículo vitelino. No fim da sétima semana, a ossificação dos ossos dos membros superiores já se iniciou.

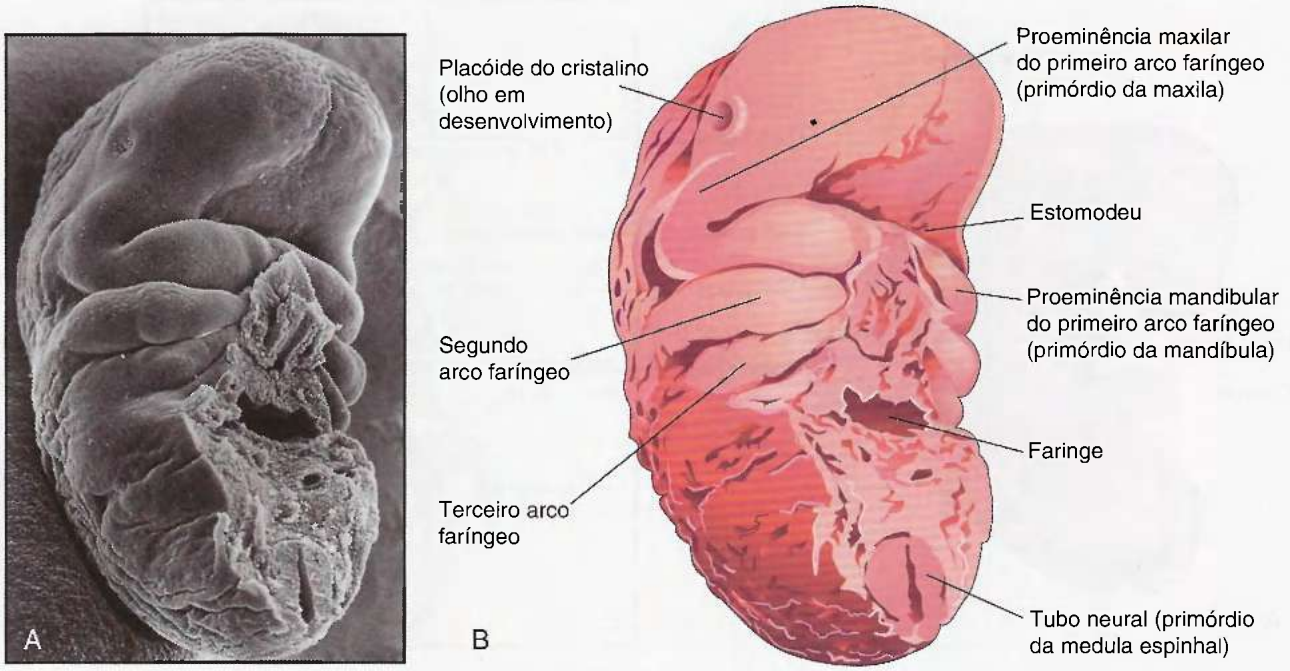


Figura 5-15. **A,** Micrografia eletrônica de varredura (SEM) da região craniofacial de um embrião humano de cerca de 32 dias (estágio Carnegie 14, 6,8 mm). Estão presentes três pares de arcos faríngeos. As proeminências maxilar e mandibular do primeiro arco estão claramente delineadas. Observe a grande boca localizada entre as proeminências maxilares e as proeminências mandibulares fundidas. **B,** Desenho correspondente à SEM indicando as estruturas mostradas em **A**. (**A,** Cortesia do Professor K. Hinrichsen, Ruhr-Universität, Bochum, Alemanha.)

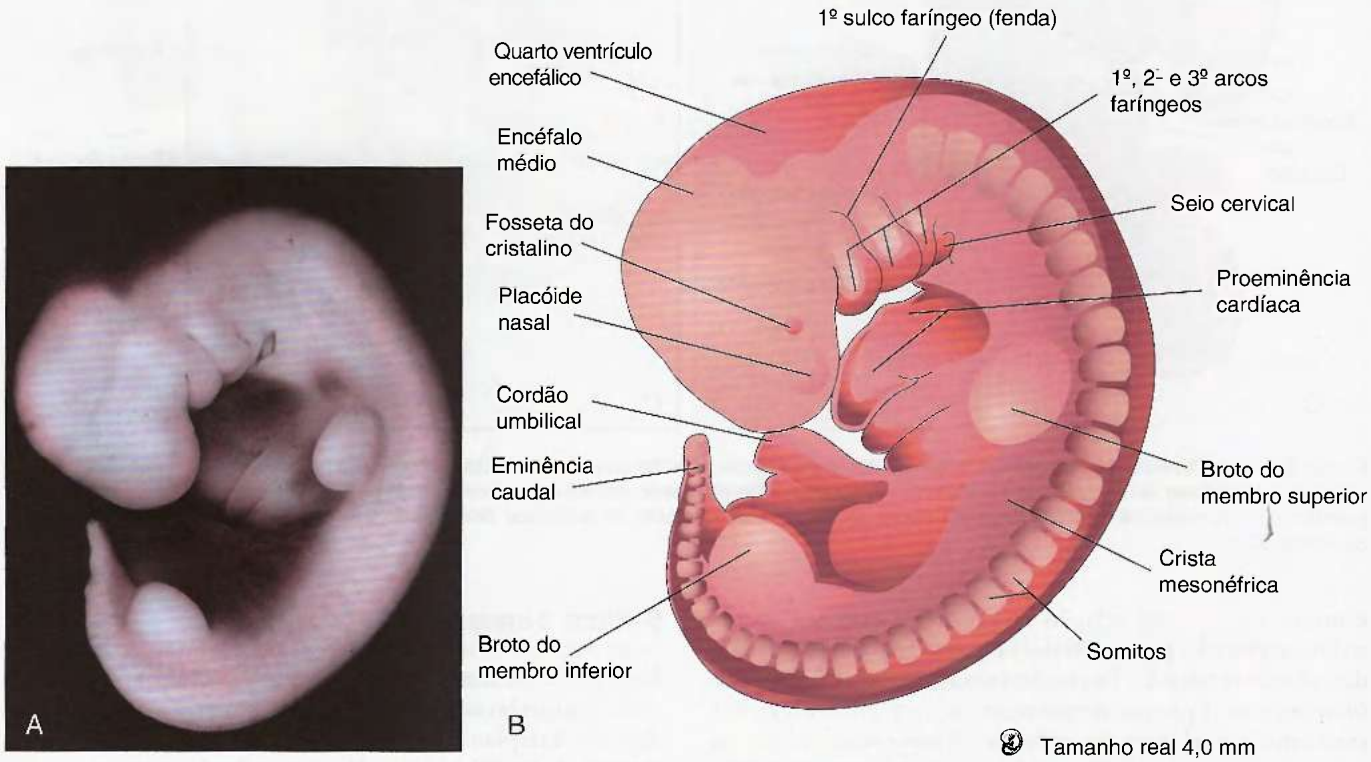


Figura 5-16. **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 14, cerca de 32 dias. O segundo arco faríngeo cresceu sobre o terceiro arco, formando a depressão denominada seio cervical. A crista mesonéfrica indica o local do rim mesonéfrico, um rim transitório (Capítulo 12). **B,** Desenho indicando as estruturas mostradas em **A**. Os brotos dos membros superiores têm forma de remos e os dos membros inferiores assemelham-se a nadadeiras. (**A,** De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas. Washington, DC, National Institutes of Health, 1977.)

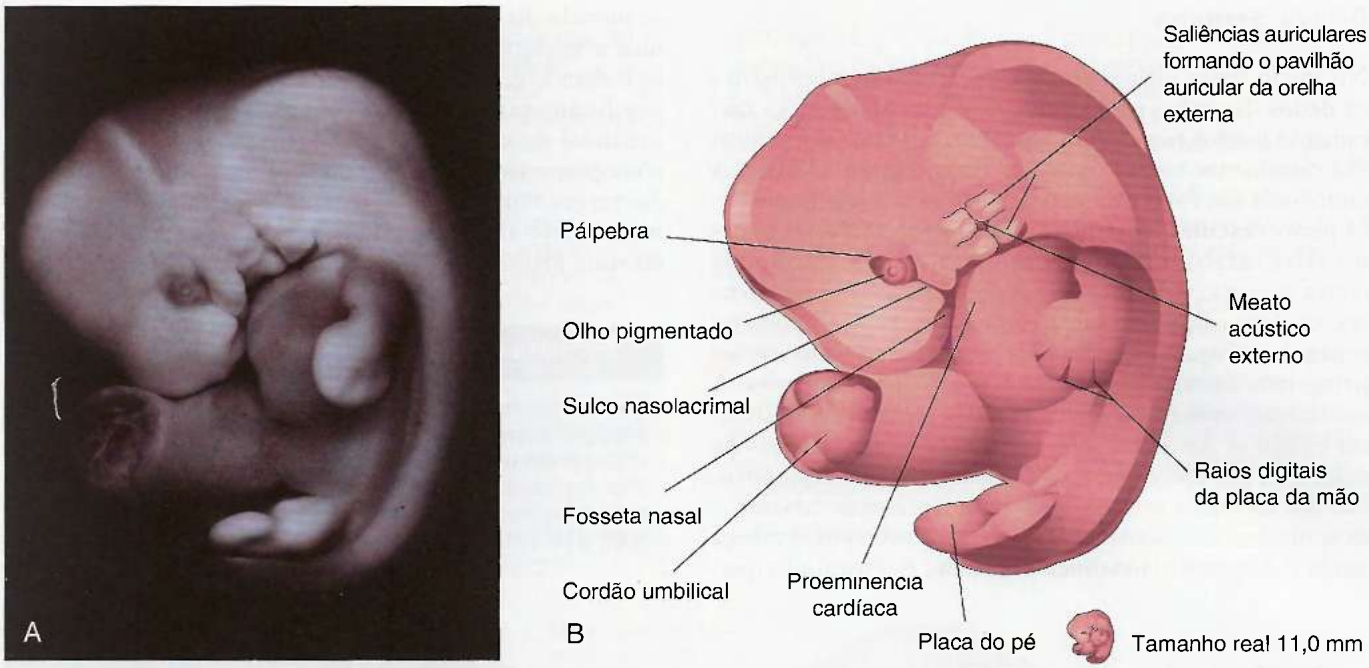


Figura 5-17. **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 17, cerca de 42 dias. Os raios digitais são visíveis na grande placa da mão, indicando o futuro local dos dedos. **B,** Desenho indicando as estruturas mostradas em **A**. São bem evidentes o olho, as saliências auriculares e o meato acústico externo. (**A,** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

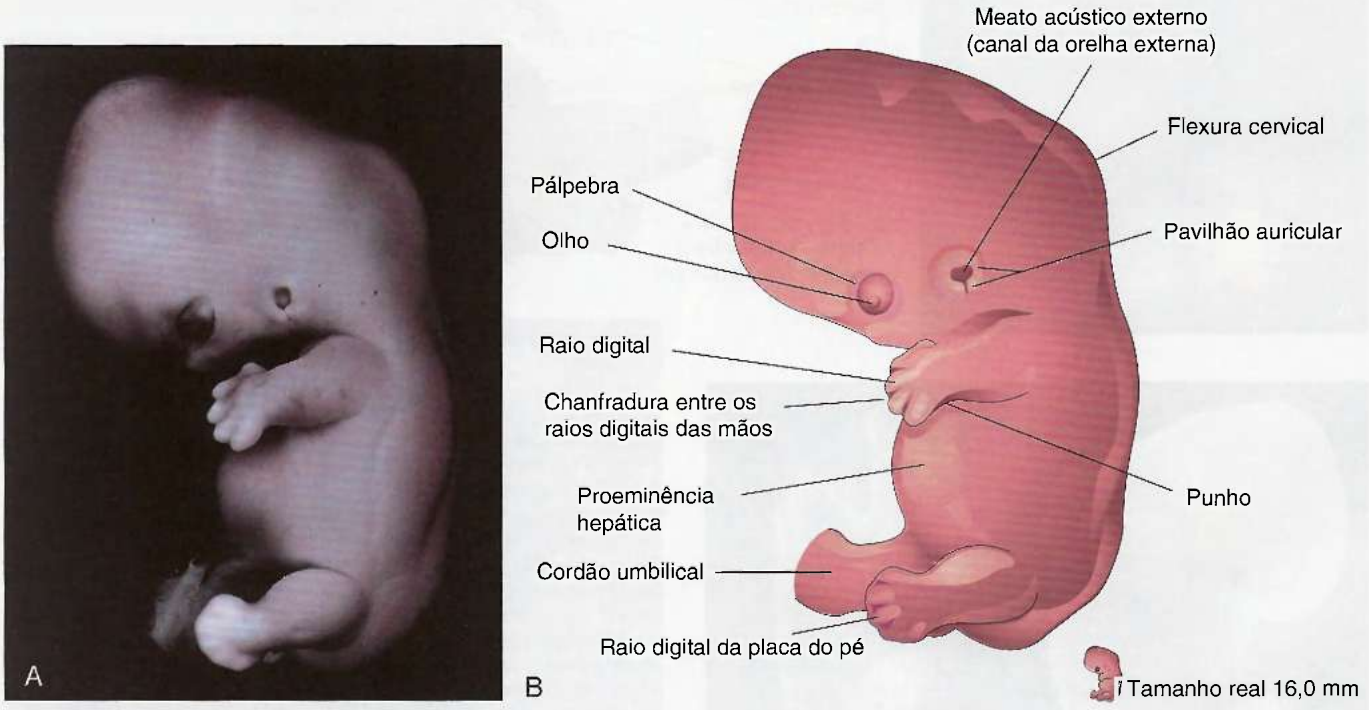


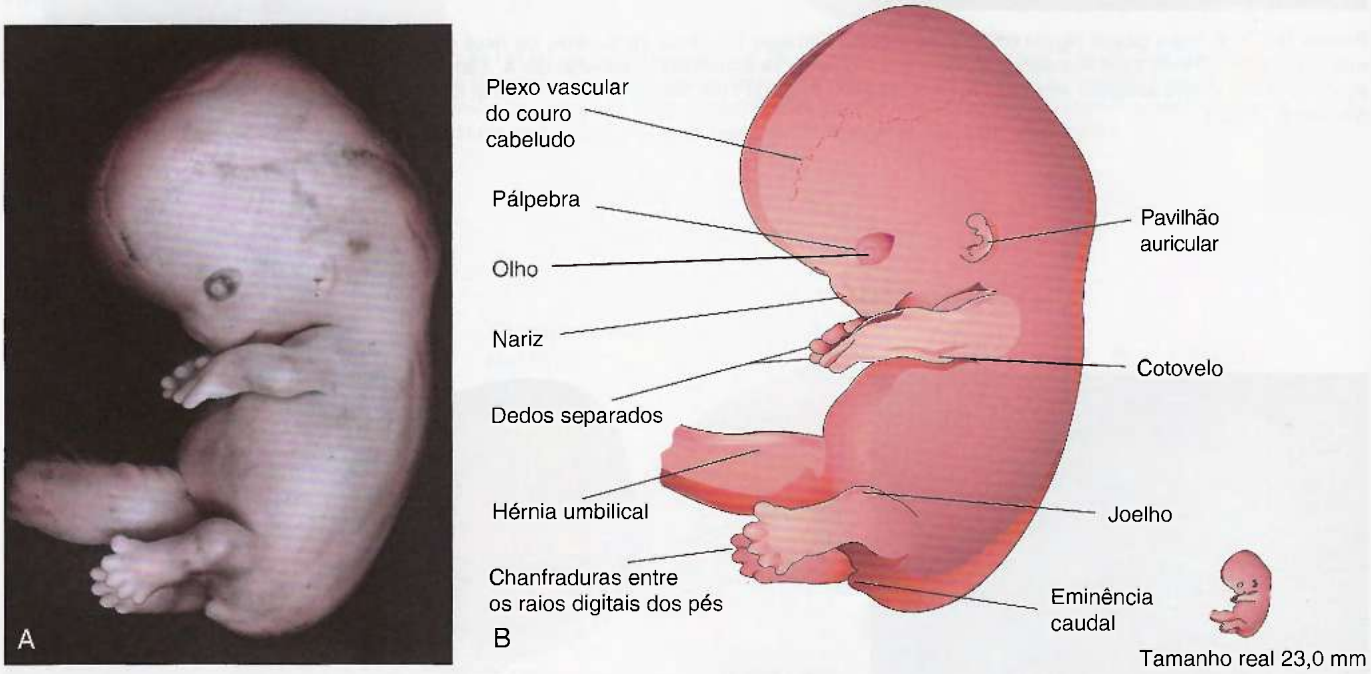
Figura 5-18. **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 19, cerca de 48 dias. A aurícula e o meato acústico externo são agora claramente visíveis. Note a posição relativamente baixa da orelha neste estágio. Agora, os raios digitais são visíveis na placa do pé. A proeminência do abdome é causada principalmente pelo grande tamanho do fígado. **B,** Desenho mostrando as estruturas mostradas em **A.** Observe a mão grande e as chanfraduras entre os raios digitais, que indicam claramente os dedos em desenvolvimento. (**A,** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

Oitava Semana

No início desta última semana do período embrionário, os dedos das mãos estão separados, mas ainda estão claramente unidos por membranas (Fig. 5-19). Chanfraduras são claramente visíveis entre os raios digitais dos pés. A eminência em forma de cauda curta está ainda presente. O plexo **vascular do couro cabeludo** já apareceu e forma faixa característica que envolve a cabeça. No fim da oitava semana, todas as regiões dos membros são evidentes, os dedos ficaram mais compridos e estão totalmente separados (Fig. 5-20). Durante esta semana, ocorrem os primeiros movimentos voluntários dos membros. A ossificação começa no fêmur. Todos os sinais da eminência caudal já desapareceram no fim da oitava semana. As mãos e os pés aproximam-se ventralmente uns dos outros. No fim da oitava semana, o embrião apresenta características nitidamente humanas (Fig. 5-21); entretanto, a cabeça ainda é desproporcionalmente grande, constituindo quase metade do embrião. A região do pescoço já está definida e as pálpebras são mais evidentes. As pálpebras estão se fechando e, no fim da oitava semana, começam a unir-se por fusão epitelial. Os intestinos estão ainda na porção proximal do cordão umbilical. Os pavilhões auriculares começam a assumir sua forma final. Apesar de já existirem diferenças entre os sexos na aparência da genitália externa, elas não são suficientemente distintas para possibilitar uma identificação precisa do sexo (Capítulo 12).

Estimativa da Idade Gestacional e do Embrião

Por convenção, os obstetras expressam a idade da gravidez em semanas menstruais, contando a partir do primeiro dia do último período menstrual normal (UPMN). Esta é a idade gestacional. A idade do embrião começa com a fecundação ou concepção, cerca de 2 semanas após o UPMN. A idade da concepção é usada quando a



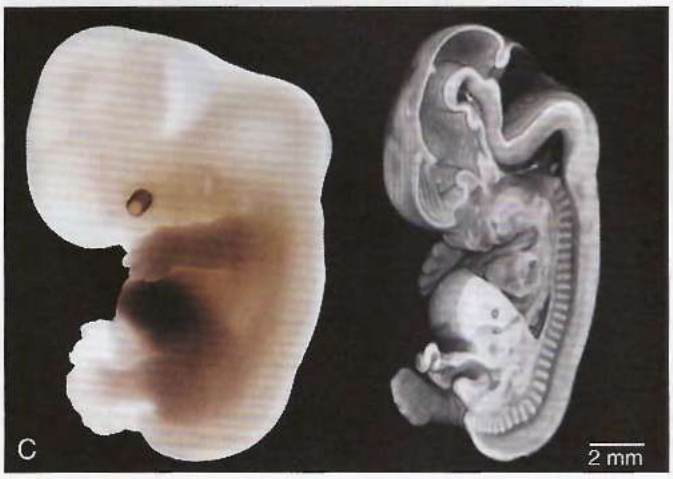


Figura 5-19. **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 21, cerca de 52 dias. Note que os pés têm forma de leque. O plexo vascular do couro cabeludo agora forma uma faixa característica em torno da cabeça. O nariz é curto e o olho é fortemente pigmentado. **B,** Desenho indicando as estruturas mostradas em **A**. Os dedos da mão estão separados e os dos pés começam a se separar. **C,** Embrião humano no estágio Carnegie 20, cerca de 50 dias pós-ovulação, com imagem de microscopia óptica (*esquerda*) e microscopia por ressonância magnética (MRM) (*direita*). Os dados obtidos de MRM foram editados para revelar detalhes anatômicos de um plano sagital médio. (**A,** De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas. Washington, DC, National Institutes of Health, 1977; **B,** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000; **C,** Cortesia do Dr. Bradley R. Smith, Center for In Vivo Microscopy, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina.)

data real da concepção é conhecida em pacientes que se submeteram à fecundação *in vitro* ou à inseminação artificial (Capítulo 2).

O conhecimento da idade do embrião é importante para os obstetras, pois isto afeta os cuidados clínicos, especialmente quando são necessários procedimentos invasivos, tais como amostragem das vilosidades coriônicas e amniocentese (Capítulo 6). Em algumas mulheres, a estimativa do tempo de gestação, a partir somente da história menstrual, pode não ser confiável. A probabilidade de erro na determinação do UPMN é maior nas mulheres que engravidam após interrupção dos anticoncepcionais orais, pois o intervalo entre a interrupção dos hormônios e o início da ovulação é altamente variável. Além disso, um pequeno sangramento uterino, que algumas vezes ocorre durante a implantação do blastocisto, pode ser interpretado erroneamente como uma pequena menstruação. Outros fatores que podem contribuir são a oligomenorréia (menstruação escassa), gravidez no período pós-parto (*i. e.*, algumas semanas após o parto) e o uso de dispositivos intra-uterinos (DIUs). A despeito de possíveis fontes de erro, o UPMN é comumente usado pelos clínicos para estimar a idade do embrião e, na maioria dos casos, é um critério confiável. A avaliação ultra-sonográfica do tamanho da cavidade coriônica (gestacional) e de seu conteúdo embrionário (Fig. 5-22) possibilita aos clínicos fazer uma estimativa precisa da data da concepção.

O dia em que ocorre a fecundação é o ponto de referência mais preciso para uma estimativa da idade; comumente ele é calculado a partir do momento estimado da ovulação, pois o ovócito é normalmente fertilizado dentro de 12 horas após a ovulação. Todas as informações sobre sua idade indicariam o ponto de referência usado, ou seja, dias após o UPMN ou após o tempo estimado da fecundação.

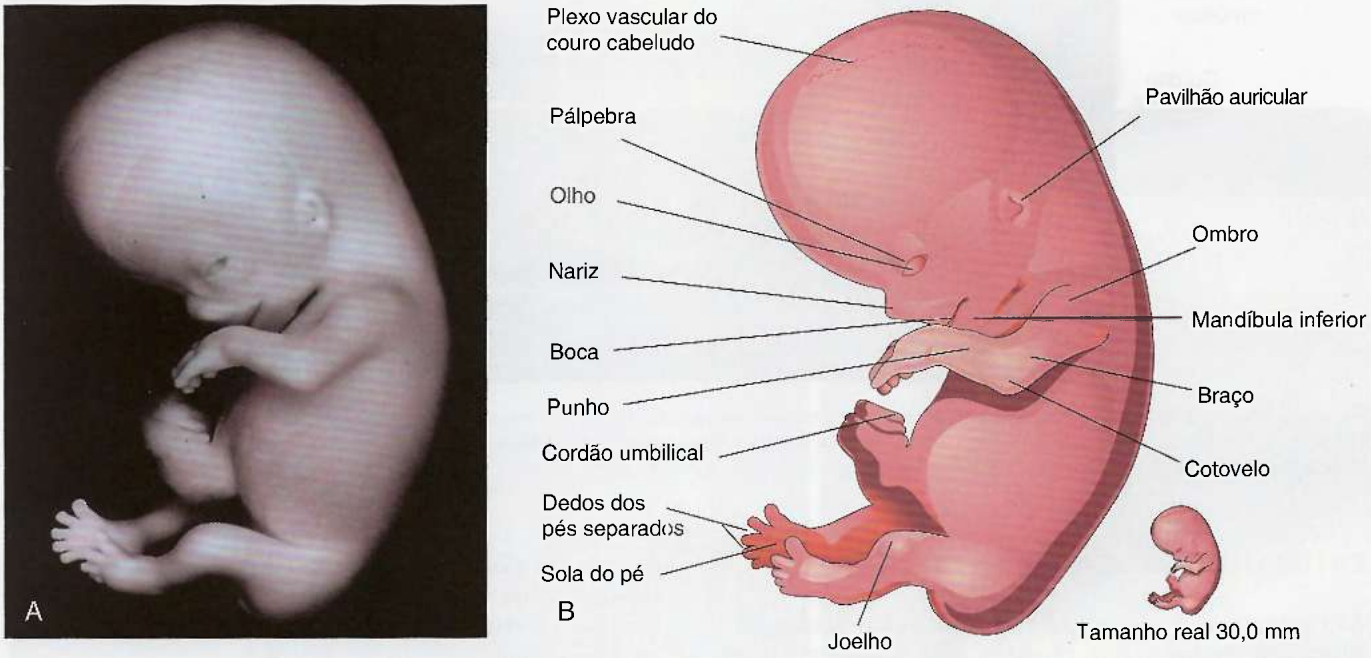




Figura 5-20. **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 23, cerca de 56 dias. O embrião tem nitidamente um aspecto humano. **B,** Desenho indicando as estruturas mostradas em **A**. **C,** Embrião no estágio Carnegie 23, 56 dias depois da ovulação, com imagem de microscopia óptica (*esquerda*) e microscopia por ressonância magnética (MRM) (*direita*). (**A,** De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas. Washington, DC, National Institutes of Health, 1977; **B,** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000; **C,** Cortesia do Dr. Bradley R. Smith, Center for In Vivo Microscopy, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina.)

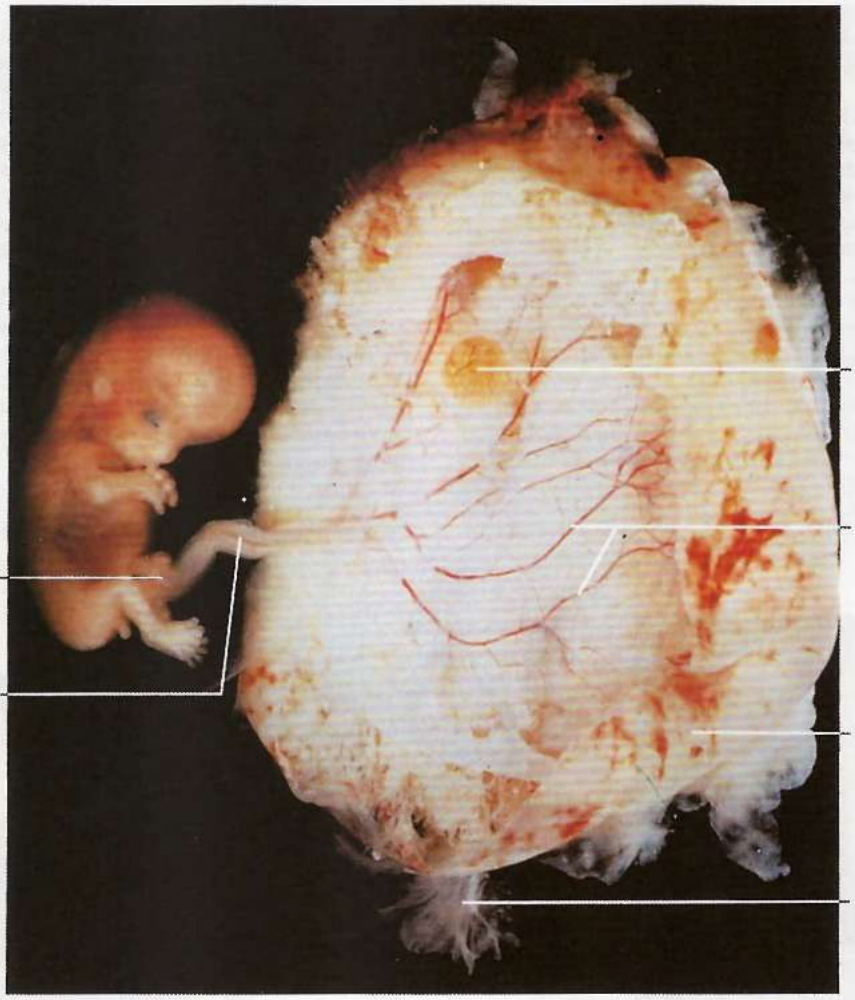


Figura 5-21. Vista lateral de um embrião e seu saco coriônico, no estágio Carnegie 23, cerca de 56 dias. Observe a aparência humana do embrião. (De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas. Washington, DC, National Institutes of Health, 1977.)

ESTIMATIVA DA IDADE DO EMBRIÃO

As estimativas da idade de embriões recuperados após aborto espontâneo, por exemplo, são estabelecidas por meio de suas características externas e medida de seu comprimento (Figs. 5-22 e 5-23; Tabela 5-1). Isoladamente, o tamanho pode ser um critério não confiável, pois a velocidade de crescimento de alguns embriões diminui progressivamente antes da morte. A aparência de membros em desenvolvimento é um critério muito útil para calcular a idade do embrião. Como os embriões na terceira semana e início da quarta são retos (Fig. 5-23*A*), as suas medidas indicam o maior comprimento (MC). A altura na posição sentada, ou comprimento topo da cabeça-nádegas (*crown-rump*, CR), é usada mais freqüentemente em embriões mais velhos (Fig. 5-23*B*). Como não há nenhuma indicação anatômica precisa do topo da cabeça (*crown*) ou das nádegas (*rump*), considera-se que o maior comprimento CR é o mais preciso. A altura de pé, ou comprimento topo da cabeça-calcanhar (*crown-heel*, CH), é, algumas vezes, determinada em embriões com 8 semanas. O comprimento do embrião é apenas um dos critérios para determinar a sua idade (Tabela 5-1). O Sistema Carnegie de Estagiamento de Embriões é usado internacionalmente (Tabela 5-1) e seu uso permite fazer comparações entre os achados de uma pessoa e os de outra.

Exame Ultra-sonográfico de Embriões

A maioria das mulheres que procuram cuidados obstétricos é examinada por ultra-som, pelo menos uma vez durante sua gravidez, por uma ou mais das seguintes razões:

- Estimativa do tempo de gestação, para confirmar a estimativa clínica.
- Avaliação do crescimento do embrião quando há suspeita de retardo do crescimento uterino.
- Orientação durante a amostragem de vilosidade coriônica ou líquido amniótico (Capítulo 6).
- Exame de massa pélvica detectada clinicamente.
- Suspeita de gravidez ectópica (Capítulo 3).
- Possível anormalidade uterina.
- Detecção de anomalias congênitas.

Dados atuais indicam que o uso de ultra-som para avaliação diagnóstica não causa efeitos biológicos confirmados sobre embriões ou fetos.

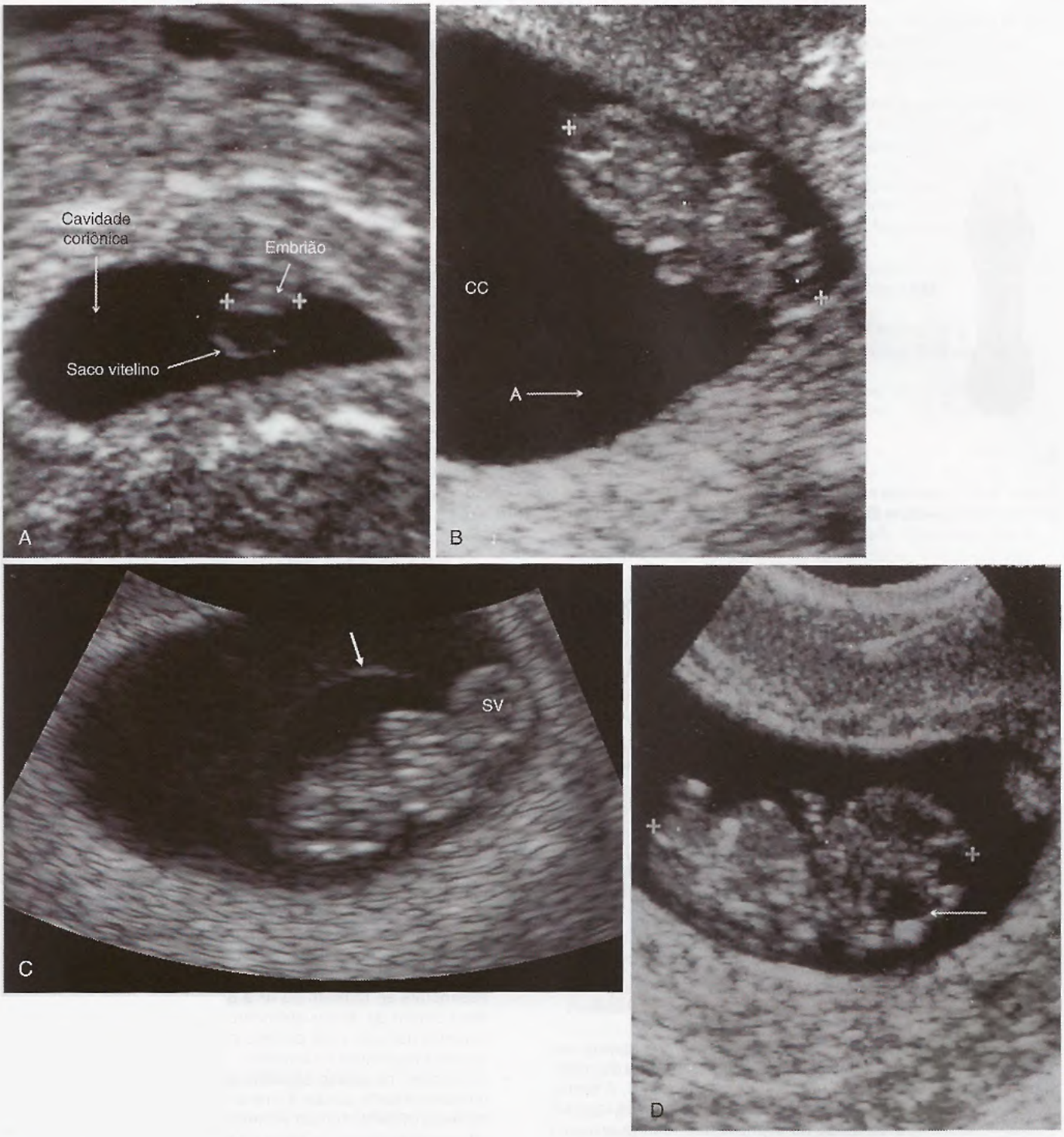


Figura 5-22. Imagens ultra-sonográficas de embriões. **A,** Comprimento topo da cabeça-nádegas (CR) 4,8 mm. O embrião de 4,5 semanas está indicado pelos cursores de medida (+). O saco vitelino está ventral ao embrião. A cavidade coriônica aparece em preto. **B,** Varredura coronal de embrião de 5 semanas (CR 2,09 cm). Os membros superiores são mostrados claramente. O embrião está envolvido por um âmnio delgado (A), de difícil visualização. O líquido na cavidade coriônica (CC) é mais particulado do que o líquido amniótico. **C,** Imagem ultra-sonográfica de um embrião de 6 semanas (8 semanas de idade gestacional). Observe o saco vitelino (SV) e o âmnio (*seta*). **D,** Varredura sagital de um embrião de 7 semanas (CR 2,14 cm) demonstrando o olho, os membros e o quarto ventrículo (*seta*) do encéfalo em desenvolvimento. (**A, B** e **D,** Cortesia de E.A. Lyons, MD, Professor of Radiology and Obstetrics and Gynecology, Heath Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada. **C,** Cortesia do Dr. G. J. Reid, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Women's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

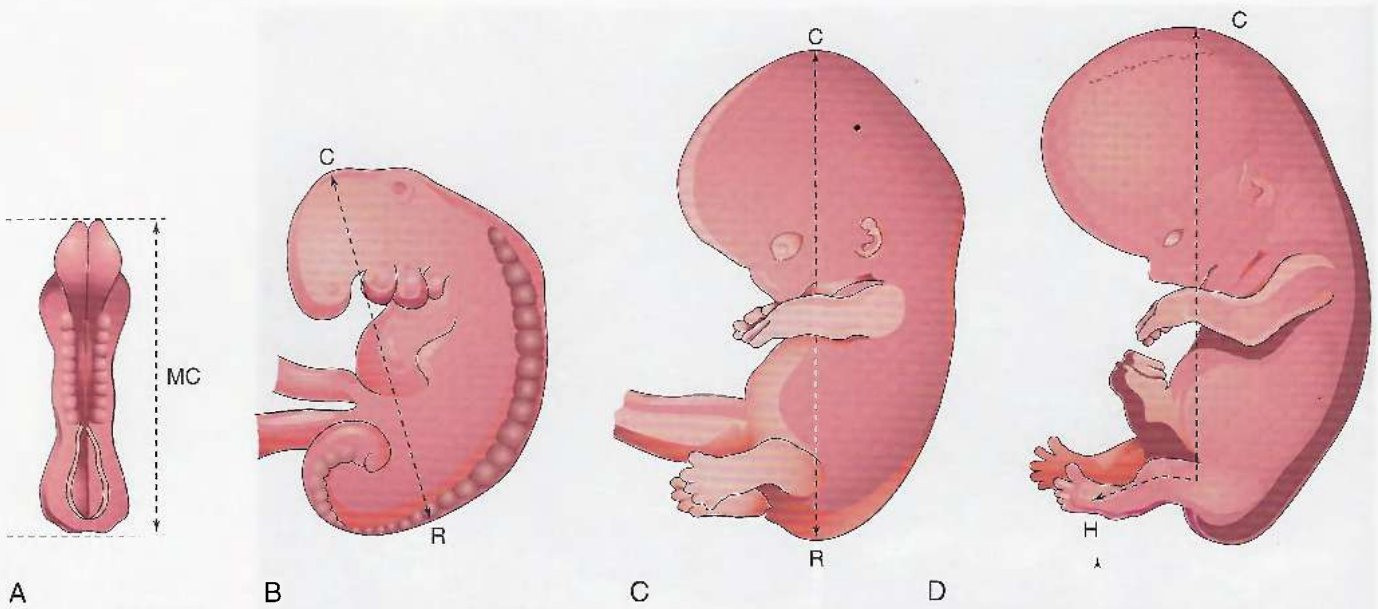


Figura 5-23. Esquemas mostrando os métodos usados para medir o comprimento de embriões. **A**, Maior comprimento (MC). **B** e **C**, Comprimento topo da cabeça-nádegas (CR). **D**, Comprimento topo da cabeça-calcanhar (CH).

O tamanho do embrião de uma mulher grávida pode ser estimado usando-se medidas obtidas por ultra-som. A ultra-sonografia transvaginal/endovaginal permite obter medidas mais precoces e mais precisas do CR na gravidez inicial. No início da quinta semana, o embrião mede 4 a 7 mm de comprimento (Figs. 5-16 e 5-22*A*). Durante a 6ª e 7ª semanas, é possível visualizar estruturas embrionárias discretas (p. ex., partes dos membros), e as medidas CR constituem indicações da idade do embrião com uma precisão de 1 a 4 dias. Além disso, após a sexta semana, é possível medir as dimensões da cabeça e do tronco e usá-las para uma estimativa da idade do embrião. Entretanto, há uma considerável variabilidade no início do crescimento e desenvolvimento do embrião. As diferenças são maiores antes do fim das quatro primeiras semanas do desenvolvimento, mas diminuem no fim do período embrionário.

RESUMO DA QUARTA À OITAVA SEMANA

- No início da quarta semana, *o dobramento nos planos mediano e horizontal* converte o disco embrionário trilaminar achatado em um embrião cilíndrico, em forma de C. A formação da cabeça, da eminência caudal e das pregas laterais é uma seqüência contínua de eventos que resulta em uma constrição entre o embrião e o saco vitelino.
- Com o dobramento cefálico ventral, parte da camada endodérmica é incorporada pela região cefálica do embrião, formando o *intestino anterior*. O dobramento da região cefálica também leva a *membrana bucofaríngea e o coração a se deslocarem ventralmente*, tornando o encéfalo em desenvolvimento a parte mais cefálica do embrião.
- Com o dobramento ventral da eminência caudal, parte da camada germinativa endodérmica é incorporada pela extremidade caudal do embrião, constituindo o *intestino posterior*. A parte terminal do intestino posterior se expande, formando a *cloaca*. O dobramento da região caudal também resulta no deslocamento da membrana cloacal, do alantóide e do pedículo do embrião para a superfície ventral do embrião.
- O dobramento do embrião no plano horizontal leva à incorporação de parte do endoderma ao embrião, constituindo o *intestino médio*.
- O saco vitelino permanece unido ao intestino médio através de um estreito pedículo vitelino. Durante o dobramento no plano horizontal, formam-se *os primórdios das paredes lateral e ventral do corpo*. Como o âmnio se expande, ele envolve o pedículo do embrião, o pedículo vitelino e o alantóide, formando, assim, o revestimento epitelial do cordão umbilical.
- As *três camadas germinativas se diferenciam nos vários tecidos e órgãos*, de modo que, ao final do período embrionário, já estão estabelecidos os primórdios de todos os principais sistemas de órgãos.
- O aspecto externo do embrião é grandemente influenciado pela formação do encéfalo, do coração, do fígado, dos somitos, dos membros, das orelhas, do nariz e dos olhos. Com o desenvolvimento destas estruturas, o aspecto do embrião muda de tal modo que, *ao final da oitava semana, ele possui características indubitavelmente humanas*.
- Como os primórdios das estruturas externas e internas mais essenciais se formam da 4ª à 8ª semana, *este é o período mais crítico do desenvolvimento*. Perturbações do desenvolvimento durante este período podem originar grandes anomalias congênitas no embrião.
- Avaliações razoáveis da idade do embrião podem ser determinadas a partir do dia do início do último período menstrual normal (UPMN), tempo estimado da fecundação, medidas ultra-sonográficas do saco coriônico e do embrião e exame das características externas do embrião.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 5-1

Uma mulher de 28 anos de idade, que fumava muito desde a adolescência, foi informada que estava no segundo mês de gravidez.

- O que, provavelmente, diria o médico a esta paciente a respeito do seu hábito de fumar e sobre o uso de outras drogas (p. ex., álcool)?

Caso 5-2

Geralmente, os médicos explicam a suas pacientes qual é o período crítico do desenvolvimento.

- Por que o período embrionário é um estágio tão crítico do desenvolvimento?

Caso 5-3

- Uma paciente estava preocupada com o que lera no jornal a respeito de efeitos recentes de drogas em animais de laboratório.
- Estudos realizados em animais experimentais permitem prever os possíveis efeitos lesivos de drogas sobre o embrião humano?
- Discuta a formação das camadas germinativas e a organogênese.

Caso 5-4

Uma mulher com 30 anos de idade não tinha certeza de quando havia ocorrido seu último período menstrual normal (UPMN). Ela informou que seus ciclos menstruais eram irregulares.

- Por que a informação dada por uma paciente sobre a data do início de uma gravidez pode não ser confiável?
- Que técnicas clínicas estão agora disponíveis para avaliar a idade do embrião?

Caso 5-5

Uma mulher que acabara de engravidar disse a seu médico ter tomado, acidentalmente, uma pílula para dormir que lhe fora dada por uma amiga. Ela queria saber se isto poderia prejudicar o desenvolvimento dos membros do bebê.

- É provável que uma droga reconhecidamente causadora de graves defeitos dos membros cause estas anomalias quando administradas durante a oitava semana?
- Discuta o mecanismo de ação destes teratógenos (Capítulo 20).

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Ashe HL, Briscoe J: The interpretation of morphogen gradients. Developmento 133:385, 2006.

Barnea ER, Hustin J, Jauniaux E (eds): *The First Twelve Weeks of Gestation*. Berlin, Springer Verlag, 1992.

Bhalla US: Models of cell signaling pathways. Curr Opin Gent Dev 14:375, 2004.

Cooke J: Vertebrate left and right: finally a cascade, but first a flow? *BioEssays 21*:537, 1999.

Dickey RP, Gasser RF: Computer analysis of the human embryo growth curve: differences between published ultrasound findings on living embryos in utero and data on fixed specimens. *Anat Rec 237*:400, 1993.

Dickey RP, Gasser RF: Ultrasound evidence for variability in the size and development of normal human embryos before the tenth post-insemination week after assisted reproductive technologies. *Hum Reprod 8*:331, 1993.

Filly RA, Hadlock FP: Sonographic determination of menstrual age. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Gasser, RF: Digitally reproduced embryonic morphology DVD. Computer Imaging Laboratory, Cell Biology and Anatomy, LSU Health Sciences Center, New Orleans, LA, 2004.

Gilbert SF: *Developmental Biology*, 6th ed. Sunderland, Sinauer, 2000.

Hardin J, Walston T: Models of morphogenesis: The mechanisms and mechanics of cell rearrangement. Curr Opin Genet Dev 14: 399, 2004.

Iffy L, Shepard TH, Jakobovits A, et al: The rate of growth in young human embryos of Streeter's horizons XIII and XXIII. *Acta Anat 66*:178, 1967.

Jirásek JE (ed): An Atlas of Human Prenatal Developmental Mechanics. Anatomy and Staging. London and New York, Taylor & Francis, 2004.

Kalousek DK, Fitch N, Paradice BA: *Pathology of the Human Embryo and Previable Fetus: An Atlas*. New York, Springer Verlag, 1990.

Laing FC, Frates MC: Ultrasound evaluation during the first trimester of pregnancy. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Lerner JP: Fetal growth and well-being. Obstet Gynecol Chin N Am 31:159, 2004.

Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Clinical Embryology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Nishimura H, Tanimura T, Semba R, Uwabe C: Normal development of early human embryos: observation of 90 specimens at Carnegie stages 7 to 13. *Teratology 10*:1, 1974.

O'Rahilly R, Müller F: *Developmental Stages in Human Embryos*. Washington, Carnegie Institute of Washington, 1987.

Persaud TVN, Hay JC: Normal embryonic and fetal development. In Reece EA, Hobbins JC (eds.): Clinical Obstetrics: The fetus and Mother, 3rd ed. Blackwell Publishing, UK, 2006, pp. 19-32.

Shiota K: Development and intrauterine fate of normal and abnormal human conceptuses. *Congen Anom 31*:67, 1991.

Slack J: *Essential Developmental Biology*. Oxford, Blackwell Science, 2001.

Streeter GL: Developmental horizons in human embryos: description of age groups XV, XVI, XVII, and XVIII. *Contrib Embryol Carnegie Inst 32*:133, 1948.

Streeter GL: Developmental horizons in human embryos: description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contrib Embryol Carnegie Inst 30*:211, 1942.

Streeter GL: Developmental horizons in human embryos: description of age group XIII, embryos of 4 or 5 millimeters long, and age group XIV, period of identification of the lens vesicle. *Contrib Embryol Carnegie Inst 31*:27, 1945.

Streeter GL, Heuser CH, Corner GW: Developmental horizons in human embryos: description of age groups XIX, XX, XXI, XXII, and XXIII. *Contrib Embryol Carnegie Inst 34*:165, 1951.

Yamada S, Uwabe C, Nakatsu-Komatsu, T, et al: Graphic and movie illustrations of human prenatal development and their application to embryological education based on the human embryi specimens in Kyoto Collection. Dev. Dynam 235:468, 2006.

6

Período Fetal: Da Nona Semana ao Nascimento

Estimativa da Idade Fetal, *100*
- Trimestres da Gestação, *100*
- Medidas e Características dos Fetos, *100*

Pontos Importantes do Período Fetal, *101*
- Da Nona à Décima Segunda Semana, *101*
- Da Décima Terceira à Décima Sexta Semana, *101*
- Da Décima Sétima à Vigésima Semana, *102*
- Da Vigésima Primeira à Vigésima Quinta Semana, *103*
- Da Vigésima Sexta à Vigésima Nona Semana, *104*
- Da Trigésima à Trigésima Quarta Semana, *104*
- Da Trigésima Quinta à Trigésima Oitava Semana, *105*

Data Provável do Parto, *105*

Fatores que Influenciam o Crescimento Fetal, *106*
- Tabagismo, *107*
- Gravidez Múltipla, *107*
- Álcool e Drogas Ilícitas, *107*
- Fluxo Sangüíneo Uteroplacentário e Fetoplacentário Deficiente, *107*
- Fatores Genéticos e Retardo do Crescimento, *107*

Procedimentos da Avaliação do Estado do Feto, *107*
- Ultra-sonografia, *107*
- Amniocentese Diagnóstica, *107*
- Dosagem de Alfafetoproteína, *109*
- Estudos Espectrofotométricos, *109*
- Amostragem de Vilosidade Coriônica, *109*
- Padrões da Cromatina Sexual, *109*
- Cultura de Células e Análise Cromossômica, *109*
- Transfusão Fetal Intra-Uterina, *110*
- Fetoscopia, *110*
- Amostra Percutânea de Sangue do Cordão Umbilical, *110*
- Tomografia Computadorizada e Imagem por Ressonância Magnética, *110*
- Monitoramento Fetal, *110*

Resumo do Período Fetal, *111*

Questões de Orientação Clínica, *111*

Embora a transformação do embrião em feto seja gradual, a mudança de nome é relevante, pois significa que o embrião tornou-se um ser humano reconhecível e que já se formaram todos os sistemas importantes. O desenvolvimento durante o período fetal está basicamente relacionado com o rápido crescimento do corpo e com a diferenciação dos tecidos, órgãos e sistemas. Uma notável mudança que ocorre durante o período fetal é a diminuição relativa do crescimento da cabeça em comparação com o do resto do corpo. A taxa de crescimento do corpo durante o período fetal é muito grande (Fig. 6-1 e Tabela 6-1), e, durante as últimas semanas, o ganho de peso pelo feto é fenomenal. Períodos de crescimento contínuo se alternam com intervalos prolongados de ausência de crescimento.

Viabilidade dos Fetos

A viabilidade é definida como a capacidade dos fetos de sobreviver no meio extra-uterino (*i. e.*, após um parto prematuro). Geralmente, fetos pesando menos de 500 g ao nascimento não sobrevivem. Muitas crianças nascem a termo com peso baixo por causa de retardo do crescimento intra-uterino (IUGR — *intrauterine growth restricton*). Entretanto, alguns fetos que nascem pesando menos de 500 g poderão sobreviver se receberem cuidados adequados no pós-parto; estes fetos são denominados crianças com peso extremamente baixo ao nascimento, ou crianças imaturas. A maioria dos fetos que nascem pesando entre 1.500 e 2.500 g sobrevive, mas pode apresentar complicações; são as chamadas crianças prematuras. A prematuridade é uma das causas mais comuns de morbidade e morte perinatal.

Tabela 6-1. Critérios para Estimar a Idade de Fecundação durante o Período Fetal

IDADE (SEMANAS)	COMPRIMENTO CR (MM)*	COMPRIMENTO DO PÉ (MM)*	PESO FETAL (G)†	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS EXTERNAS
Fetos Pré-Viáveis				
9	50	7	8	*Pálpebras fechando-se ou fechadas.* Cabeça grande e mais arredondada. Genitália externa ainda não identificável como masculina ou feminina. Intestinos na parte proximal do cordão umbilical. Orelhas em posição baixa.
10	61	9	14	*Intestinos no abdome.* Desenvolvimento inicial das unhas das mãos.
12	87	14	45	*Sexo distinguível externamente.* Pescoço bem definido.
14	120	20	110	*Cabeça ereta.* Olhos colocados anteriormente. Orelhas em posição próxima à definitiva. Membros inferiores bem desenvolvidos. Início do desenvolvimento das unhas dos pés.
16	140	27	200	*Orelhas externas destacam-se da cabeça.*
18	160	33	320	*Verniz caseosa cobre a pele.* Movimentos (sinais de vida) sentidos pela mãe.
20	190	39	460	*Cabelos e pêlos do corpo (lanugo) visíveis.*
Fetos Viáveis‡				
22	210	45	630	*Pele enrugada, translúcida, com tonalidade rósea a vermelha.*
24	230	50	820	*Unhas das mãos presentes.* Corpo magro.
26	250	55	1.000	*Pálpebras parcialmente abertas.* Cílios presentes.
28	270	59	1.300	*Olhos bem abertos.* Com freqüência, boa quantidade de cabelos presente. Pele levemente enrugada.
30	280	63	1.700	*Unhas dos pés presentes.* Corpo ficando roliço. Testículos descendo.
32	300	68	2.100	*Unhas das mãos chegam às pontas dos dedos.* Pele lisa.
36	340	79	2.900	*Corpo geralmente gorducho.* Lanugo (pêlos) quase ausente. Unhas dos pés chegam às pontas dos dedos. Membros flexionados; mãos fechadas firmemente.
38	360	83	3.400	*Tórax saliente; mamas fazem protrusão.* Testículos no escroto ou palpáveis nos canais inguinais. Unhas das mãos ultrapassam a ponta dos dedos.

*Estas medidas são médias e, portanto, podem não ser aplicáveis a casos específicos; a variação das dimensões aumenta com a idade.
†Estes pesos referem-se a fetos que foram fixados cerca de 2 semanas em formol a 10%. Espécimes frescos geralmente pesam 5% menos.
‡Não há um limite definido de desenvolvimento, idade ou peso no qual um feto se torna automaticamente viável, ou além do qual a sobrevivência está assegurada, mas a experiência mostrou ser rara a sobrevivência de uma criança com menos de 500 g ou cuja idade de fecundação seja menor do que 22 semanas. Mesmo fetos nascidos entre 26 e 28 semanas têm dificuldade de sobreviver, principalmente porque os sistemas respiratório e nervoso central ainda não se diferenciaram completamente.
CR, topo da cabeça-nádegas.

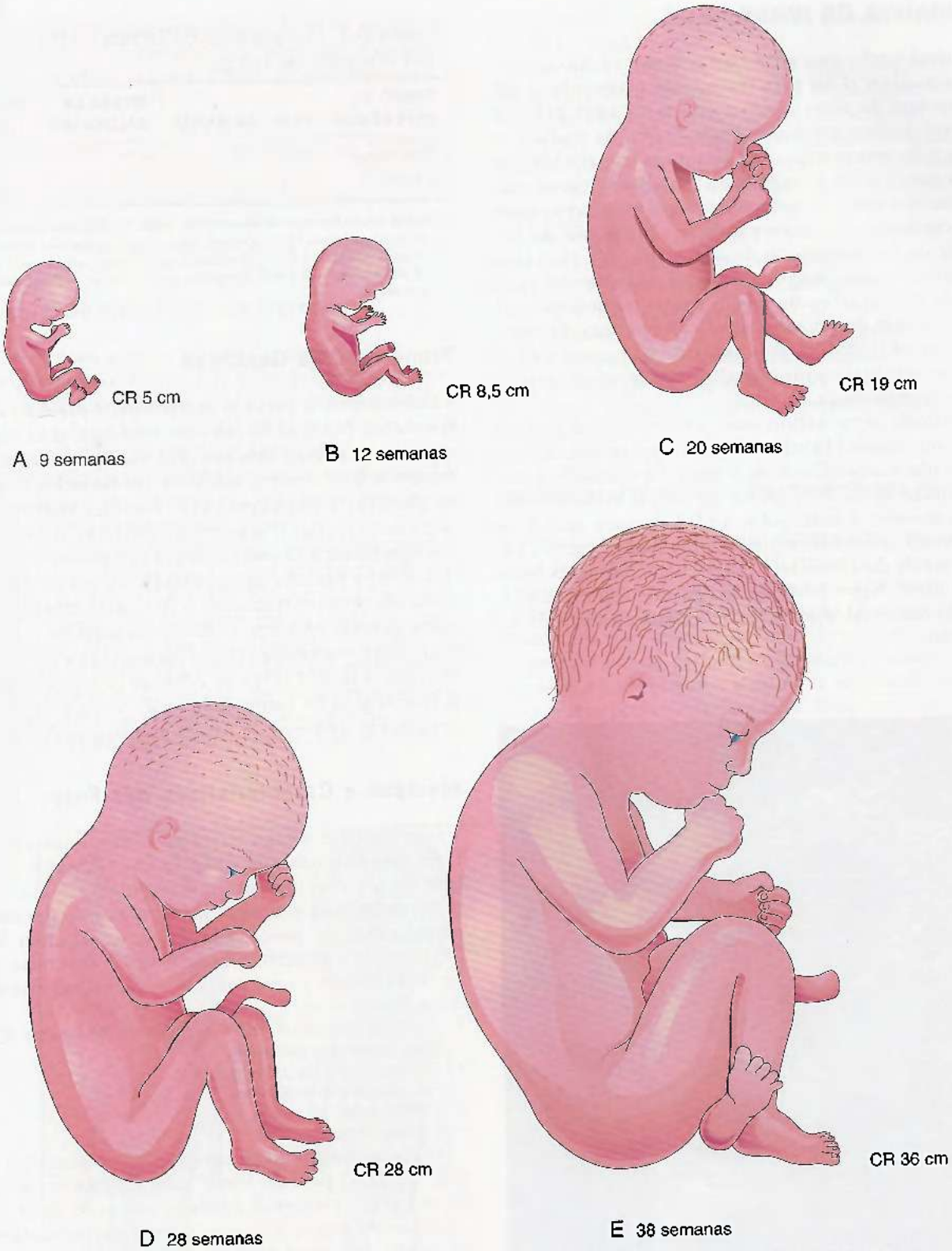


Figura 6-1. Desenhos de fetos em vários estágios do desenvolvimento. O cabelo geralmente começa a aparecer com cerca de 20 semanas, e as sobrancelhas e os cílios geralmente são reconhecíveis com cerca de 24 semanas. Os olhos se abrem com cerca de 26 semanas. CR, comprimento topo da cabeça-nádegas.

ESTIMATIVA DA IDADE FETAL

É possível medir com ultra-som o comprimento topo da cabeça-nádegas (CR) para determinar o tamanho e idade provável do feto, assim como fazer uma previsão confiável da *data provável do parto* (DPP). As medidas da cabeça e do comprimento do fêmur do feto também são usadas para avaliar a idade fetal. Na clínica, usa-se com freqüência o *tempo de gestação*, embora este termo possa gerar confusão, pois parece indicar a idade real do feto a partir da fecundação ou da concepção. Na realidade, este termo é usado mais freqüentemente como sinônimo da idade menstrual — ou seja, o tempo transcorrido calculado a partir do primeiro dia do último período menstrual normal (UPMN). É importante que quem solicita o exame por ultra-som e o ultra-sonografista usem a mesma terminologia.

O período intra-uterino pode ser dividido em dias, semanas ou meses (Tabela 6-2), mas geram-se dúvidas quando não é especificado se a idade foi calculada a partir do início do UPMN ou do dia estimado da fecundação. As maiores dúvidas sobre a idade surgem quando se usam meses, particularmente quando não é especificado se são meses do calendário (28-31 dias) ou meses lunares (28 dias). Neste livro, exceto quando especificado, a idade do feto é calculada a partir da data estimada da fecundação.



Figura 6-2. Varredura por ultra-som de um feto com 9 semanas (idade gestacional de 11 semanas). Note o âmnio, o cordão umbilical, a cavidade amniótica (A) e a cavidade coriônica. (Cortesia do Dr. E.A. Lyons, MD, Professor of Radiology and Obstetrics and Gynecology, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Tabela 6-2. Comparação do Tempo de Gestação em Unidades de Tempo

PONTO DE REFERÊNCIA	DIAS	SEMANAS	MESES DE CALENDARIO	MESES LUNARES
Fecundação*	266	38	8,75	9,5
UPMN	280	40	9,25	10

*A data de nascimento é calculada como sendo 266 dias após a data estimada da fertilização, ou 280 dias após o início do último período menstrual normal (UPMN). Desde a fertilização até o fim do período embrionário (8 semanas), a idade é melhor expressa em dias;depois, a idade é dada em semanas.

Trimestres da Gestação

Clinicamente, o período gestacional é dividido em três trimestres. No final do primeiro trimestre, já se formaram todos os principais sistemas (Fig. 6-1*B*). No segundo trimestre, o feto cresce o suficiente em tamanho, o que torna possível a visualização de detalhes anatômicos na ultra-sonografia. Durante este período, usando ultra-sonografia de alta definição em tempo real, é possível descobrir a maioria das principais anomalias fetais. No início do terceiro trimestre, o feto pode sobreviver, caso nasça prematuramente. Com 35 semanas de gestação, o feto chega a uma importante característica do desenvolvimento. Ele pesa cerca de 2.500 g, peso este usado para definir o grau de maturidade fetal. Neste estágio, o feto geralmente sobrevive se nascer prematuramente.

Medidas e Características dos Fetos

Várias medidas e características externas são úteis para fazer uma estimativa da idade do feto (Tabela 6-1). Até o final do primeiro trimestre, a avaliação do CR é o método preferencial para estimar a idade fetal, pois durante este período há muito pouca variabilidade no tamanho do feto. No segundo e terceiro trimestres, várias estruturas podem ser identificadas e medidas com o ultra-som, mas as medidas básicas são:

- Diâmetro biparietal (DBP) — diâmetro da cabeça entre as duas saliências parietais.
- Circunferência da cabeça.
- Circunferência abdominal.
- Comprimento do fêmur.
- Comprimento do pé.

O comprimento do pé correlaciona-se bem com o CR (Fig. 6-12). O peso do feto é, com freqüência, um critério útil para a estimativa da idade, mas pode haver discrepância entre a idade e o peso de um feto, particularmente quando a mãe teve distúrbios metabólicos, tais como *diabetes mellitus*, durante a gravidez. Nestes casos, freqüentemente o peso fetal excede os valores considerados normais para o CR.

Fetos recém-expulsos têm um aspecto brilhante translúcido, enquanto os mortos há vários dias antes do aborto espontâneo têm um aspecto curtido e não possuem uma elasticidade normal. As dimensões fetais obtidas por ultra-sonografia aproximam-se muito das medidas de CR

de fetos abortados espontaneamente. A determinação do tamanho de um feto, especialmente da cabeça, é de grande valia para o obstetra nos cuidados de pacientes.

PONTOS IMPORTANTES DO PERÍODO FETAL

Não há um sistema de estadiamento formal para o período fetal; entretanto, é útil levar em consideração as mudanças que ocorrem em períodos de 4 a 5 semanas.

Da Nona à Décima Segunda Semana

No início da nona semana, a cabeça constitui quase a metade do CR do feto (Figs. 6-1*A*, 6-2 e 6-3). Subseqüentemente, há uma rápida aceleração do crescimento do comprimento do corpo e, no final de 12 semanas, o CR já é mais que o dobro (Tabela 6-1). Apesar de o crescimento da cabeça diminuir consideravelmente no final da 12ª semana, ela ainda é desproporcionalmente grande em comparação com o restante do corpo.

Com nove semanas, a face é larga, os olhos estão muito separados, as orelhas têm implantação baixa e as pálpebras estão fundidas (Fig. 6-4*B*). No fim das 12 semanas, *centros de ossificação primária* aparecem no esqueleto, especialmente no crânio e nos ossos longos. No início da nona semana, as pernas são curtas e as coxas relativamente pequenas. No fim de 12 semanas, os membros superiores quase alcançaram seu comprimento final relativo, mas os membros inferiores ainda não estão tão bem desenvolvidos e são um pouco mais curtos do que seu comprimento relativo final.

A genitália externa de homens e mulheres parece semelhante até o final da nona semana. A sua forma fetal madura não está estabelecida até a 12ª semana. As alças intestinais são claramente visíveis na extremidade proximal do cordão umbilical na metade da 10ª semana (Fig. 6-4*B*). Na 11ª semana, o intestino já retornou para o abdome (Fig. 6-5).

Com 9 semanas, o fígado é o principal local da *eritropoese* (formação de glóbulos vermelhos do sangue). No final da 12ª semana, esta atividade diminui no fígado e começa no baço. A *formação de urina* começa entre a 9ª e a 12ª semana, e a urina é lançada no líquido amniótico. O feto reabsorve parte deste fluido depois de degluti-lo. Os produtos de excreção fetal são transferidos para a circulação materna cruzando a membrana placentária (Capítulo 7).

Da Décima Terceira à Décima Sexta Semana

O crescimento é muito rápido durante este período (Figs. 6-6 e 6-7; Tabela 6-1). Com 16 semanas, a cabeça é relativamente pequena, em comparação com a de um feto de 12 semanas, e os membros inferiores ficaram mais compridos. Os movimentos dos membros, que começam a ocorrer no fim do período embrionário, tornam-se coordenados na 14ª semana, mas ainda são muito discretos para serem percebidos pela mãe. Estes movimentos são visíveis ao ultra-som.

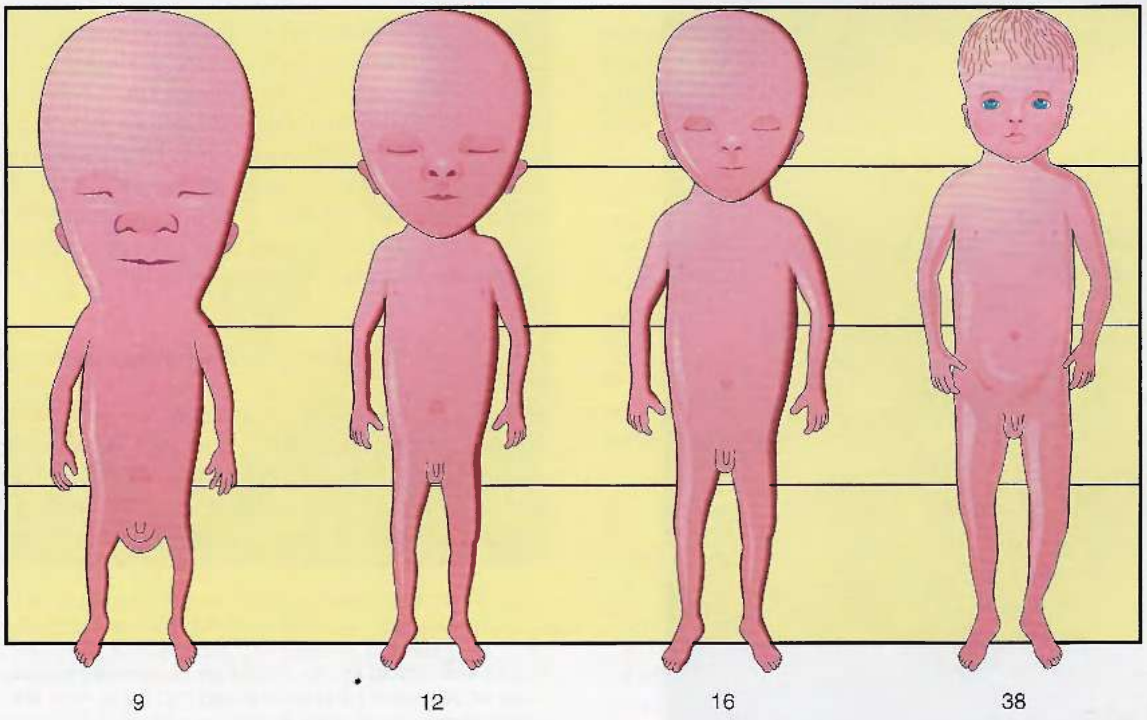


Figura 6-3. Esquema ilustrando as mudanças nas proporções do corpo durante o período fetal. Com 9 semanas, a cabeça tem cerca da metade do comprimento cabeça-nádegas do feto. Com 36 semanas, as circunferências da cabeça e do abdome são aproximadamente iguais. Depois disso (38 semanas), a circunferência do abdome pode ser maior. Todos os estágios foram desenhados de modo a ficar com a mesma altura total.

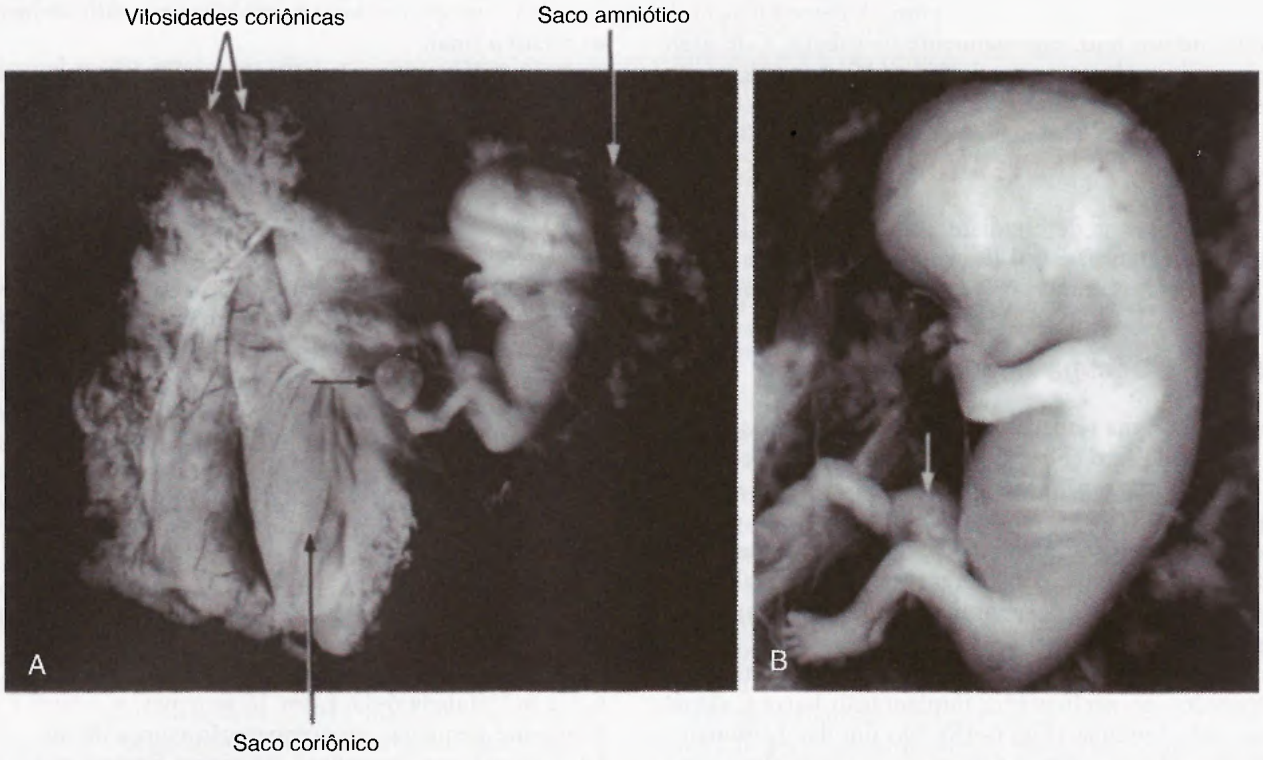


Figura 6-4. Fotografias de um feto de nove semanas no saco amniótico, exposto pela remoção do saco coriônico. **A,** Tamanho real. O restante do saco vitelino está indicado por uma *seta*. **B,** Fotografia ampliada do feto (2×). Note as seguintes características: cabeça grande, costelas cartilaginosas e intestino no cordão umbilical *(seta)*. (Cortesia da Professora Jean Hay [aposentada], Department of Human Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)



A *ossificação do esqueleto do feto* é ativa e os ossos são claramente visíveis nas imagens de ultra-som obtidas no início da 16ª semana. *Movimentos lentos dos olhos ocorrem com 14 semanas*. O padrão dos cabelos do couro cabeludo também é determinado durante este período. Com 16 semanas, os ovários já se diferenciaram e contêm folículos primordiais com ovogônias (Capítulo 12). A genitália externa pode ser reconhecida entre 12 e 14 semanas na maioria dos casos. Com 16 semanas, os olhos ocupam uma posição anterior na face, e não mais ântero-lateral. Além disso, as orelhas externas estão próximas de sua posição definitiva de ambos os lados da cabeça.

Da Décima Sétima à Vigésima Semana

Durante este período, o crescimento fica mais lento, mas o feto ainda aumenta o CR em cerca de 50 mm (Figs. 6-6 e 6-8; Tabela 6-1). Os movimentos fetais — **pontapés** — são percebidos com maior freqüência pela mãe. Nesta época, a pele está coberta por um material gorduroso, com

Figura 6-5. Fotografia de um feto de 11 semanas exposto pela remoção dos sacos coriônico e amniótico (1,5×). Note que a cabeça é relativamente grande e que o intestino não está mais no cordão umbilical. (Cortesia da Professora Jean Hay [aposentada], Department of Human Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

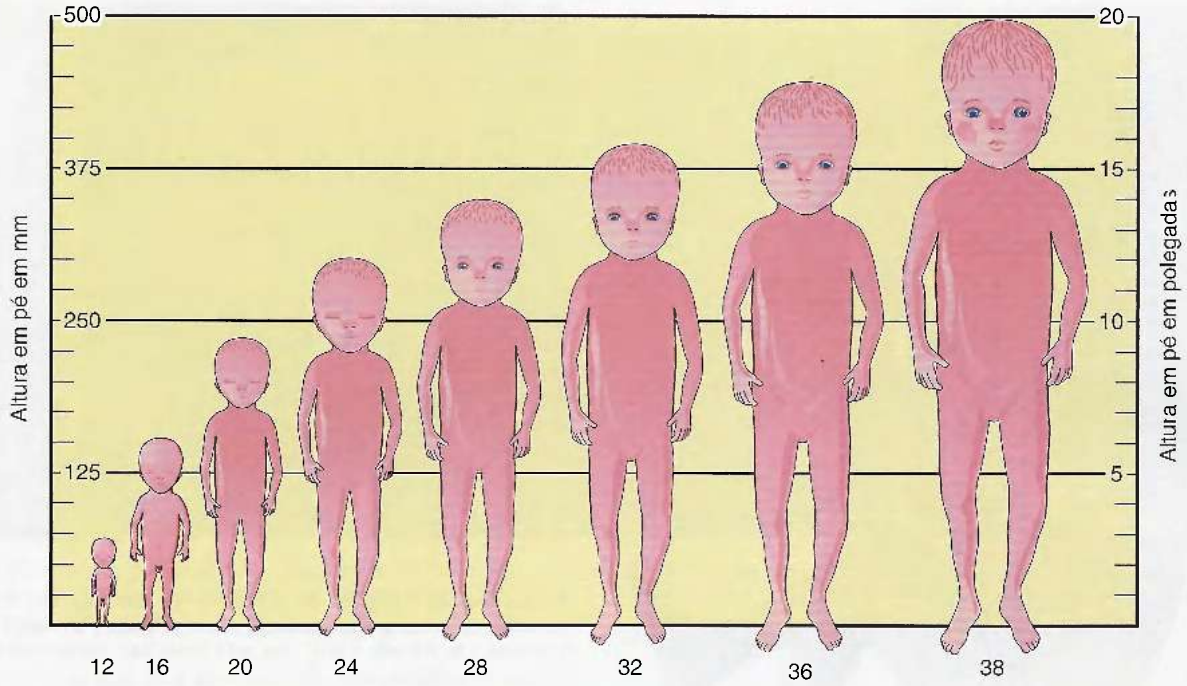


Figura 6-6. Esquema, desenhado em escala, ilustrando as mudanças de tamanho do feto humano.

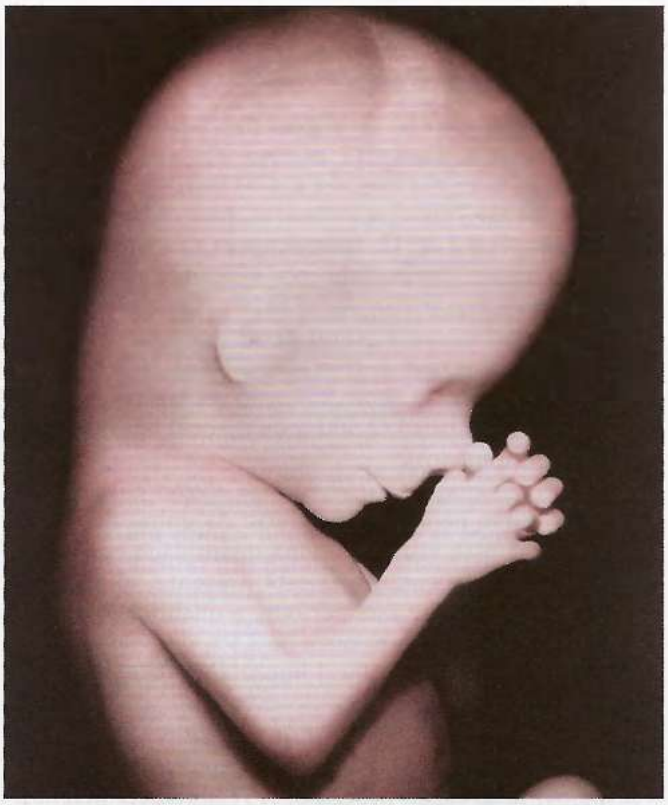


Figura 6-7. Fotografia ampliada da cabeça e dos ombros de um feto de 13 semanas. (Cortesia da Professora Jean Hay [aposentada], Department of Human Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

aspecto de queijo — **verniz caseosa.** Esta é constituída por um material gorduroso secretado pelas glândulas sebáceas do feto e por células mortas da epiderme. A verniz caseosa protege a delicada pele do feto contra abrasões, rachaduras e endurecimento, que poderiam resultar da exposição ao líquido amniótico.

Com 20 semanas, também são visíveis as sobrancelhas e os cabelos. Geralmente, o corpo de um feto de 20 semanas está totalmente coberto por uma penugem muito delicada — o **lanugo** — que ajuda a manter a verniz caseosa presa à pele. A gordura parda forma-se durante este período e é o local da produção de calor, particularmente pelo recém-nascido. Este tecido adiposo especializado produz calor pela oxidação de ácidos graxos. A gordura parda encontra-se principalmente na base do pescoço, posterior ao esterno, e na área perirrenal. Com 18 semanas, o útero está formado e a canalização da vagina já começou. Nesta época, já se formaram muitos folículos ovarianos primordiais contendo ovogônias. Com 20 semanas, os testículos começaram a descer, mas ainda estão localizados na parede abdominal posterior, do mesmo modo que os ovários nos fetos femininos.

Da Vigésima Primeira à Vigésima Quinta Semana

Há um ganho substancial de peso durante este período e o feto já está mais bem proporcionado (Fig. 6-9). Geralmente, a pele está enrugada e é mais translúcida, em especial durante a parte inicial deste período. A cor da pele é de rosa a vermelha em espécimes frescos, pois o sangue é visível nos capilares. Com 21 semanas, começam os movimentos rápidos dos olhos, e foram relatadas respos-





Figura 6-8. **A,** Fotografia de um feto de 17 semanas. Em virtude da ausência de gordura subcutânea, a pele é delgada e os vasos do couro cabeludo são visíveis. Fetos com esta idade não sobrevivem quando nascem prematuramente, principalmente por causa da imaturidade do sistema respiratório. **B,** Detalhe, feto de 17 semanas, vista frontal (**A,** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000. **B,** Cortesia do Dr. Robert Jordan, St. Georges University Medical School, Grenada.)

tas de piscar por sobressalto, com 22 a 23 semanas. Com 24 semanas, as células epiteliais secretoras (pneumócitos tipo II) dos septos interalveolares do pulmão começam a secretar o **surfactante**, um lipídio tensoativo que mantém abertos os alvéolos pulmonares em desenvolvimento (Capítulo 10). As unhas dos dedos das mãos também estão presentes com 24 semanas. Embora um feto de 22 a 25 semanas nascido prematuramente possa sobreviver caso receba cuidados intensivos (Fig. 6-9), ele pode morrer, pois seu sistema respiratório ainda é imaturo.



Figura 6-9. Recém-nascido do sexo feminino nascido com 25 semanas, pesando 725 g. (Cortesia de Dean Barringer and Marnie Danzinger.)

Da Vigésima Sexta à Vigésima Nona Semana

Nesta idade, um feto nascido prematuramente costuma viver caso receba cuidados intensivos, pois os *pulmões já são capazes de respirar o ar.* Os pulmões e os vasos pulmonares já alcançaram um desenvolvimento suficiente para realizar trocas gasosas adequadas. Além disso, o sistema nervoso central já amadureceu a ponto de dirigir os movimentos respiratórios rítmicos e de controlar a temperatura do corpo. As maiores perdas neonatais ocorrem em crianças que nascem com peso baixo (2.500 g ou menos) ou muito baixo (1.500 g ou menos).

Com 26 semanas, as *pálpebras estão abertas* e o lanugo e os cabelos estão bem desenvolvidos. As unhas dos dedos dos pés tornam-se visíveis, e uma quantidade considerável de gordura subcutânea já está presente, eliminando muitas rugas. Durante este período, a quantidade de gordura amarela aumenta para cerca de 3,5% do peso corporal. O baço fetal torna-se um local importante de hematopoese — processo de formação e desenvolvimento dos vários tipos de células sangüíneas. A eritropoese no baço termina com 28 semanas, época na qual a medula óssea torna-se o principal local deste processo. A ressonância magnética produz imagens claras (Fig. 6-10).

Da Trigésima à Trigésima Quarta Semana

O *reflexo pupilar dos olhos à luz* pode ser induzido com 30 semanas. Geralmente, no fim deste período, a pele é rosada e lisa, e os membros superiores e inferiores parecem

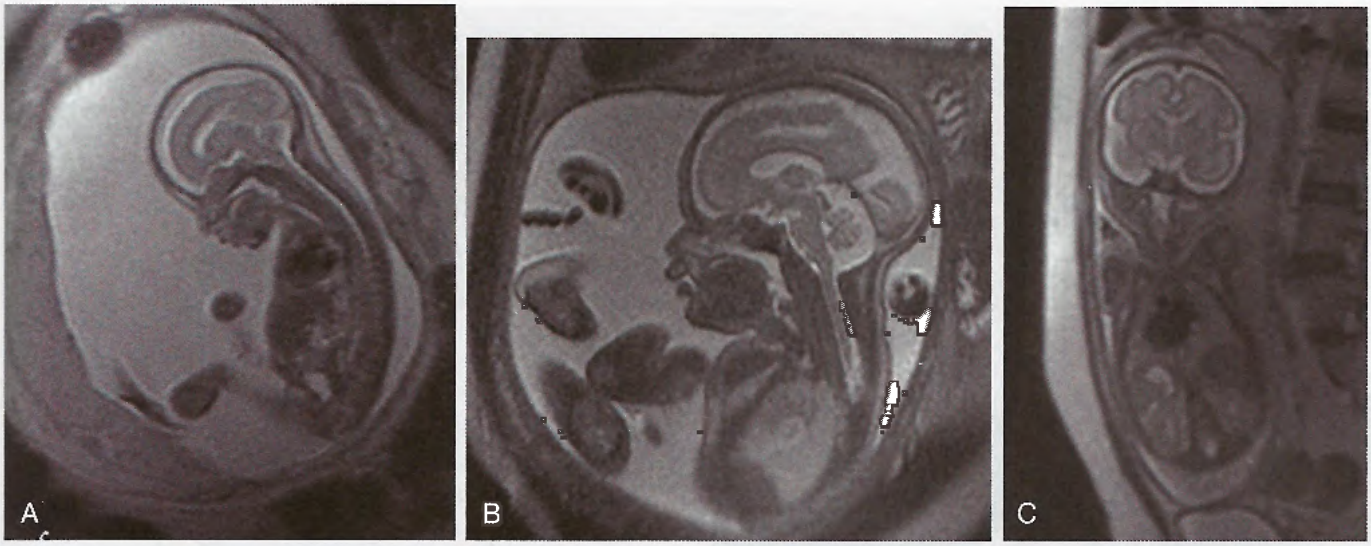


Figura 6-10. Imagens por ressonância magnética (IRMs) de fetos normais. **A,** Com 18 semanas (idade gestacional de 20 semanas). **B,** Com 26 semanas. **C,** Com 28 semanas (Cortesia de Deborah Levine, MD, Director of Obstetric and Gynecologic Ultrasound, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA.)

gordos. Nesta idade, a quantidade de gordura amarela é de cerca de 8% do peso corporal. Fetos com 32 semanas e mais velhos geralmente sobrevivem quando nascem prematuramente. Quando um feto com peso normal nasce durante este período, ele é considerado prematuro pela data, em oposição aos que são prematuros pelo peso.

Da Trigésima Quinta à Trigésima Oitava Semana

Fetos com 35 semanas seguram-se com firmeza e se orientam espontaneamente à luz. Quando quase a termo, o sistema nervoso está suficientemente maduro para efetuar algumas funções integrativas. Durante este "período de acabamento", a maioria dos fetos são gordos (Fig. 6-11). Com 36 semanas, as circunferências da cabeça e do abdome são quase iguais. Depois disto, a circunferência do abdome pode ser maior do que a da cabeça. Com 37 semanas, geralmente o tamanho do pé do feto é um pouco maior do que o comprimento do fêmur e constitui um parâmetro alternativo para a confirmação da idade fetal (Fig. 6-12). Com a aproximação do momento do nascimento, o crescimento torna-se mais lento (Fig. 6-13).

Quando a termo, os fetos normais geralmente pesam cerca de 3.400 g e têm medida CR de 360 mm. A quantidade de gordura amarela é de cerca de 16% do peso corporal. Durante estas últimas semanas da gestação, o feto ganha cerca de 14 g por dia. Em geral, ao nascimento, os fetos masculinos são mais compridos e pesam mais do que os femininos. O tórax é saliente e as mamas fazem leve protrusão em ambos os sexos. Normalmente, em fetos masculinos a termo, os testículos estão no escroto; meninos prematuros comumente apresentam testículos que não desceram. Apesar de a cabeça do feto a termo ser bem menor com relação ao resto do corpo quando comparada ao que era no início da vida fetal, ela ainda é uma das maiores partes do feto.

Peso Baixo ao Nascimento

Nem todas as crianças com peso baixo são prematuras. Cerca de um terço das que pesam 2.500 g ou menos ao nascimento são, na realidade, pequenas ou com crescimento pequeno para o tempo de gestação. Estas crianças "pequenas pela idade" podem ter peso abaixo do normal por causa da insuficiência placentária (Capítulo 7). Com freqüência, as placentas são pequenas e/ou têm uma adesão fraca. Freqüentemente, a insuficiência placentária resulta de mudanças degenerativas na placenta que progressivamente reduzem o suprimento de oxigênio e a nutrição do feto.

É importante fazer a distinção entre crianças a termo com baixo peso ao nascimento por causa de retardo de crescimento intra-uterino (IUGR) e *crianças pré-termo* com peso insuficiente por causa de uma gestação mais curta (*i. e.*, prematuras por data). O IUGR pode ser causado por insuficiência placentária, gestações múltiplas (p. ex., trigêmeos), doenças infecciosas, anomalias cardiovasculares, nutrição materna inadequada e hormônios maternos e fetais. Sabe-se que teratógenos (drogas, produtos químicos e vírus) e fatores genéticos também causam IUGR (Capítulo 20). Crianças com IUGR apresentam falta de gordura subcutânea característica, e sua pele é enrugada, sugerindo perda de gordura amarela.

DATA PROVÁVEL DO PARTO

A data provável do parto (DPP) de um feto é de 266 dias ou 38 semanas após a fecundação; isto é, 280 dias, ou 40 semanas após o último período menstrual normal (UPMN) (Tabela 6-2). Cerca de 12% das crianças nascem 1 ou 2 semanas após a data esperada do nascimento. A regra comum para determinar a data provável do parto (regra de



Figura 6-11. Recém-nascidos saudáveis. **A,** Com 34 semanas (idade gestacional de 36 semanas). **B,** Com 38 semanas (idade gestacional de 40 semanas). (**A,** Cortesia de Michael and Michele Rice; **B,** Cortesia do Dr. e da Sra. Don Jackson.)

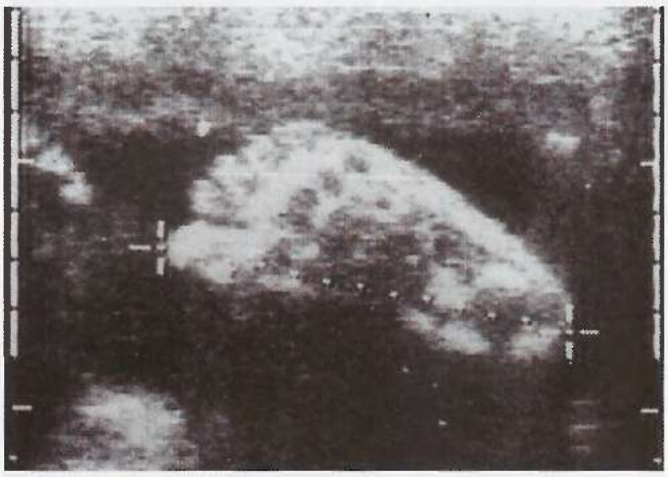


Figura 6-12. Varredura de ultra-som do pé de um feto com 37 semanas de gestação. (Cortesia do Dr. C.R. Harman, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Maryland, Baltimore, MD.)

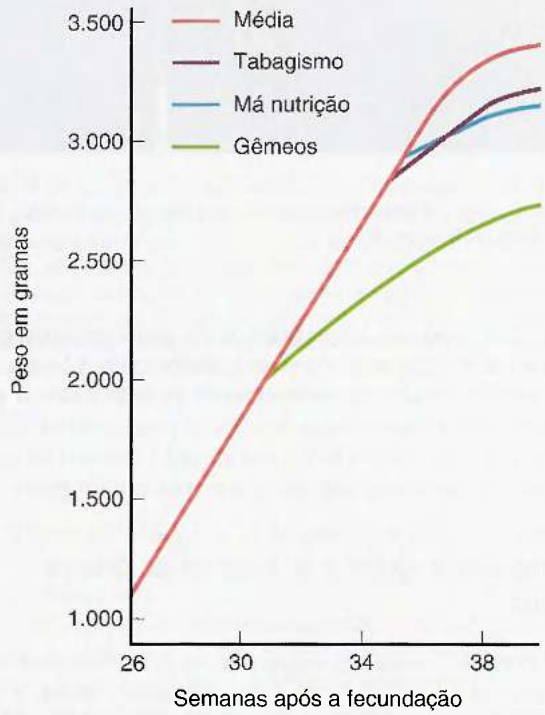


Figura 6-13. Gráfico mostrando a velocidade do crescimento fetal durante o último trimestre. A média refere-se a crianças nascidas nos Estados Unidos. Depois de 36 semanas, a velocidade de crescimento se desvia da linha reta. O declínio, particularmente após chegar a termo (38 semanas), provavelmente reflete a nutrição inadequada causada por mudanças na placenta. (Adaptado de Gruenwald P: Growth of the human fetus. I. Normal growth and its variation. Am J Obstet Gynecol 94:1112, 1966.)

Nägele) é contar para trás 3 meses a partir do primeiro dia do UPMN e acrescentar 1 ano e 7 dias.

Síndrome da Pós-maturação

Em 5% a 6% das mulheres, a gravidez se prolonga por 3 ou mais semanas além da data provável do parto. Algumas crianças destas gestações prolongadas apresentam a síndrome da pós-maturação e apresentam um risco de morte aumentado. Por este motivo, com freqüência, o parto é induzido (Capítulo 7).

FATORES QUE INFLUENCIAM O CRESCIMENTO FETAL

O feto necessita de substratos para crescer e produzir energia. Gases e nutrientes provenientes da mãe passam livremente pela membrana placentária e chegam ao feto (Capítulo 7). A **glicose** é a fonte principal de energia para o metabolismo e crescimento do feto; os *aminoácidos* também são necessários. Estas substâncias saem do sangue materno, passam pela membrana placentária e chegam ao feto. A insulina, necessária para o metabolismo da glicose, é secretada pelo pâncreas fetal; nenhuma quantidade significativa de insulina materna chega ao feto, pois a membrana placentária é relativamente impermeável a este hormônio. Acredita-se que a insulina, fatores de crescimento semelhantes à insulina, hormônio de crescimento humano e alguns polipeptídios pequenos (como a somatomedina C) estimulem o crescimento fetal.

Muitos fatores podem influenciar o crescimento pré-natal: maternos, fetais e ambientais. Em geral, fatores que atuam durante toda a gravidez, como o tabagismo e o consumo de álcool, tendem a fazer com que as crianças tenham IUGR ou sejam *pequenas para a idade gestacional (PIG)*, enquanto fatores que atuam durante o último trimestre, como desnutrição materna, geralmente fazem com que elas tenham peso reduzido, mas com comprimento e tamanho da cabeça normais. Os termos IUGR e

PIG são relacionados, mas não sinônimos. IUGR se refere a um processo que causa uma redução no padrão esperado de crescimento fetal, assim como o potencial de crescimento fetal. PIG se refere a um recém-nascido cujo peso de nascimento é menor do que um valor de corte predeterminado para uma idade gestacional particular (< 2 DPs abaixo da média ou menor do que o percentil 3). Sabe-se que desnutrição materna grave resultante de dieta de má qualidade causa uma redução do crescimento fetal (Fig. 6-13).

Tabagismo

O fumo constitui uma causa bem estabelecida de IUGR. A velocidade do crescimento de fetos de mães que fumam cigarros é menor que a normal durante as últimas 6 a 8 semanas da gravidez (Fig. 6-13). Em média, o peso ao nascimento de crianças cujas mães fumaram muito durante a gravidez é 200 g menor que o normal, e a *morbidade perinatal* é maior quando não estão disponíveis cuidados médicos adequados. O efeito do tabagismo materno é maior sobre fetos cujas mães também têm uma nutrição inadequada. Provavelmente, ocorre um efeito aditivo do fumo excessivo com a dieta de má qualidade.

Gravidez Múltipla

Geralmente, os bebês provenientes de gestações de gêmeos e trigêmeos e de outras gestações múltiplas pesam consideravelmente menos que crianças nascidas de gravidez única (Fig. 6-13). É evidente que as necessidades totais de dois ou mais fetos excedem a capacidade da placenta de fornecer um suprimento nutricional durante o terceiro trimestre.

Álcool e Drogas Ilícitas

Filhos de mães alcoólatras freqüentemente apresentam IUGR como parte da *síndrome do alcoolismo fetal* (Capítulo 20). Do mesmo modo, o uso de maconha e de outras drogas ilícitas (p. ex., cocaína) pode causar IUGR e outras complicações obstétricas.

Fluxo Sangüíneo Uteroplacentário e Fetoplacentário Deficiente

A circulação materna pode estar diminuída por condições que reduzem o fluxo sangüíneo do útero (p. ex., vasos coriônicos pequenos, hipotensão grave e doença renal). A redução crônica do fluxo sangüíneo do útero causa fome fetal, que leva ao IUGR. Disfunção ou defeitos da placenta (p. ex., infartos; Capítulo 7) também podem causar IUGR. O efeito destas anomalias placentárias é uma redução da área total disponível para trocas de nutrientes entre as correntes sangüíneas fetal e materna. É muito difícil separar o efeito das mudanças na placenta do efeito da redução do fluxo sangüíneo materno para a placenta. Em alguns casos de doença materna crônica, as mudanças vasculares uterinas são primárias, e os defeitos placentários, secundários.

Fatores Genéticos e Retardo do Crescimento

Está bem estabelecido que fatores genéticos podem causar IUGR. Casos repetidos desta condição em uma família indicam que genes recessivos podem ser a causa do crescimento anormal. Foi demonstrado, também, recentemente que aberrações estruturais e numéricas de cromossomos estão associadas a casos de crescimento fetal retardado. O IUGR é acentuado em crianças com a síndrome de Down e é muito característico de fetos com a síndrome da trissomia do 18 (Capítulo 20).

PROCEDIMENTOS DA AVALIAÇÃO DO ESTADO DO FETO

> Ao aceitar o abrigo do útero, o feto também se submete ao risco de doença ou desnutrição materna e de ajuste bioquímico, imunológico e hormonal.
>
> — George W. Corner, Renomado Embriologista Norte-Americano, 1888-1981

A **perinatologia** é o ramo da medicina que se ocupa do bem-estar do feto e do recém-nascido, cobrindo geralmente o período que vai de cerca de 26 semanas após a fecundação até 4 semanas após o nascimento. A subespecialidade da medicina perinatal associa aspectos da obstetrícia e da pediatria. Um feto no terceiro trimestre pode ser considerado um paciente que ainda não nasceu.

Ultra-sonografia

A ultra-sonografia é a modalidade básica para a obtenção de imagens na avaliação do feto por causa de sua ampla disponibilidade, baixo custo e ausência de efeitos adversos conhecidos. O saco coriônico (gestacional) e seu conteúdo podem ser visualizados pela ultra-sonografia durante os períodos embrionário e fetal. Podem ser detectados, também, o tamanho da placenta e do feto, gravidez múltipla, anormalidades na forma da placenta e apresentações anormais. A varredura por ultra-som permite obter medidas precisas do diâmetro biparietal (DBP) do crânio do feto, o que possibilita uma estimativa bastante segura da idade e do comprimento do feto. As Figuras 6-12 e 6-14 ilustram como detalhes do feto podem ser observados em varreduras ultra-sonográficas. Exames com o ultra-som também são úteis para diagnosticar gravidez anormal ainda em estágio bem inicial. Rápidos avanços na ultra-sonografia tornam esta técnica a principal ferramenta para o diagnóstico pré-natal de anormalidades fetais.

Amniocentese Diagnostica

Este é um procedimento diagnóstico invasivo pré-natal comum, realizado, em geral, entre a 15ª e a 18ª semanas

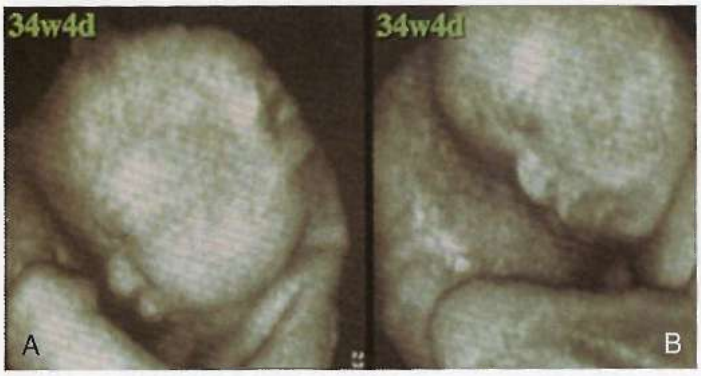


Figura 6-14. **A** e **B,** Ultra-sonografias tridimensionais de um feto no terceiro trimestre da gestação mostrando a face normal. As características externas são claramente reconhecíveis. (Cortesia do Dr. Toshiyuki Hata, Department of Perinatology, Kagawa Medical University, Japan.)

de gestação. Para fazer o diagnóstico pré-natal, retira-se uma amostra do líquido amniótico inserindo-se uma agulha oca através das paredes abdominal anterior e uterina da mãe até a cavidade amniótica depois de atravessar o córion e o âmnio (Fig. 6-15*A*). Fixa-se uma seringa à agulha e se retira o líquido amniótico. Como antes da 14ª semana após o último período menstrual normal (UPMN) há relativamente pouco líquido amniótico, é difícil efetuar a amniocentese antes desta época. O volume do líquido amniótico é de aproximadamente 200 mL e 15 a 20 mL podem ser retirados com segurança. O procedimento é relativamente isento de riscos, especialmente quando realizado por um médico experiente orientado por ultra-sonografia para determinar a posição do feto e da placenta.

Amniocentese Transabdominal

A amniocentese é uma técnica comum para detectar distúrbios genéticos (p. ex., síndrome de Down). As indicações comuns para a realização de amniocentese são:

- Idade materna avançada (38 anos ou mais).
- Parto anterior de uma criança com trissomia (p. ex., síndrome de Down).
- Anormalidade cromossômica em um dos genitores (p. ex., translocação cromossômica; Capítulo 20).
- Mulheres portadoras de distúrbios recessivos ligados ao X (p. ex., hemofilia).
- História de defeitos do tubo neural na família (p. ex., espinha bífida cística; Capítulo 20).
- Portadores de erros inatos do metabolismo.

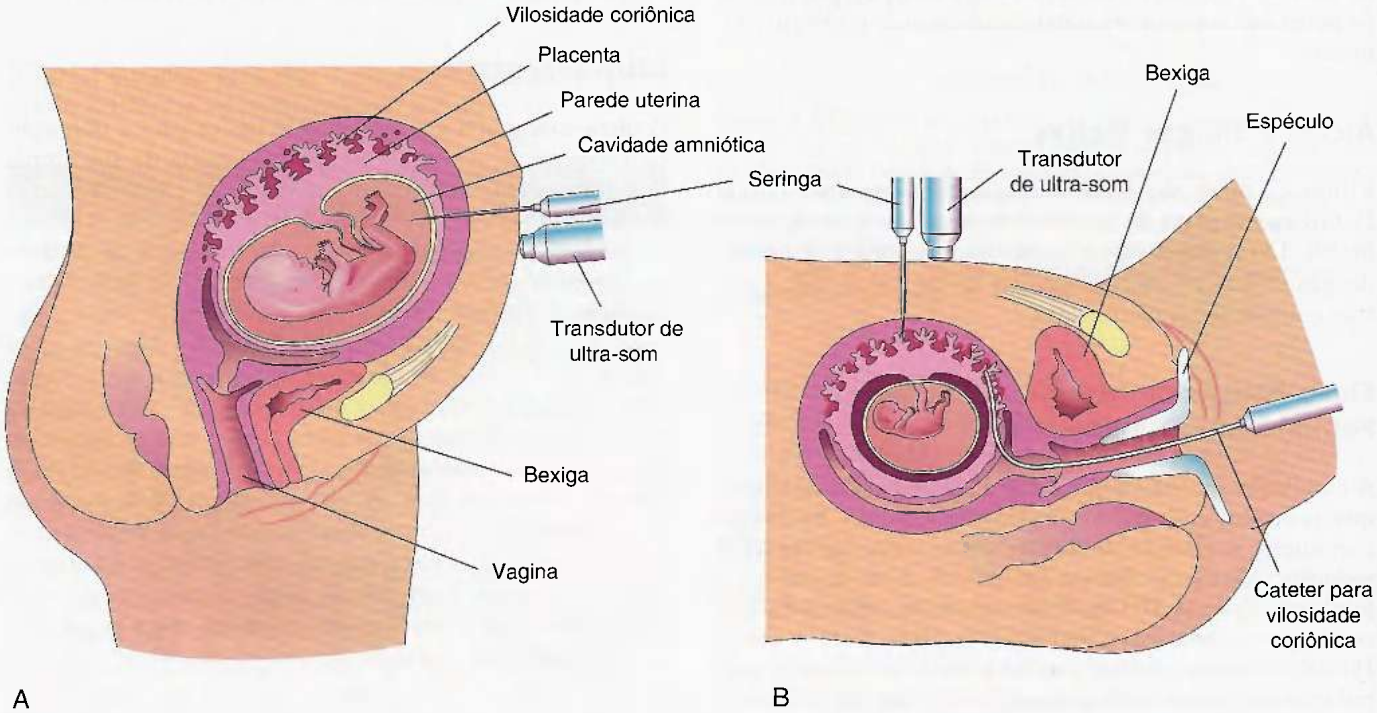


Figura 6-15. **A,** Desenho ilustrando a técnica da amniocentese. Uma agulha é inserida na cavidade amniótica através das paredes abdominal inferior e uterina. Uma seringa é fixada e o líquido amniótico retirado com finalidade diagnostica. **B,** Desenho ilustrando a amostragem de vilosidade coriônica. Estão ilustradas duas maneiras de colher amostras: através da parede abdominal anterior da mãe, com uma agulha de punção espinhal, e através da vagina e canal cervical, usando uma cânula maleável.

Dosagem de Alfafetoproteína

A alfafetoproteína (AFP) é uma glicoproteína sintetizada pelo fígado fetal, pelo saco vitelino e pelo intestino. A AFP está presente em alta concentração no soro do feto, onde atinge seu máximo 14 semanas após o UPMN. Normalmente, pequenas quantidades de AFP entram no líquido amniótico.

Alfafetoproteína e Anomalias Fetais

A concentração de AFP no líquido amniótico que envolve fetos com defeitos abertos do tubo neural e da parede abdominal é notavelmente alta. A concentração de AFP no líquido amniótico é medida por imunodosagem, e quando associada à varredura ultra-sonográfica, cerca de 99% dos fetos com estes defeitos graves podem ser diagnosticados pré-natalmente. Quando um feto tem um defeito aberto do tubo neural, também é provável que a concentração de AFP no soro materno seja mais alta do que a normal. A concentração de AFP no soro materno é baixa quando o feto tem síndrome de Down (trissomia do 21), trissomia do 18 e outros defeitos cromossômicos.

Estudos Espectrofotométricos

O exame do líquido amniótico por este método pode ser usado para avaliar o grau de eritroblastose fetal — também denominada doença hemolítica do recém-nascido (DHRN). A DHRN resulta da destruição de glóbulos vermelhos fetais por anticorpos maternos (Capítulo 7).

Amostragem de Vilosidade Coriônica

Biópsias de vilosidades coriônicas (5-20 mg) podem ser feitas inserindo-se uma agulha dirigida por ultra-sonografia através das paredes abdominal e uterina (transabdominal) da mãe até a cavidade uterina (Fig. 6-15*B*). A amostragem de vilosidade coriônica (AVC) também é realizada transcervicalmente por meio de um tubo de polietileno com orientação por ultra-som em tempo real. Comparado com a amniocentese, o cariótipo fetal pode ser obtido, e um diagnóstico, feito semanas antes quando a AVC é feita para avaliar as condições de um feto em risco. O risco de aborto após AVC é de 1% aproximadamente, maior que o da amniocentese.

Valor Diagnóstico da AVC

As biópsias de vilosidades coriônicas são usadas para detectar anormalidades cromossômicas, erros inatos do metabolismo e distúrbios ligados ao X. A AVC pode ser feita entre a 10ª e a 12ª semana de gestação. A percentagem de perda de fetos é de cerca de 1%, um pouco maior do que o risco de uma amniocentese. Os relatos de maior risco de defeitos de membros após AVC são conflitantes. A principal vantagem da AVC sobre a amniocentese é permitir obter resultados de análise cromossômica várias semanas antes da amniocentese.

Padrões da Cromatina Sexual

O sexo fetal pode ser determinado observando-se a presença ou ausência da cromatina sexual no núcleo de células recolhidas do líquido amniótico. Estes testes foram desenvolvidos depois que se descobriu que a cromatina sexual é visível no núcleo de células femininas normais, mas não no de células masculinas normais (Fig. 6-16*A* e *B*). Mulheres com três cromossomos X (46, XXX) têm duas massas de cromatina sexual (Fig. 6-16*C*). O uso de uma técnica especial de coloração também possibilita a identificação do cromossomo Y em células recolhidas do líquido amniótico que banha fetos do sexo masculino (Fig. 6-16*D*). Conhecer o *sexo do feto* pode ser útil para diagnosticar a presença de doenças hereditárias graves ligadas ao sexo, como a hemofilia e a distrofia muscular.

Cultura de Células e Análise Cromossômica

A incidência de distúrbios cromossômicos é de aproximadamente um em cada 120 crianças nascidas. O sexo do feto e aberrações cromossômicas também podem ser identificados estudando-se os cromossomos sexuais em cultura de células fetais obtidas pela amniocentese. Estas culturas são comumente feitas quando há suspeita de uma anormalidade autossômica, como ocorre na *síndrome de Down*. Além disso, microdeleções e microduplicações,

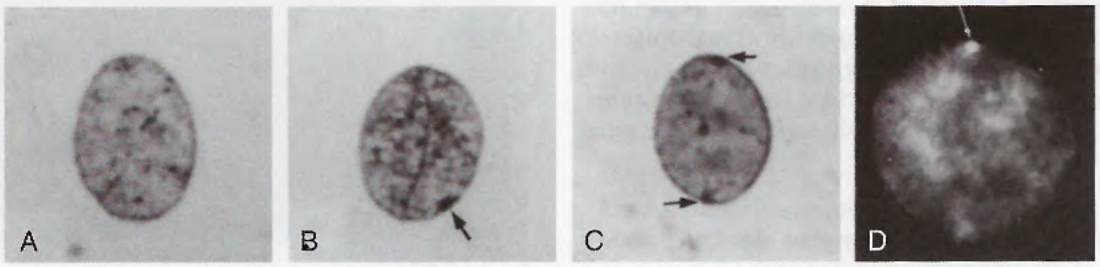


Figura 6-16. Núcleos de células epiteliais da boca corados com cresil-violeta (**A, B** e **C**) e mostarda de quinacrina (**D**) (2.000×). **A,** De um homem normal. A cromatina sexual não é visível (cromatina-negativo). **B,** De uma mulher normal. A *seta* indica massa típica de cromatina sexual (cromatina-positivo). **C,** De uma mulher com trissomia XXX. As *setas* indicam duas massas de cromatina sexual. **D,** De um homem normal. A *seta* indica massa de cromatina Y como um corpo intensamente fluorescente. (**A** e **B,** De Moore KL, Barr ML: Smears from the oral mucosa in the detection of chromosomal sex. Lancet *2*:57,1955.)

assim como a reorganização subteloméria, podem agora ser detectadas com a tecnologia de hibridização de florescência *in situ*. *Erros inatos do metabolismo* de fetos também podem ser identificados estudando-se cultura de células. Deficiências enzimáticas podem ser determinadas incubando-se células colhidas do líquido amniótico e verificando-se a existência de deficiências enzimáticas específicas nestas células (Capítulo 20).

Transfusão Fetal Intra-Uterina

Alguns fetos com *doença hemolítica do recém-nascido* (DHRN) podem ser salvos se receberem transfusões intrauterinas de sangue. O sangue é injetado por meio de uma agulha inserida na cavidade peritoneal do feto. Com os recentes avanços na punção umbilical percutânea, a transfusão de sangue e de glóbulos vermelhos é feita diretamente na veia umbilical para o tratamento de anemia fetal devido à isoimunização. A necessidade de transfusão de sangue em fetos é reduzida atualmente graças ao tratamento com imunoglobulina anti-Rh de mães Rh-negativas com fetos Rh-positivos. Conseqüentemente, a *DHRN é, hoje em dia, relativamente incomum*, pois, geralmente, a imunoglobulina Rh previne o desenvolvimento desta doença do sistema Rh. A transfusão fetal de plaquetas diretamente na veia do cordão umbilical é feita para o tratamento de trombocitopenia aloimune. Além disso, também já foi relatada transfusão de drogas para o feto, feita de forma semelhante, para o tratamento de algumas condições fetais.

Fetoscopia

A utilização de instrumentos com iluminação por fibra óptica permite a observação direta de partes do corpo do feto. É possível fazer uma varredura de todo o corpo do feto na busca de anomalias congênitas, tais como fenda labial e defeitos dos membros. Geralmente, o fetoscópio é introduzido na cavidade amniótica através das paredes abdominal e uterina, de modo semelhante ao da agulha inserida para a amniocentese. Geralmente, a fetoscopia é realizada entre 17 e 20 semanas da gestação, mas, com os novos métodos, como a *embriofetoscopia transabdominal com agulha fina*, é possível detectar certas anomalias do embrião ou do feto durante o primeiro trimestre. Em razão do risco para o feto em comparação com outros procedimentos de diagnóstico pré-natal, a fetoscopia tem hoje poucas indicações para diagnóstico ou tratamento pré-natal do feto. A biópsia de tecidos fetais, como amostras de pele, fígado e músculo pode ser realizada se guiada por ultra-som.

Amostra Percutânea de Sangue do Cordão Umbilical

Amostras do sangue fetal podem ser obtidas diretamente da veia umbilical através de amostra percutânea de sangue do cordão umbilical (APSCU) ou cordocentese para o diagnóstico de várias condições fetais, incluindo aneuploidia, restrição do crescimento fetal, infecção fetal e anemia fetal. A APSCU geralmente é feita depois da 18ª semana de gestação com o uso contínuo de orientação por ultra-som, que é usado para localizar o cordão umbilical e seus vasos. Além disso, o procedimento permite o tratamento direto do feto, incluindo a transfusão de hemácias para o tratamento de anemia fetal resultante de isoimunização.

Tomografia Computadorizada e Imagem por Ressonância Magnética

Ao planejar um tratamento fetal, pode-se usar a tomografia computadorizada (TC) e a imagem por ressonância magnética (IRM) para obter mais informações sobre uma anormalidade detectada na ultra-sonografia. As vantagens importantes da imagem por ressonância magnética são que ela não usa radiação ionizante e que apresenta altos contraste e resolução para os tecidos moles (Fig. 6-17).

Monitoramento Fetal

O monitoramento contínuo da freqüência cardíaca em gravidez de alto risco é feito rotineiramente e dá infor-



Figura 6-17. Imagem por ressonância magnética sagital da pelve de uma mulher grávida. O feto está em apresentação de nádegas. Observe o encéfalo, os olhos e o fígado (abaixo do diafragma). (Cortesia de Deborah Levine, MD, Director of Obstetric and Gynecologic Ultrasound, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA.)

mações sobre a oxigenação do feto. Há várias causas de sofrimento fetal pré-natal, tais como doenças maternas que reduzem o transporte de oxigênio para o feto (p. ex., doença cardíaca cianótica). A angústia fetal (p. ex., indicada por uma freqüência e ritmo cardíacos anormais) sugere que o feto está em sofrimento. O método não-invasivo de monitoramento usa transdutores colocados no abdome materno.

RESUMO DO PERÍODO FETAL

- O período fetal começa 9 semanas após a fecundação (11 semanas após o UPMN) e termina com o nascimento. Ele se caracteriza pelo *rápido crescimento do corpo e diferenciação de tecidos e sistemas de órgãos*. Uma mudança óbvia no período fetal é a diminuição relativa do crescimento da cabeça em comparação com o do resto do corpo.
- No início da *20ª semana*, aparecem lanugo e cabelos e a pele fica coberta pela verniz caseosa. As pálpebras permanecem fechadas durante a maior parte do período fetal, mas começam a reabrir com cerca de *26 semanas*. Nesta época, geralmente o feto é capaz de ter existência extra-uterina, principalmente por causa da maturidade de seu sistema respiratório.
- Até cerca de *30 semanas*, o feto tem aspecto rosado e envelhecido por causa da pele delgada e da ausência relativa de gordura subcutânea. Normalmente, a gordura forma-se rapidamente durante as últimas 6 a 8 semanas, dando ao feto uma aparência lisa, rechonchuda.
- O feto é menos vulnerável aos efeitos teratogênicos de drogas, vírus e radiação, mas estes agentes podem interferir no crescimento e desenvolvimento funcional normal, especialmente do cérebro e dos olhos.
- O uso de várias técnicas de diagnóstico, como amniocentese, amostragem de vilosidades coriônicas, ultra-sonografia e imagem por ressonância magnética, permite ao médico, hoje em dia, determinar se um feto tem ou não uma determinada doença ou anomalia congênita. É possível fazer um diagnóstico pré-natal suficientemente precoce para possibilitar o término de uma gravidez inicial, caso isto seja indicado, como, por exemplo, quando é feito o diagnóstico de anomalias graves incompatíveis com a vida pós-natal (p. ex., ausência da maior parte do cérebro).
- Em determinados casos, é possível tratar o feto de várias maneiras, como, por exemplo, administrando drogas para corrigir arritmia cardíaca ou doenças da tireóide. Também é possível a correção cirúrgica *in utero* de anomalias congênitas (Fig. 6-18) (p. ex., em fetos com ureteres que não se abrem na bexiga).

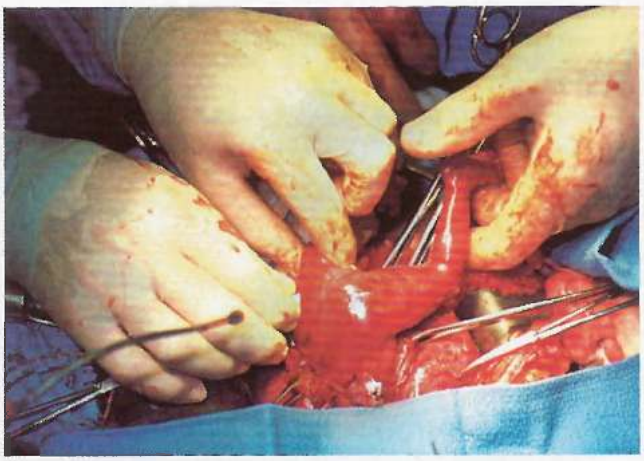


FIGURA 6-18. Feto com 21 semanas submetido a uma ureterostomia bilateral com a finalidade de estabelecer aberturas externas para os ureteres na bexiga. (De Harrison MR, Globus MS, Filly RA [eds]: The Unborn Patient. Prenatal Diagnosis and Treatment, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

CASO 6-1

Foi decidido submeter a uma segunda cesariana uma mulher na 20ª semana de uma gravidez de alto risco. O médico quis determinar a data provável do parto.

- Como é determinada a data provável do parto?
- Quando, provavelmente, o trabalho de parto seria induzido?
- Como isto seria realizado?

CASO 6-2

Uma mulher de 44 anos de idade, grávida, estava preocupada com a possibilidade de seu feto ter grandes anomalias congênitas.

- Como seria possível determinar o estado do feto?
- Qual a anormalidade cromossômica mais provável de ser encontrada?
- Que outras aberrações cromossômicas poderiam ser detectadas?
- Se fosse de interesse clínico, como poderia ser determinado o sexo do feto de uma família que se sabe ter hemofilia ou distrofia muscular?

CASO 6-3

Uma mulher de 19 anos de idade, no segundo trimestre da gravidez, perguntou ao médico se seu feto era vulnerável a remédios comprados "sem receita médica" e a drogas viciantes. Ela também queria saber quais os efeitos sobre o feto de seu forte consumo de bebidas e de cigarros.

- O que provavelmente o médico lhe diria?

CASO 6-4

Um exame de ultra-som de uma mulher grávida revelou IUGR do feto.

- Que fatores podem causar IUGR? Discuta-os.
- Que fatores podem ser eliminados pela mãe?

CASO 6-5

Uma mulher no primeiro trimestre de gravidez que seria submetida a uma amniocentese expressou preocupação com um possível aborto ou com uma possível lesão a seu feto.

- Quais são os riscos destas complicações?
- Quais são os procedimentos usados a fim de minimizar estes riscos?

- Que outras técnicas podem ser usadas para a obtenção de células para uma análise cromossômica?
- O que significa o acrônimo APSCU?
- Descreva como esta técnica é efetuada e como é usada para avaliar o estado de um feto.

Caso 6-6

Foi dito a uma mulher grávida que seria feito um teste para a AFP para verificar a existência de alguma anomalia fetal.

- Que tipos de anomalias fetais podem ser detectadas pela dosagem de AFP no soro materno? Explique.
- Qual é o significado de níveis altos e baixos de AFP?

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Anderson MS, Hay WW: Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. In MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds): Avery's Neonatology. Pathophysiology & Mangement of the Newborn, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Blickstein I: Growth aberration in multiple pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am 32:39, 2005.

Bulas DI: Fetal imaging: ultrasound and magnetic resonance imaging. In Mac Donald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds): Avery's Neonatology. Pathophysiology & Mangement of the Newborn, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Canick JA, MacRAe AR: Second trimester serum markers. Semin Pernatol 29:203, 2005.

Das UG, Sysyn GD: Abnormal fetal growth: Intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. Pediatr Clin N Am 51:639, 2004.

Doubilet PM, Benson CB, Callen PW: Ultrasound evaluation of normal fetal anatomy. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Drugan A, Isada NB, Evans MI: Prenatal diagnosis in the molecular age – indications procedures and laboratory techniques. In Mac Donald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds): Avery's Neonatology. Pathophysiology & Mangement of the Newborn, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Evans MI, Johnson MP, Flake AW, et al: Fetal therapy. In Mac Donald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds): Avery's Neonatology. Pathophysiology & Mangement of the Newborn, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Evans MI, Wapner RJ: Invasive prenatal diagnostic procedures 2005. Semin Pernatol 29:215, 2005.

Filly RA: Sonographic anatomy of the normal fetus. In Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, et al (eds): *The Unborn Patient. Prenatal Diagnosis and Treatment, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.*

Hinrichsen KV (ed): *Humanembryologie.* Berlin, Springer-Verlag, 1990.'

Jirásel JE: An Atlas of Human Prenatal Developmental Mechanics. Anatomy and Stanging, London and New York, Taylor & Francis, 2004.

Kalousek DK, Fitch N, Paradice BA: *Pathology of the Human Embryo and Previable Fetus. An Atlas.* New York, Springer-Verlag, 1990.

Kliegman RM: Intrauterine growth restriction. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.

Leung KY, Ngai CS, Chan BC, et al: Three-dimensional extended imaging: A new display modality for three dimensional ultrasound examination. Ultrasound Obstet Gynecol 26:244, 2005.

Lyons EA, Levi CS: *Ultrasound of the normal first trimester of pregnancy.* Syllabus: Special Course Ultrasound. Radiological Society of North America, 1991.

Moore CA, Khoury MJ, Bradley LA: From genetics to genomics: Using gene-based medicine to prevent disease and promote health in childres. Semin Perinatol 29:135, 2005.

Needdlman RD: Fetal growth and development. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Texbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2004.

Nicolaides KH: First-trimester screening for chromosomal abnormalities. Semin Perinatol 29:190, 2005.

O'Rahilly R, Müller F: *Development Stages in Human Embryos.* Publication 637. Washington, Carnegie Institution of Washington, 1987.

Persaud TVN: *Environmental Causes of Human Birth Defects.* Springfield, Charles C Thomas, 1990.

Reed MD, Blumer JL: Pharmacologic treatment of the fetus. In Martin RL, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.

Sheridan C: Intrauterine growth restriction. Aust Fam Physician 34:717, 2005.

Streeter GL: Weight, sitting height, head size, foot length and menstrual age of the human embryo. *Contrib Embryol Carnegie Inst 11:143, 1920.*

Wilton L: Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in early human embryo: a review. Prenat Diagn 22:512, 2002.

7

Placenta e Membranas Fetais

A Placenta, *114*
- A Decídua, *114*
- Desenvolvimento da Placenta, *114*
- Circulação Placentária, *120*
- A Membrana Placentária, *121*
- Funções da Placenta, *121*
- A Placenta como uma Estrutura Invasiva Semelhante a um Tumor, *125*
- Crescimento do Útero durante a Gravidez, *125*

Parto, *126*
- A Placenta e as Membranas Fetais após o Nascimento, *126*
- O Cordão Umbilical, *130*

O Saco Vitelino (ou Vesícula Umbilical), *136*
- Significado do Saco Vitelino, *136*
- Destino do Saco Vitelino, *136*

O Alantóide, *137*

Gestações Múltiplas, *137*
- Gêmeos e Membranas Fetais, *138*
- Gêmeos Dizigóticos, *139*
- Gêmeos Monozigóticos, *140*
- Outros Tipos de Nascimentos Múltiplos, *145*

Resumo da Placenta e das Membranas Fetais, *145*

Questões de Orientação Clínica, *145*

A parte fetal da placenta e as membranas fetais separam o feto do **endométrio** — membrana mucosa da camada interna da parede uterina. É através da placenta que se dão as trocas de substâncias, como nutrientes e oxigênio, entre as correntes sangüíneas materna e fetal. Os vasos do cordão umbilical unem a circulação placentária com a circulação fetal. O córion, o âmnio, o saco vitelino e o alantóide constituem as membranas fetais.

A PLACENTA

A placenta é o local básico das trocas de nutrientes e gases entre a mãe e o feto. A placenta é um órgão maternofetal constituído por dois componentes:

- Uma porção fetal originária do saco coriônico.
- Uma porção materna derivada do endométrio.

A placenta e o cordão umbilical funcionam como um sistema de transporte das substâncias que passam entre a mãe e o feto. Nutrientes e oxigênio passam do sangue materno, através da placenta, para o sangue fetal, enquanto os excretas e dióxido de carbono passam do sangue fetal para o sangue materno, também através da placenta. A placenta e as membranas fetais executam as seguintes funções e atividades: proteção, nutrição, respiração, excreção e produção de hormônios. Pouco depois do nascimento, a placenta e as membranas fetais são expelidas do útero como a placenta.

A Decídua

A decídua refere-se ao **endométrio gravídico**, a camada funcional do endométrio de uma mulher grávida que se separa do restante do útero após o parto (nascimento). As três regiões da decídua recebem nomes de acordo com sua relação com o local da implantação (Fig. 7-1):

- A decídua basal é a parte da decídua abaixo do concepto, que forma o componente materno da placenta.
- A decídua capsular é a parte superficial da decídua que cobre o concepto.
- A decídua parietal é toda a parte restante da decídua.

Em resposta a níveis crescentes de progesterona no sangue materno, as células do estroma (tecido conjuntivo) da decídua aumentam de tamanho, formando as **células deciduais**, que se coram pouco. Essas células crescem com o acúmulo de glicogênio e lipídio no citoplasma. As mudanças celulares e vasculares que ocorrem no endométrio quando o blastocisto se implanta constituem a **reação decidual**. Na região do sinciciotrofoblasto, perto do saco coriônico, muitas células deciduais degeneram e, juntamente com sangue materno e secreções do útero, proporcionam uma rica fonte de nutrição para o embrião. Não se conhece o significado total das células deciduais, mas foi sugerido que elas protegem o tecido materno de uma invasão descontrolada pelo sinciciotrofoblasto e que podem estar envolvidas na produção de hormônios. As regiões da decídua, claramente identificáveis durante a ultra-sonografia, são importantes para o diagnóstico precoce da gravidez.

Desenvolvimento da Placenta

As descrições anteriores sobre o desenvolvimento inicial da placenta mostraram a rápida proliferação do trofoblasto e o desenvolvimento do saco coriônico e das vilosidades coriônicas (Capítulos 3 e 4). No fim da terceira semana, já está estabelecido o arranjo anatômico necessário para as trocas fisiológicas entre a mãe e o seu embrião. Ao final da quarta semana, uma rede vascular complexa já se estabeleceu na placenta, facilitando as trocas materno-embrionárias de gases, nutrientes e produtos de excreção.

As **vilosidades coriônicas** cobrem todo o saco coriônico até o início da oitava semana (Figs. 7-1*C*, 7-2 e 7-3). Com o crescimento desse saco, as vilosidades associadas à decídua capsular são comprimidas, reduzindo seu suprimento sangüíneo. Essas vilosidades degeneram rapidamente (Figs. 7-1*D* e 7-3*B*), levando à formação de uma área relativamente avascular, o **córion liso**. Com o desaparecimento das vilosidades do córion liso, aquelas associadas à decídua basal aumentam rapidamente de número, ramificam-se profusamente e crescem. Essa parte arboriforme do saco coriônico constitui o **córion viloso** (Fig. 7-4).

Ultra-sonografia do Saco Coriônico

O tamanho do saco coriônico (gestacional) é útil para a determinação da idade gestacional de embriões em pacientes com uma história menstrual duvidosa. O crescimento do saco coriônico é extremamente rápido entre a 5ª e a 10ª semana. Aparelhos modernos de ultra-som, especialmente os equipados com transdutores intravaginais, permitem a detecção de um saco coriônico ou saco gestacional, com um diâmetro mediano de 2 a 3 mm (Fig. 7-5). Sacos coriônicos com esse diâmetro indicam que a idade de gestação é de 4 semanas e 3 a 4 dias; ou seja, cerca de 18 dias após a fecundação.

Com o crescimento do feto, o útero, o saco coriônico e a placenta aumentam de tamanho. A placenta continua a crescer em tamanho e espessura até o feto ter cerca de 18 semanas (20 semanas de gestação). A placenta totalmente desenvolvida cobre de 15% a 30% da decídua e pesa aproximadamente um sexto do peso do feto. A placenta tem duas partes (Figs. 7-1*E* e *F* e 7-6):

- **O componente fetal da placenta** é formado pelo córion viloso. As vilosidades coriônicas que dele se originam projetam-se para o espaço interviloso, que contém sangue materno.
- **O componente materno da placenta** é formado pela decídua basal, a parte da decídua relacionada com o componente fetal da placenta. No fim do quarto mês, a decídua basal está quase completamente substituída pelo componente fetal da placenta.

A parte fetal da placenta (córion viloso) prende-se à parte materna (decídua basal) pela **capa citotrofoblástica** — a camada externa de células trofoblásticas da superfície materna da placenta (Fig. 7-7). As vilosidades coriônicas prendem-se firmemente à decídua basal pela capa citotrofoblástica e ancoram o saco coriônico à decídua

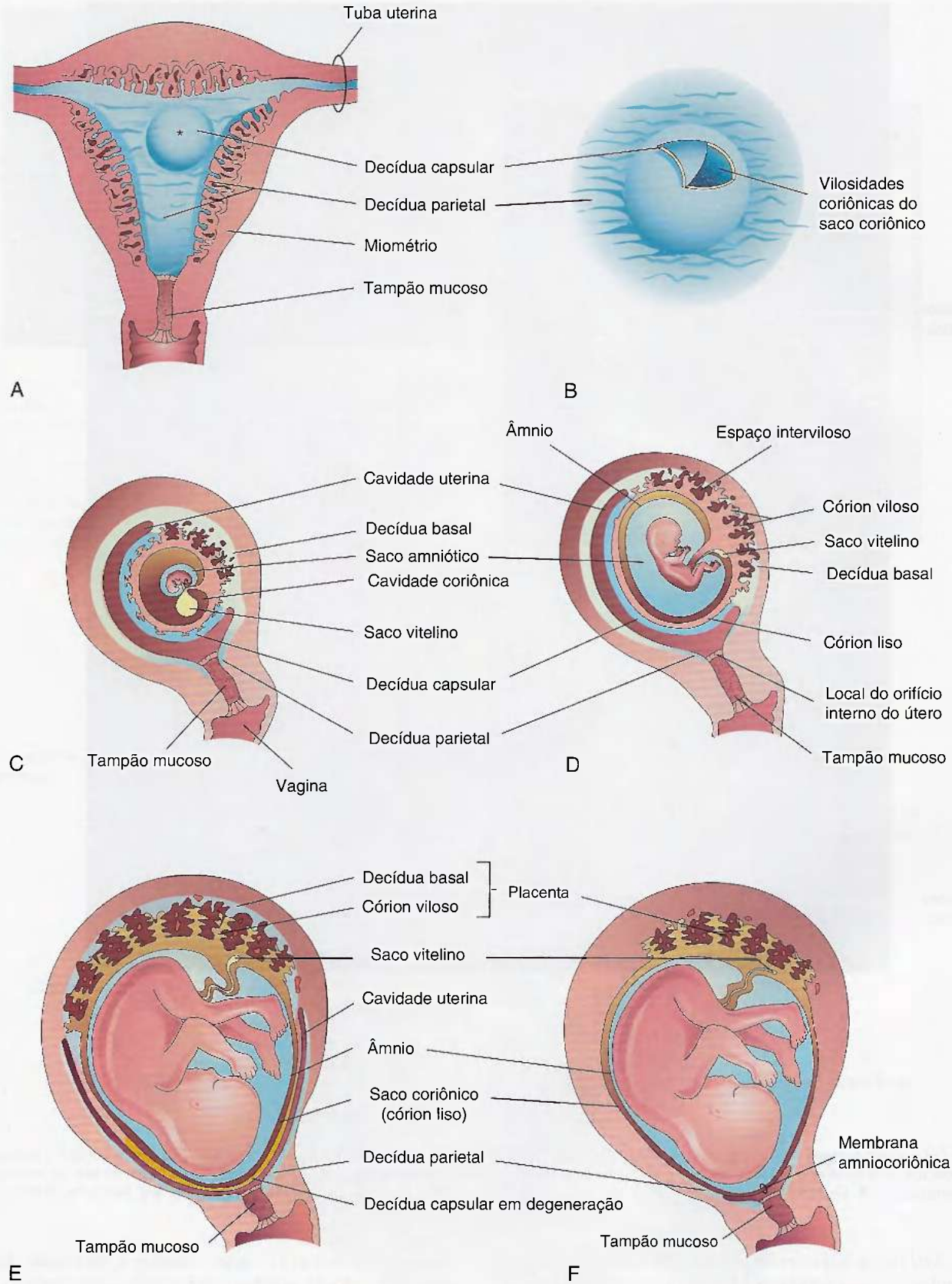


Figura 7-1. Desenvolvimento da placenta e das membranas fetais. **A,** Corte frontal do útero mostrando a elevação da decídua capsular pelo saco coriônico em expansão de um embrião de 4 semanas, implantado na parede posterior do endométrio (*). **B,** Desenho ampliado do local da implantação. As vilosidades coriônicas foram expostas através de uma abertura na decídua capsular. **C** a **F,** Cortes sagitais do útero grávido, da 5ª à 22ª semana, mostrando a mudança das relações das membranas fetais com a decídua. Em **F,** o âmnio e o córion estão fundidos um com o outro e com a decídua parietal, obliterando, deste modo, a cavidade uterina. Note, em **D** a **F,** que as vilosidades coriônicas persistem somente onde o córion está associado à decídua basal.

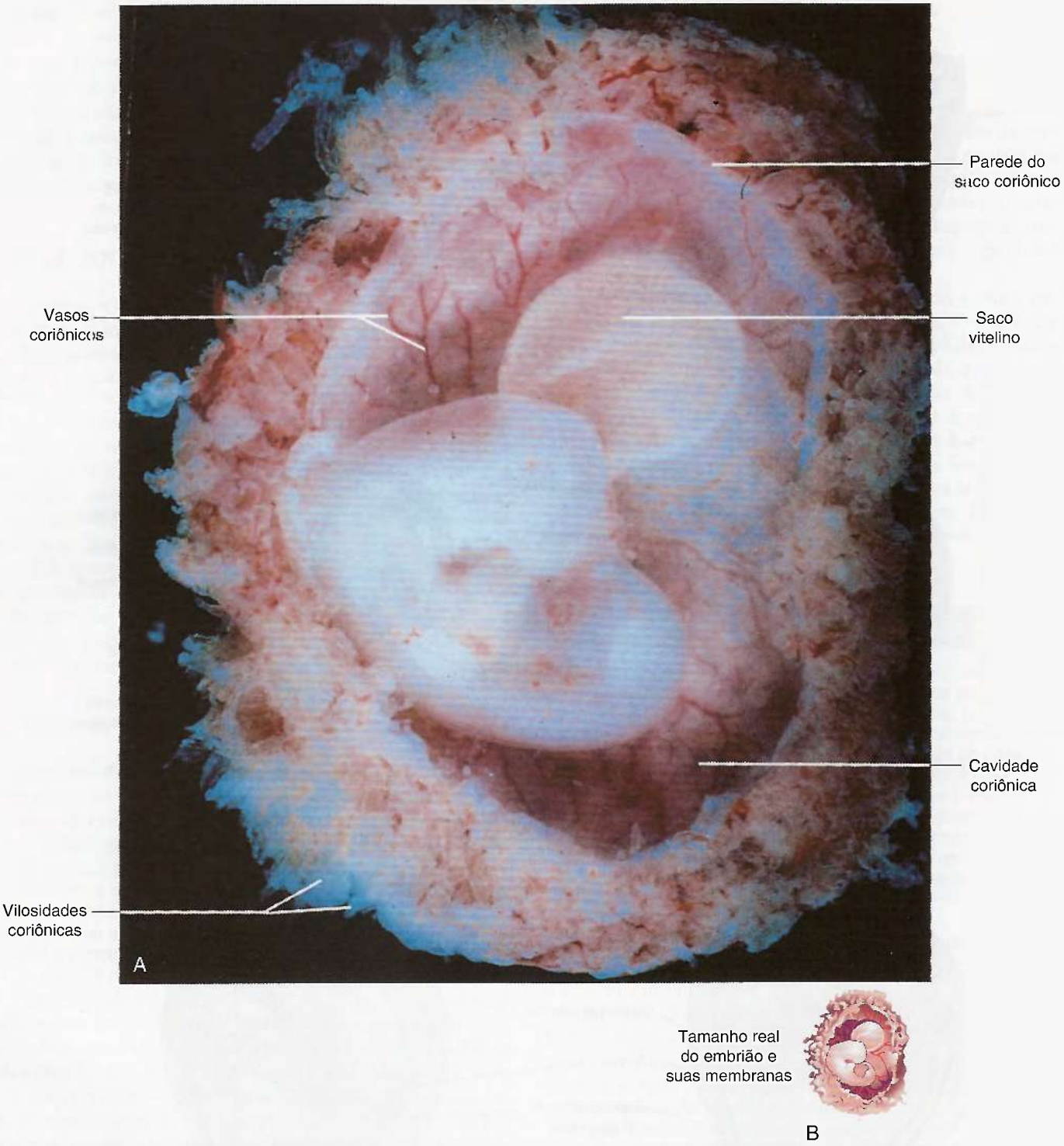
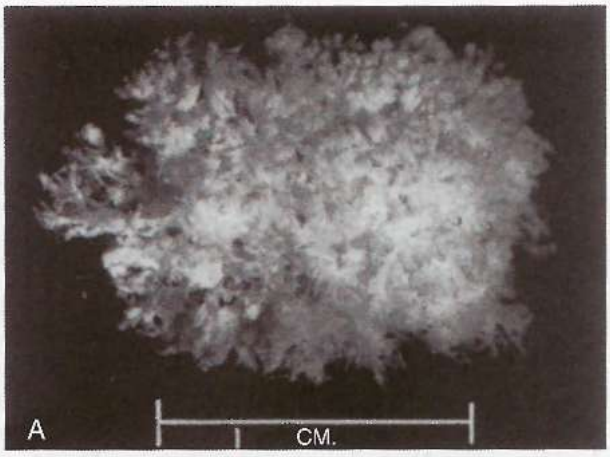


FIGURA 7-2. **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 14, cerca de 32 dias, abortado espontaneamente. Os sacos coriônico e amniótico foram abertos para mostrar o embrião. Note o grande tamanho do saco vitelino neste estágio. **B,** O desenho mostra o tamanho real do embrião e suas membranas. (**A,** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

basal. Artérias e veias endometriais passam livremente por fendas na **capa citotrofoblástica** e se abrem no espaço interviloso.

A forma da placenta é determinada pela forma da área de vilosidades coriônicas que persistem (Fig. 7-1*F*). Usualmente, esta é uma área circular, dando à placenta uma forma discóide. Com a invasão da decídua basal pelas vilosidades coriônicas, durante a formação da placenta, o tecido da decídua sofre erosão, aumentando o espaço interviloso. Esse processo de erosão produz várias áreas cuneiformes na decídua, **septos da placenta**, que se projetam em direção à placa coriônica — a parte da parede do córion relacionada com a placenta (Fig. 7-7). Os septos da placenta dividem a parte fetal da placenta em



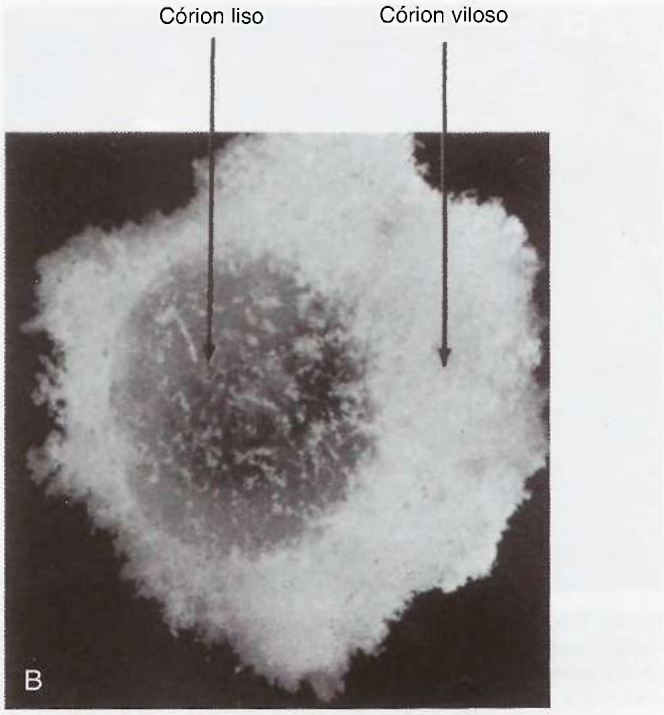


Figura 7-3. Fotografias de sacos coriônicos humanos abortados espontaneamente. **A,** Aos 21 dias. Todo o saco está coberto por vilosidades coriônicas (4×). **B,** Com 8 semanas. Tamanho real. À medida que a decídua capsular se distende e adelgaça, as vilosidades coriônicas de parte do saco coriônico degeneram gradualmente e desaparecem, formando o córion liso. O córion viloso restante forma a parte fetal da placenta. (De Potter EL, Craig JM: Pathology of the Fetus and the Infant, 3rd ed. Copyright 1975, by Year Book Medical Publishers, Chicago.)

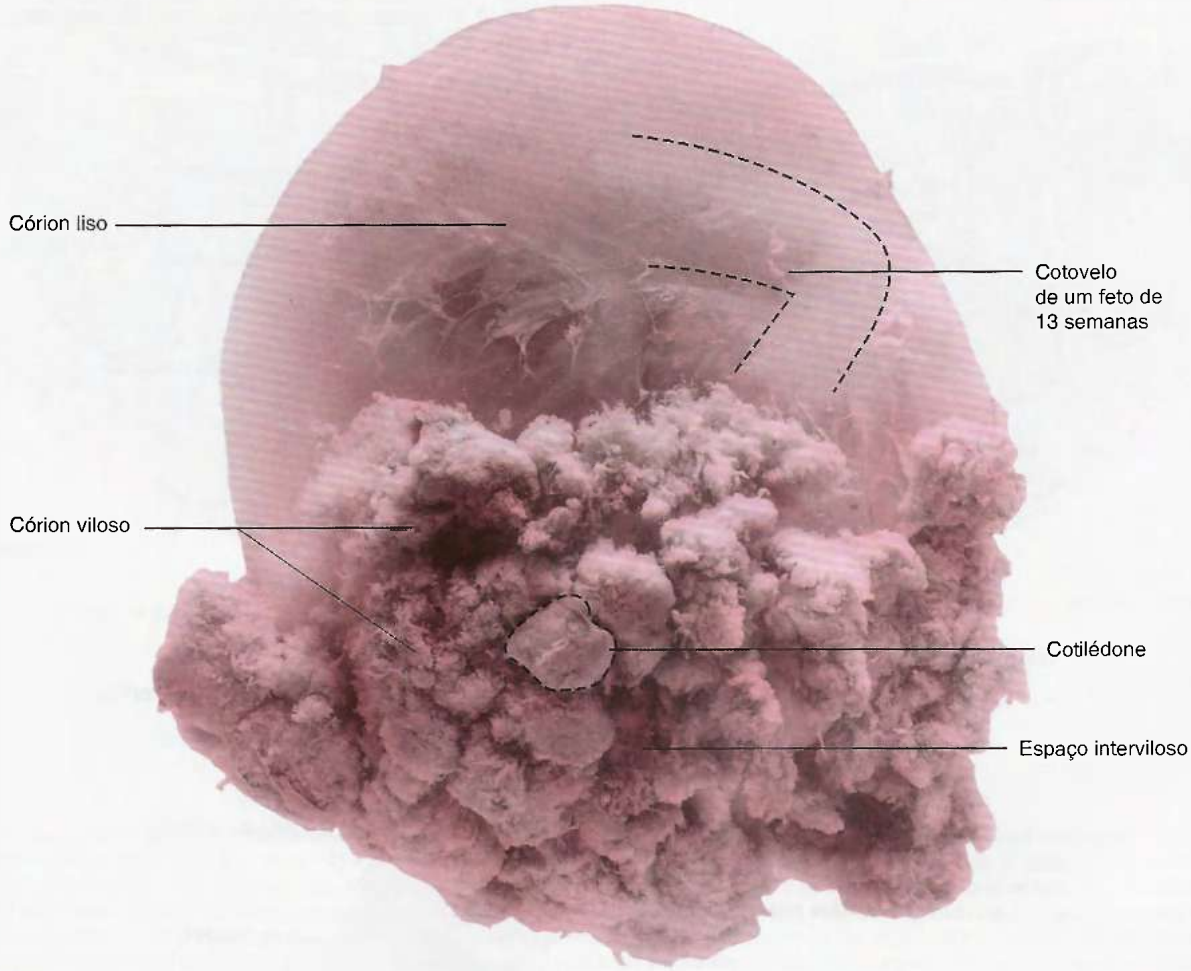


Figura 7-4. Fotografia de um saco coriônico humano, abortado espontaneamente, contendo um feto de 13 semanas. O córion liso que se formou quando as vilosidades coriônicas dessa área do saco coriônico degeneraram e desapareceram. O córion viloso se localiza onde as vilosidades coriônicas persistem e formam a parte fetal da placenta. *In situ*, os cotilédones estavam presos à decídua basal e o espaço interviloso estava cheio de sangue materno. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

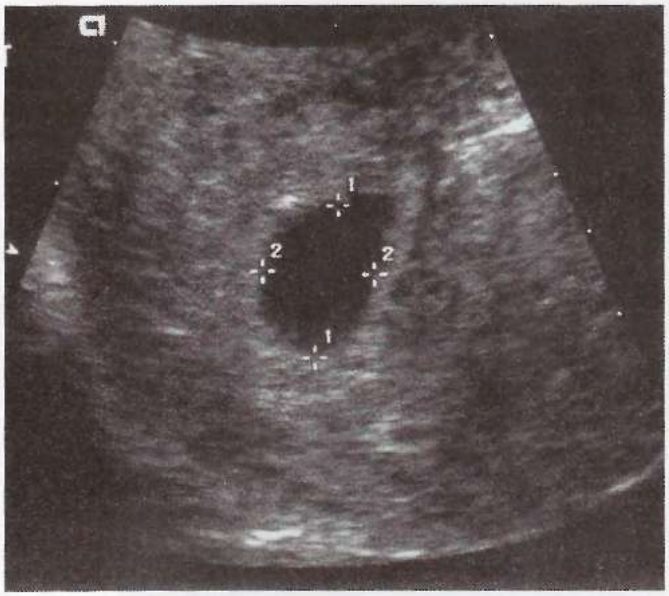


Figura 7-5. Ultra-sonografia de um saco coriônico (gestacional) inicial, mostrando como é medido o diâmetro médio do saco (DMS). O DMS é determinado somando-se as três dimensões ortogonais do saco coriônico e dividindo por 3. (De Laing FC, Frates MC: Ultrasound evaluation during the first trimester of pregnancy. In Callen PW (ed): Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

áreas convexas irregulares denominadas **cotilédones** (Fig. 7-4). Cada cotilédone é formado por duas ou mais vilosidades-tronco e seus inúmeros ramos (Fig. 7-8*A*). No fim do quarto mês, a decídua basal está quase totalmente substituída por cotilédones. A expressão do fator de transcrição Gcm1 (*glial cells missing-1*, ausência de células gliais-1) pelas células-tronco do trofoblasto regula o processo de ramificação das vilosidades-tronco para a formação da rede vascular da placenta.

A **decídua capsular**, a camada da decídua superposta ao saco coriônico implantado, forma uma cápsula sobre a superfície externa do saco (Fig. 7-1*A* a *D*). Com o crescimento do concepto, a decídua capsular faz saliência na cavidade uterina e fica muito adelgaçada. Finalmente, a decídua capsular entra em contato e se funde com a decídua parietal, acabando por obliterar a cavidade uterina (Fig. 7-1*E* e *F*). Com 22 a 24 semanas, o reduzido suprimento sangüíneo da decídua capsular causa sua degeneração e desaparecimento. Depois do desaparecimento da decídua capsular, a parte lisa do saco coriônico se funde com a decídua parietal. Essa fusão pode ser desfeita e geralmente ocorre quando escapa sangue do espaço interviloso (Fig. 7-6). A coleção de sangue (hematoma) afasta a membrana coriônica da decídua parietal, restabelecendo assim o espaço potencial da cavidade uterina.

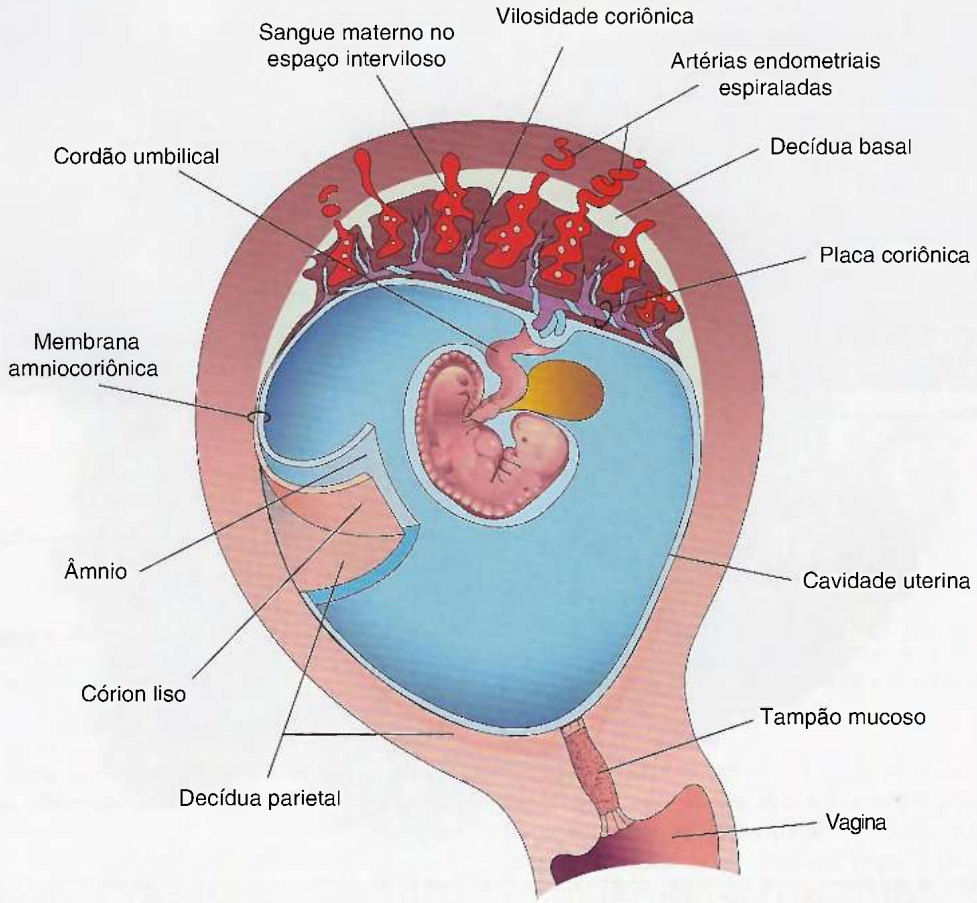


Figura 7-6. Desenho de um corte sagital de um útero grávido de 4 semanas mostrando a relação das membranas fetais uma com a outra e com a decídua e com o embrião. O âmnio e o córion liso foram cortados e refletidos para mostrar sua relação um com o outro e com a decídua parietal.

O **espaço interviloso** contendo sangue materno origina-se das lacunas que se formam no sinciciotrofoblasto durante a segunda semana do desenvolvimento (Capítulo 3). Esse grande espaço cheio de sangue resulta da coalescência e do crescimento da rede de lacunas. Os **septos placentários** dividem o espaço interviloso da placenta em compartimentos; entretanto, esses compartimentos comunicam-se livremente, pois os septos não chegam até a placa coriônica (Fig. 7-7).

O sangue materno chega ao espaço interviloso vindo das **artérias espiraladas do endométrio** da decídua basal (Figs. 7-6 e 7-7). As artérias espiraladas passam por fendas da capa citotrofoblástica e lançam sangue no espaço interviloso. Esse grande espaço é drenado pelas **veias endometriais**, que também atravessam a capa citotrofoblástica. As veias endometriais encontram-se por toda a superfície da decídua basal. As numerosas vilosidades coriônicas são banhadas continuamente por sangue materno, que circula pelo espaço interviloso. Esse sangue traz consigo oxigênio e materiais nutritivos necessários ao crescimento e desenvolvimento do feto. O sangue materno também contém produtos de excreção do feto, como dióxido de carbono, sais e produtos do metabolismo protéico.

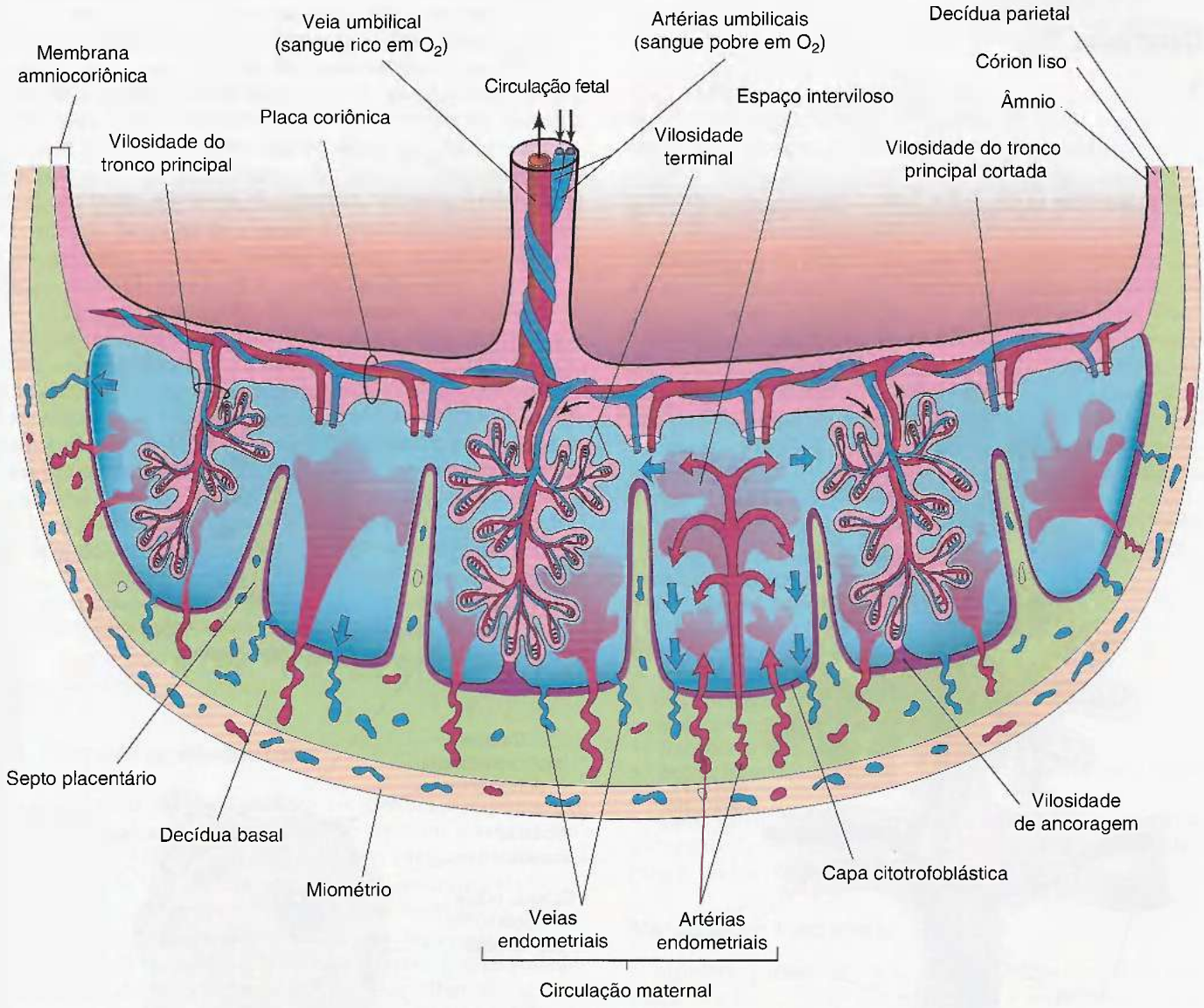


Figura 7-7. Desenho de corte transversal de uma placenta a termo mostrando (1) a relação do córion viloso (parte fetal da placenta) com a decídua basal (parte materna da placenta), (2) a circulação da placenta fetal e (3) a circulação placentária materna. O sangue materno flui para os espaços intervilosos em jatos em funil, lançados pelas artérias espiraladas do endométrio, e as trocas com o sangue fetal se dão quando o sangue materno flui em torno das vilosidades terminais. É através das vilosidades terminais que ocorrem as principais trocas de material entre a mãe e o embrião/feto. O sangue arterial que chega empurra o sangue venoso para fora do espaço interviloso, para as veias endometriais, que estão dispersas sobre toda a superfície da decídua basal. Note que as artérias umbilicais transportam sangue fetal pouco oxigenado (mostrado em azul) para a placenta e que a veia umbilical transporta sangue oxigenado (mostrado em vermelho) para o feto. Note que os cotilédones estão separados uns dos outros pelos septos da placenta, projeções da decídua basal. Cada cotilédone consiste em duas ou mais vilosidades-tronco principais e seus inúmeros ramos. Neste desenho, somente é mostrada uma vilosidade-tronco em cada cotilédone, mas estão indicadas as bases dos cotilédones que foram removidos.

O saco amniótico cresce mais rapidamente do que o saco coriônico. Conseqüentemente, o âmnio e o córion liso logo se fundem, formando a **membrana amniocoriônica** (Figs. 7-6 e 7-7). Essa membrana composta se funde com a decídua capsular e se adere à decídua parietal depois do desaparecimento da parte capsular da decídua (Fig. 7-1*F*). É a membrana amniocoriônica que se rompe durante o trabalho de parto (a expulsão do útero do feto e da placenta). A ruptura dessa membrana antes de o feto chegar a termo é a ocorrência mais comum que leva ao parto prematuro. Quando a membrana amniocoriônica se rompe, o líquido amniótico escapa para o exterior através do colo e da vagina.

Circulação Placentária

As vilosidades coriônicas terminais da placenta criam uma grande área de superfície através da qual pode haver troca de materiais que cruzam uma delgada membrana ("barreira") placentária, interposta entre as circulações fetal e materna (Figs. 7-7 e 7-8). É através das numerosas vilosidades terminais que ocorrem as principais trocas de material entre a mãe e o feto. As circulações do feto e da mãe estão separadas pela membrana placentária, que consiste em tecidos extrafetais (Fig. 7-8*B* e *C*).

Circulação Placentária Fetal

O sangue pouco oxigenado deixa o feto e vai para a placenta, passando pelas artérias umbilicais. No local em que o cordão se une à placenta, essas artérias se dividem formando vários ramos dispostos radialmente, as artérias coriônicas, que se ramificam livremente na placa coriônica antes de entrar na vilosidade coriônica (Fig. 7-7). Os vasos sangüíneos formam um extenso sistema arteriocapilar-venoso dentro das vilosidades coriônicas (Fig. 7-8*A*), o qual mantém o sangue fetal extremamente próximo do sangue materno. Esse sistema fornece uma ampla área para troca de produtos metabólicos e gasosos entre as correntes sangüíneas materna e fetal. Normalmente, não há mistura de sangue fetal com sangue materno; entretanto, quantidades muito pequenas de sangue fetal podem penetrar a circulação materna, passando por

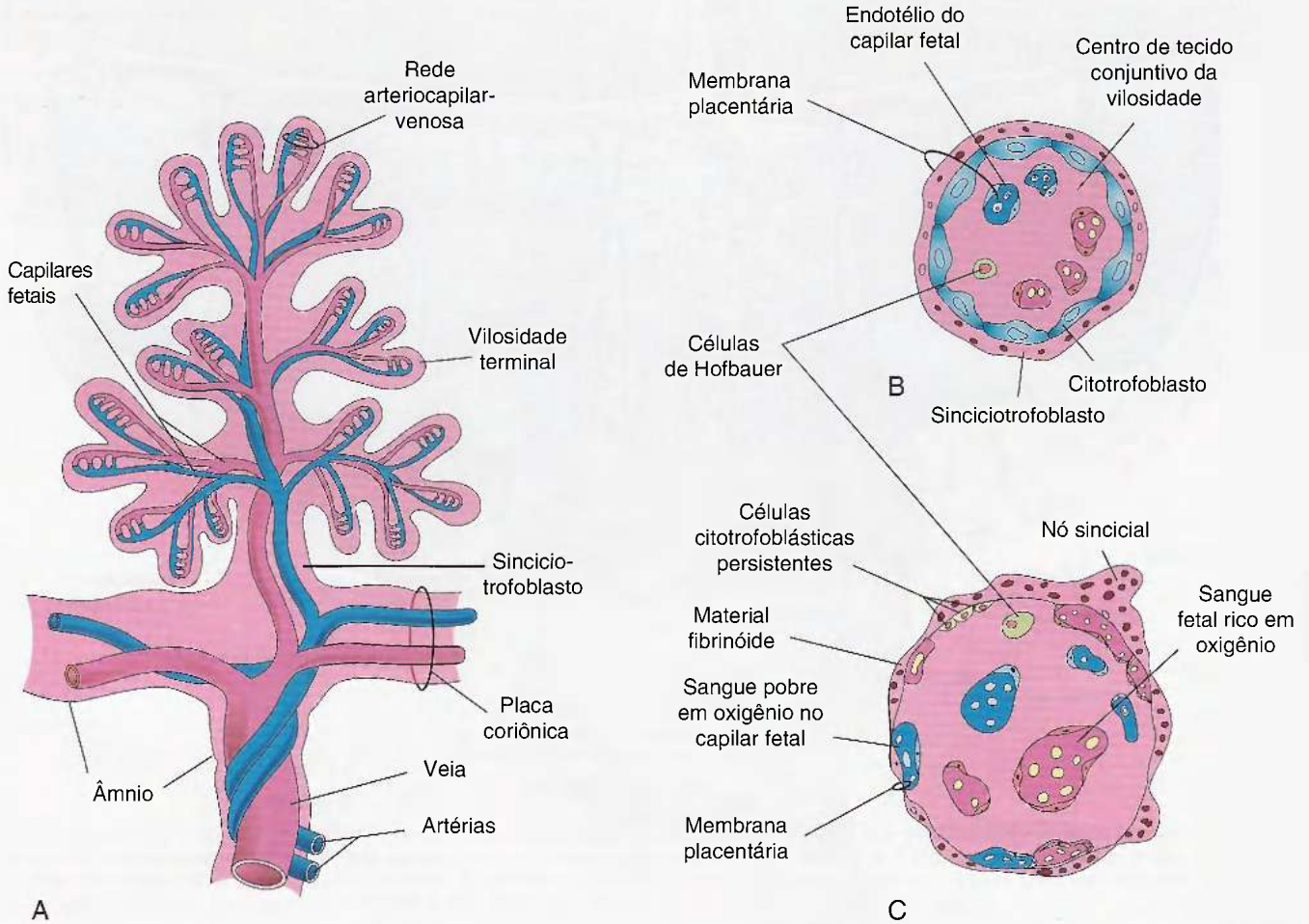


Figura 7-8. **A,** Desenho de uma vilosidade-tronco coriônica mostrando seu sistema arteriocapilar-venoso. As artérias transportam sangue fetal pouco oxigenado e produtos de excreção do feto, e a veia transporta sangue oxigenado e nutrientes para o feto. **B** e **C,** Desenhos de cortes através de uma vilosidade terminal com 10 semanas e a termo, respectivamente. A membrana placentária, composta de tecidos extrafetais, separa o sangue materno no espaço interviloso do sangue fetal nos capilares das vilosidades. Note que a membrana placentária torna-se muito delgada quando a termo. Acredita-se que as células de Hofbauer sejam células fagocitárias.

pequenos defeitos que, por vezes, ocorrem na membrana placentária. O sangue fetal bem oxigenado nos capilares fetais passa para as veias de paredes delgadas, que acompanham as artérias coriônicas até o local da união do cordão umbilical. Aqui, elas convergem para formar a veia umbilical. Esse grande vaso transporta sangue rico em oxigênio para o feto (Fig. 7-7).

Circulação Placentária Materna

O sangue materno no espaço interviloso fica, temporariamente, fora do sistema circulatório materno. Ele chega ao espaço interviloso através de 80 a 100 artérias endometriais espiraladas da decídua basal. Esses vasos deságuam no espaço interviloso através de fendas na capa citotrofoblástica. Nas **artérias espiraladas**, o fluxo sangüíneo é pulsátil e é lançado em jatos por força da pressão do sangue materno (Fig. 7-7). O sangue que penetra tem uma pressão consideravelmente mais alta do que a do espaço interviloso e jorra para a **placa coriônica** que forma o "teto" do espaço interviloso. Com a dissipação da pressão, o sangue flui lentamente em torno das vilosidades terminais, permitindo a troca de produtos metabólicos e gasosos com o sangue fetal. O sangue retorna através das veias endometriais para a circulação materna.

O bem-estar do embrião e do feto depende mais de as vilosidades serem banhadas de modo adequado pelo sangue materno do que de qualquer outro fator. Uma redução da circulação uteroplacentária pode resultar em **hipóxia fetal** e retardo do crescimento intra-uterino (IUGR). Graves reduções da circulação uteroplacentária podem resultar em morte para o feto. O espaço interviloso da placenta madura contém cerca de 150 mL de sangue, substituído três a quatro vezes por minuto. As contrações intermitentes do útero durante a gravidez reduzem levemente o fluxo sangüíneo uteroplacentário; entretanto, elas não expulsam quantidades significativas de sangue do espaço interviloso. Conseqüentemente, a transferência de oxigênio para o feto diminui durante as contrações uterinas, mas não cessa.

A Membrana Placentária

A membrana placentária é uma estrutura composta que consiste em tecidos extrafetais, que separam o sangue materno do fetal. Até cerca de 20 semanas, a **membrana placentária** é formada por quatro componentes (Figs. 7-8 e 7-9): sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto, tecido conjuntivo das vilosidades e endotélio dos capilares fetais.

Após a 20ª semana, começam a ocorrer nas vilosidades terminais alterações histológicas que resultam no adelgaçamento do citotrofoblasto de muitas delas. As células do citotrofoblasto acabam desaparecendo de grandes áreas das vilosidades, deixando somente delgados pedaços de sinciciotrofoblasto. Disso resulta que a membrana placentária passa a consistir em somente três camadas na maioria dos lugares (Fig. 7-8*C*). Em algumas áreas, a membrana placentária torna-se acentuadamente delgada. Nesses locais, o sinciciotrofoblasto entra em contato direto com o endotélio dos capilares fetais, formando uma membrana placentária vasculossincicial. No passado, a membrana placentária era denominada barreira placentária, um termo inadequado, pois somente poucas substâncias endógenas ou exógenas são incapazes de cruzar a membrana placentária em quantidades detectáveis. A membrana placentária age como uma barreira verdadeira somente quando a molécula tem um certo tamanho, configuração e carga, como, por exemplo, a heparina e bactérias. Alguns metabólitos, toxinas e hormônios, apesar de presentes na circulação materna, não cruzam a membrana placentária em concentração suficiente para afetar o embrião/feto.

A maioria das drogas e outras substâncias no plasma materno passa pela membrana placentária e penetra o plasma fetal (Fig. 7-9). Eletromicrografias do sinciciotrofoblasto mostram que sua superfície livre tem muitas microvilosidades — acima de 1 bilhão/cm^2 quando a termo — que aumentam a superfície de troca entre as circulações materna e fetal. Com o avanço da gravidez, a membrana placentária torna-se progressivamente mais delgada, de modo que, em muitos capilares fetais, o sangue fica extremamente próximo ao sangue materno no espaço interviloso (Fig. 7-8*C*).

Durante o terceiro trimestre, numerosos núcleos do sinciciotrofoblasto se agregam formando protrusões ou agregações multinucleadas — **os nós sinciciais**. Essas agregações destacam-se continuamente e são removidas do espaço interviloso, caindo na circulação materna. Alguns nós se alojam em capilares pulmonares da mãe, onde são rapidamente destruídos por ação enzimática local. Próximo ao final da gravidez, forma-se material fibrinóide na superfície das vilosidades. Esse material consiste em fibrina e outras substâncias não identificadas que se coram intensamente com a eosina. O material fibrinóide resulta principalmente do envelhecimento e parece reduzir as transferências placentárias.

Funções da Placenta

A placenta tem três funções principais:

- Metabolismo (p. ex., síntese de glicogênio).
- Transporte de gases e nutrientes.
- Secreção endócrina (p. ex., gonadotropina coriônica humana [hCG]).

Essas atividades abrangentes são essenciais para a manutenção da gravidez e para a promoção do desenvolvimento do feto.

Metabolismo Placentário

A placenta, particularmente durante a fase inicial da gravidez, sintetiza glicogênio, colesterol e ácidos graxos, que servem de fonte de nutrientes e energia para o embrião/feto. Muitas de suas atividades metabólicas são, indubitavelmente, críticas para as duas outras atividades principais da placenta (transporte e secreção endócrina).

Transferência Placentária

O transporte de substâncias em ambas as direções entre a placenta e o sangue materno é facilitado pela grande su-

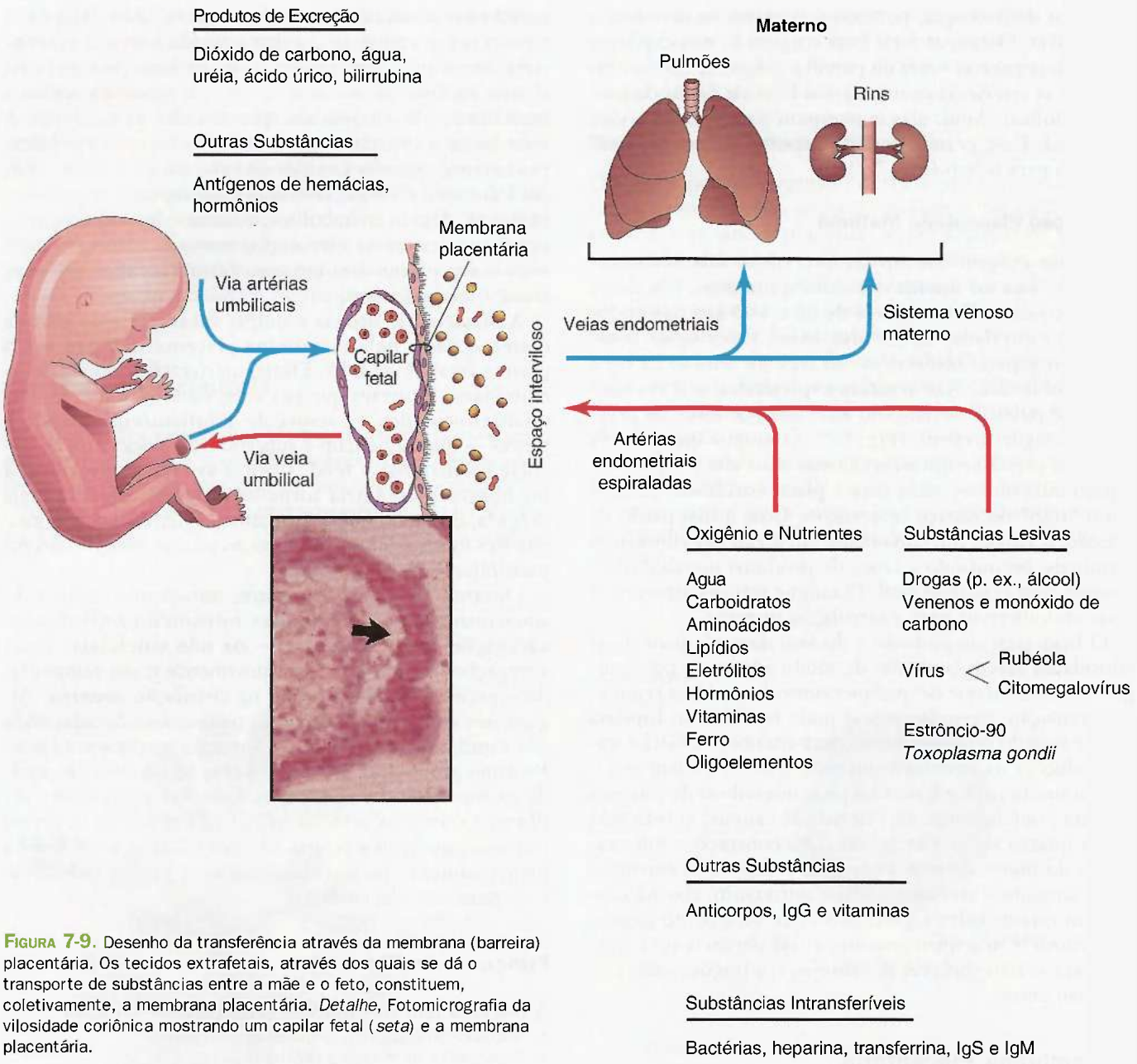


Figura 7-9. Desenho da transferência através da membrana (barreira) placentária. Os tecidos extrafetais, através dos quais se dá o transporte de substâncias entre a mãe e o feto, constituem, coletivamente, a membrana placentária. *Detalhe*, Fotomicrografia da vilosidade coriônica mostrando um capilar fetal (*seta*) e a membrana placentária.

perfície da membrana placentária. Quase todos os materiais são transportados através dessa membrana placentária por um dos quatro mecanismos principais a seguir: difusão simples, difusão facilitada, transporte ativo e pinocitose.

O transporte passivo por **difusão simples** é, usualmente, característico de substâncias que se deslocam de uma área de concentração mais alta para outra mais baixa, até o equilíbrio ser estabelecido. Na **difusão facilitada**, há transporte por meio de cargas elétricas. O **transporte ativo** contra um gradiente de concentração requer energia. Tais sistemas podem envolver enzimas que temporariamente se combinam com as substâncias em questão. A **pinocitose** é uma forma de endocitose na qual o material englobado é uma pequena amostra do fluido extracelular. Esse método de transporte geralmente está reservado para moléculas grandes. Algumas proteínas são transferidas, muito lentamente, através da placenta por pinocitose.

Outros Mecanismos de Transporte Placentário

Existem três outros métodos de transferência pela membrana placentária. No primeiro, as hemácias fetais passam para a circulação materna, particularmente durante o parto, através de falhas microscópicas na membrana placentária. Hemácias maternas marcadas já foram encontradas na circulação fetal. Conseqüentemente, as hemácias podem passar em ambas as direções através de pequenos defeitos na membrana placentária. No segundo método de transporte, células cruzam a

membrana placentária por movimentos próprios; por exemplo, leucócitos maternos e *Treponema pallidum* — o organismo causador da sífilis. No terceiro método de transporte, algumas bactérias e protozoários, como o *Toxoplasma gondii*, infectam a placenta causando lesões e cruzando a membrana placentária através dos defeitos criados por eles.

Transferência de Gases

Oxigênio, dióxido de carbono e monóxido de carbono cruzam a membrana placentária por difusão simples. As trocas de oxigênio e dióxido de carbono são mais limitadas pelo fluxo sangüíneo do que pela eficiência da difusão. A interrupção do transporte de oxigênio por vários minutos põe em risco a sobrevivência do embrião ou do feto. Em relação às trocas de gases, a membrana placentária aproxima-se em eficiência aos pulmões. A quantidade de oxigênio que alcança o feto está, basicamente, limitada pelo fluxo, e não pela difusão; portanto, a hipóxia fetal (níveis diminuídos de oxigênio) resulta principalmente de fatores que diminuem o fluxo sangüíneo do útero ou o fluxo de sangue fetal.

Substâncias Nutritivas

Os nutrientes constituem o grosso das substâncias transferidas da mãe para o embrião/feto. A água é rapidamente trocada por difusão simples, e em quantidades crescentes com o avanço da gravidez. A glicose produzida pela mãe e pela placenta é rapidamente transferida por difusão para o embrião/feto. Há pouca ou nenhuma transferência de colesterol, triglicerídios ou fosfolipídios maternos. Apesar de haver transporte de ácidos graxos livres, a quantidade transferida parece ser relativamente pequena. Os aminoácidos são ativamente transportados pela membrana placentária e são essenciais para o crescimento do feto. As concentrações plasmáticas da maioria dos aminoácidos são mais altas no feto do que na mãe. As vitaminas cruzam a membrana placentária e são essenciais para o desenvolvimento normal. Vitaminas hidrossolúveis cruzam a membrana placentária mais rapidamente do que as lipossolúveis.

Hormônios

Hormônios protéicos não chegam ao embrião ou ao feto em quantidades significativas, exceto por uma transferência lenta de tiroxina e triiodotironina. Hormônios esteróides não-conjugados cruzam livremente a membrana placentária. A testosterona e algumas progestinas sintéticas cruzam a membrana placentária e podem causar masculinização de fetos do sexo feminino (Capítulo 20).

Eletrólitos

Estes compostos são livremente trocados através da membrana placentária em quantidades significativas, cada um com sua própria velocidade. Quando uma mãe recebe líquidos endovenosos, estes também passam para o feto e afetam seu teor de água e eletrólitos.

Anticorpos Maternos

O feto produz somente pequenas quantidades de anticorpos, pois seu sistema imune é imaturo. Alguma imunidade passiva é conferida ao feto pela transferência placentária de anticorpos maternos. As globulinas alfa e beta chegam ao feto em quantidades muito pequenas, mas muitas gamaglobulinas, como a IgG, são prontamente transportadas para o feto por transcitose. Anticorpos maternos conferem imunidade ao feto contra doenças como a difteria, a varíola e o sarampo; entretanto, não é adquirida imunidade contra pertussis (coqueluche) ou varicela (catapora). Uma proteína materna, a transferrina, cruza a membrana placentária e transporta ferro para o embrião ou o para o feto. A superfície da placenta contém receptores especiais para essa proteína.

Doença Hemolítica do Recém-nascido

Pequenas quantidades de sangue fetal podem passar para o sangue materno através de falhas microscópicas na membrana placentária. Se o feto é Rh-positivo e a mãe Rh-negativa, as células sangüíneas fetais podem estimular a formação de anticorpos anti-Rh pelo sistema imune da mãe. Estes passam para o sangue fetal e causam hemólise das células sangüíneas fetais Rh-positivas e anemia no feto. Alguns fetos com doença hemolítica do recém-nascido (DHRN), ou eritroblastose fetal, não conseguem efetuar um ajuste intra-uterino satisfatório. Eles podem morrer, a menos que o parto seja antecipado ou que eles recebam transfusão intra-uterina, intraperitoneal ou endovenosa de células sangüíneas Rh-negativas que o mantenham até após o nascimento (Capítulo 6). Hoje em dia, a DHRN é relativamente rara, porque a imunoglobulina Rh dada para a mãe geralmente impede o desenvolvimento dessa doença no feto.

Produtos de Excreção

A uréia e o ácido úrico passam pela membrana placentária por difusão simples. A bilirrubina conjugada (que é solúvel em gordura) é facilmente transportada pela placenta para uma rápida depuração.

Drogas e Seus Metabólitos

A maioria das drogas e seus metabólitos cruzam a placenta por difusão simples, exceto aqueles que se assemelham estruturalmente a aminoácidos, como a metildopa e antimetabólitos. Algumas drogas causam importantes anomalias congênitas (Capítulo 20). O uso materno de drogas como a heroína pode levar à dependência fetal a drogas. Nesses casos, 50% a 75% dos recém-nascidos apresentam sintomas de abstinência. Como a dependência psíquica a essas drogas não se desenvolve durante o período fetal, não há risco de vício subseqüente a narcóticos para essas crianças depois que termina a crise de abstinência.

A maioria dos agentes usados durante o trabalho de parto cruza prontamente a membrana placentária. Dependendo da dose e do momento em que forem administradas no decorrer do parto, essas drogas podem

causar depressão respiratória na criança recém-nascida. Todos os sedativos e analgésicos afetam o feto de alguma maneira. Agentes bloqueadores neuromusculares que podem ser usados na cirurgia obstétrica cruzam a placenta em pequenas quantidades. As drogas tomadas pela mãe podem afetar, direta ou indiretamente, o embrião/feto, interferindo no metabolismo materno ou da placenta. Anestésicos inalatórios também podem cruzar a membrana placentária e afetar a respiração fetal se usados durante o parto. A quantidade da droga ou do metabólito que chega à placenta é controlada pelo nível no sangue materno e pelo fluxo do sangue através da placenta.

Agentes Infecciosos

Citomegalovírus, vírus da rubéola e coxsackievírus, assim como os vírus associados à varíola, varicela, sarampo e poliomielite podem atravessar a membrana placentária e causar infecção no feto. Em alguns casos, como o vírus da rubéola, podem ser produzidas anomalias congênitas graves, como catarata (Capítulo 20). Microrganismos como o *Treponema pallidum*, causador da sífilis, e o *Toxoplasma gondii*, que causa alterações destrutivas do cérebro e dos olhos, também atravessam a membrana placentária. Esses organismos penetram o sangue fetal, com freqüência causando anomalias congênitas e/ou morte do embrião ou do feto.

Síntese e Secreção Endócrina da Placenta

Usando precursores provenientes do feto e/ou da mãe, o sinciciotrofoblasto da placenta sintetiza hormônios protéicos e esteróides. Os hormônios protéicos sintetizados pela placenta são:

- hCG.
- Somatomamotrofina coriônica humana ou lactogênio placentário humano.
- Tireotrofina coriônica humana.
- Corticotrofina coriônica humana.

A glicoproteína hCG, semelhante ao hormônio luteinizante, começa a ser secretada pelo sinciciotrofoblasto durante a segunda semana. O hCG mantém o corpo lúteo, impedindo o início dos ciclos menstruais. A concentração de hCG no sangue materno e na urina chega ao máximo na oitava semana, declinando a seguir. Os hormônios esteróides sintetizados pela placenta são a progesterona e os estrogênios. A progesterona pode ser extraída da placenta em todos os estágios da gestação, indicando ser ela essencial para a manutenção da gravidez. A placenta forma progesterona a partir do colesterol ou da pregnenolona maternos. Depois do primeiro trimestre, os ovários de uma mulher grávida podem ser retirados sem causar aborto, pois a placenta assume a produção de progesterona inicialmente realizada pelo corpo lúteo do ovário. Estrogênios também são produzidos em grande quantidade pelo sinciciotrofoblasto.

A Placenta como um Aloenxerto*

A placenta pode ser vista como um **aloenxerto** em relação à mãe. A parte fetal da placenta é um derivado do concepto, que herda os genes tanto maternos quanto paternos. O que protege a placenta da rejeição pelo sistema imune materno? Essa questão permanece um grande enigma biológico da natureza. O sinciciotrofoblasto das vilosidades coriônicas, embora exposto às células imunes maternas nos sinusóides, não expressa antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC — *major histocompatibility*) e, portanto, não evoca respostas de rejeição. Entretanto, as células trofoblásticas extravilosas (TEV) que invadem a decídua uterina e seus vasos (artérias espiraladas) expressam antígenos MHC classe I. Esses antígenos incluem HLA-G, que, sendo não-polimórfico (classe Ib), é pouco reconhecido por linfócitos T como um aloantígeno, como também o HLA-C, que, sendo polimórfico (classe Ia), é reconhecido pelas células T. Além disso, para evitar as células T, as células TEV precisam também se proteger de um ataque potencial pelos linfócitos *natural killer* (NK) e de injúrias provocadas pela ativação do complemento. Múltiplos mecanismos parecem ocorrer para proteger a placenta:

1. A expressão de HLA-G é restrita a alguns tecidos, incluindo as células TEV placentárias. Acredita-se que a sua localização estratégica na placenta forneça um duplo papel imunoprotetor: fuga do reconhecimento pelas células T devido à sua natureza não-polimórfica e reconhecimento pelos "receptores inibitórios citotóxicos" das células NK, inibindo assim sua função citotóxica. A impropriedade dessa hipótese é sugerida por várias observações: (a) foram identificados indivíduos sadios que mostraram perda bialélica de HLA-G1, indicando que o HLA-G não é essencial para a sobrevivência fetoplacentária; (b) descobriu-se que células TEV humanas são vulneráveis à morte mediada por células NK; e (c) isso não explica por que o HLA-C, um antígeno polimórfico, também expresso pelas células TEV, não evoca uma resposta de rejeição no local. Pelo fato de ambos os antígenos, HLA-G e HLA-C, mostrarem capacidade única de resistir à degradação do MHC classe 1 mediada pelo citomegalovírus humano, especulou-se que a localização seletiva desses dois antígenos na interface maternofetal pudesse ajudar a resistir ao ataque viral.
2. A imunoproteção é fornecida localmente por certas moléculas imunossupressoras, por exemplo, prostaglandina (PG) E_2, fator de crescimento transformante (TGF) β e interleucina-10 (IL-10). Já foi mostrado que a PGE, derivada da decídua bloqueia a ativação das células T maternas e das células NK no local. De fato, a função imunorreguladora das células deciduais é condizente com sua genealogia. Foi mostrado que as

*Os autores agradecem ao Dr. Peeyush Lala, Professor Emérito do Departamento de Anatomia e Biologia Celular da Faculdade de Medicina, University of Western Ontario, Londres, Ontário, Canadá, pela preparação dessas seções.

células do estroma endometrial uterino que se diferenciam em células deciduais durante a gravidez são derivadas de células progenitoras (tronco) que migram de órgãos hematopoéticos, como o fígado fetal e a medula óssea, durante a ontogenia.

3. A tolerância transitória da população de células T maternas aos antígenos MHC fetais pode funcionar como um mecanismo de segurança para a imunoproteção placentária. Uma tolerância semelhante à da célula B também tem sido relatada.
4. Um tráfico de leucócitos maternos ativados para a placenta ou para o feto é evitado pela deleção dessas células disparada por ligantes que induzem apoptose presentes no trofoblasto.
5. Com base em manipulação genética em camundongos, foi mostrado que a presença de proteínas reguladoras do complemento (Crry no camundongo; co-fator protéico de membrana, ou CD46 no homem), as quais podem bloquear a ativação do terceiro componente do complemento (C3) na cascata, protege a placenta da destruição mediada por este, que pode acontecer de outra forma em virtude da ativação residual de C3 remanescente após defesa contra patógenos. Camundongos nocaute para o gene Crry morrem no útero devido à lesão placentária mediada por complemento, a morte poderia ser evitada se o gene C3 também fosse suprimido por nocaute.
6. Experimentos em camundongos revelaram que a presença da enzima indoleamina 2,3-desoxigenase nas células trofoblásticas era essencial para a imunoproteção do concepto alogenéico, por suprimir as células T que dirigem as respostas inflamatórias locais, incluindo a ativação do complemento. O tratamento de camundongos grávidos com um inibidor da indoleamina 2,3-desoxigenase, 1-metil-triptofano, causou morte seletiva dos conceptos alogenéicos (mas não dos singenéicos), em razão da deposição maciça de complemento e necrose hemorrágica em locais da placenta.

A Placenta como uma Estrutura Invasiva Semelhante a um Tumor

A placenta, em muitas espécies, inclusive no homem, é uma estrutura semelhante a um tumor que invade o útero para extrair seu suprimento sangüíneo na tentativa de estabelecer uma troca adequada de moléculas-chave entre a mãe e o feto. O que protege o útero da superinvasão placentária? Seguindo-se o desenvolvimento das vilosidades coriônicas, a função invasiva da placenta é fornecida por um subconjunto de células citotrofoblásticas conhecidas como TEV, originadas por proliferação e diferenciação de células-tronco localizadas na camada citotrofoblástica de certas vilosidades coriônicas (vilosidades de ancoragem). Elas rompem as margens das vilosidades e migram como colunas de células para invadir a decídua, onde se reorganizam como subconjuntos distintos: uma camada celular contínua (capa citotrofoblástica) que separa a decídua dos sinusóides maternos; células dispersas na decídua (trofoblasto intersticial); células gigantes multinucleadas do leito placentário, formadas pela fusão de células TEV; e o trofoblasto endovascular, que invade e remodela as artérias uteroplacentárias (espiraladas) no endométrio e em parte do miométrio. O perfeito remodelamento arterial (perda da túnica média e substituição do endotélio pelas TEV) permite a constante perfusão placentária com sangue materno, o que é estabilizado pela presença de moléculas vasoativas. A invasão inadequada das células TEV leva a uma precária perfusão placentária e é a base da patogênese da pré-eclâmpsia (o principal distúrbio hipertensivo associado à gravidez na mãe) e de certas formas de IUGR do feto, enquanto a invasão excessiva é a marca registrada das neoplasias trofoblásticas gestacionais e de coriocarcinomas.

Células-tronco trofoblásticas de murinos têm sido sucessivamente cultivadas, mas não as de placenta humana. Entretanto, células TEV humanas normais têm sido cultivadas com êxito a partir de placentas humanas obtidas no primeiro trimestre de gestação. Pelo uso dessas células em ensaios funcionais *in vitro*, mostrou-se que os mecanismos moleculares responsáveis por sua invasibilidade são idênticos aos das células cancerosas, entretanto sua proliferação, migração e invasibilidade são fortemente reguladas *in situ*, por uma variedade de moléculas produzidas localmente: fatores de crescimento, proteínas ligadas a fatores de crescimento, proteoglicanos e componentes da matriz extracelular. Inúmeros fatores de crescimento, por exemplo, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento transformante α (TGFα), anfi-regulina, fator estimulador de colônias-1, fator de crescimento endotelial vascular e fator de crescimento placentário, estimulam a proliferação das células TEV sem afetar a sua migração ou invasibilidade, enquanto o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) II e uma proteína de ligação ao IGF, IGFBP-1, estimulam a migração e a invasibilidade das células TEV, sem afetar a proliferação. O TGF-β, produzido principalmente pela decídua, fornece a chave do controle para a proliferação, migração e invasibilidade das células TEV, enquanto as células trofoblásticas cancerosas (coriocarcinoma) são resistentes a sinais inibitórios do TGF-β. Assim, parece que a decídua tem um duplo papel na homeostasia uteroplacentária, tanto na imunoproteção da placenta quanto na proteção do útero contra a superinvasão placentária.

Crescimento do Útero durante a Gravidez

Na mulher não-grávida, o útero fica na pelve menor. A fim de acomodar o concepto em crescimento, o útero aumenta de tamanho (Fig. 7-10*A*). Ele também aumenta de peso e suas paredes se adelgaçam (Fig. 7-10*B* e *C*). Durante o primeiro trimestre, o útero sai da cavidade pélvica e, com 20 semanas, alcança a região do umbigo. Com 28 a 30 semanas, alcança a região epigástrica — a área situada entre o processo xifóide do esterno e o umbigo. O aumento de tamanho do útero resulta, em grande parte, da hipertrofia de fibras musculares lisas preexistentes e, parcialmente, da formação de novas fibras.

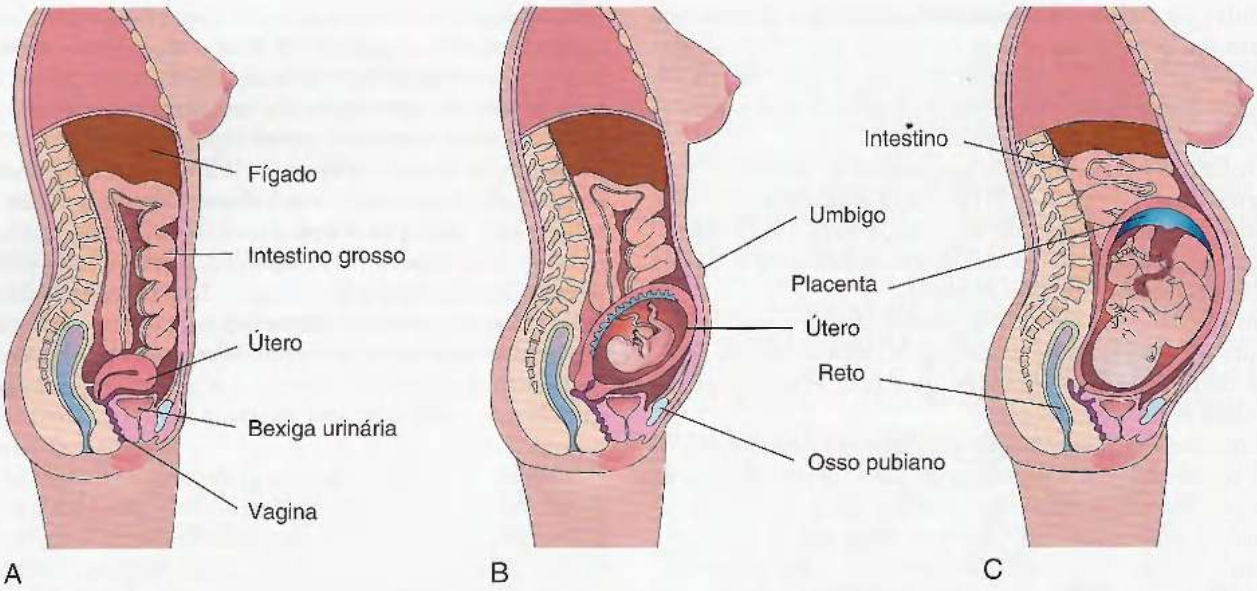


Figura 7-10. Desenhos de cortes medianos do corpo de uma mulher. **A,** Não-grávida. **B,** Gravidez de 20 semanas. **C,** Gravidez de 30 semanas. Note que, com o crescimento do concepto, o útero aumenta de tamanho a fim de acomodar o feto em crescimento rápido. Com 20 semanas, o útero e o feto alcançam o nível do umbigo e com 30 semanas alcançam a região epigástrica. As vísceras abdominais da mãe estão deslocadas e comprimidas, e a pele e os músculos da parede abdominal anterior estão muito distendidos.

PARTO

O parto é o processo durante o qual o feto, a placenta e as membranas fetais são expelidos do trato reprodutor materno (Fig. 7-11). O **trabalho de parto** é a seqüência de contrações uterinas involuntárias, que resultam na dilatação do colo uterino e na saída do feto e da placenta do útero. Os fatores desencadeadores do trabalho de parto não são totalmente compreendidos, mas vários hormônios estão relacionados com o início das contrações. O hipotálamo do feto secreta o hormônio liberador de corticotrofina que estimula a hipófise anterior a produzir a **adrenocorticotrofina** (ACTH). O ACTH causa a secreção de **cortisol** pelo córtex da supra-renal (adrenal). O cortisol está envolvido na síntese de estrógenos. Esses esteróides estimulam a contração do útero.

Contrações peristálticas do músculo liso uterino são induzidas pela **ocitocina**, liberada pela hipófise posterior. Quando necessário, esse hormônio é administrado clinicamente para induzir o trabalho do parto. A ocitocina também estimula a liberação de **prostaglandinas** pela decídua, que estimulam a contratilidade do miométrio, sensibilizando as suas células para a ocitocina. Os **estrogênios** também aumentam a atividade contrátil do miométrio e estimulam a liberação de ocitocina e prostaglandinas. Estudos realizados em carneiros e primatas não-humanos sugerem que a duração da gravidez e o parto são controlados diretamente pelo feto.

O trabalho de parto é um processo contínuo; no entanto, para objetivos clínicos, em geral, ele é dividido em três estágios:

- **Dilatação** começa com a dilatação progressiva do colo (Fig. 7-11*A* e *B*) e termina quando o cérvice está completamente dilatado. Durante essa fase, contrações dolorosas regulares do útero ocorrem com espaços menores que 10 minutos. A duração média é de cerca de 12 horas para a primeira gravidez (primíparas) e de cerca de 7 horas para mulheres que já tiveram filhos (multíparas).
- **Expulsão** começa quando o colo está completamente dilatado e termina com a saída do bebê (Figs. 7-11*C* a *E* e 7-12). Durante o segundo estágio, o feto desce pelo colo e pela vagina. Logo que o feto sai da mãe, ele passa a ser chamado de recém-nascido ou neonato. A duração média do segundo estágio é de 50 minutos para primíparas e de 20 minutos para multíparas.
- **O estágio da placenta** começa logo após o nascimento da criança e termina com a expulsão da placenta e das membranas. As contrações uterinas reiniciam logo após a expulsão do feto. A duração do terceiro estágio é de 15 minutos em cerca de 90% das gestações. Uma placenta retida é aquela que não foi expelida dentro do período de 60 minutos após o nascimento do bebê.

A retração do útero reduz a área de ligação da placenta (Fig. 7-11*G*). Logo se forma um hematoma — massa localizada de sangue extravasado sob a placenta, separando-a da parede do útero. A placenta e as membranas fetais separam-se da parede do útero e são expelidas através do canal vaginal. A placenta se destaca pela camada esponjosa da decídua basal (Capítulo 2). Depois do nascimento da criança, o útero continua a contrair-se (Fig. 7-11*H*). As contrações do miométrio constringem as artérias espiraladas, que antes supriam de sangue os espaços intervilosos. Essas contrações impedem o sangramento uterino excessivo.

A Placenta e as Membranas Fetais após o Nascimento

A placenta e as membranas fetais são expelidas pelo útero após o nascimento. A **placenta** geralmente tem uma forma discóide, com diâmetro de 15 a 20 cm e espessura

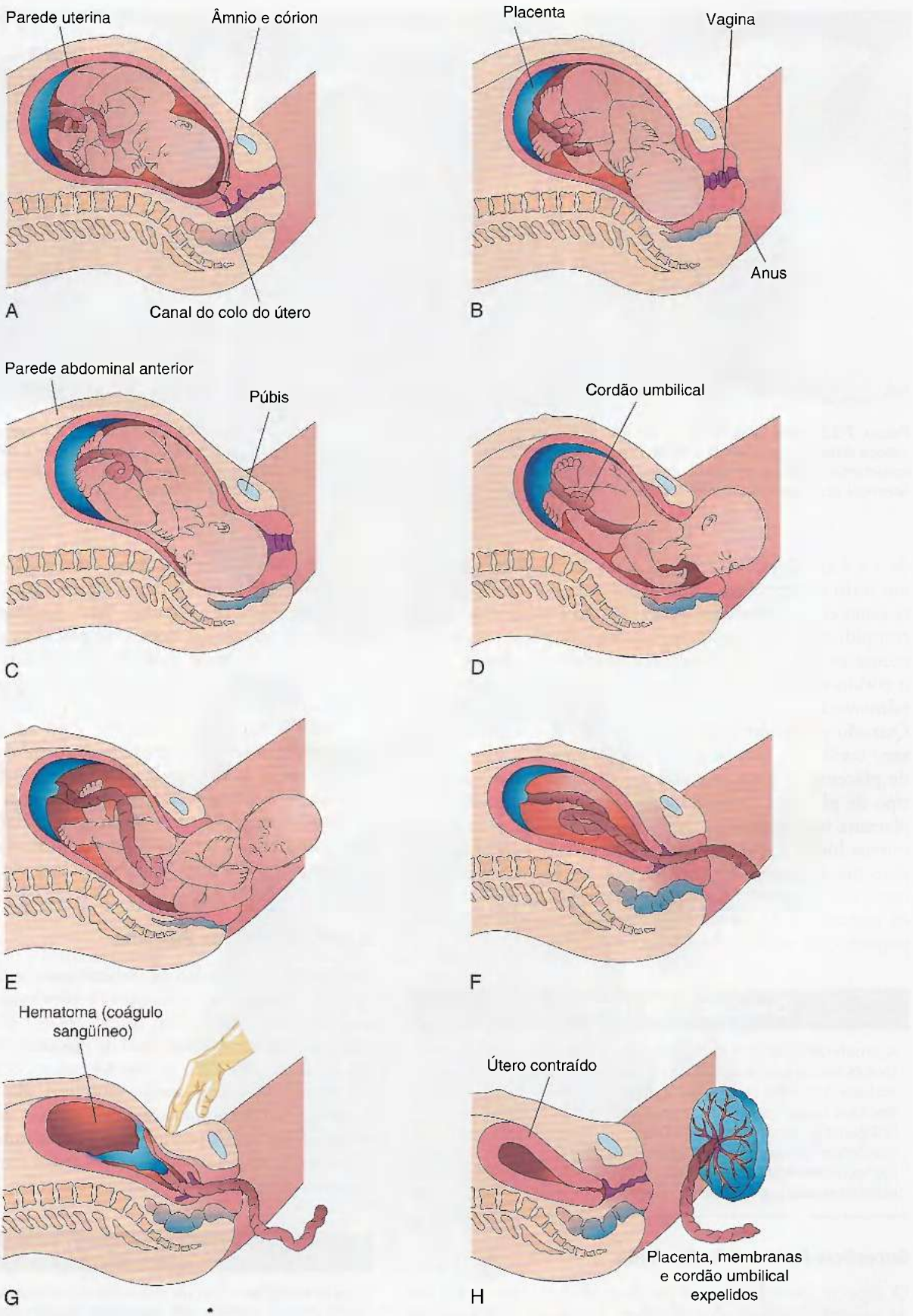


Figura 7-11. Desenhos ilustrando um parto. **A** e **B,** O colo está se dilatando durante o primeiro estágio do trabalho de parto. **C** a **E,** O feto passa pelo colo e pela vagina durante o segundo estágio do trabalho de parto. **F** e **G,** Com a contração do útero, durante o terceiro estágio, a placenta se dobra e se afasta da parede uterina. A separação da placenta causa sangramento e a formação de um grande hematoma (massa de sangue). A pressão sobre o abdome facilita a separação da placenta. **H,** A placenta é expelida e o útero se contrai.

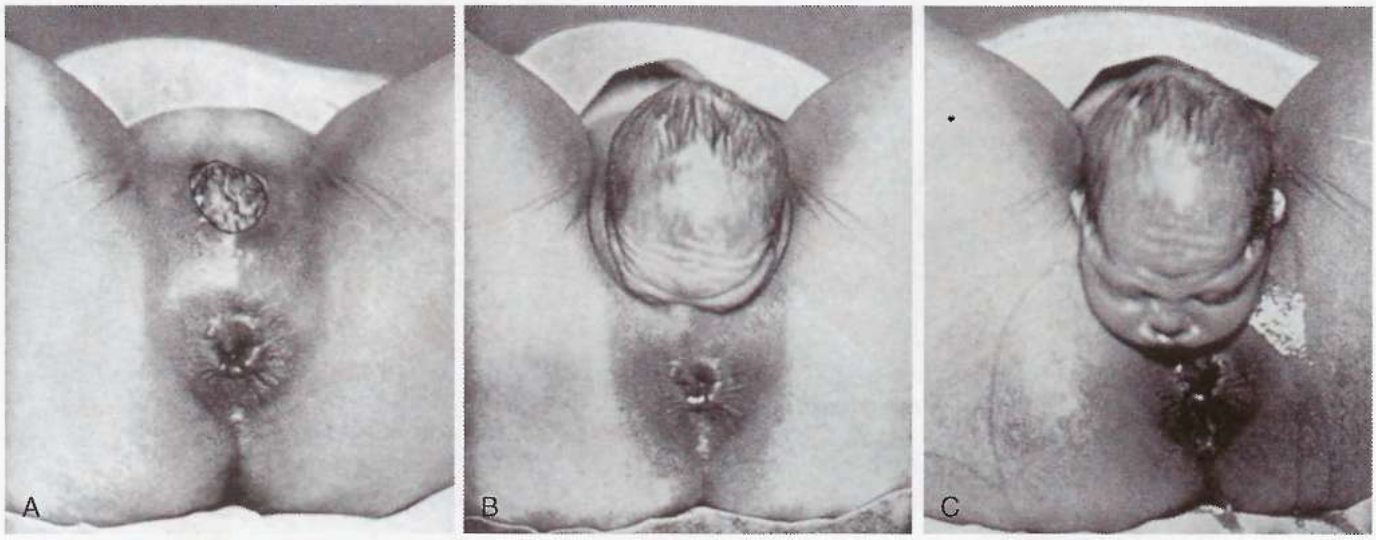


Figura 7-12. Fotografias ilustrando a saída da cabeça de uma criança durante o segundo estágio do trabalho de parto. **A,** O coroamento da cabeça distende o períneo da mãe. **B,** O períneo escorrega sobre a cabeça e a face. **C,** A cabeça sai; a seguir, o corpo do feto é expulso. Uma episiotomia — incisão cirúrgica do períneo para facilitar o nascimento — pode ser realizada quando a cabeça do feto distende o períneo. (De Greenhill JB, Friedman EA: Biological Principles and Modern Practice of Obstetrics. Philadelphia, WB Saunders, 1974.)

de 2 a 3 cm (Fig. 7-13). Ela pesa de 500 a 600 g, cerca de um sexto do peso de um feto médio. As bordas da placenta estão em continuidade com o âmnio e o saco coriônico rompidos. Com o desenvolvimento da placenta, usualmente as vilosidades coriônicas persistem somente onde o córion viloso está em contato com a decídua basal. Geralmente isso resulta em uma placenta discóide (Fig. 7-13). Quando persistem vilosidades por toda a superfície do saco coriônico (uma ocorrência rara), uma delgada camada de placenta se prende a uma grande área do útero. Esse tipo de placenta constitui uma placenta membranosa — placenta membranácea. Quando persistem vilosidades em outros locais, ocorrem variações na forma da placenta: placenta acessória (Fig. 7-14), placenta bidiscóide e placenta em ferradura. Apesar de existirem muitas variações de tamanho e de forma da placenta, a maioria delas tem pequeno significado fisiológico ou clínico.

Coriocarcinoma Gestacional

A proliferação anormal do trofoblasto resulta na doença trofoblástica gestacional, um espectro de lesões que incluem tumores altamente malignos. As células invadem a decídua basal, penetram seus vasos sangüíneos e linfáticos e podem sofrer metástases para os pulmões maternos, medula óssea, fígado e outros órgãos. Coriocarcinomas gestacionais são altamente sensíveis à quimioterapia e geralmente resultam em cura.

Superfície Materna da Placenta

O aspecto de calçamento pé-de-moleque, característico da superfície materna da placenta, é causado por áreas de vilosidades levemente salientes — **cotilédones** — separados por sulcos, anteriormente ocupados por septos placentários (Figs. 7-7 e 7-13*A*). A superfície dos cotilédones é recoberta por delgados fragmentos acinzentados da decídua basal que se separam da parede uterina quando a placenta é expulsa. Esses fragmentos de tecido são reconhecíveis em cortes de placenta examinados ao microscópio. A maior parte da decídua é temporariamente retida no útero e eliminada com o sangramento uterino.

O exame pré-natal da placenta por ultra-som ou por ressonância magnética (Fig. 7-15), ou após o nascimento pelo estudo macro e microscópico, pode dar informações clínicas sobre as causas de: IUGR, disfunção placentária, sofrimento e morte fetal e doença neonatal.

Estudos da placenta também podem determinar se ela está completa. A retenção de um cotilédone ou de uma placenta acessória (Fig. 7-14) no útero pode causar hemorragia uterina grave.

Superfície Fetal da Placenta

Geralmente, o cordão umbilical prende-se à superfície fetal da placenta e seu epitélio é contínuo com o âmnio aderido à superfície fetal (Figs. 7-7 e 7-13*B* e *C*). Logo após o parto, a superfície fetal da placenta é lisa e brilhante por estar coberta pelo âmnio. Os vasos coriônicos, que se irradiam do e para o cordão umbilical, são claramente visíveis através do âmnio transparente. Os vasos umbilicais se ramificam na superfície fetal, formando os vasos coriônicos, que penetram as vilosidades coriônicas e formam o sistema arteriocapilar-venoso (Fig. 7-8*A*).

Anormalidades da Placenta

A aderência anormal de vilosidades coriônicas ao miométrio é denominada **placenta acreta** (Fig. 7-16). Quando as vilosidades coriônicas penetram toda a profundidade do miométrio ou no perimétrio (cobertura

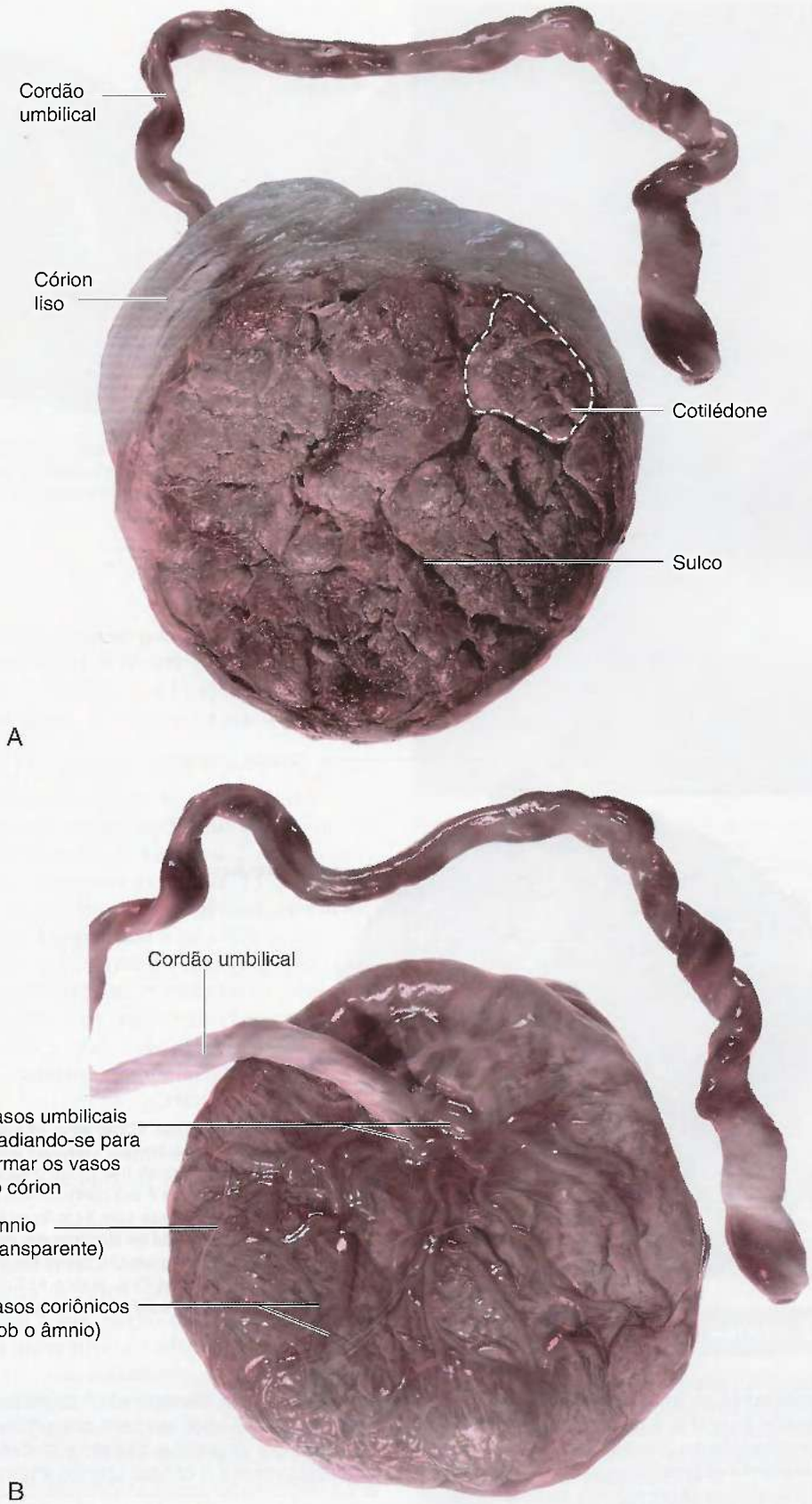


Figura 7-13. Fotografias de placentas e de membranas fetais após o nascimento, cerca de um terço do tamanho real. **A**, Superfície materna mostrando cotilédones e os sulcos em torno deles. Cada cotilédone convexo consiste em várias vilosidades-tronco principais com suas inúmeras vilosidades terminais. Os sulcos eram ocupados pelos septos da placenta quando as partes materna e fetal da placenta estavam juntas (Fig. 7-7). **B**, Superfície fetal mostrando vasos sangüíneos correndo pela placa coriônica abaixo do âmnio e convergindo para formar os vasos umbilicais no ponto de fixação do cordão umbilical.

Continua

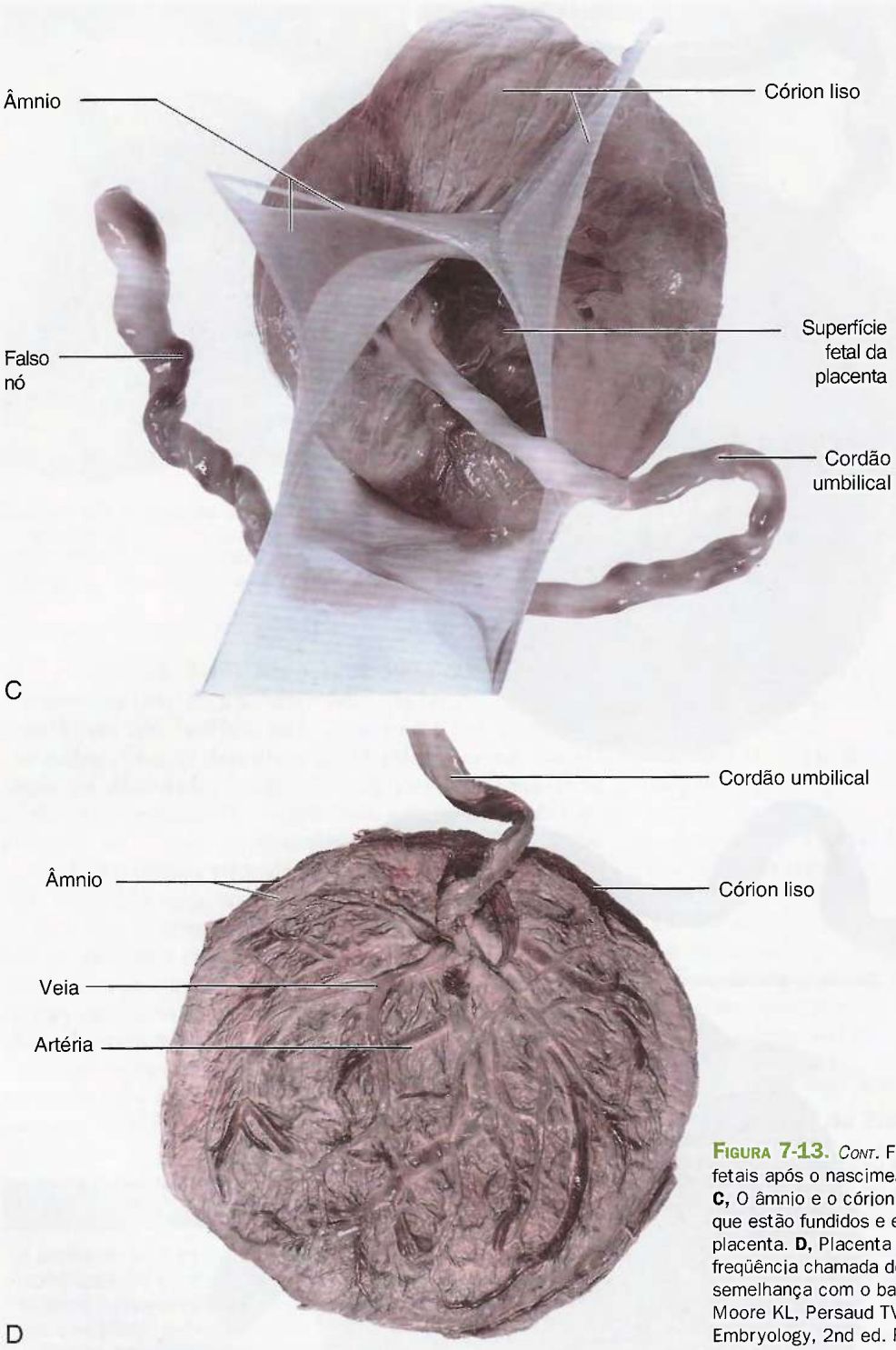


Figura 7-13. *Cont.* Fotografias de placentas e de membranas fetais após o nascimento, cerca de um terço do tamanho real. **C,** O âmnio e o córion liso foram dispostos de modo a mostrar que estão fundidos e em continuidade com as bordas da placenta. **D,** Placenta com fixação do cordão na borda, com freqüência chamada de placenta em raquete devido à sua semelhança com o bastão usado em jogos medievais. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

peritoneal), a anormalidade é chamada **placenta percreta**. Sangramento no terceiro trimestre é o sinal comum da existência dessas anormalidades placentárias. A maioria das pacientes com placenta acreta tem gestação e parto normais. Após o nascimento, a placenta não se separa da parede uterina, e as tentativas de remoção podem causar hemorragias de difícil controle.

Quando o blastocisto se implanta próximo ao ou sobre o orifício interno do útero, a anormalidade é denominada **placenta prévia**. Sangramento tardio na gravidez pode resultar dessa anormalidade placentária. O feto deve ser retirado por cesariana quando a placenta obstrui completamente o orifício uterino interno.

O Cordão Umbilical

A ligação do cordão umbilical à placenta normalmente fica no centro da superfície fetal desse órgão (Fig. 7-13*B*),

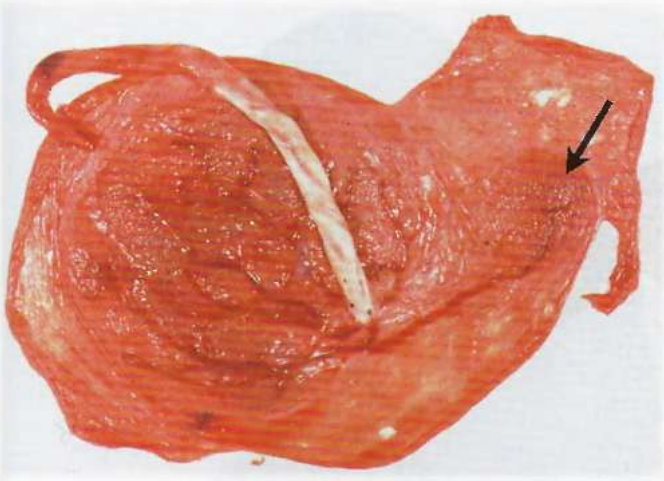


Figura 7-14. Fotografia de uma placenta a termo e uma placenta acessória (*seta*). A placenta acessória desenvolveu-se em uma área com vilosidades coriônicas que persistiram a uma pequena distância da placenta principal.

mas ele pode aderir em qualquer ponto. Por exemplo, a sua inserção nas margens da placenta produz uma placenta em raquete (Fig. 7-13*D*), e sua ligação às membranas fetais forma uma inserção velamentosa do cordão (Fig. 7-17).

A ultra-sonografia Doppler de fluxo de cor pode ser usada para o diagnóstico pré-natal de anormalidades na posição e na estrutura do cordão umbilical e seus vasos. Usualmente, o cordão umbilical tem 1 a 2 cm de diâmetro e 30 a 90 cm de comprimento (média, 55 cm). Cordões excessivamente compridos ou excessivamente curtos são incomuns. Cordões longos têm a tendência a sofrer prolapso e/ou enrolar-se em torno do feto (Fig. 7-21). É importante fazer o pronto reconhecimento do prolapso do cordão umbilical, pois, na apresentação, este pode ficar comprimido entre a parte do corpo do feto e a pelve óssea da mãe, causando hipóxia fetal ou anóxia. Quando a deficiência de oxigênio persiste por mais de 5 minutos, o cérebro da criança pode ser lesado, produzindo retardo mental. Um cordão muito curto pode causar a separação prematura da placenta da parede do útero durante o parto.

Usualmente, o cordão umbilical tem duas artérias e uma veia envolvidas por tecido conjuntivo mucóide (geléia de Wharton). Como os vasos são mais compridos do que o cordão, é comum a sua torção ou flexão. Freqüentemente eles formam alças produzindo falsos nós, destituídos de significado clínico; entretanto, em cerca de 1% das gestações, nós verdadeiros formam-se no cordão, podendo ficar apertados e causar morte fetal resultante da anóxia fetal (Fig. 7-18). Na maioria dos casos, os nós formam-se durante o parto em conseqüência da passagem do feto por uma dessas alças do cordão. Ocasionalmente, ocorre a passagem de uma alça do cordão em torno do feto (Fig. 7-21*B*). Em cerca de um quinto dos partos, o cordão forma uma alça frouxa em torno do pescoço sem aumento de risco para o feto.



Figura 7-15. Imagem por ressonância magnética sagital da pelve de uma mulher grávida. São visíveis a coluna vertebral e a pelve da mãe, assim como o encéfalo, os membros e a placenta (P) do feto. (Cortesia de Stuart C. Morrison, Section of Pediatric Radiology, The Children's Hospital, Cleveland Clinic, Cleveland, OH.)

Velocimetria da Artéria Umbilical por Doppler

Com o avanço da gestação e da invasão trofoblástica da decídua basal, ocorre um aumento progressivo na velocidade do fluxo diastólico nas artérias umbilicais. A velocimetria por Doppler da circulação uteroplacentária e fetoplacentária é usada para investigar complicações da gravidez tais como IUGR e sofrimento fetal resultante da hipóxia e asfixia fetal (Fig. 7-19). Por exemplo, há uma associação estatisticamente significativa entre IUGR e resistência anormalmente elevada da artéria umbilical.

Ausência de uma Artéria Umbilical

Aproximadamente um em cerca de 100 recém-nascidos apresenta artéria umbilical única (Fig. 7-20), uma condição que pode estar associada a anormalidades cromossômicas e fetais. A ausência de uma artéria umbilical é acompanhada por uma incidência de 15% a 20% de anomalias cardiovasculares do feto. A ausência de uma artéria resulta da agenesia ou da degeneração desse vaso no início do desenvolvimento. Uma artéria umbilical única e os defeitos anatômicos a ela associados podem ser detectados antes do nascimento, por ultra-sonografia.

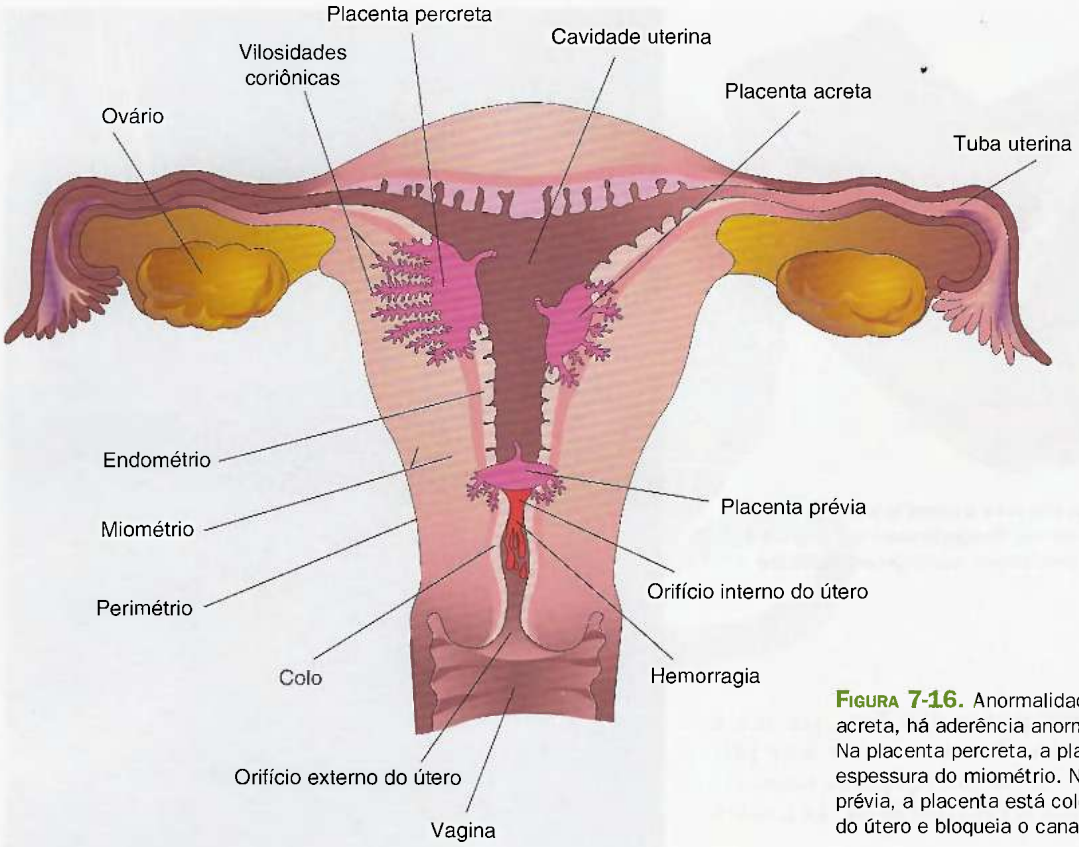


Figura 7-16. Anormalidades placentárias. Na placenta acreta, há aderência anormal da placenta ao miométrio. Na placenta percreta, a placenta penetra por toda a espessura do miométrio. Neste exemplo de placenta prévia, a placenta está colocada sobre a abertura interna do útero e bloqueia o canal do colo do útero.

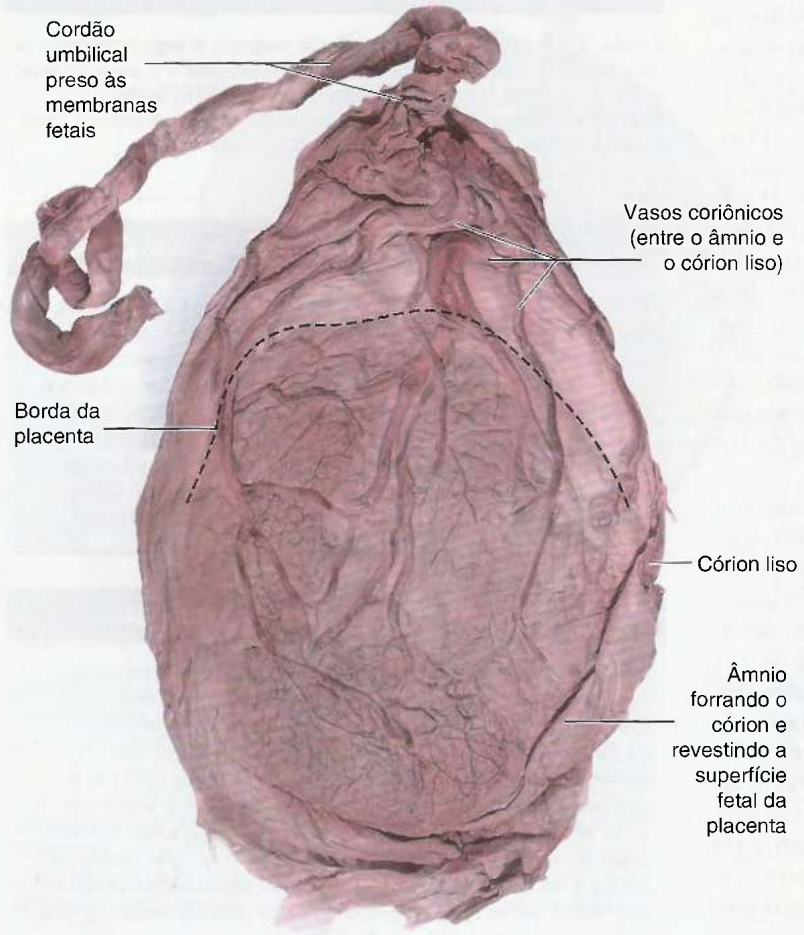


Figura 7-17. Fotografia de uma placenta com inserção velamentosa do cordão umbilical. O cordão está preso às membranas (âmnio e córion), e não à placenta. Os vasos umbilicais saem do cordão e correm entre o âmnio e o córion antes de se espalharem sobre a placenta. Nessa localização, os vasos se rompem com facilidade, especialmente quando cruzam sobre o segmento uterino inferior; essa condição é denominada *vasa previa*. Quando os vasos se rompem antes do nascimento, o feto perde sangue e pode estar quase exangue ao nascimento. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

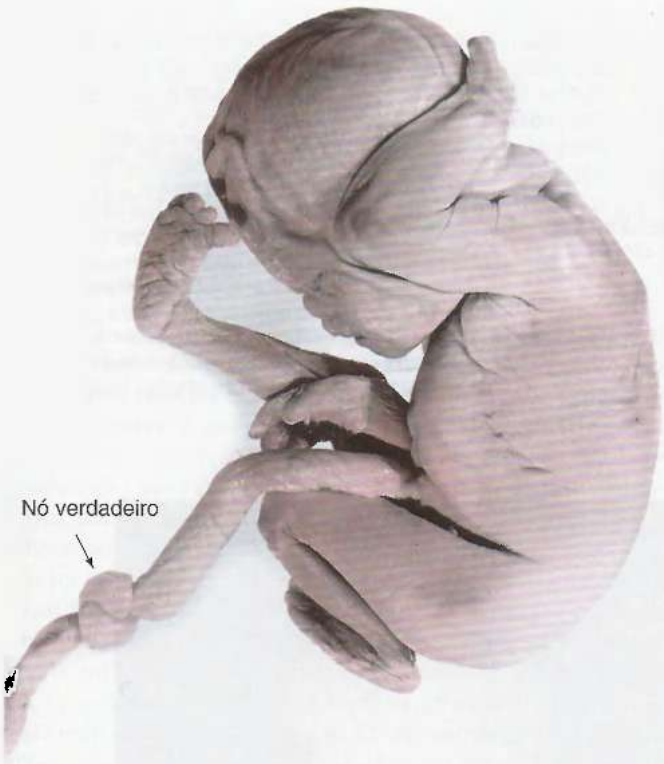


Figura 7-18. Fotografia de um feto de 20 semanas com um nó verdadeiro (*seta*) no cordão umbilical. Metade do tamanho real. O diâmetro do cordão é maior na parte mais próxima do feto, indicando a existência de uma obstrução ao fluxo de sangue do feto nas artérias umbilicais e a compressão da veia umbilical. Não há dúvida de que esse nó causou uma anóxia grave (diminuição de oxigênio nos tecidos e órgãos do feto) e foi a causa principal da morte deste feto. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

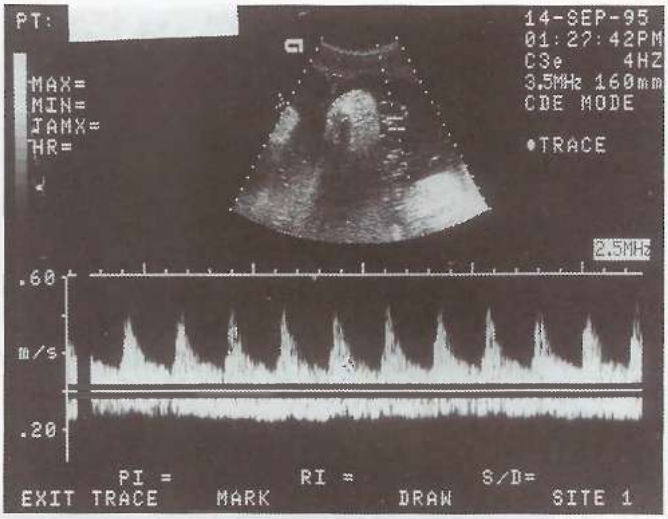


Figura 7-19. Velocimetria Doppler do cordão umbilical. A onda arterial (*acima*) ilustra o fluxo pulsátil para frente, com picos altos e baixas velocidades durante a diástole. Essa combinação sugere uma resistência alta da placenta ao fluxo sangüíneo placentário. Como esse índice muda durante a gestação, é importante saber que essa gravidez tinha 18 semanas de gestação. Para esse período, o padrão do fluxo é normal. O fluxo não-pulsátil na direção oposta, negativa, representa o retorno venoso da placenta. Ambas as ondas são normais para essa idade de gestação. (Cortesia do Dr. C.R. Harman, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Maryland, Baltimore, Maryland.)

Âmnio e Líquido Amniótico

O âmnio, delgado, porém firme, forma o saco amniótico membranoso cheio de fluido, que envolve o embrião e o feto (Fig. 7-21). Como o âmnio está preso às bordas do disco embrionário, após o dobramento do embrião, sua junção com o mesmo (futuro umbigo) passa a localizar-se na superfície ventral (Fig. 7-22*B*). Com o aumento do âmnio, ele oblitera gradualmente a cavidade coriônica e forma o revestimento epitelial do cordão umbilical (Fig. 7-22*C* e *D*).

Líquido Amniótico

O líquido amniótico desempenha papel importante no crescimento e desenvolvimento do embrião. Inicialmente, um pouco de líquido amniótico pode ser secretado pelas células amnióticas; entretanto, a maior parte desse fluido provém do fluido tecidual materno e amniótico por difusão através da membrana amniocoriônica a partir da decídua parietal (Fig. 7-7). Mais tarde, há difusão de líquido, através da placa coriônica a partir do sangue presente nos espaços intervilosos da placenta. Antes de a pele tornar-se queratinizada, a principal via para a passagem de água e solutos do fluido tissular do feto para a cavidade amniótica é a pele; portanto, o líquido amniótico é semelhante ao fluido dos tecidos fetais. O líquido também é secretado pelo trato respiratório fetal e vai para a cavidade amniótica. O trato respiratório contribui com uma taxa diária de 300 a 400 mL de fluido para a cavidade amniótica. No início da 11ª semana, o feto contribui para o líquido amniótico expelindo urina na cavidade amniótica. No final da gravidez, cerca de 500 mL de urina é acrescentado diariamente. Normalmente, o volume de líquido amniótico aumenta lentamente, chegando a cerca de 30 mL com 10 semanas, 350 mL com 20 semanas e de 700 a 1.000 mL com 37 semanas.

Circulação do Líquido Amniótico

O conteúdo de água do líquido amniótico é trocado a cada 3 horas. Grande quantidade de água passa pela membrana amniocoriônica para o fluido tecidual materno e daí para os capilares uterinos. Também há troca de fluido com o sangue fetal através do cordão umbilical e no local onde o âmnio adere à placa coriônica na superfície fetal da placenta (Figs. 7-7 e 7-13*B*); desta maneira, o líquido amniótico fica em equilíbrio com a circulação fetal.

O líquido amniótico é deglutido pelo feto e absorvido pelos tratos respiratório e digestivo. Foi calculado que, durante os estágios finais da gravidez, o feto deglute mais de 400 mL de líquido amniótico por dia. O fluido passa para o sangue fetal, e os produtos de excreção nele contidos atravessam a membrana placentária e vão para o sangue materno presente no espaço interviloso. O excesso de água do sangue fetal é excretado pelos rins do feto e retorna para o saco amniótico através do trato urinário fetal.

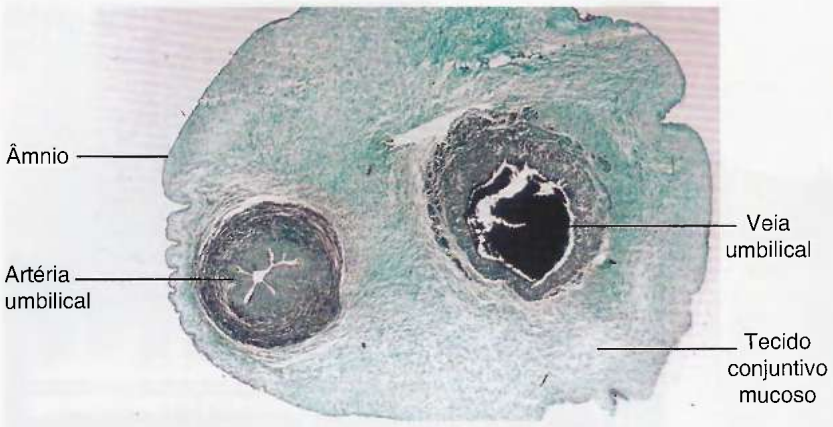


Figura 7-20. Corte transversal de um cordão umbilical. Observe que o cordão está recoberto por um epitélio simples originário do âmnio. O cordão tem um eixo central de tecido conjuntivo mucoso (geléia de Wharton). Observe também que o cordão tem uma artéria umbilical e uma veia. Usualmente, há duas artérias umbilicais. A veia, que transporta sangue oxigenado da placenta, ao contrário da maioria das veias, consiste principalmente em uma túnica média. (Cortesia do Professor V. Becker, Pathologisches Institut der Universität, Erlangen, Alemanha.)

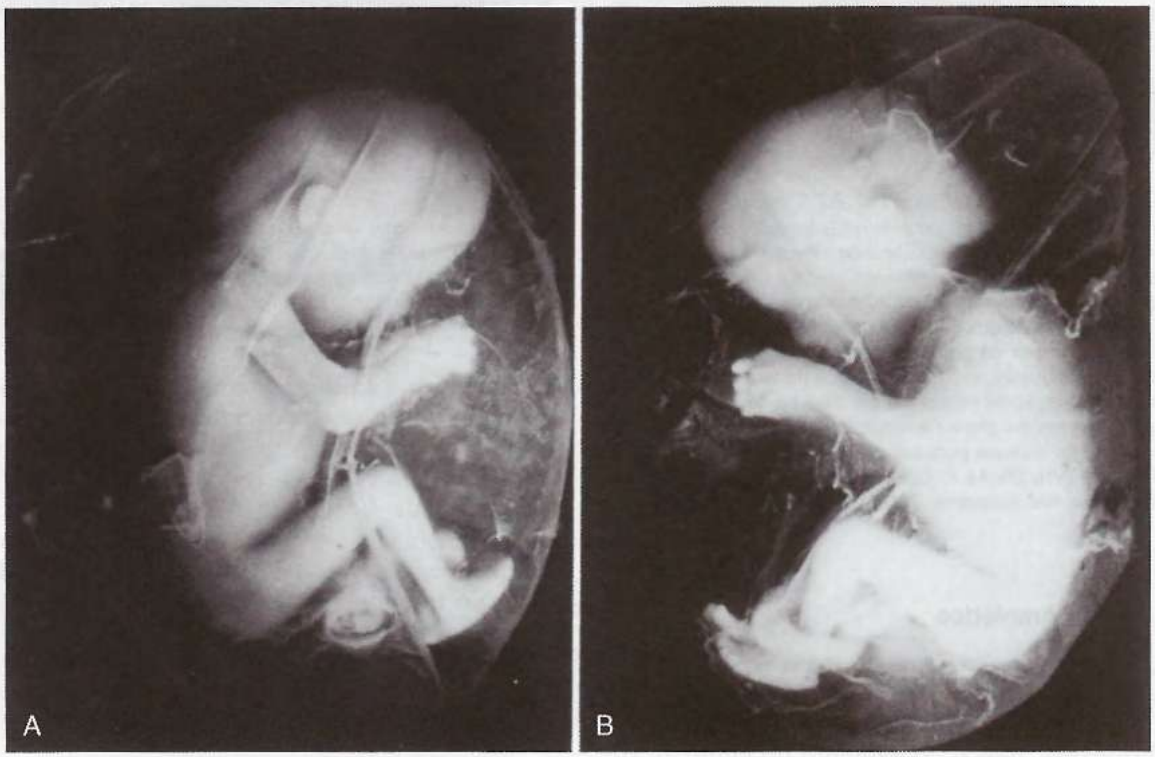


Figura 7-21. **A,** Fotografias de um feto com 12 semanas dentro do saco amniótico. Este feto e suas membranas abortaram espontaneamente. Ele foi removido do saco coriônico mantendo intacto o saco amniótico. Tamanho real. Em **B,** Note que o cordão umbilical forma uma alça em torno do tornozelo esquerdo do feto. O desenvolvimento de partes do feto é afetado quando alças do cordão umbilical envolvem essas partes e as apertam de modo a afetar a circulação.

Distúrbios de Volume do Líquido Amniótico

Baixos volumes de líquido amniótico em qualquer idade gestacional — **oligoidrâmnio** — resultam, na maioria dos casos, de insuficiência placentária por diminuição do fluxo sangüíneo na placenta. Em aproximadamente 10% das gestações ocorre uma ruptura prematura da membrana amniocoriônica e esta é a causa mais comum de oligoidrâmnio. Quando há **agenesia renal** (ausência de formação dos rins), a falta de contribuição da urina fetal para o líquido amniótico é a principal causa de oligoidrâmnio. Uma redução semelhante de fluido ocorre quando há **uropatia obstrutiva** (obstrução no trato urinário). As complicações do oligoidrâmnio incluem anormalidades fetais (hipoplasia pulmonar, defeitos faciais e defeitos dos membros), causados por compressão do feto pela parede uterina. A compressão do cordão umbilical é também uma complicação potencial como causa de oligoidrâmnio grave.

Um grande volume de líquido amniótico — **poliidrâmnio** (hidrâmnio) — acontece quando o feto não deglute a quantidade usual de líquido amniótico. A maioria dos casos de poliidrâmnios (60%) é idiopática (causa desconhecida), 20% são causados por fatores maternos e 20% são de origem fetal. Os poliidrâmnios podem estar associados a anomalias graves do sistema nervoso

central, como a meroanencefalia (anencefalia). Quando existem outras anomalias, atresia esofagiana (bloqueio) por exemplo, o feto é incapaz de deglutir líquido amniótico, que se acumula por não poder passar para o estômago e intestinos do feto para ser absorvido. A ultra-sonografia tornou-se a técnica preferencial para o diagnóstico de oligoidrâmnio e poliidrâmnio.

Composição do Líquido Amniótico

O líquido amniótico é uma solução na qual material não dissolvido está suspenso; por exemplo, células epiteliais fetais descamadas e partes aproximadamente iguais de sais orgânicos e inorgânicos. Metade dos constituintes orgânicos é proteína; a outra metade consiste em carboidratos, gorduras, enzimas, hormônios e pigmentos. Com o avanço da gravidez, a composição do líquido amniótico muda pelo acréscimo de excretas fecais (mecônio [fezes fetais] e urina). Como a urina vai para o líquido amniótico, é possível estudar sistemas enzimáticos, aminoácidos, hormônios e outras substâncias fetais no fluido removido por amniocentese (Capítulo 6). O estudo de células do líquido amniótico possibilita diagnosticar anormalidades cromossômicas, como na trissomia do 21 (síndrome de Down). Além disso, estudos de diagnóstico molecular podem ser realizados no DNA extraído de células fetais, caso haja uma história familiar ou indicação clínica de certos distúrbios genéticos. Altos níveis de alfafetoproteína (AFP) no líquido amniótico usualmente indicam a presença de um defeito grave do tubo neural. Baixos níveis de AFP podem indicar aberrações cromossômicas como trissomia do 21 (Capítulo 20).

Significado do Líquido Amniótico

O embrião, suspenso pelo cordão umbilical, flutua livremente no líquido amniótico. Esse líquido tem funções críticas para o desenvolvimento normal do feto. O líquido amniótico:

- Permite o crescimento externo simétrico do embrião e do feto.
- Age como uma barreira contra infecções.
- Permite o desenvolvimento normal dos pulmões fetais.
- Impede a aderência do âmnio ao embrião e ao feto.
- Por difundir os impactos recebidos pela mãe, acolchoa o embrião e o feto contra lesões.
- Ajuda a controlar a temperatura corporal do embrião, mantendo uma temperatura relativamente constante.
- Capacita o feto a mover-se livremente, ajudando, dessa maneira, o desenvolvimento dos membros, por exemplo.
- Participa da manutenção da homeostasia dos fluidos e eletrólitos.

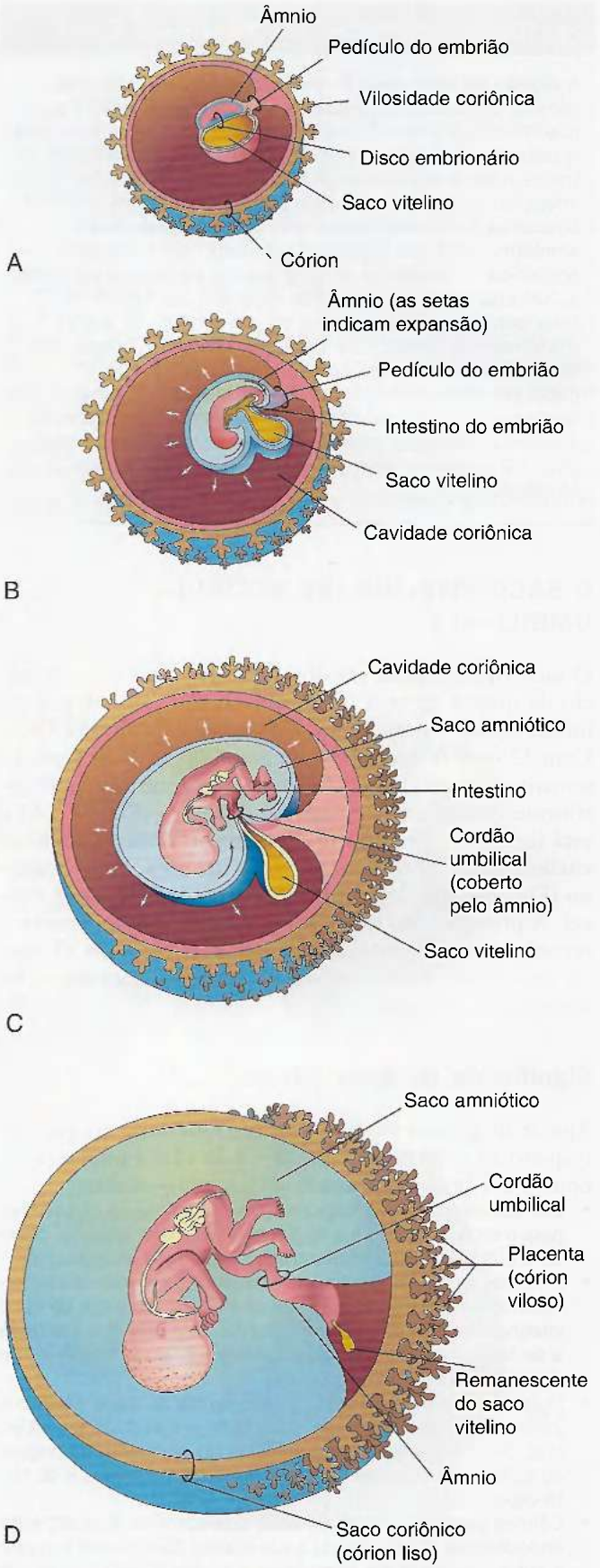


Figura 7-22. Desenhos ilustrando como o âmnio cresce, enche o saco coriônico e envolve o cordão umbilical. Observe que parte do saco vitelino foi incorporada pelo embrião, constituindo o intestino primitivo. Também são mostradas a formação da parte fetal da placenta e a degeneração das vilosidades coriônicas. **A,** Com 3 semanas; **B,** com 4 semanas; **C,** com 10 semanas; **D,** com 20 semanas.

Ruptura Prematura das Membranas Fetais

A **ruptura da membrana amniocoriônica** é o evento mais comum que leva à antecipação do trabalho de parto e ao nascimento prematuro, e é a complicação mais comum que resulta em oligoidrâmnio. A ausência de líquido amniótico também retira a principal proteção do feto contra infecções. A **ruptura do âmnio** pode causar várias anomalias fetais que constituem a **síndrome da faixa amniótica** (SFA) ou o complexo do rompimento da faixa amniótica. A incidência de SFA é de cerca de uma em cada 1.200 crianças nascidas vivas. Hoje em dia é possível fazer por ultra-som o diagnóstico pré-natal de SFA. As malformações provocadas pela SFA variam de constrições de dedos das mãos até grandes defeitos do couro cabeludo, defeitos craniofaciais e viscerais. A causa destas anomalias está provavelmente relacionada com a constrição causada pelas faixas amnióticas envolventes (Fig. 7-23). Outros fatores heterogêneos podem estar envolvidos.

O SACO VITELINO (OU VESÍCULA UMBILICAL)

O saco vitelino pode ser observado no ultra-som no início da quinta semana (Capítulo 5). O desenvolvimento inicial do saco vitelino foi descrito nos Capítulos 3 e 5. Com 32 dias, o saco vitelino é grande (Fig. 7-2). Com 10 semanas, o saco vitelino fica reduzido a um resquício piriforme com cerca de 5 mm de diâmetro (Fig. 7-22*C*) e está ligado ao intestino médio por um estreito pedículo vitelino. Com 20 semanas, o saco vitelino é muito pequeno (Fig. 7-22*D*); depois disso, usualmente ele não é visível. A presença dos sacos amniótico e vitelino permite o reconhecimento precoce e a medida do embrião. O saco vitelino é reconhecível ao exame por ultra-som até o fim do primeiro trimestre.

Significado do Saco Vitelino

Apesar de o saco vitelino não ser funcional no que diz respeito ao armazenamento de vitelo (daí a mudança do nome), sua presença é essencial por várias razões:

- Ele desempenha um papel na transferência de nutrientes para o embrião durante a segunda e a terceira semana, quando a circulação uteroplacentária está sendo estabelecida.
- A formação de sangue ocorre primeiro no mesoderma extra-embrionário bem vascularizado que cobre a parede do saco vitelino no início da terceira semana (Capítulo 4) e continua a se formar ali até a atividade hematopoética iniciar-se no fígado, durante a sexta semana.
- Durante a quarta semana, o endoderma do saco vitelino é incorporado pelo embrião, formando o intestino primitivo (Fig. 5-1). Seu endoderma, derivado do epiblasto, dá origem ao epitélio da traquéia, dos brônquios, dos pulmões e do trato digestivo.
- Células germinativas primordiais aparecem no revestimento endodérmico da parede do saco vitelino na terceira semana e subseqüentemente migram para as glândulas sexuais em desenvolvimento (Capítulo 12). Elas se diferenciam nas células germinativas (espermatogônias nos homens e ovogônias nas mulheres).

Destino do Saco Vitelino

Com 10 semanas, o pequeno saco vitelino está localizado na cavidade coriônica, entre os sacos amniótico e coriônico (Fig. 7-22*C*). Com o avanço da gravidez, ele se atrofia, tornando-se, por fim, muito pequeno (Fig. 7-22*D*). Em casos muito raros, o saco vitelino persiste durante toda a gravidez e aparece sob o âmnio como uma pequena estrutura na superfície fetal da placenta, perto da inserção do cordão umbilical. A persistência do saco vitelino não tem qualquer significado. Usualmente, o saco vitelino se destaca da alça do intestino médio no fim da sexta semana. Em cerca de 2% dos adultos, a parte proximal intra-abdominal do saco vitelino persiste como um divertículo ileal (divertículo de Meckel [Capítulo 11]).

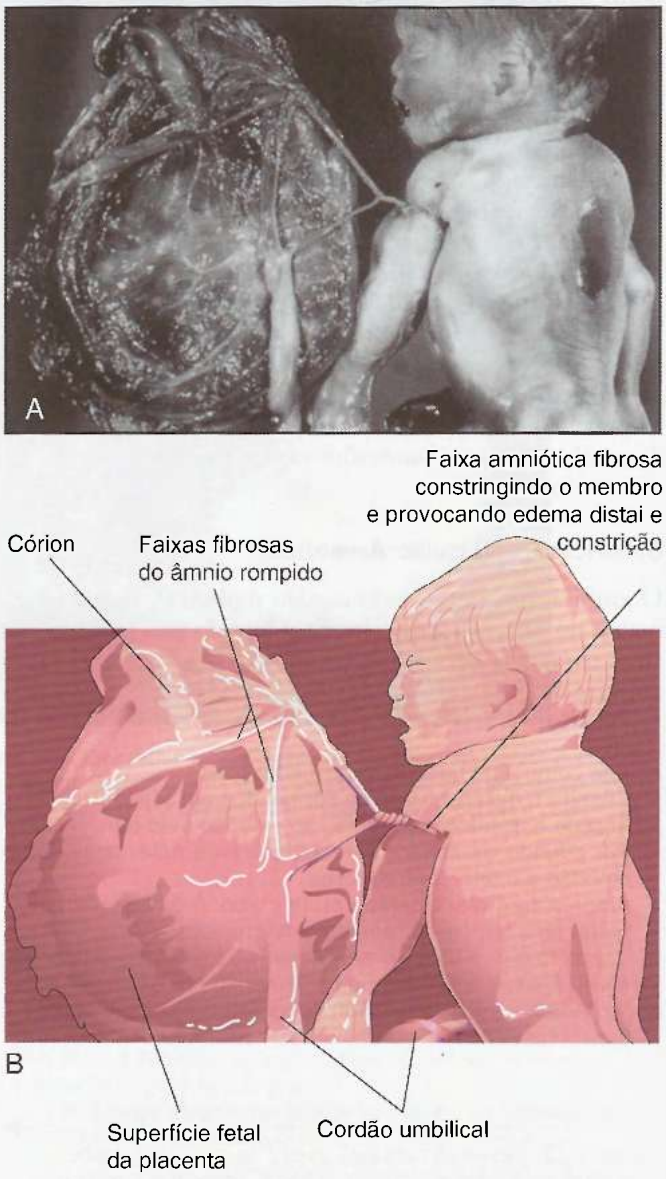


Figura 7-23. **A,** Fotografia de um feto com a síndrome da faixa amniótica, mostrando faixas amnióticas que constringem o braço esquerdo. **B,** Desenho indicando as estruturas mostradas em **A**. (**A,** Cortesia do Professor V. Becker, Pathologisches Institut der Universität, Erlangen, Alemanha.)

O ALANTOIDE

O desenvolvimento inicial do alantóide foi descrito no Capítulo 4. Durante a terceira semana, ele aparece como um divertículo, semelhante a uma salsicha, da parede caudal do saco vitelino que se projeta para dentro do pedículo do embrião (Fig. 7-24*A*). Durante o segundo mês, a parte extra-embrionária do alantóide degenera (Fig. 7-24*B*). Apesar de o alantóide não ser funcional nos embriões humanos, ele é importante por três razões:

- A formação de sangue ocorre em sua parede, da terceira à quinta semana.
- Seus vasos sangüíneos persistem como veia umbilical e artérias umbilicais.
- A porção intra-embrionária do alantóide vai do umbigo à bexiga, com a qual ele está em continuidade. Com o crescimento da bexiga, o alantóide involui, tornando-se um tubo espesso, o úraco. Depois do nascimento, o úraco transforma-se em um cordão fibroso, o ligamento umbilical mediano, que se estende do ápice da bexiga até o umbigo.

Cistos Alantóicos

Uma massa cística no cordão umbilical pode representar um remanescente da parte extra-embrionária do alantóide (Fig. 7-25). Esses cistos desaparecem, mas podem estar associados a onfalocele — herniação congênita de vísceras na parte proximal do cordão umbilical (Capítulo 11).

GESTAÇÕES MÚLTIPLAS

As gestações múltiplas trazem riscos maiores de anomalias cromossômicas e morbidade fetal do que as gestações simples. Os riscos são progressivamente maiores com o aumento do número de fetos. Na maioria dos países, a ocorrência de gravidezes múltiplas é mais comum em razão do maior acesso a tratamentos de fertilidade, incluindo indução da ovulação, que ocorre quando gonadotropinas

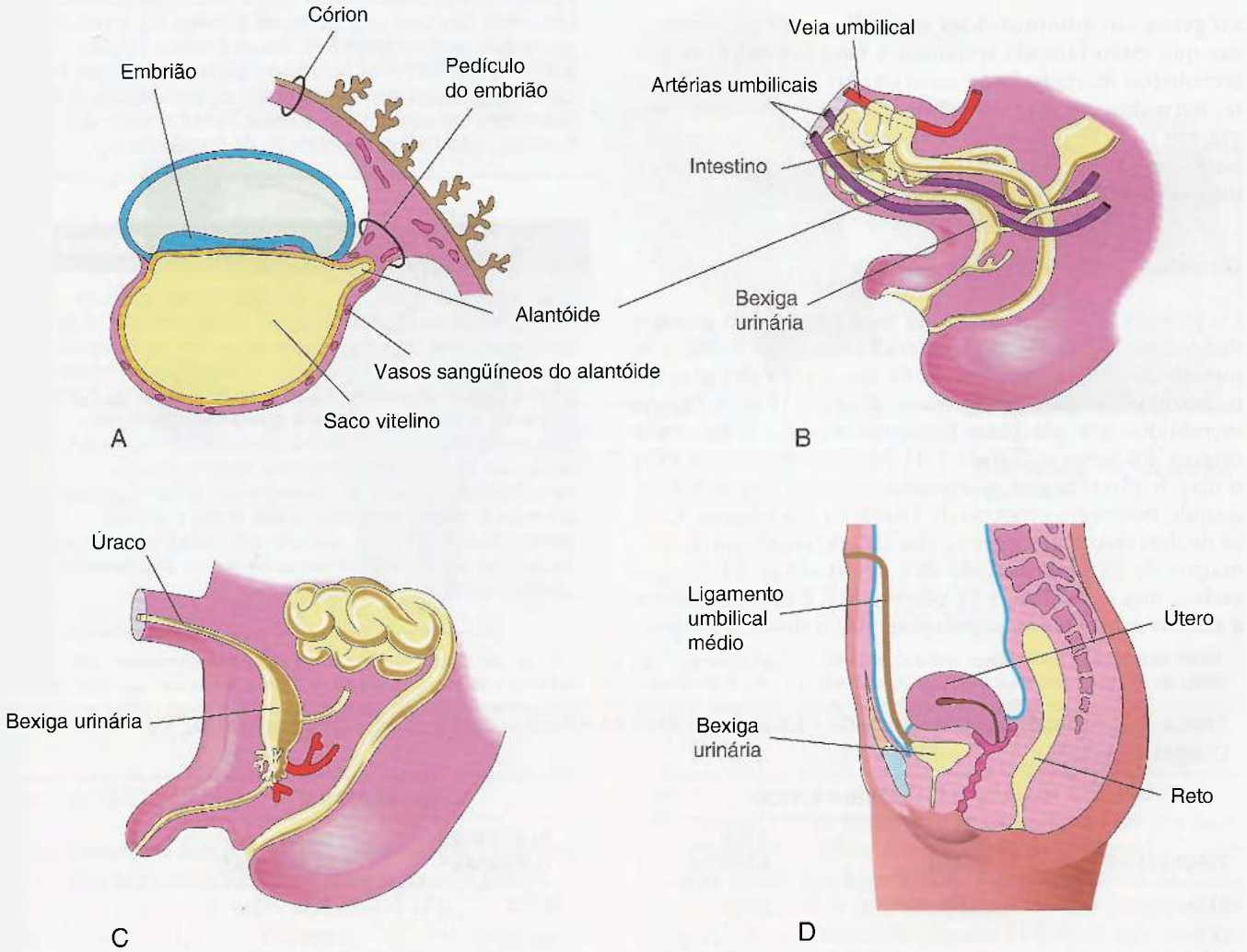


Figura 7-24. Esquemas ilustrando o desenvolvimento e o destino usual do alantóide. **A,** Embrião com 3 semanas. **B,** Feto com 9 semanas. **C,** Feto do sexo masculino com 3 meses. **D,** Mulher adulta. O alantóide não-funcional origina o úraco no feto e o ligamento umbilical mediano no adulto.

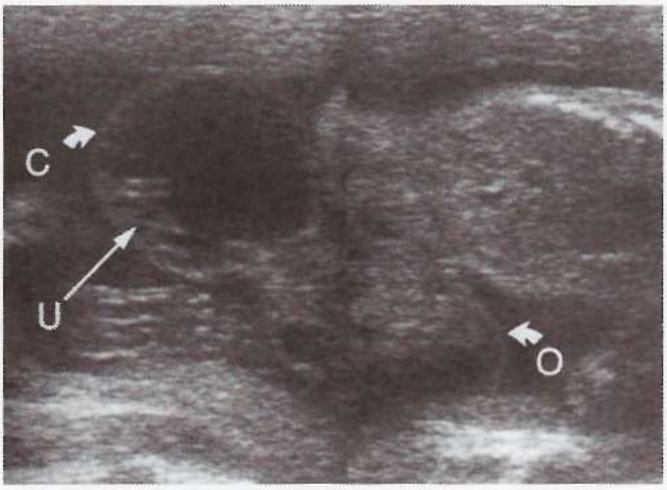


Figura 7-25. Ultra-sonografia do cordão umbilical (U) de um feto exibindo um cisto do alantóide (C), que está associado a onfalocele (O) — herniação das vísceras na porção proximal do cordão umbilical. (De Towsend RR: Ultrasound evaluation of the placenta and umbilical cord. In: Callen PW (ed) Ultrasonography in obstetrics and gynecology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

exógenas são administradas na mulher que não ovula e nas que estão fazendo tratamento para infertilidade por tecnologias de reprodução assistida. Na América do Norte, normalmente ocorrem gêmeos aproximadamente uma vez em cada 85 gestações; trigêmeos aproximadamente uma vez em 90^2 gestações; quádruplos aproximadamente uma vez em 90^3; e quíntuplos uma vez em 90^4.

Gêmeos e Membranas Fetais

Os gêmeos que se originam de dois zigotos são gêmeos dizigóticos (DZ), ou gêmeos fraternos (Fig. 7-26), enquanto os gêmeos originários de um zigoto são gêmeos monozigóticos (MZ), ou gêmeos idênticos (Fig. 7-27). As membranas e as placentas fetais variam de acordo com a origem dos gêmeos (Tabela 7-1). No caso de gêmeos MZ, o tipo de placenta e as membranas formadas dependem de quando ocorreu o processo de formação dos gêmeos. Cerca de dois terços dos gêmeos são DZ. A freqüência de formação de gêmeos DZ mostra acentuadas diferenças raciais, mas a incidência de gêmeos MZ é mais ou menos a mesma em todas as populações. Além disso, a proporção de gêmeos MZ varia pouco com a idade da mãe, enquanto a proporção de gêmeos DZ aumenta com a idade materna.

O estudo de gêmeos é importante para a genética humana, pois é útil para comparar os efeitos dos genes e do meio ambiente sobre o desenvolvimento. Quando uma condição anormal não apresenta um padrão genético simples, a comparação de sua incidência em gêmeos MZ e DZ pode revelar que a hereditariedade está envolvida. A tendência de gêmeos DZ, mas não de gêmeos MZ, de se repetir em famílias constitui uma evidência da influência da hereditariedade. Estudos em uma população de mórmons mostraram que o genótipo da mãe afeta a freqüência de gêmeos DZ, mas o genótipo do pai não tem nenhum efeito. Também foi observado que, quando os primeiros filhos são gêmeos, a ocorrência de uma repetição de gêmeos ou de alguma outra forma de nascimentos múltiplos é cerca de cinco vezes mais provável na gravidez seguinte do que na população em geral.

Anastomose dos Vasos Sangüíneos da Placenta

Podem ocorrer anastomoses entre vasos sangüíneos de placentas fundidas originárias de gêmeos DZ e resultarem em **moisacismo eritrocitário**. Esses gêmeos DZ têm glóbulos vermelhos de dois tipos diferentes, porque houve troca de glóbulos vermelhos entre as circulações dos dois. Nos casos em que um feto é masculino e o outro é feminino, não há masculinização do feto feminino.

Síndrome da Transfusão entre Gêmeos

Essa síndrome ocorre em mais de 30% dos gêmeos MZ monocoriônicos-diamnióticos. Há passagem direta de sangue arterial de um gêmeo para a circulação venosa do outro gêmeo através de anastomoses arteriovenosas. O gêmeo doador é pequeno, pálido e anêmico (Fig. 7-28), enquanto o gêmeo receptor é grande e policitêmico — apresenta um aumento acima do normal no número de hemácias. A placenta apresenta anormalidades semelhantes; a parte da placenta que supre o gêmeo anêmico é pálida, enquanto a que supre o gêmeo policitêmico é vermelho-escura. Em casos letais, a morte resulta da anemia do gêmeo doador e da insuficiência cardíaca congestiva do receptor.

Tabela 7-1. Freqüência dos Tipos de Placentas e Membranas em Gêmeos Monozigóticos (MZ) e Dizigóticos (DZ)

	CÓRION ÚNICO		DOIS CÓRIONS	
ZIGOSIDADE	ÂMNIO UNICO	DOIS ÂMNIOS	PLACENTAS FUNDIDAS*	DUAS PLACENTAS
MZ	Muito raro	65%	25%	10%
DZ	—	—	40%†	60%

Modificado de Thompson MW, McInnes RR, Willard HF: Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
*Resulta de fusão secundária.
†Os gêmeos dizigóticos, o tipo mais comum, têm seus próprios sacos amnióticos e coriônicos, mas as placentas podem estar fundidas (Fig. 7-26*B*).

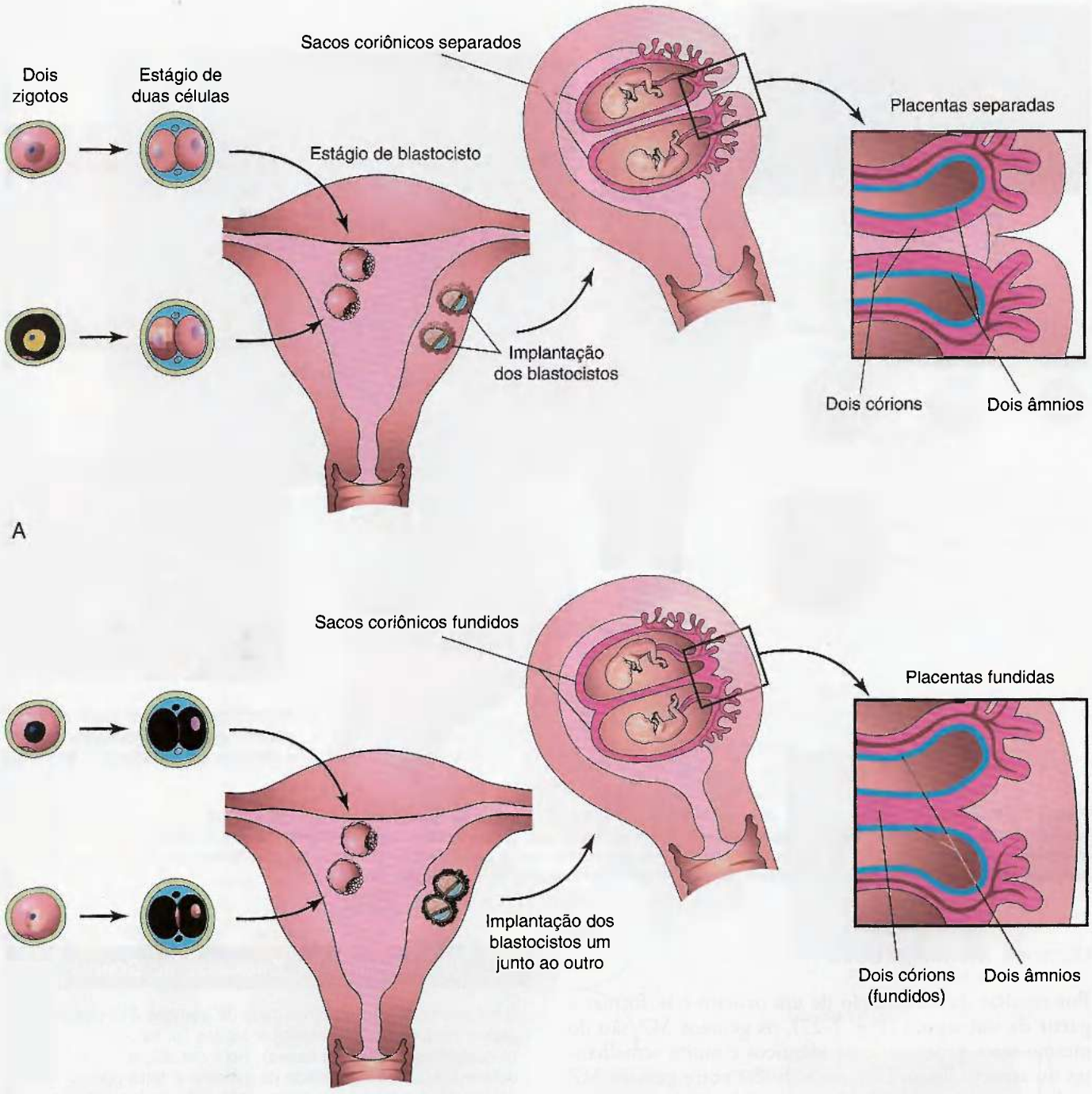


Figura 7-26. Esquemas ilustrando como gêmeos dizigóticos se formam a partir de dois zigotos. As relações das membranas e placentas fetais são mostradas nos casos nos quais, (**A**) os blastocistos se implantam separadamente e (**B**), os blastocistos se implantam próximos um do outro. Em ambos os casos, há dois âmnios e dois córions. Usualmente, as placentas estão fundidas quando a implantação é próxima.

Gêmeos Dizigóticos

Por resultarem da fecundação de dois ovócitos, os gêmeos DZ desenvolvem-se a partir de dois zigotos e podem ser do mesmo sexo ou de sexos diferentes (Fig. 7-26). Pelo mesmo motivo, eles não são geneticamente mais semelhantes do que irmãos ou irmãs nascidos em diferentes épocas. A única coisa que eles têm em comum é o fato de terem estado no útero da mãe ao mesmo tempo (*i. e.*, "companheiros de útero"). Os gêmeos DZ têm sempre dois âmnios e dois córions, mas os córions e as placentas podem estar fundidos. A ocorrência de gêmeos DZ mostra uma tendência hereditária. A probabilidade de ocorrência em famílias é três vezes maior do que na população em geral. A incidência de gêmeos DZ apresenta uma variação considerável, sendo de cerca de um em 500 asiáticos, um em 125 caucasianos e chega a um em 20 em algumas populações africanas.

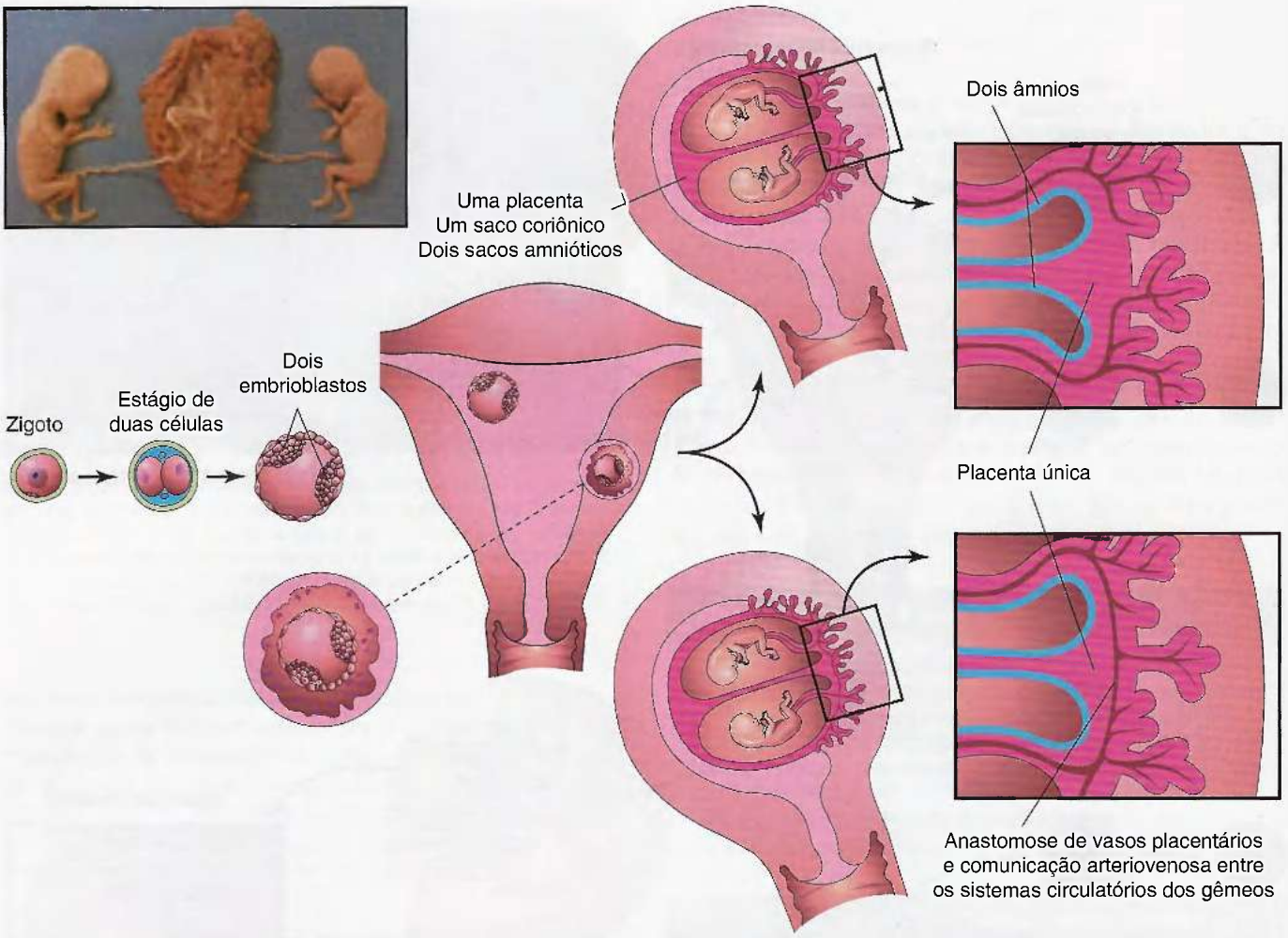


Figura 7-27. Esquemas ilustrando como cerca de 65% dos gêmeos monozigóticos se formam de um zigoto pela divisão do embrioblasto (massa celular interna) do blastocisto. Esses gêmeos sempre têm âmnios separados, um único saco coriônico e uma placenta comum. Quando há anastomose dos vasos placentários, um dos gêmeos pode receber a maior parte da nutrição da placenta. *Detalhe*, Gêmeos monozigóticos com 17 semanas de gestação. (Cortesia do Dr. Robert Jordan, St. Georges University Medical School, Grenada.)

Gêmeos Monozigóticos

Por resultar da fecundação de um ovócito e se formar a partir de um zigoto (Fig. 7-27), os gêmeos MZ são do mesmo sexo, geneticamente idênticos e muito semelhantes no aspecto físico. Diferenças físicas entre gêmeos MZ podem ser induzidas por fatores ambientais; por exemplo, anastomose de vasos placentários (Fig. 7-28). A formação de gêmeos MZ usualmente começa no estágio de blastocisto, por volta do fim da primeira semana, e resulta da divisão do embrioblasto em dois primórdios embrionários. Subseqüentemente, dois embriões, cada um em seu saco amniótico, desenvolvem-se dentro do mesmo saco coriônico e partilham uma placenta comum — uma placenta gêmea monocoriônica-diamniótica. A separação precoce dos blastômeros embrionários é rara (p. ex., durante os estágios de duas a oito células) e resulta em gêmeos MZ com dois âmnios, dois córions e duas placentas, que podem ou não estar fundidas (Fig. 7-29). Em tais casos, é impossível determinar, somente pelas membranas, se os gêmeos são MZ ou DZ.

Determinação da Zigosidade de Gêmeos

O estabelecimento da zigosidade de gêmeos é importante para o transplante de tecidos e órgãos (p. ex., transplantes de medula óssea). Hoje em dia, a determinação da zigosidade de gêmeos é feita por diagnóstico molecular, pois quando duas pessoas não são gêmeos MZ elas apresentam diferenças em alguns dos inúmeros marcadores de DNA que podem ser estudados.

Cerca de 35% dos gêmeos MZ resultam da separação precoce dos blastômeros embrionários, isto é, durante os 3 primeiros dias do desenvolvimento (Fig. 7-29). Os outros 65% originam-se no fim da primeira semana do desenvolvimento, ou seja, logo após a formação do blastocisto (Fig. 7-27). A divisão tardia de células embrionárias iniciais, como a divisão do disco embrionário durante a segunda semana, resulta em gêmeos MZ, que ficam contidos em apenas um saco amniótico e apenas um saco coriônico (Fig. 7-30*A*). Uma placenta gêmea monocoriônica/monoamniótica está associada a uma mortalidade fetal que se aproxima dos 50%. Raramente esses gêmeos MZ nascem vivos, pois seus cordões

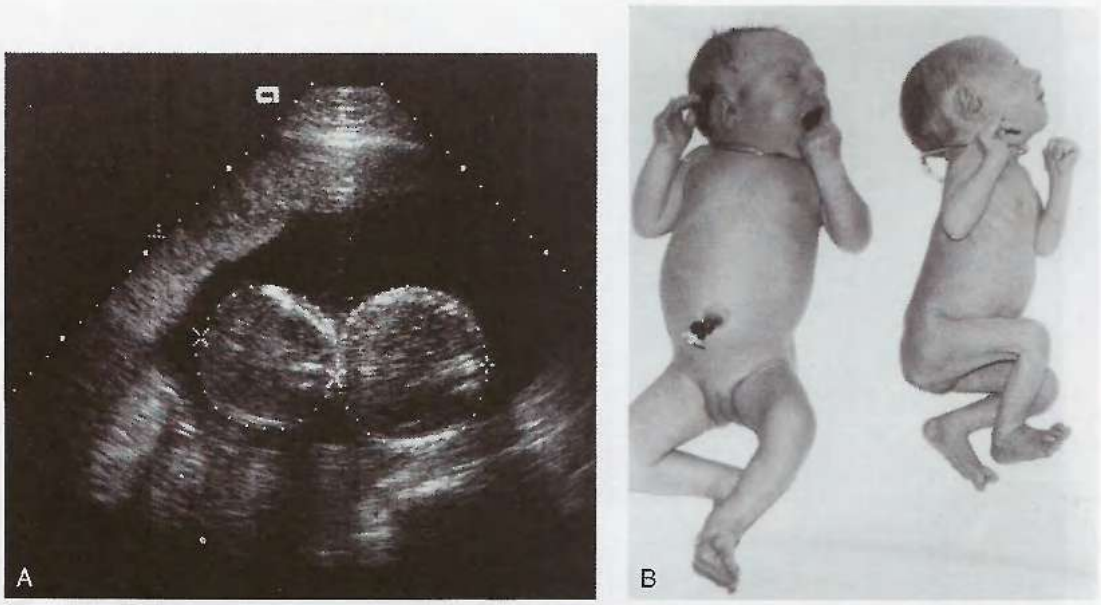


FIGURA 7-28. **A,** Imagem por ultra-som de gêmeos (MZ) discordantes (24 semanas de gestação), síndrome da transfusão entre gêmeos. **B,** Gêmeos monozigóticos, monocoriônicos e diamnióticos, mostrando uma grande discrepância de tamanho resultante de anastomose arteriovenosa não compensada dos vasos placentários. O sangue foi desviado do gêmeo menor para o maior, estabelecendo a síndrome da transfusão entre gêmeos. (**A,** Cortesia do Dr. G.J. Reid, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Women's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

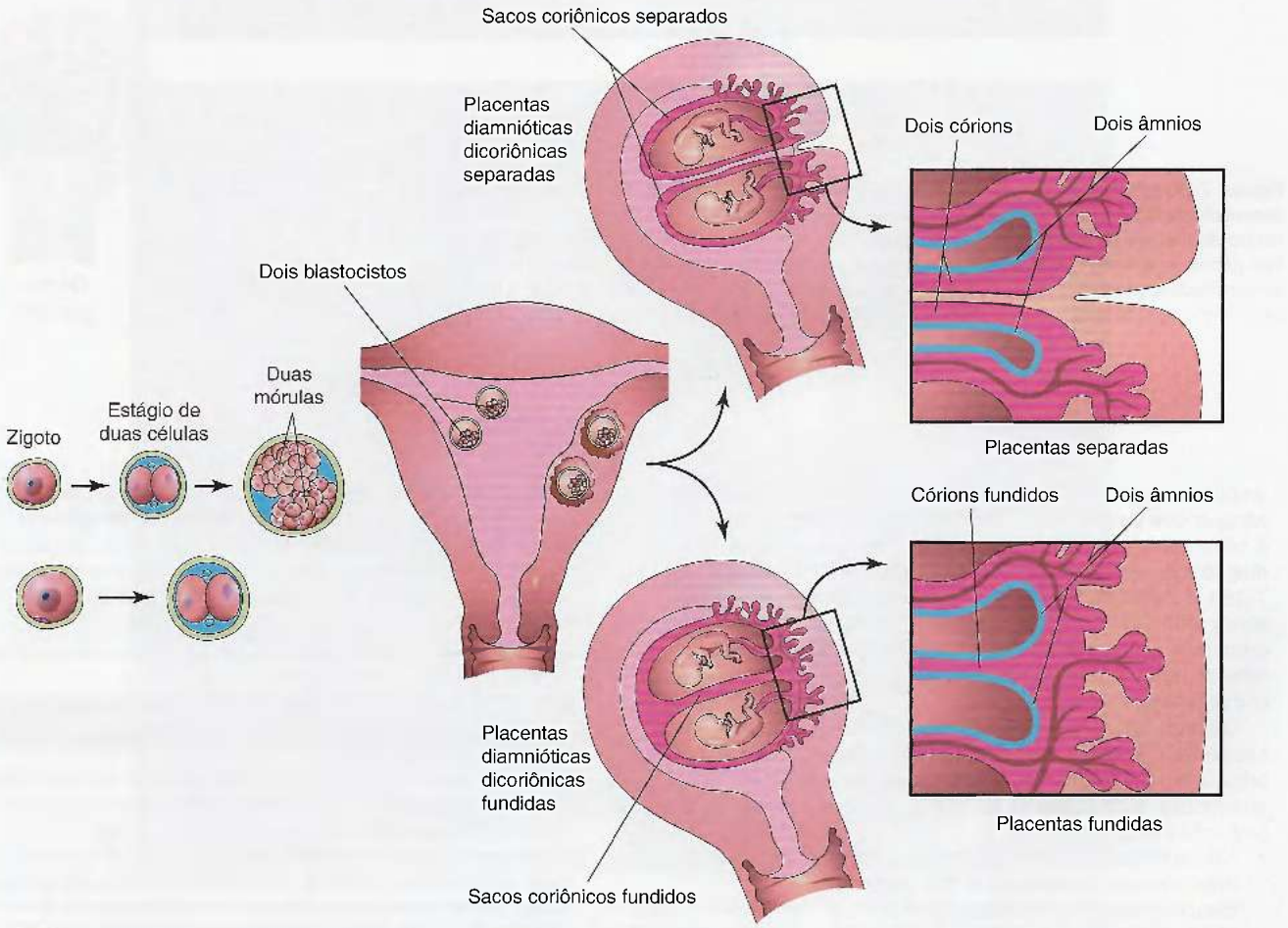


FIGURA 7-29. Esquemas ilustrando como cerca de 35% dos gêmeos monozigóticos se desenvolvem a partir de um zigoto. A separação dos blastômeros pode ocorrer em qualquer ponto desde o estágio de duas células até o de mórula, originando dois blastocistos idênticos. Subseqüentemente, cada embrião desenvolve seus próprios sacos amnióticos e coriônicos. As placentas podem estar separadas ou fundidas. Em 25% dos casos há uma placenta única resultante de fusão secundária e em 10%, formam-se duas placentas. No último caso, o exame da placenta pode sugerir que eles sejam gêmeos dizigóticos. Isso explica por que, ao nascimento, alguns gêmeos monozigóticos são considerados gêmeos dizigóticos.

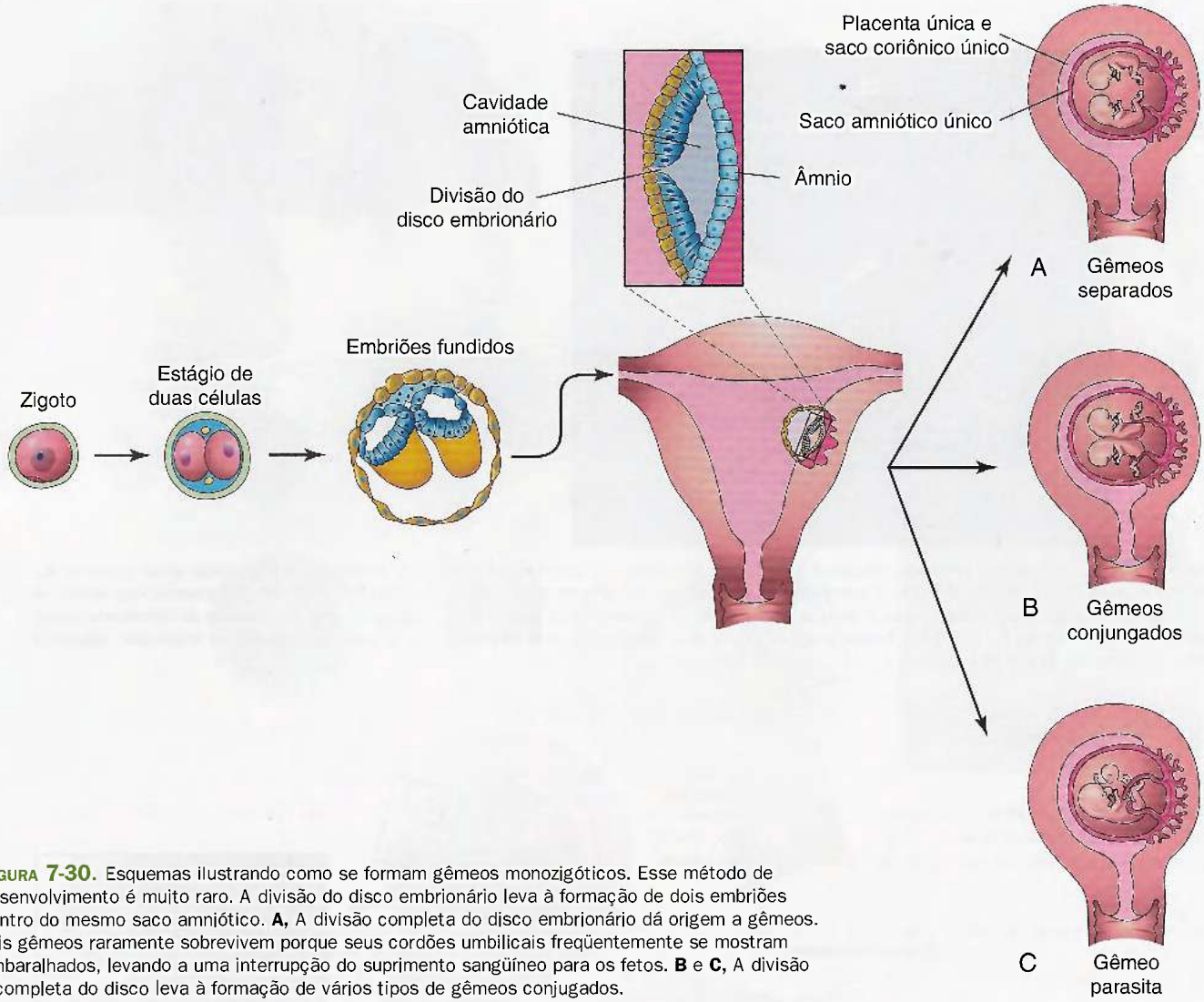


FIGURA 7-30. Esquemas ilustrando como se formam gêmeos monozigóticos. Esse método de desenvolvimento é muito raro. A divisão do disco embrionário leva à formação de dois embriões dentro do mesmo saco amniótico. **A,** A divisão completa do disco embrionário dá origem a gêmeos. Tais gêmeos raramente sobrevivem porque seus cordões umbilicais freqüentemente se mostram embaralhados, levando a uma interrupção do suprimento sangüíneo para os fetos. **B** e **C,** A divisão incompleta do disco leva à formação de vários tipos de gêmeos conjugados.

umbilicais estão tão embaralhados que a circulação de sangue dos vasos cessa e um ou ambos os fetos morrem. A ultra-sonografia desempenha um papel importante no diagnóstico e cuidados de gestações de gêmeos (Figs. 7-28*A* e 7-31). É necessário fazer a avaliação ultra-sonográfica para identificar várias condições que podem complicar o desenvolvimento de gêmeos MZ, tais como retardo do crescimento intra-uterino, sofrimento fetal e trabalho de parto prematuro.

Gêmeos MZ podem ser discordantes em vários defeitos congênitos e distúrbios genéticos, a despeito de se originarem do mesmo zigoto. Além de diferenças ambientais e da variação ao acaso, são reconhecidas as seguintes razões:

- Mecanismos de desenvolvimento embriológico, como anormalidades vasculares, que podem levar a discordâncias nas anomalias.
- Mudanças pós-zigóticas, como mutação somática, levando à discordância para câncer, ou rearranjo somático de genes de receptores para imunoglobulinas ou célula T.
- Aberrações cromossômicas que se originam em um blastocisto, após o evento da formação de gêmeos.
- Inativação desigual do cromossomo X entre gêmeos MZ femininos, resultando na expressão preferencial do X paterno por um dos gêmeos e do X materno pelo outro.

MORTE PRECOCE DE UM DOS GÊMEOS

Como os estudos ultra-sonográficos constituem uma parte comum dos cuidados pré-natais, sabe-se que é bastante comum a morte precoce e a reabsorção de um dos membros de um par de gêmeos. Deve-se levar em conta essa possibilidade quando ocorrem discrepâncias entre os achados citogenéticos pré-natais e o cariótipo de uma criança. Erros no diagnóstico pré-natal podem aparecer quando são examinados tecidos extra-embrionários (p. ex., parte de uma vilosidade coriônica) provenientes do gêmeo reabsorvido.

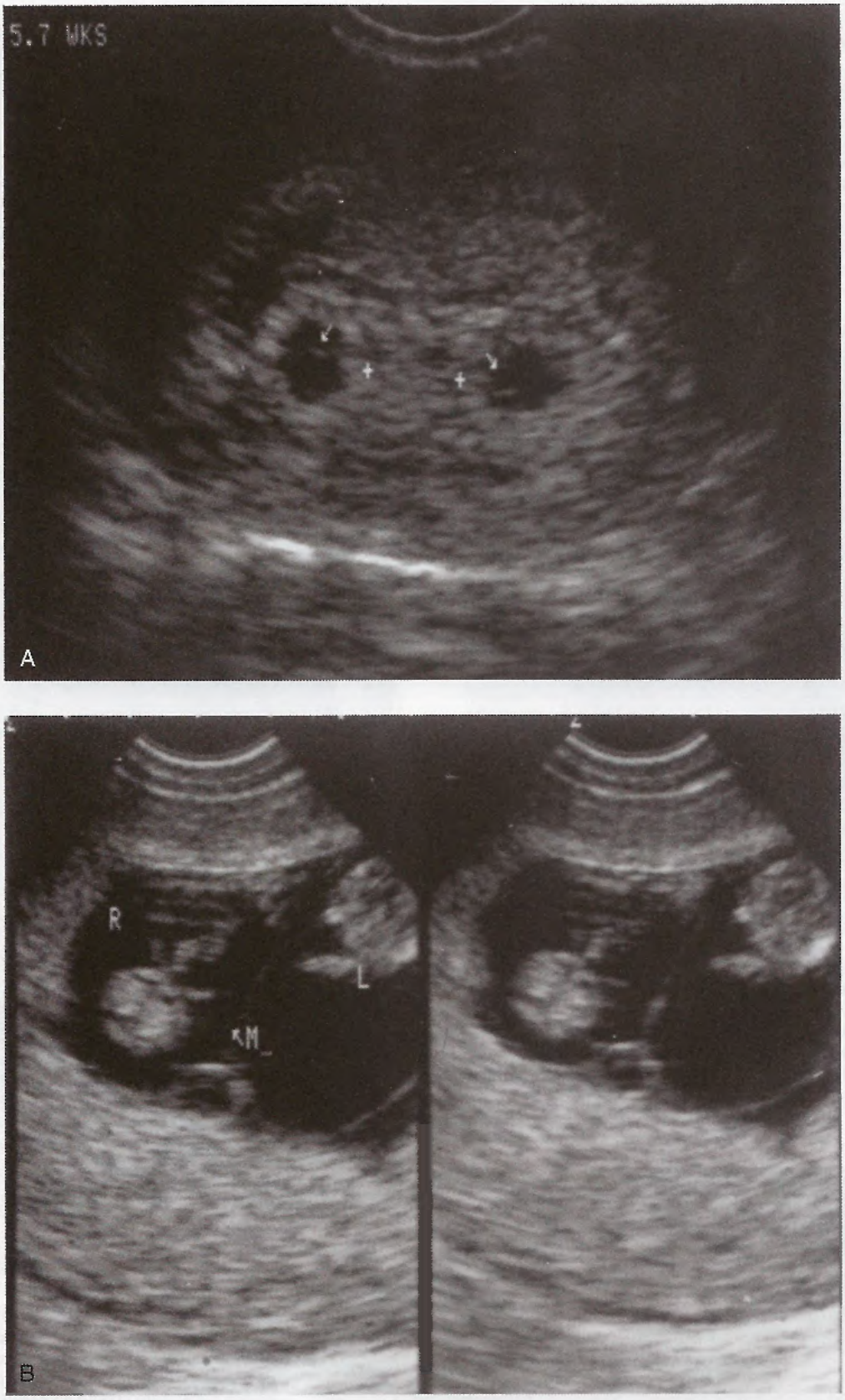


FIGURA 7-31. Varreduras de ultra-som de mulheres grávidas. **A**, Gestação diamniótica/dicoriônica de gêmeos com 5,7 semanas, 3,7 semanas após a fecundação. As *setas* indicam os sacos vitelinos dos gêmeos dizigóticos em seus sacos coriônicos. **B**, Gestação diamniótica/monocoriônica de gêmeos com 11 semanas, 9 semanas após a fecundação. Os âmnios fundidos (M) separam os fetos monozigóticos (R e L). (Cortesia do Dr. Lyndon M. Hill, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal-Fetal Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania.)

Gêmeos Monozigóticos Conjugados

Quando o disco embrionário não se divide completamente, ou discos embrionários adjacentes se fundem, podem se formar vários tipos de gêmeos MZ conjugados (Figs. 7-30*B* e C, 7-32, 7-33 e 7-34). Esses gêmeos unidos (Gr. *pagos*, fixo) recebem nomes de acordo com a região pela qual estão unidos; por exemplo, toracópago indica a existência de uma união na parte anterior das regiões torácicas. Foi estimado que a incidência de gêmeos conjugados é de um em 50.000 a 100.000 nascimentos. Em alguns casos, os gêmeos estão unidos um ao outro somente pela pele, ou por tecidos cutâneos ou outros, como, por exemplo, fígados fundidos (Fig. 7-33). Alguns gêmeos conjugados podem ser, com sucesso, separados por procedimentos cirúrgicos (Fig. 7-32*B*); entretanto, as relações anatômicas da maioria dos gêmeos conjugados não permitem a separação cirúrgica e manutenção da viabilidade (Fig. 7-34).

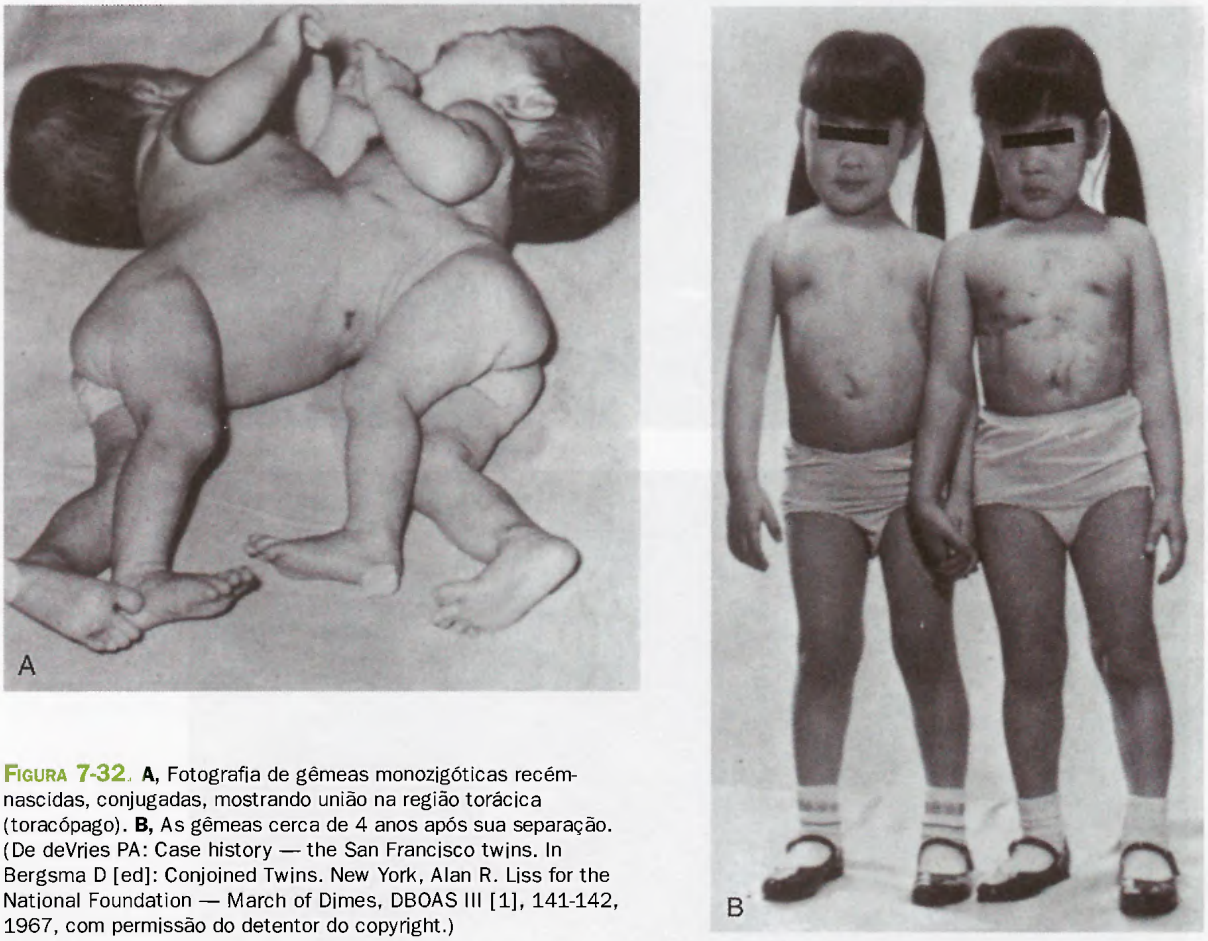


Figura 7-32. **A,** Fotografia de gêmeas monozigóticas recém-nascidas, conjugadas, mostrando união na região torácica (toracópago). **B,** As gêmeas cerca de 4 anos após sua separação. (De deVries PA: Case history — the San Francisco twins. In Bergsma D [ed]: Conjoined Twins. New York, Alan R. Liss for the National Foundation — March of Dimes, DBOAS III [1], 141-142, 1967, com permissão do detentor do copyright.)



Figura 7-33. Gêmeos parasitas, vista anterior. Observe o tônus normal e a postura bem desenvolvida do gêmeo hospedeiro; extrofia da bexiga tanto no gêmeo hospedeiro quanto no gêmeo parasita; intestino delgado exposto no gêmeo parasita; e membro inferior direito totalmente formado com tônus e flexão normais no gêmeo parasita. (Cortesia da Dra. Linda J Juretschke, The Ronald McDonald Children's Hospital of Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA.)



Figura 7-34. Gêmeos conjugados dicefálicos (duas cabeças); corados com alizarina, mostrando o osso (vermelho) e a cartilagem (azul). Note as duas clavículas sustentando o braço mediano, caixas torácicas fundidas e colunas vertebrais paralelas. (Cortesia do Dr. Joseph R. Siebert, Children's Hospital and Regional Center, Seattle, Washington.)

Superfecundaçao

A superfecundação é a fecundação de dois ou mais ovócitos em diferentes tempos. Em humanos, a presença de dois fetos no útero formados por fecundação em tempos diferentes (superfetação) é rara. Gêmeos humanos DZ com pais diferentes foram confirmados por marcadores genéticos.

Outros Tipos de Nascimentos Múltiplos

Os trigêmeos podem provir de:

- Um zigoto e serem idênticos.
- Dois zigotos e consistirem em dois gêmeos idênticos e um isolado.
- Três zigotos e serem do mesmo sexo ou de sexos diferentes.

No último caso, as crianças não têm maior semelhança entre si do que crianças de três gestações distintas. Nos quádruplos, quíntuplos, sêxtuplos e sétuplos ocorrem combinações semelhantes.

RESUMO DA PLACENTA E DAS MEMBRANAS FETAIS

- A placenta consiste em duas partes: uma parte fetal, maior, derivada do córion viloso, e uma parte materna, menor, que se origina da decídua basal. Ambas as partes são mantidas unidas pelas vilosidades-tronco, presas à capa citotrofoblástica que envolve o saco coriônico e o prende à decídua basal.
- As principais atividades da placenta são metabólicas (síntese de glicogênio, colesterol e ácidos graxos), trocas respiratórias de gases (oxigênio, dióxido de carbono e monóxido de carbono), transferência de nutrientes, como vitaminas, hormônios e anticorpos, eliminação de produtos de excreção e secreção endócrina (p. ex., hCG) para a manutenção da gravidez.
- A circulação fetal está separada da materna por uma fina camada de tecidos extrafetais — a membrana placentária. Ela é uma membrana permeável que permite a passagem de água, oxigênio, substâncias nutritivas, hormônios e agentes nocivos da mãe para o feto. Produtos de excreção passam pela membrana placentária do feto para a mãe.
- Na gravidez múltipla, as membranas fetais e placenta(s) variam consideravelmente, dependendo da origem dos embriões e do momento em que ocorreu a divisão das células embrionárias. Os gêmeos DZ são o tipo mais comum de gêmeos e apresentam dois âmnios, dois córions e duas placentas, que podem ou não estar fundidas.
- Os gêmeos MZ, o tipo menos comum, representam cerca de um terço de todos os gêmeos; eles derivam de um zigoto. Comumente, os gêmeos MZ têm um córion, dois âmnios e uma placenta. Os gêmeos com um âmnio, um córion e uma placenta sempre são monozigóticos, e, freqüentemente, seus cordões umbilicais estão embaralhados. Outros tipos de nascimentos múltiplos (trigêmeos etc.) podem provir de um ou mais zigotos.
- O saco vitelino e o alantóide são estruturas vestigiais; entretanto, sua presença é essencial para o desenvolvimento embrionário normal. Ambos são locais de formação de sangue e são parcialmente incorporados pelo embrião. Células germinativas primordiais também se originam na parede do saco vitelino.
- O âmnio forma um saco, que contém o líquido amniótico, e constitui a cobertura do cordão umbilical. O líquido amniótico tem três funções principais: criar um tampão protetor para o embrião ou feto, manter um espaço que permita os movimentos fetais e ajudar a regulação da temperatura do corpo do feto.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 7-1

Um médico está preocupado com os efeitos de uma droga sobre o embrião de uma de suas pacientes.

- Como é possível determinar a data provável do parto?
- Como é possível confirmar a data provável do parto de uma paciente de alto risco obstétrico?

Caso 7-2

Um médico disse a uma mulher grávida que ela tinha poliidrâmnio.

- Se lhe pedissem que explicasse o significado desta condição clínica, qual seria a sua resposta?

- Que condições estão freqüentemente associadas ao poliidrâmnio?
- Explique por que ocorre o poliidrâmnio.

Caso 7-3

Foi perguntado a um médico: "Os gêmeos ocorrem em famílias?"

- A idade da mãe é um fator?
- Caso não houvesse certeza sobre a origem de gêmeos, como você determinaria se eles são MZ ou DZ?

Caso 7-4

Um patologista pediu-lhe que examinasse um corte de cordão umbilical. Você observou haver somente uma artéria umbilical.

- Qual é a freqüência desta anomalia?
- Que espécies de anormalidades fetais poderiam estar associadas a esta condição?

Caso 7-5

Um exame ultra-sonográfico revelou uma gravidez de gêmeos com uma única placenta. Amostras de vilosidades coriônicas e a análise de cromossomos revelaram que os gêmeos eram ambos do sexo feminino. Ao nascimento, verificou-se serem de sexos diferentes.

- Como poderia ter ocorrido este erro?

Caso 7-6

Um exame de ultra-som de uma mulher grávida, feito durante o segundo trimestre, revelou múltiplas faixas amnióticas associadas ao feto.

- O que produz estas faixas?
- Que defeitos congênitos podem resultar delas?
- Como é chamada esta síndrome?

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Alexander GR, Wingate MS, Salihu H, et al: Fetal and neonatal mortality risks of multiple births. *Obstet Gynecol Clin N Am* 32:1, 2005.

American College of Obstetrics and Gynecology. Intrauterine growth restriction. Washington, DC, The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Practice Bulletin* No. 12, 2000.

Annas GJ: Conjoined twins — the limits of law at the limits of life. *N Engl J Med 344*:1104, 2001.

Battaglia FC: Fetoplacental perfusion and transfer of nutrients. *In* Reece EA, Hobbins JC (eds): *Medicine of the Fetus and Mother*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999.

Benirschke K, Kaufmann P: *Pathology of the Human Placenta*, 4th ed. New York, Springer Verlag, 2000.

Brace, RA: Amniotic fluid dynamics, *In* Creasy RK, Resnik R (eds): *Maternal-Fetal Medicine*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Bronsan PG: The hypothalamic pituitary axis in the fetus and newborn. *Sem Perinatol 25*:371, 2001.

Collins JH: Umbilical cord accidents: human studies. *Seminar Perinatol 26*:79, 2002.

Cross JC: Formation of the placenta and extraembryonic membranes. *Ann NY Acad Sci 857*:23, 1998.

Cunningham FG, Leveno KJ Bloom SL, et al: *Williams Obstetrics*, 22nd ed. New York, McGraw-Hill, 2005.

Egan JF, Borgida AF: Multiple gestations: the importance of ultrasound. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31:141, 2004.

Enders AC: Structural responses of the primate endometrium to implantation. *Placenta 12*:309, 1991.

Filly RA: Ultrasound evaluation during the first trimester. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Foidart J-M, Hustin J, Dubois M, Schaaps J-P: The human placenta becomes haemochorial at the 13th week of pregnancy. *Int J Dev Biol 36*:451, 1992.

Harman CR, Baschatt AA: Comprehensive assessment of fetal well being: Which Doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol* 15:147, 2003.

Jirásel JE: *An Atlas of Human Prenatal Developmental Mechanics. Anatomy and Staging*. London and New York, Taylor & Francis, 2004.

Kodaman PH, Taylor HS: Hormonal regulation of implantation. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31:745, 2004.

Liao JB, Buhimschi CS, Norwitz ER: Normal labor: Mechanism an duration. *Obstet Gynecol Clin N Am* 32: 145, 2005.

Lockwood CJ: The initiation of parturition at term. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31:935, 2004.

Ma GT, Soloveva V, Tzeng S-J, et al: Nodal regulates trophoblast differentiation and placental development. *Dev Biol 236*:124, 2001.

Marino T: Ultrasound abnormalities of the amniotic fluid, membranes, umbilical cord, and placenta. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31; 177, 2004.

Moore KL, Dalley AD: *Clinically Oriented Anatomy*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2006.

Mundy CA: Intravenous immunoglobulin in the management of hemolytic disease of the newborn. *Neonat Netwk* 24:17, 2005.

Pridjian G: Fetomaternal interactions: Placental physiology, the in utero environment, and fetal determinants of adult disease. In MacDonald MG, Seshia MMK, Mullet MD (eds): *Avery's Neonatology. Pathophysiology & Management of the Newborn*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Ralston SJ, Craigo SD: Ultrasound-guided procedures for prenatal diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31:101, 2004.

Redline RW: Placental pathology. *In* Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine.

Spencer R: Theoretical and analytical embryology of conjoined twins: Part I: Embryogenesis. *Clin Anat 13*:36, 2000a.

Spencer R: Theoretical and analytical embryology of conjoined twins: Part I: Adjustments to union. *Clin Anat 13*:97, 2000b.

Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, et al: Cordocentesis at 16–24 weeks of gestation: experience of 1320 cases. *Prenat Diagn 20*:224, 2000.

Townsend RR: Ultrasound evaluation of the placenta and umbilical cord. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Wachtel SS, Shulman LP, Sammons D: Fetal cells in maternal blood. *Clin Genet 59*:74, 2001.

8

Cavidades do Corpo, Mesentérios e Diafragma

A Cavidade do Corpo do Embrião, *148*
- Mesentérios, *148*
- Divisão da Cavidade do Corpo do Embrião, *149*

Desenvolvimento do Diafragma, *152*
- Septo Transverso, *152*
- Membranas Pleuroperitoneais, *154*
- Mesentério Dorsal do Esôfago, *154*
- Invasão Muscular a Partir das Paredes Laterais do Corpo, *154*
- Alterações de Posição e Inervação do Diafragma, *155*

Resumo do Desenvolvimento das Cavidades do Corpo, *159*

Questões de Orientação Clínica, *159*

No início da quarta semana, o **celoma intra-embrionário** aparece como uma cavidade em forma de ferradura (Fig. 8-1*A*). A curvatura ou dobra dessa cavidade na extremidade cefálica do embrião representa a futura *cavidade pericárdica*, e seus ramos (extensões laterais) indicam as futuras *cavidades pleural* e *peritoneal*. A parte distal de cada ramo do celoma intra-embrionário está em continuidade com o **celoma extra-embrionário** nas bordas laterais do disco embrionário (Fig. 8-1*B*). Essa comunicação é importante porque, normalmente, a maior parte do intestino médio produz uma hérnia através dessa comunicação para dentro do cordão umbilical, onde se desenvolve a maior parte do intestino delgado e parte do intestino grosso (Capítulo 11). O celoma fornece espaço para o desenvolvimento e a movimentação dos órgãos. Durante o pregueamento embrionário no plano horizontal, os ramos do celoma intra-embrionário se aproximam na superfície ventral do embrião (Fig. 8-2). O mesentério ventral degenera na região da futura cavidade peritoneal (Fig. 8-2*F*), resultando numa grande **cavidade peritoneal** embrionária que se estende do coração à região pélvica.

A CAVIDADE DO CORPO DO EMBRIÃO

Durante a quarta semana, o celoma intra-embrionário torna-se a cavidade do corpo do embrião, que origina três cavidades celômicas bem definidas ou cavidades do corpo (Figs. 8-2 e 8-3):

- Uma cavidade pericárdica.
- Dois canais pericardioperitoneais.
- Uma cavidade peritoneal.

Essas cavidades do corpo têm uma parede parietal revestida por mesotélio (futura camada parietal do peritônio), derivado do mesoderma somático, e uma parede visceral revestida por mesotélio (futura camada visceral do peritônio), derivado do mesoderna esplâncnico (Fig. 8-3*E*). A cavidade peritoneal (a maior parte do celoma intra-embrionário) se une ao celoma extra-embrionário na região umbilical (Fig. 8-4*C* e *D*). A cavidade peritoneal perde sua conexão com o celoma extra-embrionário durante a 10ª semana, quando o intestino sai do cordão umbilical e volta para o abdome (Capítulo 11).

Durante a formação da prega cefálica, o coração e a cavidade pericárdica se deslocam ventrocaudalmente, colocando-se em frente ao intestino anterior (Fig. 8-2*B*). Em conseqüência disso, a cavidade pericárdica se abre nos canais pericardioperitoneais, que se estendem dorsalmente ao intestino anterior (Fig. 8-4*B* e *D*). Após o dobramento do embrião, a parte caudal do intestino anterior, o intestino médio e o intestino posterior ficam suspensos na cavidade peritoneal, presos à parede abdominal posterior pelo mesentério dorsal (Figs. 8-2*F* e 8-3*C* a *E*).

Mesentérios

Um mesentério é uma camada dupla de peritônio que se inicia como uma extensão do peritônio visceral e cobre um órgão. O mesentério une o órgão à parede do corpo e conduz vasos e nervos a este. Transitoriamente, os mesentérios dorsal e ventral dividem a cavidade peritoneal em duas metades, direita e esquerda (Fig. 8-3*C*), mas o mesentério ventral logo desaparece (Fig. 8-3*E*), exceto onde fica preso à parte caudal do intestino anterior (primórdio do estômago e parte proximal do duodeno). A cavidade peritoneal então se torna um espaço contínuo (Fig. 8-4*D*). As artérias que suprem o intestino primitivo — o tronco celíaco (intestino anterior), a artéria mesentérica superior (intestino médio) e a artéria mesentérica inferior (intestino posterior) — correm entre as camadas do mesentério dorsal (Fig. 8-3*C*).

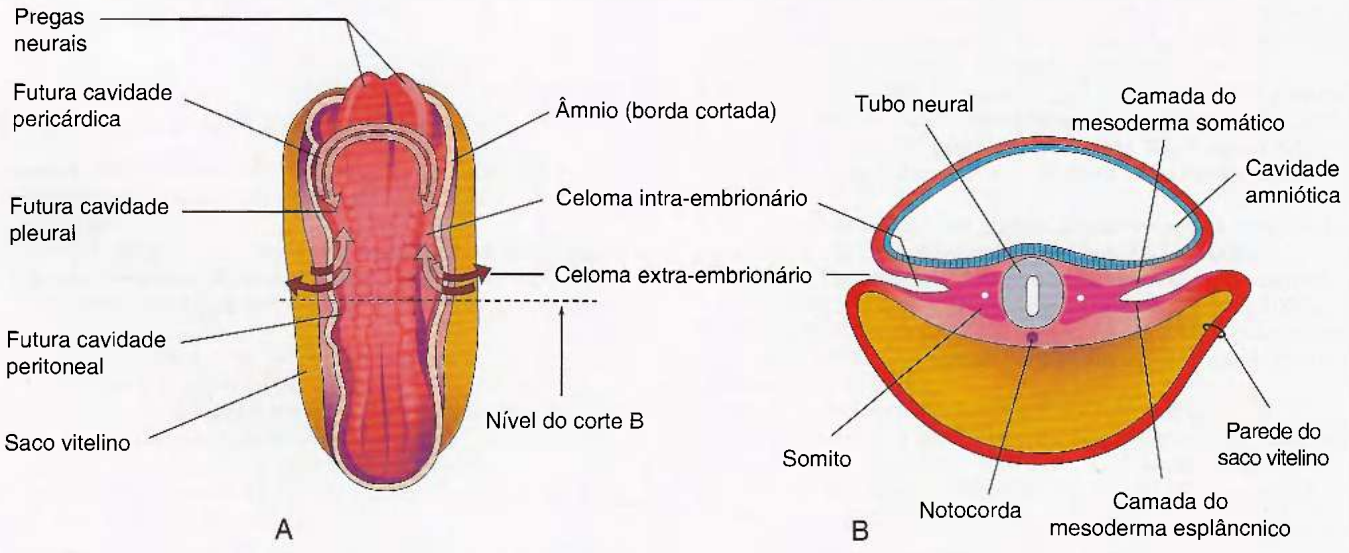


FIGURA 8-1. A, Desenho da vista dorsal de um embrião de 22 dias mostrando o aspecto em ferradura do celoma intra-embrionário. O âmnio foi removido e o celoma é mostrado como se o embrião fosse transparente. As setas indicam a continuidade do celoma intra-embrionário, bem como a comunicação de seus ramos direito e esquerdo com o celoma extra-embrionário. **B,** Corte transversal do embrião no nível mostrado em **A**.

Divisão da Cavidade do Corpo do Embrião

Cada canal pericardioperitoneal situa-se lateralmente ao intestino anterior (futuro esôfago) e dorsalmente ao **septo transverso** — uma placa espessa de tecido mesodérmico que ocupa o espaço entre a cavidade torácica e o canal vitelino (Fig. 8-4*A* e *B*). O septo transverso é o primórdio do tendão central do diafragma. Os septos são formados em cada um dos canais pericardioperitoneais que separam a cavidade pericárdica das cavidades pleurais e estas da cavidade peritoneal. Devido ao crescimento dos **brotos brônquicos** (primórdios dos brônquios e dos pulmões) para dentro dos canais pericardioperitoneais (Fig. 8-5*A*), forma-se na parede lateral de cada canal um par de cristas membranosas:

- As cristas cefálicas — as *pregas pleuropericárdicas* — localizam-se em posição superior aos pulmões em desenvolvimento.
- As cristas caudais — as *pregas pleuroperitoneais* — localizam-se em posição inferior aos pulmões.

Defeitos Pericárdicos Congênitos

A formação e/ou a fusão defeituosa das membranas pleuropericárdicas que separam as cavidades pericárdica e pleurais são raras. Essa anormalidade resulta em um defeito congênito do pericárdio, geralmente do lado esquerdo. Conseqüentemente, a cavidade pericárdica se comunica com a cavidade pleural. Em raros casos, parte do átrio esquerdo produz uma hérnia para o interior da cavidade pleural a cada batimento cardíaco.

Membranas Pleuropericárdicas

À medida que as pregas pleuropericárdicas aumentam, elas formam septos que separam a cavidade pericárdica das cavidades pleurais. Esses septos — as **membranas pleuropericárdicas** — contêm as veias cardinais comuns (Figs. 8-4*C* e 8-5*A*). Essas grandes veias drenam o sistema venoso primitivo para o seio venoso do coração primitivo (Capítulo 13). Inicialmente, os brotos brônquicos

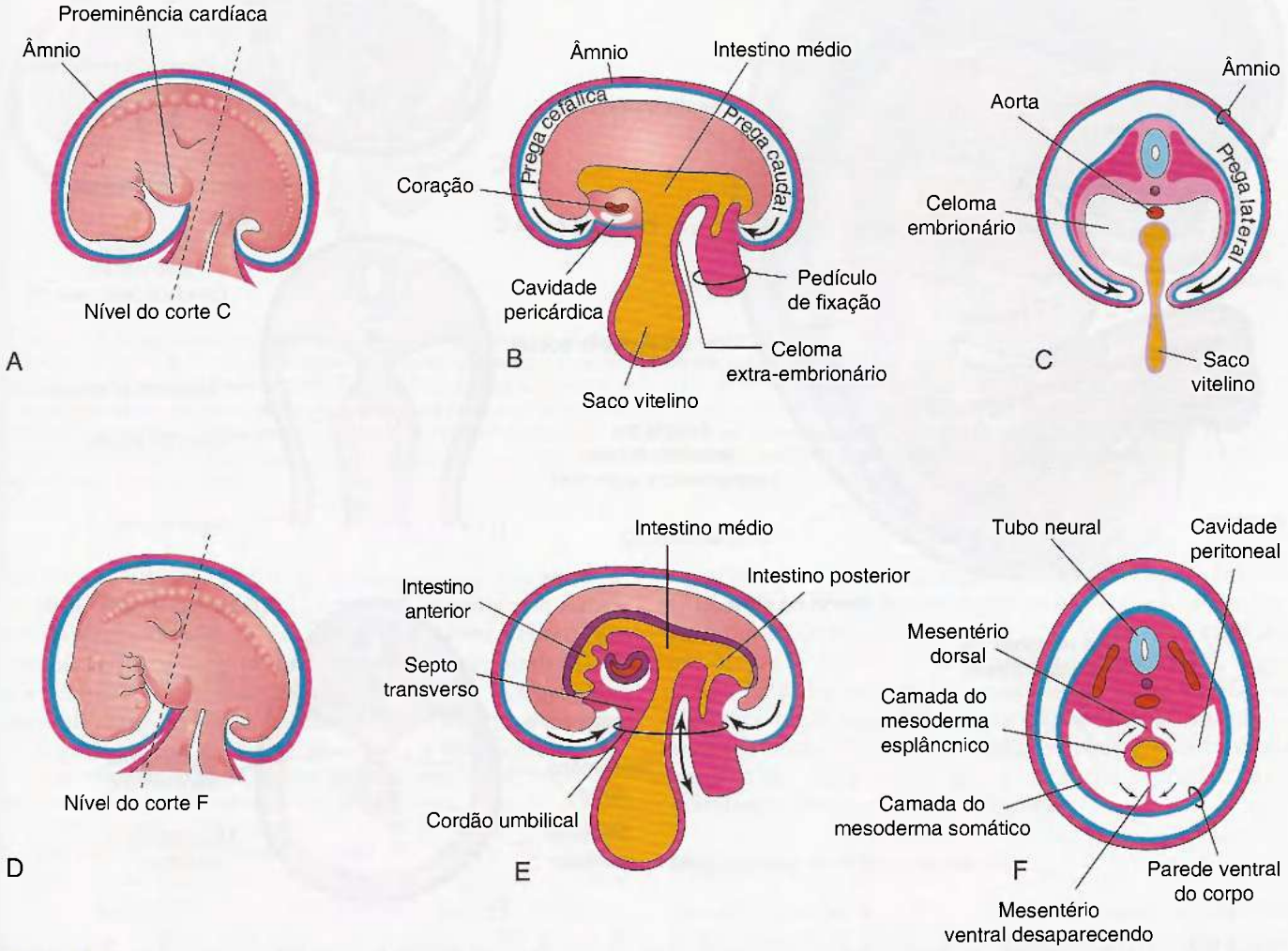


Figura 8-2. Desenhos ilustrando o dobramento do embrião e seus efeitos sobre o celoma intra-embrionário e outras estruturas. **A,** Vista lateral de um embrião (cerca de 26 dias). **B,** Corte sagital esquemático desse embrião mostrando as pregas cefálica e caudal. **C,** Corte transversal no nível mostrado em **A,** indicando como a fusão das pregas laterais dá ao embrião uma forma cilíndrica. **D,** Vista lateral de um embrião (cerca de 28 dias). **E,** Corte sagital esquemático desse embrião mostrando a comunicação reduzida entre os celomas intra-embrionário e extra-embrionário *(seta de ponta dupla)*. **F,** Corte transversal como indicado em **D,** ilustrando a formação da parede ventral do corpo e o desaparecimento do mesentério ventral. As *setas* indicam a junção das camadas somática e esplâncnica do mesoderma. O mesoderma somático será o peritônio parietal que reveste a parede abdominal, e o mesoderma esplâncnico será o peritônio visceral que cobre os órgãos (p. ex., o estômago).

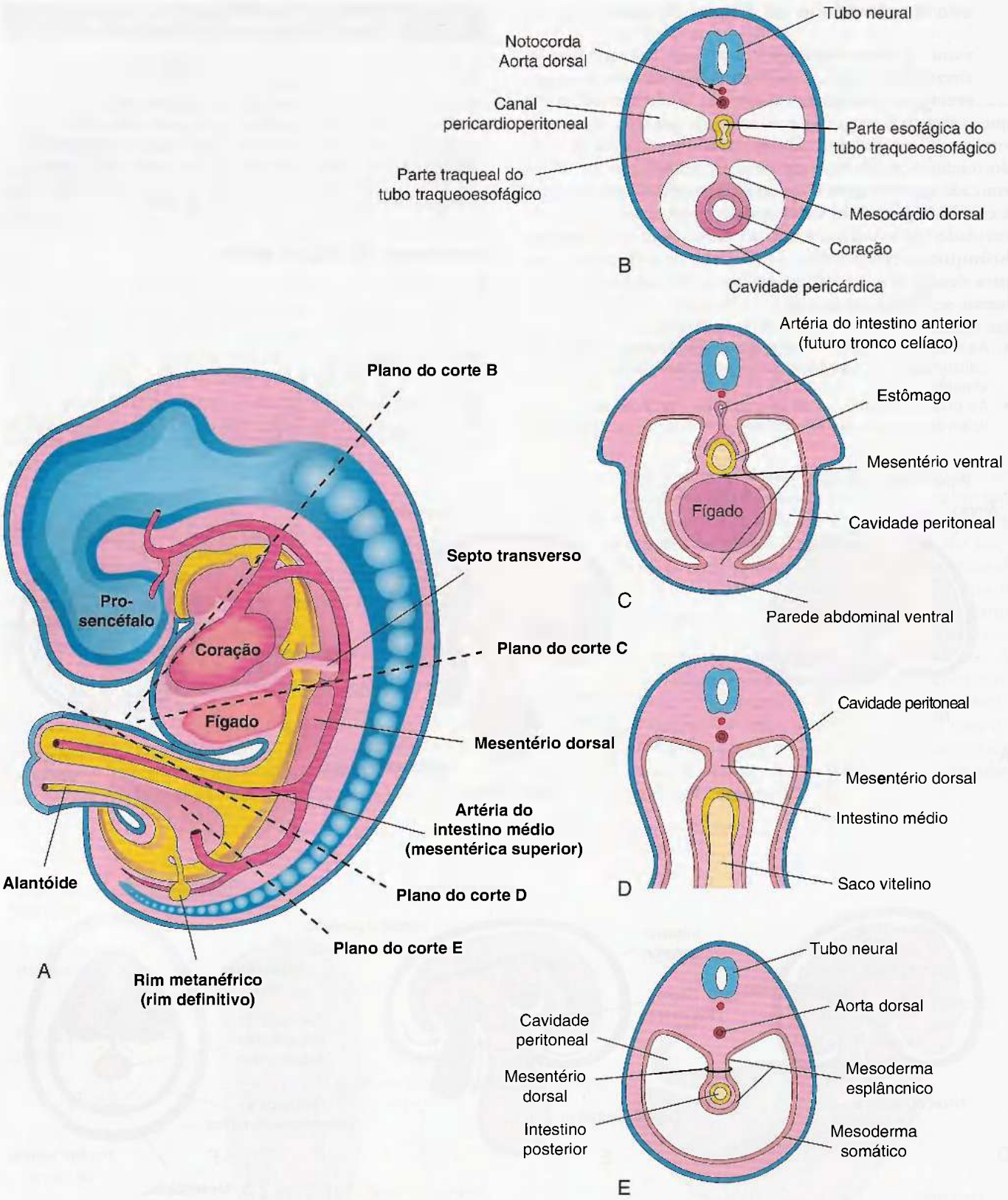


Figura 8-3. Esquemas ilustrando os mesentérios e as cavidades do corpo no início da quinta semana. **A,** Corte sagital esquemático. Observe que o mesentério dorsal serve como uma via para as artérias que suprem o intestino em desenvolvimento. Nervos e linfáticos também passam entre as camadas desse mesentério. **B** a **E,** Cortes transversais do embrião nos níveis indicados em **A**. O mesentério ventral desaparece, exceto na região terminal do esôfago, do estômago e da primeira porção do duodeno. Observe que as partes direita e esquerda da cavidade peritoneal, separadas em **C,** são contínuas em **E**.

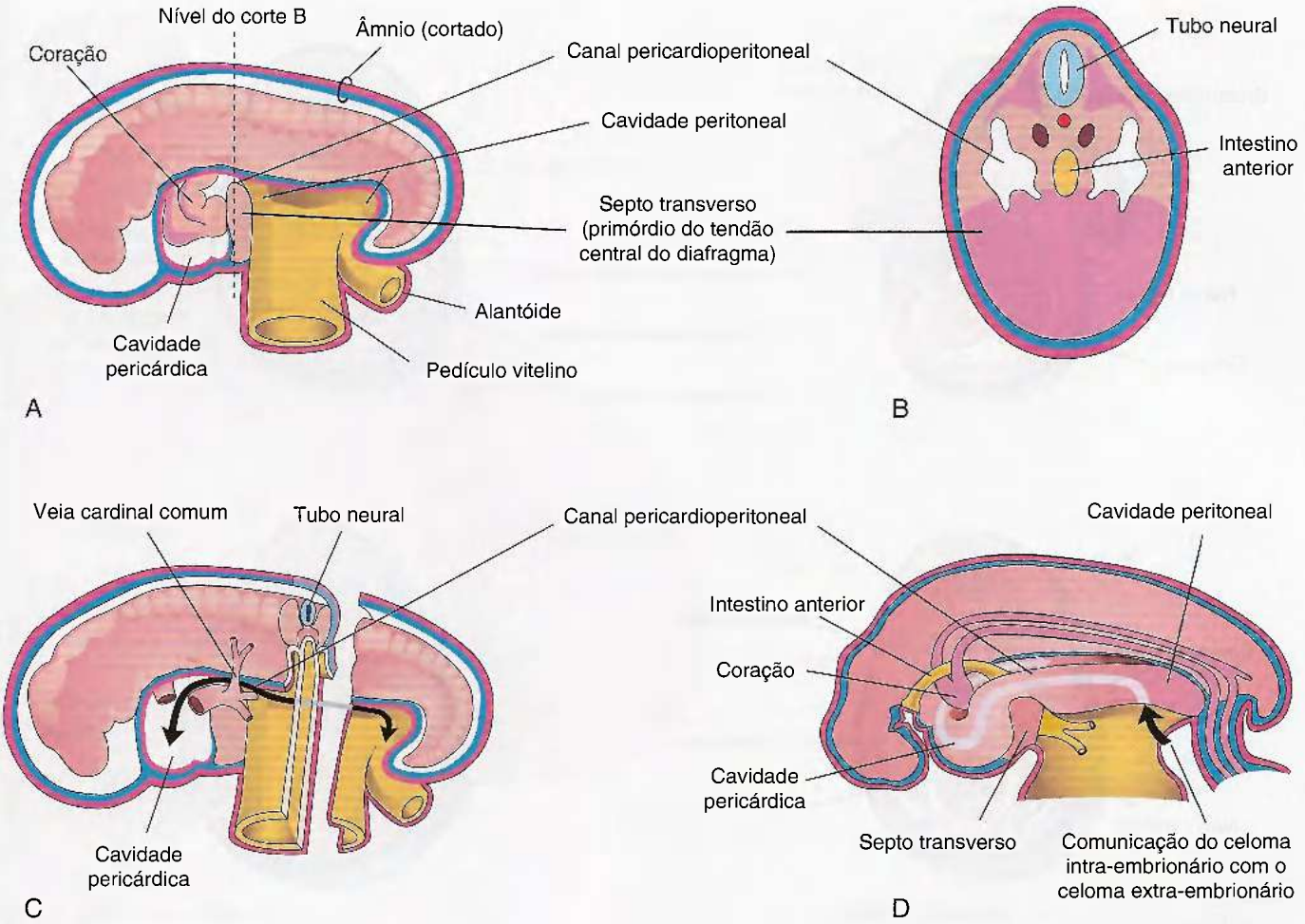


FIGURA 8-4. Desenhos esquemáticos de um embrião (cerca de 24 dias). **A,** A parede lateral da cavidade pericárdica foi removida para mostrar o coração primitivo. **B,** Corte transversal do embrião ilustrando a relação dos canais pericardioperitoneais com o septo transverso (primórdio do tendão central do diafragma) e o intestino anterior. **C,** Vista lateral do embrião com o coração removido. O embrião também foi cortado transversalmente para mostrar a continuidade dos celomas intra-embrionário e extra-embrionário (*seta*). **D,** Esquema mostrando os canais pericardioperitoneais saindo da parede dorsal da cavidade pericárdica e passando em ambos os lados do intestino anterior para se unirem à cavidade peritoneal. A *seta* mostra a comunicação do celoma extra-embrionário com o celoma intra-embrionário e a continuidade do celoma intra-embrionário nesse estágio.

são pequenos em relação ao coração e à cavidade pericárdica (Fig. 8-5*A*). Depois, crescem lateralmente a partir da extremidade caudal da traquéia para dentro dos canais pericardioperitoneais (futuros canais pleurais). À medida que as cavidades pleurais primitivas se expandem ventralmente em torno do coração, elas se estendem para dentro da parede do corpo, dividindo o mesênquima em:

- Uma camada externa, que se torna a parede torácica.
- Uma camada interna (a membrana pleuropericárdica), que se torna o pericárdio fibroso, a camada externa do saco pericárdico, que contém o coração (Fig. 8-5*C* e *D*).

As membranas pleuropericárdicas projetam-se para dentro das extremidades cefálicas dos canais pericardioperitoneais (Fig. 8-5*B*). Com o crescimento subseqüente das veias cardinais comuns, a descida do coração e a expansão das cavidades pleurais, as membranas pleuropericárdicas se transformam em pregas semelhantes a mesentérios, que se projetam a partir da parede torácica lateral. Na sétima semana, as membranas pleuropericárdicas se fundem com o mesênquima ventral ao esôfago, separando a cavidade pericárdica das cavidades pleurais (Fig. 8-5*C*). O **mediastino primitivo** é constituído por uma massa de mesênquima (tecido conjuntivo embrionário) que se estende do esterno à coluna vertebral, separando os pulmões em desenvolvimento (Fig. 8-5*D*). A abertura pleuropericárdica direita se fecha um pouco antes da esquerda, provavelmente porque a veia cardinal comum direita é maior que a esquerda e produz uma membrana pleuropericárdica maior.

Membranas Pleuroperitoneais

À medida que as pregas pleuroperitoneais aumentam, elas se projetam para dentro dos canais pericardioperitoneais. Gradativamente, as pregas tornam-se membranosas, formando as **membranas pleuroperitoneais** (Figs. 8-6 e 8-7). Finalmente, essas membranas separam as cavidades pleurais da cavidade peritoneal. As membranas pleuroperitoneais são produzidas quando os pulmões em desenvolvimento e as cavidades pleurais se expandem e

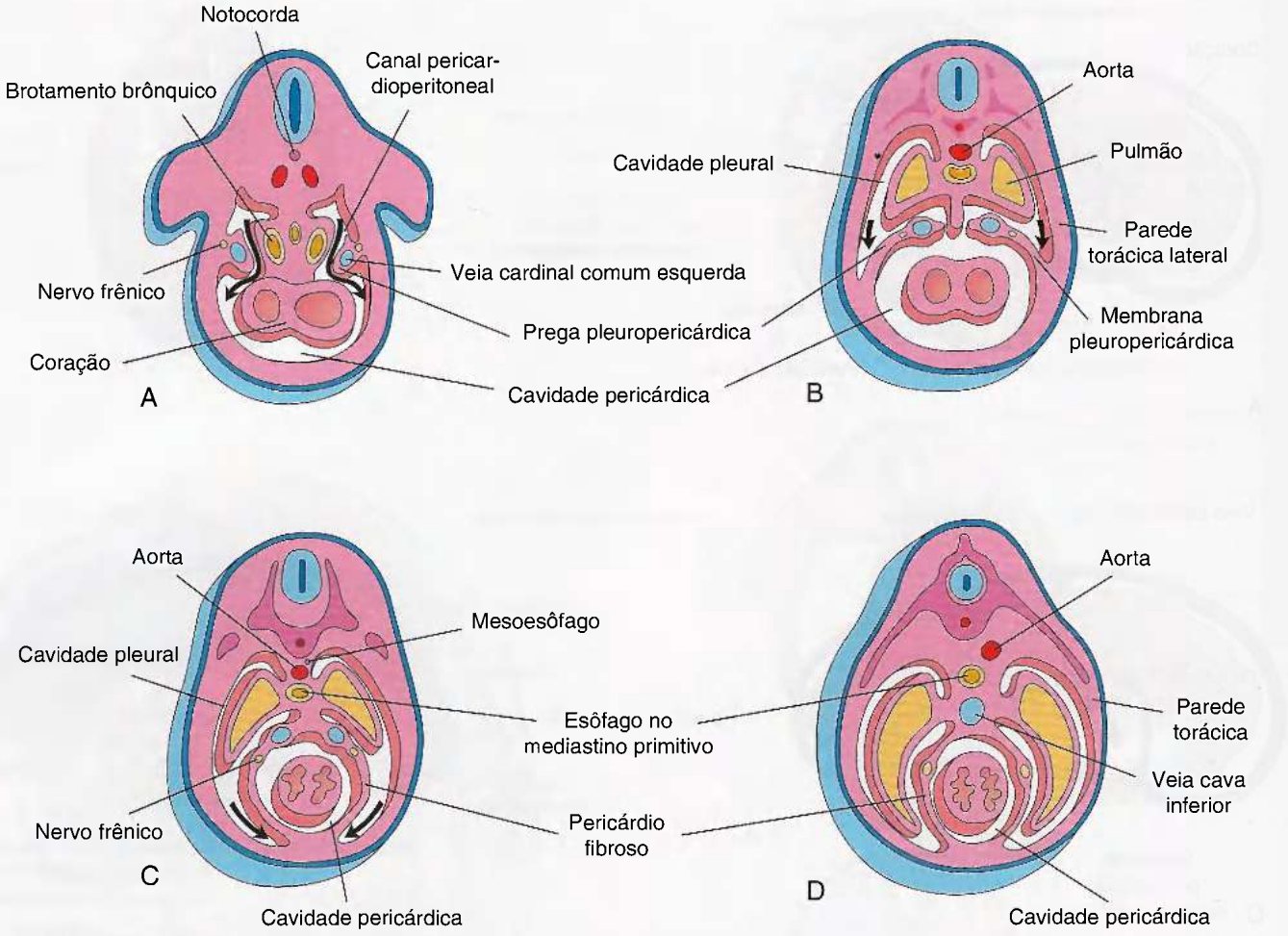


Figura 8-5. Desenhos esquemáticos de cortes transversais de embriões em nível cefálico ao septo transverso, ilustrando os estágios sucessivos da separação das cavidades pleurais e pericárdica. Também são mostrados o crescimento e o desenvolvimento dos pulmões, a expansão das cavidades pleurais e a formação do pericárdio fibroso. **A,** Com 5 semanas. As *setas* indicam as comunicações entre os canais pericardioperitoneais e a cavidade pericárdica. **B,** Com 6 semanas. As *setas* indicam o desenvolvimento das cavidades pleurais quando se expandem para dentro da parede do corpo. **C,** Com 7 semanas. É mostrada a expansão das cavidades pleurais, ventralmente, em torno do coração. As membranas pleuropericárdicas estão agora fundidas no plano medial uma com a outra e com o mesoderma ventral ao esôfago. **D,** Com 8 semanas. Estão ilustradas a expansão contínua dos pulmões e das cavidades pleurais e a formação do pericárdio fibroso e da parede torácica.

invadem a parede do corpo. Elas se fixam dorsolateralmente à parede abdominal e, inicialmente, suas bordas livres em forma de crescente se projetam para dentro das extremidades caudais dos **canais pericardioperitoneais**. Elas se tornam relativamente mais proeminentes quando os pulmões crescem cefalicamente e o fígado se expande caudalmente. Durante a sexta semana, as membranas pleuroperitoneais se estendem ventromedialmente até suas bordas livres se fundirem com o mesentério dorsal do esôfago e do septo transverso (Fig. 8-7*C*). Isso separa as cavidades pleurais da cavidade peritoneal. O fechamento das aberturas pleuroperitoneais é ajudado pela migração de mioblastos (células musculares primitivas) para dentro das membranas pleuroperitoneais (Fig. 8-7*E*). A abertura pleuroperitoneal do lado direito se fecha um pouco antes que a abertura do lado esquerdo. A razão para isso é desconhecida, mas pode estar relacionada com o tamanho relativamente grande do lobo direito do fígado nesse estágio do desenvolvimento.

DESENVOLVIMENTO DO DIAFRAGMA

O diafragma é um septo musculotendinoso, em forma de cúpula, que separa as cavidades torácica e abdominal. O diafragma é uma estrutura composta que se forma a partir de quatro componentes embrionários (Fig. 8-7):

- Septo transverso.
- Membranas pleuroperitoneais.
- Mesentério dorsal do esôfago.
- Invasão muscular a partir das paredes laterais do corpo.

Estudos recentes indicam que vários genes candidatos no braço longo do cromossomo 15 (15q) exercem um papel importante no desenvolvimento do diafragma.

Septo Transverso

O septo transverso, composto de tecido mesodérmico, é o primórdio do **tendão central do diafragma** (Fig. 8-7*D* e *E*). O septo transverso cresce dorsalmente a partir da

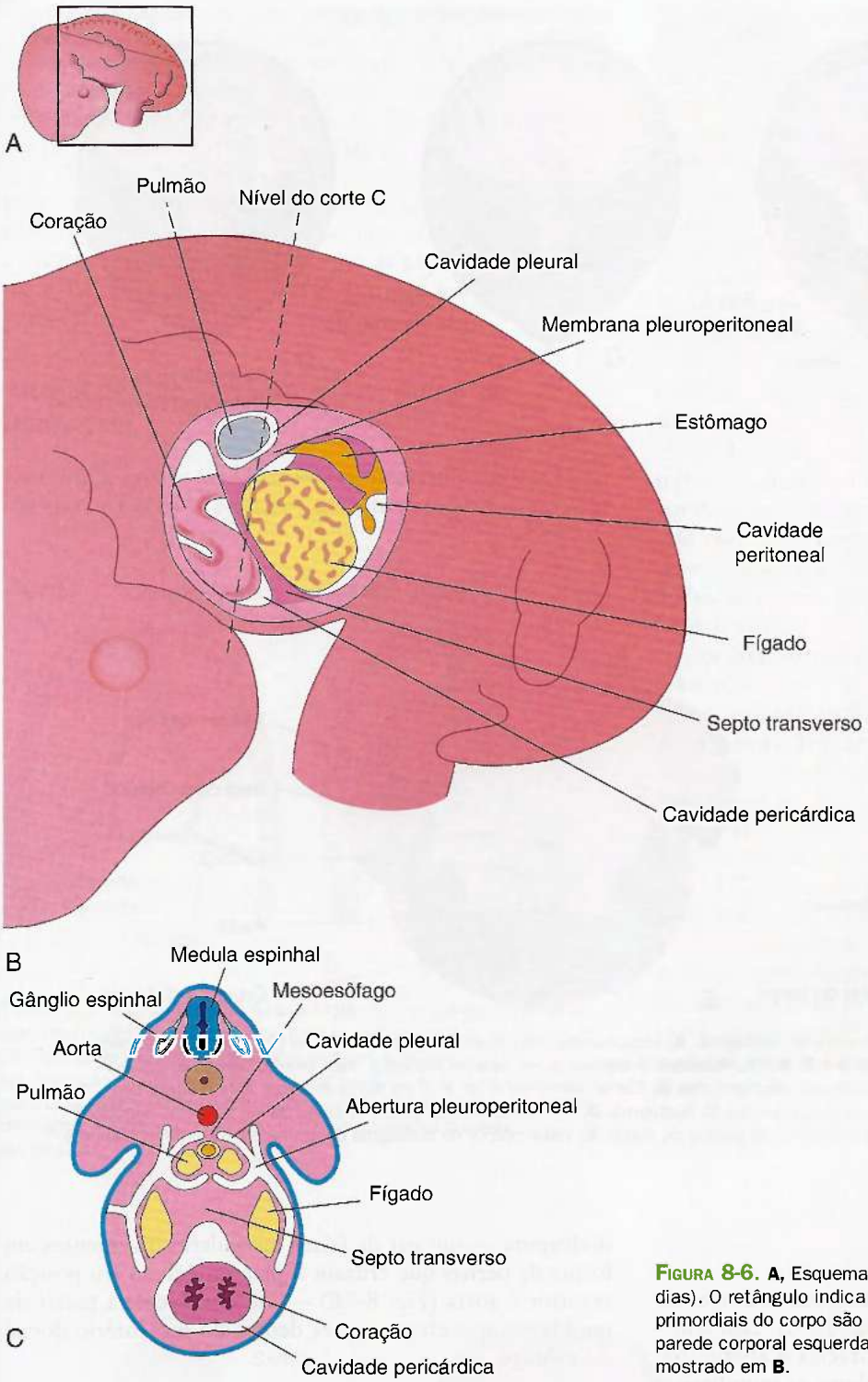


Figura 8-6. **A,** Esquema de vista lateral de um embrião (cerca de 33 dias). O retângulo indica a área ampliada em **B**. As cavidades primordiais do corpo são vistas pelo lado esquerdo após a remoção da parede corporal esquerda. **C,** Corte transversal do embrião no nível mostrado em **B**.

parede ventrolateral do corpo e forma uma prateleira semicircular, que separa o coração do fígado (Fig. 8-6). O septo transverso é inicialmente identificável ao final da terceira semana como uma massa de tecido mesodérmico cefálica à cavidade pericárdica (Capítulo 5). Depois que a cabeça se dobra ventralmente, durante a quarta semana, o septo transverso forma um tabique espesso, incompleto, entre as cavidades pericárdica e abdominal (Fig. 8-4).

O septo transverso não separa completamente as cavidades torácica e abdominal. Durante seu desenvolvimento inicial, uma grande parte do fígado fica incluída no septo transverso. Há uma grande abertura, o **canal pericardioperitoneal**, a cada lado do esôfago (Fig. 8-7*B*). O septo transverso se expande e se funde com o mesênquima ventral do esôfago e das membranas pleuroperitoneais (Fig. 8-7*C*).

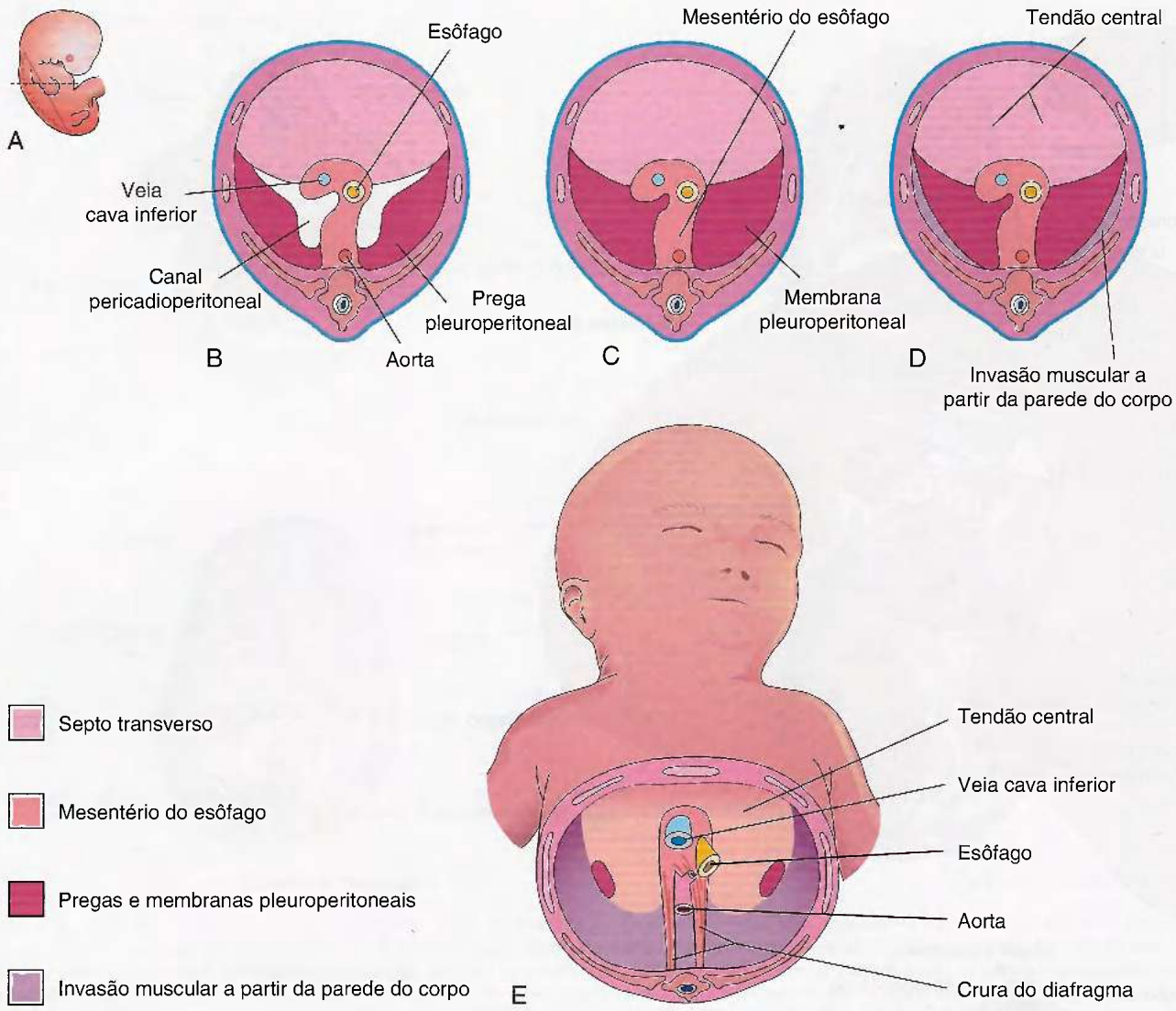


Figura 8-7. Desenhos ilustrando o desenvolvimento do diafragma. **A,** Esquema de vista lateral de um embrião ao final da quinta semana (tamanho real), indicando o nível dos cortes de **B** a **D**. **B** a **E,** Mostram o diafragma em desenvolvimento visto inferiormente. **B,** Corte transversal mostrando as membranas pleuroperitoneais não fundidas. **C,** Corte semelhante, ao final da sexta semana, após a fusão das membranas pleuroperitoneais com os outros dois componentes do diafragma. **D,** Corte transversal de um embrião de 12 semanas depois da invasão do quarto componente diafragmático proveniente da parede do corpo. **E,** Vista inferior do diafragma de um recém-nascido indicando a origem embriológica de seus componentes.

Membranas Pleuroperitoneais

Essas membranas se fundem com o mesentério dorsal do esôfago e com o septo transverso (Fig. 8-7*C*). Isso completa a septação entre as cavidades torácica e abdominal e forma o **diafragma primitivo**. Embora as membranas pleuroperitoneais originem grandes porções do diafragma fetal, elas representam porções relativamente pequenas do diafragma do recém-nascido (Fig. 8-7*E*).

Mesentério Dorsal do Esôfago

Como foi descrito anteriormente, o septo transverso e as membranas pleuroperitoneais se fundem com o mesentério dorsal do esôfago (mesoesôfago). Esse mesentério constitui a porção mediana do diafragma. A **crura do diafragma** — um par de feixes musculares divergentes em forma de pernas que cruzam o plano mediano em posição anterior à aorta (Fig. 8-7*E*) —, desenvolve-se a partir de mioblastos que crescem para dentro do mesentério dorsal do esôfago.

Invasão Muscular a Partir das Paredes Laterais do Corpo

Da 9- à 12ª semana, os pulmões e as cavidades pleurais aumentam de tamanho, "aprofundando-se" dentro das paredes laterais do corpo (Fig. 8-5). Durante esse processo, o tecido da parede do corpo é dividido em duas camadas:

- Uma camada externa que se torna parte da parede abdominal definitiva.

- Uma camada interna que contribui para formar as porções periféricas do diafragma, externamente às partes derivadas das membranas pleuroperitoneais (Fig. 8-7*D* e *E*).

A extensão adicional das cavidades pleurais em desenvolvimento para dentro das paredes laterais do corpo forma os **recessos costodiafragmáticos** direito e esquerdo (Fig. 8-8), estabelecendo a configuração em forma de cúpula característica do diafragma. Após o nascimento, os recessos costodiafragmáticos tornam-se, alternadamente, menores e maiores à medida que os pulmões se movem para dentro e para fora deles durante a inspiração e a expiração.

Alterações de Posição e Inervação do Diafragma

Durante a quarta semana do desenvolvimento, antes de sua descida com o coração, o septo transverso se coloca em frente do terceiro ao quinto somitos cervicais (Fig. 8-9*A*). Durante a quinta semana, mioblastos (células musculares primitivas) desses somitos migram para dentro do diafragma em desenvolvimento, levando suas fibras nervosas. Conseqüentemente, os **nervos frênicos**, que suprem a inervação motora do diafragma, provêm dos ramos ventrais do terceiro, quarto e quinto nervos espinhais cervicais. Os três ramos a cada lado se unem para formar um nervo frênico. Os nervos frênicos também fornecem fibras sensitivas para as superfícies superior e inferior das cúpulas direita e esquerda do diafragma.

O crescimento rápido da parte dorsal do corpo do embrião resulta na aparente descida do diafragma. Na sexta semana, o diafragma em desenvolvimento fica ao nível dos somitos torácicos (Fig. 8-9*B*). Os nervos frênicos agora têm um trajeto descendente. Com o movimento relativo do diafragma "deslocando-se" em sentido caudal no corpo, os nervos sofrem um alongamento correspondente. No início da oitava semana, a parte dorsal do diafragma fica ao nível da primeira vértebra lombar (Fig. 8-9*C*). Por causa da sua origem embrionária, os nervos frênicos têm cerca de 30 cm de comprimento nos adultos. Os nervos frênicos do embrião entram no diafragma passando pelas membranas pleuropericárdicas. Isso explica por que, subseqüentemente, os nervos frênicos ficam sobre o pericárdio fibroso, o derivado adulto das membranas pleuropericárdicas (Fig. 8-5*C* e *D*).

Quando as quatro partes do diafragma se fundem (Fig. 8-7), o mesênquima do septo transverso se estende para dentro das outras três partes. Este forma mioblastos que se diferenciam no músculo esquelético do diafragma; por este motivo, a inervação nervosa motora do diafragma é feita pelos nervos frênicos. A inervação sensitiva do diafragma também é feita pelos nervos frênicos, mas sua borda costal recebe fibras sensitivas dos nervos intercostais inferiores porque a parte periférica do diafragma se origina das paredes laterais do corpo (Fig. 8-7*D* e *E*).

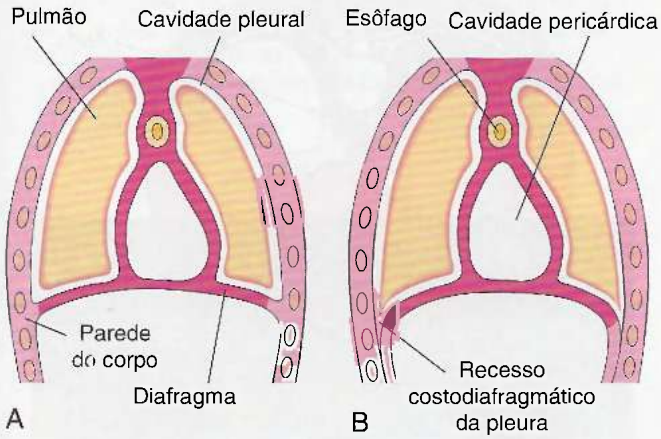


Figura 8-8. Esquemas ilustrando a extensão das cavidades pleurais para dentro das paredes do corpo para formar as porções periféricas do diafragma, os recessos costodiafragmáticos e estabelecer a configuração em forma de cúpula característica do diafragma. Observe que tecido proveniente da parede do corpo é adicionado à periferia do diafragma à medida que os pulmões e as cavidades pleurais aumentam.

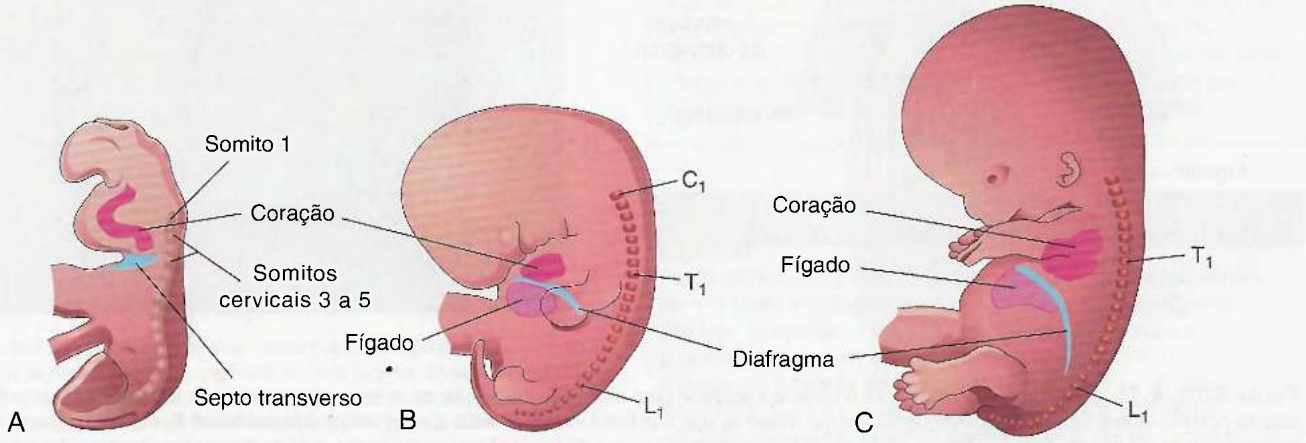


Figura 8-9. Esquemas ilustrando as alterações de posição do diafragma em desenvolvimento. **A,** Cerca de 24 dias. O septo transverso está no nível do terceiro, quarto e quinto segmentos cervicais. **B,** Cerca de 41 dias. **C,** Cerca de 52 dias.

Defeitos Póstero-laterais do Diafragma

O defeito póstero-lateral do diafragma é a única anomalia congênita relativamente comum (Figs. 8-10*A* e *B* e 8-11). Esse defeito diafragmático ocorre cerca de uma vez em cada 2.200 crianças recém-nascidas e está associado à **hérnia diafragmática congênita** (HDC, herniação do conteúdo abdominal para dentro da cavidade torácica). Dificuldades respiratórias que ameaçam a vida podem estar associadas à HDC por causa da inibição do desenvolvimento e da insuflação dos pulmões (Fig. 8-12). Relata-se que a região candidata para a HDC é o cromossomo 15q26. Além disso, a maturação fetal dos pulmões pode estar retardada. A *HDC é a principal causa de hipoplasia pulmonar*. O **poliidrâmnio** (excesso de líquido amniótico) também pode estar presente. A HDC, geralmente unilateral, resulta de um defeito de formação e/ou de fusão da membrana pleuroperitoneal com as outras três partes do diafragma (Fig. 8-7). Isso causa uma grande abertura na região póstero-lateral do diafragma. Como resultado, as cavidades peritoneal e pleurais ficam em continuidade uma com a outra ao longo da parede posterior do corpo. O defeito, às vezes chamado clinicamente de *forame de Bochdalek*, costuma ocorrer do lado esquerdo em 85% a 90% dos casos. A preponderância dos defeitos do lado esquerdo está possivelmente relacionada com o fechamento mais precoce da abertura pleuroperitoneal direita. O diagnóstico pré-natal da HDC (Fig. 8-13) depende da demonstração por imagem com ultra-som e com ressonância magnética dos órgãos abdominais no tórax.

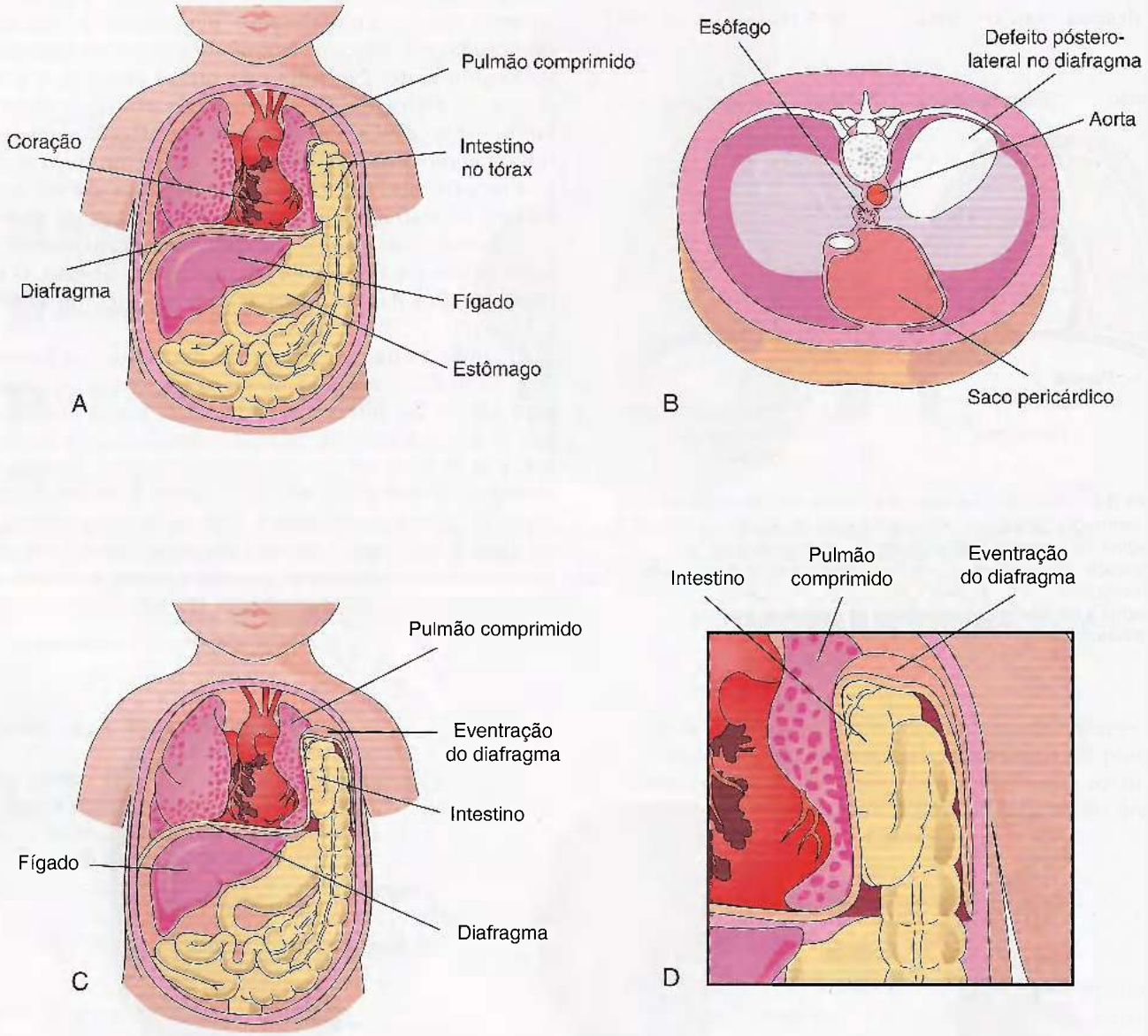


Figura 8-10. **A,** Foi aberta uma "janela" sobre o tórax e o abdome para mostrar a herniação do intestino para dentro do tórax através de um defeito póstero-lateral no lado esquerdo do diafragma. Observe que o pulmão esquerdo está comprimido e é hipoplásico. **B,** Desenho de um diafragma com um grande defeito póstero-lateral do lado esquerdo por causa da formação e/ou fusão anormal da membrana pleuroperitoneal do lado esquerdo com o mesoesôfago e o septo transverso. **C** e **D,** Eventração do diafragma resultante do desenvolvimento muscular defeituoso. As vísceras abdominais estão deslocadas para o tórax dentro de uma bolsa de tecido diafragmático.

As membranas pleuroperitoneais normalmente se fundem com os outros três componentes diafragmáticos ao final da sexta semana (Fig. 8-7*C*). Se um canal pleuroperitoneal ainda estiver aberto quando os intestinos retornarem da hérnia fisiológica do cordão umbilical para o abdome, na 10ª semana (Capítulo 11), parte do intestino e outras vísceras podem passar para o tórax. A presença de vísceras abdominais no tórax empurra os pulmões e o coração para uma posição anterior, levando à compressão dos pulmões. Freqüentemente estômago, baço e a maior parte do intestino fazem uma hérnia (Figs. 8-12 e 8-13). Em geral, as vísceras abdominais podem mover-se livremente através do defeito; conseqüentemente, elas podem estar na cavidade torácica quando a criança estiver deitada, e na cavidade abdominal, quando a criança estiver em posição vertical. A maioria das crianças que nasce com HDC morre, não por causa de um defeito no diafragma ou das vísceras no tórax, mas porque os pulmões são hipoplásicos por terem sido comprimidos durante o desenvolvimento. A gravidade das anomalias do desenvolvimento pulmonar depende de quando e em que extensão as vísceras abdominais fizeram a hérnia dentro do tórax; isto é, da cronologia e do grau de compressão dos pulmões do feto. O efeito sobre o pulmão ipsilateral (do mesmo lado) é maior, mas o pulmão contralateral também mostra alterações morfológicas. Se as vísceras abdominais estiverem na cavidade torácica ao nascimento, provavelmente o início da respiração será prejudicado. Os intestinos se dilatam com o ar deglutido e comprometem o funcionamento do coração e dos pulmões. Pelo fato de os órgãos abdominais estarem mais freqüentemente do lado esquerdo do tórax, geralmente o coração e o mediastino estão deslocados para a direita.

Os pulmões de crianças com HDC são freqüentemente hipoplásicos e de tamanho muito reduzido. O retardo do crescimento dos pulmões resulta da falta de espaço para eles se desenvolverem normalmente. Com freqüência, os pulmões são aerados e atingem seu tamanho normal após a redução (reposicionamento) das vísceras herniadas e do reparo do defeito do diafragma; entretanto, a taxa de mortalidade é alta. A detecção pré-natal da HDC ocorre em 50% dos casos. O papel da cirurgia fetal no tratamento desses pacientes ainda não é claro.

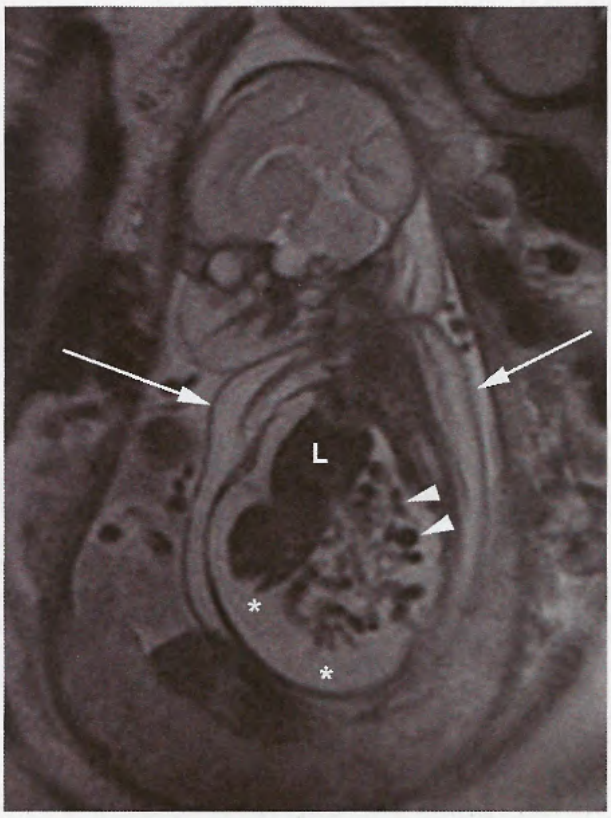


Figura 8-11. Imagem coronal por ressonância magnética de um feto com hérnia diafragmática congênita do lado direito. Observe o fígado (L) na cavidade torácica e as alças do intestino delgado (*pontas da seta*). Há ascites (*), com fluido estendendo-se para o peito e espessamento da pele (*setas*). (Cortesia de Deborah Levin, MD, Director of Obstetric and Gynecologic Ultrasound, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA.)

Eventração do Diafragma

Nessa situação rara, metade da musculatura do diafragma é defeituosa e torna-se uma lâmina aponeurótica (membranosa) que penetra a cavidade torácica, formando uma bolsa diafragmática (Fig. 8-10*C* e *D*). Conseqüentemente, há um deslocamento para cima das vísceras abdominais para dentro dessa bolsa diafragmática. Essa anomalia congênita resulta, sobretudo, da não-migração do tecido muscular da parede do corpo para a membrana pleuroperitoneal no lado afetado. Uma eventração do diafragma não é uma hérnia diafragmática verdadeira; é um deslocamento para cima das vísceras para dentro de uma parte do diafragma em forma de saco; entretanto, as manifestações clínicas da eventração diafragmática podem simular a HDC. Durante o reparo cirúrgico, uma lâmina muscular (p. ex., de um músculo das costas, como o grande dorsal) ou uma prótese podem ser usadas para fortalecer o diafragma.

Gastrosquise e Hérnia Epigástrica Congênita

Essa hérnia rara ocorre no plano mediano entre o processo xifóide e o umbigo. Esses defeitos são semelhantes às hérnias umbilicais (Capítulo 11), exceto por sua localização. A gastrosquise e as hérnias epigástricas resultam da fusão incompleta das pregas laterais do corpo durante a formação da parede abdominal anterior na quarta semana (Fig. 8-2*C* e *F*). O intestino delgado faz uma hérnia para dentro da cavidade amniótica que pode ser detectada no período pré-natal por ultra-sonografia.

Hérnia de Hiato Congênita

Parte do estômago fetal pode fazer uma herniação através de um **hiato esofágico** — a abertura do diafragma pela qual passam o esôfago e os nervos vagos — excessivamente grande; entretanto, este é um defeito congênito raro. Apesar de a **hérnia de hiato** ser geralmente uma lesão adquirida, que ocorre durante a vida adulta, um hiato esofágico congenitamente aumentado pode ser o fator predisponente em alguns casos.

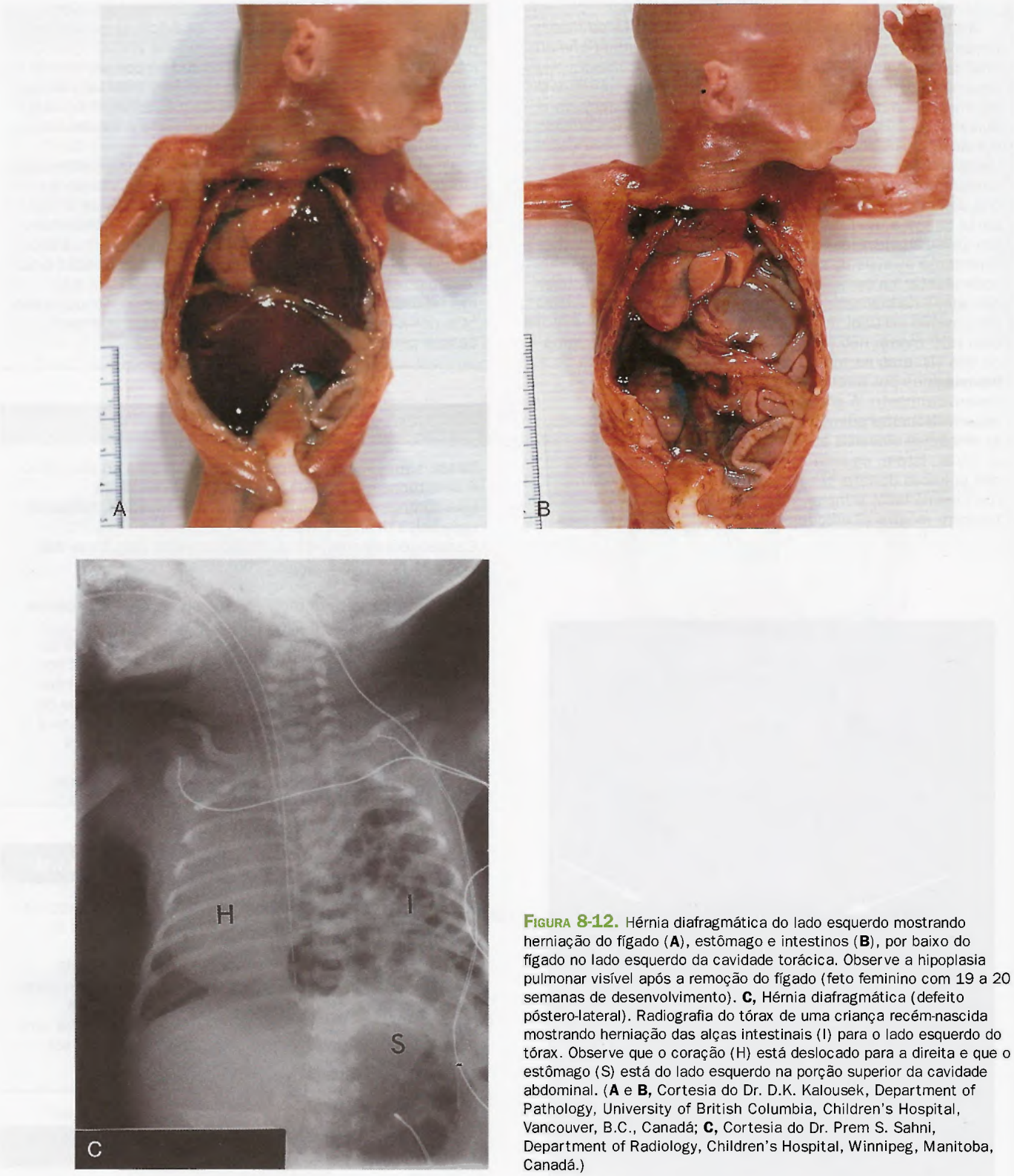


Figura 8-12. Hérnia diafragmática do lado esquerdo mostrando herniação do fígado (**A**), estômago e intestinos (**B**), por baixo do fígado no lado esquerdo da cavidade torácica. Observe a hipoplasia pulmonar visível após a remoção do fígado (feto feminino com 19 a 20 semanas de desenvolvimento). **C,** Hérnia diafragmática (defeito póstero-lateral). Radiografia do tórax de uma criança recém-nascida mostrando herniação das alças intestinais (I) para o lado esquerdo do tórax. Observe que o coração (H) está deslocado para a direita e que o estômago (S) está do lado esquerdo na porção superior da cavidade abdominal. (**A** e **B,** Cortesia do Dr. D.K. Kalousek, Department of Pathology, University of British Columbia, Children's Hospital, Vancouver, B.C., Canadá; **C,** Cortesia do Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

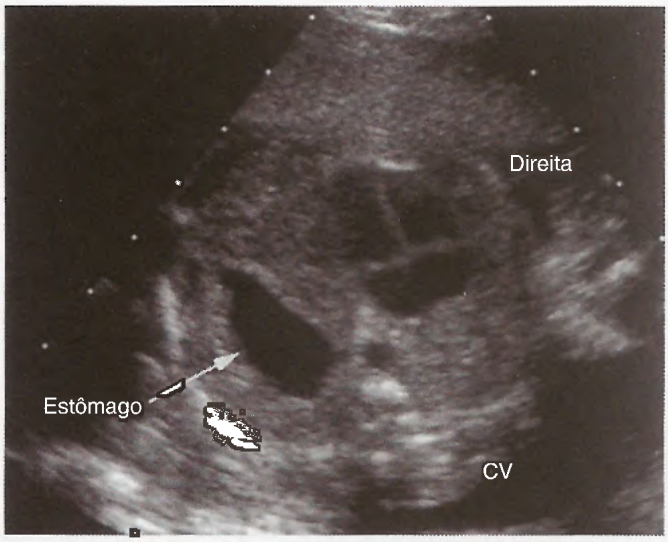


Figura 8-13. Imagem ultra-sonográfica de tórax mostrando o coração deslocado para a direita e o estômago à esquerda. A hérnia diafragmática foi detectada com 23,4 semanas de gestação. O estômago herniou-se através de um defeito póstero-lateral no diafragma (hérnia diafragmática congênita). CV, coluna vertebral ou espinha. (Cortesia do Dr. Wesley Lee, Division of Fetal Imaging, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan.)

Hérnia Retroesternal (Paraesternal)

Podem ocorrer herniações através do hiato esternocostal (forame de Morgagni) — a abertura para os vasos epigástricos superiores na área retroesternal; contudo, elas são raras. Esse hiato se localiza entre o esterno e as partes costais do diafragma. Pode ocorrer herniação do intestino para o saco pericárdico ou, inversamente, parte do coração pode descer para a cavidade peritoneal na região epigástrica. Grandes defeitos são comumente associados aos defeitos da parede do corpo na região umbilical (p. ex., onfalocele; Capítulo 11). Freqüentemente, radiologistas e patologistas observam hérnia gordurosa através do hiato esternocostal; entretanto, em geral, esta não apresenta significado clínico.

Diafragma Acessório

Foram relatados mais de 30 casos dessa anomalia rara. Freqüentemente ela está associada a hipoplasia pulmonar e a outras complicações respiratórias. Um diafragma acessório pode ser diagnosticado por imagem de ressonância magnética e por tomografia computadorizada, e é tratado por excisão cirúrgica.

RESUMO DO DESENVOLVIMENTO DAS CAVIDADES DO CORPO

- O celoma intra-embrionário, o primórdio das cavidades do corpo, começa a desenvolver-se próximo ao final da terceira semana. Na quarta semana, ele aparece como uma cavidade em forma de ferradura nos mesodermas cardiogênico e lateral. A curva da "ferradura" representa a futura cavidade pericárdica, e suas expansões laterais representam as futuras cavidades pleurais e peritoneal.
- Durante o dobramento do disco embrionário na quarta semana, partes laterais do celoma intra-embrionário se aproximam na superfície ventral do embrião. Quando a parte caudal do mesentério ventral desaparece, as partes direita e esquerda do celoma intra-embrionário confluem para formar a cavidade peritoneal.
- Quando as porções peritoneais do celoma intra-embrionário se unem, a camada esplâncnica do mesoderma engloba o intestino primitivo e o suspende da parede dorsal do corpo por uma membrana peritoneal de duas camadas — o mesentério dorsal.
- A camada parietal do mesoderma, que reveste as cavidades peritoneal, pleural e pericárdica, transforma-se no peritônio parietal, na pleura parietal e no pericárdio seroso, respectivamente.
- Até a sétima semana, a cavidade pericárdica embrionária se comunica com a cavidade peritoneal através do par de canais pericardioperitoneais. Durante a quinta e a sexta semana, formam-se pregas perto das extremidades cefálica e caudal desses canais.
- A fusão das membranas pleuropericárdicas com o mesoderma ventral do esôfago separa a cavidade pericárdica das cavidades pleurais. Durante a formação do diafragma, a fusão das membranas pleuroperitoneais caudais separa as cavidades pleurais da cavidade peritoneal.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 8-1

Uma criança recém-nascida apresenta grave dificuldade respiratória. O abdome é muito achatado e os movimentos peristálticos intestinais são ouvidos no lado esquerdo do tórax.

- De qual anomalia congênita você suspeitaria?
- Explique a base dos sinais descritos acima.
- Como o diagnóstico poderia ser estabelecido?

Caso 8-2

O exame por ultra-sonografia do tórax de um recém-nascido revelou intestino no saco pericárdico.

- Que anomalia congênita poderia resultar na herniação do intestino na cavidade pericárdica?
- Qual é a base embriológica desse defeito?

Caso 8-3

Um caso de HDC foi diagnosticado durante o período pré-natal por um exame de ultra-sonografia.

- O defeito póstero-lateral do diafragma é muito comum?
- Na sua opinião, como deveria ser posicionado um recém-nascido no qual há esta suspeita diagnóstica?
- Por que seria dado esse tratamento posicional?
- Descreva brevemente o reparo cirúrgico da HDC.
- Por que a maioria dos recém-nascidos com HDC morre?

Caso 8-4

Uma criança nasceu com uma hérnia no plano mediano, entre o processo xifóide e o umbigo.

- Dê o nome deste tipo de hérnia.
- Ela é comum?
- Qual a base embriológica dessa anomalia congênita?

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Becmeur F, Horta P, Donata L, et al: Accessory diaphragm: Review of 31 cases in the literature. *Eur J Pediatr Surg* 5:43, 1995.

Cass, DL: Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia: the North American Experience. *Semin Perionatol* 29:104, 2005.

The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first five minutes of life. *J Pediatr Surg* 36:141, 2001.

Deprest J, Jani J, Gratacos E, et al: Fetal intervention for congenital diaphragamtic hernia: The European experience. *Semin Perinatol* 29:94, 2005

Goldstein RB: Ultrasound evaluation of the fetal abdomen. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Goldstein RB: Ultrasound evaluation of the fetal thorax. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Graham G, Devine PC: Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Sem Perinatol* 29:69, 2005.

Harrison MR: The fetus with a diaphragmatic hernia: *In* Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, Holzgreve W (eds): *The Unborn Patient: The Art and Science of Fetal Therapy*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Kays DW: Congenital diaphragmatic hernia and neonatal lung lesions. *Surg Clin N Am* 86:329, 2006.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 5th ed. Baltimore, Williams & Winkins, 2005.

Moya FR, Lally KP: Evidence-based management of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Petrinatol* 29:112, 2005.

Rottier R, Tibboel D: Fetal lung and diaphragm development in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 29:86, 2005.

Schlembach D, Zenker M, Trautmann U, et al: Deletion 15q24-26 in prenatally detected diaphragmatic hernia: increasing evidence of a candidate region for diaphragmatic development. *Prenat Diagn* 21:*289, 2001.*

Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Symbas PN: Diaphragm. *In* Skandalakis JE (ed): *Surgical Anatomy. The Embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery*. Athens, Greece, Paschalidid Medical Publications, 2004.

Slavotinek Am. The genetics of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 29:77, 2005.

Wells LJ: Development of the human diaphragm and pleural sacs. *Contr Embryol Carneg Inst* 35:*107, 1954.*

Yang W, Carmichael SL, Harris JA, Shaw GM: Epidemiologic characteristics of congenital diaphragmatic hernia among 2.5 million California Births, 1899-1997. *Birth Defects Res* (Part A) 76:170, 2006.

9 O Aparelho Faríngeo

Arcos Faríngeos, *162*
- Componentes dos Arcos Faríngeos, *162*

Bolsas Faríngeas, *168*
- Derivados das Bolsas Faríngeas, *168*

Sulcos Faríngeos, *171*

Membranas Faríngeas, *171*

Desenvolvimento da Tireóide, *175*
- Histogênese da Tireóide, *175*

Desenvolvimento da Língua, *177*
- Papilas e Corpúsculos Gustativos da Língua, *178*
- Inervação da Língua, *179*

Desenvolvimento das Glândulas Salivares, *181*

Desenvolvimento da Face, *181*

Resumo do Desenvolvimento da Face, *184*

Desenvolvimento das Cavidades Nasais, *186*
- Seios Paranasais, *187*

Desenvolvimento do Palato, *189*
- Palato Primário, *189*
- Palato Secundário, *189*

Resumo do Aparelho Faríngeo, *197*

Questões de Orientação Clínica, *197*

As regiões da cabeça e do pescoço de um embrião humano de 4 semanas de idade se parecem um pouco com as mesmas regiões de um embrião de peixe em um estágio de desenvolvimento comparável. Isto explica o uso inicial da designação *aparelho branquial*; o adjetivo *branquial* é derivado da palavra grega *branchia*, guelra. Um aparelho faríngeo (branquial) primitivo se desenvolve em embriões humanos; contudo, não se formam guelras. Conseqüentemente, o termo arco faríngeo é usado atualmente, em vez de arco branquial, na descrição do desenvolvimento das regiões da cabeça e do pescoço dos embriões humanos. Ao final do período embrionário, estas estruturas são modificadas e adaptadas a novas funções ou desaparecem. O aparelho faríngeo (Fig. 9-1) é constituído por arcos faríngeos, bolsas faríngeas, sulcos faríngeos e membranas faríngeas. Estas estruturas embrionárias contribuem para a formação da cabeça e do pescoço. A maioria das anomalias congênitas destas regiões origina-se durante a transformação do aparelho faríngeo em seus derivados adultos.

ARCOS FARÍNGEOS

Os arcos faríngeos começam a se desenvolver no início da quarta semana, quando as **células da crista neural** migram para a futura região da cabeça e do pescoço (Capítulo 5). O primeiro par de arcos faríngeos, o primórdio da mandíbula e da maxila, aparece como elevações superficiais laterais à faringe em desenvolvimento (Fig. 9-1*A* e *B*). Logo aparecem outros arcos como cristas arredondadas, dispostas obliquamente a cada lado da futura região da cabeça e do pescoço (Fig. 9-1*C* e *D*). Ao final da quarta semana, quatro pares de arcos faríngeos são visíveis externamente (Fig. 9-1*D*). O quinto e o sexto arcos são rudimentares e não são visíveis na superfície do embrião. Os arcos faríngeos são separados uns dos outros por fissuras — os sulcos faríngeos. Como os arcos faríngeos, os sulcos são numerados em uma seqüência cefalocaudal.

O primeiro arco faríngeo (arco mandibular) forma duas saliências (Figs. 9-1*E* e 9-2).

- A saliência maxilar origina a maxila, o osso zigomático e a porção escamosa do vômer.
- A saliência mandibular forma a mandíbula. A saliência mandibular proximal também forma o osso temporal escamoso.

O segundo arco faríngeo (arco hióide) contribui, junto com o terceiro e quarto arcos, para a formação do osso hióide.

Os arcos faríngeos sustentam as paredes laterais da faringe primitiva, que deriva da parte cefálica do intestino anterior. A boca primitiva ou estomodeu aparece inicialmente como uma pequena depressão do ectoderma superficial (Fig. 9-1*D* e *E*). Ela está separada da cavidade da faringe primitiva por uma membrana bilaminar — a membrana bucofaríngea. Esta é composta externamente por ectoderma e internamente por endoderma. A membrana bucofaríngea se rompe em torno dos 26 dias, fazendo com que a faringe primitiva e o intestino anterior se comuniquem com a cavidade amniótica (Fig. 9-1*F* e *G*).

Componentes dos Arcos Faríngeos

Cada arco faríngeo é constituído por um eixo de mesênquima (tecido conjuntivo embrionário), recoberto externamente por ectoderma e internamente por endoderma (Fig. 9-1*H* e *I*). Durante a terceira semana, o mesênquima original é um derivado do mesoderma. Durante a quarta semana, a maior parte do mesênquima provém das células da crista neural que migraram para os arcos faríngeos. É a migração das células da crista neural para os arcos e sua diferenciação em mesênquima que produzem as saliências maxilares e mandibulares do primeiro arco (Fig. 9-2), além de todo o tecido conjuntivo, incluindo a derme e o músculo liso. Coincidindo com a imigração de células da crista neural, o mesoderma miogênico das regiões paraxiais entra em cada arco faríngeo, formando um núcleo central do primórdio do músculo. As células endoteliais nos arcos se derivam tanto do mesoderma lateral quanto dos angioblastos invasivos que entram nos arcos.

Um típico arco faríngeo contém:

- Uma artéria do arco faríngeo que surge do tronco arterial do coração primitivo (Fig. 9-3*B*) e passa ao redor do primórdio da faringe para entrar na aorta dorsal.
- Um bastonete cartilaginoso que forma o esqueleto do arco.
- Um componente muscular que se transforma em músculos na cabeça e no pescoço.
- Nervos sensores e motores que suprem a mucosa e os músculos derivados do arco.

Os nervos que crescem nos arcos são derivados do neuroectoderma do encéfalo primitivo.

Destino dos Arcos Faríngeos

Os arcos faríngeos contribuem extensamente para a formação da face, das cavidades nasais, da boca, da laringe, da faringe e do pescoço (Figs. 9-3 e 9-4). Durante a quinta semana, o segundo arco faríngeo aumenta e recobre o terceiro e o quarto arcos, formando uma depressão ectodérmica — o **seio cervical** (Figs. 9-2 e 9-4*A* a *D*). Ao final da sétima semana, os sulcos faríngeos, do segundo ao quarto, e o seio cervical desapareceram, dando ao pescoço um contorno liso.

Derivados das Cartilagens dos Arcos Faríngeos

A extremidade dorsal da **cartilagem do primeiro arco** (cartilagem de Meckel) está intimamente relacionada com a orelha em desenvolvimento. No início do desenvolvimento, nódulos pequenos se soltam da parte proximal desta cartilagem e formam dois dos ossículos da orelha média, o **martelo** e a **bigorna** (Fig. 9-5; Tabela 9-1). A porção média da cartilagem regride, mas seu pericôndrio forma o *ligamento anterior do martelo* e o *ligamento esfenomandibular*. As porções ventrais das cartilagens do primeiro arco formam o primórdio da mandíbula em forma de ferradura e, acompanhando seu crescimento, guiam sua morfogênese inicial. Cada metade da mandíbula se forma em posição lateral e em íntima associação com sua cartilagem. A cartilagem desaparece quando a mandíbula se desenvolve em torno dela, por *ossificação intramembranosa* (Fig. 9-5*B*).

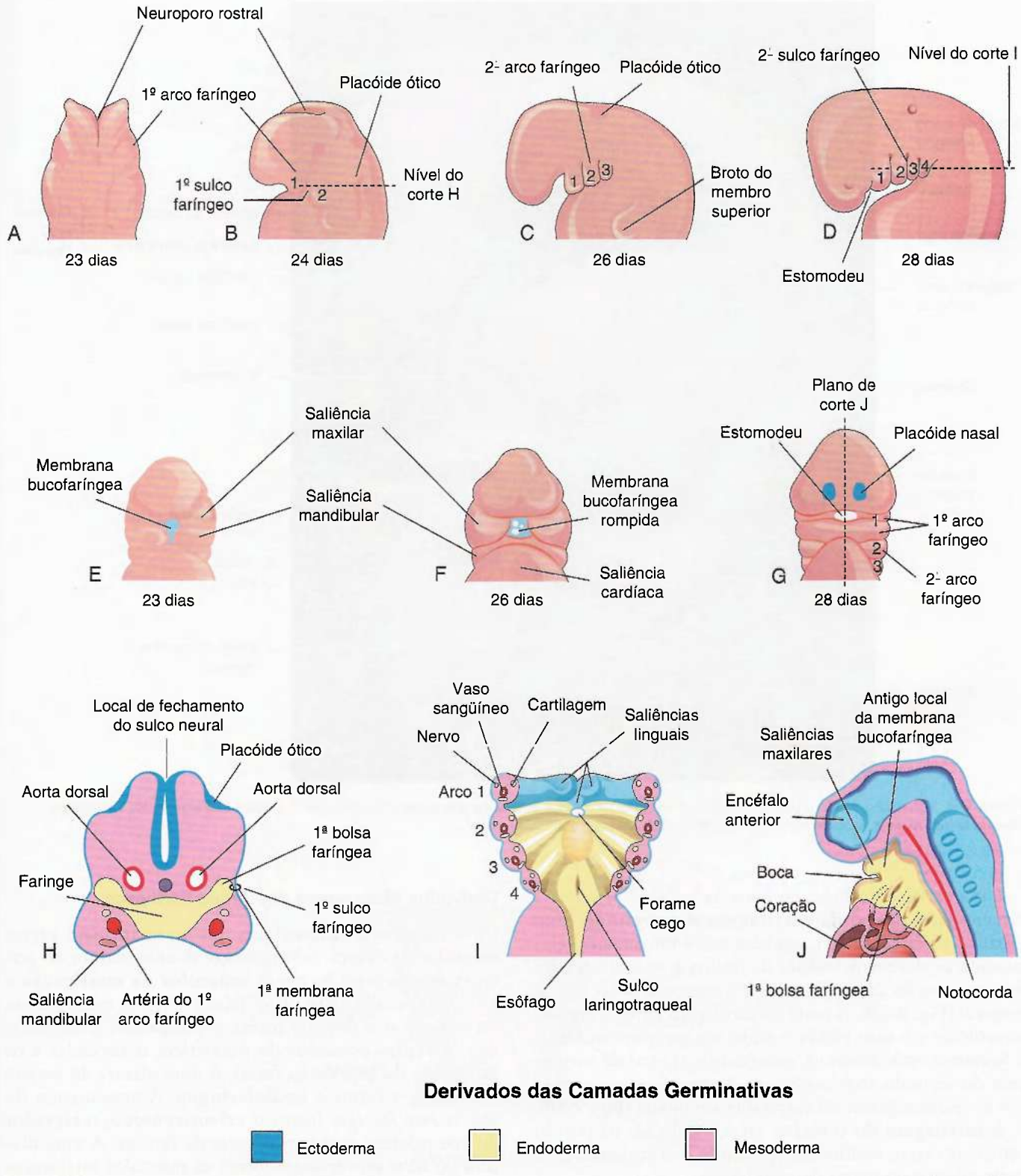


Figura 9-1. Desenhos ilustrando o aparelho faríngeo humano. **A,** Vista dorsal da parte cefálica de um embrião no início do desenvolvimento. **B** a **D,** Vistas laterais mostrando o desenvolvimento subseqüente dos arcos faríngeos. **E** a **G,** Vistas ventrais ou faciais mostrando a relação do primeiro arco faríngeo com o estomodeu. **H,** Corte horizontal através da região cefálica de um embrião. **I,** Corte semelhante ilustrando os componentes do arco e o soalho da faringe primitiva. **J,** Corte sagital da região cefálica de um embrião mostrando as aberturas das bolsas faríngeas na parede lateral da faringe primitiva.

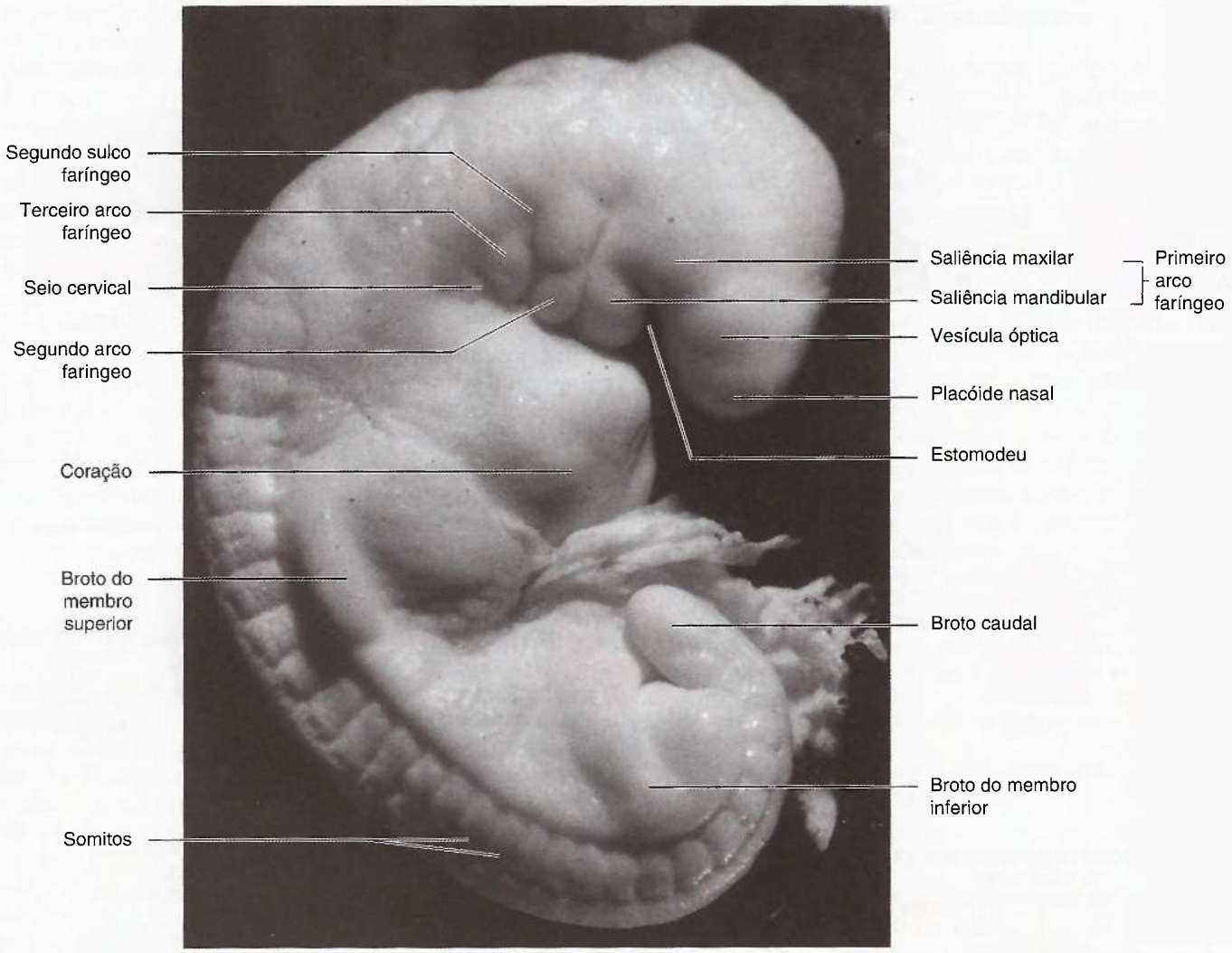


Figura 9-2. Fotografia de um embrião humano no estágio 13, com 4,5 semanas de idade. (Cortesia do Professor Emérito Dr. KV Hinrichsen, Medizinische Fakultät, Institut für Anatomie, Ruhr-Universität Bochum, Alemanha.)

Uma cartilagem independente se origina próxima à extremidade dorsal da **cartilagem do segundo arco** (cartilagem de Reichert), também está intimamente relacionada ao desenvolvimento da orelha e se ossifica para formar o *estribo da orelha média e o processo estilóide do osso temporal* (Fig. 9-5*B*). A parte da cartilagem entre o processo estilóide e o osso hióide regride; seu pericôndrio forma o *ligamento estilo-hióideo*. A extremidade ventral da cartilagem do segundo arco ossifica-se, formando o corno menor e a parte superior do corpo do osso hióide (Fig. 9-5*B*).

A **cartilagem do terceiro arco**, localizada na porção ventral do arco, ossifica-se, formando o corno maior e a parte inferior do corpo do osso hióide.

As **cartilagens do quarto e sexto arcos** se fundem para formar as cartilagens laríngeas (Fig. 9-5*B*; Tabela 9-1), exceto a epiglote. A cartilagem da epiglote se desenvolve a partir do mesênquima da *saliência hipofaríngea* (Fig. 9-24*A*), uma saliência no soalho da faringe embrionária derivada do terceiro e quarto arcos faríngeos. O quinto arco faríngeo é rudimentar (se existente) e não tem derivados.

Derivados Musculares dos Arcos Faríngeos

Os componentes musculares dos arcos formam vários músculos da cabeça e do pescoço. A musculatura do *primeiro arco faríngeo* forma os **músculos da mastigação** e outros músculos (Fig. 9-6; Tabela 9-1). A musculatura do *segundo arco faríngeo* forma o **estapédio**, o estiloióideo, o ventre posterior do digástrico, o auricular e os **músculos da expressão facial**. A musculatura do *terceiro arco faríngeo* forma o **estilofaríngeo**. A musculatura do *quarto arco faríngeo* forma o **cricotireóideo**, o elevador do véu palatino e os constritores da faringe. A musculatura do *sexto arco faríngeo* forma os músculos intrínsecos da laringe.

Derivados dos Nervos dos Arcos Faríngeos

Cada arco é suprido por seu próprio nervo craniano (NC). Os componentes eferentes viscerais especiais (branquiais) dos NCs suprem os músculos derivados dos arcos faríngeos (Fig. 9-7; Tabela 9-1). Pelo fato de o mesênquima dos arcos faríngeos contribuir para a formação da

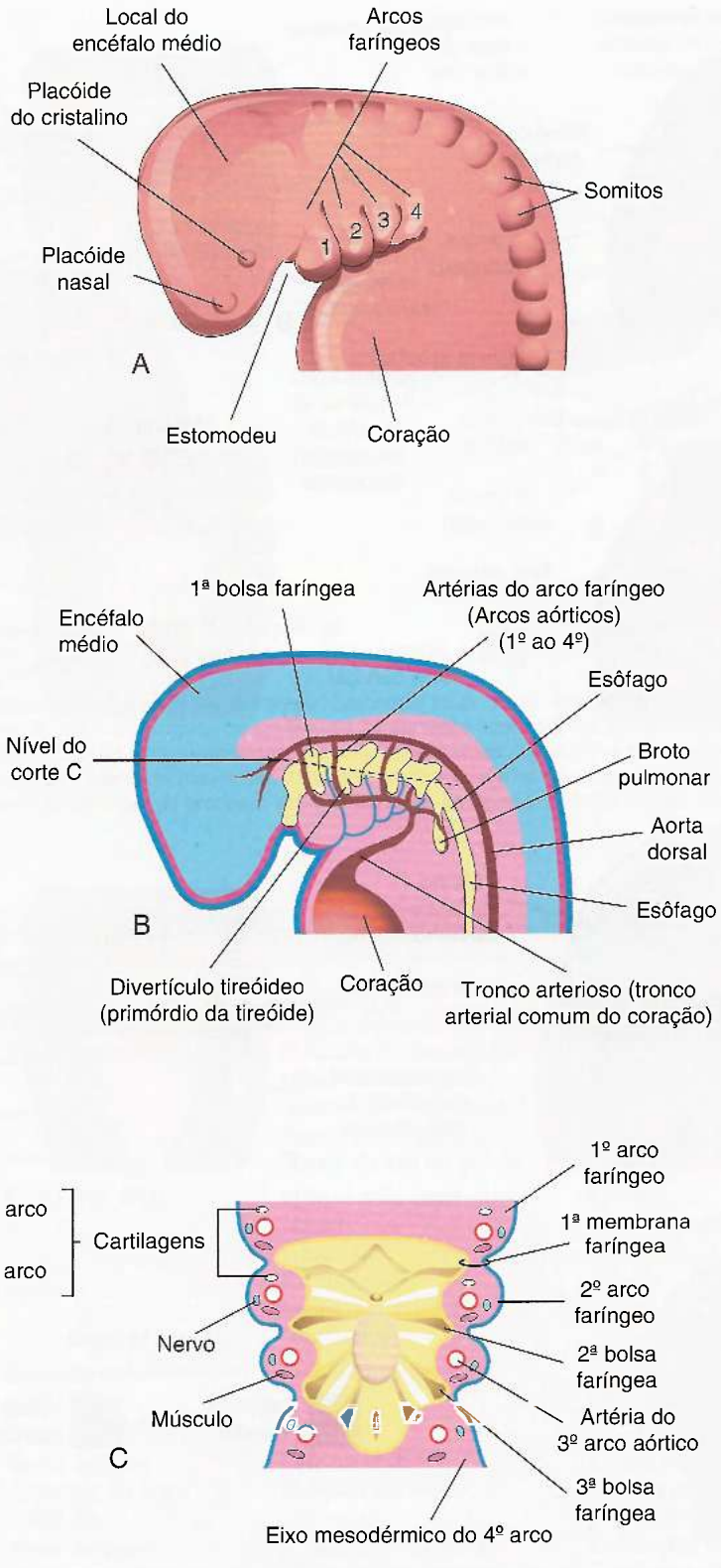


Figura 9-3. **A,** Desenho das regiões de cabeça, pescoço e tórax de um embrião humano (cerca de 28 dias), ilustrando o aparelho faríngeo. **B,** Desenho esquemático mostrando as bolsas faríngeas e os arcos aórticos. **C,** Corte horizontal do embrião mostrando o soalho da faringe primitiva e ilustrando as camadas germinativas de origem dos componentes dos arcos faríngeos.

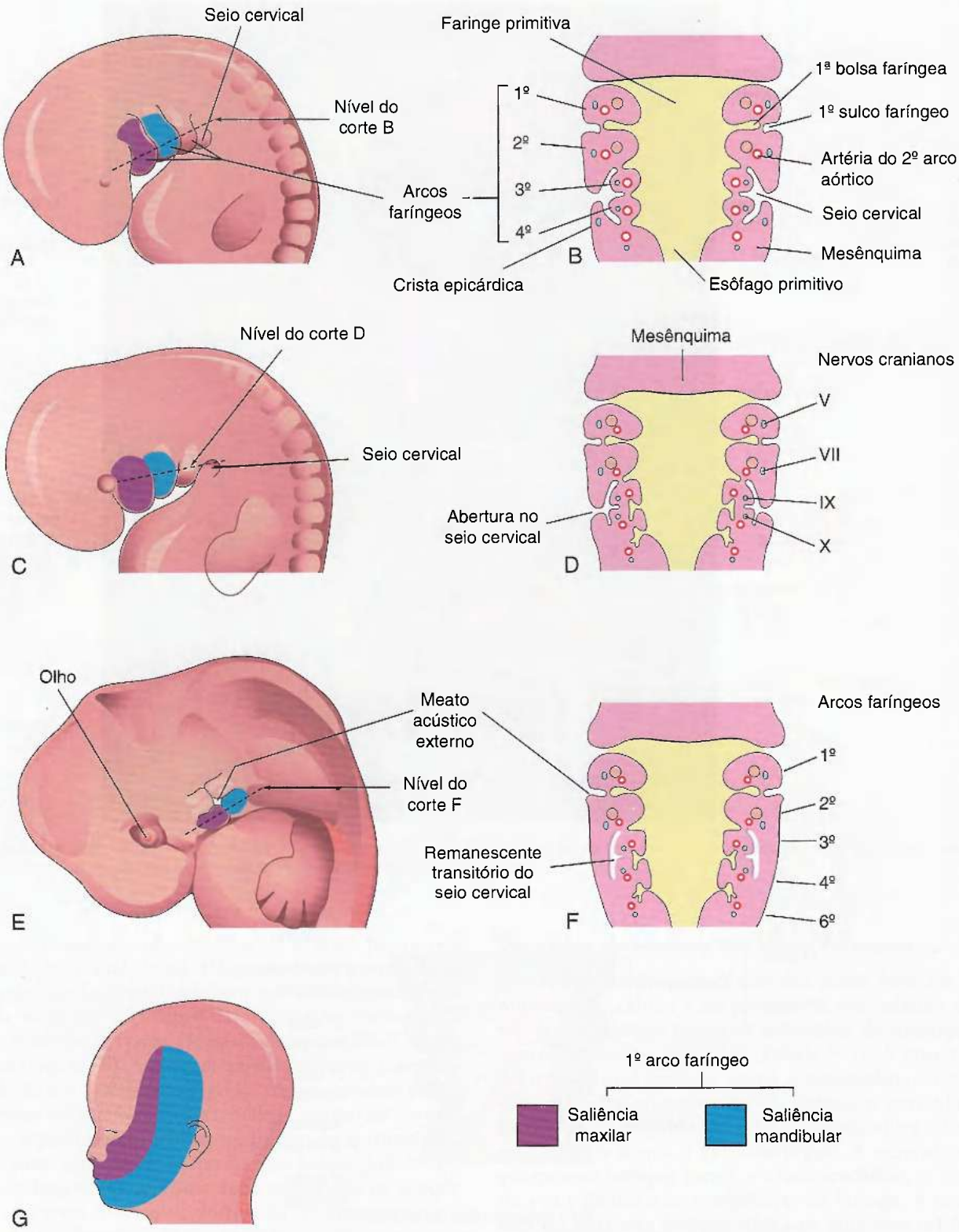


Figura 9-4. **A,** Vista lateral das regiões de cabeça, pescoço e tórax de um embrião (cerca de 32 dias) mostrando os arcos faríngeos e o seio cervical. **B,** Corte esquemático do embrião no nível mostrado em **A,** ilustrando o crescimento do segundo arco sobre o terceiro e quarto arcos. **C,** Um embrião com cerca de 33 dias. **D,** Corte do embrião no nível mostrado em **C,** ilustrando o início do fechamento do seio cervical. **E,** Um embrião com cerca de 41 dias. **F,** Corte do embrião no nível mostrado em **E,** mostrando o remanescente cístico transitório do seio cervical. **G,** Desenho de um feto de 20 semanas ilustrando a área da face derivada do primeiro par de arcos faríngeos.

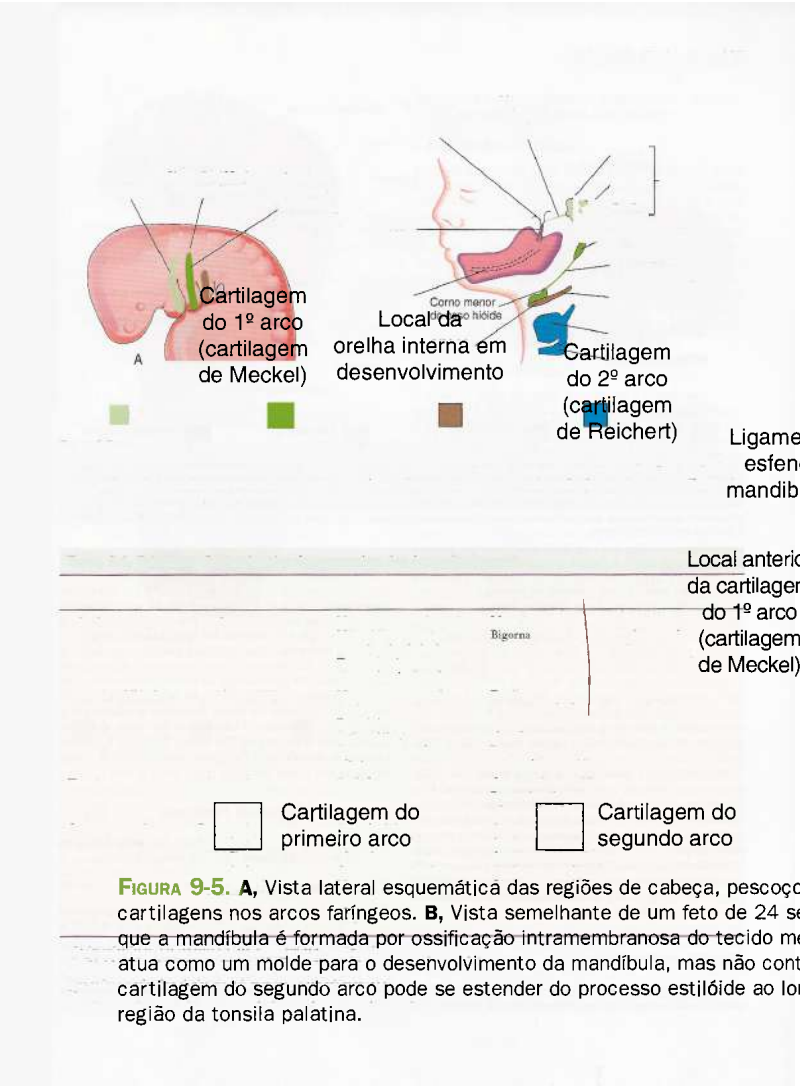


Figura 9-5. **A,** Vista lateral esquemática das regiões de cabeça, pescoço e tórax de um embrião de 4 semanas, ilustrando a localização das cartilagens nos arcos faríngeos. **B,** Vista semelhante de um feto de 24 semanas ilustrando os derivados adultos das cartilagens dos arcos. Note que a mandíbula é formada por ossificação intramembranosa do tecido mesenquimal que envolve a cartilagem do primeiro arco. Esta cartilagem atua como um molde para o desenvolvimento da mandíbula, mas não contribui diretamente para a sua formação. Ocasionalmente, a ossificação da cartilagem do segundo arco pode se estender do processo estilóide ao longo do ligamento estilo-hióideo. Quando isto ocorre, pode causar dor na região da tonsila palatina.

Tabela 9-1. Estruturas Derivadas dos Componentes dos Arcos Faríngeos*

ARCO	NERVO	MUSCULOS	ESTRUTURAS ESQUELÉTICAS	LIGAMENTOS
Primeiro (mandibular)	Trigêmeo† (NC V)	Músculos da mastigação‡ Milo-hióideo e ventre anterior do digástrico Tensor do tímpano Tensor do véu do palato	Martelo	Ligamento anterior do martelo Ligamento esfenomandibular
Segundo (hióideo)	Facial (NC VII)	Músculos da expressão facial§ Estapédio Estilo-hióideo Ventre posterior do digástrico	Estribo Processo estilóide Corno menor do hióide Porção superior do corpo do osso hióide	Ligamento estilo-hióideo
Terceiro	Glossofaríngeo (NC IX)	Estilofaríngeo	Corno maior do hióide Porção inferior do corpo do osso hióide	
Quarto e sexto¶	Ramo laríngeo superior do vago (NC X) Ramo laríngeo recorrente do vago (NC X)	Cricotireóideo Elevador do véu do palato Constritores da faringe Músculos intrínsecos da laringe Músculos estriados do esôfago	Cartilagem tireóide Cartilagem cricóide Cartilagem aritenóide Cartilagem corniculada Cartilagem cuneiforme	

*Os derivados das artérias dos arcos aórticos estão descritos no Capítulo 13.
†A divisão oftálmica do quinto nervo craniano (NC V) não supre nenhum componente dos arcos faríngeos.
‡Temporal, masseter, pterigóideos medial e lateral.
§Bucinador auricular, frontal, plastima, orbicular dos lábios e orbicular dos olhos.
¶O quinto arco faríngeo freqüentemente está ausente. Quando presente, é rudimentar e usualmente não tem barra cartilaginosa reconhecível. Os componentes cartilaginosos do quarto e do sexto arcos se fundem para formar as cartilagens da laringe.

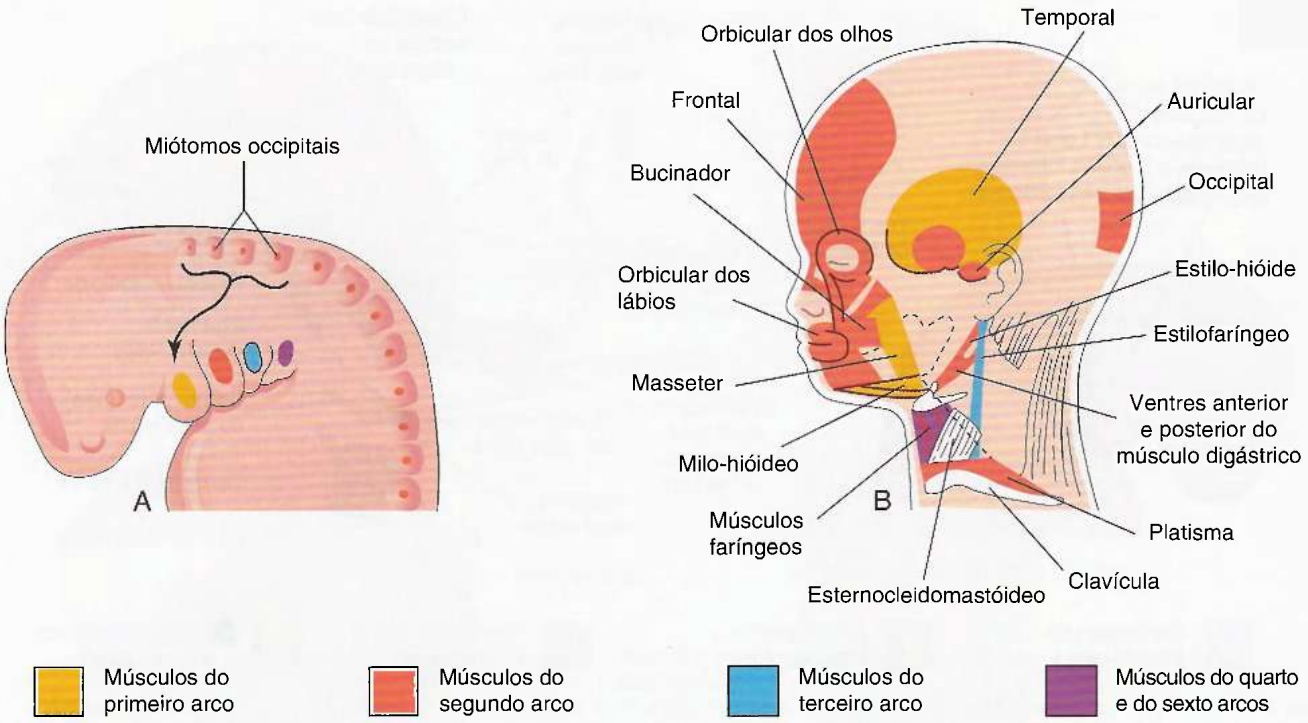


Figura 9-6. **A,** Vista lateral das regiões de cabeça, pescoço e tórax de um embrião de 4 semanas mostrando os músculos derivados dos arcos faríngeos. A *seta* mostra o trajeto feito pelos mioblastos a partir dos miótomos occipitais para formar a musculatura da língua. **B,** Desenho das regiões da cabeça e do pescoço de um feto de 20 semanas, dissecado para mostrar os músculos derivados dos arcos faríngeos. Partes dos músculos platisma e do esternocleidomastóideo foram removidas para mostrar os músculos mais profundos. Note que os mioblastos do segundo arco migram do pescoço para a cabeça, onde originam os músculos da expressão facial. Estes músculos são inervados pelo nervo facial (NC VII), o nervo do segundo arco faríngeo.

derme e das membranas mucosas da cabeça e do pescoço, estas áreas são supridas por nervos aferentes viscerais especiais.

A pele da face é inervada pelo quinto nervo craniano — o **nervo trigêmeo** (NC V). Entretanto, apenas seus dois ramos caudais (maxilar e mandibular) inervam derivados do primeiro arco faríngeo (Fig. 9-7*B*). O NC V é o principal nervo sensitivo da cabeça e do pescoço e é o nervo motor dos músculos da mastigação (Tabela 9-1). Seus ramos sensitivos inervam a face, os dentes e as membranas mucosas das cavidades nasais, palato, boca e língua (Fig. 9-7*C*).

O sétimo nervo craniano — o **nervo facial** (NC VII), o nono nervo craniano — o **nervo glossofaríngeo** (NC IX), e o décimo nervo craniano — o **nervo vago** (NC X) — inervam o segundo e terceiro arcos e os arcos caudais (do quarto ao sexto), respectivamente. O quarto arco é inervado pelo ramo laríngeo superior do vago (NC X), e o sexto arco, pelo ramo laríngeo recorrente. Os nervos do segundo ao sexto arcos faríngeos têm pequena distribuição cutânea (Fig. 9-7*C*); no entanto, inervam as membranas mucosas da língua, faringe e laringe.

BOLSAS FARÍNGEAS

A faringe primitiva, derivada do intestino anterior, alarga-se cefalicamente onde se encontra com a boca primitiva ou estomodeu (Figs. 9-3*A* e *B* e 9-4*B*), e estreita-se caudalmente onde se liga ao esôfago. O endoderma da faringe reveste as superfícies internas dos arcos faríngeos e estende-se para os divertículos semelhantes a balões — as **bolsas faríngeas** (Figs. 9-1*H* a *J* e 9-3*B* e *C*). Os pares de bolsas se desenvolvem numa seqüência cefalocaudal entre os arcos. O primeiro par de bolsas, por exemplo, fica entre o primeiro e o segundo arcos faríngeos. Há quatro pares bem definidos de bolsas faríngeas; o quinto par é ausente ou rudimentar. O endoderma das bolsas entra em contato com o ectoderma dos sulcos faríngeos e, juntos, formam as **membranas faríngeas**, que separam as bolsas faríngeas dos sulcos faríngeos (Figs. 9-1*H* e 9-3*C*).

Derivados das Bolsas Faríngeas

O revestimento epitelial endodérmico das bolsas faríngeas dá origem a órgãos importantes da cabeça e pescoço.

A Primeira Bolsa Faríngea

A primeira bolsa faríngea se expande para formar um recesso alongado, o **recesso tubotimpânico** (Fig. 9-8*B*). A porção distal expandida deste recesso entra em contato com o primeiro sulco faríngeo, onde mais tarde contribui para a formação da **membrana timpânica**. A cavidade do recesso tubotimpânico dá origem à **cavidade timpânica** e ao **antro mastóideo**. A conexão do recesso tubotim-

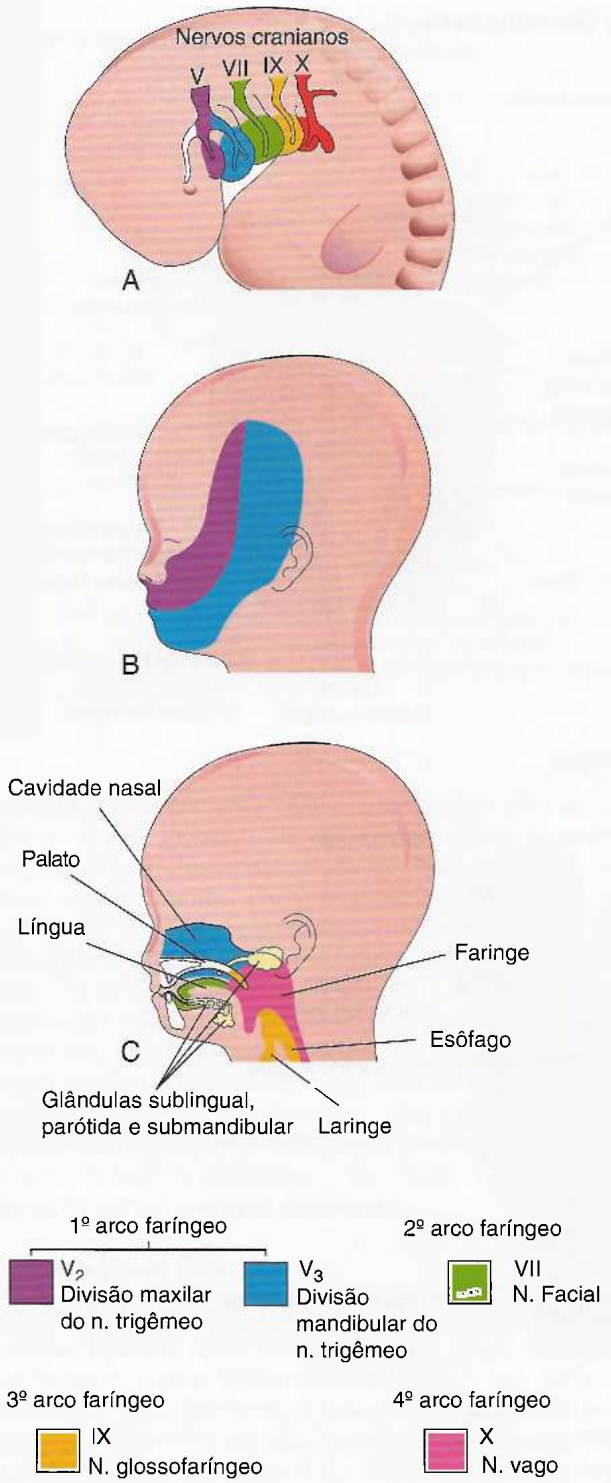


Figura 9-7. **A,** Vista lateral das regiões de cabeça, pescoço e tórax de um embrião de 4 semanas, mostrando os nervos cranianos que inervam os arcos faríngeos. **B,** Desenho das regiões da cabeça e do pescoço de um feto de 20 semanas, mostrando a distribuição superficial dos dois ramos caudais do nervo do primeiro arco (NC V). **C,** Corte sagital da cabeça e pescoço fetais, mostrando a distribuição profunda de fibras sensitivas dos nervos que suprem os dentes e a mucosa da língua, da faringe, da cavidade nasal, do palato e da laringe.

pânico com a faringe se alonga gradativamente para formar a **tuba faringotimpânica** (tuba auditiva).

A Segunda Bolsa Faríngea

Embora a segunda bolsa faríngea seja em grande parte obliterada com o desenvolvimento da tonsila palatina, parte da cavidade desta bolsa permanece como o **seio tonsilar** ou fossa (Figs. 9-8*C* e 9-9). O endoderma da segunda bolsa prolifera e cresce penetrando no mesênquima subjacente. A parte central destes brotos se fragmenta, formando **criptas tonsilares** (depressões digitiformes). O endoderma da bolsa forma o epitélio superficial e o revestimento das criptas tonsilares. Em torno da 20ª semana, o mesênquima em volta das criptas se diferencia em tecido linfóide, que logo se organiza nos **nódulos linfáticos** da tonsila palatina.

A Terceira Bolsa Faríngea

A terceira bolsa faríngea se expande e forma uma parte dorsal bulbar compacta e uma parte oca ventral alongada (Fig. 9-8*B*). Sua conexão com a faringe é reduzida a um ducto estreito que logo degenera. Na sexta semana, o epitélio de cada *porção bulbar dorsal* começa a se diferenciar na paratireóide inferior. O epitélio da *porção ventral* alongada do terceiro par de bolsas prolifera, obliterando suas cavidades. Estes primórdios bilaterais do timo se reúnem no plano mediano para formar **o timo.** A forma bilobada deste órgão linfático permanece por toda a vida, com uma cápsula discreta; cada lobo tem seu próprio suprimento sangüíneo, sua drenagem linfática e sua inervação. Os primórdios do timo e das **paratireóides** perdem suas conexões com a faringe. O encéfalo e as estruturas associadas se expandem de forma rostral, ao passo que a faringe e as estruturas cardíacas, em geral, se expandem de forma caudal. Mais tarde, as paratireóides se separam do timo e vão situar-se na superfície dorsal da tireóide (Figs. 9-8*C* e 9-9).

Histogênese do Timo

Este órgão linfóide primário se desenvolve a partir de células epiteliais derivadas do endoderma do terceiro par de bolsas faríngeas e do mesênquima dentro do qual crescem tubos de células epiteliais. Os tubos epiteliais logo se transformam em cordões maciços, que proliferam e dão origem a ramos laterais. Cada ramo lateral se torna o eixo de um lóbulo do timo. Algumas células dos cordões epiteliais se dispõem em torno de um ponto central, formando pequenos grupos de células — **os corpúsculos tímicos** (corpúsculos de Hassall). Outras células dos cordões epiteliais se espalham, mas mantêm conexões umas com as outras formando um retículo epitelial. O mesênquima entre os cordões epiteliais forma septos delgados incompletos entre os lóbulos. Logo aparecem **linfócitos** que preenchem o interstício entre as células epiteliais. Os linfócitos derivam das **células-tronco hematopoéticas.**

O primórdio do timo é circundado por uma fina camada de mesênquima, que é essencial para o seu desenvolvimento. Este mesênquima, bem como certas células

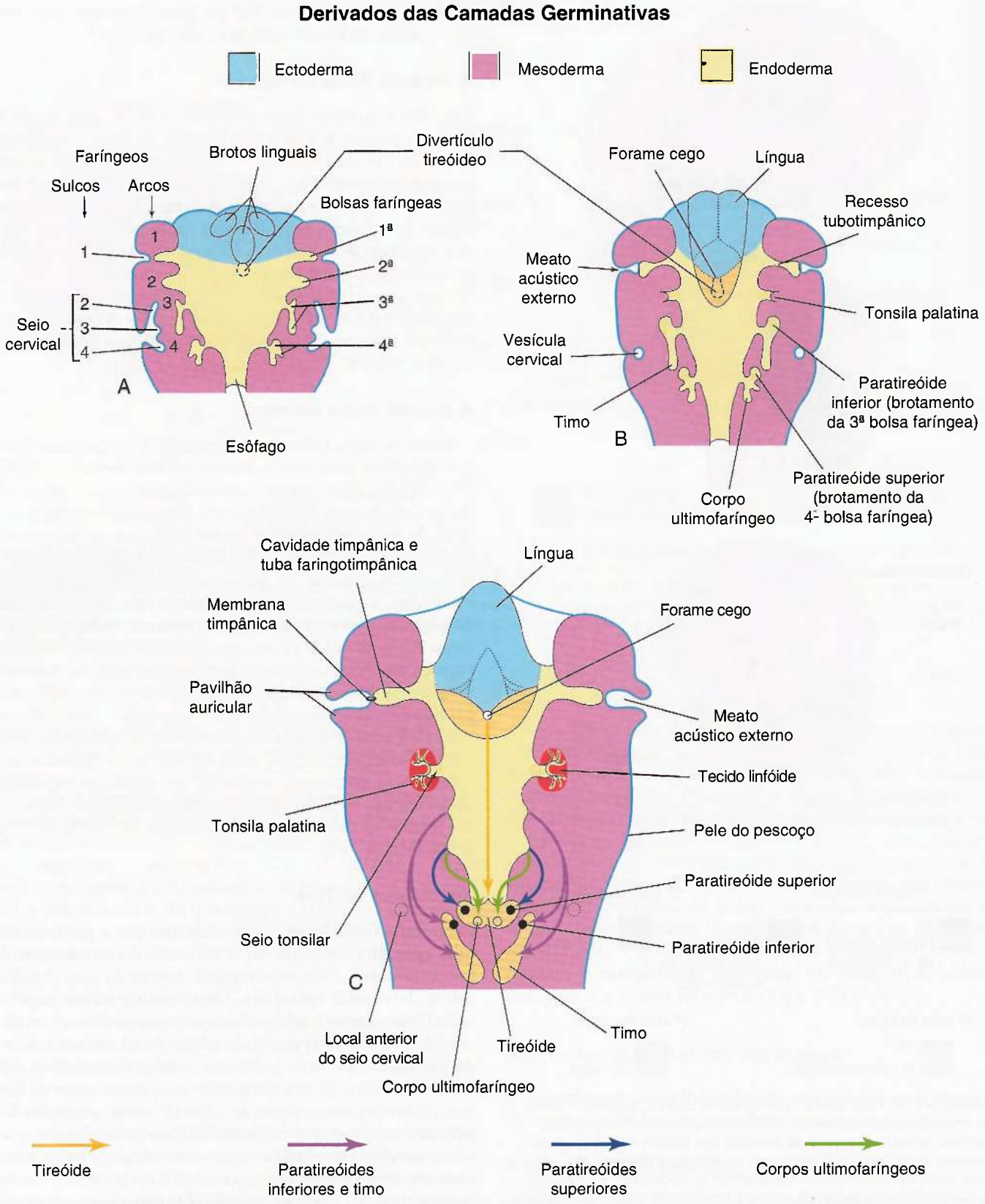


FIGURA 9-8. Cortes horizontais esquemáticos no nível mostrado na Figura 9-4A, ilustrando os derivados adultos das bolsas faríngeas. **A,** Com 5 semanas. Observe que o segundo arco faríngeo cresce sobre o terceiro e quarto arcos, englobando do segundo ao quarto sulcos faríngeos dentro do seio cervical. **B,** Com 6 semanas. **C,** Com 7 semanas. Note a migração para o pescoço do timo, paratireóides e tireóide em desenvolvimento.

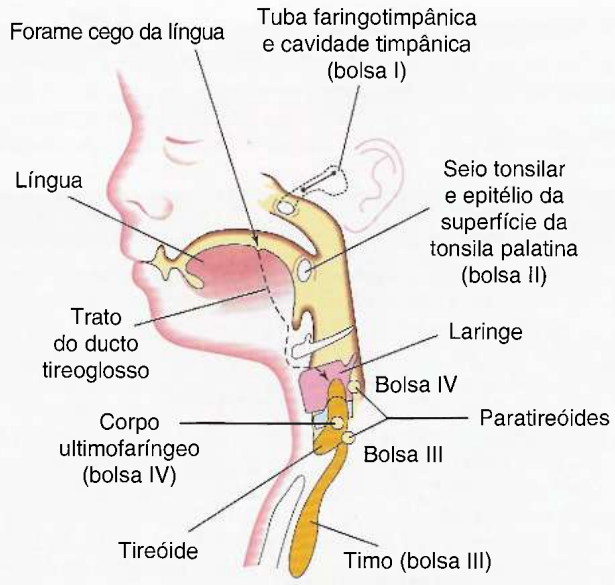


Figura 9-9. Corte sagital esquemático das regiões de cabeça, pescoço e porção superior do tórax de um feto de 20 semanas, mostrando os derivados adultos das bolsas faríngeas e a descida da tireóide para o pescoço.

epiteliais do timo e uma célula muscular peculiar da medula do órgão, derivam das **células da crista neural**. O crescimento e o desenvolvimento do timo não estão completos ao nascimento. Durante o período pré-natal, este órgão é relativamente grande e pode se estender para cima, pela abertura superior do tórax, para a base do pescoço. No início da puberdade, o timo começa a diminuir de tamanho relativo (*i. e.*, sofre involução). No adulto, com freqüência, é dificilmente reconhecível por causa da infiltração gordurosa no córtex da glândula; entretanto, ele ainda é funcional e importante para a manutenção da saúde. Além de secretar hormônios tímicos, o timo adulto provê timócitos (precursores de células T) antes de sua liberação para a periferia.

A Quarta Bolsa Faríngea

A quarta bolsa faríngea também se expande em uma parte dorsal bulbar e outra ventral alongada (Figs. 9-8 e 9-9). Sua conexão com a faringe fica reduzida a um ducto estreito, que logo degenera. Na sexta semana, cada parte dorsal se desenvolve em uma **paratireóide superior**, que se situa na superfície dorsal da tireóide. Como as paratireóides derivadas das terceiras bolsas acompanham o timo, elas estão em uma posição mais inferior do que as paratireóides derivadas das quartas bolsas. (Fig. 9-9).

Histogênese das Paratireóides

O epitélio das porções dorsais da terceira e quarta bolsas prolifera durante a quinta semana e fôrma pequenos nódulos na face dorsal de cada bolsa. O mesênquima vascular logo cresce dentro destes nódulos, formando uma rede capilar. As *células principais* se diferenciam durante o período embrionário, e acredita-se que se tornam funcionalmente ativas na regulação do metabolismo do cálcio fetal. As **células oxífilas** se diferenciam 5 a 7 anos após o nascimento.

A porção ventral alongada de cada uma das quartas bolsas forma um **corpo ultimofaríngeo,** que se funde com a tireóide, e suas células se dispersam dentro desta, dando origem às **células parafoliculares** da tireóide, também chamadas de células C, para indicar que produzem calcitonina, um hormônio que está envolvido na regulação do nível normal de cálcio nos fluidos do corpo. As **células C** se diferenciam a partir das células da **crista neural** que migram dos arcos faríngeos para o quarto par de bolsas faríngeas.

SULCOS FARÍNGEOS

Durante a quarta e quinta semanas, as regiões da cabeça e do pescoço do embrião humano apresentam quatro sulcos (fendas) faríngeos a cada lado (Figs. 9-1*B* a *D* e 9-2). Estes sulcos separam os arcos faríngeos externamente. Apenas um par de sulcos contribui para a formação de estruturas adultas; o primeiro par persiste como o **meato acústico externo** (Fig. 9-8*C*). Os outros sulcos ficam numa depressão em forma de fenda — o **seio cervical** — e são normalmente obliterados com o seio durante o desenvolvimento do pescoço (Fig. 9-4*B*, *D* e *F*).

MEMBRANAS FARÍNGEAS

As membranas faríngeas aparecem no soalho dos sulcos faríngeos (Figs. 9-1*H* e 9-3*C*). Estas membranas se formam onde os epitélios dos sulcos e das bolsas se encontram. O endoderma das bolsas e o ectoderma dos sulcos são logo separados por mesênquima. Apenas um par de membranas contribui para a formação de estruturas no adulto; a primeira **membrana faríngea**, juntamente com a camada interposta de mesênquima, torna-se a **membrana timpânica** (Fig. 9-8*C*).

Atresia do Ducto Nasolacrimal

Parte do ducto nasolacrimal ocasionalmente não consegue canalizar, o que resulta em uma anomalia congênita — a atresia do ducto nasolacrimal. A obstrução deste ducto nasolacrimal com sintomas clínicos ocorre em aproximadamente 6% de recém-nascidos.

Seios e Cistos Auriculares Congênitos

Pequenos seios e cistos auriculares são geralmente encontrados numa área triangular da pele anterior ao pavilhão auricular (Fig. 9-10*F*); entretanto, podem ocorrer em outros locais em torno do pavilhão auricular ou no seu lóbulo. Embora alguns seios e cistos sejam remanescentes do primeiro sulco faríngeo, outros representam pregas ectodérmicas seqüestradas durante a formação do

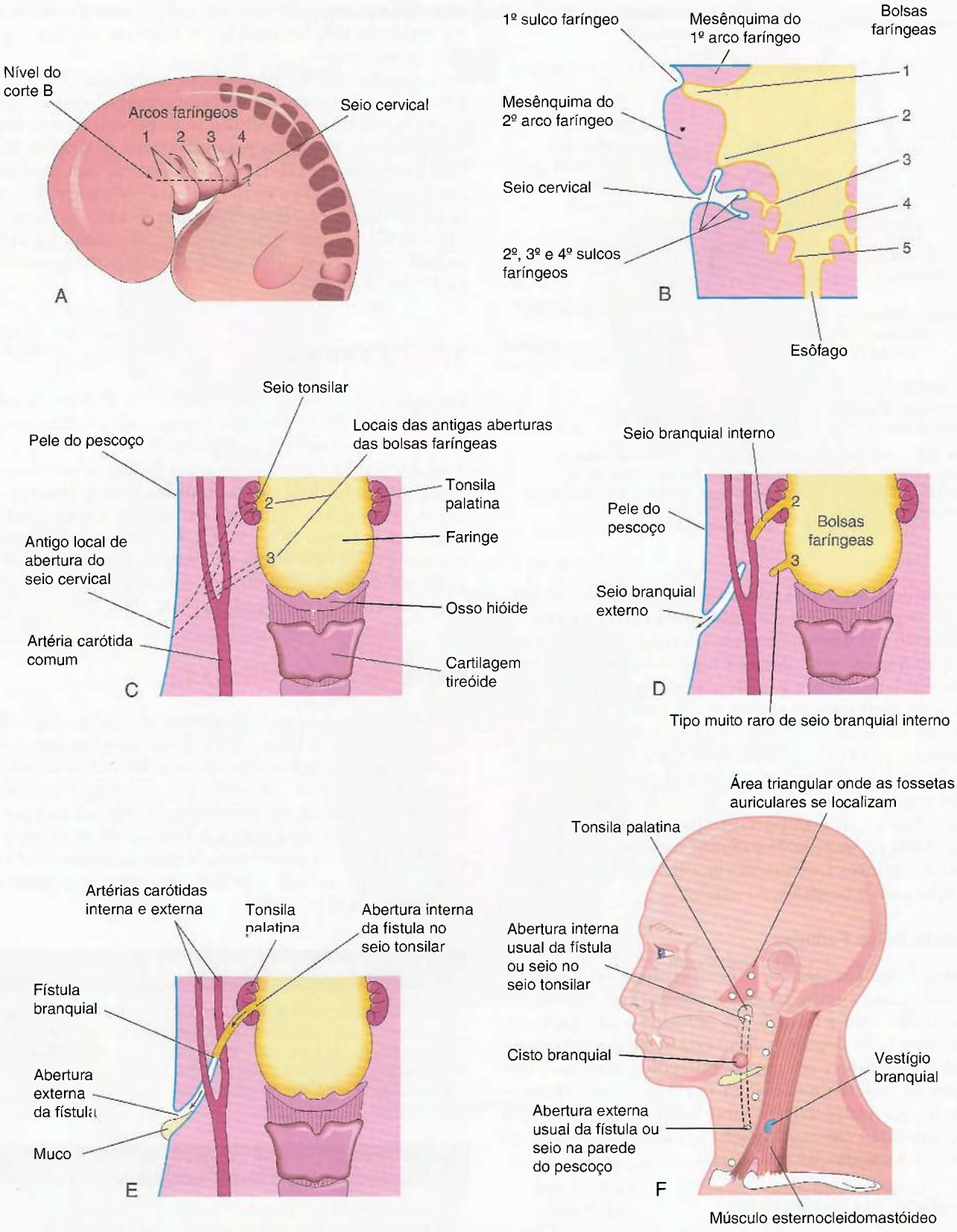


Figura 9-10. **A,** Vista lateral das regiões de cabeça, pescoço e tórax de um embrião de 5 semanas, mostrando o seio cervical que está normalmente presente neste estágio. **B,** Corte horizontal do embrião no nível mostrado em **A,** ilustrando a relação do seio cervical com os arcos faríngeos e com as bolsas faríngeas. **C,** Desenho esquemático das regiões da faringe e do pescoço adultos, indicando os primeiros locais de abertura do seio cervical e das bolsas faríngeas. As *linhas tracejadas* indicam possíveis trajetos de fístulas branquiais. **D,** Esquema semelhante mostrando a base embriológica dos vários tipos de seios branquiais. **E,** Desenho de uma fístula branquial resultante da persistência de partes do segundo sulco faríngeo e da segunda bolsa faríngea. **F,** Esquema mostrando os possíveis locais de cistos branquiais e de aberturas de seios e fístulas branquiais. Um vestígio branquial também é ilustrado (ver também a Fig. 9-14).

pavilhão auricular a partir das saliências auriculares (tumefações que formam a orelha). Estes seios e cistos são classificados como pequenas anomalias que não têm conseqüências médicas sérias.

Seios Branquiais (Cervicais)

Os **seios branquiais (cervicais) externos** são raros, e quase todos os que se abrem externamente na parte lateral do pescoço resultam da falta de obliteração do segundo sulco faríngeo e do seio cervical (Figs. 9-10*D* e 9-11*A* e *B*). O seio se abre comumente na borda anterior do músculo esternocleidomastóideo no terço inferior do pescoço. As anomalias dos demais sulcos faríngeos ocorrem em cerca de 5% dos casos. Seios branquiais externos são comumente detectados durante a infância devido à descarga de material mucoso a partir deles (Fig. 9-11*A*). Estes **seios cervicais laterais** são bilaterais em cerca de 10% dos casos e comumente associados aos seios auriculares.

Os **seios branquiais (cervicais) internos** se abrem no seio tonsilar ou próximo do arco palatofaríngeo (Fig. 9-10*D* e *F*). Esses seios são muito raros. Quase todos estes seios resultam da persistência da porção proximal da segunda bolsa faríngea por se abrirem geralmente para dentro do seio tonsilar ou próximo ao arco palatofaríngeo. Normalmente esta bolsa desaparece quando as tonsilas palatinas se desenvolvem; seu remanescente normal é o seio tonsilar.

Fístula Branquial

Um canal anormal que se abre internamente no seio tonsilar e externamente na região lateral do pescoço é uma fístula branquial, que resulta da persistência de partes do segundo sulco faríngeo e da segunda bolsa faríngea (Figs. 9-10*E* e *F* e 9-11*B*). A fístula ascende de sua abertura no pescoço através do tecido subcutâneo e do músculo platisma para alcançar a bainha da carótida. A fístula passa então entre as artérias carótidas interna e externa e se abre no seio tonsilar.

Fístula do Seio Piriforme

A fístula do seio piriforme parece resultar da persistência do corpo ultimofaríngeo; a fístula segue a migração deste corpo embrionário para a glândula tireóide (Fig. 9-8*C*).

Cistos Branquiais

Remanescentes de partes do seio cervical e/ou do segundo sulco faríngeo podem persistir e formar um cisto esférico ou alongado (Fig. 9-10*F*). Embora possam estar associados aos seios branquiais e drenarem através destes, com freqüência os cistos branquiais ficam situados livremente no pescoço em posição imediatamente inferior ao ângulo da mandíbula. Entretanto, podem se desenvolver em qualquer altura ao longo da borda anterior

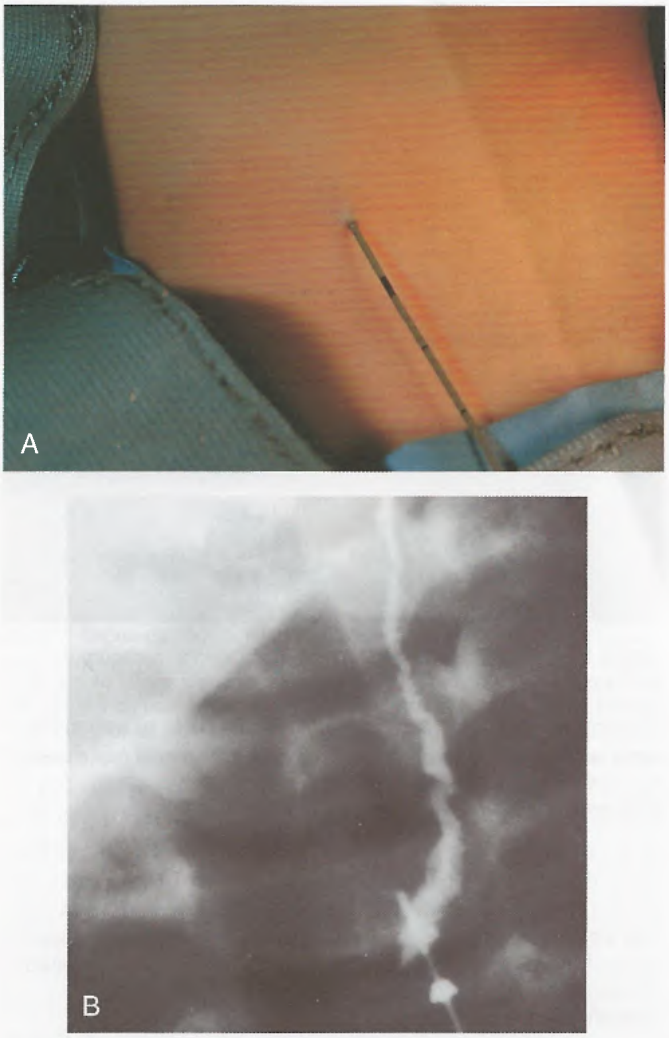


Figura 9-11. **A,** Fotografia do pescoço de uma criança mostrando um cateter inserido pela abertura externa de um seio branquial. O cateter permite a definição do comprimento do trato, o que facilita a excisão cirúrgica. **B,** Um fistulograma de uma fístula branquial completa. A radiografia é feita após injeção de um meio de contraste, mostrando o trajeto da fístula pelo pescoço. (Cortesia do Dr. Pierre Soucy, Division of Paediatric Surgery, Children's Hospital of Eastern Ontário, Ottawa, Canada.)

do músculo esternocleidomastóideo. Freqüentemente, os cistos branquiais não se tornam aparentes até o final da infância ou início da idade adulta, quando produzem no pescoço uma tumefação de crescimento lento e indolor (Fig. 9-12). Os cistos crescem devido ao acúmulo de líquido e de debris celulares derivados da descamação do seu revestimento epitelial (Fig. 9-13). Os cistos branquiais são também observados nas paratireóides.

Vestígios Branquiais

Normalmente, as cartilagens faríngeas desaparecem, exceto nas partes que formam ligamentos ou ossos; entretanto, em casos pouco comuns, remanescentes cartilaginosos ou ósseos das cartilagens dos arcos



FIGURA 9-12. Fotografia de um menino mostrando o inchaço no pescoço produzido por um cisto branquial. Com freqüência, os cistos branquiais se situam livremente no pescoço logo abaixo do ângulo da mandíbula ou podem se desenvolver em qualquer local ao longo da borda anterior do músculo esternocleidomastóideo, como neste caso. (Cortesia do Dr. Pierre Soucy, Division of Paediatric Surgery, Children's Hospital of Eastern Ontário, Ottawa, Canadá.)

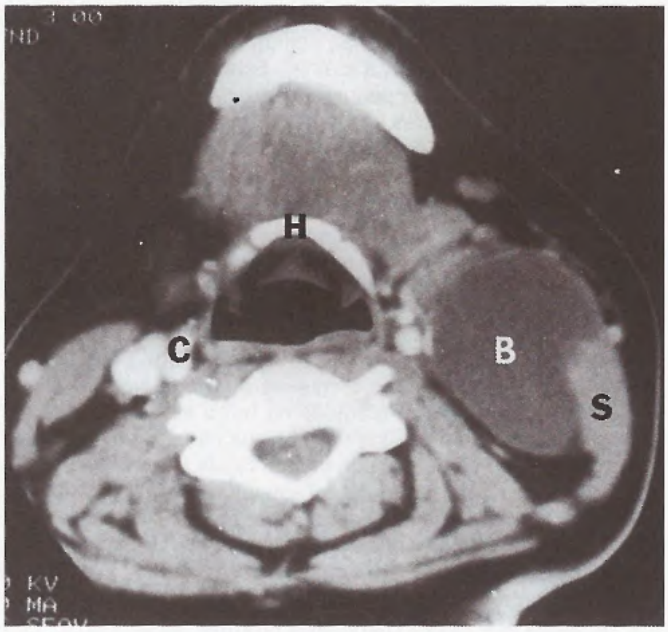


FIGURA 9-13. Cisto branquial (B). Esta é uma imagem de tomografia computadorizada (TC) da região do pescoço de uma mulher que apresentava um "caroço" no pescoço, semelhante ao mostrado na Figura 9-12. O cisto de baixa densidade é anterior ao músculo esternocleidomastóideo direito (S) ao nível do osso hióide (H). O aspecto normal da bainha da carótida (C) é mostrado para se comparar com a bainha comprimida do lado direito. (De McNab T, McLennan MK, Margolis M: Radiology rounds. Can Fam Physician 41:1673, 1995.)

faríngeos aparecem sob a pele na parte lateral do pescoço (Fig. 9-14). Estes são geralmente encontrados em posição anterior no terço inferior do músculo esternocleidomastóideo (Fig. 9-10*F*).

SÍNDROME DO PRIMEIRO ARCO

O desenvolvimento anormal dos componentes do primeiro arco faríngeo resulta em várias anomalias congênitas dos olhos, orelhas, mandíbula e palato, que juntos constituem a síndrome do primeiro arco (Fig. 9-15). Acredita-se que esta síndrome resulte da migração insuficiente de células da crista neural durante a quarta semana. Há duas manifestações principais da síndrome do primeiro arco.

- Na **síndrome de Treacher Collins** (disostose mandibulofacial), causada por um gene autossômico dominante, há hipoplasia malar (subdesenvolvimento dos ossos zigomáticos da face) com inclinação para baixo das fissuras palpebrais, defeitos das pálpebras inferiores, orelhas externas deformadas e algumas anormalidades das orelhas média e interna.
- Na **síndrome de Pierre Robin** estão presentes hipoplasia da mandíbula, fenda palatina e defeitos do olho e da orelha. Muitos casos desta síndrome são esporádicos; entretanto, alguns parecem ter uma base genética. No complexo morfogenético de Robin, o defeito inicial é uma mandíbula pequena (micrognatia), que resulta no deslocamento posterior da língua e obstrução ao fechamento total dos processos palatinos, o que resulta em fenda palatina bilateral (Figs. 9-37 e 9-40).

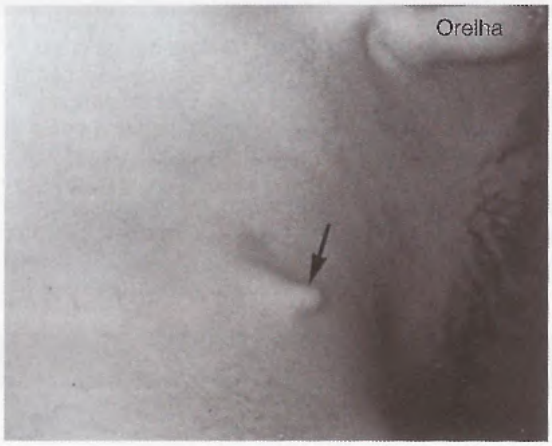


FIGURA 9-14. Fotografia de um vestígio branquial cartilaginoso sob a pele do pescoço de uma criança. (De Raffensperger JG: Swenson's Pediatric Surgery, 5th ed. 1990. Cortesia de Appleton-Century-Crofts.)

SÍNDROME DE DIGEORGE

Crianças com estas anomalias nascem sem o timo e sem as paratireóides, além de apresentarem defeitos no fluxo cardíaco. Em alguns casos, foi encontrado tecido glandular ectópico. Clinicamente, a doença é caracterizada por *hipoparatireoidismo congênito*, suscetibilidade aumentada às infecções (desde deficiência imunológica,



Figura 9-15. Fotografia de uma criança com síndrome do primeiro arco, um conjunto de anomalias que resultam da deficiência de migração de células da crista neural para o primeiro arco faríngeo. Observe o seguinte: pavilhão auricular deformado, apêndice pré-auricular, defeito na bochecha entre a aurícula e a boca, hipoplasia da mandíbula e macrostomia (boca grande).

especificamente a função defeituosa dos linfócitos T), anomalias da boca (filtro do lábio curto [deformidade em boca de peixe]), orelhas chanfradas com implantação baixa, fendas nasais, *hipoplasia da tireóide* e anormalidades cardíacas (defeitos do arco da aorta e do coração). A síndrome de DiGeorge ocorre porque a terceira e quarta bolsas não se diferenciam no timo e nas paratireóides. Isto é o resultado de um colapso na sinalização entre o endoderma faríngeo e a células adjacentes da crista neural. As anormalidades faciais resultam principalmente do desenvolvimento anormal dos componentes do primeiro arco devido à perda de contribuição da crista neural, e as anormalidades cardíacas surgem nos locais normalmente ocupados por células da crista neural. Na maioria dos casos da síndrome de DiGeorge, há uma microdeleção na região q11.2 do cromossomo 22, mutação nos genes HIRA e UFDIL e defeitos nas células da crista neural.

Tecido Tímico Acessório

Uma massa isolada de tecido tímico pode persistir no pescoço, freqüentemente próximo às paratireóides inferiores (Fig. 9-16). Este tecido se separa do timo em desenvolvimento quando este migra caudalmente pelo pescoço.

Paratireóides Ectópicas

A localização das paratireóides é altamente variável. Elas podem ser encontradas em qualquer lugar próximo ou dentro da tireóide ou do timo. A posição das glândulas superiores é mais constante que a das inferiores. Ocasionalmente, pode acontecer de uma paratireóide inferior não descer e permanecer perto da bifurcação da artéria carótida comum. Em outros casos, ela pode acompanhar o timo para dentro do tórax.

Número Anormal de Paratireóides

Em raras ocasiões, podem-se encontrar mais de quatro paratireóides. As paratireóides supranumerárias resultam, provavelmente, da divisão dos primórdios das glândulas originais. A ausência de uma paratireóide resulta da falta de diferenciação de um dos primórdios ou da atrofia precoce de uma glândula durante o início do seu desenvolvimento.

DESENVOLVIMENTO DA TIREÓIDE

A tireóide é a primeira glândula endócrina a se desenvolver no embrião. Começa a formar-se cerca de 24 dias após a fecundação, a partir de um espessamento endodérmico mediano no soalho da faringe primitiva (Fig. 9-17). Este espessamento logo forma uma pequena saliência — o **primórdio da tireóide**. Com o crescimento do embrião e da língua, a tireóide em desenvolvimento desce pelo pescoço, passando ventralmente ao osso hióide e às cartilagens laríngeas em desenvolvimento. Por um curto período, a tireóide fica conectada à língua por um tubo estreito, o **ducto tireoglosso** (Fig. 9-17*B* e *C*). Inicialmente, o primórdio da tireóide é oco, mas logo se torna maciço e se divide em dois lobos, direito e esquerdo, unidos pelo **istmo da tireóide** (Fig. 9-18), situados anteriormente ao segundo e terceiro anéis da traquéia.

Na sétima semana, a tireóide assume sua forma definitiva e geralmente já atingiu sua localização final no pescoço (Fig. 9-17*D*). Nesta ocasião, normalmente o *ducto tireoglosso* já degenerou e desapareceu. A abertura proximal do ducto tireoglosso persiste como uma pequena fosseta, o **forame cego**. Um lobo piramidal se estende para cima, a partir do istmo, em cerca de 50% das pessoas. O **lobo piramidal** pode estar preso ao osso hióide por um ligamento fibroso e/ou por fibras de músculo liso — o **elevador da tireóide**. O lobo piramidal e o músculo liso associado representam uma parte persistente da extremidade distal do ducto tireoglosso (Fig. 9-18).

Histogênese da Tireóide

O primórdio da tireóide consiste em uma massa compacta de células endodérmicas. Mais tarde, o mesênquima vascular circundante invade este agregado celular, que se desfaz e forma uma rede de cordões epiteliais. Por volta da 10ª semana, os cordões se dividiram em pequenos grupos celulares. Logo se forma uma luz em cada aglomerado de células e estas se dispõem em uma camada única em torno da luz. Durante a 11ª semana, começa a aparecer colóide nestas estruturas — **folículos tireoidianos**; des-

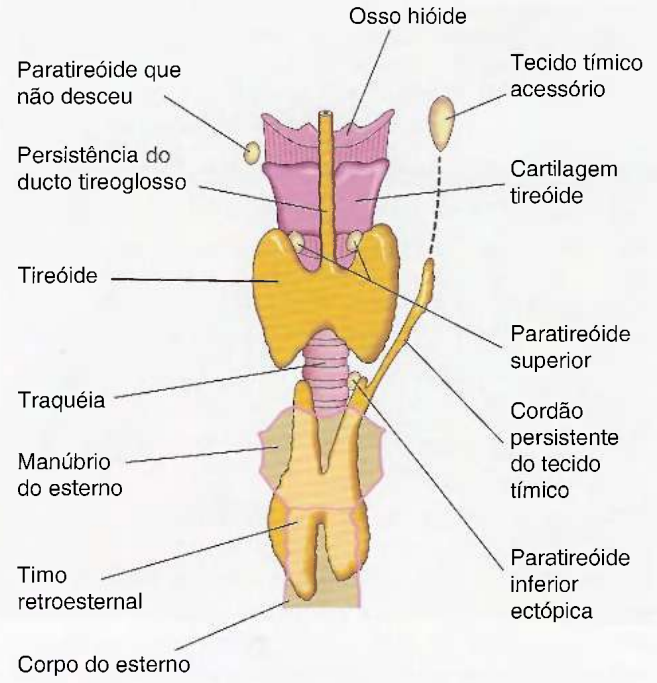


Figura 9-16. Vista anterior da tireóide, timo e paratireóides, ilustrando várias anomalias congênitas que podem ocorrer.

te momento em diante já podem ser demonstradas a concentração de iodo e a síntese dos hormônios tireoidianos. Por volta da 20ª semana os níveis do hormônio fetal estimulante da tireóide e tiroxina começam a aumentar, chegando a níveis adultos em torno da 35ª semana.

Hipotireoidismo Congênito

A causa primária do hipotireoidismo congênito é um distúrbio do desenvolvimento da tireóide, e não causas centrais relacionadas com o eixo hipotalâmico-hipofisário.

Cistos e Seios do Ducto Tireoglosso

Cistos podem se formar em qualquer lugar ao longo do trajeto seguido pelo ducto tireoglosso (Fig. 9-19). Normalmente o ducto tireoglosso atrofia e desaparece, mas um remanescente seu pode persistir e formar um cisto na língua ou na porção anterior do pescoço, geralmente logo abaixo do osso hióide (Fig. 9-20). A maioria dos cistos do ducto tireoglosso é observada por volta dos 5 anos de idade. A não ser que as lesões sejam infectadas, a maioria delas é assintomática. A tumefação produzida por um cisto do ducto tireoglosso em geral se desenvolve como uma massa móvel, indolor e progressivamente crescente (Fig. 9-21). O cisto pode conter algum tecido tereoidiano. Após a infecção de um cisto, ocorre uma perfuração da pele, formando um seio do ducto tireoglosso, que geralmente se abre no plano mediano do pescoço, anteriormente às cartilagens laríngeas (Fig. 9-19*A*).

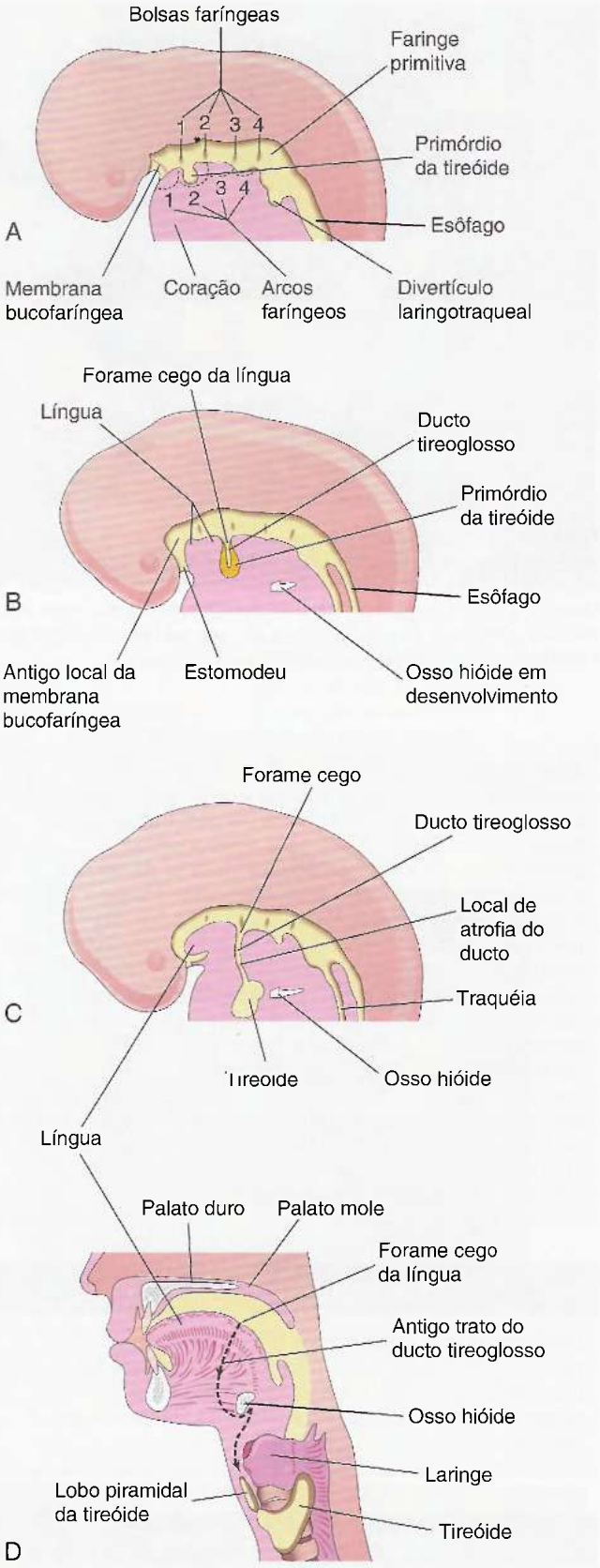


Figura 9-17. Desenvolvimento da tireóide. **A, B** e **C,** Cortes sagitais esquemáticos das regiões da cabeça e do pescoço de embriões de 4, 5 e 6 semanas, ilustrando estágios sucessivos do desenvolvimento da tireóide. **D,** Corte semelhante de uma cabeça e pescoço adultos, mostrando o trajeto feito pela tireóide durante sua descida embrionária (indicada pelo antigo trato do ducto tireoglosso).



Figura 9-18. Fotografia da superfície anterior da tireóide de um adulto, mostrando a persistência do ducto tireoglosso. Observe o lobo piramidal ascendendo a partir da borda superior do istmo. Ele representa uma porção persistente da extremidade inferior do ducto tireoglosso que formou o tecido tireóideo.

Tireóide Ectópica

Uma tireóide ectópica é uma anomalia congênita rara e em geral localiza-se ao longo do seu trajeto normal de descida a partir da língua (Fig. 9-17*C*). O **tecido tereoidiano lingual** é o mais comum dos tecidos tireoidianos ectópicos; massas tireoidianas intralinguais são encontradas em até 10% das autópsias, embora sejam clinicamente relevantes em apenas um em 4.000 pacientes com patologia da tireóide. A descida incompleta da tireóide resulta na **tireóide sublingual**, que aparece na parte superior do pescoço ou logo abaixo do osso hióide (Figs. 9-22 e 9-23). Em geral, uma tireóide sublingual ectópica no pescoço é o único tecido tireoidiano presente. É clinicamente importante diferenciar uma tireóide ectópica de um cisto do ducto tireoglosso ou de um tecido tireoidiano acessório, com o objetivo de se impedir a *remoção cirúrgica inadvertida da tireóide*. Este pode ser o único tecido tireoidiano presente. Caso isto aconteça, a pessoa ficará permanentemente dependente de medicação tireoidiana.

Tireóide Acessória

Tecido tireoidiano acessório também pode aparecer no timo, abaixo da tireóide. Embora este tecido possa ser funcional, freqüentemente é de tamanho insuficiente para manter a função normal se a tireóide for removida. Um tecido tireoidiano acessório pode se desenvolver no pescoço lateralmente à cartilagem tireóide. Geralmente ele fica sobre o músculo tireoióideo. O tecido tireoidiano acessório se origina de remanescentes do ducto tireoglosso.

Agenesia da Tireóide

O hipotireoidismo congênito, resultando de um defeito no desenvolvimento da glândula tireóide, é freqüente. A ausência da tireóide ou de um de seus lobos, é uma anomalia rara. Nos casos de hemiagenesia da tireóide (falta de formação unilateral). O lobo esquerdo é o mais comumente ausente. É provável que mutações no receptor de hormônio estimulador da tireóide estejam envolvidos em alguns casos.

DESENVOLVIMENTO DA LÍNGUA

No final da quarta semana, uma elevação triangular mediana aparece no soalho da faringe primitiva, imediata-

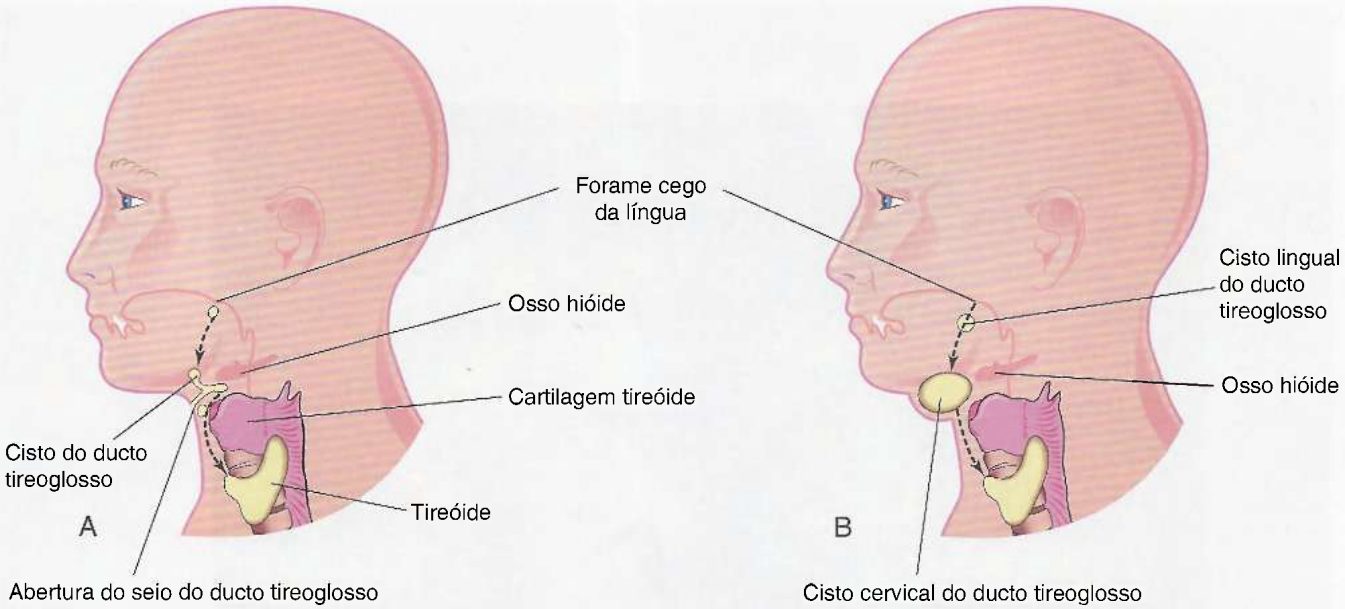


Figura 9-19. **A,** Esquema da cabeça e do pescoço mostrando as possíveis localizações de cistos do ducto tireoglosso. Está também ilustrado um seio do ducto tireoglosso. As *linhas tracejadas* indicam o caminho tomado pelo ducto tireoglosso durante a descida da tireóide em desenvolvimento a partir do forame cego até a sua posição final na parte anterior do pescoço. **B,** Esquema semelhante ilustrando cistos do ducto tireoglosso lingual e cervical. A maioria dos cistos do ducto tireoglosso localiza-se logo abaixo do osso hióide.

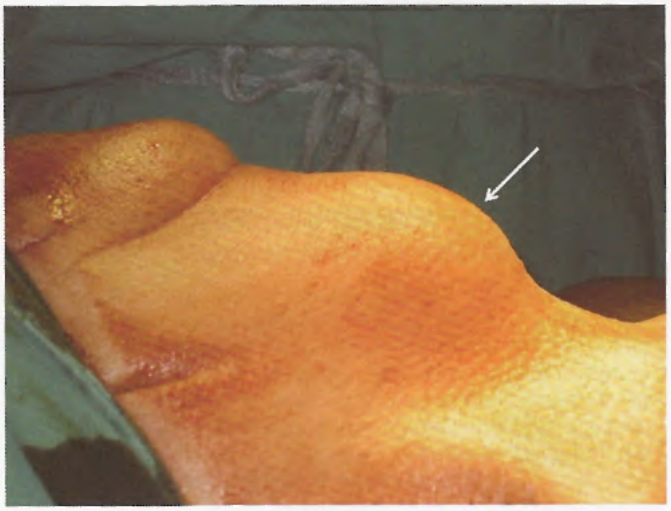


Figura 9-20. Grande cisto no ducto tiroglossal (*seta*) em um paciente do sexo masculino. (Cortesia de Dr. Srinivasa Ramachandra, St. George University School, Grenada.)

mente anterior ao forame cego (Fig. 9-24*A*). Esta elevação — o **broto lingual mediano** (tubérculo ímpar) — é a primeira indicação do desenvolvimento da língua. Logo dois **brotos linguais distais** (saliências linguais laterais) se desenvolvem a cada lado do broto lingual mediano. Os três brotos linguais resultam da proliferação do mesênquima nas porções ventromediais do primeiro par de arcos faríngeos. Os brotos linguais distais aumentam rapidamente de tamanho, fundem-se um com o outro e crescem sobre o broto lingual mediano. Os brotos linguais distais fundidos formam os dois terços anteriores da língua (parte oral) (Fig. 9-24*C*). O plano da fusão dos brotos linguais distais é indicado superficialmente por um sulco mediano da língua e internamente pelo **septo lingual** fibroso. O broto lingual mediano não forma nenhuma parte reconhecível da língua adulta.

A formação do terço posterior da língua (parte faríngea) é indicada por duas elevações que se desenvolvem caudalmente ao forame cego (Fig. 9-24*A*):

- A **cópula** (L., vínculo, ligação) se forma pela fusão das partes ventromediais do segundo par de arcos faríngeos.
- A **saliência hipofaríngea** desenvolve-se caudalmente à cópula a partir do mesênquima das partes ventromediais do terceiro e quarto pares de arcos.

Com o desenvolvimento da língua, a cópula é gradativamente englobada pelo crescimento da saliência hipofaríngea e desaparece (Fig. 9-24*B* e *C*). Como resultado, a parte faríngea da língua se desenvolve a partir da porção anterior da saliência hipofaríngea.

A linha de fusão das partes anterior e posterior da língua é aproximadamente indicada por um sulco em forma de V — o **sulco terminal** (Fig. 9-24*C*). O mesênquima dos arcos faríngeos forma o tecido conjuntivo e os vasos da língua. A maior parte dos músculos da língua deriva dos mioblastos que migram dos miótomos occipitais (Fig. 9-6*A*). O nervo hipoglosso (NC XII) acompanha os mioblastos durante sua migração e inerva os músculos da língua à medida que estes se desenvolvem. A língua está completamente dentro da boca ao nascimento; aos 4 anos de idade, seu terço posterior desce para a orofaringe.

Papilas e Corpúsculos Gustativos da Língua

As **papilas linguais** aparecem ao final da oitava semana. As *papilas circunvaladas* e *foliáceas* aparecem primeiro, próximo aos ramos terminais do nervo glossofaríngeo (NC IX). As *papilas fungiformes* aparecem mais tarde, junto das terminações do ramo da corda do tímpano do nervo facial (NC VII). As papilas linguais mais comuns, as **papilas filiformes**, assim denominadas por causa do seu aspecto muito delgado, se desenvolvem durante o período fetal inicial (10 a 11 semanas). Elas contêm termina-

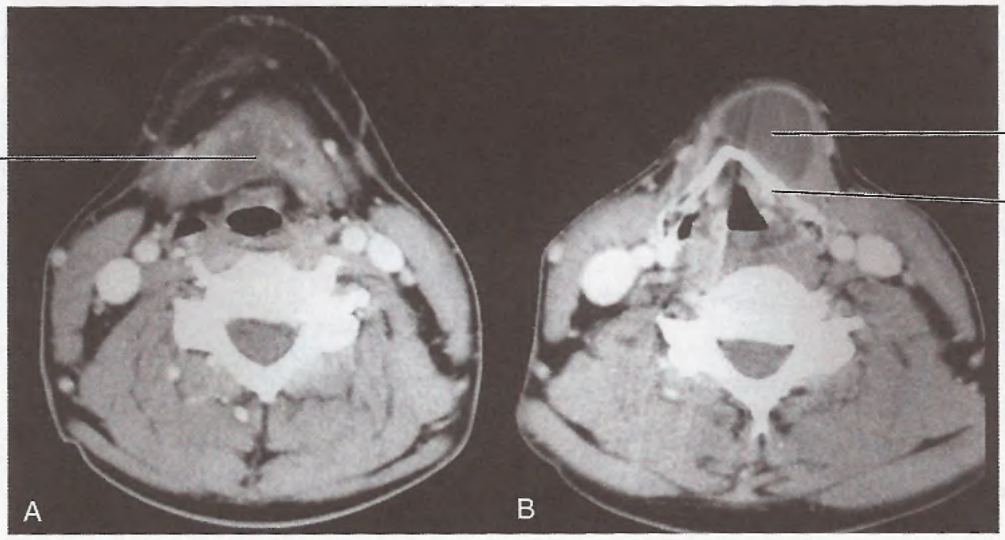


Figura 9-21. Imagens por tomografia computadorizada. **A,** Nível da membrana tiroióidea e da base da epiglote. **B,** Nível da cartilagem tireóide, que está calcificada. O cisto do ducto tireoglosso estende-se cefalicamente para a margem do osso hióide. (Cortesia do Dr. Gerald S. Smyser, Altru Health System, Grand Forks, ND.)

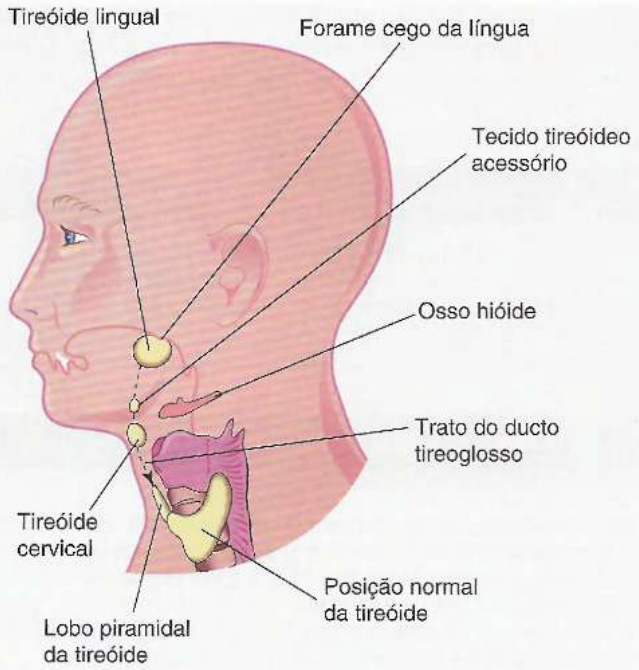


Figura 9-22. Esquema da cabeça e do pescoço mostrando os locais usuais de tecido tireóideo ectópico. A *linha tracejada* indica o caminho seguido pela tireóide durante sua descida e o antigo trato do ducto tireoglosso.

ções nervosas aferentes sensíveis ao tato. Os **corpúsculos gustativos** se desenvolvem durante a 11ª e 13ª semanas por interação indutiva entre as células epiteliais da língua e as células nervosas gustativas do nervo da corda do tímpano, do glossofaríngeo e do vago. A maioria dos corpúsculos gustativos se forma na superfície dorsal da língua, e alguns se desenvolvem nos arcos palatoglossos, no palato, na superfície posterior da epiglote e na parede posterior da orofaringe. Com 26 a 28 semanas, respostas da face do feto podem ser induzidas por substâncias de gosto amargo, indicando que, neste estágio, as vias reflexas entre os corpúsculos gustativos e os músculos faciais já estão estabelecidas.

Inervação da Língua

O desenvolvimento da língua explica sua inervação. A inervação sensitiva da mucosa da maior parte dos dois terços anteriores da língua (parte oral) provém do ramo lingual da divisão mandibular do **nervo trigêmeo** (NC V), o nervo do primeiro arco faríngeo. Este arco forma os brotos linguais mediano e distal (Fig. 9-24). Apesar de o nervo facial ser o nervo do segundo arco faríngeo, seu ramo da corda do tímpano supre os corpúsculos gustativos nos dois terços anteriores da língua, exceto as papilas circunvaladas. Como o componente do segundo arco, a cópula, é recoberto pelo terceiro arco, o nervo facial (NC VII) não supre nenhuma parte da mucosa, exceto os corpúsculos gustativos da parte oral da língua. Na parte oral da língua, as papilas circunvaladas são inervadas pelo **nervo glossofaríngeo** (NC IX) do terceiro arco faríngeo (Fig. 9-24*C*). A razão que geralmente se dá para isto é que a mucosa do terço posterior da língua é ligeiramente tracionada para frente durante o desenvolvimento da língua. O terço posterior da língua (parte faríngea) é inervado principalmente pelo nervo glossofaríngeo do terceiro arco faríngeo. O ramo laríngeo superior do nervo vago (NC X) do quarto arco supre uma pequena área da língua, anterior à epiglote (Fig. 9-24*C*). Todos os

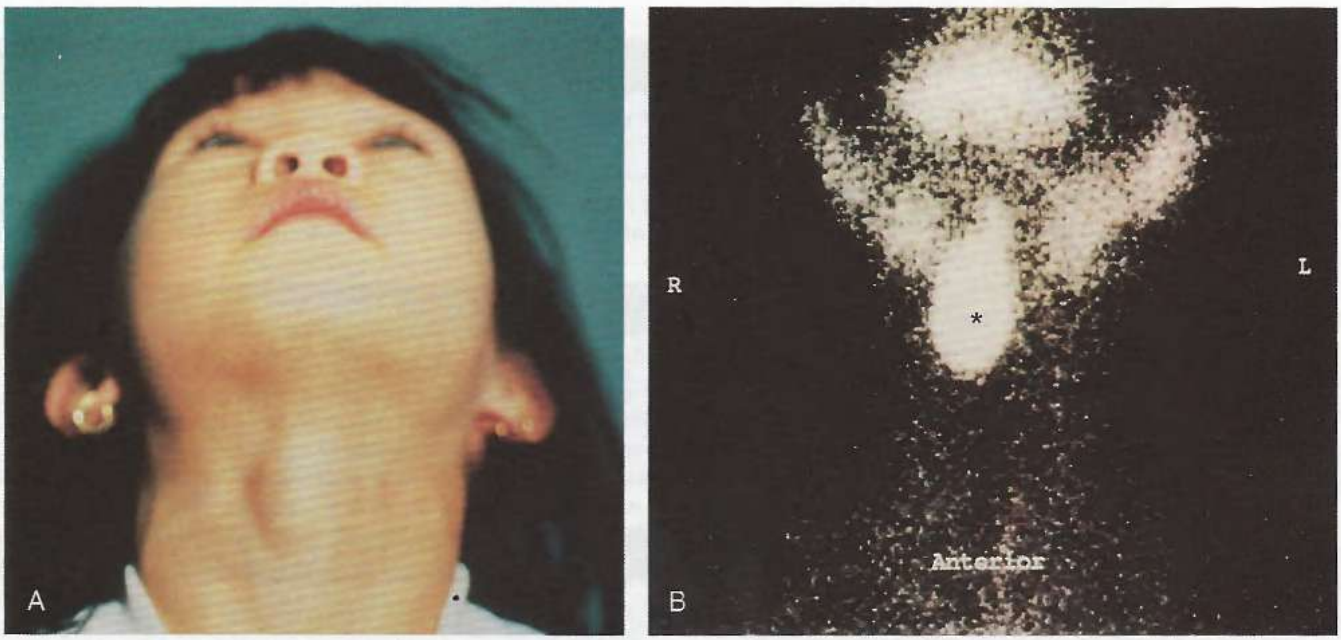
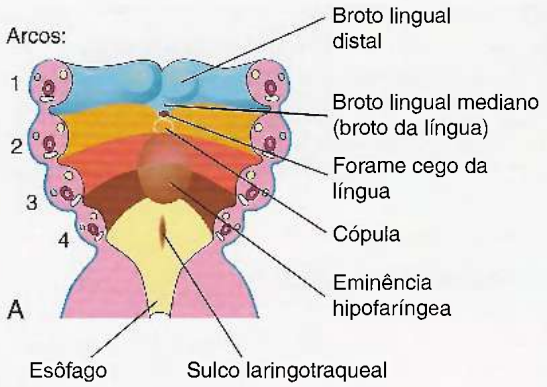
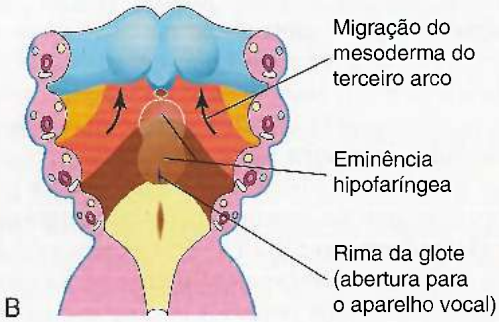
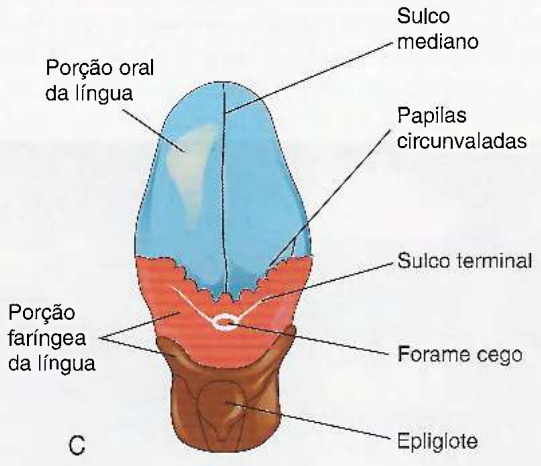


Figura 9-23. **A,** Fotografia de uma massa tireoidiana sublingual em uma menina de 5 anos de idade. **B,** Cintilografia pelo pertecnetato de tecnécio-99m mostrando uma tireóide sublingual (*) na parte inferior do pescoço, sem evidências de tecido tireoidiano funcionante. (De Leung AKC, Wong AL, Robson WLLM: Ectopic thyroid gland simulating a thyroglossal duct cyst. Can J Surg *38*:87,1995.)







Derivados dos Arcos da Língua

1º arco faríngeo (NC V-divisão mandibular)
2º arco faríngeo (NC VII-corda do tímpano)
3º arco faríngeo (NC IX-divisão glossofaríngea)
4º arco faríngeo (NC X-vago)

Figura 9-24. **A** e **B,** Cortes horizontais esquemáticos da faringe ao nível mostrado na Figura 9-4*A*, mostrando estágios sucessivos do desenvolvimento da língua durante a quarta e a quinta semanas. **C,** Desenho da língua adulta mostrando como o suprimento nervoso de sua mucosa deriva dos arcos faríngeos.

músculos da língua são supridos pelo **nervo hipoglosso** (NC XII), exceto o palatoglosso, que é suprido, a partir do plexo faríngeo, por fibras que se originam do nervo vago (NC X).

Anomalias Congênitas da Língua

As anomalias da língua são raras, exceto a fissura da língua e a hipertrofia das papilas linguais, que são características de crianças com a síndrome de Down (Capítulo 20).

Cistos e Fístulas Linguais Congênitos

Os cistos da língua podem ser derivados de remanescentes do ducto tireoglosso (Fig. 9-19). Eles podem aumentar de tamanho e produzir sintomas de desconforto faringiano e/ou disfagia (dificuldade na deglutição). As fístulas são também derivadas da persistência de partes linguais do ducto tireoglosso; elas se abrem através do forame cego para a cavidade oral.

Anquiloglossia

O freio da língua normalmente conecta a superfície inferior da língua ao soalho da boca. Algumas vezes o freio é curto e estende-se até a ponta da língua (Fig. 9-25). Isto interfere na protrusão livre da língua e pode dificultar a alimentação ao seio materno. A anquiloglossia (língua presa) ocorre em cerca de uma em 300 crianças norte-americanas, mas geralmente não tem significado funcional. Um freio curto geralmente se alonga com o tempo, tornando desnecessária a correção cirúrgica da anomalia.

Macroglossia

Uma língua excessivamente grande não é comum. Isto resulta da hipertrofia generalizada da língua, geralmente resultante de linfangioma (um tumor linfóide) ou da hipertrofia muscular.

Microglossia

Uma língua anormalmente pequena é extremamente rara e está geralmente associada com micrognatia (subdesenvolvimento da mandíbula e recesso do queixo) e a defeitos dos membros (síndrome de Hanhart).

Língua Bífida ou Sulcada (Glossosquize)

A fusão incompleta dos brotos linguais distais resulta na formação de um sulco mediano profundo na língua; em geral, esta fenda não se estende até a ponta da língua. Esta é uma anomalia muito rara.



Figura 9-25. Fotografia de uma criança com anquiloglossia ou língua presa. Observe o curto freio que se estende para a extremidade da língua. A língua presa interfere na protrusão da língua e pode dificultar a amamentação. (Cortesia do Dr. Evelyn Jain, Lakeview Breastfeeding Clinic, Calgary, Alberta, Canadá.)

DESENVOLVIMENTO DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Durante a sexta e a sétima semanas, as glândulas salivares começam como brotos epiteliais maciços, que se formam na cavidade oral primitiva (Fig. 9-7*C*). As extremidades arredondadas destes brotos epiteliais crescem no mesênquima subjacente. O tecido conjuntivo das glândulas deriva de células da crista neural. Todo o tecido parenquimatoso (secretor) surge por proliferação do epitélio oral.

As **parótidas** são as primeiras a aparecer (no início da sexta semana). Elas se desenvolvem de brotos que surgem do revestimento ectodérmico oral junto aos ângulos do estomodeu. Os brotos crescem em direção às orelhas e se ramificam para formar cordões compactos com extremidades arredondadas. Mais tarde, os cordões se canalizam — desenvolvem uma luz — e se transformam em ductos por volta da 10ª semana. As extremidades arredondadas dos cordões se diferenciam em **ácinos**. As secreções começam com 18 semanas. A cápsula e o tecido conjuntivo se desenvolvem do mesênquima circunjacente.

As **submandibulares** aparecem ao final da sexta semana. Elas se desenvolvem a partir de brotos endodérmicos no soalho do estomodeu. Prolongamentos celulares compactos crescem em sentido posterior, lateralmente à língua em desenvolvimento. Mais tarde, estes se ramificam e se diferenciam. Os ácinos começam a se formar com 12 semanas, e a atividade secretora começa com 16 semanas. O crescimento das submandibulares continua após o nascimento com a formação dos ácinos mucosos. Lateralmente à língua, forma-se um sulco linear que logo se fecha para formar o **ducto submandibular**.

As **sublinguais** aparecem na oitava semana, cerca de duas semanas mais tarde que as outras glândulas salivares (Fig. 9-7*C*). Elas se desenvolvem a partir de múltiplos brotos epiteliais endodérmicos no **sulco paralingual**. Estes brotos se ramificam e se canalizam para formar 10 a 12 ductos que se abrem independentemente no soalho da boca.

DESENVOLVIMENTO DA FACE

Os **primórdios da face** começam a aparecer no início da quarta semana em torno do grande estomodeu primitivo (Fig. 9-26*A* e *B*). O desenvolvimento da face depende da influência indutora dos centros organizadores do prosencéfalo e do rombencéfalo. O **centro organizador prosencefálico**, derivado do mesoderma pré-cordal que migra da linha primitiva, fica localizado rostralmente à notocorda e ventralmente ao prosencéfalo (Capítulo 17). O limite entre o encéfalo médio e o encéfalo posterior é um centro sinalizador que direciona a organização espacial do encéfalo médio caudal e das estruturas rostrais ao encéfalo posterior.

Os **cinco primórdios da face** aparecem como saliências em torno do estomodeu (Fig. 9-26*A*) são:

- Uma saliência frontonasal.
- O par das saliências maxilares.
- O par das saliências mandibulares.

Os pares de saliências da face derivam do primeiro par de arcos faríngeos. As saliências são produzidas predominantemente pela proliferação de **células da crista neural**, que migram das pregas neurais das regiões do mesencéfalo inferior e do rombencéfalo superior para os arcos durante a quarta semana. Estas células são a fonte principal dos componentes do tecido conjuntivo, inclusive da cartilagem, dos ossos e dos ligamentos nas regiões facial e oral. Os resultados de estudos experimentais em embriões de galinha e de camundongo indicam que mioblastos, originários do mesoderma paraxial e pré-cordal, contribuem para a formação dos músculos voluntários craniofaciais

A **saliência frontonasal** (SFN) circunda a parte ventrolateral do encéfalo anterior, que origina as **vesículas ópticas** formadoras dos olhos (Fig. 9-26*C*). A parte frontal da SFN forma a testa; a parte nasal da SFN forma o limite rostral do estomodeu, da boca primitiva e do nariz. As saliências maxilares pares formam os limites laterais do **estomodeu**, e o par de saliências mandibulares constitui o limite caudal da boca primitiva (Fig. 9-27).

Estas cinco saliências faciais são **centros de crescimento ativo** do mesênquima subjacente. Este tecido conjuntivo embrionário é contínuo de uma saliência à outra. O desenvolvimento facial ocorre sobretudo entre a quarta e a oitava semana (Fig. 9-26*A* a *G*). Ao final do período embrionário, a face tem um aspecto inquestionavelmente humano. As proporções faciais se desenvolvem durante o período fetal (Fig. 9-26*H* e *I*). A mandíbula e o lábio inferior são as primeiras partes da face a se formar. Eles resultam da fusão das extremidades mediais das saliências mandibulares no plano mediano.

Ao final da quarta semana, espessamentos ovalados bilaterais do ectoderma superficial — **placóides nasais** —, os primórdios do nariz e das cavidades nasais, desenvolveram-se nas partes ínfero-laterais da SFN (Figs. 9-28 e 9-29*A* e *B*). Inicialmente, estes placóides são convexos,

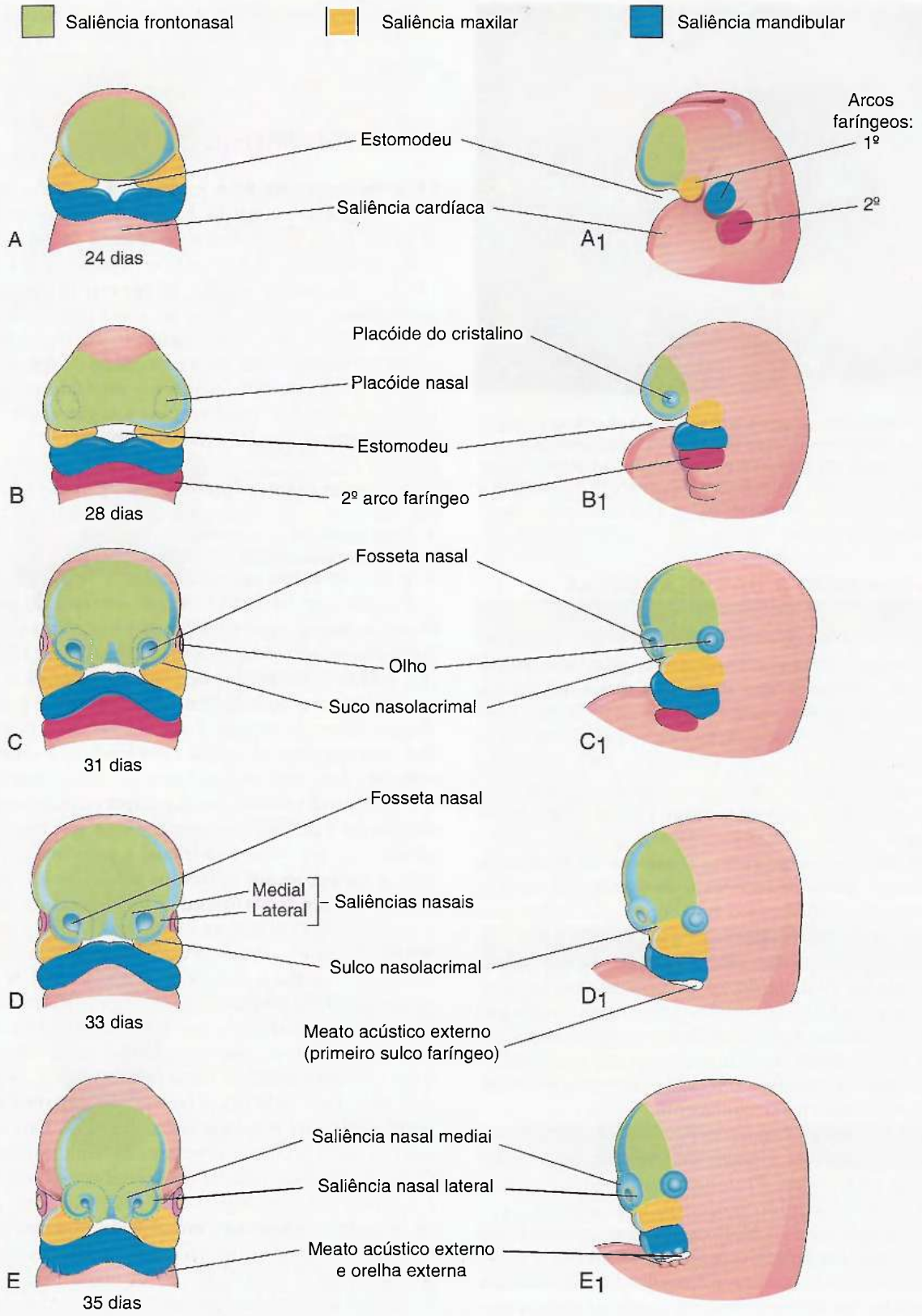


Figura 9-26. Esquemas ilustrando os estágios progressivos do desenvolvimento da face humana.

porém mais tarde são estirados, formando uma depressão plana em cada placóide. O mesênquima das margens dos placóides prolifera, produzindo elevações em forma de ferradura — **saliências nasais** mediais e laterais. Como resultado, os placóides nasais ficam situados no fundo de depressões — as **fossetas nasais** (Fig. 9-29*C* e *D*). Estas fossetas são os primórdios das narinas e das cavidades nasais (Fig. 9-29*E*).

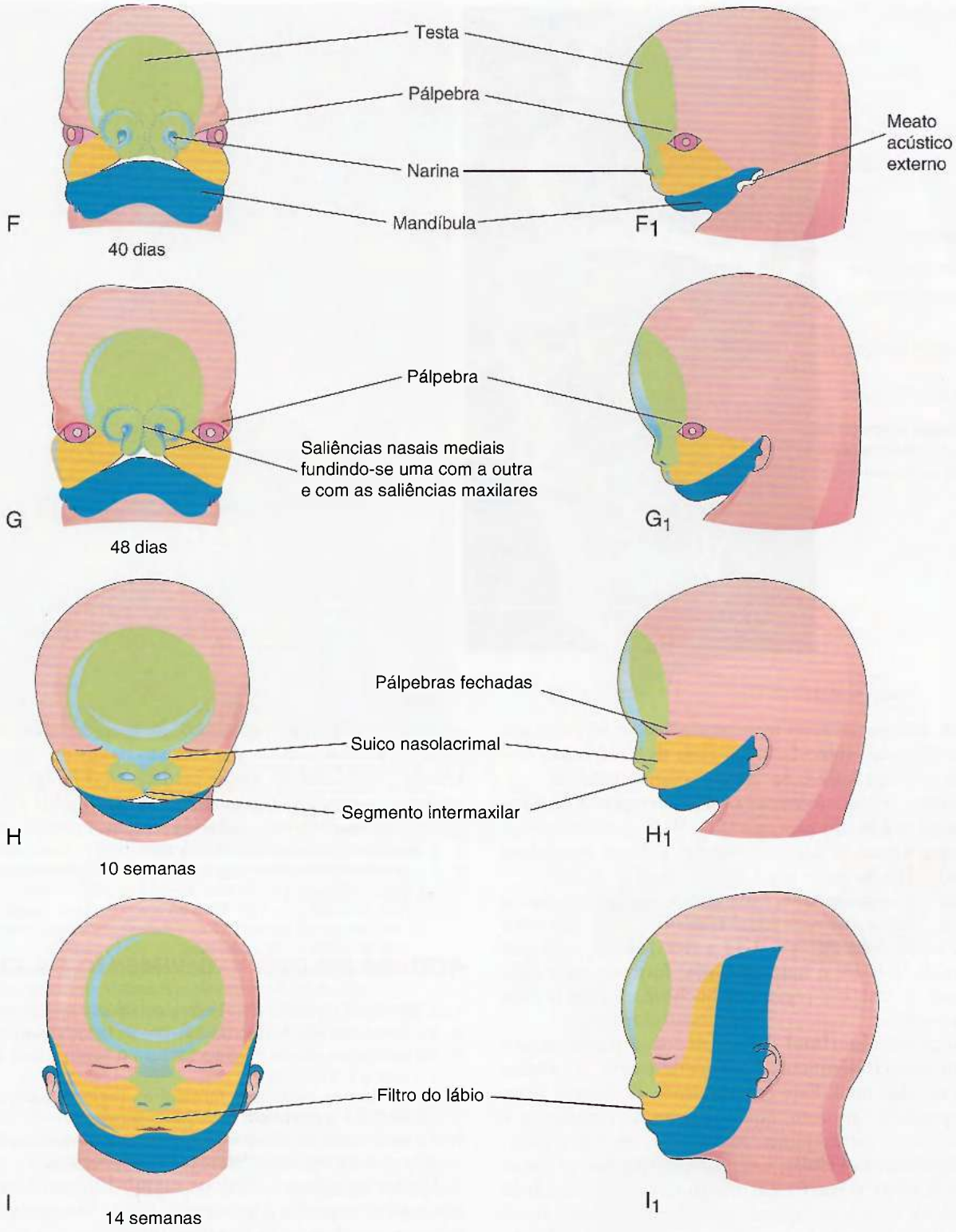


FIGURA 9-26. *CONT.*

A proliferação do mesênquima nas saliências maxilares faz com que estas aumentem de tamanho e cresçam medialmente em direção uma à outra e às saliências nasais (Figs. 9-26*D* a *G*, 9-27 e 9-28). A migração medial das saliências maxilares desloca as saliências nasais mediais em direção ao plano mediano e uma em direção à outra. Cada saliência nasal lateral é separada da saliência maxilar por uma fenda denominada **sulco nasolacrimal** (Fig. 9-26*C* e *D*).

Ao final da quinta semana, os primórdios dos pavilhões auriculares (parte externa das orelhas) começaram a se desenvolver (Figs. 9-26*E* e 9-30). **Seis elevações auricu-**

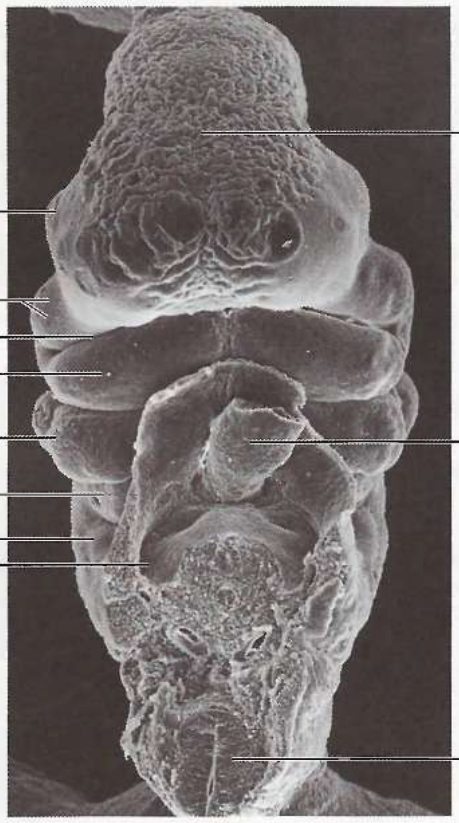


Figura 9-27. Micrografia eletrônica de varredura de uma vista ventral de um embrião no estágio 14 de Carnegie (30-32 dias). (Cortesia do Professor Emérito Dr. KV Hinrichsen, Medizinische Fakultät, Institut für Anatomie, Ruhr-Universität Bochum, Alemanha.)

lares (três intumescências mesenquimais) se formam em torno do primeiro sulco faríngeo (três de cada lado), dos primórdios da aurícula e do meato acústico externo, respectivamente. Inicialmente, as orelhas externas ficam localizadas na região do pescoço (Fig. 9-31); entretanto, à medida que a mandíbula se desenvolve, estas ascendem para o lado da cabeça ao nível dos olhos (Fig. 9-26*H*).

Ao final da sexta semana, cada saliência maxilar começa a fundir-se com a saliência nasal lateral ao longo da linha do sulco nasolacrimal (Figs. 9-32 e 9-33). Isto estabelece a continuidade entre o lado do nariz, formado pela saliência nasal lateral, e a região da bochecha formada pela saliência maxilar.

O **ducto nasolacrimal** desenvolve-se a partir de um espessamento ectodérmico em forma de bastão no soalho do sulco nasolacrimal. Este espessamento dá origem a um cordão epitelial compacto, que se separa do ectoderma e se aprofunda no mesênquima. Mais tarde, em conseqüência da degeneração celular, este cordão epitelial se canaliza para formar o ducto nasolacrimal. A extremidade cefálica deste ducto se expande para formar o saco lacrimal. No final do período fetal, o ducto nasolacrimal drena para o meato inferior na parede lateral da cavidade nasal. O ducto só se torna completamente aberto após o nascimento.

Entre a 7ª e a 10ª semana, as saliências nasais mediais fundem-se uma com a outra e com as saliências maxilares e nasais laterais (Fig. 9-26*G* e *H*). A fusão destas saliências requer a desintegração dos epitélios superficiais, que estavam em contato. Isto resulta na mistura das células mesenquimais subjacentes. A fusão das saliências nasal medial e maxilar resulta na continuidade da maxila e do lábio e na separação das fossetas nasais do estomodeu. Quando as saliências nasais mediais se fundem, elas formam um segmento intermaxilar (Figs. 9-26*H* e 9-33*E* e *F*). O segmento intermaxilar dá origem:

- À parte central (filtro) do lábio superior.
- À parte pré-maxilar da maxila e a gengiva associada.
- Ao palato primário.

RESUMO DO DESENVOLVIMENTO DA FACE

- A SFN forma a testa e o dorso e ápice do nariz (Fig. 9-26).
- As saliências nasais laterais formam os lados (asas) do nariz.
- As saliências nasais mediais formam o septo nasal, etmóide e a placa cribriforme.
- As saliências maxilares formam as regiões superiores da bochecha e a maior parte do lábio superior.
- As saliências mandibulares dão origem ao queixo, ao lábio inferior e às regiões inferiores das bochechas.

Recentes estudos clínicos e embriológicos sugerem que o lábio superior é totalmente formado a partir das saliências maxilares. As porções inferiores das saliências nasais mediais parecem se tornar posicionadas profundamente e ser recobertas por extensões mediais das saliências maxilares para formarem o filtro.

Além destes derivados de tecidos moles, vários ossos derivam do mesênquima das saliências faciais. Até o final da sexta semana, a maxila e a mandíbula primitivas são compostas por massas de tecido mesenquimal. Os lábios e as gengivas começam a se desenvolver quando o ectoderma forma um espessamento linear, a **lâmina labio-**

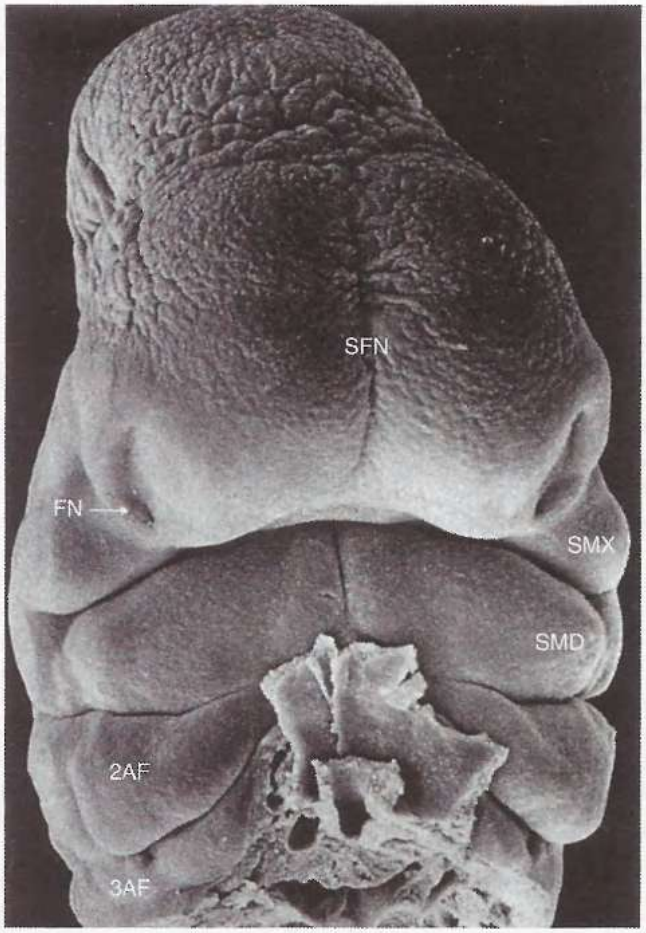


Figura 9-28. Micrografia eletrônica de varredura da vista ventral de um embrião humano de cerca de 33 dias (estágio 15 de Carnegie, comprimento vértice-nádegas, 8 mm). Observe o processo frontonasal proeminente (SFN) circundando o encéfalo anterior. Observe também as fossetas nasais (FN) localizadas nas regiões ventrolaterais da saliência frontonasal. As saliências nasais mediais e laterais circundam estas fossetas. As saliências maxilares (SMX), formam os limites laterais do estomodeu. As saliências mandibulares (SMD), em fusão, estão localizadas imediatamente caudais ao estomodeu. O segundo arco faríngeo (2AF) é claramente visível e mostra suas margens pendentes (opérculos). O terceiro arco faríngeo (3AF) também é claramente visível. (De Hinrichsen K: The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. Adv Anat Embryol Cell Biol 98:1-79, 1985.)

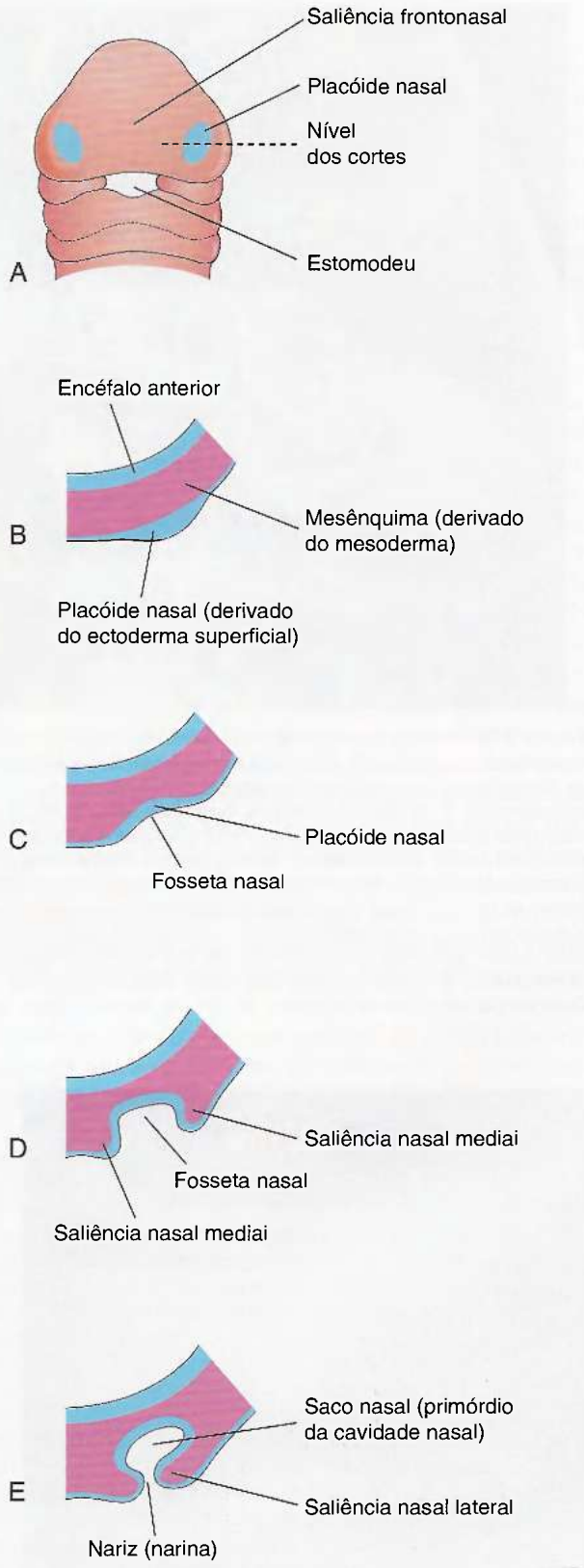


Figura 9-29. Estágios sucessivos do desenvolvimento de um saco nasal humano (futura cavidade nasal). **A,** Vista ventral de um embrião de cerca de 28 dias. **B** a **E,** Cortes transversais do lado esquerdo do saco nasal em desenvolvimento.

gengival, dentro do mesênquima subjacente (Fig. 9-37*B*). Gradativamente, a maior parte desta lâmina degenera, deixando o **sulco labiogengival** entre os lábios e a gengiva (Fig. 9-37*H*). Uma pequena área da lâmina labiogengival persiste no plano mediano para formar o freio do lábio superior, que prende o lábio à gengiva.

O desenvolvimento final da face ocorre lentamente, durante o período fetal, e resulta sobretudo das alterações nas proporções e na posição relativa dos componentes da face. Durante o período fetal inicial, o nariz é achatado e a mandíbula é subdesenvolvida (Fig. 9-26*H*); suas formas características são alcançadas quando o desenvolvimento facial se completa (Fig. 9-26*I*). À medida que o encéfalo aumenta, a abóbada craniana se expande bilateralmente, isso faz com que as órbitas, que são orientadas de forma

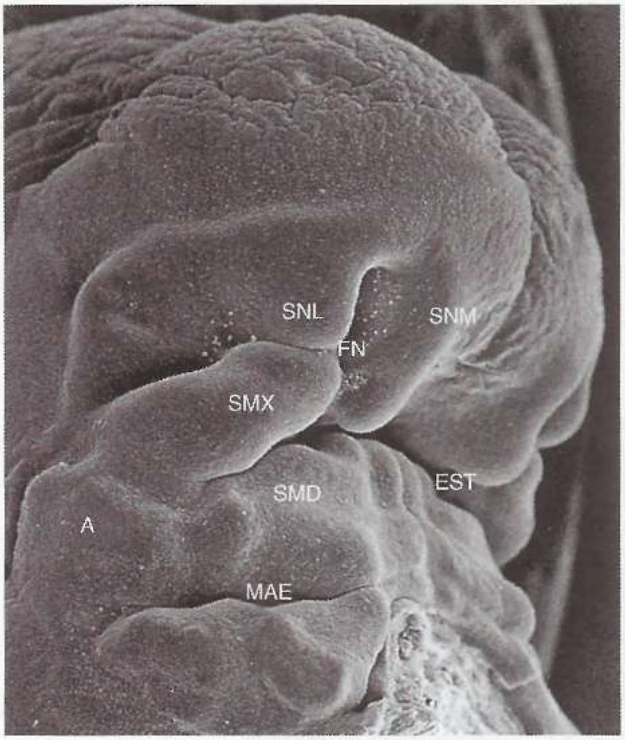


FIGURA 9-30. Micrografia eletrônica de varredura da região craniofacial de um embrião humano com cerca de 41 dias (estágio 16 de Carnegie, comprimento vértice-nádega, 10,8 mm), visto obliquamente. A saliência maxilar (SMX) aparece como se fosse tracionada para cima, lateralmente, e como uma cunha entre as saliências nasais lateral (SNL) e medial (SNM) que contornam a fosseta nasal (FN). As elevações auriculares (A) podem ser vistas de ambos os lados do sulco faríngeo entre o primeiro e o segundo arcos, que irão formar o meato acústico externo (MAE). EST, estomodeu; SMD, saliência mandibular. (De Hinrichsen K: The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. Adv Anat Embryol Cell Biol 98:1-79,1985.)

lateral, assumam a sua oposição frontal. A abertura do meato acústico externo (canal auditivo) na aurícula das orelhas parece se elevar, mas na verdade continua estacionária. Em vez disso, é o alongamento da mandíbula inferior que cria esta impressão. O pequeno tamanho da face pré-natal resulta:

- Da maxila e da mandíbula rudimentares.
- Dos dentes decíduos que não irromperam.
- Do pequeno tamanho das cavidades nasais e dos seios maxilares.

DESENVOLVIMENTO DAS CAVIDADES NASAIS

À medida que a face se desenvolve, os placóides nasais tornam-se deprimidos, formando **fossetas nasais** (Figs. 9-28, 9-29 e 9-32). A proliferação do mesênquima subjacente forma as saliências nasais mediais e laterais, que resultam no aprofundamento das fossetas nasais e na formação dos **sacos nasais** primitivos. Cada saco nasal cresce dorsalmente, em posição ventral ao encéfalo em desenvolvimento (Fig. 9-34*A*). Inicialmente, os sacos nasais estão separados da cavidade oral pela **membrana oronasal**. Esta membrana se rompe ao final da sexta semana, fazendo com que as cavidades nasal e oral se comuniquem (Fig. 9-34*C*). Um tampão epitelial temporário forma-se na cavidade nasal pela proliferação das células que a revestem. Entre 13 e 15 semanas, este tampão é reabsorvido e desaparece.

As regiões de continuidade entre as cavidades nasal e oral são as **coanas primitivas**, situadas posteriormente ao palato primário. Após o desenvolvimento do palato secundário, as coanas se localizam na junção da cavidade nasal com a faringe (Figs. 9-34*D* e 9-37). Enquanto estas alterações estão ocorrendo, as conchas superior, média e

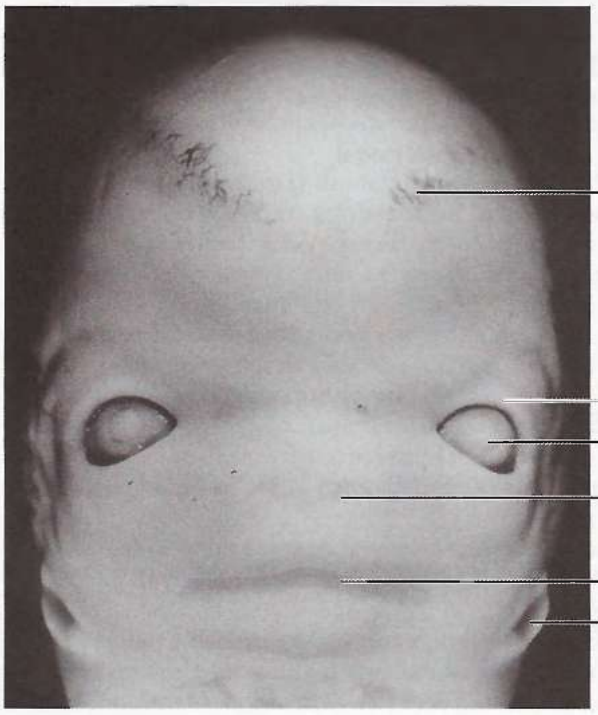


FIGURA 9-31. Vista ventral da face de um embrião no estágio 22 de Carnegie, cerca de 54 dias. Observe que, neste estágio, os olhos estão muito separados e as orelhas se localizam em posição muito baixa. (De Nishimura H. et al.: Prenatal Development of the Human With Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas. Bethesda, US Department of Health, Education, and, Welfare, NIH, 1977.)

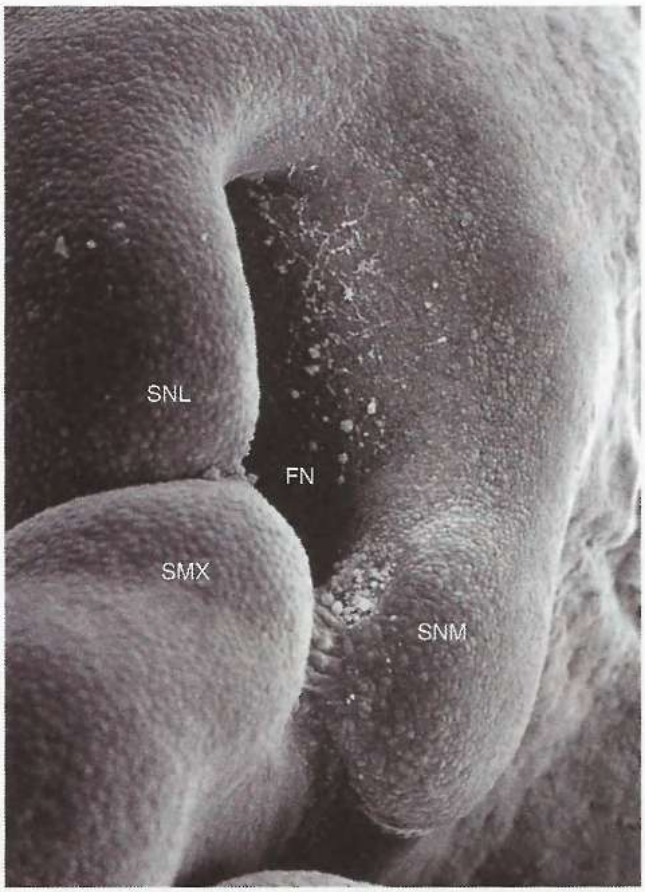


Figura 9-32. Micrografia eletrônica de varredura da região nasal direita de um embrião humano de cerca de 41 dias (estágio 17 de Carnegie, comprimento vértice-nádega, 10,8 mm), mostrando a saliência maxilar (SMX) fundindo-se com a saliência nasal medial (SNM). Observe a grande fosseta nasal (FN). Podem ser vistas pontes epiteliais entre estas saliências. Observe a depressão que representa o sulco nasolacrimal entre o SMX e a saliência nasal lateral (SNL). (De Hinrichsen K: The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. Adv Anat Embryol Cell Biol 98:1-79, 1985.)

inferior se desenvolvem como elevações das paredes laterais das **cavidades nasais** (Fig. 9-34*D*). Concomitantemente, o epitélio ectodérmico do teto de cada cavidade nasal se especializa para formar o **epitélio olfatório**. Algumas células epiteliais se diferenciam em células receptoras olfativas (neurônios). Os axônios destas células constituem os **nervos olfatórios**, que crescem para os **bulbos olfatórios** do encéfalo (Fig. 9-34*C* e *D*).

A maior parte do lábio superior, do maxilar e do palato secundário forma-se a partir das saliências maxilares (Fig. 9-26*H*). Estas saliências se fundem lateralmente com as saliências mandibulares. Os lábios e as bochechas primitivos são invadidos pelo mesênquima do segundo par de arcos faríngeos, que se diferenciam nos músculos faciais (Fig. 9-6, Tabela 9-1). Estes músculos da expressão facial são inervados pelo nervo facial (NC VII), o nervo do segundo arco. O mesênquima do primeiro par de arcos se diferencia nos músculos da mastigação e em alguns outros, todos eles inervados pelo nervo trigêmeo (NC V), o qual supre o primeiro par de arcos.

Seios Paranasais

Alguns seios paranasais começam a se desenvolver durante o final da vida fetal, como os **seios maxilares**; os seios restantes se desenvolvem após o nascimento. Eles são formados por divertículos das paredes das cavidades nasais e se tornam extensões pneumatizadas (cheias de ar) das cavidades nasais nos ossos adjacentes, tais como os seios maxilares nas maxilas e os **seios frontais** nos ossos frontais. As aberturas originais dos divertículos persistem como os orifícios dos seios adultos.

O primeiro sinal do desenvolvimento do **primórdio vomeronasal** aparece sob a forma de um espessamento epitelial bilateral no septo nasal. A posterior invaginação do primórdio e a sua separação do epitélio do septo nasal originam um **órgão vomeronasal** ([OVN] de Jacobson) tubular entre o 37º e o 43º dia. Estas estruturas quimiossensoriais, que terminam em fundo cego posteriormente, alcançam o seu maior desenvolvimento entre a 12ª e a 14ª semanas. Mais tarde, ocorre uma substituição gradual da população receptora entre as células ciliadas. Os OVN estão consistentemente presentes sob a forma de uma estrutura ductiforme bilateral no septo nasal, superior à cartilagem parasseptal (Fig. 9-35) em qualquer idade. Uma cartilagem parasseptal desenvolve-se inferiormente ao OVN. O OVN humano tubular com suas diminutas aberturas anteriores e a cartilagem parassepta são verdadeiros homólogos ao OVN em outros animais. Em outros mamíferos, em répteis (cobras em particular) e em anfíbios, os OVNs são revestidos por um epitélio quimiossensorial semelhante ao do epitélio olfatório, exceto pelo fato de que os quimiorreceptores do OVN não apresentam cílios. Um OVN distinto projeta-se para o bulbo olfatório acessório com conexões para as amígdalas e para outros centros límbicos. Os nervos vomeronasais, o bulbo olfatório acessório e as conexões centrais não estão presentes em humanos.

Desenvolvimento Pós-natal dos Seios Paranasais

A maior parte dos seios paranasais são rudimentares ou ausentes nas crianças recém-nascidas. Os seios maxilares são pequenos ao nascimento (3 a 4 mm de diâmetro). Estes seios crescem lentamente até a puberdade e não estão totalmente desenvolvidos antes de todos os dentes permanentes irromperem no adulto jovem. *Os* seios frontais e os esfenoidais não estão presentes ao nascimento. As células etmoidais são pequenas antes dos 2 anos de idade e só começam a crescer rapidamente entre os 6 a 8 anos de idade. Por volta dos 2 anos de idade, as duas células etmoidais mais anteriores crescem dentro do osso frontal, formando um seio frontal a cada lado. Em geral, os seios frontais são visíveis em radiografias por volta dos 7 anos. As duas células etmoidais mais posteriores crescem no osso esfenóide em torno dos 2 anos de idade, formando dois seios esfenoidais. O crescimento dos seios paranasais é importante na alteração do tamanho e da forma da face durante a infância e por acrescentar ressonância à voz durante a adolescência.

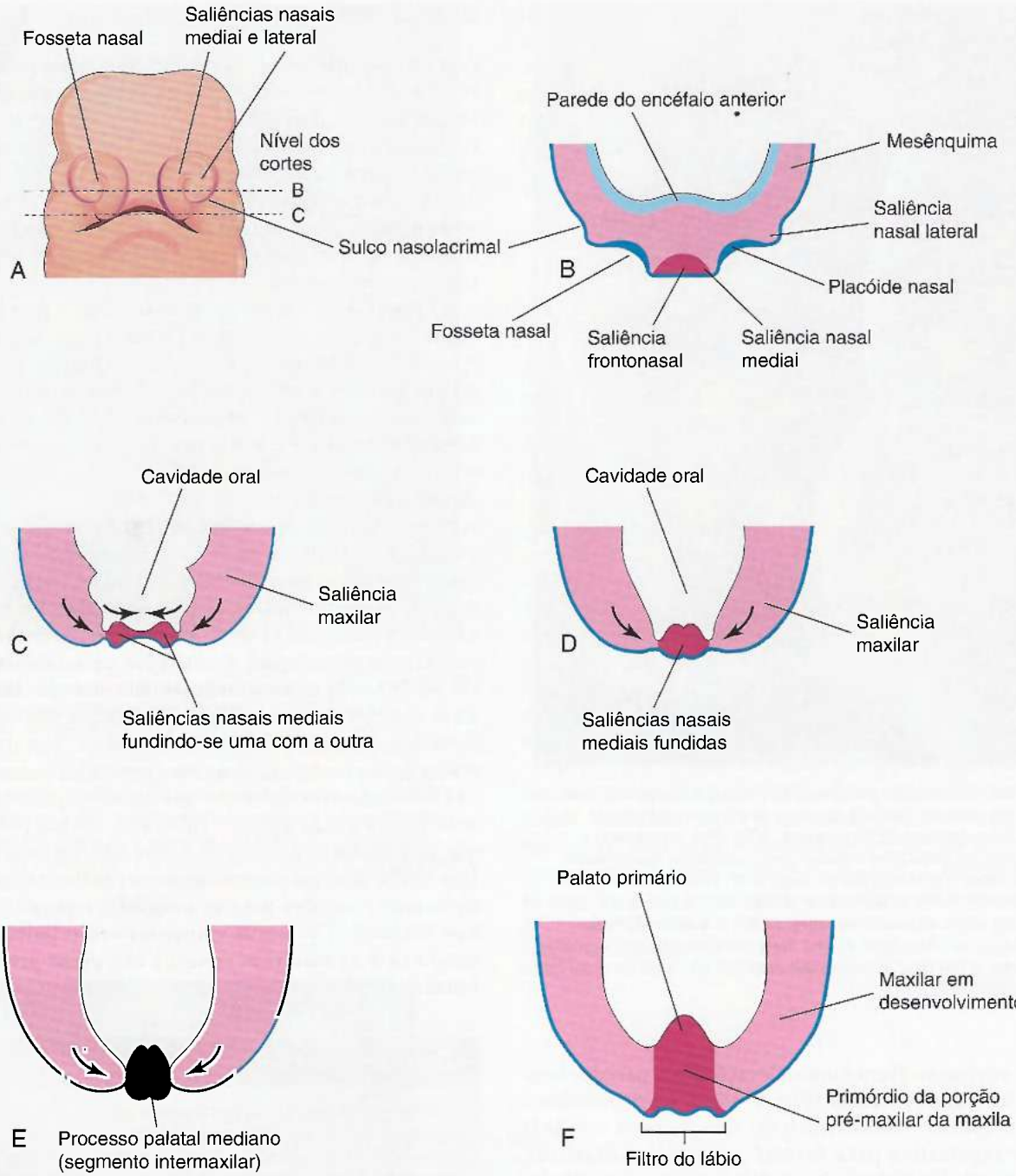


Figura 9-33. Desenvolvimento inicial da maxila, do palato e do lábio superior. **A,** Vista da face de um embrião de 5 semanas. **B** e **C,** Esquemas de cortes horizontais nos níveis mostrados em **A**. As *setas* em **C** indicam o crescimento subseqüente das saliências maxilares e das saliências nasais mediais em direção ao plano mediano, e a sua fusão. **D** a **F,** Cortes semelhantes de embriões mais velhos ilustrando a fusão das saliências nasais mediais uma com a outra e com as saliências maxilares para formar o lábio superior. Estudos recentes sugerem que o lábio superior é totalmente formado a partir das saliências maxilares.

Remanescentes dos Órgãos Vomeronasais

Órgãos vomeronasais (OVNs) bem desenvolvidos são estruturas quimiorreceptoras sensoriais que estão presentes no septo nasal de anfíbios, répteis e mamíferos. Estudos recentes têm mostrado, de forma conclusiva, que os OVNs aparecem no embrião humano durante a quinta semana e estão presentes por toda a vida como ductos intermitentemente ciliados que carreiam muco, com uma abertura microscópica no septo nasal. Os OVNs são bem desenvolvidos em animais e funcionam como órgãos quimiorreceptores acessórios de importância na reprodução e no comportamento alimentar.

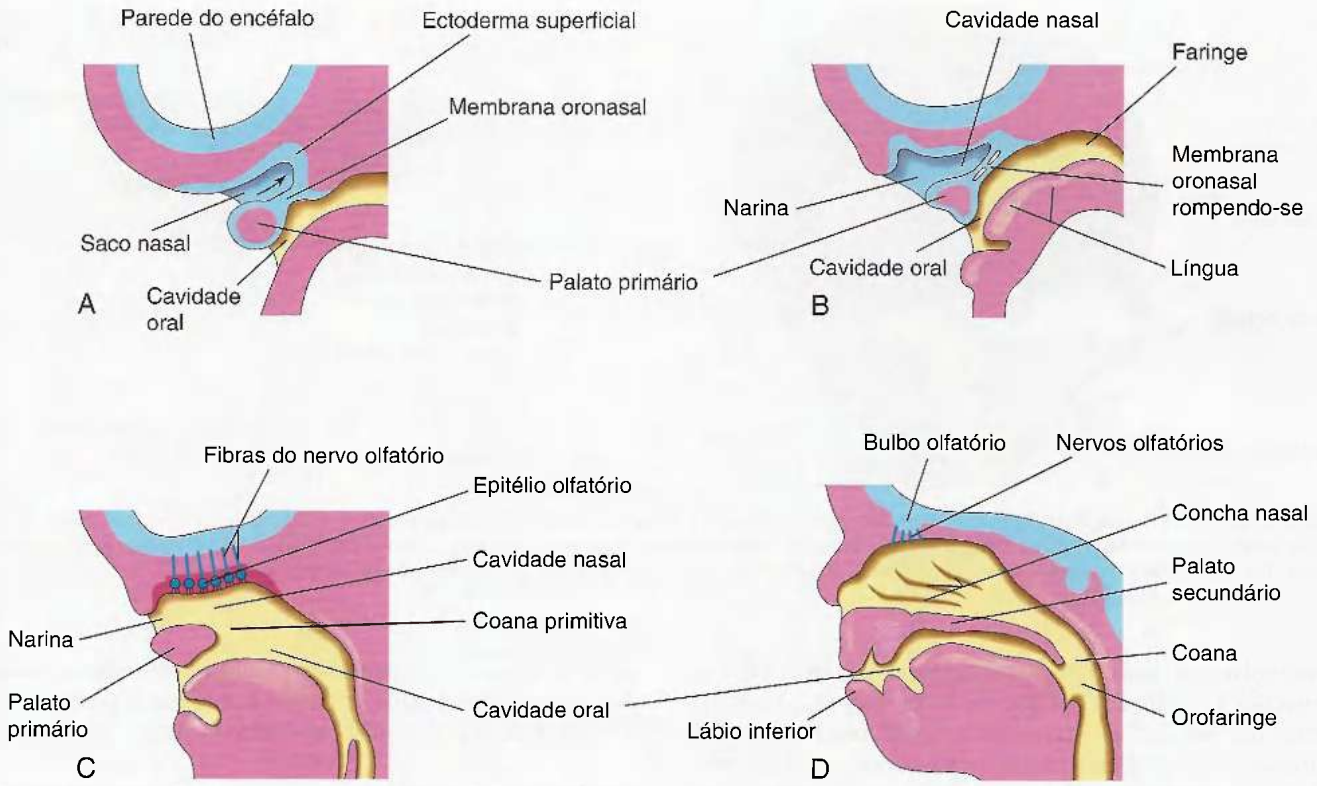


FIGURA 9-34. Cortes sagitais da cabeça mostrando o desenvolvimento das cavidades nasais. O septo nasal foi removido. **A,** Com 5 semanas. **B,** Com 6 semanas, mostrando a fragmentação da membrana oronasal. **C,** Com 7 semanas, mostrando a comunicação entre as cavidades oral e nasal e o desenvolvimento do epitélio olfatório. **D,** Com 12 semanas, mostrando o palato e a parede lateral da cavidade nasal.

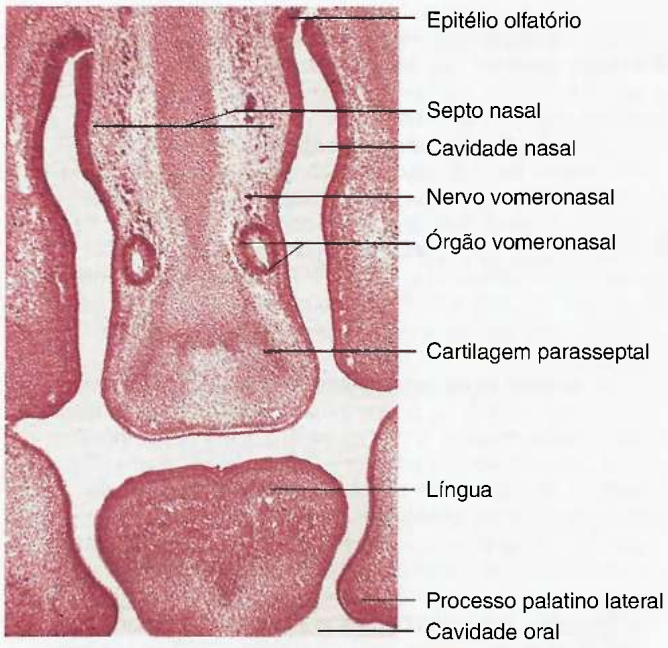


FIGURA 9-35. Fotomicrografia de um corte frontal das regiões das cavidades oral e nasal em desenvolvimento de um embrião humano de 22 mm com cerca de 54 dias. Observe o órgão vomeronasal tubular bilateral. (Cortesia do Dr. Kunwar Bhatnagar, Professor of Anatomical Sciences and Neurobiology, School of Medicine, University of Louisville, Louisville, KY.)

DESENVOLVIMENTO DO PALATO

O palato se desenvolve em dois estágios:
- O desenvolvimento do palato primário.
- O desenvolvimento do palato secundário.

A **palatogênese** inicia-se no final da quinta semana; entretanto, o desenvolvimento do palato não se completa antes da 12ª semana. O período crítico do desenvolvimento do palato vai do final da sexta semana até o início da nona semana.

Palato Primário

No início da sexta semana, o palato primário — **processo palatino mediano** (segmento intermaxilar) — começa a se desenvolver (Figs. 9-33*F* e 9-34). Inicialmente, este segmento, formado pela fusão das saliências nasais mediais, é uma massa de mesênquima em forma de cunha entre as superfícies internas das saliências maxilares das maxilas em desenvolvimento. O palato primário forma a parte pré-maxilar da maxila (Fig. 9-36). Ele representa apenas uma pequena parte do palato duro no adulto (*i. e.*, anterior à fossa incisiva).

Palato Secundário

O palato secundário é o primórdio das partes duras e moles do palato (Fig. 9-36). O palato secundário começa a se

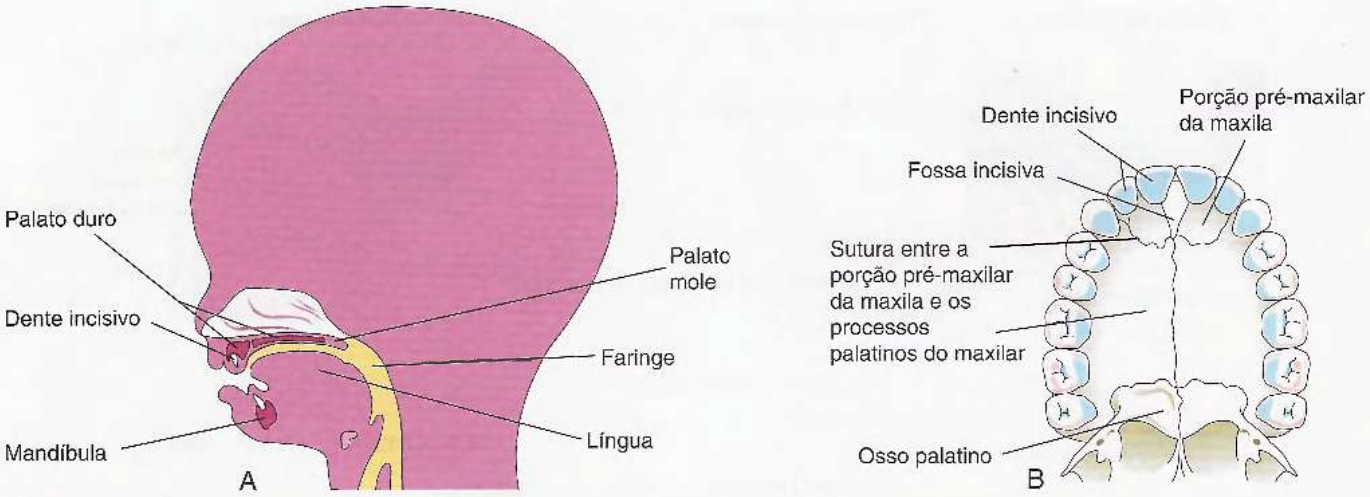


FIGURA 9-36. **A,** Corte sagital da cabeça de um feto de 20 semanas ilustrando a localização do palato. **B,** O palato ósseo e o arco alveolar de um adulto jovem. Geralmente, a sutura entre a parte pré-maxilar da maxila e os processos palatinos fundidos da maxila é visível no crânio de pessoas jovens. Ela não é visível nos palatos duros da maioria dos crânios secos porque, geralmente, estes são de adultos idosos.

desenvolver no início da sexta semana, a partir de duas projeções mesenquimais que se estendem das faces internas das saliências maxilares. Inicialmente, estas estruturas — os processos palatinos laterais ou prateleiras palatais — se projetam ínfero-medialmente a cada lado da língua (Figs. 9-37*B* e 9-38*A* e *B*). Com o desenvolvimento da mandíbula, a língua se desloca da sua raiz, e como resultado, assume uma posição inferior na boca. Durante a sétima e a oitava semana, os **processos palatinos laterais** se alongam e ascendem para uma posição horizontal superior à da língua (Figs. 9-37*E* a *H* e 9-38*C*). Esta mudança na orientação ocorre por um processo fluente facilitado em parte pela liberação de ácido hialurônico pelo mesênquima dos processos palatinos.

Gradativamente, desenvolve-se osso no palato primário, formando a parte pré-maxilar da maxila, que aloja os dentes incisivos (Fig. 9-36*B*). Concomitantemente, o osso avança a partir da maxila e do palato para os processos palatinos laterais (prateleiras palatinas) para formar o **palato duro** (Fig. 9-37*E* e *G*). As partes posteriores destes processos não são ossificadas. Elas se estendem posteriormente para além do septo nasal, fundindo-se para formar o **palato mole**, incluindo sua projeção cônica mole — a **úvula** (Fig. 9-37*D*, *F* e *H*). A rafe palatina mediana indica a linha de fusão dos processos palatinos laterais.

Um pequeno **canal nasopalatino** persiste no plano mediano do palato entre a parte pré-maxilar da maxila e os processos palatinos da maxila. Este canal é representado no palato duro adulto pela **fossa incisiva** (Fig. 9-36*B*), que é a abertura comum dos pequenos canais incisivos direito e esquerdo. Uma sutura irregular corre da fossa incisiva para o processo alveolar da maxila, entre os dentes incisivo lateral e canino a cada lado (Fig. 9-36*B*). Ela é visível na região anterior do palato em pessoas jovens. Esta sutura indica o local da fusão dos palatos primário e secundário embrionários.

O **septo nasal** desenvolve-se como um crescimento para baixo a partir das partes internas das saliências nasais mediais fundidas (Figs. 9-37 e 9-38). A fusão entre o septo nasal e os processos palatinos começa pela parte anterior, durante a nona semana, e termina pela parte posterior, na 12ª semana, superior ao primórdio do palato duro.

FENDAS LABIAIS E PALATINAS

As fendas do lábio superior e do palato são as anomalias craniofaciais mais comuns. Os defeitos são geralmente classificados de acordo com critérios do desenvolvimento, tendo a fossa incisiva como marco de referência. As fendas labiais e palatinas são especialmente conspícuas, pois resultam em um aspecto facial anormal e defeitos na fala. Há dois grupos principais de fendas do lábio e do palato (Figs. 9-39 a 9-41):

As **anomalias na fenda anterior** incluem as fendas labiais com ou sem fendas na porção alveolar da maxila. Uma fenda anterior completa é aquela que se estende através do lábio e da porção alveolar da maxila até a fossa incisiva, separando as partes anterior e posterior do palato (Fig. 9-40*E* e *F*). As fendas anteriores resultam de uma deficiência do mesênquima da(s) saliência(s) maxilar(es) e do segmento intermaxilar (Fig. 9-33*E*).

As **anomalias na fenda posterior** incluem as fendas do palato secundário ou posterior que se estendem através das regiões moles e duras do palato até a fossa incisiva, separando as partes anterior e posterior do palato (Fig. 9-40*G* e *H*). As fendas posteriores são causadas pelo desenvolvimento defeituoso do palato secundário e resultam de distorções do crescimento dos processos palatinos laterais, que impedem sua migração mediai e sua fusão. Além disso, outros fatores, como a largura do estomodeu, a mobilidade das prateleiras e os sítios de degeneração focal alterados do epitélio palatino também podem contribuir para estas anomalias.

As fendas que envolvem o lábio superior, com ou sem fenda palatina, ocorrem em cerca de um em cada 1.000 nascimentos; entretanto, sua freqüência varia amplamente entre os grupos étnicos; 60% a 80% das crianças afetadas são do sexo masculino. As fendas variam de pequenas indentações na borda vermelha do lábio até grandes defeitos que se estendem para o soalho da narina através

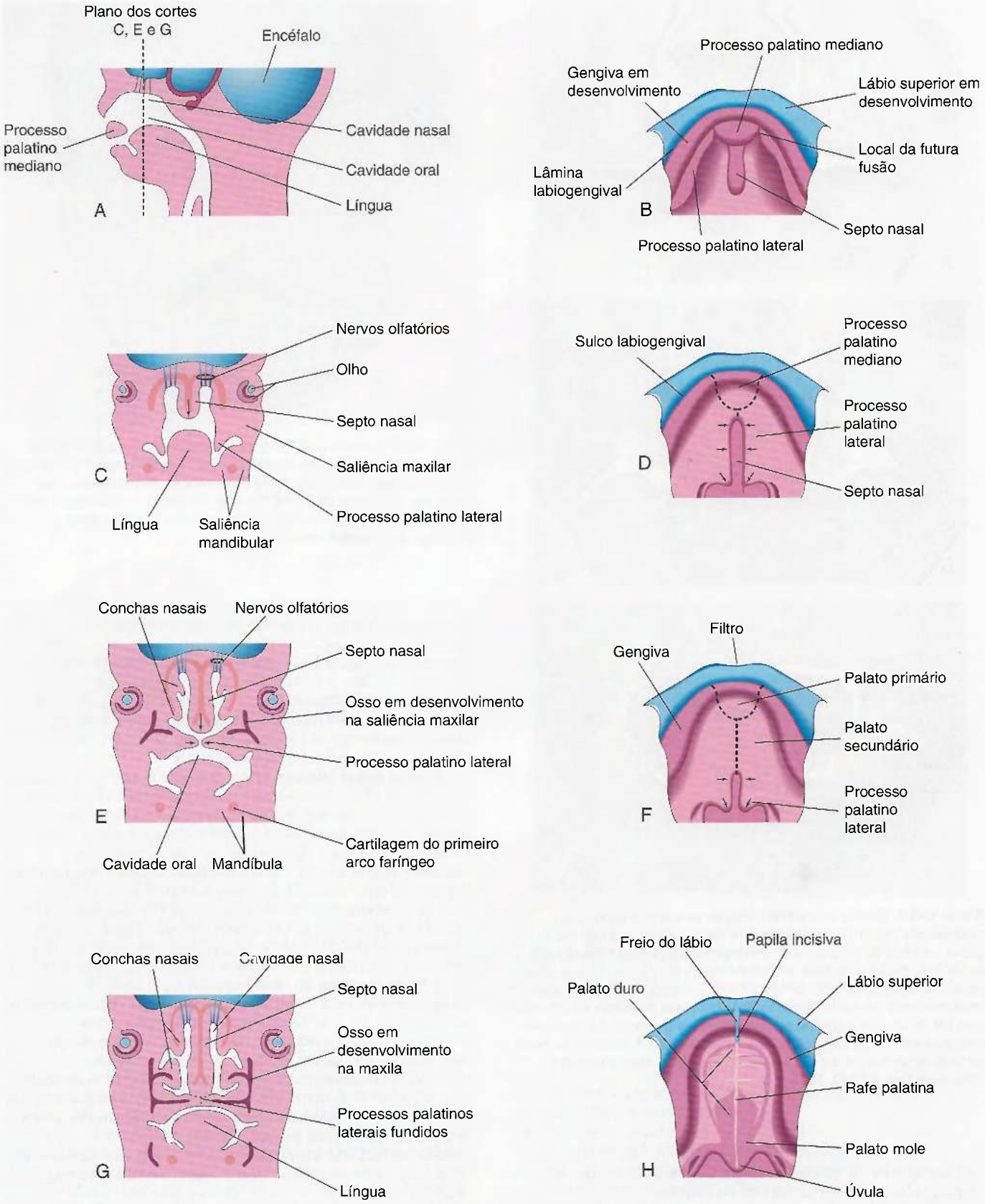


FIGURA 9-37. **A,** Corte sagital da cabeça de um embrião ao final da sexta semana mostrando o processo palatino mediano. **B, D, F** e **H,** Teto da boca da 6ª à 12ª semana ilustrando o desenvolvimento do palato. As *linhas tracejadas* em **D** e **F** indicam os locais de fusão dos processos palatinos. As *setas* indicam o crescimento medial e posterior dos processos palatinos laterais. **C, E** e **G,** Cortes frontais da cabeça ilustrando a fusão dos processos palatinos laterais entre si e com o septo nasal, bem como a separação das cavidades nasal e oral.

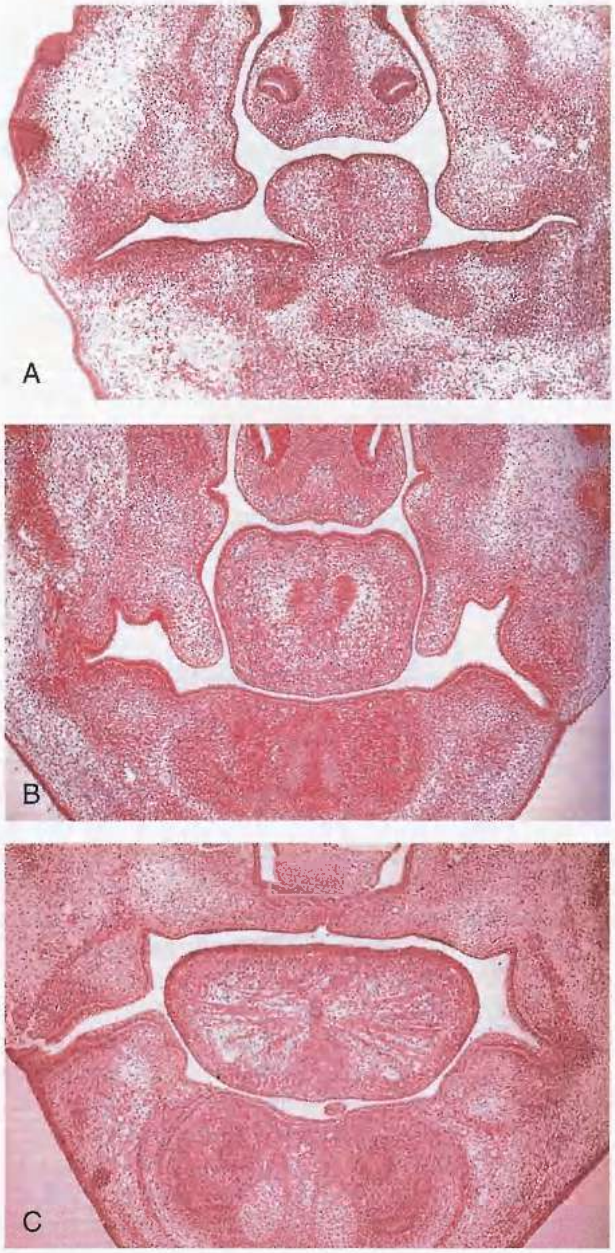


Figura 9-38. Cortes frontais de cabeças de embriões humanos mostrando o desenvolvimento dos processos palatinos durante a oitava semana. **A,** Embrião com o comprimento vértice-nádega (CR) de 24 mm. Este corte mostra o desenvolvimento inicial dos processos palatinos. **B,** Embrião com CR de 27 mm. Este corte mostra o palato imediatamente antes da elevação dos processos palatinos. **C,** Embrião com CR de 29 mm (próximo ao final da oitava semana). Os processos palatinos estão elevados e fundidos. (De Sandham A: Embryonic facial vertical dimension and its relationship to palatal shelf elevation. Early Hum Dev 12:241,1985.)

da parte alveolar da maxila (Figs. 9-39 e 9-41*A* e *B*). A fenda labial pode ser unilateral ou bilateral.

A **fenda labial unilateral do lábio superior** (Figs. 9-39, 9-41*A* e 9-42) resulta da falta de fusão da saliência maxilar do lado afetado com as saliências nasais mediais fundidas. Isto resulta da não-fusão das massas mesenquimais e da não-proliferação do mesênquima para



Figura 9-39. Criança com fenda unilateral do lábio e do palato. As fendas labiais, com ou sem fenda palatina, ocorrem cerca de uma vez em 1.000 nascimentos; a maioria das crianças afetadas é do sexo masculino. (Cortesia do Dr. AE Chudley, Professor of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

preencher e tornar o epitélio de revestimento com superfície mais regular. Isto resulta em um *sulco labial persistente* (Fig. 9-43*D*). Além disso, o epitélio do sulco labial é esticado e os tecidos do soalho do sulco persistente se rompem. Como conseqüência, o lábio fica dividido em partes mediai e lateral (Fig. 9-43*G* e *H*). Às vezes, uma ponte de tecido, a *faixa de Simonart*, une as partes de uma fenda labial incompleta.

A **fenda labial bilateral** (Figs. 9-41*B* e 9-44*C* e *D*) resulta da falta de união das massas mesenquimais das saliências maxilares com as saliências nasais mediais fundidas. O epitélio em ambos os sulcos é esticado e se rompe. Nos casos bilaterais, os defeitos podem ser distintos e apresentar graus variáveis a cada lado. Quando ocorre uma fenda bilateral completa do lábio e da porção alveolar da maxila, o segmento intermaxilar fica suspenso, solto, e se projeta anteriormente. Estes defeitos são especialmente deformantes devido à perda de continuidade do músculo orbicular dos lábios, que fecha a boca e aperta os lábios.

A **fenda mediana do lábio superior** é um defeito extremamente raro resultante da deficiência mesenquimal que causa a falta de fusão parcial ou completa das saliências nasais mediais, o que impede a formação do segmento intermaxilar. Uma fenda mediana do lábio superior é um aspecto característico da síndrome de Mohr, que é transmitida como um traço recessivo autossômico.

A fenda mediana do lábio inferior é também muito rara e é causada pela fusão incompleta das massas mesenquimais das saliências mandibulares, que deixam de preencher a fenda embrionária existente entre elas (Fig. 9-26*A*).

A **fenda palatina** com ou sem fenda labial ocorre uma vez em cada 2.500 nascimentos e é mais comum no sexo feminino que no masculino. A fenda pode envolver somente a úvula; a úvula fendida tem uma aparência de cauda de peixe (Fig. 9-40*B*). A fenda pode também se estender

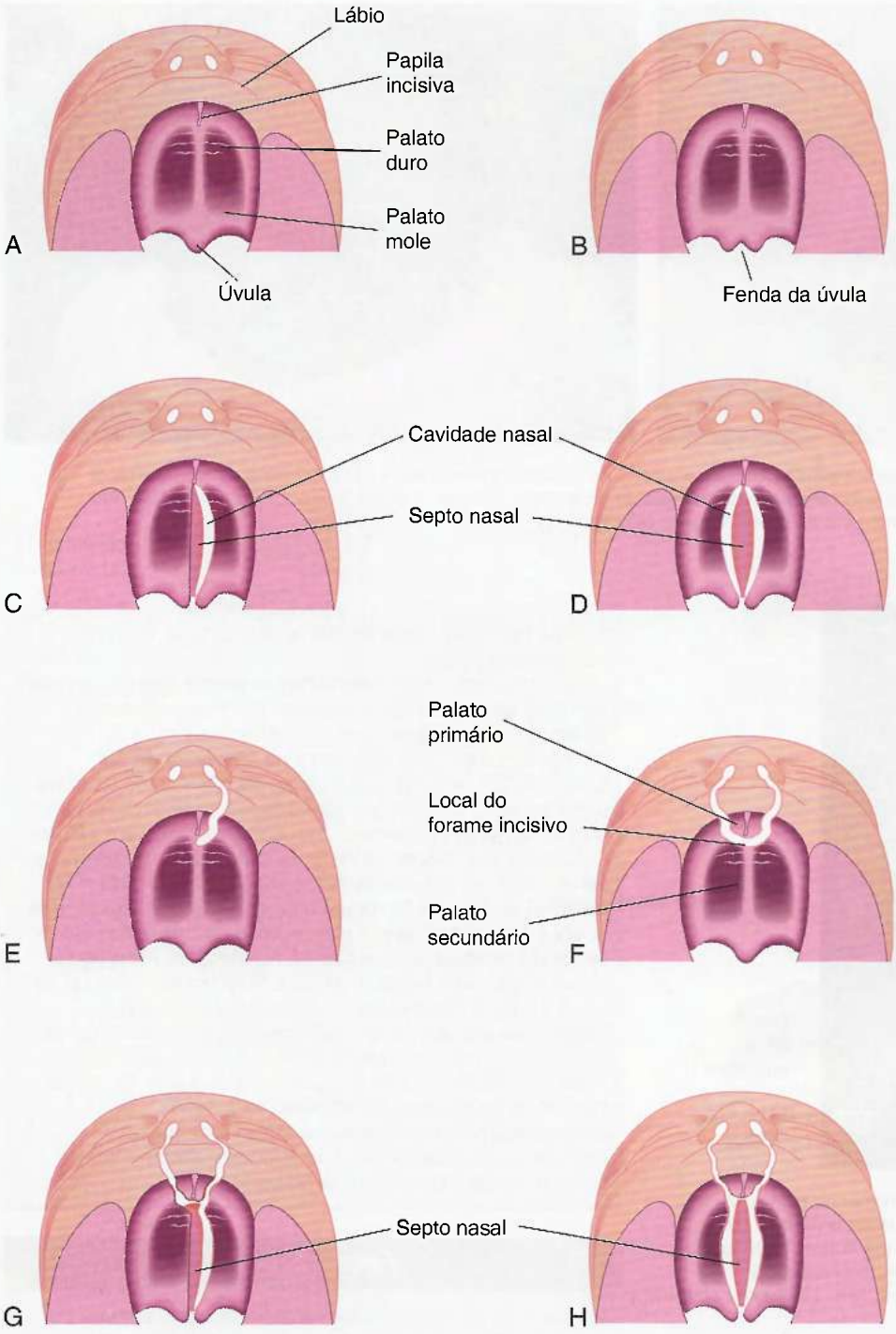


Figura 9-40. Vários tipos de fenda labial e palatina. **A,** Lábio e palato normais. **B,** Úvula fendida. **C,** Fenda unilateral do palato posterior (ou secundário). **D,** Fenda bilateral do palato posterior. **E,** Fenda labial e do processo alveolar da maxila, unilateral completa, com fenda unilateral do palato anterior (ou primário). **F,** Fenda bilateral completa do lábio e dos processos alveolares das maxilas com fenda bilateral do palato anterior. **G,** Fenda bilateral completa do lábio e dos processos alveolares das maxilas com fenda bilateral do palato anterior e fenda unilateral do palato posterior. **H,** Fenda bilateral completa do lábio e dos processos alveolares das maxilas com fenda bilateral completa do palato anterior e posterior.

pelas regiões mole e dura do palato (Figs. 9-40*C* e *D* e 9-44). Nos casos graves, associados à fenda labial, a fenda no palato se estende por toda a porção alveolar da maxila e pelos lábios em ambos os lados (Figs. 9-40*G* e *H* e 9-41*B*).

Uma **fenda palatina completa** indica o grau máximo de fenda de qualquer tipo; por exemplo, uma fenda completa do palato posterior é uma anomalia na qual a fenda se estende por todo o palato mole e, anteriormente, até a fossa incisiva. O marco de distinção entre as anomalias de fendas anteriores e posteriores é a fossa incisiva.

As fendas unilaterais e bilaterais do palato são classificadas em três grupos:

- *Fendas do palato anterior* (*ou primário*) (*i. e.*, fendas anteriores à fossa incisiva) resultam da falta de aproximação e fusão das massas mesenquimais nos processos palatinos laterais (prateleiras palatinas) com o mesênquima do palato primário (Fig. 9-40*E* e *F*).
- *Fendas do palato posterior* (*ou secundário*) (*i. e.* fendas posteriores à fossa incisiva) resultam da falta de aproximação e fusão das massas mesenquimais dos

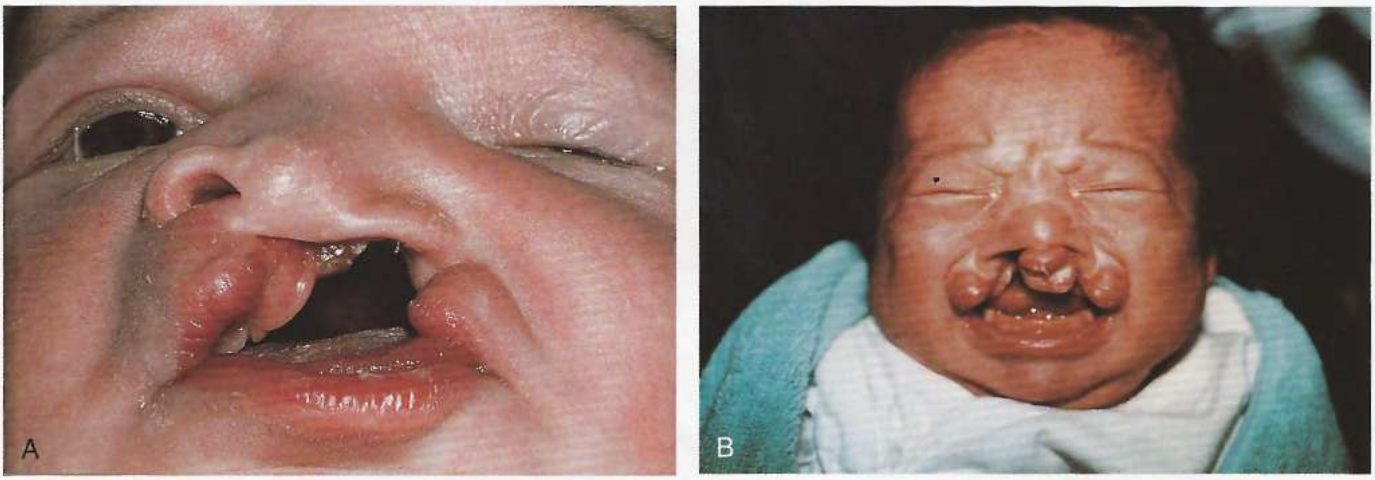


Figura 9-41. Fotografias ilustrando anomalias congênitas do lábio e palato. **A,** Criança com uma fenda labial unilateral esquerda e fenda palatina. **B,** Criança com fenda labial bilateral e fenda palatina. (Cortesia do Dr. Barry H. Grayson e do Dr. Bruno L. Vendittelli, New York University Medical Center, Institute of Reconstructive Plastic Surgery, New York, NY.)

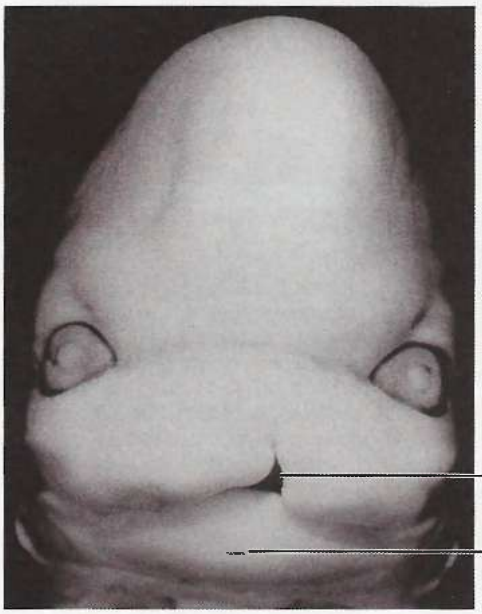


Figura 9-42. Vista ventral da face de um embrião no estágio 20 de Carnegie (cerca de 51 dias) com uma fenda labial unilateral. (De Nishimura H, et al: Prenatal Development of the Human With Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas. Bethesda, US Department of Health, Education, and Welfare, NIH, 1977.)

processos palatinos laterais entre si e com o septo nasal (Fig. 9-40*B*, *C* e *D*).

- *Fendas das partes anterior e posterior do palato* (*i. e.*, fendas dos palatos primário e secundário) resultam da falta de aproximação e fusão das massas mesenquimais dos processos palatinos laterais com o mesênquima do palato primário entre si e com o septo nasal (Figs. 9-4 e 9-40*G* e *H*).

A maioria das fendas labiais e palatinas resulta de fatores múltiplos (*herança multifatorial*; Capítulo 20): genéticos e não-genéticos, cada um causando um pequeno distúrbio no desenvolvimento. Ainda não se sabe como os fatores teratogênicos induzem a formação de fendas labiais e palatinas.

Algumas fendas do lábio e/ou do palato aparecem como parte de síndromes determinadas por genes mutantes isolados. Outras fazem parte de síndromes cromossômicas, especialmente da **trissomia do 13** (Capítulo 20). Alguns casos de fenda labial e/ou palatina parecem ser causados por agentes teratogênicos (p. ex., drogas anticonvulsivantes). Estudos realizados em gêmeos indicam que os fatores genéticos são mais importantes no estabelecimento da fenda labial, com ou sem fenda palatina, do que na fenda palatina isolada. O irmão de uma criança com fenda palatina apresenta um risco elevado de ter fenda palatina, porém não há aumento no risco de ter fenda labial. Uma fenda do lábio e do processo alveolar da maxila que se continua pelo palato é geralmente transmitida por um gene ligado ao sexo masculino. Quando nenhum dos pais é afetado, o *risco de recorrência* em filhos subseqüentes (irmão ou irmã) é de cerca de 4%. O fato de os processos palatinos se fundirem aproximadamente uma semana mais tarde no sexo feminino pode explicar por que a fenda palatina é mais comum no sexo feminino que no masculino.

Fendas Faciais

Vários tipos de fendas faciais podem ocorrer, embora sejam todos eles muito raros. As fendas graves estão geralmente associadas a anomalias grosseiras da cabeça. As **fendas oblíquas da face** (fissuras orbitofaciais) são freqüentemente bilaterais e se estendem do lábio superior até à margem mediai da órbita. Quando isto ocorre, os ductos nasolacrimais são sulcos abertos (sulcos nasolacrimais persistentes). As fendas oblíquas da face associadas à fenda labial resultam da falta de fusão das massas mesenquimais dos processos maxilares com as saliências nasais lateral e mediai. As fendas faciais laterais ou transversais ocorrem da boca em direção à orelha. As fendas bilaterais resultam em uma boca muito grande, uma condição denominada **macrostomia**. Nos casos graves, as fendas nas bochechas se estendem quase até as orelhas.

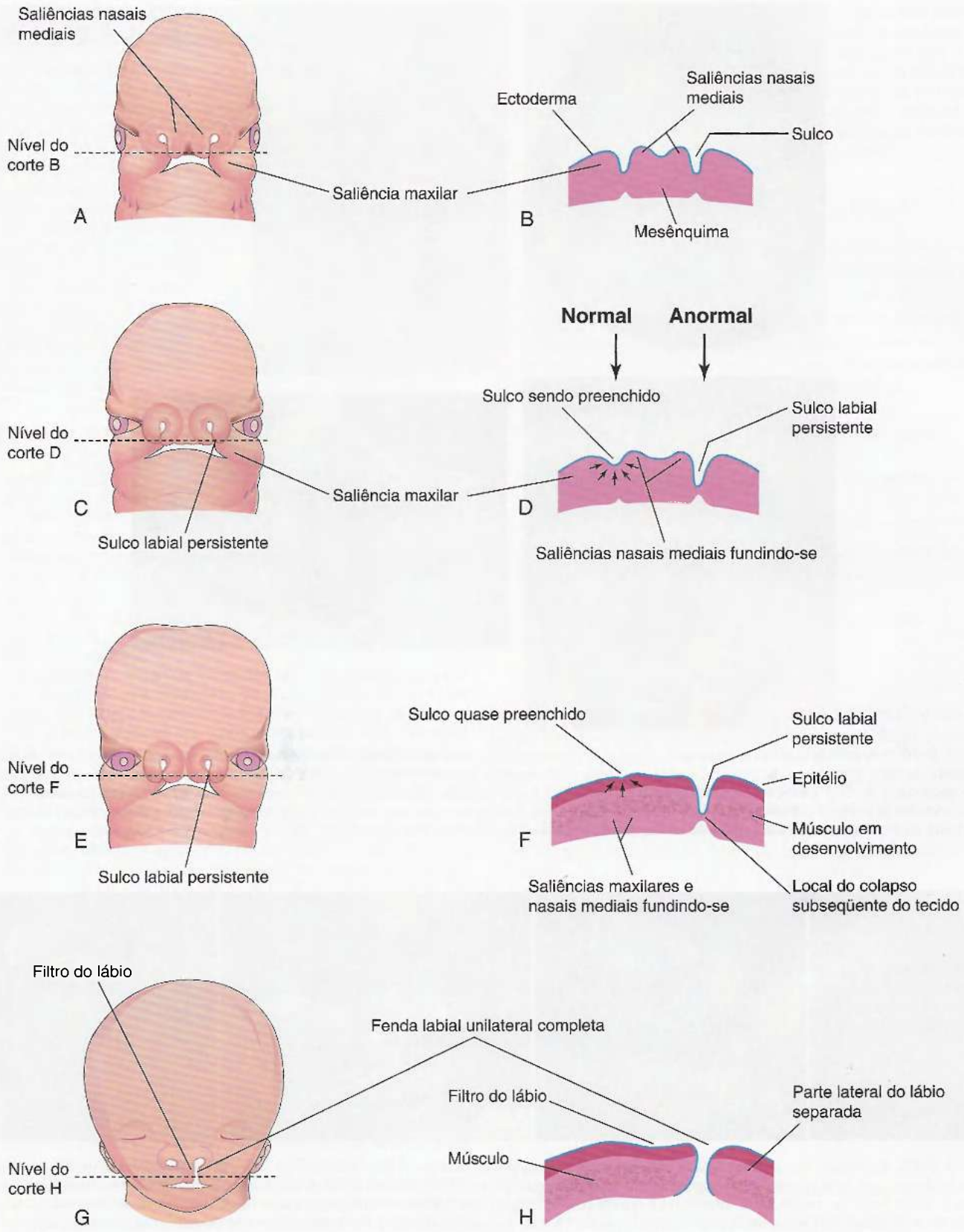


Figura 9-43. Desenhos ilustrando a base embriológica da fenda labial unilateral completa. **A,** Embrião de 5 semanas. **B,** Corte horizontal da cabeça ilustrando os sulcos entre as saliências maxilares e as saliências nasais mediais se fundindo. **C,** Embrião de 6 semanas mostrando um sulco labial persistente do lado esquerdo. **D,** Corte horizontal da cabeça mostrando o sulco sendo gradativamente preenchido do lado direito, após a proliferação do mesênquima (*setas*). **E,** Embrião de 7 semanas. **F,** Corte horizontal da cabeça mostrando que o epitélio à direita foi quase completamente deslocado para fora do sulco entre as saliências maxilar e nasal mediai. **G,** Feto de 10 semanas com uma fenda labial unilateral completa. **H,** Corte horizontal da cabeça após o estiramento do epitélio e a ruptura dos tecidos no soalho do sulco labial persistente do lado esquerdo, formando uma fenda labial unilateral completa.

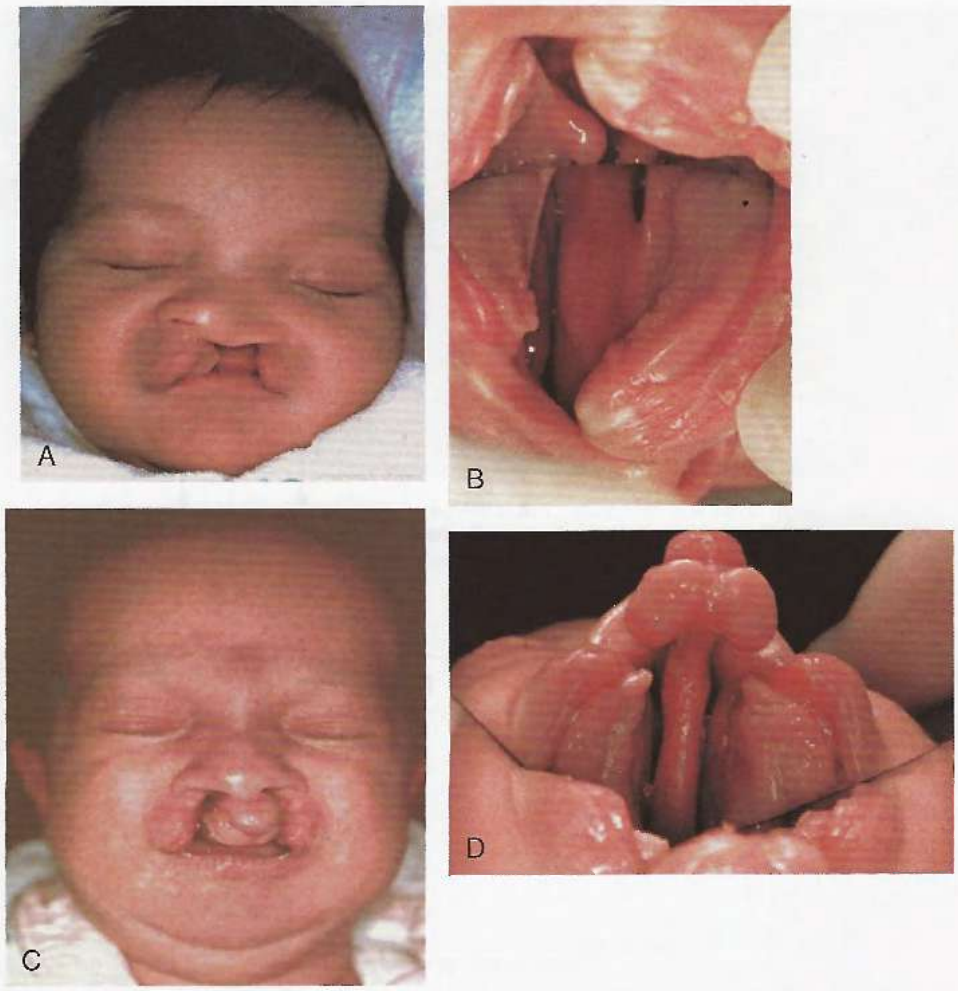


Figura 9-44. Fotografias ilustrando anomalias congênitas do lábio e do palato. **A,** Criança recém-nascida do sexo masculino com fenda unilateral completa do lábio e do palato. **B,** Fotografia intra-oral (feita com espelho) mostrando fenda unilateral completa do lado esquerdo do palato primário e do secundário. **C,** Criança recém-nascida do sexo feminino com fenda bilateral completa do lábio e fenda palatina. **D,** Fotografia intra-oral mostrando fenda bilateral completa do palato. Observe a protrusão maxilar e os dentes natais no ápice da gengiva em cada segmento menor. (Cortesia do Dr. John B. Mulliken, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, MA.)

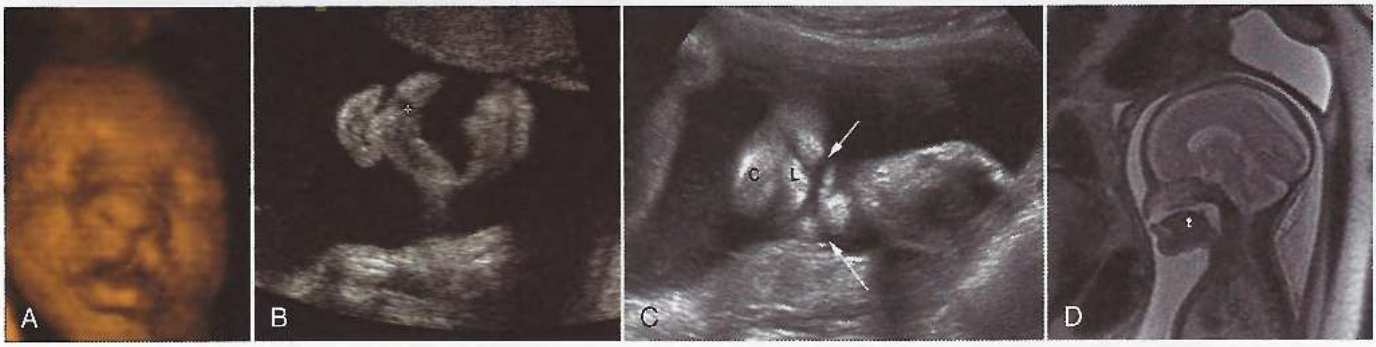


Figura 9-45. **A,** Imagem por ultra-sonografia tridimensional mostrando um feto com fenda unilateral do lábio. **B,** Ultra-sonografia coronal de uma boca fetal com uma fenda no lábio estendendo-se até a narina esquerda (+). Plano Coronal. **C,** Ultra-sonografia coronal de um feto mostrando uma fenda bilateral no lábio (*setas*), lábio inferior (L) e queixo (C). **D,** Imagem por ressonância magnética mostrando a ausência da linha média do palato fetal. Note o fluido acima da língua (t) sem o palato. (**A** e **B,** Cortesia de Dr. G. J. Reid, Department of Obstetrics, gynecology and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Women's Hospital, Winnipeg, Canada; **C** e **D,** Cortesia de Deborah Levine, MD, Director of Obstetric and Gynecologic Ultrasound, Bet Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA.)

Outras Anomalias Faciais

A **microstomia congênita** (boca pequena) resulta da fusão excessiva das massas mesenquimais dos processos maxilares e mandibulares do primeiro arco. Nos casos graves, a anormalidade pode estar associada ao subdesenvolvimento (hipoplasia) da mandíbula. A ausência do nariz ocorre quando não se formam os placóides nasais. Uma **narina única** resulta da formação de apenas um dos placóides nasais. O **nariz bífido** resulta da falta de fusão completa das saliências nasais mediais; as narinas são amplamente separadas e a ponte nasal é bífida. Nas formas leves de nariz bífido, há um sulco na ponta do nariz.

No início do segundo trimestre (Fig. 9-26), as características da face do feto podem ser identificadas por ultra-sonografia. Usando esta técnica de imagem (Fig. 9-45), as anomalias faciais do feto, como a fenda labial, são prontamente reconhecíveis.

RESUMO DO APARELHO FARÍNGEO

- A faringe primitiva é limitada lateralmente pelos **arcos faríngeos**. Cada arco é constituído por um eixo de mesênquima, coberto externamente por ectoderma e internamente por endoderma. O mesênquima original de cada arco deriva do mesoderma; mais tarde, **células da crista neural** migram para os arcos e constituem a fonte principal de seus componentes do tecido conjuntivo, incluindo cartilagem, osso e ligamentos das regiões oral e facial. Cada arco faríngeo contém uma artéria, uma haste cartilaginosa, um nervo e um componente muscular.
- Externamente, os arcos faríngeos são separados pelos sulcos faríngeos. Internamente, os arcos faríngeos são separados por evaginações da faringe — as **bolsas faríngeas**. Onde o ectoderma de um sulco entra em contato com o endoderma de uma bolsa, formam-se as **membranas faríngeas**. Os derivados adultos dos componentes dos vários arcos faríngeos estão resumidos na Tabela 9-1 e os derivados das bolsas estão ilustrados na Figura 9-8.
- Os **sulcos faríngeos** desaparecem, exceto os do primeiro par, que persistem como meato acústico externo. As membranas faríngeas também desaparecem, exceto as do primeiro par, que se tornam as membranas timpânicas. A **primeira bolsa faríngea** dá origem à cavidade timpânica, ao antro mastóideo e à tuba faringotimpânica. A **segunda bolsa faríngea** está associada ao desenvolvimento da tonsila palatina. O **timo** deriva do **terceiro par de bolsas faríngeas** e as **paratireóides** formam-se do **terceiro e quarto pares de bolsas faríngeas**.
- A **tireóide** forma-se a partir de uma projeção que cresce para baixo do soalho da faringe primitiva na região onde a língua se desenvolve. As células parafoliculares (células C) da tireóide derivam dos **corpos ultimofaríngeos**, que se originam principalmente do quarto par de bolsas faríngeas.
- Cistos, seios e fístulas branquiais podem se desenvolver a partir de partes do segundo sulco faríngeo, do **seio cervical** ou da segunda bolsa faríngea, que não se obliteram.
- Uma **tireóide ectópica** ocorre quando a tireóide não desce completamente de seu local de origem na língua. O ducto tireoglosso pode persistir ou seus remanescentes podem dar origem a cistos do ducto tireoglosso e a massas de tecido tireóideo ectópico. Cistos infectados podem perfurar a pele e formar seios do ducto tireoglosso, que se abrem anteriormente no plano mediano do pescoço.
- A **fenda labial** é uma anomalia congênita comum. Apesar de freqüentemente estarem associadas, a fenda labial e a palatina são anomalias etiologicamente distintas, que envolvem processos do desenvolvimento diferentes, que ocorrem em tempos diversos. A fenda labial resulta da não-fusão das massas mesenquimais das saliências nasais mediais e das maxilares, enquanto a fenda palatina resulta da não-aproximação e fusão das massas mesenquimais dos processos palatinos. A maioria dos casos de fenda labial, com ou sem fenda palatina, é causada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais (herança multifatorial).

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 9-1

A mãe de um menino de 2 anos de idade consultou seu pediatra sobre uma eliminação intermitente de material mucóide a partir de uma pequena abertura no lado do pescoço. Havia também extenso rubor e inchaço no terço inferior do pescoço, imediatamente anterior ao músculo esternocleidomastóideo.

- Qual o diagnóstico mais provável?
- Qual é a base embriológica provável para esta descarga mucóide intermitente?
- Discuta a etiologia desta anomalia congênita.

Caso 9-2

Durante uma tireoidectomia subtotal, um cirurgião só pode localizar uma paratireóide inferior.

- Onde poderia estar localizada a outra?
- Qual a base embriológica para a localização ectópica desta glândula?

Caso 9-3

Uma mulher jovem consultou seu médico sobre um inchaço na parte anterior do seu pescoço, logo abaixo do osso hióide.

- Que tipo de cisto poderia estar presente?
- Eles estão sempre no plano mediano?
- Discuta a base embriológica deste cisto.
- Com o que este inchaço poderia ser confundido?

Caso 9-4

Um menino nasceu com uma fenda labial unilateral, que se estendia para o soalho do nariz e pelo processo alveolar de sua maxila.

- Qual a base embriológica desta anomalia?
- Nenhum dos genitores tinha fenda labial ou palatina. É provável o envolvimento de fatores genéticos?
- Estas anomalias são mais comuns no sexo masculino?
- Qual a probabilidade de o próximo filho ter uma fenda labial?

Caso 9-5

Uma mãe epiléptica que tinha sido tratada com uma droga anticonvulsivante durante a gravidez deu à luz uma criança com fenda labial e palatina.

- Há alguma evidência que indique que estas drogas aumentem a incidência destas anomalias?
- Discuta as etiologias respectivas destes dois defeitos do nascimento.

Caso 9-6

Uma mãe consultou um pediatra porque seu filho havia nascido com a ponta da língua presa ao soalho da boca.

- Como é chamada esta anomalia?
- É uma anomalia comum?
- Discuta a base embriológica desta pequena anomalia.
- Quais são as complicações potenciais desta anomalia?

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Aburezq H, Daskalogiannakis J, Forrest C: Management of the prominent bilateral cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J 43:92, 2006.

Arnold JS, Werling U, Braunstein Em, et al: Inactivation of Tbx1 in the pharyngeal endoderm results in 22q11DS malformations. Development 133:977, 2006.

Avery JK, Chiego DJ Jr: Essentials of Oral Histology and Embryology. A Clinical Approach, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2006.

Benacerraf BR: Ultrasound evaluation of the fetal face. *In Callen PW (ed): Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham B: Oral Anatomy, Histology and Embryology, 3rd ed. Mosby, 2005.

Bhatnagar KP, Smith TD: The human vomeronasal organ. Part III: Postnatal development from infancy through the ninth decade. *J Anat 199*:289, 2001.

Breitsprecher L, Fanghanel J, Waite P, Steding G. Gasser R: Are there any new findings concerning the embryology and functional anatomy of the human muscles of facial expression? A contribution to the point selection, skin incision, and the muscle reconstruction for primary cheilo-rhinoplasties in patients with uni- and bilateral CLP. *Mund Kiefer Gesichtschir 6*:102, 2002.

Fisher DA, Polk DH: Development of the thyroid. *Bailliere's Clin Endocrin Metabol 3*:627, 1989.

Francis-West PH, Robson L, Evans DJR. Craniofacial development: The tissue and molecular interactions that control development of the head. Adv Anat Embryol Cell Biol 169:138, 2003.

Garg V, Yamagishi C, Hu T, et al: Tbx1, a DiGeorge syndrome candidate gene, is regulated by Sonic hedgehog during pharyngeal arch development. *Dev Biol 235*:62, 2001.

Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Goldmuntz E: DiGeorge syndrome: New insights. Clin Perinatol 32:963, 2005.

Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin LS: *Syndromes of the Head and Neck*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1990.

Gross E, Sichel J-Y: Congenital neck lesions. Surg Clin North Am 86:383, 2006.

Hall BK: *The Neural Crest in Development and Evolution*. New York Springer-Verlag, 1999.

Hall BK, Miyake T: Divide, accumulate, differentiate: cell condensation in skeletal development revisited. *Int J Dev Biol 39*:881, 1995.

Helms JA, Cordero D, Tapadia MD. New insights into craniofacial morphogenesis. Development, 132:851, 2005.

Hinrichsen K: The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. *Adv Anat Embryol Cell Biol 98*:1–79, 1985.

Jirásel JE: An Atlas of Human Prenatal Developmental Mechanics. Anatomy and Staging. London and New York, Taylor & Francis, 2004.

Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 6th ed. Philadelphia, Elsevier/WB Saunders, 2005.

Jugessur A, Murray JC:Orofacial clefting: Recent insights into a complex trait. Curr Opin Genet Dev 15:270, 2005.

Lale SM, Lele MS, Anderson VM: The thymus in infancy and childhood. *Chest Surg Clin NA 11*:233, 2001.

Leung AKC, Wong AL, Robson WLLM: Ectopic thyroid gland simulating a thyroglossal duct cyst: a case report. *Can J Surg 38*:87, 1995.

Mansilla MA, Cooper ME, Goldstein T, et al: Contributions of PTCH gene variants to isolated cleft lip and palate. Cleft Palate Craionfac J 43:21, 2006.

Marazita ML, Mooney MP:Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. Clin Plast Surg 31:125, 2004.

Mark M, Ghysenlinck NB, Chambon P: Retinoic acid signaling in the development of franchial arches. Curr Opin Genet Dev 14:591, 2004.

Moore KL, Dalley AD: Clinically Oriented Anatomy, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2006.

Moxham BJ: The development of the palate – a brief review. Eur J Anat 7 (Suppl 1):53-74, 2003.

Neale D, Burrow G: Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 31:893, 2004.

Nishimura Y: Embryological study of nasal cavity development in human embryos with reference to congenital nostril atresia. *Acta Anat 147*:140, 1993.

Noden DM: Cell movements and control of patterned tissue assembly during craniofacial development. *J Craniofac Genet Dev Biol 11*:192, 1991.

Noden DM: Vertebrate craniofacial development: novel approaches and new dilemmas. *Curr Opin Genet Dev 2*:576, 1992.

Noden DM, Francis-West P. The differenctiation and morphogenesis of craniofacial muscles. Dev Dyn 235:1194-1218, 2006.

Ogawa GSH, Gonnering RS: Congenital nasolacrimal duct obstruction. *J Pediatr 119*:12, 1991.

Rodrigues-Vásquez JF: Development of the stapes and associated structures in human embryos. J Anat 207:165, 2005.

Santagati F, Minoux M, Ren S-Y, et al: Temporal requirement of Hoxa2 in cranial neural crest skeletal morphogenesis. Development 132:4927, 2005.

Sata I, Ishikawa H, Shimada K, et al: Morphology and analysis of the development of the human temporomandibular joint and masticatory muscle. *Acta Anat 149*:55, 1994.

Severtson M, Petruzzelli GJ: Macroglossia. *Otolaryngol Head Neck Surg 114*:501, 1996.

Smith TD, Siegel MI, Bonar CJ, Bhatnagar KP, et al: The existence of the vomeronasal organ in postnatal chimpanzees and evidence for its homology to that of humans. *J Anat 198*:77, 2001.

Smith TD, Bhatnagar KP: The human vomeronasal organ. Part II: prenatal development. *J Anat 197*:421, 2000.

Sperber GH: Craniofacial Development. Hamilton BC Decker, 2001.

Sulik KK: Craniofacial development. In Turvey TA, Vig KWL, Fonseca RJ (eds): *Facial Clefts and Craniosynostosis. Principles and Management*. Philadephia, WB Saunders, 1996.

Vermeij-Keers C: Craniofacial embryology and morphogenesis: normal and abnormal. In Stricker M, Van der Meulen JC, Raphael B, Mazzola R (eds): *Craniofacial Malformations*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990.

Weinberg SM, Neiswanger K, Martin RA, et al: The Pittsburgh oral-facial cleft study: expanding the cleft phenotype. Background and justification. Cleft Palate Craniofac J 43:1, 2006.

Wyszynski DF, Sarkozi A, Czeizel AE: Oral clefts with associated anomalies: Methodological issues. Cleft Palate Craniofac J 43:1, 2006.

Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, et al: The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenat Diagn 22*:114, 2002.

10

O Sistema Respiratório

Primórdio Respiratório, *200*

Desenvolvimento da Laringe, *200*

Desenvolvimento da Traquéia, *202*

Desenvolvimento dos Brônquios e dos Pulmões, *203*

Maturação dos Pulmões, *204*

Resumo do Sistema Respiratório, *210*

Questões de Orientação Clínica, *210*

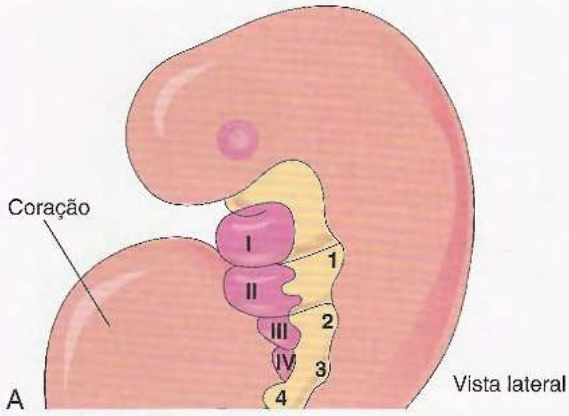
O desenvolvimento dos órgãos respiratórios superiores — as cavidades nasais, por exemplo, está descrito no Capítulo 9. Os órgãos respiratórios inferiores (laringe, traquéia, brônquios e pulmões) começam a se formar durante a quarta semana de desenvolvimento.

PRIMÓRDIO RESPIRATÓRIO

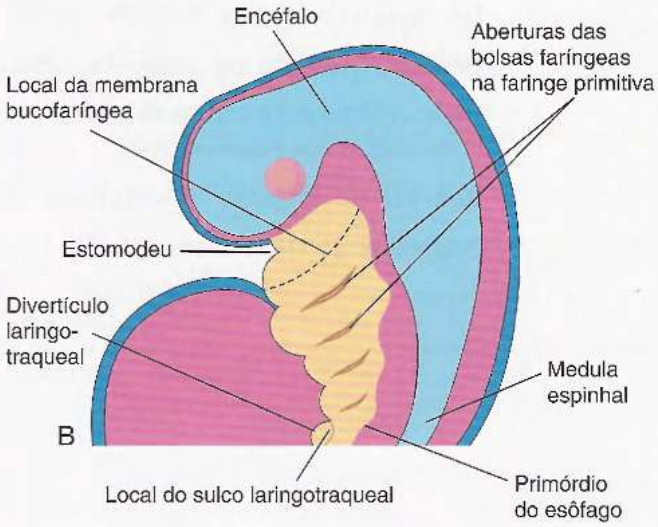
O **primórdio respiratório** é indicado, aproximadamente no 28º dia, por um sulco mediano na extremidade caudal da parede ventral da faringe primitiva — a **fenda laringotraqueal** (Fig. 10-1*C*). Este primórdio da árvore traqueobrônquica se desenvolve caudal ao quarto par de bolsas faríngeas. O endoderma do sulco laringotraqueal origina o epitélio e as glândulas da laringe, da traquéia, dos brônquios, como também o epitélio pulmonar. O tecido conjuntivo, cartilagens e musculatura lisa dessas estruturas se desenvolvem do mesoderma esplâncnico que envolve o intestino anterior (Fig. 10-4*A*). No final da quarta semana, a fenda já se evaginou para formar um **divertículo laringotraqueal** saculiforme (broto pulmonar), localizado na região ventral da porção caudal do intestino anterior (Figs. 10-1*B* e 10-2*A*). À medida que este divertículo se alonga, ele é envolvido pelo mesênquima esplâncnico e sua extremidade distal se dilata para formar um **broto traqueal** de forma globular (Fig. 10-2*B*). O divertículo respiratório logo se separa da faringe primitiva, entretanto, esta estrutura mantém-se em comunicação com ele através do **canal laríngeo primitivo** (Fig. 10-2*C*). **Pregas traqueoesofágicas** longitudinais se desenvolvem no divertículo laringotraqueal e, ao se aproximarem e se fusionarem, formam uma divisão — o **septo traqueoesofágico** (Fig. 10-2*D* e *E*). Este septo divide a porção cranial do intestino anterior em uma parte ventral, **tubo laringotraqueal** (primórdio da laringe, da traquéia, dos brônquios e dos pulmões), e uma parte dorsal (primórdio da orofaringe e do esôfago) (Fig. 10-2*F*). A abertura do tubo laringotraqueal na faringe torna-se o **canal laríngeo primitivo** (Figs. 10-2*C* e 10-3*C*).

DESENVOLVIMENTO DA LARINGE

O epitélio de revestimento da laringe desenvolve-se do endoderma da extremidade cranial do tubo laringotraqueal. As cartilagens da laringe desenvolvem-se das cartilagens do quarto e do sexto pares de arcos faríngeos (Capítulo 9). As **cartilagens laríngeas** desenvolvem-se do mesênquima que é derivado das *células da crista ventral*. O mesênquima desta região prolifera rapidamente produzindo um par de **tumefações aritenóides** (Fig. 10-3*B*). Essas tumefações crescem em direção à língua, transfor-



Os números romanos indicam os arcos faríngeos e os números arábicos indicam as bolsas faríngeas



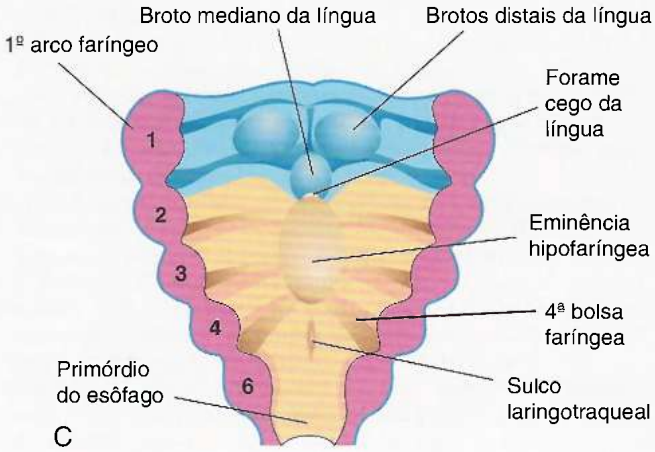


Figura 10-1. **A,** Vista lateral de um embrião de 4 semanas, ilustrando as relações do aparelho faríngeo com o sistema respiratório em desenvolvimento. **B,** Corte sagital da metade cranial do embrião. **C,** Corte horizontal do embrião ilustrando o assoalho da faringe primitiva e a localização do sulco laringotraqueal.

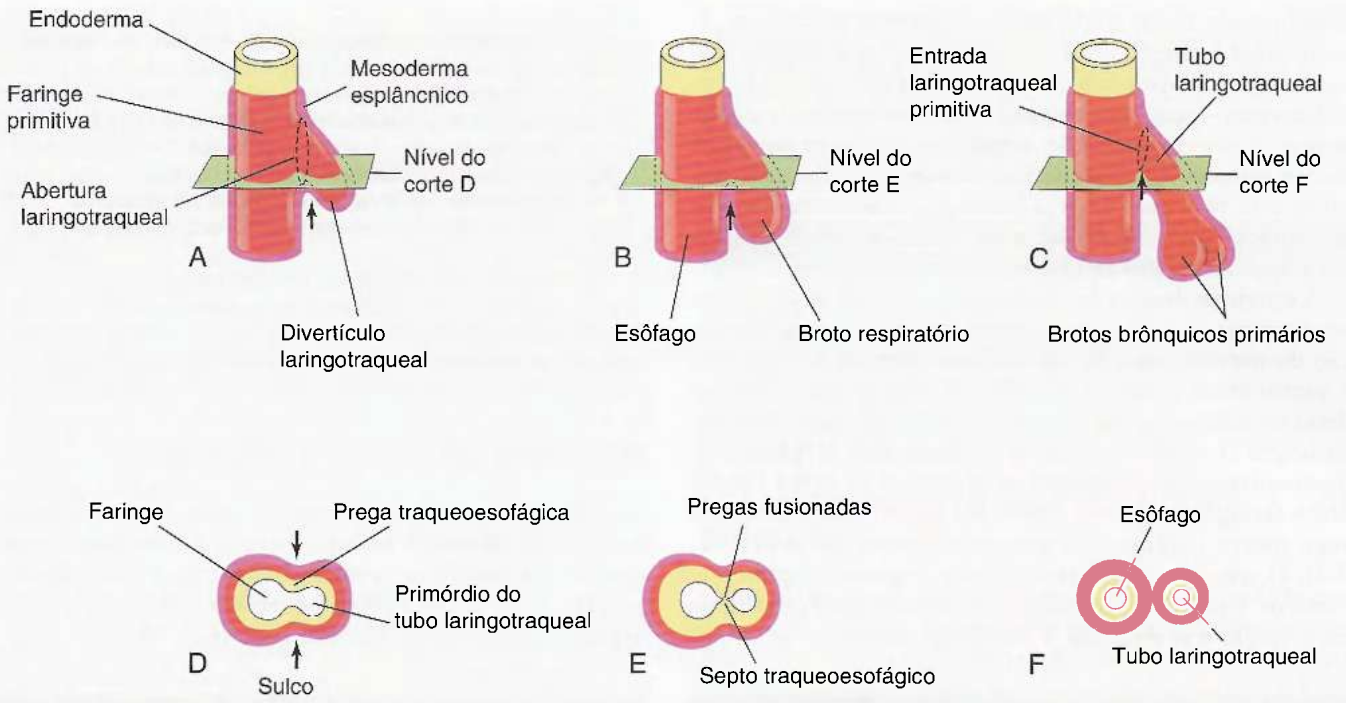


Figura 10-2. Estágios sucessivos do desenvolvimento do septo traqueoesofágico durante a quarta e a quinta semanas. **A** a **C,** Vistas laterais da porção caudal da faringe primitiva mostrando o divertículo respiratório e a divisão do intestino anterior em esôfago e tubo laringotraqueal. **D** a **F,** Cortes transversais ilustrando a formação do septo traqueoesofágico e mostrando como ele separa o intestino em tubo laringotraqueal e esôfago. As *setas* indicam alterações celulares resultantes do crescimento.

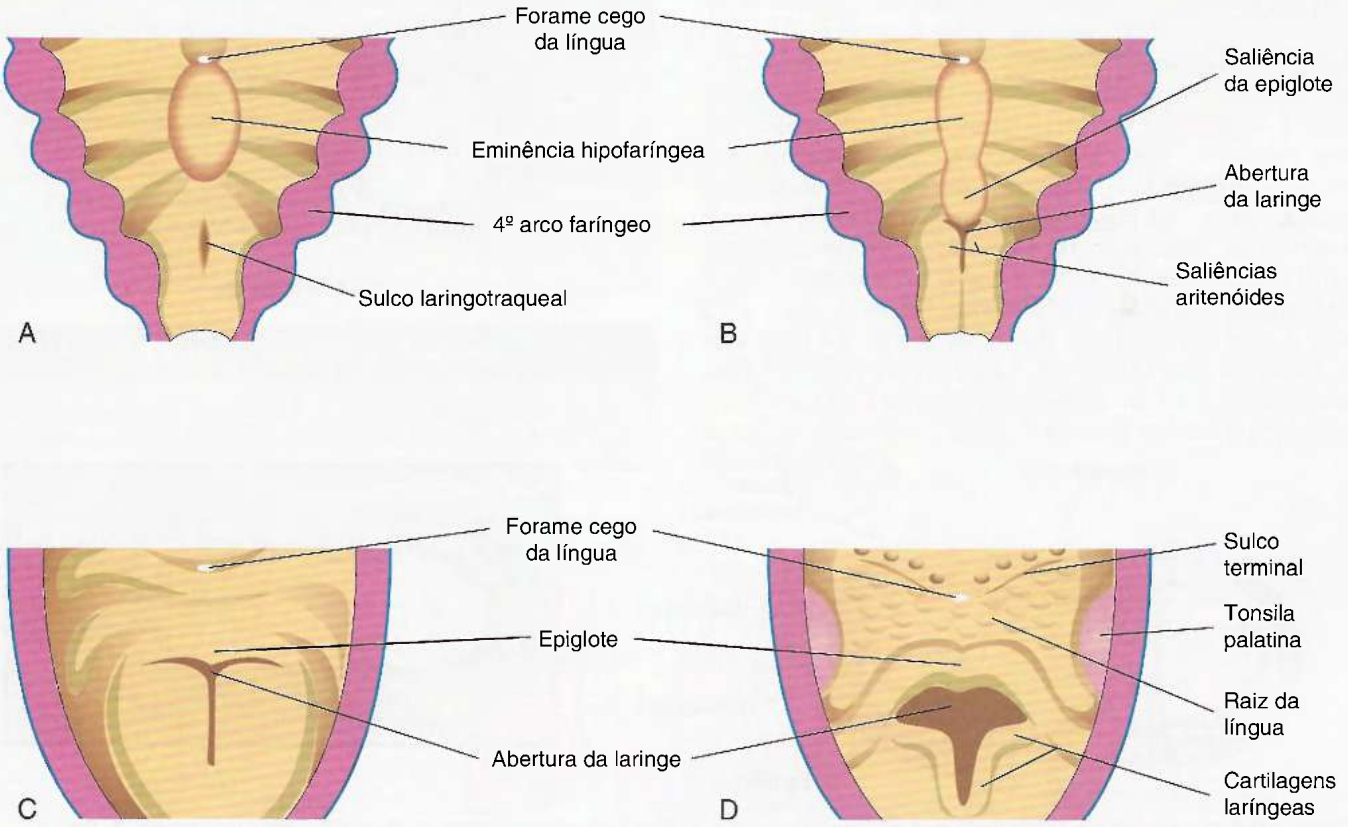


Figura 10-3. Estágios sucessivos do desenvolvimento da laringe. **A,** Com 4 semanas. **B,** Com 5 semanas. **C,** Com 6 semanas. **D,** Com 10 semanas. O epitélio de revestimento da laringe é de origem endodérmica. As cartilagens e os músculos da laringe originam-se do mesênquima do quarto e do sexto pares de arcos faríngeos. Note que a abertura da laringe muda de forma, antes semelhante a uma fenda, passa a ter o formato da letra T, à medida que o mesênquima que envolve a laringe em desenvolvimento prolifera.

mando a abertura fendiforme — a **glote primitiva** — num **canal laríngeo** em forma da letra T e reduzindo sua luz a uma estreita fenda. O epitélio laríngeo prolifera rapidamente, o que resulta em *oclusão temporária da luz da laringe*. A sua recanalização normalmente ocorre por volta da 10ª semana. Os ventrículos laríngeos se formam durante esse processo de recanalização. Esses recessos são delimitados por pregas da camada mucosa que se tornam em *pregas vocais* (cordas) e *pregas vestibulares*.

A **epiglote** desenvolve-se da porção caudal da *eminência hipofaríngea*, uma proeminência produzida por proliferação do mesênquima da extremidade ventral dos terceiro e quarto arcos faríngeos (Fig. 10-3*B* a *D*). A porção rostral dessa eminência forma o terço posterior ou parte faríngea da língua (Capítulo 9). Como os **músculos laríngeos** se desenvolvem de mioblastos do quarto e do sexto par de arcos faríngeos, eles são inervados pelos ramos do nervo vago (nervo craniano X) que suprem esses arcos (Tabela 9-1). O crescimento da laringe e da epiglote é rápido durante os 3 primeiros anos após o nascimento. Nessa época, a epiglote já alcançou a sua forma adulta.

Atresia Laríngea

Essa rara anomalia resulta da falta de recanalização da laringe e causa obstrução das vias aéreas superiores do feto — **síndrome da obstrução congênita das vias aéreas superiores**. Na região distal à atresia (bloqueio) ou à estenose (estreitamento) distal, as vias aéreas se dilatam, os pulmões estão aumentados e ecogênicos (capazes de produzir eco durante o exame ao ultra-som porque estão cheios de líquido), o diafragma está achatado ou invertido e há presença de ascite e/ou hidropisia (acúmulo de líquido seroso nos espaços intracelulares, causando um grave edema).

A atresia incompleta (rede laríngea) resulta da recanalização incompleta da laringe durante a 10ª semana. Uma rede membranosa se forma no nível das pregas vocais, obstruindo parcialmente as vias aéreas.

DESENVOLVIMENTO DA TRAQUÉIA

O endoderma que reveste o tubo laringotraqueal distal à laringe se diferencia em epitélio e nas glândulas da traquéia e no epitélio pulmonar. A cartilagem, o tecido conjuntivo e os músculos são derivados do mesênquima esplâncnico que circunda esse tubo (Fig. 10-4).

Fístula Traqueoesofágica

A fístula (passagem anormal) entre a traquéia e o esôfago ocorre em um a cada 3.000 a 4.500 recém-nascidos vivos

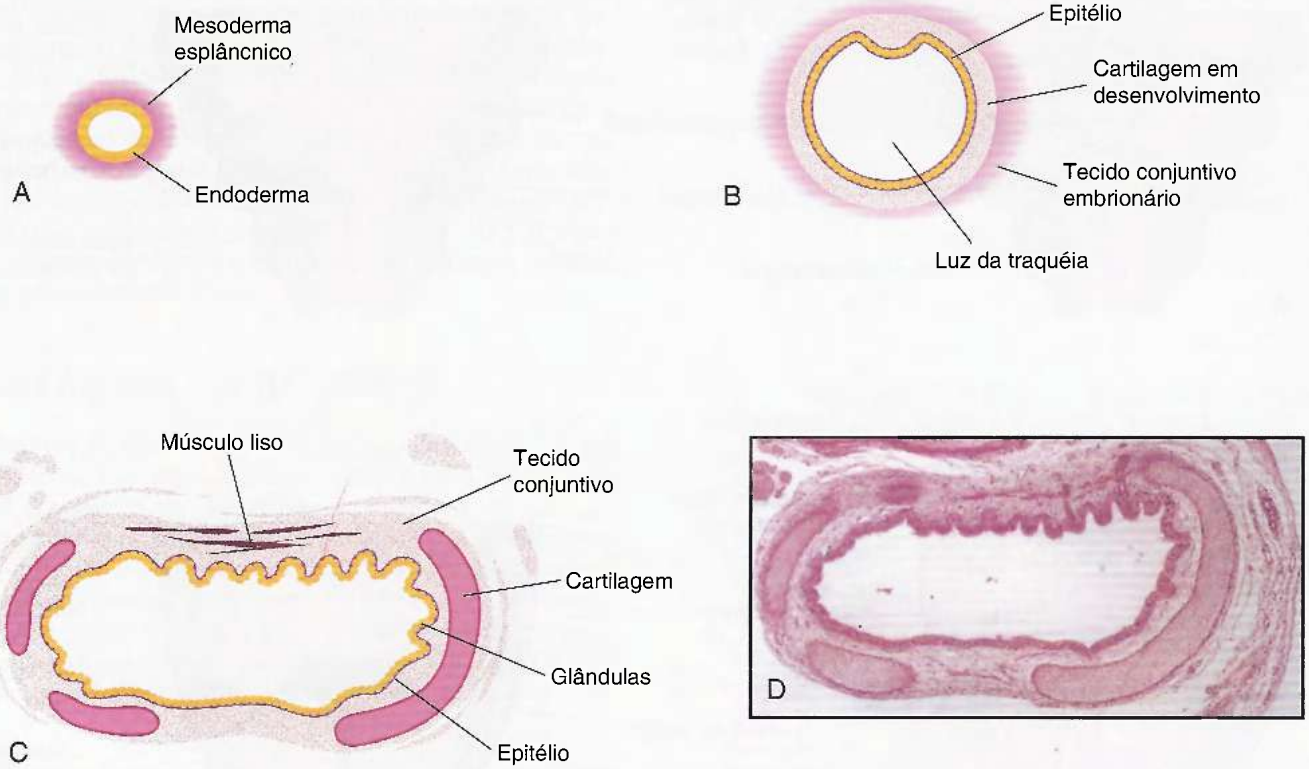


Figura 10-4. Cortes transversais através do tubo laringotraqueal ilustrando estágios sucessivos do desenvolvimento da traquéia. **A,** Com 4 semanas. **B,** Com 10 semanas. **C,** Com 11 semanas (desenho de uma micrografia em **D**). Note que o endoderma do tubo origina o epitélio e as glândulas da traquéia e que o mesênquima que envolve o tubo forma o tecido conjuntivo, músculos e cartilagem. **D,** Fotomicrografia de um corte transversal da traquéia em desenvolvimento na 12ª semana. (**D,** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

(Figs. 10-5 e 10-6); a maioria dos bebês afetados é do sexo masculino. Em mais de 85% dos casos a fístula está associada à atresia esofágica. A fístula traqueosofágica (FTE) resulta de uma divisão incompleta da porção cranial do intestino anterior em partes respiratória e esofágica, durante a quarta semana. A fusão incompleta das pregas traqueoesofágicas ocasiona a formação de um septo traqueoesofágico defeituoso e uma FTE entre a traquéia e o esôfago.

A *FTE é a anomalia mais comum do trato respiratório inferior.* Podem se desenvolver quatro variedades de FTE (Fig. 10-5). Na anomalia mais comum da parte superior, o esôfago termina em fundo cego (**atresia esofágica**); e na anomalia mais comum da parte inferior, o esôfago se une à traquéia próximo da sua bifurcação (Figs. 10-5*A* e 10-6). Outras variedades dessa anomalia estão ilustradas na Figura 10-5*B* a *D*. Bebês com o tipo comum de FTE e atresia esofágica apresentam tosse e se asfixiam quando deglutem devido ao acúmulo de quantidades excessivas de saliva na boca e no trato respiratório superior. Quando os bebês tentam engolir leite, o líquido enche rapidamente a bolsa esofágica e é regurgitado. O conteúdo gástrico também pode refluir do estômago para a traquéia e pulmões através da fístula. Este ácido refluído, e, em alguns casos, bile, pode resultar em **pneumonite** (inflamação dos pulmões), levando a um comprometimento pulmonar. O **polijdrâmnio** (Capítulo 7) está freqüentemente associado à atresia. O excesso de líquido amniótico ocorre porque ele não pode passar para o estômago e intestino para ser absorvido e em seguida transferido, via placenta, para o sangue materno.

Fenda Laringotraqueoesofágica

A laringe e a traquéia superior podem, incomumente, deixar de se separar completamente do esôfago. Isso resulta em uma conexão persistente de extensão variável entre essas estruturas normalmente separadas. Os sintomas desta anomalia congênita são semelhantes aos da fístula traqueoesofágica devido à aspiração para os pulmões, no entanto, ela pode ser diferenciada pela afonia (ausência de voz).

Estenose e Atresia Traqueais

O estreitamento (estenose) e a obstrução (atresia) da traquéia são anomalias incomuns freqüentemente associadas a uma das variedades de FTE. As estenoses e atresias provavelmente resultam de uma divisão desigual do intestino anterior na formação do esôfago e da traquéia. Às vezes, ocorre uma rede tissular obstruindo o fluxo do ar (atresia traqueal incompleta).

Divertículo Traqueal

Essa anomalia extremamente rara consiste em uma projeção da traquéia, semelhante ao brônquio, mas em fundo cego. Este brotamento pode terminar em tecido semelhante ao do pulmão, formando um lobo traqueal do pulmão.

DESENVOLVIMENTO DOS BRÔNQUIOS E DOS PULMÕES

O **broto traqueal** que se desenvolve na extremidade caudal do divertículo respiratório durante a quarta semana (Fig. 10-2*B*) logo se divide em duas tumefações — os **brotos brônquicos primitivos** (Figs. 10-2*C* e 10-7*A*). Esses brotos crescem lateralmente para os canais pericardioperitoneais, primórdios das cavidades pleurais (Fig. 10-7*B*). Os **brônquios secundários** e **terciários** logo se desenvolvem. Os brotos brônquicos, junto com o mesênquima esplâncnico circundante, diferenciam-se nos brônquios e suas ramificações, nos pulmões. No início da quinta semana, a conexão de cada broto com a traquéia cresce para formar o **brônquio principal** (Fig. 10-8).

O brônquio principal direito embrionário é ligeiramente maior do que o esquerdo e está orientado mais verticalmente. Essa relação embrionária persiste no adulto; conseqüentemente, um corpo estranho tem maior probabilidade de entrar no brônquio direito do que no esquerdo. O brônquio principal se divide em **brônquios secundários**, que formam os ramos lobares, segmentares e intra-segmentares (Fig. 10-8). No lado direito, o brônquio lobar superior supre o lobo superior, enquanto o brônquio inferior se subdivide em dois, um para o lobo médio e outro para o lobo inferior. No lado esquerdo, os dois brônquios secundários suprem os lobos pulmonares superior e inferior. Cada brônquio lobar sofre progressivas ramificações.

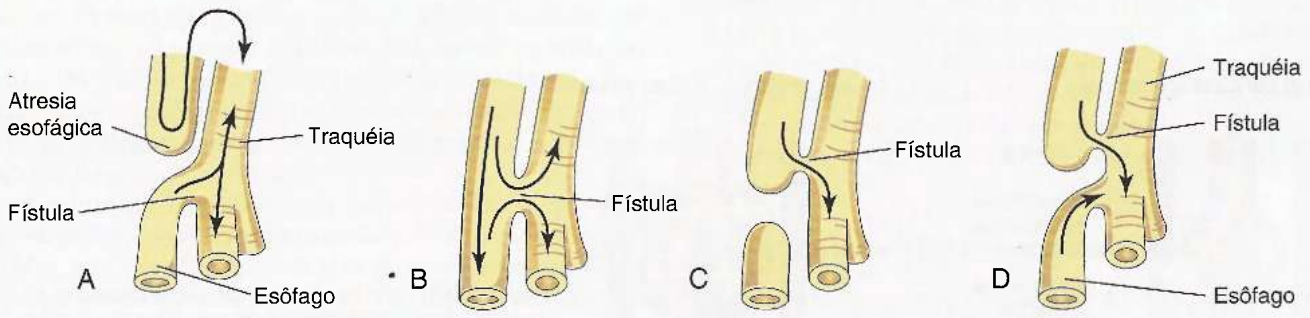


Figura 10-5. As quatro principais variedades de fístula traqueoesofágica (FTE). As direções possíveis dos fluxos dos conteúdos estão indicadas por *setas*. A atresia esofágica, como a ilustrada em **A,** está associada a FTE em mais de 85% dos casos. **B,** Fístula entre a traquéia e o esôfago. **C,** O ar não pode entrar no esôfago distal e no estômago. O ar pode entrar no esôfago distal e no estômago. **D,** O ar pode entrar no esôfago distal e no estômago, e o conteúdo esfágico e gástrico pode entrar na traquéia e nos pulmões.

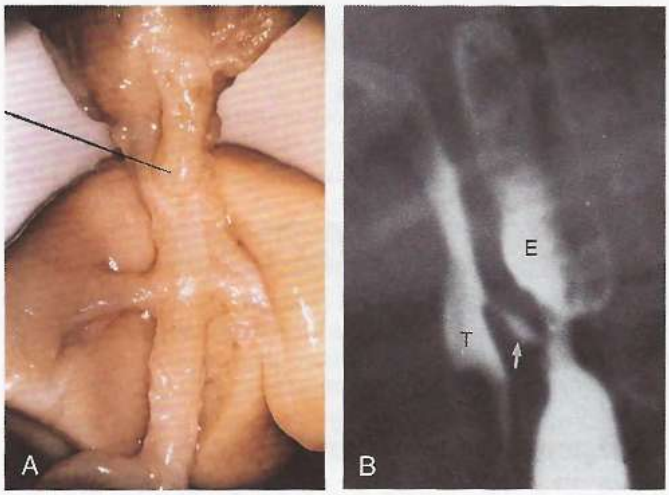


Figura 10-6. **A,** Fístula traqueoesofágica (FTE) em um feto de sexo masculino de 17 semanas. O segmento esofágico superior terminal em fundo cego (*apontador*). **B,** Radiografia com contraste de um bebê com FTE. Note a comunicação (*seta*) entre o esôfago (E) e a traquéia (T). (**A,** De Kalousek DK, et al: Pathology of the Human Embryo and Previable Fetus. New York, Springer Verlag, 1990; **B,** Cortesia do Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Os **brônquios segmentares**, 10 no pulmão direito e oito ou nove no esquerdo, começam a se formar em torno da sétima semana. À medida que isso ocorre, o mesênquima circundante também se divide. Cada brônquio segmentar com sua massa mesenquimal circunjacente é o primórdio de um **segmento broncopulmonar**. Na 24ª semana, cerca de 17 gerações de ramos se formaram e os **bronquíolos respiratórios** já se desenvolveram (Fig. 10-9*B*). Sete gerações adicionais de vias aéreas se formam após o nascimento.

Enquanto os brônquios se desenvolvem, as placas cartilaginosas também se formam a partir do mesênquima esplâncnico circundante. A musculatura lisa e o tecido conjuntivo brônquico, assim como o tecido conjuntivo e os capilares pulmonares, também são derivados desse mesênquima. À medida que os pulmões se desenvolvem, eles adquirem uma camada de **pleura visceral** a partir do mesênquima esplâncnico (Fig. 10-7). Com a expansão, os pulmões e as cavidades pleurais crescem caudalmente para o mesênquima da parede do corpo e logo ficam próximos ao coração. A parede torácica do corpo torna-se forrada por uma camada de **pleura parietal**, derivada do mesoderma somático (Fig. 10-7*B*).

Maturação dos Pulmões

A maturação dos pulmões é dividida em quatro períodos: pseudoglandular, canalicular, do saco terminal e alveolar.

Período Pseudoglandular (6ª à 16ª Semana)

O pulmão em desenvolvimento se parece histologicamente um pouco com uma glândula exócrina durante esse período (Figs. 10-9*A* e 10-10*A*). Na 16ª semana, todos os principais elementos estão formados, exceto aqueles envolvidos nas trocas gasosas. A respiração não é possível e por isso *os fetos que nascem durante este período são incapazes de sobreviver*.

Período Canalicular (16ª à 26ª Semana)

Este período se superpõe ao período pseudoglandular porque os segmentos craniais dos pulmões amadurecem mais rapidamente do que os caudais. Durante o período canalicular, a luz dos brônquios e dos bronquíolos terminais torna-se maior e o tecido pulmonar se torna altamente vascularizado (Figs. 10-9*B* e 10-10*B*). Durante a 24ª semana, de cada bronquíolo terminal nascem dois ou mais **bronquíolos respiratórios**, cada um dos quais se divide em três a seis passagens tubulares — os ductos alveolares. A respiração é possível no fim do período canalicular porque alguns **sacos terminais** (alvéolos primitivos) com delgadas paredes se desenvolveram nas extremidades dos bronquíolos respiratórios e também porque o *tecido pulmonar está bem vascularizado*. Embora fetos nascidos no final desse período possam sobreviver se forem submetidos a intensos cuidados, com freqüência eles morrem porque seu sistema respiratório e os outros sistemas ainda estão relativamente imaturos.

Período do Saco Terminal (26ª Semana ao Nascimento)

Durante este período, desenvolvem-se mais sacos terminais (Figs. 10-9*C* e 10-10*D*), e *suas células epiteliais se tornam muito delgadas*. Os capilares começam a fazer

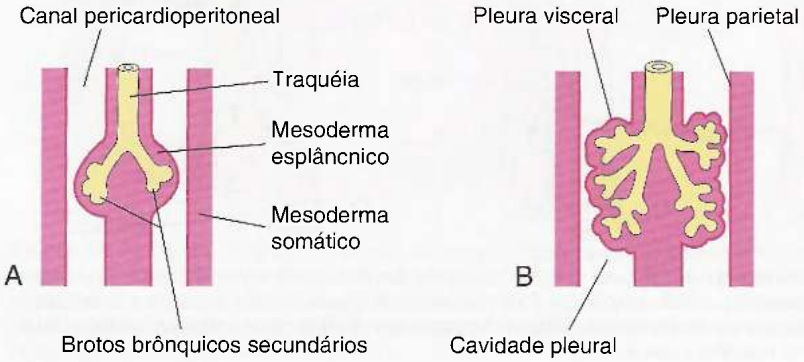


Figura 10-7. Diagramas ilustrando o crescimento dos pulmões em desenvolvimento para dentro do mesênquima esplâncnico adjacente às paredes mediais dos canais pericardioperitoneais (cavidades pleurais primitivas). O desenvolvimento dos folhetos da pleura também é mostrado. **A,** Com 5 semanas. **B,** Com 6 semanas.

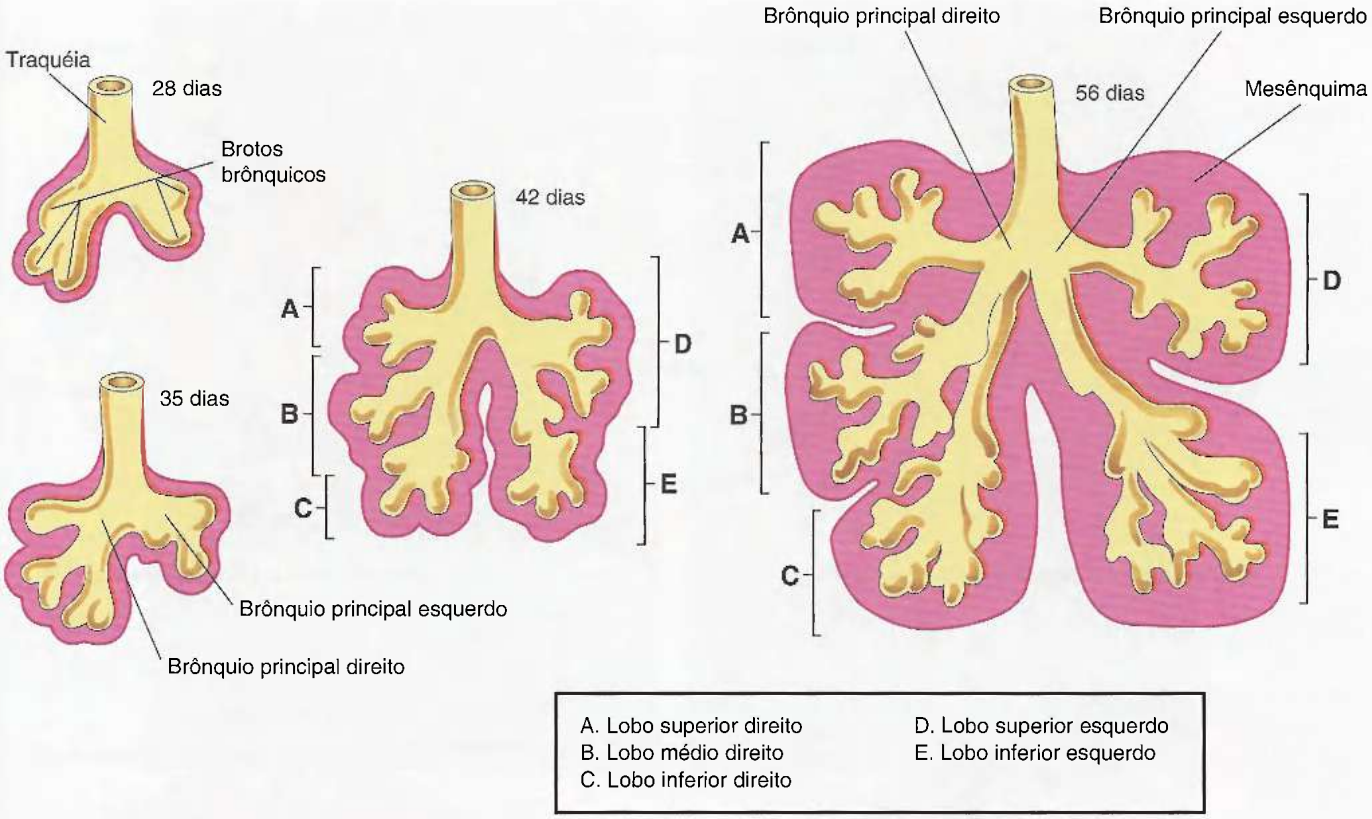


FIGURA 10-8. Estágios sucessivos do desenvolvimento dos brotos brônquicos, dos brônquios e dos pulmões.

protuberâncias para o interior desses alvéolos em desenvolvimento. O contato íntimo entre as células epiteliais e endoteliais estabelece a **barreira hematoaérea**, que permite trocas gasosas adequadas para a sobrevivência do feto se ele nascer prematuramente. Na 26ª semana, os sacos terminais são revestidos principalmente por células epiteliais pavimentosas de origem endodérmica — **células alveolares tipo I** ou pneumócitos — através dos quais ocorrem as trocas gasosas. A rede capilar prolifera rapidamente no mesênquima em torno dos alvéolos em desenvolvimento e há desenvolvimento concomitante de capilares linfáticos. Dispersas por entre as células pavimentosas estão as células epiteliais arredondadas secretoras — **células alveolares tipo II** — que *secretam o surfactante pulmonar*, uma mistura complexa de fosfolipídios. O **surfactante** forma uma película monomolecular sobre as paredes internas dos **sacos terminais**, baixando a tensão superficial na interface ar-alvéolo. Isso facilita a expansão dos sacos terminais (alvéolos primitivos) ao prevenir uma atelectasia (colapso dos sacos terminais durante a expiração).

A maturação das células alveolares tipo II e a produção de surfactante variam grandemente em fetos de diferentes idades gestacionais. A produção de surfactante aumenta durante os estágios terminais da gravidez, principalmente durante as últimas 2 semanas.

A produção de surfactante começa na 20ª semana, mas está presente somente em pequenas quantidades nos bebês prematuros; não alcança níveis adequados até o final do período fetal. Entre a 26ª e a 28ª semana após a fecundação, o feto pesa aproximadamente 1.000 g e estão presentes quantidades suficientes de sacos terminais e surfactante para permitir a sobrevivência de um bebê nascido prematuramente. Antes disso, os pulmões são comumente incapazes de proporcionar trocas gasosas adequadas, em parte porque a área da superfície alveolar é insuficiente e porque a vascularização é pouco desenvolvida. A simples presença de sacos terminais delgados ou de um epitélio alveolar primitivo não é tão importante quanto o desenvolvimento de uma vascularização pulmonar adequada e a presença de quantidade suficiente de surfactante, que é essencial para a sobrevivência e o desenvolvimento neural conseqüente de bebês prematuros. Conseqüentemente, os fetos nascidos prematuramente entre a 24ª e a 26ª semana após a fecundação podem sobreviver se receberem cuidados intensivos, entretanto podem sofrer de insuficiência respiratória devido à deficiência de surfactante. A sobrevivência destes recém-nascidos melhorou com o uso de corticosteróides antenatais, que induzem a produção de surfactante, além de terapia pós-natal de reposição de surfactante.

Período Alveolar (32ª Semana aos 8 Anos)

Quando exatamente acaba o período de saco terminal e começa o período alveolar depende da definição do termo **alvéolo**. Estruturas análogas aos alvéolos estão presentes em sacos na 32ª semana. O revestimento epitelial se adelgaça para uma camada epitelial pavimentosa extre-

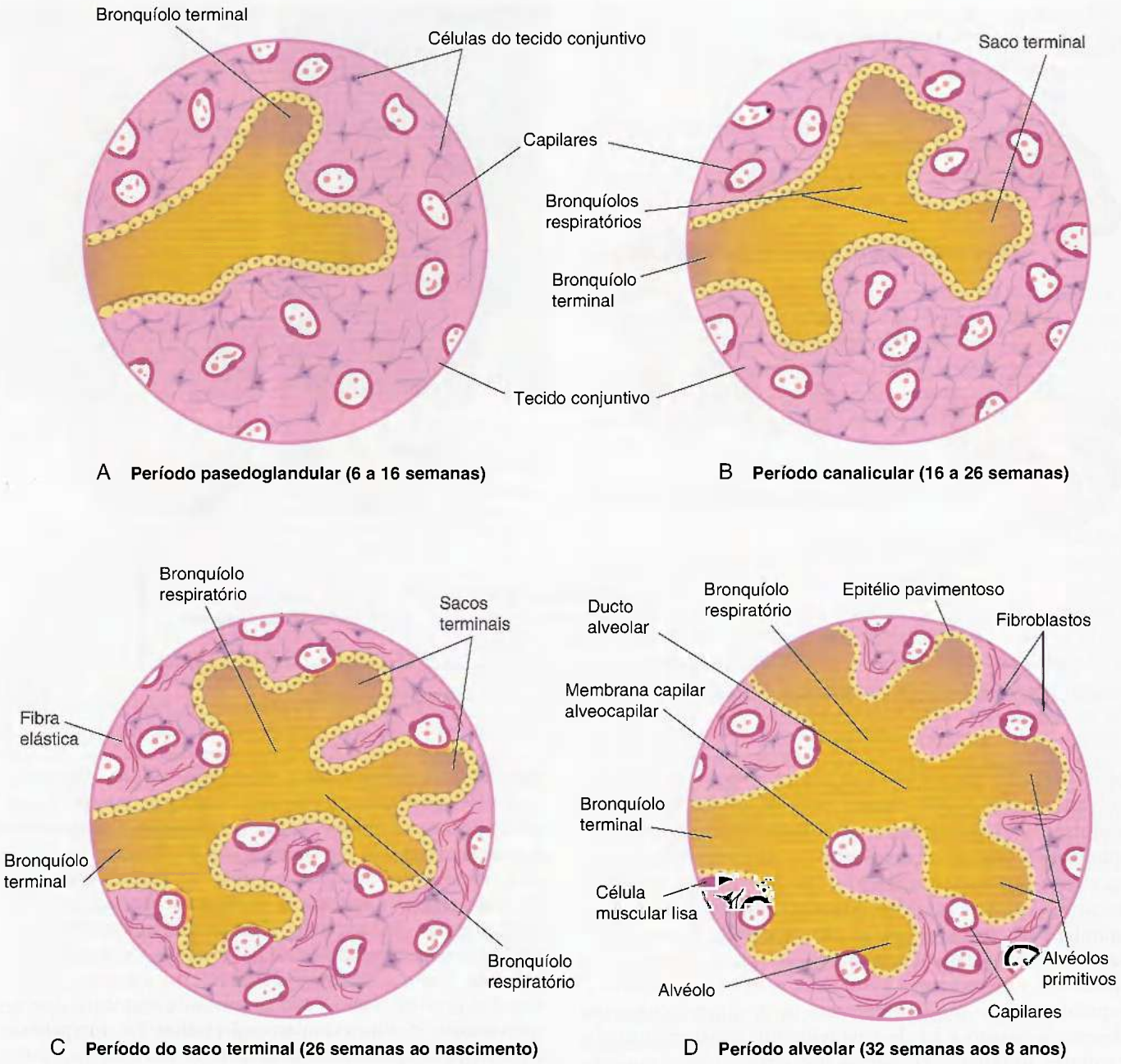


Figura 10-9. Desenhos de cortes histológicos ilustrando estágios sucessivos do desenvolvimento dos pulmões. **A** e **B,** Estágios iniciais do desenvolvimento do pulmão. **C** e **D,** Note que a membrana alveolocapilar é delgada e que alguns capilares fazem protuberâncias para o interior dos sacos terminais e alvéolos.

mamente fina. As células alveolares tipo I se tornam tão finas que os capilares adjacentes fazem protrusão para o interior dos sacos terminais (Figs. 10-9*D* e 10-10*D*). No final do período fetal, os pulmões são capazes de respirar porque a **membrana alveolocapilar** (barreira de difusão pulmonar ou membrana respiratória) é suficientemente delgada para permitir as trocas gasosas. Embora os pulmões não comecem a executar esta função vital até o nascimento, eles devem estar desenvolvidos o suficiente para serem capazes de funcionar logo que o bebê nasça.

No início do período alveolar, cada bronquíolo respiratório termina num agregado de **sacos alveolares** de delgadas paredes, separados entre si por tecido conjuntivo frouxo. Esses sacos terminais representam os futuros **ductos alveolares**. A transição da dependência da placenta para a atividade autônoma de trocas gasosas requer as seguintes mudanças adaptativas nos pulmões:

- Produção de quantidade adequada de surfactante nos alvéolos.
- Transformação dos pulmões de órgãos secretores para órgãos de trocas gasosas.
- Estabelecimento das circulações pulmonar e sistêmica em paralelo.

Alvéolos maduros característicos só se formam após o nascimento; cerca de 95% dos alvéolos se desenvolvem

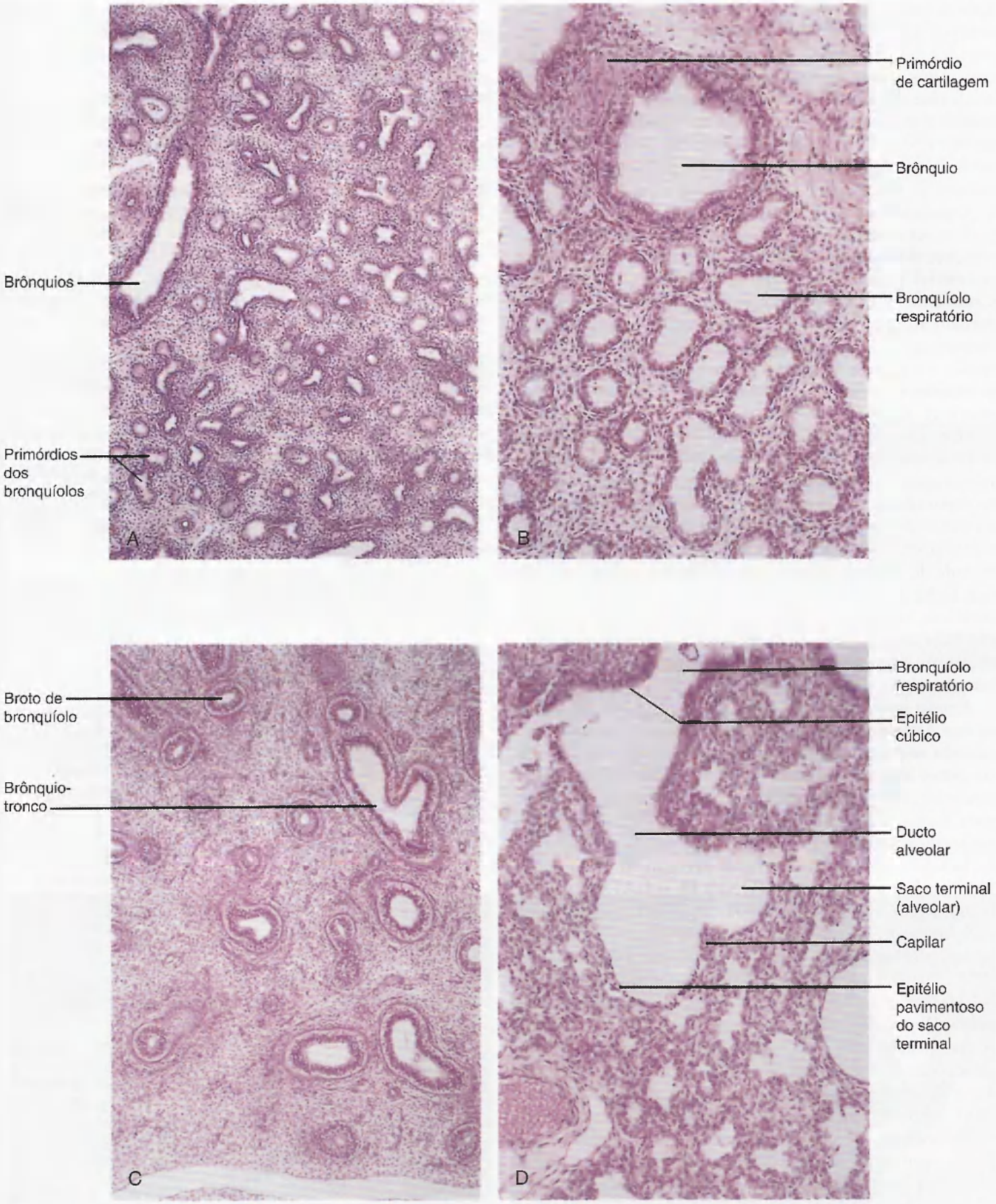


Figura 10-10. Fotomicrografias de cortes de pulmões humanos em desenvolvimento. **A,** Período pseudoglandular, 8 semanas. Note o aspecto "glandular" de pulmão. **B,** Período canalicular, 16 semanas. A luz dos brônquios e dos bronquíolos terminais estão dilatadas. **C,** Período canalicular, 18 semanas. **D,** Período do saco terminal, 24 semanas. Observe as paredes adelgaçadas dos sacos terminais (alvéolos primitivos) que se desenvolveram nas extremidades finais dos bronquíolos respiratórios. Observe também que a quantidade de capilares aumentou e que alguns deles estão intimamente associados aos alvéolos em desenvolvimento. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

após o nascimento. Antes do nascimento os alvéolos primitivos aparecem como pequenas protuberâncias nas paredes dos bronquíolos respiratórios e dos sacos terminais. Após o nascimento, os alvéolos primitivos se dilatam conforme o pulmão se expande, porém o maior crescimento dos pulmões em tamanho resulta de um aumento no número de bronquíolos respiratórios e também de alvéolos primitivos, e não do aumento do tamanho dessas estruturas. O desenvolvimento alveolar é, em grande parte, concluído até os 3 anos de idade, mas novos alvéolos podem ser acrescentados até os 8 anos de idade. Diferentemente dos alvéolos maduros, os alvéolos imaturos têm potencial para formar alvéolos primitivos adicionais. Conforme esses alvéolos aumentam de tamanho, eles se tornam alvéolos maduros. O principal mecanismo para o aumento do número de alvéolos é a formação de septos de tecido conjuntivo secundário que subdividem os alvéolos primitivos existentes. Inicialmente, os septos são espessos, mas logo são transformados em septos delgados maduros capazes de trocas gasosas.

O desenvolvimento pulmonar durante os primeiros meses após o nascimento é caracterizado por um aumento exponencial na superfície da barreira hematoaérea. Este aumento é acompanhado pela multiplicação de alvéolos e capilares. Aproximadamente 150 milhões de alvéolos, metade do número adulto, estão presentes nos pulmões de um bebê recém-nascido a termo. Nas radiografias torácicas, entretanto, os pulmões de bebês recém-nascidos são mais densos do que os pulmões adultos. Aproximadamente no oitavo ano de vida, há 300 milhões de alvéolos, número típico do adulto.

Estudos moleculares indicam que o desenvolvimento pulmonar é controlado por uma cascata de vias sinalizadoras, que são reguladas por expressões temporais e seqüenciais de genes altamente conservados. O cometimento e a diferenciação de células endodérmicas do intestino anterior para formar células epiteliais do tipo respiratórias estão associados à expressão de vários fatores de transcrição, incluindo o fator de transcrição tireoidiano (TTF-1), o fator nuclear do hepatócito (HNF) 3β, o GATA-6, e também outros membros da família de proteínas *Zinc-finger*, receptores do ácido retinóico e genes contendo domínio *homeobox* (Hox). Os genes Hox determinam o eixo ântero-posterior do embrião. O fator 10 de crescimento de fibroblastos e outros sinais do mesênquima esplâncnico provavelmente induzem o crescimento do broto traqueal. A ramificação do broto da traquéia e a sua proliferação dependem da interação epitélio (endoderma do intestino anterior)-mesênquima (mesoderma). A via de sinalização Wnt representa um papel essencial nas interações indutivas entre o epitélio e o mesênquima. Estudos recentes sugerem que a sinalização Wnt7b do epitélio regula a proliferação mesenquimal e a formação de vasos sangüíneos no pulmão. O padrão morfogênico do *sonic hedhog* (Shh-Gli) modula a expressão do fator 10 de crescimento de fibroblasto, que controla a ramificação dos brotos brônquicos. Além disso, o ácido retinóico morfogênico regula a Hox a5, b5 e c4, que são expressas no pulmão em desenvolvimento.

Movimentos respiratórios fetais (MRFs), que podem ser detectados por ultra-sonografia em tempo real, ocorrem antes do nascimento e exercem força suficiente para causar aspiração de líquido amniótico para os pulmões. Os MRFs ocorrem de forma intermitente (aproximadamente 30% deles durante o período de movimento rápidos dos olhos do sono) e são essenciais para o desenvolvimento normal dos pulmões (Fig. 10-11). O padrão dos MRFs é largamente usado no diagnóstico de trabalho de parto e na previsão de sobrevivência de um feto nascido prematuramente. No nascimento, o feto já realizou exercícios respiratórios por vários meses. Os MRFs, que aumentam com a aproximação da hora do parto, provavelmente condicionam os músculos respiratórios. Além disso, esses movimentos estimulam o desenvolvimento dos pulmões, possivelmente pela criação de um gradiente de pressão entre os pulmões e o líquido amniótico.

No nascimento, os pulmões apresentam, aproximadamente, metade do seu volume preenchido por líquido derivado da vesícula amniótica, dos próprios pulmões e das glândulas da traquéia. A aeração dos pulmões no nascimento não é tanto devida à dilatação dos órgãos colapsados e vazios, mas sim à substituição rápida do líquido intra-alveolar pelo ar. *O líquido dos pulmões é removido no nascimento por três vias*:

- Através da boca e do nariz por pressionamento do tórax fetal durante o parto.
- Pelas artérias e veias e capilares pulmonares.
- Pelos linfáticos.

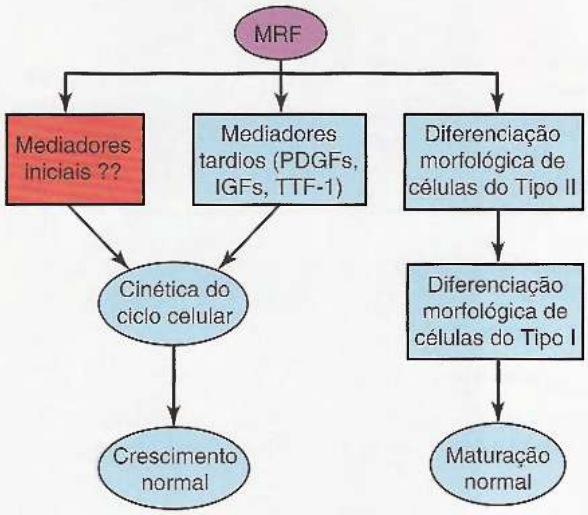


Figura 10-11. Os movimentos respiratórios fetais (MRFs) parecem ter um papel no crescimento pulmonar através de seus efeitos sobre a cinética do ciclo celular do pulmão ao regular a expressão de fatores de crescimento, tais como os fatores de crescimento derivados das plaquetas (PDGFs) e os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs), e ao estabelecer o gradiente da expressão do fator 1 da transcrição da tireóide (TTF-1) no último estágio da organogênese pulmonar (*i. e.*, mediadores tardios). Também se sugere que os movimentos respiratórios fetais influenciam a expressão de outros fatores de crescimento desconhecidos (*i. e.*, os mediadores iniciais) que são responsáveis pelas mudanças na cinética do ciclo celular nos estágios iniciais do desenvolvimento pulmonar. Os MRFs também parecem ser necessários para a diferenciação morfológica dos pneumócitos do tipo I e II. (De Inanlou MR, Bagma-Nibasheka M, Kablar B: The role of fetal breathing-like moviments in lung organogenesis. Histo Histopathol 20:1261, 2005.)

No feto próximo ao termo, os vasos linfáticos pulmonares são relativamente maiores e mais numerosos do que no adulto. A corrente linfática é rápida durante as primeiras horas após o nascimento e em seguida diminui. Três fatores são importantes para o crescimento dos pulmões: espaço torácico adequado para o crescimento pulmonar, MRFs e volume adequado do líquido amniótico.

Oligoidrâmnio e Desenvolvimento Pulmonar

Quando o oligoidrâmnio (quantidade insuficiente de líquido amniótico) é grave e crônico, devido à perda de líquido amniótico, o desenvolvimento pulmonar é retardado e resulta numa grave hipoplasia do órgão.

Pulmões de um Recém-nascido

Pulmões frescos e saudáveis sempre contêm algum ar; conseqüentemente, o tecido pulmonar deles removido flutuará em água. Um pulmão doente, parcialmente preenchido com líquido, pode não flutuar. É de significado médico-legal o fato de os pulmões de um bebê natimorto serem firmes e afundarem quando colocados em água porque contêm líquido e não ar.

Síndrome da Deficiência Respiratória (SDR)

Essa doença afeta *cerca de* 2% de bebês recém-nascidos, e aqueles nascidos prematuramente ainda são mais suscetíveis. Esses bebês desenvolvem uma respiração rápida e com dificuldade pouco depois do parto. A síndrome da deficiência respiratória também é conhecida como *doença da membrana hialina* (DMH). Estima-se que 30% de todas as doenças neonatais resultem de DMH ou de suas complicações. *A deficiência de surfactante é a principal causa de DMH.* Os pulmões estão subinflados e os alvéolos contêm um fluido com alto conteúdo protéico similares à membrana hiaiina ou vítrea. Acredita-se que esta membrana seja derivada de uma combinação de substâncias da circulação e do epitélio pulmonar lesado. Foi sugerido que a asfixia intra-uterina prolongada pode produzir alterações irreversíveis nas células alveolares tipo II, tornando-as incapazes de produzir surfactante. Parece haver outras causas para a ausência ou deficiência de surfactante em bebês prematuros e a termo. Ainda não foram identificados todos os fatores de crescimento e hormônios que controlam a produção do surfactante, porém a tiroxina e os corticosteróides que estão envolvidos na maturação do pulmão fetal, são potentes estimuladores dessa produção. *O tratamento com corticóides durante a gravidez acelera o desenvolvimento pulmonar e a produção de surfactante.* Este achado tem levado ao uso de corticóides (betametasona) na rotina clínica para a prevenção de DMH. Além disso, a administração de surfactante exógeno (*terapia de reprodução de surfactante*) reduz a gravidade de DMH e a mortalidade neonatal.

Lobo da Veia Ázigos

Este lobo aparece no pulmão direito em *cerca* de 1% da população. Ele se desenvolve quando o brônquio apical cresce superiormente, mediai ao arco da veia ázigos, em vez de lateral a ele. Como resultado, a veia fica no fundo de uma fissura no lobo superior, o que produz uma marca linear numa radiografia dos pulmões.

Cistos Pulmonares Congênitos

Acredita-se que os cistos (contendo ar ou líquido) sejam formados por dilatação de brônquios terminais. Eles provavelmente resultam de um distúrbio no desenvolvimento brônquico no final da vida fetal. Se vários cistos estão presentes, os pulmões têm um aspecto de favo de mel na radiografia. Os cistos pulmonares congênitos (Fig. 10-12) comumente estão presentes na periferia do pulmão.

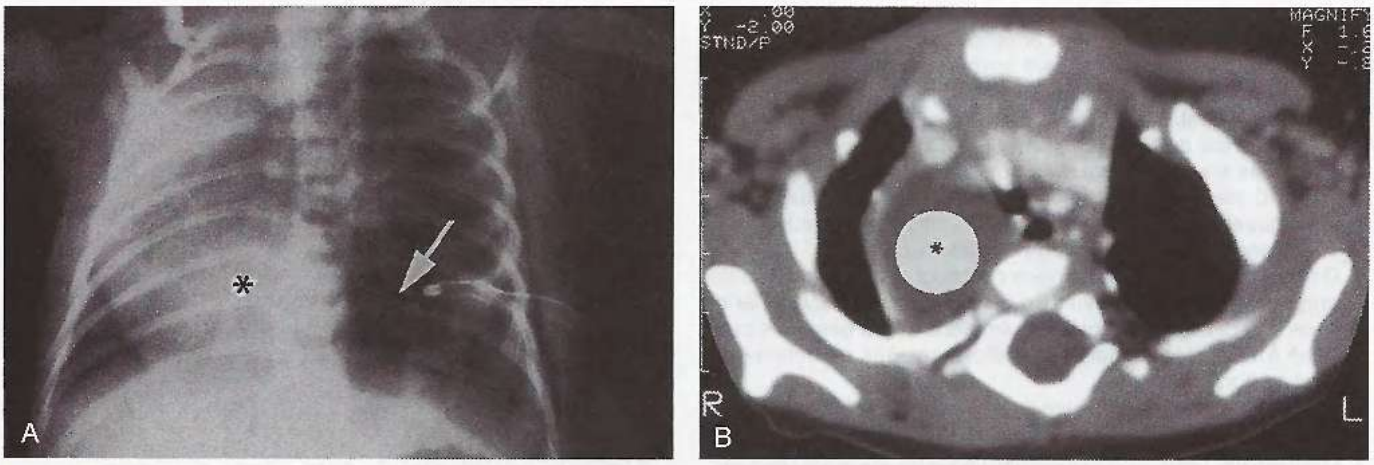


Figura 10-12. Cistos pulmonares congênitos. **A,** Radiografia do tórax (PA) de um bebê mostrando uma grande malformação adenomatóide cística congênita no lado esquerdo (*seta*). O coração (*asterisco*) foi deslocado para a direita. Note o tubo torácico no lado esquerdo, que foi inicialmente diagnosticado como pneumotórax (ar na cavidade pleural). **B,** Imagem de tomografia computadorizada axial do tórax de um bebê com um grande cisto broncogênico congênito no lado direito (*asterisco*). (Cortesia do Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Monitoba, Canadá.)

Agenesia Pulmonar

A ausência dos pulmões resulta da falta do desenvolvimento do broto brônquico. A agenesia de um só pulmão é mais comum do que a bilateral, mas ambas as condições são raras. A agenesia pulmonar unilateral é compatível com a vida. O coração e outras estruturas mediastínicas são deslocadas para o lado afetado e o pulmão existente é hiperexpandido.

Hipoplasia Pulmonar

Em bebês com hérnia diafragmática congênita (Capítulo 8), o pulmão é incapaz de se desenvolver normalmente porque é comprimido pelas vísceras abdominais anormalmente posicionadas. A hipoplasia pulmonar é caracterizada por um pulmão com volume bastante reduzido e hipertrofia do músculo liso nas artérias pulmonares. A hipertensão pulmonar leva a um fluxo sangüíneo reduzido através do sistema vascular pulmonar já que o sangue continua a vazar através do ducto arterial. A maioria dos bebês com hérnia diafragmática congênita morre de insuficiência respiratória, mesmo com ótimos cuidados pós-natais, porque os seus pulmões são muito hipoplásicos para a troca de ar, além de haver muita resistência para que o fluxo sangüíneo pulmonar suporte a vida extra-uterina.

Pulmao Acessório

Um pequeno pulmão acessório (*pulmão seqüestrado*) é muito raro. Ele está quase sempre localizado na base do pulmão esquerdo. Não se comunica com a árvore traqueo-brônquica e seu suprimento sangüíneo é de origem mais comumente sistêmica do que pulmonar.

RESUMO DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

- O sistema respiratório inferior inicia o seu desenvolvimento em torno da metade da quarta semana a partir de um sulco laringotraqueal mediano no assoalho da faringe primitiva.
- O sulco aprofunda-se para formar o divertículo respiratório, que logo se separa do intestino anterior pelas pregas traqueoesofágicas que se fundem para formar o septo traqueoesofágico. Este septo resulta na formação do esôfago e do tubo laringotraqueal.
- O endoderma do tubo laringotraqueal origina o epitélio e as glândulas traqueobrônquicas dos órgãos respiratórios inferiores. O mesênquima esplâncnico que circunda o tubo laringotraqueal forma tecido conjuntivo, cartilagem, músculo e vasos sangüíneos e linfáticos desses órgãos.
- O mesênquima do arco faríngeo contribui para a formação da epiglote e do tecido conjuntivo da laringe. Os músculos laríngeos são derivados do mesênquima dos arcos faríngeos caudais. As cartilagens laríngeas são derivadas de células da crista neural.
- O broto traqueal desenvolve-se na extremidade distai do divertículo laringotraqueal, o qual se divide em dois brotos brônquicos. Cada broto brônquico logo se expande para formar os brônquios principais, e em seguida esses brônquios se dividem nos ramos lobares, segmentares e subsegmentares.
- Cada brônquio segmentar, com seu mesênquima circunjacente, é o primórdio de um segmento broncopulmonar. A ramificação continua até que sejam formadas *aproximadamente* 17 gerações. Vias aéreas adicionais são formadas após o nascimento até que haja *cerca de* 24 gerações.
- O desenvolvimento dos pulmões está dividido em quatro períodos: pseudoglandular (6-16 semanas), canalicular (16-26 semanas), do saco terminal (26 semanas ao nascimento) e alveolar (32 semanas até *aproximadamente* 8 anos de idade).
- Por volta da 20ª semana, os pneumócitos do tipo II começam a secretar surfactante pulmonar. A deficiência de surfactante resulta na síndrome da deficiência respiratória ou doença da membrana hialina (DMH).
- A fístula traqueoesofágica (FTE) resulta da falta de separações do intestino anterior em esôfago e traquéia, e está geralmente associada à atresia esofágica.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 10-1

Um bebê recém-nascido apresentou tosse contínua e sufocação. Havia quantidade excessiva de secreção mucosa e saliva na boca do bebê, e ele apresentava considerável dificuldade em respirar. O pediatra não conseguiu passar um cateter através do esôfago até o estômago.

- Quais as anomalias congênitas que se suspeitaria nesse caso?
- Discuta as bases embriológicas desses defeitos.
- Que tipo de exame você pensaria em fazer para confirmar a hipótese diagnóstica?

Caso 10-2

Um bebê prematuro apresentou respiração rápida e superficial logo após o nascimento. Foi feito o diagnóstico de DMH.

- Como você pensa que o bebê deve ser atendido para superar as suas trocas inadequadas de oxigênio e gás carbônico?
- O que geralmente causa a DMH?
- Que tratamento clínico é atualmente usado para prevenir a DMH?
- Que substância, quando deficiente, está associada à DMH?

Caso 10-3

Os pais de um bebê recém-nascido foram informados de que seu filho tinha uma fístula entre a traquéia e o esôfago.

- Qual é o tipo mais comum de FTE?
- Qual é a sua base embriológica?
- Qual anomalia do trato digestivo está freqüentemente associada a esta malformação?

Caso 10-4

Um bebê recém-nascido com atresia esofágica apresentou insuficiência respiratória com cianose logo após o nascimento. As radiografias demonstraram presença de ar no estômago do bebê.

- Como o ar entrou no estômago?

- Que outros problemas podem ocorrer em um bebê com este tipo bastante comum de anomalia congênita.

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Abel R, Bush A, Chitty RS, et al: Congenital lung disease, In Chernick V, boat T, Wilmott R, bush A (eds): Kendg's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2006.

Bizzarro MJ, Gross I: Effects of hormones on lung development. Obstet Gynecol Clin Norte Am 31:949, 2004.

Bratu I, Flageole H, Chen M-F, et al: The multiple facets of pulmonary sequestration. *J Pediatr Surg 36:784, 2001.*

Brunner HG, van Bokhoven H: Genetic players in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Curr Opin Genet Dev 15:341, 2005.

Crelin ES: Development of the upper respiratory system. *Clin Symp 28:3, 1976.*

Goldstein RB: Ultrasound evaluation of the fetal thorax. In Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Haddad GG, Fontán JJP: Development of the respiratory system. In Behrman RE, Kliegman Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2004.

Holinger LD: Congenital anomalies of the larynx; congenital anomalies of the trachea and bronchi. In Behrman RE, Kliegman Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2004.

Inanlou MR, Bagma-Nibasheka M, Kablar B: The role of fetal breathing-like movements in lung organogenesis. Histol Histopathol 20:1261, 2005.

Jobe AH: Lung development and maturation. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Fanaroff and Matin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.

Kays DW: Congenital diaphragmatic hernia and neonatal lung lesions. Surg Clin North Am 86: 329, 2006.

Langston C"New concejpts in the pathology of congenital lung malformations. Semin Pediatr Surg 12:17, 2003.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2005.

Moya FR, Lally KP: Evidence-based management of infants with congenital diaphragmatic hernia. Sem Perinatol 29:112, 2005.

O'Rahilly R, Boyden E: The timing and sequence of events in the development of the human respiratory system during the embryonic period proper. *Z Anat Entwicklungsgesch 141:237, 1973.*

Rottier R, Tibboel D: Fetal lung and diaphragm development in congenital diaphragmatic heria. Semin Perinatl 29:86, 2005.

Sañudo JR, Domenech-Mateu JM: The laryngeal primordium and epithelial lamina. A new interpretation. *J Anat 171:207, 1990.*

Smith EI: The early development of the trachea and oesophagus in relation to atresia of the oesophagus and tracheo-oesophageal fistula. *Contr Embryol Carneg Instn 245:36, 1957.*

Spencer C, Neales K: Antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *BMJ 320:325, 2000.*

Turner BS, Bradshaw, W, Brandon D"Neonatal lung remodeling. J Perinat Neonat Nurs 19:362, 2006.

Warburton D, Schwarz M, Tefft D, et al: The molecular basis of lung morphogenesis. *Mech Dev 92:55, 2000.*

Wells LJ, Boyden EA: The development of the bronchopulmonary segments in human embryos of horizons XVII and XIX. *Am J Anat 95:163, 1954.*

Whitsett JA, Wert SE: Molecular determinants of lung morphogenesis. In Chernick V (ed): Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2006.

11

O Sistema Digestório

Intestino Anterior, *214*
- Desenvolvimento do Esôfago, *214*
- Desenvolvimento do Estômago, *215*
- Bolsa Omental, *215*
- Desenvolvimento do Duodeno, *218*
- Desenvolvimento do Fígado e do Aparelho Biliar, *218*
- Desenvolvimento do Pâncreas, *222*
- Desenvolvimento do Baço, *224*

Intestino Médio, *226*
- Rotação da Alça Intestinal Média, *226*
- Ceco e Apêndice, *229*

Intestino Posterior, *236*
- Cloaca, *237*
- O Canal Anal, *237*

Resumo do Sistema Digestório, *241*

Questões de Orientação Clínica, *243*

No início da quarta semana, o **intestino primitivo** está fechado na sua extremidade cranial pela **membrana bucofaríngea** (Fig. 9-1*E*) e na sua extremidade caudal pela **membrana cloacal** (Fig. 11-1*B*). O intestino primitivo se forma durante a quarta semana, quando as pregas cefálica, caudal e laterais incorporam a porção dorsal do saco vitelino no embrião (Capítulo 5). O endoderma do intestino primitivo origina a maior parte do epitélio e das glândulas do trato digestivo. O epitélio das extremidades cranial e caudal é derivado do ectoderma do **estomodeu** e do **proctodeu**, respectivamente (Fig. 11-1*A* e *B*).

Fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs — *fibroblast growth factors*) estão envolvidos na *padronização* inicial do *eixo ântero-posterior*, e acredita-se que a sinalização do FGF-4 a partir do ectoderma e do mesoderma adjacentes induzem o endoderma. Outros fatores secretados, como as ativinas, membros da superfamília do TGF-β, podem também contribuir para a formação do endoderma. O endoderma especifica informações temporais e posicionais essenciais para o desenvolvimento do intestino. Os tecidos muscular, conjuntivo e as outras camadas da parede do trato digestivo são derivados do mesênquima esplâncnico que circunda o intestino primitivo. Os fatores mesenquimais e as proteínas FoxF controlam a proliferação do epitélio endodermal que secreta o sonic hedgehog (Shh). Para fins de descrição, o intestino primitivo é dividido em três partes: intestino anterior, intestino médio e intestino posterior. *Estudos moleculares* sugerem que genes *Hox* e *ParaHox*, bem como sinais Shh, regulam a diferenciação regional do intestino primitivo para formar as suas diferentes porções.

INTESTINO ANTERIOR

Os derivados do intestino anterior são:

- A faringe primitiva e seus derivados.
- O sistema respiratório inferior.
- O esôfago e o estômago.
- O duodeno, proximal à abertura do ducto biliar.
- O fígado, o aparelho biliar (ductos hepáticos, vesícula biliar e ducto biliar) e o pâncreas.

Todos esses derivados do intestino anterior, exceto a faringe, o trato respiratório e a maior parte do esôfago, são vascularizados pelo tronco celíaco, a artéria do intestino anterior (Fig. 11-1*B*).

Desenvolvimento do Esôfago

O esôfago desenvolve-se a partir do intestino anterior imediatamente caudal à faringe (Fig. 11-1*B*). A separação da traquéia do esôfago pelo **septo traqueoesofágico** está descrita no Capítulo 10. Inicialmente, o esôfago é curto, mas ele se alonga rapidamente, graças, principalmente, ao crescimento e à descida do coração e dos pulmões. O esôfago alcança o seu comprimento final relativo durante a sétima semana. Seu epitélio e suas glândulas são derivados do endoderma. O epitélio prolifera e oblitera, parcial ou completamente, a luz; entretanto, a recanalização do esôfago normalmente ocorre no final do período embrionário. O músculo estriado que forma a camada muscular externa do terço superior do esôfago é derivado do mesênquima dos arcos faríngeos caudais. O músculo liso, principalmente no terço inferior do esôfago, se desenvolve do mesênquima esplâncnico circunjacente. Estudos recentes indicam uma transdiferenciação das células do músculo liso na parte superior do esôfago para o músculo estriado, que é dependente de fatores reguladores miogênicos. Ambos os tipos de músculos são inervados por ramos dos nervos vagos (nervo craniano X), que suprem os arcos faríngeos caudais (Tabela 9-1).

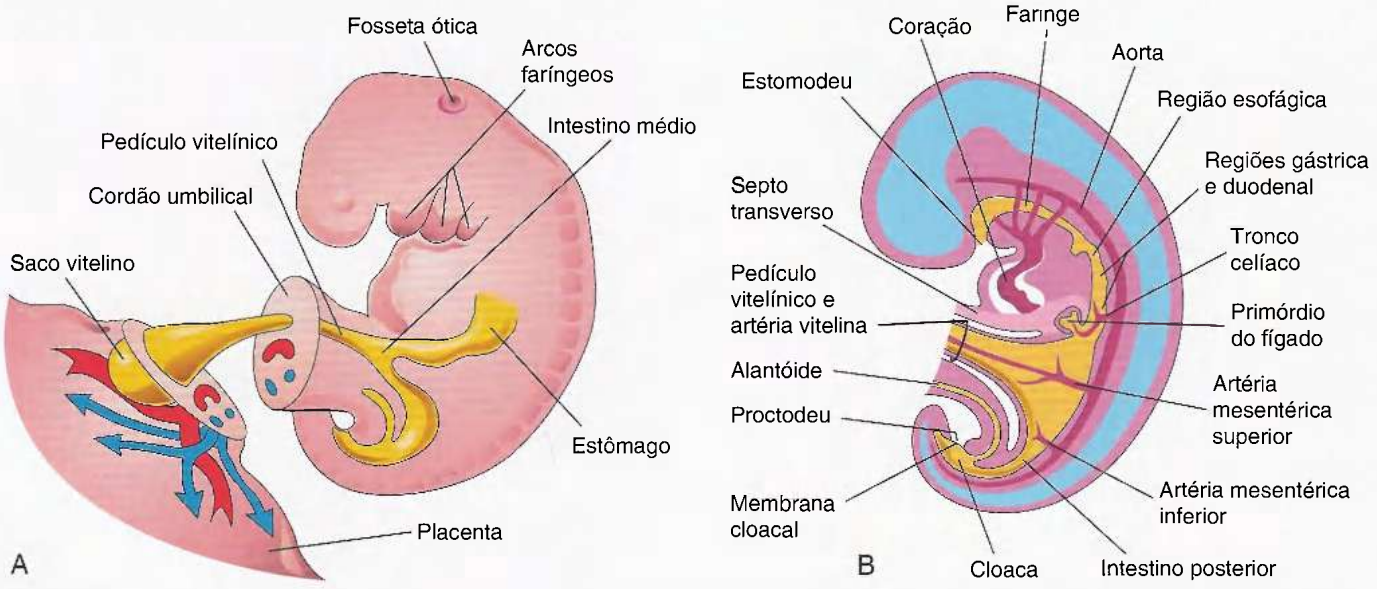


Figura 11-1. **A,** Vista lateral de um embrião de 4 semanas, mostrando a relação do intestino primitivo com o saco vitelino. **B,** Desenho de um corte mediano do embrião mostrando o sistema digestório primitivo e sua vascularização. O intestino primitivo é um tubo longo que se estende por todo o comprimento do embrião. Seus vasos sangüíneos são derivados de vasos que suprem o saco vitelínico.

Atresia Esofágica

O bloqueio do esôfago ocorre numa incidência de um em cada 3.000 a 4.500 bebês nascidos vivos. Cerca de um em cada três dos bebês afetados é prematuro. A atresia esofágica está associada à **fístula traqueoesofágica** em mais de 85% dos casos (Fig. 10-5). Ela pode ocorrer como uma anomalia isolada, mas isto é menos comum. A **atresia esofágica** resulta de um desvio do septo traqueoesofágico em uma direção posterior (Fig. 10-2); como resultado, há uma separação incompleta do esôfago do tubo laringotraqueal. A atresia esofágica pode estar associada a outras anomalias congênitas, por exemplo, atresia anorretal e anomalias do sistema urogenital. Nesses casos, a atresia resulta da falta de recanalização do esôfago durante a oitava semana do desenvolvimento. Acredita-se que a parada do desenvolvimento seja causada por proliferação defeituosa de células endodérmicas.

Um feto com atresia esofágica é incapaz de deglutir líquido amniótico; conseqüentemente, esse líquido não pode passar para o intestino para ser absorvido e transferido, através da placenta, para o sangue materno, para ser excretado. Isto resulta em *poliidrâmnio*, o acúmulo de uma quantidade excessiva de líquido amniótico. Os bebês recém-nascidos com atresia esofágica parecem inicialmente saudáveis. Baba excessiva pode ser notada logo após o nascimento, sendo que o diagnóstico de atresia esofágica deve ser considerado se o bebê não consegue se alimentar, apresentando regurgitação imediata e tosse. A incapacidade de se passar um cateter para o estômago através do esôfago é um forte indício de atresia esofágica. O exame radiológico demonstra a anomalia por apresentar a imagem do tubo nasogástrico preso na bolsa esofágica proximal. Atualmente, a correção cirúrgica dessa anomalia apresenta taxas de mais de 85% de sobrevida.

Estenose Esofágica

O estreitamento da luz do esôfago (estenose) pode existir em qualquer local, mas comumente ocorre no seu terço terminal, como uma rede ou um longo segmento do esôfago com luz filiforme. A estenose comumente resulta de uma recanalização incompleta do órgão durante a oitava semana de desenvolvimento, mas pode resultar também da deficiência no desenvolvimento de vasos sangüíneos na área afetada. Como resultado, ocorre a atrofia do segmento da parede esofágica.

Esôfago Curto (Hérnia Congênita do Hiato)

Inicialmente, o esôfago é muito curto. Se ele deixa de se alongar o suficiente à medida que o pescoço e o tórax se desenvolvem, parte do estômago pode se deslocar superiormente para o tórax, através do hiato esofágico — **hérnia congênita do hiato**. A maioria das hérnias esofágicas ocorre muito depois do nascimento, geralmente em pessoas de meia-idade, e resulta de um enfraquecimento e um alargamento do hiato esofágico no diafragma.

Desenvolvimento do Estômago

A porção final do intestino anterior é inicialmente uma simples estrutura tubular (Fig. 11-1*B*). Em torno da metade da quarta semana, uma ligeira dilatação indica o local do primórdio do estômago. No início, ele aparece como um alargamento fusiforme da porção caudal do intestino anterior e está orientado no plano mediano (Figs. 11-1 e 11-2*B*). Esse primórdio logo se expande e se amplia dorsoventralmente. Durante as próximas duas semanas, a face dorsal do estômago cresce mais rapidamente do que a sua face ventral; isso demarca a grande curvatura do estômago (Fig. 11-2*D*).

Rotação do Estômago

À medida que o estômago cresce e adquire a sua forma adulta, ele roda, vagarosamente, 90 graus no sentido horário (visto a partir da extremidade craniana) em torno do seu eixo longitudinal. Os efeitos da rotação do estômago são (Figs. 11-2 e 11-3):

- A face ventral (pequena curvatura) se desloca para a direita, e a dorsal (grande curvatura), para a esquerda.
- O lado esquerdo original se torna a superfície ventral, e o direito se torna a superfície dorsal.
- Antes da rotação, as extremidades cranial e caudal do estômago estão no plano médio (Fig. 11-2*B*). Durante a rotação e o crescimento, sua região cranial se move para a esquerda e ligeiramente para baixo, enquanto sua região caudal vai para a direita e para cima.
- Após a rotação, o estômago assume a sua posição final, com o seu eixo maior quase transversal ao eixo maior do corpo (Fig. 11-2*E*). A rotação e o crescimento do órgão explica por que o nervo vago esquerdo supre a sua parede anterior e o nervo vago direito inerva a sua parede posterior.

Mesentérios do Estômago

O estômago está suspenso na parede dorsal da cavidade abdominal pelo mesentério dorsal — o **mesogástrio dorsal** (Figs. 11-2*B* e *C* e 11-3*A*). Esse mesentério está originalmente no plano mediano, mas é levado para a esquerda durante a rotação e a formação da **bolsa omental** ou pequeno saco do peritônio (Fig. 11-3*A* a *E*). O mesentério ventral ou **mesogástrio ventral** prende o estômago e o duodeno ao fígado e à parede abdominal ventral (Fig. 11-2*C*).

Bolsa Omental

Fendas isoladas (cavidades) desenvolvem-se no mesênquima, formando o espesso mesogástrio dorsal (Fig. 11-3*A* e *B*). As fendas logo coalescem e formam uma única cavidade — a **bolsa omental**, ou pequena bolsa peritoneal (Fig. 11-3*C* e *D*). A rotação do estômago puxa o mesogástrio dorsal para a esquerda, aumentando assim a bolsa, um grande recesso da cavidade peritoneal. A bolsa omental se expande transversal e cranialmente, e logo vai se localizar entre o estômago e a parede abdominal posterior. Essa bolsa saculiforme facilita os movimentos do estômago.

A parte superior da bolsa omental é isolada quando o diafragma se desenvolve, formando um espaço fechado — a **bolsa infracardíaca**. Se persiste, geralmente ela está localizada na região medial do pulmão direito. A porção inferior da parte superior da bolsa omental persiste como

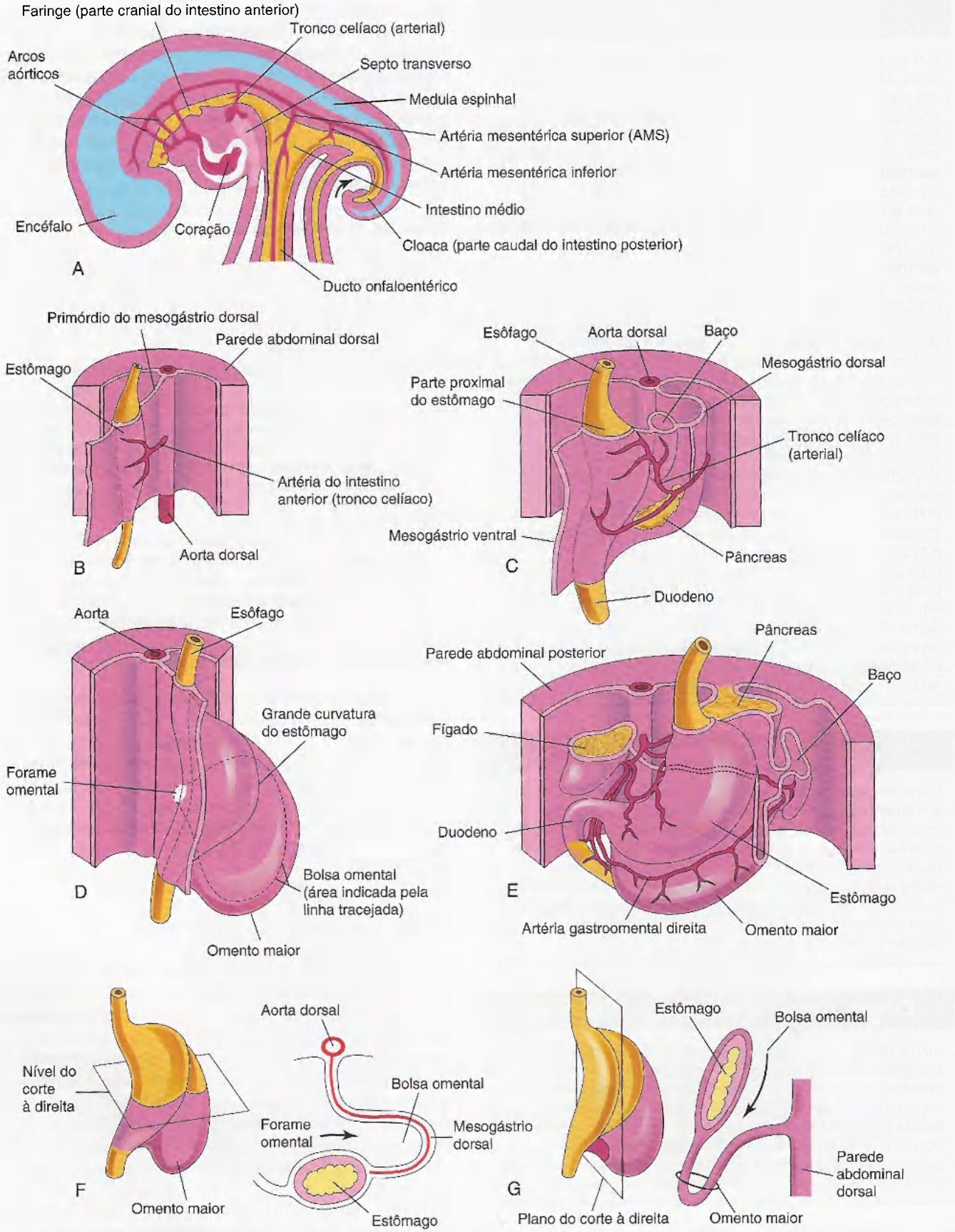


Figura 11-2. Desenvolvimento e rotação do estômago e formação da bolsa omental (pequeno saco) e omento maior. **A,** Corte mediano de um embrião de 28 dias. **B,** Vista ântero-lateral de um embrião de 28 dias. **C,** Embrião com cerca de 35 dias. **D,** Embrião com cerca de 40 dias. **E,** Embrião com cerca de 48 dias. **F,** Vista lateral do estômago e do omento maior de um embrião de cerca de 52 dias. O corte transversal mostra o forame omental e a bolsa omental. **G,** Corte sagital mostrando a bolsa omental e o omento maior. A *seta* em **F** e **G** indica o local do forame omental.

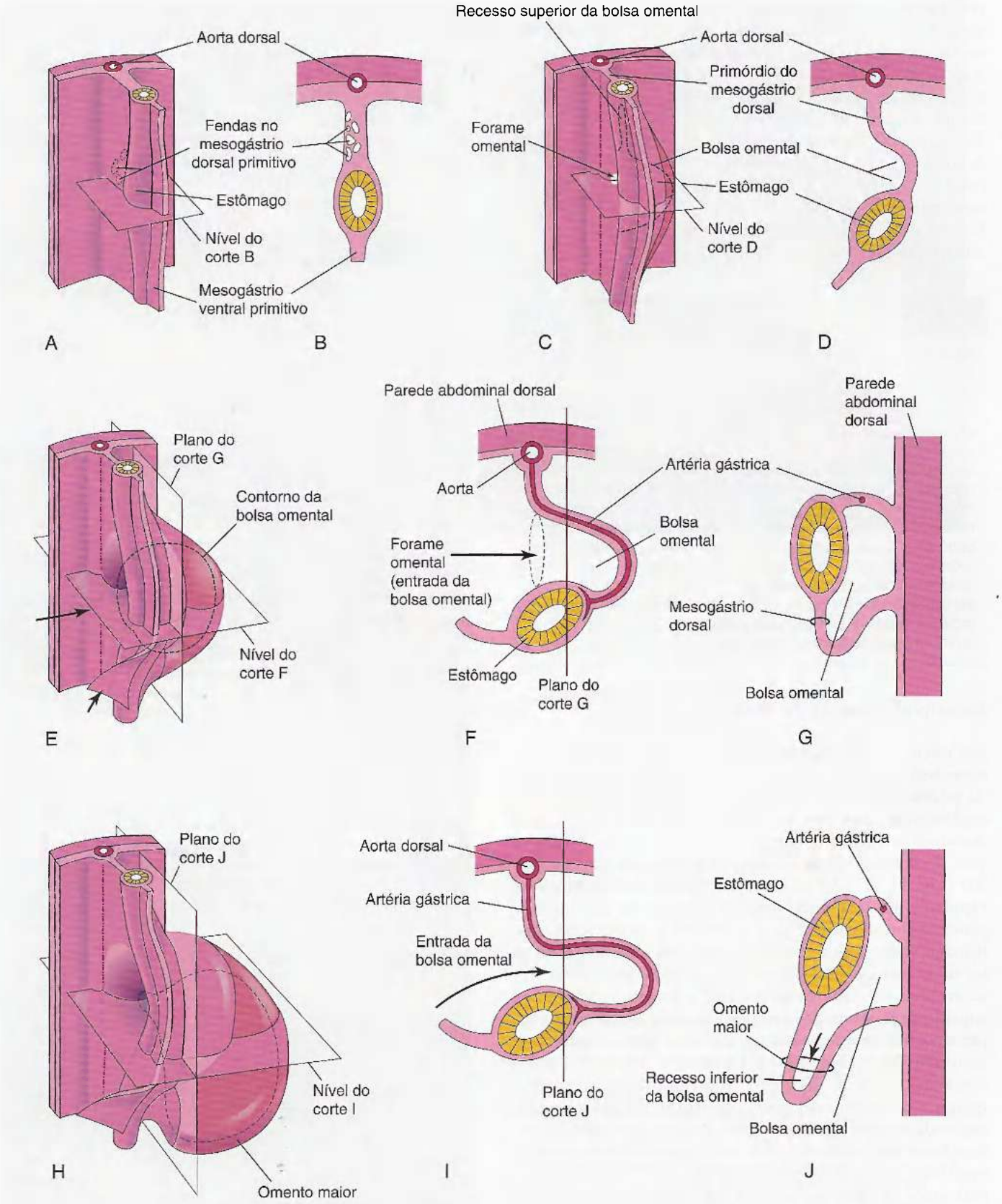


Figura 11-3. Desenvolvimento do estômago e de seus mesentérios, e formação da bolsa omental. **A,** Com 5 semanas. **B,** Corte transversal mostrando fendas no mesogástrio dorsal. **C,** Estágio mais avançado após coalescência das fendas para formar a bolsa omental. **D,** Corte transversal mostrando o aspecto inicial da bolsa omental. **E,** O mesentério dorsal se alongou e a bolsa omental se dilatou. **F** e **G,** Cortes transversal e sagital, respectivamente, mostrando o alongamento do mesogástrio dorsal e a expansão da bolsa omental. **H,** Com 6 semanas, mostrando o omento maior e a expansão da bolsa omental. **I** e **J,** Cortes transversais, respectivamente, mostrando o recesso inferior da bolsa omental e o forame omental. As *setas* em **E, F** e **I** indicam o local do forame omental. Em **J,** a *seta* indica o recesso inferior da bolsa omental.

recesso superior da bolsa omental. Conforme o estômago cresce, a bolsa omental se expande e forma o **recesso inferior da bolsa omental**, entre as camadas do mesogástrio dorsal alongadas — o **omento maior**. Essa membrana se projeta sobre os intestinos em desenvolvimento (Fig. 11-3*J*). O recesso inferior desaparece quando as camadas do omento maior se fundem (Fig. 11-15*F*). A bolsa omental se comunica com a parte principal da cavidade abdominal através de uma abertura — o **forame omental** (Figs. 11-2*D* e *F* e 11-3*C* e *F*). No adulto, este forame está localizado posteriormente à borda livre do omento menor.

Estenose Pilórica Hipertrófica Congênita

As anomalias do estômago são raras, com exceção da estenose pilórica hipertrófica. Essa anomalia afeta um em cada 150 fetos masculinos e um em cada 750 femininos. Bebês com essa anomalia apresentam um **expressivo espessamento do piloro**, a região do esfíncter distal do estômago (Fig. 11-4). As fibras musculares circulares e, em menor grau, as longitudinais do piloro estão hipertrofiadas. Isso resulta numa grave estenose do canal pilórico e na obstrução à passagem de alimento. Assim, o estômago se torna bastante distendido (Fig. 11-4*C*) e o bebê expele seu conteúdo gástrico com força considerável (vômitos em jato). O alívio cirúrgico da obstrução pilórica (*piloromiotomia*) é o tratamento comum. A causa da estenose pilórica congênita é desconhecida, mas a alta incidência em bebês gêmeos monozigóticos sugere o envolvimento de fatores genéticos.

Desenvolvimento do Duodeno

No início da quarta semana, o duodeno começa a se desenvolver a partir da porção caudal do intestino anterior, da porção cranial do intestino médio e do mesênquima esplâncnico associado ao endoderma dessas porções do intestino primitivo (Fig. 11-5*A*). A junção das duas porções do duodeno situa-se logo após a origem do ducto biliar (Fig. 11-5*D*). O duodeno em desenvolvimento cresce rapidamente, formando uma alça em forma de C que se projeta ventralmente (Fig. 11-5*B* a *D*). À medida que o estômago roda, a alça duodenal gira para a direita e vai se localizar retroperitonealmente (externa ao peritônio). Por se originar dos intestinos anterior e médio, o duodeno é suprido por ramos das artérias celíaca e mesentérica superior, artérias que vascularizam essas porções do intestino primitivo (Fig. 11-1). Durante a quinta e a sexta semanas, a luz do duodeno se torna progressivamente menor e é, temporariamente, obliterada, devido à proliferação de suas células epiteliais. Normalmente a vacuolização ocorre quando se dá a degeneração das células epiteliais; como resultado, o duodeno se recanaliza normalmente no final do período embrionário (Fig. 11-6*C* e *D*). Nessa ocasião, a maior parte do mesentério ventral já desapareceu.

Estenose Duodenal

A oclusão parcial da luz do duodeno — **estenose duodenal** (Fig. 11-6*A*) — geralmente resulta da recanalização incompleta do duodeno, em conseqüência de defeito na vacuolização (Fig. 11-6E_3). A maioria das estenoses envolve as porções horizontal (terceira) e/ou a ascendente (quarta) do duodeno. Por causa da oclusão, o vômito freqüentemente contém bile.

Atresia Duodenal

A oclusão completa da luz do duodeno — **atresia duodenal** (Fig. 11-6*B*) — não é comum. Durante o desenvolvimento duodenal, a luz é completamente fechada por células epiteliais. Se a recanalização deixa de ocorrer (Fig. 11-6D_3), um pequeno segmento do duodeno é obliterado (Fig. 11-6F_3). O bloqueio quase sempre ocorre na junção dos ductos biliar e pancreático (**ampola hepatopancreática**), mas ocasionalmente envolve a parte horizontal (terça parte) do duodeno. A investigação de famílias com **atresia duodenal familiar** sugere uma herança autossômica recessiva.

Em bebês com atresia duodenal, os vômitos começam poucas horas após o nascimento. Os vômitos quase sempre contêm bile; freqüentemente, há distensão do epigástrio — a região central superior do abdome — em razão de o estômago e a porção superior do duodeno estarem demasiadamente cheios. A atresia duodenal ocorre como anomalia isolada, mas outras graves anomalias congênitas estão freqüentemente associadas a ela; por exemplo: pâncreas anular (Fig. 11-11*C*), anomalias cardiovasculares e anomalias anorretais, e má rotação. É importante mencionar que aproximadamente um terço das crianças afetadas tem síndrome de Down e, além disso, 20% são prematuras. A atresia duodenal está associada à **êmese biliar** (vômito de bile) porque o bloqueio ocorre distai à abertura do ducto biliar.

O **poliidrânimo** também ocorre porque a atresia duodenal impede a absorção normal do líquido amniótico pelos intestinos. O diagnóstico de atresia duodenal é sugerido pela presença do "sinal da dupla bolha" nos exames radiológicos e ultra-sonográficos (Fig. 11-7). A aparência de dupla bolha é causada pelo estômago e duodeno proximal distendidos e cheios de ar.

Desenvolvimento do Fígado e do Aparelho Biliar

O fígado, a vesícula biliar e as vias biliares originam-se de um brotamento ventral — **divertículo hepático** — da porção caudal ou distal do intestino anterior, no início da quarta semana (Figs. 11-5*A* e 11-8*A*). Achados de estudos recentes sugerem que o divertículo hepático e o broto ventral do pâncreas se desenvolvem a partir de duas populações celulares do endoderma. Fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs), secretados em níveis suficientes pelo coração em desenvolvimento, interagem com células bipotenciais e induzem a formação do divertículo hepático. O divertículo hepático expande-se para o **septo transverso**, uma massa de mesoderma esplâncnico situada entre o coração e o intestino médio. O septo transverso forma o mesentério ventral nessa região.

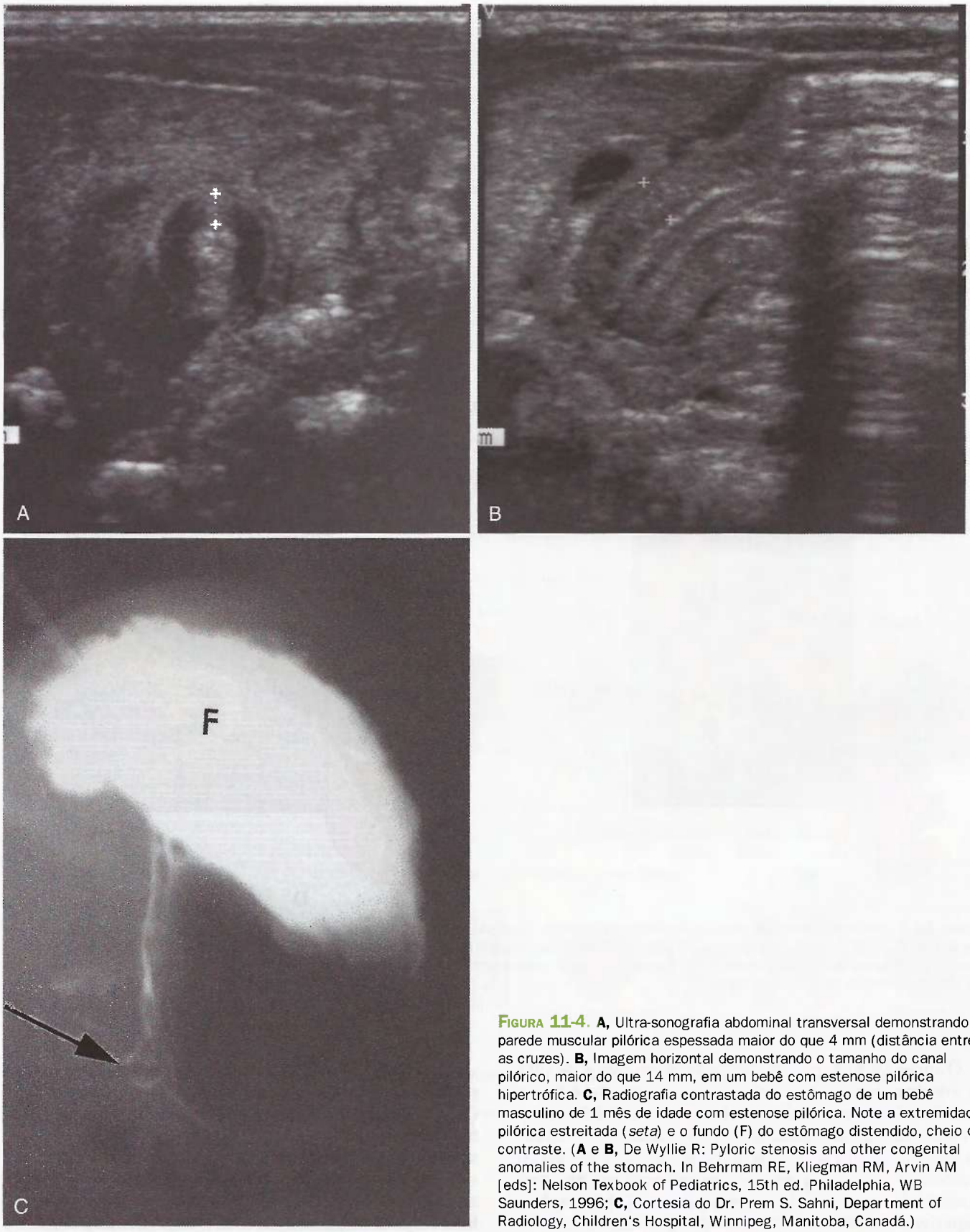


FIGURA 11-4. **A,** Ultra-sonografia abdominal transversal demonstrando a parede muscular pilórica espessada maior do que 4 mm (distância entre as cruzes). **B,** Imagem horizontal demonstrando o tamanho do canal pilórico, maior do que 14 mm, em um bebê com estenose pilórica hipertrófica. **C,** Radiografia contrastada do estômago de um bebê masculino de 1 mês de idade com estenose pilórica. Note a extremidade pilórica estreitada (*seta*) e o fundo (F) do estômago distendido, cheio de contraste. (**A** e **B,** De Wyllie R: Pyloric stenosis and other congenital anomalies of the stomach. In Behrmam RE, Kliegman RM, Arvin AM [eds]: Nelson Texbook of Pediatrics, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996; **C,** Cortesia do Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

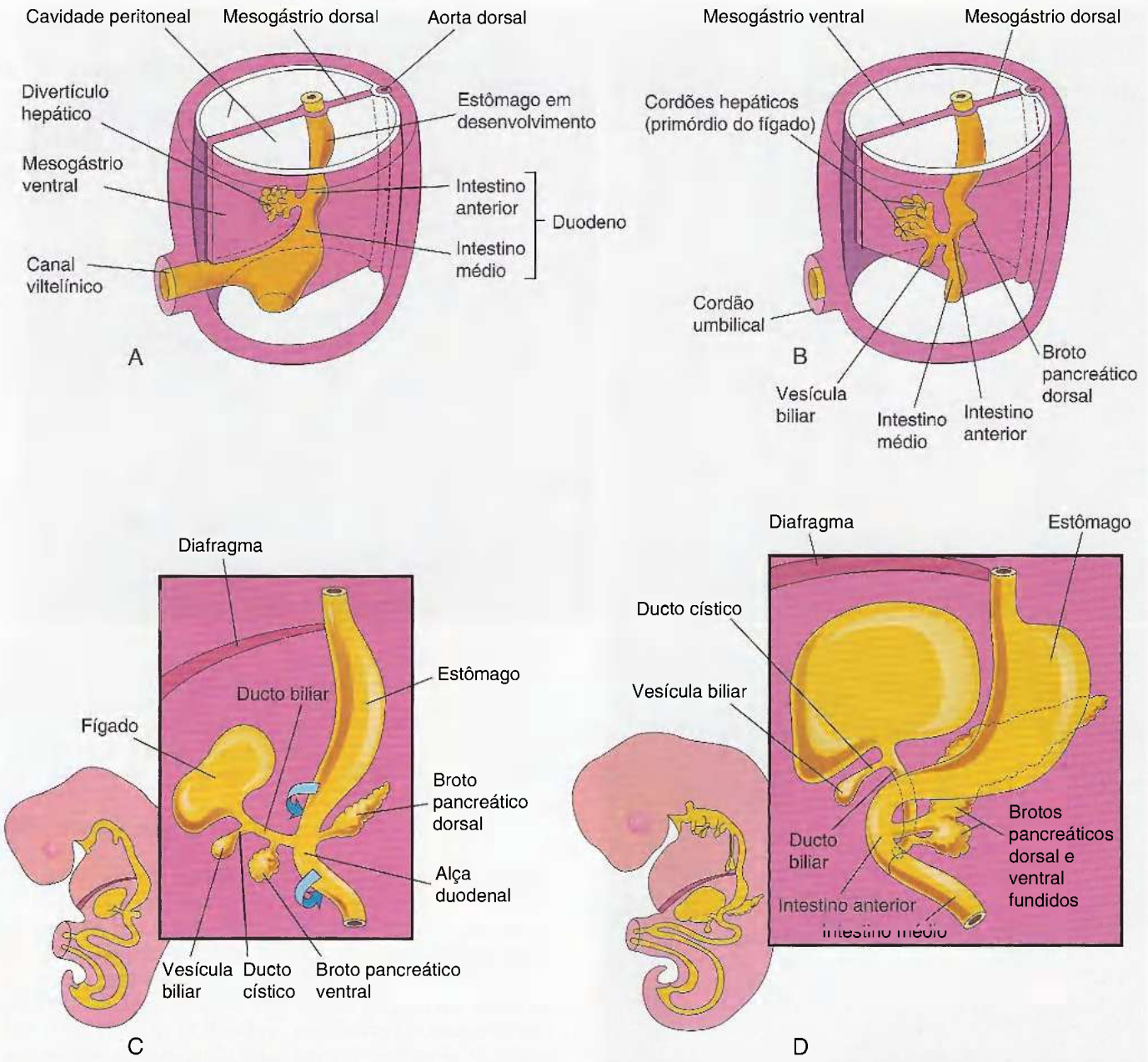


Figura 11-5. Estágios sucessivos do desenvolvimento do duodeno, do fígado, do pâncreas e do aparelho biliar extra-hepático. **A,** Com 4 semanas. **B** e **C,** Com 5 semanas. **D,** Com 6 semanas. O pâncreas desenvolve-se dos brotos dorsal e ventral que se fundem. Note que a entrada do ducto biliar no duodeno se desloca gradualmente de sua posição inicial para uma posição posterior. Isto explica por que o ducto biliar no adulto passa por trás do duodeno e da cabeça do pâncreas.

O divertículo hepático cresce rapidamente e se divide em duas porções, à medida que penetra por entre as camadas do **mesentério ventral** (Fig. 11-5*A*). A parte cranial, maior, é o **primórdio do fígado**. As células endodérmicas em proliferação originam cordões entrelaçados de células hepáticas e células epiteliais de revestimento de ductos biliares intra-hepáticos. Os **cordões hepáticos** se anastomosam em torno de espaços revestidos por endotélio, os primórdios dos **sinusóides hepáticos**. O tecido fibroso, o tecido hematopoético e as células de Kupffer são derivados do mesênquima do septo transverso.

O fígado cresce rapidamente e, da 5- à 10ª semana, ocupa uma grande porção da cavidade abdominal superior (Fig. 11-8*C* e *D*). A quantidade de sangue oxigenado que flui da veia umbilical para o fígado determina o seu desenvolvimento e sua segmentação funcional. Inicialmente, os lobos direito e esquerdo são aproximadamente do mesmo tamanho, porém o direito logo se torna maior. A **hematopoese** se inicia durante a sexta semana, dando ao fígado uma aparência vermelho-brilhante. Na nona semana, o fígado é responsável por 10% do peso total do feto. A **formação de bile** pelas células hepáticas começa durante a 12ª semana.

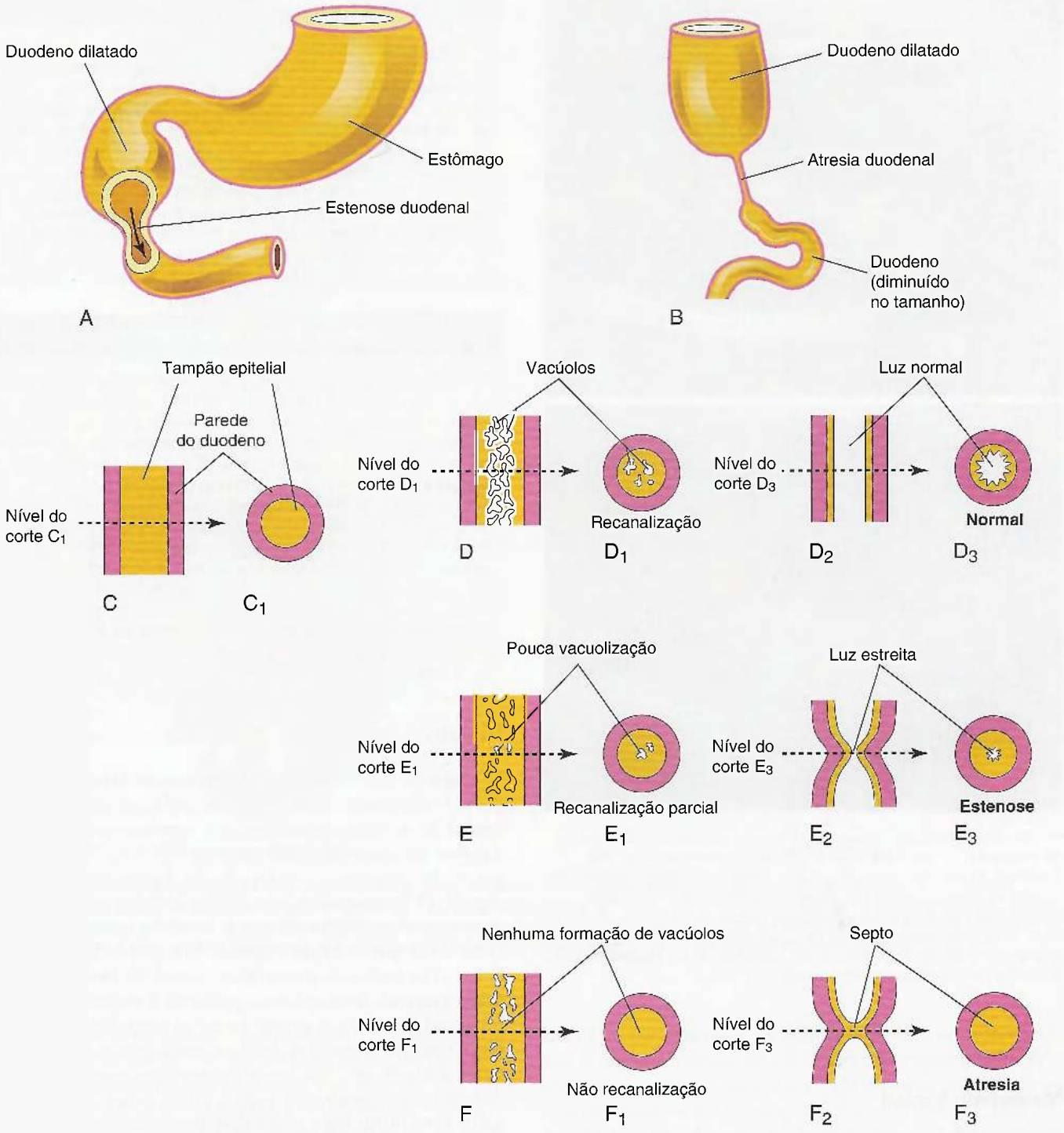


FIGURA 11-6. Base embriológica dos tipos comuns de obstrução intestinal congênita. **A,** Estenose duodenal. **B,** Atresia duodenal. **C** a **F,** Desenhos de cortes longitudinais e transversais do duodeno mostrando: (1) recanalização normal (**D** a $\mathbf{D_3}$); (2) estenose (**E** a $\mathbf{E_3}$) e atresia (**F** a $\mathbf{F_3}$). A maioria das atresias duodenais ocorre nas porções descendente (segunda) e horizontal (terceira) do órgão.

A pequena porção caudal do divertículo hepático origina a **vesícula biliar**, e o pedículo do divertículo forma o **ducto cístico** (Fig. 11-5*C*). Inicialmente, as *vias biliares extra-hepáticas* são ocluídas por células epiteliais, porém, mais tarde, se canalizam devido à vacuolização resultante da degeneração dessas células. O pedículo que liga os ductos hepático e cístico ao duodeno torna-se o **ducto biliar**. Inicialmente, este ducto se prende à face ventral da alça duodenal; entretanto, como o duodeno cresce e roda, a entrada do ducto biliar é levada para a face dorsal do duodeno (Fig. 11-5*C* e *D*). A entrada da bile no duodeno através do ducto biliar, após a 13ª semana, dá uma cor verde-escura ao *mecônio* (conteúdo intestinal).

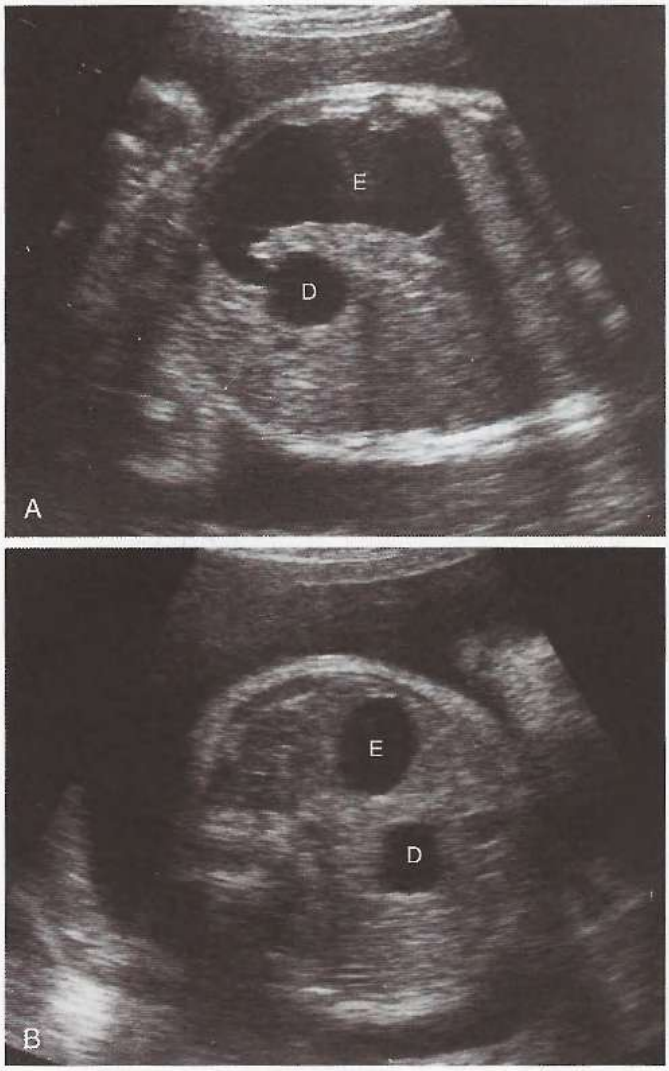


Figura 11-7. Imagens ultra-sonográficas de um feto de 33 semanas de gestação (31 semanas após a fertilização) mostrando atresia duodenal. **A,** Um corte transversal mostrando o estômago (E) dilatado e cheio de líquido entrando no duodeno proximal (D), o qual está dilatado por causa da atresia (bloqueio) na sua porção distal. **B,** Corte transversal ilustrando o aspecto de "dupla bolha" do estômago e do duodeno quando há atresia duodenal. (Cortesia do Dr. Lyndon M. Hill, Magee-Women's Hospital, Pittsburgh, PA.)

Mesentério Ventral

Esta delgada membrana de dupla camada (Fig. 11-8) origina:

- O **omento menor**, que vai do fígado à pequena curvatura do estômago (**ligamento hepatogástrico**) e do fígado ao duodeno (**ligamento hepatoduodenal**).
- O **ligamento falciforme**, que se estende do fígado à parede abdominal ventral.

A **veia umbilical** passa na borda livre do ligamento falciforme na direção do cordão umbilical para o fígado. O mesentério ventral também forma o **peritônio visceral do fígado**. O fígado é coberto pelo peritônio, exceto na área nua que está em contato direto com o diafragma (Fig. 11-9).

Anomalias do Fígado

Pequenas variações na lobulação do fígado são comuns, porém as anomalias hepáticas congênitas são raras. Variações dos ductos hepáticos, biliar e cístico são comuns e clinicamente significativas. **Ductos hepáticos acessórios** podem estar presentes, e a percepção de sua possível presença é de importância cirúrgica (Moore e Dalley, 2006). Esses ductos acessórios são canais estreitos que correm do lobo hepático direito para a superfície anterior da vesícula biliar. Em alguns casos, o ducto cístico se abre num ducto hepático acessório em vez de se abrir no ducto hepático comum.

Atresia Biliar Extra-hepática

É a mais séria anomalia das vias biliares extra-hepáticas e ocorre em um em 10.000 a 15.000 em bebês nascidos vivos. A forma mais comum de atresia biliar extra-hepática (presente em 85% dos casos) é a **obstrução dos ductos** na *porta do fígado* ou superior a ela. A porta do fígado é uma fissura transversal na face visceral do fígado. Especulações anteriores de que o ducto biliar não é capaz de canalizar podem não ser verdadeiras. A atresia biliar pode também resultar de infecção do fígado durante o período final do desenvolvimento fetal. A **icterícia** ocorre logo após o nascimento e as fezes são acólicas (cor de terra). Quando a atresia biliar não pode ser corrigida cirurgicamente, (**hepatoportoenterostomia de Kasai**), a criança pode morrer se não for realizado um transplante de fígado.

Desenvolvimento do Pâncreas

O pâncreas se forma dos **brotos pancreáticos** ventral e dorsal originados de células endodérmicas da porção caudal do intestino primitivo que crescem entre as camadas dos mesentérios (Figs. 11-9 e 11-10*A* e *B*). A maior parte do pâncreas é derivada do **broto pancreático dorsal**. O broto pancreático dorsal é maior e aparece primeiro, e desenvolve-se num local ligeiramente mais cranial do que o broto ventral. Ele cresce rapidamente entre as camadas do mesentério dorsal. O **broto pancreático ventral** desenvolve-se próximo à entrada do ducto biliar no duodeno e cresce entre as camadas do mesentério ventral. Quando o duodeno roda para a direita e adquire a forma de C, o broto pancreático ventral é levado dorsalmente, juntamente com o ducto biliar (Fig. 11-10*C* a *G*). Este broto logo se localiza posteriormente ao broto pancreático dorsal e mais tarde se funde a ele.

O broto pancreático ventral forma o **processo uncinado** e parte da **cabeça do pâncreas**. Quando o estômago, o duodeno e o mesentério ventral rodam, o pâncreas vai se localizar junto à parede abdominal dorsal. Quando os brotos pancreáticos se fundem, os seus ductos se anastomosam. O **ducto pancreático** principal se forma a partir do ducto do broto ventral e da parte distal do ducto do broto dorsal (Fig. 11-10*G*). A porção proximal do ducto do broto dorsal freqüentemente persiste como um **ducto pancreático acessório** que se abre na papila duodenal menor, localizada cerca de 2 cm acima do ducto

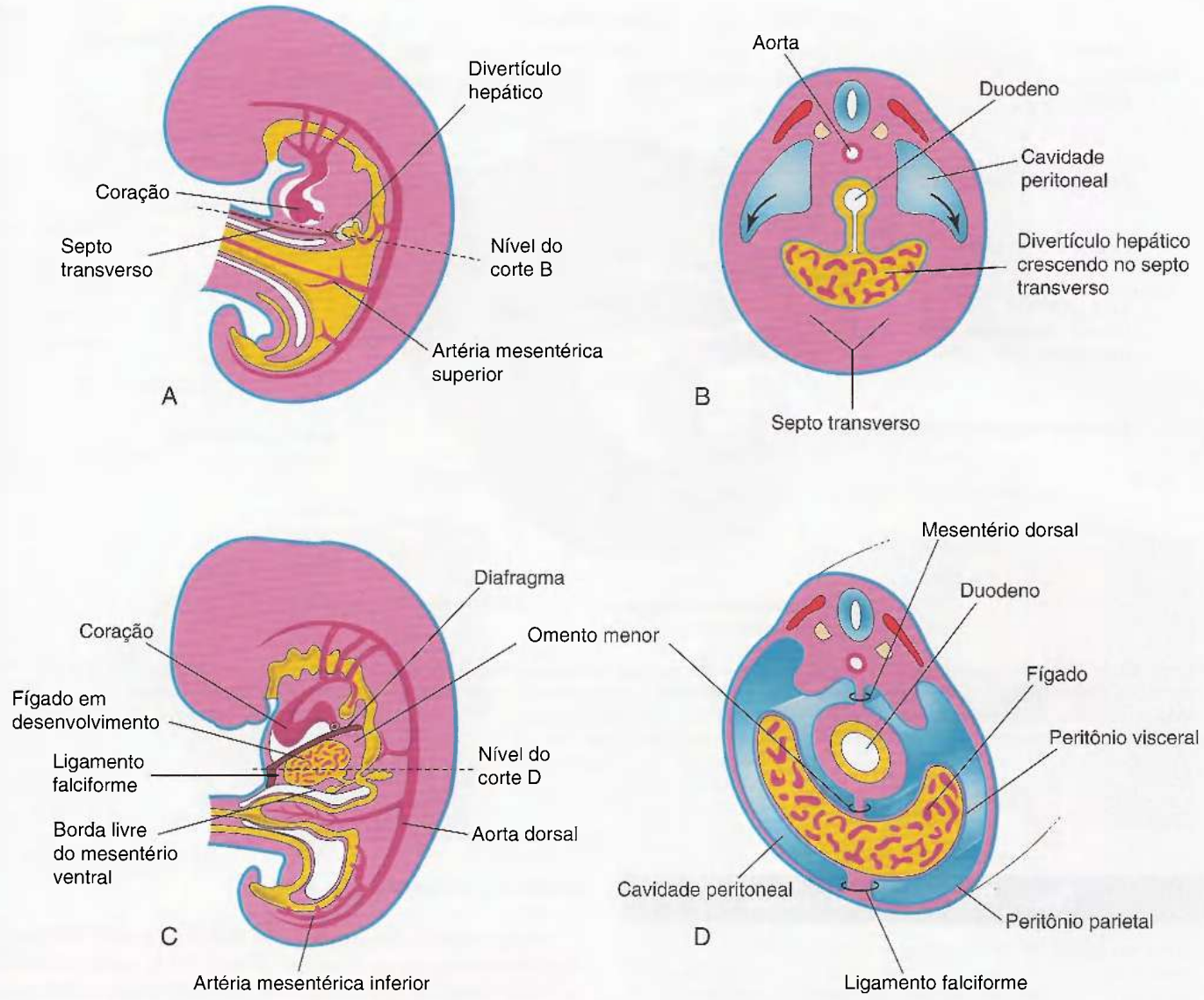


Figura 11-8. Desenhos ilustrando como a parte caudal do septo transverso se torna esticada e membranosa para a formação do mesentério ventral. **A,** Corte sagital de um embrião de 4 semanas. **B,** Corte transversal de um embrião mostrando a expansão da cavidade peritoneal (*setas*). **C,** Corte sagital de um embrião de 5 semanas. **D,** Corte transversal de um embrião após a formação dos mesentérios dorsal e ventral. Note que o fígado está unido à parede abdominal ventral e ao estômago e duodeno, respectivamente, pelo ligamento falciforme e pelo omento menor.

principal. Os dois ductos freqüentemente se comunicam entre si. Em cerca de 9% das pessoas, os ductos pancreáticos não se fundem, resultando em dois ductos.

Estudos moleculares mostraram que o pâncreas ventral se desenvolve de uma população celular bipotencial, na parte ventral do endoderma. O mecanismo envolvendo o fator 2 de crescimento dos fibroblastos (FGF-2), que é secretado pelo coração em desenvolvimento, parece desempenhar um papel importante. A formação do broto pancreático dorsal depende da secreção de ativina e do FGF-2 pela notocorda. O FGF-2 bloqueia a expressão de Shh no endoderma.

Histogênese do Pâncreas

O parênquima do pâncreas é derivado do endoderma dos brotos pancreáticos, que formam uma rede de túbulos. No início do período fetal, os **ácinos** começam a se desenvolver de agregados celulares ao redor das extremidades desses túbulos (ductos primários). As **ilhotas pancreáticas** desenvolvem-se de grupos de células que se separam dos túbulos e vão se localizar entre os ácinos. A **secreção de insulina** começa no início do período fetal (10 semanas). As células que contêm glucagon e somatostatina se desenvolvem antes das células secretoras de insulina. O glucacon foi detectado no plasma fetal na 15ª semana. A bainha de tecido conjuntivo e os septos interlobulares do pâncreas desenvolvem-se do mesênquima esplâncnico. Quando há *diabetes melito materno*, as células beta secretoras de insulina no pâncreas fetal estão cronicamente expostas a altos níveis de glicose. Como resultado, essas células sofrem hipertrofia, a fim de aumentar a taxa de secreção de insulina.

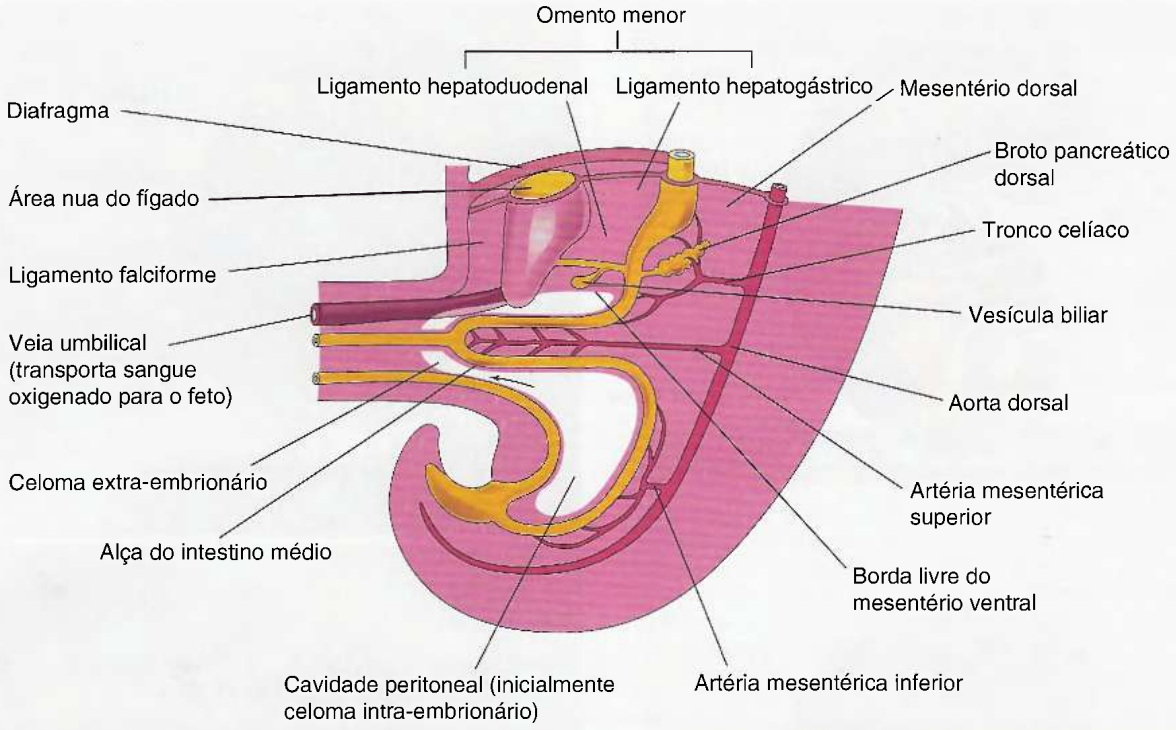


Figura 11-9. Corte mediano da metade caudal de um embrião no final da quinta semana mostrando o fígado e seus ligamentos associados. A *seta* indica a comunicação da cavidade peritoneal com o celoma extra-embrionário. Devido ao rápido crescimento do fígado e da alça intestinal média, a cavidade abdominal temporariamente se torna muito pequena para conter os intestinos em desenvolvimento; conseqüentemente, eles saem para o celoma extra-embrionário na porção inicial do cordão umbilical (Fig. 11-13).

Tecido Pancreático Acessório

O tecido pancreático acessório é localizado mais freqüentemente na parede do estômago ou do duodeno, ou num divertículo ileal (p. ex., um divertículo de Meckel; Fig. 11-21).

Pâncreas Anular

Embora o pâncreas anular seja incomum, a anomalia justifica a descrição porque ela pode causar a obstrução duodenal (Fig. 11-11*C*). A parte anular do pâncreas consiste em uma fina faixa achatada de tecido pancreático circundando a segunda porção do duodeno, ou porção descendente. O pâncreas anular pode causar obstrução do duodeno logo após o nascimento ou muito mais tarde. Bebês apresentam sintomas de completa ou parcial obstrução intestinal. O bloqueio do duodeno se estabelece caso uma inflamação (pancreatite) se desenvolva no pâncreas anular. Um pâncreas anular poder estar associado a síndrome de Down, atresia intestinal, ânus não perfurado, pancreatite e má rotação. Indivíduos do sexo masculino são mais afetados do que os do sexo feminino. O pâncreas anular provavelmente resulta do crescimento de um broto ventral bífido ao redor do duodeno (Fig. 11-11*A* a *C*). As porções do broto ventral bífido fundem-se, então, com o broto dorsal, formando um anel pancreático (Latim, *ânulos*).

Desenvolvimento do Baço

O desenvolvimento do baço é descrito com o sistema digestório porque este órgão é derivado de uma massa de células mesenquimais localizada entre as camadas do mesogástrio dorsal (Fig. 11-12). O baço, um órgão linfóide vascular, começa o seu desenvolvimento durante a quinta semana, mas não adquire sua forma característica até o início do período fetal. *Estudos moleculares* mostram que a capsulina, um fator de transcrição de alça-hélice básico e genes *homeobox* NKx2-5, Hox11 e Bapx1 regulam o desenvolvimento do baço.

O baço é lobulado no feto, mas os lóbulos normalmente desaparecem antes do nascimento. As depressões na superfície superior do baço adulto são remanescentes de sulcos que separavam os lóbulos fetais. Quando o estômago roda, a face esquerda do mesogástrio se funde com o peritônio sobre o rim esquerdo. Essa fusão explica a fixação dorsal do **ligamento esplenorrenal** e por que a artéria esplênica adulta, o maior ramo do tronco celíaco, segue um trajeto tortuoso e posterior à bolsa omental e anterior ao rim esquerdo (Fig. 11-12*C*).

Histogênese do Baço

As células mesenquimais do primórdio esplênico se diferenciam para formar a cápsula, a trama de tecido conjuntivo e o parênquima do baço. O baço funciona como

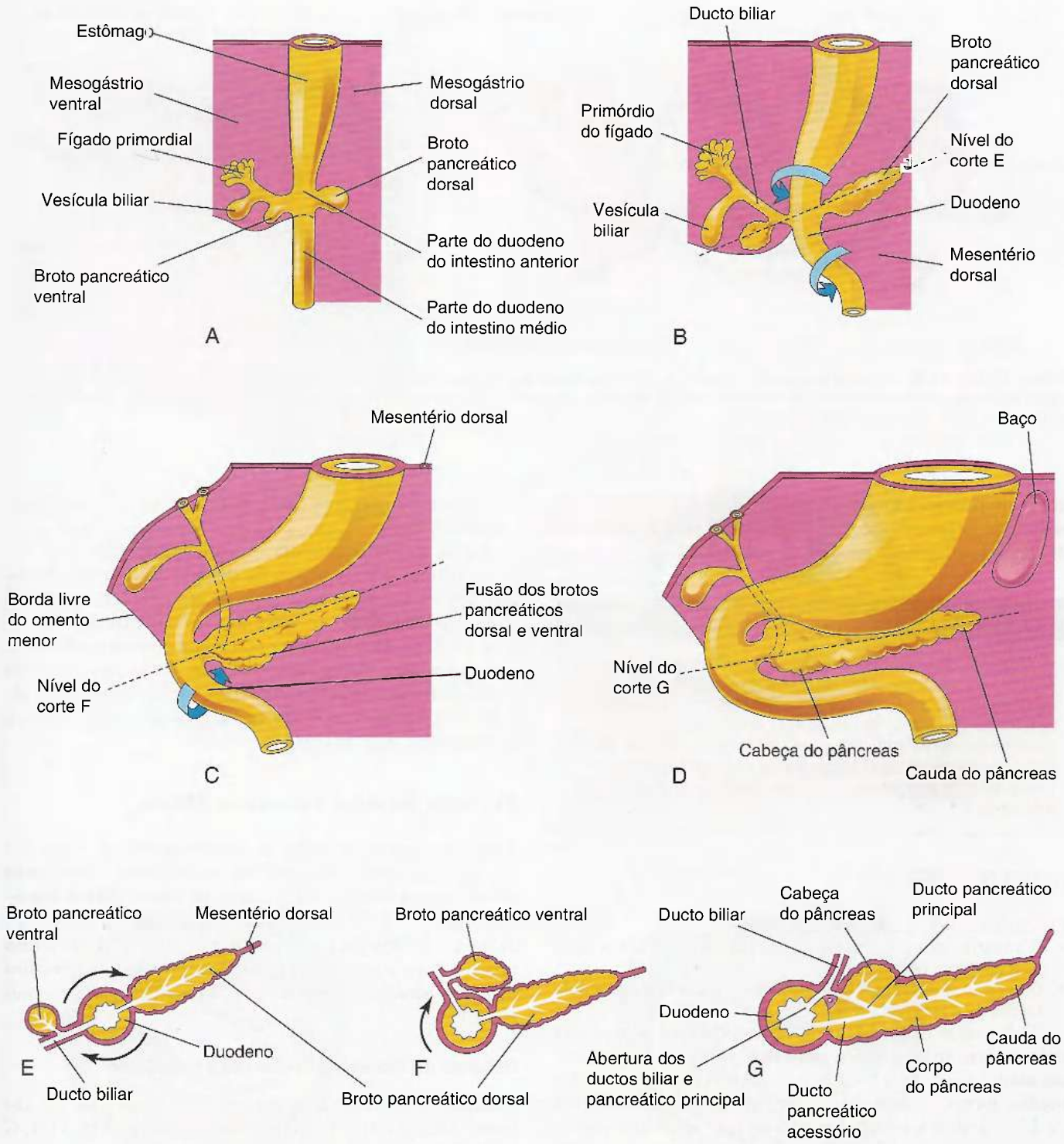


Figura 11-10. **A** a **D,** Estágios sucessivos do desenvolvimento do pâncreas da quinta à oitava semana. **E** a **G,** Desenhos de cortes transversais através do duodeno e do pâncreas em desenvolvimento. Crescimento e rotação (*setas*) do duodeno levando o broto pancreático ventral em direção ao broto pancreático dorsal; subseqüentemente, eles se fundem. Note que o ducto biliar inicialmente se liga à face ventral do duodeno e, quando o duodeno roda, ele é deslocado para a face dorsal. O ducto pancreático principal é formado pela união da porção distal do ducto pancreático dorsal com o ducto pancreático ventral. A porção proximal do ducto pancreático dorsal geralmente se oblitera, mas pode persistir como um ducto pancreático acessório.

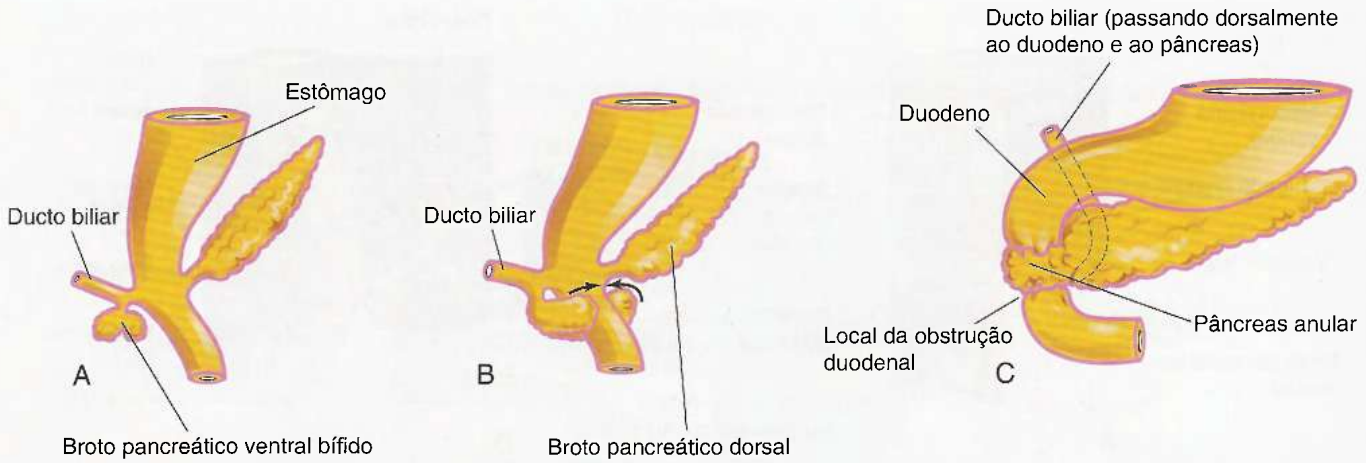


Figura 11-11. **A** e **B**, Prováveis bases embriológicas do pâncreas anular. **C**, Pâncreas anular circundando o duodeno. Às vezes, essa anomalia causa obstrução completa (atresia) ou obstrução parcial (estenose) do duodeno. Na maioria dos casos, o pâncreas anular envolve a segunda parte do duodeno, distal à ampola hepatopancreática.

um **centro hematopoético** até o final da vida fetal; entretanto, ele permanece com seu potencial para a formação de células sangüíneas mesmo na vida adulta.

Baço Acessório (Polisplenia)

Uma ou várias massas esplênicas podem se desenvolver em uma dobra peritoneal, geralmente próximas ao hilo do baço ou adjacentes à cauda do pâncreas, ou no interior do ligamento gastroesplênico. Estes baços acessórios geralmente estão isolados, mas podem estar ligados ao baço por faixas finas. O baço acessório ocorre em cerca de 10% das pessoas e geralmente possui 1 cm de diâmetro.

INTESTINO MÉDIO

Os derivados do intestino médio são:

- O intestino delgado, incluindo o duodeno distai até a abertura do ducto biliar.
- O ceco, o apêndice, o colo ascendente e a metade a dois terços do colo transverso.

Todos esses derivados do intestino médio são supridos pela **artéria mesentérica superior**, a artéria do intestino médio (Fig. 11-1). Com o alongamento do intestino médio, forma-se uma alça intestinal ventral com a forma de U — a **alça intestinal média** — que se projeta para o remanescente do celoma extra-embrionário, na porção inicial do cordão umbilical. Nesse estágio, o celoma intra-embrionário comunica-se com o extra-embrionário, no umbigo (Fig. 11-9). Este movimento do intestino é uma **hérnia umbilical fisiológica**, que ocorre no início da sexta semana (Figs. 11-13 e 11-14). A alça intestinal média comunica-se com o saco vitelino através de um estreito **pedículo vitelínico** (ou ducto vitelínico) até a 10ª semana. A hérnia umbilical ocorre porque não há espaço suficiente no abdome para o intestino médio em rápido crescimento. A escassez de espaço é causada principalmente pelo fígado relativamente volumoso e pelos dois conjuntos de rins que existem neste período do desenvolvimento.

A alça intestinal média tem um ramo cranial e um ramo caudal e é suspensa na parede abdominal dorsal por um mesentério alongado (Fig. 11-13*A*). O canal vitelínico está ligado ao ápice da alça onde os dois ramos se unem (Fig. 11-13*A*). O ramo cranial cresce rapidamente e forma as alças do intestino delgado; no entanto, o ramo caudal sofre muito pouca alteração, exceto pelo desenvolvimento do **divertículo do ceco**, o primórdio do ceco e do apêndice (Fig. 11-13*C*).

Rotação da Alça Intestinal Média

Enquanto está no interior do cordão umbilical, a alça intestinal média roda 90 graus no sentido anti-horário, em torno do eixo formado pela **artéria mesentérica superior** (Fig. 11-13*B*). Isso leva o ramo cranial (intestino delgado) da alça para a direita e o ramo caudal (intestino grosso) para a esquerda. Durante a rotação, o intestino médio se alonga e forma as alças intestinais (p. ex., jejuno e íleo).

Retorno do Intestino Médio para o Abdome

Durante a 10ª semana, os intestinos retornam para o abdome (redução da hérnia do intestino médio). (Fig. 11-13*C* e *D*). Não se conhece a causa do retorno do intestino; entretanto, a diminuição do tamanho do fígado e dos rins e o aumento da cavidade abdominal são fatores importantes. O intestino delgado (formado pelo ramo cranial) retorna primeiro, passando por trás da artéria mesentérica superior, e ocupa a parte central do abdome. Quando o intestino grosso retorna, ele sofre uma rotação adicional no sentido anti-horário de 180 graus (Fig. 11-13C_1 e D_1). Mais tarde, ele vai ocupar o lado direito do abdome. O colo ascendente se torna reconhecível à medida que a parede abdominal posterior cresce progressivamente (Fig. 11-13*E*).

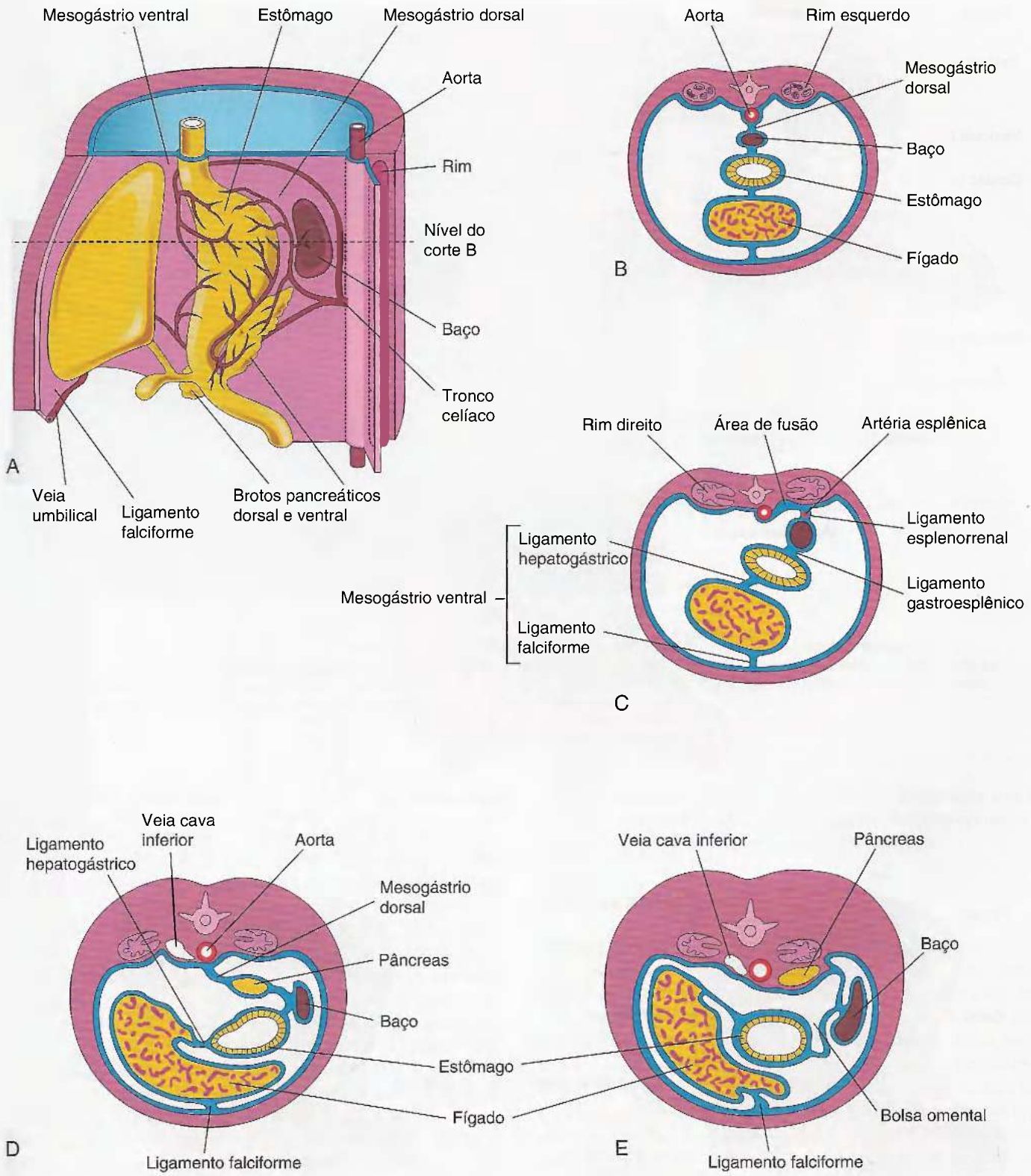


Figura 11-12. **A,** Lado esquerdo do estômago e estruturas associadas, no final da quinta semana. Note que o pâncreas, o baço e o tronco celíaco estão entre as camadas do mesogástrio dorsal. **B,** Corte transversal do fígado, do estômago e do baço no nível mostrado em **A,** mostrando suas relações com os mesentérios dorsal e ventral. **C,** Corte transversal de um feto mostrando a fusão do mesogástrio dorsal com o peritônio na parede posterior do abdome. **D** e **E,** Cortes semelhantes mostrando o movimento do fígado para a direita e a rotação do estômago. Observe a fusão do mesogástrio dorsal com a parede abdominal dorsal. Como resultado, o pâncreas se torna retroperitoneal.

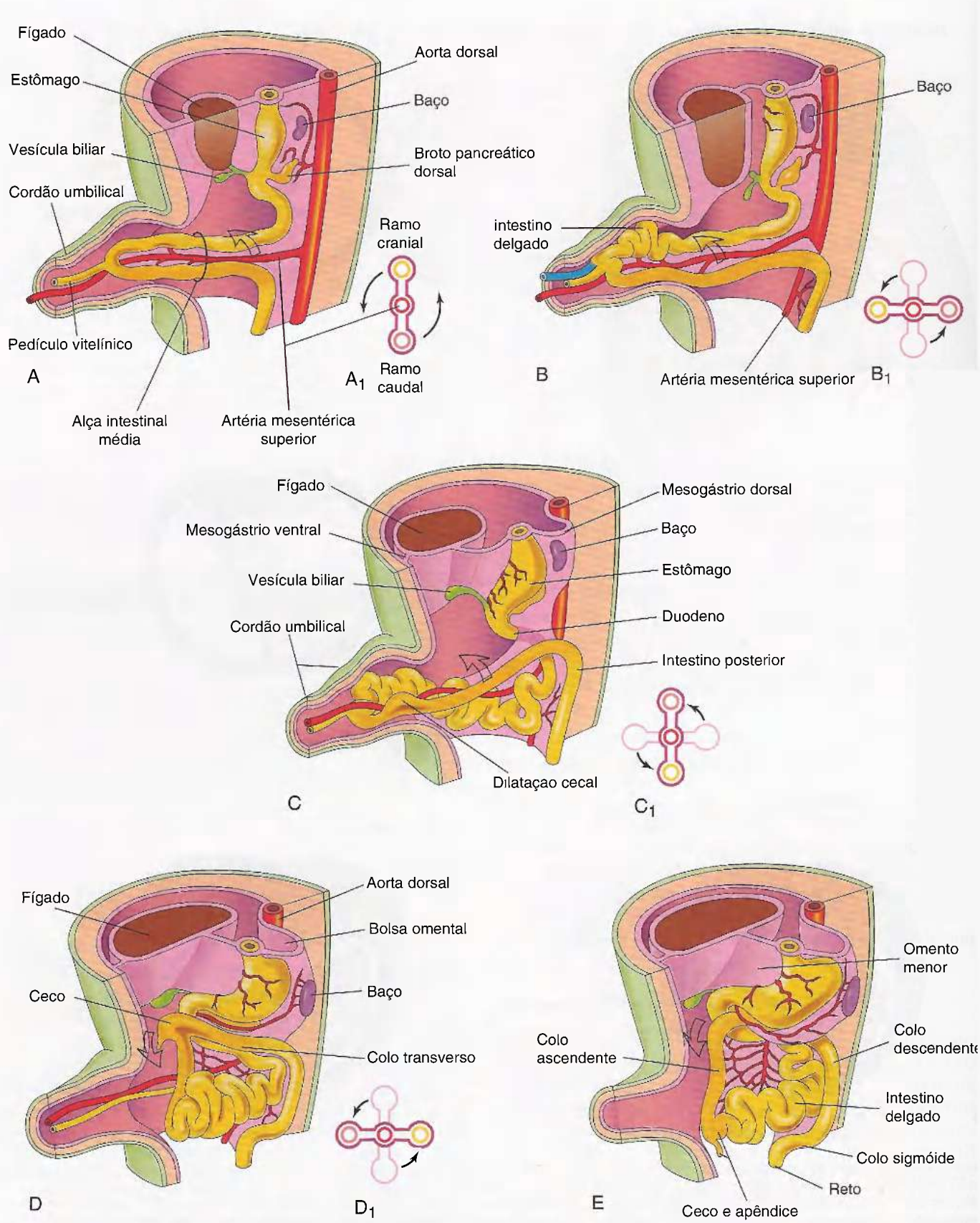


FIGURA 11-13. Ilustração mostrando a rotação do intestino médio, vista pelo lado esquerdo, a partir do início da 6ª semana até a 12ª semana **A,** Corte transversal através da alça intestinal média ilustrando as relações iniciais dos ramos da alça com as artérias. **B,** Estágio mais adiantado mostrando o início da rotação do intestino médio. **B_1,** Ilustração da rotação de 90 graus no sentido horário que leva o ramo cranial para a direita. **C,** Em torno da 10ª semana, mostrando os intestinos retornando ao abdome. **C_1,** Ilustração da rotação adicional de 90 graus. **D,** Cerca de 11 semanas, após o retorno dos intestinos ao abdome. **D_1,** Ilustração de uma outra rotação de 90 graus do intestino, perfazendo um total de 270 graus. **E,** Período fetal tardio, mostrando a rotação do ceco e sua posição normal no quadrante inferior direito do abdome.

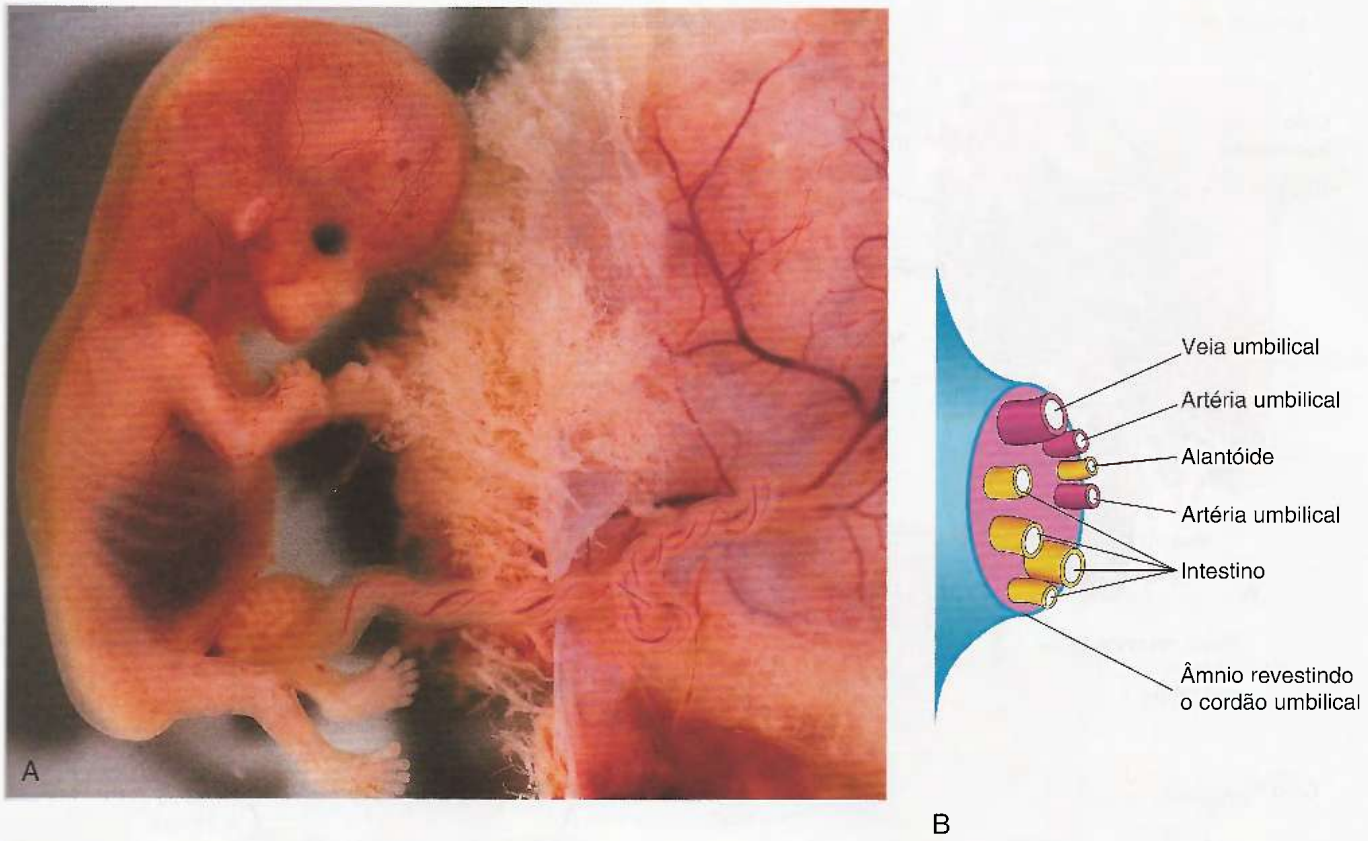


FIGURA 11-14. **A,** Hérnia fisiológica num feto (cerca de 58 dias) ligado ao seu saco coriônico. Note o intestino herniado derivado da alça intestinal média, na porção inicial do cordão umbilical. Note também os vasos sangüíneos umbilicais. **B,** Desenho esquemático mostrando as estruturas na parte inicial do cordão umbilical. (**A,** Cortesia do Dr. D.K. Kalousek, Department of Pathology, University of British Columbia, Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canadá.)

Fixação dos Intestinos

A rotação do estômago e do duodeno faz com que o duodeno e o pâncreas se posicionem à direita. O colo expandido pressiona o duodeno contra a parede abdominal posterior; como resultado, a maior parte do mesentério duodenal é reabsorvida (Fig. 11-15*C*, *D* e *F*). Por conseguinte, o duodeno, exceto cerca de 2,5 cm iniciais (derivados do intestino anterior), não tem mesentério e se localiza retroperitonealmente. De modo semelhante, cabeça do pâncreas se torna retroperitoneal (posterior ao peritônio). A fixação do mesentério dorsal na parede abdominal posterior é bastante modificada após o retorno dos intestinos à cavidade abdominal. Inicialmente, o mesentério dorsal está no plano mediano. Quando os intestinos se dilatam, se alongam e assumem suas posições finais, seus mesentérios são pressionados contra a parede abdominal posterior. O mesentério do colo ascendente se funde com o peritônio parietal nessa parede e desaparece; conseqüentemente, o colo ascendente também se torna retroperitoneal (Fig. 11-15*B* e *E*).

Outros derivados da alça intestinal média (p. ex., o jejuno e o íleo) retêm os seus mesentérios. O mesentério está inicialmente preso ao plano mediano da parede abdominal posterior (Fig. 11-13*B* e *C*). Após o desaparecimento do mesentério do colo ascendente, o mesentério do intestino delgado em forma de leque adquire uma nova linha de fixação que passa da junção duodenojejunal, ínfero-lateralmente, para a junção ileocecal.

Ceco e Apêndice

O primórdio do ceco e do apêndice vermiforme — o **divertículo cecal** — aparece, na sexta semana, como uma dilatação no limite antimesentérico do ramo caudal da alça intestinal média (Figs. 11-13*C* e 11-16*A*). O ápice do divertículo cecal não cresce tão rapidamente como o restante; assim, o apêndice é inicialmente um pequeno divertículo do ceco (Fig. 11-16*B*). O apêndice aumenta rapidamente em comprimento, tanto que, ao nascimento, ele é um tubo relativamente longo, surgindo da extremidade distal do ceco (Fig. 11-16*D*). Após o nascimento, a parede do ceco cresce de maneira desigual, e o resultado é que o apêndice passa a sair de sua face medial. O apêndice está sujeito a consideráveis variações em sua posição. Como o colo ascendente se alonga, o apêndice pode passar posteriormente ao ceco (apêndice retrocecal) ou ao colo (apêndice retrocólico). Ele pode também descer sobre a borda da pelve (apêndice pélvico). Em aproximadamente 64% das pessoas, o apêndice está localizado em posição retrocecal (Fig. 11-16*E*).

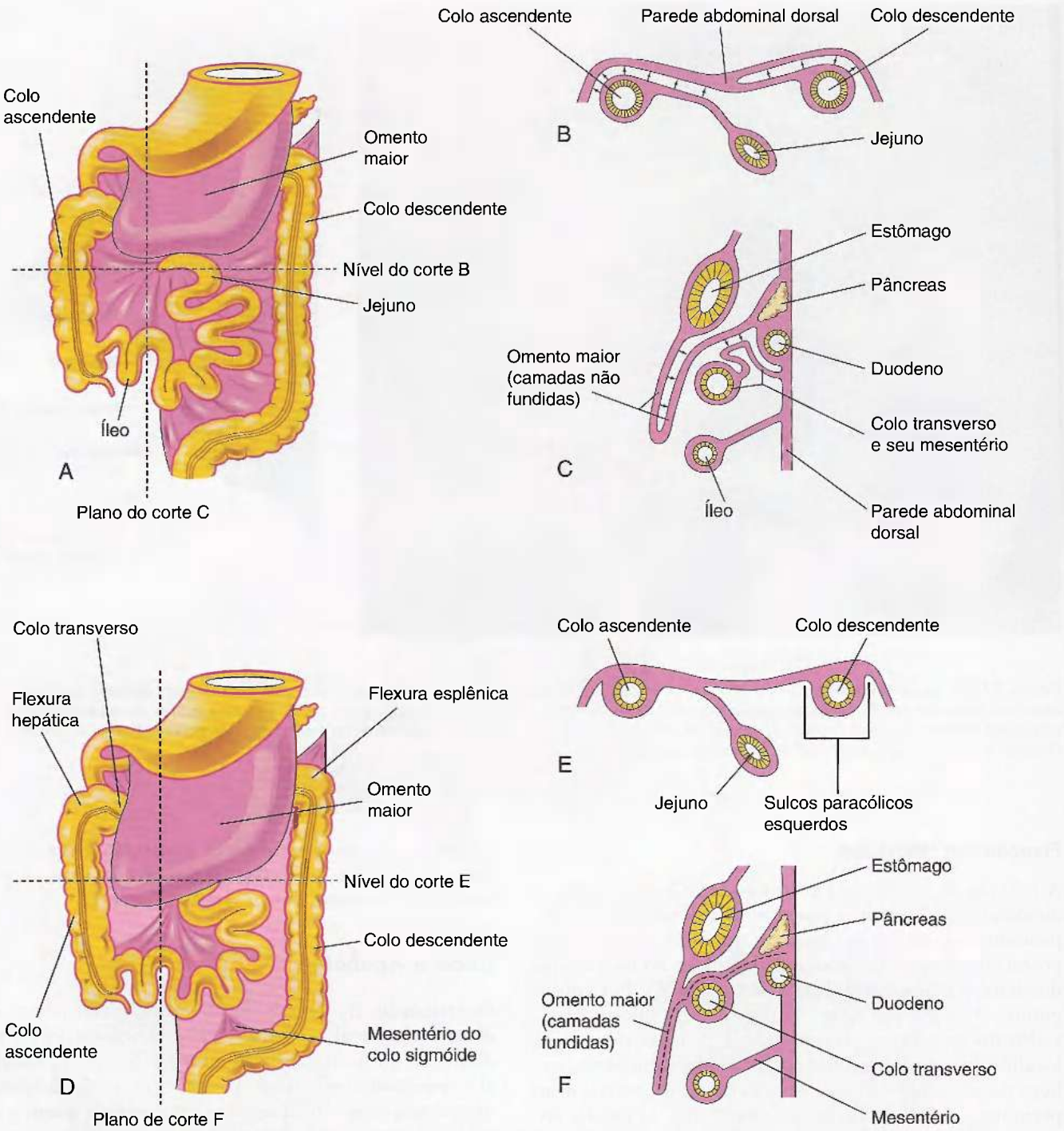


Figura 11-15. Fixação dos intestinos. **A,** Vista ventral dos intestinos antes de sua fixação. **B,** Corte transversal no nível mostrado em **A**. As *setas* indicam áreas de fusão subseqüente. **C,** Corte sagital no plano mostrado em **A,** ilustrando o omento maior pendendo sobre o colo transverso. As *setas* indicam áreas de fusão subseqüente. **D,** Vista ventral dos intestinos depois de sua fixação. **E,** Corte transversal no nível mostrado em **D,** após o desaparecimento do mesentério do colo ascendente e do descendente. **F,** Corte sagital no plano mostrado em **D,** ilustrando a fusão do omento maior com o mesentério do colo transverso e a fusão das camadas do omento maior.

Onfalocele Congênita

Essa anomalia consiste na persistência dos componentes intestinais na porção inicial do cordão umbilical (Figs. 11-17 e 11-18). A herniação dos intestinos para o cordão umbilical ocorre em cerca de um em cada 5.000 nascimentos, e a herniação do fígado e dos intestinos em cerca de um em cada 10.000 nascimentos. A cavidade abdominal é proporcionalmente pequena quando há uma onfalocele, já que faltou o estímulo para o seu crescimento. É necessária uma correção cirúrgica e, em geral, isto é adiado se o defeito for grande demais. Bebês

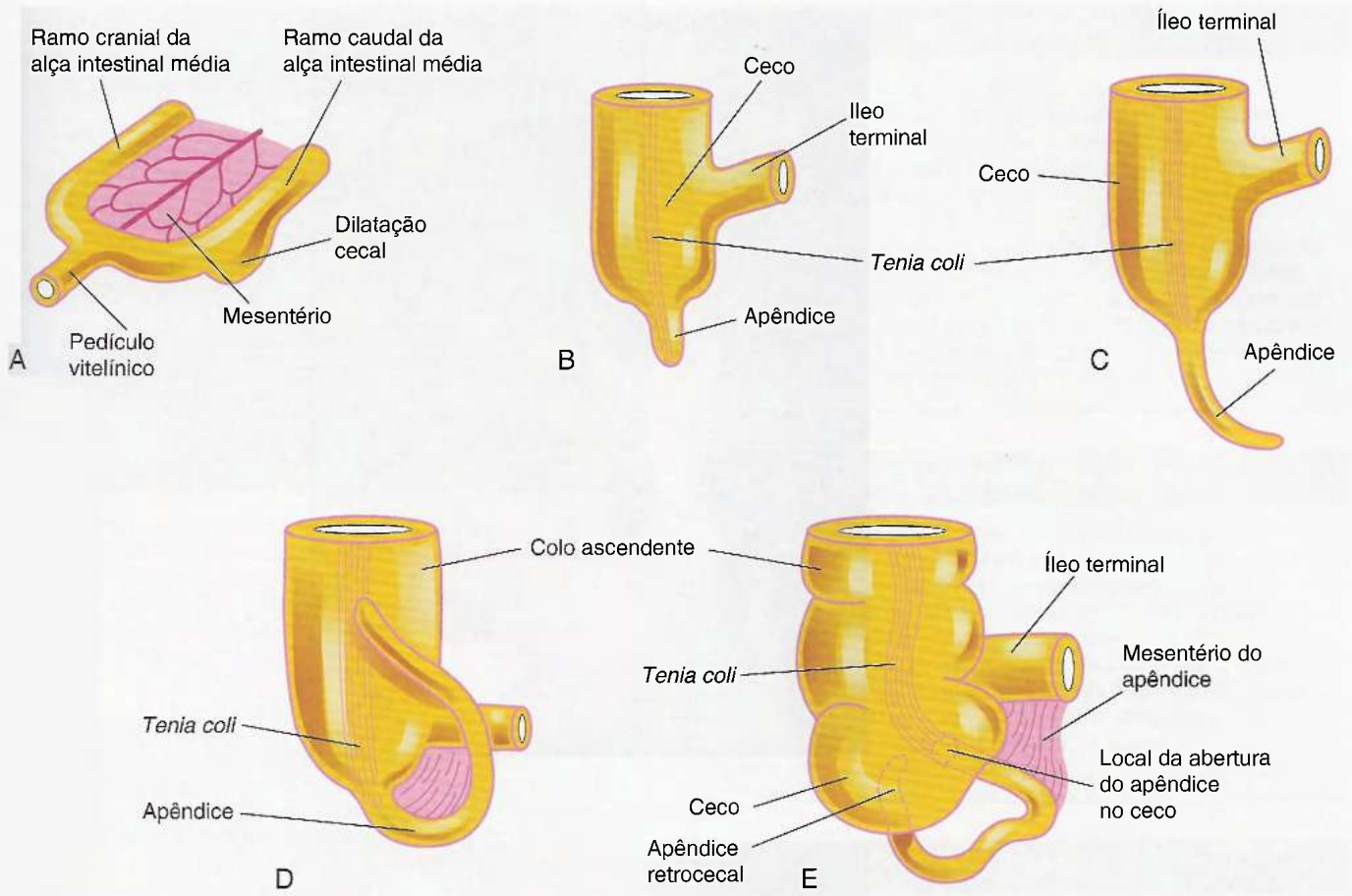


Figura 11-16. Estágios sucessivos do desenvolvimento do ceco e do apêndice. **A,** Com 6 semanas. **B,** Com 8 semanas. **C,** Com 12 semanas. **D,** Ao nascimento. Note que o apêndice é relativamente longo e é contínuo com o ápice do ceco. **E,** Adulto. Note que o apêndice agora é relativamente pequeno e se localiza na face mediana do ceco. Em cerca de 64% das pessoas, o apêndice está localizado atrás do ceco (retrocecal) ou posterior ao colo ascendente (retrocólico). A *tenia coli* é uma faixa espessada da musculatura longitudinal da parede do colo que termina na base do apêndice.

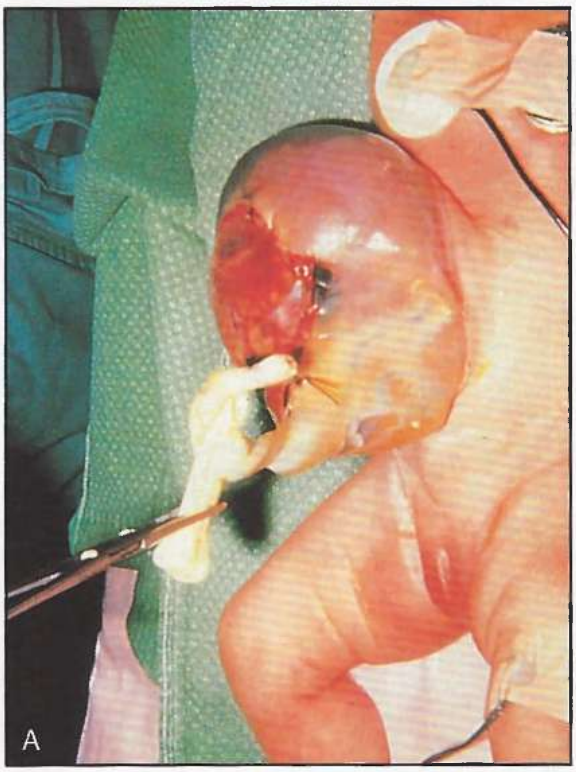
com onfalocele grande geralmente sofrem de hipoplasia pulmonar ou torácica, e adiar o fechamento é uma decisão clínica melhor. A onfalocele resulta de um crescimento defeituoso dos quatro componentes da parede abdominal. Como a formação do compartimento abdominal ocorre durante a gastrulação, uma falha crítica de crescimento nesta época normalmente é associada a outras anomalias congênitas envolvendo os sistemas cardíaco e urogenital. O revestimento da bolsa hernial é formado pelo epitélio do cordão umbilical, um derivado do âmnio.

Hérnia Umbilical

Quando os intestinos voltam à cavidade abdominal durante a 10ª semana e em seguida se herniam através de um umbigo imperfeitamente fechado, forma-se uma hérnia umbilical. Este tipo comum de hérnia é diferente da onfalocele. Na hérnia umbilical, a massa protrusa (geralmente o omento maior e parte do intestino delgado) é coberta por tecido subcutâneo e pele. A hérnia comumente não alcança o seu tamanho máximo até o término do primeiro mês após o nascimento. Comumente, ela atinge de 1 a 5 cm. O defeito através do qual ocorre a hérnia está localizado na linha alba (uma faixa fibrosa na linha mediana da parede abdominal anterior, entre os músculos retos. A hérnia faz proeminência durante o choro, esforço, ou tosse, e pode ser facilmente reduzida através do anel fibroso do umbigo. A cirurgia não é realizada comumente a menos que a hérnia persista até a idade de 3 a 5 anos.

Gastrosquise

Essa anomalia é um defeito relativamente raro da parede abdominal (Fig. 11-19). A gastrosquise resulta de um defeito lateral ao plano mediano da parede abdominal anterior. O defeito linear permite a extrusão das vísceras abdominais, sem o envolvimento do cordão umbilical. As vísceras saem para a vesícula amniótica e são banhadas pelo líquido amniótico. O termo *gastrosquise*, que significa literalmente "abertura ou fenda no estômago", é impróprio, porque é a parede abdominal anterior que está fendida e não o estômago. Geralmente o defeito ocorre do lado direito, lateral ao umbigo, e é mais comum no sexo masculino. A causa exata da gastrosquise é incerta, mas várias causas já foram propostas, incluindo ferimento isquêmico na



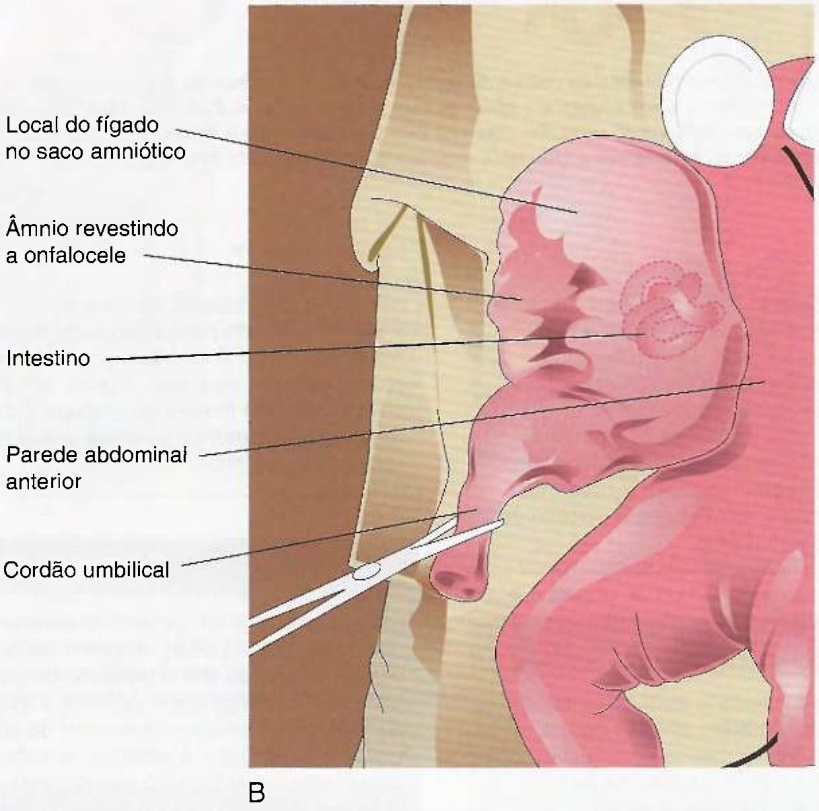


FIGURA 11-17. **A,** Fotografia de um bebê com onfalocele. **B,** Desenho do bebê com uma grande onfalocele resultante de um defeito mediano dos músculos abdominais, da fáscia e da pele no umbigo. O defeito causa uma herniação de estruturas intra-abdominais (fígado e intestino) para a região inicial do cordão umbilical. A hérnia é revestida por uma membrana composta de peritônio e âmnio. (**A,** Cortesia do Dr. N.E. Wiseman, Pediatric Surgeon, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

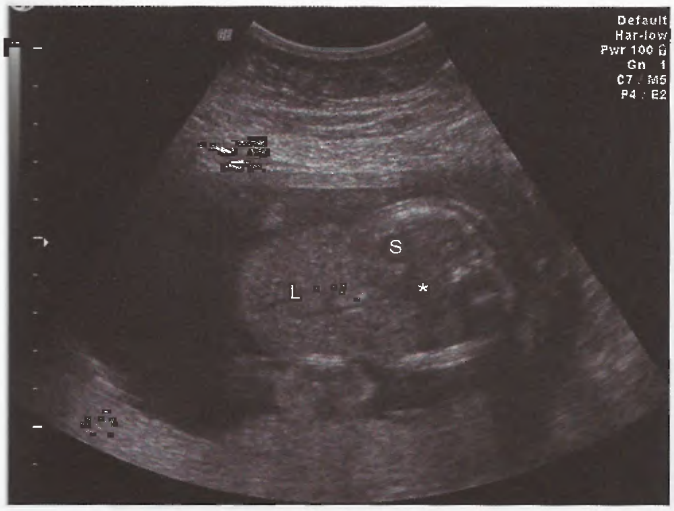


Figura 11-18. Ultra-sonografia do abdome de um feto mostrando uma grande onfalocele com grande parte do fígado (L) se projetando do abdome (*). Observe também o estômago (S). (Cortesia do Dr. G.J. Reid, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Women's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

parede abdominal anterior (ausência da artéria onfalomesentérica direita), ruptura da parede abdominal anterior, fraqueza da parede causada por uma involução anormal da veia umbilical direita e, talvez, a ruptura de uma onfalocele antes que a parede abdominal se dobre.

Anomalias do Intestino Médio

As anomalias congênitas do intestino médio são comuns; a maioria delas são anomalias de rotação do intestino — **malrotações ou não-rotações do intestino** — que resultam da rotação e/ou fixação incompletas dos intestinos. A **não-rotação** ocorre quando a alça intestinal média não roda no seu retorno ao abdome. Como resultado, o ramo caudal da alça retorna para o abdome antes de o intestino delgado se localizar no lado direito e todo o intestino grosso no lado esquerdo. A rotação usual de 270 graus no sentido anti-horário não é concluída, e o ceco se fixa logo abaixo do piloro do estômago. O ceco está fixado à parede abdominal posterior por faixas de peritônio que passam sobre o duodeno (Fig. 11-20*B*). Essas faixas e os vôlvulos dos intestinos causam **obstrução duodenal**. Este tipo de malrotação resulta da rotação final de 90 graus não completada da alça intestinal média (Fig. 11-13*D*). Somente duas porções do intestino estão presas à parede abdominal posterior: o duodeno e o colo transverso. Este intestino posicionado de forma errada e incompleta pode levar a uma deformação catastrófica do intestino médio — **vôlvulo do intestino médio** (Fig. 11-20*F*) O intestino delgado fica pendurado por um estreito pedúnculo que contém a artéria e a veia mesentérica superior.

Quando ocorre o vôlvulo do intestino médio, a artéria mensentérica superior pode ser obstruída, resultando em infarto e **gangrena do intestino** irrigado por ela (Fig. 11-20*A* e *B*). Bebês com malrotação intestinal apresentam uma tendência a vôlvulo, podendo apresentar **êmese biliar** (vômito de bile). Um simples exame de contraste pode determinar a presença de anomalias rotacionais.

Rotação Invertida

Em casos muitos raros, a alça intestinal média roda no sentido horário em vez de rodar no sentido anti-horário (Fig. 11-20*C*). Como resultado, o duodeno fica localizado anteriormente à artéria mesentérica superior (AMS), e não posteriormente a ela, enquanto o colo transverso se localiza posterior em vez de anterior à AMS. Nesses bebês, o colo transverso pode estar obstruído por pressão da AMS. Em casos ainda mais raros, o intestino delgado situa-se do lado esquerdo do abdome e o intestino grosso se localiza à direita, com o ceco no centro. Esta situação incomum resulta da malrotação do intestino médio, seguida da falta de fixação dos intestinos.

Ceco e Apêndice Sub-hepáticos

Se o ceco adere à superfície inferior do fígado no seu retorno ao abdome, será puxado para cima à medida que o fígado diminuir de tamanho; como resultado, o ceco permanece na sua posição fetal (Fig. 11-20*D*). O ceco e o apêndice sub-hepáticos são mais comuns no sexo masculino e ocorrem em cerca de 6% dos fetos. O ceco sub-hepático pode ocorrer em adultos; entretanto, quando ele ocorre, pode criar um problema no diagnóstico de apendicite e na remoção cirúrgica do apêndice (*apendicectomia*).

Ceco Móvel

Em cerca de 10% da população, o ceco tem uma mobilidade anormal. Em casos muito raros, ele pode herniar através do canal inguinal direito. O ceco móvel resulta da fixação incompleta do colo ascendente. Esta condição tem significado clínico, devido às possíveis variações na posição do apêndice e porque pode ocorrer torção (vôlvulo) do ceco.

Hérnia Interna

Nessa anomalia muito incomum, o intestino delgado passa pelo mesentério da alça intestinal média durante a sua volta para o abdome (Fig. 11-20*E*). Como resultado, forma-se uma bolsa semelhante a uma hérnia. Geralmente, esta condição muito rara não apresenta sintomas e freqüentemente só é detectada na autópsia ou durante uma dissecção anatômica.

Estenose e Atresia do Intestino

A oclusão parcial (estenose) e a oclusão total (atresia) da luz intestinal (Fig. 11-6) respondem por cerca de um terço dos casos de obstrução intestinal. A lesão obstrutiva ocorre mais freqüentemente no duodeno (25%) e no íleo (50%). A extensão da área afetada varia. Essas anomalias são resultantes da falta de um número adequado de vacúolos necessários para desenvolver a recanalização do intestino. Em alguns casos, forma-se um diafragma transversal, produzindo uma atresia diafragmática (Fig. 11-6F_2). Uma outra possibilidade de estenose e atresia é a

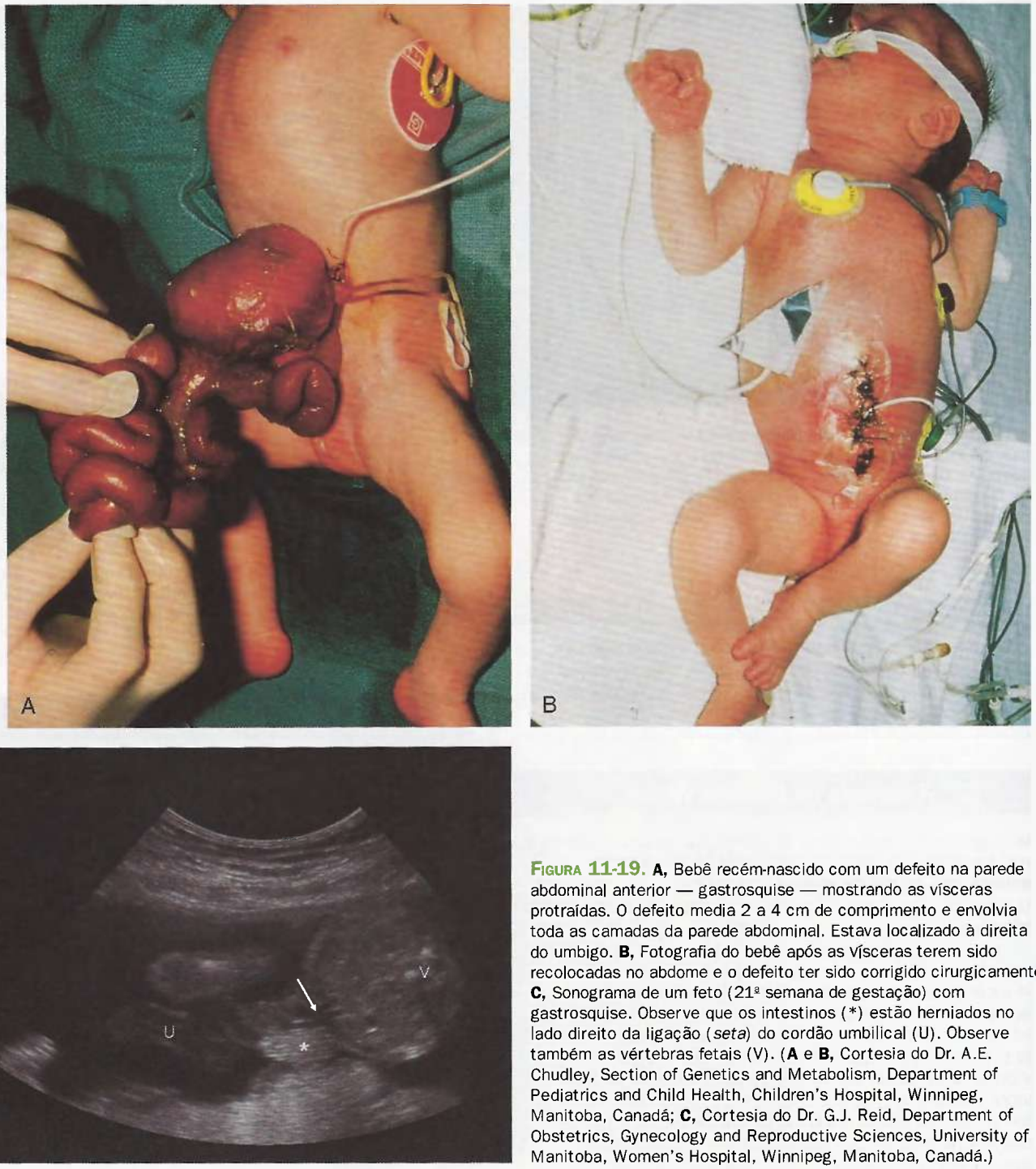


Figura 11-19. **A,** Bebê recém-nascido com um defeito na parede abdominal anterior — gastrosquise — mostrando as vísceras protraídas. O defeito media 2 a 4 cm de comprimento e envolvia toda as camadas da parede abdominal. Estava localizado à direita do umbigo. **B,** Fotografia do bebê após as vísceras terem sido recolocadas no abdome e o defeito ter sido corrigido cirurgicamente. **C,** Sonograma de um feto (21ª semana de gestação) com gastrosquise. Observe que os intestinos (*) estão herniados no lado direito da ligação (*seta*) do cordão umbilical (U). Observe também as vértebras fetais (V). (**A** e **B,** Cortesia do Dr. A.E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá; **C,** Cortesia do Dr. G.J. Reid, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Women's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

interrupção do suprimento sangüíneo para uma alça do intestino fetal, resultando de um *acidente vascular fetal*, causado por defeitos na microcirculação que é associada a sofrimento fetal, exposição a drogas ou vôlvulo. A perda de suprimento sangüíneo leva à necrose do intestino e ao desenvolvimento de um cordão fibroso conectando às extremidades inicial e terminal do intestino normal. Malfixações do intestino o predispõem a vôlvulos, estrangulamentos e deterioração de seu suprimento sangüíneo. Esta deterioração ocorre mais provavelmente durante a 10ª semana, quando os intestinos retornam ao abdome.

Divertículo Ileal e Outros Remanescentes do Canal Vitelínico

Este divertículo é uma das anomalias mais comuns do trato digestivo (Fig. 11-21). Um divertículo ileal congênito (divertículo de Meckel) ocorre em 2% a 4% da população e é de prevalência de três a cinco vezes maior no sexo masculino. Um divertículo ileal é de significado clínico porque ele às vezes se inflama e causa sintomas que simulam apendicite.

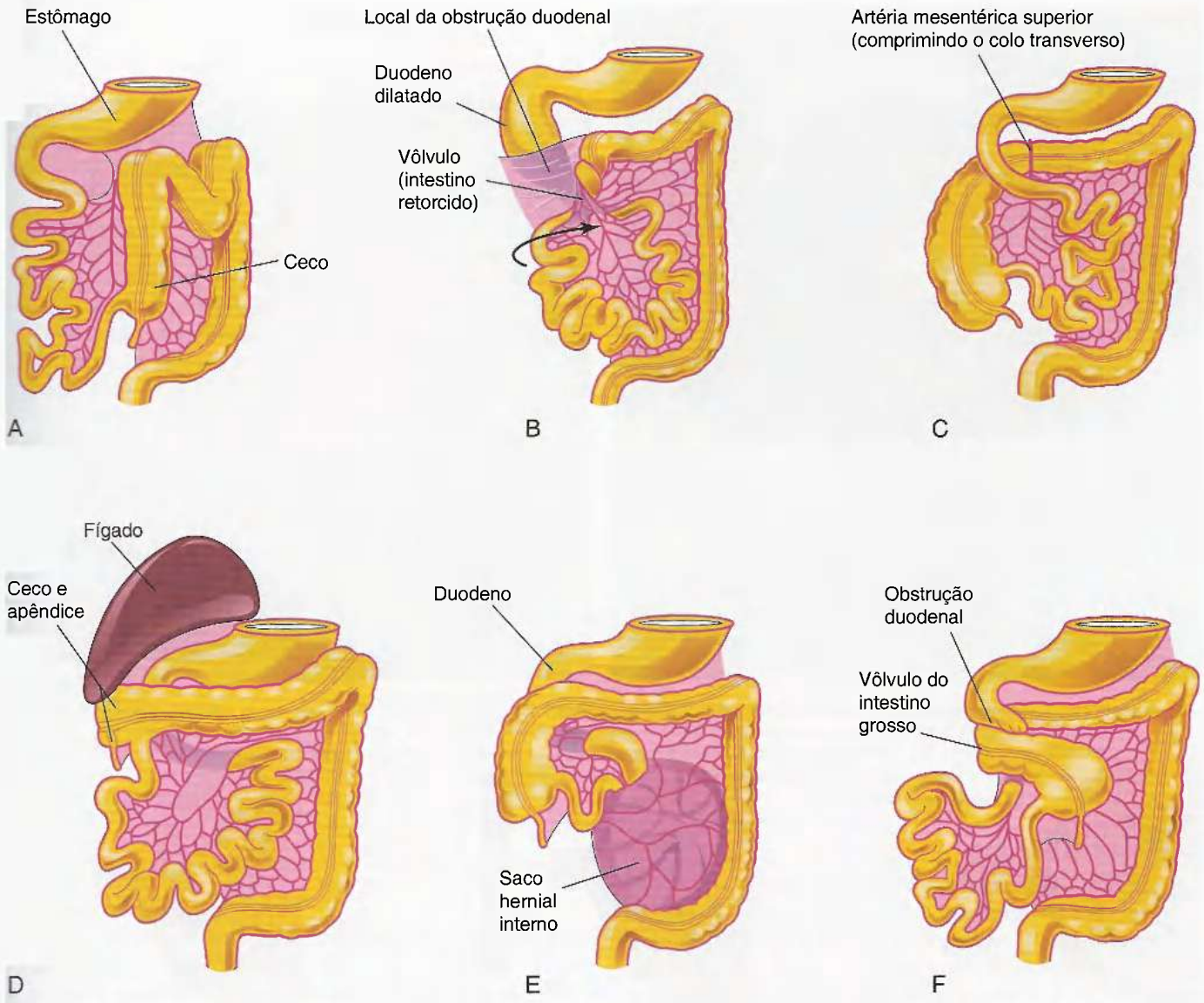


FIGURA 11-20. Anomalias de rotação do intestino médio. **A,** Não-rotação. **B,** Rotação e vôlvulos associados. **C,** Rotação invertida. **D,** Ceco e apêndice sub-hepático. **E,** Hérnia interna. **F,** Vôlvulo do intestino médio.

A parede do divertículo contém todas as camadas do íleo e pode conter pequenos fragmentos de tecidos gástrico e pancreático. A mucosa gástrica freqüentemente secreta ácidos, produzindo ulceração a sangramento (Fig. 11-22*A*). O divertículo ileal é remanescente da porção proximal do canal vitelínico. Normalmente, ele parece uma bolsa digitiforme com cerca de 3 a 6 cm de comprimento que se origina da borda antimesentérica do íleo (Fig. 11-21), localizada 40 a 50 cm da junção ileocecal. O divertículo ileal pode estar conectado ao umbigo por um cordão fibroso (o que pode predispor uma obstrução intestinal já que o intestino pode se enrolar em torno deste cordão) ou uma **fístula onfaloentérica** (Figs. 11-22*B* e *C* e 11-23*B*); outros possíveis remanescentes do canal vitelínico estão ilustrados na Figura 11-22*D* a *F*.

Duplicação do Intestino

A maioria das duplicações intestinais são duplicações císticas ou tubulares. As *duplicações císticas* são as mais comuns (Fig. 11-24*A* e *B*). As *duplicações tubulares* comumente se comunicam com a luz intestinal (Fig. 11-24*C*). Quase todas as duplicações são causadas pela falta da recanalização normal; como resultado, são formadas duas luzes (Fig. 11-24*H* e *I*). O segmento duplicado localiza-se do lado mesentérico do intestino. A duplicação do intestino normalmente contém mucosa gástrica ectópica, o que pode resultar em ulceração péptica local e sangramento gastrointestinal.

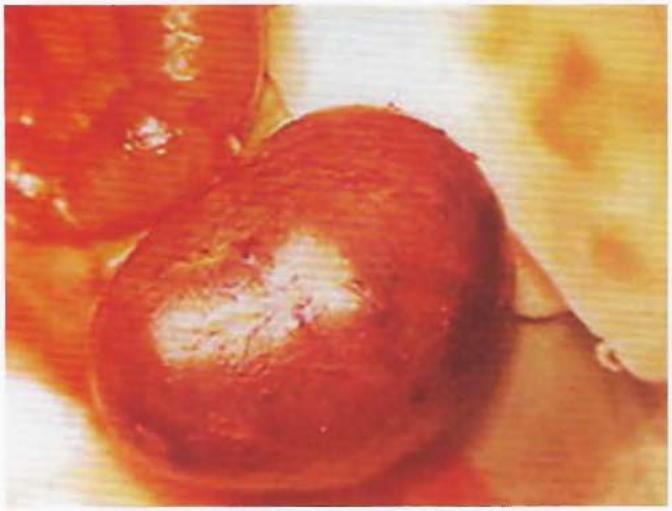


FIGURA 11-21. Divertículo ileal grande, comumente referido na clínica como divertículo de Meckel. Somente uma pequena porcentagem desse divertículo produz sintomas. Divertículos ileais são uma das malformações do trato digestório mais comuns. (Cortesia de Dr. M.N. Golarz De Bourne, St. Georges University Medicai School, Grenada)

INTESTINO POSTERIOR

Os derivados do intestino posterior são:

- O terço esquerdo até metade do colo transverso; o colo descendente e o colo sigmóide; o reto e a parte superior do canal anal.
- O epitélio da bexiga urinária e a maior parte da uretra (Capítulo 12).

Todos os derivados do intestino posterior são supridos pela **artéria mesentérica inferior**, a artéria do intestino posterior. A junção entre o segmento do colo transverso derivado do intestino médio e aquele que se origina do intestino posterior é indicada pela mudança na circulação sangüínea de um ramo da artéria mesentérica superior (artéria do intestino médio) para um ramo da artéria mesentérica inferior (artéria do intestino posterior). O colo descendente torna-se retroperitoneal quando o seu mesentério se funde com o peritôneo da parede abdominal posterior esquerda e, então, desaparece (Fig. 11-15*B* e *E*). O mesentério do colo sigmóide é mantido, porém ele é mais curto do que no embrião.

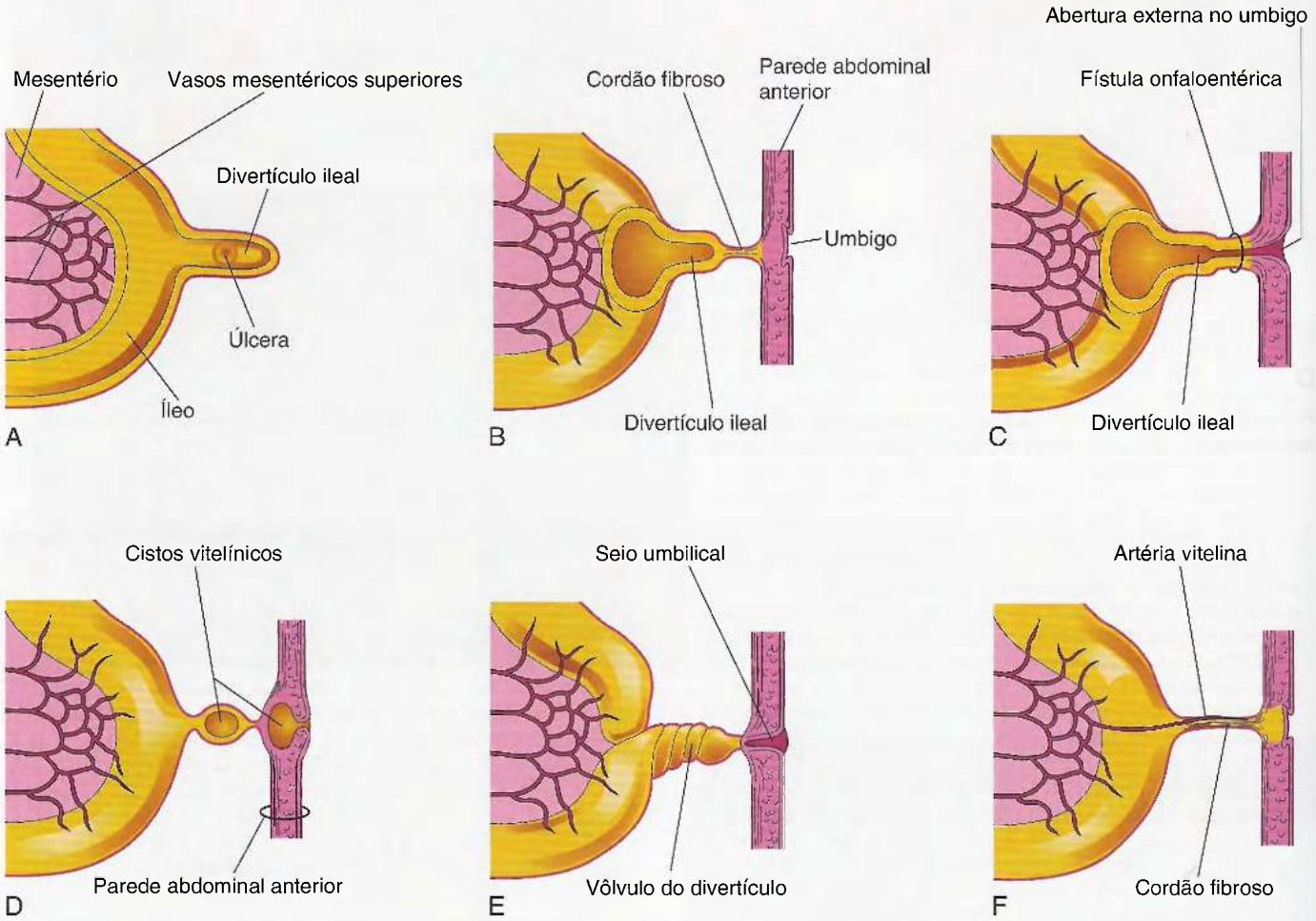


FIGURA 11-22. Divertículos ileais (de Meckel) e outros remanescentes do canal vitelínico. **A,** Corte do íleo e de um divertículo com uma úlcera. **B,** Um divertículo unido ao umbigo por um cordão fibroso. **C,** Fístula onfaloentérica resultante da persistência de toda a porção intra-abdominal do ducto vitelínico. **D,** Cistos vitelínicos no umbigo e num remanescente fibroso do canal vitelínico. **E,** Seio umbilical resultante da persistência do canal vitelínico próximo ao umbigo. **F,** O canal vitelínico persistiu como um cordão fibroso ligando o íleo ao umbigo. Uma artéria vitelina persistente se estende do cordão fibroso para o umbigo. Esta artéria carregava sangue do embrião para o ducto vitelínico.

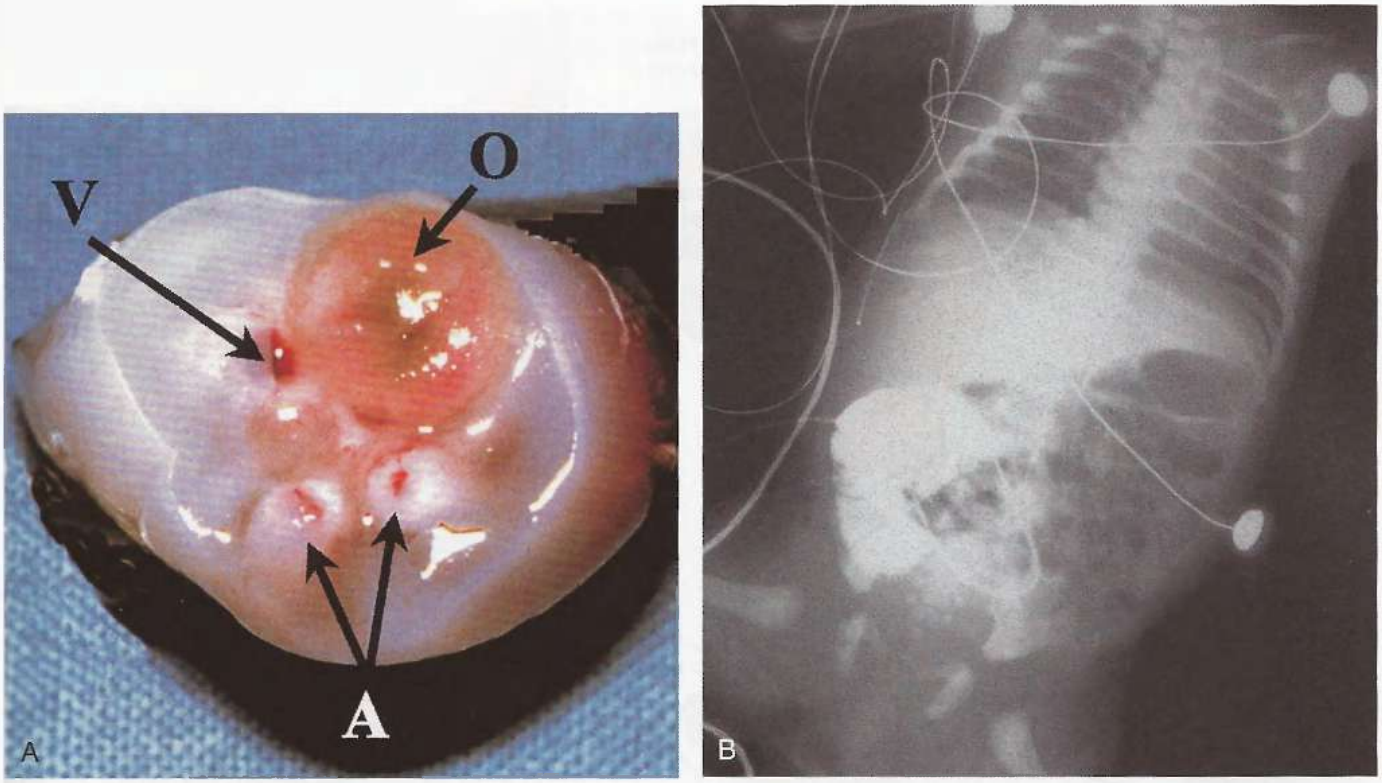


Figura 11-23. Recém-nascido do sexo masculino com pedículo vitelínico persistente (patente) ou ducto onfalomesentérico. **A,** O corte transversal de um cordão umbilical mostra duas artérias umbilicais (A), uma veia umbilical (V) e uma luz maior (O). **B,** Uma radiografia abdominal identifica o material contrastado injetado através da luz maior (o ducto onfalomesentérico) no íleo. (De Hinson RM, Biswas A, Mizelelle KM, Tunnessen, Jr WW; Picture of the Month (persistent omphalomesenteric duct). Arch Pediatr Adolesc Med 151: 1161, 1997.) Copyright 1997, American Medicai Association.

Cloaca

Esta porção terminal do intestino posterior é uma câmara revestida por endoderma que está em contato com o ectoderma superficial na **membrana cloacal** (Fig. 11-25*A* e *B*). Essa membrana é constituída pelo endoderma da cloaca e pelo ectoderma do **proctodeu** ou fosseta anal (Fig. 11-25*D*). A cloaca, a porção terminal expandida do intestino posterior, recebe o **alantóide** ventralmente (Fig. 11-25*A*), que é um divertículo digitiforme.

Septação da Cloaca

A cloaca é septada em porções dorsal e ventral através de uma projeção de mesênquima — o **septo urorretal** — que se desenvolve no ângulo entre o alantóide e o intestino posterior. Quando o septo cresce em direção à membrana cloacal, ele desenvolve extensões bifurcadas que produzem pregas das paredes laterais da cloaca (Fig. 11-25B_1). Essas pregas crescem uma em direção a outra e se fundem formando um septo que divide a cloaca em duas partes (Fig. 11-25D_1 e F_1):

- *Reto* e porção cranial do *canal anal*, dorsalmente.
- *Seio urogenital*, ventralmente.

Na sétima semana, o septo urorretal já se fundiu com a membrana cloacal, dividindo-a em uma **membrana anal** dorsal e uma **membrana urogenital**, maior e ventral (Fig. 11-25*E* e *F*). A área de fusão do septo urorretal com a membrana cloacal é representada, no adulto, pelo **corpo perineal**, o centro tendinoso do períneo. Este nódulo fibromuscular é o marco do períneo, para onde vários músculos convergem e se inserem. O septo urorretal também divide o esfíncter cloacal em porções anterior e posterior. A porção posterior origina o esfíncter anal externo e a porção anterior se desenvolve para a formação dos músculos transverso superficial do períneo, bulboesponjoso e isquiocavernoso. Este detalhe do desenvolvimento explica por que um nervo, o *nervo pudendo*, supre todos esses músculos. Proliferações mesenquimais produzem elevações do ectdoderma superficial ao redor da **membrana anal**. Como resultado, logo essa membrana estará localizada no fundo de uma depressão ectodérmica — o **proctodeu** ou fosseta anal (Fig. 11-25*E* e *F*). A membrana anal normalmente se rompe ao final da oitava semana, levando a porção final do trato digestivo (canal anal) a se comunicar com a vesícula amniótica.

O Canal Anal

Os dois terços superiores (cerca de 25 mm) do canal anal adulto são derivados do **intestino posterior**; o terço inferior (cerca de 13 mm) se desenvolve do **proctodeu** (Fig. 11-26). A junção do epitélio derivado do ectoderma do proctodeu com o epitélio derivado do endoderma do intestino posterior é indicada, grosseiramente, pela **linha**

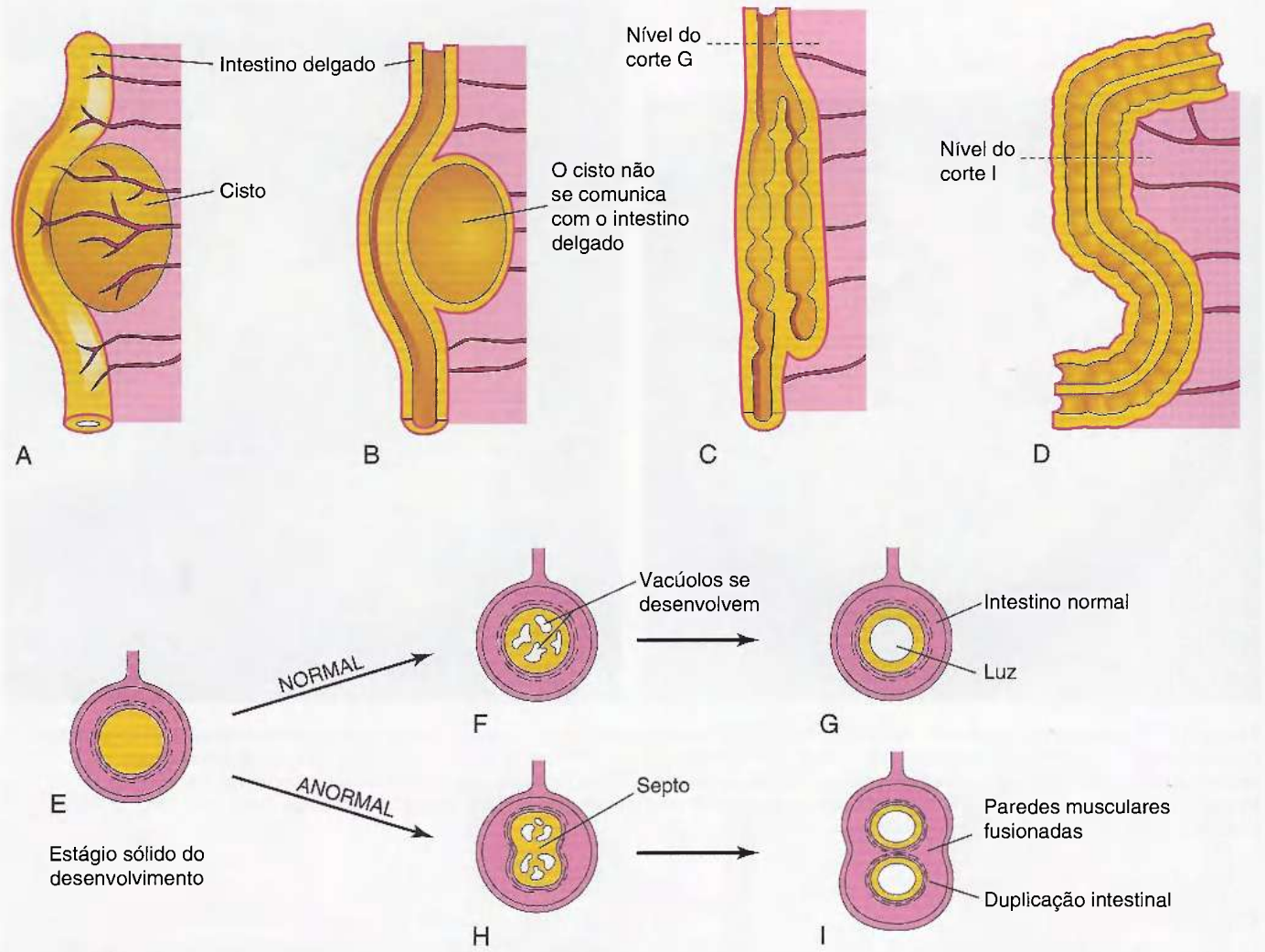


Figura 11-24. **A,** Duplicação cística do intestino delgado. Note que ele está no lado do mesentério e recebe ramos das artérias que suprem o intestino. **B,** Corte longitudinal da duplicação mostrada em **A**; sua musculatura é contínua com a da parede do intestino. **C,** Uma pequena duplicação tubular. **D,** Uma extensa duplicação mostrando uma separação formada por paredes musculares fundidas. **E,** Corte transversal ao intestino durante o estágio sólido. **F,** Formação normal de vacúolos. **G,** Coalescência de vacúolos e reformação da luz. **H,** Dois grupos de vacúolos se formaram. **I,** A coalescência dos vacúolos mostrados em **H** resulta na duplicação intestinal.

pectinada, localizada no limite inferior das válvulas anais. Essa linha indica aproximadamente o local primitivo da membrana anal. Cerca de 2 cm acima do ânus está a **linha anocutânea** ("linha branca"). Este é aproximadamente o local onde os epitélios mudam de tipo, de um epitélio cilíndrico simples para um epitélio pavimentoso estratificado. No ânus, o epitélio é queratinizado e em continuidade com a epiderme que o rodeia. As outras camadas da parede do canal anal são derivadas do mesênquima esplâncnico. Semelhante ao esfíncter pilórico e à válvula (esfíncter) ileocecal, a formação do esfíncter anal parece estar sob o controle genético de Hox D.

Os dois terços superiores do canal anal, devido à sua origem do intestino posterior, são supridos principalmente pela *artéria retal superior*, uma continuação da artéria mesentérica inferior (artéria do intestino posterior). A drenagem venosa dessa porção superior é feita principalmente pela *veia retal superior*, uma tributária da veia mesentérica inferior. A drenagem linfática da porção superior é feita por fim para *os linfonodos mesentéricos inferiores*. Seus nervos são do sistema nervoso autônomo.

Em razão de sua origem do proctodeu, o terço inferior do canal anal é suprido principalmente pelas *artérias retais inferiores*, ramos da artéria pudenda interna. A drenagem venosa é feita através da *veia retal inferior*, uma tributária da veia pudenda interna, que se escoa para a veia ilíaca interna. A *drenagem linfática* da porção inferior do canal anal é feita para os *linfonodos inguinais superficiais*. Seu suprimento nervoso é através do *nervo retal inferior*; que é sensível à dor, à temperatura, ao toque e à pressão.

As diferenças dos suprimentos sangüíneos e nervosos e das drenagens venosas e linfáticas são clinicamente importantes; por exemplo, quando se consideram as metástases (espalhamento) de células cancerosas. As características de carcinomas nas duas porções também diferem. Os tumores da porção superior são indolores e se desenvolvem do epitélio cilíndrico, enquanto aqueles da porção inferior são dolorosos e se originam do epitélio pavimentoso estratificado.

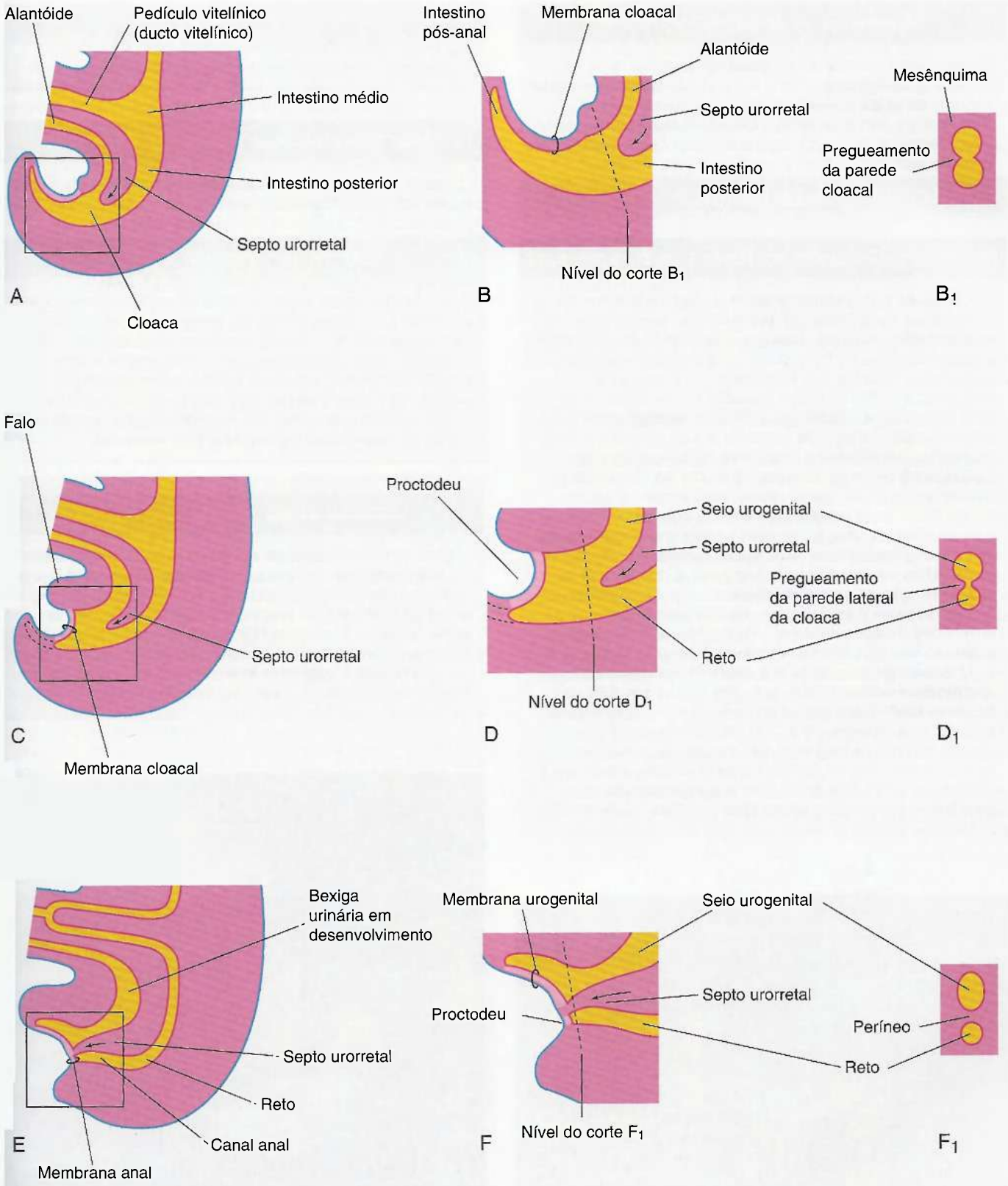


FIGURA 11-25. Estágios sucessivos da septação da cloaca pelo septo urorretal em reto e seio urogenital. **A, C** e **E,** Vistas do lado esquerdo, respectivamente, na 4ª, 6ª e 7ª semanas. **B, D** e **F,** Ampliação da região cloacal. B_1, D_1 e F_1, Cortes transversais da cloaca nos níveis mostrados em **B, D** e **F,** respectivamente. Note que intestino caudal ou pós-anal (mostrado em **B**) degenera e desaparece quando o reto se forma da parte dorsal da cloaca (mostrado em **C** e **D**).

Anomalias do Intestino Posterior

A maioria das anomalias do intestino posterior está localizada na região anorretal e resulta do **desenvolvimento anormal do septo urorretal**. Elas estão divididas, clinicamente, em anomalias altas e baixas, dependendo de o reto terminar acima ou abaixo do suspensório puborretal formado pelo músculo puborretal, parte do músculo levantador do ânus (Moore e Dalley, 2006).

Megacólon Congênito ou Doença de Hirschsprung

A doença de Hirschsprung é um distúrbio hereditário multigênico dominante com penetrância incompleta e expressividade variável. Dos genes até agora identificados, o proto-oncogene RET é o de maior suscetibilidade e o responsável pela maioria dos casos. Esta doença afeta uma a cada 5.000 crianças nascidas e é definida como uma ausência de células ganglionares (**aganglionose**) em uma extensão variável do intestino distal. Em bebês com megacólon congênito ou doença de Hirschsprung (Fig. 11-27), uma parte do colo está dilatada em virtude da ausência de células ganglionares autônomas, no plexo mioentérico distal àquele segmento. O colo aumentado — o **megacólon** (Gr. *megas*, grande) — tem um número normal de células ganglionares. A dilatação resulta da falta de peristaltismo do segmento aganglionar, o que impede a movimentação do conteúdo intestinal. Na maioria dos casos, somente o reto e o colo do sigmóide estão envolvidos; ocasionalmente, os gânglios também estão ausentes nas porções mais proximais do colo.

O megacólon congênito é a causa mais comum de obstrução neonatal do colo e é responsável por 33% de todas as obstruções neonatais; o sexo masculino é mais afetado, na proporção de 4:1. O megacólon congênito resulta da falta de migração das células da crista neural para a parede do colo, durante o período entre a quinta e a sétima semanas. Isto resulta na ausência de células ganglionares parassimpáticas para o desenvolvimento dos *plexos de Auerbach e de Meissner*. A causa da ausência de algumas células da crista neural para completar sua migração é desconhecida.

Ânus Imperfurado e Anomalias Anorretais

O ânus imperfurado ocorre em cerca de um em cada 5.000 bebês recém-nascidos e é mais comum no sexo masculino (Figs. 11-28 e 11-29*C*). *A maioria das anomalias anorretais resulta do desenvolvimento anormal do septo urorretal*, com conseqüente divisão incompleta da cloaca em porções urogenital e anorretal (Fig. 11-29*A*). Normalmente, há uma comunicação temporária entre o reto e o canal anal dorsalmente, e a bexiga e a uretra ventralmente (Fig. 11-25*C*); no entanto, ela se fecha quando o septo urorretal se funde com a membrana cloacal (Fig. 11-25*E*). As lesões são classificadas como "baixas" ou "altas", dependendo de a extremidade do reto estar inferior ou superior ao músculo puborretal. As anomalias a seguir são **anomalias baixas da região anorretal**.

Agenesia Anal, com ou sem Fístula

O canal anal pode terminar em fundo cego ou pode haver um **ânus ectópico**, ou ainda, uma **fístula anoperineal** que se abre no períneo (Fig. 11-29*D* e *E*). O canal anormal pode, entretanto, se abrir na vagina, no sexo feminino, ou na uretra, no sexo masculino (Fig. 11-29*F* e *G*). Mais de 90% das anomalias anorretais baixas estão associadas a uma fístula externa. A agenesia anal com fístula resulta da divisão incompleta da cloaca pelo septo urorretal.

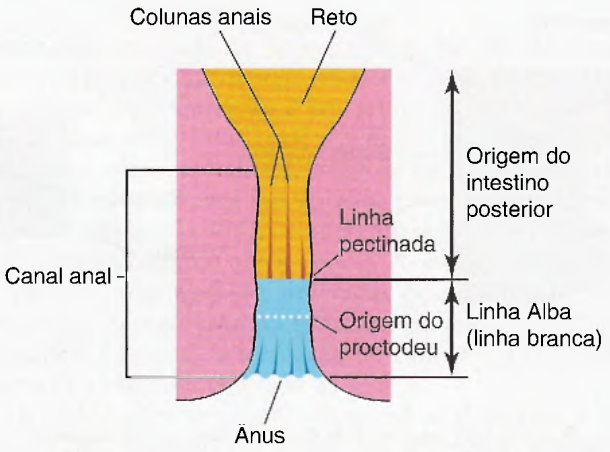


Figura 11-26. Esquema do reto e do canal anal mostrando as suas origens embriológicas. Note que os dois terços superiores do canal anal são derivados do intestino posterior, enquanto o seu terço inferior se deriva do proctodeu. Devido às suas diferentes origens embriológicas, as partes superior e inferior do canal anal são supridas por diferentes artérias e nervos e têm diferentes drenagens venosa e linfática.



Figura 11-27. Radiografia do colo após um enema com bário num bebê de 1 mês de idade com megacólon congênito ou doença de Hirschsprung. O segmento distal aganglionar (reto e colo sigmóide distal) é estreito, com o intestino ganglionado normal distendido e cheio de material fecal próximo a ele. Note a zona de transição (*seta*). (Cortesia do Dr. Martin H. Reed, Department of Radiology, University of Manitoba and Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Estenose Anal

O ânus está em posição normal porém ele e o canal anal estão estreitados (Fig. 11-29*B*). Esta anomalia é causada provavelmente por um ligeiro desvio dorsal do septo urorretal quando ele cresce caudalmente para se fundir com a membrana cloacal. Como resultado, o canal anal e a membrana anal são pequenos. Às vezes, somente uma pequena sonda pode ser inserida através do canal anal.

Atresia Membranosa do Ânus

O ânus está na posição normal, porém uma delgada camada de tecido separa o canal anal do exterior (Figs. 11-28 e 11-29*C*). A membrana anal é delgada o suficiente para fazer protrusão com o esforço e parece azulada devido à presença de *mecônio* (fezes do recém-nascido) acima dela. Essa anomalia ocorre pela falta de perfuração da membrana anal no final da oitava semana.

Agenesia Anorretal, com ou sem Fístula

Essa anomalia e aquelas que se seguem são classificadas como **anomalias altas da região anorretal**. O reto termina acima do músculo puborretal quando há agenesia anorretal. Esse é o tipo mais comum de anomalia anorretal e responde por cerca de dois terços dos defeitos anorretais. Embora o reto tenha fundo cego, há geralmente uma fístula para a bexiga (*fístula retovesical*) ou para a uretra (*fístula retouretral*) no sexo masculino, e para a vagina (*fístula retovaginal*) ou para o vestíbulo da vagina (*fístula retovestibular*) no sexo feminino (Fig. 11-29*F* e *G*). A passagem de **mecônio** (um material verde-escuro no intestino fetal) ou *flatus* (gás) para a urina é diagnosticada como uma fístula retourinária. A *agenesia anorretal com fístula* resulta da divisão incompleta da cloaca pelo septo urorretal. Em recém-nascidos do sexo masculino com esta condição, o mecônio (fezes) pode ser encontrado na urina, enquanto as fístulas no sexo feminino resultam na presença de mecônio no vestíbulo da vagina. Crianças com malformações graves tendem a ter um resultado pior, com índices mais elevados de incontinência fecal (incapacidade de controlar a defecação).

Atresia Retal

O canal anal e o reto estão presentes, mas estão separados (Fig. 11-29*H* e *I*). Às vezes, os dois segmentos do intestino estão unidos por um cordão fibroso, remanescente da porção atrésica do reto. A causa da atresia retal pode ser a recanalização anômala do colo ou, mais provavelmente, um suprimento sangüíneo defeituoso.

RESUMO DO SISTEMA DIGESTÓRIO

- O **intestino primitivo** se forma a partir da porção dorsal do saco vitelino que é incorporada ao embrião. O endoderma do intestino primitivo origina o revestimento epitelial da maior parte do trato digestório e vias biliares, junto com o parênquima de suas glândulas, incluindo o fígado e o pâncreas. O epitélio das extremidades cranial e caudal do trato digestório é derivado do ectoderma do estomodeu e do proctodeu, respectivamente. Os componentes dos tecidos muscular e conjuntivo são derivados do mesênquima esplâncnico, que circunda o intestino primitivo.
- O **intestino anterior** origina a faringe; o sistema respiratório inferior, o esôfago; o estômago, o duodeno (próximo à abertura do ducto biliar); o fígado, o pâncreas e o aparelho biliar. Em razão de a traquéia e do esôfago terem origem comum a partir do intestino anterior, a septação incompleta pelo septo traqueoesofágico resulta em estenose ou atresia, com ou sem fístulas entre eles.
- O **divertículo hepático**, primórdio do fígado, da vesícula biliar e do sistema de ductos biliares, é um brotamento do epitélio endodérmico que reveste o intestino anterior. Os

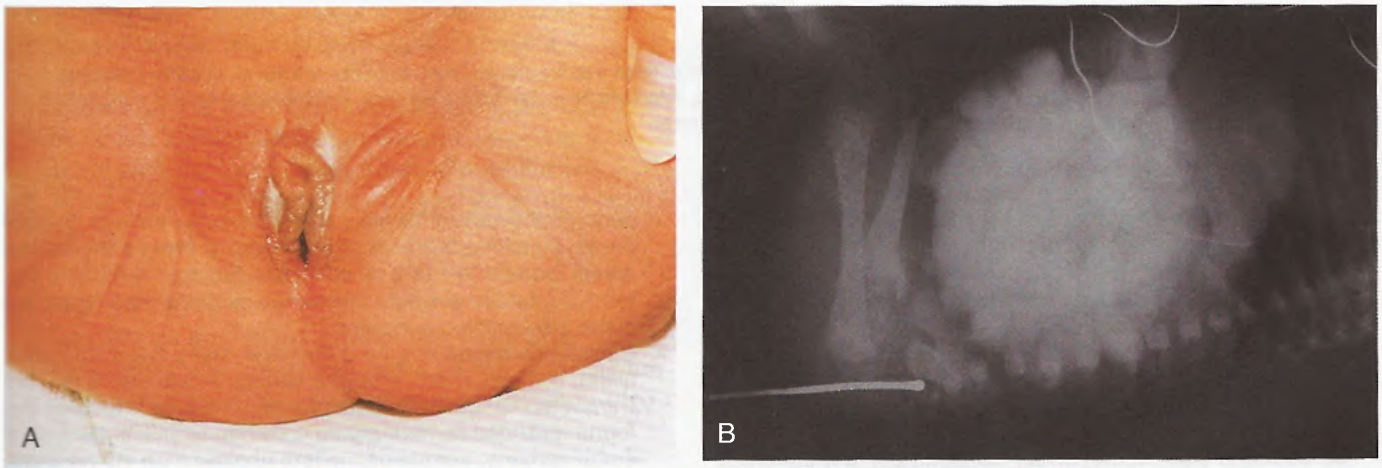


Figura 11-28. Ânus imperfurado. **A,** Recém-nascido do sexo feminino com atresia anal membranosa (ânus imperfurado). Na maioria dos casos de atresia anal, uma fina membrana tissular separa o canal anal do exterior. Alguma forma de ânus imperfurado ocorre uma vez em cada 5.000 recém-nascidos; é mais comum no sexo masculino. **B,** Radiografia de um bebê com ânus imperfurado. A extremidade dilatada da sonda radiopaca está no fundo da porção terminal cega da membrana anal. O intestino grosso está distendido com fezes e material contrastado. (**A,** Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá. **B.** Cortesia do Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

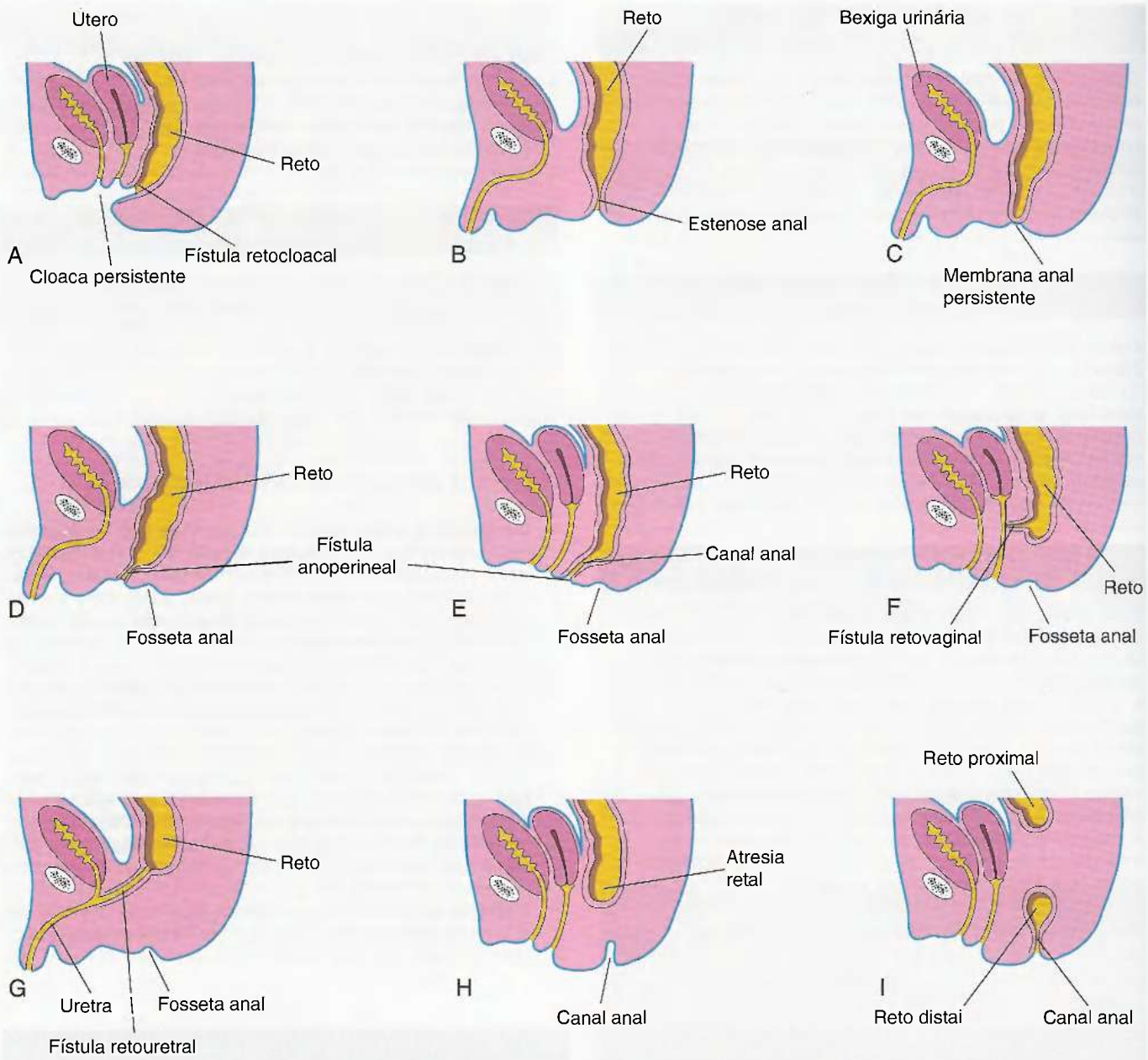


Figura 11-29. Vários tipos de anomalias anorretais. **A,** Cloaca persistente. Note a saída comum para os tratos intestinal, urinário e reprodutor. **B,** Estenose anal. **C,** Atresia anal membranosa (ânus imperfurado). **D** e **E,** Agenesia anal com fístula perineal. **F,** Agenesia anorretal com fístula retovaginal. **G,** Agenesia anorretal com fístula retouretral. **H** e **I,** Atresia retal.

cordões epiteliais hepáticos desenvolvem-se do divertículo hepático e crescem para o septo transverso. Entre as camadas do mesentério ventral, derivadas do septo transverso, as células primitivas se diferenciam em tecidos hepáticos e no revestimento dos ductos do sistema biliar.

- A **atresia duodenal congênita** resulta da falha do processo de vacuolização e recanalização que ocorre após o estágio sólido normal do duodeno. Normalmente as células epiteliais degeneram e a luz do duodeno é restaurada. A obstrução do duodeno pode também ser causada por um pâncreas anular.
- O **pâncreas** se desenvolve dos brotos pancreáticos dorsal e ventral, que se formam do epitélio de revestimento endodérmico do intestino anterior. Quando o duodeno roda para a direita, o **broto pancreático ventral** se move dorsalmente e se funde com o broto pancreático dorsal. O broto pancreático ventral forma a maior parte da cabeça do pâncreas, incluindo o processo uncinado. O **broto pancreático dorsal** forma o restante do pâncreas. Em alguns fetos, o sistema de ductos dos dois brotos não se funde e se forma um ducto pancreático acessório.
- O **intestino médio** origina o duodeno (mais distal ao ducto biliar), o jejuno, o íleo, o ceco e metade a dois terços do colo transverso. O intestino médio forma uma **alça intestinal** em forma de U que se hernia para o cordão umbilical durante a sexta semana, porque não existe espaço para ela no abdome. Enquanto está no interior do cordão umbilical, a alça intestinal média roda cerca de 90 graus no sentido horário. Durante a 10ª semana, os intestinos retornam para o abdome, rodando outros 180 graus durante este processo.
- **Onfalocele, má rotação e fixação anormal do intestino** resultam do não-retorno ou de rotação anômala do intestino no

abdome. Por causa da oclusão normal do duodeno durante a quinta e sexta semanas, devido à rápida atividade mitótica de seu epitélio, pode haver a formação de estenose (obstrução parcial), atresia (obstrução total) e duplicação se a recanalização não ocorrer ou ocorrer de forma anômala. Vários resquícios do canal vitelínico podem persistir. **Divertículos ileais** são comuns; entretanto, somente poucos deles se inflamam e produzem dor.

- O **intestino posterior** origina a metade ou apenas o terço esquerdo do colo transverso, o colo descendente e o colo sigmóide, o reto e a parte superior do canal anal. A porção inferior do canal anal se desenvolve a partir do proctodeu. A porção caudal do intestino posterior, a **cloaca**, é dividida pelo septo urorretal em seio urogenital e reto. O seio urogenital origina principalmente a bexiga urinária e a uretra. No início, o reto e a porção superior do canal anal estão separados do exterior pela membrana anal, mas essa membrana normalmente se rompe no final da oitava semana.
- A maioria das anomalias anorretais resulta da septação anormal da cloaca pelo **septo urorretal** em reto e canal anal, posteriormente, e bexiga urinária e uretra, anteriormente. A interrupção do crescimento e/ou o desvio do septo urorretal para uma direção dorsal causam a maioria das **anomalias anorretais**, tais como a atresia retal e as fístulas entre o reto e a uretra, a bexiga urinária ou a vagina.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 11-1

Um bebê do sexo feminino nasceu prematuramente na 32ª semana de gestação de uma mulher de 39 anos de idade com gravidez complicada por poliidrâmnio. A amniocentese na 16ª semana demonstrou que o bebê tinha trissomia do cromossomo 21. O bebê começou a vomitar poucas horas após o nascimento. Foi observada acentuada dilatação epigástrica. As radiografias do abdome mostravam gás no estômago e na parte superior do duodeno, porém não foi observado nenhum outro gás intestinal. Foi feito o diagnóstico de atresia duodenal.

- Onde normalmente ocorre a obstrução duodenal?
- Qual é a base embriológica dessa anomalia congênita?
- O que causou a distensão do epigástrio do bebê?
- A atresia duodenal está comumente associada a malformações tais como a síndrome de Down?
- Qual é a base embriológica do poliidrâmnio nesse caso?

Caso 11-2

O umbigo de um recém-nascido não cicatrizou normalmente. Ele estava inchado e do seu coto saía um corrimento persistente. A fluoroscopia utilizando óleo radiopaco delineou um seio do trato. O trato foi ressecado no nono dia após o parto e sua extremidade distal terminava num divertículo do íleo.

- Qual é a base embriológica do seio do trato?
- Qual é o nome clínico comumente dado a esse tipo de divertículo ileal?
- Esta anomalia é comum?

Caso 11-3

Um bebê do sexo feminino nasceu com uma pequena depressão onde deveria estar o ânus. O exame da sua vagina demonstrou mecônio e uma abertura de seio do trato na parede posterior. O exame radiográfico utilizando contraste aplicado por um fino cateter através da abertura revelou uma fístula que se comunicava com o intestino inferior.

- A que parte do intestino inferior a fístula provavelmente estava se conectando?
- Nomeie esta anomalia.
- Qual é a base embriológica para essa condição?

Caso 11-4

Um bebê nasceu apresentando uma massa brilhante do tamanho aproximado de uma laranja e de coloração acinzentada que fazia protrusão de sua região umbilical. A protrusão estava revestida por uma fina membrana transparente.

- Como é denominada essa anomalia congênita?
- Qual é a origem da membrana que cobria a massa protrusa?
- Qual deveria ser o conteúdo dessa protrusão?
- Qual é a base embriológica dessa protrusão?

Caso 11-5

Um bebê nasceu aparentemente normal; entretanto, após algumas horas, apresentou vômito excessivo e distensão abdominal. O vômito apresentava bile, e pouco mecônio foi eliminado. Exames radiográficos mostraram o estômago distendido e cheio de gás, e as alças do intestino delgado também apresentavam gás; no entanto, esse gás não estava presente no intestino grosso. Isso indicava uma obstrução congênita do intestino delgado.

- Qual foi a parte do intestino delgado provavelmente obstruída?
- Como deveria ser denominada essa condição?
- Por que passou somente uma pequena quantidade de mecônio?
- O que seria, provavelmente, observado na cirurgia?
- Qual seria a provável base embriológica dessa malformação?

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Bates, MD, Balistreri WF: Development and function of the liver and biliary system. In Behrman RE, Liegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17ª ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Beck F, Tata F, Chawengsaksophak K: Homeobox genes and gut development. *Bioessays* 22:431, 2000.

Brunner HG, van Bokhoven H: Gentic players in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Curr Opin Genet 15:341, 2005.

Gosche JR, Vick L, Boulanger SC, Islam S: Midgut abnormalities. Surg Clin North Am 86:285, 2006.

Hill LM: Ultrasound of fetal gastrointestinal tract. In Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.
Jirásek JE: An Atlas of Human Prenatal Developmental Mechanics. Anatomy and Staging, London and New York, Taylor & Francis, 2004.
Kablar B, Tajbakhsh S, Rudnick MA: Transdifferentiation of esophafgeal smooth muscle is myogenic bHLH factor-dependent. *Development 127*:1627, 2000.
Kumar M, Melton D: Pancreas specification: A budding question. *Curr Opin genet Dev 13*:401, 2003.
Lau ST, Caty MG: Hindgut abnormalities. *Surg Clin North Am 86*:285, 2006.
Ledbetter DJ: Gastroschisis and omphalocele. *Surg Clin North Am 86*:249, 2006.
Magnuson DK, Parry RL, Chwals WJ: Selected abdominal gastrointestinal anomalies. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.
Martucciello G, Ceccherinil, Lerone M, et al: Pathogenesis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg 35*:1017, 2000.
Meizner I, Levy A, Barnhard Y: Cloacal exstrophy sequence: an exceptional ultrasound diagnosis. *Obstet Gynecol 86*:446, 1995.
Moore KL, Dalley AF: Clinically Oriented Anatomy, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2006.
Naik-Mathuria B, Olutoye OO: Foregut abnormalities. *Surg Clin North Am 86*:261, 2006.
Orenstein S, Peters J, Khan S, et al: Congenital anomalies: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula and function of the esophagus. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2004.
Patterson KD, Drysdale TA, Krieg PA: Embryonic origins of spleen asymmetry. *Development 127*:167, 2000.
Wyllie R: Pyloric stenosis and other congenital anomalies of the stomach; intestinal atresia, stenosis, and malformations; intestinal duplications, Meckel diverticulum, and other remnants of the omphalomesenteric duct. In Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.
Young HM, Newgreen D: Enteric neural crest-derived cells: origin, identification, migration, and differentiation. *Anat Rec 262*:1, 2001.
Zona JZ: Umbilical anomalies. In Raffensperger JG (ed): *Swenson's Pediatric Surgery*, 5th ed. Norwalk, Appleton & Lange, 1990.

12

O Sistema Urogenital

Desenvolvimento do Sistema Urinário, *246*
- Desenvolvimento dos Rins e Ureteres, *246*
- Desenvolvimento da Bexiga Urinária, *257*
- Desenvolvimento da Uretra, *261*

Desenvolvimento das Glândulas Supra-renais, *261*

Desenvolvimento do Sistema Genital, *264*
- Desenvolvimento das Gônadas, *264*
- Desenvolvimento dos Ductos Genitais, *267*
- Desenvolvimento dos Ductos Genitais Masculinos e Glândulas, *269*
- Desenvolvimento dos Ductos Genitais Femininos e Glândulas, *271*
- Desenvolvimento do Útero e da Vagina, *272*

Desenvolvimento da Genitália Externa, *273*
- Desenvolvimento da Genitália Externa Masculina, *275*
- Desenvolvimento da Genitália Externa Feminina, *275*

Desenvolvimento dos Canais Inguinais, *279*

Localização Definitiva dos Testículos e Ovários, *283*
- Descida dos Testículos, *283*
- Descida dos Ovários, *283*

Resumo do Sistema Urogenital, *284*

Questões de Orientação Clínica, *285*

O sistema urogenital pode ser dividido funcionalmente no sistema urinário e no sistema genital. Embriologicamente, estes sistemas são estreitamente associados. Eles também são intimamente associados anatomicamente, especialmente em homens adultos (p. ex., a uretra conduz tanto a urina quanto o sêmen). Apesar de estes sistemas estarem separados em mulheres adultas normais, a uretra e a vagina se abrem em um pequeno espaço — o vestíbulo da vagina — entre os pequenos lábios.

O **sistema urogenital** desenvolve-se a partir do mesoderma intermediário, que se estende ao longo da parede dorsal do corpo do embrião (Fig. 12-1*A* e *B*). Durante o dobramento do embrião no plano horizontal (Capítulo 5), este mesoderma é deslocado ventralmente e perde sua conexão com os somitos (Fig. 12-1*C* e *D*). Uma elevação longitudinal de mesoderma — **a crista urogenital** — se forma em cada lado da aorta dorsal (Fig. 12-1*F*). A parte da crista urogenital que origina o sistema urinário é o **cordão** (ou crista) **nefrogênico** (Fig. 12-1*C* a *F*); a parte que dá origem ao sistema genital é a **crista gonadal** (Fig. 12-29*C*). Os genes a seguir são importantes para a formação da crista urogenital: supressor 1 do tumor de Wilms (WT1), fator esteroidogênico 1 e gene DAX1, cujas mutações resultam em hipoplasia adrenal congênita ligada ao X.

DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA URINÁRIO

O sistema urinário começa a se desenvolver antes do sistema genital. O sistema urinário consiste:

- Nos rins, que produzem a urina.
- Nos ureteres, que conduzem a urina dos rins para a bexiga.
- Na bexiga urinária, que estoca temporariamente a urina.
- Na uretra, que conduz a urina da bexiga para o exterior.

Desenvolvimento dos Rins e Ureteres

Três conjuntos de órgãos excretores ou rins se desenvolvem em embriões humanos. O primeiro conjunto de rins — o pronefro — é rudimentar e as estruturas nunca são funcionais. O segundo conjunto de rins — o mesonefro — é bem desenvolvido e funciona brevemente. O terceiro conjunto de rins — o metanefro — torna-se os rins permanentes.

Pronefro

Estas estruturas bilaterais transitórias, não-funcionais, aparecem nos embriões humanos no início da quarta semana. Eles são representados por poucos grupos de células e estruturas tubulares na região do pescoço (Fig. 12-2*A*). Os ductos pronéfricos dirigem-se caudalmente e se abrem na *cloaca* (Fig. 12-2*B*). O pronefro rudimentar logo degenera; no entanto, a maioria dos ductos pronéfricos persiste e é utilizada pelo próximo conjunto de rins.

Mesonefro

Estes órgãos excretores, grandes e alongados, aparecem no fim da quarta semana, caudalmente ao pronefro rudimentar (Fig. 12-2). Eles são bem desenvolvidos e funcionam como rins provisórios por cerca de quatro semanas, isto é, até que os rins permanentes se desenvolvam (Fig. 12-3). Os rins mesonéfricos consistem em glomérulos e túbulos mesonéfricos (Figs. 12-3 a 12-5). Os **túbulos** se abrem nos ductos **mesonéfricos**, que eram originalmente os ductos pronéfricos. Os **ductos mesonéfricos** abrem-se na cloaca. O mesonefro degenera no final do primeiro trimestre; no entanto, seus túbulos tornam-se os dúctulos eferentes dos testículos. Os ductos mesonéfricos originam vários derivados adultos no sexo masculino (Tabela 12-1).

Metanefro

O metanefro — **primórdio dos rins permanentes** — começa a se desenvolver no início da quinta semana e a funcionar cerca de 4 semanas mais tarde. A formação da urina continua ao longo de toda a vida fetal. A urina é excretada na cavidade amniótica e mistura-se com o líquido amniótico. Um feto maduro deglute várias centenas de mililitros de líquido amniótico a cada dia, que é absorvido pelo intestino. Os produtos de excreção são transferidos através da *membrana placentária* para o sangue materno, para eliminação pelos rins maternos. Os rins permanentes se desenvolvem a partir de duas fontes (Fig. 12-6):

- O divertículo metanéfrico (broto uretérico).
- A massa metanéfrica de mesoderma intermediário (ou blastema metanefrogênico).

O **divertículo metanéfrico** é uma evaginação do ducto mesonéfrico, próximo à sua entrada na cloaca, e a **massa metanéfrica de mesoderma intermediário** é derivada da parte caudal do **cordão nefrogênico** (Fig. 12-6). À medida que se alonga, o divertículo metanéfrico penetra na massa metanéfrica de mesoderma intermediário (Fig. 12-6*B*). O *pedículo do divertículo metanéfrico* torna-se o **ureter** e sua extremidade cranial passa por eventos repetitivos de ramificação que se diferenciam em **túbulos coletores** do metanefro (Fig. 12-6*C* e *E*).

As quatro primeiras gerações de túbulos aumentam e se tornam confluentes para formar os **cálices maiores** (Fig. 12-6*C* a *E*), e as quatro gerações seguintes coalescem para formar os **cálices menores**. As gerações restantes de túbulos formam os túbulos coletores. A extremidade de cada túbulo coletor arqueado induz grupos de células mesenquimais da massa metanéfrica de mesoderma a formarem pequenas vesículas metanéfricas (Fig. 12-7*A*). Estas vesículas alongam-se e tornam-se **túbulos metanéfricos** (Fig. 12-7*B* e *C*). Conforme estes túbulos renais se desenvolvem, suas extremidades proximais são invaginadas pelos **glomérulos**. Os túbulos se diferenciam em túbulos contorcidos proximal e distal, e a **alça do néfron** (de Henle) com o glomérulo e sua cápsula formam um **néfron** (Fig. 12-7*D*). Cada túbulo contorcido distal entra em contato com um túbulo coletor arqueado e então torna-se confluente.

Entre a 10ª e a 18ª semana de gestação, o número de glomérulos aumenta gradualmente, em seguida rapidamente até a 32ª semana, quando o limite superior é alcançado. Os **rins fetais** são subdivididos em lobos (Fig. 12-8). A lobulação geralmente desaparece durante a infância, à medida que os néfrons aumentam e crescem. Ao termo, a formação de néfrons está completa, com cada rim

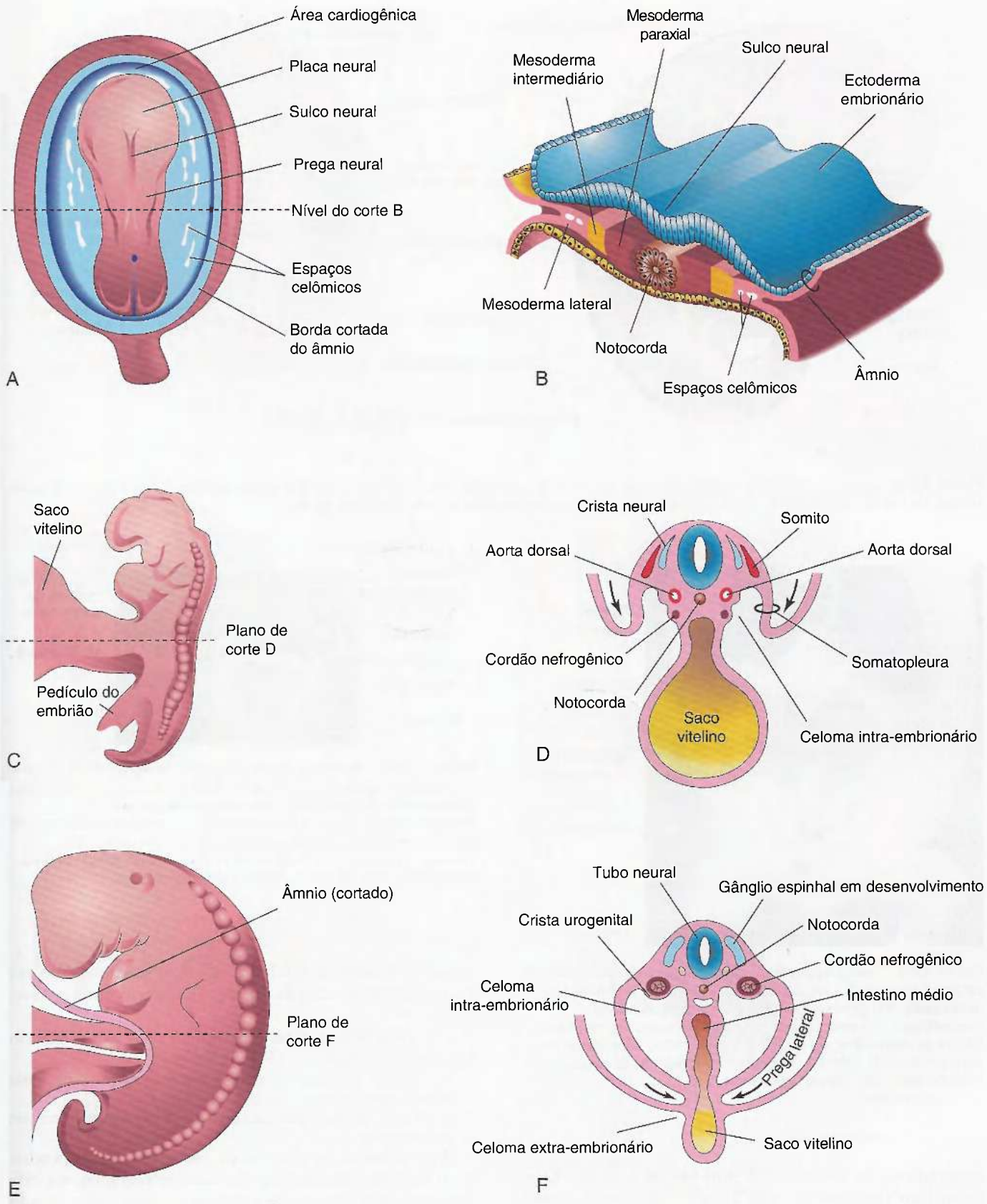


FIGURA 12-1. **A,** Vista dorsal de um embrião durante a terceira semana de desenvolvimento (cerca de 18 dias). **B,** Corte transversal de um embrião mostrando a posição do mesoderma intermediário antes do dobramento lateral do embrião. **C,** Vista lateral de um embrião durante a 4ª semana (cerca de 24 dias). **D,** Corte transversal de um embrião após o início do dobramento, mostrando os cordões nefrogênicos de mesoderma. **E,** Vista lateral de um embrião mais tarde na quarta semana (cerca de 26 dias). **F,** Corte transversal de um embrião mostrando as pregas laterais encontrando-se ventralmente. Observe a posição das cristas urogenitais e dos cordões nefrogênicos.

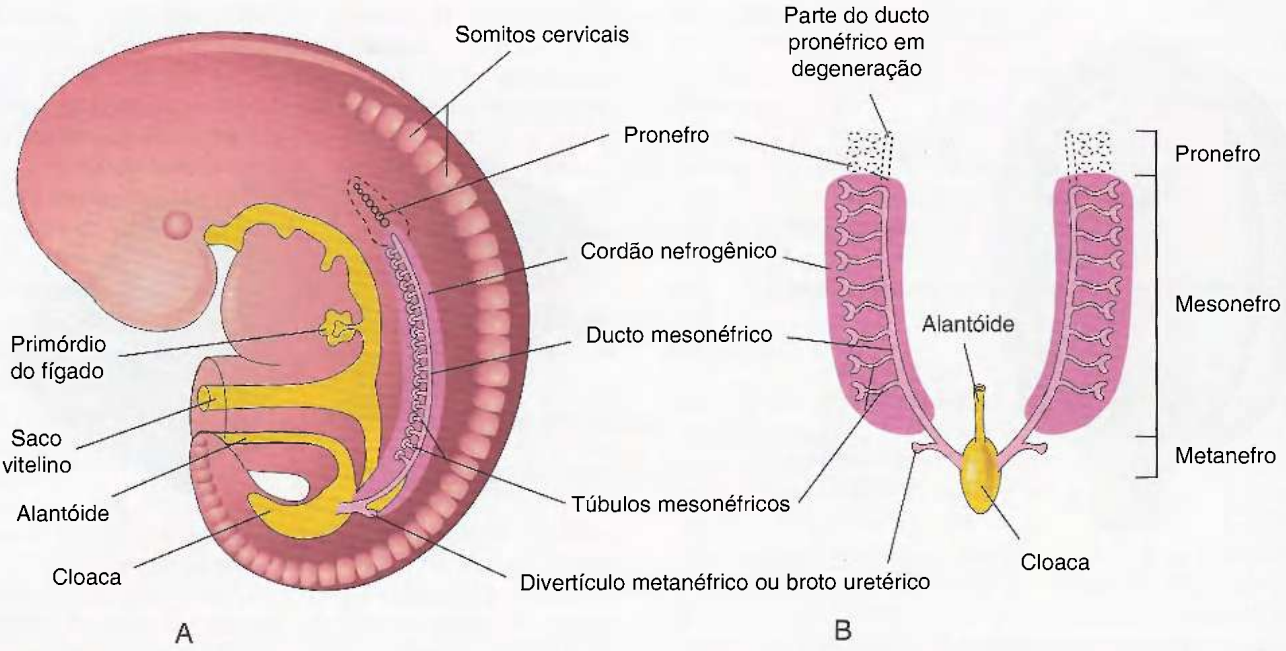


Figura 12-2. Esquemas mostrando os três conjuntos de sistemas excretores em um embrião durante a quinta semana. **A,** Vista lateral. **B,** Vista ventral. Os túbulos mesonéfricos foram tracionados lateralmente; sua posição normal é mostrada em **A**.



Figura 12-3. Dissecção do tórax, abdome e pelve de um embrião no estágio Carnegie 22, cerca de 54 dias. Observe as glândulas supra-renais (adrenais) grandes e os mesonefros alongados (rins mesonéfricos). Observe também as gônadas (testículos ou ovários). O falo irá se desenvolver em um pênis ou um clitóris, dependendo do sexo genético do embrião. (De Nishimura H [ed]: Atlas of Human Prenatal Histology. Tokyo, Igaku-Shoin, 1983.)

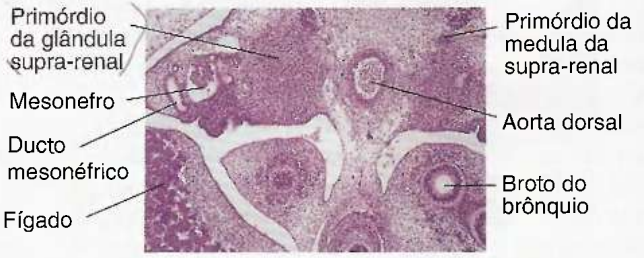


Figura 12-4. Fotomicrografia de um corte transversal de um embrião no estágio Carnegie 17, cerca de 42 dias, principalmente para mostrar o mesonefro e as glândulas supra-renais (adrenais) em desenvolvimento. Observe que o mesonefro se estende para dentro do tórax neste estágio (ver também Fig. 12-5*A*). (De Moore, KL, Persaud, TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

contendo entre 400 mil e 2 milhões de néfrons. O aumento no tamanho do rim após o nascimento resulta principalmente do alongamento dos túbulos contorcidos proximais, bem como de um aumento no tecido intersticial. Hoje em dia, acredita-se que a formação dos néfrons está completa ao nascimento, exceto em crianças prematuras. Apesar de a filtração glomerular começar em torno da 9ª semana fetal, a maturação funcional dos rins e o aumento da taxa de filtração ocorrem após o nascimento.

Um **túbulo urinífero** consiste em duas partes embriologicamente diferentes (Figs. 12-6 e 12-7):

- Um néfron, derivado da massa metanefrogênica de mesoderma intermediário.
- Um túbulo coletor, derivado do divertículo metanéfrico (broto uretérico).

A ramificação do divertículo metanéfrico é dependente da indução pelo mesoderma metanefrogênico, e a diferenciação dos néfrons depende da indução pelos túbulos coletores. O divertículo metanéfrico e a massa metanéfrica de mesoderma intermediário interagem e induzem um ao outro, um processo conhecido como **indução recíproca**, para formar os rins permanentes. Estudos moleculares, especialmente análises transgênicas e com camundongos

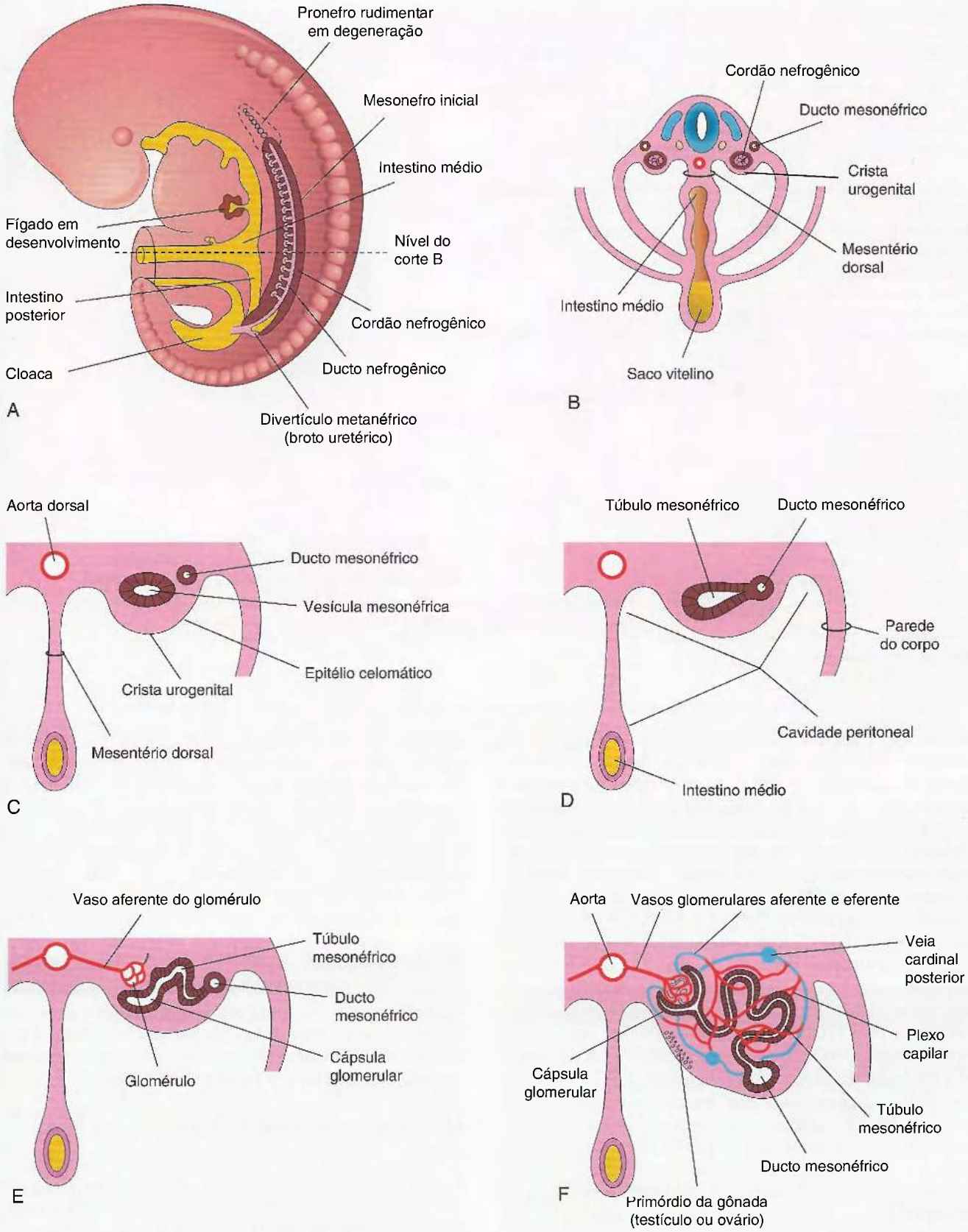


Figura 12-5. **A,** Esquema de uma vista lateral de um embrião de 5 semanas mostrando a extensão do mesonefro e o primórdio do metanefro ou rim permanente. **B,** Corte transversal de um embrião mostrando os cordões nefrogênicos, a partir dos quais os túbulos mesonéfricos se desenvolvem. **C** a **F,** Esquemas de cortes transversais mostrando estágios sucessivos no desenvolvimento de um túbulo mesonéfrico, entre a 5ª e a 11ª semana. Note que os agrupamentos de células mesenquimais nos cordões nefrogênicos desenvolvem uma luz, formando assim uma vesícula mesonéfrica. A vesícula logo se torna um túbulo mesonéfrico em forma de S, que se estende lateralmente para se unir ao ducto mesonéfrico. A extremidade mediai expandida do túbulo mesonéfrico é invaginada por vasos sangüíneos, formando uma cápsula glomerular.

Tabela 12-1. Derivados Adultos e Remanescentes Vestigiais e Estruturas Embrionárias Urogenitais*

HOMEM	ESTRUTURA EMBRIONARIA	MULHER
Testículo	Gônada indiferenciada	Ovário
Túbulos seminíferos	Córtex	*Folículos ovarianos*
Rede testicular	Medula	*Rede do ovário*
Gubernáculo do testículo	Gubernáculo	*Ligamento ovariano*
		Ligamento redondo do útero
Dúctulos eferentes do testículo	Túbulos mesonéfricos	Epoóforo
Paradídimo		Paroóforo
Apêndice do epidídimo	Ducto mesonéfrico	Apêndice vesiculoso
Ducto do epidídimo		Ducto do epoóforo
Ducto deferente		Ducto longitudinal; ducto de Gartner
Ureter, pelve, cálices e túbulos coletores		*Ureter, pelve, cálices e túbulos coletores*
Ducto ejaculatório e vesícula seminal		
Apêndice do testículo	Ducto paramesonéfrico	Hidátide (de Morgagni)
		Tuba uterina
		Útero
Bexiga urinária	Seio urogenital	*Bexiga urinaria*
Uretra (exceto fossa navicular)		*Uretra*
Utrículo prostático		*Vagina*
Glândula prostática		*Glândulas uretrais e parauretrais*
Glândulas bulbouretais		*Glândulas vestibulares maiores*
Colículo seminal	Tubérculo do seio	Hímen
Pênis	Falo	*Clitóris*
Glande do pênis		*Glande do clitóris*
Corpo cavernoso do pênis		*Corpo cavernoso do clitóris*
Corpo esponjoso do pênis		*Bulbo do vestíbulo*
Aspecto ventral do pênis	Pregas urogenitais	*Pequenos lábios*
Escroto	Intumescências labioescrotais	*Grandes lábios*

*Derivados funcionais estão em itálico.

nocaute, mostram que este processo envolve dois sistemas principais de sinalização, os quais utilizam vias moleculares conservadas. A partir de resultados de pesquisas recentes, agora temos conhecimento sobre os complexos eventos moleculares relacionados que regulam o desenvolvimento dos rins (Fig. 12-9). Antes da indução, o fator de transcrição WT1 é expresso na massa metanéfrica suportando a sobrevivência do mesênquima ainda indiferenciado. A expressão de Pax2, Eya1 e Sall1 é necessária para a expressão de GDNF (*glial-derived neurotropic factor* — fator neurotrópico derivado da glia). O GDNF desempenha um papel essencial na indução e ramificação do divertículo metanéfrico (**morfogênese de ramificação**). O receptor para GDNF, c-ret, é inicialmente expresso no ducto mesonéfrico, mas posteriormente torna-se localizado no ápice do divertículo metanéfrico. A ramificação subseqüente é controlada por fatores de transcrição incluindo o Emx2 e o Pax2 e os sinais do fator de crescimento, incluindo membros das famílias Wnt, FGF e BMP. A transformação do mesênquima metanéfrico para as células epiteliais do néfron — **transição mesenquimal-epitelial** — é regulada por fatores mesenquimais, incluindo o Wnt4.

Mudanças de Posição dos Rins

Inicialmente, os rins metanéfricos (rins primordiais permanentes) ficam próximos um do outro, na pelve, ventralmente ao sacro (Fig. 12-10*A*). Conforme o abdome e a pelve crescem, os rins gradualmente se posicionam no abdome e se afastam um do outro (Fig. 12-10*B* e *C*). Eles atingem sua posição adulta em torno da 9ª semana (Fig. 12-10*D*). Esta ascensão relativa ("migração") resulta principalmente do crescimento do corpo do embrião, na região localizada caudalmente aos rins. Na realidade, a parte caudal do embrião cresce em direção oposta aos rins; em conseqüência, eles progressivamente ocupam níveis mais craniais. Inicialmente, o **hilo do rim**, por onde vasos e nervos entram e saem, situa-se ventralmente; no entanto, conforme o rim "ascende", ele gira medialmente quase 90 graus. Na nona semana, o hilo está direcionado ântero-medialmente (Fig. 12-10*C* e *D*). Eventualmente, os rins assumem uma posição retroperitoneal (externa ao peritônio), na parede posterior do abdome.

Mudanças no Suprimento Sangüíneo dos Rins

À medida que os rins "ascendem" a partir da pelve, recebem seu suprimento sangüíneo de vasos que estão próximos a eles. Inicialmente, as artérias renais são ramos das artérias ilíacas comuns (Fig. 12-10*A* e *B*). Conforme "ascendem" mais, os rins recebem seu suprimento sangüíneo da extremidade distal da aorta. Quando eles alcançam um nível mais alto, eles recebem novos ramos da aorta (Fig. 12-10*C* e *D*). Normalmente, os ramos caudais sofrem involução e desaparecem. Quando os rins entram em

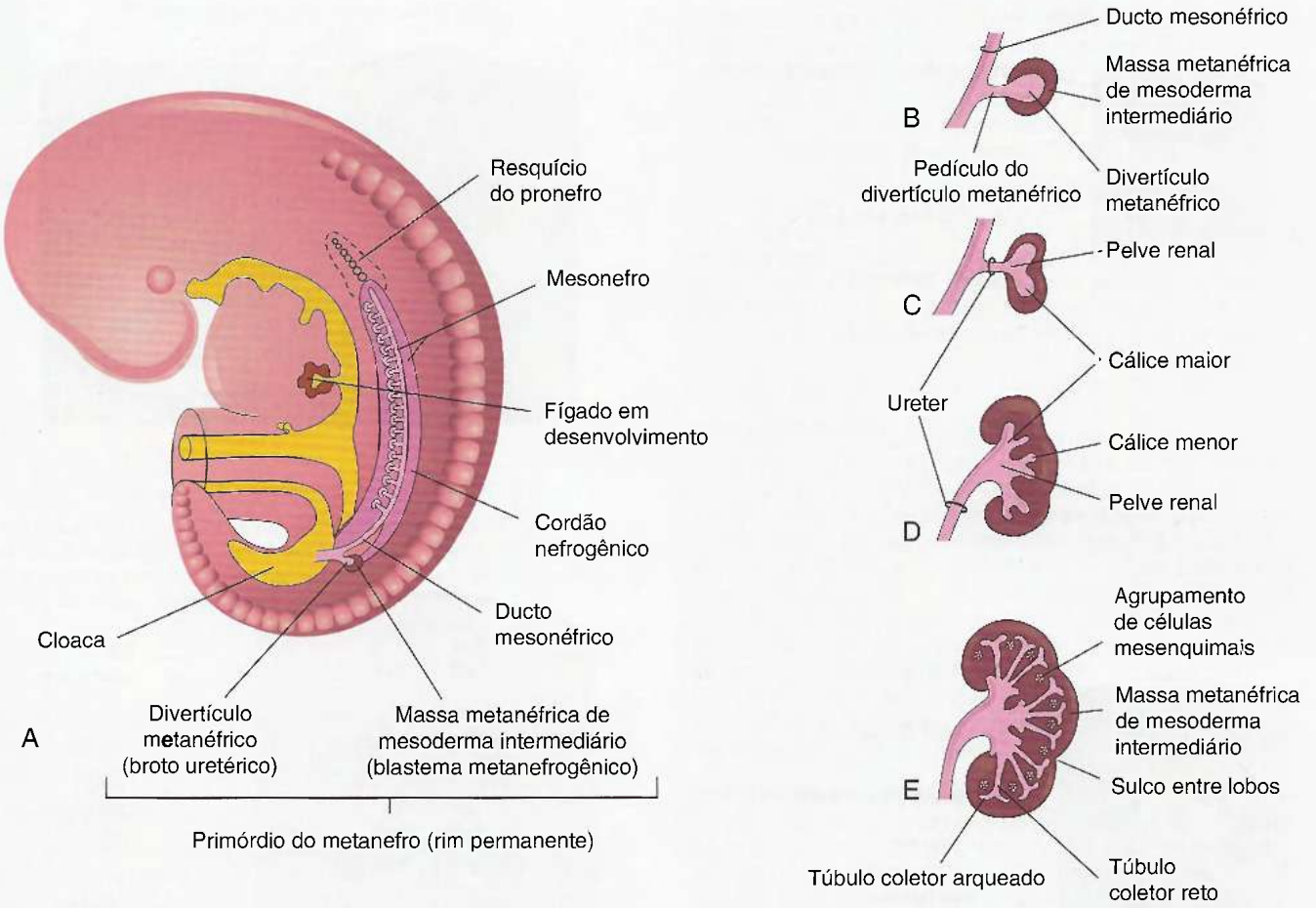


FIGURA 12-6. Desenvolvimento do rim permanente. **A,** Esquema de uma vista lateral de um embrião de 5 semanas mostrando o primórdio do metanefro. **B** a **E,** Esquemas mostrando estágios sucessivos do desenvolvimento do divertículo metanéfrico ou broto uretérico (5ª à 8ª semana). Observe o desenvolvimento do ureter, da pelve renal, dos cálices e dos túbulos coletores.

contato com as glândulas supra-renais na 9- semana, sua ascensão pára. Os rins recebem seus ramos arteriais mais craniais da aorta abdominal; estes ramos tornam-se as artérias renais permanentes. A artéria renal direita é mais longa e freqüentemente mais superior.

ARTÉRIAS RENAIS ACESSÓRIAS

As variações, relativamente comuns, no suprimento sangüíneo dos rins refletem o modo com que o suprimento sangüíneo continuamente se modifica, durante a vida embrionária e início da vida fetal (Fig. 12-10). Cerca de 25% dos rins adultos têm duas a quatro artérias renais. As **artérias renais acessórias** (**supranumerárias**) geralmente surgem a partir da aorta, acima ou abaixo da artéria renal principal, acompanhando-a até o hilo (Fig. 12-11*A*, *C* e *D*). As artérias renais acessórias podem entrar nos rins diretamente, geralmente nos pólos superior e inferior. Uma artéria acessória dirigida ao pólo inferior pode cruzar o ureter anteriormente e obstruí-lo, causando **hidronefrose** — distensão da pelve e dos cálices renais com urina (Fig. 12-11*B*). Quando a artéria penetra no pólo inferior do rim direito, ela geralmente cruza a veia cava inferior e o ureter anteriormente.

É importante estar atento para o fato de que artérias renais acessórias são artérias terminais; conseqüentemente, se uma artéria acessória é lesada ou ligada, a parte do rim suprida por ela provavelmente se tornará isquêmica. As artérias acessórias são cerca de duas vezes mais comuns que veias acessórias.

ANOMALIAS CONGÊNITAS DOS RINS E URETERES

Alguma anormalidade dos rins e ureteres ocorre em 3% a 4% das crianças recém-nascidas. As mais comuns são as anomalias na forma e na posição. Muitas anormalidades do trato urinário fetal podem ser detectadas pela ultra-sonografia antes do nascimento.

Agenesia Renal

A **agenesia renal unilateral** é relativamente comum, ocorrendo em cerca de uma em cada 1.000 crianças recém-nascidas. Os homens são afetados mais freqüentemente que as mulheres, e usualmente o rim esquerdo é o que está ausente (Figs. 12-12*A* e *B* e 12-13*A*). A ausência unilateral de um rim freqüentemente não causa sintomas e geralmente não é descoberta durante a infância, porque o outro rim geralmente sofre

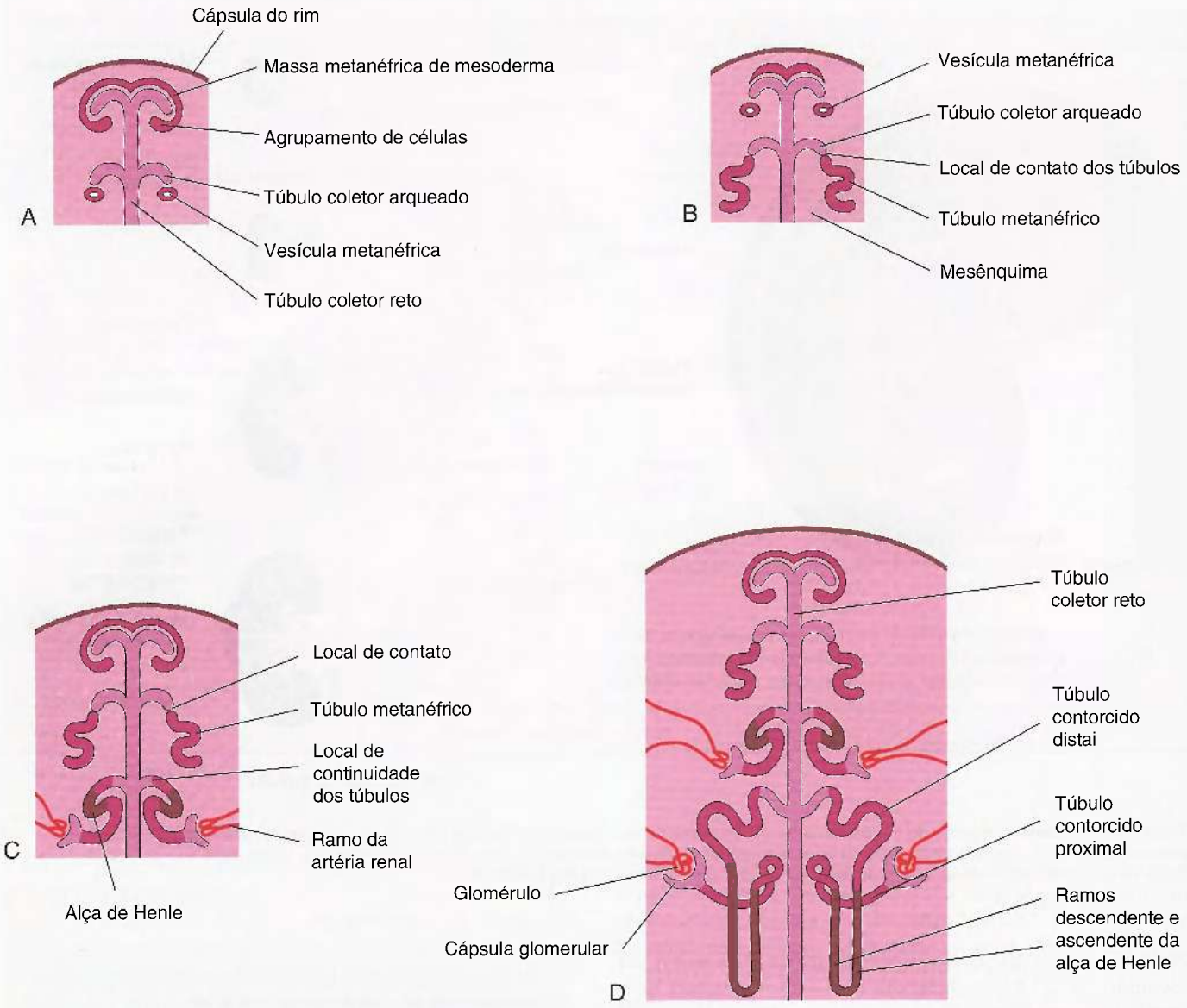


Figura 12-7. Desenvolvimento dos néfrons. **A,** Nefrogênese começa em torno do início da 8ª semana. **B** e **C,** Note que os túbulos metanéfricos, os primórdios dos néfrons, tornam-se contínuos com os túbulos coletores, formando os túbulos uriníferos. **D,** Observe que os néfrons são derivados da massa metanéfrica de mesoderma e que os túbulos coletores são derivados do divertículo metanéfrico.

hipertrofia compensatória e executa a função do rim perdido. Deve-se suspeitar da agenesia renal unilateral em crianças com uma *única artéria umbilical* (Capítulo 7).

A **agenesia renal bilateral** (Fig. 12-12*C*) é associada a *oligoidrâmnio* (pequena quantidade de líquido amniótico), porque pouca ou nenhuma urina é excretada na cavidade amniótica. Essa condição ocorre em cerca de um em cada 3.000 nascimentos e é incompatível com a vida pós-natal devido à hipoplasia pulmonar associada. Estas crianças têm uma aparência facial característica: os olhos são amplamente separados e têm pregas epicânticas; as orelhas estão em posição baixa; o nariz é largo e achatado; o queixo é recuado, e existem defeitos dos membros. A maioria das crianças com agenesia renal bilateral morre pouco depois do nascimento ou durante os primeiros meses de vida.

A ausência dos rins ocorre quando os divertículos metanéfricos não se desenvolvem ou os primórdios dos ureteres degeneram. Quando o divertículo metanéfrico não penetra no mesoderma metanéfrico, os rins não se desenvolvem, porque nenhum néfron é induzido pelos túbulos coletores a se desenvolver a partir da massa metanéfrica de mesoderma intermediário. A agenesia renal, provavelmente, tem uma etiologia multifatorial. Há evidências clínicas de que a involução completa, *in utero*, de rins policísticos pode levar à agenesia renal, com um ureter em fundo cego no mesmo lado.

Rotação Anormal dos Rins

Se um rim não faz rotação, o hilo posiciona-se anteriormente, isto é, o rim fetal mantém sua posição embrionária (Figs. 12-10*A* e 12-13*C*). Se o hilo se posiciona posteriormente, a rotação do rim foi excessiva;

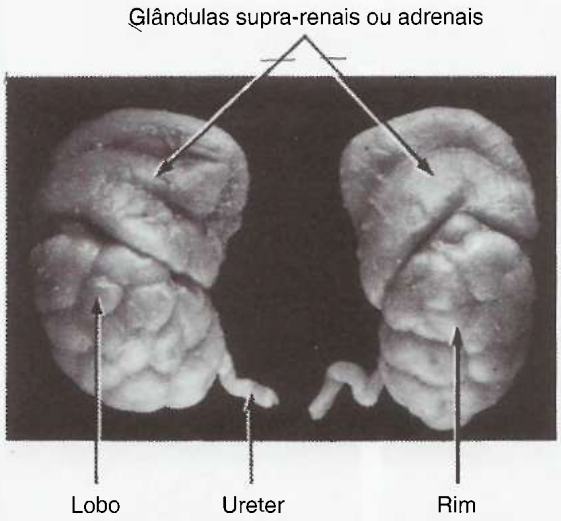


FIGURA 12-8. Fotografia dos rins e das glândulas supra-renais de um feto de 28 semanas (2×). Geralmente, a evidência externa dos lobos desaparece no final do primeiro ano pós-natal. Note o grande tamanho das glândulas supra-renais nesta idade.

se ele se posiciona lateralmente, ocorreu uma rotação lateral em vez de mediai. A rotação anormal dos rins está freqüentemente associada a rins ectópicos.

Rins Ectópicos

Um ou ambos os rins podem estar em uma posição anormal (Fig. 12-13*B*, *E* e *F*). A maioria dos rins ectópicos está localizada na pelve (Fig. 12-14), mas alguns ficam na parte inferior do abdome. Rins pélvicos e outras formas de ectopia resultam da não-ascensão dos rins.

Os **rins pélvicos** ficam próximos um do outro e podem se fundir para formar um rim discóide ("panqueca") (Fig. 12-13*E*). Rins ectópicos recebem seu suprimento sangüíneo de vasos sangüíneos próximos a eles (artérias ilíacas interna ou externa e/ou aorta). Freqüentemente, eles são supridos por múltiplos vasos. Algumas vezes, um rim cruza para o outro lado, resultando em uma **ectopia renal cruzada** (Fig. 12-15, mostrando ambos os rins do lado direito do abdome). Essa ectopia pode ser com ou sem fusão. Um tipo incomum de rim anormal é o rim fundido. Os rins em desenvolvimento se fundem enquanto estão na pelve, e um rim "ascende" para sua posição normal, carregando o outro consigo (Fig. 12-13*D*).

Rim em Ferradura

Em 0,2% da população, os pólos dos rins são fusionados; geralmente são os pólos inferiores que se fundem. O grande rim em forma de U usualmente fica no hipogástrio, anterior às vértebras lombares inferiores (Fig. 12-16). A subida normal dos rins fusionados é impedida porque eles ficam presos pela raiz da artéria mesentérica inferior. *Um rim em ferradura usualmente não apresenta sintomas*, porque seu sistema coletor se desenvolve normalmente e os ureteres se abrem na bexiga. Se o fluxo urinário é impedido, podem aparecer sinais e sintomas de obstrução e/ou infecção. Cerca de 7% das pessoas com síndrome de Turner têm rins em ferradura.

Duplicações do Trato Urinário

Duplicações da parte abdominal do ureter da pelve renal são comuns (Fig. 12-13*F*). Estas anomalias resultam da divisão do divertículo metanéfrico. A extensão da duplicação depende de quão completa for a divisão do

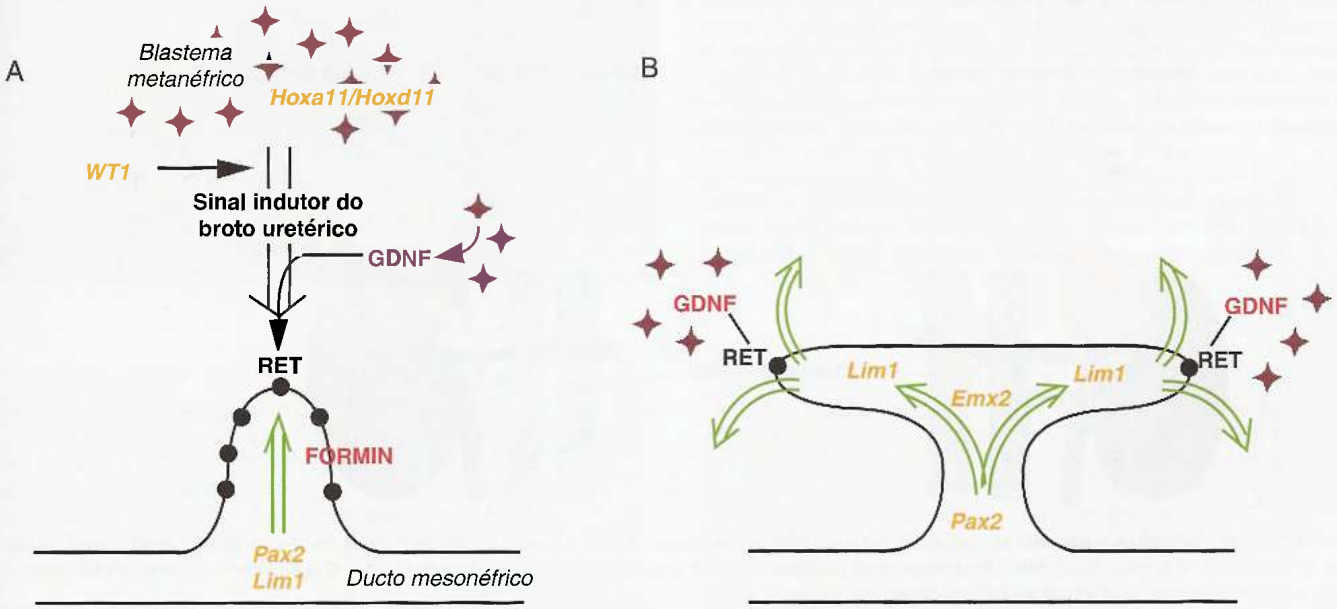


FIGURA 12-9. Controle molecular do desenvolvimento do rim. **A,** O divertículo metanéfrico ou broto uretérico requer sinais indutivos derivados do mesênquima (metanéfrico) sob controle de fatores de transcrição (texto laranja), tal como WT1 e moléculas sinalizadoras (texto vermelho), incluindo o fator neurotrópico derivado da glia (GDNF) e seu receptor epitelial, RET. A resposta normal do broto uretérico para estes sinais indutivos está sob controle de fatores de transcrição tais como Pax-2, Lim1 e do gene FORMIN. **B,** A ramificação do divertículo metanéfrico é iniciada e mantida pela interação com o mesênquima, sob a regulação de genes tais como *Emx2* e expressão específica de GDNF e RET na ponta do broto uretérico. (De Piscione TD, Rosenblum ND: The malformed kidney: disruption of glomerular and tubular development. Clin Genet 56:341-356,1999.)

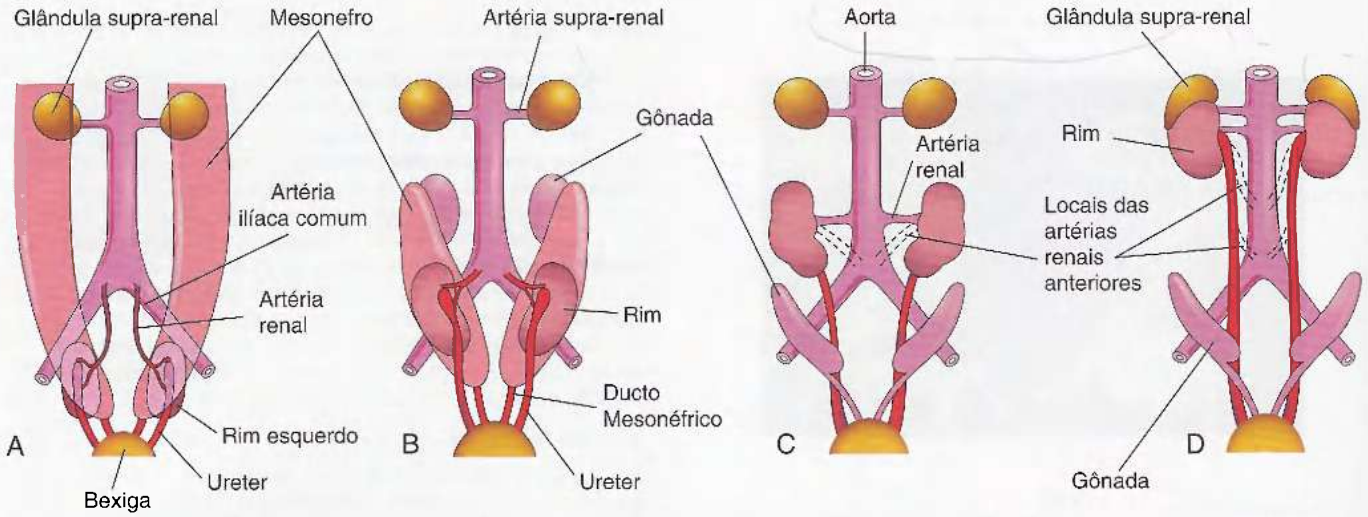


FIGURA 12-10. **A** a **D,** Vistas ventrais diagramáticas da região abdominal-pélvica de embriões e fetos (da 6ª à 9ª semana) mostrando a rotação medial e "ascensão" dos rins, da pelve para o abdome. **A** e **B,** Observe também a regressão do tamanho do mesonefro. **C** e **D,** Note que, conforme os rins "ascendem", eles são supridos por artérias em níveis sucessivamente mais elevados, e que o hilo do rim (onde vasos e nervos entram), no fim da ascensão e rotação, está direcionado ântero-medialmente.

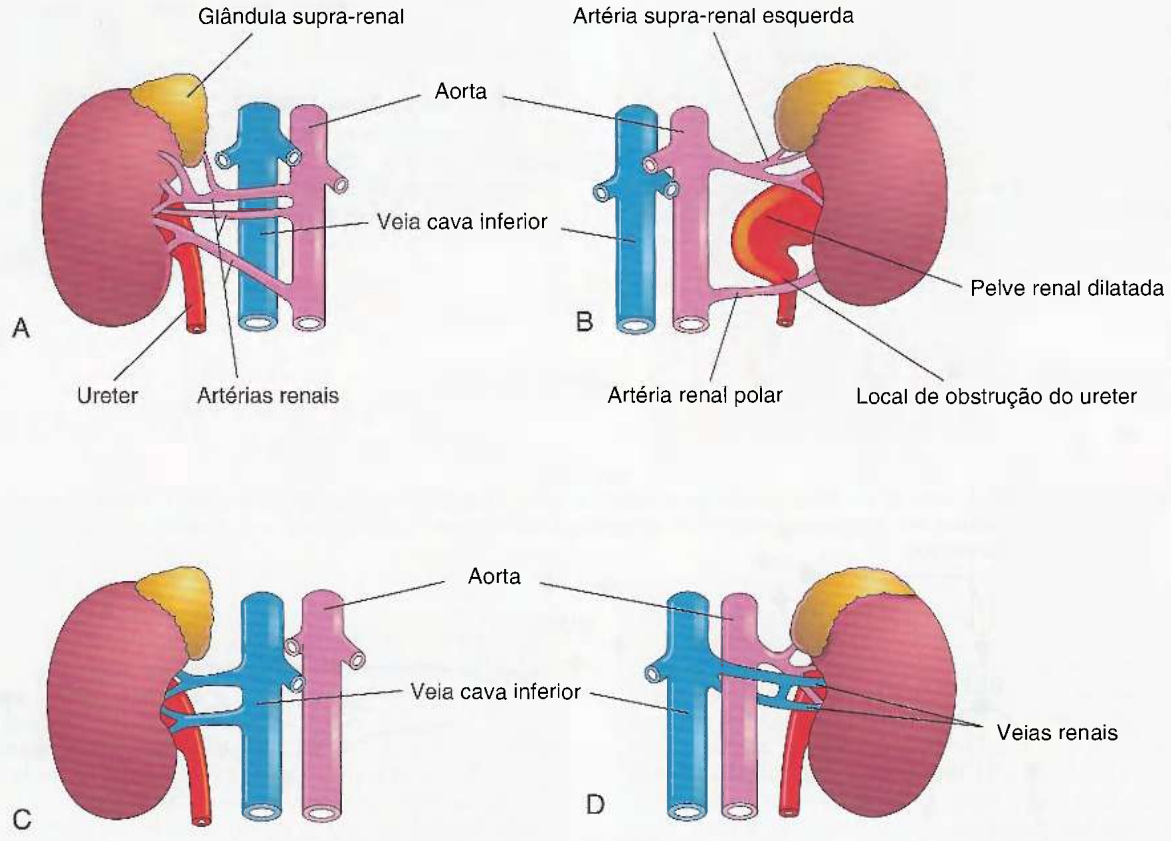


FIGURA 12-11. Desenhos ilustrando as variações comuns dos vasos renais. **A** e **B,** Artérias renais múltiplas. Note os vasos acessórios entrando nos pólos do rim. A artéria renal polar, ilustrada em **B,** obstruiu o ureter e causou a dilatação da pelve renal. **C** e **D,** Veias renais múltiplas são menos comuns do que as artérias supranumerárias.

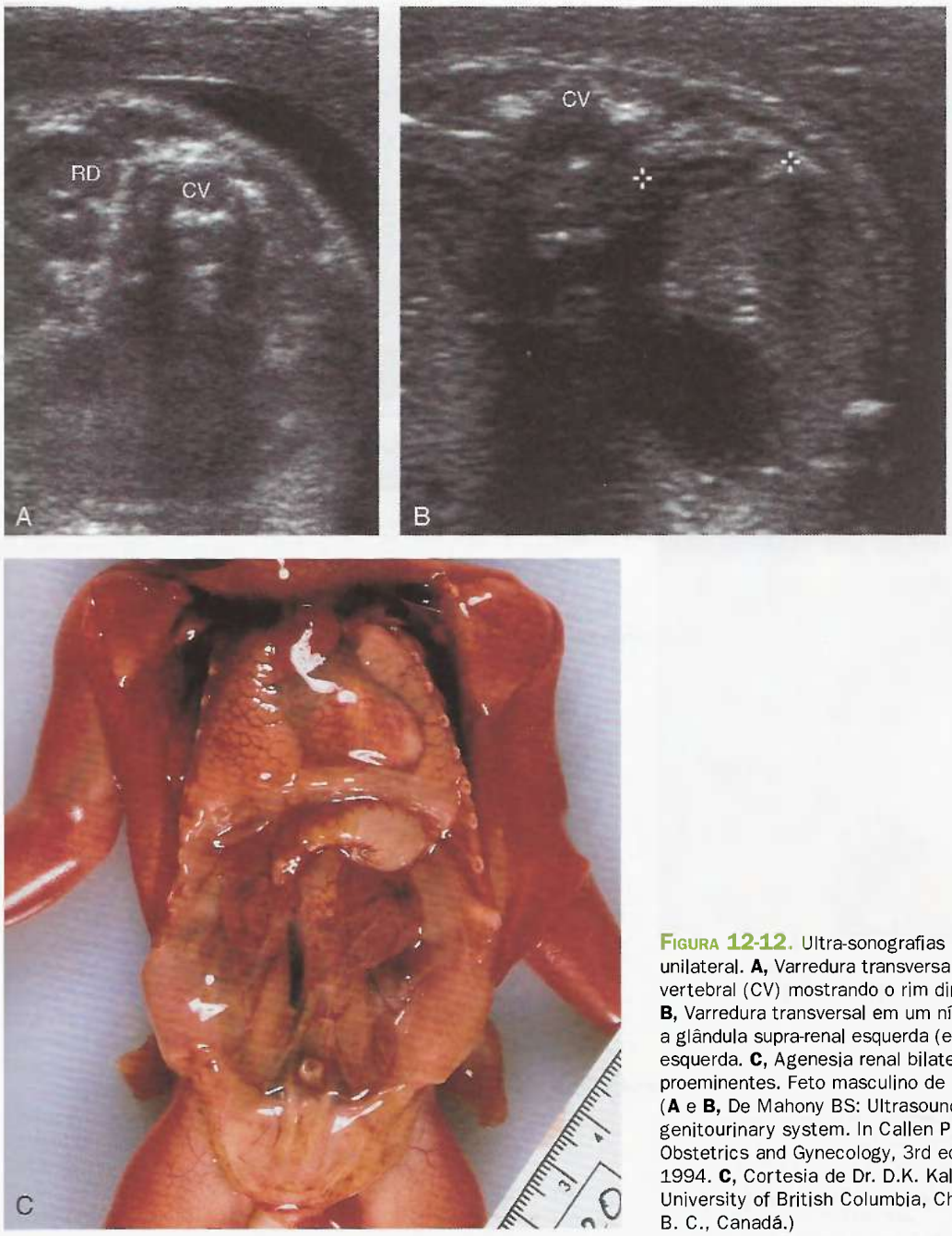


FIGURA 12-12. Ultra-sonografias de um feto com agenesia renal unilateral. **A,** Varredura transversal no nível da região lombar da coluna vertebral (CV) mostrando o rim direito (RD), mas não o rim esquerdo. **B,** Varredura transversal em um nível levemente mais alto, mostrando a glândula supra-renal esquerda (entre cursores), dentro da fossa renal esquerda. **C,** Agenesia renal bilateral. Note as glândulas supra-renais proeminentes. Feto masculino de 19,5 semanas de desenvolvimento. (**A** e **B,** De Mahony BS: Ultrasound evaluation of the fetal genitourinary system. In Callen PW [ed]: Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994. **C,** Cortesia de Dr. D.K. Kalousek, Department of Pathology, University of British Columbia, Children's Hospital, Vancouver, B. C., Canadá.)

divertículo. A divisão incompleta do divertículo metanéfrico resulta em um rim dividido com um ureter bífido (Fig. 12-13*B*). A divisão completa resulta em um rim duplo com um ureter bífido (Fig. 12-13*B*) ou ureteres separados (Fig. 12-17). Um **rim supranumerário** (Fig. 12-13*F*) com seu próprio ureter provavelmente resulta da formação de dois divertículos metanéfricos.

Ureter Ectópico

Um ureter ectópico não se abre na bexiga urinária. Nos homens, os ureteres ectópicos geralmente se abrem no colo da bexiga ou na parte prostática da uretra, mas podem desembocar nos ductos deferentes, no utrículo prostático ou na vesícula seminal. Nas mulheres, os orifícios uretéricos ectópicos podem estar no colo da bexiga, na uretra, na vagina ou no vestíbulo (Fig. 12-18). A incontinência é a queixa mais comum, resultante de um orifício uretérico ectópico, porque o fluxo de urina pelo orifício não entra na bexiga; em vez disso, ele continuamente goteja da uretra, nos homens, e pela uretra e/ou vagina, nas mulheres.

A ectopia do ureter acontece quando o ureter não é incorporado à parte posterior da bexiga urinária; em vez disso, ele é carregado, caudalmente, com o ducto mesonéfrico e é incorporado na porção caudal da parte vesical do seio urogenital. Uma vez que esta parte do seio se torna a uretra prostática nos homens e a uretra nas mulheres, a localização comum dos orifícios uretéricos

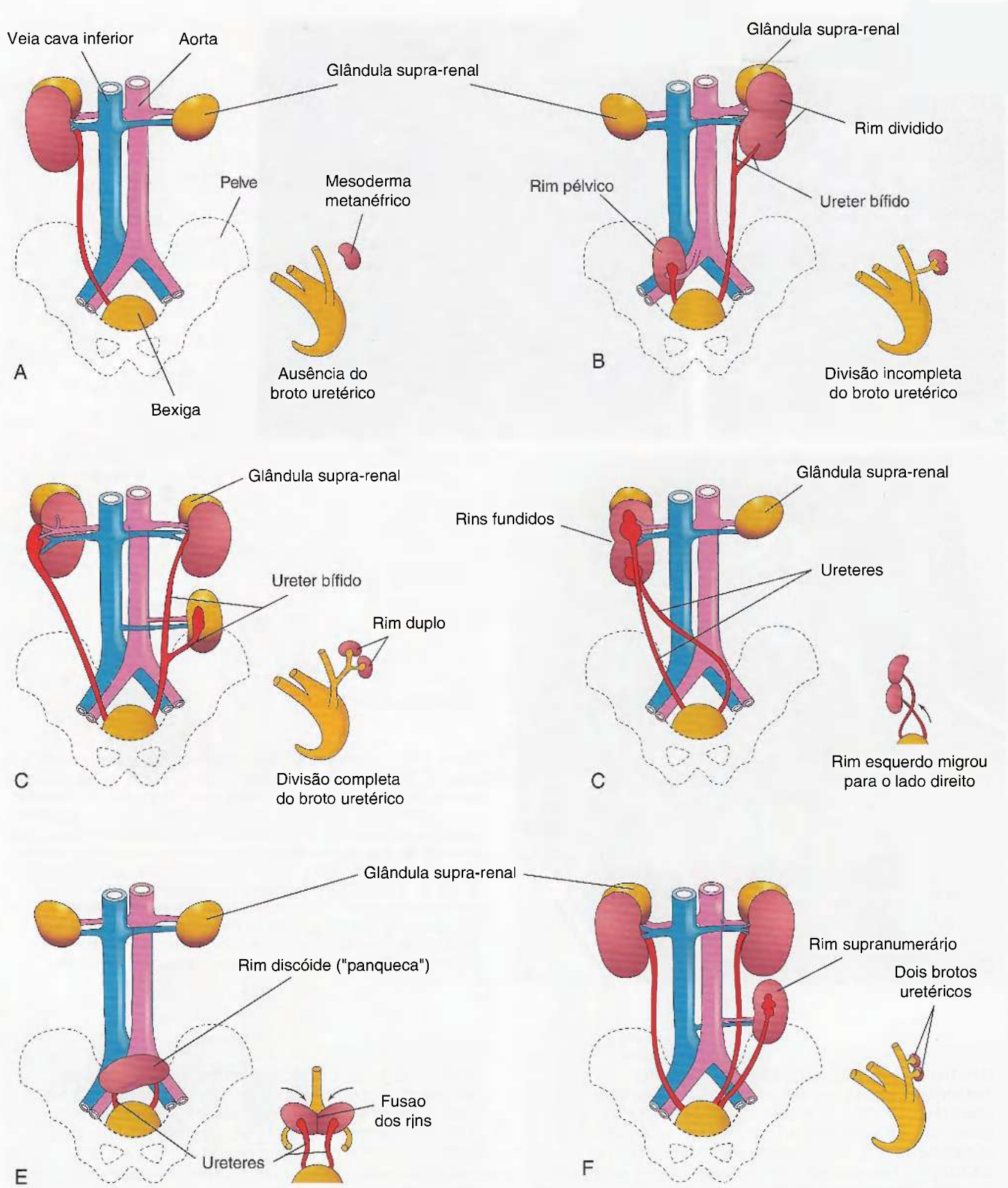


Figura 12-13. Desenhos ilustrando várias anomalias do sistema urinário. O pequeno esquema à direita, na parte inferior de cada desenho, ilustra a provável base embriológica da anomalia. **A,** Agenesia renal unilateral. **B,** Lado direito, rim pélvico; lado esquerdo, rim dividido com ureter bífido. **C,** Lado direito, má rotação do rim; lado esquerdo, ureter bífido e rim supranumerário. **D,** Ectopia renal cruzada. O rim esquerdo cruzou para o lado direito e fundiu-se com o rim direito. **E,** Rim discóide resultante da fusão dos rins enquanto eles estavam na pelve. **F,** Rim esquerdo supranumerário resultante do desenvolvimento de dois brotos uretéricos.

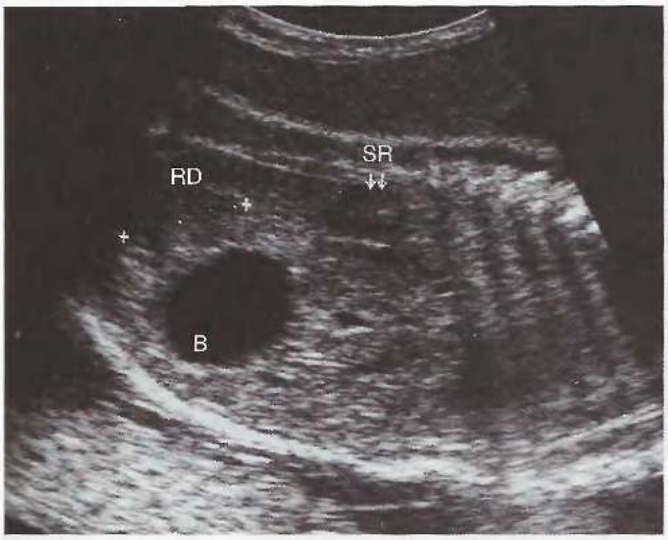


Figura 12-14. Ultra-sonografia da pelve de um feto de 31 semanas de gestação (29 semanas após a fecundação). Observe a posição anormalmente baixa do rim direito (RD) próxima à bexiga urinária (B). Este rim pélvico resultou de sua "não ascensão" entre a 6ª a 9ª semana. Observe também a localização normal da glândula supra-renal ou adrenal (SR), que se desenvolve separadamente do rim. (Cortesia do Dr. Lyndon M. Hill, Director of Ultrasound, Magee-Women's Hospital, Pittsburgh, PA.)

ectópicos é compreensível. Quando dois ureteres se formam em um lado (Fig. 12-17), eles geralmente se abrem na bexiga urinária (Fig. 12-13*F*).

Doença Cística do Rim

A **doença policística renal autossômica recessiva** é um distúrbio diagnosticado no nascimento ou no útero por ultra-sonografia. Os dois rins contêm muitas centenas de pequenos cistos (Fig. 12-19*A*), que resultam em insuficiência renal. A morte das crianças geralmente ocorre pouco depois do nascimento; no entanto, um número crescente destas crianças está sobrevivendo por causa da diálise pós-natal e do **transplante renal**.

A **doença renal multicística displásica** resulta de alterações morfológicas durante o desenvolvimento do sistema renal (Fig. 12-19*B*). O prognóstico para crianças com doença renal multicística displásica é geralmente bom, já que, em 75% dos casos, a doença é unilateral. Na doença renal multicística displásica, são observados menos cistos do que na doença policística renal autossômica recessiva e eles podem variar em tamanho de poucos milímetros a muitos centímetros no mesmo rim. Por muitos anos, acreditava-se que os cistos eram o resultado da falha na junção dos derivados do divertículo metanéfrico (broto uretérico) com os túbulos derivados do mesoderma metanéfrico. Atualmente, acredita-se que as estruturas císticas são amplas dilatações de partes de néfrons contínuos, particularmente das alças do néfron (alças de Henle).

Desenvolvimento da Bexiga Urinária

A divisão da cloaca pelo septo urorretal (Fig. 12-20*A*) em reto dorsalmente e em seio urogenital ventralmente foi descrita no Capítulo 11. Para propósitos descritivos, o **seio urogenital** é dividido em três partes (Fig. 12-20*C*):



Figura 12-15. Pielograma intravenoso mostrando uma ectopia renal cruzada (Cortesia do Dr. Prem S. Sahni, formely of the Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá)

- Uma parte vesical cranial, que forma a maior parte da bexiga e é contínua com a alantóide.
- Uma parte pélvica mediana, que se torna a uretra no colo da bexiga e a parte prostática da uretra, nos homens, e toda a uretra, nas mulheres.
- Uma parte fálica caudal, que cresce em direção ao tubérculo genital (primórdio do pênis ou do clitóris).

A bexiga desenvolve-se principalmente da **parte vesical do seio urogenital**, mas sua região do trígono é derivada das extremidades caudais dos ductos mesonéfricos (Fig. 12-20*A*). O epitélio da bexiga é derivado do endoderma da parte vesical do seio urogenital. As outras camadas de sua parede se desenvolvem a partir do mesênquima esplâncnico adjacente.

Inicialmente, a bexiga está em continuidade com o **alantóide**, uma estrutura vestigial (Fig. 12-20*C*). O alantóide logo sofre constrição e se torna um cordão fibroso espesso, o **úraco**. Este se estende do ápice da bexiga até o umbigo (Figs. 12-20*G* e 12-21). No adulto, o úraco é representado pelo **ligamento umbilical mediano**. Conforme a bexiga aumenta, as partes distais dos ductos mesonéfricos são incorporadas em sua parede dorsal (Fig. 12-20*B*

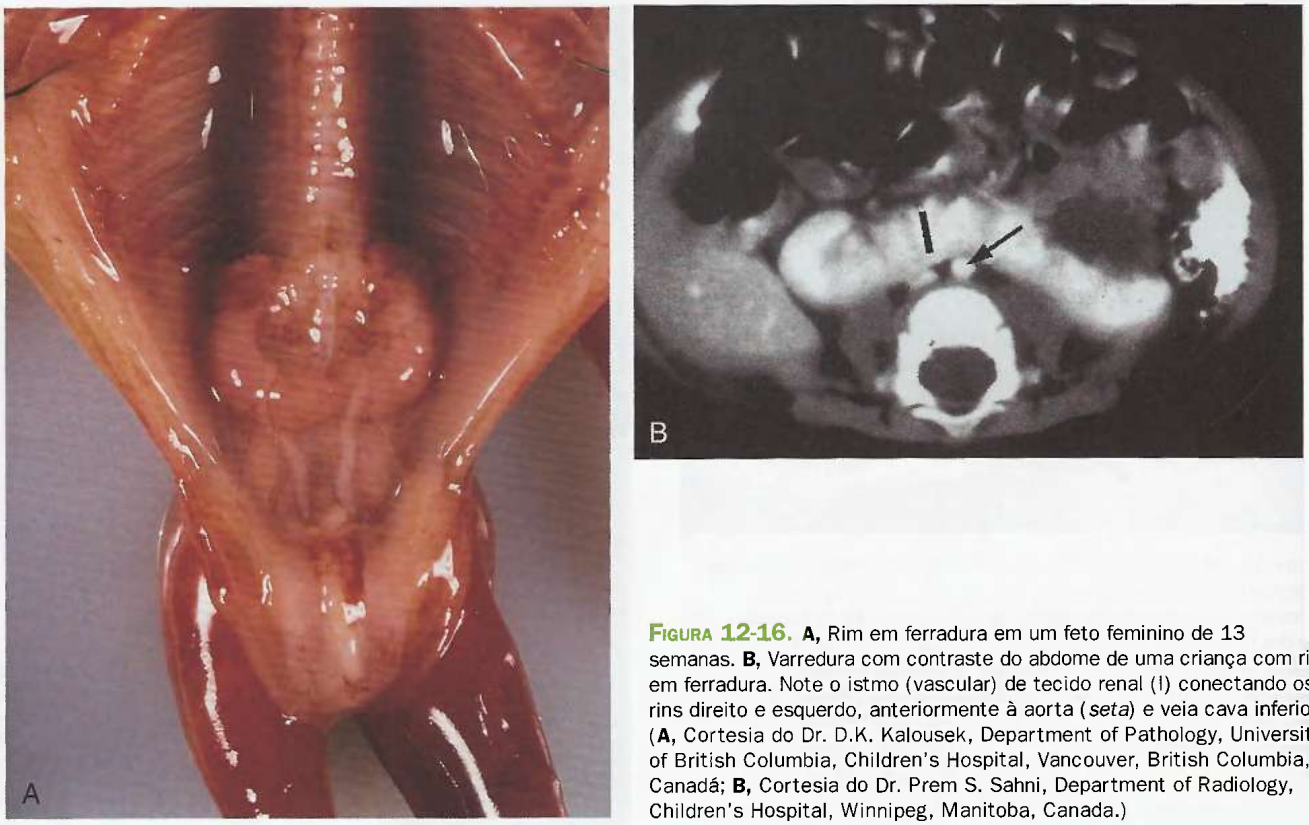


Figura 12-16. **A,** Rim em ferradura em um feto feminino de 13 semanas. **B,** Varredura com contraste do abdome de uma criança com rim em ferradura. Note o istmo (vascular) de tecido renal (!) conectando os rins direito e esquerdo, anteriormente à aorta (*seta*) e veia cava inferior. (**A,** Cortesia do Dr. D.K. Kalousek, Department of Pathology, University of British Columbia, Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canadá; **B,** Cortesia do Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

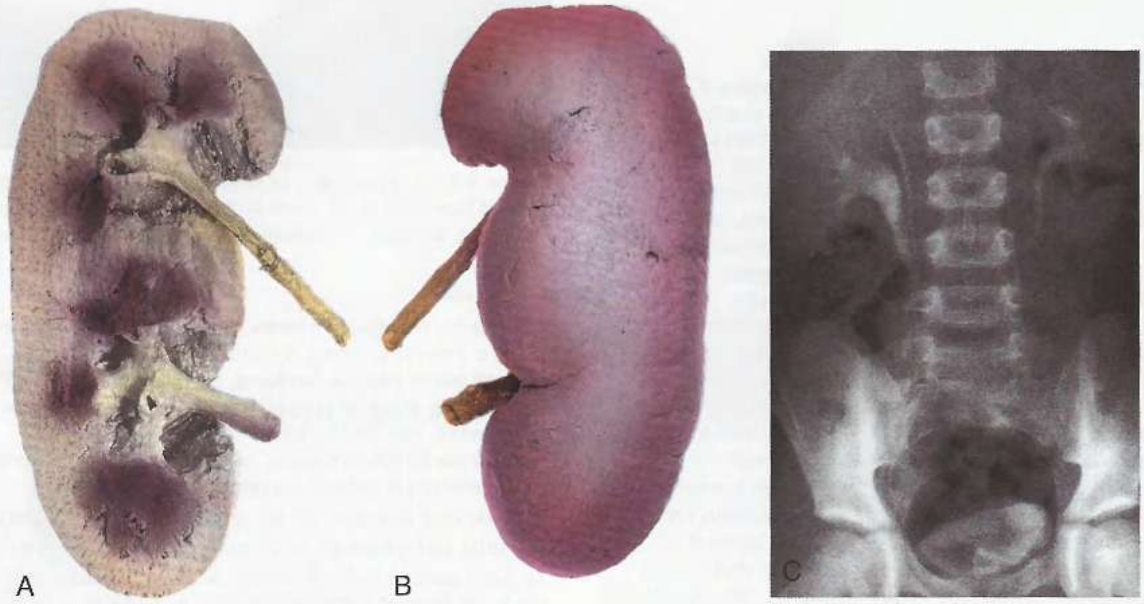


Figura 12-17. Fotografias de um rim duplo com dois ureteres e duas pelves renais. **A,** Corte longitudinal através do rim, mostrando duas pelves renais e cálices. **B,** Superfície anterior do rim. **C,** Urografia intravenosa mostrando a duplicação do rim e ureter direitos em um menino de 10 anos de idade. As extremidades distais do ureter direito estão fusionadas no nível da primeira vértebra sacra. O rim esquerdo é normal. (Cortesia do Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

a *H*). Estes ductos contribuem para a formação do tecido conjuntivo do **trígono da bexiga**. Com a absorção dos ductos mesonéfricos, os ureteres passam a se abrir separadamente na bexiga urinária (Fig. 12-20*C* a *H*). Em parte por causa da tração exercida pelos rins durante sua "ascensão", os orifícios dos ureteres movem-se súpero-lateralmente e os ureteres entram obliquamente através da base da bexiga. Os orifícios dos ductos mesonéfricos movem-se juntos e penetram na parte prostática da uretra, conforme as extremidades caudais destes ductos se tornam os ductos ejaculatórios. Nas mulheres, as extremidades distais dos ductos mesonéfricos degeneram.

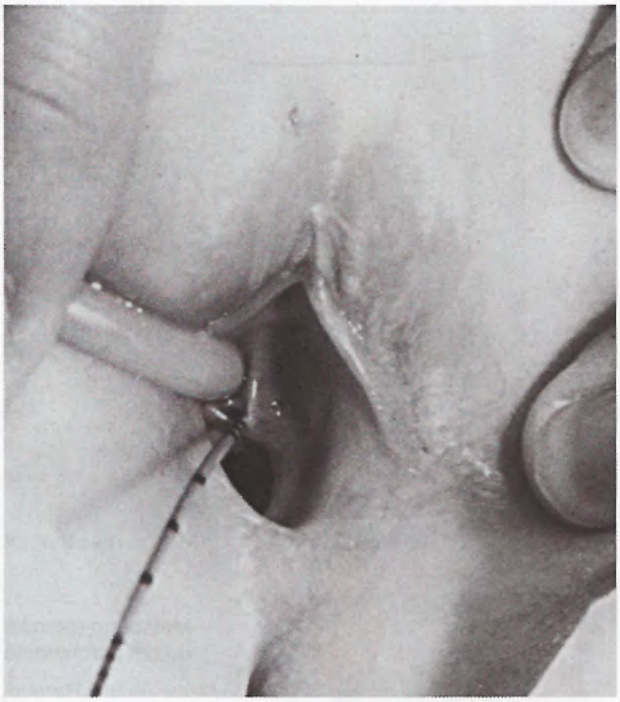


Figura 12-18. Ureter ectópico. Esta menina tem um ureter ectópico abrindo-se no vestíbulo da vagina, próximo ao orifício externo da uretra. O delgado cateter ureteral, com marcas transversais, foi introduzido no ureter ectópico através do seu orifício. Esta menina tinha um padrão normal de esvaziamento vesical e gotejamento urinário constante. (De Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM [eds]: Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

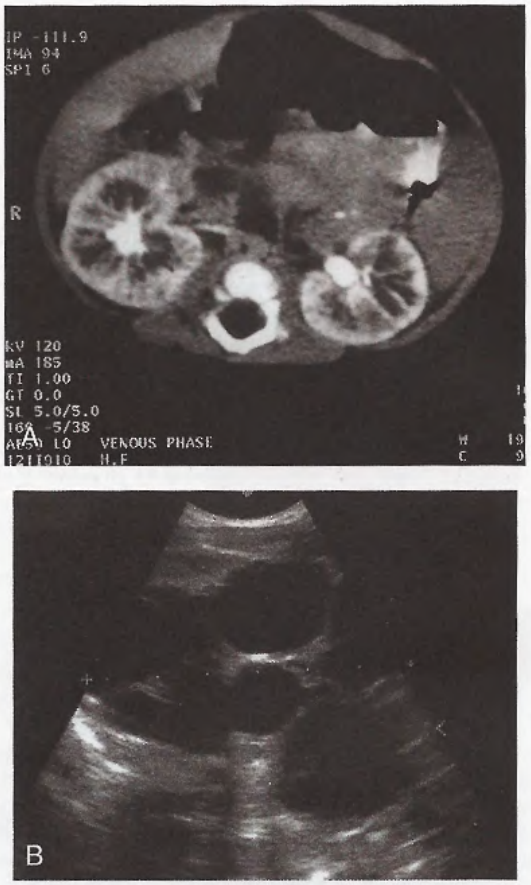


Figura 12-19. Doença renal cística. **A,** Varredura com contraste do abdome de um menino de 5 meses de idade com doença renal policística. Note a atresia linear (cistos) dos túbulos coletores. **B,** Ultra-som do rim esquerdo de uma criança do sexo masculino, com 15 dias de vida, mostrando múltiplos cistos não-comunicantes sem tecido renal (rim multicístico displásico unilateral). (Cortesia do Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology. Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Nos recém-nascidos e crianças, a bexiga urinária, mesmo quando vazia, fica no abdome. Ela começa a entrar na pelve maior por volta dos 6 anos de idade, mas somente penetra na pelve menor e se torna um órgão pélvico após a puberdade.

O ápice da bexiga urinária, nos adultos, está em continuidade com o ligamento umbilical mediano, que se estende posteriormente ao longo da superfície posterior da parede abdominal anterior. O ligamento umbilical mediano fica entre os ligamentos umbilicais mediais, que são remanescentes fibrosos das artérias umbilicais (Capítulo 13).

Anomalias do Úraco

Em crianças, geralmente há persistência de um resquício da luz na parte inferior do úraco; em cerca de 50% dos casos, a luz é contínua com a cavidade da bexiga. Remanescentes do revestimento epitelial do úraco podem dar origem aos **cistos do úraco** (Fig. 12-22*A*), que, em geral, não são detectados, exceto durante uma necropsia, a não ser que se tornem infectados e aumentem. A parte inferior do úraco patente pode se dilatar e formar um **seio do úraco**, que se abre na bexiga. A luz da parte superior do úraco também pode permanecer aberta e formar um seio do úraco, que se abre no umbigo (Fig. 12-22*B*). Muito raramente, todo o úraco permanece aberto e forma uma **fístula do úraco**, que permite que a urina escape pelo orifício umbilical (Fig. 12-22*C*).

Megacisto Congênito

Uma grande bexiga patológica — **megacisto** ou megalocisto — pode resultar de um distúrbio congênito do divertículo metanéfrico (broto uretérico), que pode estar associado a uma dilatação da pelve renal. A grande bexiga pode resultar das valvas uretrais posteriores (Fig. 12-23). A falência renal absoluta e a hipoplasia pulmonar em grau letal são conseqüências desta anomalia, a menos que seja feito um tratamento intra-uterino.

Extrofia da Bexiga

Esta anomalia grave ocorre cerca de uma vez em cada 10.000 a 40.000 nascimentos. A extrofia da bexiga (Fig. 12-24) ocorre principalmente nos homens. Esta anomalia congênita se caracteriza pela exposição e protrusão da parede posterior da bexiga. O trígono da bexiga e os orifícios uretéricos ficam expostos e a urina goteja intermitentemente da bexiga evertida. A **epispádia** e a ampla separação dos ossos pubianos estão associadas à

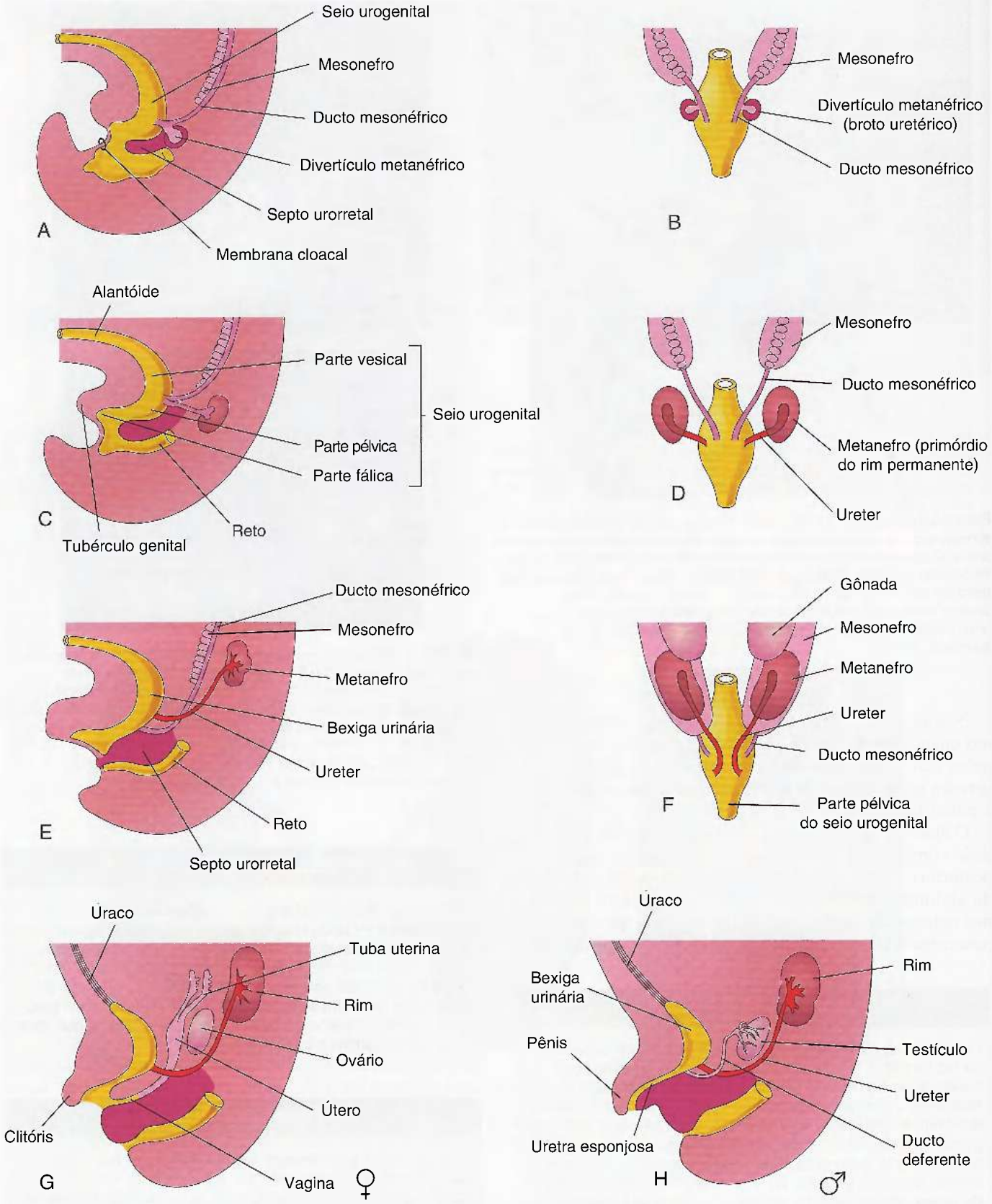


FIGURA 12-20. Desenhos mostrando a divisão da cloaca em seio urogenital e reto; a absorção dos ductos mesonéfricos; o desenvolvimento da bexiga urinária, da uretra e do úraco, e as mudanças na localização dos ureteres. **A,** Vista lateral da metade caudal de um embrião de 5 semanas. **B, D** e **F,** Vistas dorsais. **C, E, G** e **H,** Vistas laterais. Os estágios mostrados em **G** e **H** são alcançados na 12ª semana.

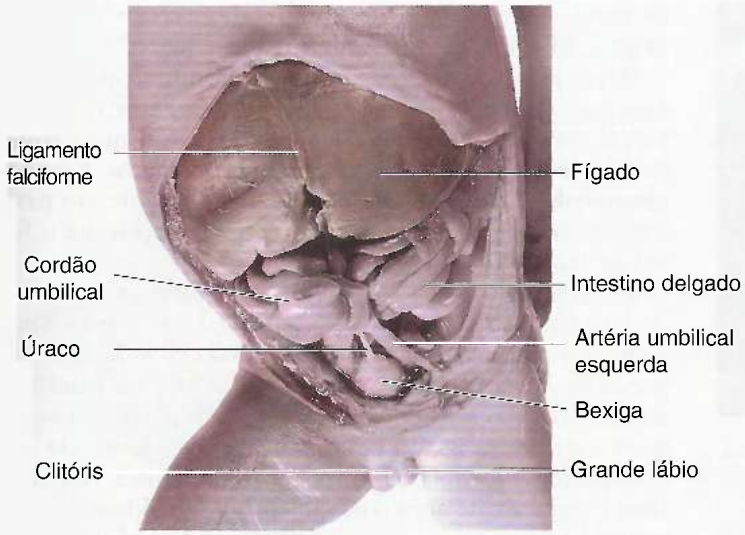


Figura 12-21. Fotografia da dissecção do abdome e pelve de um feto feminino de 18 semanas, mostrando a relação do úraco com a bexiga urinária e as artérias umbilicais. Note que, neste estágio, o clitóris é relativamente grande.

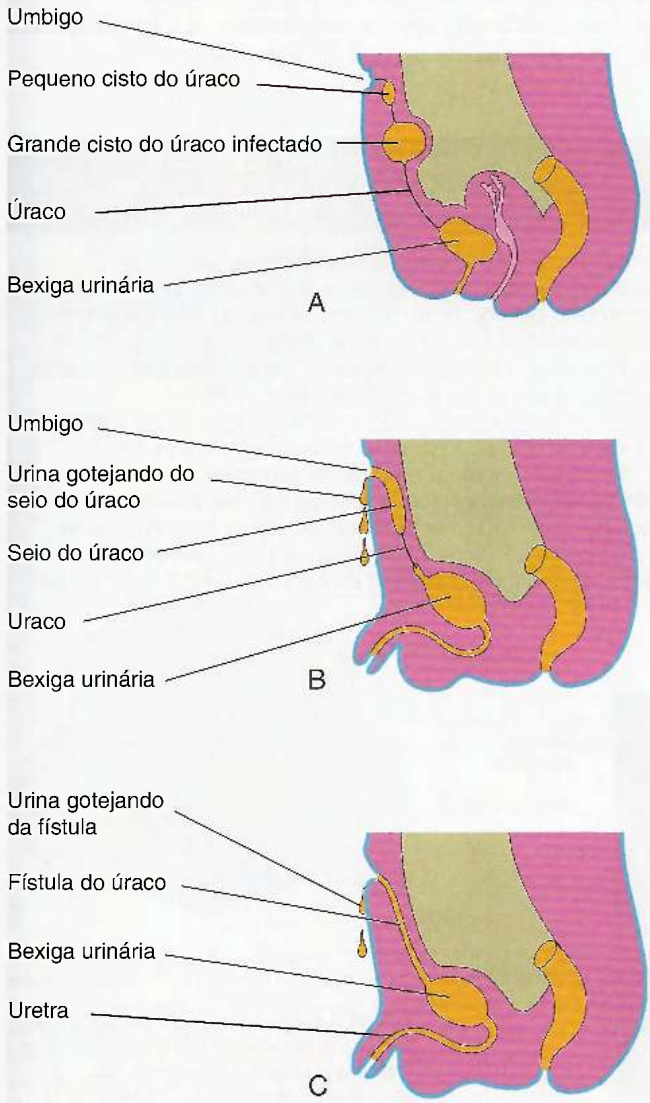


Figura 12-22. Diagramas ilustrando anomalias do úraco. **A,** Cistos do úraco. O local mais comum é na extremidade superior do úraco, logo abaixo do umbigo. **B,** Dois tipos de seios do úraco são ilustrados: um se abre na bexiga; o outro se abre no umbigo. **C,** Úraco com luz, ou fístula do úraco, conectando a bexiga ao umbigo.

extrofia completa da bexiga. Em alguns casos, o pênis é dividido em duas partes e as metades do escroto estão amplamente separadas (Figs. 12-24 e 12-25).

A extrofia da bexiga é causada pelo fechamento mediano incompleto da parte inferior da parede abdominal anterior (Fig. 12-25). O defeito envolve a parede abdominal anterior e a parede anterior da bexiga urinária e resulta da não-migração de células mesenquimais entre o ectoderma e o endoderma da parede abdominal (membrana cloacal) (Fig. 12-25*B* e *C*). Como resultado, as partes inferiores dos músculos retais estão ausentes e os músculos oblíquo, interno e externo e transverso abdominal são deficientes. Nenhum músculo ou tecido conjuntivo se forma na parede abdominal anterior sobre a bexiga urinária. Posteriormente, a delgada epiderme e a parede anterior da bexiga se rompem, causando uma ampla comunicação entre o exterior e a membrana mucosa da bexiga. A ruptura da membrana antes da divisão da cloaca pelo septo urorretal resulta em extrofia da cloaca, resultando tanto na exposição da bexiga como do intestino posterior.

Desenvolvimento da Uretra

O epitélio da maior parte da uretra masculina e de toda a uretra feminina é derivado do endoderma do seio urogenital (Figs. 12-20*E* e *H* e 12-26). A parte distal da uretra na glande do pênis é derivada de um cordão sólido de células ectodérmicas que cresce a partir da extremidade da glande e se une com o restante da uretra esponjosa (Fig. 12-26*A* a *C*); conseqüentemente, o epitélio da parte terminal da uretra é derivado do ectoderma superficial. O tecido conjuntivo e o músculo liso da uretra são derivados do mesênquima esplâncnico em ambos os sexos.

DESENVOLVIMENTO DAS GLÂNDULAS SUPRA-RENAIS

O córtex e a medula das glândulas supra-renais (adrenais) possuem origens diferentes (Fig. 12-27). O **córtex** se desen-

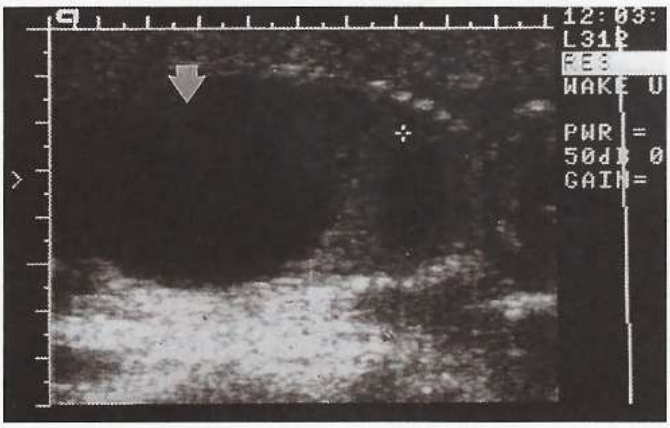


Figura 12-23. Ultra-sonografia de um feto masculino de 18 semanas com megacisto (bexiga aumentada) causado por valvas uretrais posterior. A cruz está colocada no quarto espaço intercostal, nível para o qual o diafragma foi elevado por esta bexiga fetal (*seta*) muito grande (preto = urina). Insuficiência renal absoluta e hipoplasia pulmonar em um grau letal são conseqüências desta condição, a menos que um tratamento intra-uterino seja efetuado. Neste caso, o feto sobreviveu por ter sido colocado um cateter na sua bexiga, permitindo a drenagem da urina para a cavidade amniótica. (Cortesia do Dr. C.R. Harman Department of Gynecology and Reproductive Sciences, Women's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

volve a partir do mesênquima e a **medula** se diferencia a partir de células da crista neural. A primeira indicação do córtex ocorre na sexta semana, pela agregação bilateral de células mesenquimais entre a raiz do mesentério dorsal e a gônada em desenvolvimento (Fig. 12-29*C*). As células que formam a medula são derivadas do gânglio simpático adjacente, que é derivado das **células da crista neural**. Inicialmente, as células da crista neural formam uma massa no lado medial do córtex fetal (Fig. 12-27*B*). Conforme elas são envolvidas pelo córtex fetal, estas células se diferenciam em células secretoras da medula da supra-renal. Mais tarde, células mesenquimais surgem do mesotélio e envolvem o córtex fetal. Estas células dão origem ao córtex permanente (Fig. 12-27*C*).

Recentemente, estudos imuno-histoquímicos revelaram uma "zona de transição" localizada entre o córtex permanente e o córtex fetal. Há sugestões de que a **zona fasciculada** é derivada desta terceira camada. A **zona glomerulosa** e a zona fasciculada estão presentes ao nascimento, mas a zona reticular não é reconhecida até o final do terceiro ano (Fig. 12-27*H*).

Em relação ao peso corporal, as glândulas supra-renais do feto humano são de 10 a 20 vezes maiores que as glândulas dos adultos, e são grandes em comparação com os rins (Figs. 12-3 e 12-8). Estas glândulas grandes resultam do extenso tamanho do córtex fetal, que produz precursores esteróides usado pela placenta para a síntese de estrogênio. A medula da supra-renal permanece relativamente pequena até após o nascimento. As glândulas supra-renais rapidamente se tornam menores à medida que o córtex fetal regride durante o primeiro ano. As glândulas perdem cerca de um terço de seu peso durante as primeiras 2 ou 3 semanas após o nascimento, e não recuperam seu peso original até o final do segundo ano.

Hiperplasia Adrenal Congênita e Síndrome Adrenogenital

Um crescimento anormal das células do córtex da supra-renal resulta em excessiva produção de androgênio durante o período fetal. No sexo feminino, isto geralmente causa masculinização da genitália externa e aumento do clitóris (Fig. 12-28). Crianças do sexo masculino afetadas têm genitália externa normal e podem não ser diagnosticadas durante a primeira infância. Mais tarde, em ambos os sexos, o excesso de androgênio leva ao crescimento rápido e maturação esquelética acelerada. A **síndrome adrenogenital**, associada à hiperplasia adrenal congênita (HAC), manifesta-se de várias formas clínicas, que podem ser correlacionadas com deficiências enzimáticas da biossíntese do cortisol. A HAC é um grupo

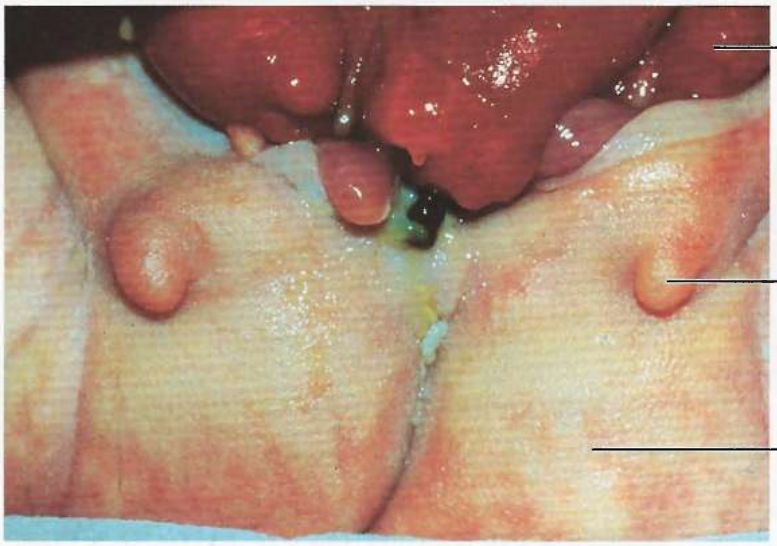


Figura 12-24. Extrofia da bexiga em um menino. A mucosa da bexiga é visível e as metades do pênis e do escroto são amplamente separadas. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

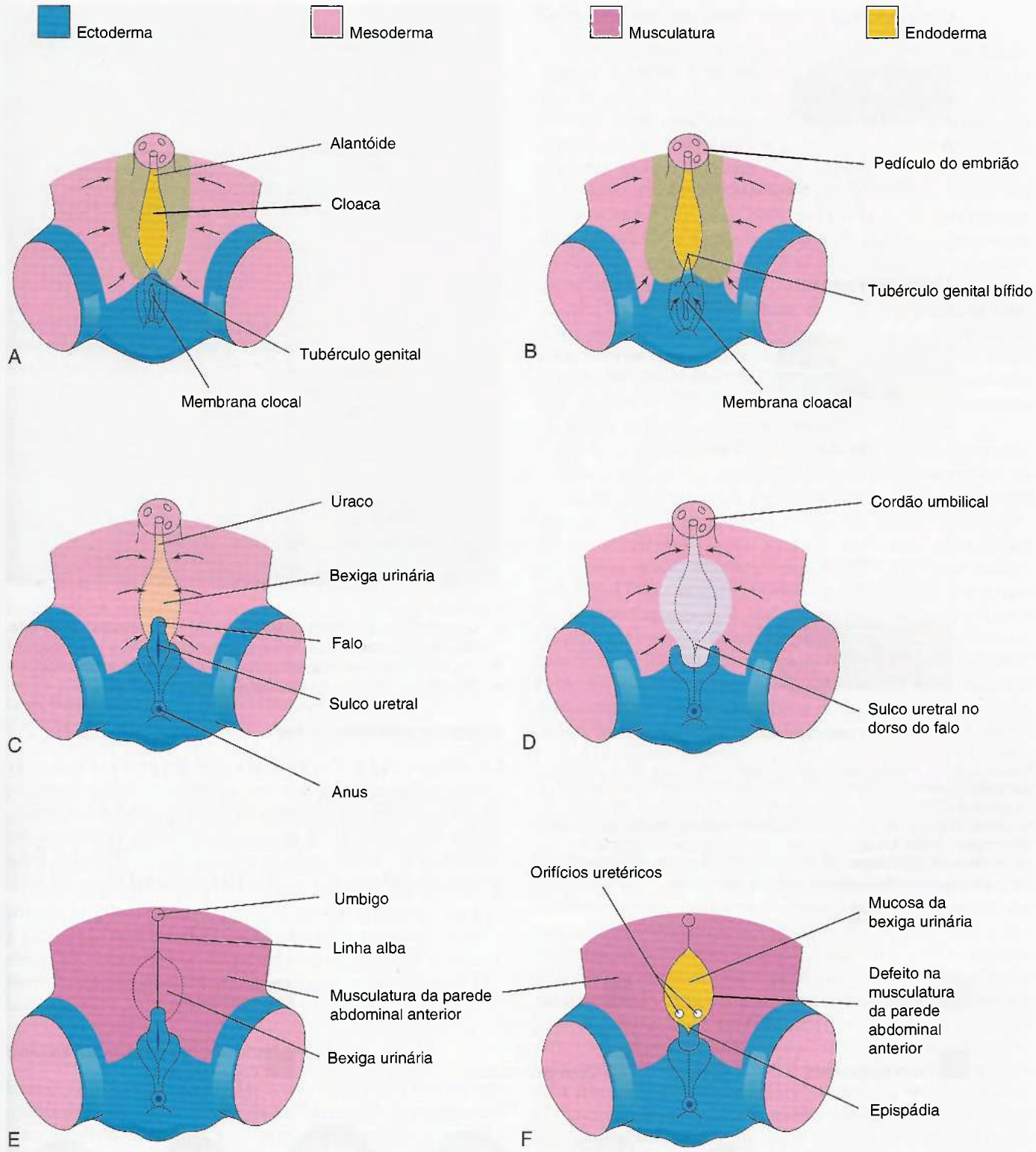


FIGURA 12-25. **A, C** e **E,** Estágios normais do desenvolvimento da parede abdominal infra-umbilical e do pênis da 4ª à 8ª semana. Note que o mesoderma e, mais tarde, o músculo reforçam o ectoderma da parede abdominal anterior em desenvolvimento. **B, D** e **F,** Estágios prováveis no desenvolvimento da extrofia da bexiga e epispádia. **B** e **D,** Note que o mesênquima não se estende para dentro da parede abdominal anterior, na parte anterior à bexiga urinária. Note também que o tubérculo genital está localizado em uma posição mais caudal do que a usual, e que o sulco uretral se formou na superfície dorsal do pênis. **F,** O ectoderma superficial e a parede anterior da bexiga se romperam, resultando na exposição da parede posterior da bexiga. Note que a musculatura da parede abdominal anterior está presente em cada lado do defeito. (Baseado em Patten BM, Barry A: The genesis of exstrophy of the bladder and epispadias. Am J Anat 90:35, 1952.)

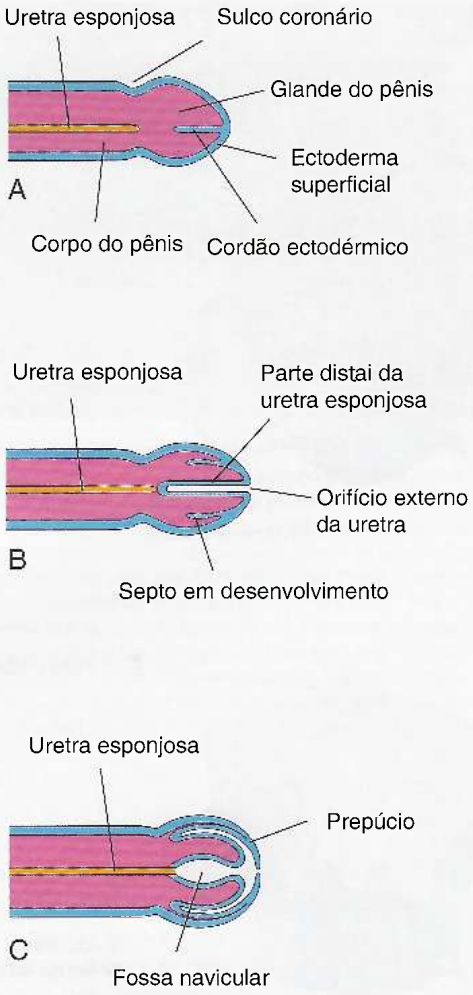


Figura 12-26. Cortes longitudinais esquemáticos da parte distal do pênis em desenvolvimento, ilustrando o desenvolvimento do prepúcio e da parte distal da uretra esponjosa. **A,** Com 11 semanas. **B,** Com 12 semanas. **C,** Com 14 semanas. O epitélio da uretra esponjosa tem uma origem dupla; a maior parte dele é derivada do endoderma da parte fálica do seio urogenital. A parte distai da uretra que reveste a fossa navicular é derivada do ectoderma superficial.

de *distúrbios autossômicos recessivos* que resultam na virilização de fetos femininos. A HAC é causada por uma mutação geneticamente determinada no gene citocromo P450c21-esteróide hidroxilase-21, que causa a deficiência de enzimas do córtex da supra-renal. necessárias para a biossíntese de vários hormônios esteróides. A produção reduzida de hormônios resulta num aumento da liberação do hormônio **adrenocorticotrófico**, que causa hiperplasia da adrenal e superprodução de androgênios pelas glândulas supra-renais hiperplásicas.

DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA GENITAL

Apesar de o sexo cromossômico e genético de um embrião ser determinado na fecundação pelo tipo de espermatozóide que fecunda o óvulo (Capítulo 2), as características masculinas e femininas só começam a se desenvolver na 7ª semana. Os sistemas genitais iniciais nos dois sexos são semelhantes; por esta razão, o período inicial do desenvolvimento genital é referido como *estágio indiferenciado do desenvolvimento sexual.*

Desenvolvimento das Gônadas

As gônadas (testículos e ovários) são derivadas de três fontes (Fig. 12-29):

- O mesotélio (epitélio mesodérmico) que reveste a parede abdominal posterior.
- O mesênquima subjacente (tecido conjuntivo embrionário).
- As células germinativas primordiais.

Gônadas Indiferenciadas

Os estágios iniciais do desenvolvimento das gônadas ocorrem durante a 5ª semana, quando uma área espessada de mesotélio se desenvolve no lado medial do mesonefro (Fig. 12-29). A proliferação deste epitélio e do mesênquima subjacente produz uma saliência no lado medial do mesonefro — a **crista gonadal** (Fig. 12-30).

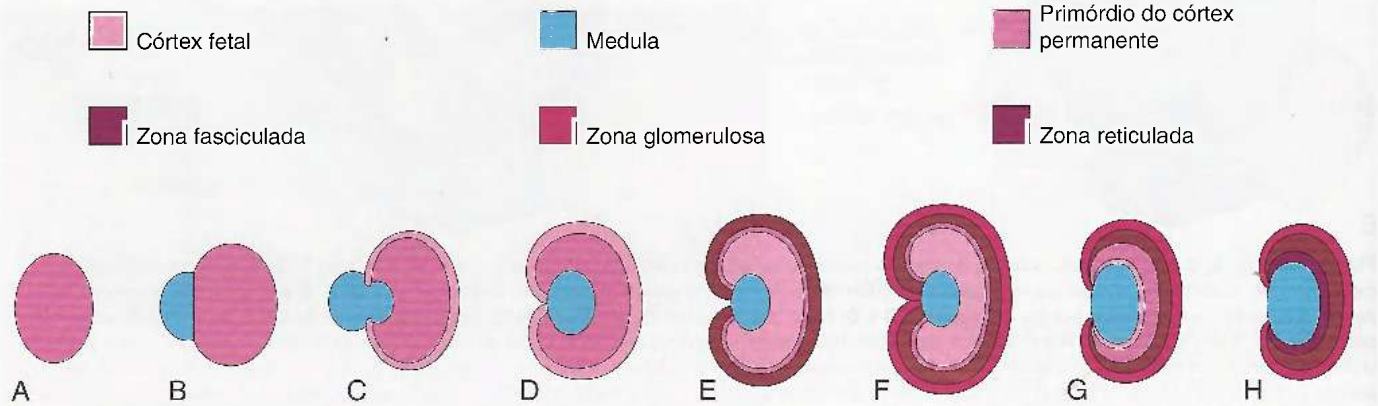


Figura 12-27. Desenhos ilustrando o desenvolvimento das glândulas supra-renais. **A,** Com 6 semanas, mostrando o primórdio mesodérmico do córtex fetal. **B,** Com 7 semanas, mostrando a adição de células da crista neural. **C,** Com 8 semanas, mostrando o córtex fetal e o córtex permanente inicial começando a envolver a medula. **D** e **E,** Estágios posteriores do envolvimento da medula pelo córtex. **F,** Criança recém-nascida, mostrando o córtex fetal e duas zonas do córtex permanente. **G,** Com 1 ano; o córtex fetal quase desapareceu. **H,** Com 4 anos, mostrando o padrão adulto das zonas corticais. Note que o córtex fetal desapareceu e que a glândula é menor do que ao nascimento (**F**).

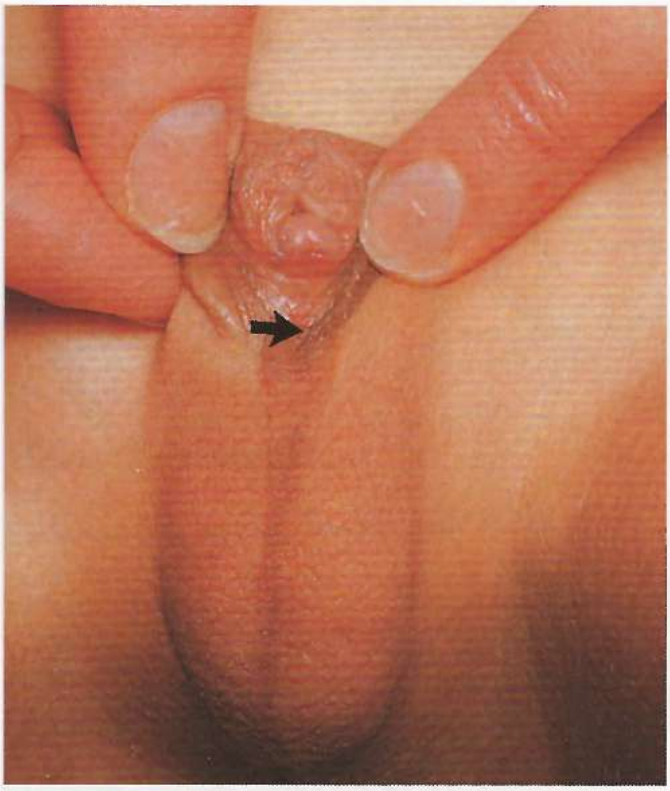


Figura 12-28. Genitália externa de uma menina de 6 anos de idade, mostrando um clitóris aumentado e grandes lábios fundidos, que formaram uma estrutura semelhante a escroto. A *seta* indica a abertura no seio urogenital. Esta masculinização extrema é o resultado da hiperplasia adrenal congênita. (Cortesia do Dr. Heather Dean, Department of Pediatric and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Canadá.)

Cordões epiteliais digitiformes — os **cordões sexuais primários** — logo penetram o mesênquima subjacente (Fig. 12-29*D*). A gônada indiferenciada consiste, então, em um córtex externo e uma medula interna.

Em embriões com o complexo cromossômico XX, o córtex da gônada indiferenciada se diferencia no ovário e a medula regride. Em embriões com sexo cromossômico XY, a medula se diferencia no testículo e o córtex regride, exceto por alguns remanescentes vestigiais (Tabela 12-1).

Células Germinativas Primordiais

Estas células sexuais grandes e esféricas são visíveis, no início da 4ª semana, entre as células endodérmicas do saco vitelino, próximo à origem do alantóide (Fig. 12-29*A*). Durante o dobramento do embrião (Capítulo 5), a parte dorsal do saco vitelino é incorporada dentro do mesmo. A medida que isto ocorre, as células germinativas primordiais migram ao longo do mesentério dorsal do intestino posterior até as cristas gonadais (Fig. 12-29*C*). Durante a 6ª semana, as células germinativas primordiais penetram no mesênquima subjacente e são incorporadas nos **cordões gonádicos** (Fig. 12-29*D*). A migração das células germinativas primordiais é regulada pelos genes *estella*, *fragilis* e *BMP-4*.

Determinação do Sexo

O sexo cromossômico e genético é estabelecido na fecundação e depende da fecundação de um óvulo que contenha um cromossomo X por um espermatozóide que contenha um X ou um Y. Antes da 7ª semana, as gônadas dos dois sexos são idênticas em aparência e são chamadas de **gônadas indiferenciadas** (Figs. 12-29*E* e 12-30).

O desenvolvimento do fenótipo masculino requer um cromossomo Y. O **gene SRY para o fator determinante do testículo** (FDT) foi localizado na região determinante do sexo do cromossomo Y. É o FDT, regulado pelo cromossomo Y, que determina a diferenciação testicular (Fig. 12-31). Sob a influência deste fator organizador, os **cordões sexuais primários** diferenciam-se em **cordões seminíferos** (primórdios dos túbulos seminíferos). A expressão dos genes *Sox9* e *Fgf9* está envolvida na formação dos cordões seminíferos A ausência de um cromossomo Y resulta na formação de um ovário.

Dois cromossomos X são necessários para o desenvolvimento do fenótipo feminino. Vários genes e regiões do cromossomo X possuem papéis especiais na determinação do sexo. Conseqüentemente, o tipo de complexo cromossômico sexual estabelecido na fecundação determina o tipo de gônada que se diferenciará a partir da gônada indiferenciada. O tipo de gônada presente, então, determina o tipo de diferenciação sexual que ocorre nos ductos genitais e na genitália externa. A **testosterona**, produzida pelo testículo fetal, a diidrotestosterona, um metabólito da testosterona, e o hormônio antimülleriano (AMH) determinam a diferenciação sexual masculina normal. A diferenciação sexual feminina primária no feto não depende de hormônios; ela ocorre mesmo se os ovários estiverem ausentes e, aparentemente, não está sob influência hormonal.

Desenvolvimento dos Testículos

O **gene SRY para FDT**, no braço curto do cromossomo Y, age como a chave que dirige o desenvolvimento da gônada indiferenciada em um testículo. A expressão do fator de transcrição SOX9 também é essencial para a determinação testicular. O FDT induz os cordões sexuais primários a se condensar e penetrar na medula da gônada indiferenciada, onde eles se ramificam e se anastomosam para formar a **rede testicular** (Fig. 12-31). A conexão dos cordões sexuais primários — *cordões seminíferos* — com o epitélio de superfície é perdida quando uma cápsula fibrosa e espessa, a túnica albugínea, se desenvolve. O desenvolvimento de uma **túnica albugínea** densa é a indicação característica do desenvolvimento testicular no feto. Gradualmente, o testículo em crescimento se separa do mesonefro em degeneração e torna-se suspenso pelo seu próprio mesentério, o **mesorquídio**. Os cordões seminíferos desenvolvem-se em túbulos seminíferos, túbulos retos e rede testicular.

Os **túbulos seminíferos** são separados pelo mesênquima que dá origem às **células intersticiais** (células de Leydig). Por volta da 8ª semana, estas células começam a secretar hormônios androgênios — **testosterona** e **androstenediona**, que induzem a diferenciação masculina

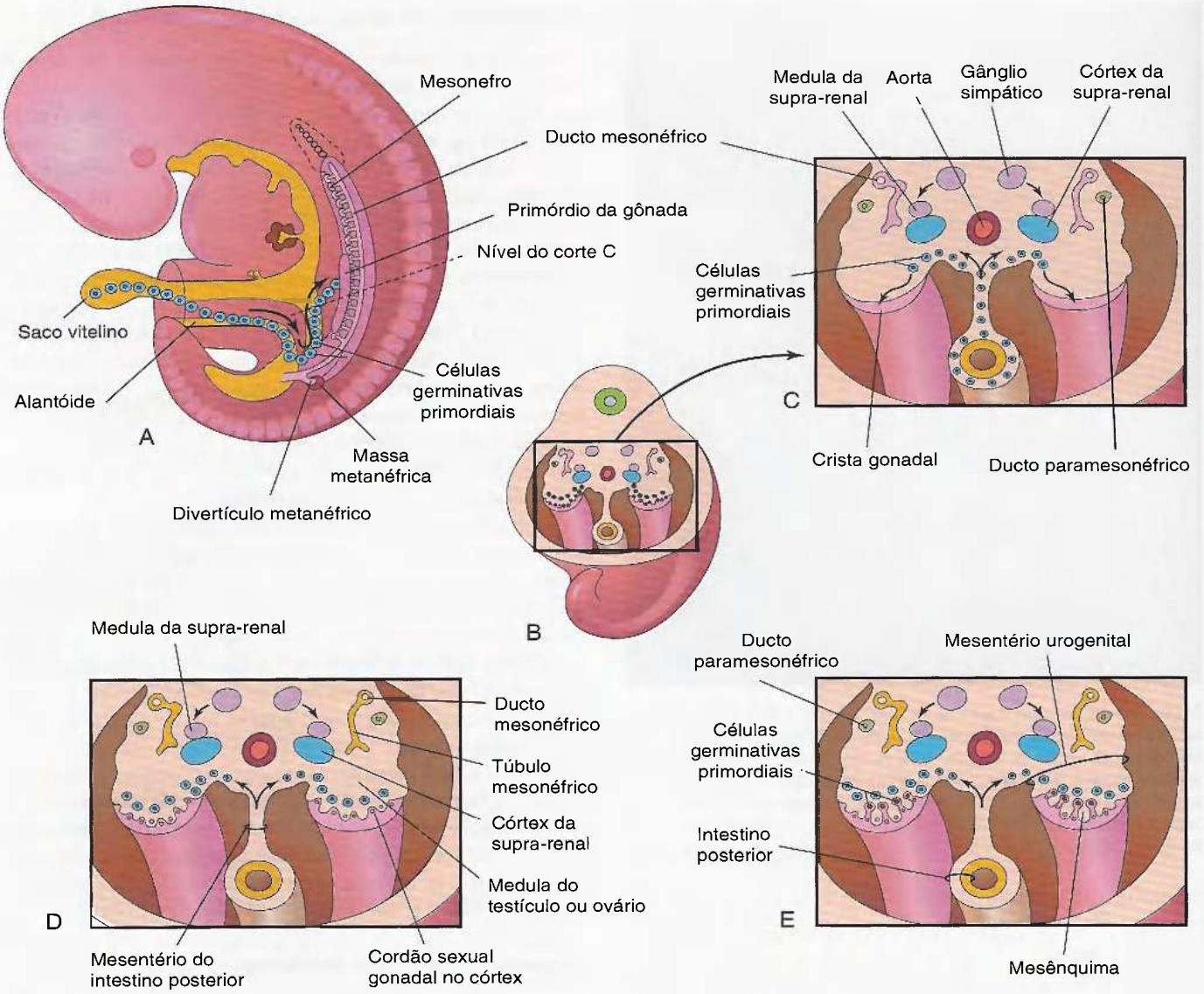


Figura 12-29. **A,** Esquema de um embrião de 5 semanas, ilustrando a migração das células germinativas primordiais do saco vitelino para o embrião. **B,** Esquema tridimensional da região caudal de um embrião de 5 semanas, mostrando a localização e extensão das cristas gonadais. **C,** Corte transversal mostrando o primórdio das glândulas supra-renais, as cristas gonadais, e a migração das células germinativas primordiais para as gônadas em desenvolvimento. **D,** Corte transversal de um embrião de 6 semanas mostrando os cordões sexuais primários. **E,** Corte semelhante num estágio posterior, mostrando as gônadas indiferenciadas e os ductos paramesonéfricos.

dos ductos mesonéfricos e da genitália externa. A produção de testosterona é estimulada pela gonadotrofina coriônia humana (hCG — *human chorionic gonadotropin*), que alcança um nível máximo da 8ª a 12ª semana. Além da testosterona, o testículo fetal produz uma glicoproteína conhecida como hormônio antimülleriano, ou substância inibidora de Müller. O AMH é produzido pelas **células de sustentação** (células de Sertoli), que continua até a puberdade, após o que os níveis de hormônio antimülleriano diminuem. O AMH suprime o desenvolvimento dos ductos paramesonéfricos, que formam o útero e as tubas uterinas.

Os túbulos seminíferos permanecem maciços (*i. e.*, sem luz) até a puberdade, quando a luz começa a se desenvolver. As paredes dos túbulos seminíferos são compostas de dois tipos de células (Fig. 12-31):

- Células de Sertoli, células de sustentação derivadas do epitélio da superfície do testículo.
- Espermatogônias, células espermáticas primordiais derivadas das células germinativas primordiais.

As **células de Sertoli** constituem a maior parte do epitélio seminífero no testículo fetal (Figs. 12-31 e 12-32*C*). Durante o desenvolvimento posterior, o epitélio da superfície do testículo se achata para formar o mesotélio da

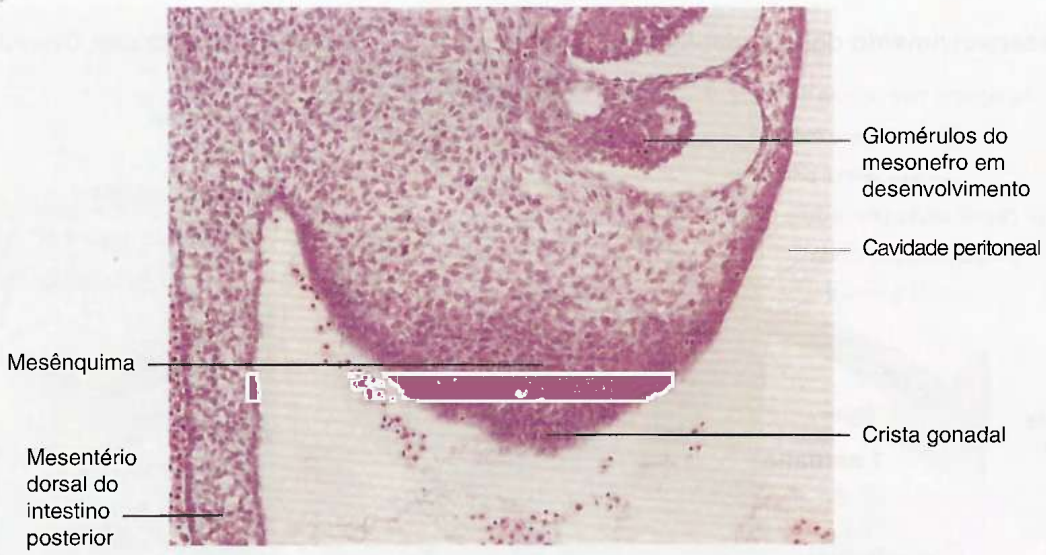


FIGURA 12-30. Fotomicrografia de um corte transversal do abdome de um embrião no estágio Carnegie 16, de cerca de 40 dias, mostrando a crista gonadal (genital) que irá formar um testículo ou um ovário, dependendo do sexo genético do embrião. A maior parte da gônada em desenvolvimento é composta de mesênquima derivado do epitélio celômico da crista gonadal. As grandes células arredondadas da gônada são células germinativas primordiais. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embriology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

superfície externa do testículo adulto. A *rede testicular* torna-se contínua com 15 a 20 túbulos mesonéfricos que se tornam os **dúctulos eferentes** (Latim, *ductuli efferentes*). Estes dúctulos são conectados ao ducto mesonéfrico, que se torna o **ducto do epidídimo** (Figs. 12-31 e 12-33*A*).

Desenvolvimento dos Ovários

O desenvolvimento das gônadas ocorre lentamente em embriões femininos. Os cromossomos X carregam genes para o desenvolvimento ovariano, e um gene autossômico também parece desempenhar um papel na organogênese ovariana. O ovário não é identificado histologicamente até aproximadamente a 10ª semana. Os **cordões sexuais primários** não se tornam proeminentes, mas penetram na medula e formam uma **rede ovariana** rudimentar. Esta estrutura e os cordões sexuais primários normalmente degeneram e desaparecem (Fig. 12-31). Durante o início do período fetal, os cordões corticais se estendem do epitélio da superfície do ovário em desenvolvimento para dentro do mesênquima subjacente. Este epitélio é derivado do mesotélio. À medida que os cordões corticais crescem em tamanho, incorporam **células germinativas primordiais**. Com cerca de 16 semanas, estes cordões começam a se romper, formando agrupamentos isolados de células — os **folículos primordiais** — cada um constituído de uma ovogônia, derivada de uma célula germinativa primordial, rodeada por uma única camada de células foliculares achatadas, derivadas do epitélio da superfície (Fig. 12-31). Durante a vida fetal, ocorrem mitoses nas ovogônias, produzindo milhares de folículos primordiais (Fig. 12-32*D*).

Não se formam ovogônias após o nascimento. Apesar de muitas ovogônias degenerarem antes do nascimento, os dois milhões, aproximadamente, que permanecem, crescem, tornando-se **ovócitos primários** antes do nascimento. Após o nascimento, o epitélio da superfície do ovário se achata e forma uma camada única de células, em continuidade com o mesotélio do peritônio no hilo do ovário. Antigamente, o epitélio da superfície do ovário era chamado de epitélio germinativo, o que era inapropriado, pois está bem estabelecido agora que as células germinativas se diferenciam das células germinativas primordiais (Fig. 12-31). No córtex, o epitélio da superfície fica separado dos folículos por uma fina cápsula fibrosa, a túnica albugínea. Conforme o ovário se separa do mesonefro em regressão, fica suspenso por um mesentério — o **mesovário** (Fig. 12-31).

Desenvolvimento dos Ductos Genitais

Durante a 5ª e 6ª semanas, o sistema genital está num estágio indiferenciado, quando ambos os pares de ductos genitais estão presentes. Os ductos mesonéfricos (ductos de Wolff) desempenham uma importante parte no desenvolvimento do sistema reprodutor masculino (Fig. 12-33*A*), e os ductos paramesonéfricos (ductos de Müller) têm um papel condutor no desenvolvimento do sistema reprodutor feminino.

Os **ductos paramesonéfricos** desenvolvem-se lateralmente às gônadas e aos ductos mesonéfricos (Fig. 12-31) em cada lado, a partir de invaginações longitudinais do mesotélio, sobre as faces laterais dos mesonefros. As bordas destas invaginações paramesonéfricas aproximam-se uma da outra e se fundem para formar os **ductos paramesonéfricos** (Fig. 12-29*C* e *E*). As extremidades craniais afuniladas destes ductos abrem-se na cavidade peritoneal (Fig. 12-33*B* e *C*). Os ductos paramesonéfricos passam caudalmente, paralelos aos ductos mesonéfricos, até al-

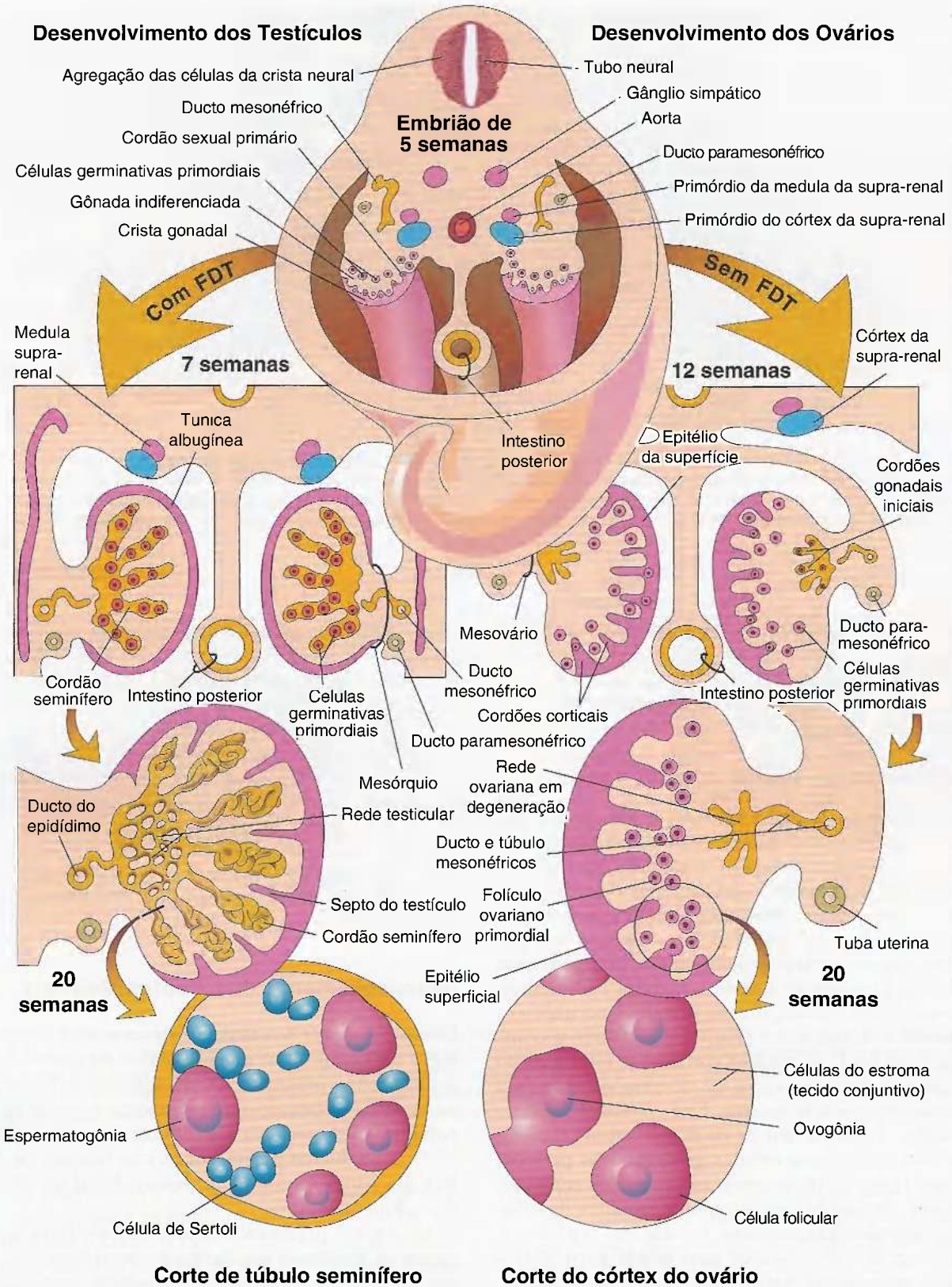


Figura 12-31. Esquemas mostrando a diferenciação das gônadas indiferenciadas de um embrião de 5 semanas (*topo*) em ovários ou testículos. O lado esquerdo mostra o desenvolvimento dos testículos, resultante dos efeitos do fator determinante do testículo (FDT), localizado no cromossomo Y. Note que os cordões sexuais primários tornam-se os cordões seminíferos, os primórdios dos túbulos seminíferos. As porções dos cordões sexuais primários que penetram na medula dos testículos formam a rede testicular. No corte de testículo, na parte inferior esquerda, observar que há dois tipos de células: as espermatogônias, derivadas das células germinativas primordiais, e as células de sustentação ou de Sertoli, derivadas do mesênquima. O lado direito mostra o desenvolvimento dos ovários na ausência de FDT. Os cordões corticais estenderam-se a partir do epitélio superficial da gônada, sendo penetrados pelas células germinativas primordiais. Elas constituem os primórdios das ovogônias. As células foliculares são derivadas do epitélio da superfície do ovário.

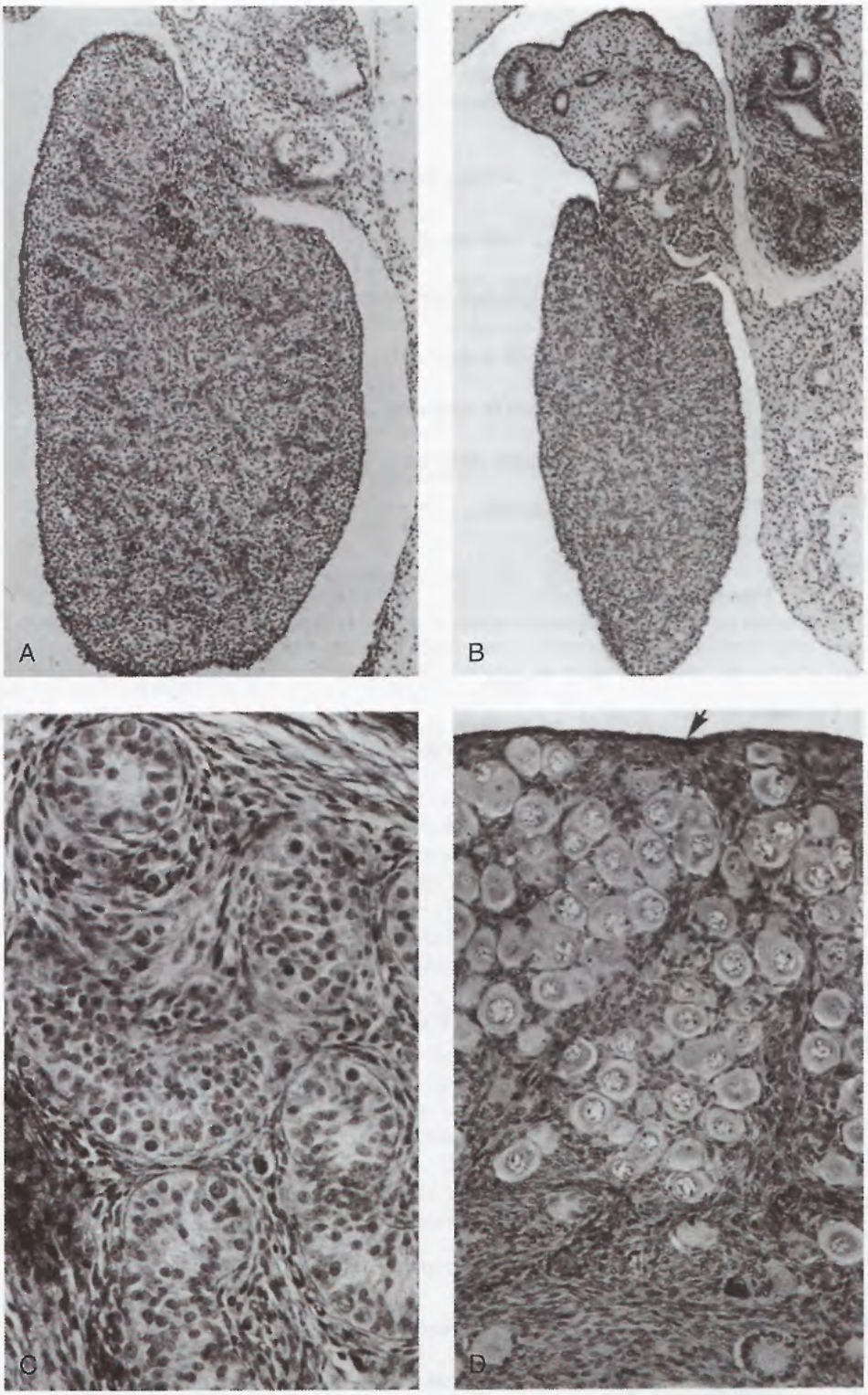


Figura 12-32. Cortes transversais de gônadas de embriões e fetos humanos. **A,** Testículo de um embrião com cerca de 43 dias, mostrando cordões seminíferos proeminentes (175×). **B,** De um embrião com aproximadamente a mesma idade, uma gônada que se pode presumir que seja um ovário, por causa da ausência de cordões sexuais primários (125×). **C,** Corte de um testículo de um feto masculino, nascido prematuramente com 21 semanas, mostrando túbulos seminíferos compostos principalmente de células de Sertoli. Poucas espermatogônias grandes são visíveis (475×). **D,** Corte de um ovário de uma menina de 14 dias mostrando numerosos folículos primordiais no córtex, cada um dos quais contendo um ovócito primário. A *seta* indica o epitélio, relativamente delgado, da superfície do ovário (275×). (De van Wagenen G, Simpson ME: Embryology of the Ovary and Testis. Homo sapiens and Macaca mulatta. 1965. Cortesia da Yale University Press.)

cançarem a futura região pélvica do embrião. Neste local, eles cruzam ventralmente os ductos mesonéfricos, aproximam-se um do outro no plano mediano e se fundem para formar o **primórdio uterovaginal** em forma de Y (Fig. 12-34*A*). Esta estrutura tubular se projeta para dentro da parede dorsal do seio urogenital e produz uma elevação — o **tubérculo do seio** (Fig. 12-34*B*).

Desenvolvimento dos Ductos Genitais Masculinos e Glândulas

O testículo fetal produz **hormônios masculinizantes** (p. ex., testosterona) e uma substância inibidora de Müller. As células de Sertoli começam a produzir a substância inibidora de Müller com 6 a 7 semanas. As células in-

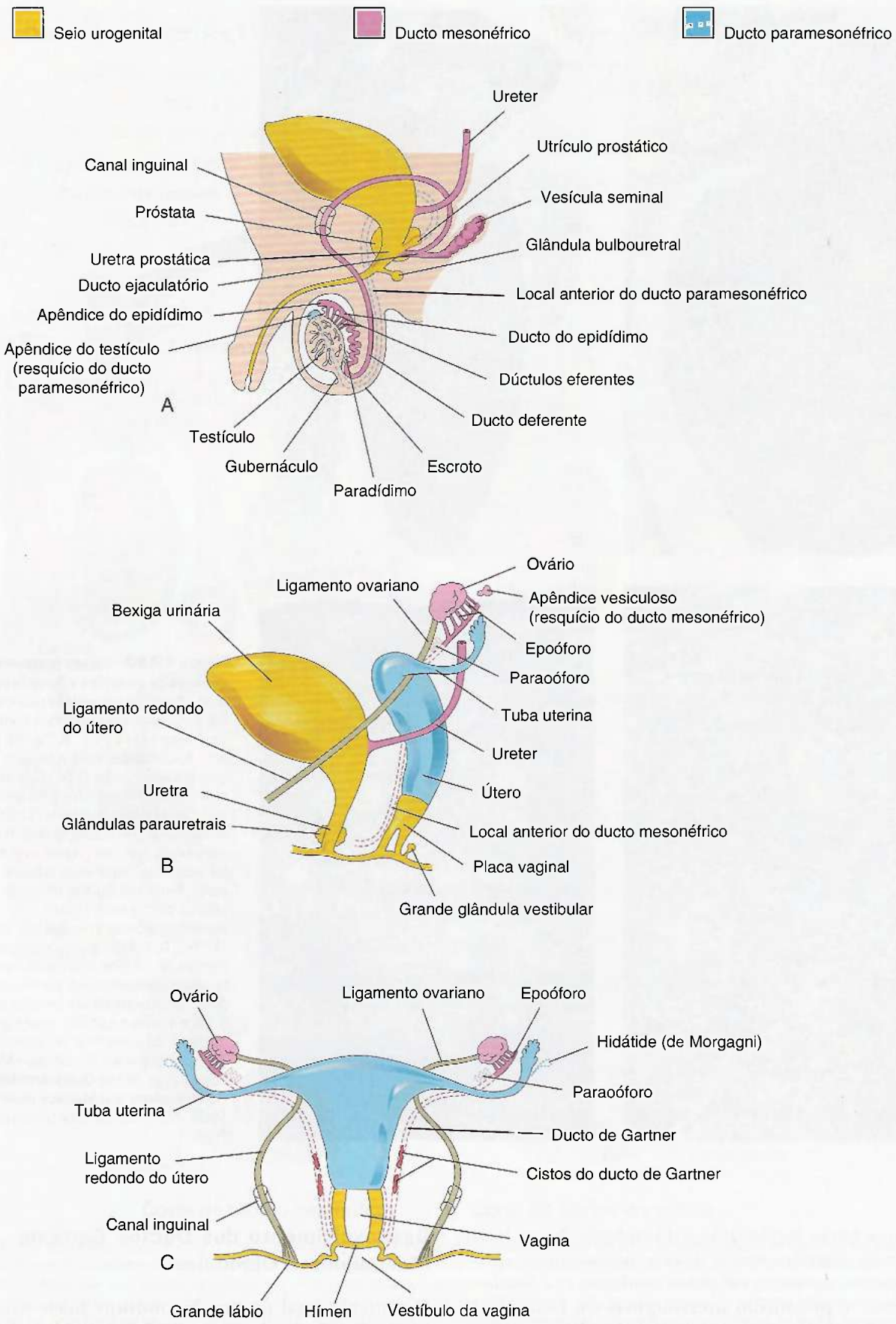


Figura 12-33. Desenhos esquemáticos ilustrando o desenvolvimento dos sistemas reprodutores masculino e feminino, a partir dos ductos genitais e do seio urogenital. Estruturas vestigiais também são mostradas. **A,** Sistema reprodutor de um menino recém-nascido. **B,** Sistema reprodutor feminino em um feto de 12 semanas. **C,** Sistema reprodutor em uma menina recém-nascida.

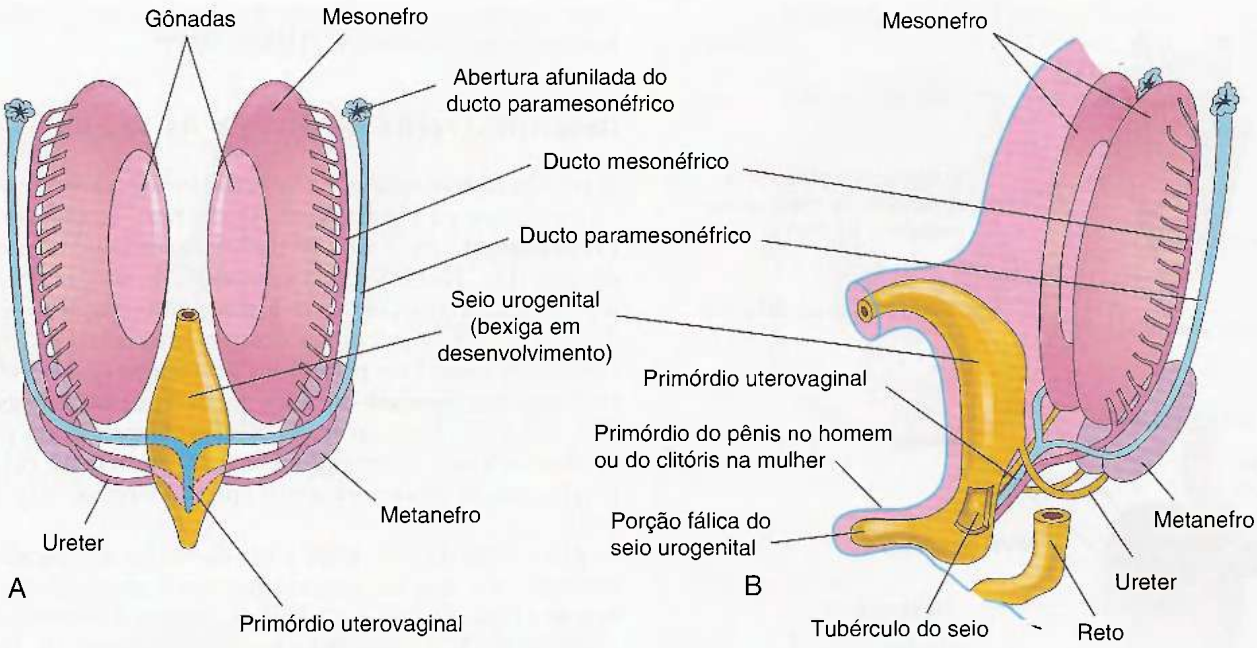


Figura 12-34. **A,** Esquema de uma vista ventral da parede abdominal posterior de um embrião de 7 semanas, mostrando dois pares de ductos genitais presentes durante o estágio indiferenciado do desenvolvimento sexual. **B,** Vista lateral de um feto de 9 semanas, mostrando o tubérculo do seio na parede posterior do seio urogenital. Nas mulheres, ele se torna o hímen; nos homens, o colículo seminal. O colículo é uma parte elevada da crista uretral na parede posterior da uretra prostática.

tersticiais começam a produzir testosterona na 8ª semana. A testosterona, cuja produção é estimulada pela hCG, estimula os ductos mesonéfricos a formarem os ductos genitais masculinos, enquanto a substância inibidora de Müller causa o desaparecimento dos ductos paramesonéfricos por uma transformação epitelial-mesenquimal. Sob a influência da testosterona produzida pelo testículo fetal na 8ª semana, a parte proximal de cada ducto mesonéfrico se torna altamente convoluta para formar o **epidídimo.** Conforme o mesonefro degenera, alguns túbulos mesonéfricos persistem e são transformados em **dúctulos eferentes** (Fig. 12-33*A*). Estes ductos se abrem no ducto mesonéfrico, que se transformou no **ducto do epidídimo** (Latim, *ductus epididymis*) nesta região. Distalmente ao epidídimo, o ducto mesonéfrico adquire um espesso revestimento de tecido muscular liso e se torna o **ducto deferente**.

Glândulas Seminais

Uma evaginação lateral da extremidade caudal de cada ducto mesonéfrico dá origem à vesícula seminal. Este par de glândulas produz uma secreção que nutre os espermatozóides. A parte dos ductos mesonéfricos entre o ducto desta glândula e a uretra torna-se o **ducto ejaculatório**.

Próstata

Múltiplas evaginações endodérmicas surgem da parte prostática da uretra e penetram no mesênquima circundante (Fig. 12-35*A* a *C*). O epitélio glandular da próstata diferencia-se a partir destas células endodérmicas, e o mesênquima associado diferencia-se em um estroma denso e no músculo liso da próstata.

Glândulas Bulbouretrais

Estas estruturas do tamanho de uma ervilha desenvolvem-se de evaginações pares da parte esponjosa da uretra (Fig. 12-33*A*). As fibras musculares lisas e o estroma diferenciam-se a partir do mesênquima adjacente. As secreções destas glândulas contribuem para formar o sêmen.

Desenvolvimento dos Ductos Genitais Femininos e Glândulas

Em embriões femininos, os ductos mesonéfricos regridem por causa da ausência de testosterona, persistindo apenas remanescentes não funcionais (Fig. 12-33*B* e *C*, Tabela 12-1). Os **ductos paramesonéfricos** desenvolvem-se por causa da ausência de substância inibidora de Müller. O desenvolvimento sexual feminino não depende da presença de ovários ou hormônios. Os ductos paramesonéfricos formam a maior parte do trato genital feminino. As tubas uterinas desenvolvem-se a partir das partes craniais não fusionadas dos ductos paramesonéfricos (Figs. 12-33*B* e *C* e 12-34). As porções caudais fundidas destes ductos formam o **primórdio uterovaginal.** Como o nome desta estrutura indica, ela dá origem ao **útero** e à **vagina** (parte superior). O estroma endometrial e o miométrio são derivados do mesênquima esplâncnico.

A fusão dos ductos paramesonéfricos também une uma dobra peritoneal que forma o **ligamento largo** e dois compartimentos peritoneais — a **bolsa retouterina** e a

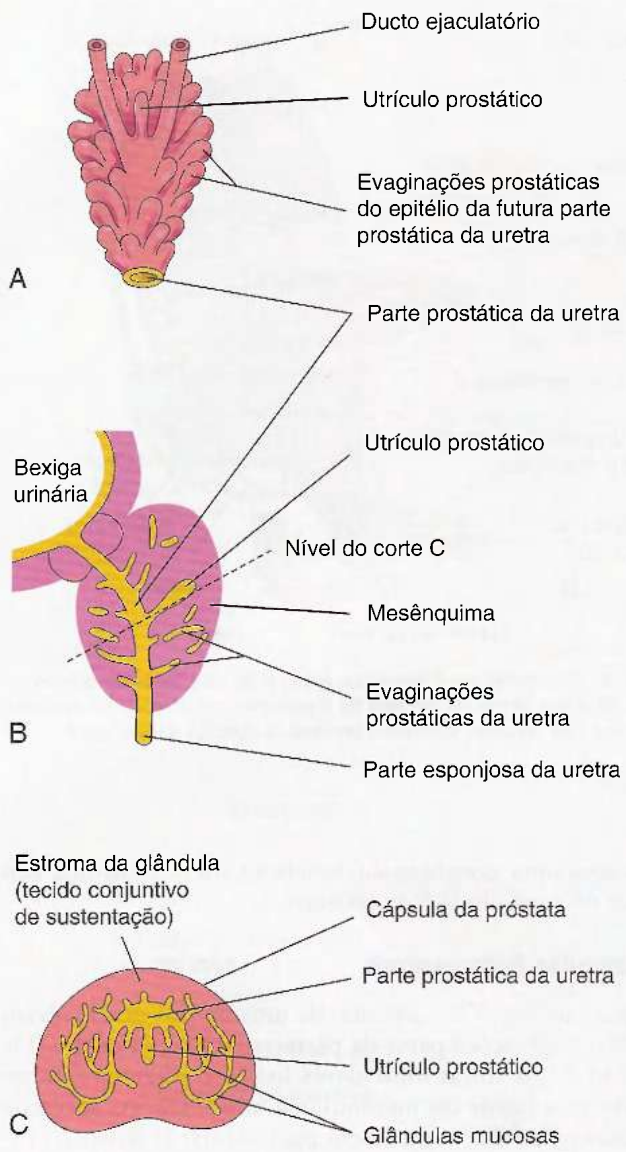


Figura 12-35. **A,** Vista dorsal de uma próstata em desenvolvimento em um feto de 11 semanas. **B,** Esquema de um corte mediano da uretra e da próstata em desenvolvimento, mostrando numerosas evaginações endodérmicas da uretra prostática. O utrículo prostático vestigial também é mostrado. **C,** Corte da próstata (16 semanas) no nível mostrado em **B**.

bolsa vesicouterina (Fig. 12-36*A* a *D*). Lateralmente ao útero, entre as camadas do ligamento largo, o mesênquima prolifera e se diferencia em um tecido celular — o **paramétrio** — que é composto de tecido conjuntivo frouxo e músculo liso.

Glândulas Genitais Auxiliares das Mulheres

Brotos crescem da uretra, penetrando o mesênquima circundante, e formam as **glândulas uretrais** e as **glândulas parauretrais**. Estas glândulas correspondem à próstata do homem. Evaginações do seio urogenital formam as **glândulas vestibulares maiores** na terça parte inferior dos grandes lábios. Estas glândulas tubuloalveolares também secretam muco e são homólogas às glândulas bulbouretrais do homem (Tabela 12-1).

Desenvolvimento do Útero e da Vagina

A parede fibromuscular da vagina desenvolve-se a partir do mesênquima circundante. O contato do **primórdio uterovaginal** com o seio genital, formando o **tubérculo do seio** (Fig. 12-34*B*), induz a formação de um par de projeções endodérmicas — os **bulbos sinovaginais** (Fig. 12-36*A*). Eles se estendem do seio urogenital até a extremidade caudal do primórdio uterovaginal. Os bulbos sinovaginais fundem-se para formar a **placa vaginal** (Fig. 12-33*B*). Mais tarde, as células centrais desta placa se desintegram, formando a luz da vagina. As células periféricas da placa formam o epitélio vaginal (Fig. 12-33*C*).

Até o final da vida fetal, a luz da vagina é separada da cavidade do seio urogenital por uma membrana — o **hímen** (Figs. 12-33*C* e 12-37*H*). O hímen é formado pela invaginação da parede posterior do seio urogenital, resultante da expansão da extremidade caudal da vagina. O hímen geralmente se rompe durante o período perinatal e permanece como uma delgada prega de membrana mucosa dentro do orifício vaginal.

Estruturas Vestigiais Derivadas dos Ductos Genitais Embrionários

Durante a transformação dos ductos mesonéfricos e paramesonéfricos em estruturas do adulto, partes delas permanecem como estruturas vestigiais (Fig. 12-1). Estes vestígios raramente são observados, a não ser que sofram transformações patológicas.

Remanescentes do Ducto Mesonéfrico no Homem

A extremidade cranial do ducto mesonéfrico pode persistir como um **apêndice do epidídimo**, que geralmente está ligado à cabeça do epidídimo (Fig. 12-33*A*). Caudalmente aos dúctulos eferentes, alguns túbulos mesonéfricos podem persistir como um pequeno corpo, o **paradídimo**.

Remanescentes do Ducto Mesonéfrico na Mulher

A extremidade cranial do ducto mesonéfrico pode persistir como um **apêndice vesiculoso** (Fig. 12-33*B*). Poucos túbulos em fundo cego e um ducto, o **epoóforo**, correspondem aos dúctulos eferentes e ao ducto do epidídimo no homem. O epoóforo pode persistir no **mesovário**, entre o ovário e a tuba uterina (Fig. 12-33*B* e *C*). Mais próximo do útero, alguns túbulos rudimentares podem persistir como o **paraóforo**. Partes do ducto mesonéfrico, correspondentes ao ducto deferente e ao ducto ejaculatório, podem persistir como o *ducto de Gartner*, entre as camadas do ligamento largo, ao longo da parede lateral do útero e na parede da vagina (Fig. 12-33*C*).

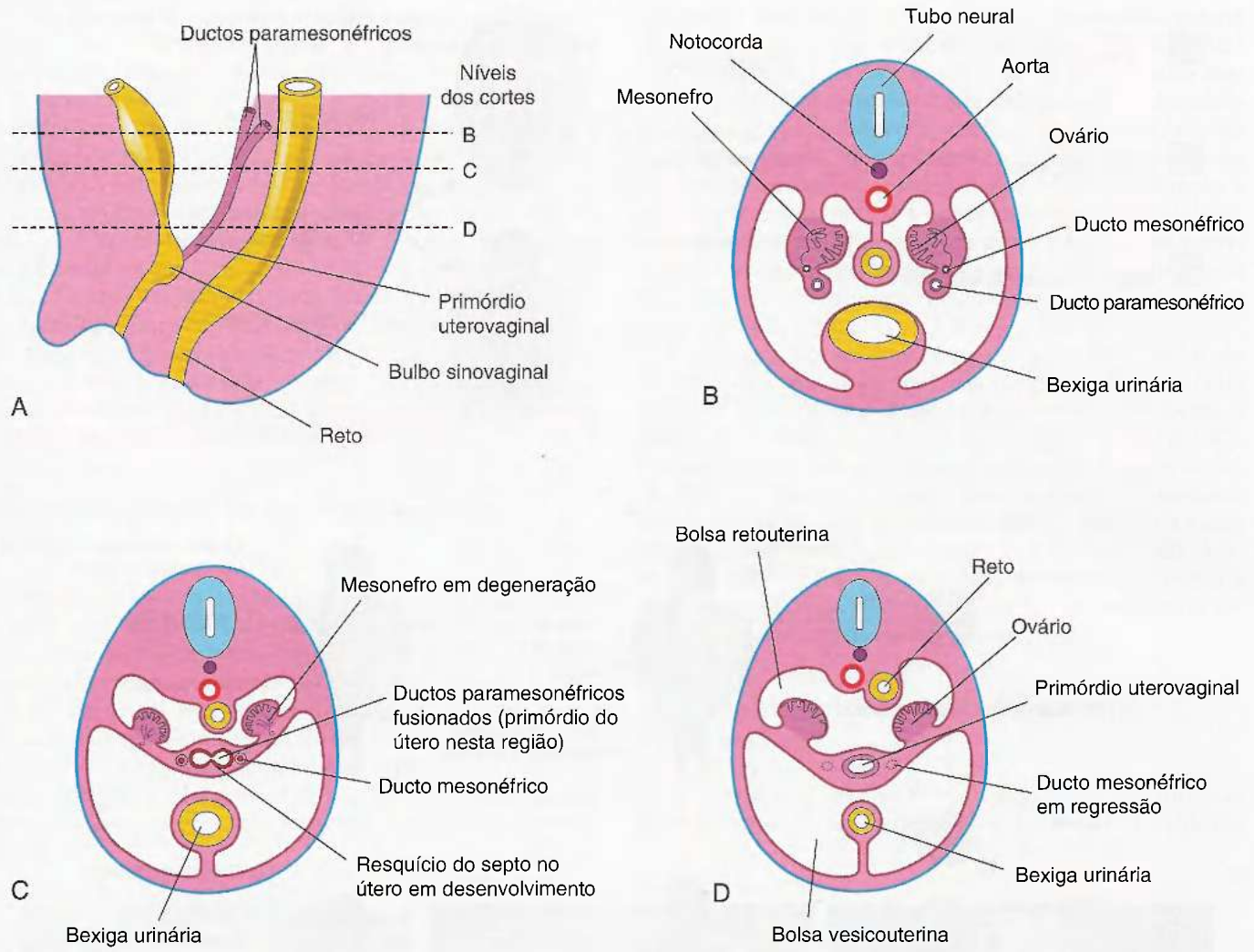


FIGURA 12-36. Desenvolvimento inicial dos ovários e útero. **A,** Desenho de um corte sagital da região caudal de um embrião feminino de 8 semanas. **B,** Corte transversal mostrando os ductos paramesonéfricos aproximando-se um do outro. **C,** Corte semelhante em um nível mais caudal, ilustrando a fusão dos ductos paramesonéfricos. É mostrado um remanescente do septo que inicialmente os separa. **D,** Corte semelhante mostrando o primórdio uterovaginal, o ligamento largo e as bolsas na cavidade pélvica. Note que os ductos mesonéfricos regrediram.

REMANESCENTES DO DUCTO PARAMESONÉFRICO NO HOMEM

A extremidade cranial do ducto paramesonéfrico pode persistir como o **apêndice do testículo** vesicular, que está ligado ao pólo superior do testículo (Fig. 12-33*A*). O **utrículo prostático**, uma pequena estrutura em forma de saco que se abre na uretra prostática, é homólogo à vagina. O revestimento do utrículo prostático é derivado do epitélio do seio urogenital. Dentro deste epitélio, células endócrinas contendo serotonina e enolase neurônio-específica foram detectadas. O **colículo seminal**, uma pequena elevação na parede posterior da uretra prostática, é o derivado adulto do tubérculo do seio (Fig. 12-34*B*). Ele é homólogo ao hímen da mulher (Tabela 12-1 e Fig. 12-46*A*).

REMANESCENTES DO DUCTO PARAMESONÉFRICO NA MULHER

Parte da extremidade cranial do ducto paramesonéfrico que não contribui para o infundíbulo da tuba uterina pode persistir como um **apêndice vesicular** (Fig. 12-33*C*), a *hidátide* (*de Morgagni*).

DESENVOLVIMENTO DA GENITÁLIA EXTERNA

Até a 7ª semana de desenvolvimento, as genitálias externas são semelhantes em ambos os sexos (Fig. 12-37*A* e *B*). Características sexuais distintas começam a aparecer durante a 9ª semana, mas as genitálias externas não são totalmente diferenciadas até a 12ª semana.

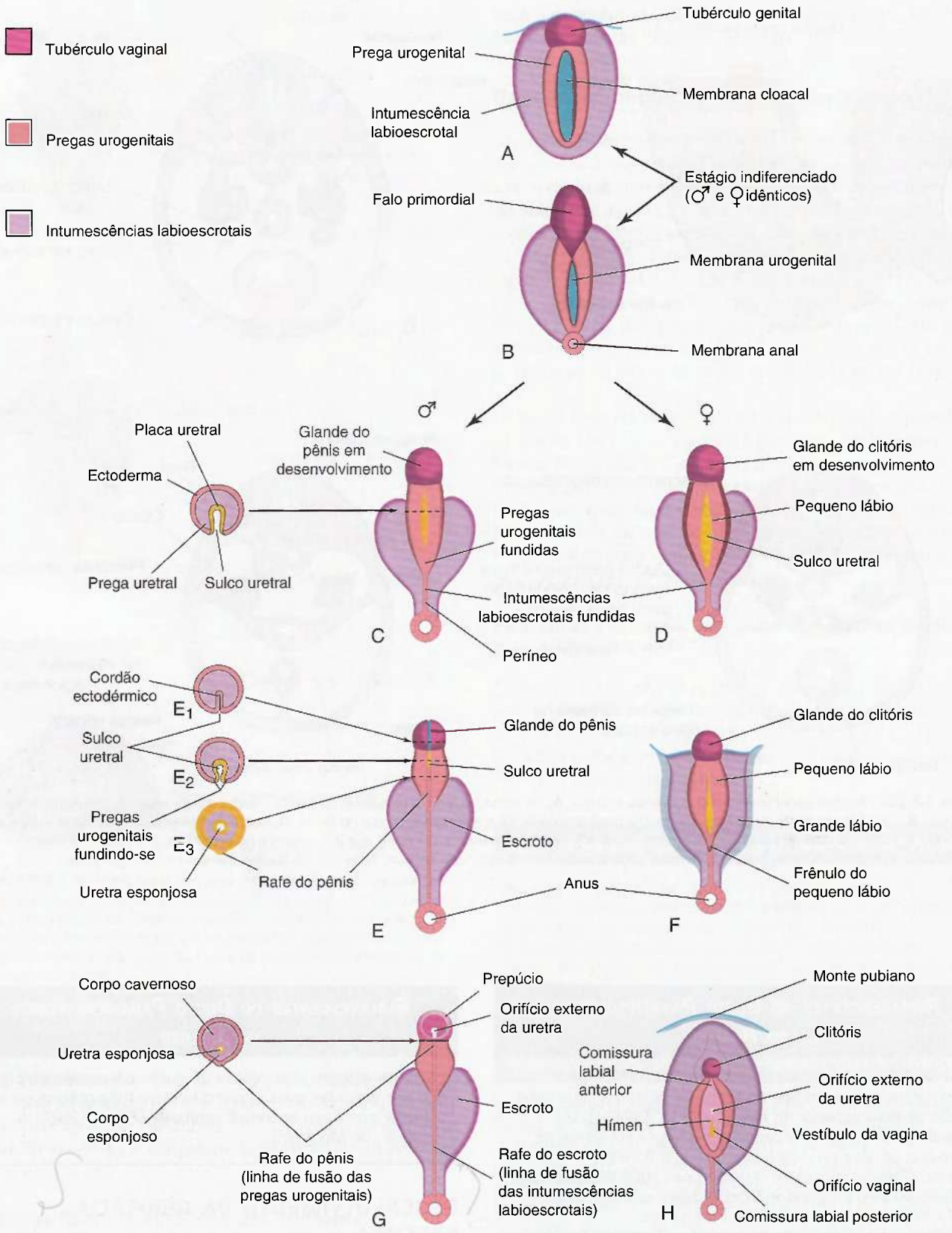


Figura 12-37. Desenvolvimento da genitália externa. **A** e **B,** Diagramas ilustrando a aparência da genitália durante o estágio indiferenciado (da 4ª à 7ª semana). **C, E** e **G,** Estágios no desenvolvimento da genitália externa masculina na 9ª, 11ª e 12ª semanas, respectivamente. Cortes transversais esquemáticos do pênis em desenvolvimento estão à esquerda, ilustrando a formação da uretra esponjosa. **D, F** e **H,** Estágios no desenvolvimento da genitália externa feminina na 9ª, 11ª e 12ª semanas, respectivamente.

No início da 4ª semana, o mesênquima em proliferação produz um **tubérculo genital**, em ambos os sexos, na extremidade cranial da membrana cloacal. As intumescências labioescrotais e as pregas urogenitais logo se desenvolvem em cada lado da membrana cloacal. A seguir, o tubérculo genital se alonga para formar o **falo primordial**. Quando o septo urorretal se funde com a membrana cloacal, no final da 6ª semana, ele divide esta membrana em uma membrana anal, dorsal, e uma **membrana urogenital**, ventral (Fig. 12-37*B*). A membrana urogenital fica no assoalho de uma fenda mediana, o **sulco urogenital**, limitado pelas **pregas urogenitais**. As membranas anal e urogenital se rompem cerca de uma semana mais tarde, formando o ânus e o orifício urogenital, respectivamente. No feto feminino, a uretra e a vagina se abrem em uma cavidade comum, o **vestíbulo**.

Desenvolvimento da Genitália Externa Masculina

A masculinização da genitália externa indiferenciada é induzida pela **testosterona** produzida pelas células intersticiais dos testículos fetais (Fig. 12-37*C*, *E* e *G*). À medida que o falo cresce e se alonga para se tornar o pênis, as pregas urogenitais formam as paredes laterais do sulco uretral na superfície ventral do pênis (Fig. 12-38*A* e *B*). Este sulco é revestido por uma proliferação de células endodérmicas, a **placa uretral**, que se estende a partir da porção fálica do seio urogenital. As pregas urogenitais fundem-se uma com a outra, ao longo da superfície ventral do pênis, para formar a **uretra esponjosa** (Fig. 12-38*C1* a *C3*). O ectoderma da superfície funde-se no plano mediano do pênis, formando a **rafe peniana** e envolvendo a uretra esponjosa dentro do pênis. Na extremidade da **glande do pênis**, uma invaginação do ectoderma forma um cordão ectodérmico celular, que cresce em direção à raiz do pênis para se unir à uretra esponjosa (Fig. 12-26*A*). Este cordão se canaliza e se une à uretra esponjosa previamente formada. Isto completa a parte terminal da uretra e desloca o orifício uretral externo para a extremidade da glande do pênis (Fig. 12-26*C*).

Durante a 12ª semana, uma invaginação circular de ectoderma forma-se na periferia da glande peniana (Fig. 12-26*B*). Quando esta invaginação se rompe, ela forma o **prepúcio** — uma prega de pele de cobertura (Fig. 12-26*C*). Os corpos cavernosos e o corpo esponjoso do pênis se desenvolvem a partir do mesênquima do falo. As **intumescências labioescrotais** crescem uma em direção à outra e se fundem, formando o **escroto** (Fig. 12-37*E* e *G*). A linha de fusão destas pregas é claramente visível como a **rafe escrotal** (Figs. 12-37*G* e 12-38*C*). A agenesia do escroto é uma anomalia extremamente rara.

Desenvolvimento da Genitália Externa Feminina

O primórdio do falo no feto do sexo feminino torna-se gradualmente o clitóris (Fig. 13-37*D*, *F* e *H*). O clitóris,

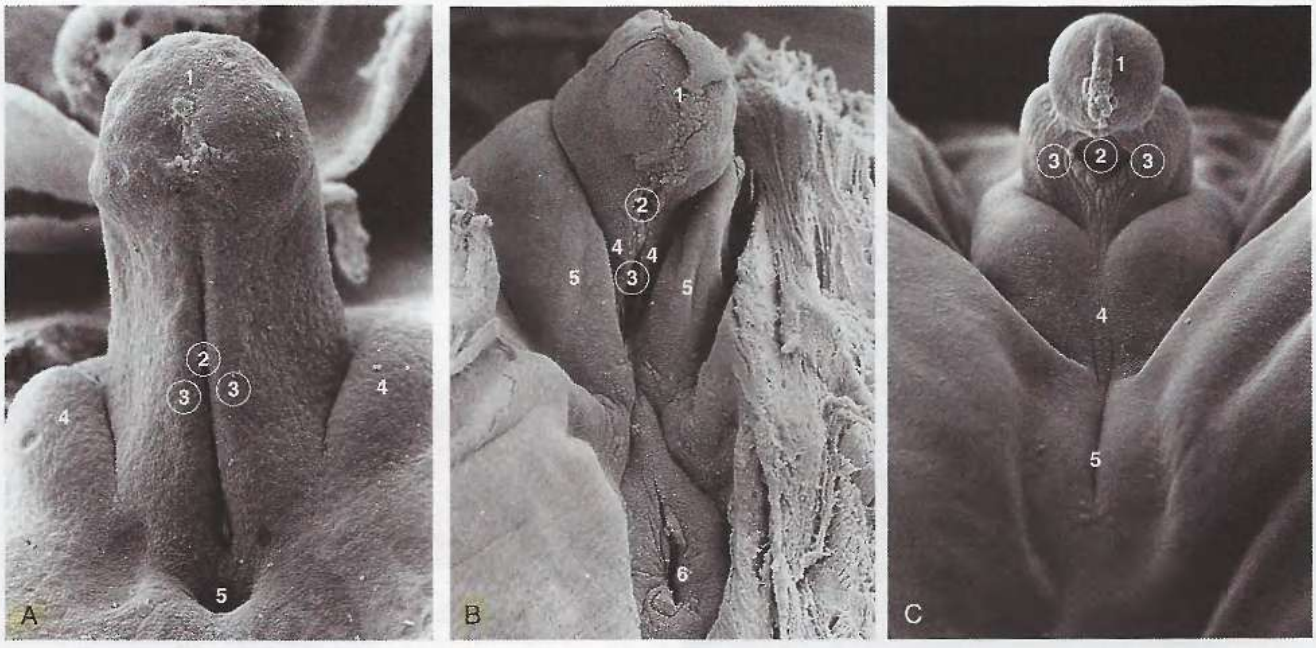


Figura 12-38. Micrografias eletrônicas de varredura da genitália externa em desenvolvimento. **A,** Períneo durante o estágio indiferenciado de um embrião com 17 mm, 7 semanas (100×). 1, glande do pênis em desenvolvimento com o cordão ectodérmico; 2, sulco uretral em continuidade com o seio urogenital; 3, pregas urogenitais; 4, intumescências labioescrotais. 5, ânus. **B**, Genitália externa de um feto feminino com 7,2 cm, 10 semanas (45×). 1, glande do clitóris; 2, orifício uretral externo; 3, abertura no seio urogenital; 4, prega urogenital (primórdios dos pequenos lábios); 5, intumescência labioescrotal (grande lábio); 6, ânus. **C,** Genitália externa de um feto masculino com 5,5 cm, 10 semanas (40×). 1, glande do pênis com cordão ectodérmico; 2, remanescentes do sulco uretral; 3, pregas urogenitais em fechamento; 4, intumescências labioescrotais fundindo-se para formar a rafe do escroto; 5, ânus. (De Hinrichsen KV: Embryologische Grundlagen. In Sohn C, Holzgreve W [eds]: Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. New York, Georg Thieme Verlag, 1995.)

ainda relativamente grande com 18 semanas (Fig. 12-21), se desenvolve como o pênis, mas as **pregas urogenitais** não se fundem, exceto na parte posterior, onde elas se unem para formar o **frênulo dos pequenos lábios**. As partes não fusionadas das pregas urogenitais formam os **pequenos lábios**. As pregas labioescrotais fundem-se na parte posterior para formar a **comissura labial posterior** e, na parte anterior, para formar a **comissura labial anterior** e o **monte pubiano** (Fig. 12-37*H*). A maior parte da **pregas labioescrotais** permanece não fusionada e forma duas grandes pregas de pele, os **grandes lábios**.

Determinação do Sexo Fetal

A visualização da genitália externa durante a ultra-sonografia (Fig. 12-39) é clinicamente importante por várias razões, tal como a identificação de fetos com risco de apresentar distúrbios graves ligados ao X. O exame cuidadoso do períneo pode detectar **genitália ambígua** (Fig. 12-40*B*). Somente a visualização dos testículos no escroto é que permite em 100% a determinação do sexo, o que não é possível fazer, no útero, até 22 a 36 semanas. Infelizmente, a posição fetal impede uma boa visualização do períneo em 30% dos fetos.

Quando ocorre diferenciação sexual normal, a aparência da genitália externa e interna é condizente com o complemento cromossômico sexual. Erros na determinação e diferenciação do sexo resultam em vários graus de sexo intermediário — **intersexualidade** ou hermafroditismo. O hermafroditismo implica a discrepância entre a morfologia das gônadas (testículos/ovários) e a aparência da genitália externa. As condições intersexuadas são classificadas de acordo com o aspecto histológico das gônadas:

- Os hermafroditas verdadeiros possuem tecido ovariano e testicular na mesma gônada ou na gônada oposta.
- Os pseudo-hermafroditas femininos têm ovários.
- Os pseudo-hermafroditas masculinos têm testículos.

Hermafroditismo verdadeiro

As pessoas com esta condição intersexuada extremamente rara geralmente possuem núcleos cromatina-positivos (contêm cromatina sexual em células observadas em um esfregaço bucal) e 70% delas têm uma constituição cromossômica 46, XX; cerca de 20% têm **mosaicismo** (presença de duas ou mais linhas de células) 46, XX/46, XY, e cerca de 10% têm uma constituição cromossômica 46, XY. As causas do hermafroditismo verdadeiro ainda não são bem conhecidas. A maioria dos hermafroditas verdadeiros é criada como mulher e possui tanto tecido testicular quanto ovariano (p. ex., um ovário e um testículo, ou um ovotestículo). Os ovotestículos (contendo tanto tecido testicular quanto ovariano) se formam quando o córtex e a medula da gônada indiferenciada se desenvolvem. Estes tecidos geralmente não são funcionais. O hermafroditismo verdadeiro resulta de um erro na determinação do sexo. O fenótipo pode ser masculino ou feminino, mas a genitália externa é ambígua.

Pseudo-hermafroditismo Feminino

Pessoas com esta condição intersexuada têm núcleos cromatina-positivos e uma constituição cromossômica 46, XX. Esta anomalia resulta da exposição do feto feminino a um excesso de androgênios, e os efeitos são principalmente a virilização da genitália externa (aumento do clitóris e fusão labial [Figs. 12-28 e 12-40]). A causa comum do pseudo-hermafroditismo feminino é a HAC. Não há anormalidade ovariana, mas a produção excessiva de androgênios pelas glândulas supra-renais fetais causa masculinização da genitália externa, variando desde o aumento do clitóris até uma genitália quase masculina. Comumente, há hipertrofia do clitóris, fusão parcial dos grandes lábios e um seio urogenital persistente (Fig. 12-40). Em casos muito incomuns, a masculinização pode ser tão intensa que resulta numa uretra clitoriana. A administração de agentes androgênicos a mulheres durante a gravidez pode causar anomalias semelhantes na genitália externa fetal (Capítulo 20). A maioria dos casos resultou do uso de certos compostos progestacionais para o tratamento de ameaça de aborto. Tumores maternos masculinizantes podem também causar virilização de fetos femininos.



Figura 12-39. Ultra-sonografia de um feto masculino de 33 semanas mostrando genitália externa normal. Observe o pênis (*seta*) e o escroto (S). Observe também o testículo dentro do escroto. (Cortesia do Dr. G.J. Reid, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Women's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

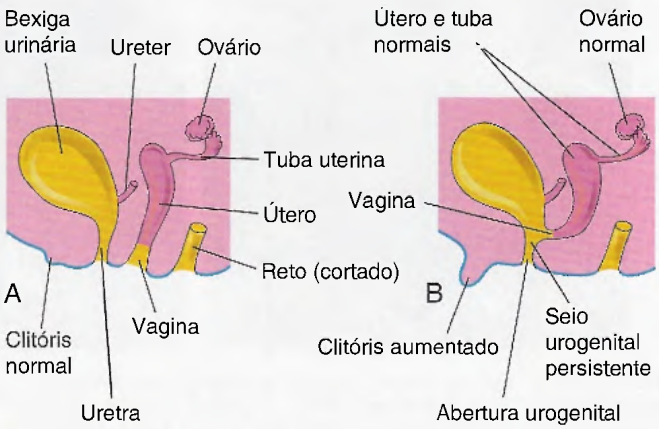


Figura 12-40. Vistas esquemáticas laterais do sistema urogenital feminino. **A,** Normal. **B,** Pseudo-hermafroditismo feminino causado pela hiperplasia adrenal congênita (HAC). Note o clitóris aumentado e o seio urogenital persistente, que foram induzidos por androgênios produzidos pelas glândulas supra-renais hiperplásicas.

Pseudo-hermafroditismo Masculino

As pessoas com esta condição intersexuada têm núcleos cromatina-negativos (não contêm cromatina sexual) e uma constituição cromossômica 46, XY. As genitálias externa e interna são variáveis, devido aos vários graus de desenvolvimento da genitália externa e dos ductos paramesonéfricos. Estas anomalias são causadas pela produção inadequada de testosterona e substância inibidora de Müller pelos testículos fetais. O desenvolvimento testicular nestes homens varia de rudimentar a normal. Defeitos genéticos na síntese enzimática de testosterona pelos testículos fetais e na diferenciação das células intersticiais produzem o pseudo-hermafroditismo masculino, através de uma virilização inadequada do feto masculino.

Síndrome da Insensibilidade Androgênica

Pessoas com síndrome da insensibilidade androgênica (SIA) — também denominada síndrome da feminização testicular — (um em cada 20.000 nascimentos vivos) são mulheres de aparência normal, a despeito da presença de testículos e de uma constituição cromossômica 46, XY (Fig. 12-41). A genitália externa é feminina, mas a vagina usualmente é uma bolsa em fundo cego, e o útero e as tubas uterinas são ausentes ou rudimentares. Na puberdade, ocorre desenvolvimento normal das mamas e das características femininas, mas a menstruação não ocorre. A orientação psicossexual de mulheres com SIA é inteiramente feminina, e, dos pontos de vista médico, legal e social, elas são mulheres. Os testículos são geralmente no abdome ou nos canais inguinais, mas eles podem descer para os grandes lábios. A ausência de masculinização destes indivíduos resulta da resistência à ação da testosterona em nível celular no tubérculo genital e nas pregas labioescrotais e urogenitais.

Pacientes com **SIA parcial** exibem alguma masculinização no nascimento, tal como genitália externa ambígua, e podem ter clitóris aumentado. A vagina termina em fundo cego e o útero está ausente. Os testículos estão nos canais inguinais ou nos grandes lábios. Estes pacientes usualmente têm mutações pontuais na seqüência que codifica o receptor para androgênio. Usualmente, os testículos são removidos logo que são descobertos, pois, em cerca de um terço destas mulheres, se desenvolvem tumores malignos em torno dos 50 anos de idade. A SIA segue a herança recessiva ligada ao X, e o gene que codifica o receptor para androgênio já foi localizado.

Disgenesia Gonadal Mista

Pessoas com esta condição muito rara usualmente têm núcleos cromatina-negativos, um testículo em um lado, e uma gônada indiferenciada no outro lado. A genitália interna é feminina, mas algumas vezes derivados masculinos dos ductos mesonéfricos estão presentes. A genitália externa varia de uma mulher normal até a de um homem normal, passando por estágios intermediários. Na puberdade, não ocorre nem o desenvolvimento das mamas, nem a menstruação, mas graus variáveis de virilização são comuns.

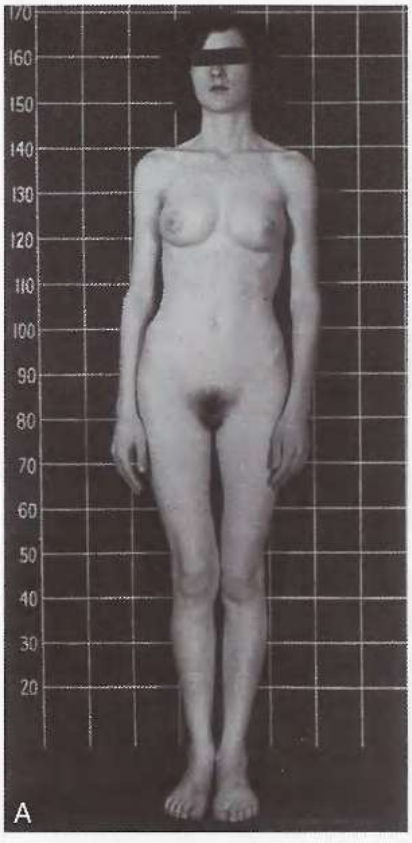




Figura 12-41. **A,** Fotografia de uma mulher de 17 anos de idade, com síndrome da insensibilidade ao androgênio (SIA). A genitália externa é feminina, mas a paciente tem um cariótipo 46, XY e testículos. **B,** Fotomicrografia de um corte do testículo removido da região inguinal desta mulher, mostrando túbulos seminíferos revestidos por células de Sertoli. Não há células germinativas e as células intersticiais são hipoplásicas. (De Jones HW, Scott WW: Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders. Baltimore, Williams & Wilkins, 1958. Cortesia de Williams & Wilkins.)

Hipospádia

A hipospádia é a anomalia mais comum do pênis. Há quatro tipos de hipospádia:

- Hipospádia da glande — o tipo mais comum.
- Hipospádia peniana.
- Hipospádia pênis-escroto.
- Hipospádia perineal.

Em uma em cada 300 crianças do sexo masculino, o orifício uretral externo é na superfície ventral da glande do pênis (hipospádia glandular) ou na superfície ventral do corpo do pênis (**hipospádia peniana**). Geralmente o pênis é pouco desenvolvido e curvado ventralmente — ***chordee***.

As hipospádias da glande e do corpo do pênis constituem cerca de 80% dos casos (Fig. 12-42). Na **hipospádia pênis-escroto**, o orifício uretral está na junção do pênis com o escroto. Na **hipospádia perineal**, as pregas labioescrotais não se fundem e o orifício uretral externo está localizado entre as metades não fusionadas do escroto. Como a genitália externa neste grave tipo de hipospádia é ambígua, pessoas com hipospádia perineal e criptorquidismo (testículos não-descidos) são às vezes erroneamente diagnosticadas como pseudo-hermafroditas masculinos.

A hipospádia resulta da produção inadequada de androgênios pelos testículos fetais e/ou de localização inadequada dos receptores hormônios androgênios. Estes defeitos resultam na falha de canalização do cordão ectodérmico na glande e/ou falha da fusão das pregas urogenitais; como conseqüência, há formação incompleta da uretra esponjosa (peniana). As diferenças no momento e no grau de insuficiência hormonal, e/ou na falha do desenvolvimento de sítios receptores, contribuem para os diferentes tipos de hipospádia.



Figura 12-42. Hipospádia da glande em uma criança. O orifício externo da uretra está na superfície ventral da glande do pênis. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Epispádia

Em uma de cada 30.000 crianças do sexo masculino, a uretra se abre na superfície dorsal do pênis. Apesar de a epispádia poder ocorrer como uma entidade separada, ela é freqüentemente associada à extrofia da bexiga (Figs. 12-24 e 12-25). A epispádia pode resultar de interações ectodérmicas-mesenquimais inadequadas durante o desenvolvimento do tubérculo genital. Como conseqüência, o tubérculo genital se desenvolve mais dorsalmente do que em embriões normais. Logo, quando a membrana urogenital se rompe, o seio urogenital se abre na superfície dorsal do pênis. A urina é expelida na raiz do pênis malformado.

Agenesia da Genitália Externa

Ausência congênita do pênis ou do clitóris é uma condição extremamente rara (Fig. 12-43). O não-desenvolvimento do tubérculo genital pode resultar de interações inadequadas entre o ectoderma e o mesênquima durante a 7ª semana. Geralmente a uretra se abre no períneo, próximo ao ânus.

Pênis Bífido e Pênis Duplo

Estas anomalias são muito raras e estão usualmente associadas à extrofia da bexiga (Fig. 12-24). Elas também podem estar associadas a anormalidades do trato urinário e ânus não-perfurado. O pênis bífido se forma quando dois tubérculos genitais se desenvolvem.

Micropênis

O pênis é tão pequeno que é quase totalmente escondido pelo panículo adiposo suprapúbico. Esta condição resulta de insuficiência testicular do feto e está comumente associada a hipopituitarismo.

Anomalias das Tubas Uterinas, Útero e Vagina

As anomalias das tubas uterinas ocorrem raramente e somente alguns tipos foram relatados. Estes incluem cistos hidáticos, orifícios acessórios, falta completa ou de segmentos, duplicação da tuba, falta da camada muscular e falta de canalização da tuba.



FIGURA 12-43. Períneo de uma criança. A genitália externa não está presente. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Vários tipos de duplicação uterina e anomalias vaginais resultam de interrupções no desenvolvimento do primórdio uterovaginal durante a oitava semana (Fig. 12-44):

- Fusão incompleta dos ductos paramesonéfricos.
- Desenvolvimento incompleto de um ducto paramesonéfrico.
- Não-desenvolvimento de partes de um ou de ambos os ductos paramesonéfricos.
- Canalização incompleta da placa vaginal para formar a vagina.

Desenvolvimento Anormal do Útero

O **útero duplo** (Latim, *uterus didelphys*) resulta da não-fusão das partes inferiores dos ductos paramesonéfricos. Ele pode estar associado a uma vagina dupla ou única (Fig. 12-44*B* a *D*). Em alguns casos, o útero parece normal externamente, mas é dividido internamente por um delgado septo (Fig. 12-44*F*). Se a duplicação envolve somente a parte superior do corpo do útero, a condição é denominada **útero bicórneo** (Figs. 12-44*D* e *E* e 12-45). Se um ducto paramesonéfrico tem seu crescimento retardado e não se funde com o outro, desenvolve-se um **útero bicórneo com um corno rudimentar** (Fig. 12-44*E*). O corno rudimentar pode não se comunicar com a cavidade do útero. Um **útero unicórneo** se desenvolve quando um ducto paramesonéfrico não se forma; isto resulta em um útero com uma tuba uterina (Fig. 12-44*G*). Em muitos casos, os indivíduos são férteis, mas podem ter uma incidência maior de parto prematuro.

Ausência de Vagina e Útero

Aproximadamente uma vez em cada 5.000 nascimentos de meninas ocorre a ausência de vagina. Isto resulta da falta de desenvolvimento dos bulbos sinovaginais para formar a placa vaginal (Figs. 12-33*B* e 12-36*A*). Quando a vagina está ausente, o útero usualmente também está ausente, pois o útero em desenvolvimento (primórdio uterovaginal) induz a formação dos bulbos sinovaginais, que se fundem para formar a placa vaginal. Também pode haver outras anomalias envolvendo o trato urogenital e o sistema esquelético (síndrome Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser).

Atresia Vaginal

A falta de canalização da placa vaginal resulta no bloqueio da vagina. Um septo vaginal transverso ocorre, aproximadamente, em um em cada 80.000 mulheres. Usualmente, o septo é localizado na junção dos terços médio e superior da vagina. A falta de perfuração da extremidade inferior da placa vaginal resulta em um **hímen imperfurado**. As variações na aparência do hímen são comuns (Fig. 12-46). O orifício vaginal varia de diâmetro, desde muito pequeno até grande, e pode haver mais de um orifício.

DESENVOLVIMENTO DOS CANAIS INGUINAIS

Os canais inguinais formam vias pelas quais os testículos descem de sua posição intra-abdominal, através de parede abdominal anterior, para o escroto. Os canais inguinais se desenvolvem em ambos os sexos, por causa do estágio morfologicamente indiferenciado do desenvolvimento sexual. Com a degeneração do mesonefro, um ligamento — o **gubernáculo** — desce em cada lado do abdome, a partir do pólo inferior da gônada (Fig. 12-47*A*). O gubernáculo passa obliquamente através da parede abdominal anterior em desenvolvimento, no local do futuro canal inguinal (Fig. 12-47*B* a *D*). O gubernáculo prende-se caudalmente à superfície interna das *intumescências labioescrotais* (futuras metades do escroto ou dos grandes lábios).

O **processo vaginal**, uma evaginação do peritônio, desenvolve-se ventralmente ao gubernáculo e forma uma hérnia através da parede abdominal, ao longo do trajeto formado pelo gubernáculo (Fig. 12-47*B*). O processo vaginal carrega à sua frente extensões das camadas da parede abdominal, as quais formam as paredes do canal inguinal. Nos homens, estas camadas também formam os envoltórios do cordão espermático e dos testículos (Fig. 12-47*D* a *F*). A abertura na fáscia transversal produzida pelo processo vaginal torna-se o **anel inguinal profundo**, e a abertura criada na aponeurose oblíqua externa forma o **anel inguinal superficial**.

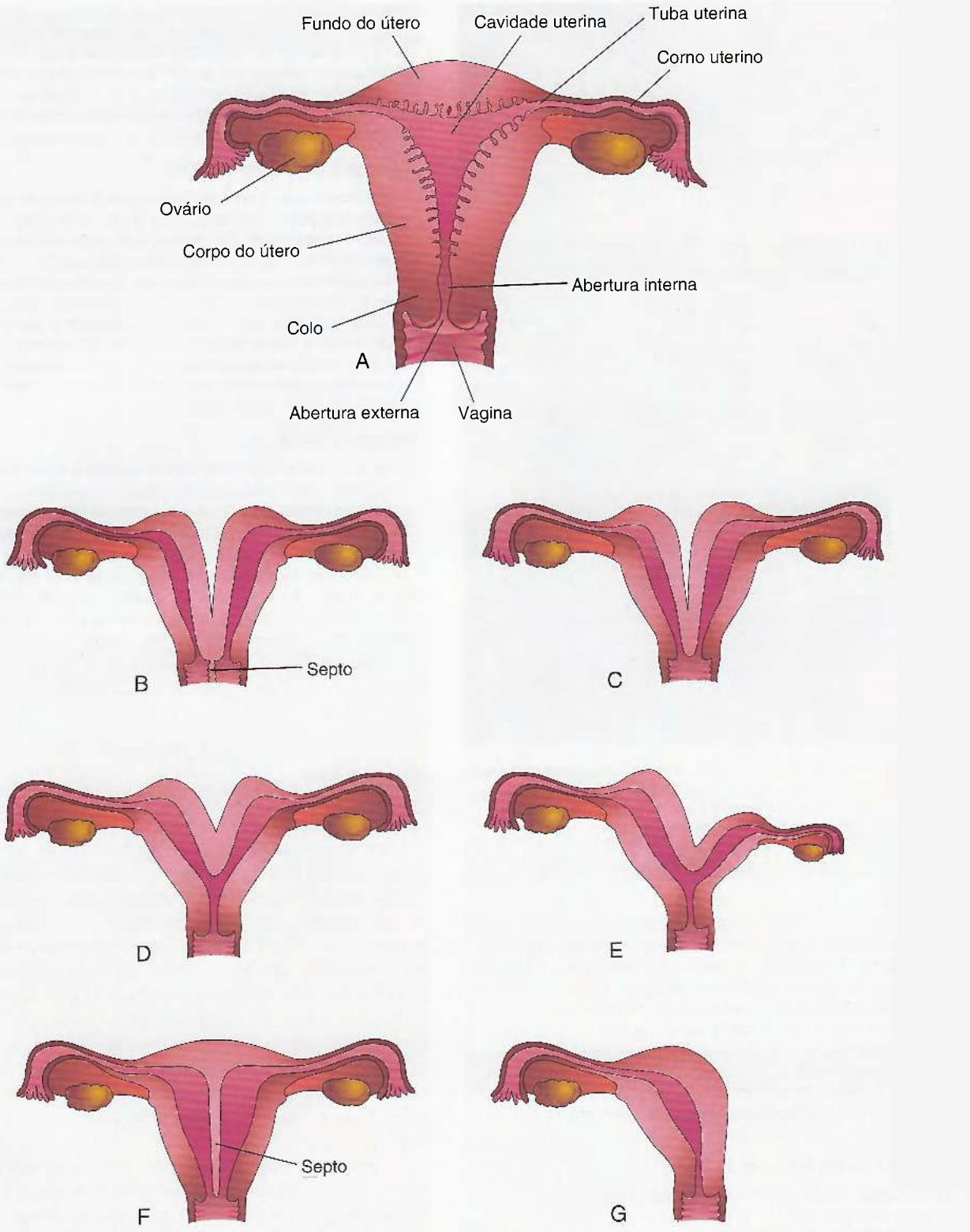


Figura 12-44. Vários tipos de anomalia uterina. **A,** Útero e vagina normais. **B,** Útero duplo (Latim, *uterus didelphys*) e vagina dupla (Latim, *vagina duplex*). **C,** Útero duplo com vagina única. **D,** Útero bicórneo (dois cornos uterinos). **E,** Útero bicórneo com um corno esquerdo rudimentar. **F,** Útero septado. **G,** Útero unicórneo.

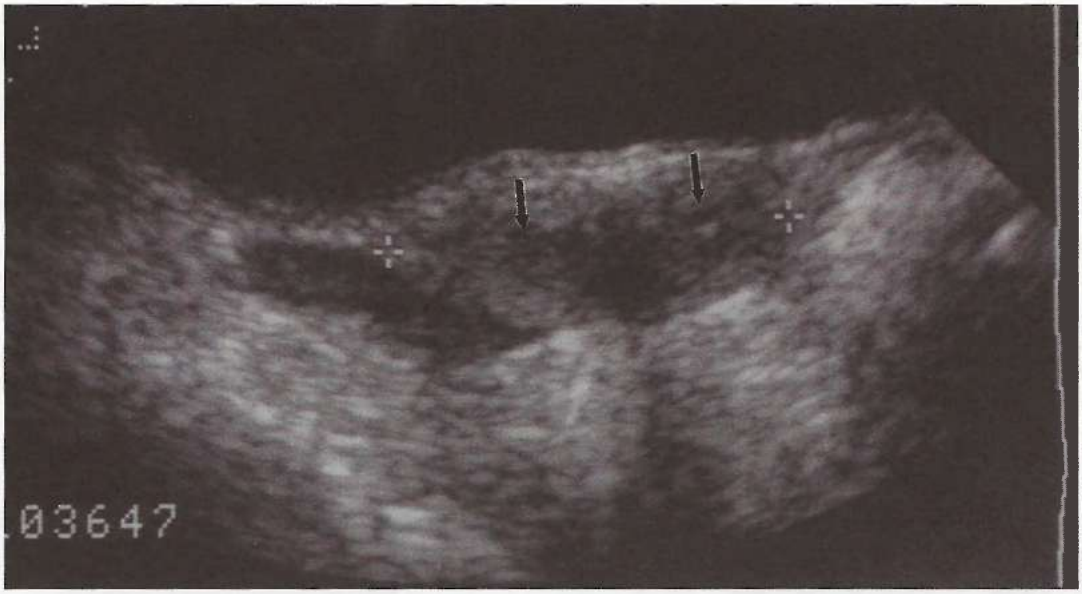


Figura 12-45. Ultra-sonografia de um útero bicórneo. O diâmetro transversal do fundo do útero (4 cm) é maior do que o normal (veja calibradores eletrônicos ·|·) à esquerda. Duas cavidades uterinas separadas estão marcadas com *setas*. (Cortesia de Drª Anna Nussbaum Blask e Drª Julianne Byrne, Children's National Medical Center, Washington, DC.)

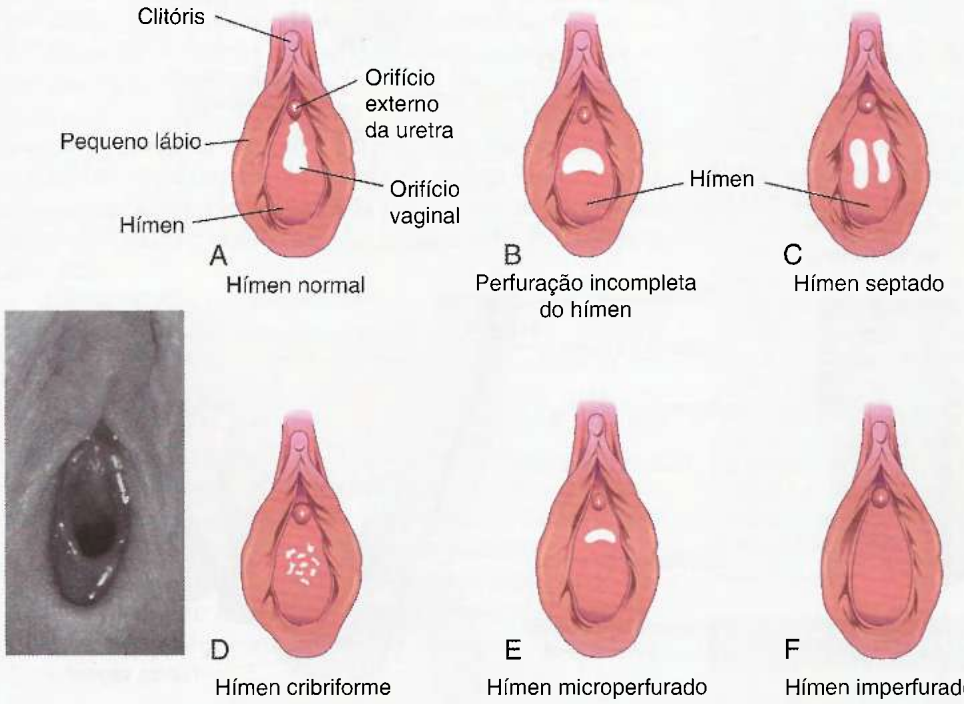


Figura 12-46. **A** a **F**, Anomalias congênitas do hímen. A aparência normal do hímen é ilustrada em **A** e no detalhe. *Detalhe*, hímen crescente normal em uma criança pré-puberal. (Cortesia da Drª Margaret Morris, Associate Professor of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Sciences, Women's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Complexos Cromossômicos Sexuais Anormais

Em embriões com complexos cromossômicos sexuais anormais, como XXX ou XXY, o número de cromossomos X parece não ser importante na determinação do sexo. Se um cromossomo Y normal estiver presente, o embrião se desenvolve como homem. Se não houver cromossomo Y presente ou se a região determinadora dos testículos do cromossomo Y estiver ausente, ocorre um desenvolvimento feminino. A perda de um cromossomo X não parece interferir na migração das células primordiais germinativas para as cristas gonadais porque algumas células germinativas foram observadas em gônadas fêmeas fetais de 45 X com síndrome de Turner. Entretanto, são necessários dois cromossomos X para que ocorra um desenvolvimento ovariano normal.

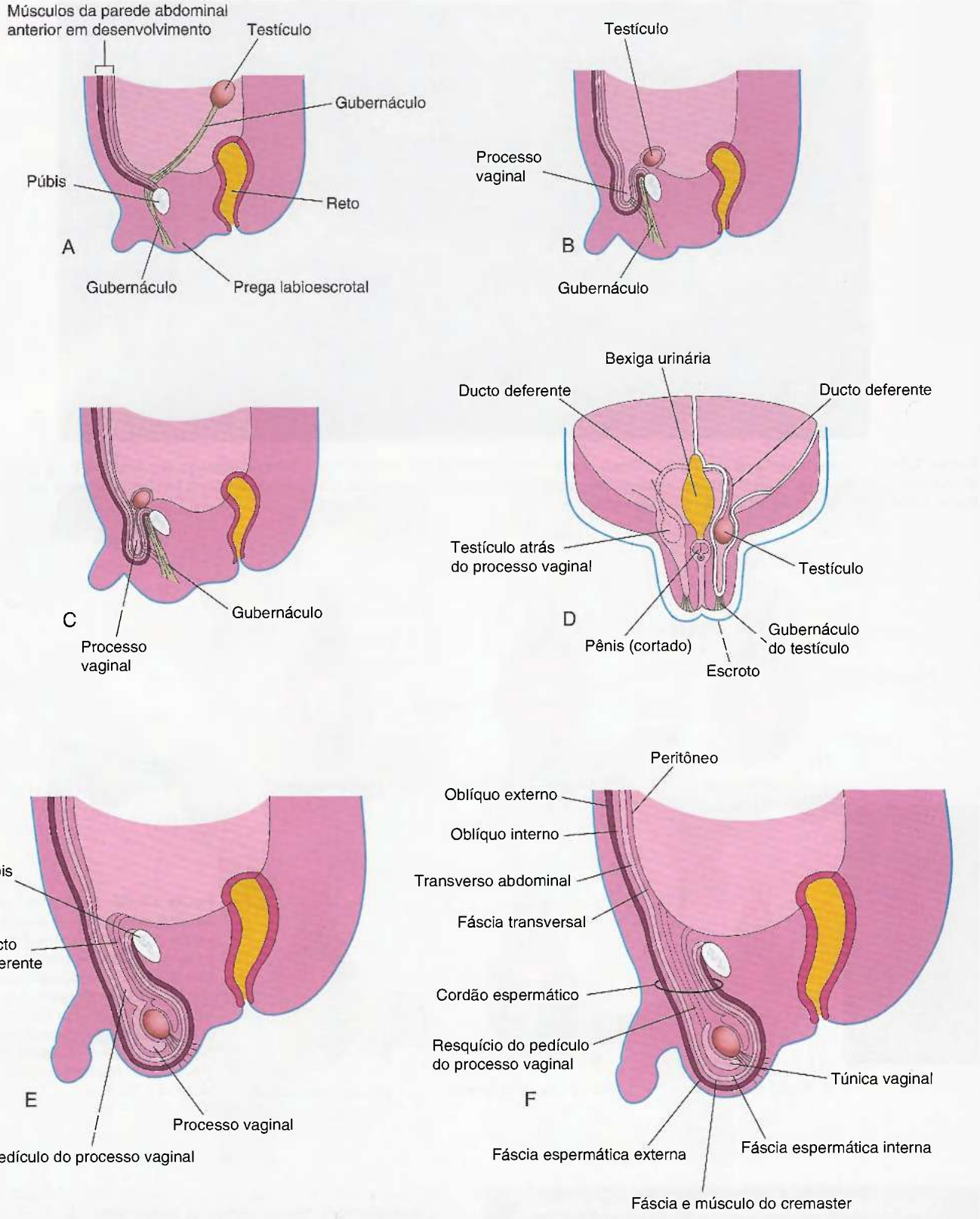


Figura 12-47. Formação dos canais inguinais e descida dos testículos. **A,** Corte sagital de um embrião de 7 semanas, mostrando o testículo antes de sua descida da parede abdominal dorsal. **B** e **C,** Cortes semelhantes, com aproximadamente 28 semanas, mostrando o processo vaginal e o testículo começando a passar pelo canal inguinal. Note que o processo vaginal traz as camadas da fáscia da parede abdominal à sua frente. **D,** Corte frontal de um feto aproximadamente 3 dias mais tarde, mostrando a descida do testículo em posição posterior ao processo vaginal. O processo vaginal foi cortado no lado esquerdo para mostrar o testículo e o ducto deferente. **E,** Corte sagital de uma criança recém-nascida, do sexo masculino, mostrando o processo vaginal comunicando-se com a cavidade peritoneal por um pedículo estreito. **F,** Corte semelhante de uma criança de 1 mês, do sexo masculino, após obliteração do pedículo do processo vaginal. Note que as camadas distendidas da fáscia da parede abdominal agora formam as coberturas do cordão espermático.

LOCALIZAÇÃO DEFINITIVA DOS TESTÍCULOS E OVÁRIOS

Descida dos Testículos

A descida testicular está associada a:

- Aumento dos testículos e atrofia dos mesonefros (rins mesonéfricos), permitindo o movimento dos testículos caudalmente, ao longo da parede abdominal posterior.
- Atrofia dos ductos paramesonéfricos, induzida pela substância inibidora de Müller, que permite o movimento transabdominal dos testículos até os anéis inguinais profundos.
- O aumento do processo vaginal, que guia os testículos pelos canais inguinais para dentro do escroto.

Com 26 semanas, os testículos já desceram retoperitonealmente (externamente ao peritônio) da parede abdominal posterior para os anéis inguinais profundos (Fig. 12-47*B* e *C*). Esta mudança na posição ocorre com o aumento da pelve fetal e alongamento do tronco do embrião. O movimento transabdominal dos testículos é, em grande parte, um movimento relativo, que resulta do crescimento da parte cranial do abdome, afastando-se da parte caudal (futura região pélvica). Sabe-se pouco sobre a causa da descida testicular através dos canais inguinais para o escroto, mas o processo é controlado por androgênios (p. ex., testosterona) produzidos pelos testículos fetais. O papel do gubernáculo na descida dos testículos é incerto. Inicialmente ele forma uma via através da parede abdominal anterior, para o processo vaginal avançar durante a formação do canal inguinal. O gubernáculo também ancora o testículo no escroto e parece guiar sua descida para o escroto. A passagem do testículo através do canal inguinal também pode ser ajudada pelo aumento da pressão intra-abdominal, resultante do crescimento das vísceras abdominais.

A descida dos testículos pelos canais inguinais para o escroto geralmente começa durante a 26ª semana e leva 2 ou 3 dias. Os testículos passam externamente ao peritônio e ao processo vaginal. Após os testículos entrarem no escroto, o canal inguinal se contrai ao redor do cordão espermático. Mais de 97% de meninos recém-nascidos a termo possuem ambos os testículos no escroto. Durante os primeiros 3 meses após o nascimento, a maioria dos testículos que não desceu desce para o escroto.

O modo pelo qual os testículos descem explica por que o ducto deferente cruza anteriormente ao ureter (Fig. 12-33*A*); isto também explica o curso dos vasos testiculares. Estes vasos se formam quando o testículo está em posição alta na parede abdominal posterior. Quando o testículo desce, ele carrega com ele seu ducto deferente e seus vasos. Conforme o testículo e o ducto deferente descem, eles são embainhados por extensões de fáscias da parede abdominal (Fig. 12-47*F*).

- A extensão da fáscia transversal torna-se a **fáscia espermática interna**.
- As extensões do músculo oblíquo interno e de sua fáscia tornam-se o **músculo** e a **fáscia do cremaster**.
- A extensão da aponeurose oblíqua externa torna-se a **fáscia espermática externa**.

Dentro do escroto, o testículo se projeta para a extremidade distal do **processo vaginal**. Durante o período perinatal, o pedículo de conexão deste processo normalmente se oblitera, formando a membrana serosa — a **túnica vaginal** —, que cobre a frente e os lados do testículo (Fig. 12-47*F*).

Descida dos Ovários

Os ovários também descem pela parede abdominal posterior até a região inferior da borda da pelve. Entretanto, eles não passam da pelve e não entram nos canais inguinais. O **gubernáculo** prende-se ao útero, próximo ao local de ligação da tuba uterina. A parte cranial do gubernáculo torna-se o **ligamento ovariano**, e a parte caudal forma o **ligamento redondo do útero** (Fig. 12-33*C*). Os ligamentos redondos passam pelos canais inguinais e terminam nos grandes lábios. Na mulher, o processo vaginal, relativamente pequeno, geralmente se oblitera e desaparece muito antes do nascimento; quando este processo persiste, é denominado **canal de Nuck**.

CRIPTORQUIDIA OU TESTÍCULOS NÃO DESCIDOS

A criptorquidia (Gr. *kryptos*, escondido) ocorre em até 30% dos meninos prematuros e em cerca de 3% a 4% dos meninos a termo. Isto reflete o fato de que os testículos começam a descer para o escroto no final do segundo trimestre. A criptorquidia pode ser unilateral ou bilateral. Na maioria dos casos, os testículos descem para o escroto até o final do primeiro ano. Se ambos os testículos permanecem dentro ou apenas fora da cavidade abdominal, eles não amadurecem e a esterilidade é comum. Se não forem corrigidos, estes homens têm um risco significativamente maior de desenvolver **tumores em células germinativas**, principalmente em casos de *criptorquidismo abdominal*. Freqüentemente, testículos não descidos são histologicamente normais ao nascimento, mas ao final do primeiro ano são detectadas falha no desenvolvimento e atrofia. Testículos criptorquídicos podem estar na cavidade abdominal, ou em qualquer lugar ao longo da via de descida usual do testículo, mas, usualmente, eles ficam no canal inguinal (Fig. 12-48*A*). A causa da maioria dos casos de criptorquidia é desconhecida, mas um fator importante é a deficiência da produção de androgênio pelos testículos fetais.

TESTÍCULOS ECTÓPICOS

Após atravessar o canal inguinal, os testículos podem desviar-se de sua via usual de descida e alojar-se em vários locais anormais (Fig. 12-48*B*):

- Intersticial (externamente à aponeurose do músculo oblíquo externo).
- Na parte proximal da coxa mediai.
- Dorsalmente ao pênis.
- No lado oposto (ectopia cruzada).

Todos os tipos de ectopia de testículo são raros, mas a **ectopia intersticial** ocorre mais freqüentemente. Testículo ectópico ocorre quando uma parte do gubernáculo passa para uma localização anormal e o testículo o acompanha.

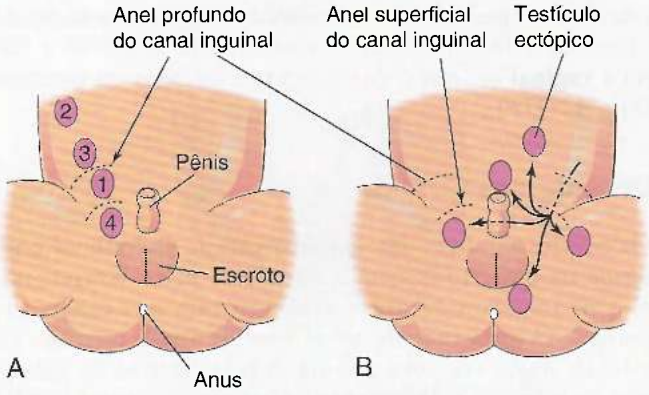


Figura 12-48. Locais possíveis de testículos criptorquídicos e ectópicos. **A,** Posição de testículos criptorquídicos, numerados na ordem de freqüência. **B,** Locais usuais de testículos ectópicos.

Hérnia Inguinal Congênita

Se a comunicação entre a túnica vaginal e a cavidade peritoneal não se fecha (Fig. 12-49*A* e *B*), forma-se um **processo vaginal persistente**. Uma alça do intestino pode fazer uma hérnia através dele, para dentro do escroto ou do grande lábio (Fig. 12-49*B*). Remanescentes embrionários assemelhando-se ao ducto deferente ou ao epidídimo são freqüentemente encontrados nos sacos de hérnias inguinais. A hérnia inguinal congênita é muito mais comum em homens, especialmente quando há testículos não descidos. As hérnias inguinais congênitas também são comuns em associação com testículos ectópicos e em mulheres com a SIA (Fig. 12-41).

Hidrocele

Ocasionalmente, a extremidade abdominal do processo vaginal permanece aberta, mas é muito pequena para permitir a formação de uma hérnia do intestino (Fig. 12-49*D*). O líquido peritoneal passa pelo processo vaginal aberto e forma a **hidrocele do testículo**. Se a parte média do processo vaginal permanece aberta, o fluido pode acumular-se e dar origem a uma **hidrocele do cordão espermático** (Fig. 12-49*C*).

RESUMO DO SISTEMA UROGENITAL

- O desenvolvimento dos sistemas urinário e genital está intimamente ligado.
- O sistema urinário desenvolve-se antes do sistema genital.

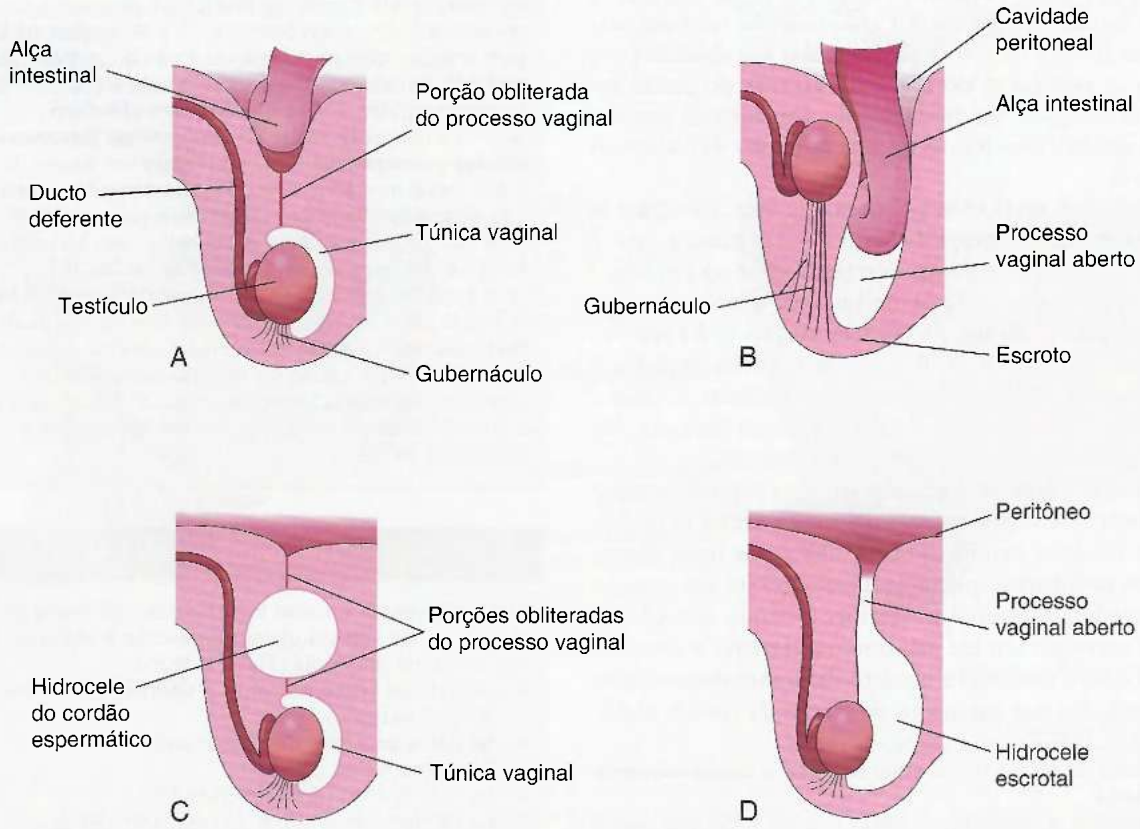


Figura 12-49. Desenhos de cortes sagitais ilustrando as condições resultantes da falha de fechamento do processo vaginal. **A,** Hérnia inguinal congênita incompleta resultante da persistência da parte proximal do processo vaginal. **B,** Hérnia inguinal congênita completa no escroto resultante da persistência do processo vaginal. O criptorquidismo, uma anomalia comumente associada, é também ilustrada. **C,** Grande cisto ou hidrocele que surge da porção não obliterada do processo vaginal. **D,** Hidrocele do testículo e cordão espermático, resultante da passagem do líquido peritoneal por um processo vaginal não fechado.

- Três sistemas renais sucessivos se desenvolvem: pronefro (não-funcional), mesonefro (órgãos excretores temporários) e metanefro (rins permanentes).
- O **metanefro** desenvolve-se partir de duas fontes: o divertículo metanéfrico (broto uretérico), que dá origem ao ureter, à pelve renal, aos cálices e aos túbulos coletores; e o blastema metanefrogênico (massa metanéfrica de mesoderma intermediário), que dá origem aos néfrons.
- No início, os rins estão localizados na pelve, mas, gradualmente, ascendem para o abdome. Esta migração aparente resulta do crescimento desproporcional das regiões lombar e sacra do feto.
- As anormalidades do desenvolvimento dos rins e ureteres são comuns. A divisão incompleta do divertículo metanéfrico resulta em ureter duplo e em rim supranumerário. A não-ascensão do rim de sua posição embrionária na pelve resulta em um rim ectópico, com rotação anormal.
- A **bexiga urinária** desenvolve-se do seio urogenital e do mesênquima esplâncnico circundante. A uretra feminina e quase toda uretra masculina têm origem semelhante.
- A **extrofia da bexiga** resulta de um defeito raro da parede ventral do corpo, através do qual a parede posterior da bexiga urinária faz protrusão pela parede abdominal. Nos homens, a **epispádia** é uma anomalia associada comum; a uretra se abre no dorso do pênis.
- O **sistema genital** desenvolve-se em íntima associação com o sistema urinário ou excretor. O sexo genético é estabelecido na fecundação, mas as gônadas só começam a ter características sexuais na sétima semana.
- As **células germinativas primordiais** formam-se na parede do saco vitelino durante a 4ª semana e migram para as gônadas em desenvolvimento, onde se diferenciam em células germinativas (ovogônias/espermatogônias).
- A **genitália externa** não adquire características masculinas ou femininas distintas até a 12ª semana. Os órgãos reprodutores desenvolvem-se a partir de primórdios, que são idênticos em ambos os sexos.
- O **sexo gonadal** é determinado pelo fator determinante do testículo (FDT) do cromossomo Y. O FDT localiza-se na região determinante do sexo (SRY) do braço curto do cromossomo Y e direciona a diferenciação testicular. As **células intersticiais** (células de Leydig) produzem **testosterona**, que estimula o desenvolvimento dos **ductos mesonéfricos** em ductos genitais masculinos. A testosterona também estimula o desenvolvimento da genitália externa indiferenciada em pênis e escroto. A substância inibidora de Müller, produzida pelas **células de Sertoli** do testículo, inibe o desenvolvimento dos ductos paramesonéfricos (primórdios dos ductos genitais femininos).
- Na ausência do cromossomo Y e na presença de dois cromossomos X, os ovários se desenvolvem, os ductos mesonéfricos regridem, os **ductos paramesonéfricos** se transformam no útero e nas tubas uterinas, a vagina se desenvolve a partir da placa vaginal, derivada do **seio urogenital**, e a genitália externa indiferenciada se diferencia em clitóris e lábios (grandes e pequenos).
- As pessoas com hermafroditismo verdadeiro têm tanto tecido ovariano quanto testicular, e genitália, externa e interna, variável. Erros na diferenciação sexual causam **pseudo-hermafroditismo**. O pseudo-hermafroditismo masculino resulta da falha na produção adequada de hormônios masculinizantes pelos testículos fetais, ou da insensibilidade tecidual das estruturas sexuais aos hormônios. O pseudo-hermafroditismo feminino usualmente resulta de **hiperplasia adrenal congênita** (HAC), um distúrbio das glândulas supra-renais (adrenais) do feto, que causa produção excessiva de androgênios e masculinização da genitália externa.
- A maioria das anomalias do trato genital feminino, tais como útero duplo, resulta da fusão incompleta dos ductos paramesonéfricos. A **criptorquidia** e os **testículos ectópicos** resultam de anormalidades da descida dos testículos.
- A **hérnia inguinal congênita** e a **hidrocele** resultam da persistência do processo vaginal. Nos homens, a ausência de fusão das pregas urogenitais resulta em vários tipos de **hipospádia**.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 12-1

Uma menina de 4 anos de idade ainda usava fraldas, pois ficava continuamente molhada. O pediatra observou a urina saindo pela vagina da criança. Um urograma intravenoso mostrou duas pelves renais e dois ureteres do lado direito. Um ureter era observado entrando na bexiga, mas a terminação do outro não era observada com clareza. Um urologista pediátrico examinou a criança sob anestesia geral e observou uma pequena abertura na parede posterior da vagina. Ele introduziu um cateter fino pela abertura e injetou uma solução radiopaca. Este procedimento mostrou que a abertura na vagina era o orifício do segundo ureter.

- Qual é a base embriológica para as duas pelves renais e os dois ureteres?
- Descreva a base embriológica do orifício ureteral ectópico.
- Qual é a base anatômica do gotejamento contínuo da urina na vagina?

Caso 12-2

Um homem jovem, com graves ferimentos, sofreu uma parada cardíaca. Após a ressuscitação cardiopulmonar, seu coração começou a bater novamente, mas a respiração espontânea não ocorreu. Foi instituída a respiração artificial, mas não havia evidência eletroencefalográfica de atividade cerebral. Após 2 dias, a família do jovem concordou que não havia esperança de recuperação e pediu que seus rins fossem doados para transplante. O radiologista fez o cateterismo da artéria femoral e aortografia (visualização radiográfica da aorta e seus ramos). Esta técnica mostrou uma única grande artéria renal à direita, mas duas artérias renais à esquerda, uma de tamanho médio e outra pequena. Apenas o rim direito foi usado para transplante, pois é mais difícil implantar pequenas artérias do que as grandes. Por causa do tamanho, seria difícil enxertar uma pequena artéria renal acessória na aorta, e parte do rim morreria caso o enxerto de uma destas artérias não fosse bem-sucedido.

- As artérias acessórias são comuns?
- Qual é a base embriológica para as duas artérias renais esquerdas?
- Em que outra circunstância uma artéria renal acessória poderia ter um significado clínico?

Caso 12-3

Uma mulher de 32 anos de idade com uma história de câimbras, dor abdominal inferior e sensibilidade ao toque foi submetida a uma laparoscopia por causa de

uma suspeita de gravidez ectópica. A operação revelou uma gravidez em um corno uterino direito rudimentar. O corno uterino grávido foi totalmente removido.

- Este tipo de anomalia uterina é comum?
- Qual é a base embriológica do corno uterino rudimentar?

Caso 12-4

Durante o exame físico de um menino recém-nascido, foi observado que a uretra se abria na superfície ventral do pênis, na junção da glande com o corpo. A glande era curvada em direção à superfície inferior do pênis.

- Dê os termos médicos para as anomalias descritas.
- Qual é a base embriológica do orifício anormal da uretra?
- Esta anomalia é comum? Discuta sua etiologia.

Caso 12-5

Uma mulher de 20 anos de idade foi impedida de competir nas Olimpíadas porque seu teste de esfregaço bucal foi cromatina-negativo, indicando que ela tinha um complemento cromossômico sexual masculino.

- Ela é um homem ou uma mulher?
- Qual é a provável base para ela ter sido reprovada no teste da cromatina sexual?
- Há uma base anatômica para não permitir que ela participe das Olimpíadas?

Caso 12-6

Um menino de 10 anos de idade sentiu uma dor na virilha esquerda enquanto tentava levantar uma caixa pesada. Mais tarde, ele percebeu uma massa na sua virilha. Quando ele contou à sua mãe sobre a massa, ela marcou uma consulta com o médico da família. Depois do exame físico, foi feito um diagnóstico de hérnia inguinal indireta.

- Explique a base embriológica deste tipo de hérnia inguinal.
- Com base no seu conhecimento embriológico, liste as camadas do cordão espermático que cobririam o saco da hérnia.

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics: Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics 106:138, 2000.*

Bendon RW: Oligohydramnios. *Frontiers in Fetal Health 2:10, 2000.*

Billmire DF: Germe cell tumors. *Surg Clin North Am* 86:489, 2006.

De Santa-Barbara P, Moniot B, Poulat F, et al: Expression and subcellular localization of SF-1, SOX9, WTN1, and AMH proteins during early humjan testicular development. Dev Dyn 217:293, 2000.

Elder JS: Urologic disorders in infants and children. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Filly RA, Feldstein VA: Ultrasound evaluation of the genitourinary system. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Gasser B, Mauss Y, Ghnassia JP, et al: A quantitative study of normal nephrogenesis in the human fetus: its implication in the natural history of kidney changes due to low obstructive uropathies. *Fetal Diagn Ther 8:371, 1993.*

Habert R, Lejeune H, Saez JM: Origin, differentiation and regulation of fetal and adult Leydig cells. *Mol Cell Endocrinol 179:47, 2001.*

Hay ED: Epithelial-mesenchymal transitions. *Seminars in Devel Biol 1:347, 1990.*

Hecht NB: Molecular mechanism of male germ cell differentiation. *BioEssays 20:555, 1998.*

Haqynes JH: Inguinal and sacrotal disorders. *Surg Clin North Am* 86:371, 2006.

Hyun SJ: Cloacal exstrophy. J Neonat Netwk 25:101, 2006.

Josso , di Clemente , Gouedard L: Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Mol Cell Endocrinol 179:25, 2001.*

Kuure S, Vuolteenaho R, Vainio S: Kidney morphogenesis: cellular and molecular regulation. *Mech Dev 92:19, 2000.*

Levine LS, Whie PC: Disorders of the adrenal glands. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

McElreavey K, Fellous M: Sex determination and the Y chromosome. *Am J Med Genet (Semin Med Genet) 89:176, 1999.*

Moore KL: The development of clinical sex chromatin tests. *In* Moore KL (ed): *The Sex Chromatin.* Philadelphia, WB Saunders, 1966.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2006.

Nebot-Cegarra J, Fàbregas PJ, Sánchez-Péres I: Cellular proliferation in the urorectal septation complexo f the human embryo at Carnegie stages 13-18: A nuclear área-based morphometric analysis. J Anat 207:353, 2005.

Neri G, Opitz J: Syndromal (and Nonsyndromal) forms of male pseudohermaphroditism. *Am J Med Genet (Semin Med Genet) 89:201, 1999.*

Palmert MR, Dahms WT: Abnomarlities of sexual differentiation. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8 th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.

Persaud TVN: Embryology of the female genital tract and gonads. *In* Copeland LJ, Jarrell J (eds): *Textbook of Gynecology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Piscione TD, Rosenblum ND: The malformed kidney: how gene mutations perturb developmental pathways. *Frontiers in Fetal Health 2:14, 2000.*

Powell DM, Newman KD, Randolph J: A proposed classification of vaginal anomalies and their surgical correction. *J Pediatr Surg 30:271, 1995.*

Rainey WE, Rehman KI, Carr BR: Fetal and maternal adrenals in human pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 31:817, 2004.

Schedl A, Hastie ND: Cross-talk in kidney development. *Current Opin Gen Develop 10:543, 2000.*

Sobel V, Zhu Y-S, Imperato-McGinley J: Fetal hormones and sexual differentiation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 31:837, 2004.

Soffer SZ, Rosen NG, Hong AR, et al: Cloacal exstrophy: a unified management plan. *J Pediatr Surg 35:932, 2000.*

Trimble EL: Update on diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol 56:187, 2001.*

Veitia RA, Salas-Cortes L, Ottolenghi C, et al: Testis determination in mammals: more questions than answers. *Mol Cell Endocrinol 179:3, 2001.*

Vogt BA, Dell KM, Davis ID: The Kidney and urinary tract. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC(eds): Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8 th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.

Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, et al: The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nature Genet* 30:*259, 2002.*

Wensing CJG: The embryology of testicular descent. *Hormone Res* 30:*144, 1988.*

Witschi E: Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. *Contr Embryol Carneg Instn* 32:*67, 1948.*

Woolf AS: The life of the human kidney before birth: its secrets unfold. *Ped Res* 49:*8, 2001.*

Woolf AS: A molecular and genetic view of human renal and urinary tract malformations. *Kidney Int* 58:*500, 2000.*

13

O Sistema Cardiovascular

Desenvolvimento Precoce do Coração e dos Vasos, *290*
- Desenvolvimento das Veias Associadas ao Coração, *290*
- Destino das Artérias Vitelínica e Umbilical, *296*

Término do Desenvolvimento do Coração, *296*
- Circulação através do Coração Primitivo, *296*
- Septação do Coração Primitivo, *297*
- Mudanças no Seio Venoso, *301*
- Sistema de Condução do Coração, *313*

Anomalias do Coração e dos Grandes Vasos, *313*

Derivados das Artérias dos Arcos Faríngeos, *321*
- Derivados das Artérias do Primeiro Par de Arcos Faríngeos, *321*
- Derivados das Artérias do Segundo Par de Arcos Faríngeos, *322*
- Derivados das Artérias do Terceiro Par de Arcos Faríngeos, *322*
- Derivados das Artérias do Quarto Par de Arcos Faríngeos, *322*
- Destino das Artérias do Quinto Par de Arcos Faríngeos, *323*
- Derivados das Artérias do Sexto Par de Arcos Faríngeos, *323*
- Anomalias das Artérias dos Arcos Faríngeos, *323*

Circulação Fetal e Neonatal, *328*
- Circulação Fetal, *328*
- Transição para a Circulação Neonatal, *330*
- Derivados das Estruturas Vasculares, *331*

Desenvolvimento do Sistema Linfático, *335*
- Desenvolvimento dos Sacos e Ductos Linfáticos, *336*
- Ducto Torácico, *337*
- Desenvolvimento dos Linfonodos, *337*
- Desenvolvimento dos Lnfócitos, *337*
- Desenvolvimento do Baço e das Tonsilas, *337*

Resumo do Sistema Cardiovascular, *338*

Questões de Orientação Clínica, *339*

O sistema cardiovascular é o primeiro sistema importante a funcionar no embrião. O coração primitivo e o sistema vascular aparecem em meados da terceira semana do desenvolvimento. O desenvolvimento precoce do coração é necessário porque, com o embrião crescendo rapidamente, sua oxigenação e necessidades nutricionais não serão satisfeitas somente através da difusão. Conseqüentemente, há a necessidade de um método eficiente de captação de oxigênio e nutrientes do sangue materno e de remoção de dióxido de carbono e dos restos metabólicos. O sistema cardiovascular é derivado principalmente de:

- *Mesoderma esplâncnico*, que forma o primórdio do coração (Fig. 13-1*A* e *B*).
- *Mesoderma paraxial e lateral* próximo ao placóide ótico, a partir do qual a orelha interna se desenvolve.
- *Células da crista neural* da região entre as vesículas óticas e o limite caudal do terceiro par de somitos.

O desenvolvimento dos vasos sangüíneos – **angiogênese** – está descrito no Capítulo 4. Os vasos primitivos não podem ser distinguidos estruturalmente como artérias ou veias, sendo denominados de acordo com seus futuros destinos e relações com o coração.

DESENVOLVIMENTO PRECOCE DO CORAÇÃO E DOS VASOS

O primeiro indício do coração é o aparecimento de um par de cordões endoteliais – **cordões angioblásticos** – no mesoderma cardiogênico, durante a terceira semana (Fig. 13-1*B* e *C*). Uma influência indutora a partir do endoderma anterior estimula o início da formação do coração. Esses cordões se canalizam para formar os tubos cardíacos, os quais se fundem no final da terceira semana para formar o *coração tubular* (Figs. 13-7 e 13-9*C*). A fusão dos tubos cardíacos começa na porção cranial do coração em desenvolvimento e se estende na direção caudal. *Estudos moleculares* em embriões de camundongo e de galinha demonstraram a presença de dois genes *bHLH* (hélice-alça-hélice básico), o *dHAND* e o *eHAND*, nos pares de tubos endocárdicos primitivos e em estágios posteriores da morfogênese cardíaca. O gene murino *MEF2C*, que é expresso por células precursoras cardiogênicas antes da formação dos tubos cardíacos, parece ser um regulador essencial no início do desenvolvimento cardíaco. *O coração começa a bater entre o 22º e o 23º dia* (Fig. 13-2). O fluxo do sangue começa durante a quarta semana e pode ser visualizado através da ultra-sonografia com Doppler (Fig. 13-3).

Desenvolvimento das Veias Associadas ao Coração

Três pares de veias escoam-se para o coração tubular de um embrião de quatro semanas (Fig. 13-2):

- As *veias vitelínicas* levam sangue pouco oxigenado a partir do saco vitelino.
- As *veias umbilicais* levam sangue oxigenado a partir do primórdio da placenta.
- As *veias cardinais comuns* levam sangue pouco oxigenado a partir do corpo do embrião.

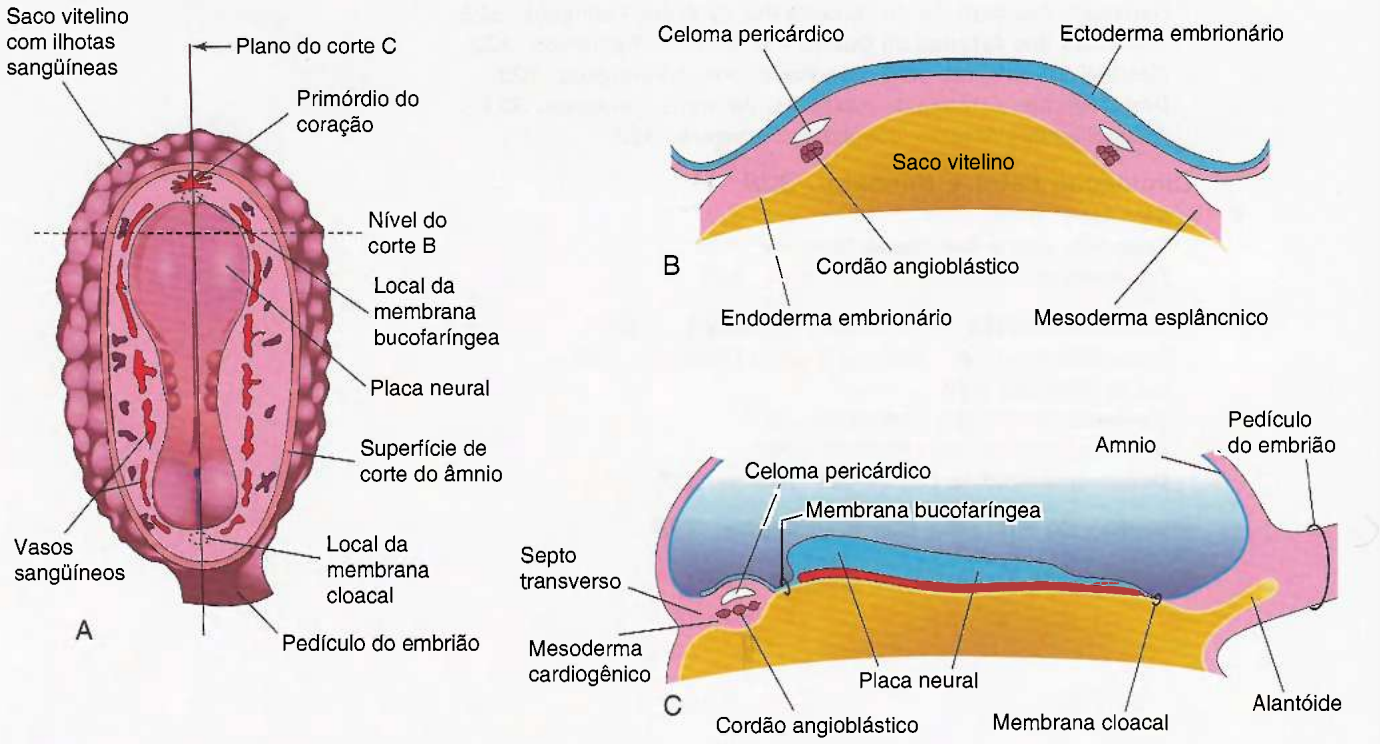


Figura 13-1. Desenvolvimento inicial do coração. **A**, Desenho da vista dorsal de um embrião (cerca de 18 dias). **B**, Corte transversal de um embrião demonstrando os cordões angioblásticos no mesoderma cardiogênico e suas relações com o celoma pericárdico. **C**, Corte longitudinal do embrião ilustrando as relações dos cordões angioblásticos com a membrana bucofaríngea, o celoma pericárdico e o septo transverso.

As **veias vitelínicas** seguem do saco vitelino para o embrião. O pedículo vitelínico é um tubo estreito que une o saco vitelino ao intestino médio (Fig. 11-1). Após passar através do septo transverso, as veias vitelínicas entram na extremidade venosa do coração – o **seio venoso** (Figs. 13-2 e 13-4*A*). A veia vitelínica esquerda regressa, ao passo que a veia vitelínica direita forma a maior parte do **sistema portal hepático** (Fig. 13-5*B*), assim como a parte inferior da veia cava. Como o primórdio hepático cresce para o interior do septo transverso (Capítulo 11), os **cordões hepáticos** se anastomosam ao redor de espaços preexistentes revestidos por endotélio. Esses espaços, primórdios dos **sinusóides hepáticos**, mais tarde se ligam às veias vitelínicas.

As **veias umbilicais** correm em cada lado do fígado e transportam sangue oxigenado da placenta para o seio venoso. Com o desenvolvimento do fígado, as veias umbilicais perdem as suas conexões com o coração e deságuam no fígado. A veia umbilical direita desaparece durante a sétima semana, deixando a veia umbilical esquerda como o único vaso transportador de sangue oxigenado da placenta para o embrião. A transformação das veias umbilicais pode ser resumida da seguinte maneira (Fig. 13-5):

- A veia umbilical direita e a porção caudal da veia umbilical esquerda, entre o fígado e o seio venoso, desaparecem.
- A porção caudal persistente da veia umbilical esquerda torna-se a **veia umbilical**, que transporta todo do sangue da placenta para o embrião.
- Um grande desvio venoso – o **ducto venoso (DV)** – se desenvolve no interior do fígado (Fig. 13-5*B*) e conecta a veia umbilical à veia cava inferior (VCI). O ducto venoso forma um atalho através do fígado, permitindo que a maior parte do sangue que vem da placenta vá diretamente ao coração, sem passar pela rede de capilares do fígado.

As **veias cardinais** (Figs. 13-2 e 13-4*A*) constituem o principal sistema de drenagem venoso do embrião. As veias cardinais anteriores e posteriores drenam, respectivamente, as regiões cefálica e caudal do embrião. As veias cardinais anteriores e posteriores se juntam às **veias cardinais comuns**, as quais entram no seio venoso (Fig. 13-2). Durante a oitava semana do desenvolvimento em-

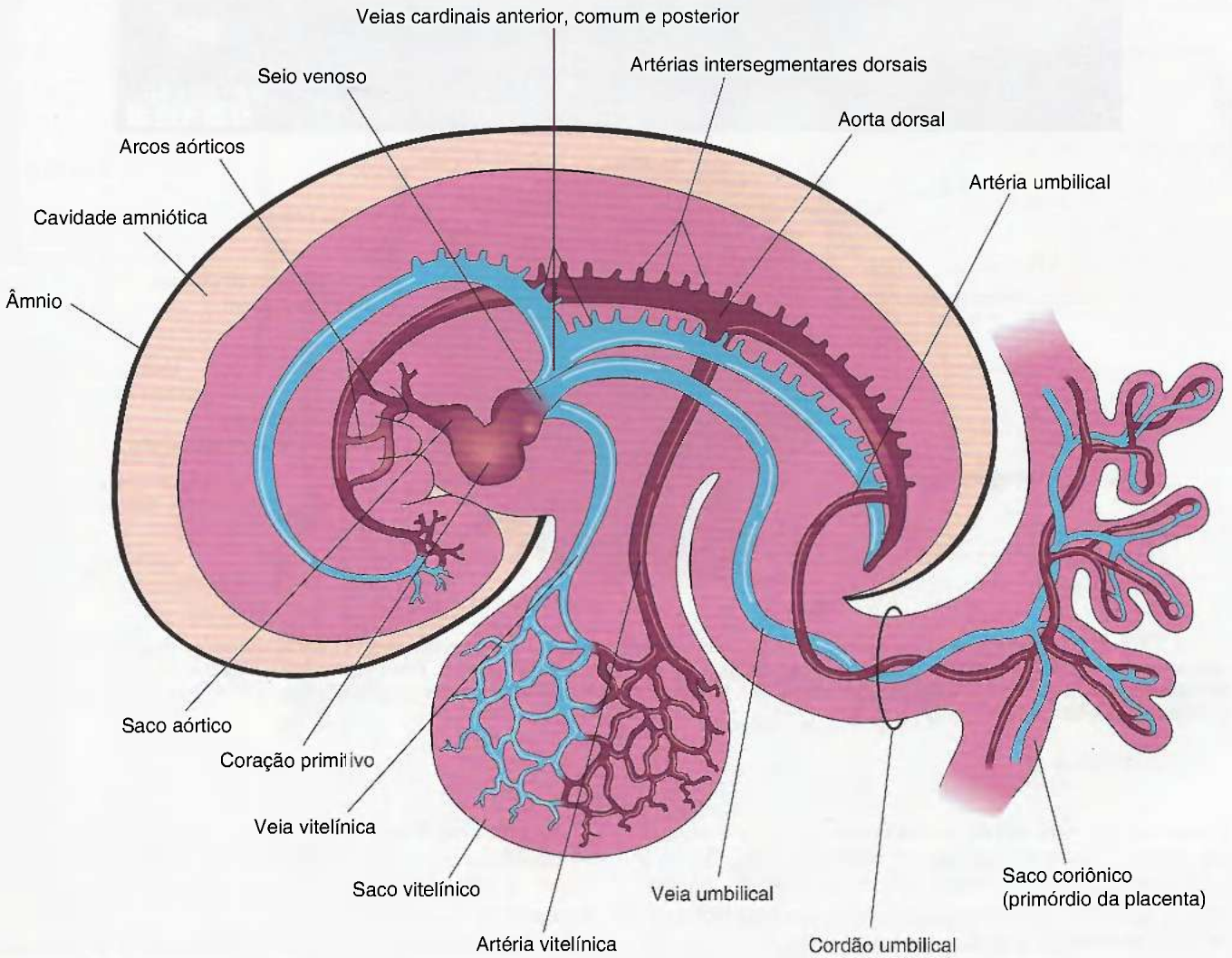
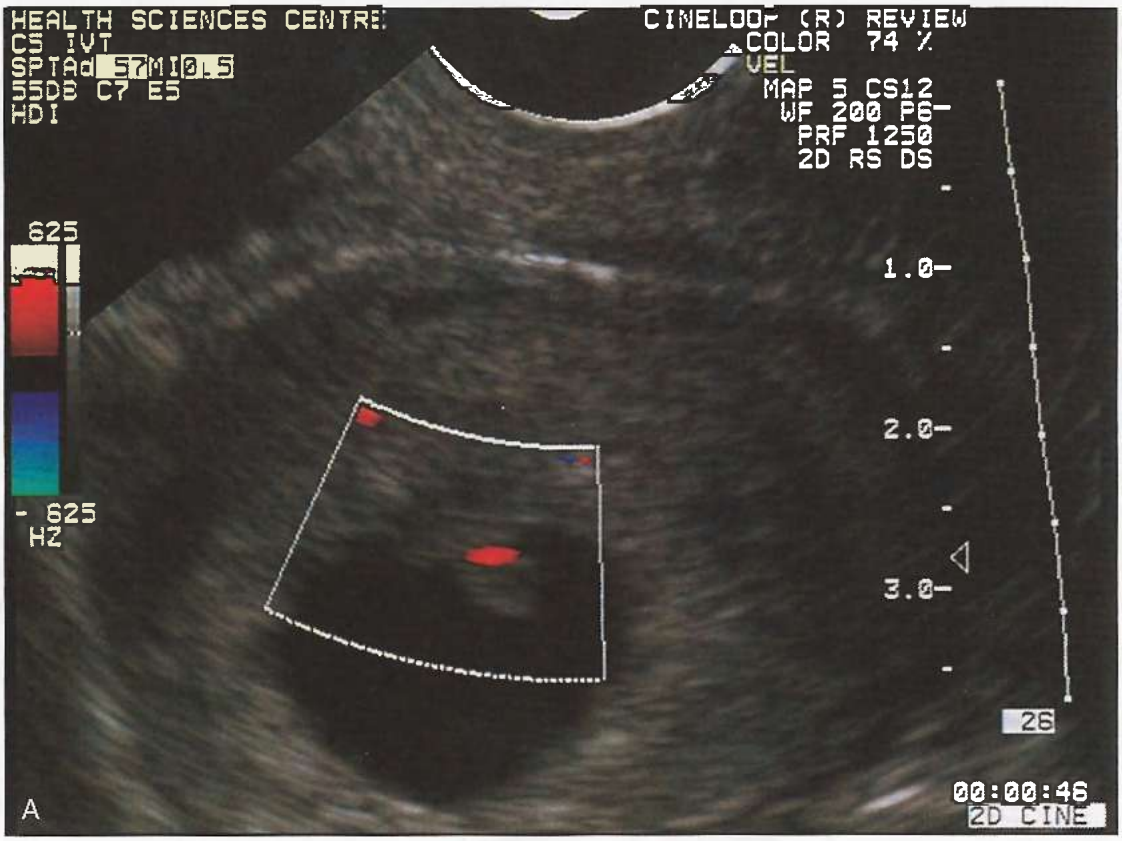


Figura 13-2. Desenho do sistema cardiovascular embrionário (cerca de 26 dias) mostrando somente os vasos do lado esquerdo. As veias umbilicais transportam sangue bem oxigenado e nutriente do córion para o embrião. As artérias umbilicais transportam sangue pouco oxigenado e produtos residuais do embrião para o córion.



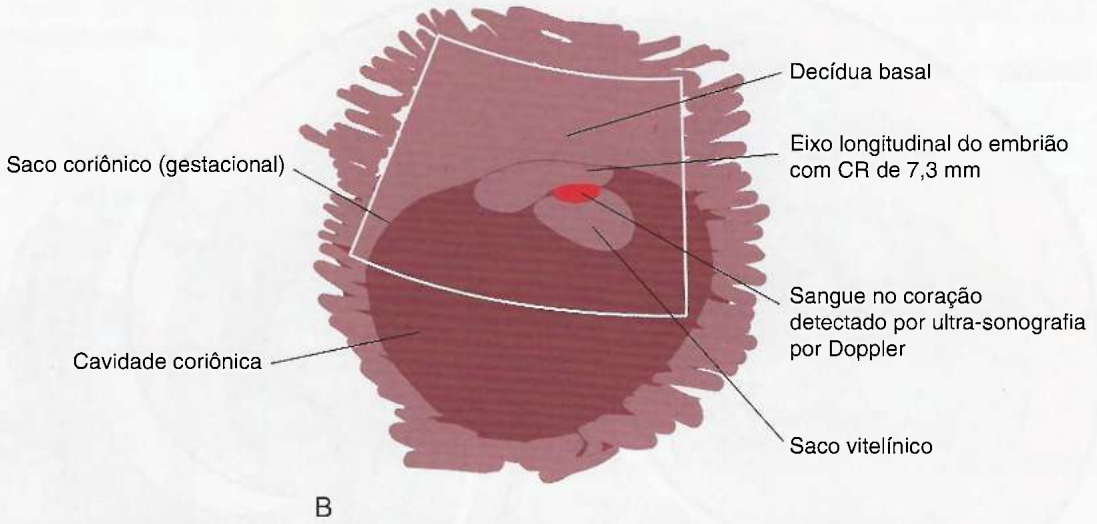


Figura 13-3. **A**, Ultra-sonografia de um embrião de 5 semanas (comprimento CR: 7,3 mm) e seu saco vitelino no interior do seu saco coriônico (gestacional). O coração do embrião, pulsando, foi visualizado à ultra-sonografia por Doppler. **B**, Esquema de ultra-sonografia para orientação e identificação das estruturas. (Cortesia de E.A. Lyons, MD, Professor of Radiology and Obstetrics and Gynecology, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

brionário, as **veias cardinais anteriores** tornam-se unidas por uma anastomose (Fig. 13-5*A* e *B*), a qual desvia o sangue da veia cardinal anterior esquerda para a anterior direita. Esse desvio anastomótico torna-se a **veia braquiocefálica esquerda** quando a porção caudal da veia cardinal anterior esquerda se degenera (Figs. 13-4*D* e 13-5*C*). A **veia cava superior** (VCS) origina-se da veia cardinal anterior direita e da veia cardinal comum direita.

As **veias cardinais posteriores** desenvolvem-se principalmente como vasos do mesonéfron (rins intermediários) e desaparecem quase completamente com esses rins transitórios (Capítulo 12). Os únicos derivados adultos das veias cardinais posteriores são a raiz da veia ázigos e as veias ilíacas comuns (Fig. 13-4*D*). As veias subcardinais e supracardinais gradativamente substituem as veias cardinais posteriores.

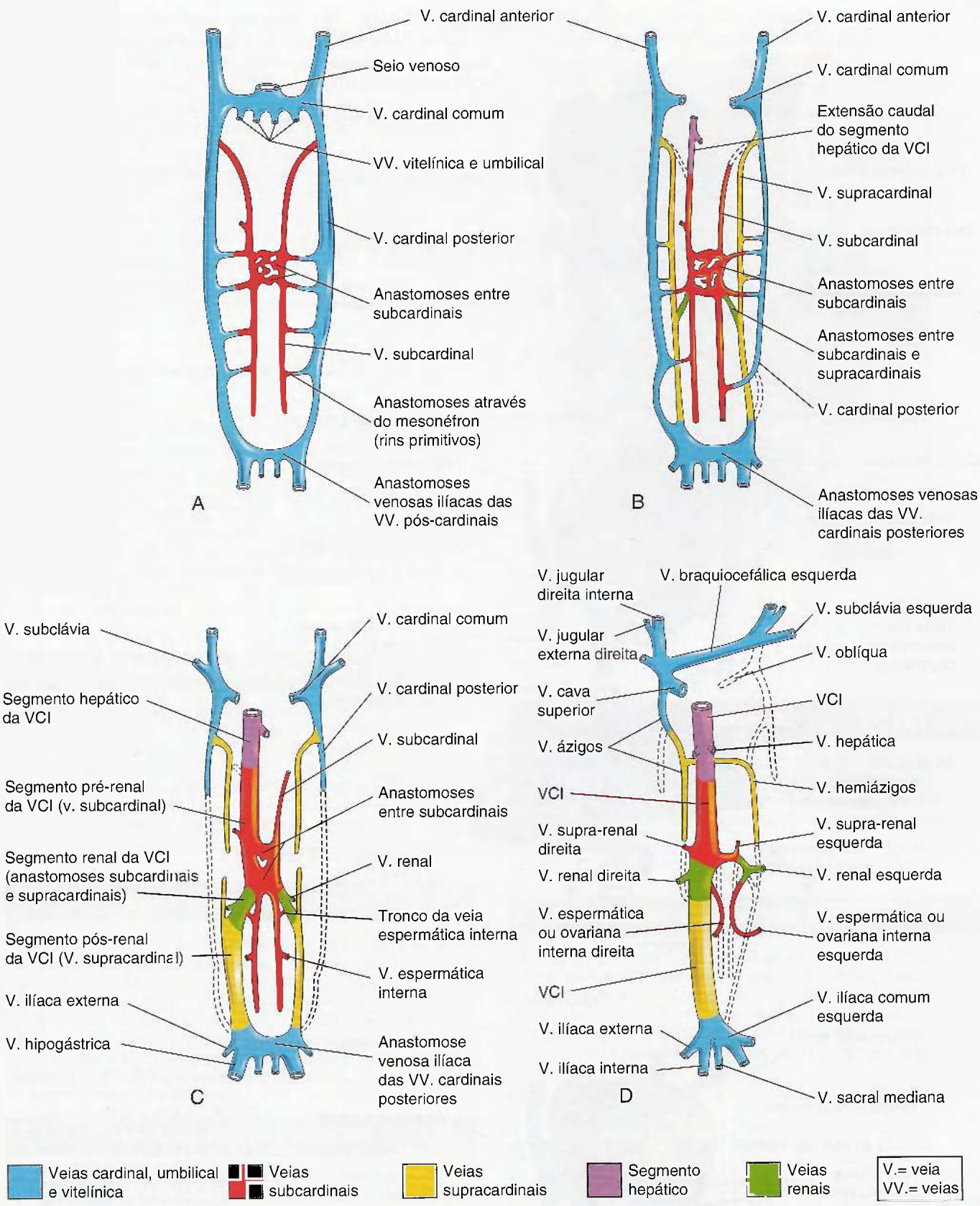


Figura 13-4. Desenhos ilustrando as veias primitivas do tronco do embrião humano (vistas ventrais). Inicialmente, três sistemas de veias estão presentes: as veias umbilicais, vindas do córion; as veias vitelínicas, do saco vitelino; e as veias cardinais, do corpo do embrião. Em seguida surgem as veias subcardinais e, finalmente, as veias supracardinais. **A**, Com 6 semanas. **B**, Com 7 semanas. **C**, Com 8 semanas. **D**, Adulto. Estes desenhos ilustram as transformações que produzem o padrão venoso do adulto. (Modificado de Arey LB: Developmental Anatomy, revised 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1974.)

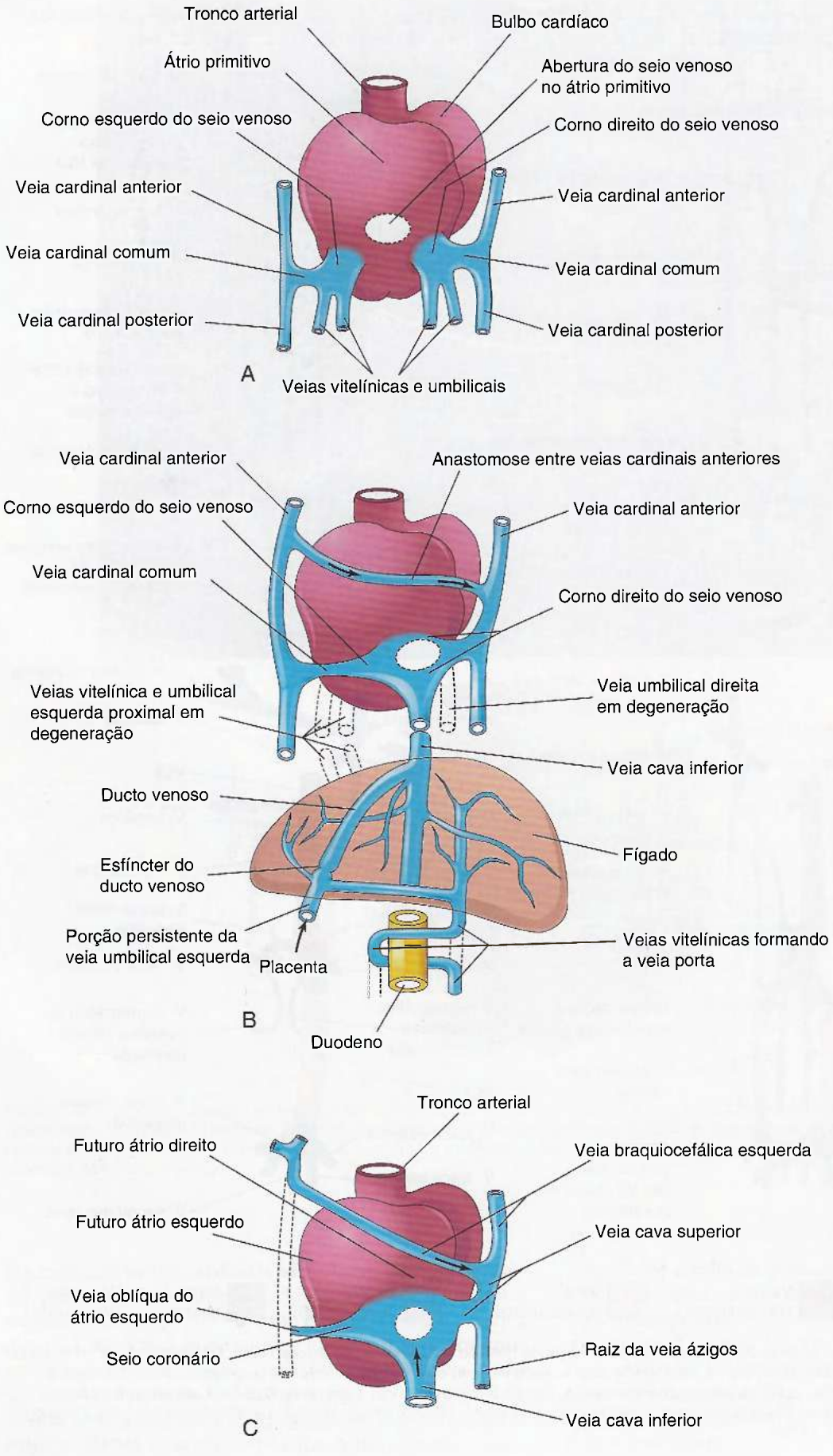


Figura 13-5. Vistas dorsais do coração em desenvolvimento. **A**, Durante a quarta semana (cerca de 24 dias), mostrando o átrio primitivo, o seio venoso e as veias drenando para eles. **B**, Com 7 semanas, mostrando o corno direito do seio venoso aumentado e a circulação venosa através do fígado. Os órgãos não estão desenhados em escala. **C**, Com 8 semanas, indicando os derivados adultos das veias cardinais.

As **veias subcardinais** aparecem primeiro (Fig. 13-4*A*). Elas estão ligadas entre si através das anastomoses subcardinais e com as veias cardinais posteriores através dos sinusóides mesonéfricos. As veias subcardinais constituem a origem da veia renal esquerda, das veias suprarenais, das veias gonadais (ovariana e testicular) e de um segmento da VCI (Fig. 13-4*D*).

As **veias supracardinais** são o último par de vasos a se desenvolver. Elas se desfazem na região dos rins (Fig. 13-4*C*). Na região mais cranial, elas se unem por uma anastomose que é representada, no adulto, pelas veias **ázigos e hemiázigos** (Figs. 13-4*D* e 13-5*C*). Caudalmente ao rim, a veia supracardinal esquerda degenera, mas a supracardinal direita se torna a parte inferior da VCI (Fig. 13-4*D*).

Desenvolvimento da Veia Cava Inferior

A veia cava inferior (VCI) se forma através de uma série de alterações nas veias primitivas do tronco quando o sangue, retornando da parte caudal do embrião, é transferido do lado esquerdo para o lado direito do corpo. A VCI é composta de quatro segmentos principais (Fig. 13-4*C*):

- Um *segmento hepático* derivado da veia hepática (parte proximal da veia vitelínica direita) e de sinusóides hepáticos.
- Um *segmento pré-renal* derivado da veia subcardinal direita.
- Um *segmento renal* derivado de anastomoses entre as subcardinais e as supracardinais.
- Um *segmento pós-renal* derivado da veia supracardinal direita.

Anomalias das Veias Cavas

Em virtude das numerosas alterações que ocorrem durante a formação da VCS e da VCI, podem ocorrer variações nas suas formas adultas, mas elas não são comuns (Fig. 13-6). A anomalia mais comum da VCI é a interrupção do seu trajeto abdominal; como resultado, o sangue dos membros inferiores, do abdome e da pelve é levado ao coração pelo sistema de veias ázigos.

Veia Cava Superior Dupla

A persistência da veia cardinal anterior esquerda resulta na **persistência da VCS esquerda**, formando duas veias cavas superiores (Fig. 13-6). A anastomose que normalmente forma a veia braquiocefálica esquerda é pequena ou mesmo ausente. A VCS esquerda anormal, derivada das veias cardinal anterior esquerda e cardinal comum, se abre no átrio direito através do seio coronário.

Veia Cava Superior Esquerda

A veia cardinal superior esquerda e a veia cardinal comum podem formar uma VCS esquerda, e a veia cardinal anterior direita e a veia cardinal comum direita, que normalmente formam a VCS, se degeneram. Como resultado, o sangue do lado direito é transportado pela veia braquiocefálica para uma VCS incomum, que deságua no seio coronariano.

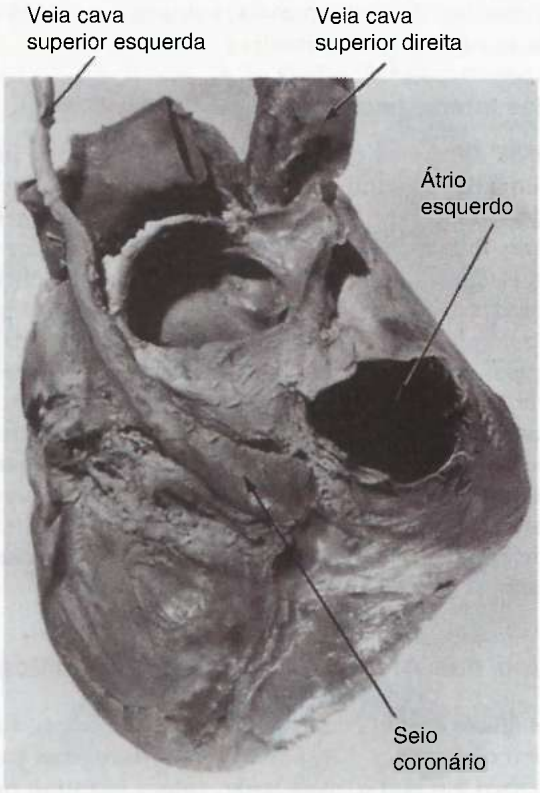


Figura 13-6. Fotografia da face posterior de um coração adulto dissecado, com dupla veia cava superior. A pequena veia cava superior anômala se abre no seio coronário.

Ausência do Segmento Hepático da VCI

Ocasionalmente, o segmento hepático do VCI deixa de se formar. Como resultado, o sangue da parte inferior do corpo é drenado pelas veias ázigos e hemiázigos para o átrio direito. As veias hepáticas abrem-se separadamente no átrio direito.

Veia Cava Inferior Dupla

Em casos pouco comuns, a VCI abaixo das veias renais está representada por dois vasos. Comumente, o esquerdo é muito menor. Essa condição provavelmente resulta do não-desenvolvimento de uma anastomose entre as veias do tronco (Fig. 13-4*B*). Como resultado, a parte inferior da veia supracardinal esquerda persiste como uma segunda VCI.

Arcos Aórticos e Outros Ramos da Aorta Dorsal

Quando os arcos faríngeos se formam durante a quarta e quinta semanas, eles são supridos por artérias – os **arcos aórticos** – que se originam do **saco aórtico** e terminam na **aorta dorsal** (Fig. 13-2). Inicialmente, o par de aortas dorsais corre por toda a extensão do embrião. Mais tarde as partes caudais das aortas dorsais se fundem para formar uma única aorta abdominal torácica inferior. Em relação

ao par restante de aortas dorsais, a direita regressa e a esquerda se torna a aorta primitiva.

Artérias Intersegmentares

Cerca de 30 ramos da aorta dorsal, as **artérias intersegmentares** passam entre os somitos e seus derivados levando sangue para eles (Fig. 13-2). As artérias intersegmentares dorsais no pescoço unem-se para formar uma artéria longitudinal de cada lado, a **artéria vertebral**. A maioria das conexões originais das artérias intersegmentares com a aorta desaparece. No tórax, as artérias intersegmentares persistem como **artérias intercostais**. A maioria das artérias intersegmentares do abdome torna-se as **artérias lombares**, porém o quinto par de artérias intersegmentares lombares permanece como as **artérias ilíacas comuns**. Na região do sacro, as artérias intersegmentares formam as **artérias sacrais laterais**. A extremidade caudal da aorta dorsal torna-se a **artéria sacral mediana**.

Destino das Artérias Vitelínica e Umbilical

Ramos únicos da aorta dorsal suprem a saco vitelino, a alantóide e o córion (Fig. 13-2). As **artérias vitelínicas** passam para o saco vitelino e, mais tarde, para o intestino primitivo, o qual se forma pela parte do saco vitelino que foi incorporado. Permanecem apenas três artérias derivadas da artéria vitelínica: tronco celíaco para o intestino anterior, artéria mesentérica superior para o intestino médio e a artéria mesentérica inferior para o intestino posterior.

O par de **artérias umbilicais** passa pelo pedículo do embrião (mais tarde cordão umbilical) e continua com os vasos do córion, a parte embrionária da placenta (Capítulo 7). A artéria umbilical transporta sangue pouco oxigenado para a placenta (Fig. 13-2). As partes proximais da artéria umbilical tornam-se as **artérias ilíacas internas** e as **artérias vesicais superiores**, enquanto as partes distais se obliteram após o nascimento e se tornam os **ligamentos umbilicais mediais**. As principais alterações que levam à formação do sistema arterial definitivo, em especial as transformações dos arcos aórticos, serão descritas mais adiante.

TÉRMINO DO DESENVOLVIMENTO DO CORAÇÃO

Quando os tubos cardíacos se fundem, uma camada externa do coração embrionário – o **miocárdio primitivo** – é formado do mesoderma esplâncnico que circunda o celoma pericárdio (Fig. 13-7*B*). Nesse estágio, o coração em desenvolvimento é composto de um delgado tubo endotelial separado de um espesso tubo muscular, o miocárdio primitivo, por um tecido conjuntivo gelatinoso, a **geléia cardíaca** (Fig. 13-7*C* e *D*). O tubo endotelial torna-se o revestimento endotelial interno do coração, ou **endocárdio**, e o **miocárdio** primitivo torna-se a parede muscular do coração, ou miocárdio. O pericárdio visceral, ou **epicárdio**, é derivado de células mesoteliais que se originam da superfície externa do seio venoso e se espalham sobre o miocárdio (Fig. 13-7*D* e *F*).

Quando ocorre o dobramento da região cefálica, o coração e a cavidade pericárdica passam a se localizar ventralmente ao intestino anterior e caudalmente à membrana bucofaríngea (Fig. 13-8). Concomitantemente, o coração tubular se alonga e desenvolve dilatações e constrições alternadas (Fig. 13-9*C* a *E*): o **bulbo cardíaco** (composto do **tronco arterial** [TA], o cone arterial e o cone cordial), ventrículo, átrio e seio venoso.

O **tronco arterial** está em continuidade, cranialmente, com o **saco aórtico** (Fig. 13-10*A*), do qual se originam os arcos aórticos. O **seio venoso** recebe as veias umbilicais, vitelínicas e cardinais comuns, respectivamente, do córion, do saco vitelino e do embrião (Fig. 13-10*B*). As extremidades arterial e venosa do coração estão fixadas, respectivamente, pelos arcos faríngeos e pelo septo transverso. Por causa do crescimento mais rápido do bulbo cardíaco e do ventrículo em relação às outras regiões, o coração se dobra sobre si próprio, formando uma **alça bulboventricular** em forma de U (Fig. 13-7*E*). A(s) molécula(s) sinalizadora(s) e os mecanismos celulares responsáveis pela formação da alça cardíaca são completamente desconhecidos. Como o coração primitivo se curva, o átrio e o seio venoso passam a se localizar dorsalmente às regiões do tronco arterial, do bulbo cardíaco e do ventrículo (Fig. 13-10*A* e *B*). Nesse estágio, o seio venoso já desenvolveu expansões laterais, os **cornos** direito e esquerdo **do seio venoso**.

À medida que o coração se alonga e se dobra, gradualmente ele se invagina para a **cavidade pericárdica** (Figs. 13-7*C* e *D* e 13-8*C*). Inicialmente, o coração está suspenso na parede dorsal pelo **mesocárdio dorsal**, porém, a parte central desse mesocárdio logo se degenera formando uma comunicação, o **seio pericárdico transverso**, entre os lados direito e esquerdo da cavidade pericárdica (Fig. 13-7*E* e *F*). O coração está agora preso somente por suas extremidades cranial e caudal.

Circulação através do Coração Primitivo

As contrações iniciais do coração iniciam-se no músculo, isto é, têm origem miogênica. As camadas musculares do átrio e do ventrículo são contínuas, e as contrações ocorrem como ondas peristálticas que se iniciam no seio venoso. A circulação no início é do tipo fluxo-refluxo; entretanto, no final da quarta semana, contrações coordenadas do coração resultam num fluxo unidirecional. O sangue entra no seio venoso (Fig. 13-10*A* e *B*) vindo:

- Do embrião através das veias cardinais comuns.
- Da placenta em desenvolvimento através das veias umbilicais.
- Do saco vitelino através das veias vitelínicas.

O sangue do seio venoso entra no **átrio primitivo**; seu fluxo é controlado pelas **válvulas sinoatriais** (Fig. 13-11*A* a *D*). Então, o sangue passa através do **canal atrioventricular** para o **ventrículo primitivo**. Quando o ventrículo se contrai, o sangue é bombeado através do bulbo cardíaco e do tronco arterial para o **saco aórtico**, de onde é distribuído para os arcos aórticos nos arcos faríngeos (Fig.

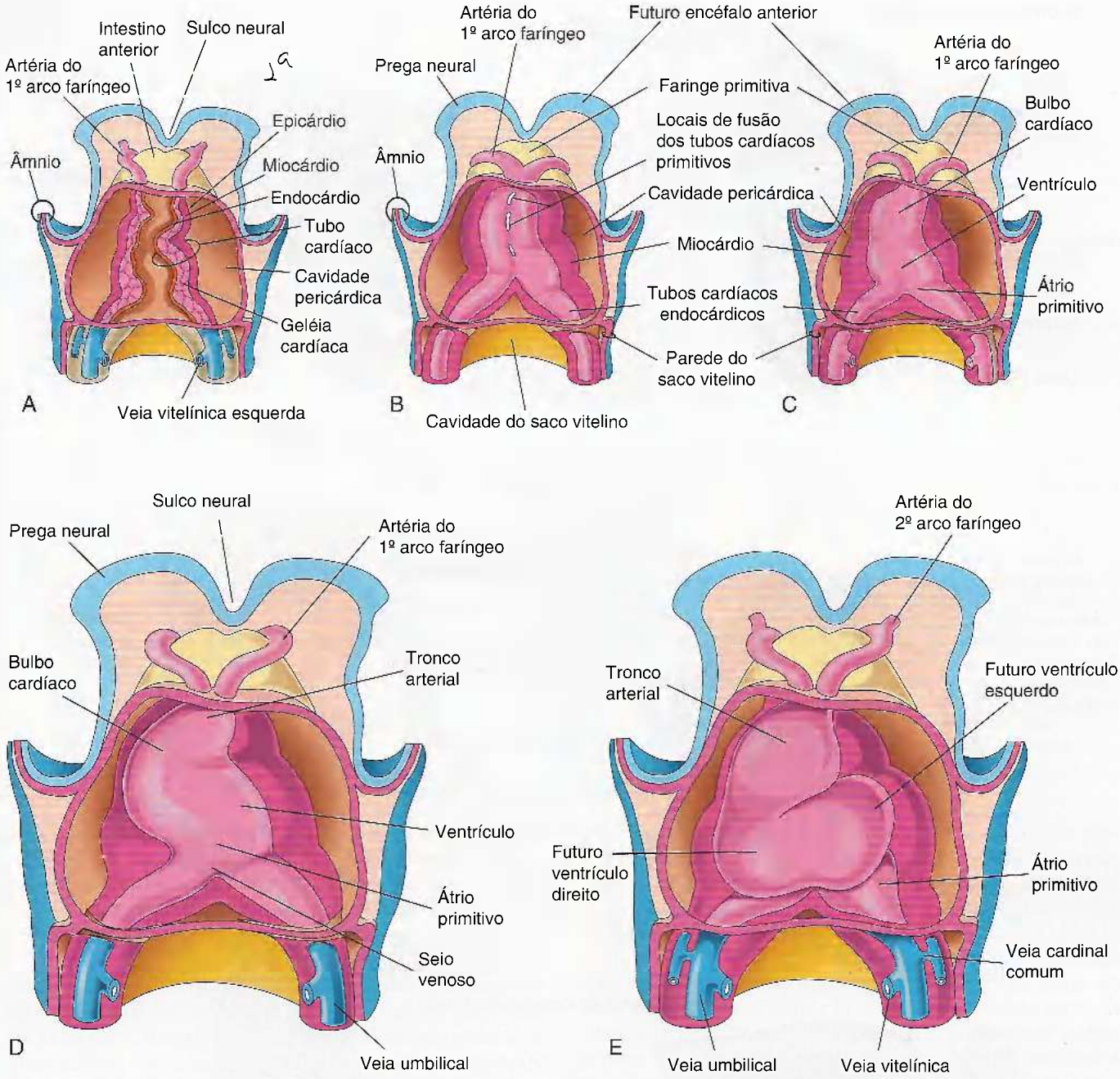


FIGURA 13-7. **A** a **C**, Desenhos da vista ventral do coração em desenvolvimento e da região pericárdica (22 a 35 dias). A parede pericárdica ventral foi removida para mostrar o miocárdio em desenvolvimento e a fusão dos dois tubos cardíacos para formar um tubo único. A fusão começa na extremidade cranial dos tubos cardíacos e se estende caudalmente até que esteja formado um tubo cardíaco único. O endotélio do tubo cardíaco forma o endocárdio do coração. Como o coração se alonga, ele forma segmentos regionais e se dobra sobre si mesmo, dando origem a um coração em forma de S (**D** e **E**).

13-10*C*). O sangue então passa pela **aorta** dorsal para ser distribuído para o embrião, para o saco vitelino e para a placenta (Fig. 13-2).

Septação do Coração Primitivo

A septação do canal atrioventricular, do átrio e dos ventrículos primitivos se inicia em torno da metade da quarta semana e é completado, basicamente, no final da oitava semana. Embora descritos em separado, esses processos ocorrem concomitantemente.

Septação do Canal Atrioventricular

No final da quarta semana de desenvolvimento, os **coxins endocárdicos** se formam nas paredes dorsal e ventral do **canal atrioventricular (AV)**. A medida que essas massas de tecido são invadidas por células mesenquimais durante a quinta semana (Fig. 13-11*B*), os **coxins endocárdicos AV**

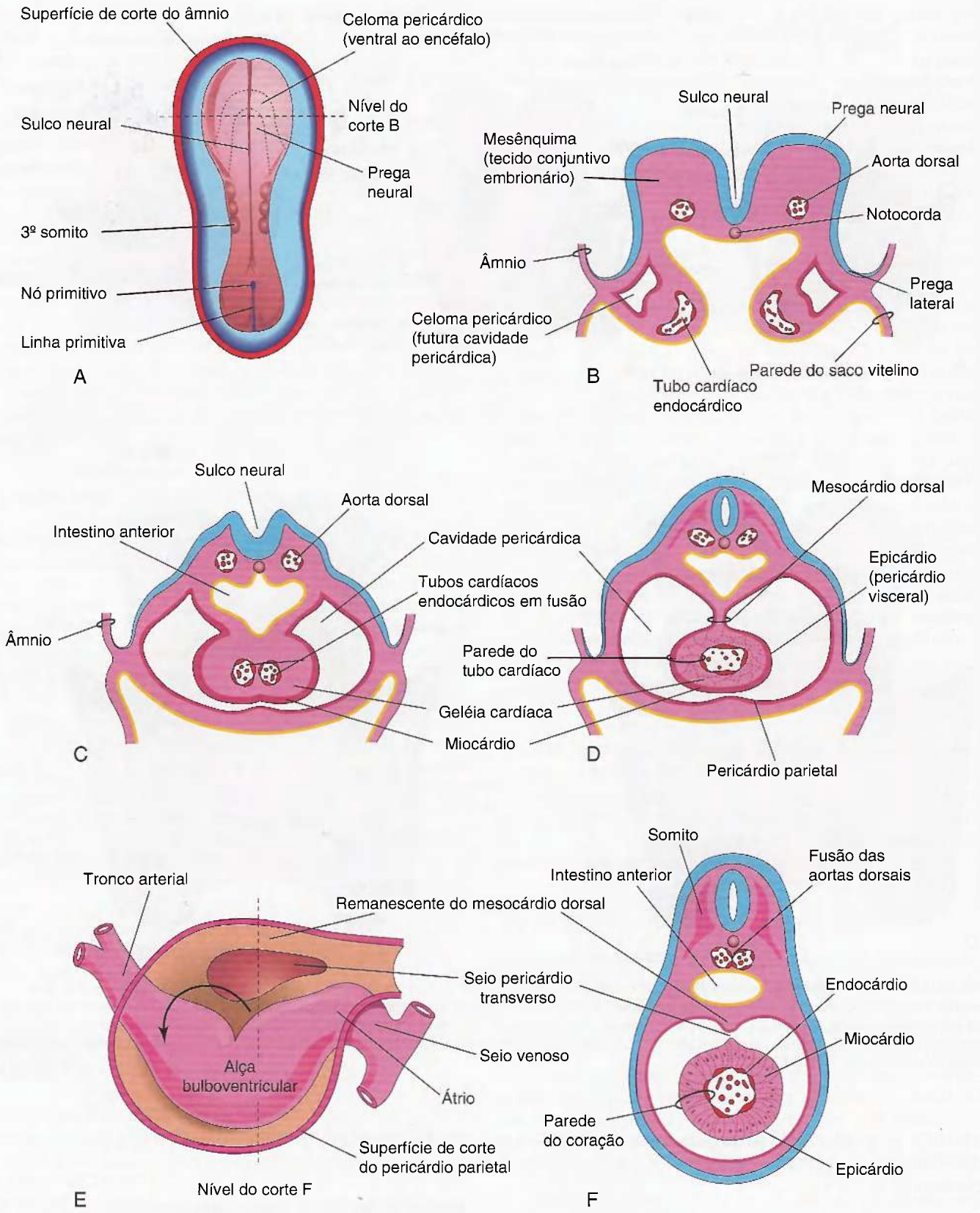


Figura 13-8. **A**, Desenhos da vista dorsal de um embrião (cerca de 20 dias). **B**, Corte transversal esquemático da região do coração do embrião ilustrado em **A**, mostrando os dois tubos cardíacos e as pregas laterais do corpo. **C**, Corte transversal de um embrião ligeiramente mais velho mostrando a formação da cavidade pericárdica e os tubos cardíacos se fusionando. **D**, Corte semelhante (cerca de 22 dias), mostrando o tubo cardíaco único suspenso pelo mesocárdio dorsal. **E**, Desenho esquemático do coração (cerca de 28 dias) mostrando a degeneração da parte central do mesocárdio dorsal e a formação do seio transverso do pericárdio. **F**, Corte transversal do embrião no nível mostrado em **E**, mostrando as camadas da parede cardíaca.

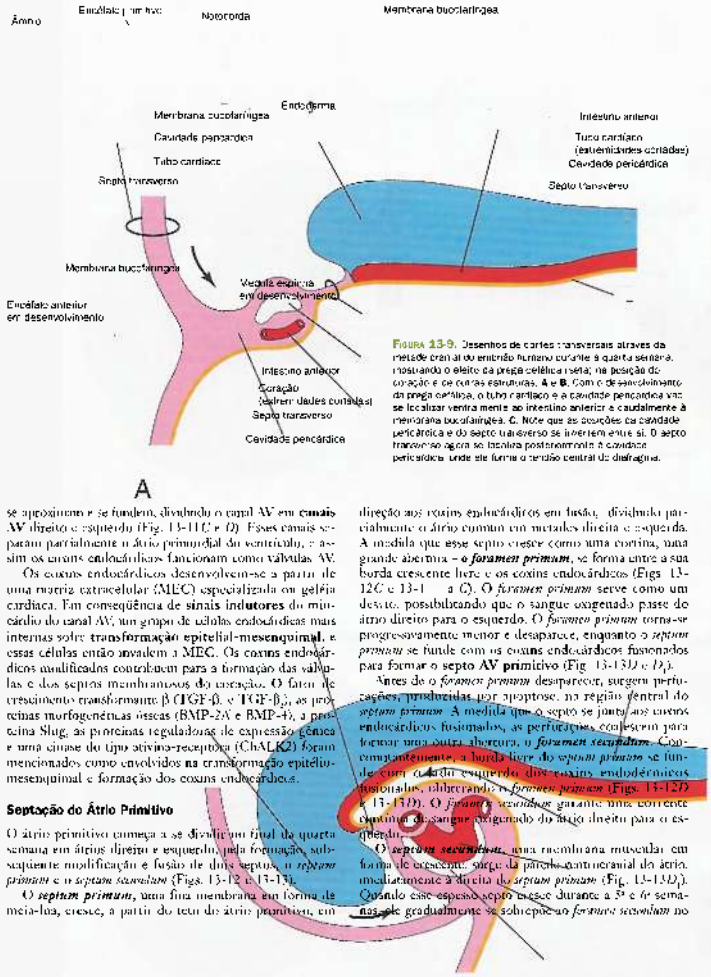


FIGURA 13-9. Desenhos de cortes transversais através da metade cranial do embrião humano durante a quarta semana, mostrando o efeito da prega cefálica nesta; na posição do coração e de outras estruturas. **A** e **B**. Com o desenvolvimento da prega cefálica, o tubo cardíaco e a cavidade pericárdica vão se localizar ventralmente ao intestino anterior e caudalmente à membrana buculofaríngea. **C**. Note que as posições da cavidade pericárdica e do septo transverso se invertem entre si. O septo transverso agora se localiza posteriormente à cavidade pericárdica, onde ele forma o tendão central do diafragma.

se aproximam e se fundem, dividindo o canal AV em **canais** AV direito e esquerdo (Fig. 13-11*C* e *D*). Esses canais separam parcialmente o átrio primordial do ventrículo, e assim os coxins endocárdicos funcionam como válvulas AV.

Os coxins endocárdicos desenvolvem-se a partir de uma matriz extracelular (MEC) especializada ou gelília cardíaca. Em consequência de **sinais indutores** do miocárdio do canal AV, um grupo de células endocárdicas mais internas sofre **transformação epitelial-mesenquimal**, e essas células então invadem a MEC. Os coxins endocárdicos modificados contribuem para a formação das válvulas e dos septos membranosos do coração. O fator de crescimento transformante β (TGF-β, e TGF-β_2), as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP-2*A* e BMP-4), a proteína Slug, as proteínas reguladoras de expressão gênica e uma cinase do tipo ativina-receptora (ChALK2) foram mencionados como envolvidos na transformação epitélio-mesenquimal e formação dos coxins endocárdicos.

Septação do Átrio Primitivo

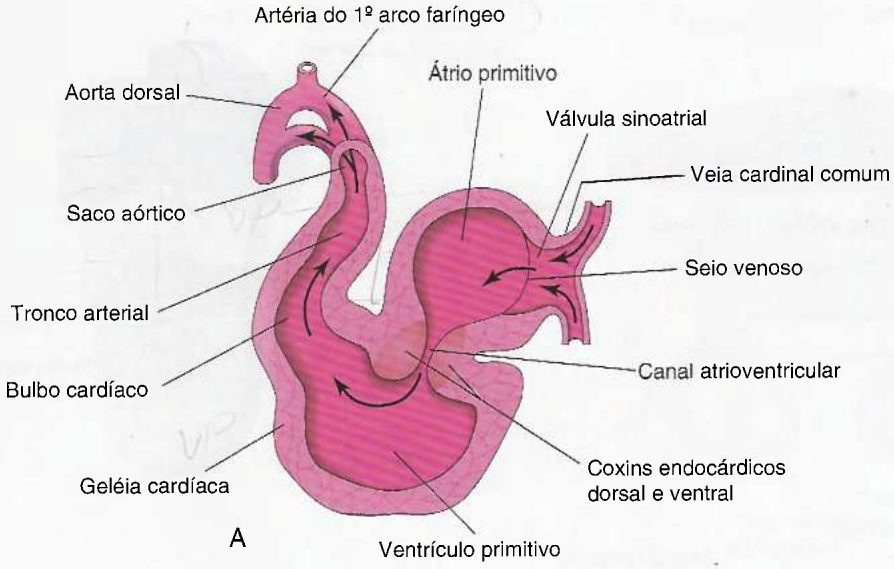
O átrio primitivo começa a se dividir no final da quarta semana em átrios direito e esquerdo, pela formação, subsequente modificação e fusão de dois septos, o *septum primum* e o *septum secundum* (Figs. 13-12 e 13-13).

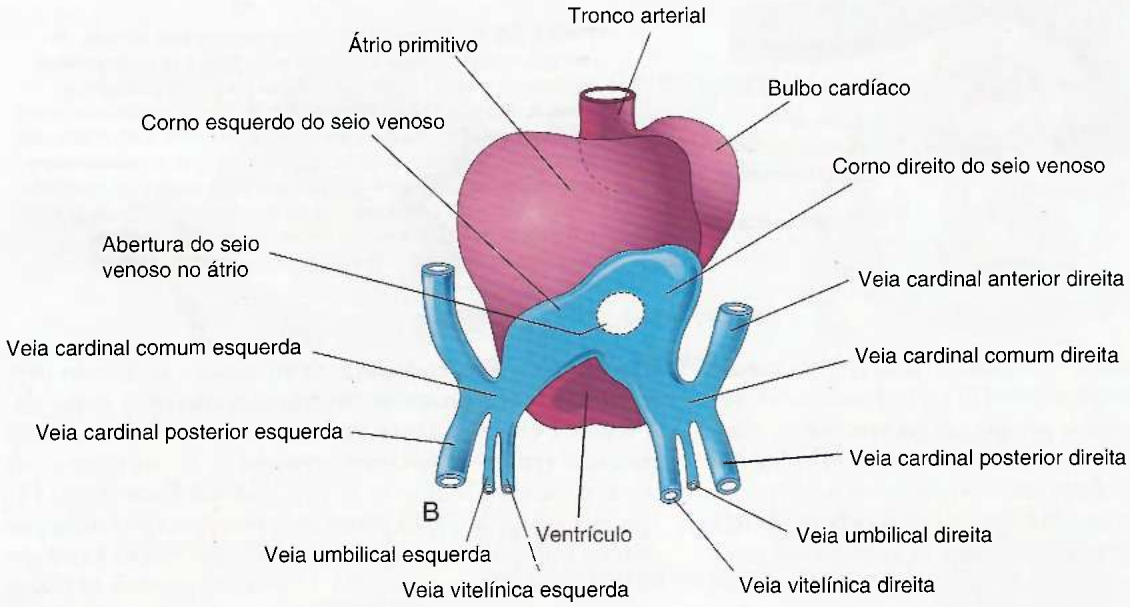
O ***septum primum***, uma fina membrana em forma de meia-lua, cresce, a partir do teto do átrio primitivo, em direção aos coxins endocárdicos em fusão, dividindo parcialmente o átrio comum em metades direita e esquerda. À medida que esse septo cresce como uma cortina, uma grande abertura – o ***foramen primum***, se forma entre a sua borda crescente livre e os coxins endocárdicos (Figs. 13-12*C* e 13-1 a *C*). O *foramen primum* serve como um desvio, possibilitando que o sangue oxigenado passe do átrio direito para o esquerdo. O *foramen primum* torna-se progressivamente menor e desaparece, enquanto o *septum primum* se funde com os coxins endocárdicos fusionados para formar o **septo AV primitivo** (Fig. 13-13*D* e *D*$_2$).

Antes de o *foramen primum* desaparecer, surgem perfurações, produzidas por apoptose, na região central do *septum primum*. À medida que o septo se junta aos coxins endocárdicos fusionados, as perfurações coalescem para formar uma outra abertura, o ***foramen secundum***. Concomitantemente, a borda livre do *septum primum* se funde com a face direita do coxim endocárdico fusionado, obliterando o *foramen primum* (Figs. 13-12*D* e 13-13*D*). O *foramen secundum* garante uma corrente contínua de sangue oxigenado do átrio direito para o esquerdo.

O ***septum secundum***, uma membrana muscular em forma de crescente, surge da parede anterossuperior do átrio, imediatamente à direita do *septum primum* (Fig. 13-13*D*). Quando esse espesso septo cresce durante a 5ª e 6ª semanas, ele gradualmente se sobrepõe ao *foramen secundum* no

3A





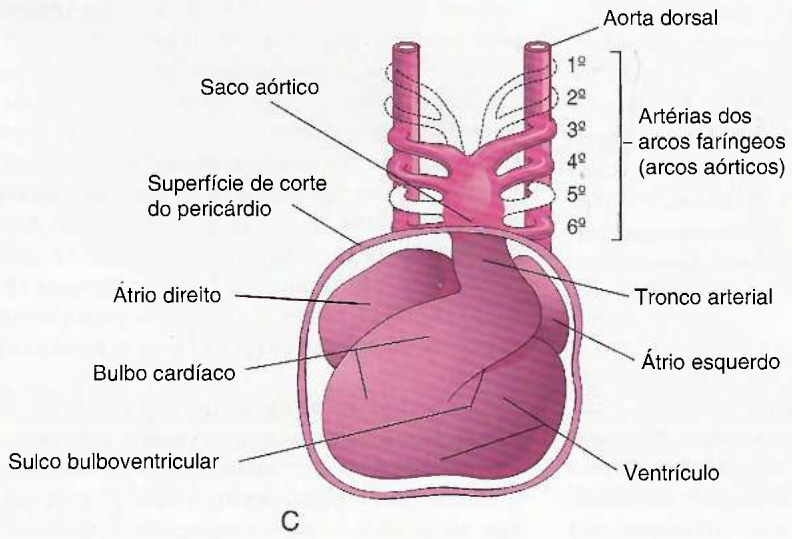


Figura 13-10. **A**, Corte sagital do coração primitivo (cerca de 24 dias) mostrando o fluxo sangüíneo através de suas cavidades (*setas*). **B**, Vista dorsal do coração (cerca de 26 dias), ilustrando os cornos do seio venoso e a localização dorsal do átrio primitivo. **C**, Vista ventral do coração e arcos aórticos (cerca de 35 dias). A parede ventral do saco pericárdico foi removida para mostrar o coração na cavidade pericárdica.

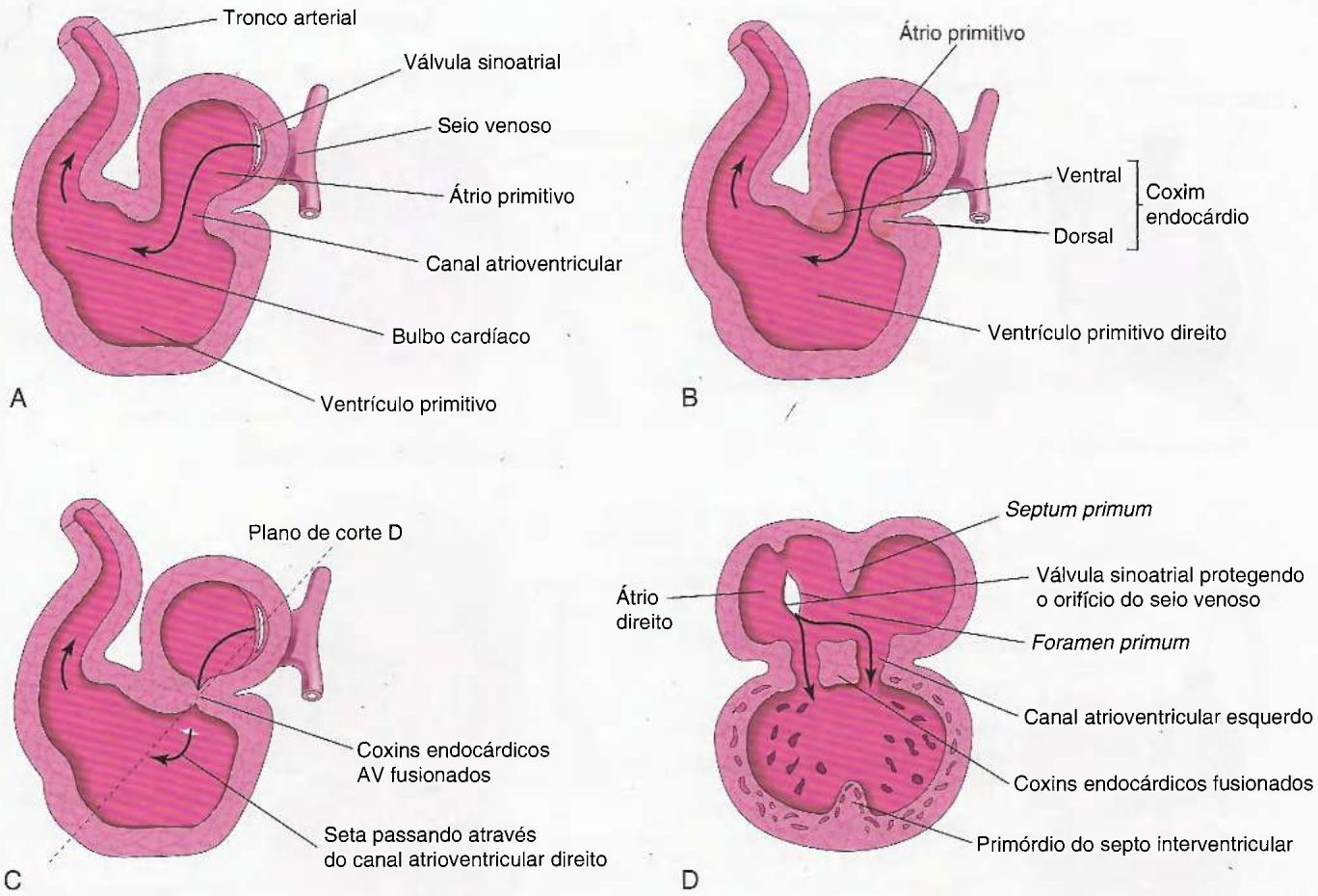


FIGURA 13-11. **A** a **C**, Corte sagital do coração durante a quarta e a quinta semana, ilustrando o fluxo sangüíneo através de suas cavidades e a divisão do canal atrioventricular. As *setas* estão passando pelo orifício sinoatrial (SA) **D**, Corte coronal do coração no plano mostrado em **C**. Note que os septos interatrial e interventricular começaram a se desenvolver.

septum primum (Fig. 13-13*E*). O *septum secundum* forma uma divisão incompleta entre os átrios; conseqüentemente, se forma um **forame oval** (Latim *foramen ovale*). A parte cranial do *septum primum*, inicialmente presa ao teto do átrio esquerdo, desaparece gradualmente (Fig. 13-13G_1 e H_1). A parte remanescente do *septum primum*, presa aos coxins endocárdicos fusionados, forma a **válvula do forame oval,** em forma de aba.

Antes do nascimento, o forame oval permite que a maior parte do sangue oxigenado que entra no átrio direito pela VCI passe para o átrio esquerdo (Fig. 13-14*A*) e impede a passagem do sangue em direção oposta, porque o *septum primum* se fecha contra o relativamente rígido *septum secundum* (Fig. 13-14*B*). Após o nascimento, o forame oval normalmente se fecha devido a uma pressão maior no átrio esquerdo em relação ao esquerdo. Com aproximadamente 3 meses de idade, a válvula do forame oval se funde do o *septum secundum*, formando a **fossa oval** (Fig. 13-52).

Mudanças no Seio Venoso

Inicialmente, o seio venoso se abre no centro da parede dorsal do átrio primitivo e os seus cornos direito e esquerdo são aproximadamente do mesmo tamanho (Fig. 13-15*A*). O aumento progressivo do corno direito é decorrente de dois **desvios do sangue da esquerda para a direita:**

- O *primeiro desvio* resulta das alterações das veias vitelínica e umbilical, discutidas anteriormente.
- O *segundo desvio* ocorre quando as veias cardinais se tornam conectadas por uma anastomose (Fig. 13-5*B* e *C*). Essa comunicação desvia o sangue da veia cardinal esquerda para a direita. O desvio torna-se, finalmente, a **veia braquiocefálica esquerda**. A veia cardinal anterior direita e a veia cardinal comum direita se tornam a VCS (Fig. 13-15*C*).

No final da quarta semana, o corno direito é notavelmente maior do que o esquerdo (Fig. 13-15*A*). Enquanto isso ocorre, o **orifício sinoatrial (SA)** se move para a direita e se abre na porção do átrio primitivo que se tornará, no adulto, o átrio direito (Figs. 13-11 e 13-15*C*). À medida que o corno direito cresce, ele recebe todo o sangue da cabeça e do pescoço através da VCS, e da placenta e da região caudal do corpo através da VCI. Inicialmente, o **seio venoso** é uma câmara separada do coração e se abre na parede dorsal do átrio direito (Fig. 13-10*A* e *B*). Conforme o desenvolvimento do coração avança, o corno esquerdo do seio venoso se torna o **seio coronário,** e o corno direito se incorpora à parede do átrio direito (Fig. 13-15*B* e *C*).

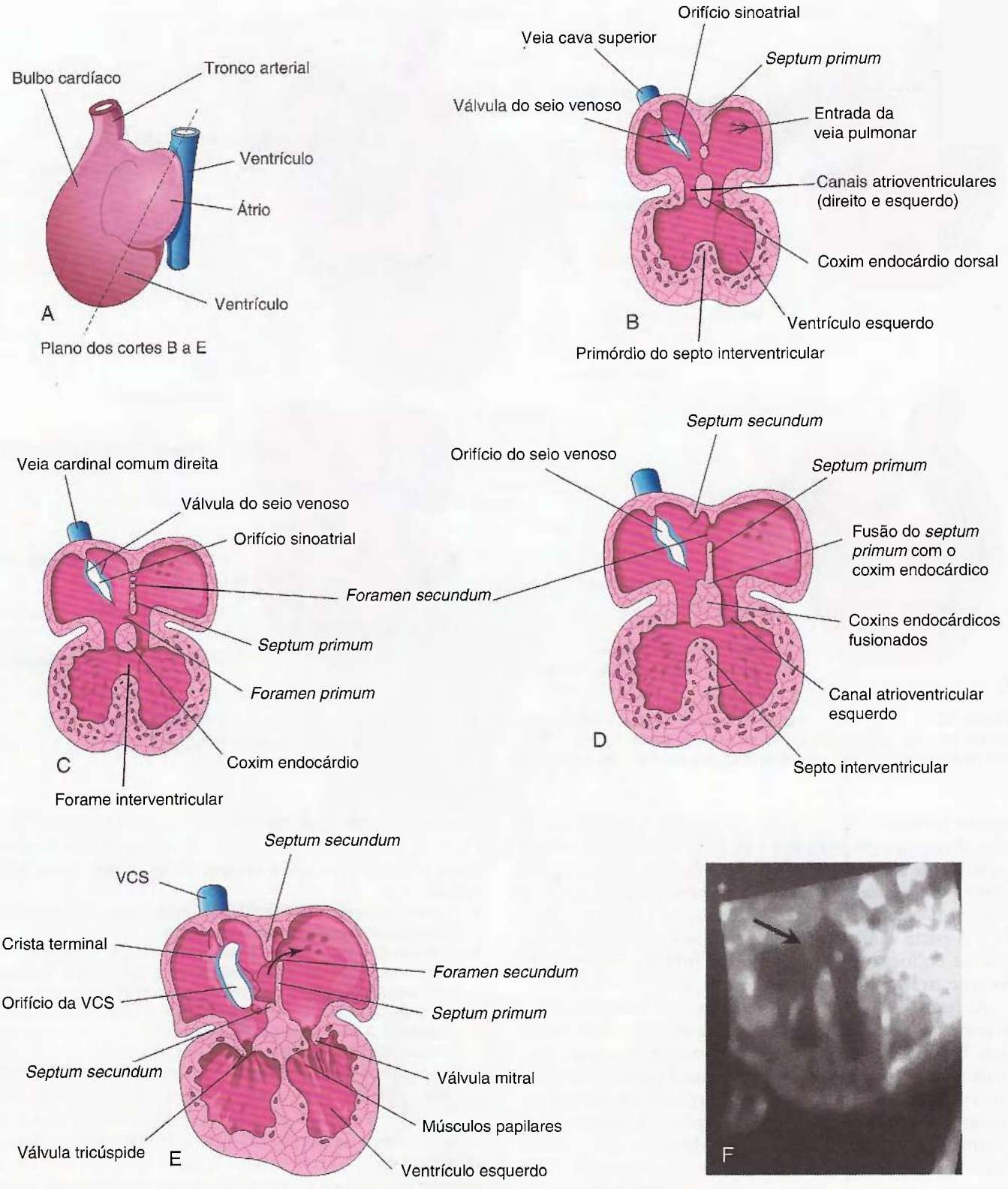


Figura 13-12. Desenhos do desenvolvimento do coração mostrando a septação do canal atrioventricular, do átrio e do ventrículo primitivo. **A**, Desenho mostrando o plano dos cortes. **B**, Corte frontal do coração durante a quarta semana (cerca de 28 dias) mostrando o aspecto inicial do *septum primum*, do septo interventricular e do coxim endocárdico dorsal. **C**, Corte semelhante do coração (cerca de 32 dias), mostrando perfurações na parte dorsal do *septum primum*. **D**, Corte do coração (cerca de 35 dias) mostrando o *foramen secundum*. **E**, Cerca de 8 semanas, mostrando o coração após a sua septação em quatro cavidades. A *seta* indica o fluxo de sangue bem oxigenado do átrio direito para o esquerdo. **F**, Ultra-sonografia de um feto no segundo trimestre mostrando as quatro cavidades do coração. Note o *septum secundum* (*seta*) e a aorta descendente. (Cortesia do Dr. G.J. Reid, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Women's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

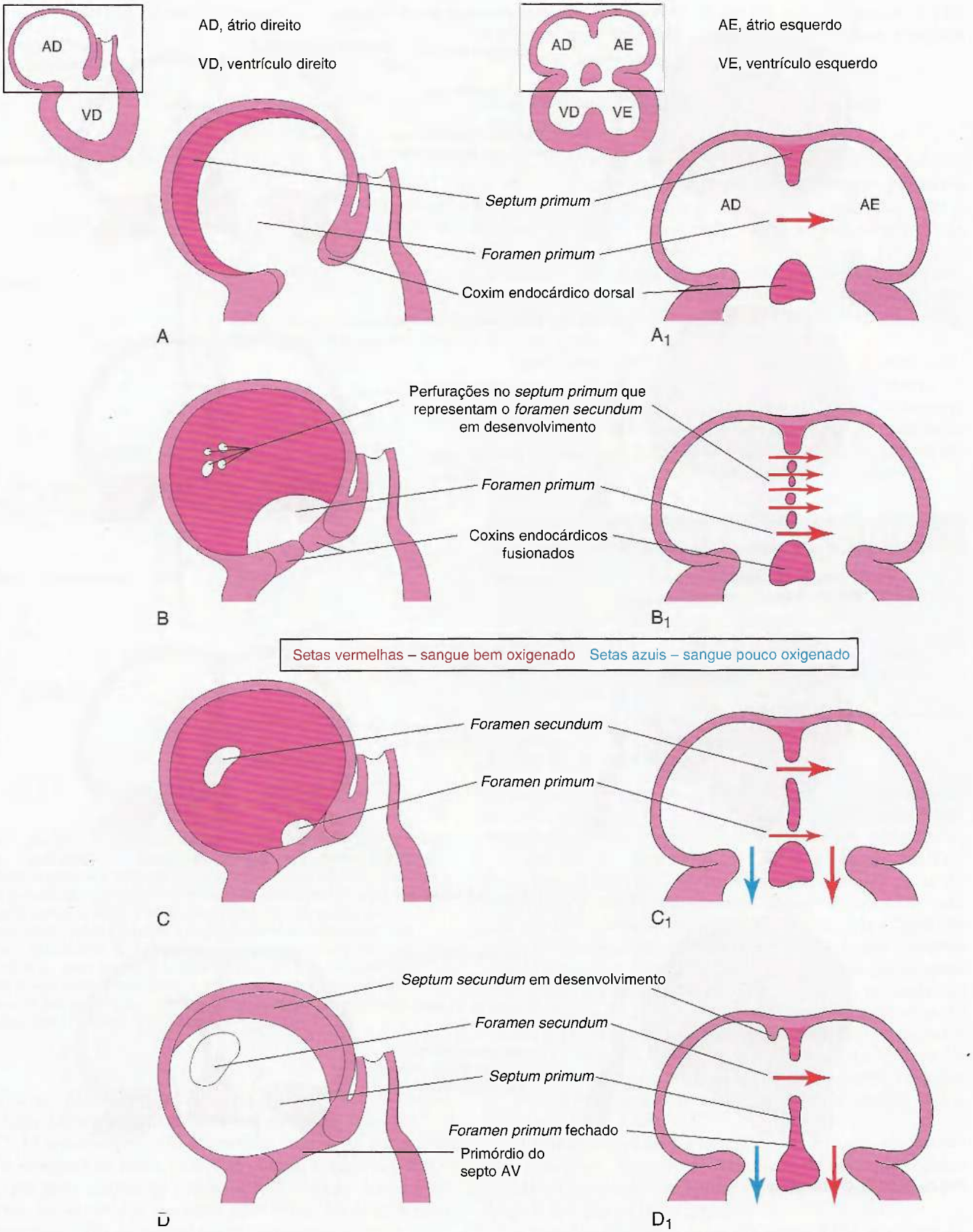


Figura 13-13. Desenhos esquemáticos ilustrando estágios progressivos da septação do átrio primitivo. **A** a **H**, São vistas do septo interatrial em desenvolvimento como observado do lado direito. $\mathbf{A}_1$ a $\mathbf{H}_1$ são cortes coronais do septo interatrial em desenvolvimento. Note que, conforme o *septum secundum* cresce, ele se sobrepõe à abertura do *septum primum* (*foramen secundum*). Observe a válvula do forame oval em $\mathbf{G}_1$ e $\mathbf{H}_1$. Quando a pressão no átrio direito excede a do átrio esquerdo o sangue passa do lado direito para o esquerdo do coração. Quando as pressões são iguais ou maiores no átrio esquerdo, a válvula fecha o forame oval ($\mathbf{G}_1$).

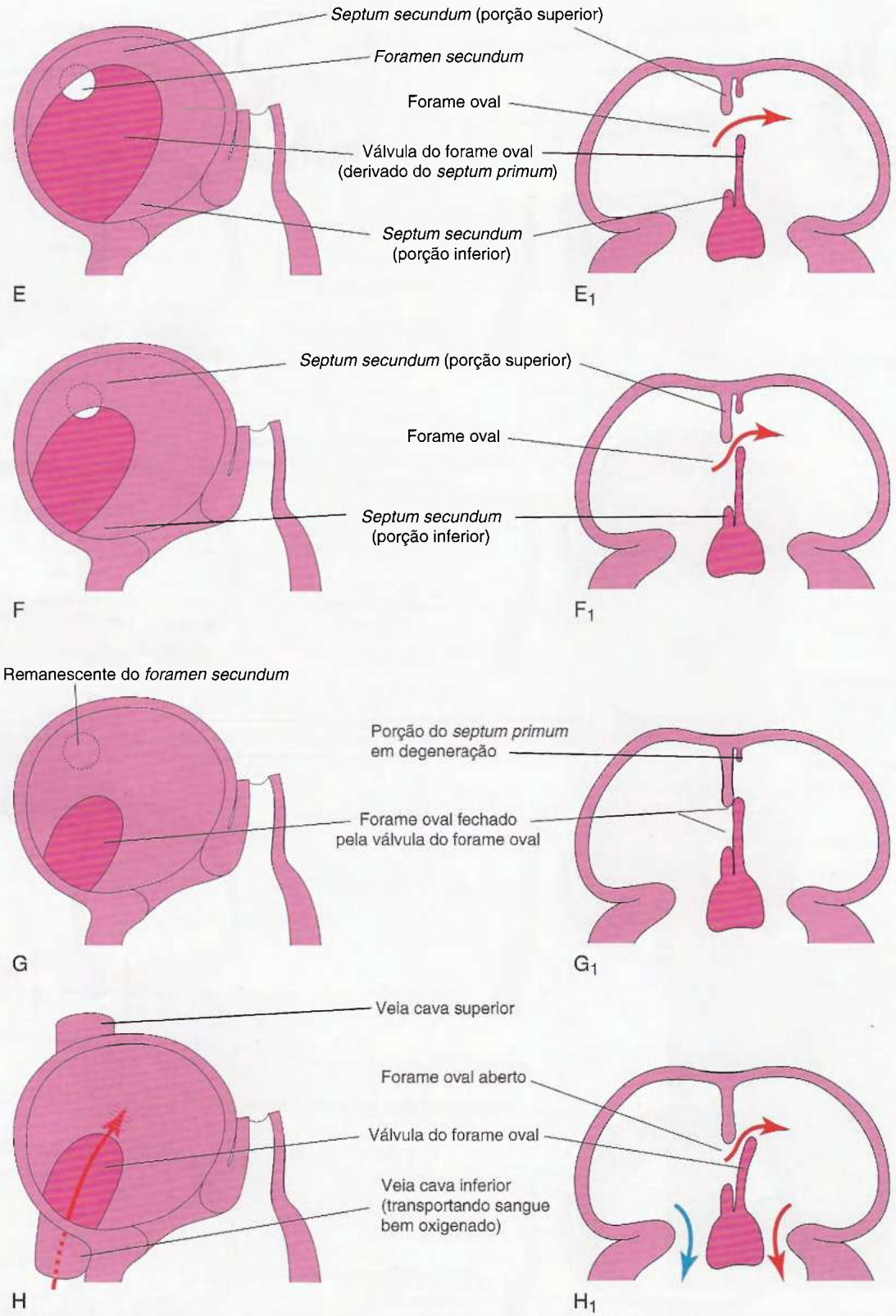


Figura 13-13. *Continuação.*

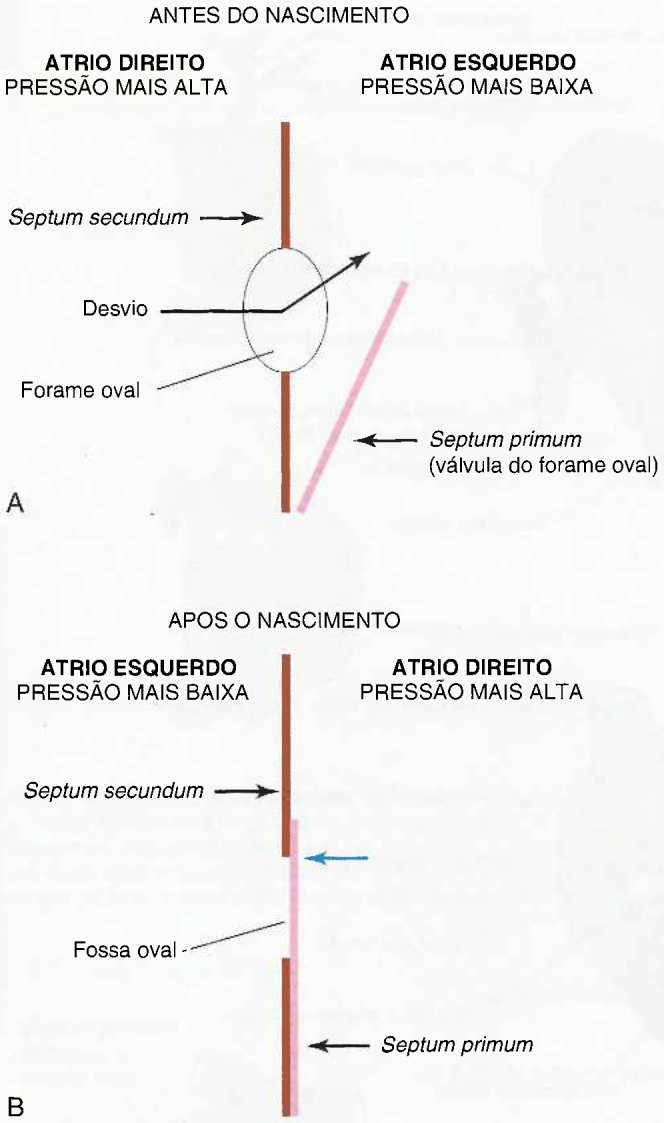


Figura 13-14. Diagramas ilustrando as relações do *septum primum* com o forame oval e o *septum secundum*. **A**, Antes do nascimento, o sangue oxigenado é desviado do átrio direito, através do forame oval, para o átrio esquerdo quando a pressão se eleva. Quando a pressão cai no átrio direito, a válvula em forma de aba do forame oval é pressionada contra o *septum secundum* relativamente rígido. Isto fecha o forame oval. **B**, Após o nascimento, a pressão no átrio esquerdo se eleva quando o sangue retorna dos pulmões, que agora estão funcionando. Finalmente, o *septum primum* é pressionado contra o *septum secundum* e se adere a ele, fechando permanentemente o forame oval e formando a fossa oval.

Por ser derivada do seio venoso, a parte lisa da parede do átrio direito é chamada de ***sinus venarum*** (Fig. 13-15*B* e *C*). O remanescente da superfície interna da parede do átrio direito e da bolsa muscular cônica, a **aurícula direita**, tem uma aparência rugosa e trabeculada. Essas duas partes são derivadas do átrio primitivo. A parte lisa e a parte rugosa são demarcadas internamente, no átrio direito, por uma crista longitudinal vertical, a **crista terminal**, e, externamente, por um sulco raso, o **sulco terminal**.

A *crista terminal* representa a parte cranial da válvula sinoatrial direita (Fig. 13-15*C*); a parte caudal dessa válvula forma a válvula da VCI e do seio coronário. A válvula sinoatrial esquerda se funde com o *septum secundum* e é incorporada com ele ao septo interatrial.

Veia Pulmonar Primitiva e Formação do Átrio Esquerdo

A maior parte da parede do átrio esquerdo é lisa, por ser formada pela incorporação da **veia pulmonar primária** (Fig. 13-16). Essa veia se desenvolve como um brotamento da parede atrial dorsal, junto ao lado esquerdo do *septum primum*. À medida que o átrio se expande, a veia pulmonar primária e os seus principais ramos são gradativamente incorporados à parede do átrio esquerdo. Como resultado, quatro veias pulmonares são formadas (Fig. 13-16*C* e *D*).

Estudos moleculares confirmaram que mioblastos arteriais migram para as paredes das veias pulmonares. O significado funcional desse músculo cardíaco pulmonar (miocárdio pulmonar) é desconhecido. A pequena aurícula esquerda é derivada do átrio primitivo; sua superfície interna tem um aspecto rugoso e trabeculado.

Conexões Venosas Pulmonares Anômalas

Nas conexões venosas pulmonares anômalas totais, nenhuma das veias pulmonares se junta ao átrio esquerdo. Elas se abrem do átrio direito ou em uma ou ambas as veias sistêmicas. Nas conexões venosas pulmonares parcialmente anômalas, uma ou mais veias pulmonares têm conexões anômalas semelhantes; as outras têm conexões normais.

Septação do Ventrículo Primitivo

A divisão do ventrículo primitivo é inicialmente indicada pela crista muscular mediana – o **septo interventricular (IV) primário** – no assoalho do ventrículo, próximo do seu ápice (Fig. 13-12*B*) tem uma borda côncava livre (Fig. 13-17*A*). Inicialmente, a maior parte de seu tamanho resulta da dilatação dos ventrículos em cada um dos lados desse septo IV (Fig. 13-17*B*). Mais tarde, há ativa proliferação de mioblastos no septo, o que aumenta o seu tamanho. Até a sétima semana, há um forame interventricular em forma de crescente entre as bordas livres do septo IV e os coxins endocárdicos fusionados. O **forame IV** permite a comunicação entre os ventrículos direito e esquerdo (Figs. 13-17 e 13-18*B*). O forame IV comumente se fecha no final da sétima semana, enquanto as cristas bulbares se fusionam com os coxins endocárdicos (Fig. 13-18*C* a *E*).

O **fechamento do forame IV** e a formação da porção membranácea do septo IV resultam da fusão de tecidos de três fontes: a crista bulbar direita, a crista bulbar esquerda e o coxim endocárdico.

A **porção membranácea do septo IV** é derivada de uma extensão de tecidos desde o lado direito do coxim endocárdico até a porção muscular do septo IV. Esse tecido se funde com o **septo aorticopulmonar** e a porção muscular espessa do septo IV (Figs. 13-18*E* e 13-19*C*).

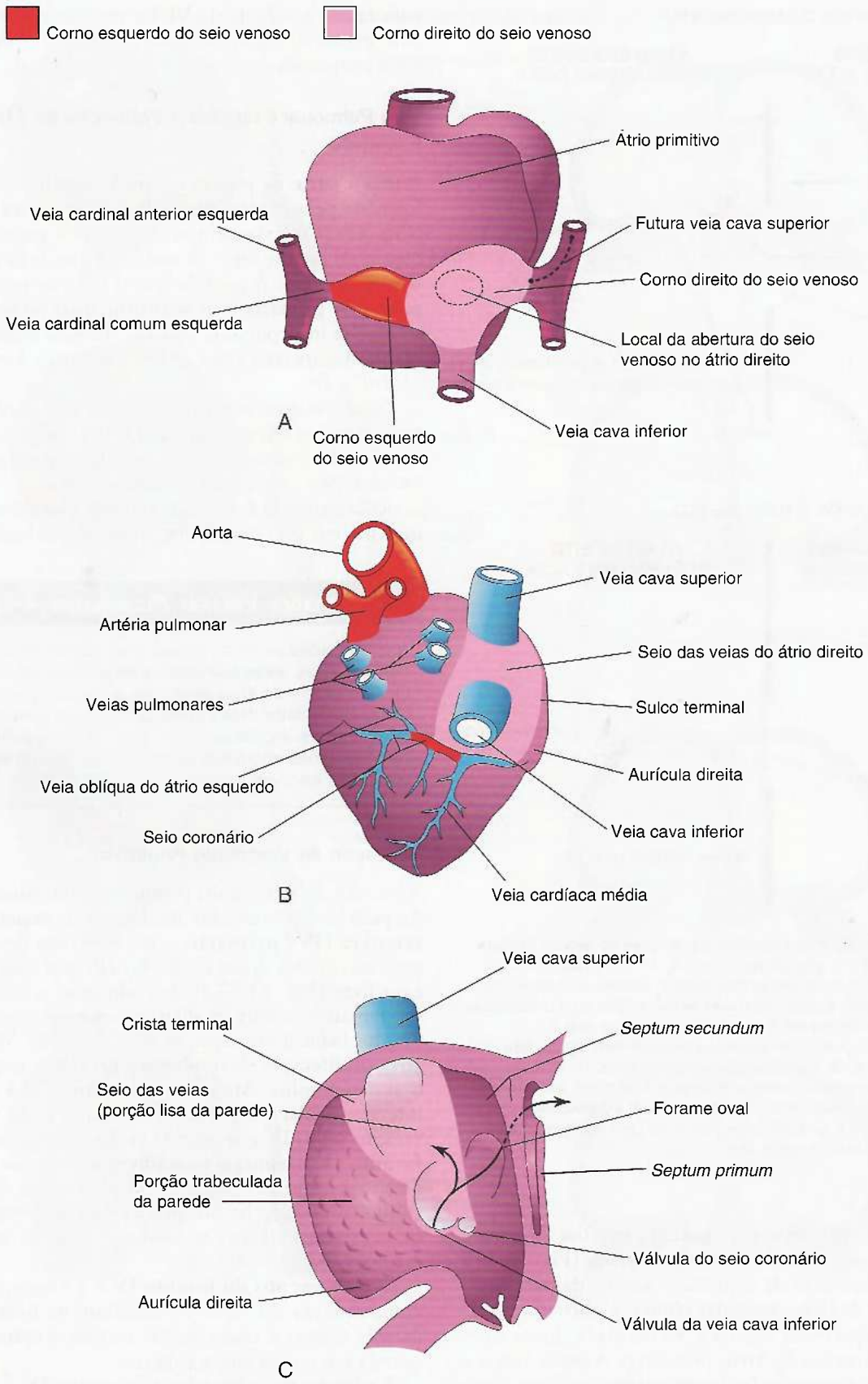


Figura 13-15. Diagramas ilustrando o destino do seio venoso. **A**, Vista dorsal do coração (cerca de 26 dias) mostrando o átrio primitivo e o seio venoso. **B**, Vista dorsal na oitava semana após a incorporação do corno direito do seio venoso no átrio direito. O corno esquerdo do seio venoso se tornou o seio coronário. **C**, Vista interna do átrio direito fetal mostrando (1) a parte lisa da parede do átrio direito – seio das veias (*sinus venarum*) derivado do corno direito do seio venoso, e (2) a crista terminal e as válvulas da veia cava inferior e do seio coronário derivadas da válvula sinoatrial. O átrio primitivo direito se torna a aurícula direita, uma bolsa muscular cônica.

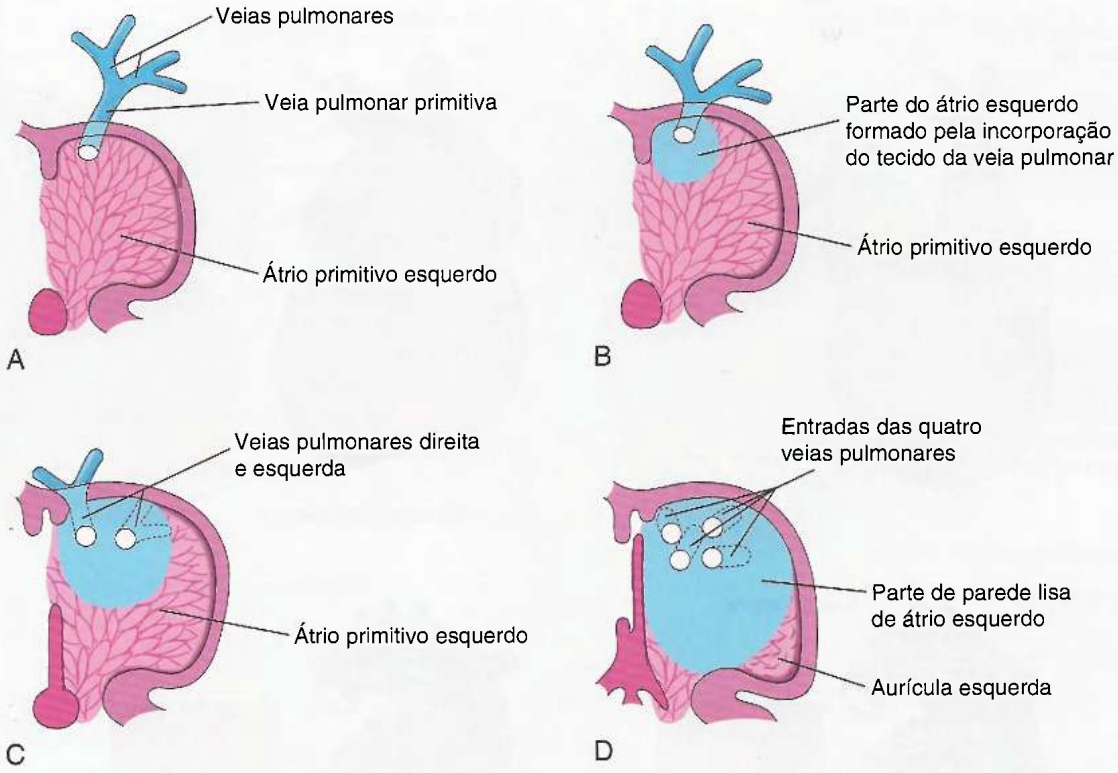


Figura 13-16. Desenhos esquemáticos ilustrando a incorporação da veia pulmonar ao átrio esquerdo. **A**, Com 5 semanas, mostrando a veia pulmonar comum se abrindo no átrio esquerdo primitivo. **B**, Estágio posterior, mostrando a incorporação parcial da veia pulmonar comum. **C**, Com 6 semanas, mostrando as aberturas das duas veias pulmonares no átrio esquerdo resultado da incorporação da veia pulmonar comum. **D**, Com 8 semanas, mostrando quatro veias pulmonares com orifícios atriais separados. O átrio primitivo esquerdo se torna a aurícula esquerda, um apêndice tubular do átrio. A maior parte do átrio esquerdo é formada pela incorporação da veia pulmonar primitiva e de seus ramos.

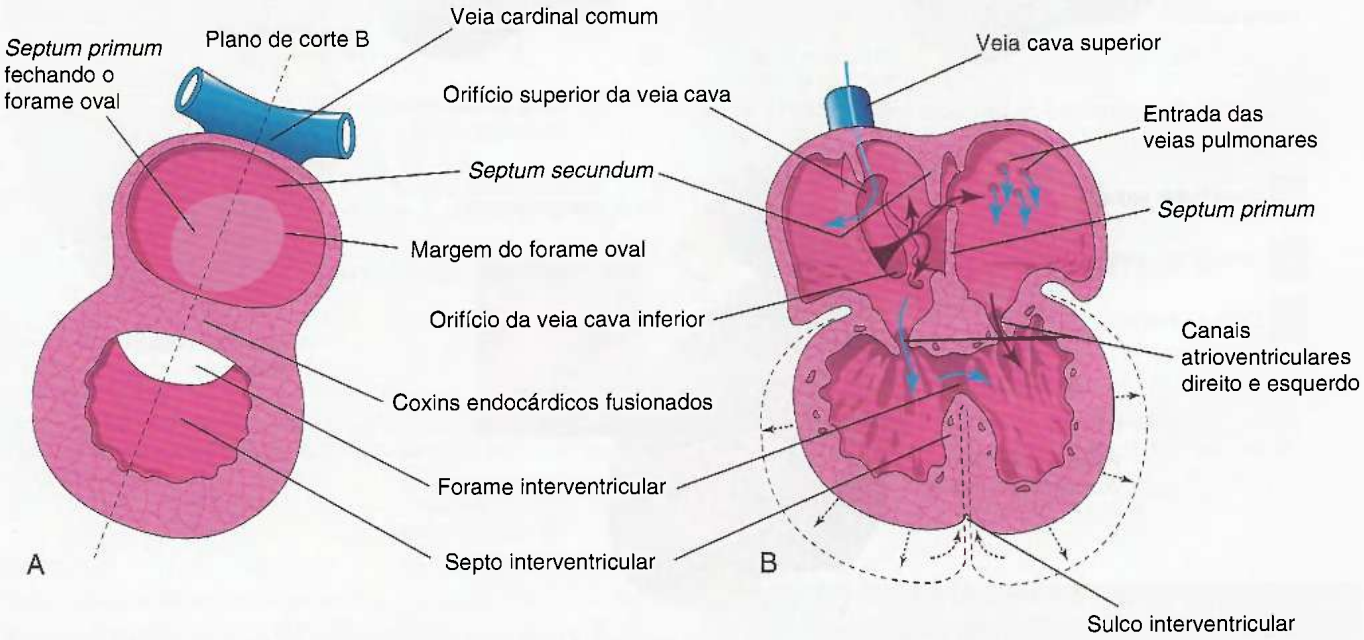


Figura 13-17. Diagramas esquemáticos ilustrando a septação do coração primitivo. **A**, Corte sagital no final da quinta semana mostrando os septos e os forames cardíacos. **B**, Corte coronal em estágio ligeiramente mais avançado ilustrando as direções do fluxo sangüíneo no coração (*setas azuis*) e a expansão dos ventrículos (*setas pretas*).

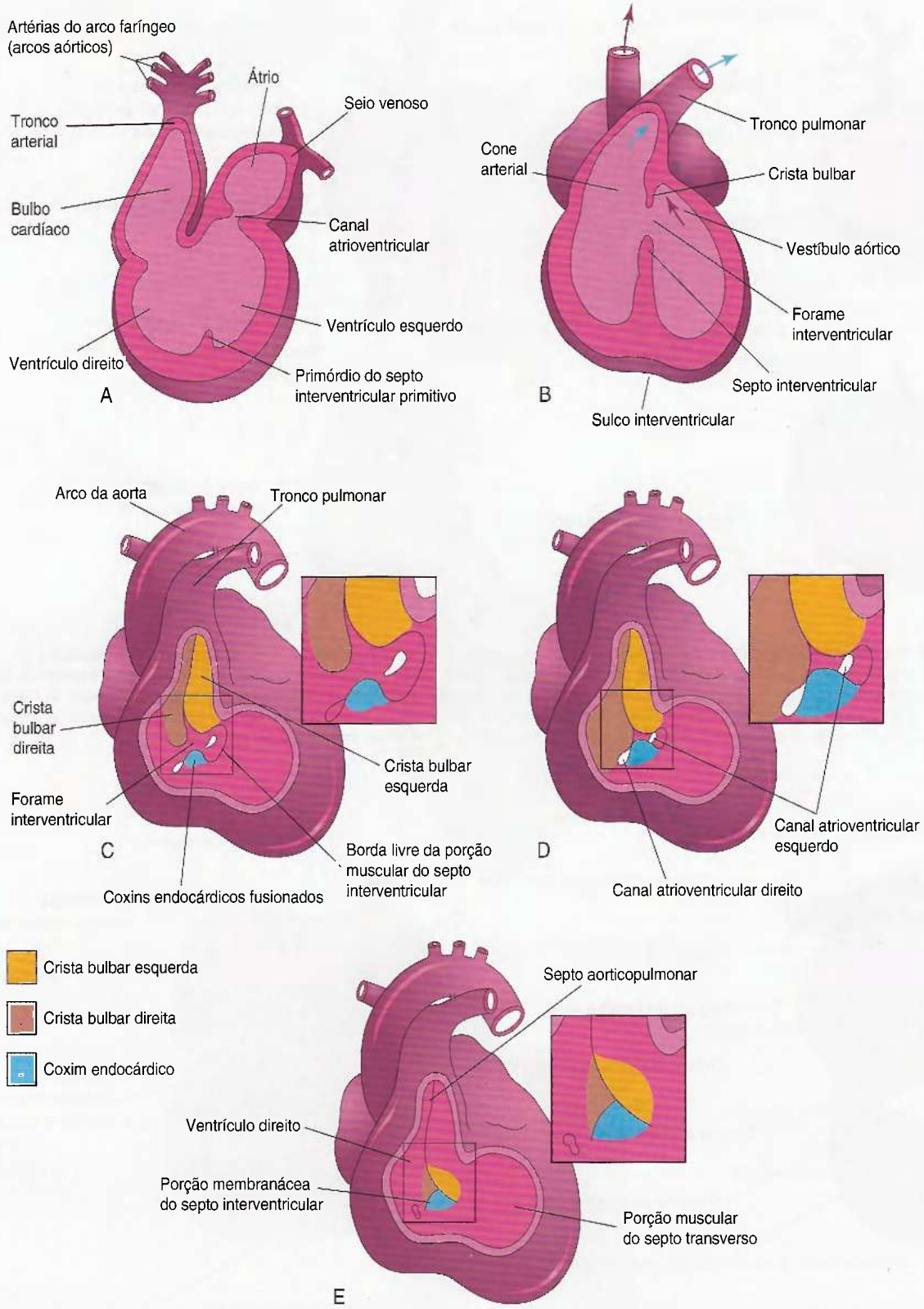


Figura 13-18. Esquemas ilustrando a incorporação do bulbo cardíaco ao ventrículo e a septação do bulbo cardíaco e do tronco arterial em aorta e tronco pulmonar. **A**, Corte sagital na quinta semana, mostrando o bulbo cardíaco como uma das câmaras do coração primitivo. **B**, Corte esquemático na sexta semana, após o bulbo cardíaco ter sido incorporado ao ventrículo para se tornar o cone arterial (infundíbulo) do ventrículo direito e o vestíbulo aórtico do ventrículo esquerdo. A *seta* indica o fluxo sangüíneo. **C** a **E**, Desenhos esquemáticos mostrando o fechamento do forame interventricular e a formação da porção membranácea do septo interventricular. As paredes do tronco arterial, do bulbo cardíaco e do ventrículo direito foram removidas. **C**, Com 5 semanas, mostrando as cristas bulbares e a fusão dos coxins endocárdicos. **D**, Com 6 semanas, mostrando como a proliferação do tecido subendocárdico diminui o forame interventricular. **E**, Com 7 semanas, mostrando as cristas bulbares fusionadas, a porção membranácea do septo interventricular formada por extensões de tecido do lado direito dos coxins endocárdicos e o fechamento do forame interventricular.

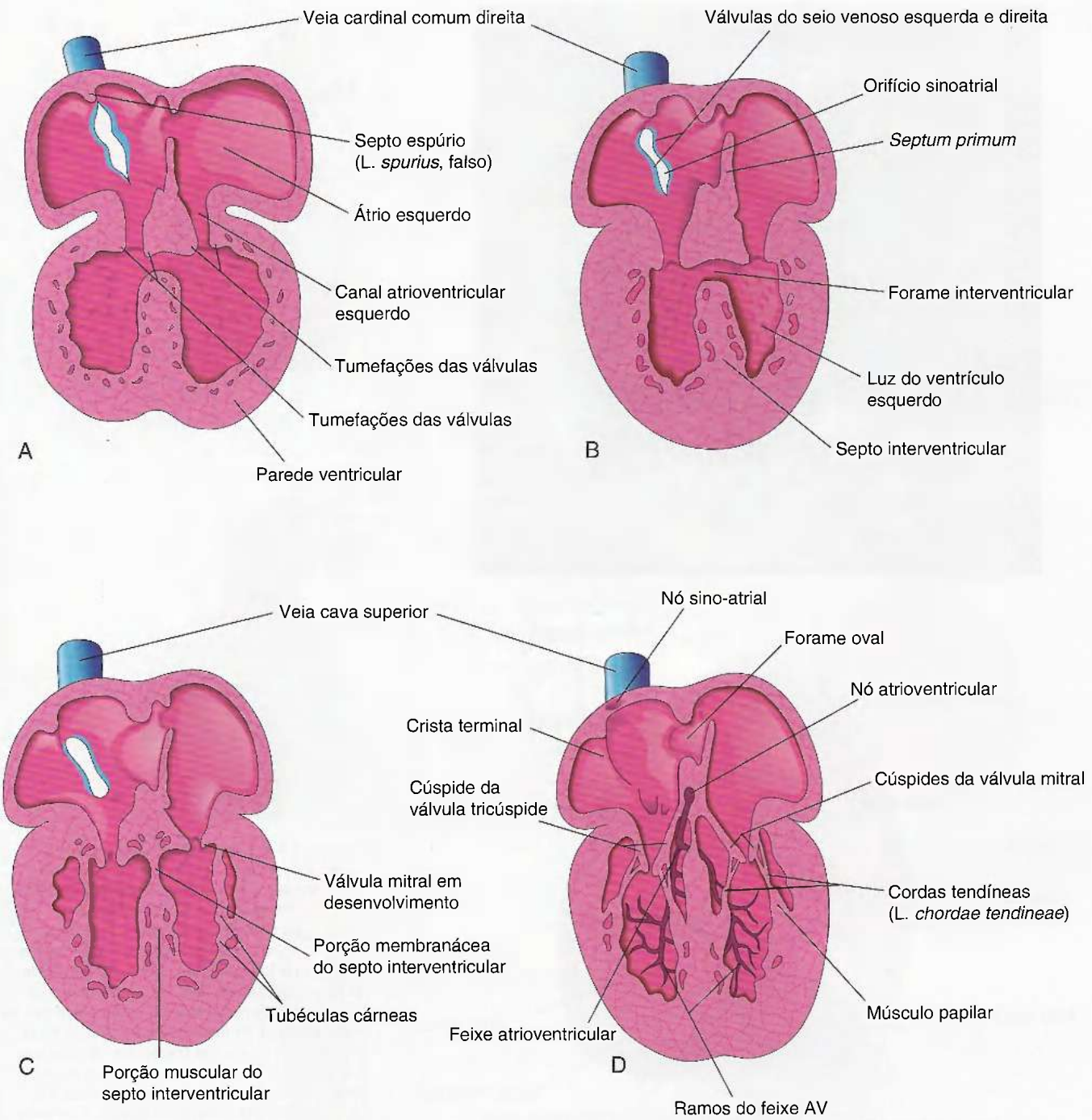


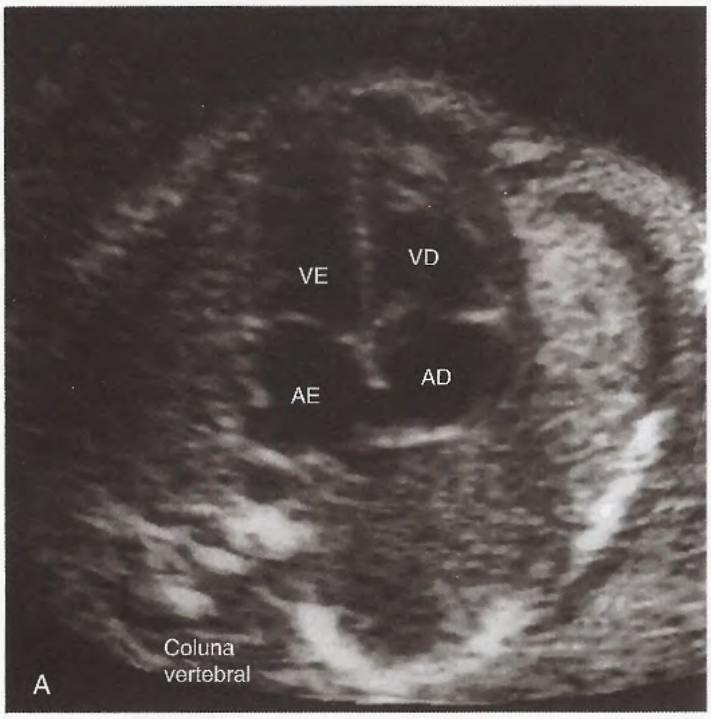
Figura 13-19. Cortes esquemáticos do coração ilustrando estágios sucessivos do desenvolvimento das válvulas atrioventriculares, cordas tendíneas e músculos papilares. **A**, Com 5 semanas. **B**, Com 6 semanas. **C**, Com 7 semanas. **D**, Com 20 semanas, mostrando o sistema de condução do coração.

Após o fechamento do forame IV, o tronco pulmonar fica em comunicação com o ventrículo direito e a aorta se comunica com o ventrículo esquerdo (Fig. 13-18*E*).

A cavitação das paredes ventriculares forma uma esponja de feixes musculares – ***trabeculae carneae***. Alguns desses feixes se tornam os **músculos papilares** e cordas tendíneas (L. *chordae tendineae*). As cordas tendíneas estendem-se dos músculos papilares às válvulas atrioventriculares (Fig. 13-19*C* e *D*).

Ultra-sonografia Cardíaca Fetal

O exame cardíaco usando ultra-sonografia de alta resolução em tempo real geralmente é realizado entre 18 e 22 semanas de gestação (Fig. 13-20) porque o coração já é suficientemente grande para ser facilmente examinado; entretanto, a anatomia cardíaca fetal pode ser estudada bem antes, já durante a 16ª semana, se necessário.



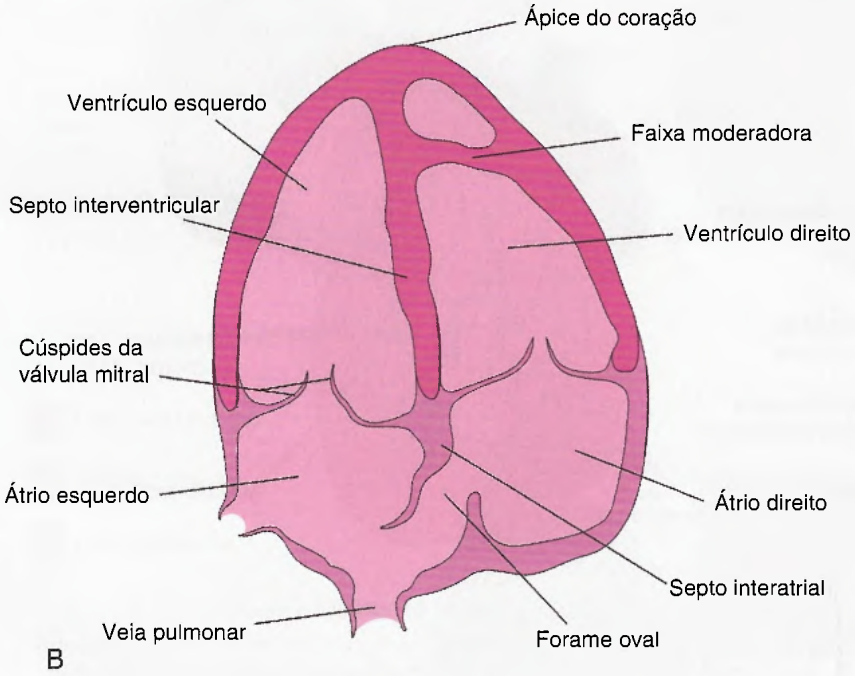


Figura 13-20. **A**, Imagem ultra-sonográfica mostrando a visão das quatro cavidades do coração de um feto de aproximadamente 20 semanas de gestação. **B**, Esquema para orientação (modificado da AIUM Technical Bulletin – Performance of Basic Fetal Cardiac Ultrasound Examination). O exame foi obtido através do tórax do feto. Os ventrículos e os átrios estão bem formados e estão presentes as duas válvulas atrioventriculares (AV). A faixa moderadora é uma das trabéculas cárneas que carreia parte do ramo direito do feixe AV. AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; AD, átrio direito; VD, ventrículo direito. (Cortesia de Wesley Lee, MD, Division of Fetal Imaging, William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI.)

Septação do Bulbo Cardíaco e do Tronco Arterial

Durante a quinta semana de desenvolvimento, a ativa proliferação de células mesenquimais nas paredes do bulbo cardíaco resulta na formação de **cristas bulbares** (Figs. 13-18*C* e *D* e 13-21*B* e *C*). Cristas semelhantes se formam no tronco arterial em continuidade com as cristas bulbares. As **cristas do tronco** e as cristas bulbares são derivadas principalmente do mesênquima da crista neural. As **células da crista neural** migram através da faringe primitiva e dos arcos faríngeos para alcançar as cristas. À medida que isso acontece, as cristas bulbares e do tronco sofrem uma espiralização de 180°. A orientação da espiralização das cristas é causada provavelmente pelas correntes de sangue vindas do ventrículo, o que resulta na formação de um **septo aorticopulmonar** espiral quando as cristas se fundem (Fig. 13-21*D* a *G*). Esse septo divide o bulbo cardíaco e o tronco arterial em dois canais, a aorta e o tronco pulmonar. Devido à espiralização do septo aorticopulmonar, o **tronco pulmonar** se

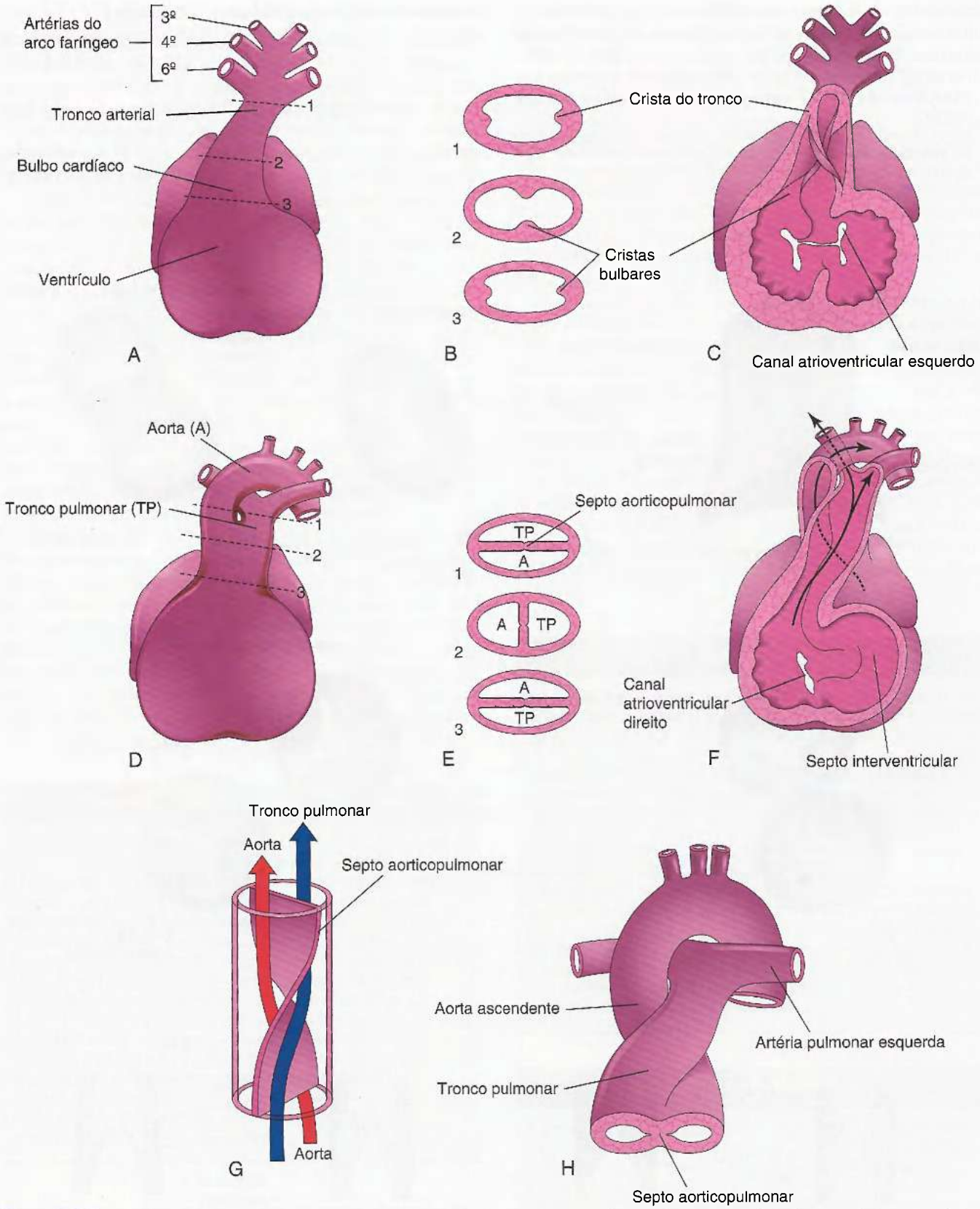


Figura 13-21. Septação do bulbo cardíaco e do tronco arterial. **A**, Vista ventral do coração na quinta semana. As *linhas tracejadas* e as *setas* indicam os níveis dos cortes mostrados em **B**. **B**, Cortes transversais do tronco arterial e do bulbo cardíaco ilustrando as cristas do tronco e bulbares. **C**, A parede ventral do coração e do tronco arterial foi removida para demonstrar as cristas. **D**, Vista ventral do coração após a septação do tronco arterial. As *linhas tracejadas* e as *setas* indicam os níveis dos cortes mostrados em **E**. **E**, Cortes através da aorta (A) recentemente formada e tronco pulmonar (TP) mostrando o septo aorticopulmonar. **F**, Com 6 semanas. A parede ventral do coração e do tronco pulmonar foi removida para mostrar o septo aorticopulmonar. **G**, Esquema ilustrando a forma em espiral do septo aorticopulmonar. **H**, Desenho mostrando as grandes artérias (aorta ascendente e tronco pulmonar) se enroscando entre si quando deixam o coração.

torce ao redor da **aorta ascendente** (Fig. 13-21*H*). O bulbo cardíaco é incorporado às paredes dos ventrículos definitivos (Fig. 13-18*A* e *B*):

- No ventrículo direito, o bulbo cardíaco é representado pelo **cone arterial** (infundíbulo), que dá origem ao tronco pulmonar.
- No ventrículo esquerdo, o bulbo cardíaco forma as paredes do **vestíbulo aórtico,** a porção da cavidade ventricular logo abaixo da válvula aórtica.

Desenvolvimento das Válvulas Cardíacas

Quando a septação do tronco arterial está próxima de se completar (Fig. 13-21*A* a *C*), as **válvulas semilunares** começam a se desenvolver a partir de três tumefações de tecido subendocárdico ao redor dos orifícios da aorta e do tronco pulmonar. Essas tumefações são escavadas e remodeladas para formar três cúspides de paredes delgadas (Figs. 13-19*C* e *D* e 13-22). As **válvulas atrioventri-**

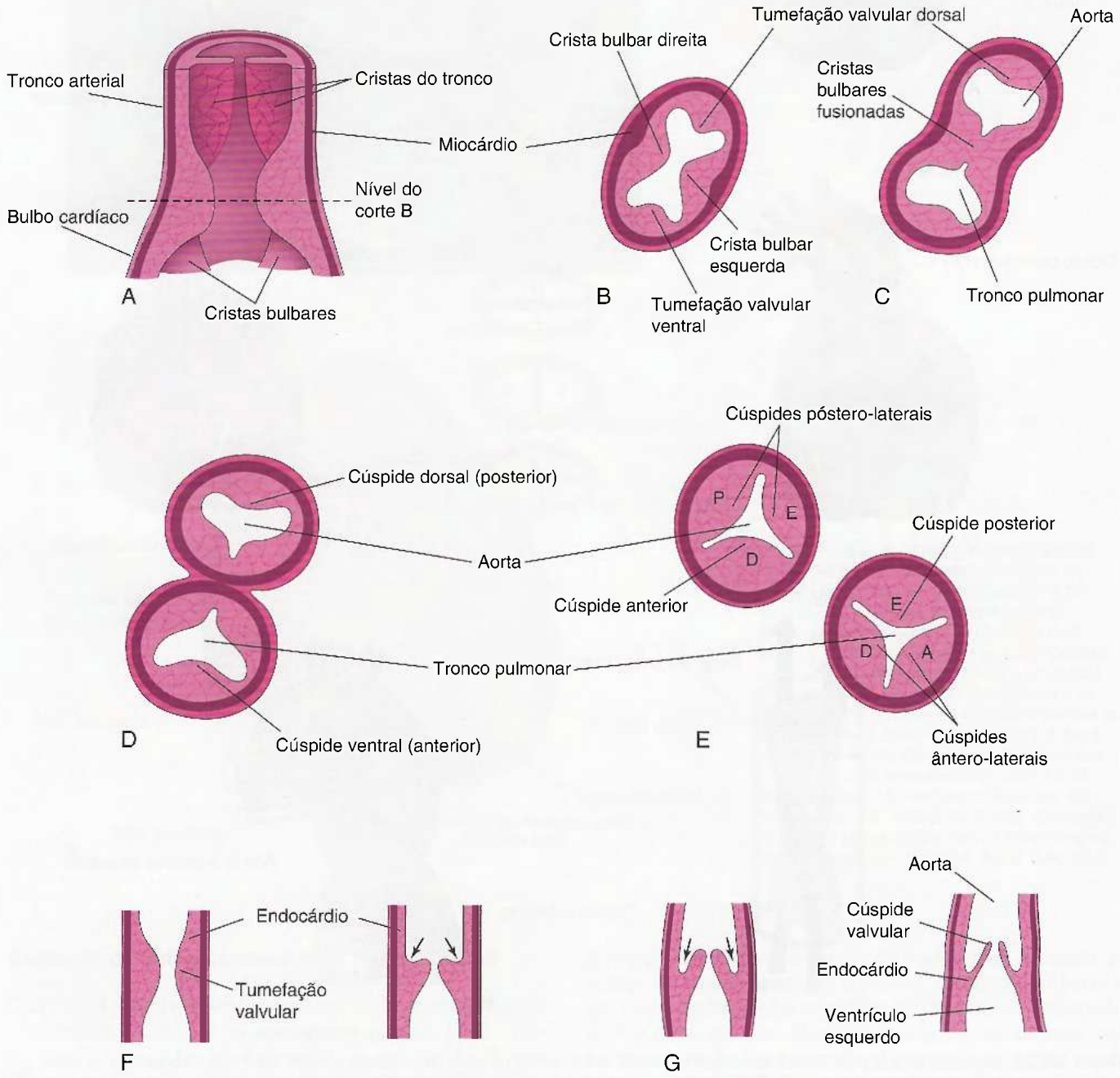


Figura 13-22. Desenvolvimento das válvulas semilunares da aorta e do tronco pulmonar. **A**, Esquema de um corte do tronco arterial e do bulbo cardíaco mostrando as tumefações valvulares. **B**, Corte transversal do bulbo cardíaco. **C**, Corte semelhante após a fusão das cristas bulbares. **D**, Formação das paredes e das válvulas da aorta e do tronco pulmonar. **E**, A rotação dos vasos estabeleceu as relações adultas das válvulas. **F** e **G**, Cortes longitudinais da junção aorticoventricular ilustrando estágios sucessivos na escavação (*setas*) e adelgaçamento das tumefações para formar as cúspides valvulares.

culares (AV) (válvulas tricúspide e mitral) desenvolvem-se igualmente de proliferações tissulares ao redor dos canais AV.

Sistema de Condução do Coração

Inicialmente, o tecido muscular atrial e ventricular são contínuos. O átrio primitivo atua como um marca-passo provisório do coração. O **nó sinoatrial (SA)** desenvolve-se durante a quinta semana. Originalmente, ele está na parede direita do seio venoso, mas é incorporado, junto com o seio, à parede do átrio direito (Fig. 13-19*D*). Esse nó está localizado na parte alta do átrio direito, próximo à entrada da VCS. Após a incorporação do seio venoso, células de sua parede esquerda são encontradas na base do septo interatrial, logo à frente da abertura do seio coronário. Junto com as células da região AV, elas formam o **nó** e o **feixe AV**, que estão localizados logo acima do coxim endocárdico. As fibras originadas do feixe AV passam do átrio para o ventrículo e se dividem formando os **ramos** direito e esquerdo **do feixe**. Os ramos do feixe são distribuídos através do miocárdio ventricular (Fig. 13-19*D*).

O nó SA, o nó AV e o feixe AV são ricamente inervados; entretanto, o sistema condutor está bem desenvolvido antes de esses nervos entrarem no coração. Esse tecido especializado é normalmente a única via dos átrios para os ventrículos porque, quando se desenvolvem as quatro câmaras do coração, cresce entre elas uma faixa de tecido conjuntivo do epicárdio. Esse tecido subseqüentemente separa a musculatura atrial da musculatura do ventrículo e forma parte do **esqueleto cardíaco** (esqueleto fibroso do coração).

Anomalias do Sistema de Condução

As anomalias no sistema condutor podem ocasionar morte súbita durante a infância. Essas anomalias foram observadas em corações de várias crianças que tiveram morte repentina por uma doença diagnosticada como **síndrome da morte súbita infantil** (SMSI). A SMSI é a causa mais comum de doença pós-natal em países desenvolvidos, geralmente responsável por 40% a 50% das mortes infantis durante o primeiro ano de vida. O mais provável é que nenhum mecanismo único seja responsável pela morte súbita e inesperada desses bebês aparentemente saudáveis. Existem sugestões de que eles têm uma anomalia no sistema nervoso autônomo. Uma **anomalia no desenvolvimento do tronco cerebral** ou o retardo na maturação da neurorregulação do controle cardiorrespiratório parecem ser as hipóteses mais prováveis.

ANOMALIAS DO CORAÇÃO E DOS GRANDES VASOS

Os defeitos congênitos do coração (DCCs) são comuns, com uma freqüência de 6 a 8 casos em cada 1.000 nascimentos. Alguns casos de DCC são causados por um único gene ou por mecanismos cromossômicos. Outros defeitos resultam da exposição a teratógenos, tais como o vírus da rubéola (Capítulo 20); entretanto, em muitos casos a causa é desconhecida. Acredita-se que a maioria dos DCCs seja causada por fatores múltiplos, genéticos e ambientais (i.e., **herança multifatorial**), cada um com um efeito pequeno. Os aspectos moleculares do desenvolvimento cardíaco anormal são pouco compreendidos e a terapia genética para crianças com DCCs, atualmente, ainda é uma expectativa remota. Avanços tecnológicos recentes, como a ecocardiografia bidimensional em tempo real, permitem a detecção de DCC muito cedo, já na 17ª ou 18ª semana de desenvolvimento.

A maioria dos DCCs é bem tolerada durante a vida fetal; entretanto, ao nascimento, quando o feto perde o contato com a circulação materna, o impacto dos DCCs torna-se evidente. Alguns tipos de DCC causam muito pouca incapacidade; outros são incompatíveis com a vida extra-uterina. Devido aos avanços recentes na cirurgia cardiovascular, muitos tipos de DCC podem ser corrigidos cirurgicamente, e a cirurgia cardíaca fetal deverá estar disponível em breve para corrigir DCCs complexos. Nem todos os DCCs são descritos neste livro. A ênfase é para aqueles que são compatíveis com a vida ou são atualmente tratáveis por cirurgia. A discussão subseqüente das anomalias congênitas é compreensivelmente breve.

Dextrocardia

Se o tubo cardíaco se dobra para a esquerda em vez de se dobrar para a direita (Fig. 13-23), o coração fica deslocado para a direita e há uma transposição, na qual o órgão e seus grandes vasos estarão invertidos da esquerda para a direita como uma imagem no espelho. A dextrocardia é a mais freqüente anomalia posicional do coração. Na dextrocardia com *situs inversus* (transposição de vísceras tais como fígado), é baixa a incidência de defeitos cardíacos associados. Se não existem outras anomalias vasculares associadas, esses corações funcionam normalmente. Na dextrocardia isolada, a posição anormal do coração não é acompanhada pelo deslocamento de outras vísceras. Essa anomalia é comumente complicada por anomalias cardíacas graves (p. ex., ventrículo único e transposição arterial). O fator TGF-β nodal está envolvido no dobramento do tubo cardíaco. O seu papel na dextrocardia não está esclarecido.

Ectopia do Coração

Na ectopia do coração, uma condição extremamente rara, o coração está num local anormal (Fig. 13-24). Na forma torácica dessa ectopia, o coração está parcial ou completamente exposto na superfície do tórax. Ela está comumente associada a grande separação das metades do esterno e uma cavidade pericárdica aberta. A morte ocorre na maioria dos casos durante os primeiros dias após o nascimento, comumente por infecção, parada cardíaca ou hipoxemia. Se não existirem defeitos cardíacos graves, a terapia cirúrgica usualmente consistirá em cobrir o

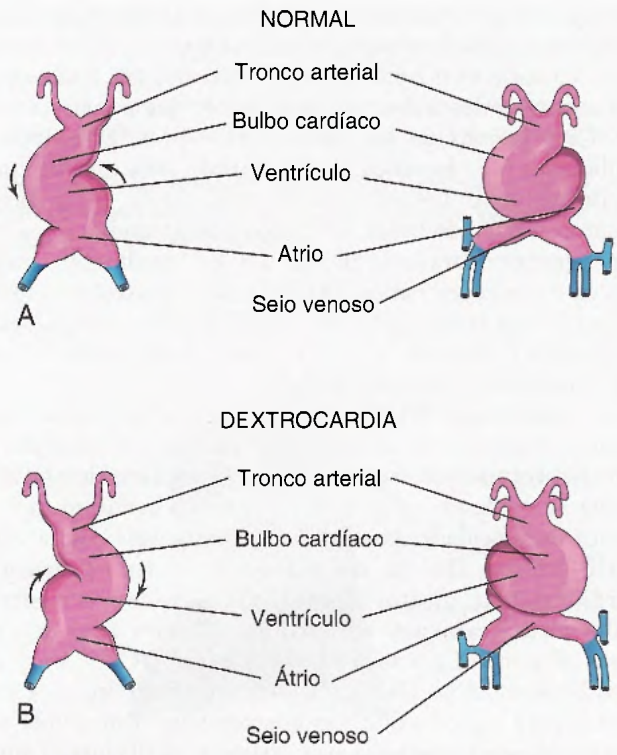


Figura 13-23. O tubo cardíaco durante a quarta semana. **A**, Dobramento normal para a direita. **B**, Dobramento anômalo para a esquerda.



Figura 13-24. Recém-nascido com coração ectópico, fenda do esterno e fenda labial bilateral. A morte ocorreu nos primeiros dias de vida em decorrência de infecção, parada cardíaca e hipóxia.

coração com a pele. Em alguns casos de ectopia cardíaca, o coração faz protrusão, através do diafragma, para o abdome.

Os resultados clínicos têm melhorado para pacientes com ectopia do coração, e muitos têm sobrevivido até a fase adulta. A forma mais comum da ectopia cardíaca resulta da falta do desenvolvimento adequado do esterno e da cavidade pericárdica por fusão incompleta das pregas laterais na formação da parede torácica durante a quarta semana.

Defeitos do Septo Atrial

O defeito do septo atrial (DSA) é uma anomalia cardíaca comum e ocorre mais freqüentemente no sexo feminino do que no masculino. A forma mais comum de DSA é o **forame oval patente** (Fig. 13-25*B*). Um forame oval patente pequeno e isolado não tem significado hemodinâmico; entretanto, se existem outros defeitos (por exemplo, estenose ou atresia da pulmonar), o sangue é desviado através do forame oval para o átrio esquerdo e produz **cianose**, uma coloração azulada-escura ou arroxeada da pele e das mucosas resultante de oxigenação deficiente do sangue.

Um **forame oval patente** está presente em mais de 25% da população em geral (Fig. 13-25*B*). Uma sonda pode ser passada de um átrio para o outro através da parte superior da parede da fossa oval. Esse defeito, comumente pequeno, não tem significado clínico, mas o forame oval patente pode ser forçado a se abrir em conseqüência de outras anomalias cardíacas e assim levar a um fucionamento anormal do coração. O forame oval patente à sonda resulta da adesão incompleta entre a válvula em forma de aba do forame oval e o *septum secundum*, após o nascimento.

Existem quatro tipos clinicamente significantes de DSA (Figs. 13-26 e 13-27): defeito no *foramen secundum*, defeito no coxim endocárdico com defeito no *foramen primum*, defeito no seio venoso e átrio comum. Os primeiros dois tipos são relativamente comuns.

DSAs do *foramen secundum* (Figs. 13-26*A* a *D* e 13-27) são defeitos na área da fossa oval e incluem defeitos em ambos os septos, *primum* e *secundum*. Os defeitos de septo no *foramen secundum* são bem tolerados durante a infância; sintomas como hipertensão pulmonar aparecem após os 30 anos. O fechamento de DSA é realizado em cirurgia de coração aberto e a taxa de mortalidade é menor do que 1%. Os defeitos podem ser múltiplos. Em crianças sintomáticas mais velhas, defeitos de 2 cm ou maiores em diâmetro não são incomuns. A proporção de DSA no sexo feminino é três vezes maior do que no sexo masculino. Os DSAs do *foramen secundum* são um dos tipos mais freqüentes de DCC.

O forame oval patente comumente resulta da reabsorção anormal do *septum primum* durante a formação do *foramen secundum*. Se ocorrer absorção em locais anormais, o *septum primum* torna-se fenestrado ou reticulado (Fig. 13-26*A*). Se ocorre reabsorção excessiva do *septum primum*, o *septum primum* curto resultante não fecha o forame oval (Fig. 13-26*B*). Se um forame oval anormalmente grande ocorre devido ao desenvolvimento defeituoso do *septum secundum*, um *septum primum* normal não consegue fechá-lo ao nascimento (Fig.

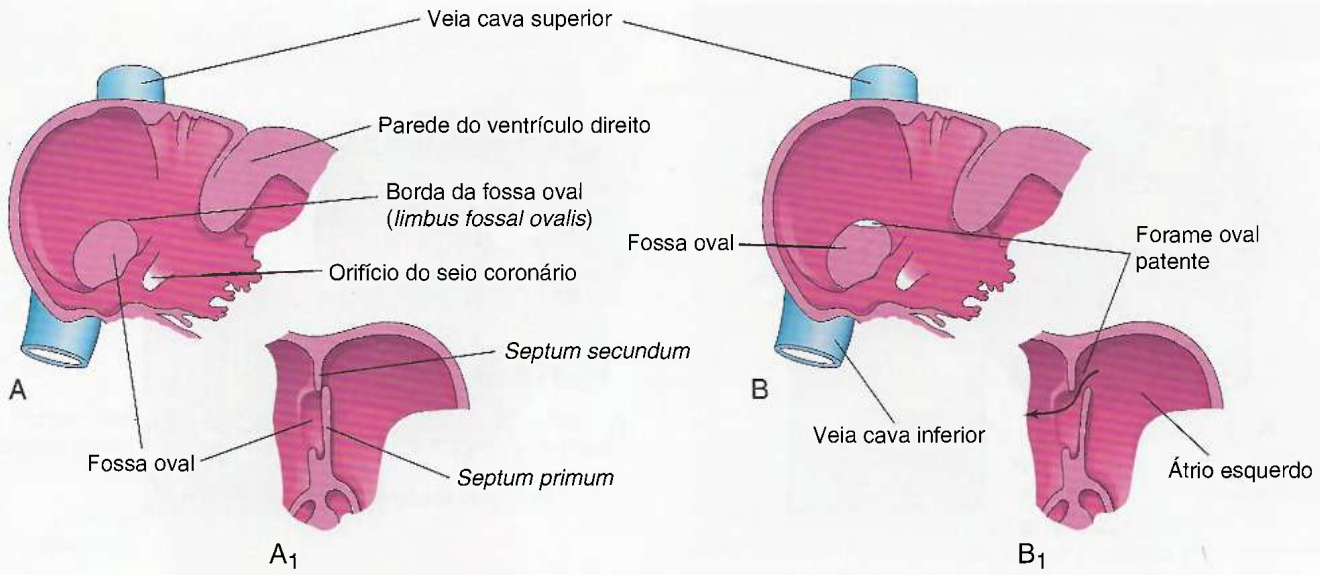


FIGURA 13-25. **A**, Aspecto pós-natal normal do lado direito do septo interatrial após a adesão do *septum primum* ao *septum secundum*. **A_1**, Desenho de um corte do septo interatrial ilustrando a formação da fossa oval no átrio direito. Note que o assoalho dessa fossa é formado pelo *septum primum*. **B** e **B_1**, Vistas semelhantes com a presença de forame oval persistente detectado por sonda, resultante da adesão incompleta do *septum primum* ao *septum secundum*.

13-26*C*). Um defeito de septo interatrial com grande *foramen secundum* pode se instalar quando ocorre combinação de reabsorção excessiva do *septum primum* com um grande forame oval (Figs. 13-26*D* e 13-27).

Defeitos no coxim endocárdio com DSA no *foramen primum* (Fig. 13-26*E*) são formas menos comuns de DSA. Várias anomalias cardíacas são agrupadas sob este tópico porque resultam do mesmo defeito de desenvolvimento, uma deficiência dos coxins endocárdicos e do septo AV. O *septum primum* não se funde com os coxins endocárdicos; como resultado há um ***foramen primum* patente – defeito do *foramen primum***. Comumente, há também uma fenda na cúspide anterior da válvula mitral. No tipo completo menos comum de defeitos do coxim endocárdico e septo AV, não ocorre a fusão dos coxins. Como resultado, há um grande defeito no centro do coração conhecido como **defeito do septo AV** (Fig. 13-28). Esse tipo de DSA ocorre em cerca de 20% dos indivíduos com síndrome de Down; em outras pessoas, esse é um defeito cardíaco relativamente incomum. Essa anomalia consiste em defeito contínuo interatrial e interventricular com válvulas AV marcadamente anormais. Esse grave defeito cardíaco pode ser detectado durante exame ultra-sonográfico do coração fetal.

Todos os **DSAs do seio venoso** (DSAs altos) estão localizados na parte superior do septo interatrial, junto à entrada da VCS (Fig. 13-26*F*). Um defeito do seio venoso é um dos tipos mais raros de DSA. Ele resulta da absorção incompleta do seio venoso no átrio direito e/ou desenvolvimento anormal do *septum secundum*. Esse tipo de DSA está comumente associado a conexões das veias pulmonares parciais anômalas.

O **átrio comum** é um defeito cardíaco raro, no qual o septo interatrial está ausente. Essa situação ocorre pelo não-desenvolvimento do *septum primum* e do *septum secundum* (combinação de defeitos no *ostium secundum*, *ostium primum* e no seio venoso).

Defeitos do Septo Ventricular

Os *defeitos do septo ventricular (DSVs) são os mais comuns dos DCCs*, representando cerca de 25%. Os DSVs afetam mais freqüentemente indivíduos do sexo masculino do que as mulheres. Os DSVs ocorrem em qualquer parte do septo IV (Fig. 13-28*B*) mas o **DSV membranoso** é o mais comum (Figs. 13-28*B* e 13-29*A*). É freqüente, durante o primeiro ano, 30% a 50% dos DSVs muito pequenos fecharem-se espontaneamente. A maioria dos pacientes com um grande DSV tem um desvio de sangue maciço da esquerda para a direita.

O **fechamento incompleto do forame IV** resulta de uma falha no desenvolvimento da parte membranácea do septo IV. Ele também se origina da deficiência de prolongamento do tecido subendocárdico em seu crescimento e fusão com o septo aorticopulmonar e com a porção muscular do septo IV (Fig. 13-18*C* a *E*). Grandes DSVs, com excessivo fluxo sangüíneo pulmonar (Fig. 13-30) e hipertensão pulmonar, resultam em dispnéia (dificuldade respiratória) e insuficiência cardíaca no início da infância.

O **DSV muscular** é um tipo menos comum de defeito e pode aparecer em qualquer lugar da porção muscular do septo interventricular. Algumas vezes existem múltiplos pequenos defeitos produzindo o que às vezes é chamado de **DSV em "queijo suíço"**. Os DSVs musculares provavelmente ocorrem em virtude da cavitação excessiva do tecido miocárdico durante a formação das paredes ventriculares e da parte muscular do septo interventricular.

A ausência do septo IV – **ventrículo único** ou ventrículo comum – resultante da falta de formação do septo IV é extremamente rara e origina um **coração com três câmaras** (L. *cor triloculare biatriatum*). Quando há um ventrículo único, ambos os átrios se esvaziam através de uma válvula comum ou de duas válvulas AV, em uma única câmara ventricular comum. A aorta e o tronco pulmonar se

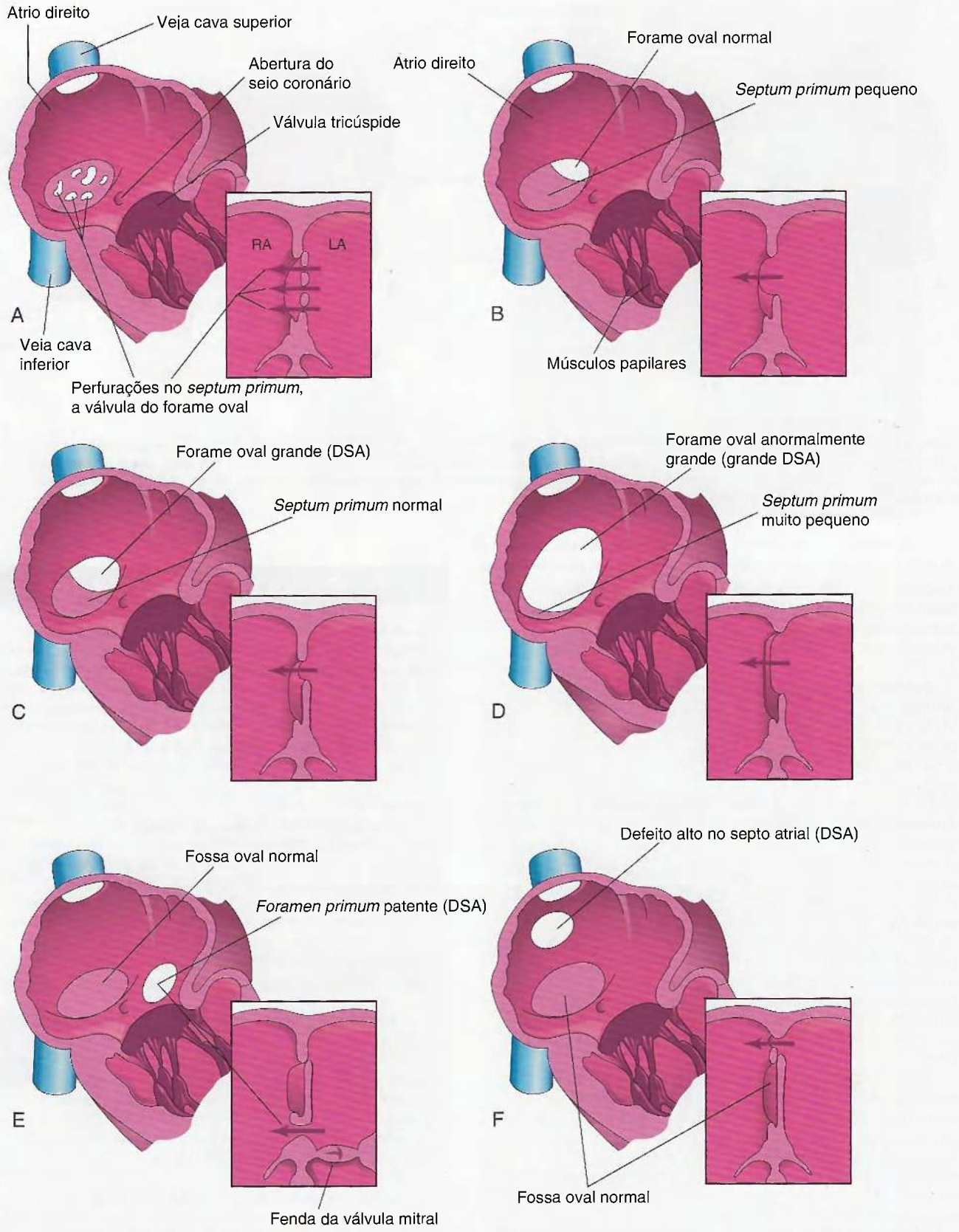


FIGURA 13-26. Desenhos da face direita do septo interatrial (**A** a **F**). Os desenhos adjacentes ilustram vários tipos de defeitos de septo atrial (DSA). **A**, Forame oval patente resultante da reabsorção do *septum primum* em locais anormais. **B**, Forame oval patente causado por reabsorção excessiva do *septum primum* "defeito da pequena aba". **C**, Forame oval patente resultante de um forame oval anormalmente grande. **D**, Forame oval patente resultante de um forame oval anormalmente grande e excessiva absorção do *septum primum*. **E**, Defeito do coxim endocárdio com DSA tipo *primum*. O corte adjacente mostra a fenda na cúspide anterior da válvula mitral. F, Seio venoso DSA. O defeito alto do septo resulta da reabsorção anormal do seio venoso no átrio direito. Em **E** e **F**, note que a fossa oval se formou normalmente.

originam de um único ventrículo. A **transposição das grandes artérias** (Fig. 13-32) e uma câmara rudimentar de saída estão presentes na maioria das crianças com ventrículo único. Alguns pacientes morrem durante a infância com insuficiência cardíaca congestiva.

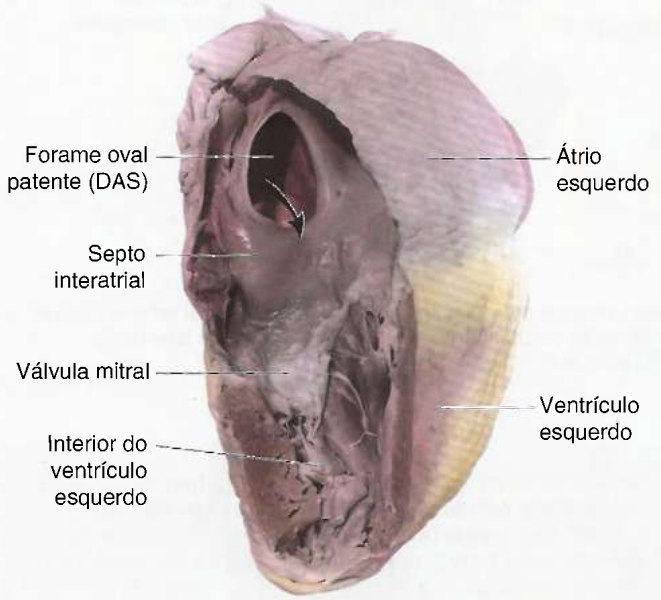


Figura 13-27. Dissecção do coração de um adulto do sexo masculino com um forame oval patente. A seta passa através de um grande defeito do septo atrial (DSA) que resultou de um forame oval anormalmente grande e reabsorção excessiva do *septum primum*. Isso é descrito como DSA tipo segundo e é um dos mais comuns tipos de defeito congênito do coração. O ventrículo e o átrio direito estão aumentados.

Tronco Arterial Persistente

O tronco arterial (TA) persistente resulta da deficiência das cristas do tronco e do septo aorticopulmonar em se desenvolver normalmente e, assim, dividir o tronco arterial em aorta e tronco pulmonar (Fig. 13-31). Nesse defeito, um **único tronco arterial** se origina do coração e supre as circulações sistêmica, pulmonar e coronariana. Há sempre um DSV, com o TA anômalo sobreposto a ele (Fig. 13-31*B*). Estudos recentes indicam que a parada do desenvolvimento do trato de saída das válvulas semilunares e do saco aórtico no embrião precoce (dias 31-32) está envolvida na patogênese das anomalias do TA. O tipo mais comum de TA é um vaso arterial único que se ramifica para formar o tronco pulmonar e a aorta ascendente (Fig. 13-31*A* e *B*). No segundo tipo mais comum, as artérias pulmonares direita e esquerda surgem bem juntas da parede dorsal do TA (Fig. 13-31*C*). Tipos menos comuns estão ilustrados na Figura 13-31*D* e *E*.

Defeito do Septo Aorticopulmonar

O defeito do septo aorticopulmonar é uma condição rara na qual há uma abertura (**janela aórtica**) entre a aorta e o tronco pulmonar próximo à válvula aórtica. O defeito aorticopulmonar é resultado de um defeito localizado durante a formação do septo aorticopulmonar. A presença das válvulas pulmonar e aórtica e de um septo IV intacto distingue essa anomalia do defeito do TA.

Transposição das Grandes Artérias

A transposição das grandes artérias **(TGA)** é a causa mais comum de **doença cianótica do coração** em crianças

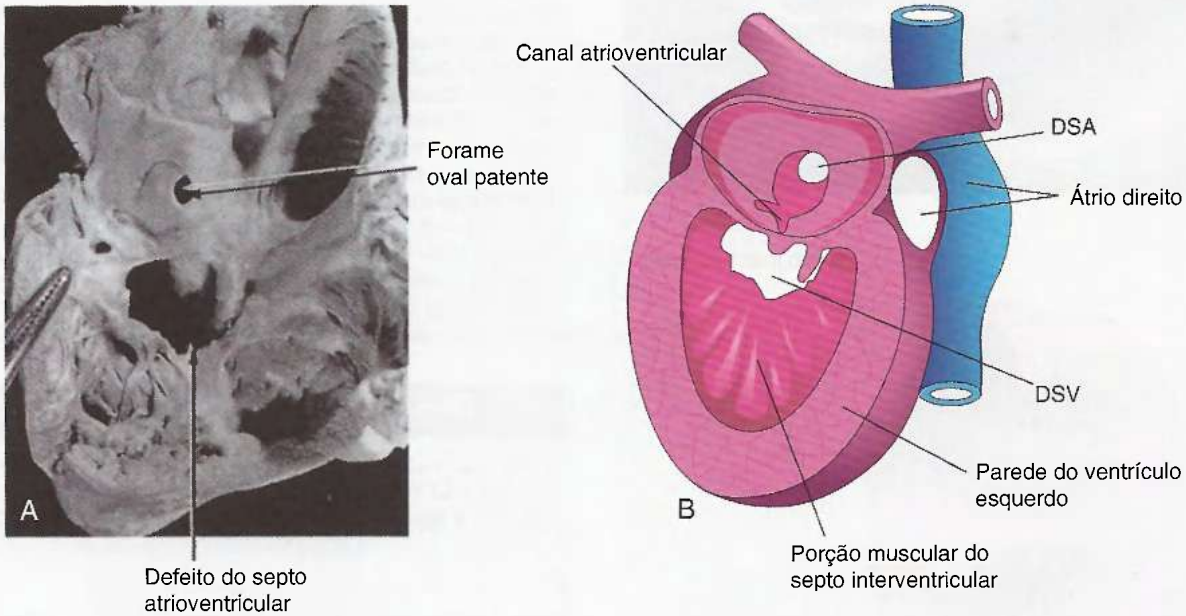


Figura 13-28. **A**, Fotografia do coração de um bebê, cortado e observado do lado direito, mostrando um forame oval patente e um defeito de septo (canal) atrioventricular. **B**, Desenhos esquemáticos do coração ilustrando vários defeitos septais. DSA, defeito do septo atrial; DSV, defeito do septo ventricular. (A, De Lev M: Autopsy Diagnosis of Congenitally Malformed Hearts. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1953.)

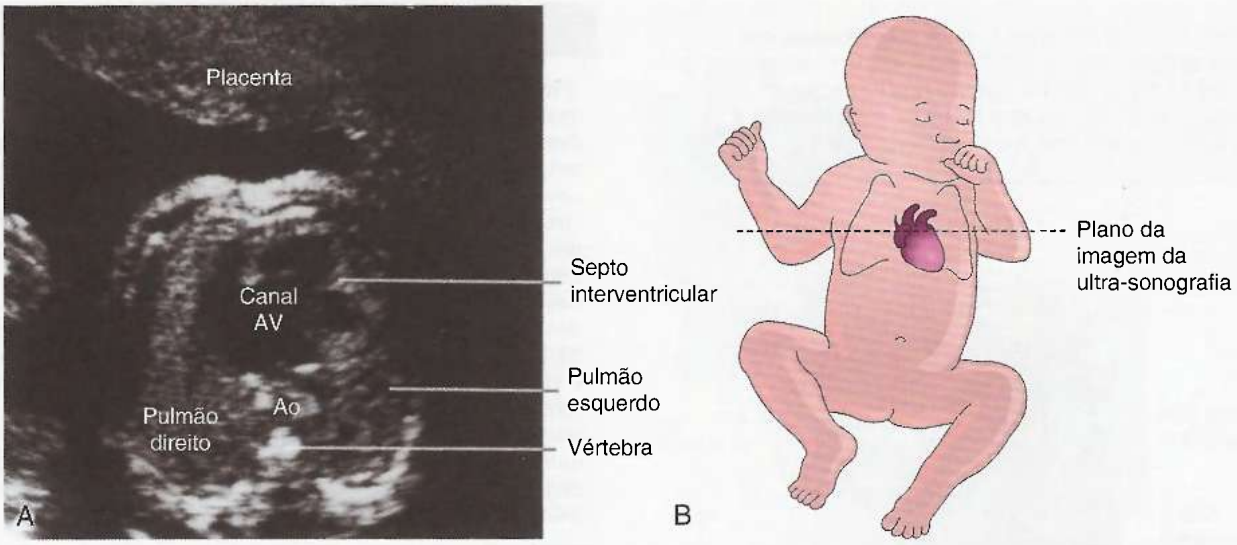
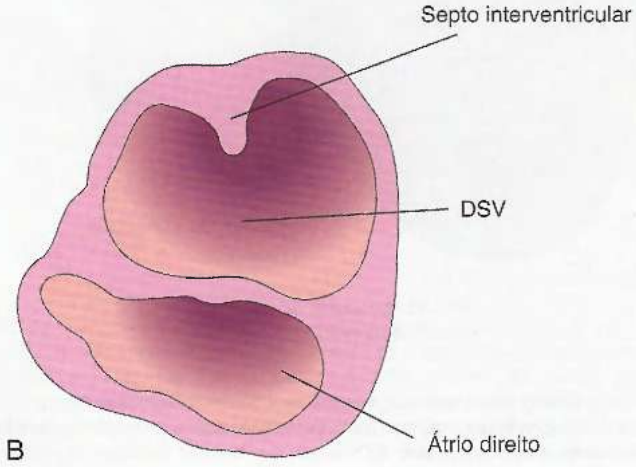


Figura 13-29. **A**, Imagem ultra-sonográfica do coração de um feto no segundo trimestre de gestação com um defeito do canal atrioventricular (AV) e do septo atrioventricular. Há também defeito do septo atrial e defeito do septo ventricular. Ao, Aorta. **B**, Desenho para orientação. (**A**,Cortesia de B. Benacerraf MD, Diagnostic Ultrasound Associates, P.C., Boston, MA).





recém-nascidas (Fig. 13-32). A TGA está freqüentemente associada a outras anomalias cardíacas (p. ex., DSA e DSV). Nos casos típicos, a aorta se localiza anterior e à direita do tronco pulmonar e se origina do ventrículo direito morfológico, e o tronco pulmonar surge do ventrículo esquerdo morfológico. Os defeitos DSA e DSV associados permitem algum intercâmbio entre as circulações pulmonar e sistêmica. Por causa dessas anomalias anatômicas, o sangue venoso sistêmico desoxigenado, retornando do átrio direito, entra no ventrículo direito e em seguida passa para o corpo através da aorta. O sangue venoso pulmonar oxigenado volta, através do ventrículo esquerdo, para a circulação pulmonar. Por causa do forame oval patente, há alguma mistura de sangue. Sem a correção cirúrgica da transposição, essas crianças comumente morrem em poucos meses.

Foram muitas tentativas feitas para explicar as bases da TGA, mas a hipótese do crescimento conal é a favorita dos pesquisadores. De acordo com essa explicação, o septo aorticopulmonar deixa de prosseguir num curso espiral durante a septação do bulbo cardíaco e do TA. Acredita-se que esse defeito seja resultado da falta do desenvolvimento normal do cone arterial durante a incorporação do bulbo cardíaco aos ventrículos. Estudos recentes sugerem que a migração defeituosa de células da crista neural pode também estar envolvida.

Divisão Desigual do Tronco Arterial

A divisão desigual do tronco arterial (Figs. 13-33*A* e 13-34*B* e *C*) resulta quando a septação do TA acima das válvulas é desigual. Uma das grandes artérias é maior do

Figura 13-30. Imagem ultra-sonográfica do coração na 23ª semana e 4 dias de gestação com defeito do septo atrioventricular e um grande DSV. (**A**, Cortesia de Wesley Lee, MD, Division of Fetal Imaging, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan.)

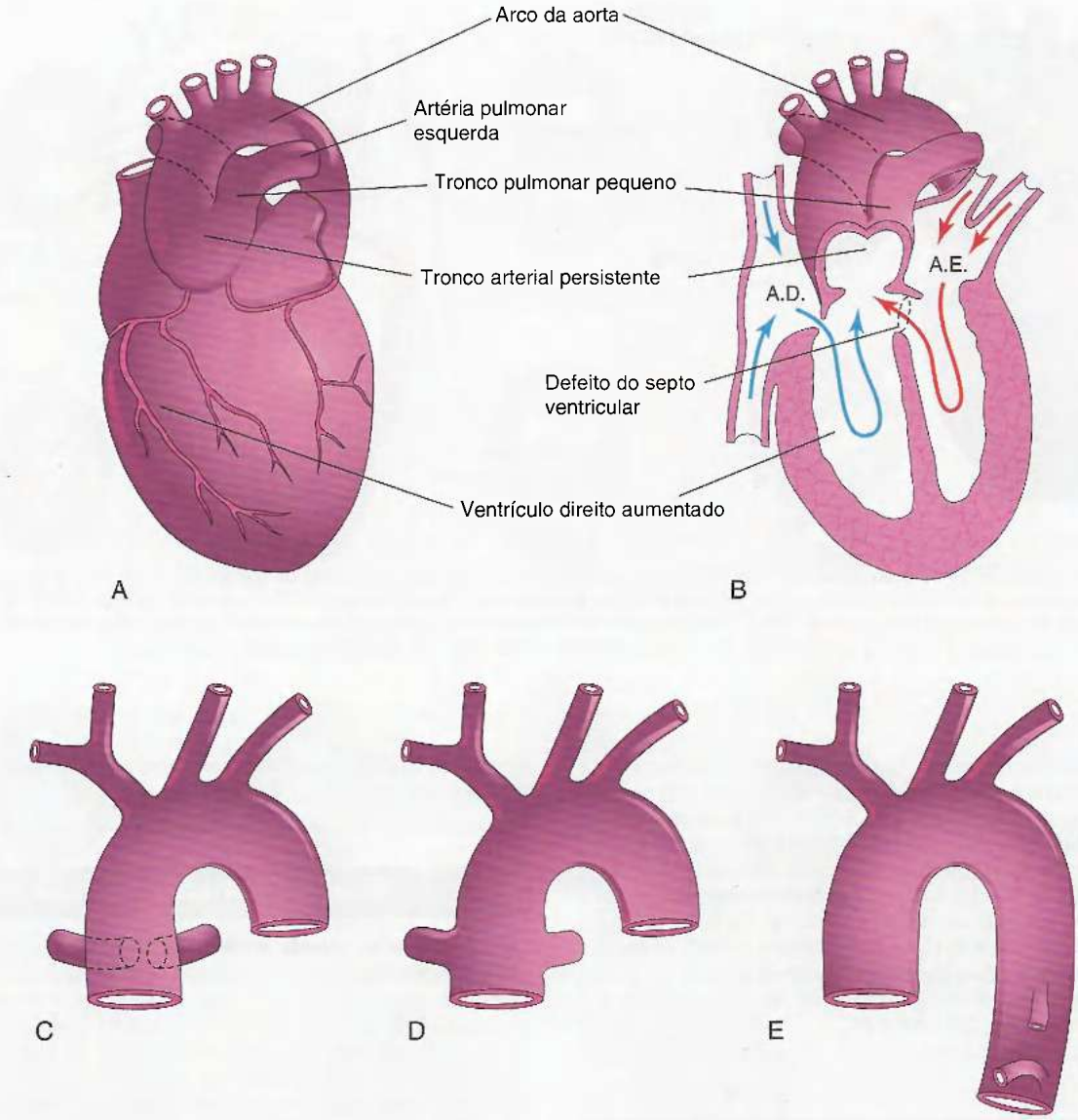


Figura 13-31. Desenhos ilustrando os principais tipos de tronco arterial persistente. **A**, O tronco comum divide-se em uma aorta e um pequeno tronco pulmonar. **B**, Corte coronal do coração mostrado em **A**. Observe a circulação nesse coração (*setas*) e o DSV. **C**, As artérias pulmonares direita e esquerda nascem bem próximas do tronco arterial. **D**, As artérias pulmonares nascem independentemente dos dois lados do tronco arterial. **E**, As artérias pulmonares não estão presentes; os pulmões são supridos pelas artérias brônquicas. AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo.

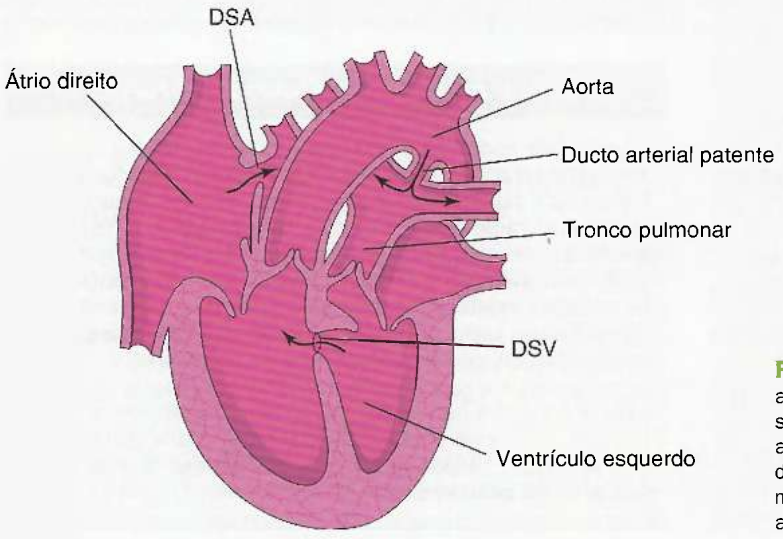


Figura 13-32. Diagrama de um coração malformado ilustrando a transposição das grandes artérias (TGA). Os defeitos nos septos ventricular e atrial permitem a mistura de sangue arterial e venoso. A TGA é a causa isolada mais comum de doença cianótica cardíaca em bebês recém-nascidos. Como mostrada aqui, ela está freqüentemente associada a outras anomalias cardíacas (DSV e DSA).

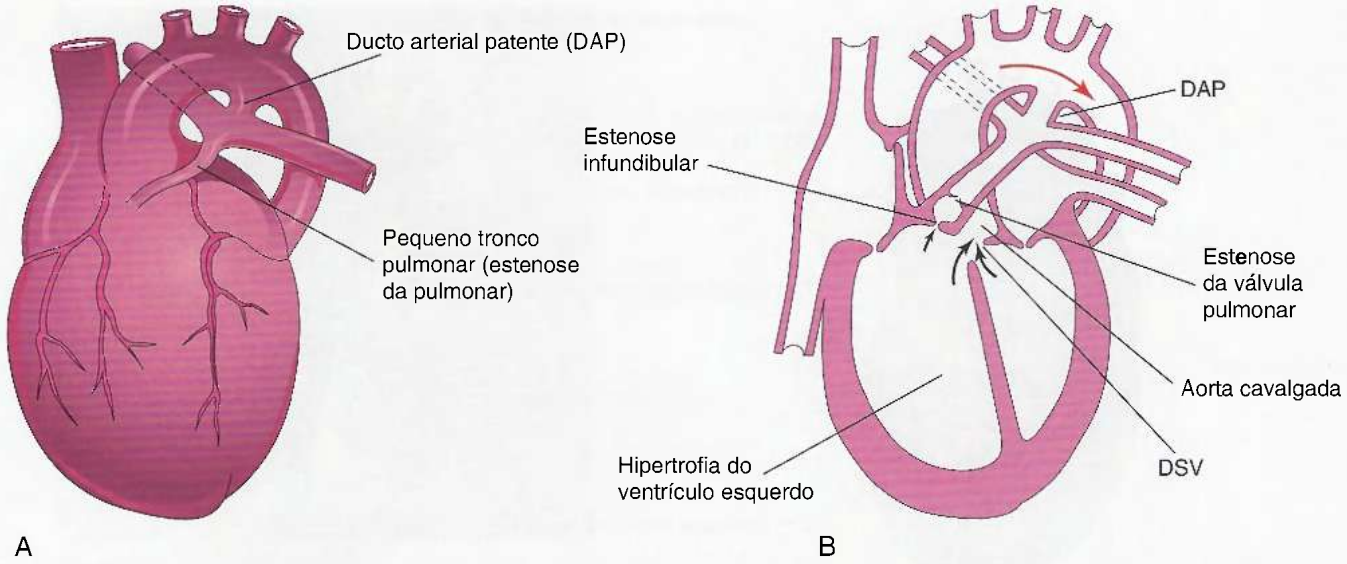


Figura 13-33. **A**, Desenho do coração de um bebê mostrando um pequeno tronco pulmonar (estenose da pulmonar) e uma grande aorta resultantes da septação desigual do tronco arterial. Há também hipertrofia do ventrículo direito e um ducto arterial patente (DAP). **B**, Corte frontal de um coração exibindo a tetralogia de Fallot. Observe as quatro deformidades cardíacas: estenose da válvula pulmonar, defeito do septo ventricular (DSV), cavalgadura da aorta e hipertrofia do ventrículo direito. Neste caso, há também estenose infundibular.

que a outra. Como resultado, o septo aorticopulmonar não fica alinhado com o septo IV, surge de dois vasos e o maior comumente acavala o DSV (Fig. 13-33*B*). Na **estenose da válvula pulmonar**, as cúspides da válvula pulmonar estão fusionadas e formam uma cúpula com uma estreita abertura central (Fig. 13-34D). Na **estenose infundibular**, o cone arterial (infundíbulo) do ventrículo direito é subdesenvolvido. Os dois tipos de estenose podem ocorrer juntos. Dependendo da intensidade da obstrução à corrente sangüínea, há um grau variável de hipertrofia do ventrículo direito (Fig. 13-33*A* e *B*).

Tetralogia de Fallot

Esse grupo clássico de defeitos cardíacos (Figs. 13-33*B*, 13-35 e 13-36) consiste em:

- Estenose pulmonar (obstrução do fluxo do ventrículo direito)
- Defeito do septo ventricular (DSV)
- Dextroposição da aorta (aorta acavalada)
- Hipertrofia do ventrículo direito

O tronco pulmonar é comumente pequeno (Fig. 13-33*A*), podendo haver também vários graus de estenose da artéria pulmonar. A *cianose* é um dos sinais óbvios da tetralogia, mas ela não é freqüente ao nascimento.

Essa anomalia ocorre quando a divisão do tronco arterial é tão desigual que o tronco pulmonar não tem luz ou não há orifício no nível da válvula pulmonar. A atresia pulmonar pode ou não estar associada a um DSV. Quando estão associados, trata-se de uma forma extrema da tetralogia de Fallot. Toda a saída do ventrículo direito é através da aorta. A corrente sangüínea pulmonar fica dependente de um ducto arterial patente (DAP) ou de vasos brônquicos colaterais. O tratamento inicial pode exigir uma colocação cirúrgica de um desvio temporário, mas, em muitos casos, o reparo cirúrgico primário é o tratamento de escolha no início da infância.

Estenose e Atresia Aórticas

Na **estenose da válvula aórtica**, as bordas da válvula estão usualmente fusionadas, formando uma cúpula com uma estreita abertura (Fig. 13-34*D*). Essa anomalia pode ser congênita ou pode se desenvolver após o nascimento. A estenose valvular causa um trabalho extra para o coração, o que resulta em hipertrofia do ventrículo esquerdo e sons cardíacos anormais (*sopros cardíacos*). Na estenose subaórtica, há, freqüentemente, uma faixa de tecido fibroso logo abaixo da válvula aórtica. O estreitamento da aorta resulta da persistência de tecido que normalmente degenera quando a válvula se forma. A **atresia aórtica** está presente quando a obstrução da aorta ou de sua válvula é completa.

Síndrome do Coração Esquerdo Hipoplásico

O ventrículo esquerdo é pequeno e não-funcionante (Fig. 13-37); o ventrículo direito mantém ambas as circulações, sistêmica e pulmonar. O sangue passa através de um DAS ou de um forame oval dilatado do lado esquerdo para o lado direito do coração, onde se mistura com o sangue venoso sistêmico. Além do subdesenvolvimento do lado esquerdo do coração, existe atresia do orifício aórtico ou mitral e hipoplasia da aorta ascendente. Crianças com essa grave anomalia comumente morrem durante as primeiras semanas após o nascimento. Distúrbios na migração de células da crista neural, na função hemodinâmica, na morte celular e na proliferação da matriz extracelular são provavelmente responsáveis pela patogênese de muitos DCCs, como essa síndrome.

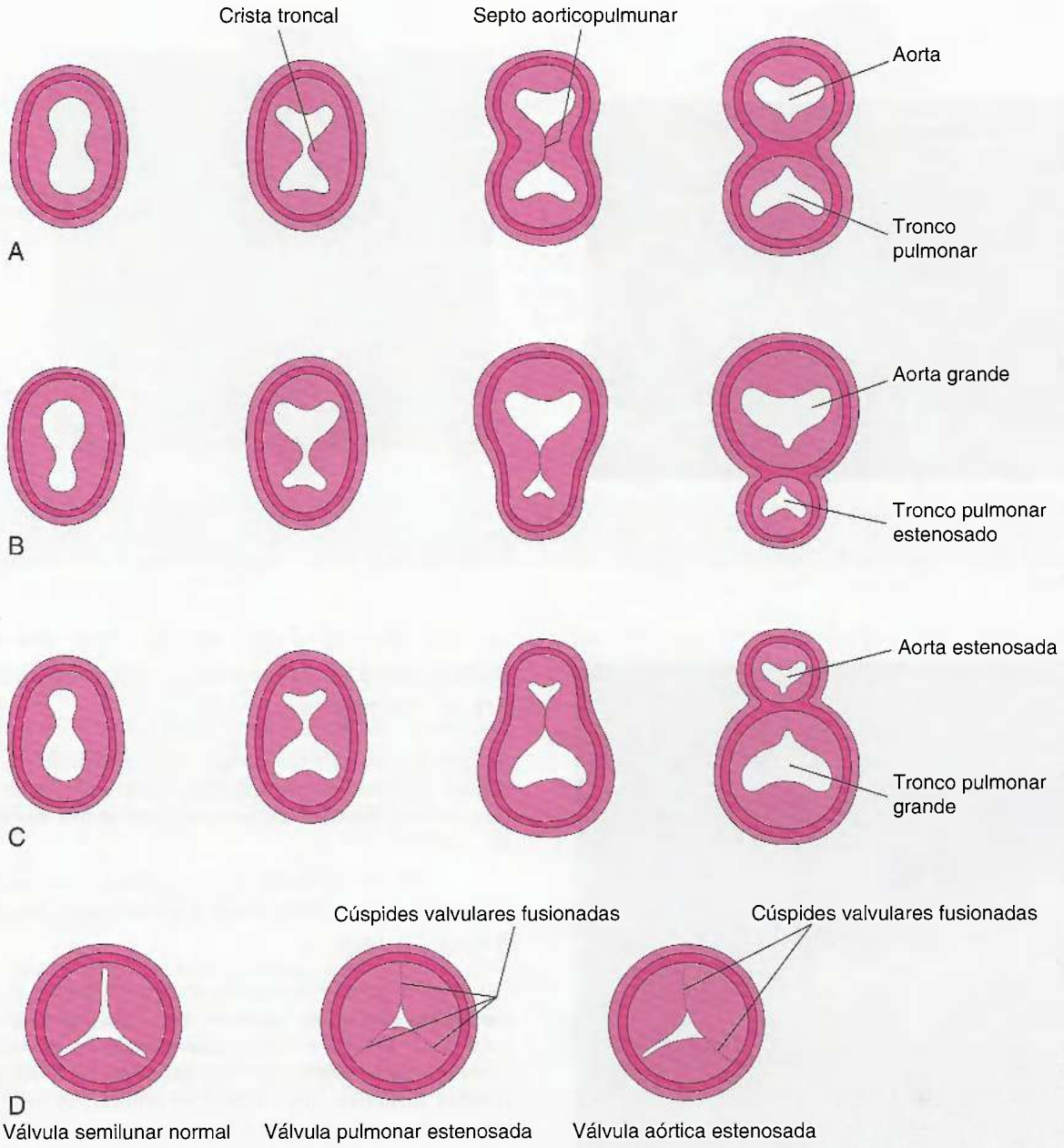


FIGURA 13-34. Divisão anormal do tronco arterial (TA). **A** a **C**, Desenhos de cortes transversais do TA ilustrando a sua septação normal e anormal. **A**, Normal, **B**, Septação desigual do TA, resultando um tronco pulmonar pequeno. **C**, Septação desigual, resultando uma aorta pequena. **D**, Desenhos ilustrando uma válvula semilunar normal e válvulas pulmonar e aórtica estenosadas.

DERIVADOS DAS ARTÉRIAS DOS ARCOS FARÍNGEOS

Quando os arcos faríngeos se desenvolvem, durante a quarta semana, eles são supridos por artérias – as artérias do arco faríngeo – originados do *saco aórtico* (Fig. 13-38*B*). Os arcos aórticos terminam na aorta dorsal ipsilateral. Embora seis pares de arcos aórticos comumente se desenvolvam, eles não estão todos presentes ao mesmo tempo. No momento em que o sexto arco aórtico se forma, os dois primeiros pares já desapareceram (Fig. 13-38*C*). Durante a oitava semana, o padrão primitivo dos arcos aórticos é modificado para o arranjo arterial fetal final (Fig. 13-39*C*).

Derivados das Artérias do Primeiro Par de Arcos Faríngeos

Essas artérias de arcos faríngeos desaparecem, mas porções remanescentes formam as **artérias maxilares**, que suprem as orelhas, os dentes e músculos dos olhos e da face. Essas artérias podem também contribuir para a formação das **artérias carótidas externas.**

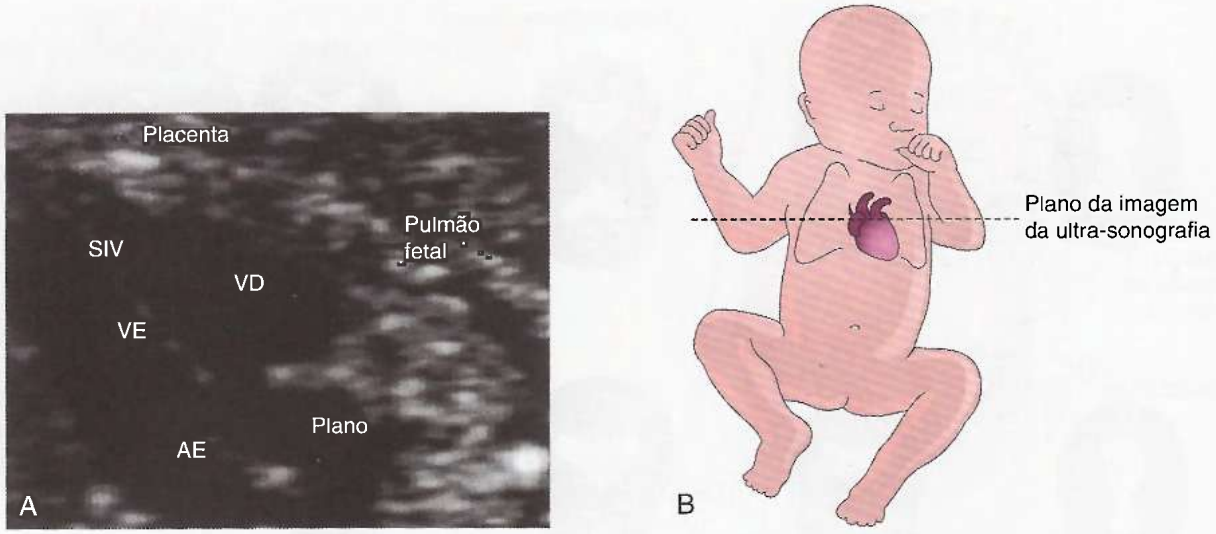


Figura 13-35. **A**, Imagem ultra-sonográfica do coração de um feto de 20 semanas com tetralogia de Fallot. Note que a grande cavalgadura da aorta (AO) escarrancha o septo interventricular. Como resultado, ela recebe sangue dos ventrículos esquerdo (VE) e direito (VD). SIV, septo interventricular; AE, átrio esquerdo. **B**, Desenho para orientação. (**A**, Cortesia de B. Benacerraf, MD, Diagnostic Ultrasound Associates, P.C., Boston, MA).



Figura 13-36. Tetralogia de Fallot. Foi injetado pó fino de bário no coração. Note os dois ventrículos (V), o septo interventricular (I), o defeito no septo interventricular na margem superior e a origem da aorta acima do ventrículo direito (cavalgadura da aorta). A artéria pulmonar principal não é visualizada. (Cortesia do Dr. Joseph R. Siebert, Children's Hospital & Regional Medical Center, Seattle, WA.)

Derivados das Artérias do Segundo Par de Arcos Faríngeos

As porções dorsais dessas artérias persistem e formam o tronco das **artérias estapédicas**, pequenos vasos que correm através do anel dos estribos, pequenos ossos da orelha média.

Derivados das Artérias do Terceiro Par de Arcos Faríngeos

As porções proximais dessas artérias formam as **artérias carótidas comuns**, que vascularizam estruturas da cabeça (Fig. 13-39*D*). As porções distais do terceiro par se juntam com as **aortas** dorsais para formar as **artérias carótidas internas**, que nutrem as orelhas, as órbitas, o cérebro e suas meninges e a hipófise.

Derivados das Artérias do Quarto Par de Arcos Faríngeos

O quarto arco aórtico esquerdo forma **parte do arco da aorta** (Fig. 13-39*C*). A parte proximal do arco desenvolve-se do **saco aórtico** e a parte distal é derivada da **aorta dorsal esquerda**.

A *artéria do quarto arco faríngeo direito* torna-se a **porção proximal** da **artéria subclávia direita**. A porção distal da artéria subclávia direita se forma da **aorta dorsal direita** e da sétima artéria intersegmentar direita. A artéria subclávia esquerda não é derivada de nenhuma artéria de arco faríngeo; ela se forma da **sétima artéria intersegmentar esquerda** (Fig. 13-39*A*). Com a continuação do desenvolvimento, o crescimento diferenciado desloca a origem da artéria subclávia esquerda cranialmente; conseqüentemente, ela vem se situar próximo à origem da artéria carótida comum (Fig. 13-39*D*).

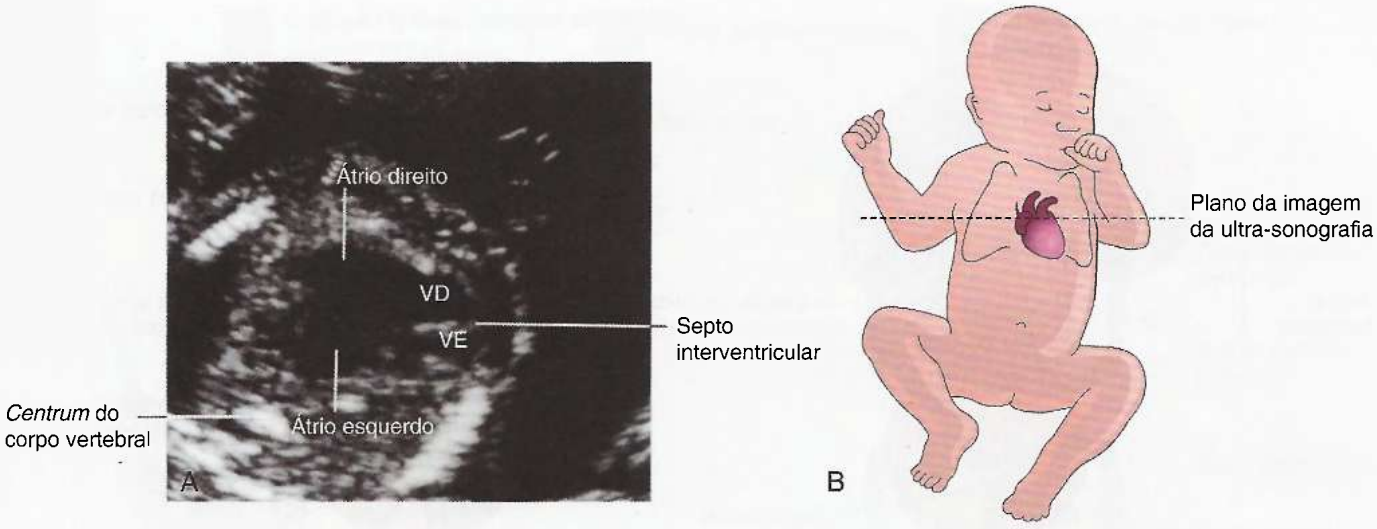


FIGURA 13-37. **A**, Imagem ultra-sonográfica do coração de um feto no segundo trimestre com hipoplasia cardíaca esquerda. Note que o ventrículo esquerdo (VE) é muito menor do que o ventrículo direito (VD). Esta é uma imagem oblíqua do tórax fetal através do eixo longitudinal dos ventrículos. **B**, Desenho para orientação. (**A**, Cortesia de B. Benacerraf, MD, Diagnostic Ultrasound Associates, P.C., Boston, MA.)

Destino das Artérias do Quinto Par de Arcos Faríngeos

Em cerca de 50% dos embriões, as artérias do quinto par de arcos faríngeos são vasos rudimentares que logo degeneram, não deixando derivados vasculares. Nos outros 50% de embriões, essas artérias não se desenvolvem.

Derivados das Artérias do Sexto Par de Arcos Faríngeos

A **artéria do sexto arco faríngeo esquerdo** desenvolve-se como a seguir (Fig. 13-39*B* e *C*):

- A parte proximal da artéria persiste como a parte proximal da artéria pulmonar esquerda.
- A parte distai da artéria passa da artéria pulmonar esquerda para a aorta dorsal para formar um desvio arterial, o ducto arterial.

O **sexto arco aórtico direito** desenvolve-se como a seguir:

- A parte proximal da artéria persiste como a parte proximal da artéria pulmonar direita.
- A parte distai da artéria se degenera.

A transformação das artérias do sexto par de arcos faríngeos explica por que o trajeto dos **nervos laríngeos recorrentes** difere nos dois lados. Esses nervos suprem os sextos pares de arcos faríngeos e se curvam ao redor das artérias do sexto par de arcos faríngeos no seu trajeto para o local de desenvolvimento da laringe (Fig. 13-40*A*). **À direita**, por causa da degeneração da parte distal das artérias do sexto arco faríngeo direito, o nervo laríngeo recorrente direito se move para cima e se curva ao redor da parte proximal da artéria subclávia direita, o derivado do quarto arco aórtico (Fig. 13-40*B*). **À esquerda**, o nervo laríngeo recorrente se curva ao redor do ducto arterial (DA) formado pela parte distal da artéria do sexto arco faríngeo. Quando esse desvio arterial involui após o nascimento, o nervo se curva ao redor do ligamento arterial (remanescente do DA) e do arco da aorta (Fig. 13-40*C*).

Anomalias das Artérias dos Arcos Faríngeos

Por causa das diversas alterações envolvidas na transformação do sistema de artérias dos arcos faríngeos embrionários para o padrão arterial adulto, é compreensível que possam ocorrer anomalias. A maioria das irregularidades resulta da persistência de porções das artérias dos arcos faríngeos que normalmente desaparecem, ou do desaparecimento de porções que usualmente persistem.

Coartação da Aorta

A coartação da aorta (constrição) ocorre em cerca de 10% das crianças e adultos com doença congênita do coração. A coartação é caracterizada por uma constrição de tamanho variado da aorta (Fig. 13-41). A maioria das constrições da aorta ocorre num ponto distai à origem da artéria subclávia esquerda, na entrada do DA (coartação justaductal). A classificação em coartação pré-ductal e pós-ductal é usada comumente; entretanto, em 90% dos exemplos, a coartação está diretamente oposta ao ducto arterial. A coartação da aorta é duas vezes mais freqüente nos indivíduos de sexo masculino e está associada a uma válvula aórtica bicúspide em 70% dos casos.

Na **coartação pós-ductal** (Fig. 13-41*A* e *B*), a coartação é distai ao ducto arterial (DA). Isso permite o desenvolvimento de uma circulação colateral durante o período fetal (Fig. 13-41*B*), ajudando, desse modo, a passagem de sangue para as partes inferiores do corpo.

Na **coartação pré-ductal** (Fig. 13-41*C*), o modelo fetal, a constrição é próxima do DA. O segmento estreitado pode ser extenso (Fig. 13-41*D*); antes do nascimento, o sangue flui através do DA para a aorta descendente para ser distribuído para as partes inferiores do corpo..

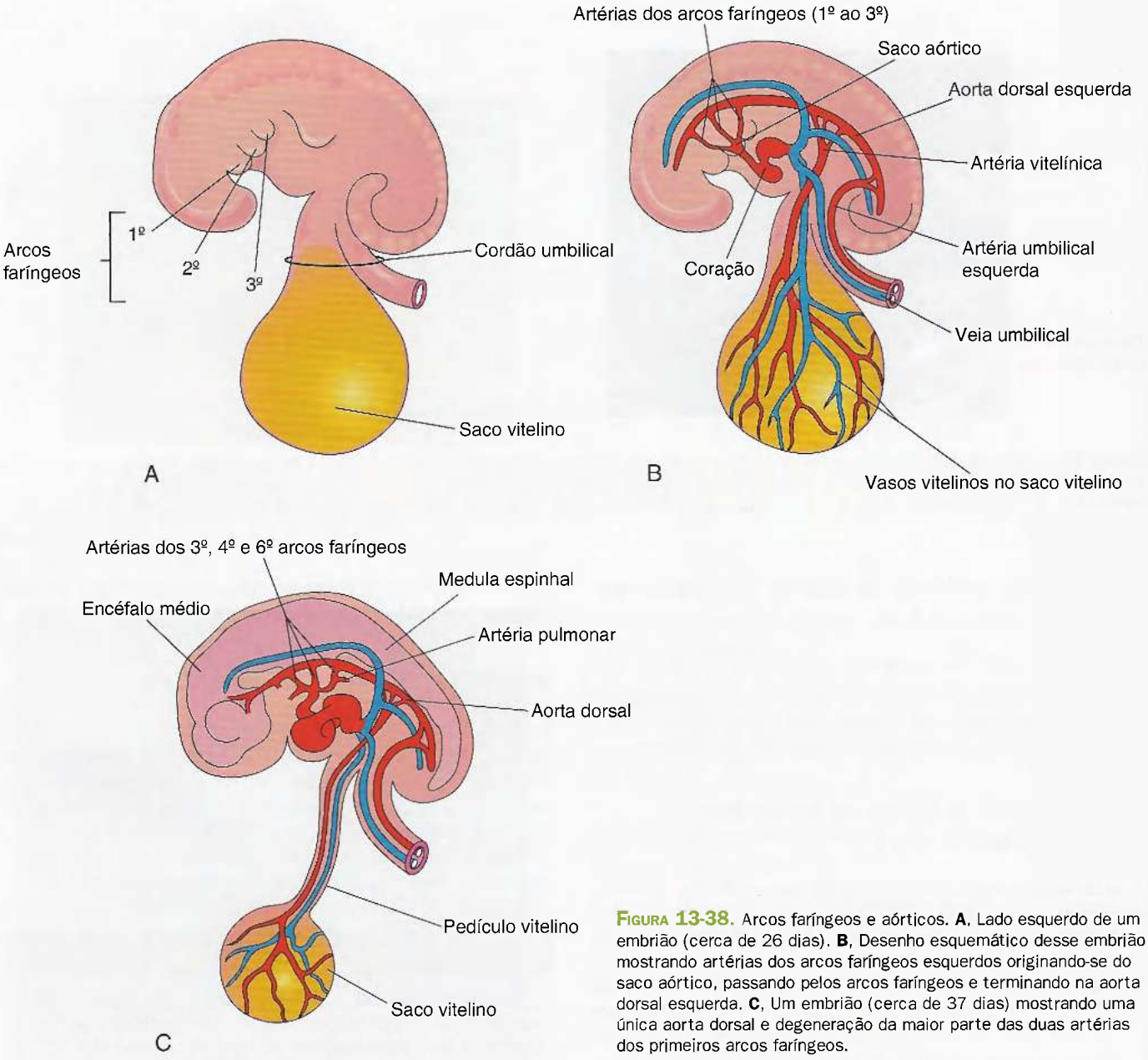


Figura 13-38. Arcos faríngeos e aórticos. **A**, Lado esquerdo de um embrião (cerca de 26 dias). **B**, Desenho esquemático desse embrião mostrando artérias dos arcos faríngeos esquerdos originando-se do saco aórtico, passando pelos arcos faríngeos e terminando na aorta dorsal esquerda. **C**, Um embrião (cerca de 37 dias) mostrando uma única aorta dorsal e degeneração da maior parte das duas artérias dos primeiros arcos faríngeos.

Em um bebê com coartação aórtica grave, o fechamento do DA resulta na diminuição da perfusão e rápida degeneração do bebê. Nesses pacientes, geralmente são infundidas soluções com prostaglandinas E_2, numa tentativa de reabrir o DA e restabelecer o fluxo sangüíneo adequado para os membros inferiores. As causas da coartação da aorta ainda não estão esclarecidas. Ela pode ser uma característica da síndrome de Turner (Capítulo 20). Essa e outras observações sugerem que fatores genéticos e/ou ambientais causam a coartação. Existem três principais opiniões sobre a base embriológica da coartação da aorta:

- Durante a formação do arco da aorta, o tecido muscular do DA pode ser incorporado à parede da aorta; assim, quando o DA se contrai no nascimento, o músculo ductal na aorta também se contrai, formando a coartação.
- Pode haver uma involução anormal de um pequeno segmento da aorta dorsal esquerda (Fig. 13-41*F*). Mais tarde, esse segmento estenosado (área de coartação) se move cranialmente com a artéria subclávia esquerda (Fig. 13-41*G*).
- Durante a vida fetal, o segmento do arco da aorta entre a artéria subclávia esquerda e o DA é normalmente estreito porque ele transporta muito pouco sangue. Após o fechamento do DA, a área estreitada (istmo) normalmente se alarga até que seu diâmetro alcance o da aorta. Se o istmo persiste, se forma a coartação.

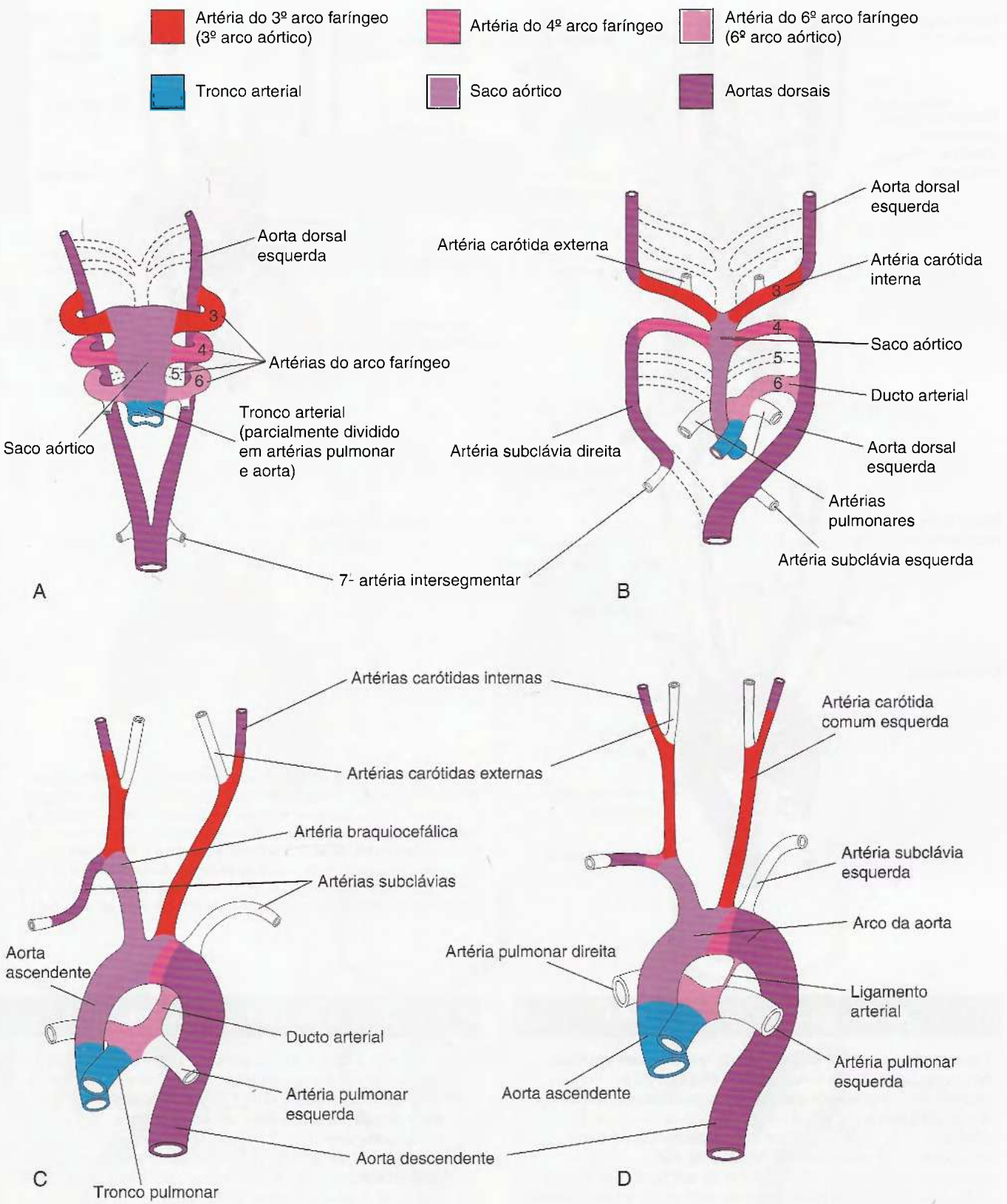


Figura 13-39. Desenhos esquemáticos ilustrando as mudanças arteriais que resultam da transformação do tronco arterial, do saco aórtico, dos arcos aórticos e das aortas dorsais para o padrão adulto. Os vasos que não estão coloridos não derivam dessas estruturas. **A**, As artérias do arco faríngeo na sexta semana; neste estágio os dois primeiros arcos já desapareceram quase completamente. **B**, As artérias do arco faríngeo na sétima semana; as partes das aortas dorsais e os arcos aórticos que normalmente desaparecem estão indicados com *linhas tracejadas*. **C**, Arranjo arterial na oitava semana. **D**, Desenho dos vasos arteriais de um bebê de 6 meses de idade. Note que a aorta ascendente e as artérias pulmonares são consideravelmente menores em **C** do que em **D**. Isso representa o fluxo relativo através desses vasos em diferentes estágios do desenvolvimento. Observe o grande tamanho do ducto arterial (DA) em **C**, e que ele é, essencialmente, uma continuação direta do tronco pulmonar. O DA torna-se funcionalmente fechado poucos dias após o nascimento. Finalmente, o ducto arterial torna-se o ligamento arterial, como está mostrando em **D**.

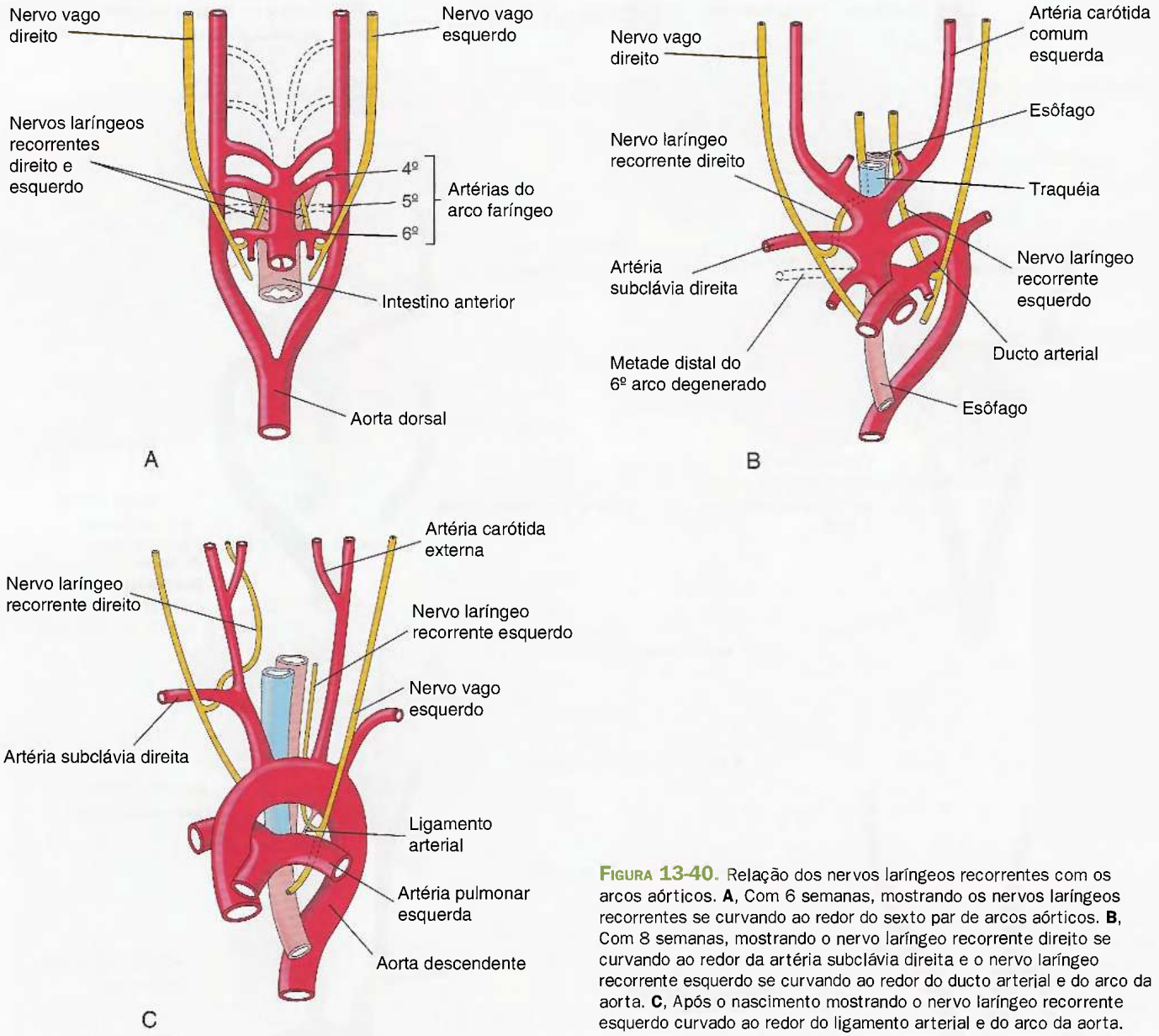


Figura 13-40. Relação dos nervos laríngeos recorrentes com os arcos aórticos. **A**, Com 6 semanas, mostrando os nervos laríngeos recorrentes se curvando ao redor do sexto par de arcos aórticos. **B**, Com 8 semanas, mostrando o nervo laríngeo recorrente direito se curvando ao redor da artéria subclávia direita e o nervo laríngeo recorrente esquerdo se curvando ao redor do ducto arterial e do arco da aorta. **C**, Após o nascimento mostrando o nervo laríngeo recorrente esquerdo curvado ao redor do ligamento arterial e do arco da aorta.

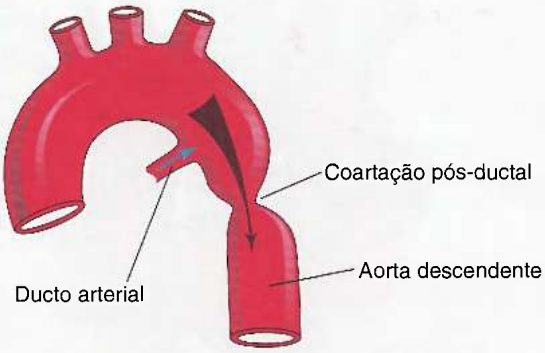
Artéria do Arco Faríngeo Dupla

Essa rara anomalia é caracterizada por um **anel vascular** em torno da traquéia e do esôfago (Fig. 13-42*B*). Podem ocorrer vários graus de compressão dessas estruturas. Se a compressão é significativa, pode ocorrer respiração ofegante, que é agravada por choro, alimentação e flexão do pescoço. O anel vascular resulta do não-desaparecimento da porção distai da aorta dorsal direita (Fig. 13-42*A*); como resultado, formam-se os arcos direito e esquerdo. Freqüentemente, o arco direito da aorta é maior e passa posteriormente à traquéia e ao esôfago (Fig. 13-42*B*).

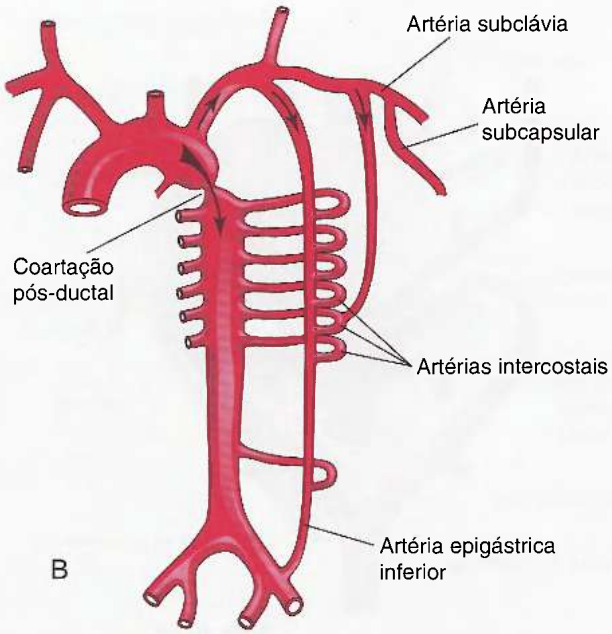
Arco Direito da Aorta

Quando toda a aorta dorsal persiste (Fig. 13-43*A* e *B*) e a porção distai da aorta esquerda involui, resulta um arco aórtico direito. Existem dois tipos principais:

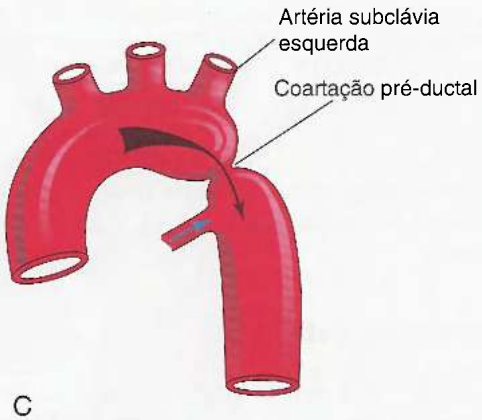
- **Arco direito da aorta sem um componente retroesofagiano** (Fig. 13-43*B*). O DA (ou ligamento arterial) vai da artéria pulmonar direita ao arco direito da aorta. Como não é formado um anel muscular, essa condição é geralmente assintomática.
- **Arco direito da aorta com componente retroesofagiano** (Fig. 13-43*C*). Provavelmente, havia originalmente um pequeno arco esquerdo da aorta que involuiu, deixando o arco direito da aorta posterior ao esôfago. O DA (ou ligamento arterial) prende-se na porção distai do arco da aorta e forma um anel, que pode comprimir o esôfago e a traquéia.



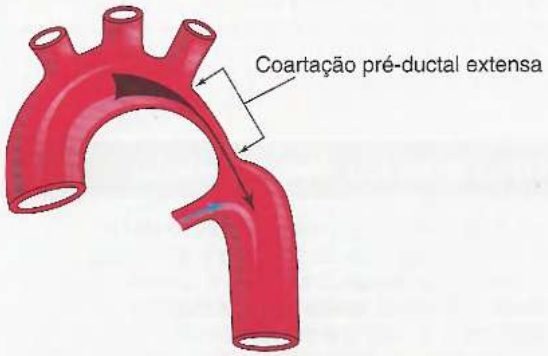
A



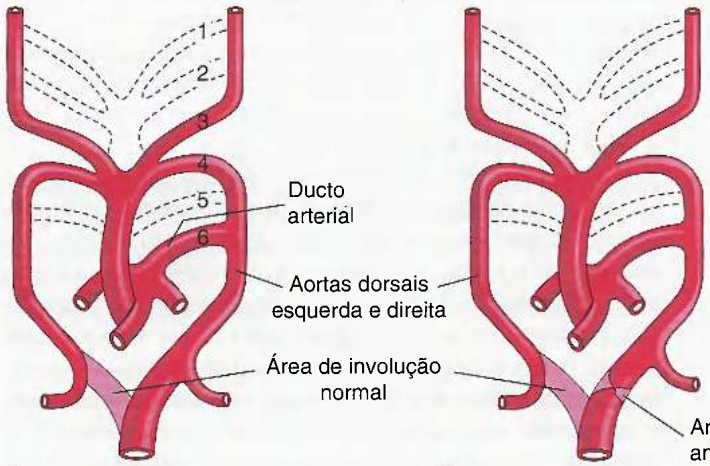
B



C

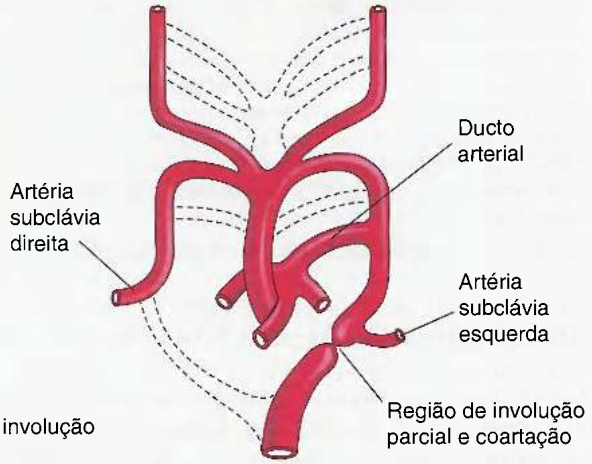


D



E

F



G

Figura 13-41. **A**, Coartação pós-ductal da aorta. **B**, Representação esquemática dos trajetos comuns de circulação colateral que se desenvolve em associação à coartação pós-ductal da aorta. **C** e **D**, Coartação pré-ductal. **E**, Desenho do padrão dos arcos aórticos no embrião de 7 semanas mostrando as áreas que normalmente involuem. Note que o segmento distal da aorta dorsal direita normalmente involui quando a artéria subclávia direita se desenvolve. **F**, Involução anormal de um pequeno segmento distal da aorta dorsal esquerda. **G**, Estágio mais avançado mostrando segmento que involui anormalmente parecendo com uma coartação da aorta. Este se move para a região do ducto arterial com a artéria subclávia esquerda. Estes desenhos (**E** a **G**) ilustram hipóteses sobre a base embriológica da coartação da aorta.

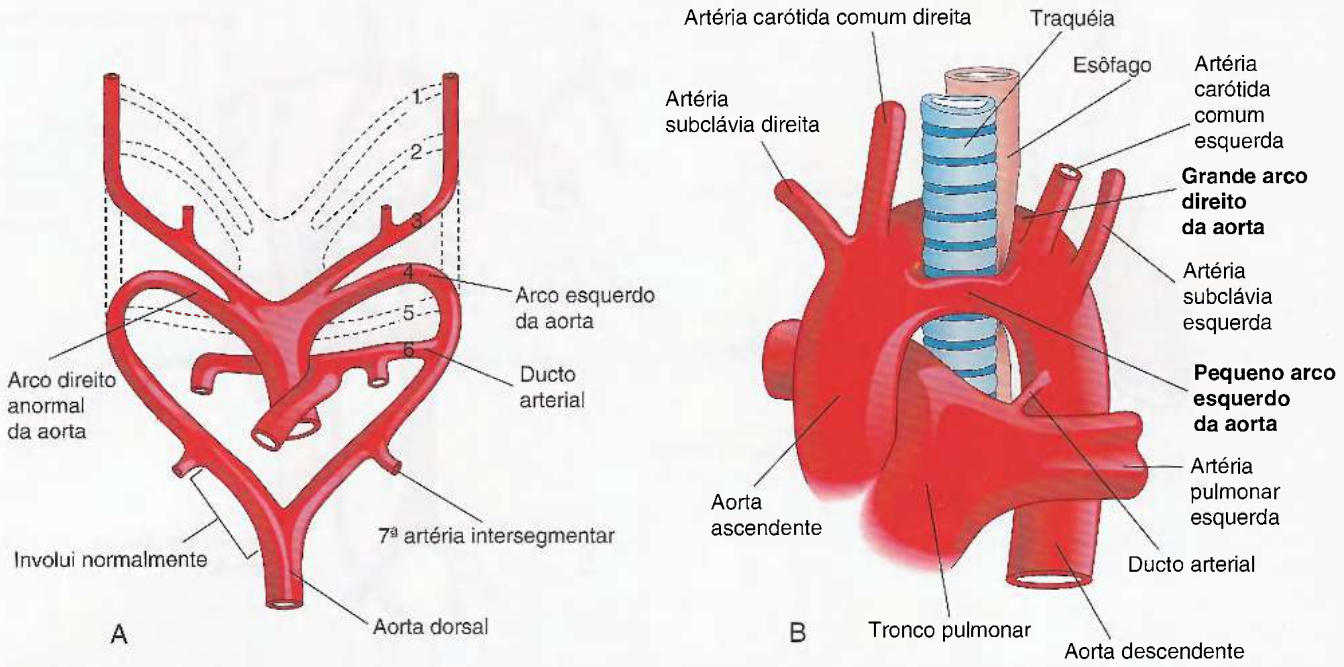


FIGURA 13-42. **A**, Desenho dos arcos aórticos embrionários ilustrando a base embriológica dos arcos direito e esquerdo da aorta. **B**, Um grande arco aórtico à direita e um pequeno arco à esquerda nascem da aorta ascendente e formam um anel vascular em torno da traquéia e do esôfago. Note que há compressão da traquéia e do esôfago. As artérias carótida comum direita e subclávia direita originam-se separadamente do grande arco direito da aorta.

ARTÉRIA SUBCLÁVIA DIREITA ANORMAL

A artéria subclávia direita origina-se da porção distal do arco da aorta e passa por trás da traquéia e do esôfago para suprir o membro superior direito (Figs. 13-44 e 13-45). **A artéria subclávia direita retroesofagiana** ocorre quando desaparecem o quarto arco aórtico direito e a porção da aorta dorsal direita cranial à sétima artéria intersegmentar. Como resultado, a artéria subclávia direita se forma da sétima artéria intersegmentar direita e da porção distal da aorta dorsal direita. Com o avanço do desenvolvimento, o crescimento diferenciado desloca a origem da artéria subclávia direita para cima, até ela se localizar bem próximo da origem da artéria subclávia esquerda. Embora uma artéria subclávia direita anômala seja relativamente comum e sempre forme um anel vascular, ela raramente apresenta significado clínico, porque freqüentemente o anel não é suficientemente apertado para comprimir o esôfago e a traquéia.

CIRCULAÇÃO FETAL E NEONATAL

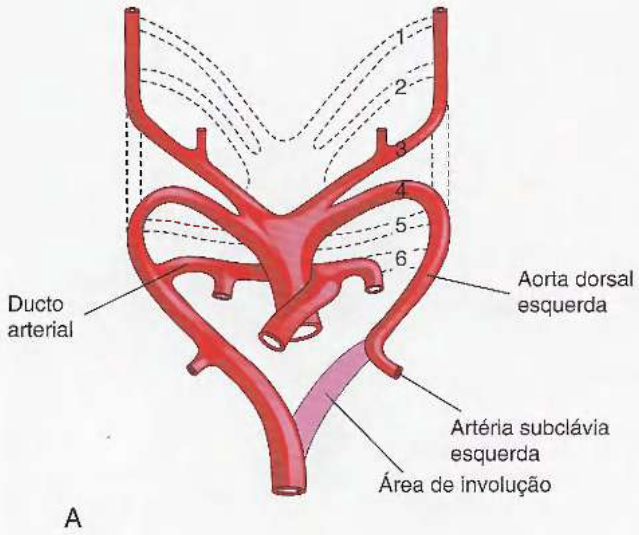
O sistema cardiovascular fetal (Fig. 13-46) é planejado para suprir as necessidades pré-natais e permitir modificações ao nascimento que estabeleçam o padrão circulatório neonatal (Fig. 13-47). A boa respiração do recém-nascido é dependente das mudanças circulatórias normais ao nascimento, que resultam na oxigenação do sangue nos pulmões quando cessa a corrente sangüínea vinda da placenta. Os pulmões pré-natais não fazem trocas gasosas e os vasos pulmonares estão contraídos. As três estruturas vasculares mais importantes na circulação de transição são: o ducto venoso, o forame oval e o ducto arterial.

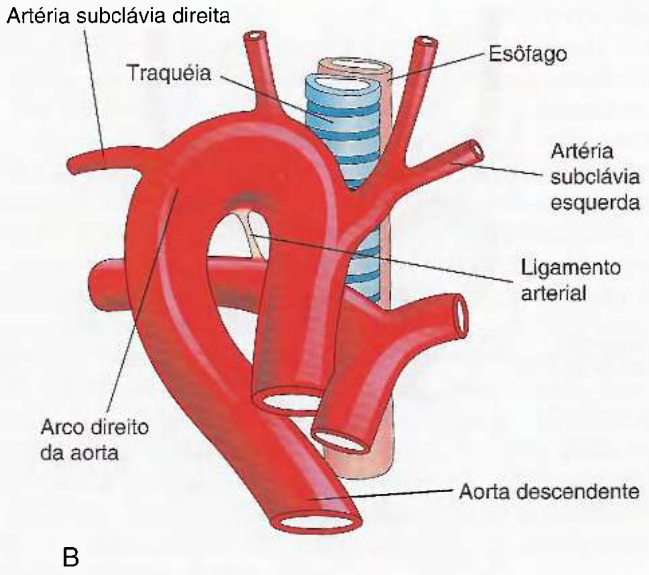
Circulação Fetal

O sangue altamente oxigenado e rico em nutrientes retorna da placenta pela **veia umbilical** (Fig. 13-46). Ao se aproximar do fígado, cerca da metade do sangue sob alta pressão passa diretamente para o **ducto venoso (DV)**, um vaso fetal que comunica a veia umbilical com a VCI (Figs. 13-48 e 13-49); conseqüentemente, esse sangue é desviado do fígado. A outra metade do sangue da veia umbilical flui para os sinusóides hepáticos e entra na VCI através das **veias hepáticas**.

A circulação do sangue através do DV é regulada por um esfíncter próximo à veia umbilical. Quando o esfíncter se relaxa, passa mais sangue por esse ducto. Quando o esfíncter se contrai, mais sangue é direcionado para a veia porta e sinusóides hepáticos e menos para o DV (Fig. 13-49). Embora um esfíncter anatômico tenha sido descrito no DV, sua presença não é universalmente aceita. Entretanto, geralmente se concorda que haja um esfíncter fisiológico que impede a sobrecarga do coração, quando o fluxo na veia umbilical é alto, por exemplo, durante as contrações uterinas.

Após um pequeno trajeto na VCI, o sangue entra no átrio direito do coração. Como a VCI contém sangue pobremente oxigenado vindo dos membros inferiores, do abdome e da pelve, o sangue que chega ao átrio direito não é tão bem oxigenado quanto o que vem da veia umbilical,





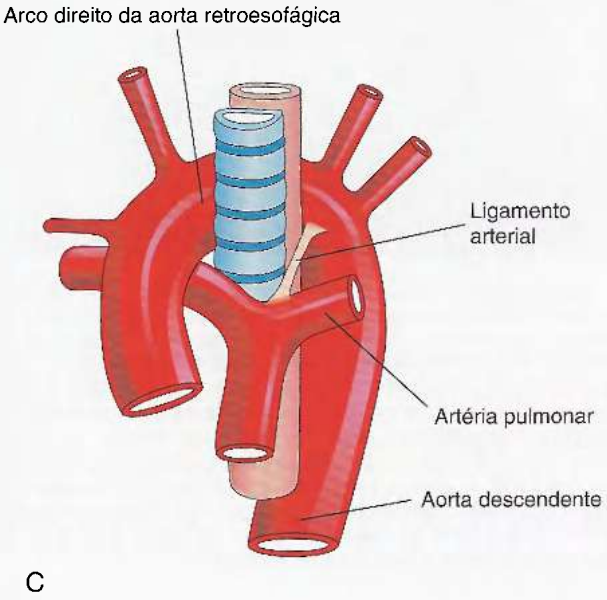


Figura 13-43. **A**, Desenho dos arcos aórticos mostrando a involução normal da porção distai da aorta dorsal esquerda. Há também persistência de toda a aorta dorsal direita e da parte distal do sexto arco aórtico direito. **B**, Arco da aorta direita sem componente retroesofágico. **C**, Arco direito da aorta com um componente retroesofágico. O arco direito da aorta anormal e o ligamento arterial (remanescente pós-natal do ducto arterial) formam um anel que comprime o esôfago e a traquéia.

mas ainda tem um alto teor de oxigênio (Fig. 13-46). A maior parte do sangue da VCI é direcionado pela borda inferior do septo secundário, a **crista dividens**, através do forame oval, para o átrio esquerdo (Fig. 13-50). Aí, ele se mistura com uma quantidade de sangue relativamente pequena e fracamente oxigenada que está retornando dos pulmões pelas veias pulmonares. Os pulmões fetais extraem oxigênio do sangue, em vez de provê-lo. O sangue passa, então, do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo e deixa, assim, o coração através da aorta ascendente.

As artérias para o coração, cabeça, pescoço e membros superiores recebem sangue bem oxigenado. O fígado também recebe sangue bem oxigenado da veia umbilical (Figs. 13-48 e 13-49). A pequena quantidade de sangue bem oxigenado da VCI que sobra no átrio direito se mistura ao sangue pouco oxigenado da VCS e do seio coronariano e passa para o ventrículo direito. Esse sangue, com um conteúdo médio de oxigênio, deixa o coração através do tronco pulmonar.

Cerca de 10% do sangue vai aos pulmões, mas a maior parte dele passa através do **ducto arterial** para a aorta descendente e vai para o corpo fetal, retornando para a placenta através das artérias umbilicais (Fig. 13-46). O DA protege os pulmões da sobrecarga circulatória e permite que o ventrículo direito se fortaleça em preparação para a sua total capacidade funcional ao nascimento. Por causa da alta resistência vascular pulmonar na vida fetal, a circulação pulmonar é baixa. Somente um pequeno volume de sangue da aorta ascendente (cerca de 10% do débito cardíaco) entra na aorta descendente. Aproximadamente 65% do sangue na aorta descendente passam para as artérias umbilicais e retornam para a placenta para a reoxigenação. Os 35% restantes suprem as vísceras e a parte inferior do corpo.

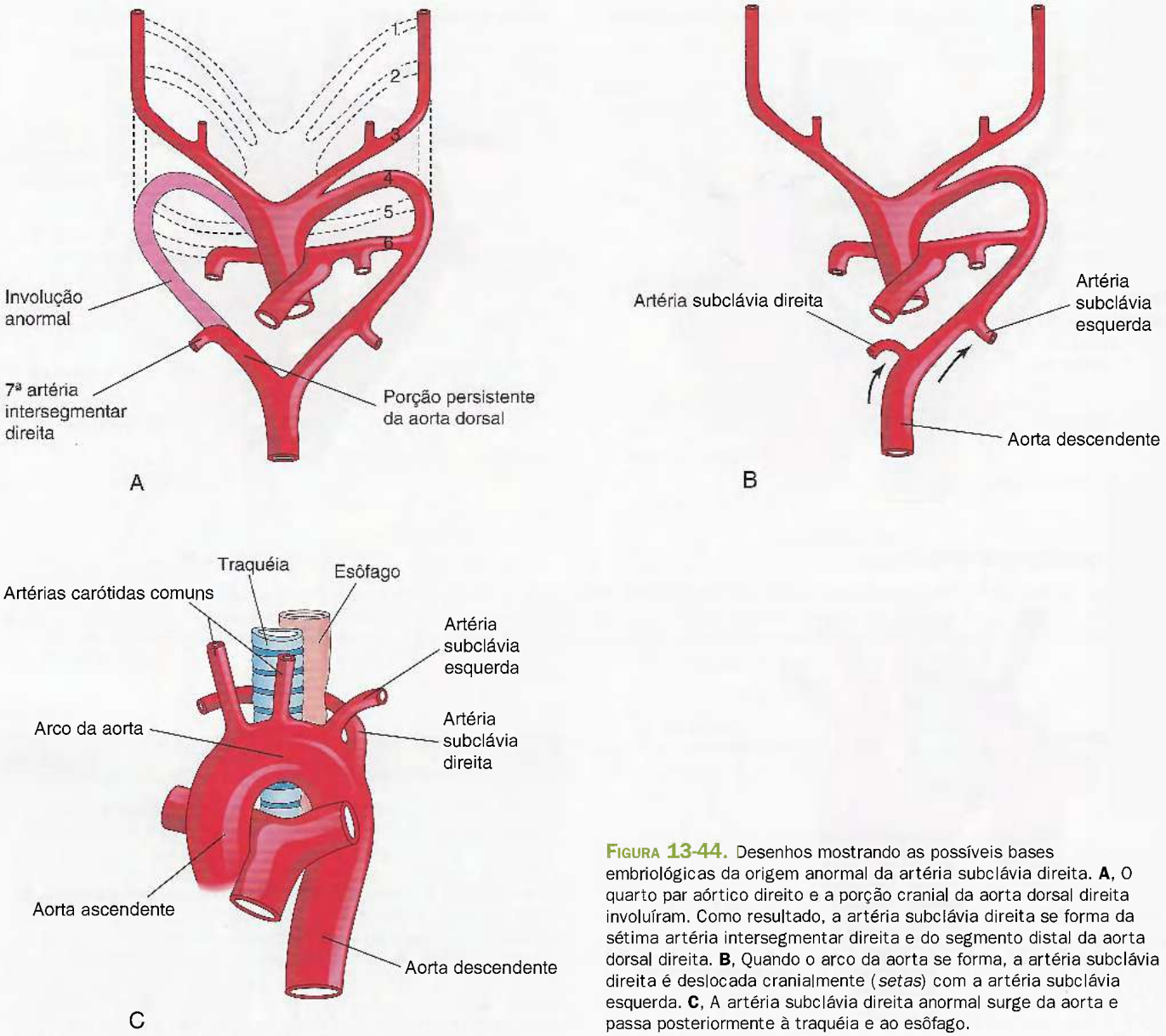


Figura 13-44. Desenhos mostrando as possíveis bases embriológicas da origem anormal da artéria subclávia direita. **A**, O quarto par aórtico direito e a porção cranial da aorta dorsal direita involuíram. Como resultado, a artéria subclávia direita se forma da sétima artéria intersegmentar direita e do segmento distal da aorta dorsal direita. **B**, Quando o arco da aorta se forma, a artéria subclávia direita é deslocada cranialmente (*setas*) com a artéria subclávia esquerda. **C**, A artéria subclávia direita anormal surge da aorta e passa posteriormente à traquéia e ao esôfago.

Transição para a Circulação Neonatal

Ao nascimento, ocorrem importantes ajustes circulatórios quando cessa a circulação do sangue fetal através da placenta, e os pulmões do bebê se expandem e começam a funcionar (Fig. 13-47).

Logo que o bebê nasce, o forame oval, o DA, o DV e os vasos umbilicais não são mais necessários. O esfíncter do DV se contrai de tal modo que todo o sangue que entra no fígado passa através dos sinusóides hepáticos. O fechamento da circulação placentária causa uma queda imediata da pressão sangüínea na VCI e no átrio direito.

A aeração dos pulmões ao nascimento está associada a:

- Queda expressiva da resistência vascular pulmonar.
- Aumento acentuado da circulação sangüínea pulmonar.
- Adelgaçamento progressivo das paredes das artérias pulmonares; o adelgaçamento das paredes desses vasos resulta, principalmente, do estiramento que ocorre quando os pulmões aumentam de tamanho com as primeiras respirações.

Em virtude do aumento da circulação sangüínea, a pressão no átrio esquerdo torna-se então mais alta do que no átrio direito. A pressão atrial esquerda aumentada fecha o **forame oval** por pressionar a sua válvula contra o *septum secundum* (Fig. 13-47). Todo o sangue do ventrículo direito flui agora para o tronco pulmonar. Como a resistência vascular pulmonar é mais baixa do que a resistência vascular sistêmica, o fluxo sangüíneo no DA se inverte, passando da aorta para o tronco pulmonar.

A parede ventricular direita é mais espessa do que a parede ventricular esquerda em fetos e bebês recém-nascidos porque o ventrículo direito trabalhava mais intensamente. Ao final do primeiro mês, a parede do ventrículo esquerdo é mais espessa do que a parede do ventrículo direito porque agora é o ventrículo esquerdo que trabalha

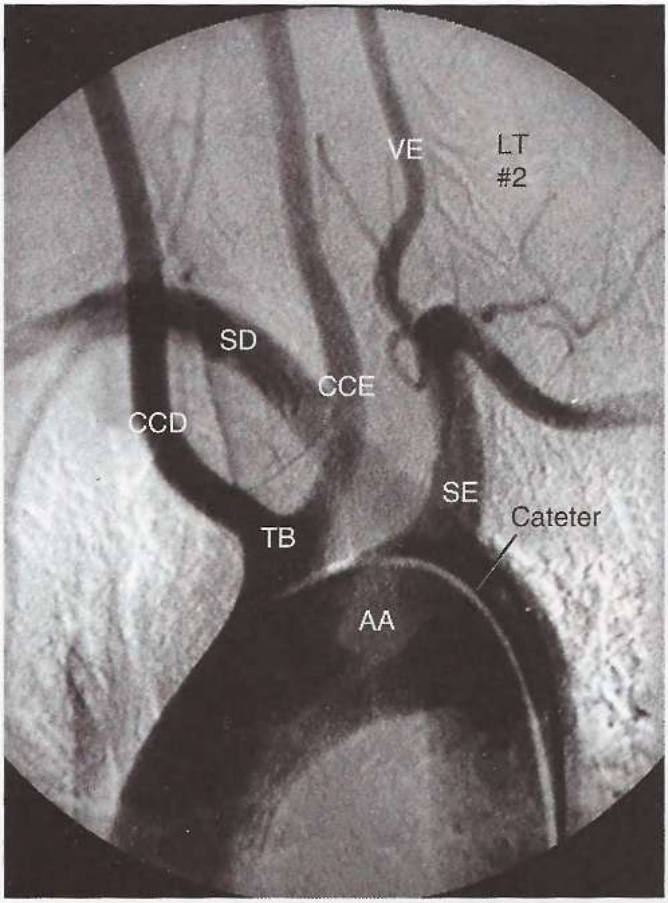


Figura 13-45. Origem anormal da artéria subclávia direita. Esta vista oblíqua anterior esquerda de um arteriograma do arco da aorta mostra ambas as carótidas comuns se originando de um tronco comum do arco da aorta (TB). A origem da artéria subclávia direita (SD) é distal à origem separada da artéria subclávia esquerda (SE), mas ela está sobreposta nesta visualização. A artéria subclávia direita, então, corre cranialmente e para a direita, posterior ao esôfago e à traquéia. AA, arco da aorta; TB, tronco braquiocefálico; CCD, artéria carótida comum direita; CCE, artéria carótida comum esquerda; VE, artéria vertebral esquerda. (Cortesia de Gerald S. Smyser, MD, Altru Health System, Grand Forks, ND.)

mais intensamente. A parede ventricular direita se torna mais fina por causa da atrofia associada à sua carga de trabalho mais leve.

O **DA se contrai ao nascimento,** mas há freqüentemente um pequeno desvio de sangue, via DA, da aorta para o tronco pulmonar por 24 a 48 horas em um bebê normal a termo. Ao final das 24 horas, 20% dos ductos estão funcionalmente fechados, 82% em 48 horas e 100% em 96 horas. Em bebês prematuros e naqueles com hipóxia persistente, o DA pode ficar aberto por muito mais tempo. O oxigênio é o fator mais importante no controle do fechamento do ducto arterial em bebês a termo. O fechamento do DA parece ser mediado pela **bradicinina**, uma substância liberada pelos pulmões durante a sua distensão inicial. A bradicinina tem potentes efeitos contráteis na musculatura lisa. A ação dessa substância parece estar na dependência do alto teor de oxigênio do sangue aórtico resultante da aeração dos pulmões ao nascimento. Quando a PO_2 do sangue que passa através do DA alcança aproximadamente 50 mmHg, a parede do ducto se contrai. Os mecanismos pelos quais o oxigênio causa a constrição ductal não são ainda compreendidos. Os efeitos do oxigênio no músculo liso ductal podem ser diretos ou mediados por seus efeitos na secreção de prostaglandina E_2 (PGE_2). O fator β de crescimento transformante β (TGF-β) provavelmente está envolvido no fechamento anatômico do DA após o nascimento. Durante a vida fetal, a abertura do DA antes do nascimento é controlada pelo baixo teor de oxigênio no sangue que atravessa esse ducto e por produção de prostaglandinas (**PG**) endógenas que atuam no músculo liso de sua parede, causando o seu relaxamento. A hipóxia e outras influências ainda mal definidas causam a produção local de PGE_2 e prostaciclina (PGI_2), as quais mantêm o DA aberto. Inibidores da síntese de prostaglandinas, como a **indometacina**, podem causar a constrição de um DA persistente (DAP) em bebês prematuros.

As **artérias umbilicais contraem-se ao nascimento,** impedindo a perda de sangue do bebê. O cordão umbilical não é ligado por um minuto ou mais; conseqüentemente, o fluxo sangüíneo continua através das veias umbilicais, transferindo o sangue fetal da placenta para o bebê. A mudança do padrão circulatório fetal para o padrão adulto não ocorre repentinamente. Algumas alterações ocorrem com a primeira respiração; outras têm lugar após horas e dias. Durante a fase de transição, pode haver um fluxo da direita para a esquerda através do forame oval. O fechamento dos vasos fetais e do forame oval é, inicialmente, uma alteração funcional. Mais tarde, o fechamento anatômico resulta da proliferação de tecidos epitelial e fibroso.

Derivados das Estruturas Vasculares

Em virtude das alterações do sistema cardiovascular ao nascimento, certos vasos e estruturas não são mais necessários. Após alguns meses, esses vasos fetais formam ligamentos não-funcionais e estruturas fetais, como o forame oval, que persiste como um vestígio anatômico (p.ex., fossa oval; Fig. 13-52).

Veia Umbilical e Ligamento Teres

A veia umbilical permanece patente por um período considerável e pode ser usada para transfusões sangüíneas no início da infância. Essas transfusões são realizadas para prevenir danos cerebrais e morte em bebês com *eritroblastose fetal*. A maior parte do sangue da criança é trocada pelo sangue do doador. Comumente a luz da veia umbilical não desaparece completamente; por conseguinte, o ligamento redondo pode permanecer canalizado mesmo no adulto e, se necessário, pode ser usado para injeção de contraste ou de drogas quimioterápicas.

A porção intra-abdominal da *veia umbilical* torna-se o **ligamento redondo do fígado** (L. *ligamentum teres*) (Fig. 13-47), que se estende do umbigo à porta do fígado; aí, ele está ligado ao ramo esquerdo da veia porta (Fig. 13-51).

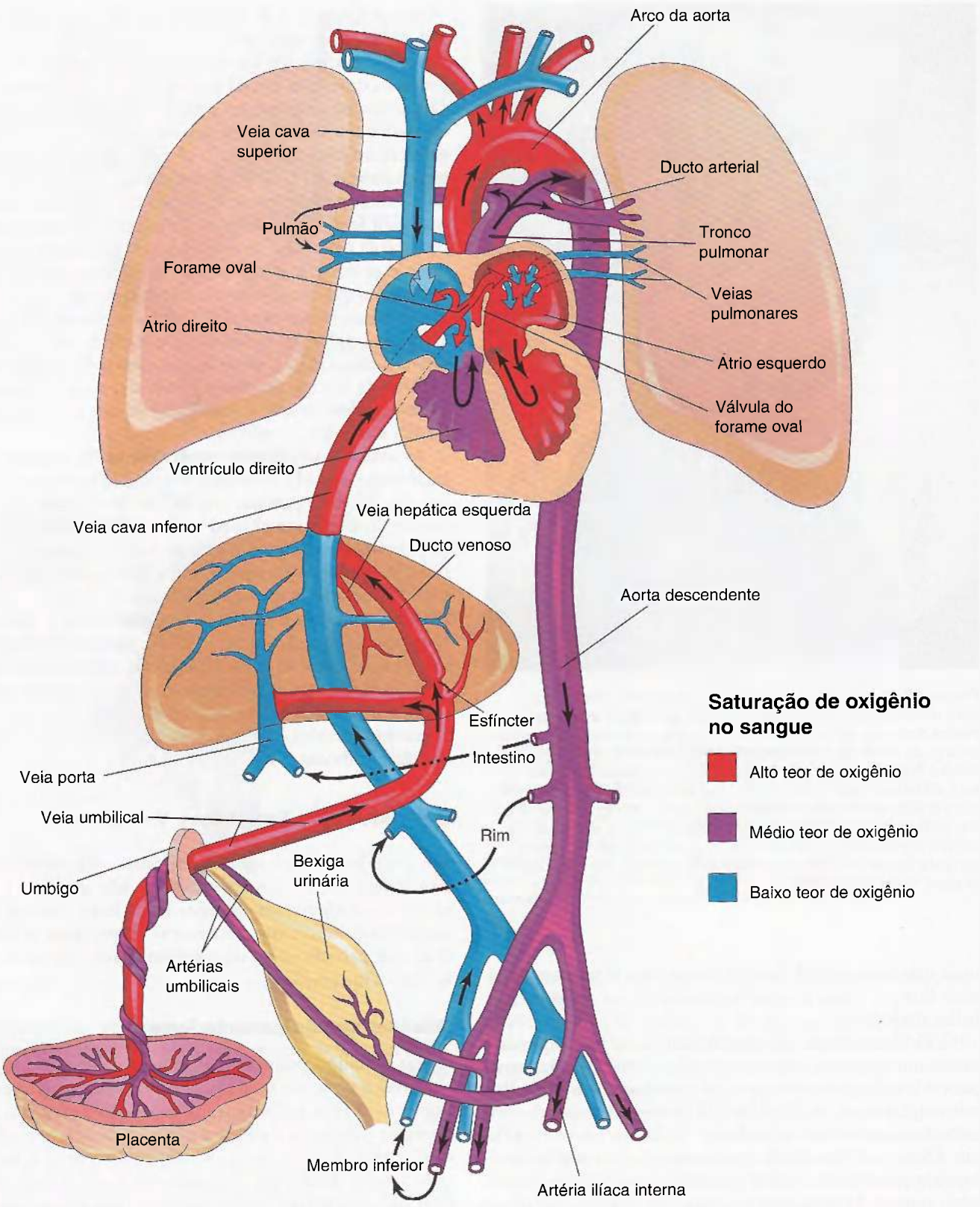


Figura 13-46. Circulação fetal. As cores indicam a saturação de oxigênio do sangue e as setas mostram o seu trajeto da placenta ao coração. Os órgãos não estão desenhados em escala. Observe que os três desvios permitem à maior parte do sangue evitar o fígado e os pulmões: (1) ducto venoso; (2) forame oval; e (3) ducto arterial. O sangue pouco oxigenado retorna para a placenta para oxigenação e captação de nutrientes através das artérias umbilicais.

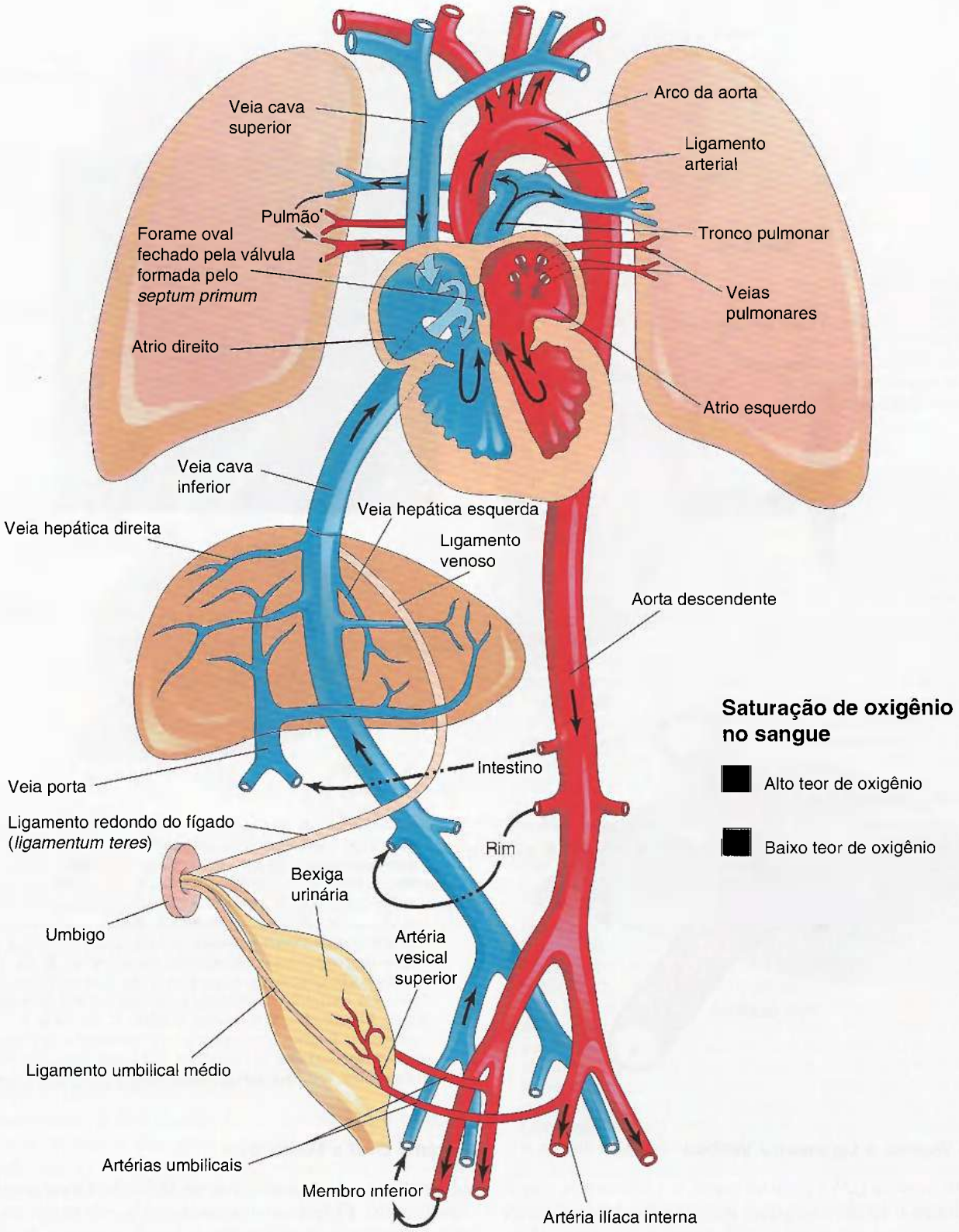


Figura 13-47. Circulação neonatal. São mostrados os derivados adultos dos vasos fetais e as estruturas que se tornam não-funcionais ao nascimento. As *setas* indicam o curso do sangue no recém-nascido. Os órgãos não estão desenhados em escala. Após o nascimento, os três desvios que fazem um curto-circuito do sangue durante a vida fetal deixam de funcionar e as circulações pulmonar e sistêmica se separam.

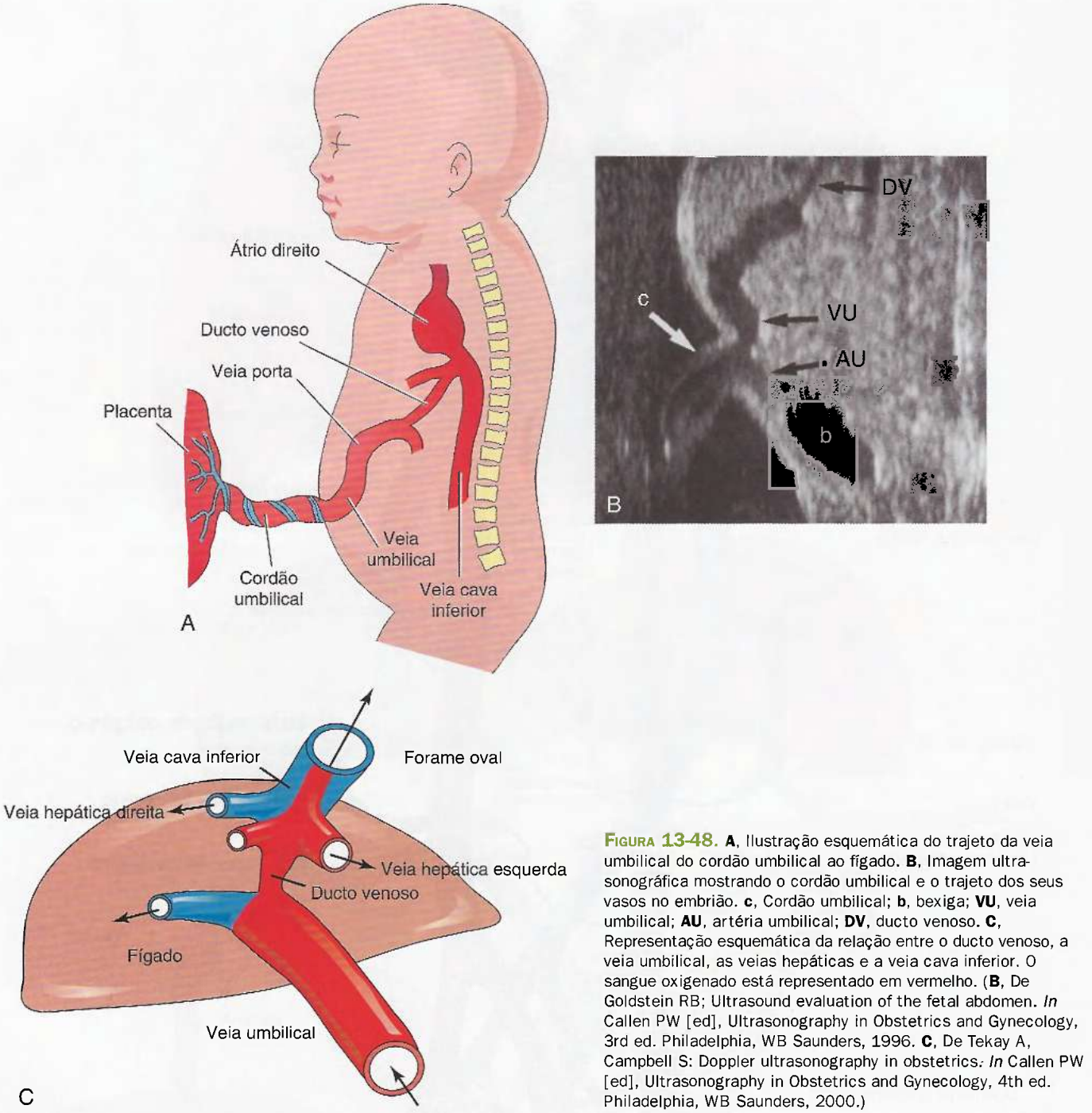


FIGURA 13-48. **A**, Ilustração esquemática do trajeto da veia umbilical do cordão umbilical ao fígado. **B**, Imagem ultrassonográfica mostrando o cordão umbilical e o trajeto dos seus vasos no embrião. **c**, Cordão umbilical; **b**, bexiga; **VU**, veia umbilical; **AU**, artéria umbilical; **DV**, ducto venoso. **C**, Representação esquemática da relação entre o ducto venoso, a veia umbilical, as veias hepáticas e a veia cava inferior. O sangue oxigenado está representado em vermelho. (**B**, De Goldstein RB; Ultrasound evaluation of the fetal abdomen. *In* Callen PW [ed], Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996. **C**, De Tekay A, Campbell S: Doppler ultrasonography in obstetrics. *In* Callen PW [ed], Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

Ducto Venoso e Ligamento Venoso

O ducto venoso (DV) transforma-se no ligamento venoso. O ligamento venoso passa pelo fígado desde o ramo esquerdo da veia porta até a VCI, à qual é conectado (Fig. 13-51).

Artérias Umbilicais e Ligamentos Abdominais

A maior parte intra-abdominal das artérias umbilicais se torna os **ligamentos umbilicais mediais** (Fig. 13-47); as porções proximais desses vasos persistem como **artérias vesicais superiores**, que suprem a bexiga urinária.

Forame Oval e Fossa Oval

O forame oval normalmente se fecha funcionalmente ao nascimento. O fechamento anatômico ocorre no terceiro mês e resulta da proliferação de tecido e adesão do *septum primum* na margem esquerda do *septum secundum*. O *septum primum* forma o assoalho da fossa oval (Fig. 13-52). A borda inferior do *septum secundum* forma uma prega arredondada, a margem da fossa oval (L. *limbus fossae ovalis*) que marca o limite inicial do forame oval. Há, freqüentemente, uma impressão em forma de crescente lunar no lado esquerdo do septo interatrial, que indica o local original do forame oval.

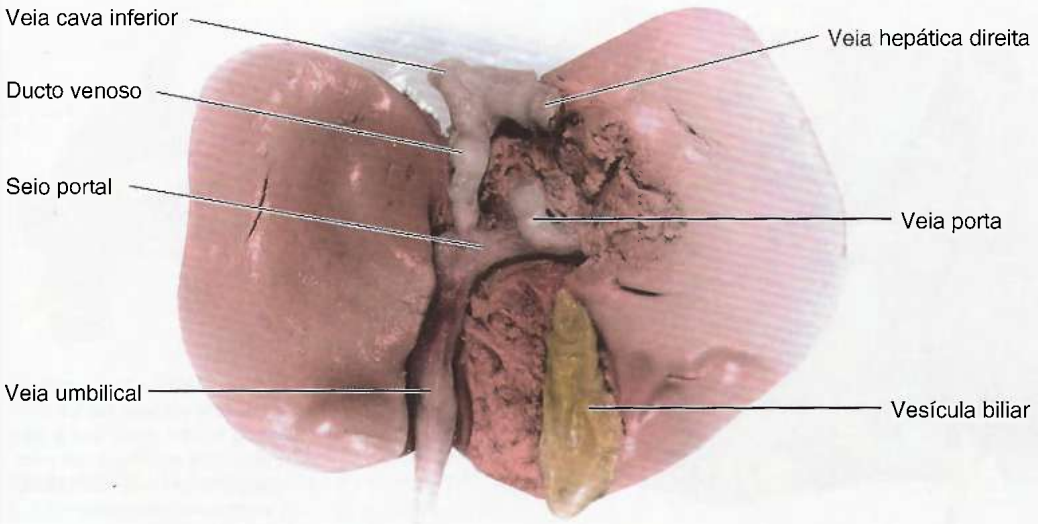


FIGURA 13-49. Fotografia da dissecção da superfície visceral de um fígado fetal. Cerca de 50% do sangue da veia umbilical é desviado do fígado e se junta ao sangue da VCI, através do ducto venoso.

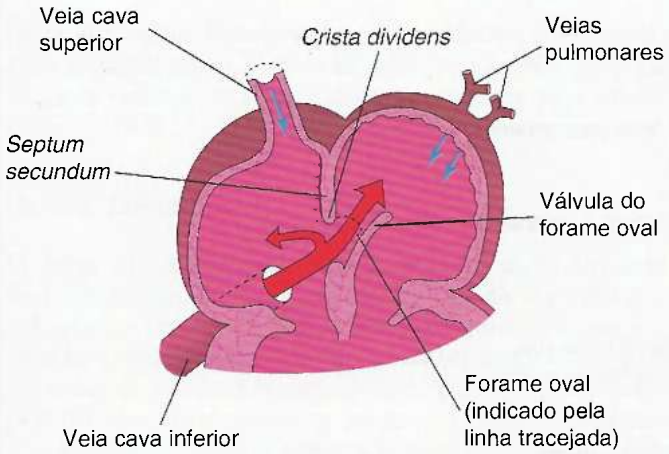


FIGURA 13-50. Desenho esquemático do fluxo sangüíneo através dos átrios do feto ilustrando como a *crista dividens* (borda mais baixa do *septum secundum*) separa em duas correntes o sangue que vem da veia cava inferior. A corrente mais volumosa passa através do forame oval para o átrio esquerdo, onde se mistura com a pequena quantidade de sangue pouco oxigenado que está vindo dos pulmões através das veias pulmonares. A corrente menos volumosa da VCI permanece no átrio direito e se mistura com o sangue pouco oxigenado que está chegando pela VCS e seio coronariano.

Ducto Arterial e Ligamento Arterial

Normalmente, o fechamento funcional do DA é completado nos primeiros dias após o nascimento (Fig. 13-53*A*). O fechamento anatômico do DA e a formação do ligamento arterial normalmente ocorrem até a 12ª semana (Fig. 13-53*C*). Esse ligamento denso e curto vai da artéria pulmonar esquerda ao arco da aorta.

Ducto Arterial Patente

O ducto arterial patente (DAP), uma anomalia comum, é duas a três vezes mais freqüente no sexo feminino do que no masculino (Fig. 13-53*B*). A razão para essa preponderância não é conhecida. O fechamento funcional do DA geralmente ocorre logo após o nascimento; entretanto, se ele permanece patente, o sangue aórtico é desviado para o tronco pulmonar. Tem sido sugerido que a persistência do DA pode resultar da falta de indução de TGF-β após o nascimento. O DAP é a anomalia congênita mais comum associada à infecção materna por rubéola durante o início da gravidez. Bebês prematuros e bebês nascidos em altitudes elevadas podem ter DAP; a persistência é resultado da imaturidade e da hipóxia. Praticamente todos os bebês que nascem pesando menos de 1.750 g têm um DAP nas primeiras 24 horas de vida pós-natal. Um DAP que persiste num bebê nascido a termo é uma entidade patológica. O fechamento cirúrgico de um DAP é o tratamento usual.

A **base embriológica do DAP** é a falta de involução do DA após o nascimento e não-formação do ligamento arterial. A falta de contração da parede muscular do DA após o nascimento é a causa primária da persistência. Existe certa evidência de que o baixo teor de oxigênio do sangue de bebês recém-nascidos com síndrome de insuficiência respiratória pode afetar adversamente o fechamento do DA; por exemplo, o DAP ocorre comumente em bebês prematuros pequenos com dificuldades respiratórias associadas a deficiência de surfactante.

O DAP pode ocorrer como uma anomalia isolada ou em associação a defeitos cardíacos. Grande diferenças entre as pressões sangüíneas aórtica e pulmonar podem causar um fluxo sangüíneo maior através do DA e, desse modo, impedir uma contração normal. Tais diferenças de pressão podem ser causadas por coartação da aorta (Fig. 13-41*C*), transposição de grandes artérias (Fig. 13-32) ou estenose e atresia da pulmonar (Fig. 13-34).

DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA LINFÁTICO

O sistema linfático inicia o seu desenvolvimento no final da sexta semana, cerca de duas semanas após serem reconhecidos os primórdios do sistema cardiovascular. Os vasos linfáticos desenvolvem-se de maneira semelhante àquela descrita previamente para os vasos sangüíneos (Capítulo 4) e estabelecem conexões com o sistema venoso. Os primeiros capilares linfáticos se juntam uns aos outros para formar uma rede de linfáticos (Fig. 13-54*A*).

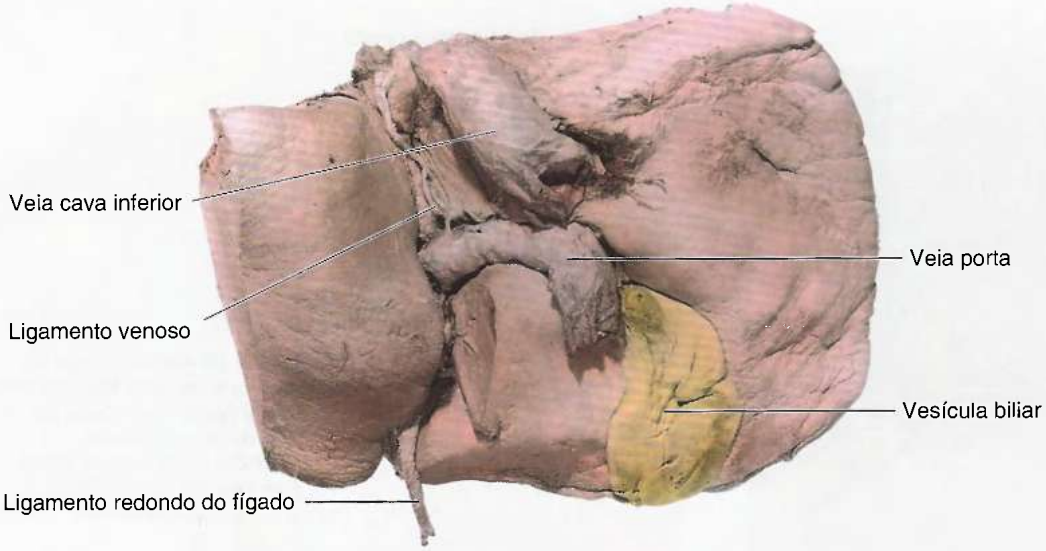


Figura 13-51. Dissecção da superfície visceral de um fígado adulto. Note que a veia umbilical é representada pelo ligamento redondo do fígado, e o ducto venoso, pelo ligamento venoso.

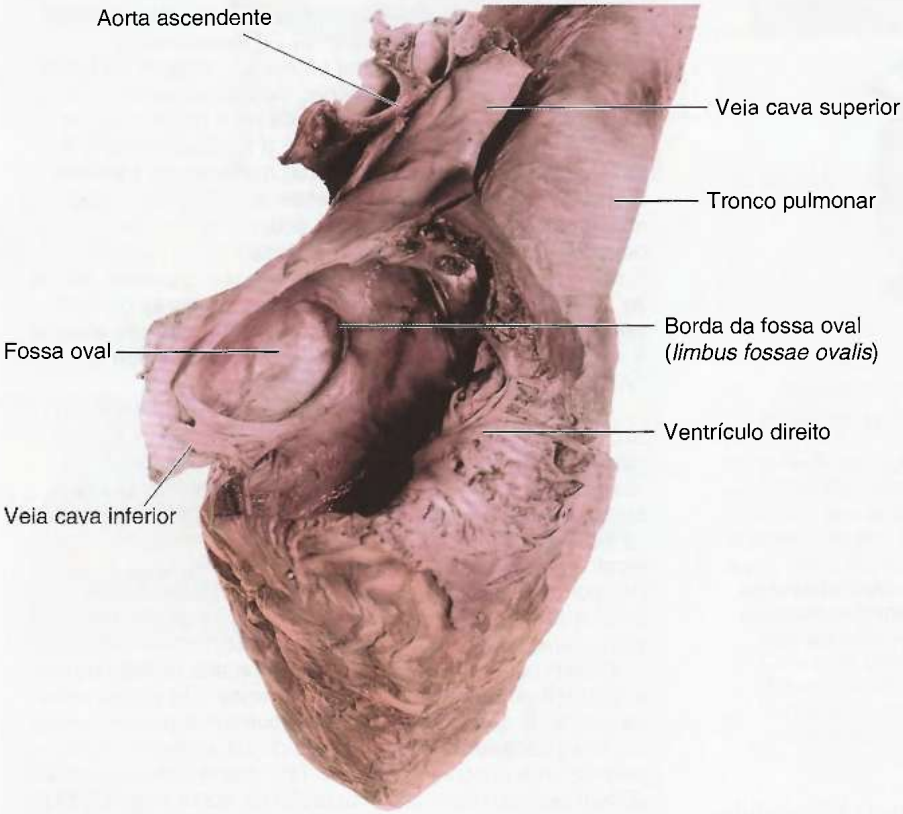


Figura 13-52. Fotografia da dissecção da face atrial direita do septo interatrial de um coração adulto. Observe a fossa oval e a sua borda. O assoalho da fossa oval é formado pelo *septum primum*, enquanto a sua borda é formada pela margem livre do *septum secundum*. A aeração dos pulmões ao nascimento está associada a uma queda expressiva da resistência vascular pulmonar e um acentuado aumento no fluxo sangüíneo pulmonar. Por causa desse aumento no fluxo, a pressão no átrio esquerdo é elevada acima daquela no átrio direito. Esse aumento de pressão fecha o forame oval por pressionar a sua válvula contra o *septum secundum*. Isso forma a fossa oval, um marco do septo interatrial.

Desenvolvimento dos Sacos e Ductos Linfáticos

Existem *seis sacos linfáticos primários* no final do período embrionário (Fig. 13-54A):

- *Dois sacos linfáticos jugulares* próximos à junção das veias subclávias com as veias cardinais anteriores (futuras veias jugulares internas).
- *Dois sacos linfáticos ilíacos* próximos à junção das veias ilíacas com as veias cardinais posteriores.
- *Um saco linfático retroperitoneal* na raiz do mesentério na parede abdominal posterior.
- *Uma cisterna do quilo* (*L. cisterna chyli*) localizada dorsalmente ao saco linfático retroperitoneal.

Os vasos linfáticos logo se juntam aos sacos linfáticos e passam ao longo das veias principais para a cabeça, pescoço e membros superiores, vindos dos sacos linfáticos jugulares; para o tronco inferior e membros inferiores, vindos dos sacos linfáticos ilíacos; e para o intestino primitivo, vindos do saco linfático retroperitoneal e da **cis-**

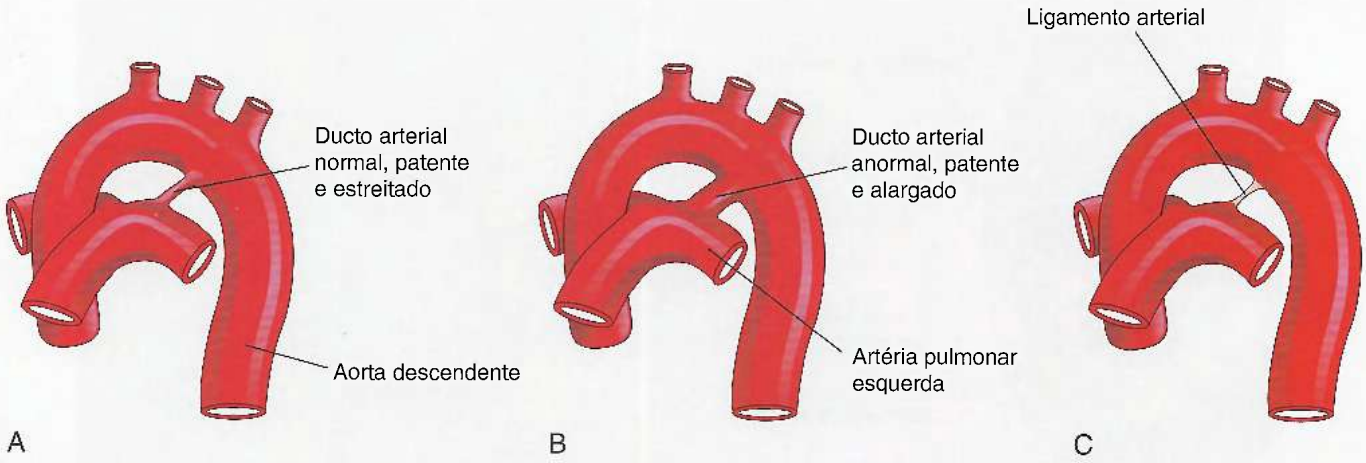


Figura 13-53. Fechamento do ducto arterial (DA). **A**, O DA de um recém-nascido. **B**, DA patente anormal em um bebê de 6 meses de vida. **C**, Ligamento arterial em um bebê de 6 meses de vida.

terna do quilo. Dois grandes canais (ductos torácico direito e esquerdo) conectam os sacos jugulares à cisterna. Logo se forma uma grande anastomose entre esses canais (Fig. 13-54*B*).

Ducto Torácico

O ducto torácico se desenvolve da porção caudal do ducto torácico direito, de anastomoses entre os ductos torácicos e da porção cranial do ducto torácico esquerdo. Como resultado, ocorrem muitas variações na origem, no trajeto e no término dos ductos torácicos adultos. O **ducto linfático direito** é derivado da parte cranial do ducto torácico direito (Fig. 13-54*C*). O **ducto torácico** e o ducto linfático direito se juntam ao sistema venoso no ângulo entre as veias jugular interna e subclávia.

Desenvolvimento dos Linfonodos

Exceto na parte superior da cisterna do quilo, os sacos linfáticos são transformados em grupos de linfonodos durante o início do período fetal. Células mesenquimais invadem cada saco linfático e dividem sua cavidade em uma rede de canais linfáticos – os primórdios de **seios linfáticos**. Outras células mesenquimais originam a cápsula e a trama conjuntiva do linfonodo.

Desenvolvimento dos Linfócitos

Os linfócitos são derivados originalmente de células-tronco do mesênquima do saco vitelino e, mais tarde, do fígado e do baço. Os linfócitos precoces finalmente entram na medula óssea, onde se dividem em *linfoblastos*. Os linfócitos que aparecem nos linfonodos antes do nascimento são derivados do *timo*, uma estrutura originada da terceira bolsa faríngea (Capítulo 9). Pequenos linfócitos deixam o timo e circulam para outros órgãos. Mais tarde, algumas células mesenquimais no linfonodo se diferenciam em linfócitos. Os nódulos linfóides não aparecem nos linfonodos até próximo e/ou após o nascimento.

Desenvolvimento do Baço e das Tonsilas

O **baço** desenvolve-se de um agregado de células mesenquimais no mesentério dorsal do estômago (Capítulo 11).

As **tonsilas palatinas** desenvolvem-se do segundo par de bolsas faríngeas e próximo ao mesênquima. As **tonsilas tubárias** desenvolvem-se da agregação de nódulos linfóides ao redor das aberturas faríngeas das tubas faringotimpânicas. As **tonsilas faríngeas** (adenóides) desenvolvem-se de um agregado de nódulos linfóides na parede da nasofaringe. As **tonsilas linguais** desenvolvem-se de um agregado de nódulos linfóides na raiz da língua. Nódulos linfóides também se desenvolvem na mucosa dos sistemas digestório e respiratório.

Anomalias do Sistema Linfático

As anomalias do sistema linfático são incomuns. Pode haver edema difuso de uma parte do corpo – **linfedema congênito**. Essa condição pode resultar de dilatação de canais linfáticos primitivos ou de hipoplasia congênita de vasos linfáticos. Mais raramente, dilatações císticas difusas de canais linfáticos envolvem diversas partes disseminadas. No **higroma cístico**, comumente aparece uma grande tumefação na porção ínfero-lateral do pescoço; consiste em cavidades grandes, uniloculares ou multiloculares, cheias de líquidos (Fig. 13-55). Higromas podem estar presentes ao nascimento, mas freqüentemente crescem e se tornam evidentes durante a infância. A maioria dos higromas parece ser derivada da transformação anormal dos sacos linfáticos jugulares. Acredita-se que os higromas se originem de porções de um saco linfático jugular que são pinçadas, ou de espaços linfáticos que deixam de estabelecer conexões com os canais linfáticos principais.

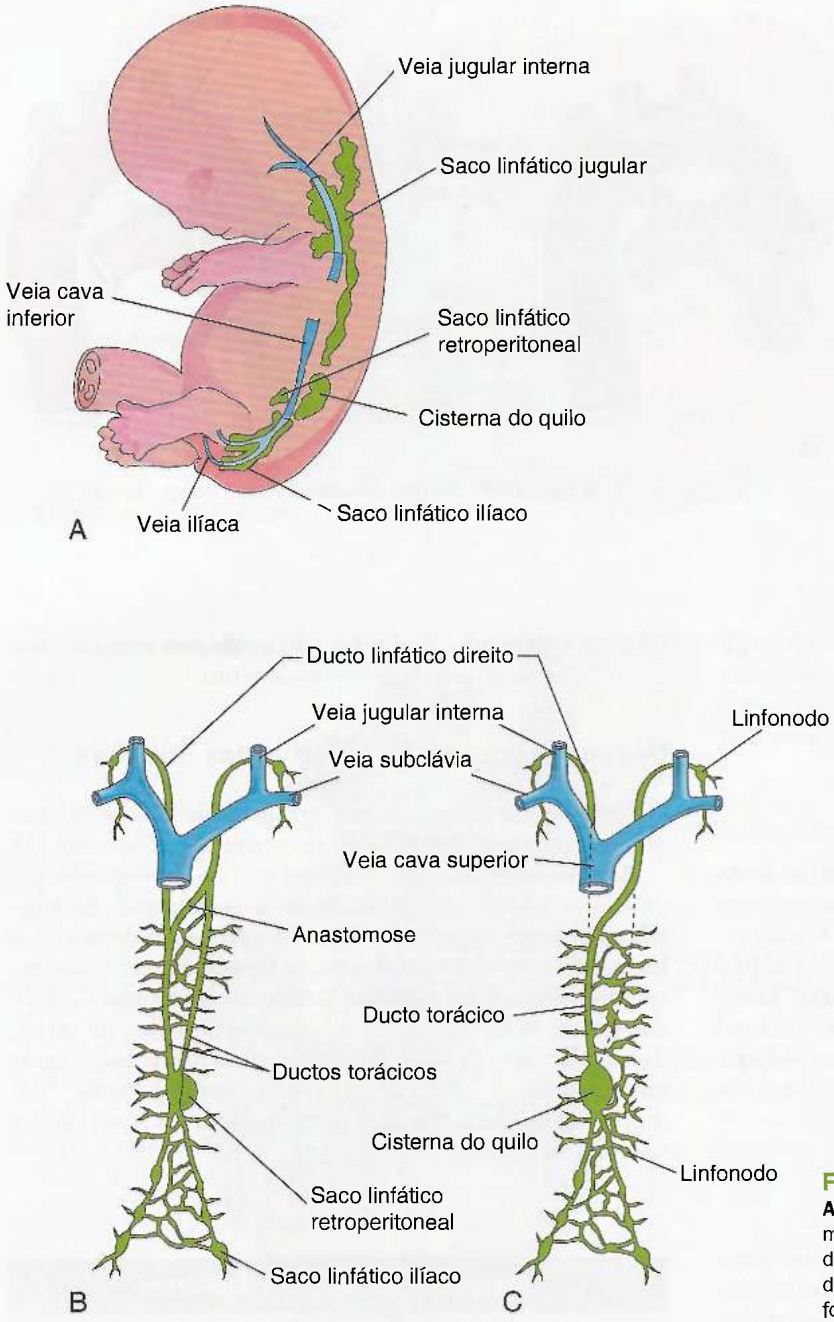


FIGURA 13-54. Desenvolvimento do sistema linfático. **A**, Lado esquerdo de um embrião de 7,5 semanas mostrando os sacos linfáticos primitivos. **B**, Vista ventral do sistema linfático na nona semana mostrando o par de ductos torácicos. **C**, Final do período fetal, ilustrando a formação do ducto torácico e o ducto linfático direito.

RESUMO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

- O sistema cardiovascular inicia o seu desenvolvimento no final da terceira semana e o coração começa a bater no início da quarta semana. Células mesenquimais derivadas do mesoderma esplâncnico proliferam e formam agregados celulares isolados, que logo se desenvolvem em tubos cardíacos, os quais se unem para formar o primórdio do sistema cardiovascular. O mesoderma esplâncnico que envolve o tubo cardíaco forma o miocárdio primitivo.
- O **coração primitivo** consiste em quatro cavidades: bulbo cardíaco, ventrículo, átrio e seio venoso.
- O tronco arterial (primórdio da aorta e do tronco pulmonar) continua-se caudalmente com o bulbo cardíaco que se torna parte do ventrículo. À medida que o coração cresce, ele se curva para a direita e logo adquire o aspecto externo geral do coração adulto. O coração torna-se septado em quatro cavidades entre a quarta e a sétima semana.
- Três pares de sistemas venosos escoam-se para o coração primitivo: o sistema vitelino, que se torna o sistema portal, as veias cardinais, que formam o sistema cava, e o sistema umbilical, que involui após o nascimento.
- Quando os arcos faríngeos se formam durante a quarta e a quinta semana, eles são invadidos por artérias *faríngeas* que surgem do saco aórtico. Durante a sexta e a oitava semana, os arcos aórticos são transformados no arranjo arterial do adulto, nas artérias carótidas, subclávias e pulmonares.
- O período crítico do desenvolvimento do coração é do 20º ao 50º dia após a fecundação. Numerosos eventos importantes ocorrem durante o desenvolvimento do coração, e o desvio dos padrões normais em qualquer momento pode produzir um ou mais defeitos cardíacos congênitos. Como

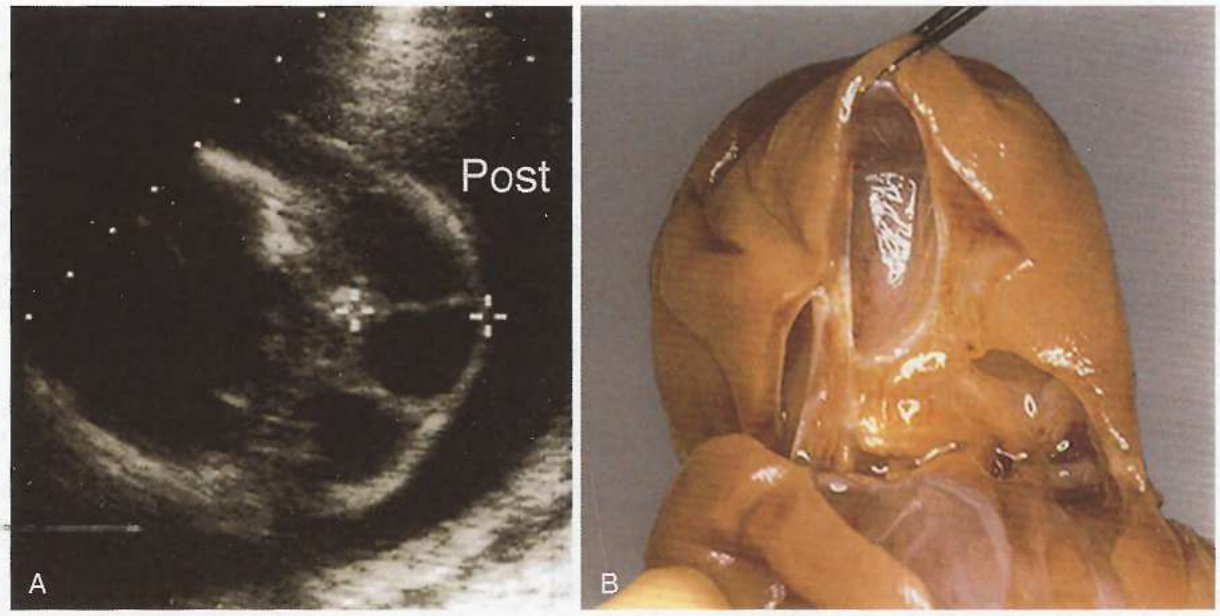


Figura 13-55. Higroma cístico. **A**, Ultra-sonografia no eixo transversal do pescoço num feto com um grande higroma cístico. **B**, Fotografia da dissecção do pescoço. O higroma cístico foi demonstrado nesta vista do corte transversal da parede posterior do pescoço do feto com 18 semanas e 5 dias de gestação. A lesão foi caracterizada por áreas císticas múltiplas e septadas no interior da própria massa, como é mostrado na peça anatomopatológica (**B**). Post, posterior. (Cortesia de Wesley Lee, MD, Division of Fetal Imaging, William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI.)

a septação do coração primitivo resulta de complexos processos celulares e moleculares, defeitos dos septos cardíacos são relativamente comuns, particularmente o DSV. Algumas anomalias congênitas resultam da transformação anormal dos arcos aórticos para o padrão arterial adulto (p. ex., o 6º arco aórtico direito).

- Uma vez que os pulmões não são funcionantes durante a vida pré-natal, o sistema cardiovascular fetal é planejado estruturalmente de maneira que o sangue seja oxigenado na placenta e em grande parte desviado dos pulmões. As modificações que se estabelecem no padrão circulatório pós-natal, ao nascimento, não são abruptas: estendem-se durante a infância. Falhas nas modificações do sistema circulatório que ocorrem ao nascimento resultam em duas das mais comuns anomalias congênitas do coração e dos grandes vasos: forame oval patente e DAP.
- O sistema linfático começa a se desenvolver no final da sexta semana em íntima associação ao sistema venoso. Inicialmente, desenvolvem-se seis sacos linfáticos, que, posteriormente, se tornam interconectados pelos vasos linfáticos. Os linfondodos desenvolvem-se ao longo da rede de vasos linfáticos; nódulos linfóides não aparecem até próximo ou após o nascimento.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 13-1

Um pediatra detectou um defeito cardíaco em um bebê e explicou à mãe que aquele era um defeito comum ao nascimento.

- Qual é o tipo mais comum de defeito cardíaco congênito?
- Qual a percentagem de doença cardíaca congênita que resulta desse defeito?
- Explique a corrente sangüínea em bebês com esse defeito.
- Quais os problemas que seriam provavelmente encontrados se o defeito cardíaco fosse grande?

Caso 13-2

Um bebê do sexo feminino nasceu normalmente após uma gravidez complicada por uma infecção de rubéola durante o primeiro trimestre. Ele tinha catarata congênita e doença congênita do coração. Uma radiografia do tórax do bebê na terceira semana mostrou dilatação cardíaca generalizada com aumento discreto da circulação pulmonar.

- Que anomalia cardiovascular congênita está comumente associada à rubéola materna durante o início da gravidez?
- Quais as prováveis causas da dilatação cardíaca?

Caso 13-3

Um recém-nascido foi encaminhado a um pediatra por causa da cor azulada de sua pele (cianose). Foi solicitada uma ultra-sonografia para confirmar o diagnóstico preliminar de tetralogia de Fallot.

- Na tetralogia de Fallot, há quatro anomalias cardíacas. Quais são elas?
- Qual é um dos mais óbvios sinais da tetralogia de Fallot?
- Qual a técnica radiográfica que deve ser usada para confirmar uma suspeita diagnóstica desse tipo de doença cardíaca congênita?

- Em sua opinião, qual deveria ser o principal objetivo terapêutico nessa situação?

Caso 13-4

Um bebê do sexo masculino nasceu após uma gravidez a termo normal. Uma grave cianose generalizada foi observada no primeiro dia. A radiografia do tórax revelou uma discreta dilatação cardíaca com uma base estreitada e aumento da vascularização pulmonar. Foi feito o diagnóstico clínico de transposição de grandes artérias.

- Qual a técnica radiográfica que deveria ser usada para confirmar o diagnóstico?
- O que revelaria essa técnica no presente caso?
- Como o bebê foi capaz de sobreviver após o nascimento com essa grave anomalia congênita?

Caso 13-5

Durante uma autópsia num homem de 72 anos que morreu de insuficiência cardíaca crônica, foi observado que o seu coração era muito grande e que as artérias pulmonares e seus principais ramos estavam dilatados. O coração aberto revelou um grande defeito septal atrial.

- Que tipo de defeito do septo atrial provavelmente estava presente?
- Onde o defeito deveria estar localizado?
- Explique por que as artérias pulmonares e seus principais ramos estavam dilatados.

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Alfred J: Genes at the heart of DiGeorge. *Nature Rev Genet* 2:240, 2001.

Amato JJ, Douglas WI, Desai U, et al: Ectopia cordis. *Chest Surg Clin NA* 10:297, 2000.

American Academy of Pediatrics (Task Force on Sudden Infant Death Syndrome): The changing concept of sudden infant death syndrome: Diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment and new variables to consider reducing risk. *Pediatrics* 116:1245, 2005.

Anderson RH, Brow NA, Moorman Afm: Development and structures of the venous pole of the heart. *Dev Dyn* 235:2. 2006.

Anderson RH, Webb S, Brown NA: Clinical anatomy of the atrial septum with reference to its developmental components. *Clin Anat* 12:362, 1999.

Andrews RE, Simpson JM, Sharland GK, et al: Outcome after preterm delivery of infants antenatally diagnosed with congenital heart disease. *J Pediatr* 148:213, 2006.

Bernstein E: The cardiovascular system. *In* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Brickner ME, Hillis LD, Lange RA: Congenital heart disease in adults. *N Engl J Med* 342:256, 334, 2000.

Brow MD, Wernovsky G, Mussato KA, Berger S: Long-term and developmental outcomes of children with complex congenital heart disease. *Clin Perinatol* 32:1043, 2005.

Cohen MS, Frommelt MA: Does fetal diagnosis make a difference? *Clin Perinatol* 32:877, 2005.

Conte G, Pellegrini A: On the development of the coronary arteries in human embryos, stages 14–19. *Anat Embryol* 169:209, 1984.

Foroouhar AS, Liebling M, Hickerson A, et al: The embryonic vertebrate heart tube is a dynamic suction pump. *Science* 312:751, 2006.

Goldmuntz E: The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatol 28*:1, 2001.

Gruber PJ: Cardiac development: New concepts. *Clin Perinatol* 32:845, 2005.

Hardy KM, Mjaatvedt CH, Antin PB: Hot hearts in the Sonoran Desert: The 11th Weinstein Cardiovascular Development Conference in Tucson. *Dev Dyn* 235:170, 2006.

Harris BS, Spruill L, Edmonson AM, et al: Differentiation of cardiac Purkinje fibers requires precise spatiotemporal regulation of Nkx2-5 expression. *Dev Dyn* 235:38, 2006.

Harvey NL, Oliver G: Choose your fate: Artery, vein or lymphatic vessel? *Curr Opin Genet Dev* 14:499, 2004.

Harvey RP, Rosenthal N: *Heart Development.* Orlando, Academic Press, 1999.

Harvey RP: Seeking a regulatory roadmap for heart morphogenesis. *Cell Develop Biol 10*:99, 1999.

Hauser M: Congenital anomalites of the coronary arteries. Heart 91:1240, 2005.

Jirásek JE: *An Atlas of Human Prenatal Developmental Mechanics, Anatomy and Staging*. London and New York, Taylor & Francis, 2004.

Kiserud T: The ductus venosus. *Semin Perinatol 25*:11, 2001.

Le Douarin NM, Kalcheim C: *The Neural Crest*, 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1999.

Lin AE, Pierpont ME (eds): Heart development and the genetic aspects of cardiovascular malformations. *Am J Med Genet* (*Semin Med Genet*) 97:235, 2000.

Lu CW, Wang JK, Chang CI, et al: Noninvasive diagnosis of aortic coarctations in neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 148:217, 2006.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2006.

Olson EN: The path to the heart and the road not taken. *Science 291*:2327, 2001.

O'Rahilly R: The timing and sequence of events in human cardiogenesis. *Acta Anat* 79:70, 1971.

Pelech AN, Broeckel U: Toward the etiologies of congenital heart diseases. *Clin Perinatol* 32:825, 2005.

Pierpont MEM, Markwald RR, Lin AE: Genetic aspects of atrioventricular septal defects. *Am J Med Genet* (*Semin Med Genet*) 97:289, 2000.

Roman BL, Weinstein BM: Building the vertebrate vasculature: research is going swimmingly. *BioEssays* 22:882, 2000.

Rothenberg EV: Stepwise specification of lymphocyte developmental lineages. *Curr Opin Genet Dev 10*:370, 2000.

Shima DT, Mailhos C: Vascular developmental biology: getting nervous. *Curr Opin Genet Dev 10*:536, 2000.

Silverman NH, Schmidt KG: Ultrasound evaluation of the fetal heart. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Simpson LL: Screening for congenital heart diseases. *Obstet Gynecol Clin North Am* 31:51, 2004.

Srivastava D: Making or breaking the heart: From lineage determination to morphogenesis. Cell 126:1037, 2006.

Srivastava D, Olson EN: A genetic blueprint for cardiac development. *Nature* 407:221, 2000.

Szwast A, Rychik J: Current concepts in fetal cardiovascular disease. *Clin Perinatol* 32:857, 2005.

Tomanek RJ, Zheng W, Peters KG, et al: Multiple growth factors regulate coronary embryonic vasculogenesis. *Dev Dyn 221*:264, 2001.

Vaughan CJ, Basson CT: Molecular determinants of atrial and ventricular septal defects and patent ductus arteriosus. *Am J Med Genet* (*Semin Med Genet*) 97:304, 2000.

Watanabe M, Schaefer KS: Cardiac embryology. *In* Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.

Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al: Sudden infant death syndrome: Case-control frequency differences at genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development. *Pediatr Res* 56:321, 2004.

Yan M, Sinning AR: Retinoic acid administration is associated with changes in the extracellular matrix and cardiac mesenchyme within the endocardial cushion. *Anat Rec 263*:53, 2001.

Yutzey KE, Kirby ML: Wherefore heart thou? Embryonic origins of cardiogenic mesoderm. *Develop Dynamics 223*:307, 2002.

Zhra KG, Erenberg F: Congenital defects. *In* Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.

Zavos PM: Stem cells and cellular therapy: Potential treatment for cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 107:1, 2006.

14

O Sistema Esquelético

Desenvolvimento dos Ossos e das Cartilagens, *344*
- Histogênese da Cartilagem, *344*
- Histogênese do Osso, *344*
- Ossificação Intramembranosa, *344*
- Ossificação Endocondral, *344*

Desenvolvimento das Articulações, *349*
- Articulações Fibrosas, *349*
- Articulações Cartilaginosas, *349*
- Articulações Sinoviais, *349*

Desenvolvimento do Esqueleto Axial, *349*
- Desenvolvimento da Coluna Vertebral, *350*
- Desenvolvimento das Costelas, *352*
- Desenvolvimento do Esterno, *352*
- Desenvolvimento do Crânio, *352*
- Crânio do Recém-nascido, *355*
- Crescimento Pós-natal do Crânio, *355*

Desenvolvimento do Esqueleto Apendicular, *357*

Resumo do Sistema Esquelético, *361*

Questões de Orientação Clínica, *361*

À medida que a notocorda e o tubo neural se formam, o mesoderma intra-embrionário, lateral a essas estruturas, se espessa para formar duas colunas de **mesoderma paraxial** (Fig. 14-1*A* e *B*). No final da terceira semana, essas colunas tornam-se segmentadas em blocos de mesoderma – os **somitos** (Fig. 14–1*C*). Externamente, os somitos parecem com elevações arredondadas ao longo da superfície dorsolateral do embrião (Capítulo 5). Cada somito se diferencia em duas partes (Fig. 14-1*D* e *E*):

- A parte ventromedial é o **esclerótomo**; suas células formam as vértebras e as costelas.
- A parte dorsolateral é o **dermomiótomo**; células da região do miótomo formam mioblastos (células musculares primordiais), e células da região do dermátomo formam a derme (fibroblastos).

DESENVOLVIMENTO DOS OSSOS E DAS CARTILAGENS

As células mesodérmicas dão origem ao **mesênquima** – uma rede de tecido conjuntivo embrionário organizada de forma frouxa. Os ossos aparecem primeiro como condensações de células mesenquimais que formam modelos ósseos. A *condensação* marca o início da atividade gênica seletiva, que precede a diferenciação celular (Figs. 14-2 e 14-3). A maioria dos ossos chatos se desenvolve no mesênquima, dentro de bainhas membranosas preexistentes; esse tipo de osteogênese é a **ossificação intramembranosa**. Na maioria dos ossos dos membros, os modelos mesenquimais são transformados em modelos cartilaginosos, que posteriormente sofrem **ossificação endocondral**.

Proteínas morfogenéticas ósseas (BMP – *bone morphogenetic proteins*) (BMP-5 e BMP-7), o fator de crescimento Gdf5, membros da superfamília do fator de crescimento β (TGF-β), e outras moléculas sinalizadoras têm sido considerados *reguladores endógenos do desenvolvimento da condrogênese e do sistema esquelético.*

Histogênese da Cartilagem

A cartilagem desenvolve-se a partir do mesênquima e aparece pela primeira vez nos embriões durante a quinta semana. Em áreas onde a cartilagem deverá se desenvolver, o mesênquima se condensa para formar **centros de formação de cartilagem**. As células mesenquimais se diferenciam em **condroblastos** que secretam fibrilas de colágeno e a substância fundamental (matriz extracelular). Subseqüentemente, fibras colágenas e/ou elásticas são depositadas na substância ou matriz intercelular. Três tipos de cartilagem são distinguidas de acordo com o tipo de matriz que é formada:

- **Cartilagem hialina**, o tipo mais amplamente distribuído (p. ex., nas articulações).
- **Fibrocartilagem** (p. ex., nos discos intervertebrais).
- **Cartilagem elástica** (p. ex., no pavilhão auricular).

Histogênese do Osso

O osso se desenvolve a partir de dois tipos de tecido conjuntivo, o mesênquima e a cartilagem, mas também pode se desenvolver em outros tecidos conjuntivos. Tal como a cartilagem, o osso consiste em células e substância intercelular orgânica – a **matriz óssea** –, que compreende fibrilas colágenas embebidas em um componente amorfo. Estudos sobre eventos celulares e moleculares durante a formação embrionária óssea sugerem que a osteogênese e a condrogênese são programadas no início do desenvolvimento e são eventos independentes sob a influência de fatores vasculares (Capítulo 21).

Ossificação Intramembranosa

Esse tipo de formação óssea ocorre no mesênquima, que constituiu uma bainha membranosa (Fig. 14-4); daí o nome ossificação intramembranosa. O mesênquima condensa-se e se torna altamente vascular; algumas células se diferenciam em **osteoblastos** (células formadoras de osso) e começam a depositar uma matriz não-mineralizada – o **tecido osteóide**. O fosfato de cálcio é depositado no tecido osteóide à medida que este é organizado em osso. Os osteoblastos ficam embebidos na matriz e tornam-se **osteócitos**. No início, o osso recém-formado não tem um padrão organizado. As espículas ósseas logo se tornam organizadas e coalescem em lamelas (ou camadas). **Lamelas concêntricas** desenvolvem-se ao redor de vasos sangüíneos, formando os sistemas haversianos (**ósteons**). Alguns osteoblastos permanecem na periferia do osso em desenvolvimento e continuam a depositar camadas, formando placas de osso compacto nas superfícies. Entre as placas ósseas da superfície, o osso interposto permanece espiculado ou esponjoso. Esse aspecto esponjoso é acentuado pela ação de células com uma origem diferente – os **osteoclastos** – que reabsorvem o osso. Os osteoclastos são células multinucleadas com uma origem hematopoética. Nos interstícios do osso esponjoso, o mesênquima se diferencia em **medula óssea**. Durante a vida fetal e pós-natal, ocorre um remodelamento contínuo do osso através da ação simultânea de osteoclastos e osteoblastos.

Ossificação Endocondral

Esse tipo de formação óssea ocorre em modelos de cartilagem preexistentes (Fig. 14-5*A* a *E*). Em um osso longo, por exemplo, o **centro primário de ossificação** aparece na **diáfise** – a parte de um osso longo entre suas extremidades –, a qual forma o corpo do osso. Nessa região, as células cartilaginosas aumentam em tamanho (hipertrofiam), a matriz torna-se calcificada, e as células morrem. Concomitantemente, uma delgada camada de osso é depositada sob o **pericôndrio** ao redor da diáfise; desse modo, o pericôndrio torna-se o **periósteo**. A invasão de tecido conjuntivo vascular do periósteo fragmenta a cartilagem. Algumas células invasoras se diferenciam em **células hematopoéticas** – responsáveis pela formação de células sangüíneas – da medula óssea. Outras células invasoras se diferenciam em osteoblastos, que depositam matriz óssea nas espículas da cartilagem calcificada. Esse processo continua em direção às **epífises** ou extremida-

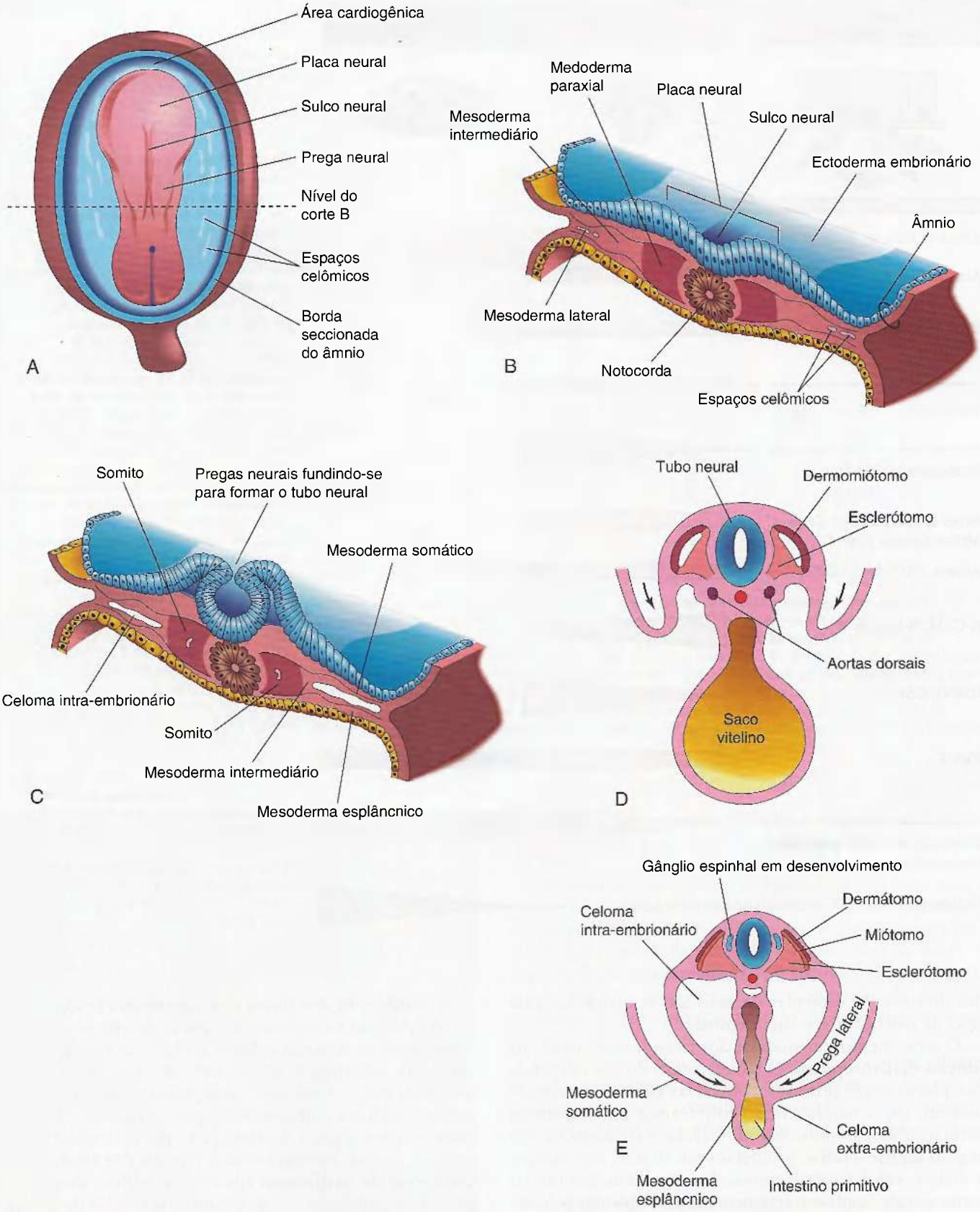


Figura 14-1. Desenhos ilustrando a formação e a diferenciação inicial dos somitos. **A**, Vista dorsal de um embrião de aproximadamente 18 dias). **B**, Corte transversal do embrião mostrado em **A**, ilustrando o mesoderma paraxial, do qual os somitos são derivados. **C**, Corte transversal de um embrião com cerca de 22 dias mostrando a aparência dos somitos iniciais. Observar que as pregas neurais estão quase se fundindo para formar o tubo neural. **D**, Corte transversal de um embrião de cerca de 24 dias mostrando o dobramento do embrião no plano horizontal (*setas*). A região do dermomiótomo do somito origina o dermátomo e o miótomo. **E**, Corte transversal de um embrião de cerca de 26 dias, mostrando as regiões do dermátomo, do miótomo e do esclerótomo do somito.

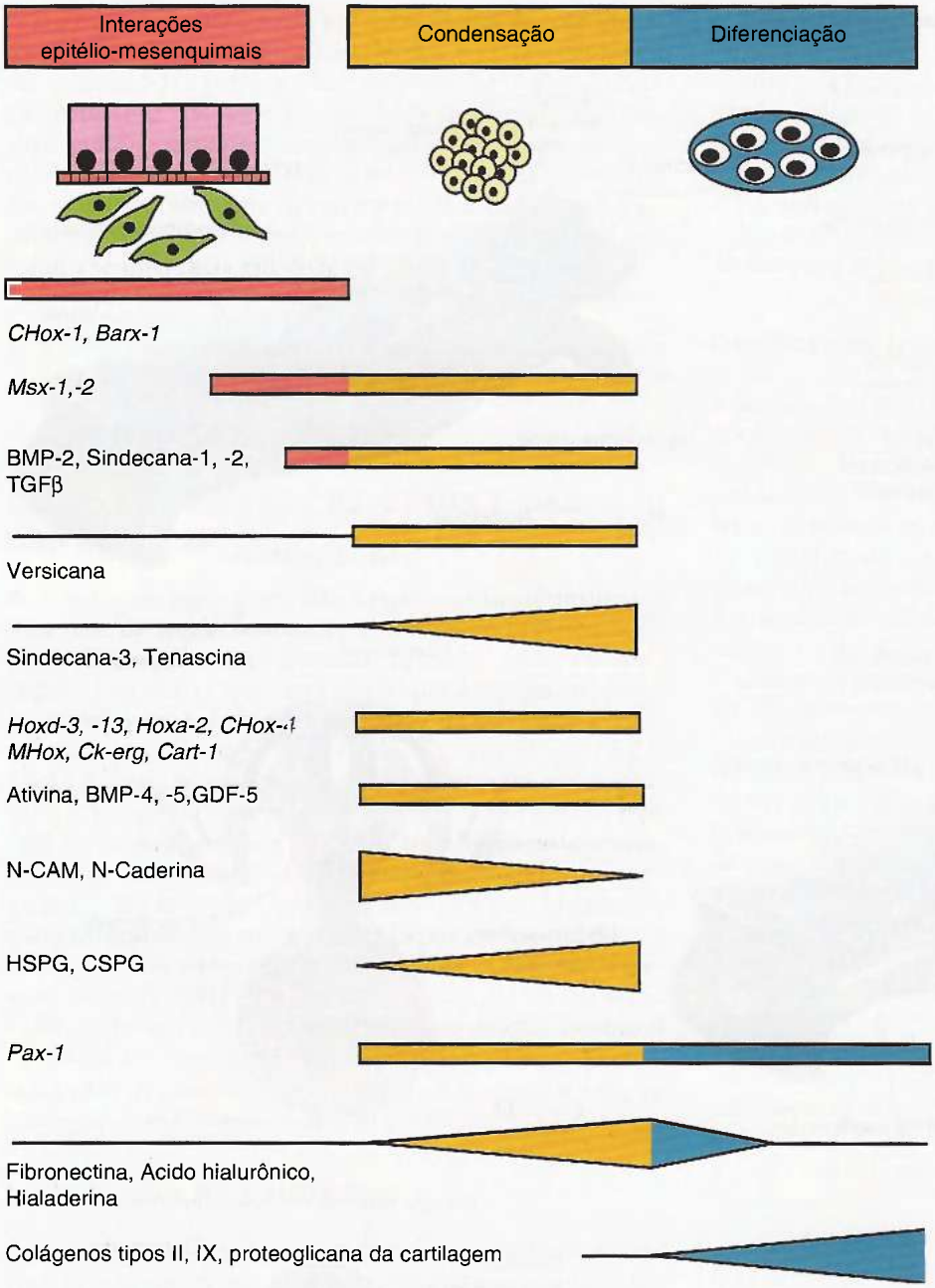


Figura 14-2. Resumo das moléculas associadas às três principais fases da condrogênese no esqueleto craniofacial. As três fases são: pré-condensação, caracterizada por interações epitélio-mesenquimais (marrom); condensação (amarelo); e diferenciação (azul). A fase de pré-condensação é caracterizada pela expressão dos genes *Hox* (*CHox-1*[*Hoxa 4*], *Barx-1*), Msx-1, -2, dos fatores de crescimento BMP-2 e TGF-β e da sindecana-1. Versicana, sindecana-3 e tenascina, que estão presentes em baixa concentração na pré-condensação, estão aumentadas na condensação. Outros genes *Hox* e fatores de transcrição (*Hoxd-3, -13, Hoxa-2, Cdxa* [*CHox-4*], *MHox*, *Ck-erg* e *Cart-1*) e outros fatores de crescimento (ativina, BMP-4, -5 e GDF-5) são expressos na condensação. As moléculas de adesão celular (N-CAM) e N-caderina também aparecem com a condensação, mas estão reduzidas ainda durante essa fase. Proteoglicanas com heparan-sulfato e condroitina sulfato aparecem na condensação e estão aumentadas durante esta fase. O fator de transcrição *Pax-1* está presente durante e após a condensação. Moléculas de matriz extracelular, tais como fibronectina, ácido hialurônico e hialaderina, aumentam durante a condensação (amarelo), mas são reduzidas daí em diante (azul). Colágeno dos tipos II e IX e a proteoglicana da cartilagem aparecem após a condensação, apesar de os mRNAs para os colágenos e para o eixo protéico da proteoglicana estarem aumentados durante a condensação. (De Hall BK, Miyake T: Divide, accumulate, differentiate: cell condensation in skeletal development revisited. Int J Dev Biol 39:881, 1995. Veja esta publicação para mais detalhes.)

des do osso. As espículas do osso são remodeladas pela ação de osteoclastos e osteoblastos.

O crescimento longitudinal dos ossos longos ocorre na **junção diáfise-epífise**. O alongamento do osso depende das placas cartilaginosas epifisárias (placas de crescimento), cujos condrócitos proliferam e participam na formação óssea endocondral. Células cartilaginosas na **região diáfise-epífise** proliferam por mitose. Em direção à diáfise, células cartilaginosas hipertrofiam, e a matriz torna-se calcificada e é fragmentada em espículas pelo tecido vascular da medula ou **cavidade medular**. O tecido ósseo é depositado sobre essas espículas e a absorção desse tecido mantém as massas de osso esponjoso relativamente constantes em comprimento e aumenta a cavidade medular.

A **ossificação dos ossos dos membros** começa no final do período embrionário e daí em diante necessita do suprimento materno de cálcio e fósforo. As mulheres grávidas são, portanto, aconselhadas a manter uma ingestão adequada desses elementos para preservar ossos e dentes saudáveis. No nascimento, os corpos ou diáfises estão bastante ossificados, mas a maior parte das extremidades, ou epífises, é ainda cartilaginosa. A maioria dos **centros secundários de ossificação** aparece nas epífises durante os primeiros anos após o nascimento. As células da cartilagem epifisária hipertrofiam, e ocorre a invasão por tecido conjuntivo vascular. A ossificação se espalha em todas as direções, e apenas a cartilagem articular e uma placa transversal de cartilagem, a **placa cartilaginosa epifisária**, permanecem cartilaginosas (Fig. 14-5*E*). Quando o cres-

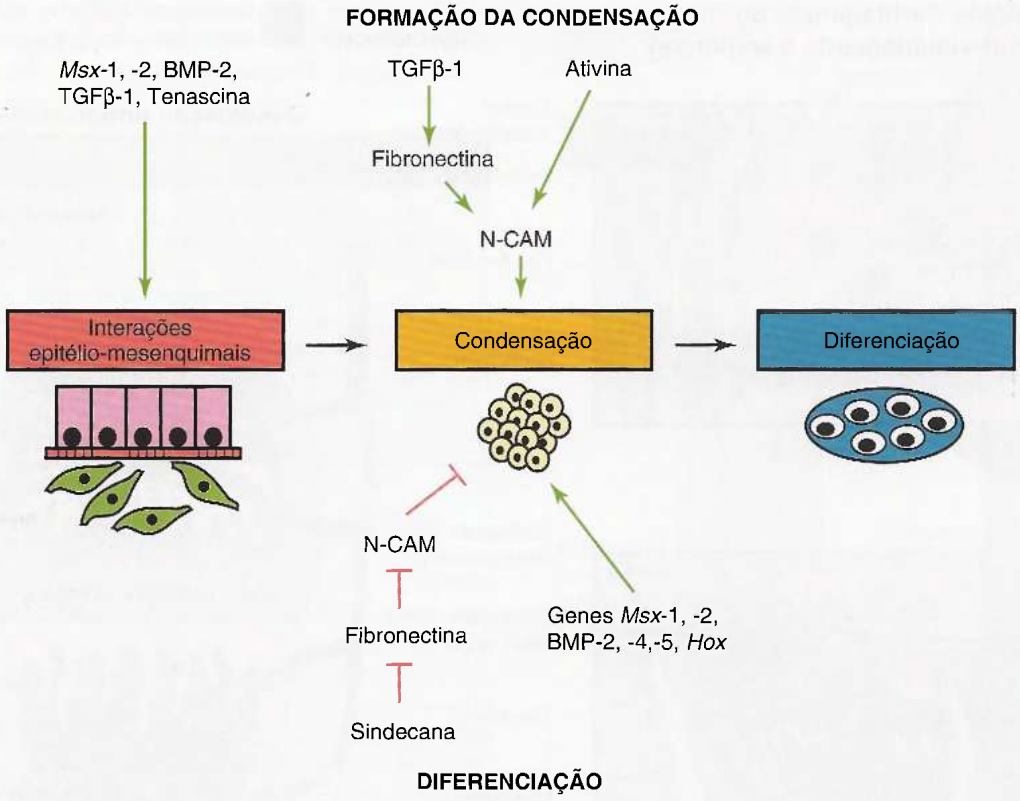


Figura 14-3. Resumo das vias moleculares que levam à formação da condensação e à diferenciação de células pré-condrogênicas nas três principais fases da condrogênese, mostradas na Figura 14-2. A condensação é iniciada por *Msx-1*, *Msx-2*, por fatores de crescimento e pela tenascina, que regulam as interações epitélio-mesenquimais, que, por sua vez, controlam a condensação. O TGF-β_1 aumenta a expressão de fibronectina e ativina, através de ação direta, estimulando o acúmulo de N-CAM e, então, promovendo a condensação. A transição da condensação para a diferenciação celular evidente é mediada negativamente pela supressão de condensação adicional e positivamente pela intensificação direta da diferenciação. A sindecana, ao inibir a fibronectina, rompe a ligação com a N-CAM e, assim, interrompe a formação da condensação. A parada da síntese de ativina tem o mesmo efeito. Vários genes *Hox* e *Msx* e BMP-2, -4 e -5 intensificam a diferenciação diretamente, atuando sobre as células condensadas. (De Hall BK, Miyake T: Divide, accumulate, differentiate: cell condensation in skeletal development revisited. Int J Dev Biol 39:881, 1995. Ver esta publicação para mais detalhes.)



cimento termina, essa placa é substituída por osso esponjoso, as epífises e a diáfise são unidas, e o osso não se alonga mais.

Na maioria dos ossos, as epífises se fundem com a diáfise em torno dos 20 anos de idade. O crescimento em diâmetro de um osso resulta da deposição de osso a partir do periósteo e da absorção na superfície medular. A taxa de deposição e reabsorção é balanceada para regular a espessura do osso compacto e o tamanho da cavidade medular. A reorganização interna do osso continua por toda a vida.

O desenvolvimento de ossos irregulares é semelhante ao desenvolvimento das epífises dos ossos longos. A ossificação começa centralmente e se espalha em todas as direções. Além da ossificação intramembranosa e endo-

Figura 14-4. Fotomicrografia de ossificação intramembranosa (132×). Trabéculas ósseas estão sendo formadas por osteoblastos que revestem sua superfície (*setas*). Observe osteócitos contidos nas lacunas (*cabeças de seta*) e os ósteons primitivos que estão começando a se formar. Os ósteons primitivos (canais) contêm capilares sangüíneos. (De Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.)

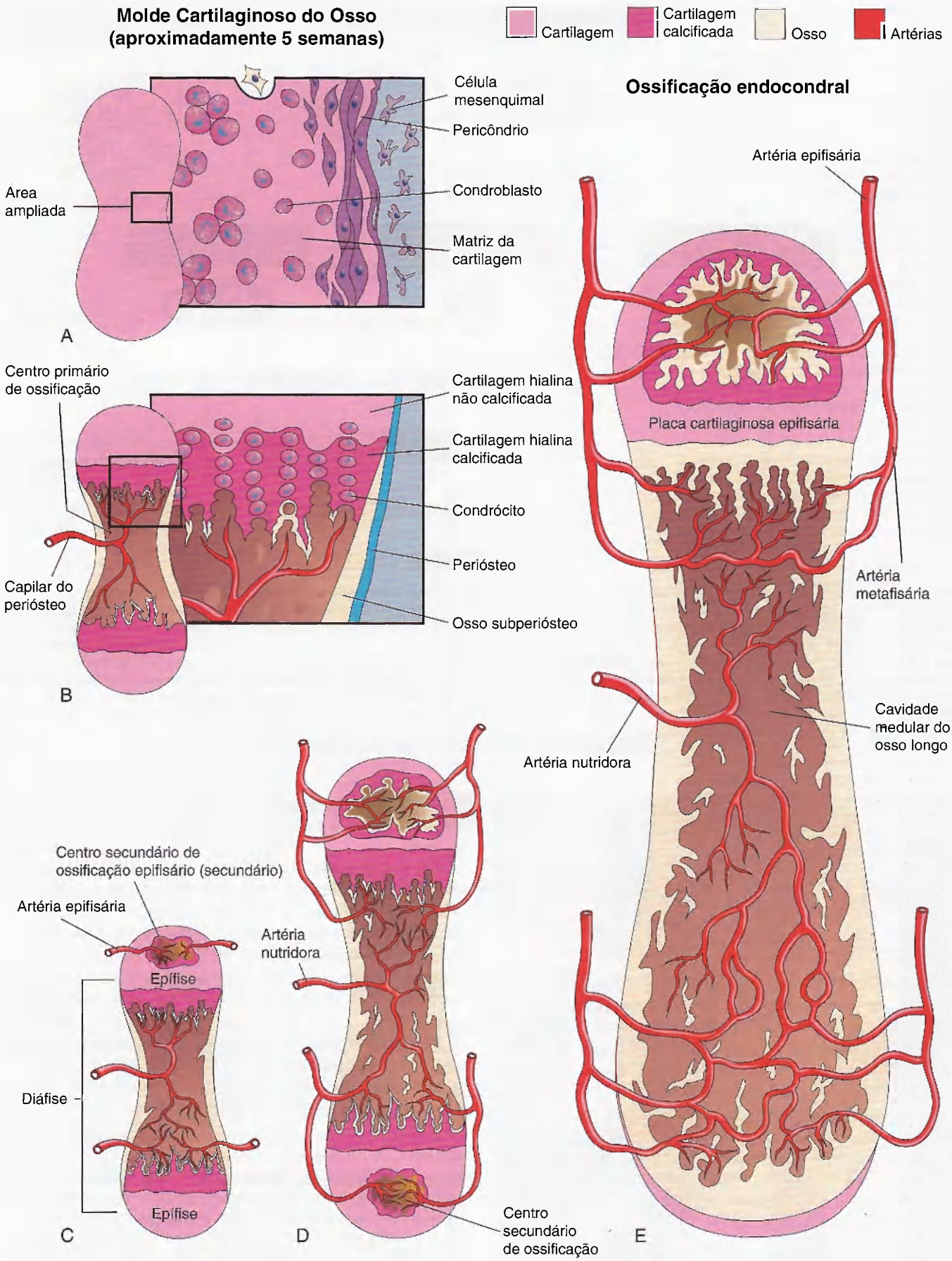


Figura 14-5. **A** a **E**, Cortes longitudinais esquemáticos ilustrando a ossificação endocondral (intracartilaginoso) em um osso longo em desenvolvimento.

condral, o **tecido condróide**, que também se diferencia a partir do mesênquima, é atualmente reconhecido como um importante fator para o crescimento do esqueleto.

Raquitismo

Raquitismo é uma doença que ocorre em crianças com deficiência de vitamina D. Essa vitamina é necessária à absorção de cálcio pelo intestino. A absorção de cálcio pelo intestino é prejudicada, o que causa distúrbios de ossificação das placas cartilaginosas epifisárias (p. ex., elas não são adequadamente mineralizadas), e ocorre desorientação de células na metáfise. Os membros são encurtados e deformados, com acentuada curvatura dos ossos dos membros.

DESENVOLVIMENTO DAS ARTICULAÇÕES

As articulações começam a se desenvolver com o aparecimento do **mesênquima interzonal** durante a sexta semana, e no final da oitava semana elas se assemelham a articulações adultas (Fig. 14-6). As articulações são classificadas como: articulações fibrosas, articulações cartilaginosas e articulações sinoviais. As articulações com pouco ou nenhum movimento são classificadas de acordo com o tipo de material que mantém os ossos unidos; por exemplo, os ossos envolvidos em articulações fibrosas são unidos por tecido fibroso.

Articulações Fibrosas

Durante o desenvolvimento de uma articulação fibrosa, o **mesênquima interzonal** entre os ossos em desenvolvimento se diferencia em tecido fibroso denso (Fig. 14-6*D*); as suturas do crânio, por exemplo, são articulações fibrosas.

Articulações Cartilaginosas

Durante o desenvolvimento das articulações cartilaginosas, o mesênquima interzonal entre os ossos em desenvolvimento se diferencia em cartilagem hialina (p. ex., as articulações costocondrais) ou fibrocartilagem, p. ex., a sínfise pubiana (Fig. 14-6*C*).

Articulações Sinoviais

Durante o desenvolvimento desse tipo de articulação (p. ex., a articulação do joelho), o mesênquima interzonal entre os ossos em desenvolvimento diferencia-se como a seguir (Fig. 14-6*B*):

- Perifericamente ele forma o ligamento capsular e outros ligamentos.
- Centralmente ele desaparece, e o espaço resultante torna-se a **cavidade articular** ou sinovial.
- Onde reveste a cápsula fibrosa e as superfícies articulares, ele forma a **membrana sinovial** (que secreta fluido sinovial), uma parte da cápsula articular (cápsula fibrosa alinhada com a membrana sinovial).

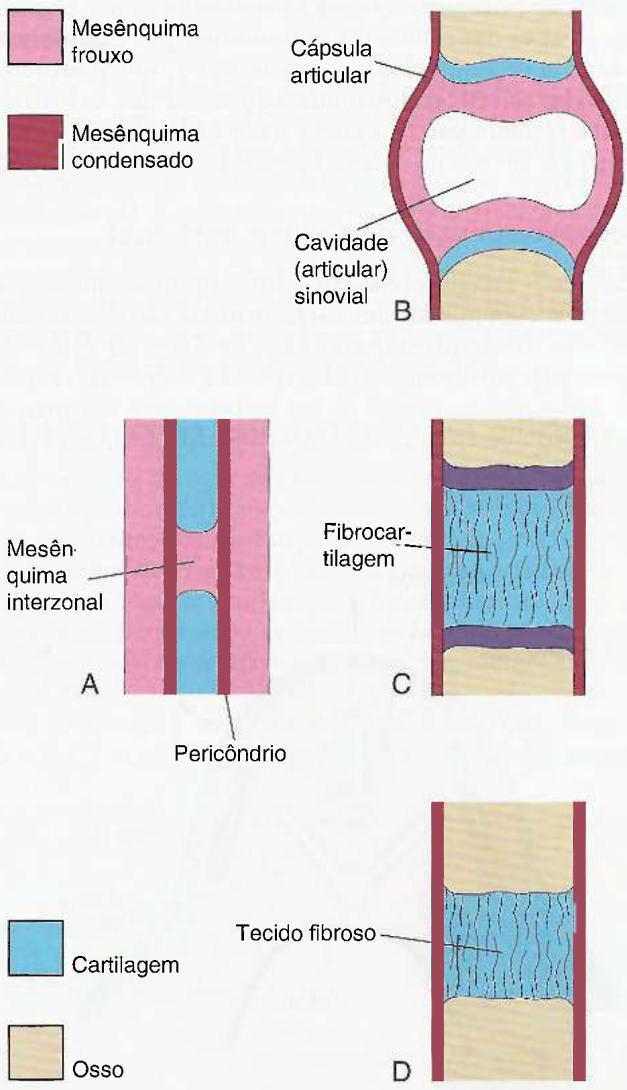


Figura 14-6. Desenvolvimento das articulações da sexta à sétima semana. **A**, O mesênquima condensado se estende pelo espaço, ou interzona, entre os ossos em desenvolvimento. Essa articulação primordial pode se diferenciar em uma articulação sinovial (**B**), uma articulação cartilaginosa (**C**) ou uma articulação fibrosa (**D**).

Provavelmente como resultado dos movimentos das articulações, as células mesenquimais desaparecem das superfícies das cartilagens articulares. Um ambiente intra-uterino anormal que restringe os movimentos embrionários e fetais pode interferir no desenvolvimento dos membros e causar a imobilização das articulações.

DESENVOLVIMENTO DO ESQUELETO AXIAL

O esqueleto axial é composto de: crânio, coluna vertebral, costelas e esterno. Durante a quarta semana, eles circundam o tubo neural (primórdio da medula espinhal) e a notocorda, a estrutura em torno da qual os primórdios das vértebras se desenvolvem. Essa mudança de posição das células do esclerótomo é causada pelo crescimento dife-

rencial de estruturas localizadas em torno, e não por migração ativa das células do esclerótomo. Em embriões de galinha e de camundongo, o gene *Pax*-1, que é expresso em todas as células dos somitos epiteliais que originarão o esclerótomo, parece exercer um papel essencial para o desenvolvimento da coluna vertebral.

Desenvolvimento da Coluna Vertebral

Durante o estágio pré-cartilaginoso ou mesenquimal, as células mesenquimais dos **esclerótomos** são encontradas em três áreas principais (Fig. 14-7*A*): ao redor da notocorda, envolvendo o tubo neural e na parede do corpo. Em um corte frontal de um embrião de 4 semanas, os esclerótomos aparecem como condensações de células mesenquimais pareadas ao redor da notocorda (Fig. 14-7*B*). Cada esclerótomo é formado por células em arranjo frouxo na região cranial e por células densamente agrupadas na região caudal. Algumas das células densamente agrupadas movimentam-se cranialmente, em frente ao centro do miótomo, onde formam o **disco intervertebral (IV)** (Fig. 14-7*C* e *D*). As células densamente agrupadas remanescentes se fundem com as células frouxamente agrupadas do esclerótomo imediatamente caudal para formar o ***centrum*** mesenquimal, o primórdio do corpo de uma vértebra. Assim, cada *centrum* se desenvolve a partir de dois esclerótomos adjacentes e se torna uma estrutura intersegmentar. Os nervos agora ficam em íntima relação com os discos intervertebral, e as **artérias intersegmentares** ficam em cada lado dos corpos vertebrais. No tórax,

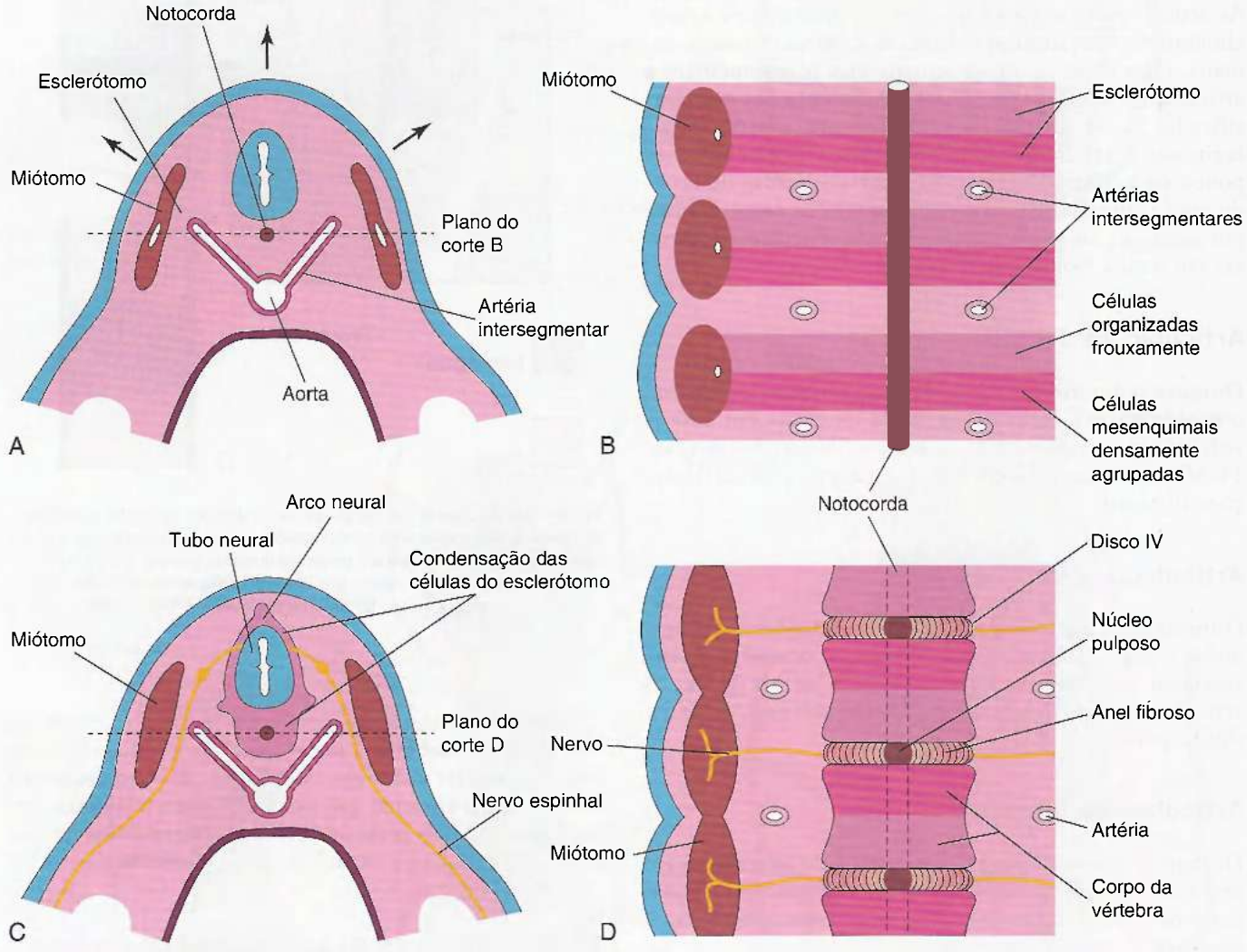


Figura 14-7. **A**, Corte transversal de um embrião de 4 semanas. As *setas* indicam o crescimento dorsal do tubo neural e o movimento dorsolateral simultâneo do restante dos somitos, deixando atrás de si uma trilha de células do esclerótomo. **B**, Corte esquemático frontal desse embrião mostrando que a condensação de células do esclerótomo ao redor da notocorda consiste em uma área cranial de células frouxamente agrupadas e em uma área caudal de células densamente agrupadas. **C**, Corte transversal de um embrião de 5 semanas mostrando a condensação de células do esclerótomo em torno da notocorda e do tubo neural, que forma uma vértebra mesenquimal. **D**, Corte frontal esquemático ilustrando que o corpo vertebral se forma a partir das metades cranial e caudal de duas massas de esclerótomo sucessivas. As artérias intersegmentares cruzam os corpos das vértebras, e os nervos espinhais ficam entre as vértebras. A notocorda está degenerando, exceto na região do disco intervertebral, onde ela forma o núcleo pulposo.

as artérias intersegmentares dorsais tornam-se as **artérias intercostais.**

A notocorda degenera e desaparece onde é rodeada pelos corpos vertebrais em desenvolvimento. Entre as vértebras, a **notocorda** se expande para formar o centro gelatinoso do disco intervertebral – o **núcleo pulposo** (Fig. 14-7*D*). Esse núcleo é posteriormente circundado por fibras arranjadas circularmente que formam o **anel fibroso**. O núcleo pulposo e o anel fibroso juntos formam o disco intervertebral. As células mesenquimais, ao redor do tubo neural, formam o **arco vertebral (neural)** (Fig. 14-7*C*). As células mesenquimais na parede do corpo formam os processos costais, que formam as costelas na região torácica.

Cordoma

Remanescentes da notocorda podem persistir e originar um **cordoma**. Aproximadamente um terço desses tumores malignos, de crescimento lento, ocorre na base do crânio e estende-se para a nasofaringe. Eles infiltram os ossos e são difíceis de ser removidos. Poucos pacientes sobrevivem mais que cinco anos. Os cordomas também se desenvolvem na região lombossacra.

Estágio Cartilaginoso do Desenvolvimento das Vértebras

Durante a sexta semana, centros de formação de cartilagem aparecem em cada vértebra mesenquimal (Fig. 14-8*A* e *B*). Os dois centros em cada *centrum* fundem-se no final do período embrionário para formar um *centrum* cartilaginoso. Concomitantemente, os centros nos arcos vertebrais se fundem um com o outro e com o *centrum*. Os processos espinhoso e transverso desenvolvem-se a partir de extensões dos centros de formação de cartilagem no arco vertebral. A condrogênese se espalha até que uma coluna vertebral cartilaginosa se forme.

Estágio Ósseo do Desenvolvimento das Vértebras

A ossificação de uma vértebra típica se inicia durante o período embrionário e geralmente termina aos 25 anos. Há dois centros de ossificação primários, ventral e dorsal, para o *centrum* (Fig. 14-8*C*). Esses centros primários de ossificação logo se fundem para formar um centro. Três centros primários estão presentes ao final do período embrionário: um no *centrum* e um em cada metade do arco vertebral.

A ossificação torna-se evidente nos **arcos neurais** durante a oitava semana. Ao nascimento, cada vértebra

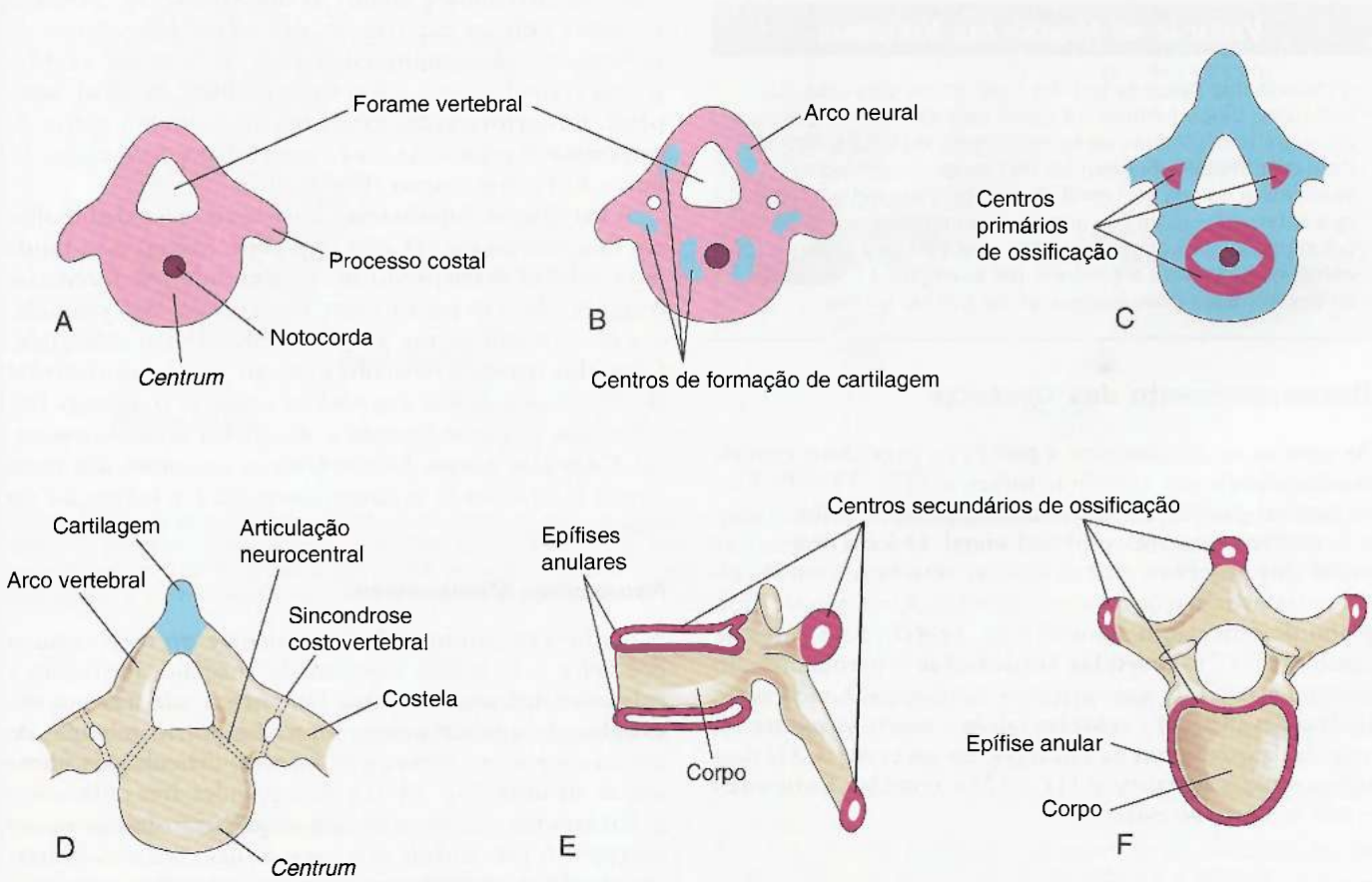


Figura 14-8. Estágios do desenvolvimento vertebral. **A**, Vértebra mesenquimal com 5 semanas. **B**, Centros de formação de cartilagem em uma vértebra mesenquimal com 6 semanas. O arco neural é o primórdio do arco vertebral. **C**, Centros primários de ossificação em uma vértebra cartilaginosa com 7 semanas. **D**, Vértebra torácica ao nascimento, consistindo em três partes ósseas. Observe a cartilagem entre as metades do arco vertebral e entre o arco e o *centrum* (articulação neurocentral). **E** e **F**, Duas vistas de uma vértebra torácica típica da puberdade, mostrando a localização dos centros secundários de ossificação.

consiste em três partes ósseas conectadas por cartilagem (Fig. 14-8*D*). As metades ósseas dos **arcos vertebrais** geralmente se fundem durante os primeiros 3 a 5 anos. Os arcos primeiro se unem na região lombar, e a união progride cranialmente. Os arcos vertebrais articulam-se com o ***centrum*** nas articulações neurocentrais cartilaginosas. Essas articulações permitem que os arcos vertebrais cresçam à medida a medula espinhal aumenta. Essas articulações desaparecem quando o arco vertebral se funde com o *centrum*, do terceiro ao sexto ano. Quatro **centros secundários de ossificação** aparecem nas vértebras após a puberdade:

- Um para a ponta do processo espinhoso.
- Um para a ponta de cada processo transverso.
- Duas epífises anulares, uma na borda superior e uma na borda inferior do corpo vertebral (Fig. 14-8*E* e *F*).

O **corpo vertebral** é composto das epífises anulares e da massa óssea entre elas. O corpo vertebral inclui o *centrum*, partes do arco vertebral e as facetas para as cabeças das costelas. Todos os centros secundários se unem ao restante da vértebra em torno dos 25 anos de idade. Ocorrem exceções ao padrão de ossificação típica das vértebras no atlas (C1), áxis (C2), C7, vértebras lombares, do sacro e do cóccix. Anomalias menores do desenvolvimento das vértebras são comuns, mas na maioria dos casos apresentam pouca relevância clínica.

Variação no Número das Vértebras

A maioria das pessoas tem sete vértebras cervicais, 12 torácicas, cinco lombares e cinco sacras. Poucas pessoas possuem uma ou duas vértebras a mais ou uma a menos. Para determinar o número de vértebras, é necessário examinar a coluna vertebral inteira, porque uma vértebra aparentemente extra (ou ausente) em um segmento da coluna pode ser compensada por uma vértebra ausente (ou extra) no segmento adjacente; por exemplo, 11 vértebras do tipo torácico com seis vértebras do tipo lombar.

Desenvolvimento das Costelas

As costelas se desenvolvem a partir dos **processos costais** mesenquimais das vértebras torácicas (Fig. 14-8*A*). Elas se tornam cartilaginosas durante o período embrionário e se ossificam durante o período fetal. O local original de união dos processos costais com as vértebras é substituído pelas articulações costovertebrais. Estas são do tipo plano de articulação sinovial (Fig. 14-8*D*). Sete pares de costelas (1 a 7) – **costelas verdadeiras** – prendem-se ao esterno através de suas próprias cartilagens. Cinco pares de costelas (8 a 12) – **costelas falsas** – unem-se ao esterno através da cartilagem de outra costela ou costelas. Os dois últimos pares de costelas (11 e 12) – **costelas flutuantes** – não se unem ao esterno.

Desenvolvimento do Esterno

Um par de faixas mesenquimais verticais, as **barras esternais**, desenvolve-se ventrolateralmente na parede do corpo. A formação de cartilagem nessas barras ocorre à medida que elas se deslocam medialmente. Elas se fundem craniocaudalmente no plano mediano para formar modelos cartilaginosos do manúbrio, das esternébras (segmentos do corpo do esterno) e do processo xifóide. Centros de ossificação aparecem craniocaudalmente no esterno antes do nascimento, exceto no processo xifóide, onde aparecem durante a infância.

Desenvolvimento do Crânio

O crânio desenvolve-se a partir do mesênquima, ao redor do encéfalo em desenvolvimento. O crânio consiste em:

- Um **neurocrânio**, uma caixa protetora para o encéfalo.
- Um **viscerocrânio**, o esqueleto da face.

Neurocrânio Cartilaginoso

Inicialmente, o neurocrânio cartilaginoso ou **condrocrânio** consiste na base cartilaginosa do crânio em desenvolvimento, que é formada pela fusão de várias cartilagens (Fig. 14-9*A* a *D*). Posteriormente, a ossificação endocondral do condrocrânio forma os ossos da base do crânio. O padrão de ossificação para estes ossos tem uma seqüência definida, iniciando com o osso occipital, corpo do esfenóide e osso etmóide.

A **cartilagem paracordal**, ou placa basal, forma-se ao redor da extremidade cranial da notocorda (Fig. 14-9*A*) e se funde com as cartilagens derivadas das regiões de esclerótomo dos somitos occipitais. Essa massa cartilaginosa contribui para a formação da **base do osso occipital**; posteriormente, extensões crescem em torno da extremidade cranial da medula espinhal e formam os limites do forame magno (Fig. 14-9*C*).

A **cartilagem hipofisária** forma-se ao redor da hipófise em desenvolvimento (Latim, *hypophysis cerebri*) e se funde para formar o corpo do osso esfenóide. As *trabeculae cranii* fundem-se para formar o corpo do osso etmóide, e a *ala orbitalis* forma a asa menor do osso esfenóide. **Cápsulas óticas** desenvolvem-se ao redor das vesículas óticas, os primórdios das orelhas internas (Capítulo 18), e formam as partes petrosa e mastóidea do osso temporal. **Cápsulas nasais** desenvolvem-se em torno dos sacos nasais (Capítulo 9) e contribuem para a formação do osso etmóide.

Neurocrânio Membranoso

A ossificação intramembranosa ocorre no mesênquima dos lados e da região superior do encéfalo, formando a **calvária** (abóbada craniana). Durante a vida fetal, os ossos chatos da calvária estão separados por membranas de tecido conjuntivo denso que formam articulações fibrosas, as **suturas** (Fig. 14-10). Seis grandes áreas fibrosas – as **fontanelas** – estão presentes onde várias suturas se encontram. A plasticidade dos ossos e suas conexões frouxas nas suturas permitem que a calvária sofra durante o parto modificações na sua forma, chamadas modelagem. Durante a **modelagem do crânio fetal** (adaptação da cabeça do feto à cavidade pélvica durante o parto), o osso frontal torna-se achatado, o osso occipital torna-se proemi-

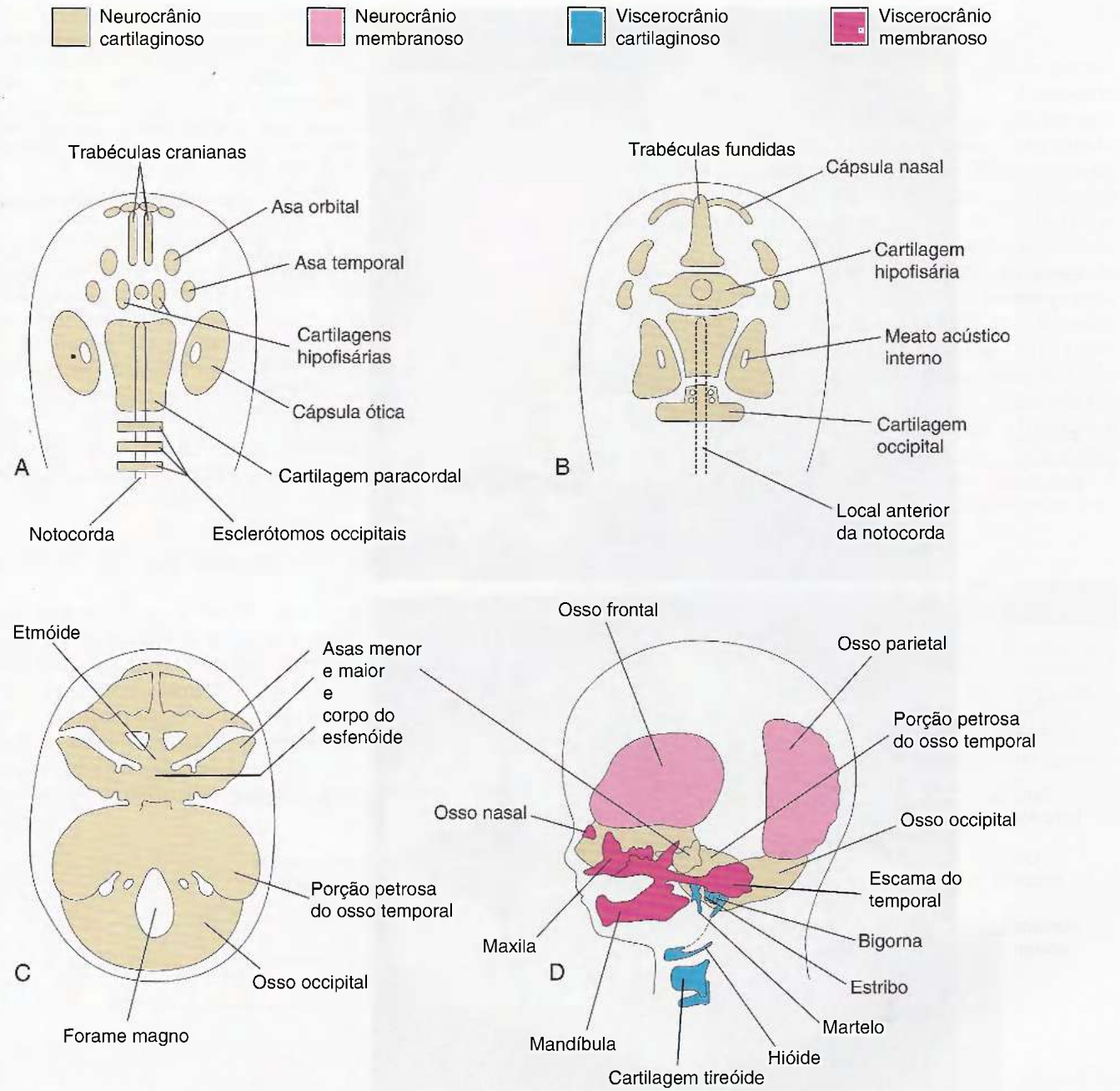


Figura 14-9. Estágios do desenvolvimento do crânio. **A** a **C**, São vistas da base do crânio em desenvolvimento (visto superiormente). **D**, Vista lateral. **A**, Com 6 semanas, mostrando as várias cartilagens que irão se fundir para formar o condrocrânio. **B**, Com 7 semanas, após a fusão de algumas das cartilagens pareadas. **C**, Com 12 semanas, mostrando a base cartilaginosa do crânio, ou condrocrânio, formado pela fusão de várias cartilagens. **D**, Com 20 semanas, indicando a derivação dos ossos do crânio fetal.

nente, e um osso parietal se superpõe ligeiramente ao outro. Poucos dias após o nascimento, a forma da calvária retorna ao normal.

Viscerocrânio Cartilaginoso

Uma parte considerável do mesênquima na região da cabeça é derivada da crista neural. **Células da crista neural** migram para os arcos faríngeos e formam os ossos e o tecido conjuntivo das **estruturas craniofaciais**. Genes Homeobox (*Hox*) regulam a migração e subseqüente diferenciação das células da crista neural, cruciais para o complexo padrão de organização da cabeça e da face. Essas partes do crânio fetal são derivadas do esqueleto cartilaginoso dos dois primeiros pares de arcos faríngeos (Capítulo 9).

- A extremidade dorsal da cartilagem do primeiro arco forma dois ossos da orelha média, o martelo e a bigorna.
- A extremidade dorsal da cartilagem do segundo arco forma o estribo da orelha média e o processo estilóide do osso temporal. Sua extremidade ventral ossifica-se para formar o pequeno corno (Latim, *cornu*) e a parte superior do corpo do osso hióide.

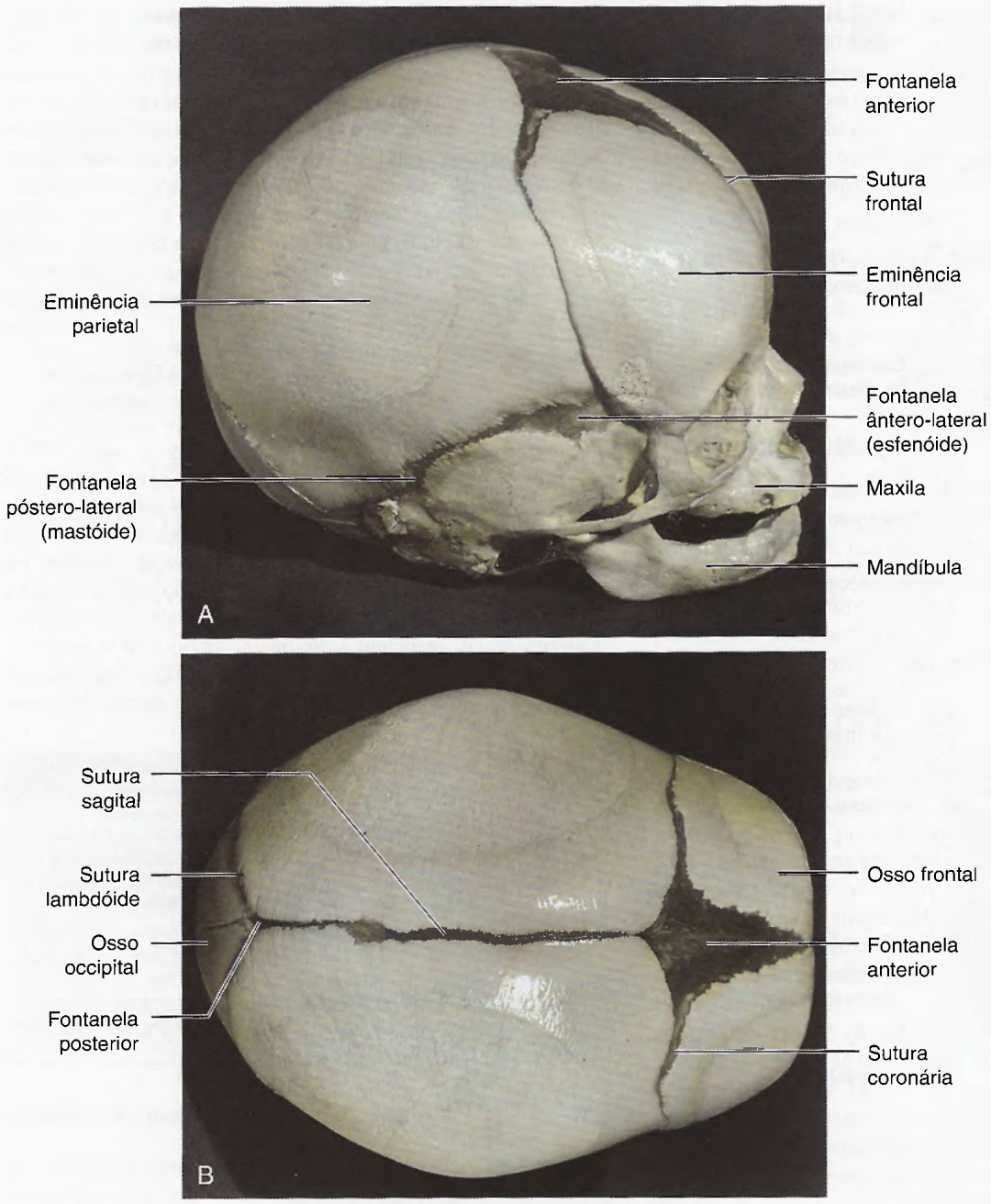




Figura 14-10. Fotografias de um crânio fetal mostrando os ossos, as fontanelas e as suturas de união. **A**, Vista lateral. **B**, Vista superior. As fontanelas posterior e ântero-lateral desapareceram por causa do crescimento dos ossos circundantes, 2 a 3 meses após o nascimento, mas permanecem como suturas por muitos anos. As fontanelas póstero-laterais desaparecem de modo semelhante ao final do primeiro ano, e a fontanela anterior, ao final do segundo ano. As metades do osso frontal normalmente começam a se fundir durante o segundo ano, e a sutura frontal é usualmente obliterada no oitavo ano. As outras suturas desaparecem durante a vida adulta, mas os momentos nos quais as suturas se fecham estão sujeitos a amplas variações. **C.** Ultrassonografia tridimensional mostrando a cabeça fetal com 22 semanas (idade gestacional). Note a fontanela anterior (*) e a sutura frontal (*seta*). As suturas coronal e sagital também são mostradas. (**C.** Cortesia de Dr. G.J. Reid, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Women's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada)

- As cartilagens dos terceiro, quarto e sexto arcos formam-se apenas nas partes ventrais dos arcos. As cartilagens do terceiro arco originam os cornos maiores e a parte inferior do corpo do osso hióide.
- As cartilagens dos quarto e sexto arcos se fundem para formar as cartilagens laríngeas, exceto a epiglote (Capítulo 9).

Viscerocrânio Membranoso

Na proeminência maxilar do primeiro arco faríngeo, ocorre ossificação intramembranosa (Capítulo 8) e, subseqüentemente, formam-se a porção escamosa do osso temporal, o maxilar e o osso zigomático. A porção escamosa dos ossos temporais torna-se parte do neurocrânio. O mesênquima na proeminência mandibular do primeiro arco se condensa ao redor da cartilagem e sofre ossificação intramembranosa para formar a mandíbula. Uma pequena ossificação endocondral ocorre no plano mediano do queixo e no côndilo mandibular.

Crânio do Recém-Nascido

Após se recuperar da modelagem, o crânio de recém-nascido é arredondado e seus ossos são delgados. Tal como o crânio fetal (Fig. 14-10), ele é grande em relação ao restante do esqueleto, e a face é relativamente pequena comparada com a calvária. A pequena região facial do crânio resulta do pequeno tamanho da mandíbula, da ausência virtual dos seios paranasais (aéreos) e do pequeno desenvolvimento dos ossos faciais ao nascimento.

Crescimento Pós-Natal do Crânio

As suturas fibrosas da calvária do recém-nascido permitem que o encéfalo cresça durante a infância. O aumento no tamanho da calvária é maior durante os dois primeiros anos, o período de crescimento pós-natal mais rápido do cérebro. A calvária normalmente aumenta em capacidade até aproximadamente 16 anos de idade. Após esse período, ela geralmente aumenta ligeiramente de tamanho por 3 a 4 anos, por causa do espessamento de seus ossos. Ocorre também um rápido crescimento da face e da mandíbula, coincidindo com a erupção dos dentes primários (decíduos). Essas modificações faciais são mais marcantes após a erupção dos dentes secundários (permanentes) (Capítulo 19). Há um aumento concomitante das regiões frontal e facial, associado ao aumento em tamanho dos **seios paranasais** (p.ex. , seios frontais e etmóides). A maioria dos seios paranasais é rudimentar ou ausente ao nascimento. O crescimento desses seios é importante por alterar a forma da face e acrescentar ressonância à voz.

Síndrome de Klippel-Feil

As principais características dessa síndrome são pescoço curto, linha de implantação de cabelo baixa e movimentos restritos do pescoço. Na maioria dos casos, o número dos corpos vertebrais cervicais é menor do que o normal. Em alguns casos, não há segmentação de muitos elementos da região cervical da coluna vertebral. O número de raízes nervosas cervicais pode ser normal, mas elas são

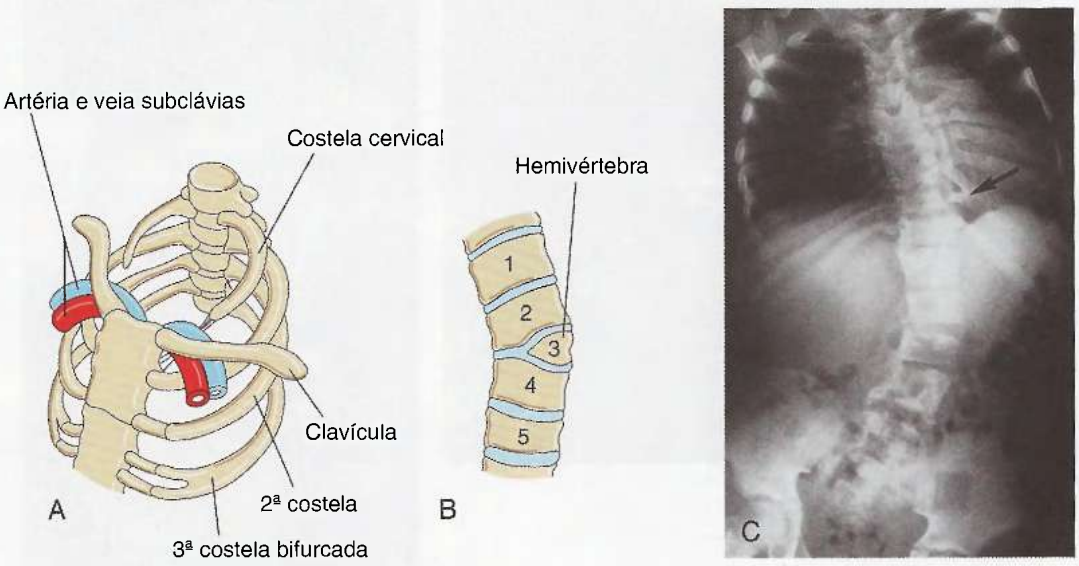


Figura 14-11. Desenhos de anomalias das vértebras e costelas. **A**, Costelas cervicais e bifurcadas. Observe que a costela cervical esquerda tem uma faixa fibrosa que passa posteriormente aos vasos subclávios e prende-se ao esterno. **B**, Vista anterior da coluna vertebral mostrando uma hemivértebra. A metade direita da terceira vértebra torácica está ausente. Observe a curvatura lateral associada (escoliose) da coluna vertebral. **C**, Radiografia de uma criança com deformidade cifoscoliótica na região lombar da coluna vertebral, mostrando anomalias múltiplas das vértebras e costelas. Observe as costelas fundidas (*seta*). (Cortesia do Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

pequenas, tal como os forames intervertebrais. Pessoas com essa síndrome são freqüentemente normais, mas a associação dessa anomalia com outras anomalias congênitas não é incomum.

Espinha Bífida

A falha na fusão das metades do arco vertebral resulta em um defeito importante – a espinha bífida (Fig. 17-12). A incidência deste defeito vertebral varia de 0,04% a 0,15%, e isso ocorre mais freqüentemente em meninas do que em meninos. A maioria dos casos de espinha bífida (80%) é "aberta" e revestida por uma delgada membrana.

A espinha bífida "fechada" ou **espinha bífida oculta** é revestida por uma membrana ou pele espessa. Esse defeito do arco vertebral é uma conseqüência da falha da fusão das suas metades. A espinha bífida oculta é comumente observada em radiografias das regiões cervical, lombar e sacra. Freqüentemente, apenas uma vértebra é afetada. A espinha bífida oculta é uma anomalia relativamente pequena e insignificante da coluna vertebral, que usualmente não causa sintomas clínicos. Ela pode ser diagnosticada no útero por sonografia. A espinha bífida oculta da primeira vértebra sacra ocorre em aproximadamente 20% das colunas vertebrais examinadas radiograficamente. A medula espinhal e os nervos espinhais são geralmente normais e comumente não há sintomas neurológicos. A pele sobre o arco vertebral bífido é intacta e geralmente não há evidências externas do defeito vertebral. Às vezes, a anomalia é indicada por uma pequena depressão ou um tufo de pêlos. Em aproximadamente 3% dos adultos normais, ocorre espinha bífida oculta do atlas. Em outros níveis cervicais, essa condição é rara e, quando presente, é algumas vezes acompanhada por outras anormalidades da região cervical da coluna vertebral.

A **espinha bífida cística**, um tipo grave de espinha bífida que envolve a medula espinhal e as meninges, é discutida no Capítulo 17. Nesses casos há sintomas neurológicos.

Costelas Acessórias

As costelas acessórias, usualmente rudimentares, resultam do desenvolvimento dos processos costais das vértebras cervicais e lombares (Fig. 14-11*A*). Esses processos formam costelas na região torácica. O tipo mais comum de costela acessória é a **costela lombar**, mas, geralmente, esta não causa problemas. **Costelas cervicais** ocorrem em 0,5% a 1% das pessoas. Uma costela cervical prende-se à sétima vértebra cervical e pode ser unilateral ou bilateral. A pressão de uma costela cervical sobre o plexo braquial ou sobre a artéria subclávia freqüentemente produz sintomas neurovasculares (p. ex., paralisia e anestesia do membro superior).

Costelas Fundidas

A fusão de costelas ocorre ocasionalmente na região posterior, quando duas ou mais costelas surgem de uma única vértebra (Fig. 14-11*C*). Costelas fundidas estão, freqüentemente, associadas a uma hemivértebra.

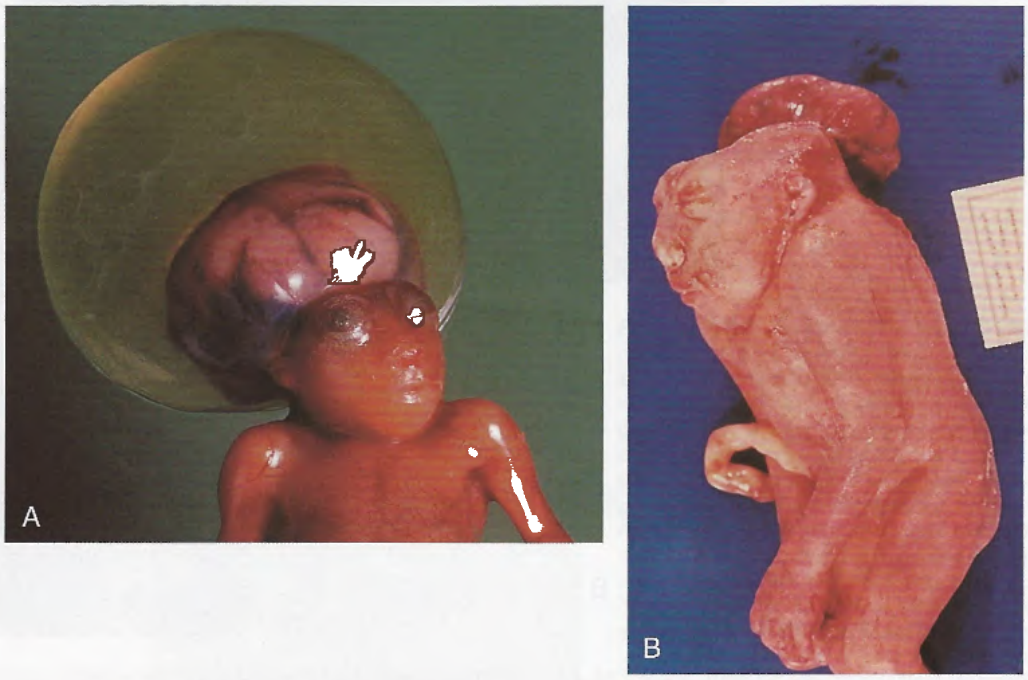


Figura 14-12. **A**, Fotografia de um feto no segundo trimestre com holoacrania ou completa ausência de crânio (acrania). Observe a estrutura cística envolvendo o cérebro fetal intacto. **B**, Vista lateral de uma criança recém-nascida com acrania e meroanencefalia (ausência parcial do cérebro), como também com raquisquise – fendas extensas nos arcos vertebrais da coluna vertebral (não claramente visível). (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Hemivértebra

Os corpos vertebrais em desenvolvimento têm dois centros de formação de cartilagem que logo se unem. Uma hemivértebra resulta do não-aparecimento de um dos centros de formação de cartilagem e, subseqüentemente, da falha na formação da metade da vértebra (Fig. 14-11*B*). Esses defeitos vertebrais produzem **escoliose** (curvatura lateral) da coluna vertebral (Fig. 14-11*C*). Existem outras causas de escoliose (p. ex., escoliose miopática resultante de fraqueza dos músculos espinhais).

Raquisquise

O termo raquisquise (coluna vertebral fendida) refere-se às anormalidades vertebrais de um grupo complexo de anomalias (**perturbações axiais disráficas**), que afetam principalmente estruturas axiais (Fig. 14-12). Nessas crianças, as pregas neurais não se fundem, quer por indução defeituosa pela notocorda subjacente, quer pela ação de agentes teratogênicos sobre as células neuroepiteliais das pregas neurais. Os defeitos neurais e vertebrais podem ser extensos ou restritos a uma pequena área.

Anomalias do Esterno

Uma depressão côncava do esterno inferior – ***pes excavatum*** – é o defeito da parede torácica mais comumente observado por pediatras. Ele provavelmente é devido a um crescimento excessivo das cartilagens costais, que deslocam o esterno inferior posteriormente. Pequenas fendas esternais (p. ex., uma perfuração ou forame no processo xifóide) são comuns e não têm significado clínico. Um forame esternal de tamanho e forma variáveis ocasionalmente ocorre na junção da terceira e quarta esternébras (segmentos do esterno primordial). Esse forame insignificante é o resultado da fusão incompleta das barras cartilaginosas esternais durante o período embrionário.

Anomalias do Crânio

Essas anomalias variam desde defeitos importantes incompatíveis com a vida (Fig. 14-12*B*) a defeitos menores e insignificantes. Nos grandes defeitos, freqüentemente ocorre herniação das meninges e/ou do cérebro (Capítulo 17).

Acrania

Nessa condição, a calvária está ausente e freqüentemente há extensos defeitos da coluna vertebral (Fig. 14-12). A acrania associada à **meroanencefalia** ou **anencefalia** (ausência parcial do cérebro) ocorre aproximadamente uma vez em cada 1.000 nascimentos e é incompatível com a vida. A meroanencefalia resulta da falha do fechamento da extremidade cefálica do tubo neural durante a quarta semana. Essa anomalia causa falha na formação da calvária (Fig. 14-12*B*).

Craniossinostose

O fechamento pré-natal das suturas cranianas resulta das mais graves anormalidades. A causa da craniossinostose é desconhecida. Mutações nos genes Homeobox *Msx2* e *Alx4* foram relacionadas com casos de craniossinostose e com outros defeitos do crânio. Um estudo epidemiológico recente de uso materno de drogas descobriu uma forte associação entre o uso de anticonvulsantes durante o início da gravidez e e a craniossinostose do recém-nascido. Essas anormalidades são muito mais comuns no sexo masculino do que no sexo feminino e estão freqüentemente associadas a outras anomalias do esqueleto. O tipo de crânio deformado produzido depende de quais suturas se fecham prematuramente. Quando a sutura sagital se fecha cedo, o crânio torna-se longo, estreito e em forma de cunha – a **escafocefalia** (Fig. 14-13*A* e *B*). Esse tipo de deformidade craniana constitui cerca de metade dos casos de craniossinostose. Outros 30% dos casos envolvem o fechamento prematuro da sutura coronal, que resulta em um crânio alto, em forma de torre – **braquicefalia** (Fig. 14-13*C*). Se a sutura coronal ou a lambdóide se fecha prematuramente em apenas um lado, o crânio é torcido e assimétrico – a **plagiocefalia**. O fechamento prematuro da sutura frontal (metópica) resulta em uma deformidade do osso frontal em forma de quilha – a **trigonocefalia**, além de outras anomalias (Fig. 14-13*D*).

Microcefalia

As crianças com essa condição nascem com uma abóbada craniana de tamanho normal ou ligeiramente menor. As fontanelas se fecham durante o início da infância, e as suturas se fecham durante o primeiro ano. Essa anomalia não é causada pelo fechamento prematuro das suturas. A microcefalia é o resultado do desenvolvimento anormal do sistema nervoso central, no qual o cérebro e, conseqüentemente, o crânio não crescem. Geralmente, microcéfalos são gravemente retardados mentalmente. Essa anomalia é também ilustrada e discutida no Capítulo 17.

Anomalias na Junção Craniovertebral

Anormalidades congênitas na junção craniovertebral estão presentes em cerca de 1% das crianças recém-nascidas, mas elas podem não produzir sintomas até a vida adulta. A seguir estão exemplos dessas anomalias: **invaginação basilar** (deslocamento superior do osso ao redor do forame magno); **assimilação do atlas** (não-segmentação da junção do atlas com o osso occipital); **deslocamento atlantoaxial**; malformação de Arnold-Chiari (Capítulo 17); e separado (falha na fusão dos centros do processo odontóide com o *centrum* do áxis).

DESENVOLVIMENTO DO ESQUELETO APENDICULAR

O esqueleto apendicular consiste nas cinturas peitoral e pélvica e nos ossos dos membros. Os ossos mesenquimais

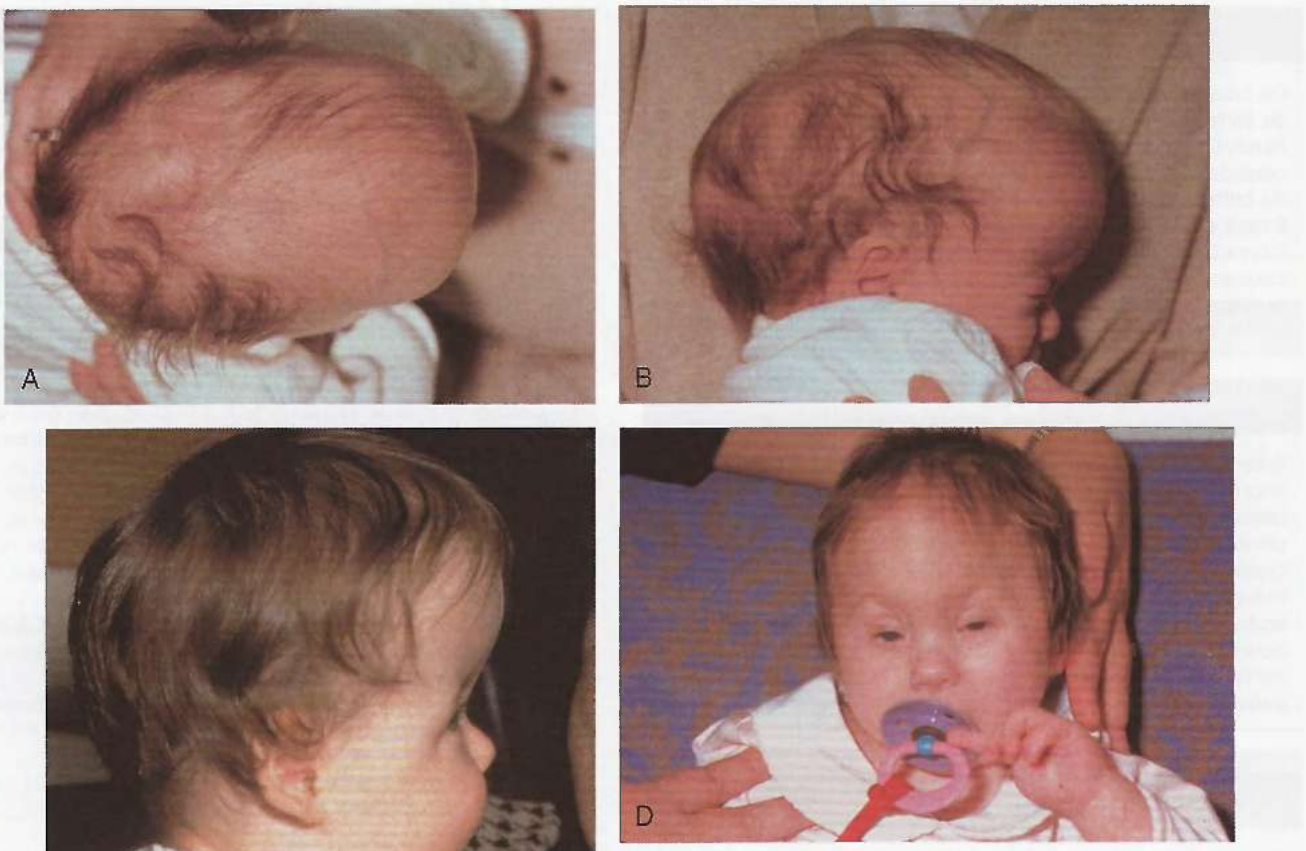


Figura 14-13. Craniossinostose. **A** e **B**, Fotografia de uma criança com **escafocefalia**. Essa condição resulta do fechamento prematuro (sinostose) da sutura sagital. Observe o crânio alongado, em forma de cunha, visto de cima (**A**) e de lado (**B**). **C**, Fotografia de uma criança com fechamento prematuro bilateral da sutura coronal (**oxicefalia** ou **braquicefalia**). Observe a testa alta, notadamente elevada. **D**, Fotografia de uma criança com fechamento prematuro da sutura frontal (**trigonocefalia**). Observe o hipertelorismo e a área central proeminente na testa. (Cortesia do Dr. John A. Jane, Sr., David D. Weaver, Professor of Neurosurgery, Department of Neurological Surgery, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA.)

formam-se durante a quinta semana, à medida que condensações do mesênquima aparecem nos brotos dos membros (Fig. 14-14*A* a *C*). Durante a sexta semana, os **moldes ósseos mesenquimais** dos membros sofrem condrogênese para formar **moldes ósseos de cartilagem hialina** (Fig. 14-14*D* e *E*). A clavícula inicialmente se desenvolve por ossificação intramembranosa e, mais tarde, forma cartilagens de crescimento em ambas as extremidades. Os modelos da cintura peitoral e dos ossos dos membros superiores aparecem um pouco antes dos modelos da cintura pélvica e dos membros inferiores; os modelos ósseos aparecem numa seqüência próximo-distal. O padrão do desenvolvimento dos membros é regulado por genes contendo homeobox (*Hox*) (Capítulo 21).

A ossificação começa nos ossos longos durante a oitava semana de desenvolvimento embrionário e inicialmente ocorre nas diáfises dos ossos a partir de **centros primários de ossificação** (Fig. 14-5). Com 12 semanas, os centros primários de ossificação apareceram em quase todos os ossos dos membros (Fig. 14-15). As clavículas começam a se ossificar antes de qualquer outro osso do corpo. Os fêmures são os próximos ossos a mostrar traços de ossificação. A primeira indicação de ossificação em um modelo cartilaginoso de um osso longo é visível próximo ao centro do futuro corpo do osso (diáfise). Os centros primários aparecem em momentos diferentes em diferentes ossos, mas a maioria deles aparece entre a 7ª e a 12ª semana do desenvolvimento. Praticamente todos os centros primários de ossificação estão presentes ao nascimento.

Os primeiros **centros secundários de ossificação** a aparecer no útero são os dos ossos dos joelhos. Os centros da extremidade distal do fêmur e da extremidade proximal da tíbia geralmente aparecem durante o último mês de vida intra-uterina. Conseqüentemente, eles geralmente estão presentes ao nascimento; no entanto, a maioria dos centros secundários de ossificação aparece após o nascimento. A parte de um osso ossificada a partir de um centro secundário é a **epífise**. O osso formado a partir do centro primário da diáfise não se funde com aquele formado a partir dos centros secundários das epífises até que

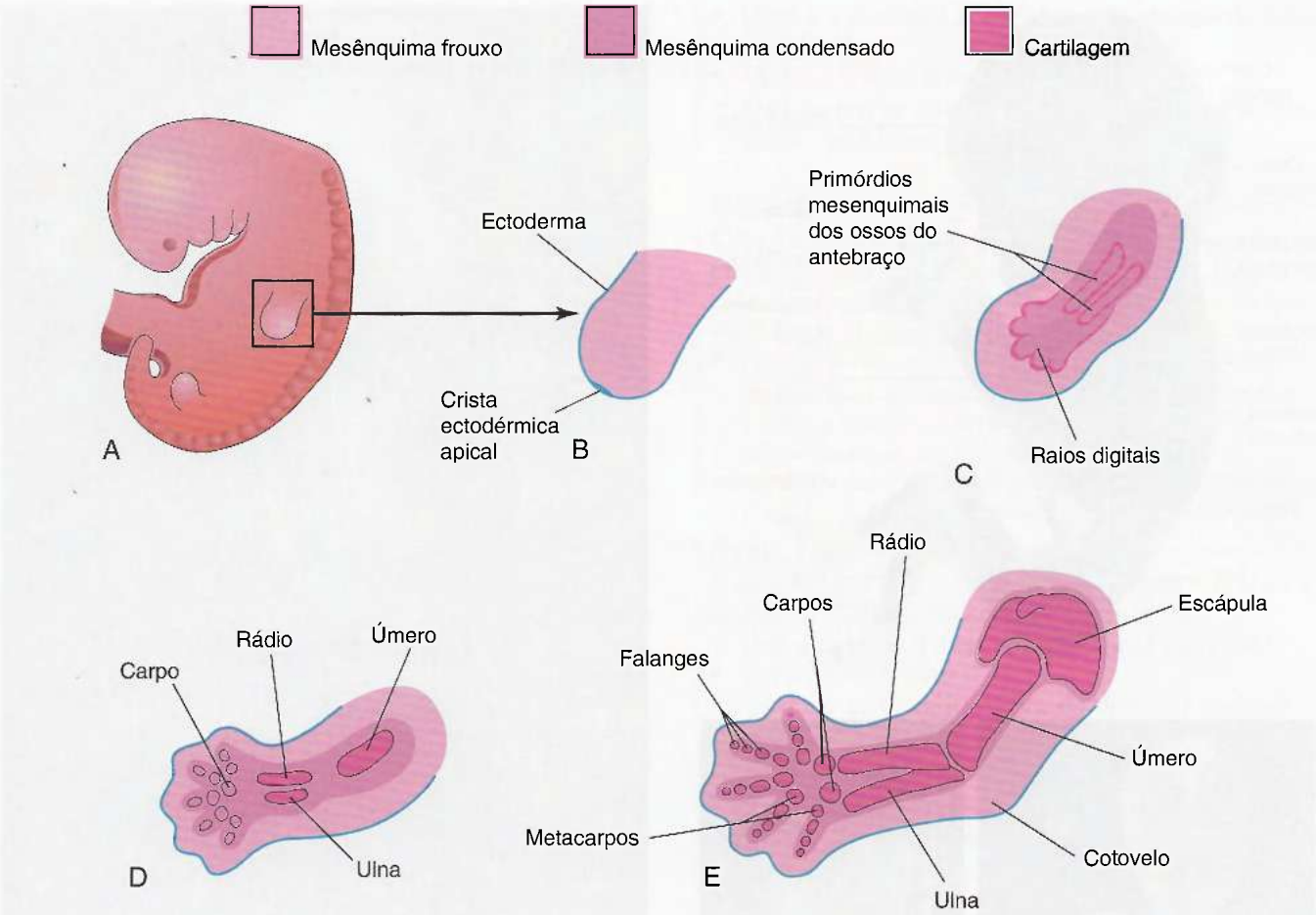


Figura 14-14. **A**, Embrião com cerca de 28 dias, mostrando o aparecimento inicial dos brotos dos membros. **B**, Corte longitudinal através de um broto de membro superior. A crista ectodérmica apical tem uma influência indutora sobre o mesênquima do broto do membro; promove o seu crescimento e parece conferir-lhe habilidade para formar elementos cartilaginosos específicos. **C**, Esquema semelhante de um broto de membro superior com cerca de 33 dias mostrando o primórdio mesenquimal dos ossos do antebraço. Os raios digitais são condensações de mesênquima, que sofrerão condrogênese e ossificação para formar os ossos da mão. **D**, Membro superior com 6 semanas mostrando os moldes cartilaginosos dos ossos. **E**, Mais tarde, na sexta semana, mostrando os moldes cartilaginosos dos ossos do membro superior completados.

o osso cresça, atingindo seu comprimento adulto. Esse retardo permite que o alongamento do osso continue até que o tamanho final seja alcançado. Durante o crescimento ósseo, uma placa de cartilagem conhecida como **placa (cartilaginosa) epifisária** se interpõe entre a diáfise e as epífises (Fig. 14-5). A placa epifisária é substituída pelo desenvolvimento ósseo em cada um dos seus dois lados, diafisário e epifisário. Quando isso ocorre, o crescimento do osso cessa.

Idade Óssea

A idade óssea é um bom índice de maturação geral. A determinação do número, tamanho e fusão dos centros epifisários a partir de radiografias é um método comumente usado. Um radiologista determina a idade óssea de uma pessoa avaliando os centros de ossificação através de dois critérios:

- O aspecto do material calcificado na diáfise e/ou epífise é específico para cada diáfise e epífise e para cada osso em cada sexo.
- O desaparecimento da linha escura que representa a cartilagem epifisária indica que a epífise se fundiu com a diáfise.

A fusão dos centros epifisários, que ocorre num momento específico para cada epífise, acontece um a dois anos mais cedo no sexo feminino que no masculino. No feto, a ultra-sonografia é utilizada para avaliação e medida dos ossos fetais, bem como para determinação da idade da gestação.

Malformações Esqueléticas Generalizadas

A **acondroplasia** é a causa mais comum do nanismo – *redução da estatura* (Capítulo 20). Ocorre cerca de uma vez em cada 15.000 nascimentos. Os membros são encurvados e curtos (Fig. 14-16) por causa do distúrbio na ossificação endocondral nas placas cartilaginosas epifisárias, particularmente dos ossos longos, durante a vida fetal. Usualmente o tronco é curto e a cabeça é aumentada, com uma testa proeminente e um nariz "em sela" (ponte nasal achatada). A acondroplasia é uma

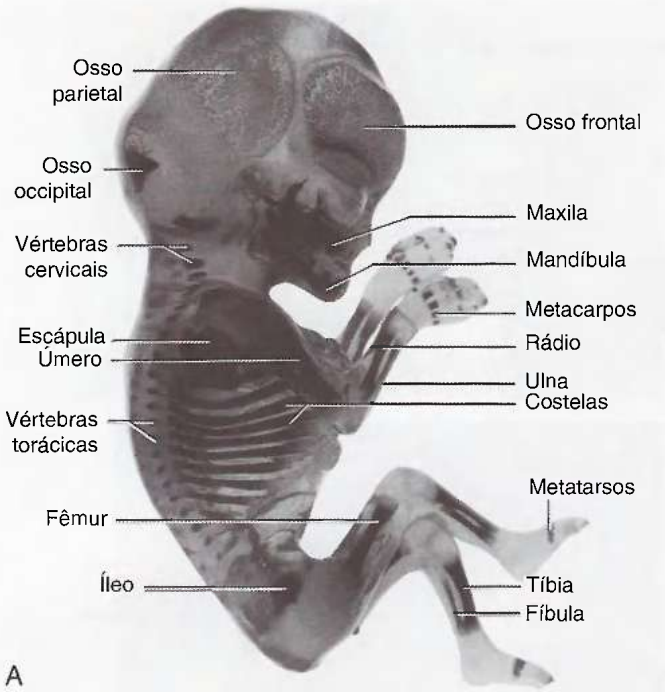




Figura 14-15. Fetos clarificados e corados com alizarina. **A**, Feto de 12 semanas. Observe o grau da progressão da ossificação a partir dos centros primários de ossificação, que é endocondral nas regiões apendicular e axial do esqueleto, exceto para a maioria dos ossos cranianos (por exemplo, aqueles que formam a calvária ou a abóbada craniana). Observe que o carpo e o tarso são inteiramente cartilaginosos nesse estágio, como são as epífises de todos os ossos longos. **B** e **C**, Feto de aproximadamente 20 semanas. (**A**, Cortesia do Dr. Gary Geddes, Lake Oswego, OR. **B** e **C**, Cortesia de Dr. David Bolender, Department of Cell Biology, Neurobiology and Anatomy, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI.)



Figura 14-16. Radiografia do sistema esquelético de uma criança de 2 anos de idade com acondroplasia. Observe o encurtamento do úmero e do fêmur com a metáfise brilhante. (Cortesia do Dr. Prem S. Sahni, Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

doença autossômica dominante, e cerca de 80% dos casos surgem a partir de novas mutações; a freqüência aumenta com a idade paterna. A maioria dos casos é devida a uma pequena mutação (f.1,11,12) no gene *FGFR3*, que resulta no aumento do efeito inibidor normal da ossificação endocondral, especificamente na zona de proliferação de condrócitos. Isso resulta em um osso menor, mas não afeta o crescimento ósseo do periósteo.

A **displasia tanatofórica** é o tipo mais comum de displasia esquelética letal. Ocorre cerca de uma vez em 20.000 nascimentos, e as crianças afetadas morrem em minutos ou dias, em conseqüência de falência respiratória. Esse distúrbio letal está associado a mutações no receptor 3 para o fator de crescimento de fibroblasto.

Hiperpituitarismo

O hiperpituitarismo infantil congênito, que leva uma criança a crescer numa taxa anormalmente rápida, é raro. Ele pode resultar em **gigantismo** (altura e proporções

corporais excessivas), ou em **acromegalia** no adulto (aumento dos tecidos moles, dos órgãos viscerais e dos ossos da face, mãos e pés, ossos acrais e pilares ósseos). Tanto o gigantismo quanto a acromegalia resultam de uma secreção excessiva do hormônio do crescimento.

Hipotireoidismo e Cretinismo

Uma deficiência grave da produção do hormônio tireoidiano fetal resulta em **cretinismo**, uma condição caracterizada por retardo do crescimento, deficiência mental, anormalidades esqueléticas e distúrbios auditivos e neurológicos. A idade óssea parece menor do que a idade cronológica, porque o desenvolvimento das epífises é atrasado. O cretinismo é muito raro, exceto em áreas onde há carência de iodo no solo e na água. A agenesia da glândula tireóide também resulta em cretinismo.

RESUMO DO SISTEMA ESQUELÉTICO

- O sistema esquelético desenvolve-se a partir do mesênquima, derivado do mesoderma e da crista neural. Na maioria dos ossos, como os ossos longos dos membros, o mesênquima condensado sofre condrogênese para formar modelos cartilaginosos para os ossos. Centros de ossificação aparecem nesses moldes no final do período embrionário, e os ossos se ossificam mais tarde pela ossificação endocondral. Alguns ossos, por exemplo os ossos chatos do crânio, se desenvolvem por ossificação intramembranosa.
- A coluna vertebral e as costelas desenvolvem-se a partir de células mesenquimais derivadas dos esclerótomos dos somitos. Cada vértebra é formada pela *fusão de uma condensação* da metade caudal de um par de esclerótomos com a metade cranial do par de esclerótomos subjacente.
- O crânio em desenvolvimento consiste em um neurocrânio e um viscerocrânio, cada um dos quais com componentes membranosos e cartilaginosos. O neurocrânio forma a calvária, uma caixa protetora para o cérebro. O viscerocrânio forma o esqueleto da face.
- O esqueleto apendicular desenvolve-se a partir da ossificação endocondral dos modelos cartilaginosos, que se formam do mesênquima dos membros em desenvolvimento.
- As articulações são classificadas como: articulações fibrosas, articulações cartilaginosas e articulações sinoviais. Elas se desenvolvem do mesênquima interzonal existente entre os primórdios dos ossos. Em uma **articulação fibrosa**, o mesênquima se diferencia em tecido conjuntivo fibroso denso. Em uma **articulação cartilaginosa**, o mesênquima entre os ossos se diferencia em cartilagem. Em uma **articulação sinovial**, uma cavidade sinovial é formada dentro do mesênquima interposto, pela degeneração das células. O mesênquima também origina a membrana sinovial e o ligamento capsular e outros ligamentos da articulação.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 14-1

Um recém-nascido apresenta uma lesão na região dorsal inferior, que possivelmente é um defeito do arco vertebral.

- Qual é a anomalia congênita mais comum da coluna vertebral?
- Onde o defeito geralmente é localizado?
- Essa anomalia congênita usualmente causa sintomas (p. ex., problemas nas costas)?

Caso 14-2

Uma menina apresentava dor no membro superior, que piorava quando ela levantava objetos pesados. Após um exame radiográfico, o médico disse aos seus pais que ela tinha uma costela rudimentar no pescoço.

- Ocasionalmente, as costelas rudimentares estão associadas à sétima vértebra cervical e à primeira vértebra lombar. Essas costelas acessórias têm importância clínica?
- Qual é a base embriológica das costelas acessórias?

Caso 14-3

A mãe de uma menina com "espinha torta" recebeu a notícia de que sua filha tinha escoliose.

- Que defeito vertebral pode produzir escoliose?
- Defina esse defeito.
- Qual é a base embriológica do defeito vertebral?

Caso 14-4

Um menino apresentava cabeça longa e fina. Sua mãe temia que ele pudesse se tornar mentalmente retardado.

- Qual é o significado para o termo craniossinostose?
- O que resulta dessa anormalidade do desenvolvimento?
- Dê um exemplo comum e o descreva.

Caso 14-5

Uma criança apresentava características da síndrome de Klippel-Feil.

- Quais são as principais características dessa síndrome?
- Que anomalias vertebrais estão usualmente presentes?

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Alvarez J, Horton J, Sohn P, et al: The perichondrium plays an important role in mediating the effects of TGF-1β on endochondral bone formation. *Dev Dyn* 221:311, 2001.

Brooks CGD, de Vries BBA: Skeletal dysplasias. *Arch Dis Child* 79:285, 1998.

Cohen AR: Disorders in heart size and shape. *In* Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (*eds*): *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.

Cohen Jr MM, MacLean RE (eds): *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2000.

Erlebacher A, Filvaroff EH, Gitelman SE, et al: Toward a molecular understanding of skeletal development. *Cell 80*:371, 1995.

Franz-Odendaal TA, Hall BK, Witten PE: Buried alive: How osteoblasts become osteocytes. Dev Dyn 235:176, 2006.
Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.
Hall BK, Miyake T: All for one and one for all: condensation and the initiation of skeletal development. *BioEssays 22:*138, 2000.
Jirásek JE: *An Atlas of Human Prenatal Developmental Mechanics. Anatomy and Stating*, London and New York, Taylor & Francis, 2004.
Kalcheim C, Ben-Yair R: Cell rearrangements during development the somite and its derivatives. *Curr Opin Genet Dev* 15:371, 2005.
Kallén B, Robert-Gnansia E: Maternal drug usse, fertility problem infant craniostenosis. *Cleft Palate Craniofac J* 42:589, 2005.
Long F, Schipani E, Asahara H, et al: The CREB family of activators is required for endochondral bone development. *Development 128*:541, 2001.
Mahony BS: Ultrasound evaluation of the fetal musculoskeletal system. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.
Marsh J: Set down in bone. *BioEssays 22:*402, 2000.
Müller F, O'Rahilly R: The human chondrocranium at the end of the embryonic period, proper, with particular reference to the nervous system. *Am J Anat 159:*33, 1980.
Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Oslen BR: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in Hoxd-13. *Science 272:*548, 1996.
Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 2005.
O'Rahilly R, Müller F, Meyer DB: The human vertebral column at the end of the embryonic period proper. 3. The thoracolumbar region. *J Anat 168:*81, 1990.
O'Rahilly R, Müller F, Meyer DB: The human vertebral column at the end of the embryonic period proper. 4. The thoracolumbar region. *J Anat 168:*95, 1990.
Sasaki T, Ito Y, Bringas P, et al: TGFβ-mediated FGF signaling is crucial for regulating cranial neural crest cell proliferation during frontal bone development. Development 133:371, 2006.
Slack J: *Essential Developmental Biology*. Oxford, Blackwell.
Sperber GH: *Craniofacial Development*. Hamilton, BC Decker, 2001.
Wagner EF, Karsenty G: Genetic control of skeletal development. *Curr Opin Gen Dev 11:*527, 2001.

15

O Sistema Muscular

Desenvolvimento do Músculo Esquelético, *364*

- Miótomos, *365*
- Músculos dos Arcos Faríngeos, *365*
- Músculos Oculares, *366*
- Músculos da Língua, *366*
- Músculos dos Membros, *366*

Desenvolvimento do Músculo Liso, *366*

Desenvolvimento do Músculo Cardíaco, *367*

Resumo do Sistema Muscular, *368*

Questões de Orientação Clínica, *368*

O sistema muscular desenvolve-se do **mesoderma**, com exceção dos músculos da íris que se desenvolvem do **neuroectoderma**, e dos músculos do esôfago, que, acredita-se, se desenvolvem pela transdiferenciação do músculo liso. Os **mioblastos** (células musculares embrionárias) são derivados do **mesênquima** (tecido conjuntivo embrionário). O MyoD, um membro da família de fatores reguladores miogênicos (FRMs), ativa a transcrição de genes músculo-específicos e é considerado um importante gene regulador para a indução da diferenciação muscular. A **indução da miogênese** em células mesenquimais pelo MyoD é dependente do grau de diferenciação dessas células. Muitas das células mesenquimais da cabeça são derivadas de células da **crista neural** (Capítulos 4 e 5), particularmente os tecidos derivados dos arcos faríngeos (Capítulo 9); no entanto, o mesênquima original dos arcos é responsável pela formação da musculatura da face e do pescoço (Tabela 9-1).

DESENVOLVIMENTO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Os músculos dos membros desenvolvem-se por **transformação epitélio-mensequimal** de **células precursoras miogênicas**. Estudos demonstraram que essas células se originam do **dermomiótomo ventral dos somitos** em resposta a sinais moleculares de tecidos vizinhos (Figs. 15-1 e 15-2).

A primeira indicação de **miogênese** (formação muscular) é o alongamento dos núcleos e dos corpos celulares das células mesenquimais ao se diferenciarem em mioblastos. Logo após, essas **células primordiais** se fusionam para formar estruturas cilíndricas, alongadas e multinucleadas – os **miotubos**. No nível molecular, esses eventos são precedidos pela ativação e expressão dos genes da família MyoD de fatores de transcrição hélice-alça-hélice básicos músculo-específicos (MyoD, miogenina, Myf-5 e FRM4) nas células miogênicas precursoras. Foi sugerido que moléculas sinalizadoras da região ventral do tubo neural (Shh), da notocorda (Shh), da região dorsal do tubo neural (Wnts, BMP-4) e também do ectoderma suprajacente (Wnts, BMP-4) regulam o início da miogênese e a indução do miótomo (Fig. 15-3). O crescimento muscular durante o desenvolvimento resulta da contínua fusão de mioblastos e miotubos.

Os **miofilamentos** desenvolvem-se no citoplasma dos miotubos durante e depois da fusão dos mioblastos. Logo depois desenvolvem-se as **miofibras** e outras organelas características das células musculares estriadas. Por serem longas e estreitas, as células musculares são comumente denominadas fibras musculares. Ao se diferenciarem, os miotubos tornam-se envoltos pelas lâminas externas que os separam do tecido conjuntivo circundante. Os fibroblastos produzem as camadas do perimísio e do epimísio da bainha fibrosa; o **endomísio** é formado pela lâmina externa, derivada das fibras musculares, e pelas fibras reticulares.

A maioria dos músculos esqueléticos desenvolve-se antes do nascimento, e quase todos os demais se formam até o final do primeiro ano. O aumento no tamanho de um músculo após o primeiro ano resulta de um aumento no diâmetro das fibras devido à formação de mais miofilamentos. Os músculos aumentam em comprimento e em espessura, para crescer junto com o esqueleto. Seu tama-

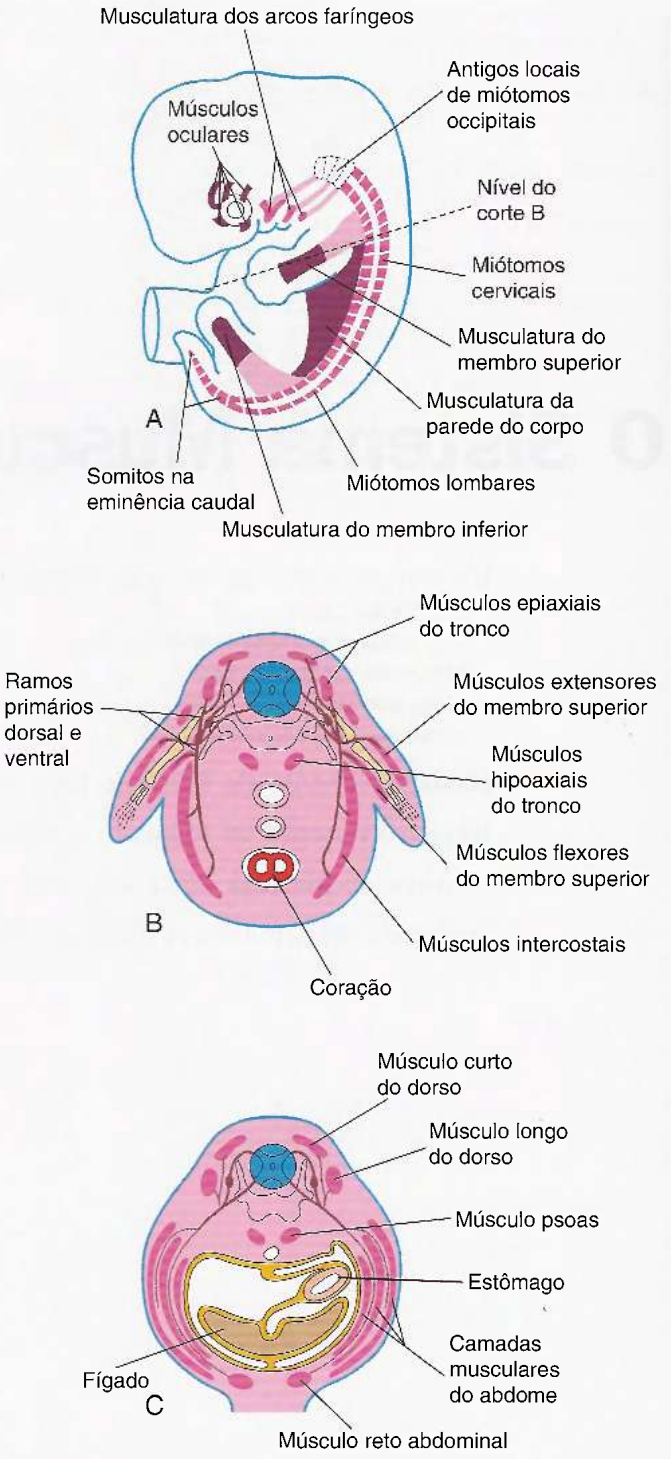


FIGURA 15-1. **A**, Esquema de um embrião (de cerca de 41 dias), mostrando os miótomos e o sistema muscular em desenvolvimento. **B**. Corte transversal do embrião ilustrando os derivados epiaxial e hipoaxial de um somito. **C**, Corte semelhante em um embrião de 7 semanas mostrando as camadas musculares formadas a partir dos miótomos.

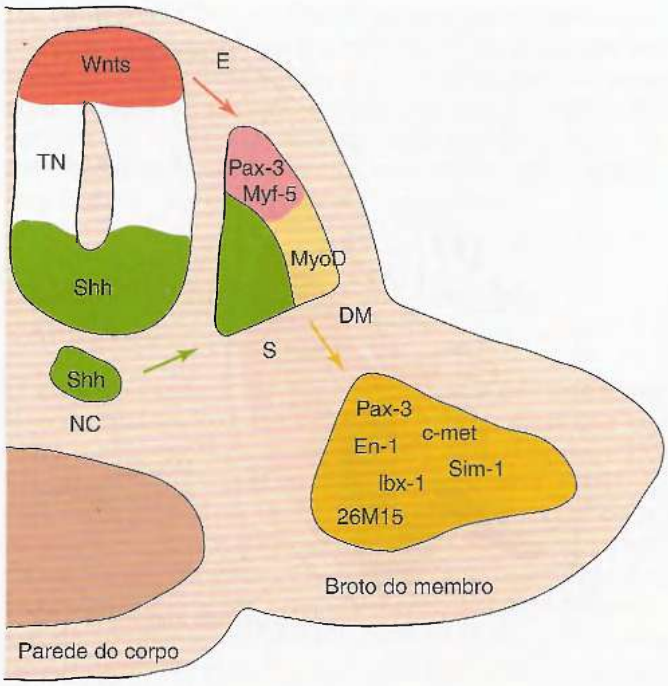


Figura 15-2. Modelo para interações moleculares durante a miogênese. Shh e Wnts, produzidos pelo tubo neural (TN) e notocorda (NC), induzem a produção de Pax-3 e Myf-5 nos somitos. Qualquer um deles pode ativar o início da transcrição de MyoD e a miogênese. O ectoderma superficial (E) também é capaz de induzir a produção de Myf-5 e MyoD. Além disso, o Pax-3 regula a expressão de c-met, necessária para a capacidade migratória das células precursoras miogênicas que também expressam En-1, Sim-1, Ibx-1 e 26M15. DM: dermomiótomo; S: esclerótomo. (De Kablar B, Rudnicki MA: Skeletal muscle development in the mouse embryo. Histol Histopathol 15:649, 2000.)

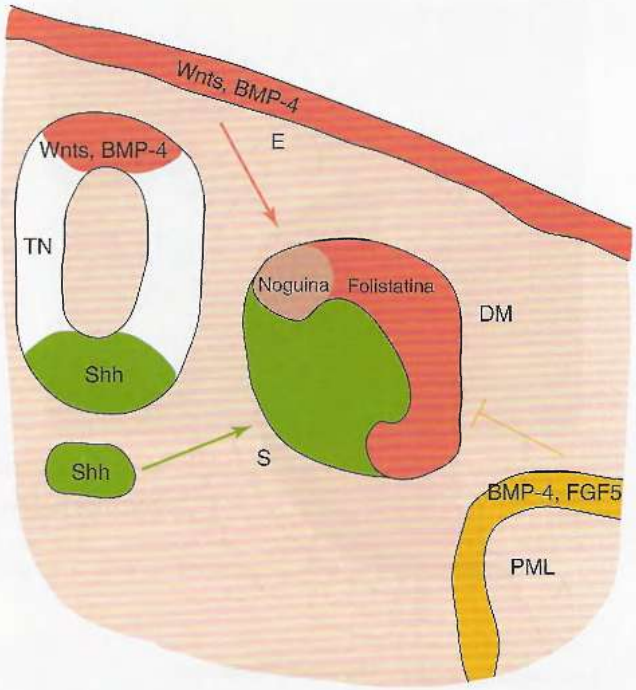


Figura 15-3. Estruturas embrionárias e miogênese. Esta visão sugere que a região dorsal do tubo neural (TN) e o ectoderma não neural suprajacente (E) são fontes de moléculas sinalizadoras pertencentes à família das proteínas secretadas Wnt e de BMP-4, enquanto a notocorda (NC) e a região ventral do tubo neural (em verde) são fontes de Shh. Eles regulam positivamente o início da miogênese e a indução do miótomo. Em contraste, a placa mesodérmica lateral (PML) produz BMP-4 e FGF5, reguladores negativos da diferenciação terminal na parte lateral da linhagem do miótomo. A resposta à sinalização da BMP-4 pode ser mediada por suas proteínas de ligação noguina e folistatina. DM, dermomiótomo; S, esclerótomo. (De Kablar B, Rudnicki MA: Skeletal muscle development in the mouse embryo. Histol Histopathol 15:649, 2000.)

nho final depende da quantidade de exercício executado. Nem todas as fibras musculares persistem; muitas delas deixam de se manter por si mesmas como unidades necessárias do músculo e logo se degeneram.

Miótomos

Cada parte típica do miótomo de um somito apresenta uma **divisão epiaxial** dorsal e uma **divisão hipoaxial** ventral (Fig. 15-1*B*). Cada nervo espinhal em desenvolvimento também se divide e envia um ramo para cada divisão: o ramo dorsal primário, que supre a divisão epiaxial, e um ramo ventral primário, para a divisão hipoaxial. Os mioblastos que formam os músculos esqueléticos do tronco derivam do mesênquima nas regiões do miótomo dos somitos (Fig. 15-1). Alguns músculos, os intercostais, por exemplo, permanecem organizados por segmentos como os somitos, mas a maioria dos mioblastos migra do miótomo e forma músculos não-segmentados.

Estudos genéticos realizados no embrião do camundongo sugerem que o *MyoD* e o *Myf-5* são essenciais para o desenvolvimento dos músculos hipoaxiais e epiaxiais, respectivamente. Ambos os genes estão envolvidos no desenvolvimento dos músculos abdominais e intercostais.

Derivados das Divisões Epiaxiais dos Miótomos

Os mioblastos dessas divisões dos miótomos formam os músculos extensores do pescoço e da coluna vertebral (Fig. 15-4). Os músculos extensores embrionários derivados dos miótomos sacrais e coccígeos se degeneram; seus derivados adultos são os ligamentos sacrococcígeos dorsais.

Derivados das Divisões Hipoaxiais dos Miótomos

Os mioblastos dessas divisões dos miótomos cervicais formam os músculos escaleno, pré-vertebral, gênio-hióide e infra-hióide (Fig. 15-4). Os miótomos torácicos formam os músculos flexores lateral e ventral da coluna vertebral, enquanto os miótomos lombares formam o músculo quadrado lombar. Os miótomos sacrococcígeos formam os músculos do diafragma pélvico e, provavelmente, os músculos estriados do ânus e dos órgãos sexuais.

Músculos dos Arcos Faríngeos

A migração dos mioblastos dos arcos faríngeos para formar os músculos da mastigação, da expressão facial, da

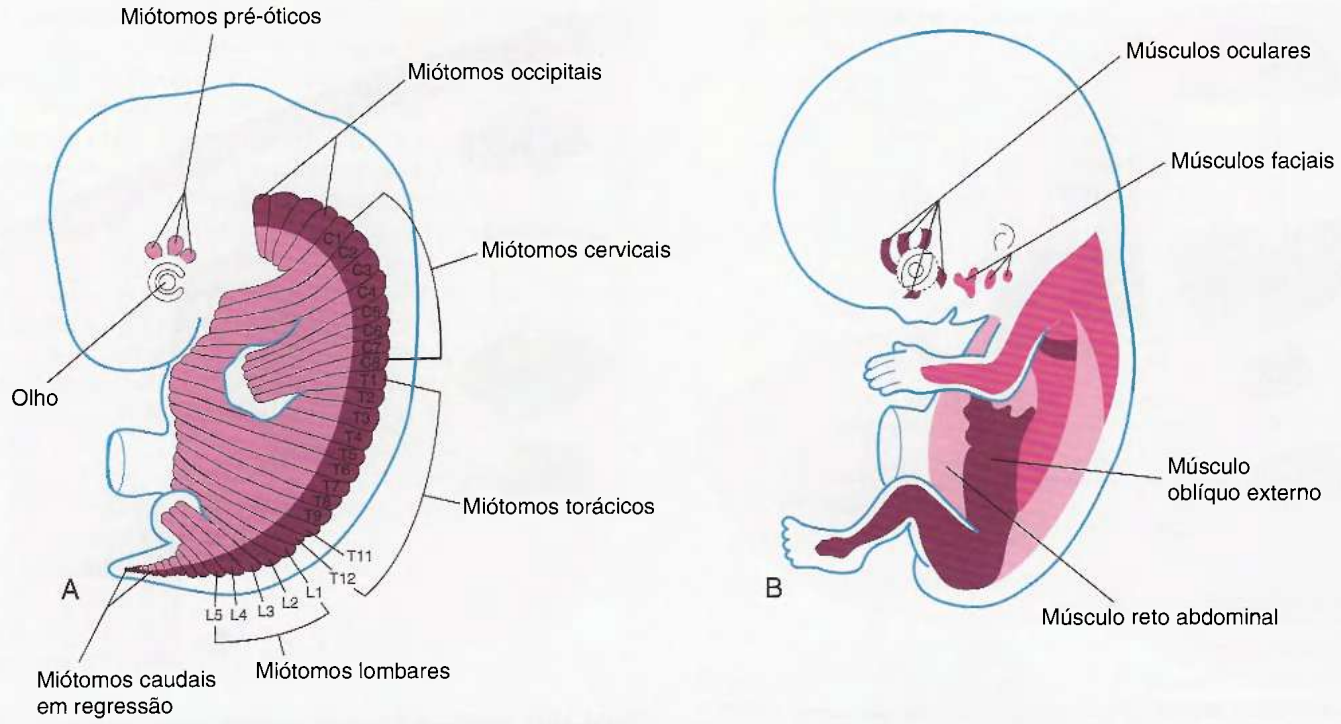


FIGURA 15-4. Desenhos ilustrando o desenvolvimento do sistema muscular. **A**, Embrião de 6 semanas mostrando as regiões dos miótomos dos somitos que originam os músculos esqueléticos. **B**, Embrião de 8 semanas mostrando a musculatura do tronco e dos membros em desenvolvimento.

faringe e da laringe está descrita no Capítulo 9. Esses músculos são inervados pelos nervos dos arcos faríngeos.

Músculos Oculares

A origem dos músculos extrínsecos do olho não está esclarecida, mas acredita-se que eles possam ser derivados de células mesenquimais próximas da placa precordal (Figs. 15-1 e 15-4). Acredita-se que o mesoderma dessa área dê origem a três miótomos pré-ópticos. Os mioblastos diferenciam-se a partir de células mesenquimais derivadas desses miótomos. Grupos de mioblastos, cada qual suprido pelos próprios nervos (NC III, NC IV ou NC VI), formam os músculos extrínsecos do olho.

Músculos da Língua

Inicialmente existem quatro *miótomos occipitais (pós-ópticos)*; o primeiro par desaparece. Mioblastos dos miótomos remanescentes formam os músculos da língua, que são inervados pelo nervo hipoglosso (NC XII).

Músculos dos Membros

A musculatura dos membros desenvolve-se a partir de mioblastos que envolvem os ossos em desenvolvimento (Fig. 15-1). Estudos genéticos e com enxerto em aves e em mamíferos demonstraram que as células miogênicas precursoras no broto do membro se originam dos somitos. Essas células localizam-se primeiramente na parte ventral do dermomiótomo e são de natureza epitelial (Fig. 14-1*D*). Após a **transformação epitélio-mesenquimal**, as células migram para o primórdio do membro. Sinais moleculares do tubo neural e da notocorda induzem o Pax-3 e o Myf-5 nos somitos. O Pax-3 regula a expressão do c-met (um fator de crescimento peptídico migratório) no broto do membro, que regula a migração de células miogênicas precursoras.

DESENVOLVIMENTO DO MÚSCULO LISO

As fibras musculares lisas diferenciam-se do **mesênquima esplâncnico** que envolve o endoderma do intestino primitivo e de seus derivados (Fig. 15-1). O músculo liso da parede de muitos vasos sangüíneos e linfáticos surge do mesoderma somático. Acredita-se que os músculos da íris (o dilatador e o esfíncter da pupila) e também as células mioepiteliais das glândulas mamárias e sudoríparas sejam derivados de células mesenquimais que se originam do ectoderma.

O primeiro sinal de diferenciação do músculo liso é o desenvolvimento de núcleos alongados nos mioblastos fusiformes. No início do desenvolvimento, novos mioblastos continuam a se diferenciar de células mesenquimais, porém não se fusionam, como nos músculos esqueléticos; eles permanecem mononucleados. Durante o desenvolvimento posterior, a divisão dos mioblastos existentes gradualmente substitui a diferenciação de novos mioblastos na produção do tecido muscular liso. À medida que as células musculares lisas se diferenciam, elemen-

tos contráteis filamentosos citoplasmáticos, não-sarcoméricos, se desenvolvem no citoplasma e a superfície externa de cada célula adquire uma lâmina externa à sua volta. Conforme as fibras musculares se desenvolvem em camadas ou feixes, elas recebem inervação autônoma. Os fibroblastos e as células musculares sintetizam e depositam fibras colágenas, elásticas e reticulares.

DESENVOLVIMENTO DO MÚSCULO CARDÍACO

O músculo cardíaco desenvolve-se a partir do mesoderma lateral esplâncnico, que origina o mesênquima que envolve o tubo cardíaco em desenvolvimento (Capítulo 13). Os **mioblastos cardíacos** diferenciam-se a partir do miocárdio primitivo. O músculo cardíaco é reconhecível na quarta semana e, provavelmente, desenvolve-se através da expressão de genes cardíacos específicos. Estudos imuno-histoquímicos revelaram uma distribuição espacial de antígenos tecido-específicos (isoformas da cadeia pesada da miosina) no coração embrionário entre a quarta e a oitava semana do desenvolvimento. As **fibras musculares cardíacas** surgem por diferenciação e crescimento de células únicas, diferente das fibras musculares esqueléticas que resultam da fusão de células. O crescimento das fibras musculares cardíacas ocorre pela formação de novos miofilamentos. Os mioblastos aderem uns aos outros tal como no desenvolvimento do músculo esquelético, mas as membranas celulares que estão em contato não se desintegram; essas áreas de adesão originam os **discos intercalares**. Mais tarde, no período embrionário, feixes especiais de células musculares desenvolvem-se com miofibrilas menos numerosas e diâmetros maiores do que as fibras musculares cardíacas típicas. Essas células musculares cardíacas atípicas – **fibras de Purkinje** – formam o sistema de condução do coração (Capítulo 13).

Anomalias dos Músculos

A ausência de um ou mais músculos esqueléticos é mais freqüente do que geralmente se admite; exemplos comuns são a cabeça esternocostal do grande peitoral (Fig. 15-5), o palmar longo, o trapézio, o serrátil anterior e o quadrado femoral. Comumente, apenas um único músculo está ausente em um lado do corpo, ou somente parte do músculo deixa de se desenvolver. Ocasionalmente, o mesmo músculo ou músculos podem estar ausentes em ambos os lados do corpo. A ausência do grande peitoral, freqüentemente sua parte esternal, está normalmente associada a sindactilia (fusão dos dedos). Essas anomalias são parte da **síndrome polonesa**. A ausência do grande peitoral está ocasionalmente associada à ausência de glândula mamária e/ou à hipoplasia do mamilo.

Em raros casos, pode ocorrer deficiência generalizada no desenvolvimento muscular, levando à imobilidade de múltiplas articulações – **artrogripose múltipla congênita** (Fig. 15-6). As pessoas com esse distúrbio apresentam rigidez congênita de uma ou mais articulações e concomitante hipoplasia dos músculos associados. As causas compreendem tanto doenças neurogênicas quanto doenças miopáticas primárias. Os músculos envolvidos são substituídos, parcial ou completamente, por gordura e tecido fibroso.

Algumas anomalias musculares causam dificuldade na respiração, tais como a **ausência congênita do diafragma**, que está comumente associada à expansão incompleta dos pulmões ou de parte deles (**atelectasia pulmonar**) e pneumonite (pneumonia). A ausência dos músculos da parede abdominal anterior pode estar associada a graves anomalias gastrointestinais e geniturinárias, como, por exemplo, a **extrofia da bexiga** (Capítulo 12). Ocasionalmente, indivíduos com ausência congênita de um músculo desenvolvem **distrofia muscular** durante a fase tardia da vida. A associação mais comum é entre a ausência congênita do músculo grande peitoral e a forma facioescapuloumeral de Landouzy-Dejerine da distrofia muscular. Tanto o desenvolvimento como o reparo muscular dependem de expressões distintas de genes reguladores musculares.



Figura 15-5. Tórax de uma criança com ausência congênita do músculo grande peitoral esquerdo. Note a ausência da prega axilar anterior esquerda e a baixa localização do mamilo esquerdo. (De Behrman RE, Kliegman RM, Arvin Am [eds]: Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

Variações dos Músculos

Todos os músculos estão sujeitos a uma certa quantidade de variações, mas alguns são mais afetados do que outros. Alguns músculos são funcionalmente vestigiais (rudimentares), como aqueles da orelha externa e do couro cabeludo. Alguns músculos presentes em outros primatas aparecem somente em alguns humanos (p. ex., o músculo do esterno, uma faixa algumas vezes encontrada paralelamente ao esterno). Variações na forma, na posição e nas inserções musculares são comuns e costumam ser funcionalmente insignificantes.

Torcicolo Congênito

Alguns casos de torcicolo resultam da laceração das fibras do músculo esternocleidomastóideo durante o parto.



Figura 15-6. Recém-nascido com múltiplas contraturas articulares – artrogripose. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

O sangramento no músculo ocorre em uma área localizada, formando uma pequena tumefação chamada **hematoma** (uma pequena quantidade de sangue). Mais tarde desenvolve-se uma massa resultante da necrose (morte) de fibras musculares e fibrose (formação de tecido fibroso). Em geral segue-se o encurtamento do músculo, o que causa inclinação da cabeça para o lado afetado e uma discreta rotação desta, contrária ao lado do músculo curto (Fig. 15-7). Embora o trauma no nascimento seja comumente considerado uma causa do torcicolo congênito, a ocorrência dessa anomalia em crianças nascidas de parto cesáreo sugere que, em alguns casos, outras causas estão envolvidas.

Músculos Acessórios

Os músculos acessórios desenvolvem-se ocasionalmente e alguns são clinicamente significativos. Por exemplo, um músculo solear acessório está presente em cerca de 6% da população. Foi sugerido que o primórdio do músculo solear sofre uma divisão precoce para formar um solear acessório.



Figura 15-7. Cabeça e pescoço de um menino de 12 anos com torcicolo congênito (pescoço torto). O encurtamento do músculo esternocleidomastóideo direito causou a inclinação da cabeça para a direita e o desvio do queixo para a esquerda. Também houve um desenvolvimento assimétrico da face e do crânio. (De Behrman RE, Vaughan VCIII: Nelson Textbook of Pediatrics, 13th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1987.)

RESUMO DO SISTEMA MUSCULAR

- O músculo esquelético é derivado de regiões do miótomo dos somitos.
- Alguns músculos da cabeça e do pescoço são derivados do mesoderma dos arcos faríngeos.
- Os músculos dos membros desenvolvem-se de células precursoras miogênicas, cercando os ossos nos membros.
- O músculo cardíaco e a maioria dos músculos lisos são derivados do mesoderma lateral esplâncnico.
- A ausência ou a variação de alguns músculos é comum e freqüentemente de pouca importância.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 15-1

Uma criança apresentava ausência da prega axilar anterior esquerda. Além disso, o mamilo esquerdo era muito menor do que o usual.

- A ausência de qual músculo provavelmente causou essas observações não usuais?
- Que síndrome você suspeita que possa estar presente?
- Que características deveriam ser procuradas?
- Poderia a criança sofrer alguma incapacidade se a ausência desse músculo fosse a única anomalia presente?

Caso 15-2

Uma estudante de medicina ficou preocupada quando soube que tinha somente um músculo longo palmar.

- É comum a ocorrência dessa anomalia?
- Qual é a sua incidência?
- A ausência desse músculo causa alguma incapacidade?

Caso 15-3

Os pais de uma menina de 4 anos observaram que ela sempre mantinha a cabeça ligeiramente inclinada para o lado direito e que um dos seus músculos do pescoço era mais proeminente do que os outros. A história clínica revelou que o nascimento da menina foi de parto pélvico, no qual as nádegas apresentam-se primeiro.

- Cite o nome do músculo que provavelmente estava proeminente.
- Ele puxava a cabeça da criança para o lado direito?
- Como é chamada essa deformidade?
- O que provavelmente causou o encurtamento muscular que resultou nessa condição?

Caso 15-4

Um recém-nascido apresentava um defeito na parede abdominal. A falta do desenvolvimento de músculo estriado no plano mediano da parede abdominal anterior está associada à formação de uma grave anomalia congênita do sistema urinário.

- Como é chamada essa anomalia?
- Qual é a provável base embriológica para a ausência de formação muscular nessa pessoa?

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Arnold HH, Braun T: Genetics of muscle determination and development. *Curr Top Dev Biol 48*:129, 2000.

Birchmeier C, Brohmann H: Genes that control the development of migrating muscle precursor cells. *Curr Opin Cell Biology 12*:725, 2000.

Brand-Saberi B, Müller TS, Wilting J, et al: Scatter factor/hepatocyte growth factor (SG/HGF) induces emigration of myogenic cells at interlimb level in vivo. *Dev Biol 179*:303, 1996.

Buckingham M: Skeletal muscle formation in vertebrates. *Curr Opin Genet Dev 11*:440, 2001.

Budorick NE: The fetal musculoskeletal system. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Cheng JCY, Tang SP, Chen MWN, et al: The clinical presentation and outcome of treatment of congenital muscular torticollis in infants — a study of 1,086 cases. *J Pediatr Surg 35*:1091, 2000.

Dubowitz V: *Muscle Disorders in Childhood*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.

Friday BB, Horsley V, Pavlath GK: Calcineurin activity is required for the initiation of skeletal muscle differentiation. *J Cell Biol 149*:657, 2000.

Gasser RF: The development of the facial muscle in man. *Am J Anat 120*:357, 1967.

Jirásek JE: *An Atlas of Human Prenatal Developmental Mechanics. Anatomy and Stating*, London and New York, Taylor & Francis, 2004.

Kablar B, Krastel K, Ying C, et al: MyoD and Myf-5 differentially regulate the development of limb versus trunk skeletal muscle. *Development* 124:4729, 1997.

Kablar B, Krastel K, Ying C, et al: Myogenic determination occurs independently in somites and limb buds. *Dev Biol 206*:219, 1999.

Kablar B, Rudnicki MA: Skeletal muscle development in the mouse embryo. *Histol Histopathol 15*:649, 2000.

Kablar B, Taijbakhsh S, Rudnick MA: Transdifferentiation of esophageal smooth muscle is myogenic bHLH factor-dependent. *Development* 127:1627, 2000.

Kalcheim C, Ben-Yair R: Cell rearrangements during development of the somite and its derivatives. *Curr Opin Genet Dev* 15:371, 2005.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2006.

Noden DM: Vertebrate craniofacial development — the relation between ontogenetic process and morphological outcome. *Brain Behav Evol 38*:190, 1991.

O'Rahilly R, Gardner E: The timing and sequence of events in the development of the limbs of the human embryo. *Anat Embryol 148*:1, 1975.

Ordahl CP, Williams BA, Denetclaw W: Determination and morphogenesis in myogenic progenitor cells: an experimental embryological approach. *Curr Top Dev Biol 48 (3)*:19, 2000.

Perry RL, Rudnick MA: Molecular mechanisms regulating myogenic determination and differentiation. *Front Biosci 5*:D750, 2000.

Sabourin LA, Rudnicki MA: The molecular regulation of myogenesis. *Clin Genet 57*:16, 2000.

Sarnat HB: Neuromuscular disorders. *In* Behrman RE, Kliegman Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2004.

Uusitalo M, Kivela T: Development of cytoskeleton in neuroectodermally derived epithelial and muscle cells of human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci 36*:2584, 1995.

Williams BA, Ordahl CP: Fate restriction of limb muscle precursor cells precedes high-level expression of MyoD family member genes. *Development 127*:2523, 2000.

16

Os Membros

Estágios Iniciais do Desenvolvimento dos Membros, *372*

Estágios Finais do Desenvolvimento dos Membros, *375*

- Inervação Cutânea dos Membros, *375*
- Suprimento Sangüíneo dos Membros, *379*

Anomalias dos Membros, *380*

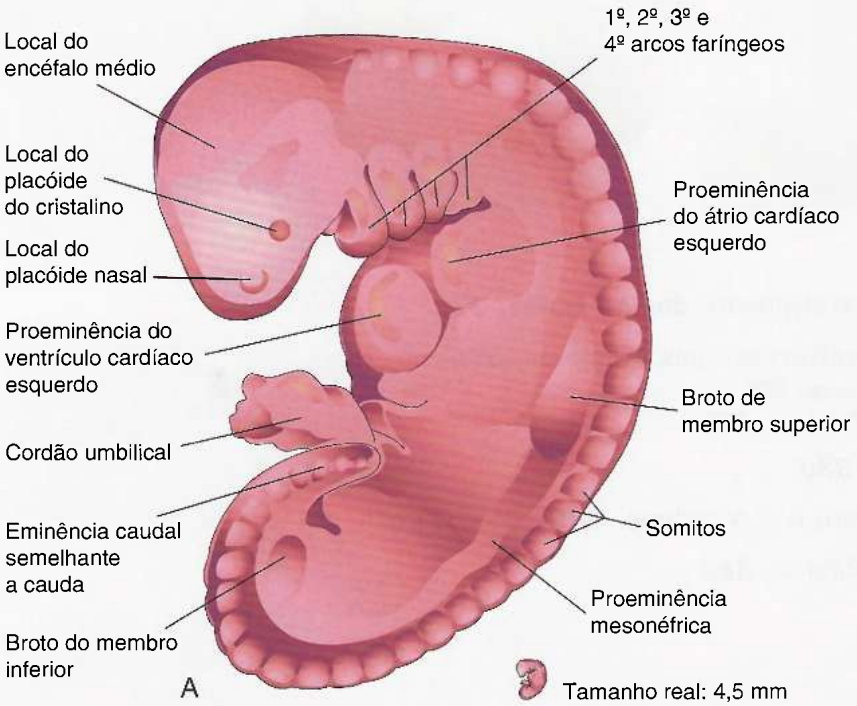
Resumo do Desenvolvimento dos Membros, *385*

Questões de Orientação Clínica, *386*

ESTÁGIOS INICIAIS DO DESENVOLVIMENTO DOS MEMBROS

O desenvolvimento dos membros se inicia com a ativação de um grupo de células mesenquimais no mesoderma lateral. Genes contendo *homeobox* (*Hox*) regulam a padronização do desenvolvimento dos membros dos vertebrados.

Os **brotos dos membros** se formam profundamente abaixo de uma espessa faixa de ectoderma. Os brotos dos membros aparecem inicialmente como elevações das paredes ventrolaterais do corpo no final da quarta semana (Figs. 16-1*A* e 16-2). Os brotos dos membros superiores são visíveis no 26º ou 27º dia, e os dos membros inferiores aparecem um ou dois dias mais tarde. Cada bro-



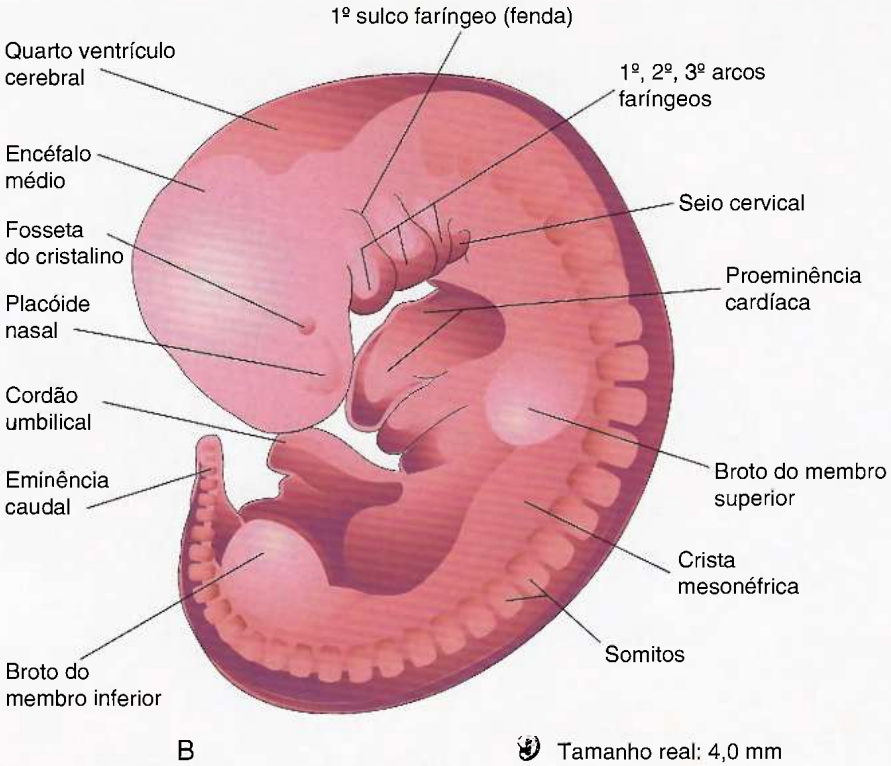


FIGURA 16-1. A, Vista lateral de um embrião humano no estágio 13 de Carnegie, com cerca de 28 dias. Os brotos dos membros aparecem como tumefações na parede ventrolateral do corpo. Os brotos dos membros inferiores ainda não estão bem desenvolvidos. **B**, Vista lateral de um embrião no estágio 14 de Carnegie, aproximadamente no 32º dia. Os brotos dos membros superiores têm forma de remo, e os dos membros inferiores são como nadadeiras. (Modificado de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: Prenatal Development of Craniofacial Structures: An Atlas. Washington, DC, National Institutes of Health, 1977.)

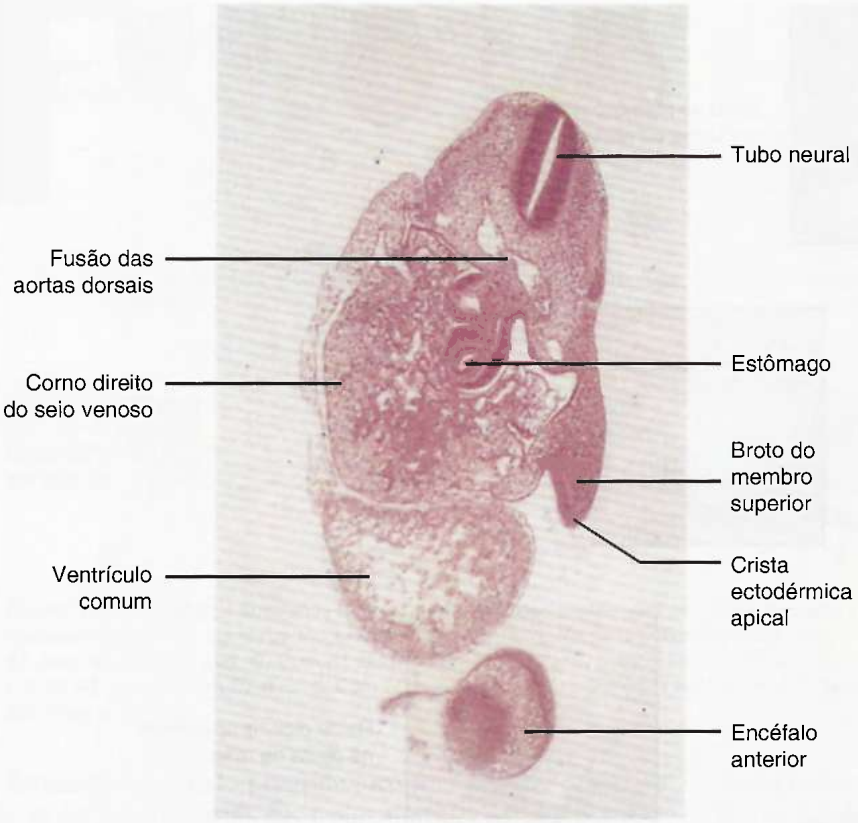


FIGURA 16-2. Corte oblíquo de um embrião no estágio 13 de Carnegie, com cerca de 28 dias. Observe o broto do membro superior em forma de nadadeira, lateral ao coração embrionário e à CEA. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

to consiste em uma massa de mesênquima coberta por ectoderma. O mesênquima é derivado do folheto somático do mesoderma lateral.

Os brotos se alongam pela proliferação do mesênquima. Os brotos dos membros superiores aparecem desproporcionalmente baixos no tronco devido ao desenvolvimento inicial acentuado da metade cranial do embrião. Nos estágios iniciais, o desenvolvimento é igual para os membros superiores e inferiores (Figs. 16-1*B* e 16-4). Além disso, há diferenças entre o desenvolvimento das mãos e dos pés devido às suas formas e funções. Os **brotos superiores** desenvolvem-se no nível dos segmentos cervicais caudais, e os **inferiores**, no nível dos segmentos sacrais superiores.

No ápice de cada broto do membro, o ectoderma se espessa para formar uma **crista ectodérmica apical (CEA)**. A CEA, uma estrutura ectodérmica estratificada (Fig. 16-2), é induzida pelo mesênquima subjacente. A proteína morfogênica óssea sinalizadora é necessária para sua formação. *A CEA exerce no mesênquima uma influência indutora que inicia o crescimento e o desenvolvimento dos membros num eixo proximal-distal.* Estudos experimentais mostram que a expressão dos fatores de crescimento dos fibroblastos endógenos e os genes *T-box* (tbx-4 e tbx-5) na CEA são essenciais para esse processo. Células mesenquimais se agregam na margem posterior do broto do membro para formar a **zona de atividade de polarização** (ZAP). O FGF derivado da crista ectodérmica apical ativa a ZAP, que induz a expressão do gene *sonic hedgehog* (*Shh*). Já foi sugerido que as secreções Shh (**morfogenes**) controlam a padronização do membro ao longo do eixo ântero-posterior.

A expressão de Wnt7 da epiderme dorsal do broto do membro e o engrailed-1 (EN-1) do aspecto ventral estão envolvidos na especificação do eixo dorsal ventral. A própria crista ectodérmica apical é mantida por sinais indutores de Shh e de Wnt7. O mesênquima adjacente à crista ectodérmica apical consiste em células indiferenciadas que proliferam rapidamente, enquanto células mesenquimais próximas a ele diferenciam-se em vasos sangüíneos e modelos cartilaginosos dos ossos. A extremidade distal dos brotos dos membros, semelhante a nadadeira, se achata originando as placas das mãos e dos pés, em forma de remo (Fig. 16-3). Estudos experimentais também mostraram que o ácido retinóico endógeno está envolvido no desenvolvimento e na formação do membro.

No final da sexta semana, o tecido mesenquimal nas **placas das mãos** se condensa para formar os **raios digitais** (Figs. 16-3 e 16-4*A* a *C*). Essas condensações mesenquimais delineiam o padrão dos dedos. Durante a sétima semana, condensações mesenquimais semelhantes formam raios digitais e brotos dos artelhos nas **placas dos pés** (Fig. 16-4*G* a *I*). Na extremidade de cada raio digital, uma parte da crista ectodérmica apical induz o desenvolvimento do mesênquima para a formação dos primórdios mesenquimais dos ossos (falanges) nos dedos (Fig. 16-6). Os intervalos entre os raios digitais são ocupados por mesênquima frouxo. Cedo as regiões de mesênquima (interpostas) se desfazem formando entalhes entre os raios digitais (Figs. 16-3, 16-4*D* e *J* e 16-5*A* a *D*). À medida que a

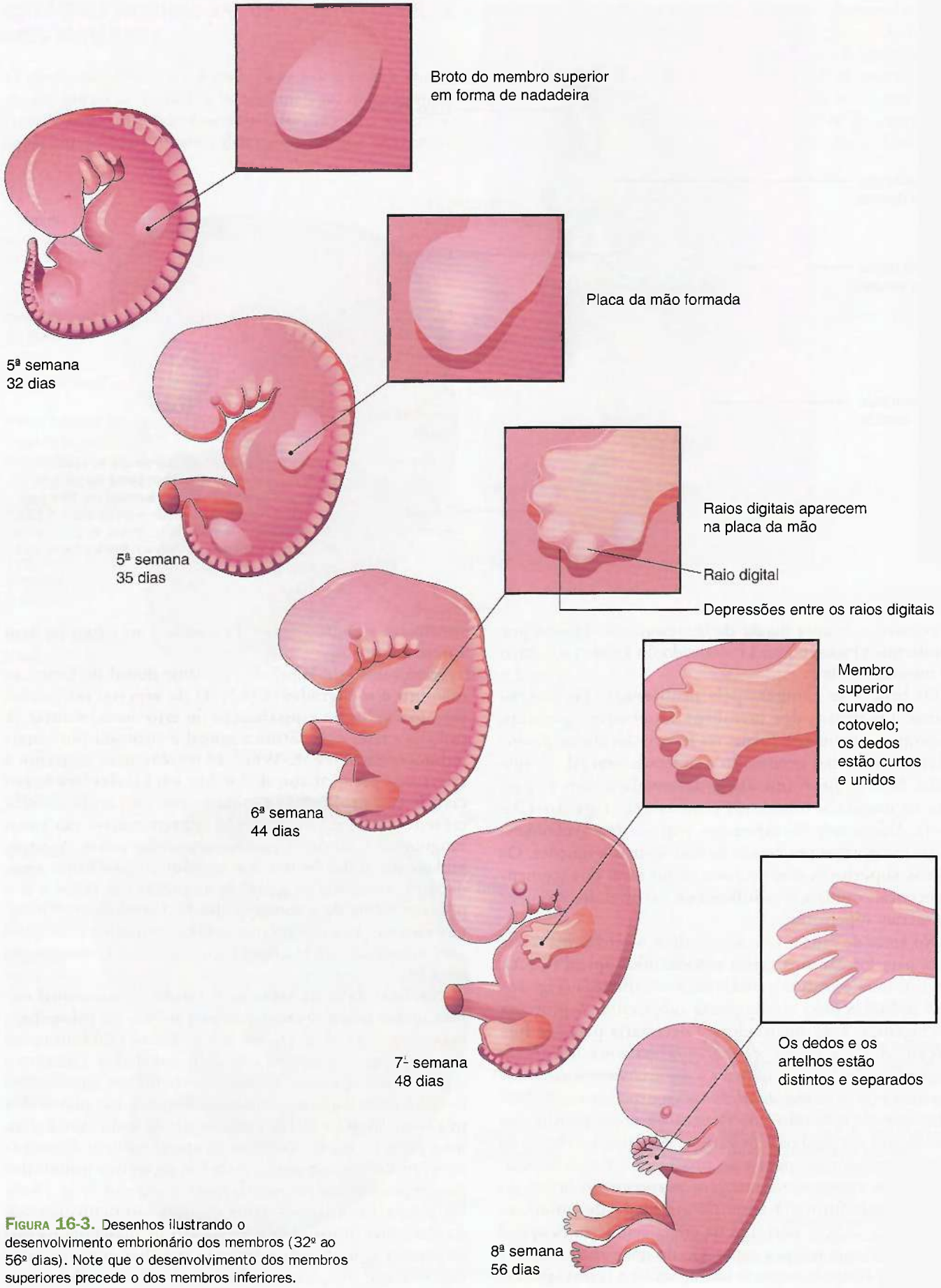


Figura 16-3. Desenhos ilustrando o desenvolvimento embrionário dos membros (32º ao 56º dias). Note que o desenvolvimento dos membros superiores precede o dos membros inferiores.

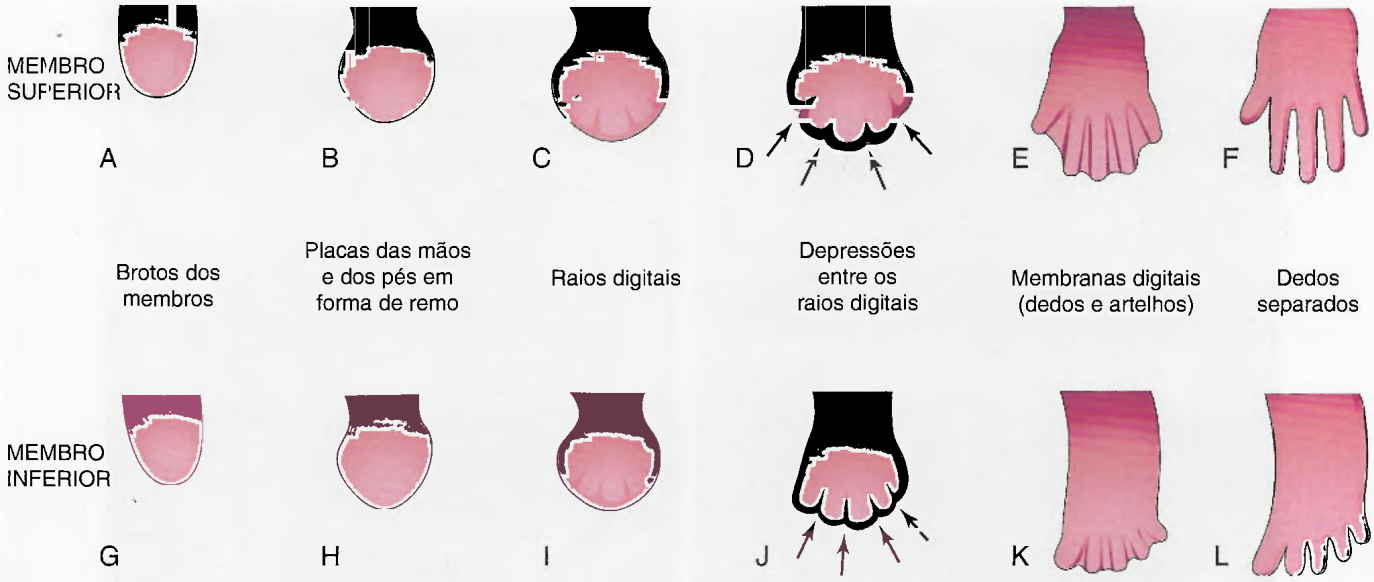


FIGURA 16-4. Desenhos ilustrando o desenvolvimento das mãos e dos pés entre a quarta e a oitava semana. Os estágios iniciais do desenvolvimento dos membros são semelhantes, exceto que o desenvolvimento das mãos precede o dos pés em mais ou menos um dia. **A**, Com 27 dias. **B**, Com 32 dias. **C**, Com 41 dias. **D**, Com 46 dias. **E**, Com 50 dias. **F**, Com 52 dias. **G**, Com 28 dias. **H**, Com 36 dias. **I**, Com 46 dias. **J**, Com 49 dias. **K**, Com 52 dias. **L**, Com 56 dias. As *setas* em **D** e em **J** indicam os processos de desdobramento de tecido para separar os dedos das mãos e dos pés.

destruição do tecido progride, ocorre separação dos raios e os dedos são, assim, formados no final da oitava semana (Fig. 16-4*E*, *F*, *K* e *L*). A apoptose (morte celular programada) é responsável pela rotura tissular nas regiões interdigitais, e é provavelmente mediada por **proteínas morfogenéticas ósseas (BMP)**, moléculas sinalizadoras da superfamília TGFβ. O bloqueio desses eventos celulares e moleculares pode acarretar a sindactilia, junção ou fusão dos dedos ou dos artelhos (Fig. 16-14*C*).

ESTÁGIOS FINAIS DO DESENVOLVIMENTO DOS MEMBROS

À medida que os membros crescem os moldes cartilaginosos dos ossos são formados por agregados celulares (Fig. 16-7*B*). Os **centros de condrificação** aparecem na quinta semana. No final da sexta semana, todo o esqueleto do membro é cartilaginoso (Figs. 16-6*A* a *D* e 16-7*C* e *D*).

A **osteogênese dos ossos longos** se inicia na sétima semana nos centros primários de ossificação na região central dos moldes cartilaginosos. Os **centros de ossificação** estão presentes em todos os ossos longos durante a décima segunda semana (Capítulo 14). A ossificação dos ossos do carpo (pulso) se inicia durante o primeiro ano após o nascimento.

Das **regiões do dermomiótomo dos somitos**, células miogênicas precursoras também migram para o broto do membro e, mais tarde, diferenciam-se em **mioblastos**, precursores das células musculares. À medida que os ossos longos se formam, os mioblastos se agregam e formam uma grande massa muscular em cada broto do membro (Fig. 16-1). Geralmente, essa massa celular se separa em componentes dorsal (extensor) e ventral (flexor). O mesênquima do membro origina os ossos, ligamentos e vasos sangüíneos (Fig. 16-6). Os miótomos cervicais e lombossacrais contribuem para a formação dos músculos das cinturas torácica e pélvica, respectivamente.

No início da sétima semana, os músculos se estendem ventralmente. Originalmente, a face flexora dos membros é ventral, e a extensora, dorsal, e os limites pré-axial e pós-axial são, respectivamente, cranial e caudal (Fig. 16-10*A* e *D*). Os membros superiores e inferiores rodam em direções opostas e em diferentes graus (Figs. 16-8 e 16-9):

- Os *membros superiores rodam lateralmente*, cerca de 90 graus, em seus eixos longitudinais; assim, os futuros cotovelos apontam para a região dorsal, e os músculos extensores localizam-se nas faces lateral e posterior dos membros.
- Os *membros inferiores rodam medialmente* cerca de 90 graus; desse modo, os futuros joelhos localizam-se na face ventral, e os músculos extensores ficam na face anterior do membro.

Deve estar claro agora que o rádio e a tíbia são ossos homólogos, como a ulna e a fíbula, assim como o polegar e o grande artelho também são dedos homólogos. As **articulações sinoviais** aparecem no início do período fetal, coincidindo com a diferenciação funcional dos músculos dos membros e de suas inervações.

Inervação Cutânea dos Membros

Existe uma forte relação entre o crescimento e a rotação dos membros e o suprimento nervoso do segmento cutâneo dos membros. Os **axônios motores** originados da medula espinhal alcançam os brotos dos membros durante a quinta semana e crescem em direção às massas musculares dorsal e ventral. Os **axônios sensitivos** penetram os brotos dos membros após os axônios motores e os utilizam como guias. **Células da crista neural**, precursoras das células de Schwann, envolvem as fibras ner-

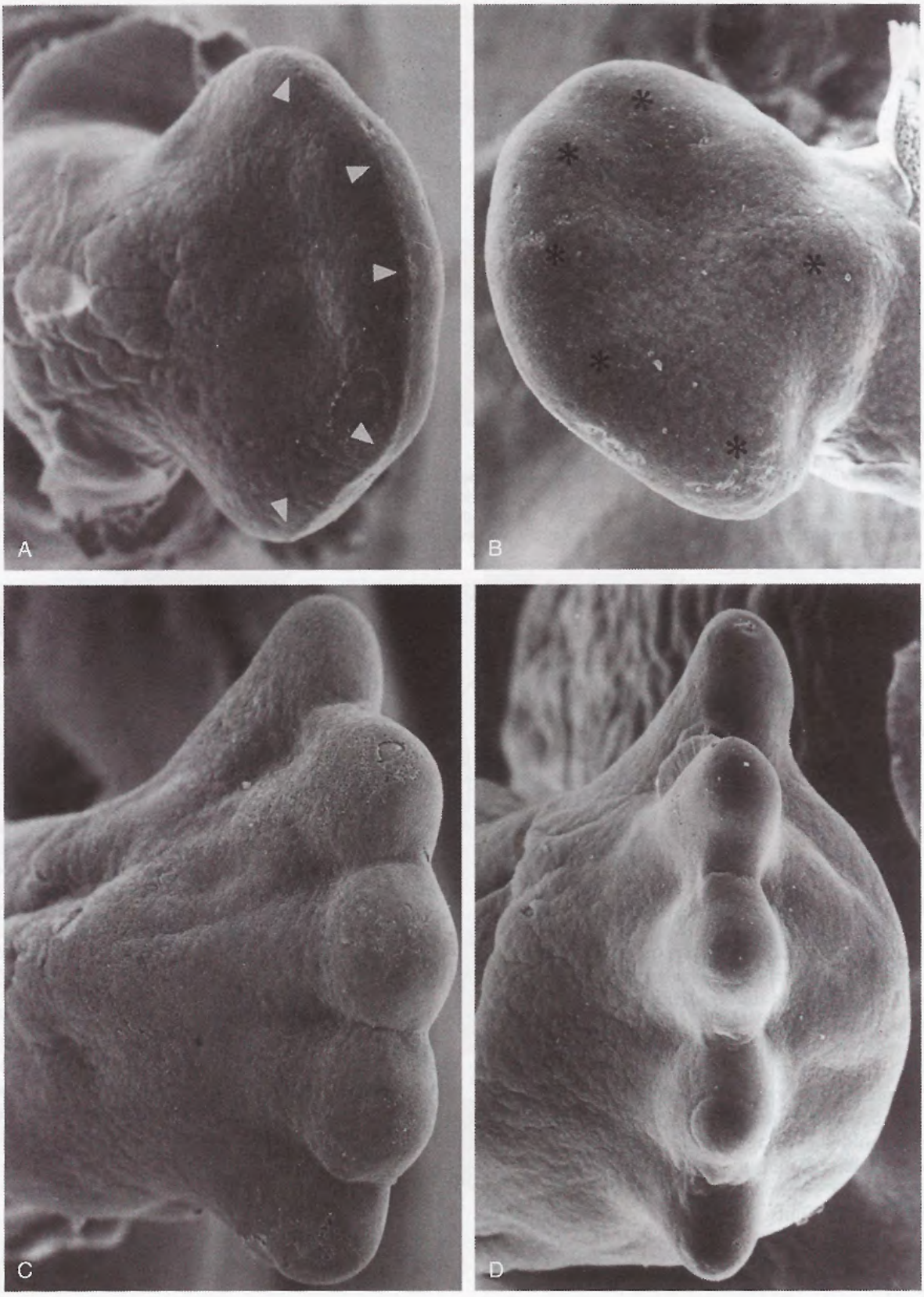


Figura 16-5. Eletromicrografias de varredura. Vistas dorsal (**A**) e plantar (**B**) do pé direito de um embrião humano, no estágio 19 de Carnegie (cerca de 48 dias). Os brotos dos artelhos (*cabeças de seta* em **A**), o coxim do tornozelo e uma ligeira elevação metacarpiana (*asteriscos* em **B**) acabam de surgir. Vistas dorsal (**C**) e distai (**D**) do pé direito de embriões humanos no estágio 22 de Carnegie (cerca de 55 dias). As extremidades dos artelhos estão separadas, e se iniciou a degeneração interdigital. Note a dorsoflexão do metatarso e dos artelhos (**C**) como também o coxim do tornozelo espessado (**D**). (De Hinrichsen KV, Jacob HJ, Jacob M, et al.: Principies of ontogenesis of leg and foot in man. Ann Anat 176:121, 1994.)

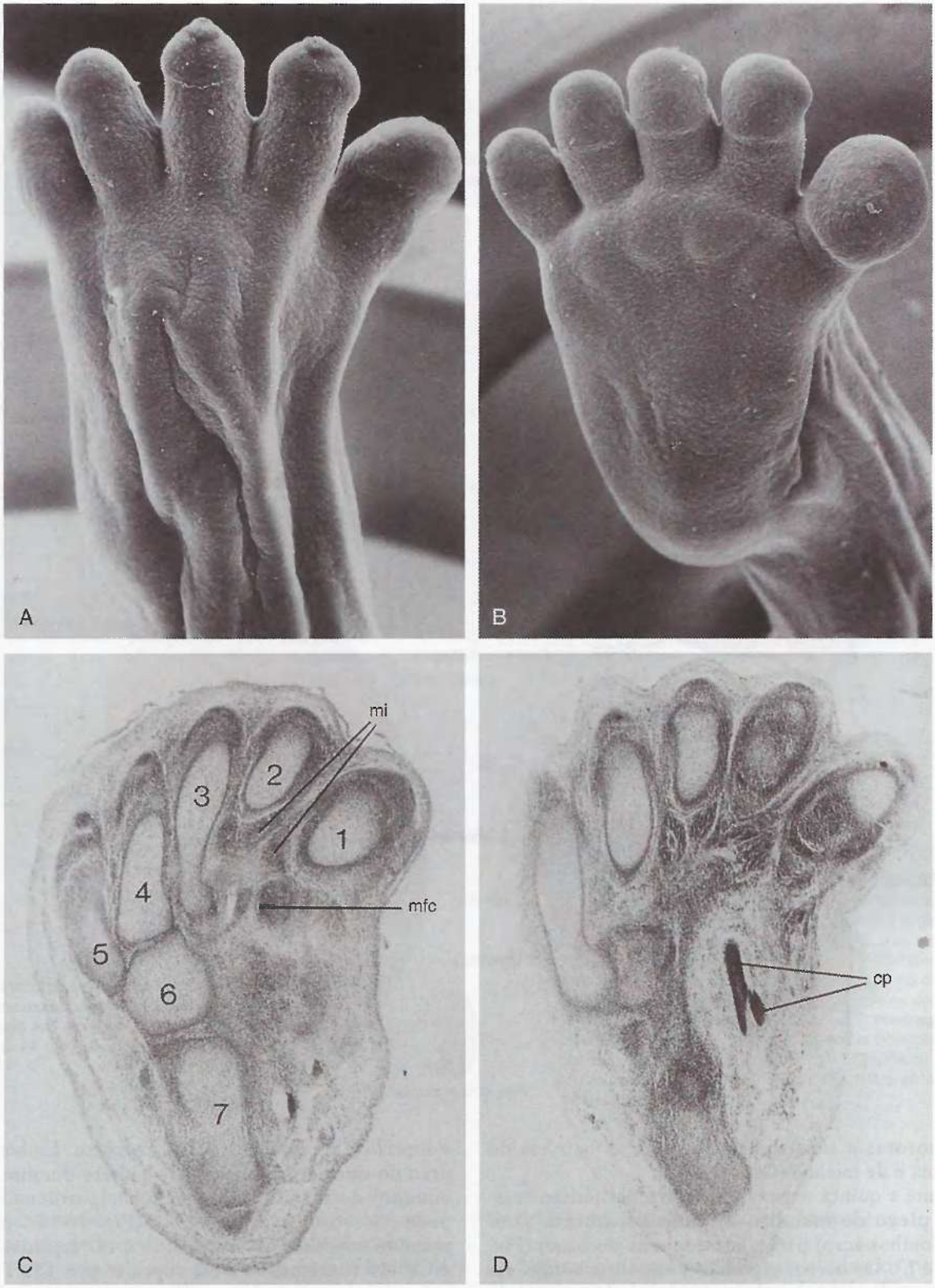


FIGURA 16-6. **A** e **B** Eletromicrografias de varredura. **A**, Vista dorsal da perna e do pé esquerdos de um embrião humano na 8ª semana. **B**, Vista plantar do pé esquerdo desse embrião. Embora em supinação, é bem visível a dorsoflexão do pé. Note o seu alongamento. **C** e **D**, Cortes em parafina do tarso e do metatarso de um feto jovem, corados pela hematoxilina e eosina. 1-5: cartilagens metatarsianas; 6: cartilagem ulnar; 7: calcâneo. A separação dos músculos interósseos (mi) e os músculos flexores curtos do grande artelho (mfc) é nítida. O cruzamento plantar (cp) dos tendões dos flexores longos dos dedos e do hálux é mostrado em **D**. (De Hinrichsen KV, Jacob HJ, Jacob M, et al.: Principies of ontogenesis of leg and foot in man. Ann Anat 176:121, 1994.)

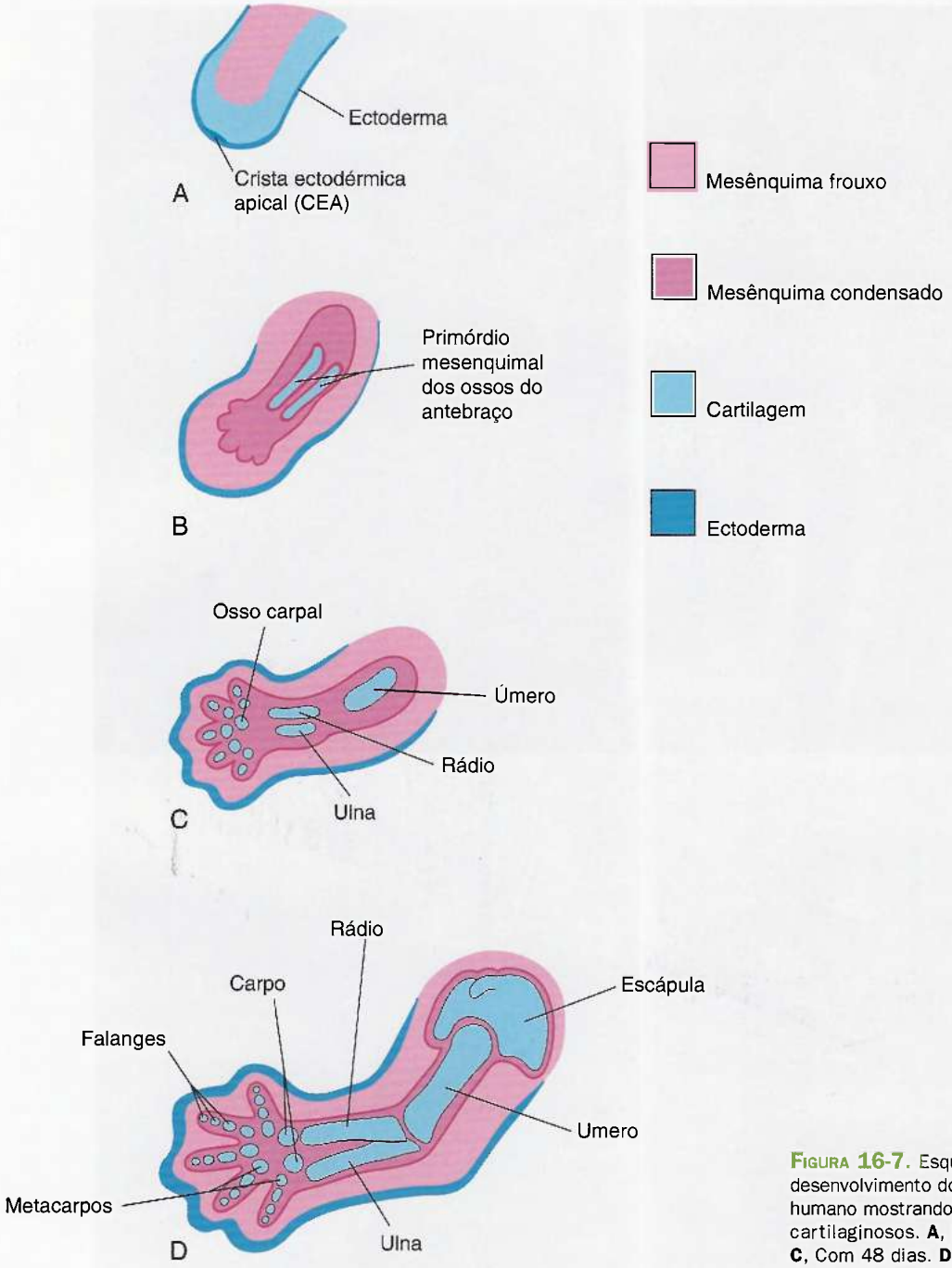


Figura 16-7. Esquemas de cortes longitudinais do desenvolvimento do membro superior de um embrião humano mostrando o desenvolvimento dos ossos cartilaginosos. **A**, Com 28 dias. **B**, Com 44 dias. **C**, Com 48 dias. **D**, Com 56 dias.

vosas motoras e sensoriais e formam as bainhas do neurolema e de mielina (Capítulo 17).

Durante a quinta semana, os nervos periféricos crescem do **plexo do membro** em desenvolvimento (braquial e lombossacro) para o mesênquima do broto (Fig. 16-10*B* e *E*). Os nervos espinhais estão distribuídos em faixas segmentares, suprindo as faces dorsal e ventral do broto. Um **dermátomo** é a área de pele suprida por um único nervo espinhal e seu gânglio vertebral; entretanto, as áreas de nervos cutâneos e dermátomos mostram uma considerável sobreposição. À medida que os membros crescem, a distribuição cutânea dos nervos espinhais migra ao longo de sua extensão e não alcança mais a superfície na parte distal dos membros. Embora o padrão do **dermátomo original** se altere durante o crescimento do membro, uma seqüência ordenada ainda pode ser reconhecida no adulto (Fig. 16-10*C* e *F*). No membro superior, observe que as áreas supridas por C5 e C6 são contíguas às áreas supridas por T2, T1 e C8, mas a superposição entre elas é mínima na linha axial ventral.

Uma **área nervosa cutânea** é a área da pele suprida por um nervo periférico. Se a raiz dorsal mantenedora da área é cortada, os padrões do dermátomo indicam que pode haver um leve déficit na área indicada. Por haver superposição de dermátomos, uma determinada área da

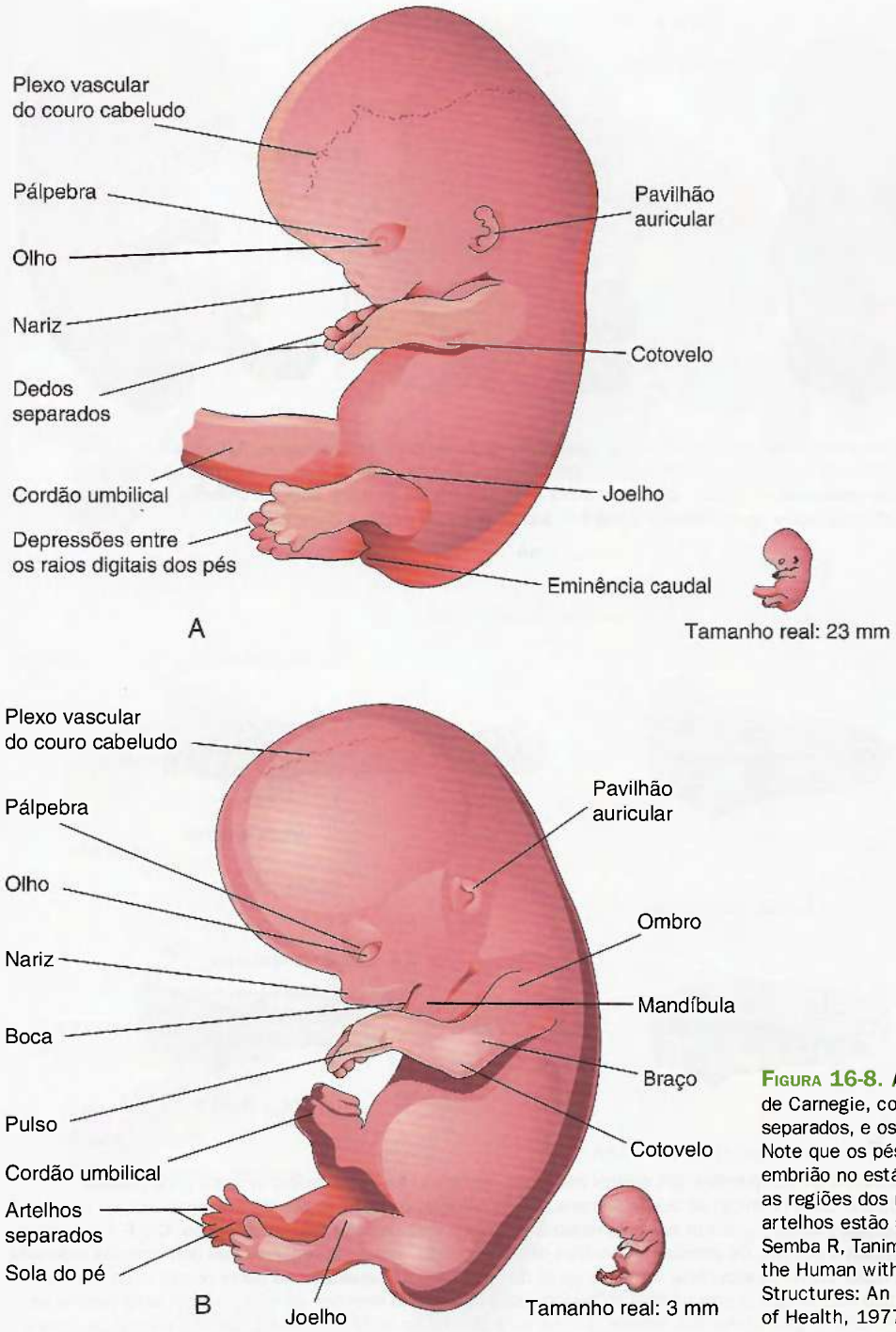


Figura 16-8. **A**, Vista lateral de um embrião no estágio 21 de Carnegie, com cerca de 52 dias. Os dedos estão separados, e os artelhos estão começando a se separar. Note que os pés têm forma de leque. **B**, Vista lateral de um embrião no estágio 23 de Carnegie, cerca de 56 dias. Todas as regiões dos membros são bem visíveis, e os dedos e artelhos estão separados. (Modificado de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O.: Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas. Washington, DC, National Institutes of Health, 1977.)

pele não é inervada exclusivamente por um único nervo segmentar. Os dermátomos dos membros podem ser traçados progressivamente mais para baixo na face lateral do membro superior e para trás na sua face medial. Uma distribuição comparável dos dermátomos ocorre nos membros inferiores, os quais podem ser traçados para baixo na sua face ventral e em seguida para cima na sua face dorsal. Quando os membros descem, eles carregam seus nervos; isso explica o trajeto oblíquo dos nervos originados dos plexos braquial e lombossacral.

Suprimento Sangüíneo dos Membros

Os brotos dos membros são vascularizados por ramos das **artérias intersegmentares dorsais** (Fig. 16-11*A*), que se originam da aorta e formam uma fina rede capilar no mesênquima. O padrão vascular primário consiste em uma **artéria axial primária** e seus ramos (Fig. 16-11*B*), que drenam para um seio marginal periférico. O sangue no **seio marginal** drena para uma veia periférica. O padrão vascular muda com o desenvolvimento

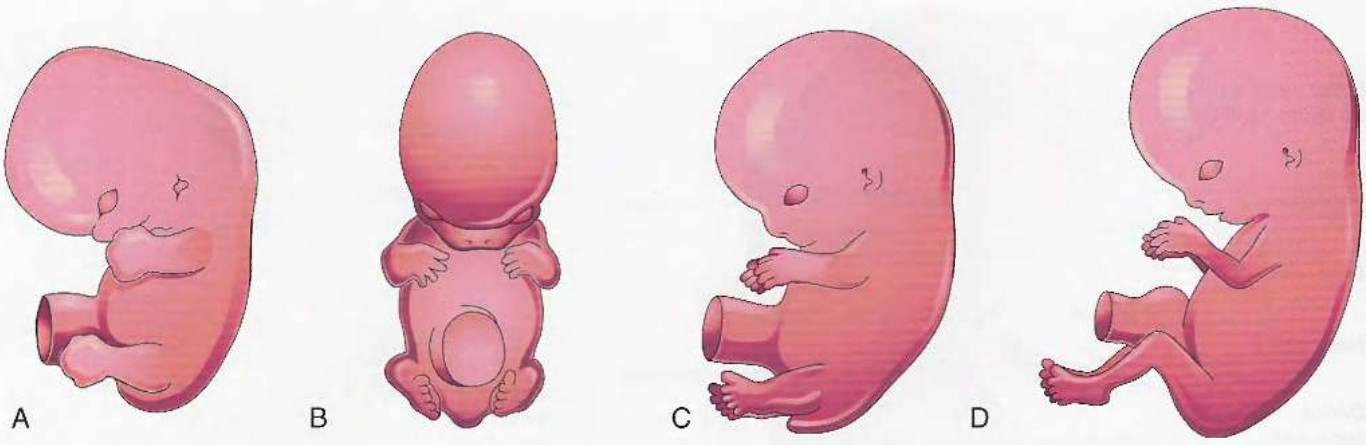


Figura 16-9. Desenhos ilustrando as mudanças posicionais dos membros em desenvolvimento de embriões humanos. **A**, Cerca de 48 dias, mostrando o membro se estendendo ventralmente com a mão e o pé voltados um para o outro. **B**, Cerca de 51 dias, mostrando os membros superiores dobrados nos cotovelos e as mãos curvadas sobre o tórax. **C**, Cerca de 54 dias, mostrando as solas dos pés voltadas para o eixo mediano. **D**, Cerca de 56 dias. Note que os cotovelos agora apontam para a região caudal, e os joelhos para a cranial.

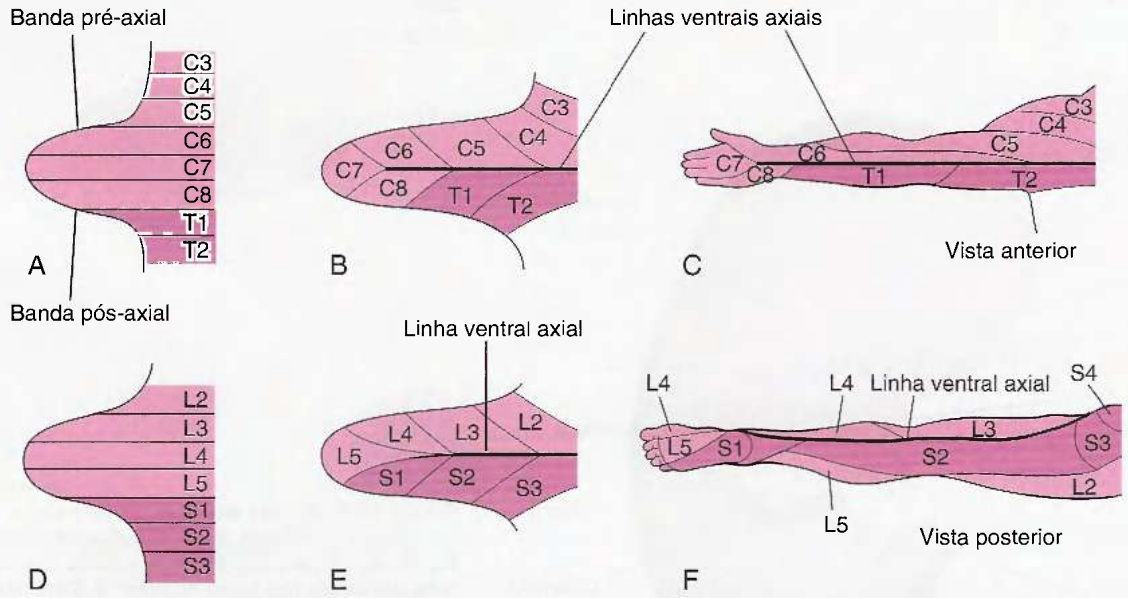


Figura 16-10. Esquemas ilustrando o desenvolvimento dos padrões dos dermátomos dos membros. As linhas axiais indicam onde não há sobreposição sensorial. **A** e **D**, Face ventral dos membros no início da quinta semana. Neste estágio, os padrões dos dermátomos exibem o arranjo segmentar primário. **B** e **E**, Vistas semelhantes, mais tarde, na quinta semana, mostrando arranjos de dermátomos modificados. **C** e **F**, Os padrões dos dermátomos nos membros superiores e inferiores adultos. Os padrões primordiais desapareceram, mas uma seqüência de dermátomos ordenada ainda pode ser reconhecida. Em **F**, note que a maior parte da superfície ventral original do membro está localizada na parte posterior do membro adulto. Isto resulta da rotação mediai do membro inferior que ocorre no final do período embrionário. No membro superior, a linha axial ventral se estende ao longo da face anterior do braço e do antebraço. No membro inferior, a linha axial ventral se estende ao longo da face mediai da coxa e do joelho e, daí, pela face póstero-medial da perna para o calcanhar.

dos membros, principalmente devido à **angiogênese** (brotamento a partir dos vasos já existentes). Os novos vasos coalescem com outros novos brotos para formar novos vasos. A **artéria axial primária** torna-se a **artéria braquial** no braço e a **artéria interóssea comum** no antebraço, a qual tem os ramos interósseos anterior e posterior. As **artérias ulnar e radial** são ramos terminais da artéria braquial. Quando os dedos se formam, o seio marginal se fragmenta, e o padrão venoso final, representado pelas veias basílica e cefálica e suas tributárias, se desenvolve. Na coxa, a artéria axial primária é representada pela **artéria profunda da coxa** (Latim, *profunda femoris arter*). Na perna, as **artérias tibiais** anterior e posterior representam a artéria axial primária.

ANOMALIAS DOS MEMBROS

As pequenas anomalias dos membros são relativamente freqüentes e podem, comumente, ser corrigidas por cirurgia. Embora as pequenas anomalias não tenham conseqüências médicas graves, elas podem servir como

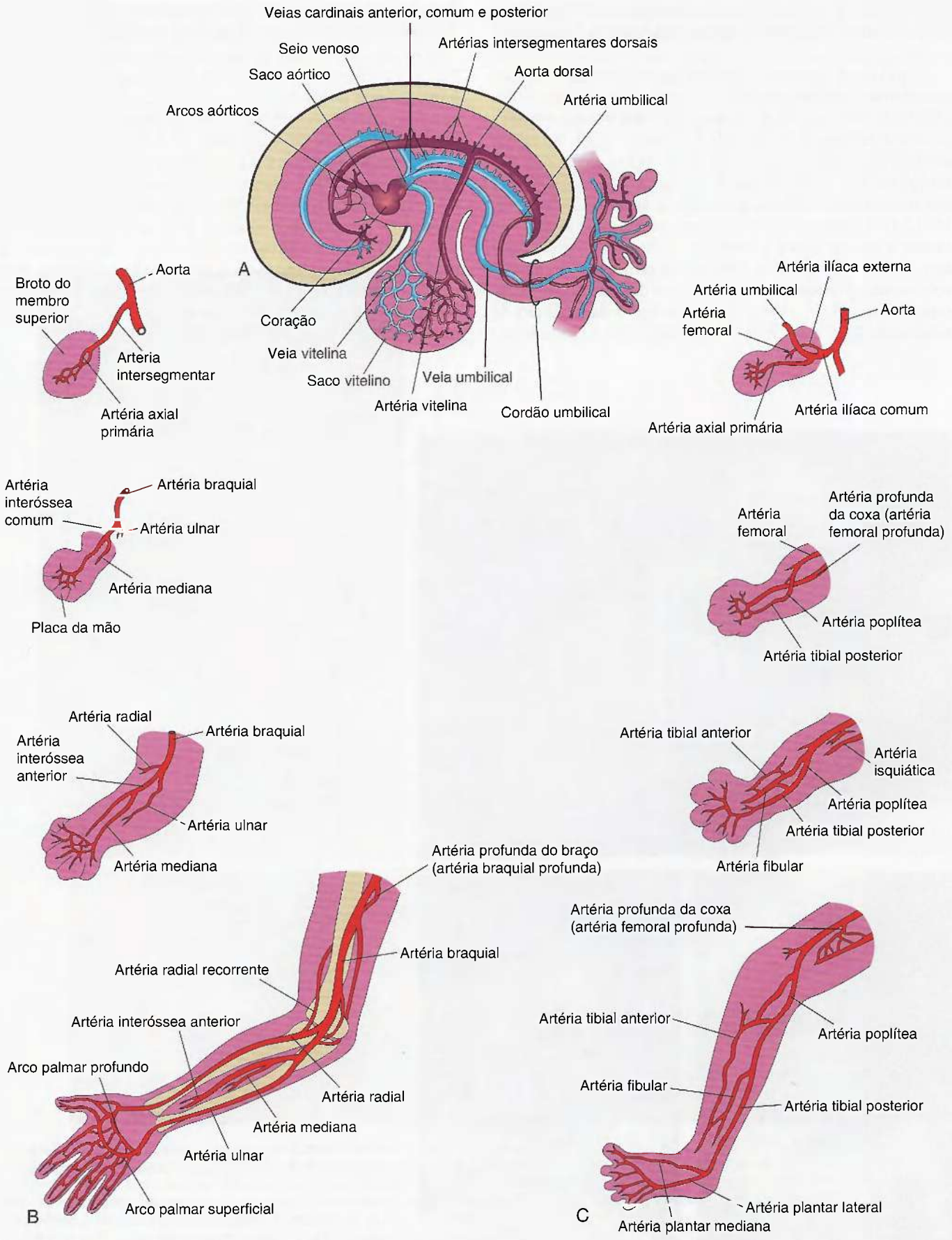


Figura 16-11. Desenvolvimento das artérias dos membros. **A**, Esboço do sistema cardiovascular primitivo num embrião de quatro semanas, cerca de 26 dias. **B**, Desenvolvimento de artérias no membro superior. **C**, Desenvolvimento de artérias no membro inferior.

indicadoras de outras anomalias mais sérias e podem ser parte de um padrão reconhecível de defeitos ao nascimento.

O **período mais crítico do desenvolvimento dos membros** é do 24º ao 36º dia após a fecundação. Essa afirmação se baseia em estudos clínicos com bebês expostos à **talidomida**, um potente teratógeno humano, durante o período embrionário. A exposição a esse teratógeno antes do 33º dia pode causar graves defeitos dos membros, tais como a **amelia**, a ausência deles (Fig. 16-12*A*). Conseqüentemente, um teratógeno que pode causar a ausência dos membros, ou de parte deles, deve agir antes do 36º dia, fim do período crítico de seu desenvolvimento. Muitas anomalias graves dos membros ocorreram entre 1957 e 1962 como resultado da ingestão de talidomida pela mãe. Esta droga, largamente usada como antinauseante e sedativo, foi retirada do mercado em dezembro de 1961. Desde aquela ocasião, anomalias semelhantes dos membros raramente têm sido observadas. Como a talidomida ainda é usada para o tratamento da hanseníase e de várias outras doenças graves, é preciso enfatizar que a talidomida é completamente contra-indicada em mulheres em idade fértil.

As grandes anomalias dos membros aparecem em cerca de dois a cada 1.000 nascimentos. A maioria desses defeitos é causada por fatores genéticos (Fig. 16-14). *Estudos moleculares* têm indicado mutação gênica (genes *Hox*, *BMP*, *Shh*, *Wnt7*, *En-1* e outros) em alguns casos de defeitos dos membros. Várias anomalias do membro inferior, não relacionadas entre si, foram associadas a um padrão arterial aberrante semelhante, que pode ser de alguma importância na patogênese desses defeitos.

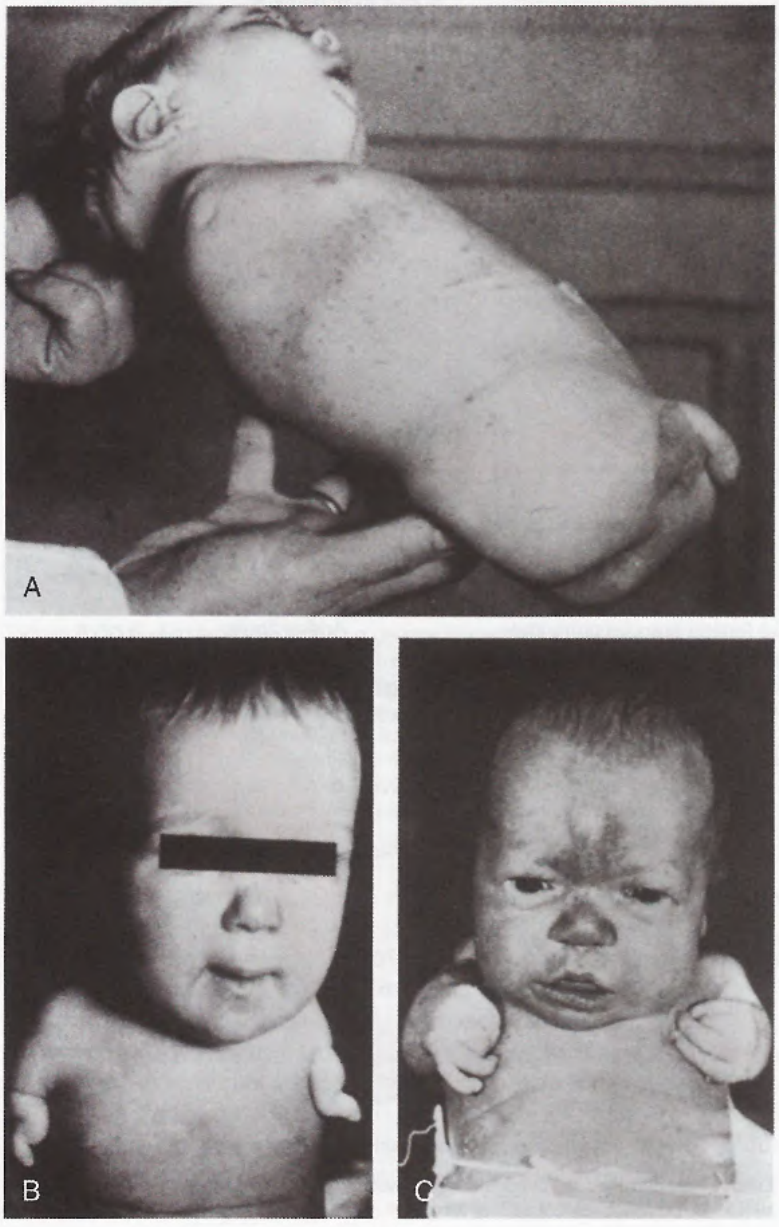


Figura 16-12. Anomalias dos membros causadas pela talidomida. **A**, Amelia quádrupla: ausência dos membros superiores e inferiores. **B**, Meromelia dos membros superiores: os membros estão representados por cotos rudimentares. **C**, Meromelia com os membros superiores rudimentares presos diretamente ao tronco. (De Lenz W, Knapp K: Foetal malformation due to thalidomide. Ger Med Mon 7:253, 1962.)

Defeitos dos Membros

Existem dois tipos principais de anomalias nos membros:

- Amelia, ausência de um membro (Figs. 16-12*A* e 16-13*A*).
- Meromelia (Gr. *meros*, parte, e *melos*, membros), ausência de parte de um membro (Figs. 16-12*B* e *C* e 16-13).

Causas de Anomalias dos Membros

As anomalias dos membros se originam em diferentes estágios do desenvolvimento. A interrupção do desenvolvimento do broto do membro durante o início da quarta semana resulta em ausência dos membros – **amelia** (Figs. 16-12*A* e 16-13*A*). A interrupção ou distúrbio da diferenciação ou do crescimento dos membros durante a quinta semana ocasiona vários tipos de **meromelia** (Figs. 16-12*B* e *C*, e 16-13*B* e *C*).



Figura 16-13. Vários tipos de defeitos dos membros. **A**, Bebê com amelia, ausência completa dos membros superiores. **B**, Radiografia de um feto do sexo feminino realizada no meio do período gestacional mostrando a ausência da fíbula direita. Note também que a perna direita está encurtada e que o fêmur e a tíbia estão arqueados e hipoplásicos. **C**, Radiografia mostrando ausência parcial e fusão das extremidades inferiores da tíbia e da fíbula (com coto) em uma criança de cinco anos. **D**, Ausência dos dedos centrais da mão, resultando em mão fendida. **E**, Ausência do segundo ao quarto artelhos, resultando em pé fendido. (**A**, Cortesia do Dr. Y. Suzuki, Achi, Japan. **B**, Cortesia do Dr. Joseph R. Siebert, Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, WA. **C**, Cortesia do Dr. Prem S. Sahni, formerly of the Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada. **D** e **E**, Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Alguns defeitos dos membros, como outras anomalias congênitas, são causados por:

- Fatores genéticos, p. ex., anomalias cromossômicas associadas a trissomia 18 (Capítulo 20).
- Genes mutantes, como na bradidactilia ou na osteogênese imperfeita, um grave defeito do membro, com fraturas, que ocorre antes do nascimento.
- Fatores ambientais, p. ex., teratógenos, como a talidomida.
- Uma combinação de fatores genéticos e ambientais (*herança multifatorial*), p. ex., luxação congênita do quadril.
- Distúrbio vascular e isquemia, p. ex., defeitos de redução dos membros.

Estudos experimentais sustentam a hipótese de que influências mecânicas durante o desenvolvimento intrauterino podem causar alguns defeitos dos membros. Uma quantidade reduzida de líquido amniótico (*oligoidrâmio*) está comumente associada a deformações dos membros; entretanto, o significado de uma influência mecânica intrauterina nas deformidades posturais congênitas está ainda aberto a questionamentos.

Mãos Fendidas e Pés Fendidos

Em **deformidades em pinça de lagosta** há ausência de um ou mais dedos centrais, resultante do não-desenvolvimento de um de vários raios digitais (Fig. 16-13*D* e *E*). A mão ou o pé fica dividido em duas partes, que se opõem como presas de lagosta.



Figura 16-14. Vários tipos de anomalias dos membros. Polidactilia das mãos (**A**) e do pé (**B**). Essa condição resulta da formação de um ou mais raios digitais extras durante o período embrionário. Várias formas de sindactilia envolvendo os dedos (**C**) e artelhos (**D**). A sindactilia cutânea (**C**) é a forma mais comum dessas condições e é provavelmente devida à morte celular programada (apoptose) incompleta nos tecidos entre os raios digitais durante a vida embrionária. A sindactilia dos segundo e terceiro artelhos é mostrada em (**D**). (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Ausência Congênita do Rádio

O rádio está parcial ou completamente ausente. A mão se desvia lateralmente (radialmente), e a ulna se arqueia, com a concavidade para o lado lateral do antebraço. Essa anomalia resulta da não-formação do primórdio mesenquimal do rádio durante a quinta semana do desenvolvimento. A ausência do rádio é comumente causada por fatores genéticos.

Bradidactilia

O encurtamento dos dedos (da mão ou do pé) é incomum e é resultado da redução no comprimento das falanges. Essa anomalia é comumente herdada como um traço dominante e está freqüentemente associada a diminuição de estatura.

Polidactilia

O termo **dígitos supernumerários** se refere à presença de um número maior de dedos nas mãos ou nos pés (Fig. 16-14*A* e *B*). Freqüentemente, o dedo extra está incompletamente formado e não apresenta o desenvolvimento muscular apropriado. Se a mão é afetada, o dedo extra é mais comumente o mediai ou o lateral do que o central. No pé, o artelho extra é freqüentemente observado na face lateral. A polidactilia é herdada como um traço dominante.

Sindactilia

A sindactilia é a mais comum das anomalias dos membros. A **sindactilia cutânea** (tecido entre os dedos) é a anomalia mais comum nos membros, sendo mais freqüente no pé do que na mão (Fig. 16-14*C* e *D*). A sindactilia cutânea resulta da falta de degeneração das membranas entre dois ou mais dedos. A **sindactilia óssea** (fusão dos ossos – *sinostose*) ocorre quando as depressões entre os raios digitais não se formam durante a sétima semana; como resultado, não ocorre a separação dos dedos. A sindactilia é mais freqüentemente observada entre o terceiro e o quarto dedos e entre o segundo e terceiro artelhos. Ela é herdada como um traço dominante ou recessivo simples. Há relato de um caso de simpolidactilia (sindactilia e polidactilia) causado por mutações na porção terminal NH_2 da parte não-ligadora de DNA do gene *HoxD13*.

Pé Torto Congênito

Qualquer deformidade do pé envolvendo o talus (osso do tornozelo) é denominado pé torto ou talipe. Tálipe eqüinolaro é uma anomalia comum, ocorrendo cerca de um a cada mil nascimentos. É caracterizado por uma posição anormal do pé que impede a sustentação do peso. A região plantar é voltada medialmente, e o pé é invertido (Fig. 16-15). O pé torto é bilateral em aproximadamente 50% dos casos, sendo duas vezes mais freqüente no sexo masculino. A causa do pé torto é incerta. Embora



Figura 16-15. Recém-nascido com deformidades do tipo talipes equinovarus bilateral (pé torto). Observe a hiperextensão e o encurvamento dos pés. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

comumente se afirme que o pé torto é resultante de um mau posicionamento ou de restrições de movimentos dos membros inferiores fetais no útero, as evidências para essa afirmação não são conclusivas. O pé torto parece seguir um **padrão de herança multifatorial**; portanto, qualquer posição intra-uterina que resulta em posicionamento anormal dos pés pode causar pé torto se o feto for geneticamente predisposto a essa deformidade.

Luxação Congênita do Quadril

Essa deformidade ocorre em cerca de um a cada 1.500 recém-nascidos e é mais comum no sexo feminino. A cápsula da articulação do quadril está muito relaxada ao nascimento e há um subdesenvolvimento do acetábulo da bacia e da cabeça do fêmur. O deslocamento quase sempre acontece após o nascimento. São propostos dois fatores causais:

- **Desenvolvimento anormal do acetábulo** – ocorre em cerca de 15% dos bebês com luxação congênita do quadril, que é comum após o parto pélvico, sugerindo que a postura pélvica durante os meses finais da gestação pode resultar no desenvolvimento anormal do acetábulo e da cabeça do fêmur.
- **Relaxamento articular generalizado** – é freqüentemente uma condição herdada dominante e parece estar associado a luxação congênita do quadril. A luxação congênita do quadril segue um padrão de herança multifatorial.

RESUMO DO DESENVOLVIMENTO DOS MEMBROS

- Os **brotos dos membros** aparecem no final da quarta semana como ligeiras elevações da parede ventrolateral do corpo. Os brotos dos membros superiores se desenvolvem cerca de dois dias antes dos brotos dos membros inferiores. Os tecidos desses brotos são derivados de duas fontes principais: mesoderma e ectoderma.

- A **crista ectodérmica apical (CEA)** exerce uma influência indutora no mesênquima do membro, promovendo seu desenvolvimento e seu crescimento. Os brotos dos membros se alongam pela proliferação do mesênquima no seu interior. A **apoptose** é um importante mecanismo no desenvolvimento dos membros; por exemplo, na formação dos entalhes entre os raios digitais.
- Os músculos dos membros são derivados do mesênquima (**células precursoras miogênicas**) originadas dos somitos. As células formadoras do músculo (**mioblastos**) formam as massas musculares dorsal e ventral. Os nervos crescem em direção aos brotos dos membros após formação das massas musculares. A maioria dos vasos sangüíneos dos brotos dos membros surge como brotamentos da aorta e das veias cardinais.
- Inicialmente, os membros em desenvolvimento estão direcionados para a região caudal; mais tarde, eles se projetam ventralmente e, finalmente, rodam em seus eixos longitudinais. Os membros superiores e inferiores rodam em direções opostas e em graus diferentes.
- A maioria das anomalias dos membros é causada por fatores genéticos; entretanto, muitas delas provavelmente resultam de uma interação entre fatores genéticos e ambientais (**herança multifatorial**).

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 16-1

Uma mãe consultou o pediatra após notar que quando sua filha de 11 meses começou a se equilibrar sozinha as pernas dela pareciam ser de tamanhos diferentes.

- Os bebês do sexo feminino apresentam mais luxamento congênito do quadril do que os do sexo masculino?
- As articulações do quadril dessas crianças são comumente luxadas ao nascimento?
- Quais as prováveis causas do luxamento congênito do quadril?

Caso 16-2

Um bebê do sexo masculino nasceu com defeitos nos membros. Sua mãe informou que um de seus parentes teve um problema semelhante.

- São comuns as anomalias dos membros semelhantes àquelas causadas pela talidomida?
- Quais eram as características da síndrome de má-formação produzida pela talidomida?
- Nomeie o membro e outras más-formações comumente associadas à síndrome da talidomida.

Caso 16-3

Um bebê recém-nascido apresentava um pé torto evidente. O médico explicou que esse era um tipo comum de anomalia.

- Qual é o tipo mais comum de pé torto?
- Qual a sua incidência?
- Descreva os pés de bebês nascidos com essa anomalia.

Caso 16-4

Um bebê nasceu com uma membrana entre os dedos. O médico afirmou que essa pequena anomalia poderia ser corrigida facilmente através de uma cirurgia.

- A sindactilia é comum?
- Ela ocorre mais comumente nas mãos do que nos pés?
- Qual é a base embriológica da sindactilia?

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Ambler CA, Nowicki JL, Burke AC, et al: Assembly of trunk and limb blood vessels involves extensive migration and vasculogenesis of somite-derived angioblasts. *Dev Biol 234:352, 2001.*

Brook WJ, Diaz-Benjumea FJ, Cohen SM: Organizing spatial pattern in limb development. *Ann Rev Cell Develop Biol 12*:161, 1996.

Cohn MJ, Patel K, Krumlauf R, et al: Hox 9 genes and vertebrate limb specification. *Nature 387*:97, 1997.

Cooperman DR, Thompson GH: Congenital abnormalities of the upper and lower extremities and spine. *In* Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.

Dahn RD, Fallon JF: Limiting outgrowth: BMPs as negative regulators in limb development. *BioEssays 21*:721, 1999.

Hall BK: *Bones and Cartilage: Developmental Skeletal Biology*. Philadelphia, Elsevier, 2005.

Hinrichsen KV, Jacob HJ, Jacob M, et al: Principles of ontogenesis of leg and foot in man. *Ann Anat 176*:121, 1994.

Kabak S, Boizow L: Organogenese des Extremitätenskeletts und der Extremitätengelenke beim Menschenembryo. *Anat Anz 170*:349, 1990.

Logan M: Finger or toe: the molecular basis of limb identity. *Development* 130:6401, 2003.

Maldjian C, Hofkin S, Bonakdarpour A, et al: Abnormalities of the pediatric foot. *Acad Radiol 6*:191, 1999.

Marini JC, Gerber NL: Osteogenesis imperfecta. *JAMA 277*:746, 1997.

Martin GR: The roles of FGFs in the early development of vertebrate limbs. *Genes Dev 12*:1571, 1998.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2006.

Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HoxD13. *Science 272*:548, 1996.

O'Rahilly R, Müller F: *Developmental Stages in Human Embryos*. Washington, Carnegie Institution of Washington, 1987.

Revest J-M, Spencer-Dene B, Kerr K, et al: Fibroblast growth factor receptor 2-IIIb acts upstream of Shh and Fgf4 and is required for limb bud maintenance but not for the induction of *Fgf8, Fgf10, Msx1*, or *Bmp4*. *Dev Biology 231*:47, 2001.

Riddle RD, Tabin CJ: How limbs develop. *Sci Am 280:74*, 1999.

Robertson WW Jr, Corbett D: Congenital clubfoot. *Clin Orthop Rel Res 338*:14–18, 1997.

Slack J: *Essential Developmental Biology*. Oxford, Blackwell Science, 2001.

Van Heest AE: Congenital disorders of the hand and upper extremity. *Pediatr Clin North Am 43*:1113, 1996.

Van Allen MI: Structural anomalies resulting from vascular disruption. *Pediatr Clin North Am 39*:255, 1992.

Zuniga A: Globalisation reaches gene regulation: The case for vertebrate limb development. *Curr Opin Genet Dev 15*:403, 2005.

17

O Sistema Nervoso

Origem do Sistema Nervoso, *388*

Desenvolvimento da Medula Espinhal, *388*
- Desenvolvimento dos Gânglios Espinhais, *390*
- Formação das Meninges da Medula Espinhal, *391*
- Mudanças de Posição da Medula Espinhal, *392*
- Mielinização das Fibras Nervosas, *393*
- Anomalias Congênitas da Medula Espinhal, *394*

Desenvolvimento do Encéfalo, *399*
- Flexuras Cefálicas, *400*
- Encéfalo Posterior, *400*
- Plexos Coróides e Líquido Cerebroespinhal (LCE), *405*
- Encéfalo Médio, *405*
- Encéfalo Anterior, *405*

Anomalias Congênitas do Encéfalo, *412*

Desenvolvimento do Sistema Nervoso Periférico, *420*
- Nervos Espinhais, *420*
- Nervos Cranianos, *421*

Desenvolvimento do Sistema Nervoso Autônomo, *423*
- Sistema Nervoso Simpático, *423*
- Sistema Nervoso Parassimpático, *423*

Resumo do Sistema Nervoso, *424*

Questões de Orientação Clínica, *424*

O sistema nervoso é constituído de três partes principais:

- **Sistema nervoso central** (SNC), que inclui o encéfalo e a medula espinhal.
- **Sistema nervoso periférico** (SNP), que inclui neurônios fora do SNC e nervos cranianos e espinhais, que unem o encéfalo e a medula espinhal às estruturas periféricas.
- **Sistema nervoso autônomo** (SNA), que possui partes tanto no SNC como no SNP, e consiste em neurônios que inervam músculo liso, músculo cardíaco ou epitélios glandulares ou uma combinação desses tecidos.

ORIGEM DO SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso origina-se da **placa neural** (Fig. 17-1*A*), uma área espessada do ectoderma embrionário. A notocorda e o mesoderma paraxial induzem o ectoderma sobrejacente a se diferenciar na placa neural. Moléculas sinalizadoras parecem envolver membros da família do *fato de crescimento transformante* β (*transforming growth factor*-β – TGF-β), Shh e BMPs. A formação das pregas neurais, do tubo neural e da crista neural a partir da placa neural está ilustrada nas Figuras 17-1*B* a *F* e 17-2.

- O tubo neural diferencia-se no SNC, que é formado pelo encéfalo e pela medula espinhal.
- A crista neural dá origem às células que formam a maior parte do SNP e do SNA, constituídos de gânglios cranianos, espinhais autônomos.

A formação do tubo neural – **neurulação** – começa durante o estágio 10 do desenvolvimento (22 a 23 dias) na região do quarto ao sexto pares de somitos. Nesse estágio, os dois terços cefálicos da placa e do tubo neural até o quarto par de somitos representam o futuro encéfalo, enquanto o terço caudal da placa e do tubo neural representam a futura medula espinhal. A fusão das pregas neurais e a formação do **tubo neural** avançam em direção cefálica e caudal até que somente pequenas áreas permaneçam abertas em ambas as extremidades (Fig. 17-3*A* e *B*). Nesses locais, a luz do tubo neural – **canal neural** – comunica-se livremente com a cavidade amniótica (Fig. 17-3*C*). A abertura cranial, o **neuroporo rostral**, fecha-se por volta do vigésimo quinto dia; o **neuroporo caudal** fecha-se dois dias mais tarde (Fig. 17-3*D*). *O fechamento dos neuroporos* coincide com o estabelecimento de uma circulação vascular sangüínea no tubo neural. As paredes do tubo neural se espessam para formar o encéfalo e a medula espinhal (Fig. 17-4). O canal neural é convertido no sistema ventricular do encéfalo e no canal central da medula espinhal.

AUSÊNCIA DE FUSÃO DO TUBO NEURAL

A hipótese atual é que há múltiplos, possivelmente cinco, locais de fechamento envolvidos na formação do tubo neural. A falha no fechamento do local 1 resulta em espinha bífida cística; a meroanencefalia (anencefalia) é proveniente de uma falha no fechamento do local 2; a craniorraquisquise é proveniente de uma falha no fechamento dos locais 2, 4 e 1; a falta de fusão do local 3 é rara. As descrições desses defeitos do tubo neural (DTNs) serão feitas adiante. Foi sugerido que a região mais caudal pode ter um quinto local de fechamento, que vai da segunda vértebra lombar até a segunda vértebra sacral, e que o fechamento abaixo da segunda vértebra sacral faz-se por uma neurulação secundária. A análise epidemiológica de crianças que nasceram com DTNs reforça o conceito de que há múltiplos locais de fechamento do tubo neural nos seres humanos.

DESENVOLVIMENTO DA MEDULA ESPINHAL

A porção do tubo neural caudal ao quarto par de somitos dá origem à medula espinhal (Figs. 17-4 e 17-5). As paredes laterais do tubo neural se espessam, reduzindo gradualmente o tamanho do **canal neural**, até somente restar, com 9 a 10 semanas, um diminuto **canal central** da medula espinhal (Fig. 17-5*C*). Inicialmente, a parede do tubo neural é composta de um espesso neuroepitélio pseudo-estratificado colunar (Fig. 17-5*D*). Essas células neuroepiteliais constituem a **zona ventricular** (camada ependimária), que dá origem a todos os neurônios e células macrogliais (macróglia) na medula espinhal (Figs. 17-5 e 17-6). As células da macróglia são os maiores tipos celulares da neuróglia (p. ex., astrócitos e oligodendrócitos). Logo se pode reconhecer uma **zona marginal** composta das partes externas das células neuroepiteliais (Fig. 17-5*E*). Gradualmente, o crescimento dos axônios provenientes dos corpos de células nervosas da medula espinhal, dos gânglios espinhais e do encéfalo torna essa zona a substância branca da medula espinhal. Algumas células neuroepiteliais em divisão na zona ventricular diferenciam-se em neurônios primordiais – **neuroblastos**. Essas células embrionárias formam uma **zona intermediária** (camada do manto) entre as zonas ventricular e marginal. Os neuroblastos se tornam neurônios ao formar prolongamentos citoplasmáticos (Fig. 17-6).

As células de sustentação primordiais do sistema nervoso central – os **glioblastos** (espongioblastos) – diferenciam-se a partir das células neuroepiteliais, principalmente depois que cessa a formação dos neuroblastos. Os glioblastos migram da zona ventricular para as zonas intermediária e marginal. Alguns glioblastos se tornam astroblastos e, mais tarde, **astrócitos**, enquanto outros se tornam oligodendroblastos e finalmente **oligodendrócitos** (Fig. 17-6). Quando as células neuroepiteliais cessam a produção de neuroblastos e glioblastos, elas se diferenciam em células ependimárias, as quais formam o **epêndima** (epitélio ependimário) que reveste o canal central da medula espinhal. A sinalização *sonic hedgehog* controla a proliferação, a sobrevivênca e a padronização de células progenitoras neuroepiteliais ao regular os fatores de transcrição Gli (Fig. 17-2)

As **células microgliais** (micróglia), dispersas pelas substâncias branca e cinzenta, são células pequenas derivadas das **células mesenquimais** (Fig. 17-6). As células microgliais invadem o sistema nervoso central mais tardiamente no período fetal, depois de os vasos sangüíneos já terem penetrado. A micróglia origina-se na medula óssea e faz parte do sistema mononuclear fagocitário.

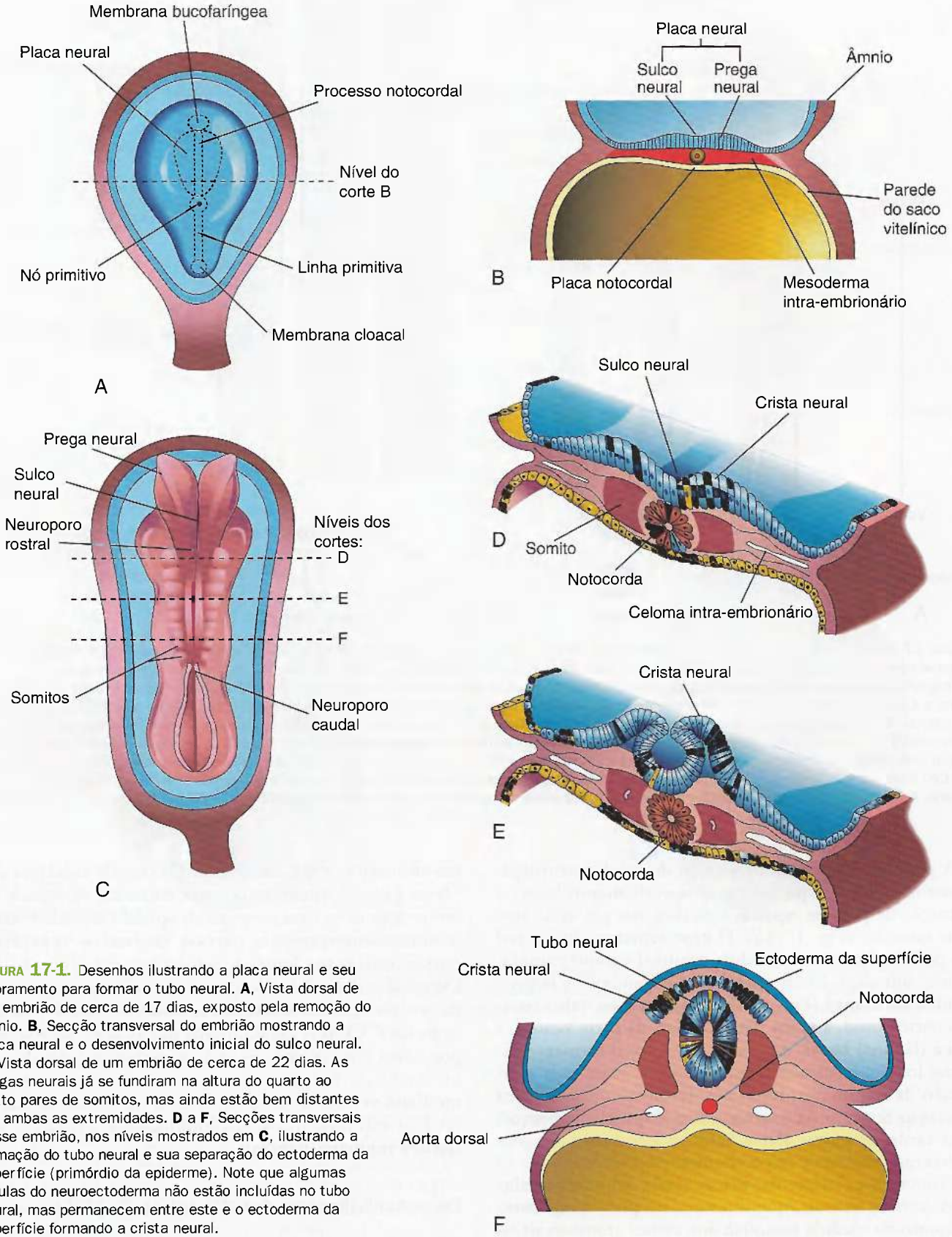


Figura 17-1. Desenhos ilustrando a placa neural e seu dobramento para formar o tubo neural. **A**, Vista dorsal de um embrião de cerca de 17 dias, exposto pela remoção do âmnio. **B**, Secção transversal do embrião mostrando a placa neural e o desenvolvimento inicial do sulco neural. **C**, Vista dorsal de um embrião de cerca de 22 dias. As pregas neurais já se fundiram na altura do quarto ao sexto pares de somitos, mas ainda estão bem distantes em ambas as extremidades. **D** a **F**, Secções transversais desse embrião, nos níveis mostrados em **C**, ilustrando a formação do tubo neural e sua separação do ectoderma da superfície (primórdio da epiderme). Note que algumas células do neuroectoderma não estão incluídas no tubo neural, mas permanecem entre este e o ectoderma da superfície formando a crista neural.

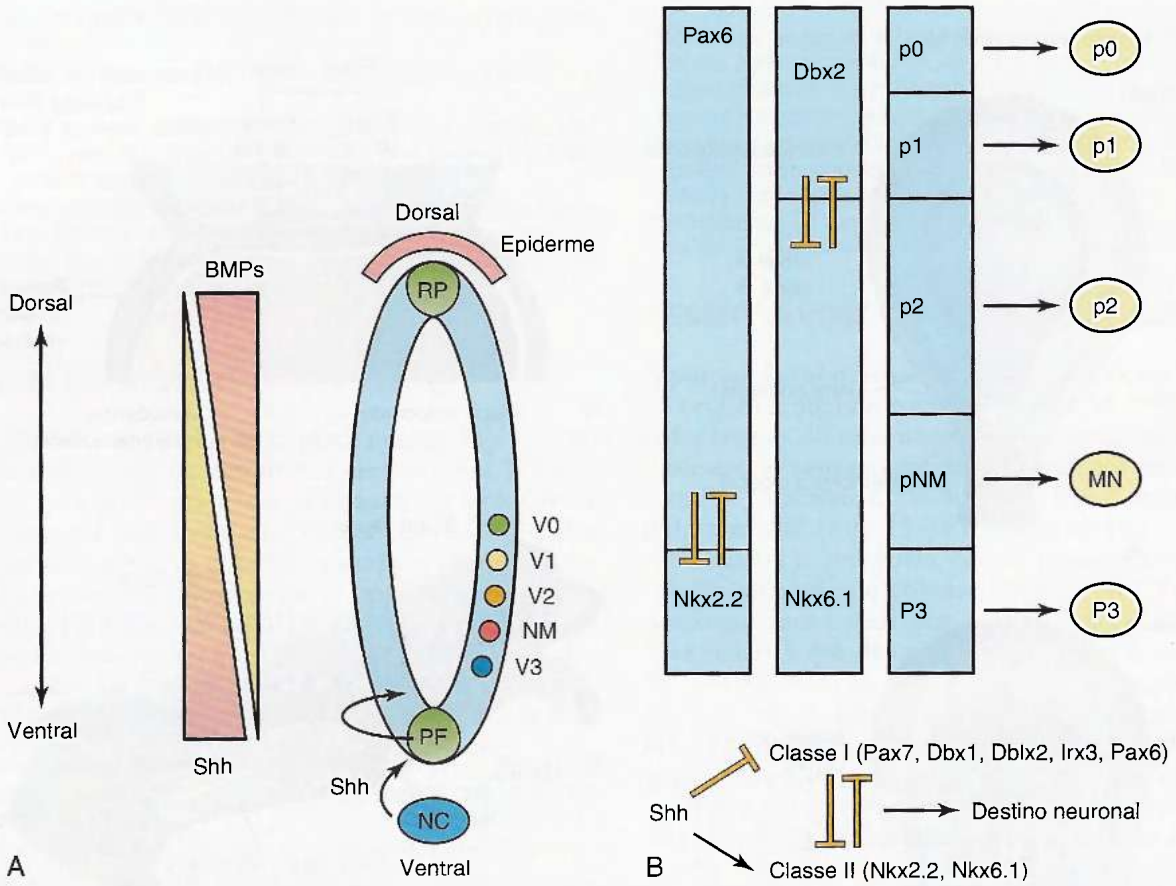


Figura 17-2. Fatores de transcrição e morfógenos especificam o destino dos progenitores no tubo neural ventral. **A,** *Sonic hedgehog* (Shh) é secretado pela notocorda (NC) e pela plataforma (PF) do tubo neural em um gradiente ventral a dorsal. De forma semelhante, proteínas morfogenéticas do osso (BMPs), membros da superfamília β do fator de crescimento transformador, são secretados pela placa tectal (PT) do tubo neural e a epiderme que o cobre, em um gradiente dorsal a ventral. Esses gradientes opostos de morfogênese determinam o destino dorsal-ventral das células. **B,** Os gradientes de concentração de Shh definem os domínios de expressão ventral de fatores de transcrição de *homeobox* de classe I (reprimido) e de classe II (ativado). Interações negativas recíprocas ajudam a estabelecer fronteiras da expressão de genes na medula espinhal ventral embrionária. p, progenitor; NM, neurônio motor; V, interneurônio ventral. (Cortesia de Dr. David Eisenstat, Department of Human Anatomy and Cell Science, e Dr. Jeffrey T. Wigle, Department of Biochemistry and Medical Genetics, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada. Adaptado de Jesse TM: Neuronal specification in the spinal cord: inductive signals and transcription codes. Nat Reve Genet. 1:20, 2000.)

A proliferação e a diferenciação de células neuroepiteliais na medula espinhal em desenvolvimento levam à formação de paredes espessas e de delgadas placas do teto e do assoalho (Fig. 17-5*B*). O espessamento diferencial das paredes laterais da medula espinhal produz, rapidamente, um sulco longitudinal raso de ambos os lados – o **sulco limitante** (Figs. 17-5*B* e 17-7). Esse sulco separa a parte dorsal, a **placa** (lâmina) **alar**, da parte ventral, a **placa** (lâmina) **basal**. As placas alar e basal formam saliências longitudinais que se estendem por quase toda a extensão da medula espinhal em desenvolvimento. Essa separação regional é de fundamental importância porque, mais tarde, as placas alar e basal se associam a funções aferentes e eferentes, respectivamente.

Os corpos celulares das placas alares formam as colunas cinzentas dorsais, que se estendem por todo o comprimento da medula espinhal. Em cortes transversais da medula, essas colunas são os **cornos dorsais cinzentos**. Os neurônios dessas colunas constituem os núcleos aferentes, e grupos desses núcleos formam as colunas cinzentas dorsais. Com o crescimento das placas alares, forma-se o septo mediano dorsal. Os corpos celulares das placas basais formam as colunas cinzentas ventrais e laterais. Em cortes transversais da medula espinhal, essas colunas constituem os **cornos cinzentos ventrais** e **cornos cinzentos laterais**, respectivamente (Fig. 5-7*C*). Os axônios das células do corno ventral crescem para fora da medula espinhal e formam as raízes dorsais dos nervos espinhais. Com o crescimento das placas basais, elas produzem uma saliência ventral de ambos os lados do plano mediano. Enquanto isso ocorre, forma-se o **septo mediano ventral** e se desenvolve na superfície ventral da medula espinhal um sulco longitudinal profundo – a **fissura mediana ventral**.

Desenvolvimento dos Gânglios Espinhais

Os neurônios unipolares nos **gânglios espinhais** (gânglios da raiz dorsal) derivam de **células da crista neural** (Figs. 17-8 e 17-9). Inicialmente, as células dos gânglios espinhais são bipolares, mas os dois prolongamentos axonais

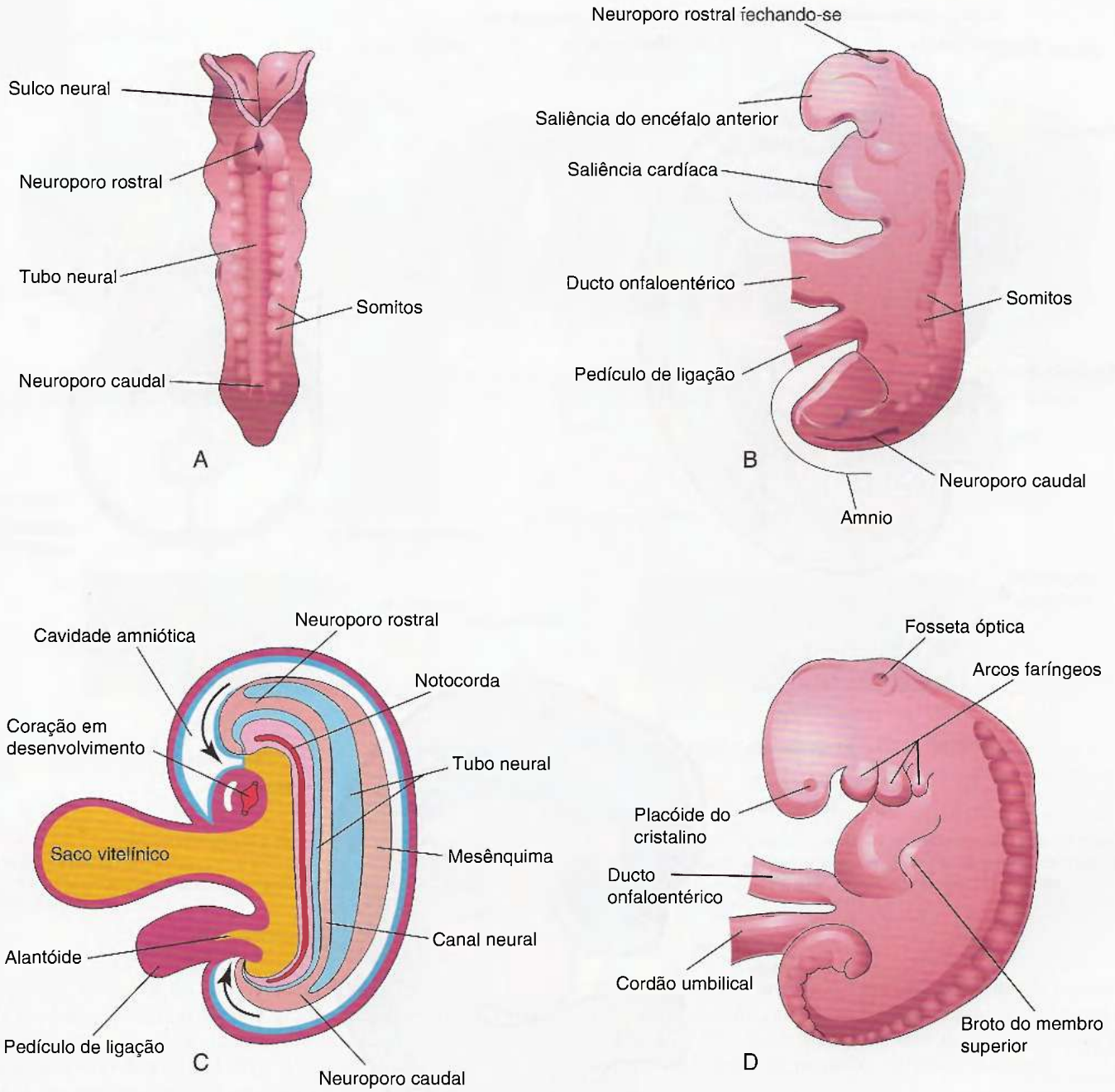


Figura 17-3. **A**, Vista dorsal de um embrião de cerca de 23 dias mostrando a fusão das pregas neurais, formando o tubo neural. **B**, Vista lateral de um embrião com cerca de 24 dias mostrando a saliência do encéfalo anterior e o fechamento do neuroporo rostral. **C**, Corte sagital desse embrião mostrando a comunicação transitória do canal neural com a cavidade amniótica (*setas*). **D**, Vista lateral de um embrião com cerca de 27 dias. Note que os neuroporos mostrados em **B** estão fechados.

logo se unem, formando um T. Os dois prolongamentos das células dos gânglios espinhais possuem características estruturais de axônios, mas o prolongamento periférico é um dendrito, pois conduz em direção ao corpo celular. O prolongamento periférico das **células do gânglio espinhal** vão através dos nervos espinhais para terminações sensoriais em estruturas somáticas ou viscerais (Fig. 17-8). Os prolongamentos centrais penetram a medula espinhal e constituem as **raízes dorsais dos nervos espinhais.**

Formação das Meninges da Medula Espinhal

O mesênquima que circunda o tubo neural (Fig. 17-3*E*) se condensa para formar uma membrana denominada **meninge primitiva** ou **meninge**. A camada externa dessa membrana se espessa, para formar a **dura-máter** (Fig. 17-10). A camada interna, a pia-aracnóide, composta da pia-máter e aracnóide-máter (**leptomeninge**), é derivada das células da crista neural. Dentro das leptomeninges, aparecem espaços preenchidos por líquido, que logo

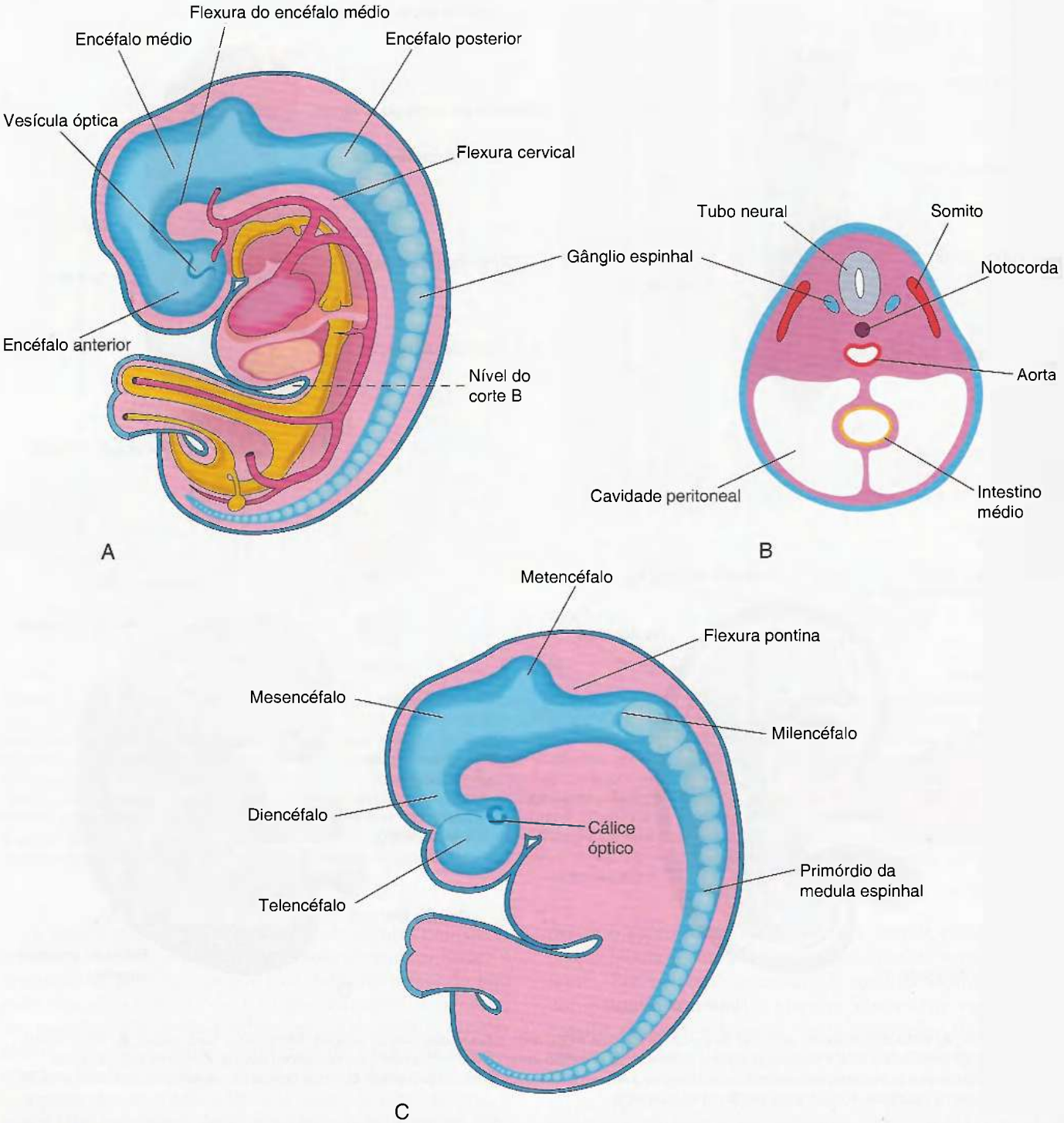


Figura 17-4. **A**, Vista lateral de um embrião de cerca de 28 dias mostrando as três vesículas encefálicas primárias: encéfalo anterior, encéfalo médio e encéfalo posterior. Duas flexuras delimitam essas três divisões primárias do encéfalo. **B**, Corte transversal desse embrião mostrando o tubo neural, que dará origem à medula espinhal nessa região. Os gânglios espinhais derivados da crista neural também são mostrados. **C**, Vista esquemática lateral do sistema nervoso central de um embrião com 6 semanas mostrando as vesículas encefálicas secundárias e a flexura pontina. A flexura forma-se com o rápido crescimento do encéfalo.

coalescem para formar o **espaço subaracnóideo**. A origem da pia-máter e da aracnóide a partir de uma única camada é evidenciada no adulto pelas **trabéculas aracnóideas** – numerosas faixas delicadas de tecido conjuntivo que passam entre a pia e a aracnóide. O líquido cerebroespinhal (LCE) embrionário começa a se formar durante a quinta semana.

Mudanças de Posição da Medula Espinhal

No embrião, a medula espinhal estende-se por todo o comprimento do canal vertebral (Fig. 17-10*A*). Os nervos espinhais passam pelos forames intervertebrais próximo aos seus níveis de origem. Uma vez que a coluna vertebral e a dura-máter crescem mais rapidamente que a medula

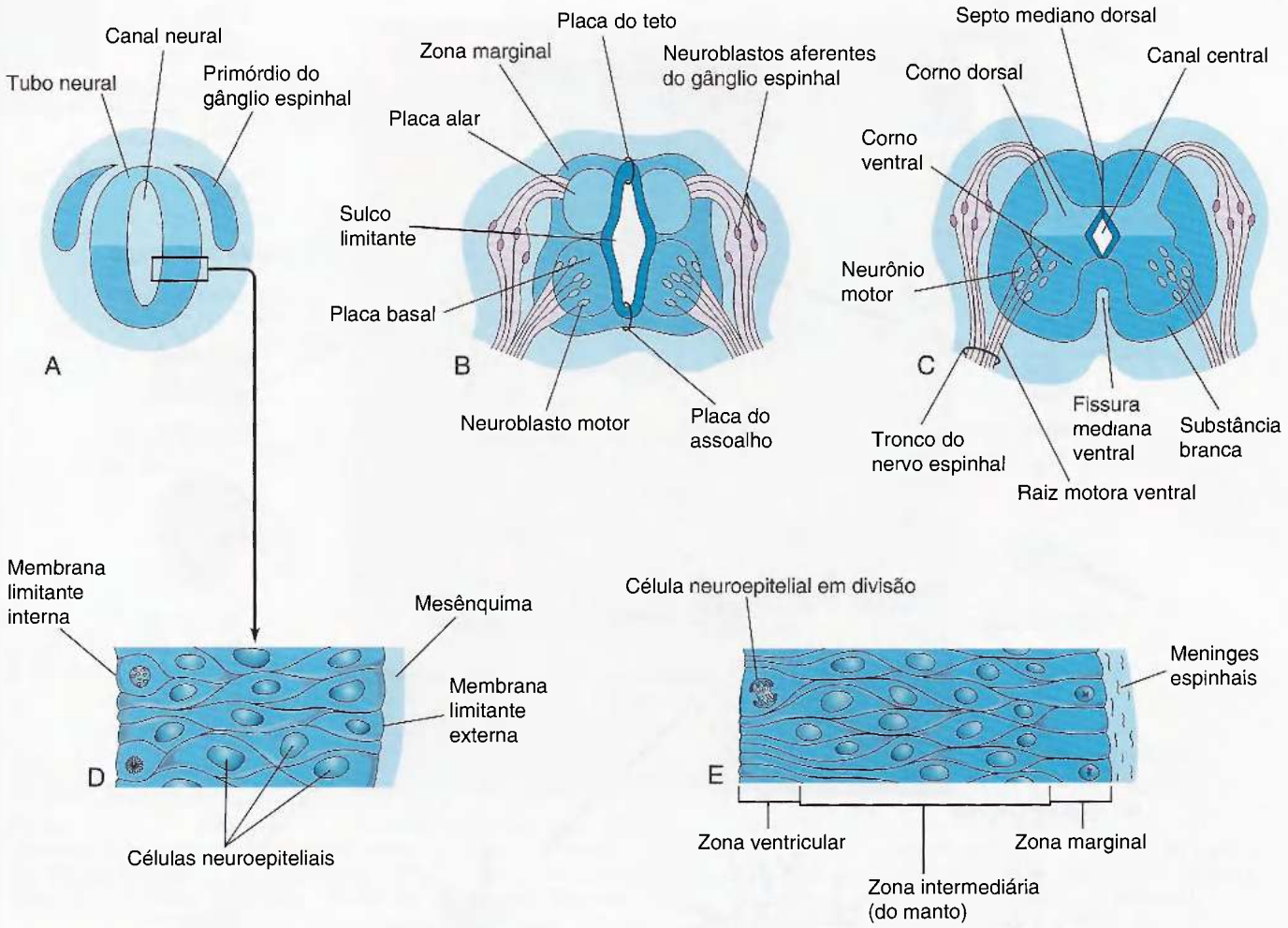


Figura 17-5. Diagrama ilustrando o desenvolvimento da medula espinhal. **A**, Corte transversal do tubo neural de um embrião de cerca de 23 dias. **B** e **C**, Cortes semelhantes com 6 e 9 semanas, respectivamente. **D**, Corte da parede do tubo neural mostrado em **A**. **E**, Corte da parede da medula espinhal em desenvolvimento mostrando suas três zonas. Em **A** a **C**, note que o canal neural do tubo neural converteu-se no canal central da medula espinhal.

espinhal, essa relação não persiste. A extremidade caudal da medula espinhal coloca-se gradualmente em níveis relativamente mais altos. Com 6 meses, ela está no nível da primeira vértebra sacral (Fig. 17-10*B*). A **medula espinhal no recém-nascido** termina no nível da segunda ou terceira vértebra lombar (Fig. 17-10*C*). **No adulto,** a **medula espinhal** geralmente termina na borda inferior da primeira vértebra lombar (Fig. 17-10*D*). Esse é o nível médio, pois a extremidade caudal da medula espinhal pode estar acima da 12ª vértebra torácica ou inferior à terceira vértebra lombar. Como resultado, as raízes nervosas espinhais, especialmente as dos segmentos lombar e sacral, correm obliquamente da medula espinhal até o nível correspondente da coluna vertebral. As raízes nervosas inferiores à extremidade terminal da medula espinhal – o **cone medular** (Latim [L]. *conus medullaris*) – formam um feixe de raízes nervosas, a **cauda eqüina**. Apesar de, no adulto, a dura-máter e a aracnóide-máter geralmente terminarem na vértebra S2, a pia-máter não o faz. Distalmente à extremidade caudal da medula espinhal, a pia-máter forma um longo filamento fibroso, o **filamento terminal** (L. *filum terminale*), que indica a linha de regressão da extremidade caudal da medula espinhal embrionária (Fig. 17-10*C*). Esse filamento vem do cone medular e se liga ao periósteo da primeira vértebra coccígea.

Mielinização das Fibras Nervosas

Na medula espinhal, as **bainhas de mielina** começam a se formar durante o período fetal tardio e continuam a fazê-lo durante o primeiro ano pós-natal. As **proteínas básicas da mielina**, uma família de isoformas de polipeptídios relacionadas, são essenciais para a mielinização. Em geral, os feixes de fibras se tornam mielinizados aproximadamente no momento em que se tornam funcionais. As raízes motoras mielinizam-se antes das raízes sensitivas. As bainhas de mielina que envolvem as fibras nervosas situadas na medula espinhal são formadas pelos **oligodendrócitos**. A membrana plasmática destes se enrola ao redor do axônio, formando um certo número de camadas (Fig. 17-11*F* a *H*). As bainhas de mielina ao redor de axônios de fibras nervosas periféricas são formadas

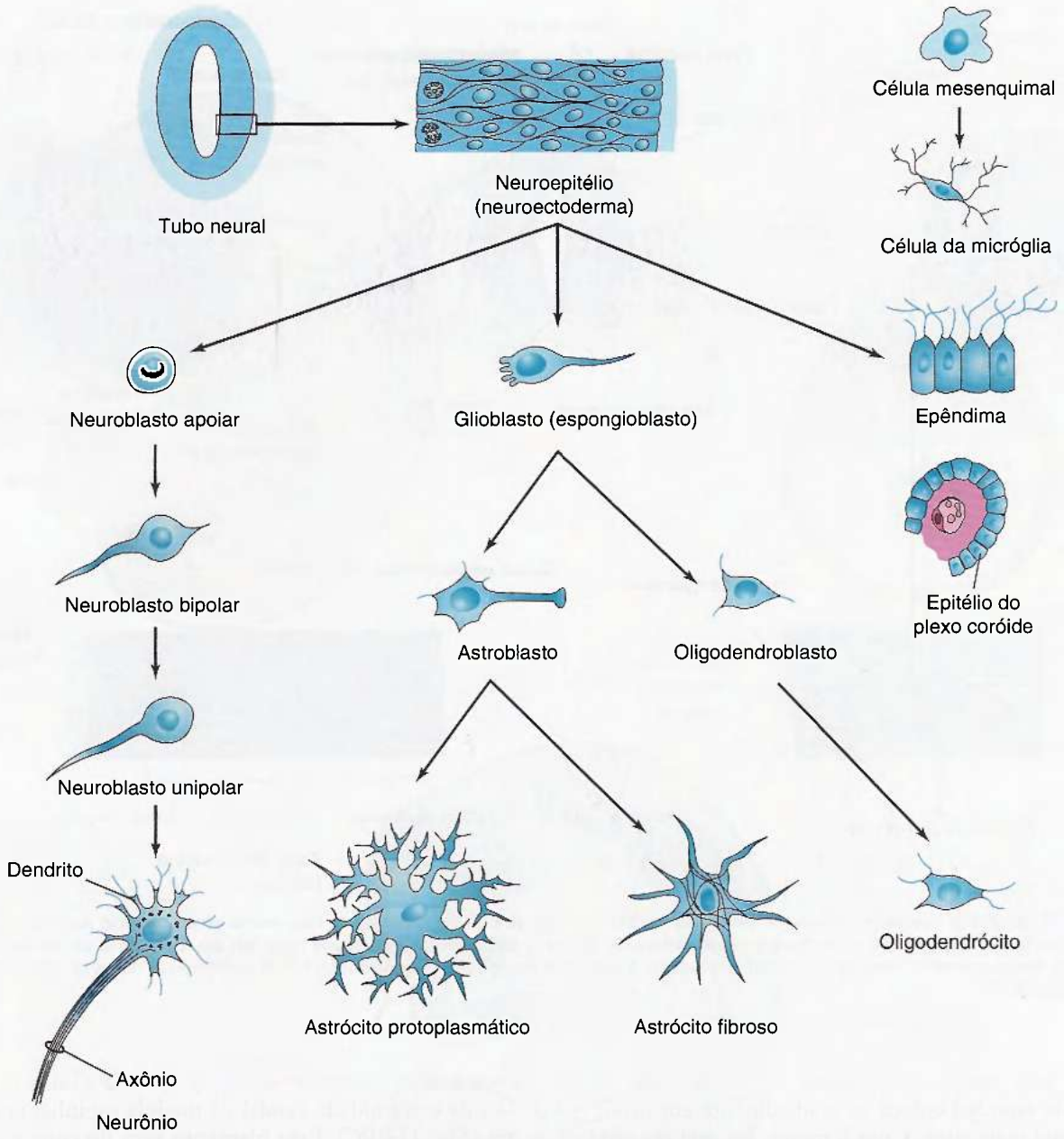


Figura 17-6. Histogênese das células do sistema nervoso central. Ao final do desenvolvimento, o neuroblasto multipolar (*embaixo à esquerda*) torna-se uma célula nervosa ou neurônio. As células neuroepiteliais dão origem a todos os neurônios e às células da macróglia. As células da micróglia derivam do mesênquima, que invade o SNC em desenvolvimento juntamente com os vasos sangüíneos.

pelas membranas plasmáticas de **células do neurolema** (células de Schwann), análogas aos oligodendrócitos. Essas células neurogliais são originadas de células da crista neural que migram para a periferia e se enrolam em torno dos axônios de neurônios somáticos motores e dos neurônios autônomos motores pré-ganglionares quando estes saem do sistema nervoso central (Figs. 17-8 e 17-11*A* a *E*). Essas células também se enrolam em torno dos prolongamentos centrais e periféricos dos neurônios sensitivos somáticos e viscerais, assim como em torno dos axônios dos neurônios motores autônomos pós-sinápticos. Começando aproximadamente com 20 semanas, as fibras nervosas periféricas tomam um aspecto esbranquiçado, resultante do depósito de mielina.

Anomalias Congênitas da Medula Espinhal

A maioria das anomalias congênitas da medula espinhal resulta de defeitos no fechamento do tubo neural durante a quarta semana do desenvolvimento. Esses **defeitos do tubo neural** (**DTNs**) afetam os tecidos sobrepostos à medula espinhal: meninges, arcos vertebrais, músculos e pele (Fig. 17-12*B* a *D*). Anomalias envolvendo os arcos vertebrais são denominadas **espinha bífida**. Esse termo indica a falta de fusão das metades dos **arcos vertebrais**, comum a todos os tipos de espinha bífida. Anomalias graves também envolvem a medula espinhal e as meninges. A espinha bífida vai desde casos clinicamente significativos a pequenas anomalias sem importância.

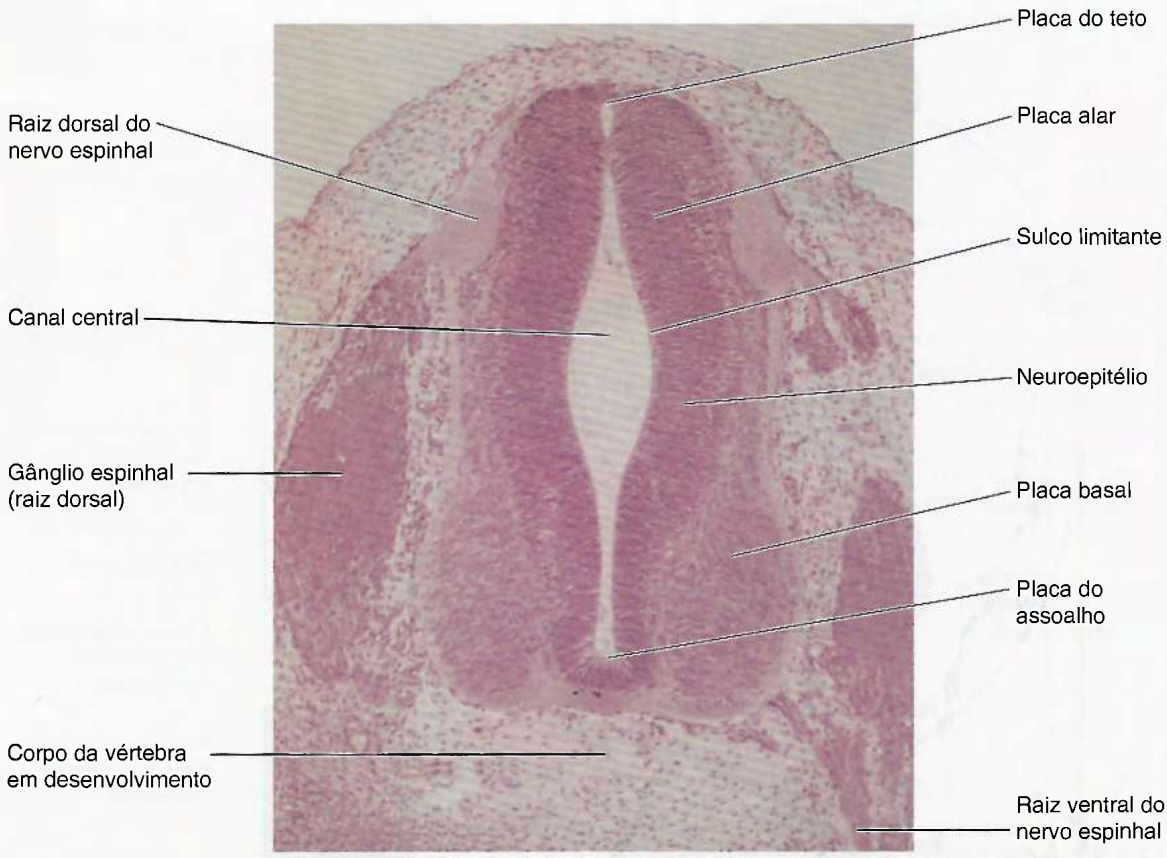


FIGURA 17-7. Corte transversal de um embrião (× 100) no estágio 16 de Carnegie, cerca de 40 dias. A raiz ventral do nervo espinhal é constituída de fibras nervosas provenientes de neuroblastos da placa basal (corno ventral em desenvolvimento da medula espinhal), enquanto a raiz dorsal é formada por prolongamentos nervosos provenientes de neuroblastos do gânglio (raiz dorsal). (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

SEIO DÉRMICO ESPINHAL

A presença de uma depressão da pele no plano mediano das costas, na região sacral, pode estar associada a um seio dérmico espinhal (Fig. 17-13). A depressão indica a região do fechamento do neuroporo caudal no final da quarta semana; por isso, essa depressão representa o último local em que o ectoderma da superfície se separou do tubo neural. Em alguns casos, a depressão está ligada à dura-máter por um cordão fibroso.

ESPINHA BÍFIDA OCULTA

Esse defeito do arco vertebral é o resultado de uma falha no crescimento normal das metades embrionárias do arco e na fusão destes no plano mediano (Fig. 17-12*A*). A espinha bífida oculta ocorre nas vértebras L5 ou S1 em cerca de 10% de pessoas consideradas normais. Em sua forma menor, a única evidência de sua presença pode ser uma pequena depressão com um tufo de pêlos (Fig. 17-14). A espinha bífida oculta geralmente não apresenta sintomas clínicos. Uma pequena percentagem das crianças afetadas tem defeitos funcionalmente significativos da medula espinhal subjacente e das raízes dorsais.

ESPINHA BÍFIDA CÍSTICA

Tipos graves de espinha bífida, que envolvem a protrusão da medula espinhal e/ou das meninges através do defeito no arco vertebral, são denominados coletivamente **espinha bífida cística**, em virtude do saco semelhante a um cisto associado a essas anomalias (Figs. 17-12*B* a *D*, 17-15 e 17-16). A espinha bífida cística ocorre cerca de uma vez em cada 1.000 nascimentos.

Quando o saco contém meninges e líquido cerebroespinhal, a anomalia é denominada **espinha bífida com meningocele** (Fig. 17-12*B*). A medula espinhal e as raízes espinhais estão em sua posição normal, mas podem existir anomalias na medula espinhal. Se a medula espinhal e/ou as raízes nervosas estiverem incluídas no saco, a anomalia é denominada **espinha bífida com meningomielocele** (Figs. 17-12*C*, 17-16 e 17-17).

A espinha bífida cística apresenta uma considerável variação em relação à sua incidência geográfica. Nas Ilhas Britânicas, p. ex., a incidência varia de 4,2 em 1.000 recém-nascidos ao sul do País de Gales, a 1,5 em 1.000 no sudeste da Inglaterra. Casos graves de espinha bífida com meningomielocele envolvendo várias vértebras estão freqüentemente associados à ausência parcial do encéfalo – **meroanencefalia** (Figs. 17-13 e 17-19). A espinha bífida cística apresenta graus variáveis de déficit neurológico, dependendo da posição e da extensão da lesão. Geralmente, há uma perda de sensibilidade do dermátomo

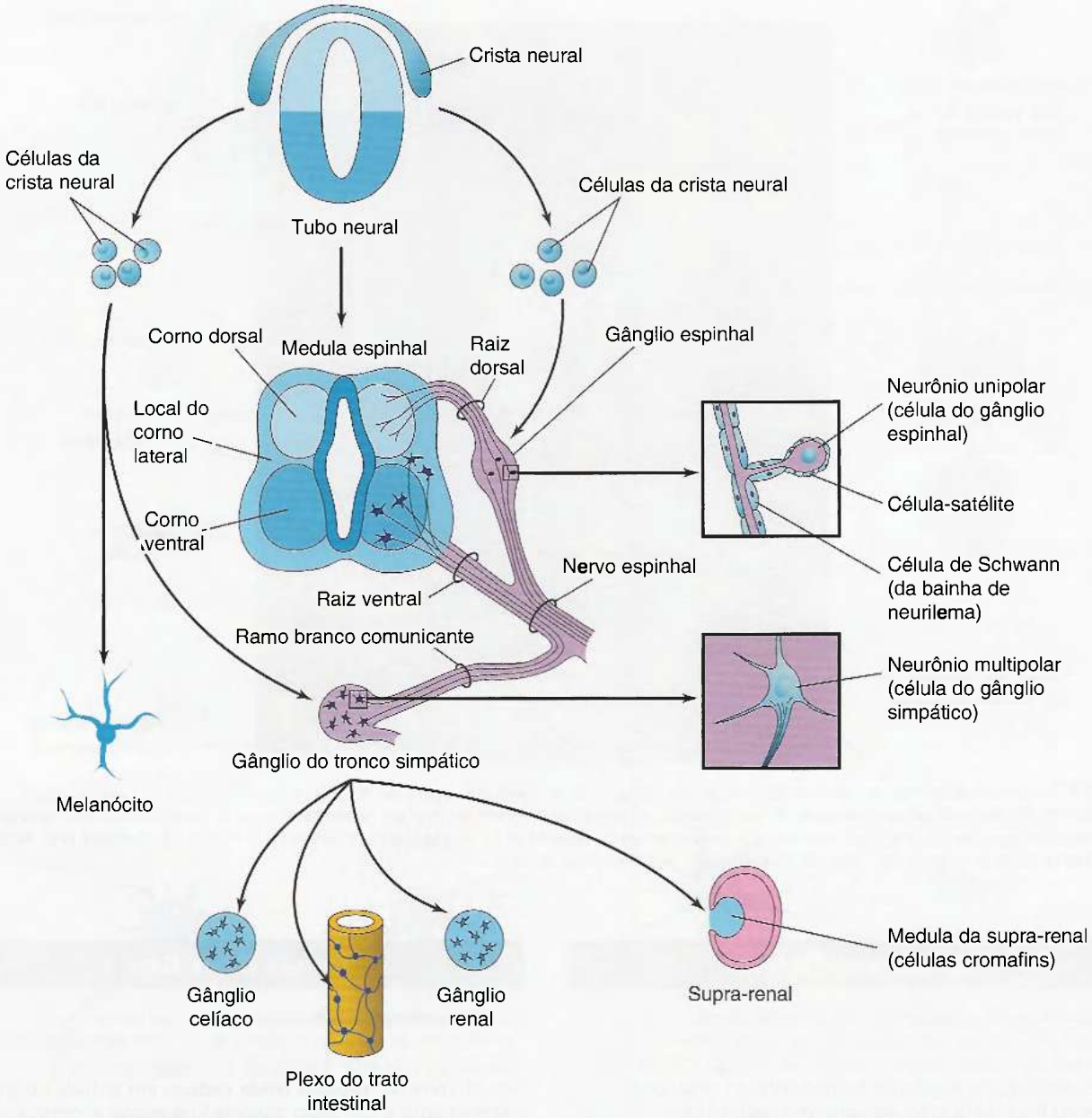


Figura 17-8. Desenhos mostrando alguns derivados da crista neural. As células da crista neural também se diferenciam nas células dos gânglios aferentes dos nervos cranianos e em muitas outras estruturas (Capítulo 5). A formação de um nervo espinhal também é ilustrada.

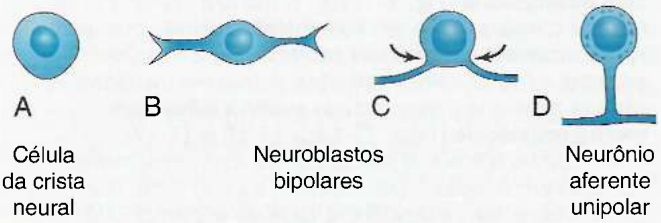


Figura 17-9. **A** a **D**, Diagramas de estágios sucessivos na diferenciação de uma célula da crista neural em um neurônio aferente unipolar num gânglio espinhal.

correspondente, juntamente com paralisia completa ou parcial dos músculos esqueléticos. O nível da lesão determina a área de **anestesia** (área da pele sem sensibilidade) e os músculos afetados. A **paralisia dos esfíncteres** (esfíncteres vesical e/ou anal) é comum nas **meningomieloceles lombossacrais** (Figs. 17-15 a 17-17). Quase invariavelmente, há uma **anestesia em sela** quando ocorre envolvimento dos esfíncteres, isto é, há perda de sensibilidade da região que faz contato com a sela durante o cavalgar.

Há forte suspeita de espinha bífida cística e/ou meroanencefalia no útero quando se observam **altos níveis de alfa-fetoproteína** (AFP) no líquido amniótico (Capítulo 6). A AFP também pode estar elevada no soro sangüíneo materno. A amniocentese é geralmente recomendada para mulheres grávidas, com altos níveis de AFP no soro, a fim

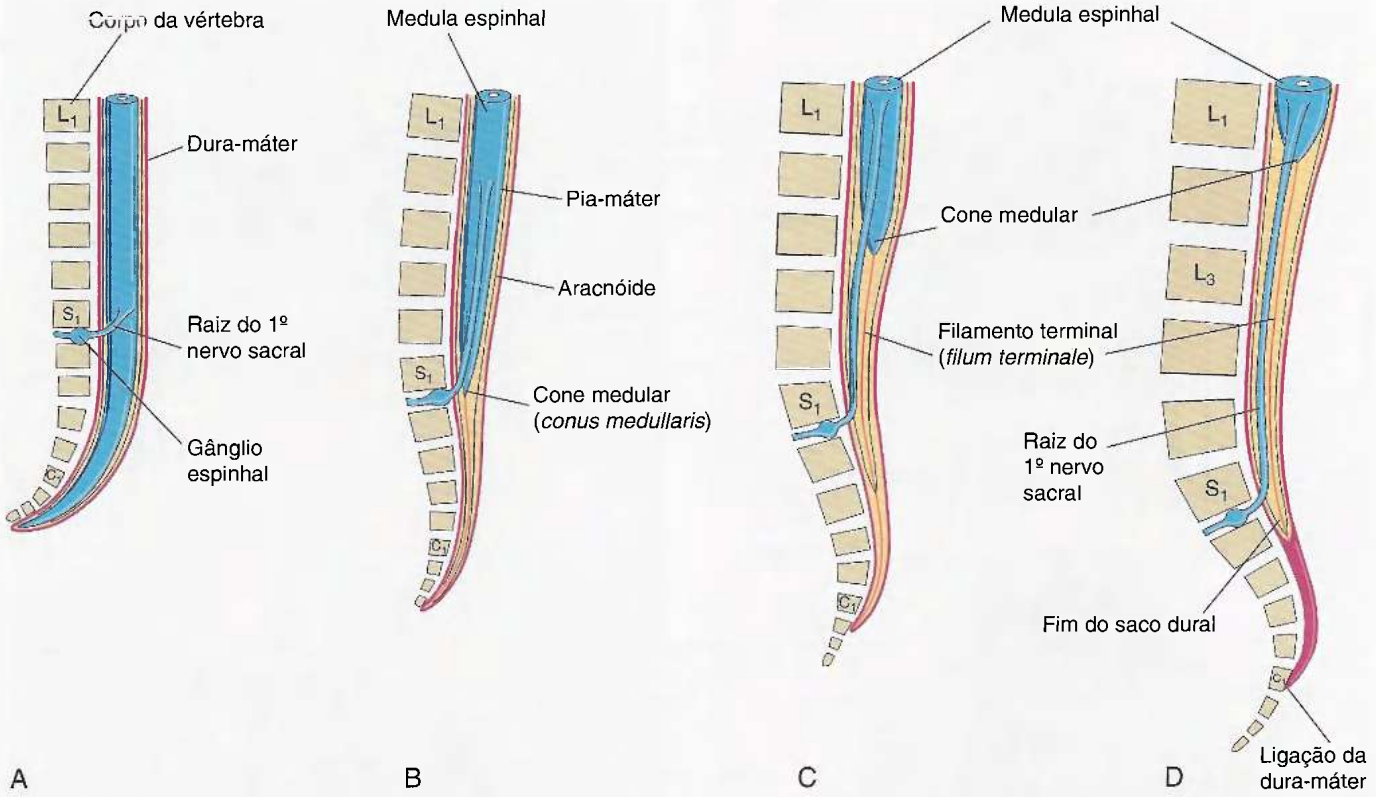


Figura 17-10. Desenhos mostrando a posição da extremidade caudal da medula espinhal em relação à coluna vertebral e meninges em vários estágios do desenvolvimento. A crescente inclinação da raiz do primeiro nervo sacral também é ilustrada. **A**, Com 8 semanas. **B**, Com 24 semanas. **C**, Recém-nascido. **D**, Adulto.

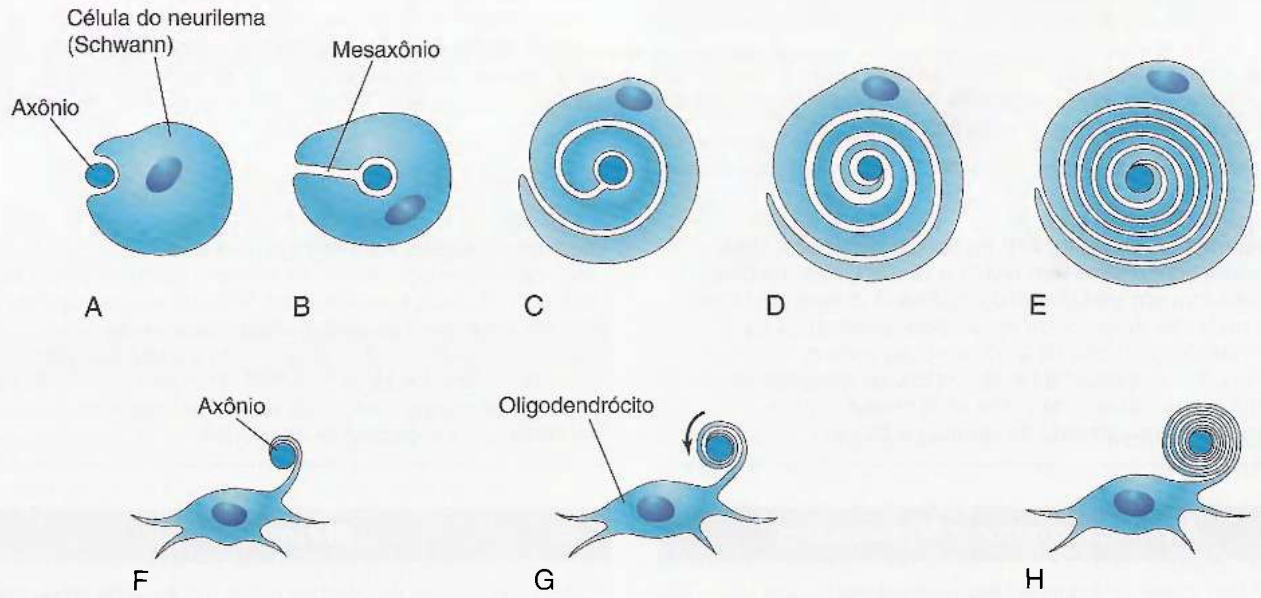


Figura 17-11. Esquemas ilustrando a mielinização de fibras nervosas. **A** a **E**, Estágios sucessivos da mielinização de um axônio de uma fibra nervosa periférica por uma célula do neurilema. Primeiro, o axônio faz uma indentação na célula; a célula então gira em torno do axônio enquanto o mesaxônio (local da invaginação) se alonga. O citoplasma entre as camadas da membrana celular se condensa gradualmente. O citoplasma permanece dentro da bainha entre a mielina e o axônio. **F** a **H**, Estágios sucessivos da mielinização de uma fibra nervosa no SNC por um oligodendrócito. Um prolongamento da célula da neuroglia enrola-se em torno do axônio, e as camadas interpostas de citoplasma se deslocam para o corpo da célula.

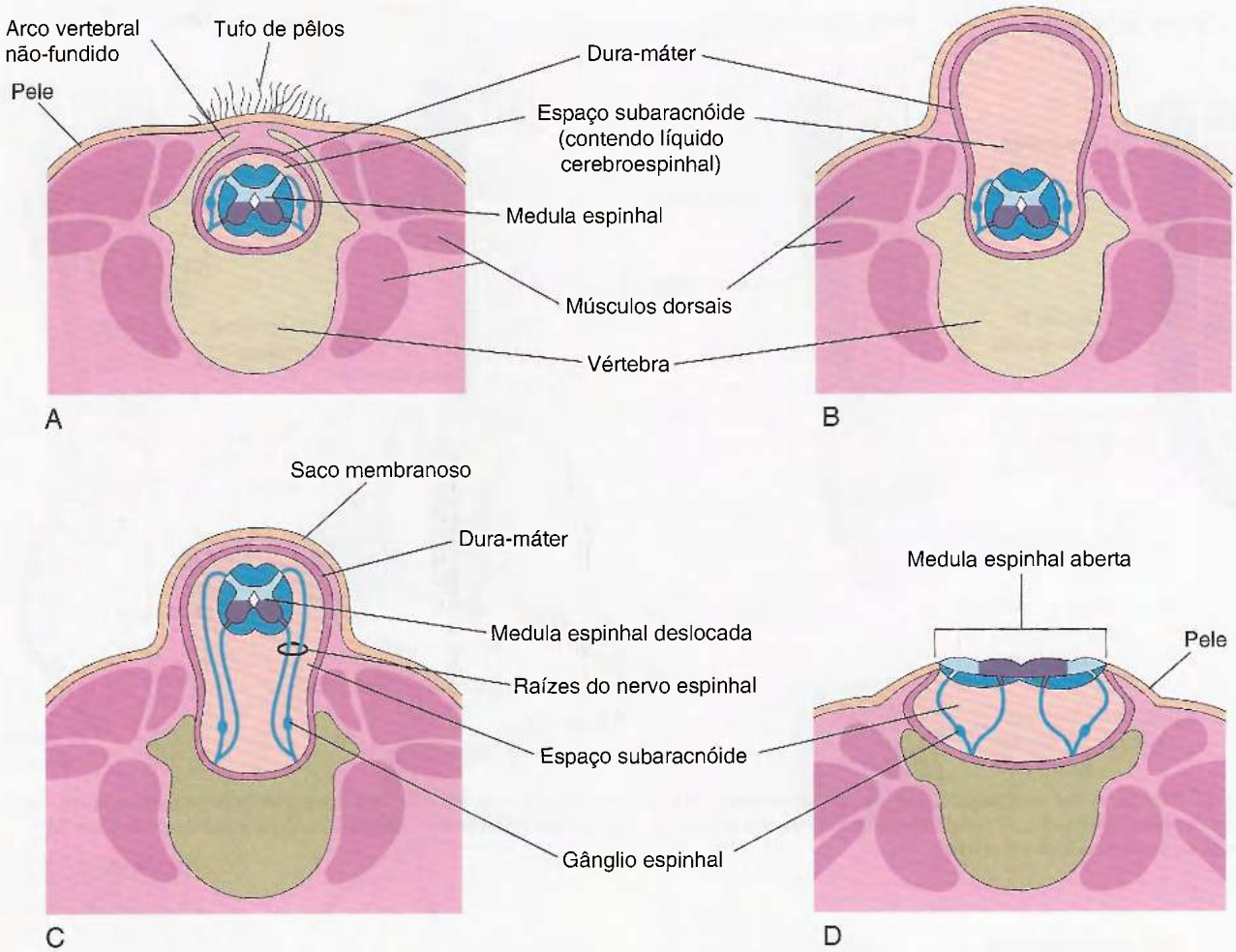


Figura 17-12. Esquemas ilustrando vários tipos de espinha bífida e as anomalias do arco vertebral, medula espinhal e meninges comumente associadas. **A**, Espinha bífida oculta. Observe os arcos vertebrais não fundidos. **B**, Espinha bífida com meningocele. **C**, Espinha bífida com meningomielocele. **D**, Espinha bífida com mielosquise. Os tipos ilustrados em **B** a **D** recebem a denominação coletiva de espinha bífida cística por causa do saco semelhante a um cisto associado a eles.

de determinar o nível de AFP no líquido amniótico. Uma varredura com o ultra-som revela a presença de um DTN que resultou em espinha bífida cística. A coluna vertebral fetal pode ser evidenciada no ultra-som com 10 a 12 semanas de gestação (8 a 10 semanas após a concepção), e a espinha bífida cística, se presente, é muitas vezes visualizada como uma massa cística adjacente à área afetada da coluna vertebral.

Meningomielocele e Meningoceles

Esse tipo grave de espinha bífida cística está, com freqüência, associado a um déficit neurológico acentuado da parte inferior ao nível do saco que faz protrusão. Esse déficit ocorre porque o tecido nervoso é incorporado à parede do saco, prejudicando o desenvolvimento das fibras nervosas. As **meningomieloceles** podem estar cobertas por pele ou por uma membrana delgada, que se rompe com facilidade (Figs. 17-15*A*, 17-16 e 17-17).

A espinha bífida com meningomielocele é uma anomalia mais comum e muito mais grave do que a espinha bífida com meningocele. As meningoceles e as meningomieloceles podem ocorrer em qualquer ponto da coluna vertebral, mas são mais freqüentes nas regiões lombar e sacral (Fig. 17-19). Alguns casos de meningomielocele estão associados a **craniolacunia** (formação defeituosa da calvária). Isso leva à presença de áreas deprimidas, não-ossificadas, nas superfícies internas dos ossos chatos da calvária.

Mielosquise

O tipo mais grave de espinha bífida é a **espinha bífida com mielosquise** (Figs. 17-12*D* e 17-13). Nesses casos, a medula espinhal na área afetada está aberta porque as pregas neurais não se fundiram (Gr. *schisis*, fenda). Como resultado, a medula espinhal é representada por uma massa achatada de tecido nervoso. A espinha bífida com mielosquise pode resultar de DTN causado por um crescimento excessivo da placa neural (Fig. 17-18). Conseqüentemente, o neuroporo caudal não se fecha no final da quarta semana.

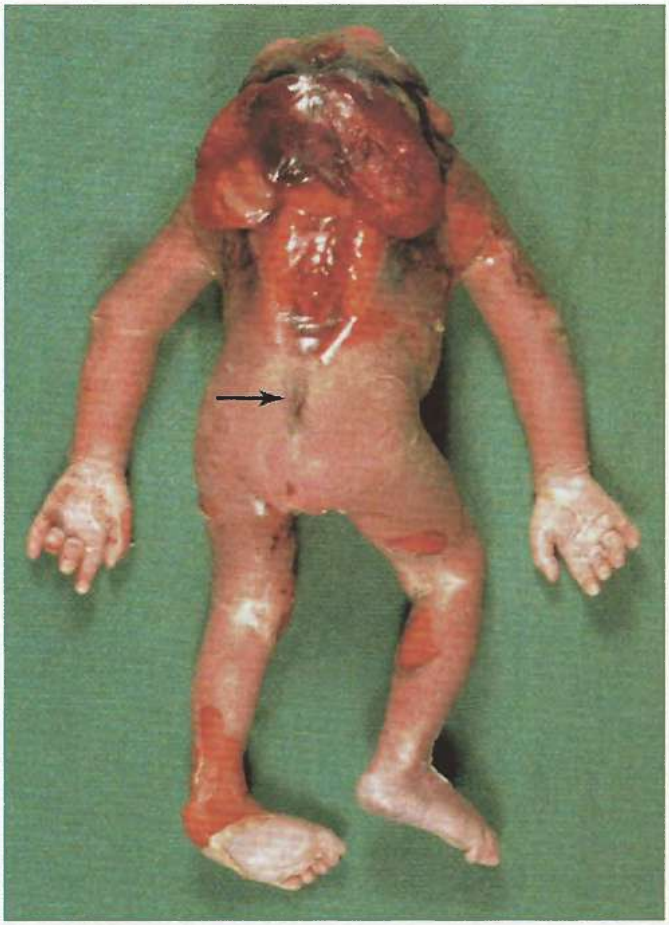


Figura 17-13. Fotografia de um feto com 20 semanas de gestação com um defeito grave do tubo neural, incluindo acrania, regressão cerebral (meroanencefalia [anencefalia]), iniencefalia (aumento do forame magno) e uma ondulação sacral (*seta*). (Cortesia do Dr. Marc Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

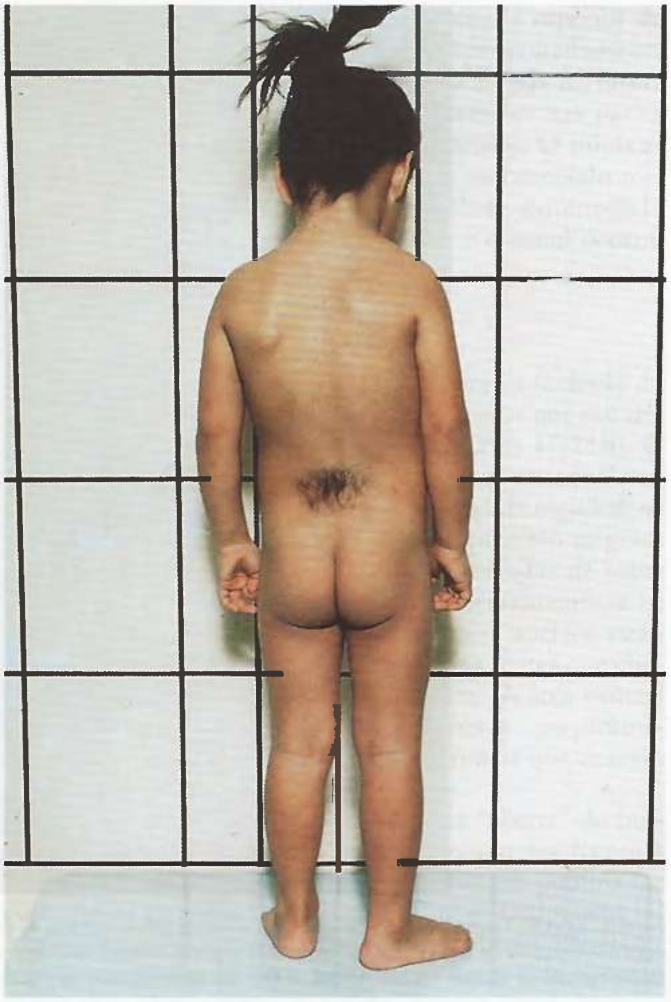


Figura 17-14. Uma menina apresentando uma área com tufo de pêlos na região lombossacral, indicando o local de uma espinha bífida oculta. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Etiologia dos Defeitos do Tubo Neural

Não há duvidas de que fatores nutricionais e ambientais desempenham um papel na produção de DTNs. Estudos demonstram que suplementos de vitaminas e ácido fólico tomados antes da concepção e continuados por pelo menos três meses durante a gravidez reduzem a incidência de DTNs. Como resultado, o serviço de saúde pública dos Estados Unidos recomendou em 1992 que "todas a mulheres na idade fértil e com possibilidade de engravidar deviam consumir diariamente 0,4 mg, 400 µg de ácido fólico." Certas drogas aumentam o risco de meningomieiocele (p. ex., ácido valpróico). Esse anticonvulsivante causa DTN em 1% a 2% das gestações quando tomado durante a fase inicial da gestação (quarta semana do desenvolvimento), época em que as pregas neurais estão se fundindo (Fig. 17-19). Animais prenhes expostos a hipotermia ou a altos níveis de vitamina A têm ninhadas com DTNs.

DESENVOLVIMENTO DO ENCÉFALO

A região do **tubo neural** cefálica ao quarto par de somitos dá origem ao encéfalo. A fusão das pregas neurais da região cefálica e o fechamento do neuroporo rostral formam as três vesículas encefálicas primárias das quais se forma o encéfalo (Fig. 17-20). As três **vesículas encefálicas primárias** formam o:

- Encéfalo anterior (prosencéfalo).
- Encéfalo médio (mesencéfalo).
- Encéfalo posterior (rombencéfalo).

Durante a quinta semana, o encéfalo anterior se divide parcialmente em duas **vesículas encefálicas secundárias**, o *telencéfalo* e o *diencéfalo*; o encéfalo médio não se divide; o encéfalo posterior se divide parcialmente em *metencéfalo* e *mielencéfalo*; conseqüentemente, formam-se cinco vesículas encefálicas primitivas.



FIGURA 17-15. Fotografia de crianças com espinha bífida cística. **A**, Espinha bífida com meningomielocele na região lombar. **B**, Espinha bífida com mielosquise na região lombar. Note que o envolvimento dos nervos afetou os membros inferiores. (Cortesia do Dr. Dwight Parkinson, Departament of Surgey e Department of Human Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)



FIGURA 17-16. Fotografia das costas de um recém-nascido com uma grande meningomielocele lombar. O defeito do tubo neural (DTN) está coberto por uma membrana delgada. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Flexuras Cefálicas

Durante a quarta semana, o encéfalo do embrião cresce rapidamente e se dobra ventralmente com a prega cefálica. Esta produz a **flexura mesencefálica**, na região do encéfalo médio, e a **flexura cervical**, na junção do encéfalo posterior com a medula espinhal (Fig. 17-21*A*). Mais tarde, o crescimento desigual do encéfalo entre essas duas flexuras produz a **flexura pontina** na direção oposta. Essa flexura causa um adelgaçamento do teto do encéfalo posterior.

Inicialmente, o encéfalo primitivo tem a mesma estrutura básica da medula espinhal em desenvolvimento; entretanto, as flexuras encefálicas produzem uma considerável variação do contorno das secções transversais nos diferentes níveis do encéfalo e na posição das substâncias cinzenta e branca. O **sulco limitante** avança cefalicamente até a junção do encéfalo médio com o encéfalo anterior, e as placas alares e basais somente são identificáveis no encéfalo médio e no encéfalo posterior (Fig. 17-5*C*).

Encéfalo Posterior

A *flexura cervical* separa o encéfalo posterior da medula espinhal (Fig. 17-21*A*). Mais tarde, essa junção é defini-



Figura 17-17. Fotografia de um feto feminino (19 semanas) mostrando um defeito aberto da medula espinhal na região lombossacral (espinha bífida com mielosquise). (Cortesia do Dr. Joseph R. Siebert, Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, Washington.)

da arbitrariamente como o nível da radícula superior do primeiro nervo cervical, localizado aproximadamente no forame magno. A *flexura pontina*, localizada na futura região da ponte, divide o encéfalo posterior nas partes caudal (mielencéfalo) e rostral (metencéfalo). O **mielencéfalo** torna-se a **medula oblonga**, e o **metencéfalo** torna-se a **ponte** e o **cerebelo**. A cavidade do encéfalo posterior torna-se o **quarto ventrículo** e o **canal central** no bulbo.

Mielencéfalo

A porção caudal do mielencéfalo (porção fechada do bulbo) assemelha-se à medula espinhal tanto por seu desenvolvimento como por sua estrutura (Fig. 17-21*B*). O **canal neural** do tubo neural forma um pequeno *canal central*. Diferentemente do que ocorre na medula espinhal, os neuroblastos das placas alares do mielencéfalo migram para a zona marginal e formam áreas isoladas de substância cinzenta – os **núcleos gráceis**, medialmente, e os **núcleos cuneiformes**, lateralmente. Esses núcleos estão associados aos tratos de nomes correspondentes que chegam ao bulbo vindos da medula espinhal. A área ventral do bulbo contém um par de feixes de fibras – as **pirâmides** – constituídas de fibras corticoespinhais que descem do córtex cerebral em desenvolvimento.

A parte rostral do mielencéfalo (parte "aberta" do bulbo) é larga e bastante achatada, sobretudo em frente à flexura pontina (Fig. 17-21*C* e *D*). A flexura pontina faz com que as paredes laterais do bulbo se desloquem lateralmente como as páginas de um livro aberto. Esta também leva a **placa do teto** a se tornar distendida e muito adelgaçada. Além disso, a cavidade dessa parte do mielencéfalo (a parte do futuro quarto ventrículo) torna-se

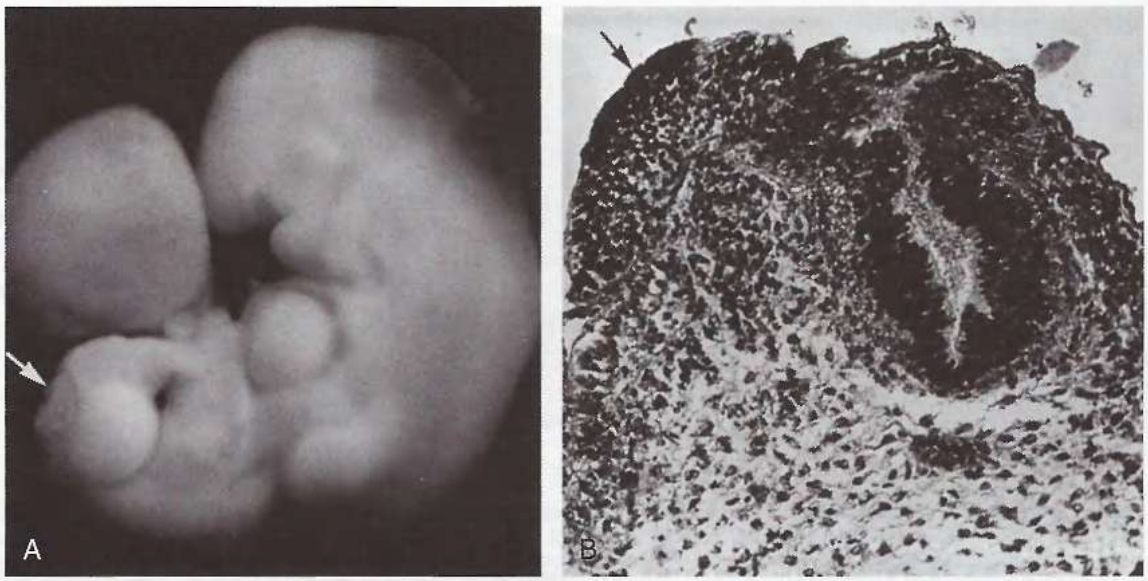


Figura 17-18. **A**, Fotografia de um embrião humano com cerca de 30 dias. A *seta branca* indica o local do DTN resultante do não-fechamento do neuroporo caudal. Normalmente, esse neuroporo já está fechado com 28 dias. **B**, Fotomicrografia de um corte transversal através do DTN. A *seta preta* indica uma prega anormal do tecido neural, que se estende sobre o lado esquerdo do embrião. Parece que esse crescimento excessivo da prega neural impediu o fechamento do tubo neural. (De Lemire RJ, Shepard TH, Alvord JE Jr.: Caudal myeloschisis (lumbo-sacrai sipina bífida cystica) in a five millimeter (horizon XIV) human embryio. Anat Rec 152:9, 1965.)

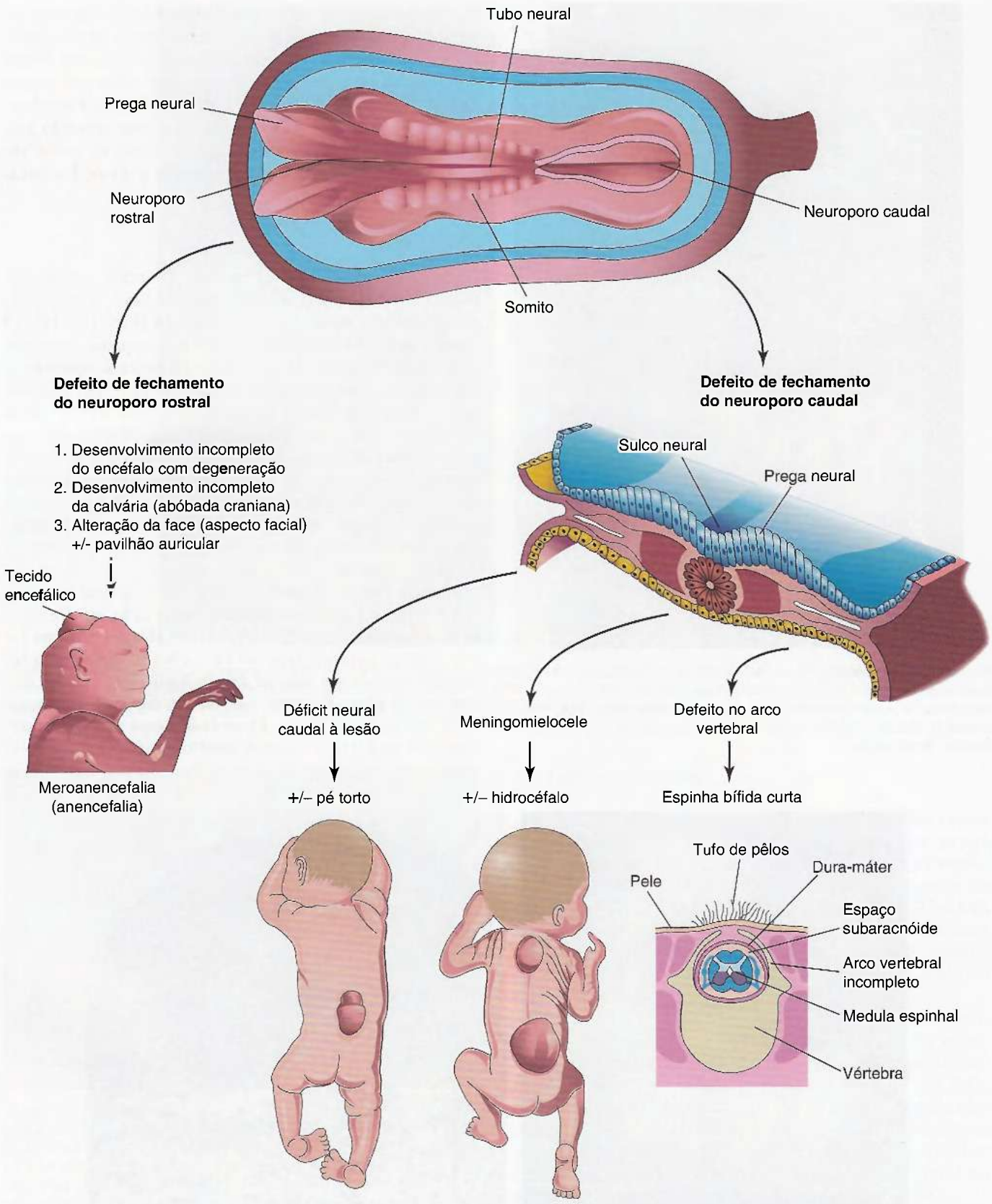


Figura 17-19. Esquemas explicando a base embriológica do DTN. A meroanencefalia, ausência parcial do encéfalo, resulta de um fechamento defeituoso do neuroporo rostral, e a meningomielocele resulta de um fechamento defeituoso do neuroporo caudal. (Modificado de Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

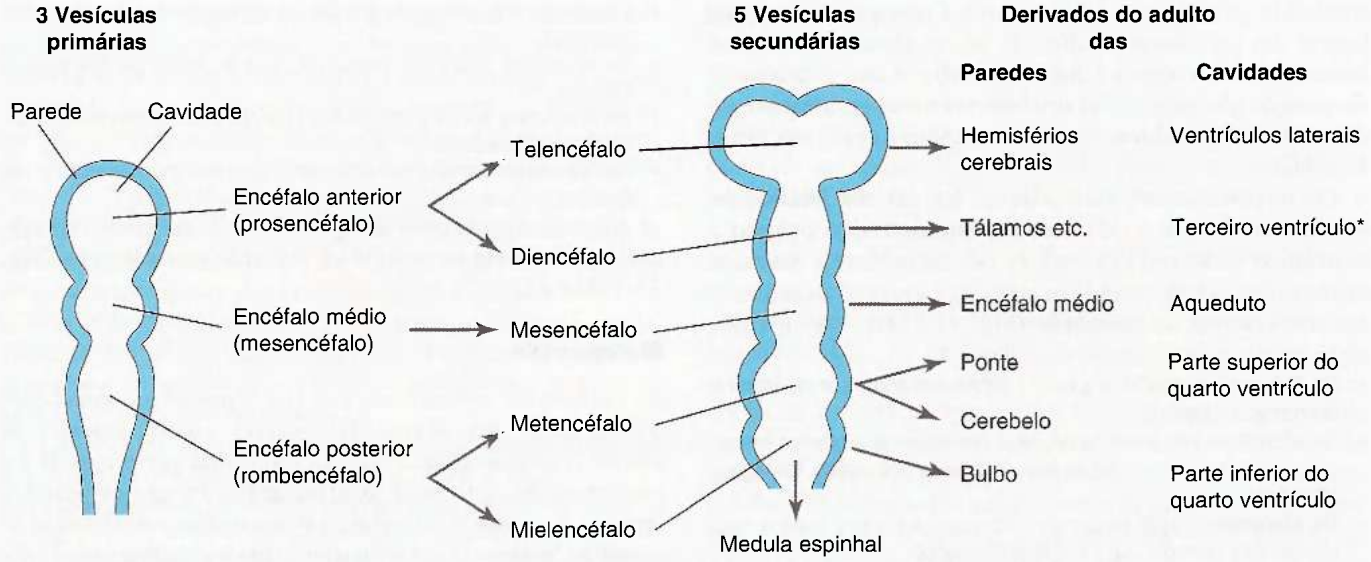


Figura 17-20. Esquemas das vesículas encefálicas indicando os derivados adultos de suas paredes e cavidades. *A parte rostral do terceiro ventrículo origina-se da cavidade do telencéfalo; a maior parte desse ventrículo origina-se da cavidade do diencéfalo.

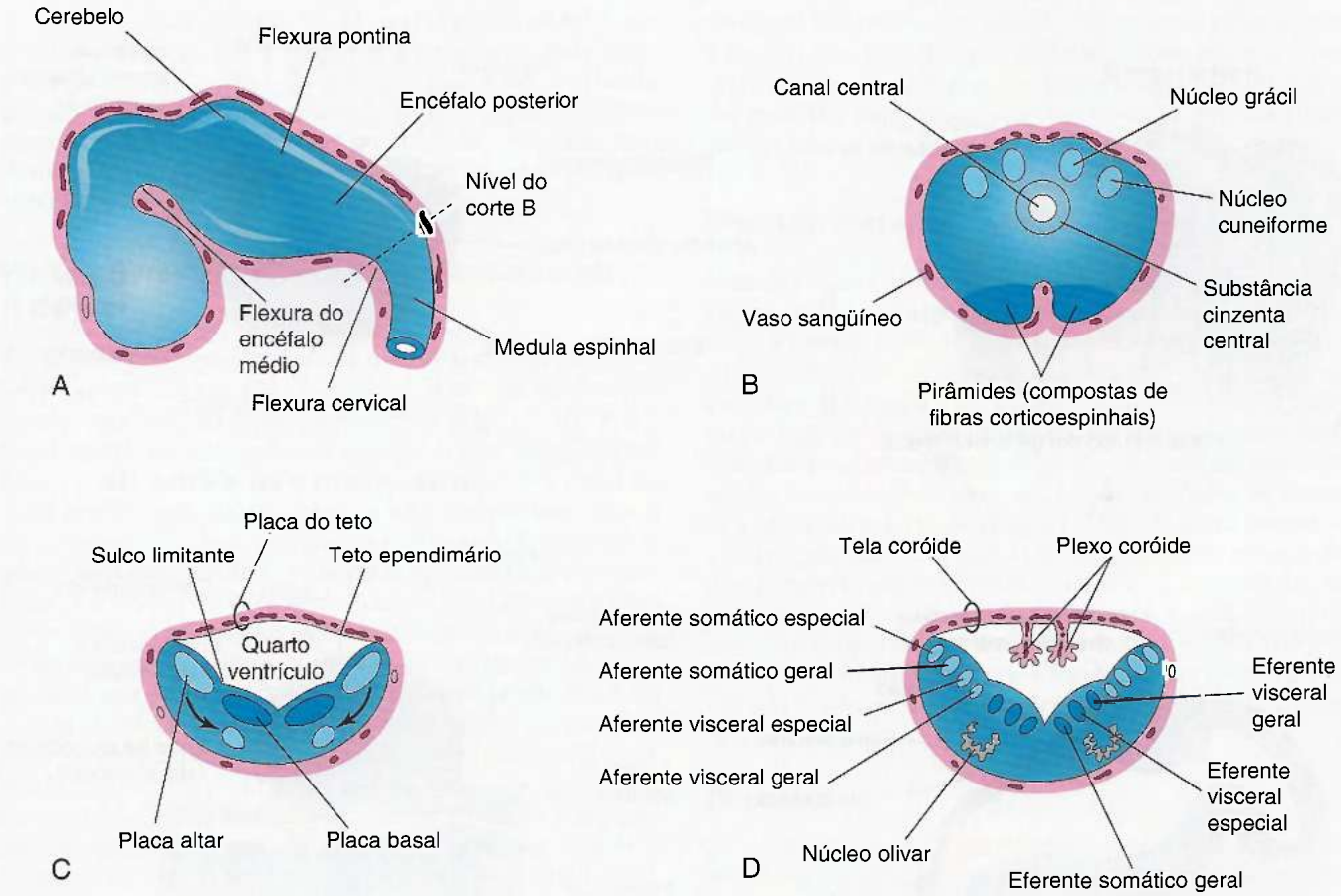


Figura 17-21. **A** Esboço do encéfalo em desenvolvimento ao fim da quinta semana mostrando as três divisões primárias do encéfalo e as flexuras encefálicas. **B**, Secção transversal da parte caudal do mielencéfalo -arte fechada do bulbo em desenvolvimento. **C** e **D**, Secções semelhantes da parte rostral do mielencéfalo (parte aberta do bulbo em desenvolvimento) mostrando a posição e os estágios sucessivos da diferenciação das placas alar e basal. As setas em **C** mostram o trajeto dos neuroblastos que saem das placas alares para formar os núcleos olivares.

rombóide (com forma de diamante). Com o deslocamento lateral das paredes do bulbo, as placas alares colocam-se lateralmente às placas basais do bulbo. Com a mudança de posição das placas, os núcleos motores geralmente se desenvolvem medialmente aos núcleos sensitivos (Fig. 17-21*C*).

Os **neuroblastos das placas basais do bulbo**, do mesmo modo que os da medula espinhal, dão origem a neurônios motores. No bulbo, os neuroblastos formam núcleos (grupo de células nervosas), e estes se organizam em três colunas de cada lado (Fig. 17-21*D*). De uma posição medial para lateral, eles são:

- Os ferentes somáticos gerais, representados por neurônios do nervo hipoglosso.
- Os eferentes viscerais especiais, representados pelos neurônios que inervam os músculos derivados dos arcos faríngeos (Capítulo 9).
- Os eferentes viscerais gerais, representados por alguns neurônios dos nervos vago e glossofaríngeo.

Os **neuroblastos das placas alares** formam neurônios que se dispõem em quatro colunas de cada lado. De uma posição medial para lateral, são eles:

- Os aferentes viscerais gerais, que recebem impulsos das vísceras.
- Os aferentes viscerais especiais, que recebem as fibras gustativas.
- Os aferentes somáticos gerais, que recebem impulsos da superfície da cabeça.
- Os aferentes somáticos especiais, que recebem impulsos da orelha.

Alguns neuroblastos das placas alares migram ventralmente e formam os neurônios dos **núcleos olivares** (Fig. 17-21*C* e *D*).

Metencéfalo

As paredes do metencéfalo formam a **ponte** e o **cerebelo**, e a cavidade do metencéfalo forma a *parte superior do quarto ventrículo* (Fig. 17-22*A*). Como na parte rostral do mielencéfalo, a flexura pontina faz com que as paredes laterais da ponte se afastem, o que espalha substância cinzenta pelo assoalho do quarto ventrículo (Fig. 17-22*B*). Como no mielencéfalo, os neuroblastos em cada placa basal formam núcleos motores e se organizam em três colunas de cada lado.

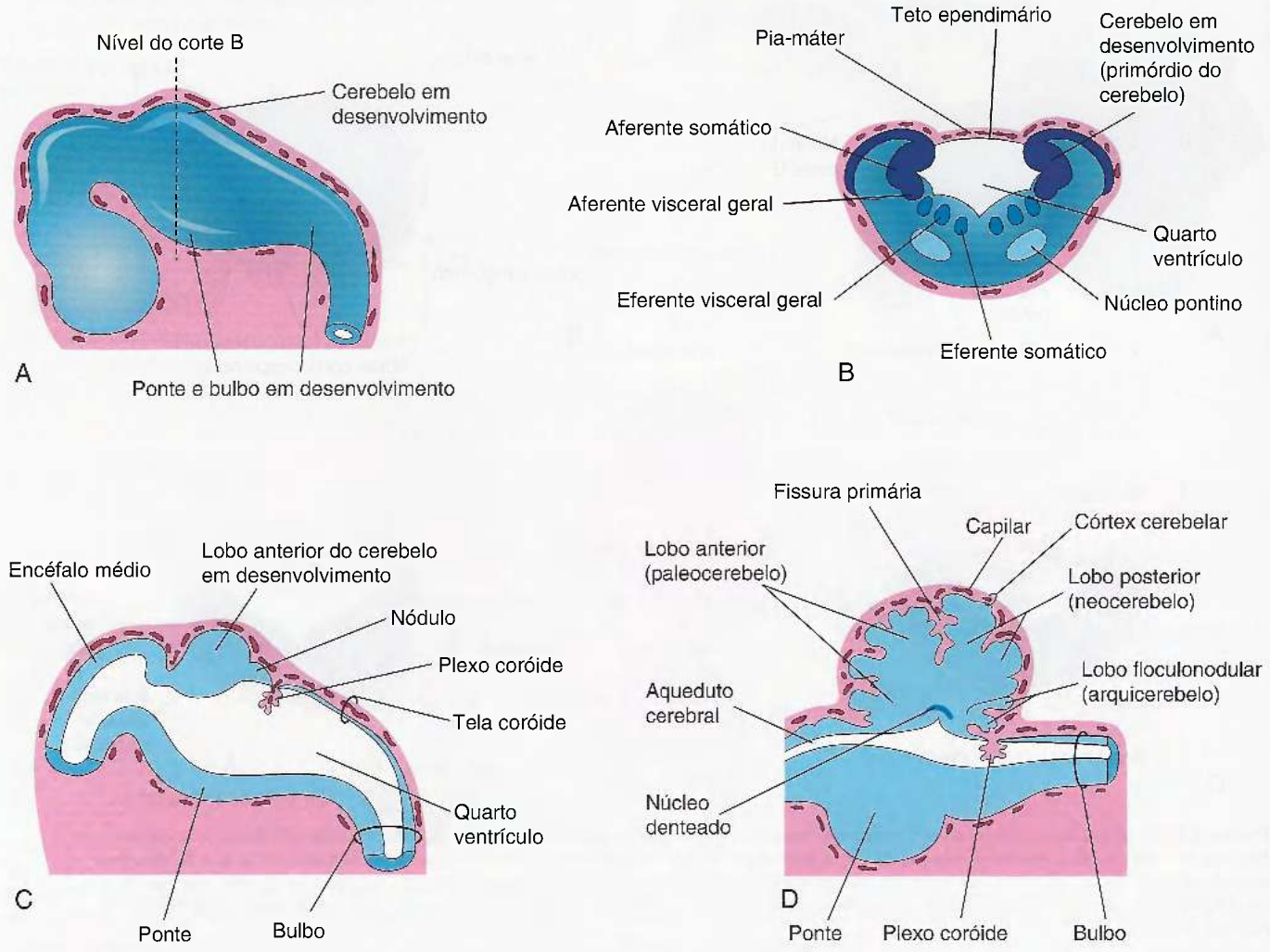


Figura 17-22. **A**, Esquema do encéfalo em desenvolvimento ao final da quinta semana. **B**, Secção transversal do metencéfalo (ponte e cerebelo em desenvolvimento) mostrando os derivados das placas alar e basal. **C** e **D**, Secções sagitais do encéfalo posterior, com 6 e 17 semanas, respectivamente, mostrando os estágios sucessivos do desenvolvimento da ponte e do cerebelo.

O **cerebelo** origina-se de espessamentos dorsais das placas alares. Inicialmente, os **intumescimentos cerebelares** se projetam para o quarto ventrículo (Fig. 17-22*B*). A medida que esses intumescimentos crescem e se fundem no plano mediano, eles avançam sobre a metade rostral do quarto ventrículo e se sobrepõem à ponte e ao bulbo (Fig. 17-22*D*). Alguns neuroblastos da zona intermediária das placas alares migram para zona marginal, onde se diferenciam em neurônios do **córtex cerebelar**. Outros neuroblastos dessas placas dão origem a núcleos centrais, o maior dos quais é o **núcleo denteado** (Fig. 17-22*D*). Células das placas alares também originam os **núcleos pontinos**, os núcleos cocleares e vestibulares e os núcleos sensitivos do nervo trigêmeo.

A estrutura do cerebelo reflete seu desenvolvimento filogenético (evolucionário) (Fig. 17-22*C* e *D*):

- O **arquicerebelo** (lobo floculonodular), a parte filogeneticamente mais antiga, tem conexão com o aparelho vestibular.
- O **paleocerebelo** (vérmis e lobo anterior), de desenvolvimento mais recente, está associado a informações sensitivas vindas dos membros.
- O **neocerebelo** (lobo posterior), filogeneticamente mais recente, está relacionado com o controle seletivo dos movimentos dos membros.

As fibras nervosas que ligam os córtices cerebral e cerebelar com a medula espinhal passam pela camada marginal da região ventral do metencéfalo. Essa região do **tronco encefálico** é denominada **ponte** por causa do espesso feixe de fibras nervosas que cruzam seu plano mediano e formam uma volumosa crista em suas porções anterior e lateral.

Plexos Coróides e Líquido Cerebroespinhal (LCE)

O delgado teto ependimário do quarto ventrículo está coberto externamente pela pia-máter, derivada do mesênquima associado ao encéfalo posterior (Fig. 17-22*C* e *D*). A pia-máter vascular, juntamente com o teto ependimário, forma a **tela coróide do quarto ventrículo**. Por causa da ativa proliferação da pia-máter, a tela coróide invagina-se no quarto ventrículo, onde se diferencia formando o **plexo coróide** (envolvimento de artérias coróides da pia-máter). Plexos coróides semelhantes formam-se no teto do terceiro ventrículo e nas paredes mediais dos ventrículos laterais. Os plexos coróides secretam o líquido ventricular, que se torna o **líquido cerebroespinhal (LCE)** depois de receber acréscimos das superfícies do encéfalo e da medula espinhal, assim como da camada pia-aracnóide das meninges. O delgado teto do quarto ventrículo faz evaginações em três locais. Essas evaginações rompem-se, formando aberturas. As **aberturas mediana** e **lateral** (forame de Magendie e forame de Luschka, respectivamente) permitem ao LCE sair do quarto ventrículo e passar para o espaço subaracnóideo. O principal local de absorção do LCE pelo sistema venoso é através das **vilosidades aracnóideas**, que são protrusões da aracnóide nos **seios venosos da dura** (grandes canais venosos entre as camadas da dura-máter). Essas vilosidades são constituídas de uma fina camada celular originária do epitélio da aracnóide e do endotélio do seio.

Encéfalo Médio

O encéfalo médio (mesencéfalo) é a parte do encéfalo que sofre as menores transformações durante o desenvolvimento (Fig. 17-23*A*), exceto a parte mais caudal do encéfalo posterior. O *canal neural* estreita-se formando o **aqueduto cerebral** (Fig. 17-22*D*), um canal que liga o terceiro ventrículo ao quarto ventrículo. Neuroblastos migram das placas alares do encéfalo médio para o **tectum** (teto) e se agregam para formar quatro grandes grupos de neurônios, os **colículos superior e inferior** pareados (Fig. 17-23*A* e *B*), que estão relacionados com os reflexos visuais e auditivos, respectivamente. Os neuroblastos das placas basais podem dar origem a grupos de neurônios do **tegmento** (núcleos vermelhos, núcleos do terceiro e quarto nervos cranianos [NC] e núcleos reticulares). A **substância negra**, uma larga camada de substância cinzenta adjacente ao pedúnculo encefálico (Fig. 17-23*D* e *E*), também pode se diferenciar a partir da placa basal, mas algumas autoridades acreditam que ela é derivada de células na placa alar que migram ventralmente. Fibras que saem do encéfalo formam os **pedúnculos encefálicos** anteriormente (Fig. 17-23*B*). Os pedúnculos cerebrais tornam-se progressivamente mais proeminentes à medida que mais grupos de fibras descendentes (corticopontino, corticobulbar e corticoespinhal) passam através do encéfalo médio em desenvolvimento em seu trajeto para o **tronco encefálico** e medula espinhal.

Encéfalo Anterior

Quando ocorre o fechamento do neuroporo rostral, aparecem duas evaginações laterais – as **vesículas ópticas** – (Fig. 17-4*A*), uma de cada lado do encéfalo anterior. As vesículas ópticas são os *primórdios das retinas* e dos *nervos ópticos* (Capítulo 18). Um segundo par de divertículos surge logo após, mais dorsal e rostralmente; estes são as **vesículas telencefálicas** (Fig. 17-23*C*). Elas são o *primórdio dos hemisférios cerebrais*, e suas cavidades se tornam os **ventrículos laterais** (Fig. 17-28*B*). A parte rostral, ou anterior do encéfalo anterior, incluindo os primórdios dos **hemisférios cerebrais**, constitui o telencéfalo, enquanto a parte caudal, ou posterior, do encéfalo anterior constitui o diencéfalo. As cavidades do telencéfalo e do diencéfalo contribuem para a formação do **terceiro ventrículo**, embora a contribuição da cavidade do diencéfalo seja maior.

Diencéfalo

Nas paredes laterais do terceiro ventrículo, formam-se três intumescências, que posteriormente se tornam o *epitálamo*, o *tálamo* e o *hipotálamo* (Fig. 17-24*C* a *E*). O tálamo é separado do epitálamo pelo **sulco epitalâmico**, e do hipotálamo pelo **sulco hipotalâmico**. Este último não é uma continuação do sulco limitante do encéfalo anterior e não separa, como o sulco limitante, áreas sensitivas e motoras.

O **tálamo** desenvolve-se rapidamente de cada lado e faz saliência na cavidade do terceiro ventrículo, reduzindo

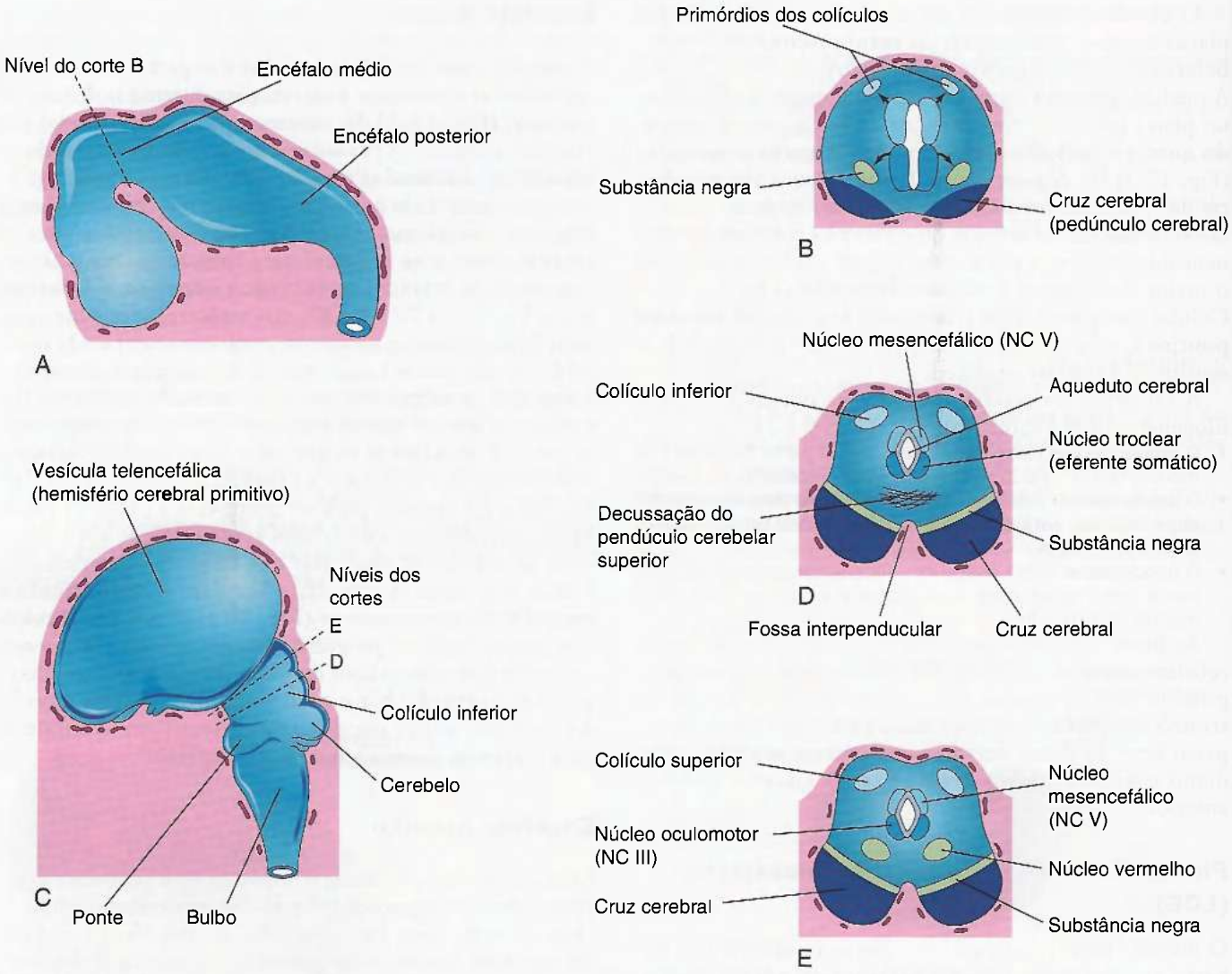


Figura 17-23. **A**, Esquema do encéfalo em desenvolvimento no final da quinta semana. **B**, Secção transversal do encéfalo médio em desenvolvimento mostrando o início da migração de células das placas basal e alar. **C**, Esquema do encéfalo em desenvolvimento com 11 semanas. **D** e **E**, Secções transversais do encéfalo médio em desenvolvimento no nível dos colículos superiores e inferiores, respectivamente.

este a uma fenda estreita. Em cerca de 70% dos encéfalos, os tálamos se encontram e se fundem na linha mediana, formando uma ponte de substância cinzenta que cruza por sobre o terceiro ventrículo – a **adesão intertalâmica**.

O **hipotálamo** surge pela proliferação de neuroblastos na zona intermediária das paredes diencefálicas, ventralmente aos sulcos hipotalâmicos. Mais tarde, desenvolvem-se vários núcleos relacionados com atividades endócrinas e a homeostasia. Um par de núcleos, os **corpos mamilares**, forma intumescências de tamanho de uma ervilha na superfície ventral do hipotálamo (Fig. 17-24*C*).

O **epitálamo** origina-se do teto e da porção dorsal da parede lateral do diencéfalo. Inicialmente, as intumescências epitalâmicas são grandes, porém depois elas se tornam relativamente pequenas.

A **glândula pineal** (corpo pineal) desenvolve-se como um divertículo mediano da parte caudal do teto do diencéfalo (Fig. 17-24*C* e *D*). A proliferação de células na sua parede logo converte este em uma glândula sólida em forma de cone.

A **hipófise** (L. *hypophysis*) tem origem ectodérmica (Fig. 17-25; Tabela 17-1) e se origina de duas fontes:

- Uma evaginação do teto ectodérmico do estomodeu – o **divertículo hipofisário** (bolsa de Rathke).
- Uma invaginação do neuroectoderma do diencéfalo, o **divertículo neuroipofisário**.

Essa origem embrionária dupla explica por que a hipófise é composta de dois tipos de tecidos completamente diferentes.

- A **adenoipófise** (parte glandular), ou lobo anterior, origina-se do ectoderma oral.
- A **neuroipófise** (parte nervosa), ou lobo posterior, origina-se do neuroectoderma.

Por volta da terceira semana, o **divertículo hipofisário** projeta-se do teto do estomodeu, tornando-se adjacente ao assoalho (parede ventral) do diencéfalo (Fig. 17-25*C*). Na quinta semana, essa bolsa já se alongou e sofreu uma constrição em sua ligação com o epitélio oral, o que lhe

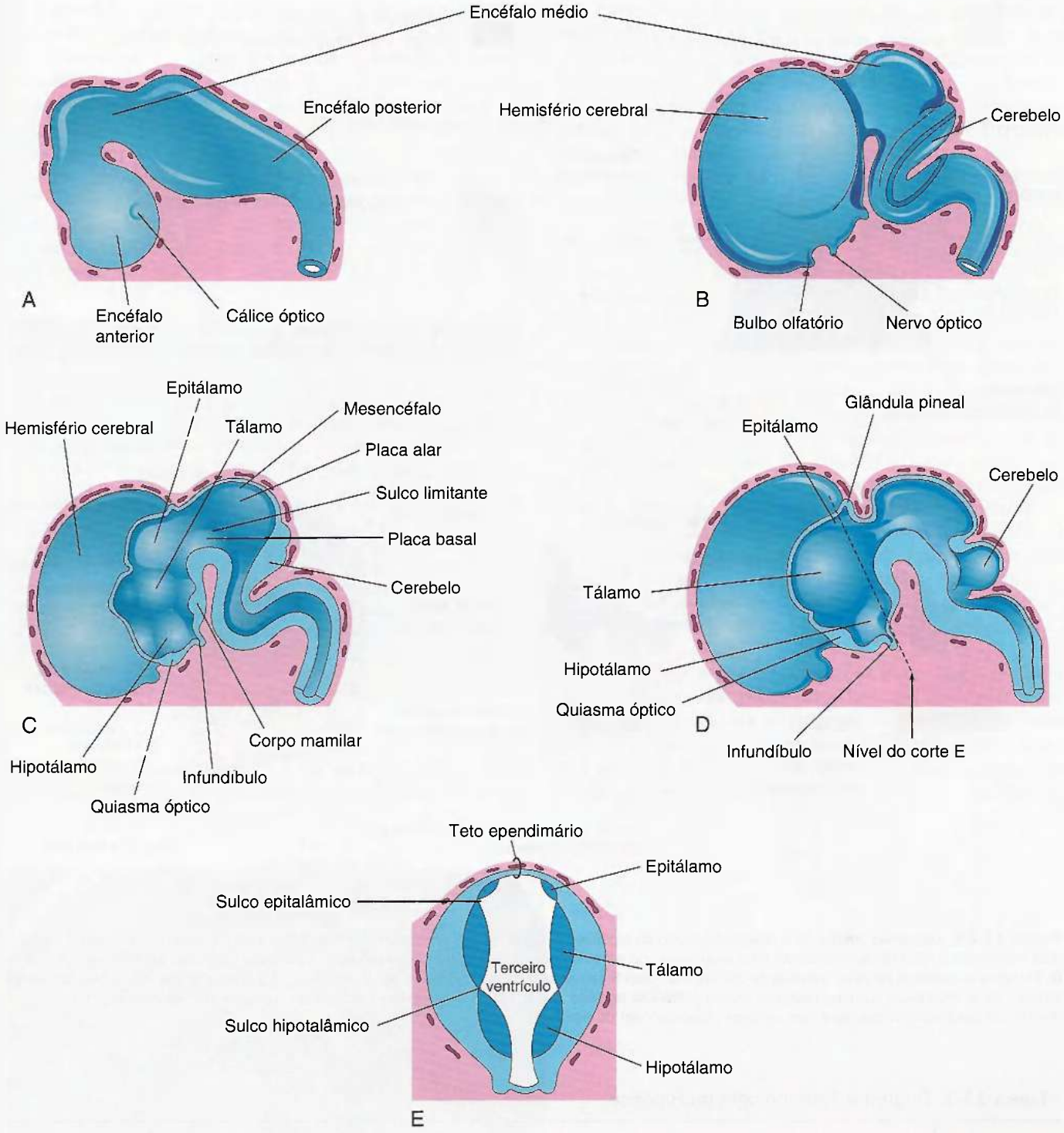


Figura 17-24. **A**, Vista externa do encéfalo no fim da quinta semana. **B**, Vista semelhantes com 7 semanas. **C**, Corte mediano desse encéfalo mostrando a superfície medial do encéfalo anterior e do encéfalo médio. **D**, Corte semelhante com 8 semanas. **E**, Corte transversal do diencéfalo mostrando dorsalmente o epitálamo, lateralmente o tálamo e ventralmente o hipotálamo.

confere um aspecto de mamilo (Fig. 17-25*C*). Nesse estágio, ela entrou em contato com o **infundíbulo** (derivado do divertículo neuroipofisário), uma invaginação ventral do diencéfalo (Figs. 17-24 e 17-25). O pedículo do divertículo hipofisário regride.

As partes da hipófise que se desenvolvem do ectoderma do estomodeu – as *partes anterior*, *intermédia* e *tuberal* – formam a **adenoipófise** (Tabela 17-1). O pedículo do divertículo hipofisário passa entre os centros de formação de cartilagem dos ossos pré-esfenóide e basiesfenóide do crânio (Fig. 17-25*E*). Durante a sexta semana a conexão da bolsa com a cavidade oral degenera e desaparece (Fig. 17-25*D* e *E*).

Células da parede anterior do divertículo hipofisário proliferam e dão origem à **parte distal** da hipófise. Mais tarde, uma extensão, a **parte tuberal**, cresce em torno da

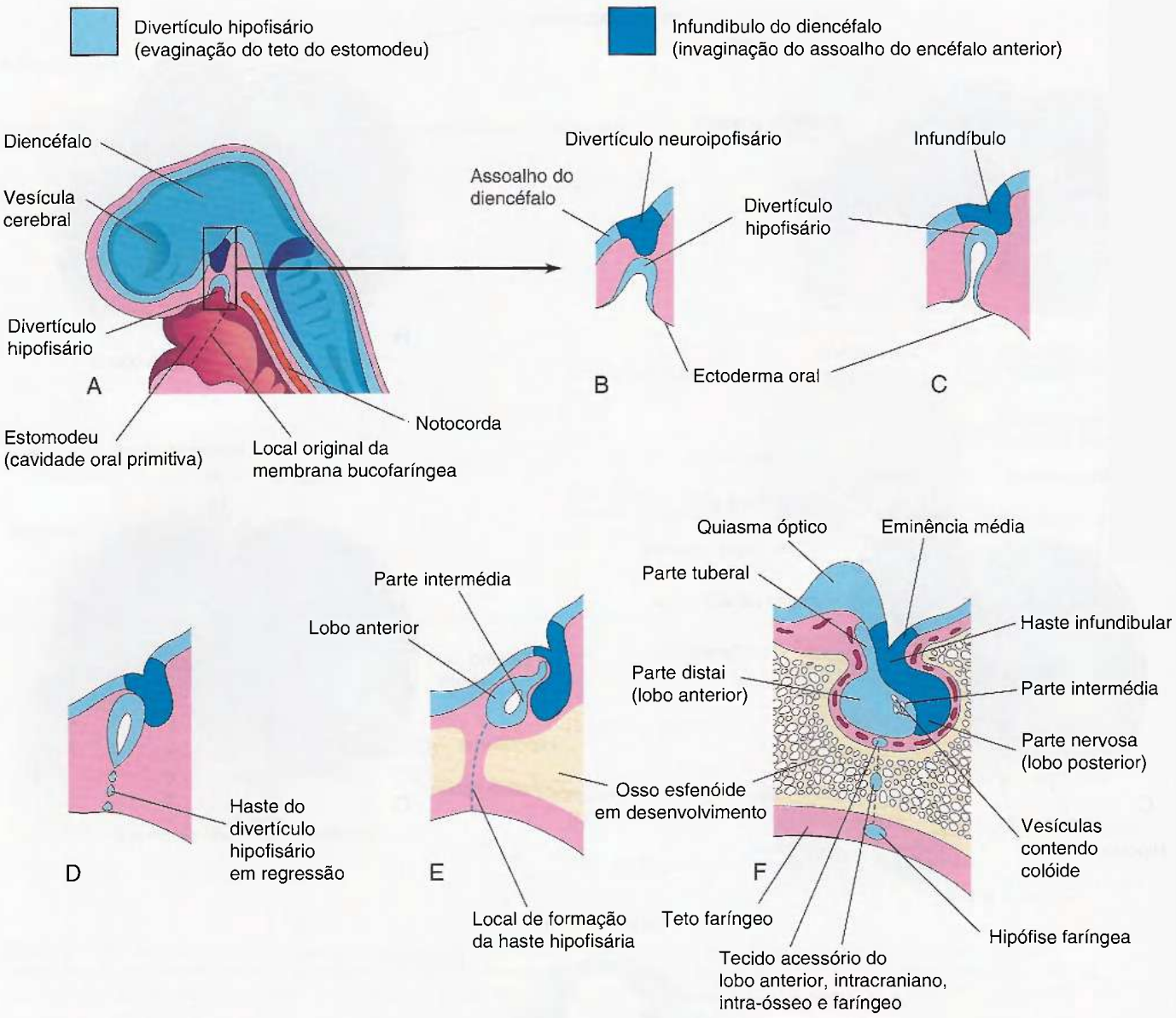


Figura 17-25. Esquemas ilustrando o desenvolvimento da hipófise. **A**, Corte sagital da extremidade encefálica de um embrião com cerca de 36 dias mostrando o divertículo hipofisário, uma evaginação do estomodeu, e o divertículo neuroipofisário, uma invaginação do encéfalo anterior. **B** a **D**, Estágios sucessivos do desenvolvimento da hipófise. Com 8 semanas o divertículo perde sua conexão com a cavidade oral e fica em contato íntimo com o infundíbulo e o lobo posterior (neuroipófise) da hipófise. **E** e **F**, Estágios posteriores mostrando a proliferação da parede anterior do divertículo hipofisário formando o lobo anterior (adenoipófise) da hipófise.

Tabela 17-1. Origem e Terminologia da Hipófise

Ectoderma oral (Divertículo hipofisário do teto do estomodeu)	→ Adenoipófise (porção glanular)	Parte distal, Parte tuberal, Parte intermédia	Lobo anterior
Neuroectoderma (Neuroipófise a partir do assoalho do diencéfalo)	→ Neuroipófise (porção nervosa)	Parte nervosa, Haste infundibular, Eminência média	Lobo posterior

haste infundibular (Fig. 17-25*E*). A extensa proliferação celular da parede anterior do divertículo hipofisário reduz a sua luz a uma fenda estreita (Fig. 17-25*E*). Esta fenda residual geralmente não é reconhecida na glândula adulta, mas pode ser representada por uma zona de cistos. As células da parede posterior da bolsa hipofisária não proliferam; elas dão origem à delgada e maldefinida **parte intermédia** (Fig. 17-25*F*).

A parte da hipófise que se origina do neuroectoderma do encéfalo (**infundíbulo**) é a **neuroipófise** (Tabela 17-1). O infundíbulo dá origem à **eminência média**, à **haste infundibular** e à **parte nervosa**. Inicialmente, as paredes do infundíbulo são delgadas, mas a extremidade distal do infundíbulo logo se torna maciça pela proliferação de células neuroepiteliais. Mais tarde essas células se diferenciam em **pituícitos**, as células primárias do lobo posterior da hipófise, intimamente relacionadas com as células neurogliais. Fibras nervosas penetram a parte nervosa, vindas da área hipotalâmica, à qual a haste infundibular está ligada.

Hipófise Faríngea e Craniofaringioma

Um resquício da haste do divertículo hipofisário pode persistir e formar uma **hipófise faríngea** no teto da orofaringe (Fig. 17-25*F*). Muito raramente, massas de tecido do lobo anterior desenvolvem-se fora da cápsula da hipófise, dento da sela turca do esfenóide. Em cerca de 1% dos casos, um resquício do divertículo hipofisário, o **canal basifaríngeo**, é visível em cortes do osso esfenóide de recém-nascidos. Ele também pode ser identificado em algumas radiografias de recém-nascidos (geralmente os que apresentam anomalias do crânio). Ocasionalmente, **craniofaringiomas** se formam na faringe ou no basiesfenóide (parte posterior do esfenóide) a partir de resquícios da haste da bolsa hipofisária (Fig. 17-26), mas, com mais freqüência, eles se formam na sela turca ou acima dela.

Telencéfalo

O telencéfalo é constituído de uma parte mediana e dois divertículos laterais, as **vesículas cerebrais** (Fig. 17-25*A*). Esses divertículos são os primórdios dos **hemisférios cerebrais** (Figs. 17-24*B* e 17-25*A*). A cavidade da parte mediana do telencéfalo forma a extremidade anterior do terceiro ventrículo (Fig. 17-27). Inicialmente, os hemisférios cerebrais estão em ampla comunicação com a cavidade do terceiro ventrículo através dos **forames interventriculares** (Figs. 17-27 e 17-28*B*). Ao longo de uma linha, a **fissura coróide**, parte da parede medial do hemisfério cerebral em desenvolvimento (Fig. 17-30*A*) torna-se muito delgada. Inicialmente, essa porção delgada do epêndima fica no teto do hemisfério e é contínua com o teto ependimário do terceiro ventrículo (Fig. 17-28*A*). O **plexo coróide do ventrículo lateral** forma-se mais tarde nesse local (Figs. 17-27 e 17-29).

Com a expansão dos hemisférios cerebrais, eles cobrem, sucessivamente, o diencéfalo, o encéfalo médio e o encéfalo posterior. Os hemisférios acabam se encontrando na linha média, achatando suas superfícies mediais. O mesênquima preso na fissura longitudinal entre eles dá origem à **foice cerebral** (L. *falx cerebri*), uma prega mediana da dura-máter. O **corpo estriado** aparece durante a sexta semana como uma proeminente saliência no assoalho de cada hemisfério cerebral (Fig. 17-29*B*). O assoalho de ambos os hemisférios se expande mais lentamente do que suas delgadas paredes corticais, por conter o corpo estriado, bastante grande; conseqüentemente, os hemisférios cerebrais assumem a forma de C (Fig. 17-30).

O crescimento e a curvatura dos hemisférios também afetam a forma dos ventrículos laterais. Eles se tornam cavidades com a forma aproximada de um C, preenchidas de LCE. A extremidade caudal de cada hemisfério cerebral gira ventralmente e depois rostralmente, formando o lobo temporal; ao fazê-lo, carrega junto o ventrículo



Figura 17-26. Uma imagem por ressonância magnética em corte sagital, de um menino com 4 anos de idade que apresentava dor de cabeça e atrofia óptica. Uma grande massa (4 cm) ocupa uma sela turca aumentada, se expandindo inferiormente para o osso esfenóide, e superiormente para a cisterna supra-selar. A cirurgia confirmou a presença de um craniofaringioma. A metade inferior da massa é sólida e aparece escura, enquanto a metade superior é cística e parece mais clara. (Cortesia do Dr. Gerald S. Smyser, Altru Health System, Grand Forks, ND.)

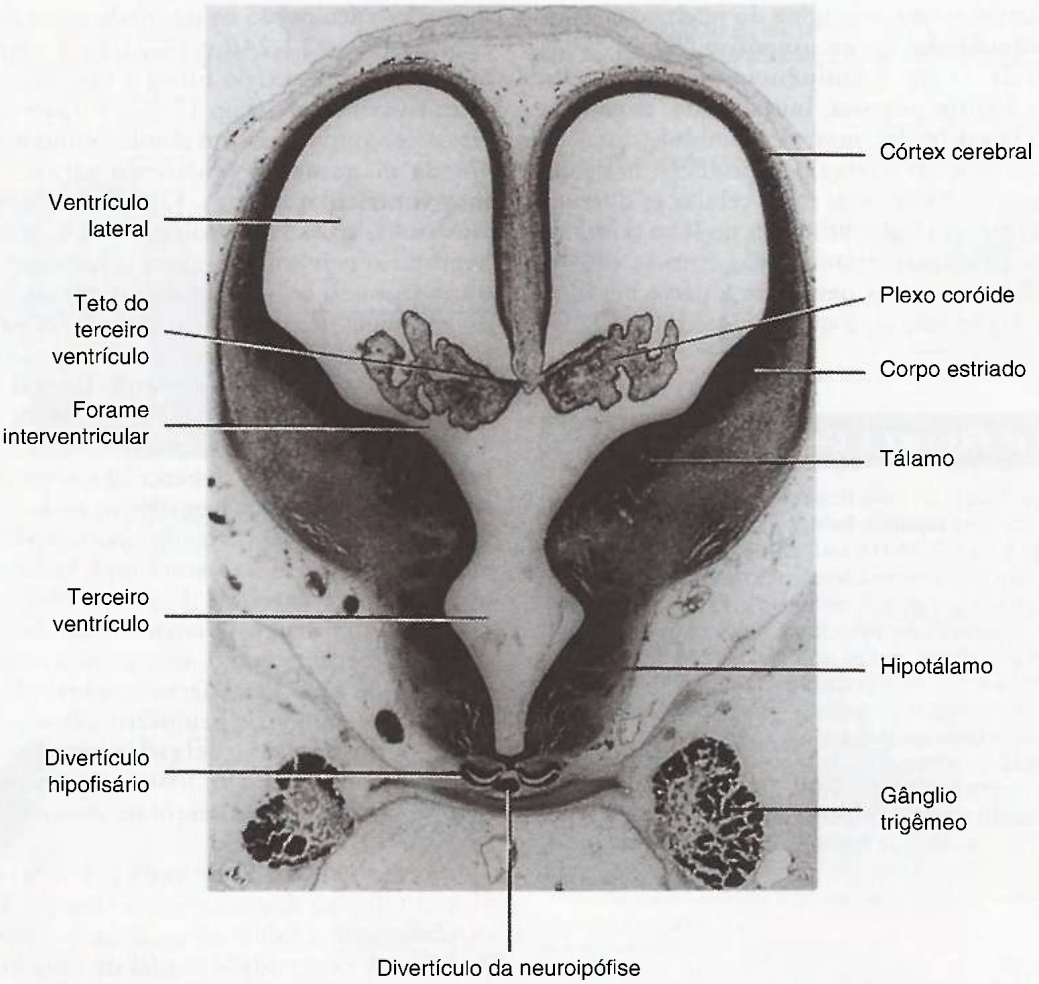


Figura 17-27. Fotomicrocrafia de um corte transversal através do diencéfalo e vesículas encefálicas de um embrião humano (cerca de 50 dias) ao dos forames interventriculares (×20). A fissura coróide está localizada na junção do plexo coróide com a parede mediai do ventrículo lateral. (Cortesia da Professora Jean Hay [aposentada], Department of Anatomy, University of Manitoba, Winnipeg, Canada.)

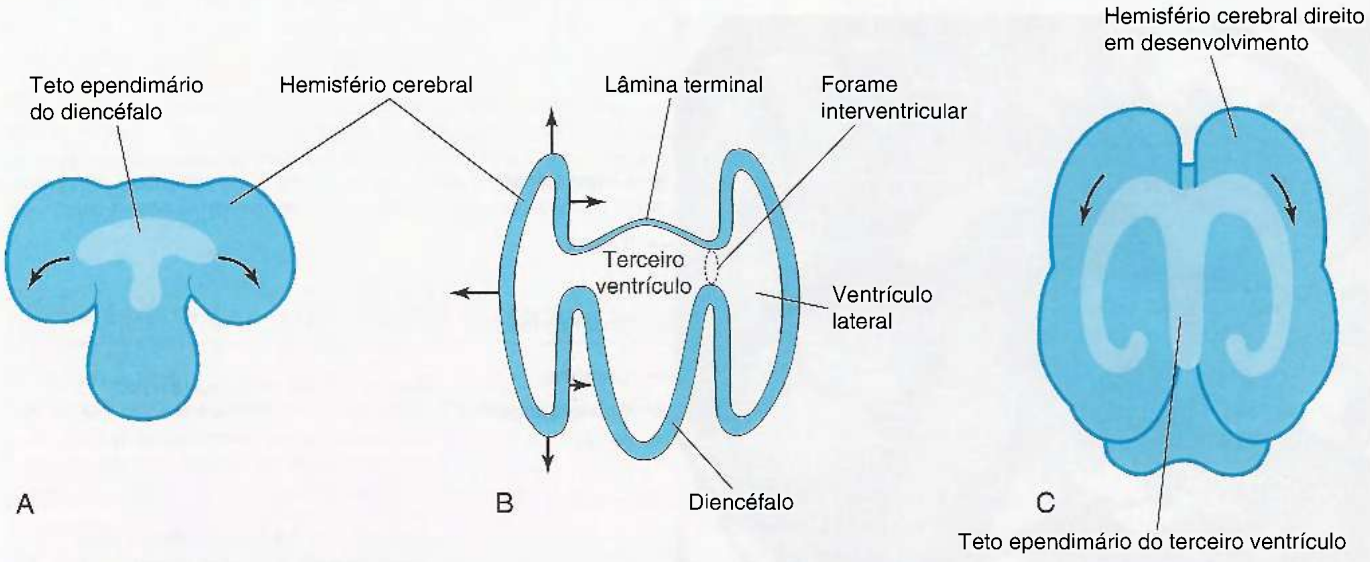


Figura 17-28. **A**, Esquema da superfície dorsal do encéfalo anterior mostrando como o teto ependimário do diencéfalo é levado para superfície dorsomedial dos hemisférios cerebrais. **B**, Corte do encéfalo anterior mostrando como os hemisférios cerebrais em desenvolvimento se formam das paredes laterais do encéfalo anterior e se expandem em todas as direções até cobrir o diencéfalo. As *setas* indicam algumas direções nas quais os hemisférios se expandem. A parede rostral do encéfalo anterior, a lâmina terminal, é muito delgada. **C**, Esquema do encéfalo anterior mostrando como o teto ependimário é finalmente levado para os lobos temporais em conseqüência do padrão de crescimento em forma de C nos hemisférios cerebrais.

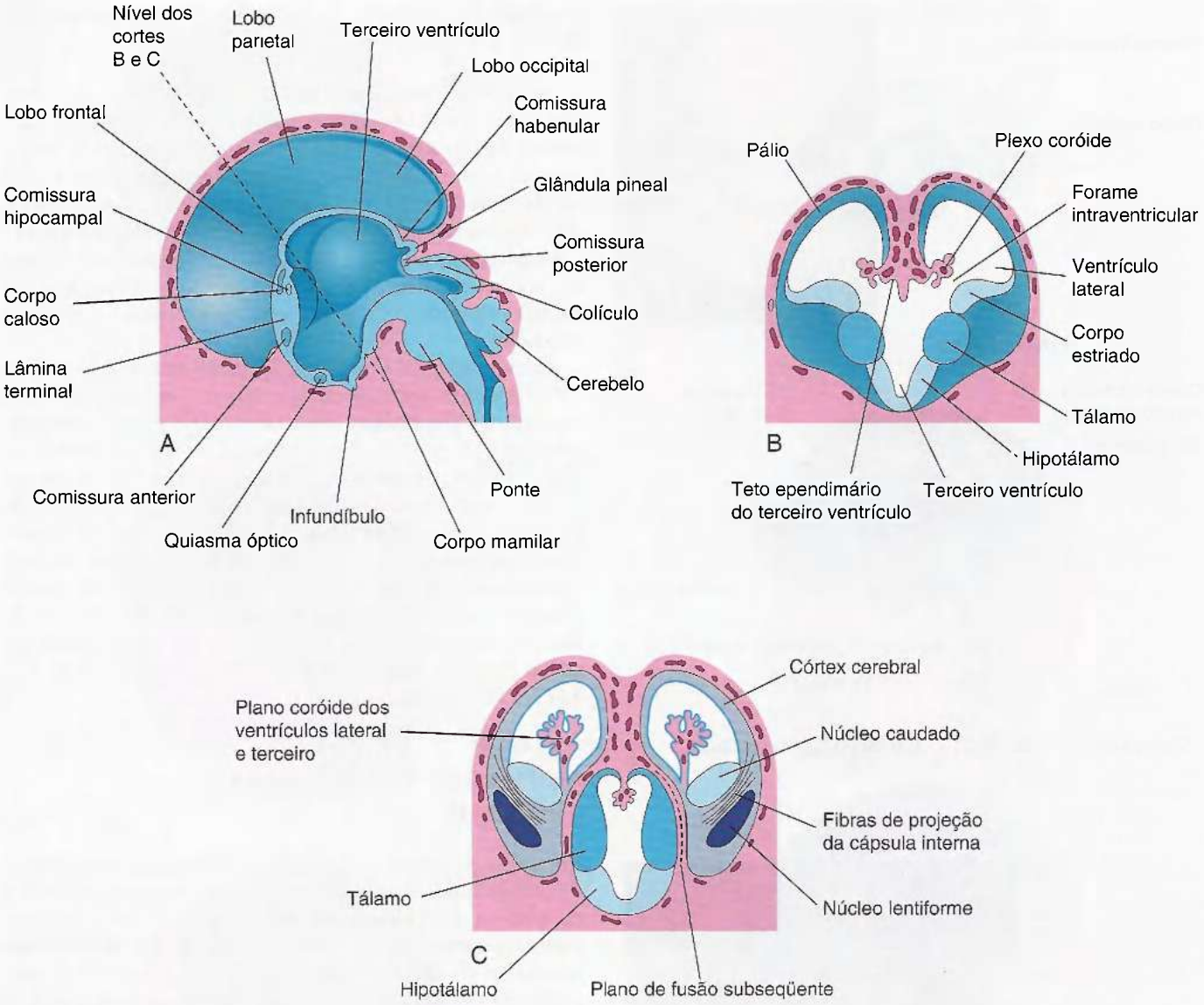


FIGURA 17-29. **A**, Desenho da superfície medial do encéfalo anterior de um embrião com 10 semanas mostrando os derivados do diencéfalo, as principais comissuras e os hemisférios cerebrais em expansão. **B**, Corte transversal do encéfalo anterior no nível dos forames interventriculares mostrando o corpo estriado e os plexos coróides dos ventrículos laterais. **C**, Corte semelhante com cerca de 11 semanas mostrando a divisão do corpo estriado nos núcleos caudado e lentiforme pela cápsula interna. Também é ilustrada a relação de desenvolvimento entre os hemisférios cerebrais com o diencéfalo.

(formando o **corno temporal**) e a fissura coróide (Fig. 17-30). Nesse local, a delgada parede medial do hemisfério é invaginada ao longo da fissura coróide pela piamáter vascular, formando o *plexo coróide do corno temporal* (Fig. 17-29*B*). Com a diferenciação do córtex cerebral, fibras que chegam e saem passam pelo corpo estriado, dividindo-o em *núcleos caudado e lentiforme*. Essa via de fibras – a **cápsula interna** (Fig. 17-29*C*) – toma a forma de um C quando o hemisfério assume essa forma. O **núcleo caudado** alonga-se e toma a forma de C, acompanhando o contorno do ventrículo lateral (Fig. 17-30). Sua cabeça piriforme e o corpo alongado ficam no assoalho do corno frontal e no corpo do ventrículo lateral, enquanto sua cauda faz uma volta em U para alcançar o teto do corno temporal, ou inferior.

Comissuras Cerebrais

Com o desenvolvimento do córtex cerebral, grupos de fibras – as **comissuras** – conectam áreas correspondentes dos hemisférios cerebrais (Fig. 17-29). A mais importante dessas comissuras se cruza na **lâmina terminal,** a extremidade rostral do encéfalo anterior. Essa lâmina se estende do teto do diencéfalo para o *quiasma óptico* (cruzamento de fibras do nervo óptico). Ela é a via natural de um hemisfério para o outro. As primeiras comissuras a se formarem são a *comissura anterior* e a *comissura do hipocampo*, pequenos feixes de fibras que unem partes do cérebro filogeneticamente mais antigas. A **comissura anterior** conecta o bulbo olfatório e áreas relacionadas de um hemisfério com as do lado oposto. A **comissura do hipocampo** conecta as formações do hipocampo.

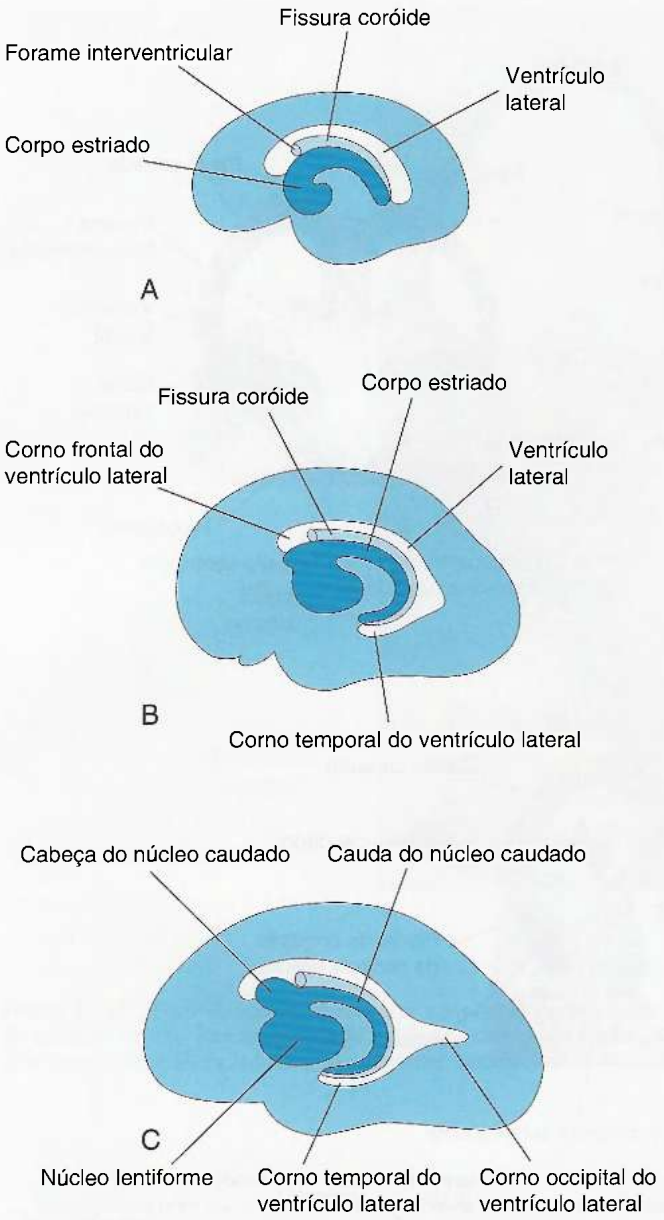


FIGURA 17-30. Desenhos da superfície medial do hemisfério cerebral direito em desenvolvimento mostrando o desenvolvimento do ventrículo lateral, da fissura coróide e do corpo estriado. **A**, Com 13 semanas. **B**, Com 21 semanas. **C**, Com 32 semanas.

A maior das comissuras cerebrais é o **corpo caloso** (Fig. 17-29*A*) que une áreas neocorticais. Inicialmente, o corpo caloso situa-se na lâmina terminal, mas fibras são adicionadas a ele à medida que o córtex vai crescendo; como conseqüência, ele se estende gradualmente além da lâmina terminal. O restante da **lâmina terminal** fica entre o corpo caloso e o fórnice. Ele se distende para formar o delgado *septo pelúcido*, uma fina placa de tecido cerebral.

Ao nascimento, o corpo caloso se estende sobre o teto do diencéfalo. O quiasma óptico (G. *chiasma*), que se desenvolve na parte ventral da lâmina terminal (Fig. 17-29*A*), é constituído de fibras das metades mediais das retinas, que cruzam para unir-se ao trato óptico do lado oposto.

As paredes dos hemisférios cerebrais em desenvolvimento mostram, inicialmente, as três zonas típicas do tubo neural (*ventricular*, *intermediária* e *marginal*); mais tarde, aparece uma quarta camada, a *zona subventricular*. Células da zona intermediária migram para zona marginal e dão origem às camadas corticais. Desse modo, a substância cinzenta localiza-se na periferia, e os axônios vindos de seus corpos celulares caminham centralmente para formar o grande volume de substância branca – o **centro medular**.

Inicialmente, a superfície dos hemisférios é lisa (Fig. 17-31*A*); entretanto, à medida que o crescimento continua, sulcos (depressões entre os giros) e giros (estruturas tortuosas) (Fig. 17-31*B* e *C*). Os sulcos e giros permitem um aumento considerável da área de superfície do córtex cerebral sem requerer, no entanto, um grande aumento do tamanho do crânio (Fig. 17-32*B* e *C*). Com o crescimento de cada hemisfério cerebral, o córtex que recobre a superfície externa do corpo estriado cresce de modo relativamente lento e logo fica encoberto (Fig. 17-31*D*). Esse córtex encoberto e escondido na profundeza do **sulco** (fissura) **lateral** do hemisfério cerebral (Fig. 17-32) é a **insula** (L. *island*).

ANOMALIAS CONGÊNITAS DO ENCÉFALO

Por causa da complexidade de sua história embriológica, é comum o desenvolvimento anormal do encéfalo (cerca de três em 1.000 nascimentos). A maioria das principais anomalias congênitas do encéfalo, como a **meroanencefalia** (anencefalia) e meningoencefalocele, resulta de um *defeito no fechamento do neuroporo rostral* durante a quarta semana (Fig. 17-33*C*), e envolve os tecidos sobrepostos (meninges e calvária). Os fatores causadores de DTNs são de natureza genética, nutricional e/ou ambiental. As anomalias congênitas do encéfalo podem ser causadas por alterações na morfogênese e na histogênese do tecido nervoso, ou podem resultar de falhas do desenvolvimento em estruturas associadas (notocorda, somitos, mesênquima e crânio). A **histogênese anormal do córtex cerebral** pode resultar em convulsões (Fig. 17-34) e vários tipos de retardo mental. Um desenvolvimento intelectual abaixo do normal pode ser resultado da exposição do feto/embrião a certos vírus e a altos níveis de radiação durante o período que vai da 8ª à 16ª semanas do desenvolvimento (Capítulo 20). Fatores pré-natais (p. ex., fatores de risco incluem infecção materna ou distúrbio na tireóide, incompatibilidade no fato Rh e algumas condições hereditárias ou genéticas) resultam na maioria dos casos de **paralisia cerebral;** no entanto, esse déficit motor central pode ser resultante de eventos durante o parto (perinatal). Em outros casos, o déficit pode ocorrer depois do nascimento (p. ex., fatores de risco incluem icterícia neonatal grave).

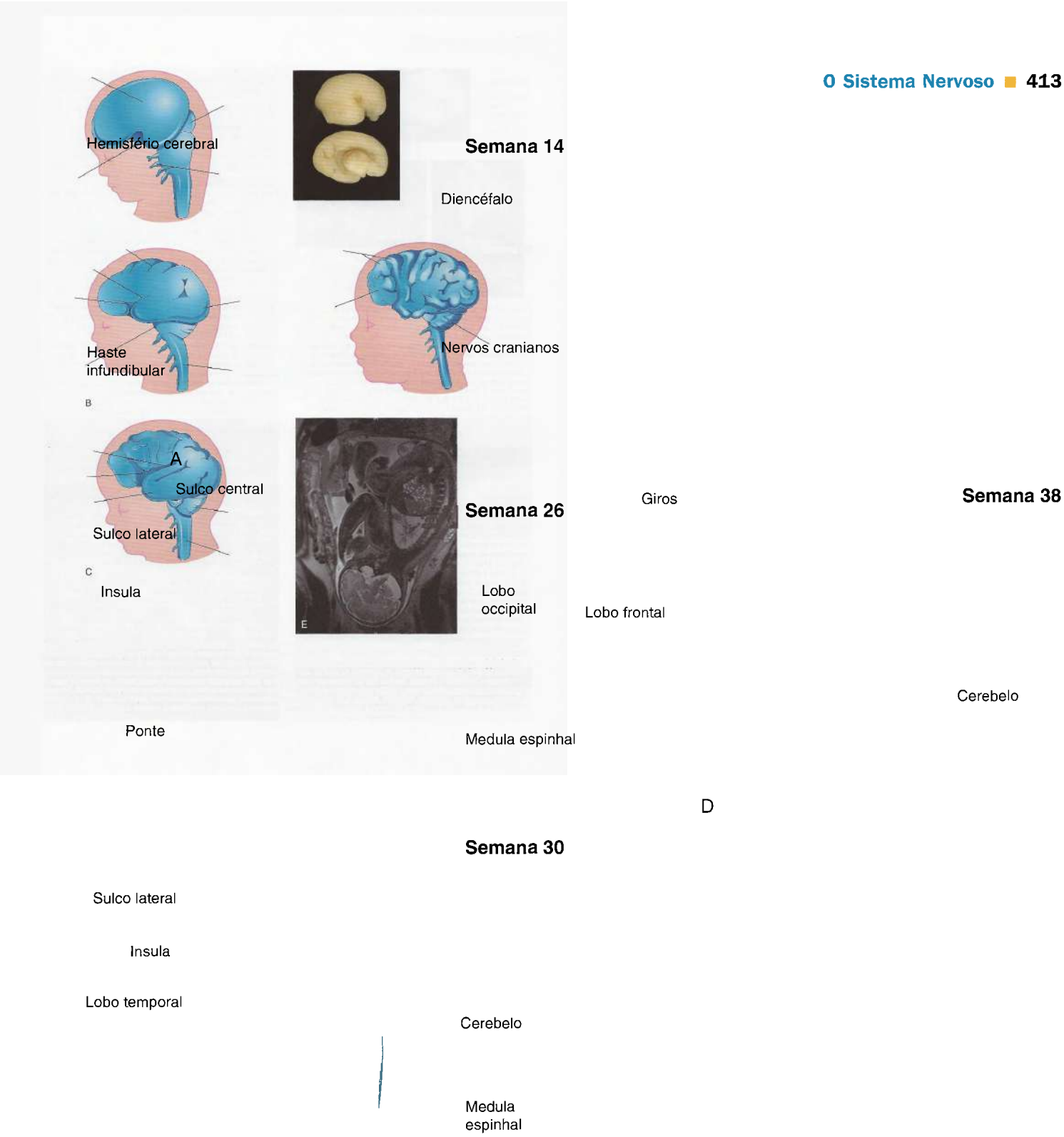


Figura 17-31. Esquemas de vistas laterais do hemisfério cerebral esquerdo, diencéfalo e tronco encefálico mostrando estágios sucessivos do desenvolvimento dos sulcos e giros do córtex cerebral. Note o estreitamento gradual do sulco lateral e a ocultação da ínsula, uma área do córtex cerebral que fica escondida da vista da superfície. Note que a superfície dos hemisférios cerebrais cresce rapidamente, durante o período fetal, formando muitas circunvoluções (giros), que estão separadas por muitos sulcos. **A**, Com 14 semanas. **B**, Com 26 semanas. **C**, Com 30 semanas. **D**, Com 38 semanas. **E**, Imagem de Ressonância Magnética (RM) de uma grávida mostrando um feto maduro. Observe o cérebro e a medula espinhal. **Detalhe**, Fotografia mostrando a superfície lateral lisa (acima) e mediai (abaixo) de um encéfalo humano fetal (14 semanas). (**Detalhe**, Cortesia do Dr. Marc Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada. **E.** Cortesia do Dr. Stuart C. Morrison, Division of Radiology [Pediadric Radiology], the Children's Hospital, Cleveland, Ohio.)

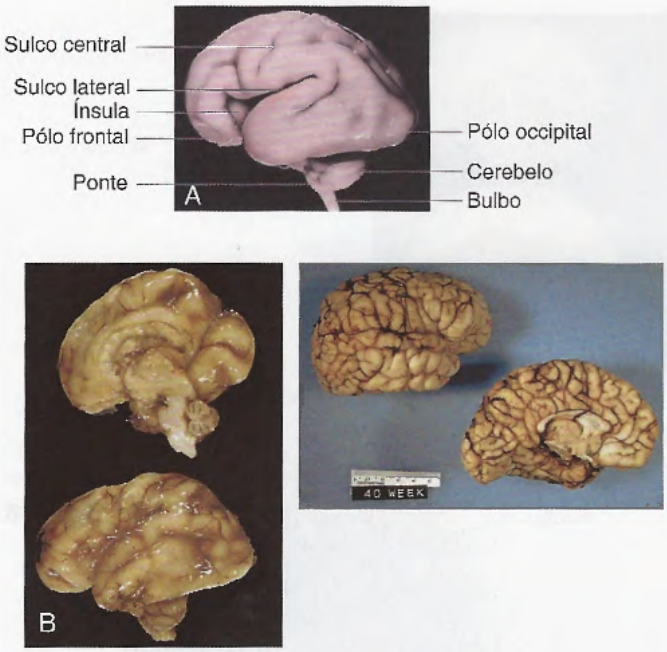


Figura 17-32. **A**, Fotografia da vista lateral do encéfalo de um feto natimorto (25 semanas) **B**, Fotografia mostrando a superfície medial (acima) e lateral (abaixo) de um encéfalo fetal (25 semanas). **C**, Fotografia mostrando a superfície lateral (acima) e medial (abaixo) de um encéfalo fetal (38 semanas). Note que à medida que o encéfalo cresce o padrão dos giros dos hemisférios cerebrais se torna mais complexo – compare com a Figura 17-31. (**A**, De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: Prenatal Development of the Human with Special Reference to Craniofacial Structures: An Atlas. US Department of Health, Education and Welfare. National Institutes of Health Bethesda, 1977. **B** e **C**, Cortesia do Dr. Marc Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Crânio Bífido

Defeitos na formação do crânio (*cranium bifidum*) estão freqüentemente associados a anomalias congênitas do encéfalo e/ou meninges. Defeitos do crânio estão geralmente no plano mediano da calvária (Fig. 17-33*A*). Com freqüência, o defeito é na parte escamosa do osso occipital e pode incluir a parte posterior do forame magno. Geralmente, quando o defeito é pequeno, apenas as meninges herniam, e a anomalia é denominada **meningocele craniana**, ou crânio bífido com meningocele (Fig. 17-33*B*).

O crânio bífido associado a uma hérnia do encéfalo e/ou das meninges ocorre cerca de uma vez em 2.000 nascimentos. Quando o defeito craniano é grande, as meninges e parte do encéfalo herniam, formando uma **meningoencefalocele** (Figs. 17-33*C* e 17-35). Quando a parte do encéfalo que faz protrusão contém parte do sistema ventricular, a anomalia é denominada **meningoidroencefalocele** (Fig. 17-33*D*).

Exencefalia e Meroanencefalia

A **meroanencefalia** (anencefalia) é uma anomalia grave do cérebro que resulta de uma falha no fechamento do neuroporo rostral durante a quarta semana. Como conseqüência, o primórdio do encéfalo anterior é anormal, e o desenvolvimento da calvária é defeituoso (Figs. 17-19, 17-36 e 17-37). A maior parte do encéfalo do embrião fica exposta ou faz extrusão através do crânio – **exencefalia**. Por causa da estrutura e vascularização anormais do encéfalo exencefálico, o tecido nervoso sofre degeneração. O restante do encéfalo aparece como uma massa esponjosa vascular constituída principalmente de estruturas do encéfalo posterior. Apesar de esse DTN denominar-se **anencefalia** (Gr. *an*, sem, + *enkephalos*, cérebro), um tronco encefálico rudimentar e um tecido nervoso funcionante sempre estão presentes em crianças vivas. Por esse motivo, a meroanencefalia (Gr. *meros*, parte) é um nome mais adequado para essa anomalia.

A meroanencefalia é uma anomalia letal comum, que ocorre pelo menos uma vez em cada 1.000 nascimentos. Ela é duas a quatro vezes mais comum em mulheres do que em homens. Está sempre associada a **acrania** (ausência da calvária) e pode estar associada a **raquisquise** quando o defeito de fechamento do tubo neural é extenso (Figs. 17-13 e 17-37). A meroanencefalia é a mais comum das anomalias graves observadas em fetos natimortos. Recém-nascidos com essa grave DTN podem sobreviver ao parto, mas apenas por um curto período. Suspeita-se de meroanencefalia *in utero* quando há um nível elevado de alfa-fetoproteína no líquido amniótico (Capítulo 6). A meroanencefalia pode ser facilmente diagnosticada por ultra-sonografia (Fig. 17-37), fetoscopia e radiografia, em virtude da ausência de extensas partes do encéfalo e da calvária.

Geralmente, a meroanencefalia tem uma herança multifatorial. Um excesso de líquido amniótico (*poliidrâmnio*) está freqüentemente associado à meroanencefalia, possivelmente por faltar ao feto o controle nervoso necessário à deglutição do líquido amniótico; sendo assim, o líquido não vai para o intestino para sua absorção e conseqüentemente não é transferido para a placenta para ser eliminado.

Microcefalia

Nessa condição rara, a calvária e o encéfalo são pequenos, mas a face tem tamanho normal (Fig. 17-38). Essas crianças têm um retardo mental grave, pois o encéfalo é subdesenvolvido. A microcefalia resulta da microencefalia, porque o crescimento da calvária é induzido, em grande parte, pela pressão exercida pelo encéfalo em crescimento.

A causa da microcefalia é freqüentemente incerta. Alguns casos parecem ter origem genética (autossômica recessiva), e outros são causados por fatores ambientais. A exposição a grandes quantidades de radiação ionizante, agentes infecciosos (p. ex., citomegalovírus, vírus da rubéola e *Toxoplasma gondii* [Capítulo 20]), e a algumas drogas (alcoolismo materno) durante o período fetal são os fatores contribuintes em alguns casos.

A microcefalia pode ser detectada *in utero* por varredura ultra-sonográfica feita durante a gestação. Uma cabeça pequena pode ser resultado de uma **sinostose** (união óssea) **prematura** de todas as suturas cranianas (Capítulo 14); entretanto, a calvária é delgada, com impressões exageradas das circunvoluções.

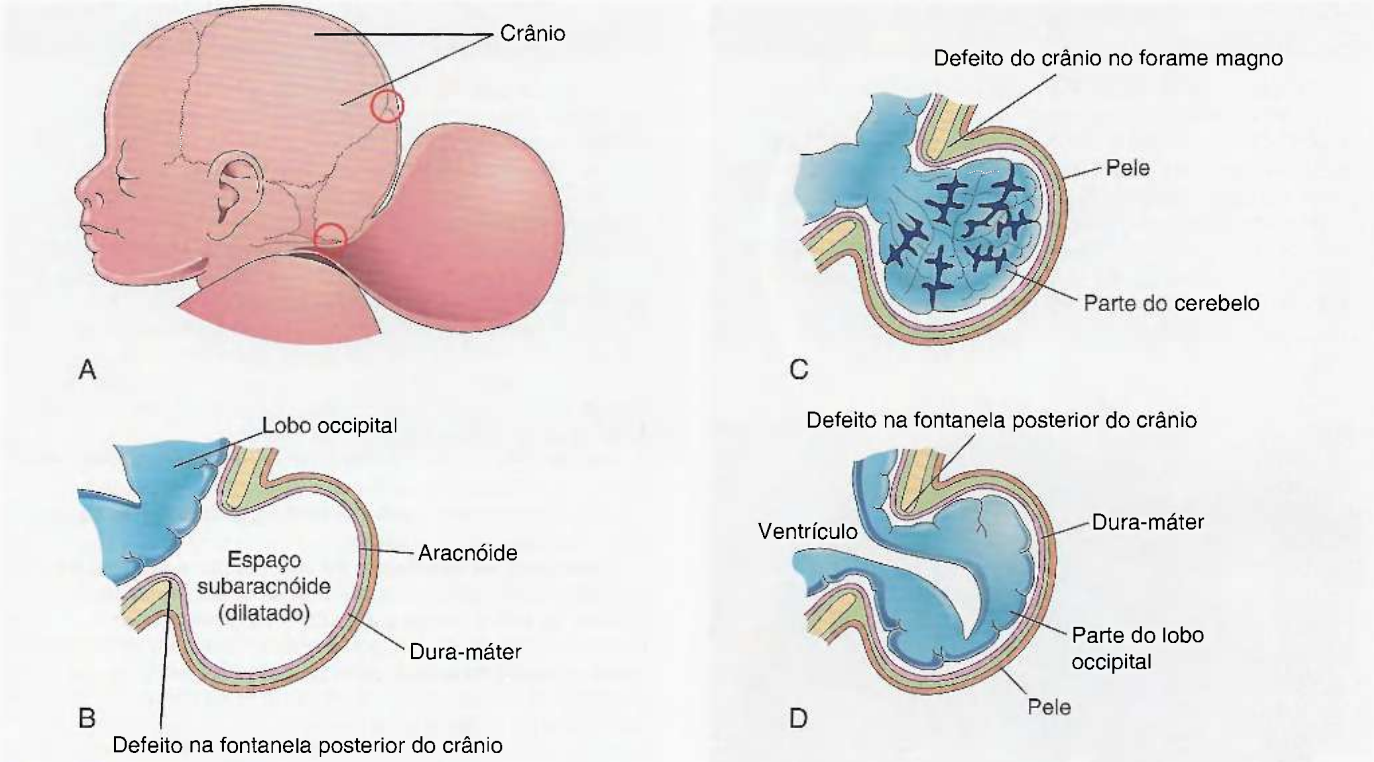


Figura 17-33. Desenhos ilustrando o crânio bífido (defeito ósseo do crânio) e vários tipos de hérnias do encéfalo e/ou meninges. **A**, Esquema da cabeça de um recém-nascido com uma grande protrusão da região occipital do crânio. O *círculo vermelho superior* indica um defeito na fontanela posterior, e o *círculo vermelho inferior* indica um defeito perto do forame magno. **B**, Meningocele formada por uma protrusão das meninges cranianas que está preenchida de líquido cerebroespinhal (LCE). **C**, Meningoencefalocele formada por uma protrusão de parte do cerebelo coberta por meninges e pele. **D**, Meningoidroencefalocele formada por uma protrusão de parte do lobo occipital que contém parte do corno posterior de um ventrículo lateral.



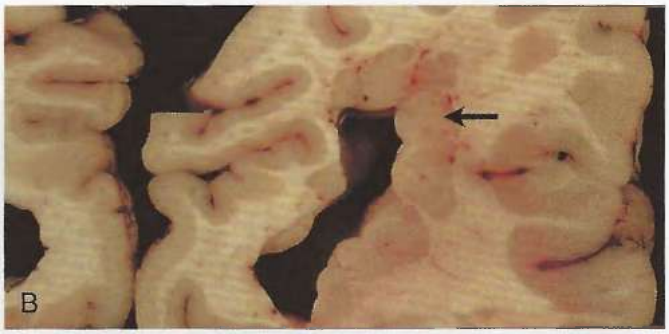


Figura 17-34. **A**, Imagem por ressonância magnética de uma mulher de 19 anos de idade com convulsões mostrando córtex heterotópico focal do lobo parietal direito, indentando o ventrículo lateral direito; note a perda de córtex organizado na superfície sobreposta do encéfalo. O córtex heterotópico é o resultado da interrupção da migração centrífuga de neuroblastos ao longo dos prolongamentos radiais das células da glia. **B**, Fotografia mostrando uma secção coronal de um encéfalo adulto com heterotopia periventricular (*seta*) no cérebro parietal. A substância cinzenta lobulada disposta ao longo do ventrículo representa células que não migraram e nunca se diferenciaram em neurônios. (**A,** Cortesia do Dr. Gerald Smyser, Altru Health System, Grand Forks, ND. **B**, Cortesia do Dr. Marc R. Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Agenesia de Corpo Caloso

Nessa condição, há **ausência total do corpo caloso**, a principal comissura neocortical dos hemisférios cerebrais (Fig. 17-39*A* e *B*). Essa condição pode ser assintomática, mas são comuns convulsões e deficiência mental. Em duas irmãs com agenesia de corpo caloso, os únicos sintomas eram convulsões, recorrentes em uma, mas somente ocasionais e pequenas em outra. Seus QIs estavam dentro da média. A agenesia do corpo caloso está associada a mais de 50 síndromes congênitas humanas.



Figura 17-35. Fotografia de uma criança com uma grande meningoencefalocele na área occipital. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Hidrocefalia

Um **aumento significativo da cabeça** geralmente resulta de um desequilíbrio entre a produção e a absorção do líquido cerebroespinhal (LCE); como resultado há um excesso de LCE no sistema ventricular do encéfalo (Fig. 17-40). A hidrocefalia resulta de um distúrbio na circulação e na absorção do LCE e, em casos raros, de um aumento da produção de LCE por um **adenoma do plexo coróide**. Com freqüência, a circulação deficiente de LCE resulta de uma **estenose congênita do aqueduto** (Figs. 17-40 e 17-41). O aqueduto cerebral é estreito ou é formado por vários canais diminutos. Em alguns casos a estenose do aqueduto é transmitida por um traço recessivo ligado ao X, mas a maioria dos casos parece resultar de uma infecção fetal (p. ex., citomegalovírus ou *Toxoplasma gondii* [Capítulo 20]), ou está associada a um parto prematuro com hemorragia intraventricular. O sangue no espaço subaracnóideo pode causar a obstrução das cisternas ou das vilosidades aracnóideas.

O **bloqueio da circulação do LCE** resulta na dilatação dos ventrículos proximais até a obstrução, no acúmulo interno de LCE e na pressão sobre os hemisférios cerebrais (Fig. 17-41). Isso leva à compressão do cérebro entre o líquido do ventrículo e os ossos da calvária. Em crianças, a pressão interna leva a uma expansão acelerada do cérebro e da calvária, pois as suturas fibrosas desta ainda não se fundiram. Geralmente, a hidrocefalia é descrita como **hidrocefalia obstrutiva ou não-comunicante**, na qual o sistema ventricular está aumentado parcial ou completamente. Todos os ventrículos ficam dilatados se a abertura do quarto ventrículo ou os espaços subaracnóideos estão bloqueados, enquanto os ventrículos laterais e o terceiro ventrículo ficam dilatados somente quando há obstrução do **aqueduto cerebral** (Fig. 17-41). A obstrução

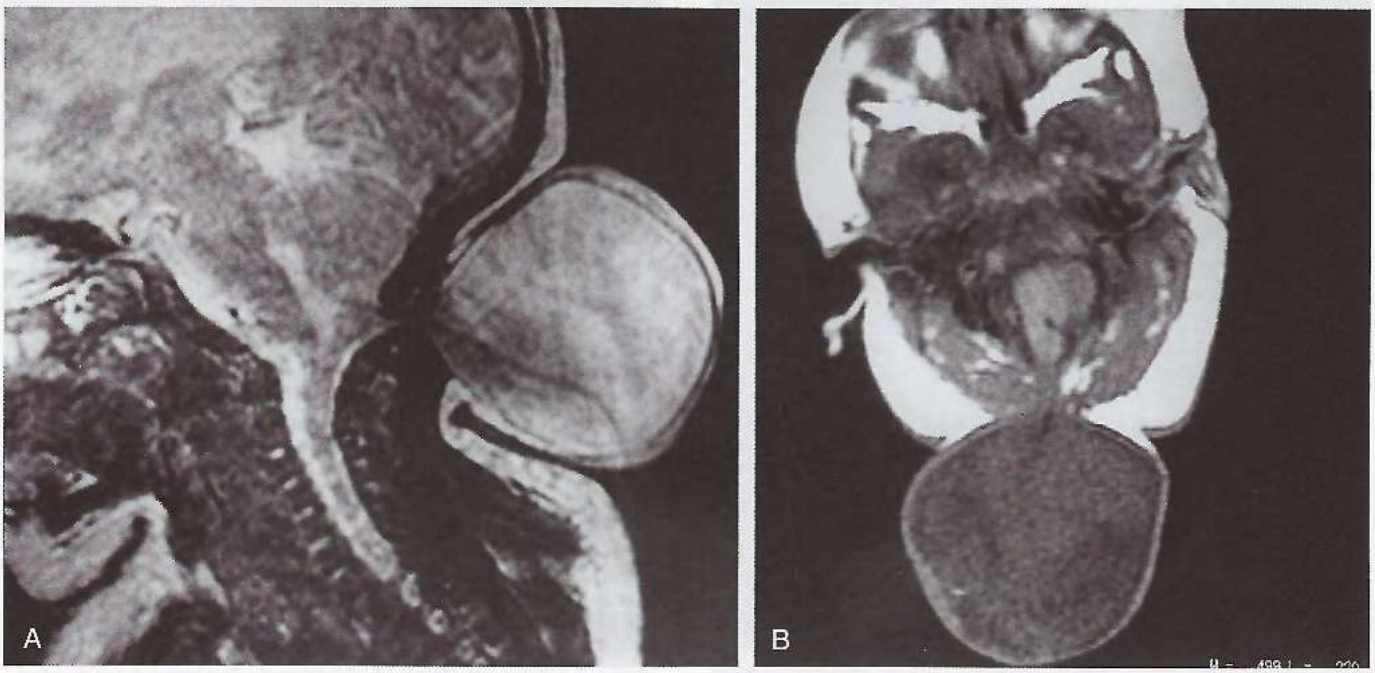


Figura 17-36. Imagens por ressonância magnética (RM) de um criança de 1 dia de idade. **A**, Corte sagital tirada de modo a tornar o LCE claro. A imagem está borrada por causa da movimentação da criança. **B**, Imagem em corte axial localizada no defeito craniano perto do forame magno e tirada de modo a tornar o LCE escuro. (Compare com a Figura 17-33*C*.) (Cortesia do Dr. Gerald S. Smyser, Altru Health System, Grand Forks, ND.)

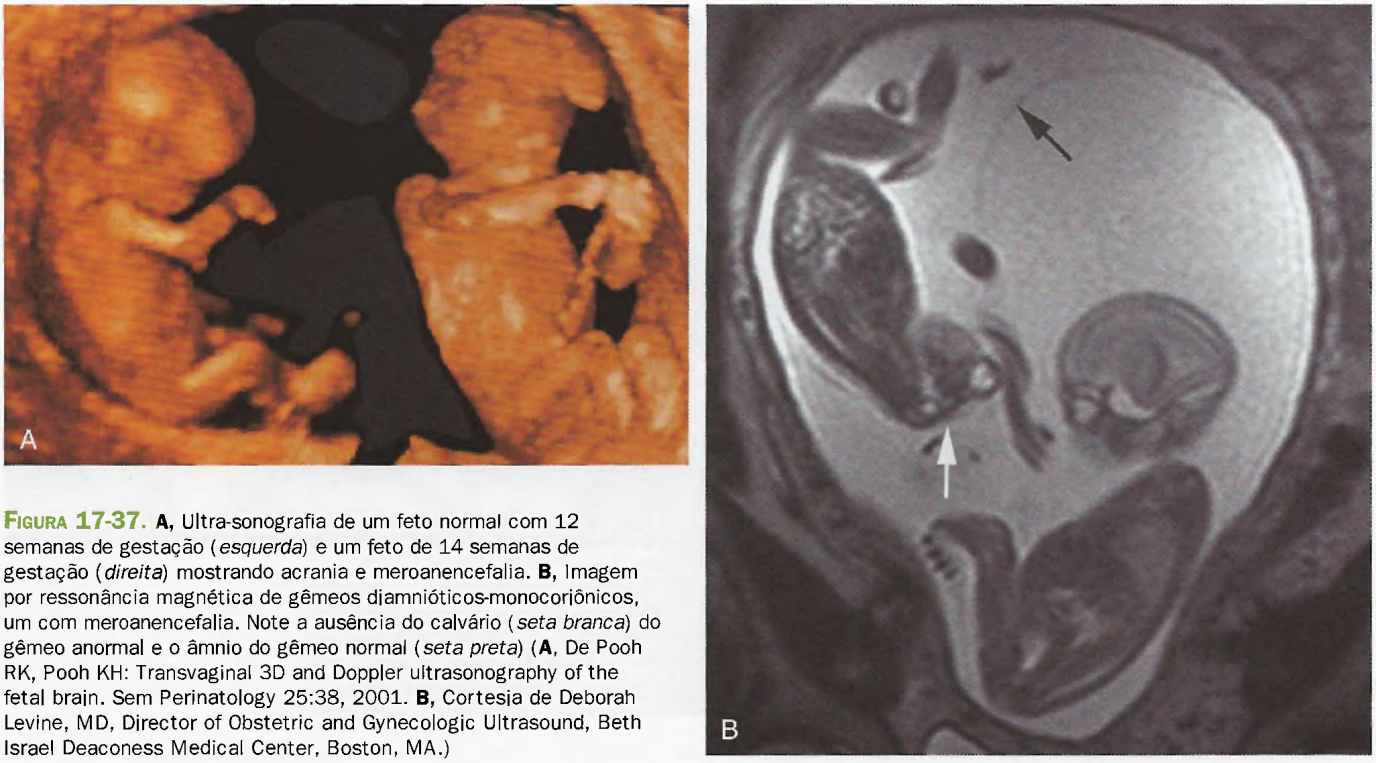


FIGURA 17-37. **A,** Ultra-sonografia de um feto normal com 12 semanas de gestação (*esquerda*) e um feto de 14 semanas de gestação (*direita*) mostrando acrania e meroanencefalia. **B,** Imagem por ressonância magnética de gêmeos diamnióticos-monocoriônicos, um com meroanencefalia. Note a ausência do calvário (*seta branca*) do gêmeo anormal e o âmnio do gêmeo normal (*seta preta*) (**A**, De Pooh RK, Pooh KH: Transvaginal 3D and Doppler ultrasonography of the fetal brain. Sem Perinatology 25:38, 2001. **B,** Cortesia de Deborah Levine, MD, Director of Obstetric and Gynecologic Ultrasound, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA.)

de um forame interventricular pode produzir dilatação de um ventrículo.

A hidrocefalia resultante da obliteração das cisternas subaracnóideas ou do mau funcionamento das vilosidades aracnóideas é denominada **hidrocefalia não-obstrutiva ou comunicante**. Apesar de a hidrocefalia poder estar associada à espinha bífida cística, o aumento da cabeça pode não ser evidente ao nascimento. Com freqüência, a hidrocefalia produz o adelgaçamento dos ossos da calvária, testa saliente, atrofia do córtex cerebral e da substância branca (Fig. 17-40*B* e *C*), além de compressão dos gânglios da base e do diencéfalo.

HOLOPROSENCEFALIA

Fatores genéticos e ambientais estão implicados nesse defeito do desenvolvimento grave e relativamente comum (Fig. 17-42). A diabete materna e teratógenos, tais como altas doses de álcool, podem destruir células embrionárias no plano mediano do disco embrionário durante a terceira semana, produzindo uma ampla gama de defeitos congênitos resultantes da formação defeituosa do encéfalo anterior. As crianças têm o encéfalo anterior pequeno e com freqüência os ventrículos laterais estão fundidos, formando um único e grande ventrículo. Defeitos do desenvolvimento do encéfalo anterior causam, com freqüência, anomalias da face em conseqüência da redução de tecido na saliência frontonasal (Capítulo 9). A **holoprosencefalia** é sugerida, com freqüência, quando os olhos estão anormalmente próximos um do outro (*hipotelorismo*). Estudos moleculares levaram à identificação de vários genes relacionados com a holoprosencefalia, incluindo *sonic hedgehog* (Shh).



FIGURA 17-38. Fotografia de uma criança com microcefalia mostrando a face com tamanho normal típico e a calvária pequena. (De Laurence KM, Weeks R: Abnormalities of central nervous system. *In* Norman AP [ed]: Congenital Abnormalities in Infancy, 2nd ed. 1971. Cortesia de Blackwell Scientific Publications.)

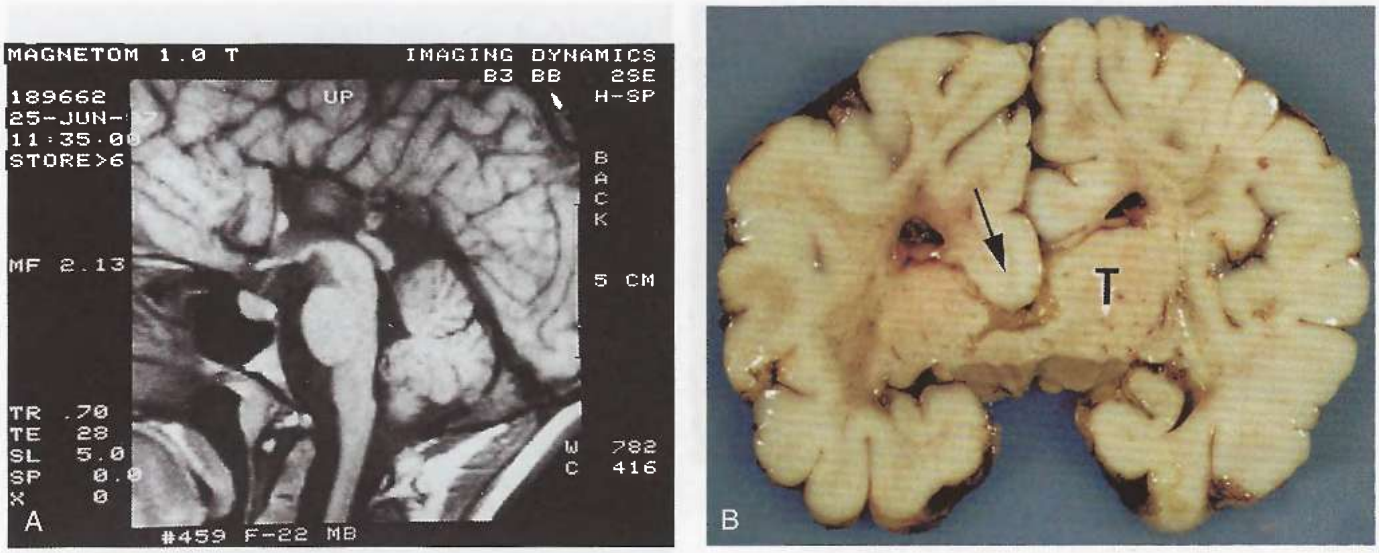


FIGURA 17-39. **A**, Imagem em corte sagital por ressonância magnética do cérebro de uma mulher de 22 anos de idade com atividade mental e funções motoras normais. Há uma ausência completa do corpo caloso. **B**, Fotografia de uma fatia do encéfalo de uma criança em corte coronal mostrando agenesia de corpo caloso que normalmente cruza a linha média para conectar os dois hemisférios cerebrais. Note o tálamo (T) e o deslocamento para baixo do cíngulo em direção ao ventrículo lateral e ao terceiro ventrículo (*seta*). (**A**, Cortesia do Dr. Gerald S. Smyser, Altru Health System, Grand Forks, ND. **B**, Cortesia de Marc R. Del Bigio, Department of Pahology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)



FIGURA 17-40. **A**, Fotografia de uma criança com hidrocefalia e fenda palatina bilateral. **B** e **C**, Fotografias mostrando o encéfalo de uma criança de 10 anos de idade que desenvolveu hidrocefalia no útero como conseqüência de uma estenose do aqueduto cerebral. A delgada substância branca é bem mielinizada. Um tubo fazendo um *shunt* foi colocado como forma de tratamento da hidrocefalia sobre o corno frontal do ventrículo. (Cortesia do Dr. Marc R. Del Bigio, Department of Pahology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

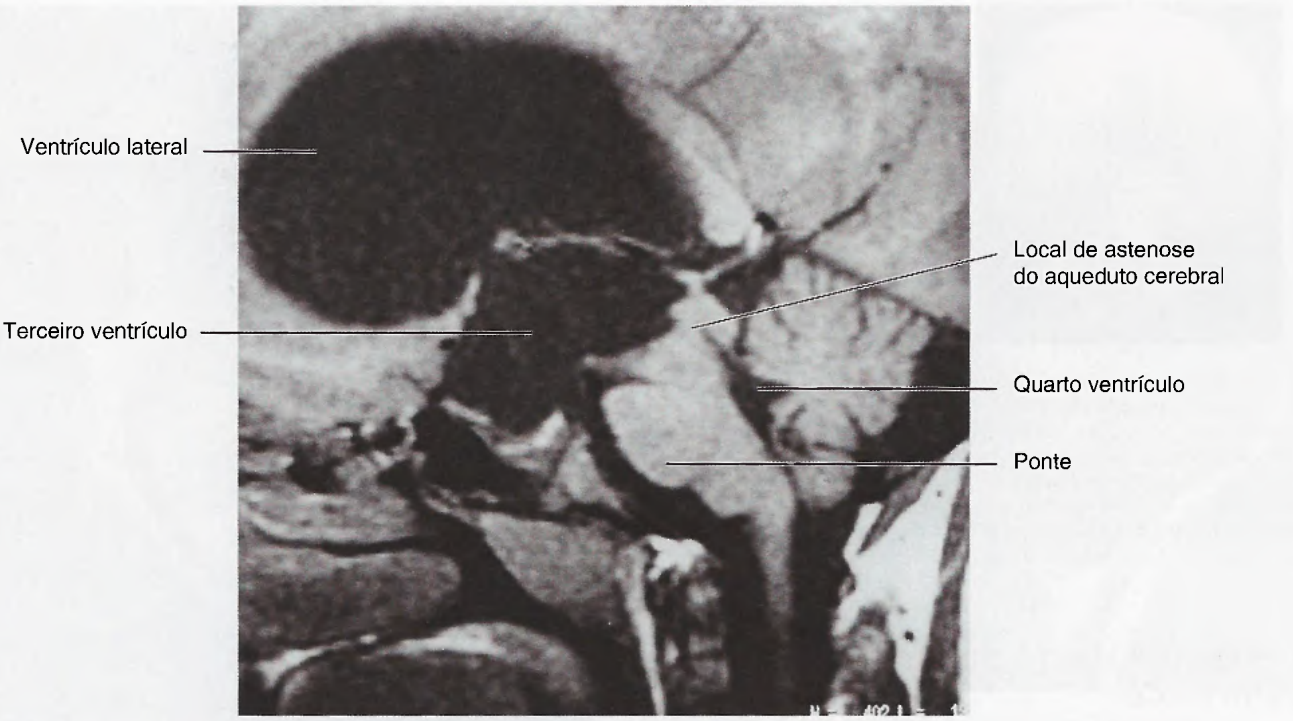


FIGURA 17-41. Estenose congênita do aqueduto cerebral. Esta imagem em corte sagital por ressonância magnética de uma criança de 9 meses com uma cabeça grande mostra ventrículos laterais e terceiro ventrículo muito grandes. O LCE aparece escuro nessas imagens. O aqueduto cerebral aparece como uma linha escura de líquido ventral ao teto do encéfalo médio. A extremidade encefálica do aqueduto está estenosada (estreita), o que resulta na ausência do LCE escuro. (Cortesia do Dr. Gerald S. Smyser, Altru Health System, Grand Forks, ND.)

HIDROANENCEFALIA

Essa é uma anomalia extremamente rara (Fig. 17-43). Os hemisférios cerebrais estão ausentes ou representados por sacos membranosos com resquícios do córtex cerebral dispersos por essas membranas. O tronco encefálico (mesencéfalo, ponte e bulbo) está relativamente intacto. Essas crianças geralmente parecem normais no nascimento; entretanto, a cabeça tem um crescimento excessivo após o nascimento por causa do acúmulo de LCE. Geralmente é feito um ***shunt* ventrículo-peritoneal** a fim de prevenir futura dilatação da calvária. Não ocorre desenvolvimento mental e há pouco ou nenhum desenvolvimento cognitivo. A causa dessa anomalia incomum e grave é incerta; entretanto, há evidências de que ela pode ser o resultado de uma obstrução precoce do fluxo sangüíneo para as áreas supridas pelas carótidas internas.

MÁ-FORMAÇÃO DE ARNOLD-CHIARI

Essa é a mais comum das anomalias congênitas envolvendo o cerebelo (Fig. 17-44). Uma projeção do bulbo em forma de língua e o deslocamento inferior do verme do cerebelo formam uma hérnia através do forame magno para o canal vertebral. A anomalia resulta em um tipo de hidrocefalia comunicante na qual há interferência na absorção do LCE; conseqüentemente, todo o sistema ventricular fica distendido. A **má-formação de Arnold-Chiari** ocorre uma vez em cada 1.000 nascimentos e com freqüência está associada a espinha bífida com meningomielocele, espinha bífida com mielosquise e hidrocefalia. A causa da má-formação de Arnold-Chiari é desconhecida; entretanto, nessas crianças a fossa craniana posterior é anormalmente pequena.

RETARDO MENTAL

Uma deficiência congênita da inteligência pode resultar de várias condições geneticamente determinadas (p. ex., síndrome de Down). O retardo mental pode resultar da ação de um gene mutante, ou de uma anormalidade cromossômica (p. ex., um cromossomo 13, 18 ou 21 extra). Anormalidades cromossômicas e deficiência mental são discutidas no Capítulo 20.

O abuso de álcool materno é a causa mais comum de retardo mental. O período de 8 a 16 semanas do desenvolvimento humano é o de maior sensibilidade para danos ao cérebro do feto resultantes de grandes doses de radiação. No final da 16ª semana já terminou a maior parte da proliferação neuronal e migração de células do córtex cerebral. Uma grande depleção celular no córtex cerebral resulta em um retardo mental grave. O aborto como forma terapêutica pode ser recomendado quando a exposição excede 10.000 mrad. Distúrbios do metabolismo de proteínas, carboidratos ou dos lipídios também podem causar retardo mental. Infecções materna e fetal (p. ex., sífilis, vírus da rubéola, toxoplasmose e citomegalovírus) e cretinismo estão comumente associados a retardo mental. *O desenvolvimento mental retardado* durante todo o período de crescimento pós-natal pode resultar de lesões ao nascimento, toxinas (p. ex., chumbo), infecções cerebrais (p. ex., meningite), trauma resultante de lesões da cabeça e envenenamento.

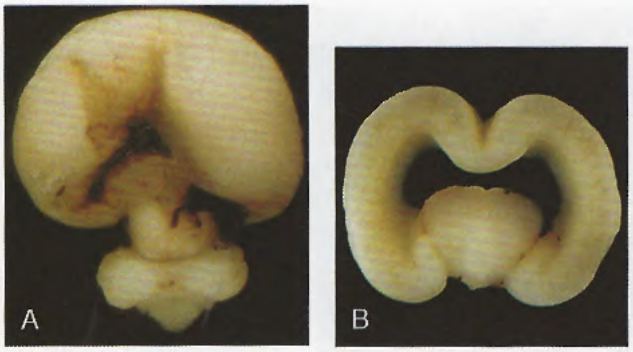


Figura 17-42 Fotografia mostrando um encéfalo fetal com 21 semanas de gestação (**A**), vista frontal e intacto (**B**), em corte coronal, com holoprosencefalia. Esses defeitos do desenvolvimento são causados por falhas na clivagem do prosencéfalo (tubo neural rostral) em hemisférios cerebrais direito e esquerdo, telencéfalo e diencéfalo, e em bulbos olfatórios e tratos ópticos. (Cortesia do Dr. Marc R. Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)



Figura 17-43 Imagem por ressonância magnética da cabeça de uma criança com hidrocefalia (*). Note o cerebelo e os hemisférios cerebrais bastante reduzidos e deslocados. (Cortesia do Dr. Stuart C. Morrison, Division of Radiology [Pediatric Radiology], The Children's Hospital, Cleveland, Ohio.)

DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O sistema nervoso periférico (SNP) é constituído dos nervos cranianos, espinhais e viscerais, bem como dos gânglios cranianos, espinhais e autônomos. O SNP origina-se de várias fontes, principalmente da crista neural. Todas as células sensoriais (somáticas e viscerais) do SNP são originadas de **células da crista neural**. Os corpos celulares dessas células sensitivas estão localizados fora do SNC. Com exceção das células do gânglio espiral da cóclea e do gânglio vestibular do NC VIII (nervo vestibulococlear), todas as células sensoriais periféricas são inicialmente bipolares, mas os dois prolongamentos logo se unem, formando um prolongamento único e um tipo de neurônio unipolar (Fig. 17-9*D*). Esse prolongamento tem um ramo periférico e outro central. Em sua extremidade, o prolongamento periférico tem uma terminação sensitiva, enquanto o prolongamento central penetra a medula espinhal ou no encéfalo (Fig. 17-8). As células sensoriais no gânglio do NC VIII permanecem bipolares.

O corpo celular de cada neurônio aferente está intimamente envolvido por uma cápsula de células de Schwann modificadas – **células-satélites** (Fig. 17-8) –, que são derivadas de células da crista neural. Essa cápsula é contínua com **a bainha de neurilema** das células de Schwann, que envolve os axônios dos neurônios aferentes. Por fora das células-satélites, há uma camada de tecido conjuntivo contínua com a bainha do endoneuro das fibras nervosas. Esse tecido conjuntivo e a bainha do endoneuro originam-se do mesênquima.

As células da crista neural do encéfalo em desenvolvimento migram para formar os gânglios sensitivos somente dos nervos trigêmeo (NC V), facial (NC VII), vestibulococlear (NC VIII), glossofaríngeo (NC IX) e vago (NC X). As células da crista neural também se diferenciam em neurônios multipolares dos gânglios autônomos (Fig. 17-8), incluindo os gânglios dos troncos simpáticos dispostos ao longo dos lados dos corpos vertebrais; pré-vertebral ou colateral, os gânglios dos plexos do tórax e do abdome (p. ex., plexos cardíaco, celíaco e mesentérico); e gânglios do parassimpático, ou terminais, dentro ou perto das vísceras (p. ex., plexo submucoso ou de Meissner). Também se originam da crista neural as células dos paragânglios – **células cromafins**. O termo paragânglio inclui vários grupos de células, amplamente dispersos, semelhantes, em muitos aspectos, às células da medula da supra-renal. Esses grupos celulares são, em sua maior parte, retroperitoneais, e com freqüência estão associados a gânglios simpáticos. Os corpos carotídeo e aórtico também possuem ilhas de células cromafins associadas a eles. Esses grupos de células cromafins, amplamente dispersos, constituem o **sistema cromafim**. Células da crista neural também dão origem aos melanoblastos (precursores dos melanócitos) e às células da medula da supra-renal.

Nervos Espinhais

As fibras nervosas motoras que saem da medula espinhal começam a aparecer no final da quarta semana (Figs. 17-4, 17-7 e 17-8). Essas fibras nervosas originam-se de células nas placas basais da medula espinhal em desenvolvimento e emergem como uma série contínua de radículas ao longo da superfície ventrolateral. As fibras que se destinam a um determinado grupo muscular em desenvolvimento dispõem-se em um feixe, formando a **raiz ner-**

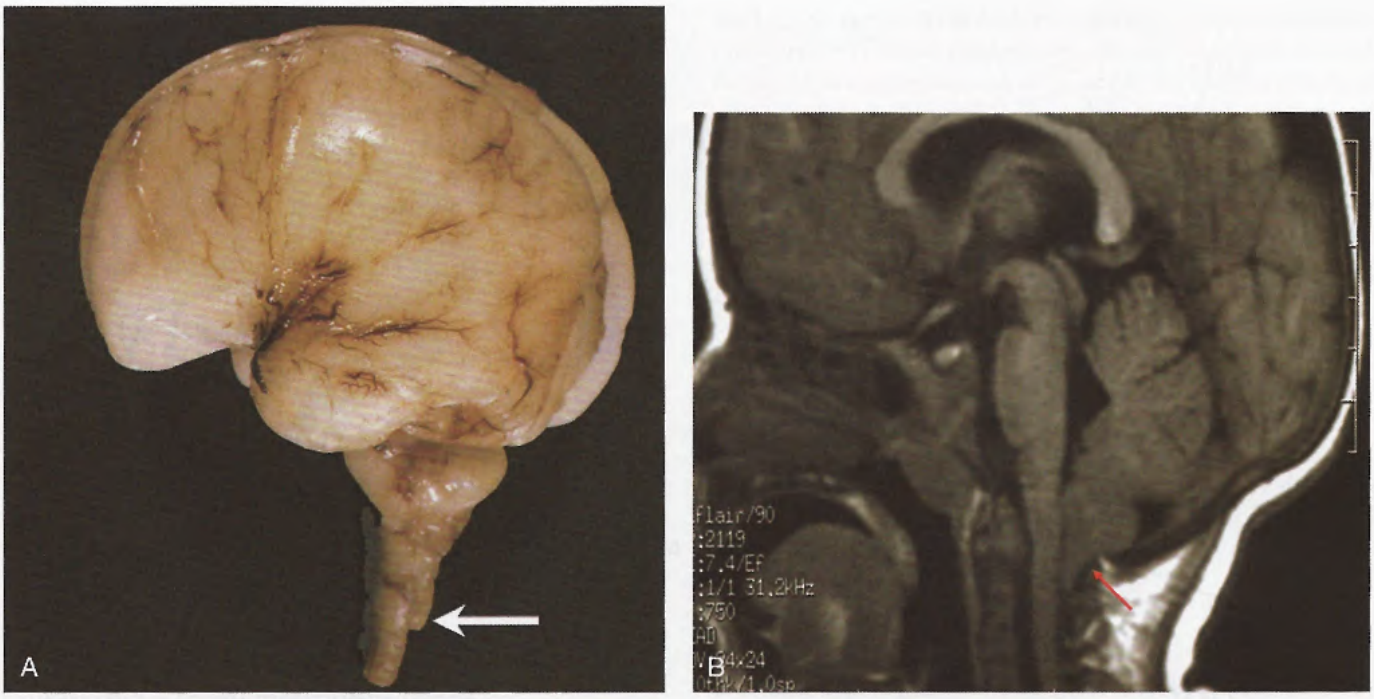


Figura 17-44. **A**, Fotografia mostrando uma má-formação de Arnold-Chiari do tipo II em um feto com idade gestacional de 23 semanas. A exposição do encéfalo posterior revelou tecido cerebelar (*seta*) bem abaixo do forame magno. **B**, Imagem por ressonância magnética de uma criança com má-formação de Arnold-Chiari do tipo I. Note que as tonsilas cerebelares estão abaixo do forame magno (*seta vermelha*). (**A**, Cortesia do Dr. Marc R. Del Bigio, Department of Pathology [Neuropathology], University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada. **B**, Cortesia de Dr. R. Shane Tubbs e Dr. W. Jerry Oakes, Children's Hospital Birmingham, Birmingham, Alabama.)

vosa ventral. As fibras nervosas da **raiz nervosa dorsal** são formadas por axônios originados das células da crista neural que migraram para a face dorsolateral da medula espinhal, onde diferenciam-se em células do **gânglio espinhal** (Figs. 17-8 a 17-9). Os prolongamentos centrais dos neurônios do gânglio espinhal formam um único feixe que cresce e penetra a medula espinhal, em frente ao ápice do corno dorsal da substância cinzenta (Fig. 17-5*B* e *C*). Os prolongamentos distais das células do gânglio espinhal crescem em direção à raiz nervosa ventral e por fim se unem a ela para formar um nervo espinhal. Imediatamente após formar-se, um nervo espinhal misto divide-se em ramos primários dorsal e ventral. O **ramo primário dorsal**, a divisão menor, inerva a musculatura axial dorsal (Fig. 15-1), as vértebras, as articulações intervertebrais posteriores e parte da pele das costas. O **ramo primário ventral**, a principal divisão de cada nervo espinhal, contribui para a inervação dos membros e da parte ventrolateral da parede do corpo. Os principais **plexos nervosos** (cervical, branquial e lombossacral) são formados por ramos primários ventrais.

Com o desenvolvimento de cada broto do membro, os nervos da medula espinhal provenientes do segmento em frente a ele se alongam e nele penetram. As fibras nervosas distribuem-se pelos músculos, que se diferenciam de células miogênicas originárias dos somitos (Capítulo 15). A pele dos membros em desenvolvimento também é suprida de modo segmentar. No início do desenvolvimento, sucessivos ramos primários ventrais são unidos por alças de fibras nervosas, especialmente as que suprem os membros (p. ex., **plexo braquial**). A divisão dorsal dos troncos desses plexos supre os músculos extensores e a superfície extensora dos membros; as divisões ventrais do tronco suprem os músculos flexores e a superfície flexora. Os dermátomos e a inervação cutânea dos membros foram descritos no Capítulo 16.

Nervos Cranianos

Doze pares de nervos cranianos se formam durante a quinta e a sexta semana do desenvolvimento. Eles são classificados em três grupos de acordo com sua origem embriológica.

Nervos Cranianos Somáticos Eferentes

Os nervos troclear (NC IV), abducente (NC VI), hipoglosso (NC XII) e grande parte do oculomotor (NC III) são homólogos das raízes ventrais dos nervos espinhais (Fig. 17-45). As células de origem desses nervos estão localizadas na coluna somática eferente (derivadas das placas basais) do **tronco encefálico**. Seus axônios estão distribuídos para os músculos derivados dos miótomos da cabeça (pré-óptico e occipital; Fig. 15-4).

O **nervo hipoglosso** (**NC XII**) assemelha-se mais a um nervo espinhal do que outros nervos cranianos somáticos eferentes. O NC XII é formado pela fusão de fibras das raízes ventrais de três ou quatro nervos occipitais (Fig. 17-45*A*). As raízes sensitivas, que correspondem às raízes dorsais dos nervos espinhais, estão ausentes. As

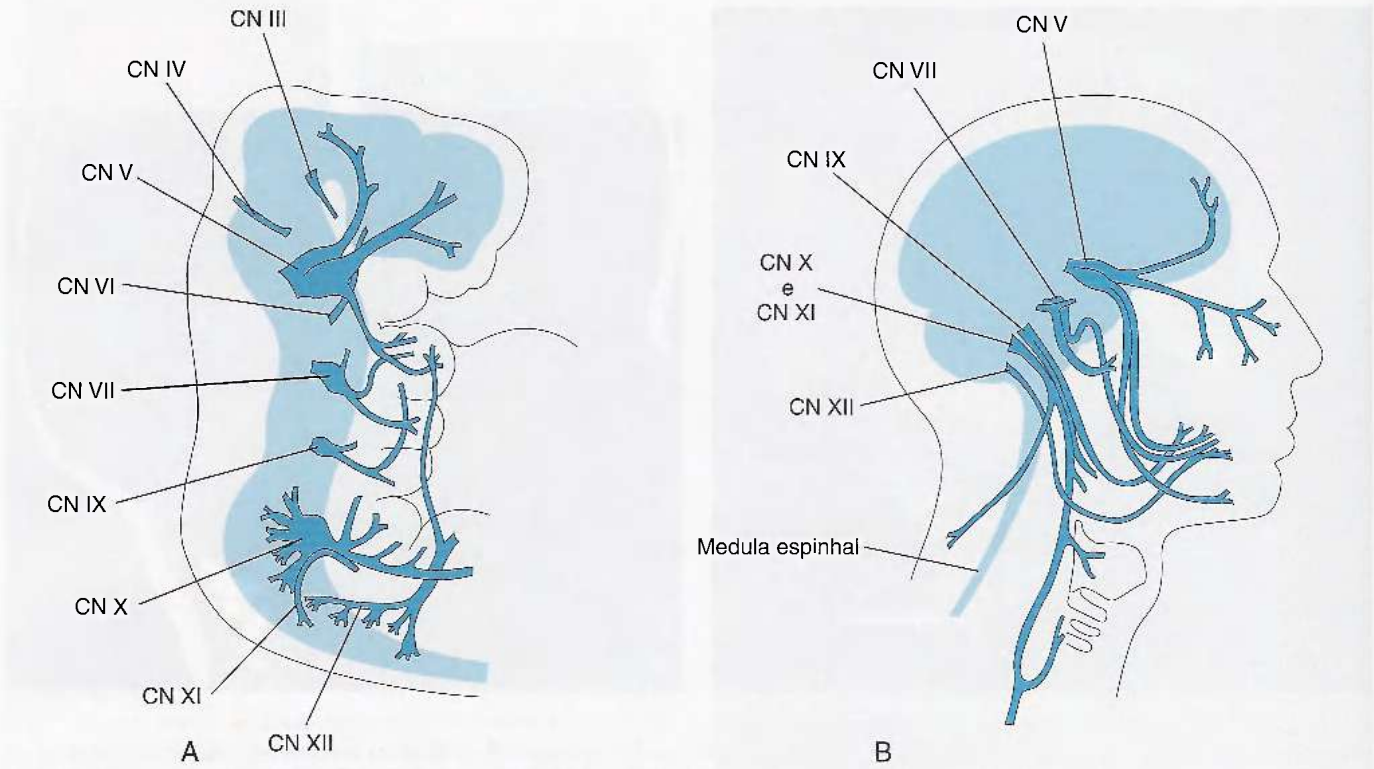


Figura 17-45. **A**, Esquema de um embrião de 5 semanas mostrando a distribuição da maioria dos nervos cranianos, especialmente os que inervam os arcos faríngeos. **B**, Esquema da cabeça e pescoço de um adulto mostrando a distribuição geral da maioria dos nervos cranianos.

fibras somáticas motoras originam-se do núcleo hipoglosso, constituído de células motoras semelhantes às do corno ventral da medula espinhal. Essas fibras saem da parede ventrolateral do bulbo em vários grupos, as raízes do nervo hipoglosso, e convergem para formar o tronco comum do NC XII (Fig. 17-45*B*). Elas crescem rostralmente e finalmente inervam os músculos da língua, que parecem se originar dos miótomos occipitais (Fig. 15-4). Com o desenvolvimento do pescoço, o nervo hipoglosso coloca-se em um nível progressivamente mais alto.

O **nervo abducente** (**NC VI**) surge de células nervosas das placas basais do metencéfalo. Passa de sua superfície ventral para a superfície posterior dos três miótomos pré-ópticos, de onde se acredita originar o músculo reto lateral do olho.

O **nervo troclear** (**NC IV**) surge de células nervosas da coluna somática eferente na parte posterior do encéfalo médio. Apesar de ser um nervo motor, ele sai do tronco encefálico dorsalmente e se dirige para uma posição ventral para inervar o músculo oblíquo superior do olho.

O **nervo oculomotor** (**NC III**) inerva a maioria dos músculos do olho (i.e., os músculos superior, inferior e retos mediais e o oblíquo inferior) que se acredita sejam originários dos primeiros miótomos pré-ópticos.

Nervos dos Arcos Faríngeos

Os **NCs V, VII, IX e X** inervam os arcos faríngeos do embrião; dessa maneira, as estruturas derivadas desses arcos são inervadas por esses nervos cranianos (Fig. 17-45*A* e Tabela 9-1).

O **nervo trigêmeo** (**NC V**) é o nervo do primeiro arco faríngeo, mas ele possui uma divisão oftálmica que não é um componente de arco faríngeo. O NC V é principalmente sensitivo e é o principal nervo sensitivo da cabeça. O grande **gânglio trigêmeo** fica ao lado da extremidade rostral da ponte, e suas células derivam da parte mais anterior da crista neural. Os prolongamentos centrais das células desse gânglio formam a grande raiz sensitiva do NC V, que penetra a porção lateral da ponte. Os prolongamentos periféricos das células desse gânglio separam-se em três grandes divisões (os nervos oftálmico, maxilar e mandibular). Suas fibras sensitivas inervam a pele da face, assim como o revestimento da boca e nariz (Fig. 9-7). As fibras motoras do NC V originam-se de células na porção mais anterior da coluna visceral eferente especial do metencéfalo. O núcleo motor do NC V fica no nível médio da ponte. As fibras saem da ponte, no local de entrada das fibras sensitivas, e se dirigem para os músculos da mastigação e para outros músculos originários da proeminência mandibular do primeiro arco faríngeo (Tabela 9-1). O núcleo mesencefálico do NC V origina-se de células do encéfalo médio que se estendem rostralmente a partir do metencéfalo.

O **nervo facial** (**NC VII**) é o nervo do segundo arco faríngeo. Ele é constituído, em sua maior parte, de fibras motoras originárias principalmente do grupo nuclear da coluna visceral eferente especial da parte caudal da ponte. Essas fibras distribuem-se para os músculos da expressão facial e para outros músculos que se formam do mesênquima do segundo arco faríngeo (Tabela 9-1). O

pequeno componente visceral eferente geral do NC VII termina nos gânglios autônomos periféricos da cabeça. As fibras sensoriais do NC VII originam-se das células do gânglio geniculado. Os prolongamentos centrais dessas células penetram a ponte, e os processos periféricos dirigem-se para o nervo grande petroso superficial e, através do nervo da corda do tímpano, para os botões gustativos dos dois terços anteriores da língua.

O **nervo glossofaríngeo (NC IX)** é o nervo do terceiro arco faríngeo. Suas fibras motoras originam-se das colunas viscerais eferentes especiais e, em menor extensão, das eferentes gerais, da parte anterior do mielencéfalo. O NC IX é formado a partir de várias radículas que saem do bulbo imediatamente caudais à orelha interna em desenvolvimento. Todas as fibras da coluna visceral eferente especial dirigem-se para o músculo estilofaríngeo, que deriva do mesênquima do terceiro arco faríngeo (Tabela 9-1). As fibras eferentes gerais dirigem-se para o gânglio ótico, do qual as fibras pós-ganglionares saem e vão para as glândulas parótida e lingual posterior. As fibras sensitivas do NC IX estão distribuídas como fibras sensitivas gerais e fibras aferentes viscerais especiais (fibras gustativas) para a região posterior da língua.

O **nervo vago (NC X)** é formado pela fusão dos nervos do quarto e sexto arcos faríngeos (Tabela 9-1). Ele tem grandes componentes eferente visceral e aferente visceral, que vão para o coração, intestino anterior e seus derivados, e para grande parte do intestino médio. O nervo do quarto arco faríngeo torna-se o nervo laríngeo superior, que inerva o músculo cricotiróideo e os músculos constritores da faringe. O nervo do sexto arco faríngeo torna-se o nervo laríngeo recorrente, que inerva vários músculos da laringe.

O **nervo espinhal acessório (NC XI)** emerge como uma série de pequenas raízes dos cinco ou seis segmentos cervicais craniais da medula espinhal (Fig. 17-45). As fibras da raiz cranial tradicional são agora consideradas parte do NC X (Lachman e col., 2002). As fibras da raiz espinhal inervam os músculos esternocleidomastóideo e trapézio.

Nervos Sensoriais Especiais

O **nervo olfatório (NC I)** surge do bulbo olfatório. As células olfatórias são **neurônios receptores** que se diferenciam de células do revestimento epitelial do saco nasal primitivo. Os processos centrais dos neurônios olfatórios bipolares são coletados em feixes para formar aproximadamente 20 nervos olfatórios em torno dos quais se forma a placa crivosa do osso etmóide. Essas fibras nervosas amielínicas terminam no **bulbo olfatório**.

O **nervo óptico (NC II)** é formado por mais de um milhão de fibras que chegam ao cérebro provenientes de neuroblastos situados na retina primitiva. Como o nervo óptico se origina de uma evaginação da parede do encéfalo anterior, na realidade ele representa um trato de fibras encefálicas. A formação do nervo óptico está descrita no Capítulo 18.

O **nervo vestibulococlear (NC VIII)** é constituído de dois tipos de fibras sensoriais dispostas em dois feixes; essas fibras são conhecidas como nervos vestibular e coclear. O **nervo vestibular** origina-se nos ductos semicirculares, e o **nervo coclear** vem do ducto coclear, no qual se forma o **órgão espiral** (de Corti). Os corpos celulares dos neurônios bipolares do nervo vestibular ficam no **gânglio vestibular**. Os prolongamentos centrais dessas células terminam no núcleo vestibular no assoalho do quarto ventrículo. Os corpos celulares dos neurônios bipolares do nervo coclear estão localizados no **gânglio espiral**. Os prolongamentos centrais dessas células terminam nos núcleos cocleares, ventral e dorsal do bulbo.

DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Funcionalmente, o sistema autônomo pode ser dividido em simpático (toracolombar) e parassimpático (craniossacral).

Sistema Nervoso Simpático

Durante a quinta semana, **células da crista neural** da região torácica migram ao longo de cada lado da medula espinhal, onde formam pares de massas celulares (gânglios) dorsolaterais à aorta (Fig. 17-8). Todos esses **gânglios simpáticos**, dispostos de modo segmentar, estão ligados em uma cadeia bilateral através de fibras nervosas longitudinais. Esses cordões com gânglios – **troncos simpáticos** – estão localizados em cada lado dos corpos vertebrais. Algumas células da crista neural migram ventralmente para a aorta e formam neurônios nos **gânglios pré-aórticos**, tais como os gânglios celíaco e mesentérico (Fig. 17-8). Outras células da crista neural migram para a área do coração, pulmões e trato gastrointestinal, onde formam gânglios simpáticos terminais nos **plexos simpáticos dos órgãos**, localizados perto ou dentro destes.

Depois de formados os troncos simpáticos, axônios de neurônios simpáticos, localizados na **coluna celular intermediolateral** (corno lateral) dos segmentos toracolombares da medula espinhal, seguem pela raiz ventral de um nervo espinhal e por um **ramo comunicante branco** até um gânglio paravertebral (Fig. 17-8). Nesse local, eles podem fazer sinapse com neurônios ou subir ou descer pelo tronco simpático para fazer sinapses em outros níveis. Outras fibras pré-ganglionares passam pelos **gânglios paravertebrais** sem estabelecer sinapses, formando os nervos esplâncnicos, que se dirigem para as vísceras. As fibras pós-sinápticas passam por um **ramo comunicante cinzento**, indo de um gânglio simpático para um nervo espinhal; portanto, os troncos simpáticos são compostos de fibras ascendentes e descendentes.

Sistema Nervoso Parassimpático

As **fibras pré-ganglionares parassimpáticas** originam-se de neurônios de núcleos do tronco encefálico e da região sacral da medula espinhal. As fibras do tronco encefálico saem através dos nervos oculomotor (NC III), facial (NC VII), glossofaríngeo (NC IX) e vago (NC X). Os **neu-**

rônios pós-ganglionares estão localizados nos gânglios periféricos ou em plexos perto ou dentro da estrutura inervada (p. ex., a pupila do olho e glândulas salivares).

RESUMO DO SISTEMA NERVOSO

- O sistema nervoso central (SNC) origina-se de um espessamento dorsal do ectoderma – a **placa neural** – que aparece por volta do meio da terceira semana. A placa neural é induzida pela notocorda situada abaixo, e pelo mesoderma paraxial.
- A placa neural se dobra para formar um **sulco neural** que tem pregas neurais de ambos os lados. Quando, durante a quarta semana, as **pregas neurais** começam a se fundir para formar o **tubo neural**, algumas células neuroectodérmicas não são incluídas nele, mas permanecem entre o tubo neural e o ectoderma da superfície, constituindo a **crista neural**.
- A extremidade cefálica do tubo neural forma o encéfalo, cujos primórdios são o encéfalo anterior, o encéfalo médio e encéfalo posterior. O **encéfalo anterior** dá origem aos **hemisférios cerebrais** e ao **diencéfalo**. O **encéfalo médio** do embrião torna-se o encéfalo médio do adulto, e o **encéfalo posterior** dá origem à **ponte**, ao **cerebelo** e ao **bulbo**. O restante do tubo neural se torna a medula espinhal.
- O **canal neural**, a luz do tubo neural, dá origem aos **ventrículos encefálicos** e ao **canal central da medula espinhal**. As paredes do tubo neural se espessam pela proliferação das células neuroepiteliais. Essas células dão origem a todas as células nervosas e às células da macróglia do sistema nervoso central. A micróglia diferencia-se a partir de células mesenquimais que chegam ao sistema nervoso central junto com os vasos sangüíneos.
- A **hipófise** origina-se de duas partes complementares distintas: uma evaginação do ectoderma do estomodeu – a **bolsa hipofisária** – que dá origem à **adenoipófise** e uma invaginação do neuroectoderma do diencéfalo – o **broto neuroipofisário** – que dá origem à **neuroipófise**.
- As células dos gânglios cranianos, espinhais e autônomos derivam de **células da crista neural**, que se originam da crista neural. As **células de Schwann**, que formam a bainha de mielina dos axônios externos à medula espinhal, também se originam das células da crista neural. Do mesmo modo, a maior parte do sistema nervoso autônomo e todo o tecido cromafim, incluindo a medula da supra-renal, originam-se de células da crista neural.
- As **anomalias congênitas do sistema nervoso central** são comuns (cerca de três em 1.000 nascimentos). Defeitos do fechamento do tubo neural (**DTN**) são responsáveis pela maioria das anomalias graves (p. ex., espinha bífida cística). Algumas anomalias do SNC são causadas por fatores genéticos (p. ex., anomalias numéricas dos cromossomas, tais como a trissomia do 21); outras resultam de fatores ambientais, tais como agentes infecciosos, drogas e doença metabólica. A maioria das anomalias do SNC é causada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais (**herança multifatorial**).
- Anomalias congênitas grosseiras (p. ex., **meroanencefalia [anencefalia]**) são incompatíveis com a vida. Outras anomalias graves (p. ex., espinha bífida com meningomielocele) causam deficiência funcional (p. ex., paralisia muscular dos músculos dos membros inferiores).
- Há dois tipos principais de hidrocefalia: **hidrocefalia obstrutiva ou não-comunicante** (bloqueio do fluxo do LCE no sistema ventricular) e **hidrocefalia não-obstrutiva ou comunicante** (bloqueio do fluxo de LCE no espaço subaracnóide). Na maioria dos casos, a hidrocefalia congênita está associada à espinha bífida com meningomielocele.
- O **retardo mental** pode resultar de anomalias cromossômicas que ocorrem durante a gametogênese, a partir de distúrbios metabólicos, de alcoolismo materno ou de infecções que ocorram durante a vida pré-natal. Várias condições pós-natais (p. ex., infecção ou trauma encefálico) também podem causar um desenvolvimento mental anormal.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

CASO 17-1

Uma mulher grávida desenvolveu poliidrâmnio em poucos dias (poliidrâmnio agudo). Depois de uma ultra-sonografia, o radiologista relatou que o feto tinha acrania e meroanencefalia.

- A partir de quando a meroanencefalia (anencefalia) pode ser detectada pelo ultra-som?
- Por que o poliidrâmnio está associado à meroanencefalia?
- Que outras técnicas podem ser usadas para confirmar o diagnóstico de meroanencefalia?

CASO 17-2

Um menino nasceu com uma grande meningomielocele lombar, que estava coberta por saco membranoso. Em poucos dias o saco fibroso ulcerado começou a vazar. Foi detectado um déficit neurológico acentuado abaixo do nível do saco.

- Qual é a base embriológica dessa anomalia?
- Qual é a base do déficit neurológico?
- Quais estruturas são provavelmente afetadas?

CASO 17-3

A tomografia computadorizada (TC) de uma criança com a cabeça aumentada mostrou uma dilatação dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo.

- Qual é o nome dessa condição?
- Qual seria o local em que um bloqueio mais provavelmente produziria esta dilatação anormal dos ventrículos?
- Geralmente essa condição é reconhecível antes do nascimento?
- Como você pensa que essa condição poderia ser tratada cirurgicamente?

CASO 17-4

Uma criança nasceu com uma cabeça anormalmente grande.

- A cabeça aumentada de uma criança é sinônimo de hidrocefalia?
- Que condição costuma estar associada a uma cabeça anormalmente pequena?
- O crescimento do crânio depende do crescimento do cérebro?
- Que fatores ambientais causam microcefalia?

CASO 17-5

Um radiologista relatou que os ventrículos encefálicos de uma criança tinham uma dilatação na parte

posterior e que os ventrículos laterais estavam muito separados por um terceiro ventrículo muito dilatado. Foi diagnosticada agenesia de corpo caloso.

- Qual é o sintoma comum associado à agenesia do corpo caloso?
- Há pacientes assintomáticos?
- Qual é a base da dilatação do terceiro ventrículo?

As respostas a estas questões se encontram no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 65:1773, 2005.

Bell JE: The pathology of central nervous system defects in human fetuses of different gestational ages. *In* Persaud TVN (ed): *Advances in the Study of Birth Defects, Vol 7. Central Nervous System and Craniofacial Malformations*. New York, Alan R Liss, 1982.

Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, et al: International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: Are the recommendations working? *BMJ* 330:571, 2005.

Cayuso J, Ulloa F, Cox B, et al: The sonic hedgehog pathway independendy contols the patterning, proliferation and survival of neuroepithelial cells by regulating Gli activity. *Development* 133:517, 2006.

Evans OB, Hutchins JB: Development of the nervous system. *In* Haines DE (ed): *Fundamental Neuroscience*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002.

Ever L, Gaiano N: radial "glial" progenitors: neurogenesis and signaling. *Curr Opin Neurobiol* 15:29, 2005.

Gasser RF: Evidence that some events of mammalian embryogenesis can result from differential growth, making migration unnecessary. *Anat Rec B New Anat* 289:53, 2006.

Gressens P, Hüppi PS: Normal and abnormal brain development. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.

Guillemont F, Molnar Z, Tarabykin V, Stoykova A: Molecular mechanisms of cortical differentiation. *Eur J Neurosci* 23:857, 2006.

Harland R: Neural induction. *Curr Opin Genet Develop 10*:357, 2000.

Howard B, Chen Y, Zecevic N: Cortical progenitor cells in the developing human telencephalon. *Glia* 53:57, 2006.

Jirásek JE: *An Atlas of Human Prenatal Developmental Mechanics. Anatomy and Staging*. London and New York, Taylor & Francis, 2004.

Johnston MV, Kinsman S: Congenital anomalies of the central nervous system. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Kollias SS, Ball WS, Prenger EC: Review of the embryologic development of the pituitary gland and report of a case of hypophyseal duplication detected by MRI. *Neuroradiology* 37:3, 1995.

Lachman N, Acland RD, Rosse C: Anatomical evidence for the absence of a morphologically distinct cranial root of the accessory nerve in man. *Clin Anat* 15:4, 2002.

LeDouarin N, Kalcheim C: *The Neural Crest*, 2nd ed. Cambridge University Press, 1999.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2006.

Müller F, O'Rahilly R: The development of the human brain from a closed neural tube at stage 13. *Anat Embryol (Berl) 177*:203–224, 1988.

Nakatsu T, Uwabe C, Shiota K: Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol 201*:455, 2000.

Noden DM: Spatial integration among cells forming the cranial peripheral neurons. *J Neurobiol 24*:248, 1993.

O'Rahilly R, Müller F: *Embryonic Human Brain. An Atlas of Developmental Stages*, 2nd ed. New York, Wiley-Liss, 1999a.

Pevny L, Placzek M: SOX genes and neural progenitor identity. *Curr Opin Neurobiol* 15:7, 2005.

Pooh KH: Transvaginal 3D and Doppler ultrasonography of the fetal brain. *Sem Perinatology 25*:38, 2001.

Ren T, Anderson A, Shen W-B, et al: Imaging, anatomical, and molecular analysis of callosal formation in the developing human fetal brain. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 288:191, 2006.

Slack J: *Essential Developmental Biology*. Oxford, Blackwell Science, 2001.

Turnpenny L, Cameron IT, Spalluto CM, et al: Human embryonic germ cells for future neuronal replacement therapy. *Brain Res Bull* 68:76, 2005.

Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ, Niebyl JR: Folic acid and prevention of birth defects. *Dev Med Child Neurol 44*:426, 2002.

Yao G, Chen XN, Flores-Sarnat L, et al: Deletion of chromosome 21 disturbs human brain morphogenesis. *Genet Med* 8:1, 2006.

Zhu X, Lin CR, Prefontaine GG, et al: Genetic control of pituitary development and hypopituitarism. *Curr Opin Genet Dev* 15:332, 2005.

18

O Olho e a Orelha

Desenvolvimento do Olho e das Estruturas Relacionadas, *428*
- Desenvolvimento da Retina, *428*
- Desenvolvimento do Corpo Ciliar, *432*
- Desenvolvimento da Íris, *433*
- Desenvolvimento do Cristalino, *433*
- Desenvolvimento das Câmaras Aquosas, *436*
- Desenvolvimento da Córnea, *437*
- Desenvolvimento da Coróide e da Esclera, *437*
- Desenvolvimento das Pálpebras, *437*
- Desenvolvimento das Glândulas Lacrimais, *438*

Desenvolvimento da Orelha, *438*
- Desenvolvimento da Orelha Interna, *438*
- Desenvolvimento da Orelha Média, *441*
- Desenvolvimento da Orelha Externa, *441*

Resumo do Desenvolvimento do Olho, *444*

Resumo do Desenvolvimento da Orelha, *445*

Questões de Orientação Clínica, *445*

DESENVOLVIMENTO DO OLHO E DAS ESTRUTURAS RELACIONADAS

O desenvolvimento inicial do olho resulta de uma série de sinais indutores. Os olhos são derivados de quatro fontes:

- O neuroectoderma do prosencéfalo.
- O ectoderma da superfície da cabeça.
- O mesoderma entre essas camadas.
- Células da crista neural.

O **neuroectoderma** do prosencéfalo se diferencia na retina, nas camadas posteriores da íris e no nervo óptico. O **ectoderma da superfície** da cabeça forma o cristalino e o epitélio da córnea. O **mesoderma** situado entre o neuroectoderma e o ectoderma da superfície dá origem às túnicas fibrosas e vasculares do olho. As células mesenquimais se originam do mesoderma, mas as células da crista neural migram para o mesênquima e se diferenciam na coróide, na esclera e no endotélio da córnea. Genes contendo a seqüência *homeobox*, inclusive o regulador de transcrição Pax6, FGFs e outros fatores de indução, desempenham um importante papel no desenvolvimento molecular do olho (Capítulo 21).

A formação do olho começa a ficar evidente no início da quarta semana. Os **sulcos ópticos** (Latim [L]. *sulci*) aparecem nas pregas neurais na extremidade cefálica do embrião (Fig. 18-1*A* e *B*). Quando as pregas neurais se fundem para formar o prosencéfalo, os sulcos ópticos se evaginam para formar divertículos ocos – as **vesículas ópticas** – que se projetam da parede do prosencéfalo para dentro do mesênquima adjacente (Fig. 18-1*C*). As cavidades das vesículas ópticas são contínuas com a cavidade do prosencéfalo. A formação das vesículas ópticas é induzida pelo mesênquima adjacente ao encéfalo em desenvolvimento, provavelmente através de um mediador químico. Com o crescimento das vesículas ópticas, suas extremidades se expandem, e suas conexões com o prosencéfalo sofrem uma constrição para formar as **hastes ópticas** (Fig. 18-1*D*).

As vesículas ópticas logo entram em contato com o ectoderma da superfície. Concomitantemente, o ectoderma da superfície adjacente à vesícula se espessa para formar o **placóide do cristalino**, o primórdio dos cristalinos (Fig. 18-1*C*). A formação dos placóides dos cristalinos é induzida pelas vesículas ópticas depois de o ectoderma da superfície ter sido condicionado pelo mesênquima subjacente. Uma mensagem indutora passa das vesículas ópticas, estimulando as células do ectoderma da superfície a formarem o **primórdio do cristalino**. O placóide do cristalino se invagina enquanto se aprofunda no ectoderma de superfície, formando a **fosseta do cristalino** (Figs. 18-1*D* e 18-2). As bordas da fosseta do cristalino aproximam-se uma da outra e se fundem para formar **vesículas do cristalino** esféricas (Fig. 18-1*F* e *H*), que logo perdem sua conexão com o ectoderma. O desenvolvimento do cristalino a partir das vesículas do cristalino é descrito após ser discutida a formação do globo ocular.

Enquanto a vesícula do cristalino se desenvolve, as vesículas ópticas se invaginam para formar os **cálices ópticos** de parede dupla (Figs. 18-1*H* e 18-2). A abertura de cada cálice é inicialmente grande, mas sua borda se flete para dentro em torno do cristalino (Fig. 18-3*A*). Neste estágio, as vesículas do cristalino já perderam suas conexões com o ectoderma da superfície e penetraram na cavidade do cálice óptico (Fig. 18-4). Sulcos lineares – as **fissuras retinianas** (fissuras ópticas) – formam-se na superfície ventral dos cálices ópticos e ao longo das hastes ópticas (Figs. 18-1*E* a *H* e 18-3*A* a *D*). As fissuras retinianas contêm mesênquima vascular, a partir do qual se desenvolvem os vasos sangüíneos hialóides. A **artéria hialóide**, ramo da artéria oftálmica, supre a camada interna do cálice óptico, a vesícula do cristalino e o **mesênquima do cálice óptico** (Figs. 18-1*H* e 18-3). A **veia hialóide** recolhe o sangue destas estruturas. Quando as bordas da fissura retiniana se fundem, os vasos hialóides são incluídos dentro do **nervo óptico primitivo** (Fig. 18-3*C* a *F*). As partes distais dos vasos hialóides degeneram, mas as partes proximais persistem como a **artéria central** e **veia central da retina** (Fig. 18-8*D*).

Desenvolvimento da Retina

A retina se desenvolve a partir das paredes do *cálice óptico*, que é uma evaginação do prosencéfalo (Figs. 18-1 e 18-2). A camada externa do cálice óptico, mais delgada, torna-se o epitélio pigmentar da retina (**camada pigmentada da retina**), e a camada interna, mais espessa, diferencia-se na retina neural (**camada neural da retina**).

Durante o período embrionário e o período fetal inicial, as duas camadas da retina estão separadas pelo **espaço intra-retiniano** (Fig. 18-4), que é a cavidade original do cálice óptico. Este espaço desaparece gradativamente à medida que as duas camadas da retina se fundem (Fig. 18-8*D*), mas esta fusão nunca se torna firme; por este motivo, quando o olho de um adulto é dissecado, a retina neural freqüentemente se separa do epitélio pigmentar da retina. Pelo fato de o cálice óptico ser uma evaginação do prosencéfalo, as camadas do cálice óptico são contínuas com a parede do encéfalo (Fig. 18-1*H*).

Sob a influência do cristalino em desenvolvimento, a camada interna do cálice óptico prolifera para formar um **neuroepitélio** espesso (Fig. 18-4). Subseqüentemente, as células desta camada se diferenciam na **retina neural**, a região sensível à luz da parte óptica da retina. Esta região contém fotorreceptores (bastonetes e cones) e os corpos celulares dos neurônios (p. ex., células bipolares e ganglionares). O fator de crescimento do fibroblasto regula a diferenciação das células ganglionares da retina. Pelo fato de a vesícula óptica se invaginar ao formar o cálice óptico, a retina neural é "invertida"; isto é, as partes fotossensíveis das células fotorreceptoras ficam adjacentes ao epitélio pigmentar da retina. Conseqüentemente, a luz tem que atravessar a maior parte da retina, antes de atingir os receptores; entretanto, como a retina é delgada e transparente, não constitui uma barreira à luz. Os axônios das células ganglionares na camada superficial da retina neural crescem proximalmente na parede da **haste óptica** e se dirigem para o encéfalo (Figs. 18-3 e 18-4. Como resultado, a cavidade da haste óptica é gradativamente obliterada, enquanto os axônios de várias células ganglionares formam o **nervo óptico** (Fig. 18-3*F*).

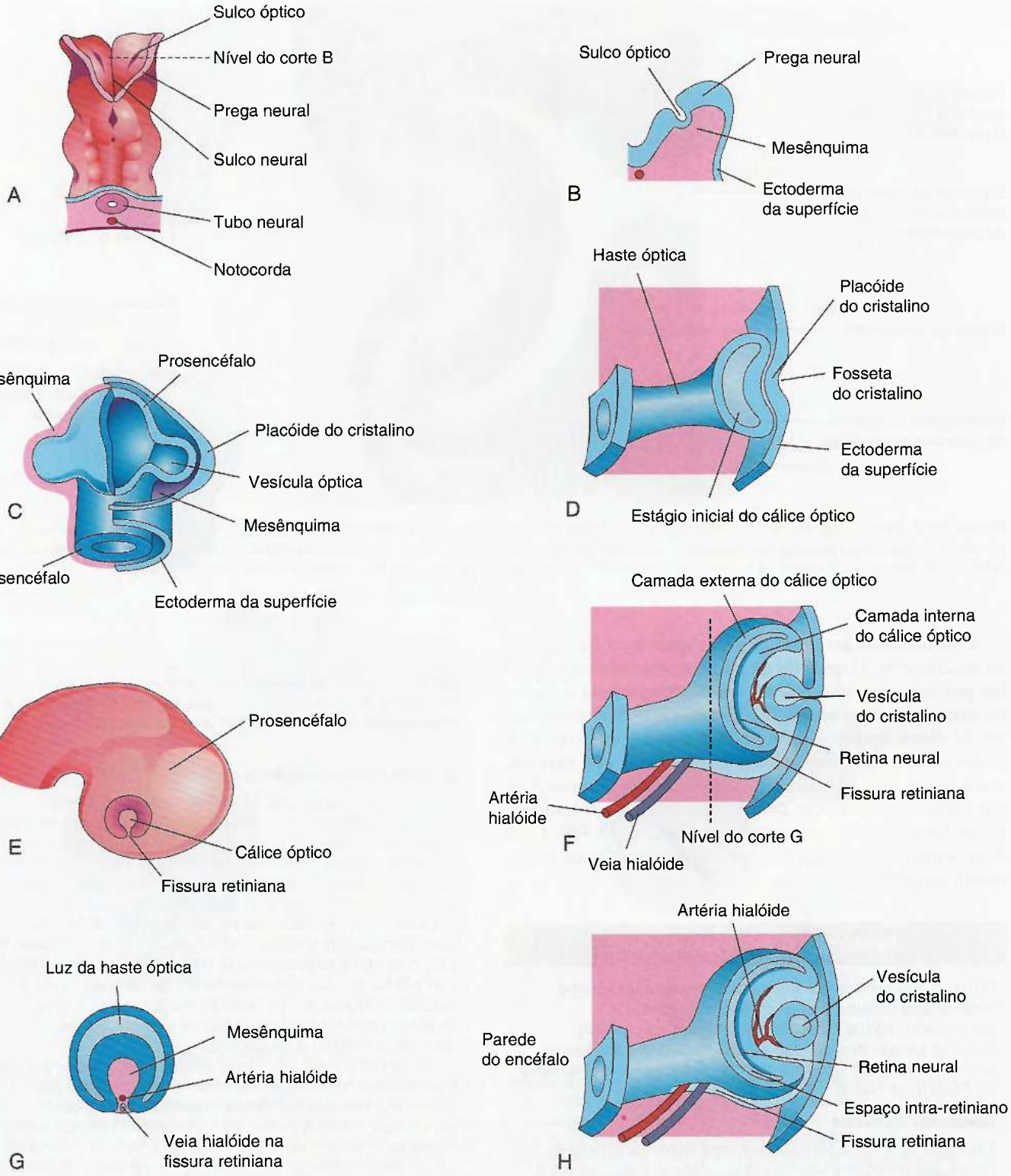


Figura 18-1. Desenhos ilustrando estágios iniciais do desenvolvimento do olho. **A**, Vista dorsal da extremidade cefálica de um embrião de cerca de 22 dias, mostrando os sulcos ópticos, a primeira indicação do desenvolvimento dos olhos. **B**, Corte transversal de uma prega neural, mostrando o sulco óptico. **C**, Desenho esquemático do prosencéfalo de um embrião de cerca de 28 dias, mostrando suas camadas de revestimento de mesênquima e o ectoderma da superfície. **D**, **F**, e **H**, Cortes esquemáticos do olho em desenvolvimento ilustrando estágios sucessivos do desenvolvimento do cálice óptico e da vesícula do cristalino. **E**, Vista lateral do encéfalo de um embrião de cerca de 32 dias, mostrando o aspecto externo do cálice óptico. **G**, Corte transversal da haste óptica, mostrando a fissura retiniana e seu conteúdo. Observe que as bordas da fissura retiniana estão se aproximando, deste modo completando o cálice óptico e englobando a artéria e veia centrais da retina na haste e no cálice óptico.



Figura 18-2. Fotomicrografia de um corte sagital do olho de um embrião (× 200) no estágio 14 de Carnegie, cerca de 32 dias. Observe o primórdio do cristalino (placóide do cristalino invaginado), as paredes do cálice óptico (primórdio da retina), e a haste óptica (primórdio do nervo óptico). (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embriology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

A *mielinização das fibras do nervo óptico* está incompleta ao nascimento. Depois de os olhos terem sido expostos à luz por cerca de 10 semanas, a mielinização está completa, mas o processo normalmente cessa imediatamente antes do **disco óptico** – local onde o nervo óptico entra no globo ocular. O recém-nascido normal pode ver, mas não muito bem; eles respondem a alterações na iluminação e são capazes de perceber pontos de contraste. A acuidade visual foi estimada como sendo na faixa de 20/400. Com duas semanas, a criança mostra um interesse mais continuado nos objetos grandes.

Anomalias Congênitas do Olho

O tipo e a gravidade da anomalia dependem do estágio embrionário durante o qual o desenvolvimento é perturbado. Vários teratógenos ambientais causam defeitos congênitos do olho (Capítulo 20). As anomalias oculares mais comuns resultam de defeitos no fechamento da fissura retiniana.

Coloboma da retina

Este defeito é caracterizado por uma falha localizada na retina, geralmente inferior ao disco óptico. Este defeito é bilateral na maioria dos casos. O coloboma típico resulta do fechamento defeituoso da fissura retiniana.

Coloboma da Íris

O coloboma é um defeito na porção inferior da íris ou uma edentação na margem pupilar, dando à pupila o aspecto de buraco de fechadura (Fig. 18-9). O coloboma pode estar limitado à íris ou pode se estender profundamente e envolver o corpo ciliar e a retina. *O coloboma típico resulta de uma falha no fechamento da fissura retiniana durante a sexta semana.* O defeito pode ser determinado geneticamente ou causado por fatores ambientais. O coloboma simples da íris é freqüentemente hereditário e transmitido como uma característica autossômica dominante.

Descolamento Congênito da Retina

O descolamento congênito da retina ocorre quando, durante o período fetal, as camadas interna e externa do cálice óptico deixam de se fundir para formar a retina e obliterar o espaço intra-retiniano (Figs. 18-3 e 18-8). A separação das camadas neural e pigmentar da retina pode ser parcial ou completa. O descolamento da retina pode resultar de velocidades desiguais de crescimento das duas camadas retinianas; como resultado, as camadas do cálice óptico não ficam em perfeita aposição. Às vezes, as camadas do cálice óptico parecem ter se fundido e se separado depois; estes descolamentos secundários ocorrem normalmente em associação com outras anomalias do olho e da cabeça.

O conhecimento do desenvolvimento do olho torna claro que, quando há um descolamento da retina, este não ocorre em toda retina porque o epitélio pigmentar permanece preso firmemente à coróide. O descolamento se dá no local de adesão das camadas externa e interna do cálice óptico. Apesar de separada do epitélio pigmentar da retina, a retina neural conserva seu suprimento sangüíneo (artéria central da retina), originado da artéria hialóide embrionária.

Normalmente, o epitélio pigmentar da retina se fixa firmemente à coróide, mas sua adesão à retina neural não é firme; portanto, um descolamento da retina pode ser conseqüência de um golpe no globo ocular, como pode ocorrer durante uma luta de boxe. Como conseqüência, há um acúmulo de líquido entre as camadas e a visão é prejudicada.

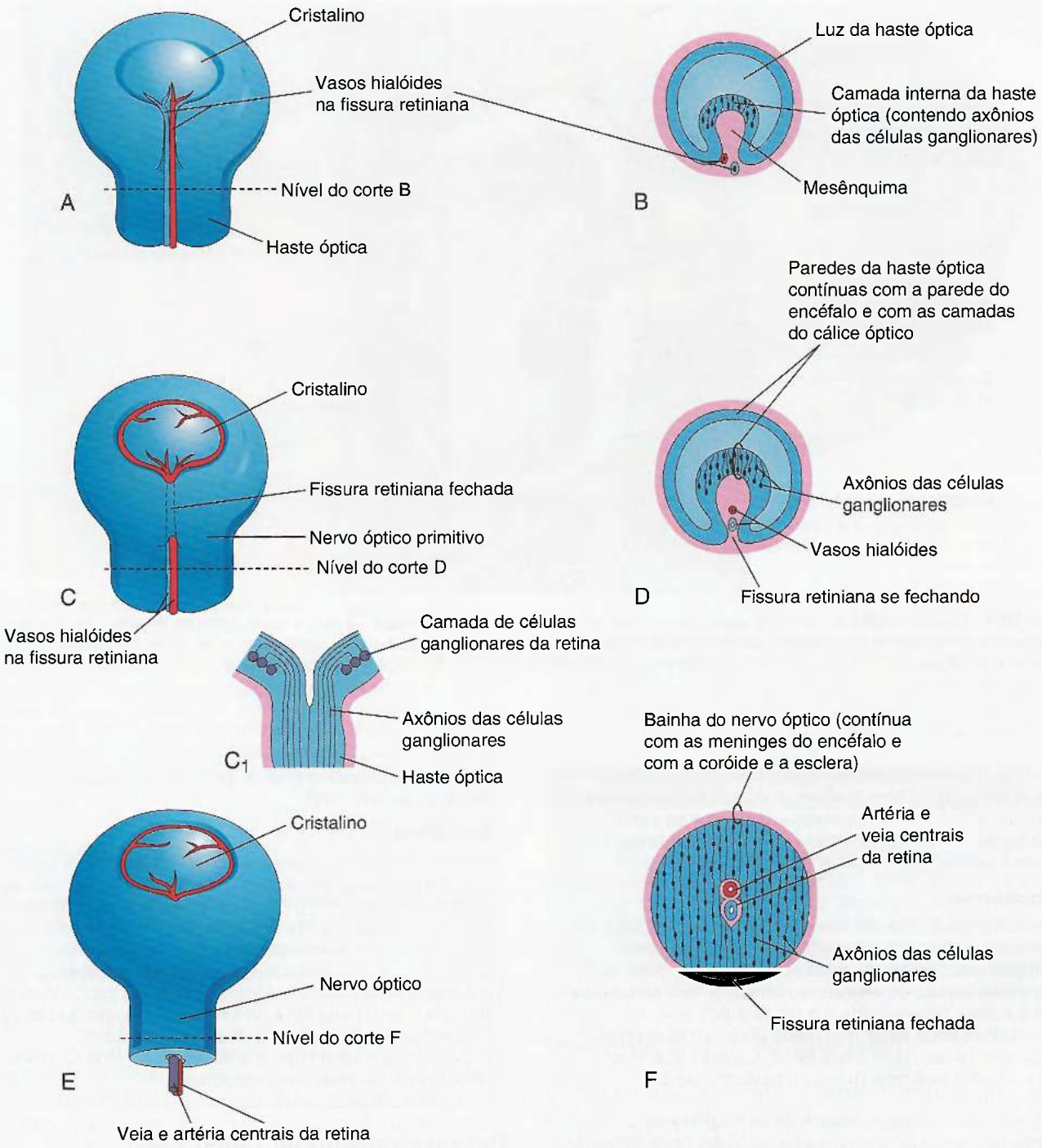


Figura 18-3. Esquemas ilustrando o fechamento da fissura retiniana e a formação do nervo óptico. **A**, **C** e **E**, Vistas da superfície inferior do cálice óptico e da haste óptica, mostrando estágios progressivos do fechamento da fissura retiniana. **C_1**, Desenho esquemático de um corte longitudinal de uma parte do cálice óptico e da haste, mostrando axônios das células ganglionares da retina crescendo pela haste óptica em direção ao encéfalo. **B**, **D** e **F**, Cortes transversais da haste óptica, mostrando estágios sucessivos do fechamento da fissura retiniana e a formação do nervo óptico. A fissura retiniana normalmente se fecha durante a sexta semana. Os defeitos do fechamento da fissura retiniana resultam no coloboma da íris e/ou da retina. Observe que a luz da haste óptica é gradualmente obliterada à medida que os axônios das células ganglionares se acumulam na camada interna da haste óptica enquanto o nervo óptico se forma.

Ciclopia

Nesta anomalia muito rara, os olhos estão parcialmente ou completamente fundidos, formando um único **olho mediano** incluído em uma única órbita (Fig. 18-5). Geralmente há um nariz tubular (**probóscide**) superior ao olho. A **ciclopia** (um único olho) e a **sinoftalmia** (fusão dos olhos) representam uma gama de defeitos oculares nos quais os olhos são parcial ou completamente fundidos. Estas graves anomalias oculares estão associadas com outros defeitos craniocerebrais incompatíveis com a vida.

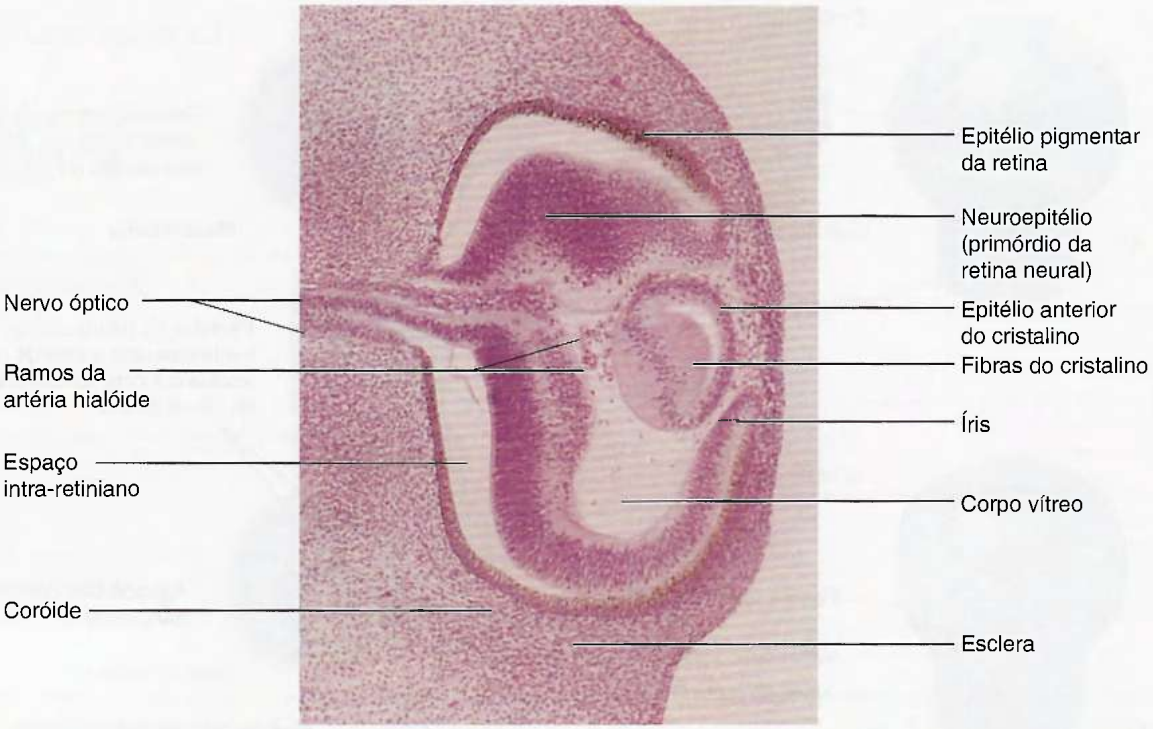


Figura 18-4. Fotomicrografia de um corte sagital do olho de um embrião (× 100) no estágio 18 de Carnegie, cerca de 44 dias. Observe que é a parede posterior da vesícula do cristalino que forma as fibras do cristalino. A parede anterior não se modifica de modo apreciável quando se transforma no epitélio anterior do cristalino. (De Nishimura H [ed]: Atlas of Human Prenatal Histology. Tokyo, Igaku-Shoin, 1983.)

A ciclopia parece resultar de uma severa supressão de estruturas cerebrais da linha média – **holoprosencefalia** (Capítulo 17) – que se desenvolvem a partir da parte cefálica da placa neural. A ciclopia é transmitida por uma herança recessiva.

Microftalmia

A microftalmia congênita forma um grupo heterogêneo de anomalias oculares. O olho pode ser muito pequeno, acompanhado por outros defeitos oculares, ou pode ser um olho miniaturizado de aparência normal. O lado afetado da face é menos desenvolvido e a órbita é pequena. A microftalmia pode estar associada com outras anomalias congênitas (p. ex., uma fenda facial; Capítulo 9) e fazer parte de uma síndrome (p. ex., a trissomia do 13; Capítulo 20).

A microftalmia grave resulta da interrupção do desenvolvimento do olho antes ou logo depois da formação da vesícula óptica durante a quarta semana. O olho é essencialmente subdesenvolvido e o cristalino não se forma. Quando a interferência no desenvolvimento ocorre antes do fechamento da fissura retiniana, durante a sexta semana, o olho é maior, mas a microftalmia está associada a defeitos oculares grosseiros. Quando o desenvolvimento é interrompido na oitava semana ou durante o período fetal inicial, o resultado é uma microftalmia simples (olho pequeno com anomalias oculares pequenas). Alguns casos de microftalmia são hereditários. O padrão de hereditariedade pode ser autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao X. A maioria dos casos de microftalmia simples é causada por **agentes infecciosos** (p. ex., vírus da rubéola, *Toxoplasma gondii*, e vírus do herpes simples) que atravessam a membrana placentária durante o final do período embrionário e o início do período fetal.

Anoftalmia

Anoftalmia significa ausência congênita do olho, o que é raro. As pálpebras se formam, mas o globo ocular não se desenvolve (Fig. 18-6). Em alguns casos, tecido ocular pode ser reconhecido histologicamente. A ausência do olho é geralmente acompanhada por outras graves anomalias craniocerebrais. Na **anoftalmia primária**, o desenvolvimento do olho é interrompido no início da quarta semana e resulta da falta de formação da vesícula óptica. Na **anoftalmia secundária,** o desenvolvimento do prosencéfalo é suprimido, e a ausência do olho ou olhos é uma das várias anomalias associadas.

Desenvolvimento do Corpo Ciliar

O corpo ciliar é uma extensão cuneiforme da coróide. Sua superfície medial se projeta em direção ao cristalino, formando os **processos ciliares** (Fig. 18-8). A porção pigmentada do epitélio ciliar deriva da camada externa do cálice óptico e é contínua com o epitélio pigmentar da retina (Figs. 18-7 e 18-8*D*). A porção não-pigmentada do epitélio ciliar representa um prolongamento anterior da retina neural na qual não se diferenciam os elementos neurais. O **músculo ciliar** – o músculo liso do corpo ciliar que é responsável por colocar em foco o cristalino e o tecido conjuntivo no corpo ciliar – desenvolve-se a partir do mesênquima localizado na borda do cálice óptico na região entre a esclera anterior e o epitélio ciliar pigmentado.



Figura 18-5. Recém-nascido do sexo masculino com ciclopia (sinoftalmia). A ciclopia (fusão dos olhos) é uma anomalia grave incomum da face e do olho, associada a um apêndice em forma de probóscide acima do olho. Vários ossos faciais estão ausentes, p. ex., os ossos nasais e os etmóides. O material esbranquiçado que recobre a cabeça é a vernix caseosa, uma camada lipídica protetora. (Cortesia da Dra. Susan Phillips, Department of Pathology, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Desenvolvimento da Íris

A íris desenvolve-se a partir da borda do cálice óptico, que cresce para dentro e recobre parcialmente o cristalino (Figs. 18-7 e 18-8). As duas camadas do cálice óptico permaneceram delgadas nesta área. O epitélio da íris representa as duas camadas do cálice óptico; é contínua com o epitélio de duas camadas do corpo ciliar e com o epitélio pigmentar da retina neural. O arcabouço de tecido conjuntivo (estroma) da íris se origina de células da crista neural que migram para a íris. Os **músculos dilatador** e **esfíncter da pupila** da íris derivam do **neuroectoderma do cálice óptico**. Ambos parecem se originar das células epiteliais anteriores da íris. Estes músculos lisos resultam da transformação de células epiteliais em células musculares lisas.

Cor da Íris

A íris é tipicamente azul-clara ou cinza na maioria das crianças recém-nascidas. A íris adquire a sua cor definitiva à medida que ocorre a pigmentação durante os primeiros 6 a 10 meses. A concentração e a distribuição de células contendo pigmentos – os **cromatóforos** – no tecido conjuntivo frouxo vascular da íris determinam a cor do olho. Se o pigmento melanina está restrito ao epitélio na superfície posterior da íris, o olho parece azul. Se a melanina está também distribuída ao longo do estroma (tecido de suporte) da íris, o olho parece castanho.



Figura 18-6. Cabeça de um recém-nascido com anoftalmia (ausência congênita de todos os tecidos oculares) e uma única narina. As pálpebras estão formadas, mas estão fundidas na maior parte.

Aniridia Congênita

Nesta anomalia rara há uma ausência quase completa da íris. Esta anomalia resulta de uma parada do desenvolvimento na borda do cálice óptico durante a oitava semana. A anomalia pode estar associada ao glaucoma e a outras anomalias oculares. A aniridia pode ser familiar, sendo a transmissão dominante ou esporádica. Em humanos, uma mutação no gene *Pax6* resulta em aniridia.

Desenvolvimento do Cristalino

O cristalino se desenvolve a partir da **vesícula do cristalino,** um derivado do ectoderma da superfície (Fig. 18-1). A parede anterior da vesícula, composta por um epitélio cubóide, se torna o **epitélio subcapsular do cristalino** (Fig. 18-8*C*). Os núcleos das células colunares altas que formam a parede posterior da vesícula do cristalino sofrem dissolução. Estas células se alongam consideravelmente para formar células epiteliais altamente transparentes, as **fibras primárias do cristalino**. À medida que estas fibras crescem, obliteram gradualmente a cavidade da vesícula do cristalino (Figs. 18-8*A* a *C* e 18-10).

A borda do cristalino é conhecida como **zona equatorial** pelo fato de estar localizada a meio caminho entre os pólos anterior e posterior do cristalino. As células na zona equatorial são cubóides; e à medida que se alongam perdem seus núcleos e se tornam as **fibras secundárias do cristalino**. Estas novas fibras do cristalino são acrescen-

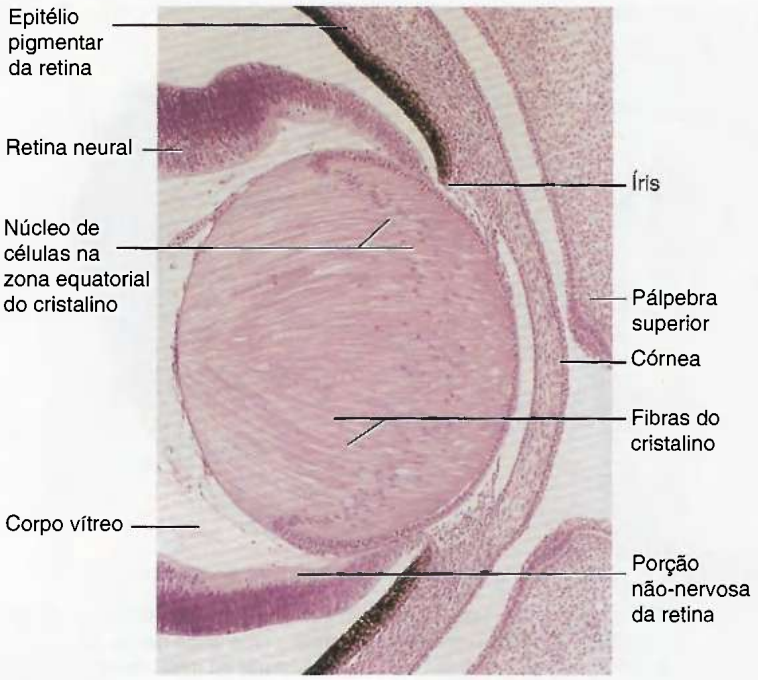


Figura 18-7. Corte sagital de parte de um olho em desenvolvimento de um embrião (× 280) no estágio 23 de Carnegie, cerca de 56 dias. As fibras do cristalino já se alongaram e obliteraram a cavidade da vesícula do cristalino. Observe que a camada interna do cálice óptico se espessou para formar a retina neural primitiva, e que a camada externa é altamente pigmentada (epitélio pigmentar da retina). (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

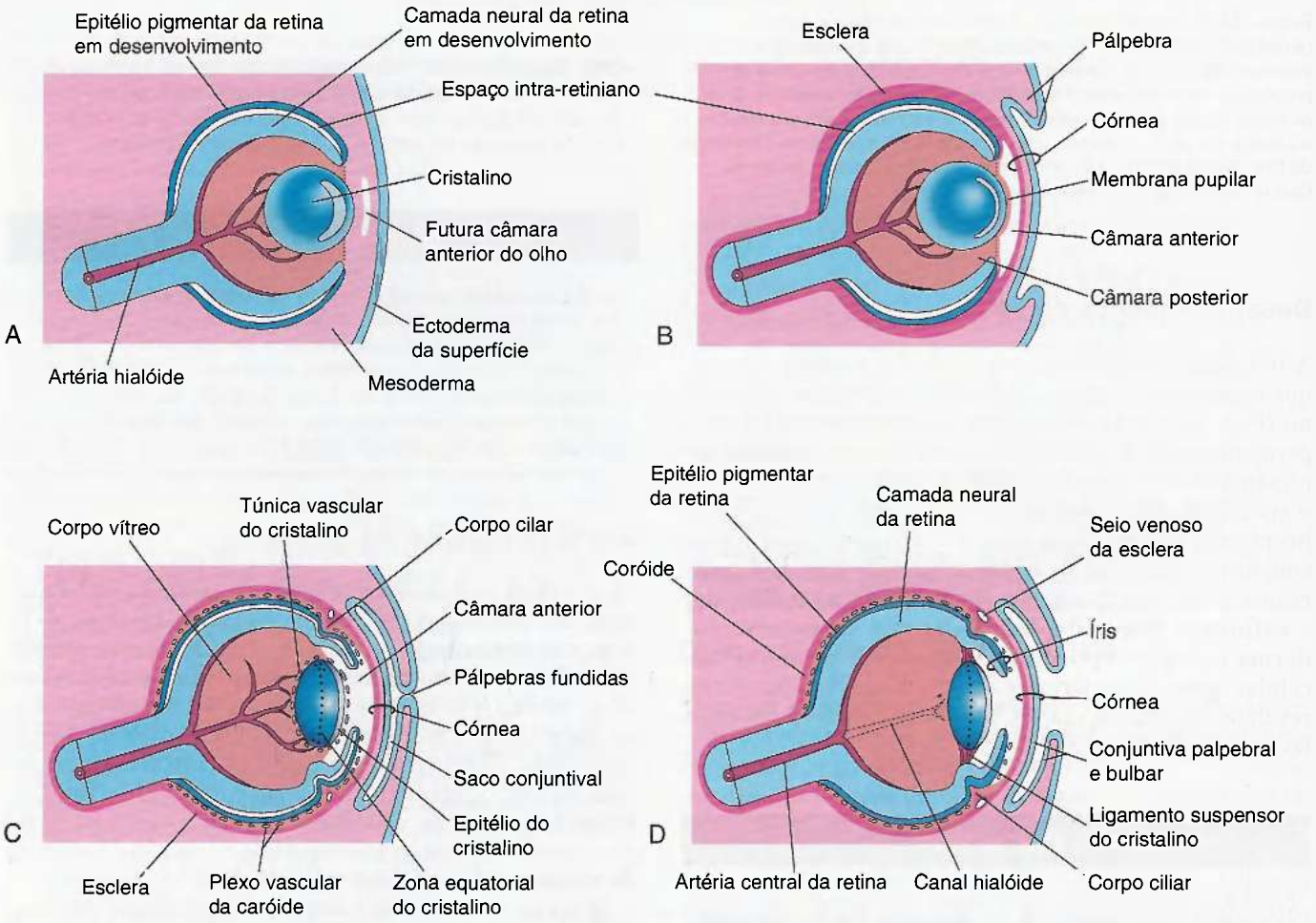


Figura 18-8. Desenhos esquemáticos de cortes sagitais do olho, mostrando estágios sucessivos do desenvolvimento do cristalino, da retina, da íris e da córnea. **A**, Com 5 semanas. **B**, Com 6 semanas. **C**, Com 20 semanas. **D**, recém-nascido. Observe que as camadas do cálice óptico se fundem para formar o epitélio pigmentar da retina e a retina neural, e que estes se estendem anteriormente como o epitélio duplo do corpo ciliar e da íris. A retina e o nervo óptico são formados a partir do cálice óptico e da haste óptica (prolongamento do encéfalo). Ao nascimento, o olho tem cerca de três quartos do tamanho adulto. A maior parte do crescimento ocorre durante o primeiro ano. Após a puberdade, o crescimento do olho é desprezível.



Figura 18-9. Coloboma bilateral da íris. Observe o defeito na parte inferior da íris (na posição das 6 horas). (Cortesia de AE Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children´s Hospital, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

tadas aos lados externos das fibras primárias do cristalino. Embora as fibras secundárias do cristalino continuem a ser formadas durante a vida adulta e o cristalino aumente em diâmetro, suas fibras primárias precisam durar por toda a vida.

O cristalino em desenvolvimento é suprido pela parte distal da **artéria hialóide** (Figs. 18-4 e 18-8); entretanto, este se torna avascular no período fetal quando esta parte da artéria se degenera. Depois que isto ocorre, o cristalino depende da difusão a partir do humor aquoso da **câmara anterior do olho**, que banha sua superfície anterior, e do humor vítreo nas outras partes. O cristalino em desenvolvimento é revestido por uma camada mesenquimal vascular, a **túnica vascular do cristalino**. A parte anterior desta cápsula é a **membrana pupilar** (Fig. 18-8*B*). A porção da artéria hialóide que supre a túnica vascular do cristalino desaparece durante o final do período fetal. Como resultado, a túnica vascular do cristalino e a membrana pupilar degeneram (Fig. 18-8*C* e D); entretanto, a **cápsula do cristalino** produzida pelo epitélio anterior do cristalino e pelas fibras do cristalino persistem. A cápsula do cristalino representa uma membrana basal muito espessada e possui uma estrutura lamelar por causa do seu desenvolvimento. O local onde a artéria hialóide se encontrava é indicado pelo **canal hialóide** no corpo vítreo (Fig. 18-8*D*), que geralmente é imperceptível no olho vivo.

O **corpo vítreo** forma-se dentro da cavidade do cálice óptico (Fig. 18-8*C*). Ele é composto pelo **humor vítreo**, uma massa avascular de substância intercelular semelhante a um gel transparente. O **humor vítreo primário** deriva de células mesenquimais originárias da crista neural. O humor vítreo primário não aumenta, mas é envolvido por um **humor vítreo secundário,** cuja origem é incerta. No entanto, de modo geral acredita-se que se origine da camada interna do cálice óptico. O humor vítreo secundário é constituído de hialócitos primitivos, material colagênico e traços de ácido hialurônico.

Membrana Pupilar Persistente

Resquícios da membrana pupilar, que cobre a superfície anterior do cristalino durante o período fetal (Fig. 18-8*B*), podem persistir como uma rede de fibras de tecido conjuntivo ou arcadas vasculares sobre a pupila de recém-nascidos, especialmente nas crianças prematuras. Este tecido raramente interfere na visão e tende a atrofiar-se.



Figura 18-10. Fotomicrografia de um corte sagital do olho de um embrião (× 50) no estágio 23 de Carnegie, cerca de 56 dias. Observe a retina neural em desenvolvimento e o epitélio pigmentar. Normalmente, o espaço intra-retiniano desaparece quando estas duas camadas da retina se fundem. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

Muito raramente, toda a membrana pupilar persiste, dando origem a uma **atresia congênita da pupila**; a cirurgia é necessária em alguns casos, para criar uma pupila adequada.

Persistência da Artéria Hialóide

A parte distai da artéria hialóide normalmente se degenera, e sua parte proximal se torna a artéria central da retina. Se parte da artéria persiste distalmente, ela pode aparecer como um vaso não-funcional, que se desloca livremente, ou como uma estrutura vermiforme, que se projeta do disco óptico. Algumas vezes, a artéria hialóide remanescente pode parecer um filete delgado que atravessa o corpo vítreo. Em outros casos, o resquício da artéria pode formar um cisto. Em casos incomuns, toda a parte distai da artéria persiste e se estende a partir do disco óptico, através do corpo vítreo, até o cristalino. Na maioria destas crianças, o olho é microftálmico (muito pequeno).

Afaquia Congênita

A ausência do cristalino é extremamente rara e resulta da falta de formação do placóide do cristalino durante a quarta semana. A afaquia congênita também pode ser resultado da falta de indução do cristalino pela vesícula óptica.

Desenvolvimento das Câmaras Aquosas

A **câmara anterior do olho** desenvolve-se a partir de um espaço em forma de fenda que se forma no mesênquima localizado entre o cristalino em desenvolvimento e a córnea (Figs. 18-4, 18-8 e 18-11). O mesênquima superficial a este espaço forma a substância própria da córnea e o mesotélio da câmara anterior. Quando o cristalino está formado, ele induz o ectoderma da superfície a formar o epitélio da córnea e a conjuntiva.

A **câmara posterior do olho** desenvolve-se a partir de um espaço que se forma no mesênquima, posterior à íris em desenvolvimento e anterior ao cristalino em desenvolvimento. Quando a membrana pupilar desaparece e a pupila se forma (Fig. 18-8*C* e *D*), as câmaras anterior e posterior do olho podem se comunicar entre si através do **seio venoso da esclera** (L, *sinus venosus sclerae*), que é circunferencial. Esta estrutura vascular que circunda a câmara anterior é o sítio de saída do humor aquoso da câmara anterior do olho para o sistema venoso.

Glaucoma Congênito

A elevação anormal da pressão intra-ocular em crianças recém-nascidas resulta de um desenvolvimento anormal do mecanismo de drenagem do humor aquoso durante o período fetal (Fig. 18-12). A *tensão intra-ocular* surge por causa de um desequilíbrio entre a produção do humor aquoso e sua drenagem. Este desequilíbrio pode resultar de um desenvolvimento anormal do *seio venoso da esclera* (Fig. 18-8*D*). O glaucoma congênito é geneticamente heterogêneo, mas esta condição pode ser resultado de uma infecção por rubéola durante o início da gestação (Capítulo 20).

Catarata Congênita

Nesta condição, o cristalino é opaco e freqüentemente parece branco-acinzentado, causando cegueira. Várias opacificações do cristalino são herdadas, sendo a transmissão dominante mais comum que a transmissão recessiva ou a ligada ao sexo. Algumas cataratas congênitas são causadas por agentes teratogênicos, particularmente o **vírus da rubéola** (Fig. 18-13), que afeta o desenvolvimento inicial do cristalino. Os cristalinos são vulneráveis ao vírus da rubéola entre a quarta e a sétima semana, quando as fibras primárias do cristalino estão sendo formadas.

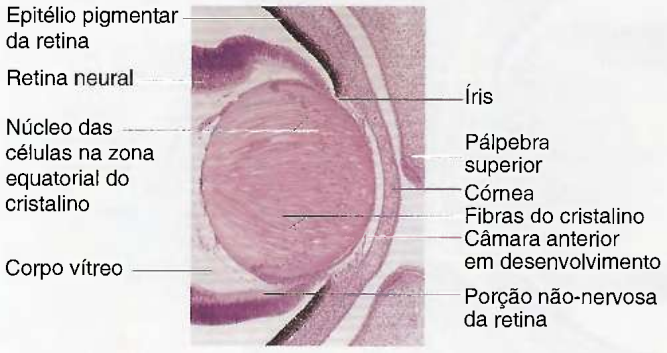


Figura 18-11. Fotomicrografia de parte do olho em desenvolvimento de um embrião mostrado na Figura 18-10. Observe que as fibras do cristalino se alongaram e obliteraram a cavidade da vesícula do cristalino. Observe que a camada interna do cálice óptico se espessou bastante para formar a retina neural, e que a camada externa é altamente pigmentada (epitélio pigmentar da retina). (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

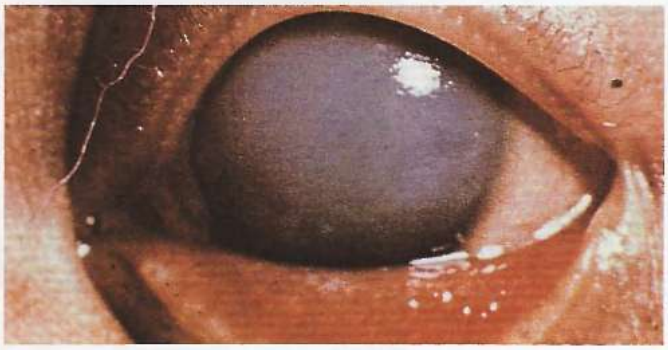


Figura 18-12. Glaucoma congênito grave causado pelo vírus da rubéola. Observe o aspecto denso e opaco da córnea, seu diâmetro aumentado e a profunda câmara anterior. (Cortesia do Dr. Daniel I. Weiss, Department of Ophthalmology, New York University College of Medicine. De Cooper LA, Green RH, Krugman S, et al: Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella constracted in utero. Am J Dis Child 110:416, 1965. Copyright 1965. American Medical Association.)



Figura 18-13. Catarata congênita bilateral típica resultante dos efeitos teratogênicos do vírus da rubéola. (Cortesia do Dr. Richard Bargy, Department of Ophthalmology, Cornell-New York Hospital, New York, New York.)

Catarata e outras anomalias oculares causadas pelo vírus da rubéola poderiam ser evitadas se todas as mulheres em idade de reprodução fossem imunizadas contra a rubéola. Agentes físicos, como a **radiação**, também podem lesar o cristalino e produzir catarata. Uma outra causa de catarata é uma deficiência enzimática – **galactosemia congênita**. Este tipo de catarata não está presente ao nascimento, mas pode aparecer precocemente, na segunda semana após o nascimento. Por causa da deficiência enzimática, grandes quantidades de galactose do leite podem acumular-se no sangue e nos tecidos dos recém-nascidos, causando lesão do cristalino e resultando em formação de catarata.

O tratamento da catarata exige cirurgia, normalmente com o bebê ainda bem novo (menos de 4 meses), para remover o cristalino lesionado. Na maioria dos casos, é necessário o uso de óculos, mas alguns estudos mostraram que um cristalino intra-ocular artificial pode ser implantado de forma segura. Mais de 70% dos pacientes com catarata congênita bilateral podem adquirir uma acuidade visual razoável. Uma extensão do tratamento com correção refrativa e cirurgias adicionais podem ser necessárias.

Desenvolvimento da Córnea

A formação da córnea é induzida pela vesícula do cristalino. A influência indutora leva à transformação do ectoderma da superfície na córnea transparente, avascular, de múltiplas camadas, parte da túnica fibrosa do olho que se projeta para fora da órbita.

A córnea é formada a partir de três fontes:

- O epitélio externo da córnea é originado do **ectoderma da superfície**.
- O **mesênquima** é originado do mesoderma, que é contínuo com a esclera em desenvolvimento.
- **Células da crista neural** migram do lábio do cálice óptico através do tecido conjuntivo embrionário e se diferenciam no endotélio da córnea.

Edema de Disco Óptico

O nervo óptico é envolvido por três bainhas, que se evaginam com a vesícula óptica e a haste; conseqüentemente, elas são contínuas com as meninges do encéfalo.

- A bainha dural externa, derivada da dura-máter, é espessa e fibrosa e se une com a esclera.
- A bainha intermediária, derivada da aracnóide-máter, é fina.
- A bainha interna, derivada da pia-máter, é vascular e reveste intimamente o nervo óptico e os vasos centrais da retina até a região do disco óptico.
- O líquido cefalorraquidiano (LCR) está presente no espaço subaracnóideo entre as bainhas intermediária e interna do nervo óptico.

A relação das bainhas do nervo óptico com as meninges do encéfalo e o espaço subaracnóideo é clinicamente importante. Um aumento na pressão do LCR (freqüentemente resultante do aumento da pressão intracraniana) reduz o retorno venoso da retina, causando **papiledema** (acúmulo de líquido) do disco óptico. Isto ocorre porque os vasos da retina são envolvidos pela pia-máter e ficam no espaço subaracnóide que circunda o nervo óptico.

Desenvolvimento da Coróide e da Esclera

O mesênquima que circunda o cálice óptico (originário sobretudo da crista neural) reage à influência indutora do epitélio pigmentar da retina se diferenciando em uma camada vascular interna, a **coróide**, e em uma camada fibrosa externa, a **esclera** (Fig. 18-8*C*). A esclera desenvolve-se a partir de uma condensação do mesênquima externo à coróide e contínua com o estroma (tecido de suporte) da córnea. Junto da borda do cálice óptico, a coróide modifica-se para formar o eixo central dos **processos ciliares**, constituídos principalmente por capilares sustentados por um delicado tecido conjuntivo. Os primeiros **vasos sangüíneos da coróide** aparecem durante a 15ª semana; por volta da 23ª semana, as artérias e as veias podem ser facilmente distinguidas.

Desenvolvimento das Pálpebras

As pálpebras se desenvolvem durante a sexta semana, do **mesênquima das células da crista neural** e de duas pregas de pele que crescem por sobre a córnea (Fig. 18-8*B*). As pálpebras aderem uma à outra no início da 10ª semana, permanecendo assim até a 26ª ou 28ª semana (Fig. 18-8*C*). Enquanto as pálpebras ficam aderidas, há um **saco conjuntival** fechado, anterior à córnea. Quando os olhos começam a se abrir, a **conjuntiva bulbar** é refletida sobre a parte anterior da esclera e o epitélio de superfície da córnea (Fig. 18-8*D*). A **conjuntiva palpebral** reveste a superfície interna das pálpebras.

Os **cílios** e as **glândulas** nas pálpebras são originados do ectoderma da superfície de modo semelhante ao descrito para as outras partes do tegumento (Capítulo 19). O tecido conjuntivo e as **placas tarsais** desenvolvem-se a partir do mesênquima nas pálpebras em desenvolvimento. O músculo orbicular dos olhos deriva do mesênquima do segundo arco faríngeo (Capítulo 9) e é suprido por seu nervo (NC VII).

Ptose Palpebral Congênita

A queda das pálpebras superiores ao nascimento é relativamente comum (Fig. 18-14). A **ptose** (blefaroptose) pode resultar do desenvolvimento anormal do **músculo elevador da pálpebra superior**. A ptose congênita pode também resultar de uma lesão pré-natal ou do desenvolvimento anormal da divisão superior do **nervo oculomotor** (NC III), que supre este músculo. Se a ptose estiver relacionada com uma incapacidade de mover o globo ocular para cima, há também uma falha no desenvolvimento normal do músculo reto superior do globo ocular. A ptose congênita é hereditária e, geralmente, é transmitida como um traço autossômico dominante. A ptose congênita está associada a várias síndromes.

Coloboma da Pálpebra

Os grandes defeitos da pálpebra (**coloboma palpebral**) são incomuns. O coloboma é caracterizado geralmente por uma pequena edentação na pálpebra superior, mas o defeito pode envolver quase toda a pálpebra. O coloboma da pálpebra inferior é raro. Os colobomas palpebrais parecem resultar de distúrbios no desenvolvimento e crescimento das pálpebras.

Criptoftalmia

A criptoftalmia (L. *kryptos*, escondido) resulta de uma ausência congênita das pálpebras. Como resultado, a pele cobre os olhos. O globo ocular é pequeno e defeituoso, e a córnea e a conjuntiva geralmente não se desenvolvem. Fundamentalmente, o defeito significa ausência da fissura (fenda) palpebral; costuma haver ausência variável dos cílios e das sobrancelhas e ainda outros defeitos oculares. A criptoftalmia é uma condição autossômica recessiva, geralmente parte da *síndrome da criptoftalmia*.

Desenvolvimento das Glândulas Lacrimais

Nos ângulos súpero-laterais das órbitas, as glândulas lacrimais se desenvolvem a partir de um certo número de brotos sólidos do ectoderma de superfície. Os brotos se ramificam e se tornam canalizados para formar os **ductos nasolacrimais**. As glândulas lacrimais são pequenas ao nascimento e não funcionam plenamente até cerca de seis semanas; este é o motivo pelo qual crianças recém-nascidas não produzem lágrimas quando choram. As lágrimas freqüentemente não estão presentes em crianças de até 1 a 3 meses.

DESENVOLVIMENTO DA ORELHA

A orelha é composta por três partes anatômicas:

- A *orelha externa*, constituída pelo pavilhão auricular (pina), o meato acústico externo e a camada externa da membrana timpânica (tímpano).

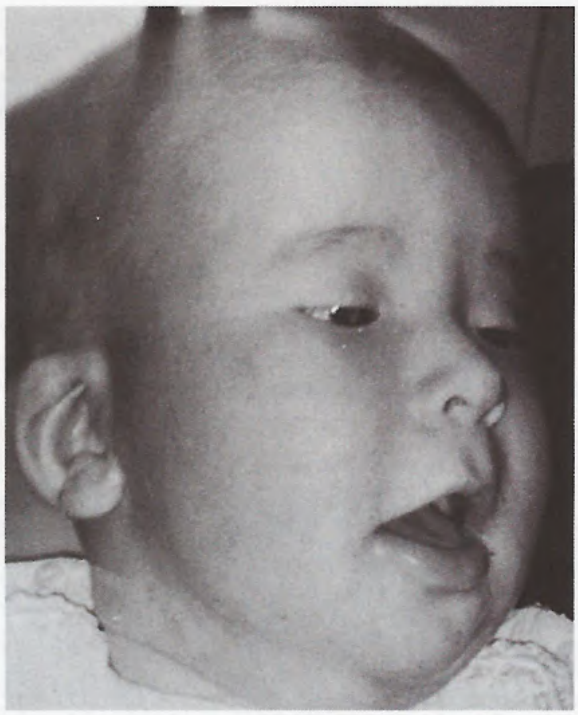


Figura 18-14. Criança com ptose bilateral congênita. A queda da pálpebra superior geralmente resulta do desenvolvimento anormal ou do não-desenvolvimento do músculo elevador da pálpebra superior, o músculo que desempenha esta função. Nos casos em que a lesão é bilateral, como neste, a criança contrai o músculo frontal da testa na tentativa de levantar as pálpebras. (De Avery ME, Taeusch Jr HW: Schaffer's Diseases of Newborn, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984.)

- A *orelha média*, constituída por três ossículos auditivos, que conectam a camada interna da membrana timpânica à janela oval da orelha interna.
- A *orelha interna*, constituída pelo órgão vestibulococlear, que está envolvido tanto com a audição quanto com o equilíbrio.

As partes externa e média da orelha estão relacionadas com a transferência de ondas sonoras para a orelha interna, que converte as ondas em impulsos nervosos e registra alterações do equilíbrio.

Desenvolvimento da Orelha Interna

A orelha interna é a primeira das três partes anatômicas a iniciar o seu desenvolvimento. No início da quarta semana, um espessamento do ectoderma da superfície, o **placóide ótico**, aparece de ambos os lados do mielencéfalo, a parte caudal do rombencéfalo (Fig. 18-15*A* e *B*). Influências indutoras da notocorda e do mesoderma paraxial estimulam o ectoderma da superfície a formar os placóides óticos. Cada placóide ótico logo se invagina e mergulha no mesênquima subjacente, abaixo do ectoderma da superfície. Ao fazê-lo, ele forma a **fosseta ótica** (Fig. 18-15*C* e *D*). As bordas desta fosseta se aproximam e se fundem, formando a **vesícula ótica** – o *primórdio do labirinto membranoso* (Figs. 18-15*E* a *G* e 18-16). A vesícula ótica perde sua conexão com o ectoderma da superfície e dela cresce um divertículo que se alonga para formar o **ducto** e o

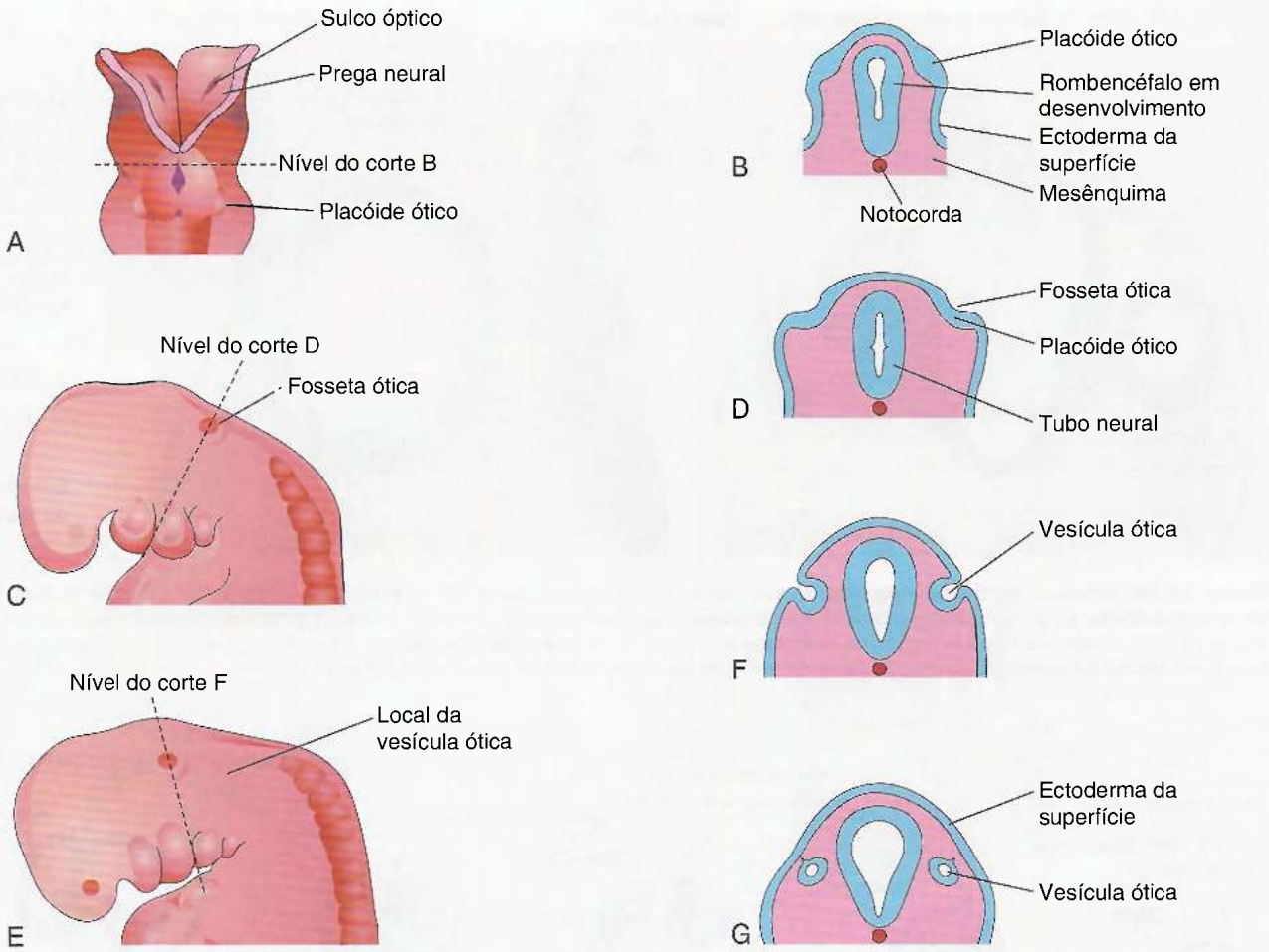


Figura 18-15. Desenhos ilustrando o desenvolvimento inicial da orelha interna. **A**, Vista dorsal de um embrião de 4 semanas (cerca de 22 dias), mostrando os placóides óticos. **B**, **D**, **F** e **G**, Cortes coronais esquemáticos ilustrando estágios sucessivos do desenvolvimento das vesículas óticas. **C** e **E**, Vistas laterais da região cranial dos embriões, com cerca de 24 e 28 dias, respectivamente.

saco endolinfáticos (Fig. 18-17*A* a *E*). Neste momento, duas regiões da vesícula ótica são reconhecíveis:

- Uma **parte utricular**, dorsal, da qual surgem o pequeno ducto endolinfático, o utrículo e os ductos semicirculares.
- Uma **parte sacular**, ventral, que dá origem ao sáculo e ao ducto coclear.

Três divertículos discoidais crescem para fora da parte utricular do **labirinto membranoso primitivo**. A parte central destes divertículos logo se funde e desaparece (Fig. 18-17*B* a *E*). As partes periféricas não fundidas dos divertículos se tornam os **ductos semicirculares**, que ficam unidos ao utrículo e mais tarde ficam contidos dentro dos canais semicirculares do labirinto ósseo. Dilatações localizadas, as **ampolas**, formam-se em uma das extremidades de cada ducto semicircular. Áreas receptoras especializadas – as **cristas ampulares** – diferenciam-se nestas ampolas e no utrículo e no sáculo (máculas do sáculo e do utrículo).

Da parte sacular ventral da vesícula ótica, um divertículo tubular – o **ducto coclear** – cresce e se espiraliza para formar a **cóclea membranosa** (Fig. 18-17*C* a *E*). Logo se forma a conexão da cóclea com o sáculo, o *ductus reuniens*. O **órgão espiral** (de Corti) se diferencia a partir de células da parede do ducto coclear (Fig. 18-17*F* a *I*). Células ganglionares do NC VIII migram através da espiral da cóclea membranosa e formam o **gânglio espiral** (gânglio coclear). Prolongamentos neurais estendem-se deste gânglio para o órgão espiral, onde terminam nas **células ciliadas**. As células no gânglio espiral mantêm sua condição bipolar embrionária.

Influências indutoras provenientes da vesícula ótica estimulam o mesênquima ao seu redor a se condensar e se diferenciar na **cápsula ótica cartilaginosa** (Fig. 18-17*F*). O fator do crescimento transformante β_1 (TGF-β_1) pode desempenhar um papel na modulação da interação epitélio-mesênquima na orelha interna e na orientação da formação da cápsula ótica. Com o crescimento do **labirinto membranoso**, aparecem vacúolos na cápsula ótica cartilaginosa, que logo coalescem para formar o **espaço perilinfático**. O labirinto membranoso fica suspenso na **perilinfa** (líquido no espaço perilinfático). O espaço perilinfático relacionado com o ducto coclear forma duas divisões, a **escala timpânica** e a **escala vestibular** (Fig. 18-17*H* e *I*). A cápsula ótica cartilaginosa mais tarde se ossifica, formando o **labirinto ósseo** da orelha interna. A orelha interna atinge seu tamanho e forma do adulto na metade do período fetal (20 a 22 semanas).

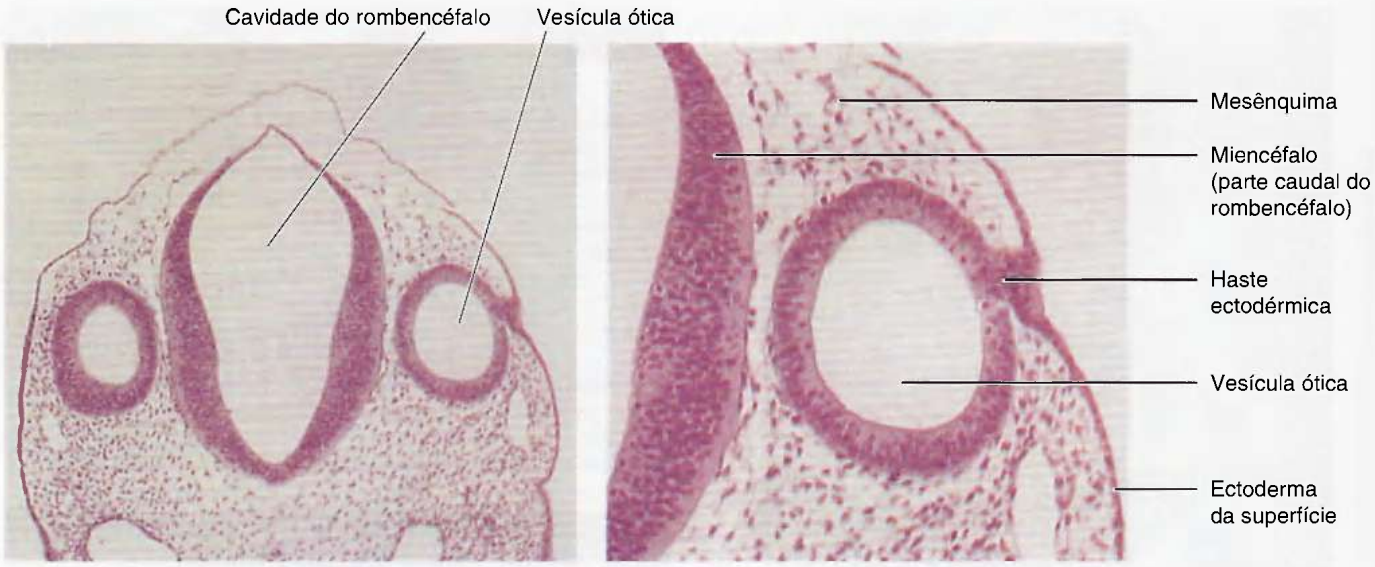


Figura 18-16. *Esquerda,* Fotomicrografia de um corte transversal de um embrião (× 55) no estágio 12 de Carnegie, cerca de 26 dias. Observe as vesículas óticas, os primórdios dos labirintos membranosos, que dão origem às orelhas internas. *Direita,* Maior aumento da vesícula ótica direita (× 120). Observe a haste ectodérmica, que ainda está presa ao remanescente do placóide ótico. A vesícula ótica logo perderá sua conexão com o ectoderma da superfície (primórdio da epiderme). (De Nishimura H [ed]: Atlas of Human Prenatal Histology. Tokyo, Igaku-Shoin, 1983.)

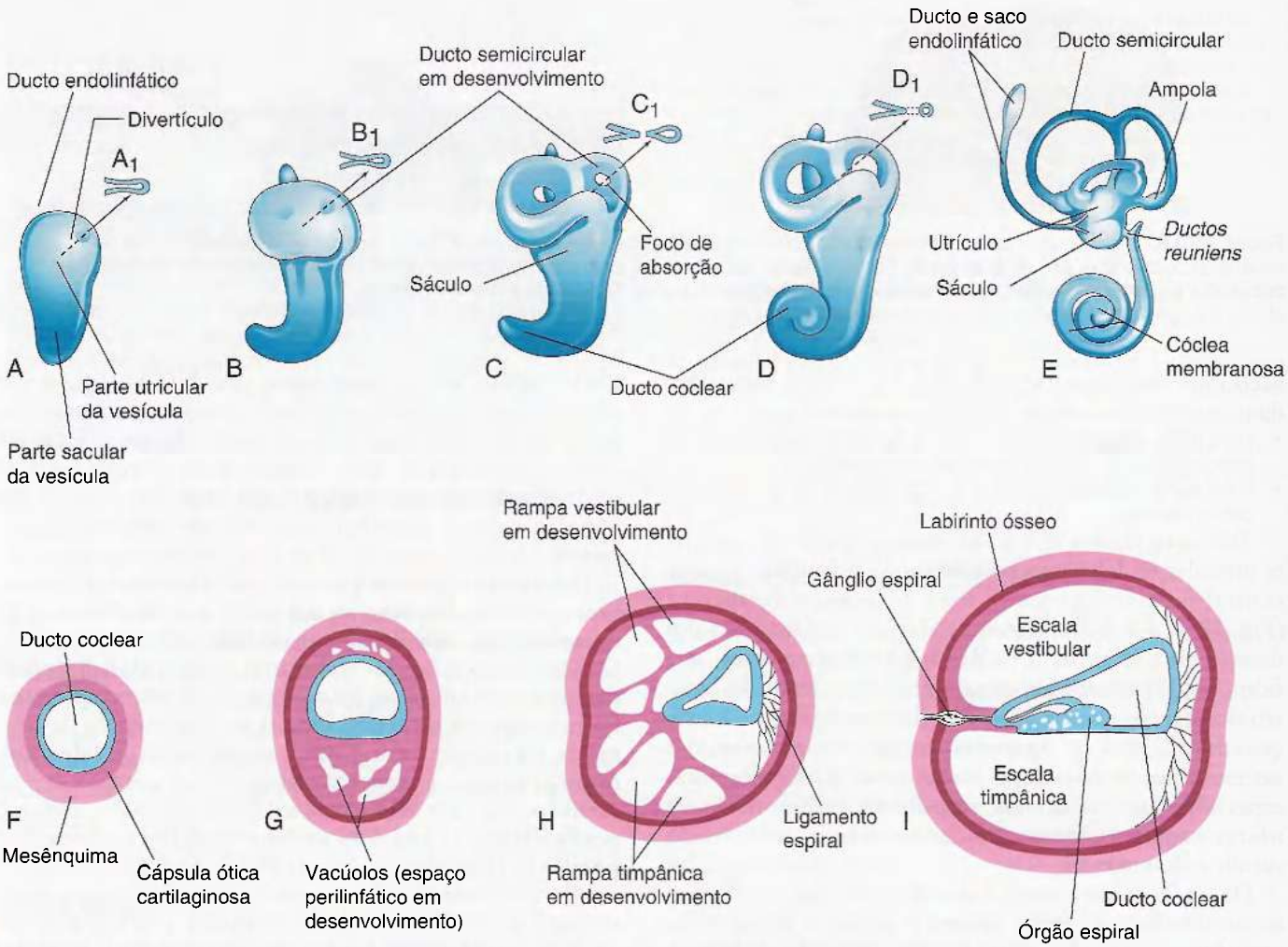


Figura 18-17. Desenhos da vesícula ótica, mostrando o desenvolvimento dos labirintos membranoso e ósseo da orelha interna. **A** a **E**, Vistas laterais mostrando sucessivos estágios no desenvolvimento da vesícula ótica formando o labirinto membranoso, da quinta à oitava semana. **A** a **D**, Esquemas diagramáticos ilustrando o desenvolvimento do ducto semicircular. **F** a **I**, Cortes através do ducto coclear mostrando estágios sucessivos do desenvolvimento do órgão espiral e do espaço perilinfático, da 8ª à 20ª semana.

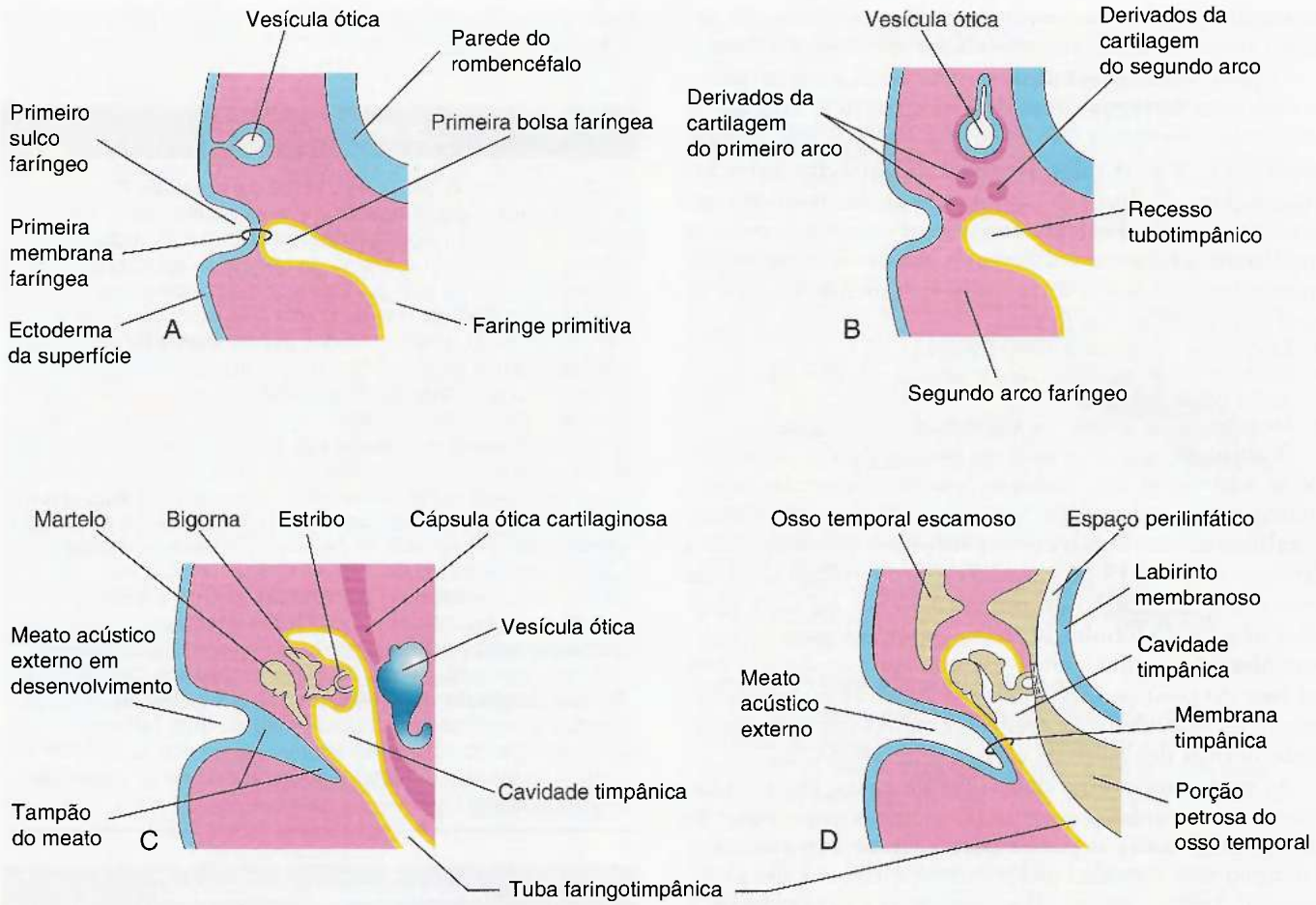


Figura 18-18. Desenhos esquemáticos ilustrando o desenvolvimento da orelha externa e da orelha média. Observe a relação destas partes da orelha com a vesícula ótica, o primórdio da orelha interna. **A**, Com 4 semanas, ilustrando a relação da vesícula ótica com o aparelho faríngeo. **B**, Com 5 semanas, mostrando o recesso tubotimpânico e as cartilagens dos arcos faríngeos. **C**, Estágio mais tardio, mostrando o recesso tubotimpânico (futura cavidade timpânica e antro mastóideo) começando a envolver os ossículos. **D**, Estágio final do desenvolvimento da orelha, mostrando a relação da orelha média com o espaço perilinfático e o meato acústico externo. Observe que a membrana timpânica se desenvolve a partir de três camadas germinativas: o ectoderma da superfície, o mesoderma e o endoderma do recesso tubotimpânico.

Desenvolvimento da Orelha Média

O desenvolvimento do **recesso tubotimpânico** (Fig. 18-18*B*) a partir da primeira bolsa faríngea está descrito no Capítulo 9. A parte proximal do recesso tubotimpânico forma a **tuba faringotimpânica** (tuba auditiva). A parte distal do recesso tubotimpânico se expande e se torna a **cavidade timpânica** (Fig. 18-18*C*), que gradualmente envolve os **ossículos auditivos** (martelo, bigorna e estribo), seus tendões e ligamentos e o nervo da corda timpânica. O desenvolvimento dos ossículos auditivos está descrito no Capítulo 9. Estas estruturas recebem um envoltório epitelial mais ou menos completo. Acredita-se que, além da apoptose da orelha média, um organizador do tipo epitelial localizado na ponta do recesso tubotimpânico desempenha um papel no desenvolvimento inicial da orelha média e da membrana timpânica.

Durante o final do período fetal, a expansão da cavidade timpânica dá origem ao **antro mastóideo**, localizado na parte petromastóidea do osso temporal. O antro mastóide é quase do tamanho adulto ao nascimento; entretanto, não há células mastóides em crianças recém-nascidas. Aos 2 anos de idade, as células mastóides estão bem desenvolvidas e produzem projeções cônicas dos ossos temporais, os **processos mastóides**. A orelha média continua crescendo até a puberdade. O **músculo tensor do tímpano**, preso ao martelo, se origina do mesênquima do primeiro arco faríngeo e é inervado pelo NC V, o nervo deste arco. O **músculo estapédio** é originado do segundo arco faríngeo e é suprido pelo NC VII, o nervo deste arco.

Desenvolvimento da Orelha Externa

O **meato acústico externo**, a passagem da orelha externa levando à membrana timpânica, desenvolve-se a partir da extremidade dorsal do primeiro sulco faríngeo. As células ectodérmicas do fundo deste tubo em forma de funil proliferam, formando uma placa epitelial compacta, o **tampão do meato** (Fig. 18-18*C*). No final do período fetal, as células centrais deste tampão se degeneram, formando uma cavidade que se tornará a parte interna do meato acústico externo (Fig. 18-18*D*). Este meato é rela-

tivamente pequeno ao nascimento. O meato acústico externo atinge seu comprimento adulto por volta dos 9 anos.

O primórdio da **membrana timpânica** é a primeira **membrana faríngea**, que forma a superfície externa da membrana timpânica. No embrião, a membrana faríngea separa o primeiro sulco faríngeo da primeira bolsa faríngea (Fig. 18-18*A*). À medida que o desenvolvimento prossegue, o mesênquima cresce entre as duas partes da membrana faríngea e se diferencia nas fibras colágenas da membrana timpânica. Para resumir, a membrana timpânica se origina de três fontes:

- Ectoderma do primeiro sulco faríngeo.
- Endoderma do recesso tubotimpânico, um derivado da primeira bolsa faríngea.
- Mesoderma do primeiro e segundo arcos faríngeos.

A **aurícula**, que se projeta no lado da cabeça, desenvolve-se a partir de seis proliferações mesenquimais do primeiro e segundo arcos faríngeos. As proeminências – **saliências auriculares** – envolvem o primeiro sulco faríngeo (Fig. 18-19*A*). À medida que o pavilhão auricular cresce, a contribuição do primeiro arco é reduzida (Fig. 18-19*B* a *D*). O **lóbulo** da orelha é a última parte a se desenvolver. O pavilhão auricular começa a se desenvolver na base do pescoço (Fig. 18-19*A* e *B*). Com o desenvolvimento da mandíbula, as orelhas se movem para a sua posição normal dos lados da cabeça (Fig. 18-19*D*).

As partes da orelha derivadas do primeiro arco faríngeo são supridas por seu nervo, o ramo mandibular do **nervo trigêmeo**; as partes derivadas do segundo arco faríngeo são supridas pelos ramos cutâneos do plexo cervical, especialmente os **nervos pequeno occipital** e **grande auricular**. O *nervo facial* do segundo arco faríngeo tem poucos ramos cutâneos; algumas de suas fibras contribuem para a inervação sensitiva da pele na região mastóidea e provavelmente de pequenas áreas em ambos os lados da orelha.

Surdez Congênita

Como a formação da orelha interna é independente do desenvolvimento das orelhas média e externa, a deficiência auditiva congênita pode resultar do mau desenvolvimento do aparelho de condução do som da orelha média e da orelha externa, ou das estruturas neurossensoriais da orelha interna. Aproximadamente um em cada 1.000 recém-nascidos apresenta perda de audição significativa. A maioria dos tipos de surdez congênita é causada por fatores genéticos, e muitos dos genes responsáveis já foram identificados. Mutações no gene GJB2 são responsáveis por aproximadamente 50% da surdez recessiva não-sindrômica. A surdez congênita pode estar associada a várias outras anomalias da cabeça e do pescoço como parte da síndrome do primeiro arco (Capítulo 9). As anormalidades no martelo e na bigorna estão freqüentemente associadas a esta síndrome. Uma **infecção por rubéola** durante o período crítico do desenvolvimento da orelha interna, particularmente a sétima e oitava semanas, pode causar um mau desenvolvimento do órgão espiral e surdez. A **fixação congênita do estribo** resulta em surdez de condução em uma orelha quase normal. Uma falha na diferenciação do ligamento anular, que prende a base do estribo à janela vestibular, resulta na fixação do estribo ao labirinto ósseo.

Anormalidades Auriculares

As anormalidades auriculares graves da orelha externa são raras, mas pequenas deformidades são comuns. Há

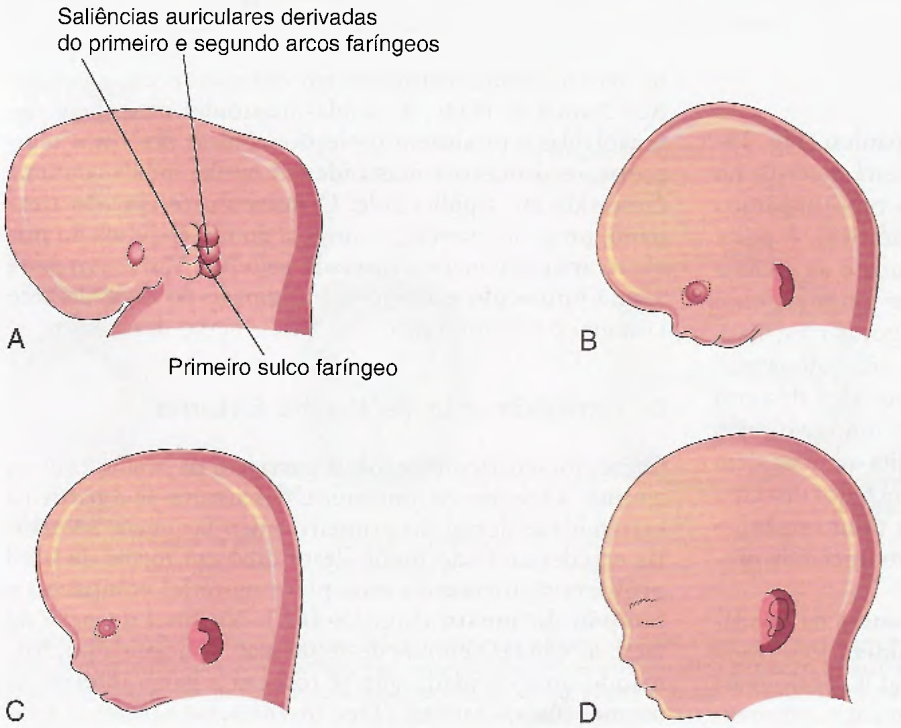


Figura 18-19. Desenhos ilustrando o desenvolvimento do pavilhão auricular, a porção da orelha externa não contida na cabeça. **A**, Com 6 semanas. Observe que três saliências auriculares estão localizadas no primeiro arco faríngeo e três estão no segundo arco. **B**, Com 8 semanas. **C**, Com 10 semanas. **D**, Com 32 semanas. Com o desenvolvimento da mandíbula e dos dentes, os pavilhões auriculares se deslocam da região superior do pescoço para os lados da cabeça.

uma ampla variação na forma do pavilhão auricular. Quase todos os tipos de defeitos auriculares podem ser, ocasionalmente, encontrados com uma característica usual em uma determinada família. As pequenas anomalias do pavilhão auricular podem servir como indicadores de um padrão específico de anomalias congênitas. Por exemplo, as orelhas são freqüentemente anormais quanto à forma e de implantação baixa em crianças com síndromes cromossômicas (Fig. 18-20) como a trissomia do 18 e em crianças afetadas pela ingestão de certas drogas pela mãe (p. ex., a trimetadiona).

Apêndices Auriculares

Os apêndices auriculares (dobras de pele) são comuns e resultam do desenvolvimento de saliências auriculares acessórias (Fig. 18-21). Os apêndices geralmente aparecem em posição anterior à orelha, sendo, mais freqüentemente, unilaterais e não-bilaterais. Os apêndices, que freqüentemente possuem pedículos estreitos, são constituídos por pele, mas podem conter um pouco de cartilagem.

Ausência do Pavilhão Auricular

A anotia (ausência do pavilhão auricular) é rara, mas comumente está associada à síndrome do primeiro arco (Capítulo 9). A **anotia** resulta de uma falha na proliferação mesenquimal.

Microtia

A microtia (pavilhão auricular pequeno ou rudimentar) resulta da supressão do desenvolvimento das saliências auriculares (Fig. 18-22). Esta anomalia freqüentemente serve como um indicador de anomalias associadas, tais como a atresia do meato acústico externo e anomalias da orelha média.



Figura 18-20. Orelha inclinada e de implantação baixa. Esta denominação é dada quando a margem do pavilhão auricular ou hélice (*seta*) se insere no crânio num nível inferior ao plano horizontal que passa através do ângulo do olho. (De Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

Seios Pré-auriculares e Fístulas

Depressões cutâneas em forma de fossetas, ou seios rasos, estão comumente localizadas em uma área triangular anterior ao pavilhão auricular (Fig. 18-23). Estes seios são geralmente tubos estreitos ou fossetas rasas que têm aberturas externas puntiformes. Alguns seios contêm uma massa cartilaginosa. Os **seios pré-auriculares** podem estar associados a anomalias internas, como surdez e má-formações renais. A base embriológica destes seios auriculares é incerta, mas alguns estão relacionados ao desenvolvimento anormal das saliências auriculares e fechamento defeituoso da parte dorsal do primeiro sulco faríngeo. Normalmente, a maior parte do sulco faríngeo desaparece quando o meato acústico externo se forma. Outros seios auriculares parecem representar pregas ectodérmicas removidas durante a formação do pavilhão auricular. Os seios pré-auriculares são familiais e geralmente bilaterais. Eles são assintomáticos e têm pouca importância cosmética; entretanto, freqüentemente desenvolvem infecções graves. As **fístulas auriculares** (canais estreitos), conectando a pele pré-auricular com a cavidade timpânica ou seios tonsilares (fossas) (Fig. 9-10*F*), são extremamente raras.

Atresia do Meato Acústico Externo

O bloqueio deste canal resulta da não-canalização do tampão do meato (Fig. 18-18*C*). Geralmente a parte profunda do meato está aberta, mas a parte superficial está bloqueada por osso ou tecido fibroso. A maioria dos casos está associada à *síndrome do primeiro arco* (Capítulo 9), e freqüentemente, envolve o desenvolvimento anormal tanto do primeiro quanto do segundo arco faríngeo. O pavilhão auricular geralmente também é gravemente afetado e, às vezes, estão presentes anomalias das orelhas média e interna. A atresia do meato acústico externo pode ocorrer bilateral ou unilateralmente, e freqüentemente resulta de uma herança autossômica dominante.

Ausência do Meato Acústico Externo

A ausência do meato acústico externo é rara; freqüentemente, o pavilhão auricular é normal (Fig. 18-24).



Figura 18-21. Fotografia de uma criança com apêndices periauriculares ou dobras de pele. (Cortesia do Dr. AE Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)



Figura 18-22. Criança com um pavilhão auricular rudimentar e pequeno (microtia). Ela apresenta também várias outras anomalias congênitas. (Cortesia do Dr. AE Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

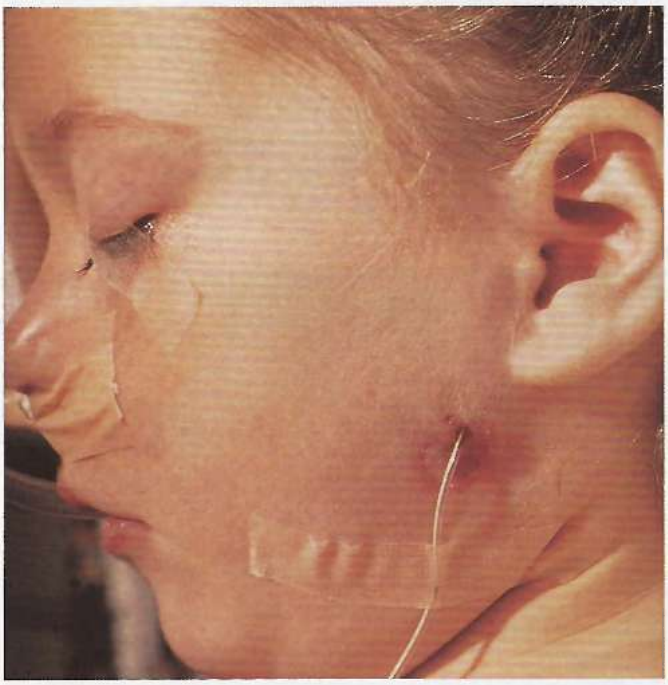


Figura 18-23. Criança com fístula auricular relacionada com o primeiro arco faríngeo. Observe o orifício externo da fístula abaixo do pavilhão auricular e a direção ascendente do cateter (trato sinusal) em direção ao meato acústico externo. (Cortesia do Dr. Pierre Soucy, Division of Paediatric General Surgery, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario, Canada.)

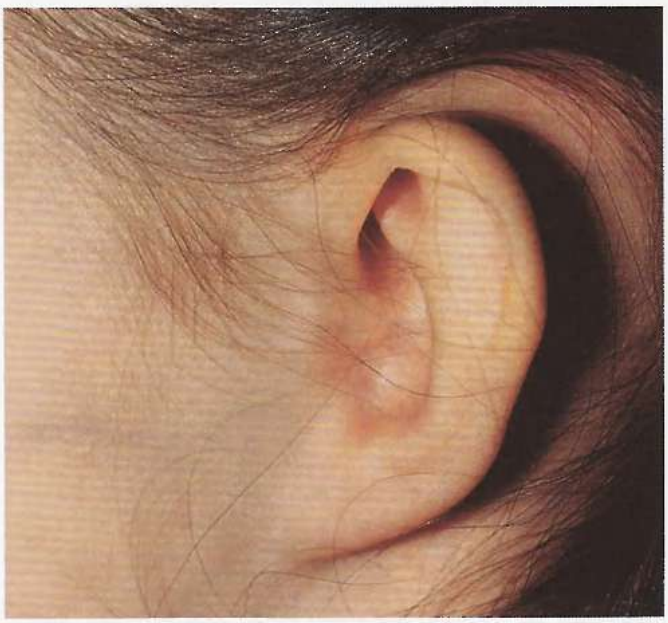


Figura 18-24. Criança sem meato acústico externo; entretanto, o pavilhão auricular é normal. Uma tomografia computadorizada revelou estruturas normais da orelha média e da orelha interna. (Cortesia do Dr. AE Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Essa anomalia resulta da não-expansão interna do primeiro sulco faríngeo e da persistência do tampão do meato (Fig. 18-18*C*).

Colesteatoma Congênito

Este é um resto de células epiteliais (fragmento de tecido embrionário que é retido depois do nascimento). O resto aparece como uma estrutura cística esbranquiçada medial à membrana timpânica ou dentro dela. O resto é provavelmente constituído por células do tampão do meato que foram deslocadas durante a sua canalização (Fig. 18-18*C*). Foi sugerido que o colesteatoma congênito pode originar-se de uma formação epidermóide que normalmente involui com 33 semanas de gestação.

RESUMO DO DESENVOLVIMENTO DO OLHO

- A primeira indicação do olho é o **sulco óptico,** que se forma no início da quarta semana. O sulco se aprofunda para formar uma vesícula óptica, oca, que se projeta a partir do prosencéfalo. A **vesícula óptica** entra em contato com o ectoderma da superfície e induz o desenvolvimento do **placóide do cristalino**, o primórdio do cristalino.
- Quando o placóide do cristalino invagina para formar a **fosseta do cristalino** e a **vesícula do cristalino**, a vesícula óptica invagina-se para formar o **cálice óptico**. A retina se forma das duas camadas do cálice óptico.
- A retina, as fibras do nervo óptico, os músculos e o epitélio da íris e o corpo ciliar são originados do **neuroectoderma** do prosencéfalo. Os músculos esfíncter e dilatador da íris derivam do ectoderma da borda do cálice óptico. O ectoderma da superfície origina o **cristalino** e o epitélio das glândulas lacrimais, pálpebras, conjuntiva e córnea. O mesoderma dá origem aos músculos oculares, exceto aos da íris, e a

todos os tecidos conjuntivos e vasculares da córnea, íris, corpo ciliar, coróide e esclera.
- O olho é muito sensível aos efeitos teratogênicos de **agentes infecciosos** (p. ex., citomegalovírus e o vírus da rubéola). Os **defeitos mais graves** podem resultar da infecção dos tecidos e órgãos por microrganismos durante o período fetal (p. ex., o vírus da rubéola e o *Treponema pallidum*, o microrganismo que causa a sífilis). A maioria das anomalias oculares é causada pelo fechamento defeituoso da fissura retiniana durante a sexta semana (p. ex., coloboma da íris). A catarata congênita e o glaucoma podem resultar de infecções intra-uterinas, mas a maioria das cataratas congênitas é herdada.

RESUMO DO DESENVOLVIMENTO DA ORELHA

- A **vesícula ótica** origina-se do ectoderma da superfície durante a quarta semana. A vesícula forma o **labirinto membranoso** da orelha interna.
- A vesícula ótica divide-se em uma *parte utricular dorsal*, que dá origem ao **utrículo**, aos **ductos semicirculares** e ao **ducto endolinfático** e uma *parte sacular ventral*, que dá origem ao **sáculo** e ao **ducto coclear**. O ducto coclear dá origem ao **órgão espiral**.
- O **labirinto ósseo** desenvolve-se a partir do mesênquima adjacente ao labirinto membranoso. O epitélio que reveste a cavidade timpânica, o antro mastóideo e o tubo faringotimpânico é derivado do endoderma do **recesso tubotimpânico**, que se origina da primeira bolsa faríngea. Os **ossículos auditivos** desenvolvem-se das extremidades dorsais das cartilagens dos dois primeiros arcos faríngeos. O epitélio do **meato acústico externo** desenvolve-se a partir do ectoderma do primeiro sulco faríngeo.
- A **membrana timpânica** deriva de três fontes: do endoderma da primeira bolsa faríngea, do ectoderma do primeiro sulco faríngeo e do mesoderma entre essas camadas.
- O **pavilhão auricular** origina-se de seis **saliências auriculares** que se formam de proeminências mesenquimais em torno das margens do primeiro sulco faríngeo. Essas saliências se fundem para formar o pavilhão auricular.
- A surdez congênita pode resultar do desenvolvimento anormal do labirinto membranoso e/ou do labirinto ósseo, assim como de anormalidades dos ossículos auditivos. A **herança recessiva** é a causa mais comum de surdez congênita, mas uma **infecção pelo vírus da rubéola** perto do final do período embrionário é o principal fator ambiental conhecido como causador do desenvolvimento anormal do órgão espiral e da deficiência auditiva.
- Existem várias anomalias pequenas do pavilhão auricular que alertam o clínico para a possível presença de anomalias importantes associadas (p. ex., defeitos da orelha média). O pavilhão auricular com implantação baixa e com grandes má-formações está freqüentemente associado com **anomalias cromossômicas**, particularmente a trissomia do 13 e a trissomia do 18.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 18-1

Uma criança nasceu cega, surda e com doença cardíaca congênita. A mãe havia tido uma grave infecção viral no início de sua gestação.

- Considerando as anomalias congênitas presentes, diga o nome do vírus provavelmente envolvido.
- Qual a lesão cardiovascular congênita mais comumente encontrada em crianças cujas mães tiveram esta infecção no início da gestação?
- A presença de erupções na pele durante o primeiro trimestre é um fator essencial para o desenvolvimento de doença embrionária (embriopatia)?

Caso 18-2

Uma criança nasceu com ptose bilateral.
- Qual a provável base embriológica desta condição?
- Existem fatores hereditários envolvidos?
- A lesão de qual nervo também poderia causar ptose congênita?

Caso 18-3

Uma criança apresenta calcificações pequenas e múltiplas no encéfalo, microcefalia e microftalmia. Sabe-se que a mãe gosta de carne muito mal passada.
- Qual protozoário pode estar envolvido?
- Qual é a base embriológica das anomalias congênitas da criança?
- Que conselho o médico poderia dar à mãe para futuras gestações?

Caso 18-4

Uma criança do sexo feminino, com retardo mental, possui orelhas malformadas e de implantação baixa, um occipúcio proeminente e a planta dos pés em forma de pés de cadeira de balanço. Suspeitou-se de uma anomalia cromossômica.
- Que tipo de aberração cromossômica estava provavelmente presente?
- Qual é a causa usual desta anomalia?
- Por quanto tempo a criança poderia sobreviver?

Caso 18-5

Uma criança nasceu com descolamento parcial da retina em um olho. O olho era microftálmico, e havia persistência da extremidade distal da artéria hialóide.
- Qual é a base embriológica do descolamento congênito da retina?
- Qual é o destino usual da artéria hialóide?

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Barald KE, Kelley MW: From placodes to polarization. new tunes in inner ear development 31:4119, 2004.

Barishak YR: *Embryology of the Eye and Its Adnexa*, 2nd ed. Basel, Karger, 2001.

Bauer PW, MacDonald CB, Melhem ER: Congenital inner ear malformation. *Am J Otology 19*:669, 1998.

Blazer S, Zimmer EZ, Mezer E, Bronshtein M: Early and late onsrt fetal microphthalmia. Am J Obstet Gynecol 194:1354, 2006.

Carlson BM: *Human Embryology and Developmental Biology*, 3rd ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 2004.
FitzPatrick DR, van Heyningen V: Developmental eye disorders. Curr Opin Genet Dev 15:348, 2005.
Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.
Haddad J Jr: The ear. In Behrman RRE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson textbook of Pediatrics, 17 th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2004.
Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005.
Kosmik Z: Pax genes in eyes development and evolution. Curr Opin Genet Dev 15:430, 2005.
Litsiou A, Hanson S, Streit A: A balance of FGF, Bmp and WNT signalling positions the future placode territory in the head. Development 132:4051, 2005.
Mallo M: Formation of the middle ear: recent progress on the developmental and molecular mechanisms. *Dev Biol 231*:410, 2001.
Marles SL, Greenberg CR, Persaud TVN, et al: A new familial syndrome of unilateral upper eyelid coloboma, aberrant anterior hairline pattern and anal anomalies in Manitoba Indians. *Am J Med Genet 42*:793, 1992.
Maroon H, Walshe J, Mahmood R, et al: Fgf3 and Fgf8 are required together for formation of the otic placode and vesicle. Development 129:2099, 2002.
McAvoy JW, Chamberlain CG, Delongh RV, et al: Lens development. *Eye 13*:425, 1999.
McCabe KL, McGuire C, Reh TA: Pen expression is regulated by FGF signaling in developing retina. Dev Dyn 235:327, 2006.
Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2006.
Oltisky SE, Nelson LB: Disorders of the eye. In Behman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2004.
O'Rahilly R: The early development of the otic vesicle in staged human embryos. *J Embryol Exp Morphol 11*:741, 1963.
O'Rahilly R: The prenatal development of the human eye. *Exp Eye Res 21*:93, 1975.
Porter CJW, Tan SW: Congenital auricular anomalies: Topographic anatomy, embryology, classification, and treatment strategies. Plast Reconstr Surg 115:1701, 2005.
Rinkwitz S, Bober E, Baker R: Development of the vertebrate inner ear. Ann N Y Acad Sci 942:1, 2001.
Rodriguez-Vázquez JF: Development of the stapes and associated structures in human embryos. J Anat 207:165, 2005
Sellheyer K: Development of the choroid and related structures. *Eye 4*:255, 1990.
Sevel D, Isaacs R: A re-evaluation of coneal development. *Trans Am Ophthalmol Soc 86*:178, 1989.
Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ: Hereditary Hearing Loss and its Syndromes, 2nd ed. Oxford, UK, Oxford University Press, 2004.
Wilson RS, Char F: Drug-induced ocular malformations. *In* Persaud TVN (ed): *Advances in the Study of Birth Defects*. Vol. 7: *Central Nervous System and Craniofacial Malformations*. New York, Alan R Liss, 1982.
Wright KW: Embryology and eye development. *In* Wright KW (ed): *Textbook of Ophthalmology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.

19

O Sistema Tegumentar

Desenvolvimento da Pele e seus Anexos, *448*

- Epiderme, *448*
- Derme, *449*
- Glândulas da Pele, *449*
- Desenvolvimento dos Pêlos, *454*
- Desenvolvimento das Unhas, *456*
- Desenvolvimento dos Dentes, *456*

Resumo do Sistema Tegumentar, *463*

Questões de Orientação Clínica, *464*

O sistema tegumentar é constituído pela pele e seus anexos: glândulas sudoríparas, unhas, pêlo, glândulas sebáceas e músculos eretores dos pêlos (músculos eretores dos pêlos). O sistema também inclui as glândulas mamárias e os dentes. Nos orifícios externos, por exemplo, os do trato digestivo, a membrana mucosa e o tegumento (L. cobertura) são contínuos.

DESENVOLVIMENTO DA PELE E SEUS ANEXOS

A pele, a membrana externa de proteção do corpo, é um órgão complexo e é o maior órgão do corpo. A pele é formada por duas camadas originadas da superfície do ectoderma e seu mesênquima subjacente (Fig. 19-1).

- A epiderme é o tecido epitelial de superfície, derivado do ectoderma cutâneo.
- A derme é a camada mais profunda, constituída de tecido conjuntivo denso, não modelado, derivado do mesoderma. A rede de tecido conjuntivo embrionário ou mesênquima, derivado do mesoderma, forma o tecido conjuntivo da derme.

As interações ectoderma (epiderme)/mesênquima (derme) envolvem mecanismos de indução mútua. A estrutura da pele varia de uma região do corpo para outra. Por exemplo: a pele das pálpebras é fina e macia e possui pêlos delgados; por outro lado, a pele das sobrancelhas é mais espessa, com pêlos mais grossos. A pele do embrião, durante a quarta e quinta semanas, é constituída de uma única camada de ectoderma cutâneo que recobre o mesênquima (Fig. 19-1*A*).

Epiderme

Durante o primeiro e o segundo trimestres, o crescimento da epiderme ocorre em estágios, que resultam no aumento da sua espessura. O primórdio da epiderme é a camada de células ectodérmicas superficiais (Fig. 19-1*A*). Estas células proliferam e formam uma camada de epitélio pavimentoso, a **periderme**, e uma camada basal (germinativa) (Fig. 19-1*B*). As células da periderme sofrem queratinização e descamação contínuas, sendo substituídas por células originadas da camada basal. As células peridérmicas descamadas formam parte de uma substância branca e gordurosa – *vernix caseosa* – que recobre a pele do feto. Posteriormente, a vernix (L., verniz) contém **sebo**, a secreção das **glândulas sebáceas** da pele (Fig. 19.3). Durante o período fetal, a vernix protege a pele em desenvolvimento da exposição constante ao líquido amniótico, que contém urina. Além disso, a vernix facilita o parto, em razão da sua constituição escorregadia.

A camada basal da epiderme origina o **estrato germinativo** (Fig. 19-1*D*), que produz novas células que são deslocadas para as camadas mais superficiais. Após 11 semanas, as células do estrato germinativo já formaram uma camada intermediária (Fig. 19-1*C*). A substituição das células peridérmicas continua até aproximadamente a 21ª semana; a partir deste período, a periderme desaparece e forma-se o **estrato córneo** (Fig. 19-1*D*). A proliferação das células no estrato germinativo também forma as **cristas epidérmicas**, que se estendem para dentro da derme em desenvolvimento (Figs. 19-1*C* e 19-2). Estas cristas começam a aparecer nos embriões com 10 semanas e estão completamente formadas em torno da 17ª semana. As cristas epidérmicas produzem sulcos na superfície das palmas das mãos e das plantas dos pés, inclusive dos dedos. O tipo de padrão que se desenvolve é determinado geneticamente e constitui a base do exame das impressões digitais nas investigações criminais e na genética médica. As **anomalias nos complementos cromossômicos** afetam o desenvolvimento dos padrões das cristas; por

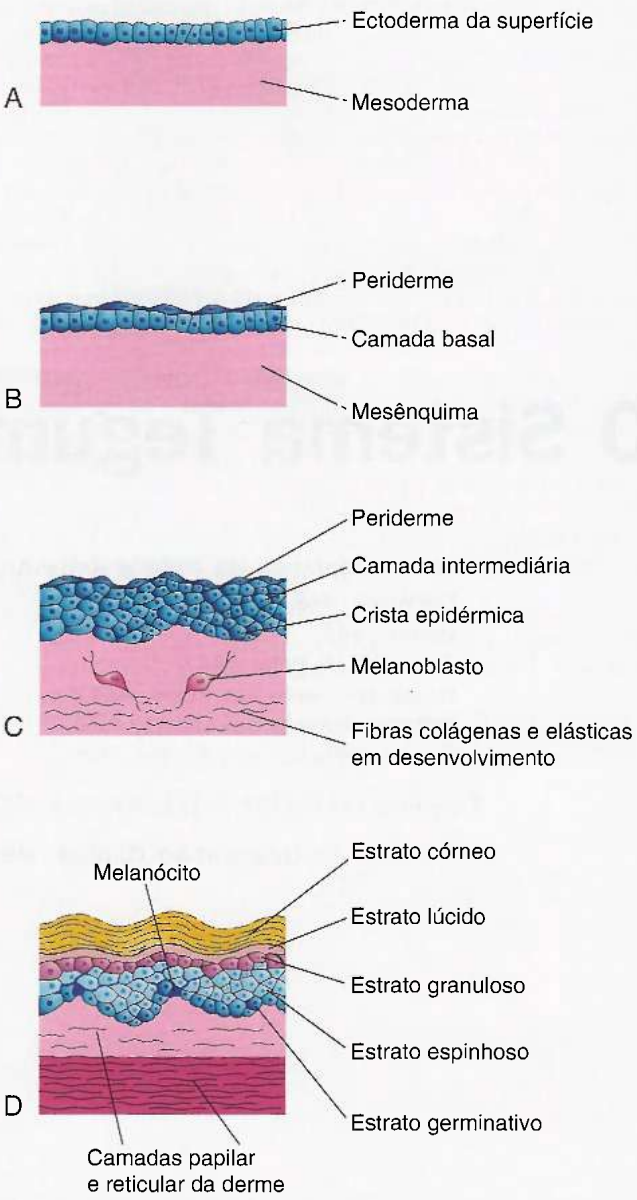


Figura 19-1. Desenhos ilustrando estágios sucessivos do desenvolvimento da pele. **A,** Com 4 semanas. **B,** Com 7 semanas. **C,** Com 11 semanas. As células da periderme sofrem queratinização e descamação, continuamente. As células peridérmicas descamadas formam parte da vernix caseosa. **D,** Recém-nascido. Observe a posição dos melanócitos na camada basal da epiderme e o modo pelo qual seus processos ramificados se estendem entre as células epidérmicas para supri-las com melanina.

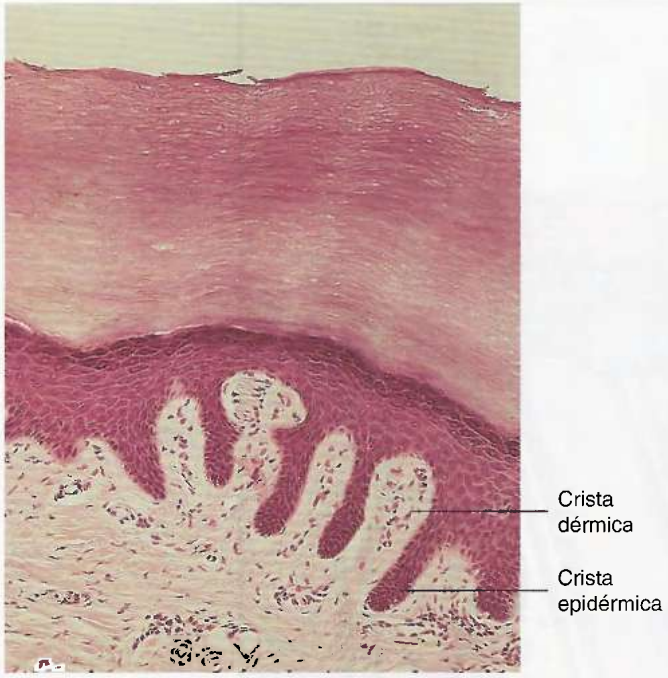


Figura 19-2. Fotomicrografia de pele espessa (× 132). Observe a epiderme e a derme, bem como as cristas dérmicas que se interdigitam com as cristas epidérmicas. (De Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.)

exemplo, as crianças com síndrome de Down têm nas mãos e nos pés padrões característicos que são utilizados no diagnóstico.

Ao final do período embrionário, **células da crista neural** migram para o mesênquima da derme em desenvolvimento e se diferenciam em **melanoblastos**. Mais tarde, estas células migram para a **junção dermoepidérmica** e se diferenciam em **melanócitos** (Fig. 19-1*D*). A diferenciação dos melanoblastos em melanócitos envolve a formação de **grânulos de pigmento**. Os sinalizadores Wnt regulam este processo. Os melanócitos aparecem na pele em desenvolvimento entre 40 e 50 dias, imediatamente após a migração das células da crista neural. Na raça branca, os corpos celulares dos melanócitos estão comumente confinados às camadas basais da epiderme, mas seus **processos dendríticos** se estendem entre as células epidérmicas. Normalmente apenas poucas células contendo melanina estão presentes na derme (Fig. 19-1*D*). Os melanócitos começam a produzir melanina (Gr. *melas*, negro) antes do nascimento e a distribui para as células epidérmicas. Antes do nascimento, a formação do pigmento pode ser observada nas raças de pele escura; entretanto, existem poucas evidências de tal atividade nos fetos de pele clara. Quantidades aumentadas de melanina são produzidas em resposta à luz ultravioleta. O conteúdo relativo de melanina nos melanócitos é o responsável pelas variações de cor da pele.

A transformação do ectoderma superficial em uma epiderme de múltiplas camadas resulta das contínuas interações de indução com a derme. A pele é classificada em espessa ou delgada, com base na espessura da epiderme.

- A **pele espessa** recobre as palmas das mãos e as plantas dos pés; ela não possui folículos pilosos, músculos eretores dos pêlos nem glândulas sebáceas, mas apresenta glândulas sudoríparas.
- A **pele delgada** cobre a maior parte do restante do corpo; ela possui folículos pilosos, músculos eretores dos pêlos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas (Fig. 19-3).

Derme

A derme desenvolve-se a partir do mesênquima, derivado do mesoderma subjacente ao ectoderma da superfície (Fig. 19-1*A* e *B*). A maior parte do mesênquima que se diferencia no tecido conjuntivo da derme origina-se da camada somática do mesoderma lateral; no entanto, uma parte é derivada dos dermátomos dos somitos (Capítulo 14). Com 11 semanas, as células mesenquimais já começaram a produzir fibras do tecido conjuntivo, colágenas e elásticas (Fig. 19-1*D*). Quando as **cristas epidérmicas** se formam, a derme projeta-se em direção à epiderme, formando as **cristas dérmicas**, que se interdigitam com as cristas epidérmicas (Fig. 19-2). As **alças capilares** (tubos endoteliais) se desenvolvem em algumas destas criptas e nutrem a epiderme. Em outras cristas, formam-se terminações nervosas sensitivas. Aparentemente, as fibras nervosas aferentes em desenvolvimento desempenham um papel importante na seqüência espacial e temporal da formação das cristas dérmicas. O desenvolvimento do padrão dos dermátomos da inervação da pele está descrito no Capítulo 16.

Os vasos sangüíneos da derme começam como estruturas simples, revestidas por endotélio, que se diferenciam a partir do mesênquima. A medida que a pele cresce, novos capilares se formam a partir dos vasos primitivos (**angiogênese**). Estes vasos simples, semelhantes a capilares, foram observados na derme ao final da quinta semana. Alguns capilares adquirem túnicas musculares através da diferenciação de mioblastos que se desenvolvem a partir do mesênquima circundante e se transformam em arteríolas e artérias. Outros capilares, nos quais se estabelece um fluxo de retorno, adquirem túnicas musculares e se tornam vênulas e veias. Normalmente, à medida que se formam novos vasos sangüíneos, alguns vasos transitórios desaparecem. Ao final do primeiro trimestre, está formada a principal organização vascular da derme fetal.

Glândulas da Pele

Dois tipos de glândulas, sebáceas e sudoríparas, derivam da epiderme e crescem para o interior da derme. As glândulas mamárias desenvolvem-se de modo semelhante.

Glândulas Sebáceas

A maioria das glândulas sebáceas desenvolve-se como **brotos laterais das bainhas epiteliais** dos folículos pilosos em desenvolvimento (Fig. 19-3). Os brotos das glândulas crescem no tecido conjuntivo embrionário circundante, ramificando-se para formar os primórdios de vários alvéolos e seus duetos associados. As células centrais dos alvéolos se rompem, formando uma secreção oleosa – o **sebo** – que é liberada no folículo piloso e al-

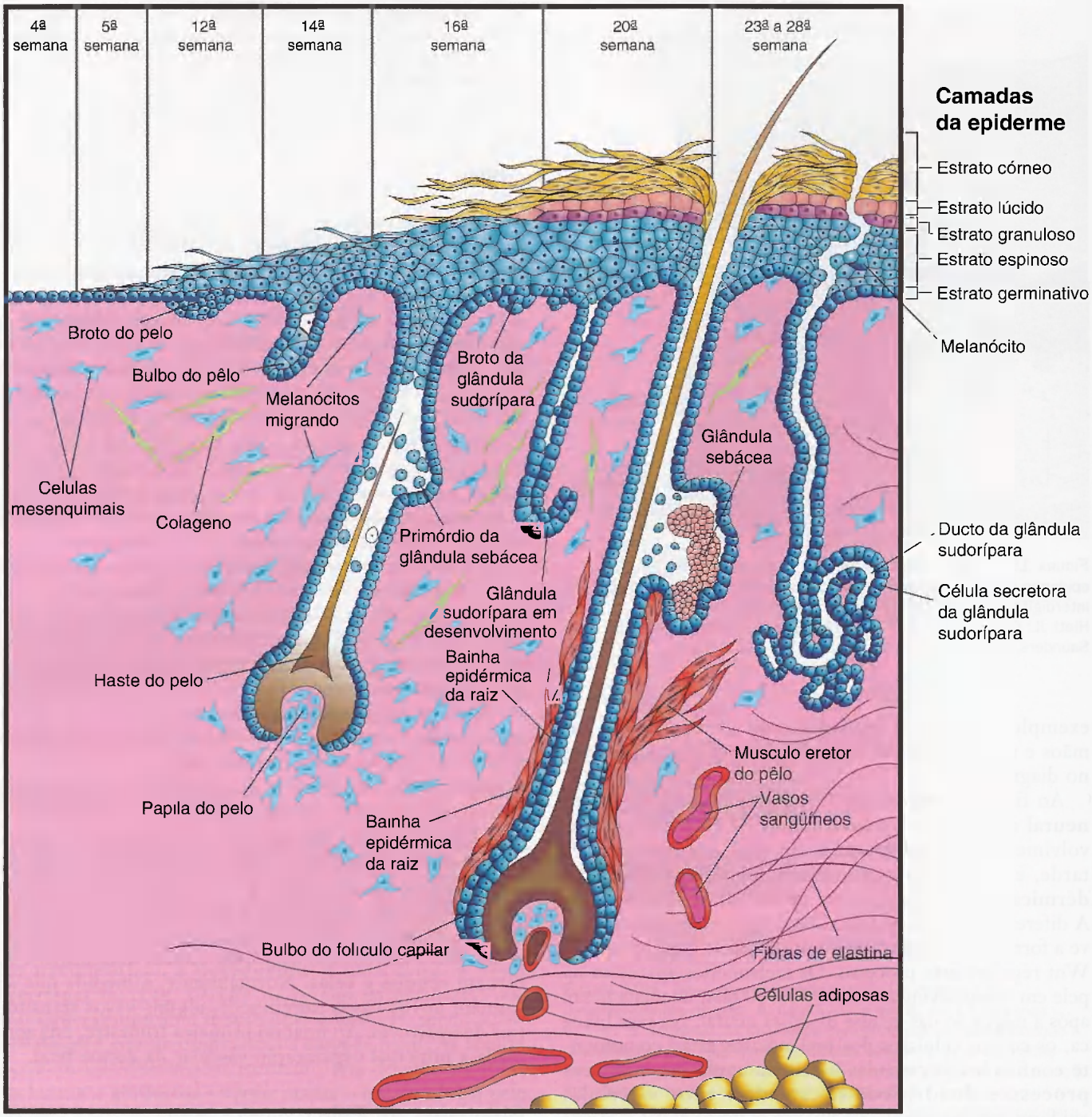


Figura 19-3. Desenho representando os estágios sucessivos do desenvolvimento de um pêlo, da glândula sebácea e do músculo eretor do pêlo (L. *musculi arrector pilli*) associados. Observe que a glândula sebácea se desenvolve como uma invaginação da porção lateral do folículo piloso.

cança a superfície da pele, onde se mistura com as células peridérmicas descamadas para formar a *vernix caseosa*. As glândulas sebáceas independentes dos folículos pilosos (p. ex., na glande do pênis e nos pequenos lábios) desenvolvem-se de um modo semelhante a brotos da epiderme.

Glândulas Sudoríparas

As **glândulas sudoríparas écrinas** estão localizadas na pele da maior parte do corpo. Elas se desenvolvem como invaginações epidérmicas que crescem no interior do mesênquima subjacente (Fig. 19-3). À medida que o broto cresce, sua extremidade enovela-se, formando o primórdio da porção secretora da glândula (Fig. 19-4*A* a *C*). Durante seu desenvolvimento, a junção epitelial da glândula com a epiderme forma o primórdio do ducto. As células centrais dos ductos primordiais degeneram, formando uma luz. As células periféricas da porção secretora da glândula diferenciam-se em células secretoras e mioepiteliais (Fig. 19-4*D*). Acredita-se que as células mioe-

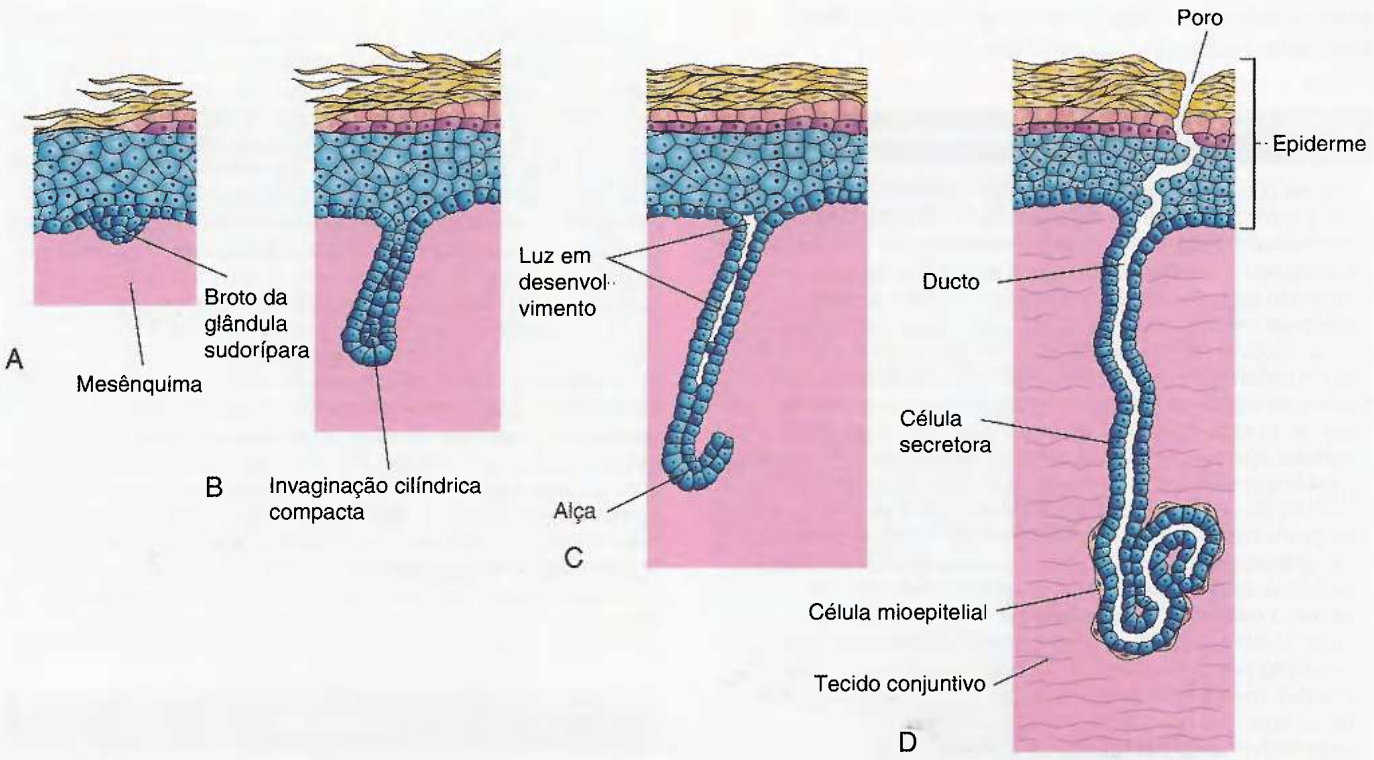


FIGURA 19-4. Esquemas representando estágios sucessivos do desenvolvimento de uma glândula sudorípara. **A** e **B**, Com cerca de 20 semanas de desenvolvimento, a glândula se origina como um primórdio compacto de células epidérmicas, que cresce em direção ao mesênquima. **C**, Sua porção terminal se enrola, formando o corpo da glândula. As células centrais degeneram, originando a luz da glândula. **D**, As células periféricas diferenciam-se em células secretoras e células mioepiteliais contráteis.



FIGURA 19-5. **A**, Fotografia de uma criança com hipertricose e hiperpigmentação congênita. Observe a quantidade excessiva de pêlos nos ombros e nas costas. **B**, Fotografia de um paciente apresentando queratinização severa da pele (ictiose) no momento do nascimento. (**A**, Cortesia do Dr. Mario João Branco Ferreira, Serviço de Dermatologia, Hospital de Desterro, Lisboa, Portugal. **B**, Cortesia do Dr. João Carlos Fernandes Rodrigues, Serviço de Dermatologia, Hospital de Desterro, Lisboa, Portugal).

piteliais sejam células musculares lisas especializadas, que ajudam a expelir o suor das glândulas. As glândulas sudoríparas écrinas começam a funcionar logo após o nascimento.

Na espécie humana, a distribuição das grandes **glândulas sudoríparas apócrinas** está limitada, na sua maioria, às regiões da axila, púbis, períneo e aréolas dos mamilos. Estas glândulas formam-se de invaginações do estrato germinativo da epiderme que dão origem aos folículos pilosos. Em conseqüência disto, os ductos destas glândulas se abrem não na superfície da pele, como as glândulas sudoríparas comuns, mas na parte superior dos folículos

pilosos acima das aberturas das glândulas sebáceas. Elas começam a secretar na puberdade.

Distúrbios da Queratinização

Ictiose (Gr. *icthys*, peixe) é um termo genérico aplicado a um grupo de distúrbios resultantes da queratinização excessiva (Fig. 19-6*B*). A pele caracteriza-se por secura e formação de escamas, semelhantes às dos peixes, podendo envolver toda a superfície do corpo. O **feto arlequim** resulta de um distúrbio raro da queratinização, herdado como um traço autossômico recessivo. A pele é acentuadamente espessada, sulcada e quebradiça. As crianças afetadas têm aparência grotesca, e a maioria morre durante as primeiras semanas de vida. Um **bebê colódio** apresenta-se recoberto, ao nascimento, por uma membrana espessa e esticada que se assemelha a um colódio ou um pergaminho. Esta membrana se quebra com os primeiros esforços respiratórios e começa a se soltar em grandes lâminas. A queda completa pode levar várias semanas e, ocasionalmente, revelando uma pele de aspecto normal. A **ictiose lamelar** é um distúrbio autossômico recessivo. Um recém-nascido com esta condição pode inicialmente se assemelhar a um bebê colódio, mas a descamação persiste. O crescimento dos pêlos pode ser reduzido e freqüentemente o desenvolvimento das glândulas sudoríparas é interrompido. As crianças afetadas sofrem demasiadamente durante o calor intenso, por causa de sua incapacidade de transpirar.

Displasia Ectodérmica Congênita

Esta condição representa um grupo de distúrbios hereditários raros envolvendo tecidos de origem ectodérmica. Os dentes estão, parcial ou completamente, ausentes. Quase sempre os pêlos, as unhas e a pele são também gravemente afetados.

Síndrome da Ectrodactilia – Displasia Ectodérmica e das Fendas

A síndrome da ectrodactilia – displasia ectodérmica e das fendas – é um distúrbio congênito da pele herdado como um traço autossômico dominante. Ela envolve tanto os tecidos ectodérmicos quanto os mesodérmicos, sendo constituída por **displasia ectodérmica** associada à hipopigmentação da pele e dos pêlos, cabelo e sobrancelhas escassos, ausência de cílios, distrofia de unhas, hipodontia e microdontia, **ectrodactilia** e fenda labial e palatina.

Angiomas da Pele

Estas anomalias vasculares são defeitos do desenvolvimento nos quais persistem alguns vasos sangüíneos ou linfáticos primitivos, transitórios ou supranumerários. Os que são constituídos por vasos sangüíneos podem ser predominantemente arteriais, venosos ou **cavernosos**, mas são freqüentemente do tipo misto. Os angiomas compostos por vasos linfáticos são chamados de **linfangiomas císticos** ou **higromas císticos** (Capítulo 13). Os angiomas verdadeiros são tumores benignos de células endoteliais, geralmente constituídos por cordões maciços ou ocos; os cordões ocos contêm sangue. O *nevus flammeus* representa uma mancha plana, rosada ou vermelha, em forma de chama, que freqüentemente aparece na superfície posterior do pescoço. Uma **mancha cor de vinho do porto**, é um angioma maior e mais escuro que o *nevus flammeus*, quase sempre anterior ou lateral, na face e/ou no pescoço (Fig. 19-6). Esse hemangioma é nitidamente demarcado quando fica próximo ao plano mediano, enquanto o **angioma comum** (mancha rosada ou avermelhada) pode cruzar o plano mediano. Algumas vezes, uma mancha cor de vinho do porto na área de distribuição do nervo trigêmeo está associada a um tipo de angioma semelhante ao das meninges do cérebro (**síndrome de Sturge-Weber**). O hemangioma está entre as neoplasias mais comuns encontradas em recém-nascidos e crianças.

Albinismo

No **albinismo generalizado**, um traço recessivo autossômico, a pele, os pêlos e a retina não possuem pigmento; no entanto, a íris geralmente apresenta alguma pigmentação. O albinismo ocorre quando os melanócitos não produzem melanina por causa da falta da enzima tirosinase. No *albinismo localizado* – o **piebaldismo** – um traço autossômico dominante, há falta de melanina em partes da pele e/ou do cabelo.

Ausência da Pele

Em casos raros, pequenas áreas da pele deixam de se formar, tomando a aparência de úlceras. Normalmente, nestas áreas formam-se cicatrizes, a não ser que seja feito um enxerto de pele. A ausência de fragmentos de pele é mais comum no couro cabeludo.



Figura 19-6. Hemangioma (coloração em vinho do porto) em um bebê. (De Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 30th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

Glândulas Mamárias

As glândulas mamárias são um tipo modificado e altamente especializado de glândula sudorípara. Os **brotos mamários** começam a se desenvolver durante a sexta semana como invaginações compactas da epiderme que crescem em direção ao mesênquima subjacente (Fig. 19-7*C*). Estas alterações ocorrem em resposta a uma influência indutora do mesênquima. Os brotos mamários desenvolvem-se como invaginações das **cristas** (linhas) **mamárias** espessadas, que são faixas espessadas de ectoderma que se estendem das regiões axilares até às regiões inguinais (Fig. 19-7*A* e *B*). As cristas mamárias aparecem durante a quarta semana, mas normalmente persistem na espécie humana apenas na área peitoral, onde as mamas se desenvolvem (Fig. 19-7*B*). Cada broto primário logo dá origem a vários brotos mamários secundários, que se desenvolvem em ductos lactíferos e seus ramos (Fig. 19-7*D* e *E*). A canalização destes brotos é induzida pelos hormônios sexuais placentários que entram na circulação fetal. Este processo continua até o final da gestação, e a termo estão formados de 15 a 19 ductos lactíferos. O tecido conjuntivo fibroso e a gordura da glândula mamária desenvolvem-se do mesênquima circundante.

Durante o final do período fetal, a epiderme no local de origem da glândula mamária torna-se deprimida, formando uma **fosseta mamária** rasa (Fig. 19-7*E*). Nas crianças recém-nascidas, os mamilos não estão completamente formados e se apresentam deprimidos. Logo após o nascimento, os **mamilos** normalmente se elevam acima das fossetas mamárias por causa da proliferação do tecido conjuntivo que circunda a **aréola**, a área circular de pele em torno dos mamilos. As fibras musculares lisas do mamilo e da aréola diferenciam-se a partir das células mesenquimais situadas à sua volta.

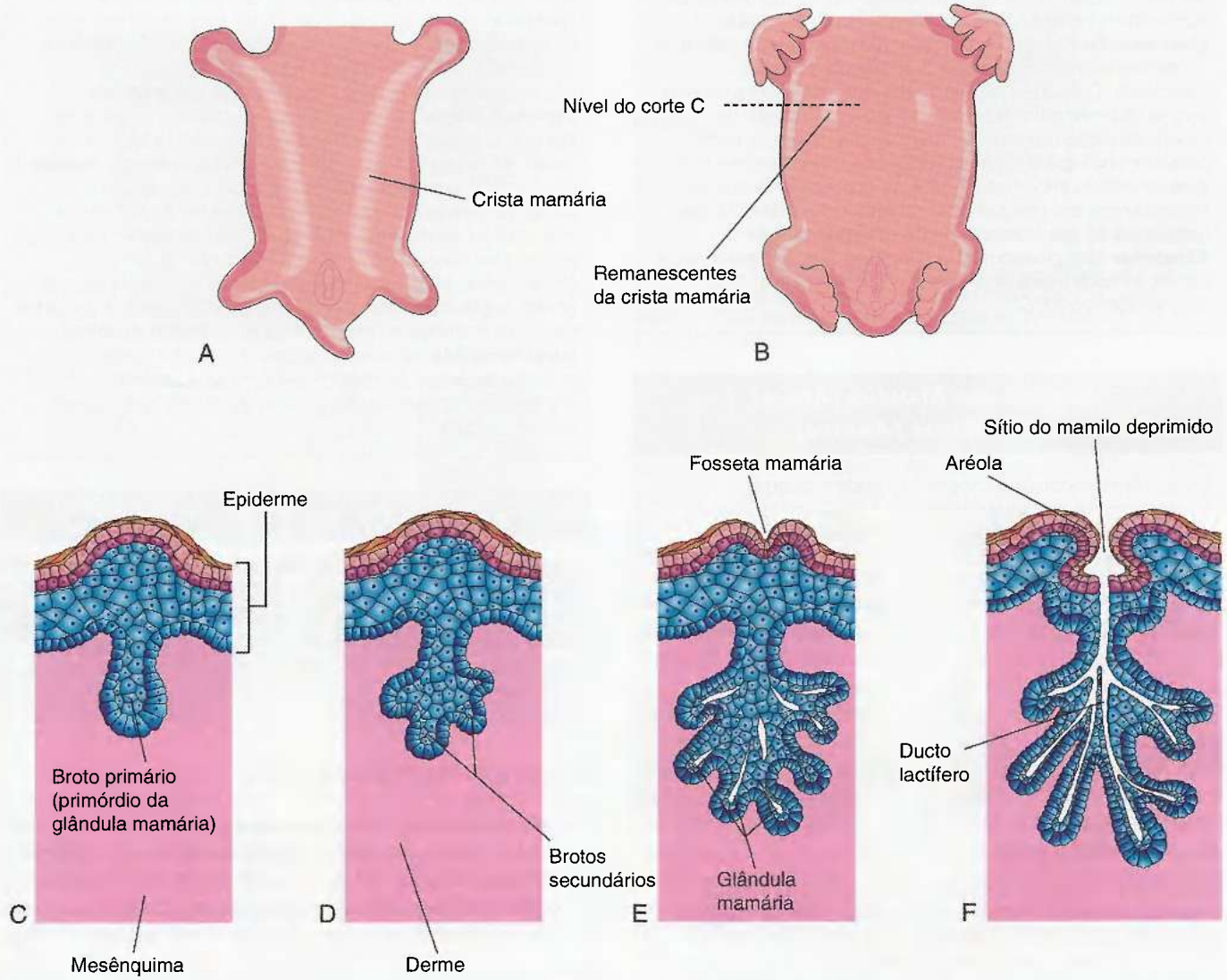


Figura 19-7. Desenhos representando o desenvolvimento das glândulas mamárias. **A,** Aspecto ventral de um embrião com cerca de 28 dias, mostrando as cristas mamárias. **B,** Aspecto semelhante, com 6 semanas, mostrando o remanescente destas cristas. **C,** Corte transversal de uma crista mamária no local onde uma glândula mamária está se desenvolvendo. **D** a **F,** Cortes semelhantes mostrando estágios sucessivos do desenvolvimento da mama entre a 12ª semana e o nascimento.

As **glândulas mamárias rudimentares** dos meninos e meninas recém-nascidos são idênticas e se apresentam muitas vezes aumentadas. Pode ser produzida uma certa quantidade de secreção, freqüentemente denominada de "leite de bruxa". Estas alterações transitórias são causadas pelos hormônios maternos que atravessam a membrana placentária e atingem a circulação fetal. A mama de recém-nascidos contém ductos lactíferos, mas nenhum alvéolo. Antes da puberdade, há pouca ramificação dos ductos. No sexo feminino, as mamas crescem rapidamente durante a puberdade (Fig. 19-8), sobretudo por causa do desenvolvimento das glândulas mamárias e do acúmulo de gordura associado a elas. O desenvolvimento pleno ocorre em torno dos 19 anos de idade (Fig. 19-8*E*). Os ductos lactíferos da mama masculina continuam rudimentares no decorrer da vida.

Ginecomastia

No sexo masculino, as glândulas mamárias rudimentares normalmente não sofrem desenvolvimento pós-natal. A **ginecomastia** (Gr. *gyne*, mulher + *mastos*, mama) refere-se ao desenvolvimento excessivo do tecido mamário masculino. Durante a metade da puberdade, cerca de dois terços dos meninos desenvolvem graus variáveis de hiperplasia das mamas. A hiperplasia subareolar pode persistir por alguns meses até 2 anos. Nos meninos com ginecomastia, encontra-se uma proporção diminuída de testosterona em relação ao estradiol. Cerca de 80% dos indivíduos do sexo masculino com a **síndrome de Klinefelter** têm ginecomastia (Capítulo 20). Em geral, esta condição está associada com um complemento cromossômico XXY.

Ausência dos Mamilos (Atelia) e das Mamas (Amastia)

Estas raras anomalias congênitas podem ocorrer bilateralmente ou unilateralmente. Resultam de falha no desenvolvimento ou no desaparecimento das cristas mamárias. Podem resultar também da falta de formação do broto mamário. A **hipoplasia da mama** é mais comum, freqüentemente encontrada em associação com agenesia gonadal e síndrome de Turner (Capítulo 20).

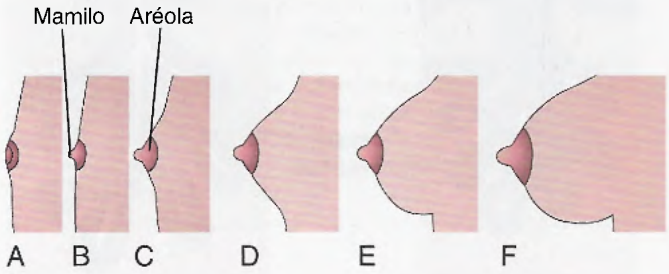


Figura 19-8. Desenhos esquemáticos representando estágios progressivos do desenvolvimento pós-natal da mama. **A,** Recém-nascida. **B,** Criança. **C,** Início da puberdade. **D,** Final da puberdade. **E,** Jovem adulta. **F,** Mulher grávida. Observe que o mamilo está invertido ao nascimento (**A**). Normalmente, ele se eleva durante a infância para formar o mamilo normal. A falta de ocorrência deste processo dá origem a um mamilo invertido. Durante a puberdade (12 a 15 anos), as mamas tornam-se maiores por causa do desenvolvimento das glândulas mamárias e do aumento do depósito de gordura.

Aplasia da Mama

Após a puberdade, freqüentemente as mamas de uma mulher diferem um pouco de tamanho. Diferenças acentuadas são consideradas como anomalias, pois ambas as glândulas são expostas aos mesmos hormônios durante a puberdade. Nestes casos, freqüentemente também ocorre a associação do desenvolvimento rudimentar de músculos, usualmente o grande peitoral (Capítulo 15).

Mamas e Mamilos Supranumerários

Uma mama extra (**polimastia**) ou um mamilo extra (**politelia**) ocorre em cerca de 1% da população feminina (Fig. 19-9), sendo uma condição hereditária. Geralmente, uma mama ou um mamilo extra se desenvolve imediatamente inferior à mama normal. Os **mamilos supranumerários** também são relativamente comuns no sexo masculino; freqüentemente são confundidos com sinais de nascença (Fig. 19-10). Mais raramente, **mamas** ou mamilos **supranumerários** aparecem nas regiões axilar ou abdominal das mulheres. Nestas posições, os mamilos ou as mamas desenvolvem-se de brotos mamários extras que surgem ao longo das cristas mamárias. Usualmente, eles se tornam óbvios nas mulheres quando ocorre a gravidez. Cerca de um terço das pessoas afetadas tem dois mamilos ou mamas extras. O **tecido mamário supranumerário** raramente ocorre em outra localização que não ao longo do trajeto das cristas mamárias. Provavelmente, ele se desenvolve de tecido que migrou destas cristas.

Mamilos Invertidos

As vezes, os mamilos não se elevam acima da superfície da pele; isto é, permanecem na sua localização neonatal (Figs. 19-7*F* e 19-8*A*). Os mamilos invertidos podem tornar difícil a amamentação; no entanto, diversas técnicas de amamentação podem ser usadas para reduzir esta dificuldade.

Desenvolvimento dos Pêlos

Os pêlos começam a se desenvolver no início do período fetal (da 9ª à 12ª semana), mas só são facilmente identificados em torno da 20ª semana (Fig. 19-3). Os pêlos são reconhecíveis, em primeiro lugar, nas sobrancelhas, no lábio superior e no queixo. Um folículo piloso começa como uma proliferação do estrato germinativo da epiderme e se estende para a derme subjacente (Fig. 19-3). O **broto do pêlo** logo toma a forma de uma clava, formando o **bulbo piloso**. As células epiteliais deste bulbo constituem a **matriz germinativa**, que mais tarde produz o



Figura 19-9. Criança do sexo feminino com um mamilo extra do lado esquerdo (politelia). (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)



Figura 19-10. Fotografia de um homem com politelia (mamilos extras) nas regiões axilar e das coxas. Os detalhes são ampliações dos mamilos situados à esquerda (*setas*). A *linha tracejada* indica a posição original da crista mamária esquerda, ao longo da qual se desenvolveram os mamilos extras. (Cortesia do Dr. Kunwar Bhatnagar, Professor of Anatomy, School of Medicine, University of Louisville, Louisville, KY.)

pêlo. O bulbo piloso (primórdio da raiz do pêlo) é logo invaginado por uma pequena papila do pêlo mesenquimal (Figs. 19-3 e 19-11). As células periféricas do folículo piloso em desenvolvimento formam a **bainha epitelial da raiz**, e as células mesenquimais circundantes diferenciam-se na **bainha dérmica da raiz**. À medida que as células da matriz germinativa proliferam, elas são empurradas em direção à superfície, onde se queratinizam, formando a **haste do pêlo.** Ao final da 12ª semana, os pêlos já atingem a superfície da epiderme das sobrancelhas e do lábio superior.



Figura 19-11. Micrografia de um corte longitudinal de um folículo capilar com sua raiz capilar (R) e papila (P) (x132). (De Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.)

Os primeiros pêlos que aparecem – o **lanugo** – são finos, macios e discretamente pigmentados. O laguno começa a aparecer ao final da 12ª semana e é abundante da 17ª à 20ª semanas. Estes pêlos contribuem para manter a *vernix caseosa* sobre a pele. Durante o período perinatal, o lanugo é substituído por pêlos mais grossos. Estes pêlos persistem sobre a maior parte do corpo, exceto nas regiões axilar e pubiana, onde, na puberdade, são substituídos por pêlos terminais ainda mais grossos. No sexo masculino, pêlos grossos semelhantes aparecem também na face e freqüentemente no tórax.

Os **melanoblastos** migram para os bulbos pilosos e diferenciam-se em **melanócitos.** Na matriz germinativa, a melanina produzida por estas células é transferida para as células formadoras do pêlo, várias semanas antes do nascimento. O conteúdo relativo da **melanina** é responsável pelas diferentes cores dos pêlos. Os **músculos eretores do pêlo,** pequenos feixes de fibras musculares lisas, diferenciam-se do mesênquima que circunda o folículo piloso e se prendem à bainha dérmica da raiz dos folículos pilosos e à camada papilar da derme (Fig. 19-3). As contrações dos músculos eretores dos pêlos deprimem a pele sobre a sua área de inserção e a elevam em torno das hastes dos pêlos, dando à superfície da pele um aspec-

to arrepiado. Na axila e em certas partes da face, os músculos eretores dos pêlos são pouco desenvolvidos. Os pêlos que formam as sobrancelhas e os cílios não têm músculos eretores.

Alopecia

A ausência ou a perda de pêlos do couro cabeludo pode ocorrer isolada ou associada a outras anomalias da pele e de seus anexos. A **alopecia congênita** pode ser causada pela falta do desenvolvimento dos folículos pilosos, ou pode resultar da produção de pêlos de má qualidade pelos folículos.

Hipertricose

O **excesso dos pêlos** resulta do desenvolvimento de folículos pilosos supranumerários ou da persistência dos pêlos, que normalmente desaparecem durante o período perinatal. Ela pode ser localizada (p. ex., nos ombros e nas costas) ou difusa (Fig. 19-5*A*). A **hipertricose** localizada está freqüentemente associada à espinha bífida oculta.

Pili Torti

Neste distúrbio familiar, os pêlos são torcidos e dobrados (L. *tortus*, torto). Outros defeitos ectodérmicos (p. ex., unhas deformadas) podem estar associados a esta condição. Normalmente, os *pili torti* são inicialmente identificados dos 2 aos 3 anos de idade.

Desenvolvimento das Unhas

As unhas dos pés e das mãos começam a se desenvolver nas pontas dos dedos em torno de 10 semanas (Fig. 19-12). O desenvolvimento das **unhas dos dedos das mãos** precede o das **unhas dos pés** em cerca de 4 semanas (Capítulo 6). Os primórdios das unhas aparecem como áreas espessadas, ou campos de epiderme, na ponta de cada dedo. Mais tarde, estes **campos das unhas** migram para a superfície dorsal, levando sua inervação a partir da superfície ventral. Os campos das unhas são cercados lateral e proximalmente por pregas da epiderme, as **pregas ungueais**. Células da prega ungueal proximal crescem sobre o campo da unha e se tornam queratinizadas, formando a **placa ungueal** (Fig. 19-12*B*). Inicialmente, a unha em desenvolvimento é recoberta por camadas superficiais de epiderme, o **eponíquio** (cutícula). Este degenera mais tarde, deixando a unha exposta, com exceção da sua base, onde persiste como a **cutícula**. A pele abaixo da margem livre da unha é o **hiponíquio**. As unhas dos dedos das mãos atingem as pontas dos dedos em torno de 32 semanas; as dos dedos dos pés atingem as pontas dos dedos em torno de 36 semanas. As unhas que não atingiram as pontas dos dedos até o nascimento indicam prematuridade.

Anoníquia Congênita

A **ausência das unhas** ao nascimento é extremamente rara. A anoníquia resulta da falta de formação dos campos das unhas ou da incapacidade das pregas ungueais de formarem as placas ungueais. A anomalia é permanente. Pode estar associada à ausência congênita ou ao desenvolvimento muito precário dos pêlos e a anormalidades dos dentes. A anoníquia pode estar restrita a uma ou mais unhas dos dedos das mãos e/ou dos pés.

Unhas Deformadas

Este distúrbio ocorre ocasionalmente e pode ser uma manifestação de uma doença generalizada da pele ou de uma doença sistêmica. Há várias doenças congênitas com defeitos das unhas.

Desenvolvimento dos Dentes

Normalmente desenvolvem-se dois conjuntos de dentes: a dentição primária, ou **dentes decíduos**, e a dentição secundária, ou **dentes permanentes**. Os dentes desenvolvem-se: do ectoderma oral, do mesoderma e de células da crista neural.

O **esmalte** é originado do ectoderma da cavidade oral; todos os outros tecidos diferenciam-se a partir do mesênquima circundante derivado do mesoderma e das células da crista neural. Evidências experimentais sugerem que as **células da crista neural** são marcadas com informações morfogenéticas antes ou logo depois de migrarem da

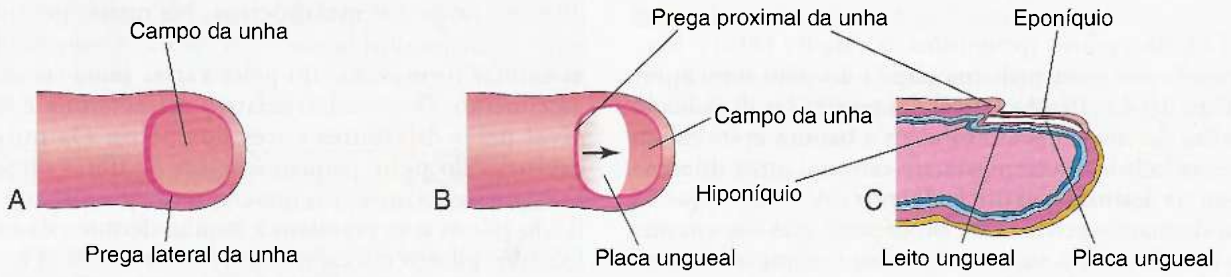


Figura 19-12. Esquemas representando estágios sucessivos do desenvolvimento da unha do dedo da mão. **A,** A primeira indicação de uma unha é um espessamento da epiderme, o campo da unha, na ponta do dedo. **B,** À medida que a placa ungueal se desenvolve, ela cresce lentamente em direção à ponta do dedo. **C,** A unha atinge a extremidade do dedo em torno de 32 semanas.

crista neural. Com o crescimento da mandíbula e do maxilar para acomodar os dentes em desenvolvimento, a forma da face se altera.

A **odontogênese** (o desenvolvimento dos dentes) é uma propriedade do epitélio oral. O desenvolvimento dos dentes é um processo contínuo, envolvendo a indução recíproca entre o mesênquima da crista neural e o epitélio oral de revestimento. Ele é dividido em estágios, com base no aspecto do dente em desenvolvimento. Os primeiros brotos dentários aparecem na região mandibular anterior; o desenvolvimento dentário subseqüente ocorre na região maxilar anterior e, então, progride posteriormente em ambas as arcadas. O desenvolvimento dos dentes continua durante anos após o nascimento (Tabela 19-1). A primeira indicação do desenvolvimento dos dentes ocorre no início da sexta semana, como um espessamento do epitélio oral, um derivado do ectoderma de superfície.

Tabela 19-1. Ordem e Época Normal da Erupção dos Dentes e da Queda dos Dentes Decíduos

DENTE	ÉPOCA NORMAL DE ERUPÇAO	ÉPOCA DA QUEDA
Decíduo		
Incisivo central	6-8 meses	6-7 anos
Incisivo lateral	8-10 meses	7-8 anos
Canino	16-20 meses	10-12 anos
Primeiro molar	12-16 meses	9-11 anos
Segundo molar	20-24 meses	10-12 anos
Permanente*		
Incisivo central	7-8 anos	
Incisivo lateral	8-9 anos	
Canino	10-12 anos	
Primeiro pré-molar	10-11 anos	
Segundo pré-molar	11-12 anos	
Primeiro molar	6-7 anos	
Segundo molar	12 anos	
Terceiro molar	13-25 anos	

* Os dentes permanentes não caem. Se não forem cuidados adequadamente, ou caso se desenvolva doença gengival, pode ser necessário extraí-los.
Modificado de Moore KL, Dalley AF: Clinically Oriented Anatomy, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2006.

Estas faixas em forma de U – as **lâminas dentárias** – seguem a curvatura da mandíbula e do maxilar primitivos (Figs. 19-13*A* e 19-14*A*).

Estágio de Broto do Desenvolvimento Dentário

Cada lâmina dentária forma 10 centros de proliferação, a partir dos quais crescem saliências – os **brotos dentários** – para dentro do mesênquima subjacente (Figs. 19-13*B* e 19-14*B*). Estes brotos dentários dão origem aos primeiros dentes, ou **dentes decíduos**, que receberam este nome porque caem durante a infância (Tabela 19-1). Os brotos dentários dos **dentes permanentes**, precedidos por dentes decíduos, começam a aparecer com cerca de 10 semanas, provenientes de extensões profundas da lâmina dentária (Fig. 19-14*D*). Eles se desenvolvem na face lingual (na direção da língua), em relação aos **brotos dentários decíduos**. Os molares permanentes, que não têm predecessores temporários, desenvolvem-se como brotos a partir de extensões posteriores das **lâminas dentárias** (faixas horizontais). Os brotos dentários dos dentes permanentes aparecem em momentos diferentes, sobretudo durante o período fetal. Os brotos do segundo e do terceiro molar permanente desenvolvem-se após o nascimento. Os dentes decíduos possuem coroas bem desenvolvidas no nascimento (Fig. 19-14*G*), ao passo que os dentes permanentes continuam como brotos dentários.

Estágio de Capuz do Desenvolvimento Dentário

Quando cada broto dentário é invaginado pelo mesênquima – o **primórdio da papila dentária e do folículo dentário** – ele toma a forma de um capuz (Fig. 19-15). O derivado ectodérmico do dente em desenvolvimento, o **órgão do esmalte**, finalmente produzirá esmalte. A parte interna de cada dente em forma de capuz, a **papila dentária**, é o primórdio da polpa do dente. Juntos, a papila dentária e o órgão do esmalte formam o germe dentário. A *camada externa de células* do órgão do esmalte é o **epitélio externo do esmalte**, e a *camada interna de células* que reveste o "capuz" é o **epitélio interno do esmalte** (Fig. 19-14*D*). O eixo central de células dispostas frouxamente entre as camadas do epitélio do esmalte é o **retículo do**

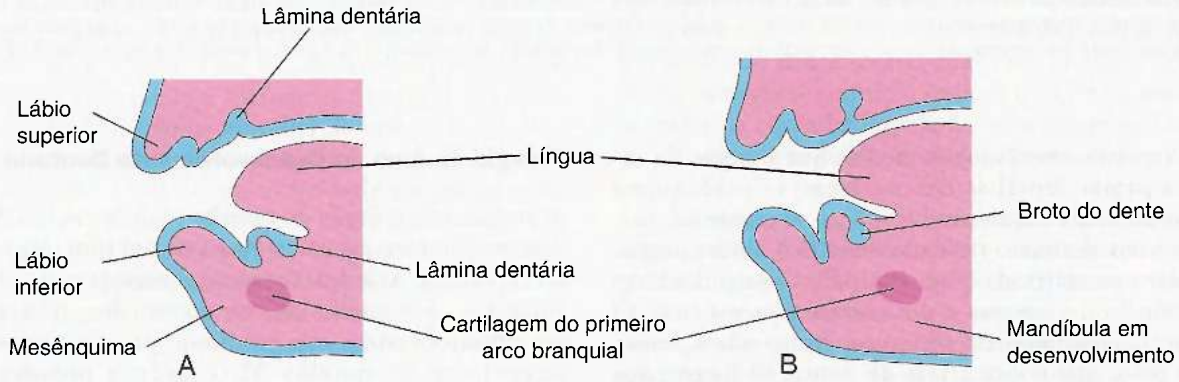


Figura 19-13. Desenhos esquemáticos de secções sagitais através das arcadas em desenvolvimento. **A,** Início da sexta semana mostrando as lâminas dentárias. **B,** Mais tarde, no final da sexta semana, mostrando os brotos dos dentes formando-se a partir das lâminas dentárias.

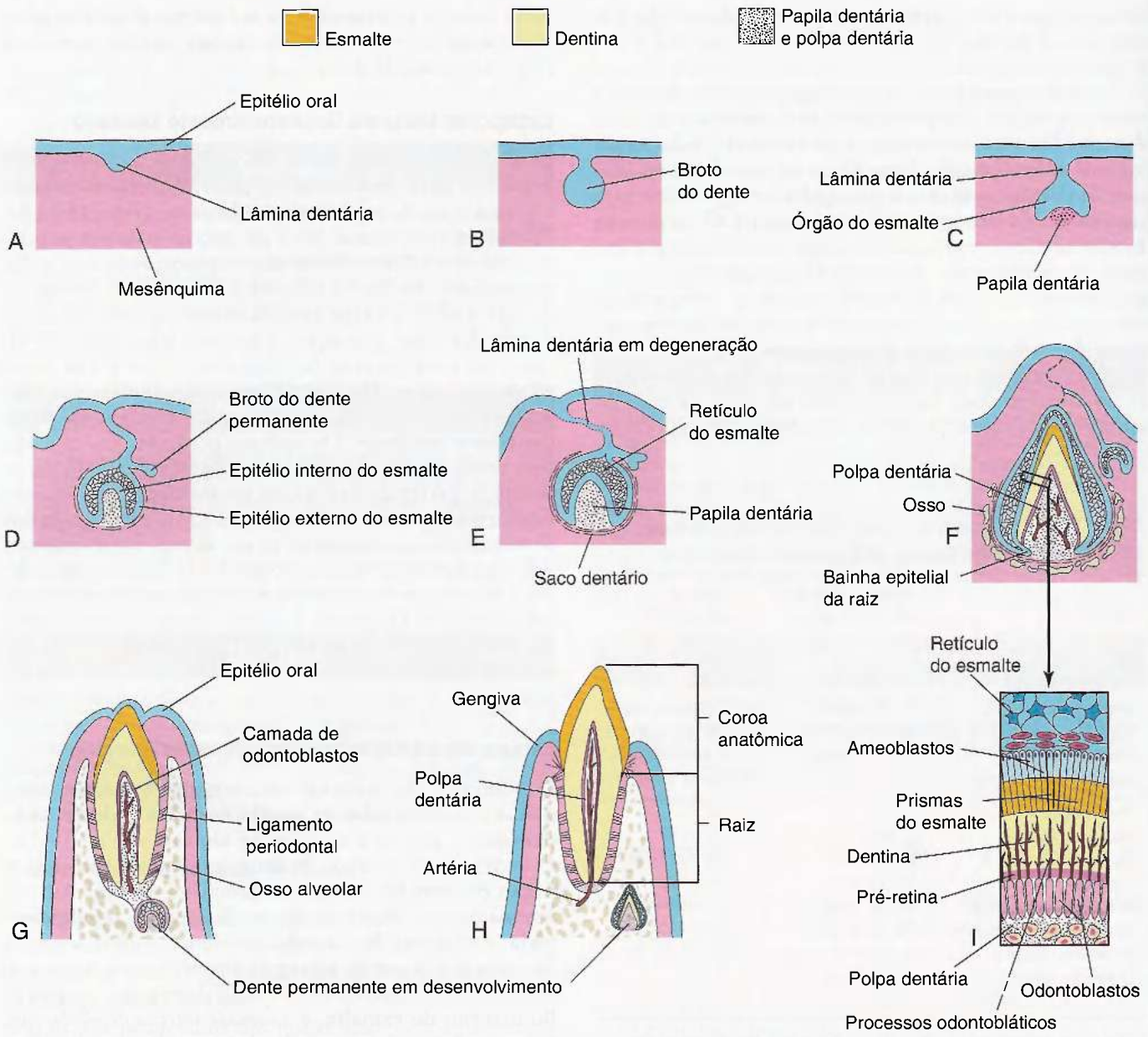


Figura 19-14. Desenhos esquemáticos de cortes sagitais ilustrando estágios sucessivos do desenvolvimento e da erupção de um dente incisivo. **A,** Com 6 semanas, mostrando a lâmina dentária. **B,** Com 7 semanas, mostrando o broto do dente, desenvolvendo-se a partir da lâmina dentária. **C,** Com 8 semanas, mostrando o estágio de capuz do desenvolvimento do dente. **D,** Com 10 semanas, mostrando o início do estágio de sino de um dente decíduo e o estágio de broto de um dente permanente. **E,** Com 14 semanas, mostrando o estágio de sino avançado do desenvolvimento do dente. Observe que a conexão (lâmina dentária) do dente com o epitélio oral está degenerando. **F,** Com 28 semanas, mostrando as camadas do esmalte e da dentina. **G,** Com 6 meses após o nascimento, mostrando a erupção inicial do dente. **H,** Com 18 meses após o nascimento, mostrando um incisivo decíduo com a erupção completa. O dente incisivo permanente agora tem uma coroa bem desenvolvida. **I,** Corte de um dente em desenvolvimento, mostrando os ameloblastos (formadores de esmalte) e os odontoblastos (formadores da dentina).

esmalte (retículo estrelado). À medida que o órgão do esmalte e a papila dental se desenvolvem, o mesênquima em torno do dente em desenvolvimento se condensa, formando o **saco dentário** (folículo dentário), uma estrutura capsular vascularizada (Fig. 19-14*E*). O saco dentário é o primórdio do *cemento* e do *ligamento periodontal*. O **cemento** (L. *cementum*) é o tecido conjuntivo duro, semelhante a osso, que cobre a raiz do dente. O **ligamento periodontal** é o tecido conjuntivo fibroso que circunda a raiz do dente, prendendo-a ao osso alveolar (Fig. 19-14*G*).

Estágio de Sino do Desenvolvimento Dentário

À medida que o órgão do esmalte se diferencia, o dente em desenvolvimento assume a forma de um sino (Figs. 19-14*D* e *E* e 19-15). As células mesenquimais da papila dentária, adjacentes ao epitélio interno do esmalte, diferenciam-se em **odontoblastos**, que produzem pré-dentina e a depositam junto ao epitélio. Mais tarde, a **pré-dentina** se calcifica e se transforma em dentina, o segundo tecido mais duro do corpo. À medida que a dentina se torna mais

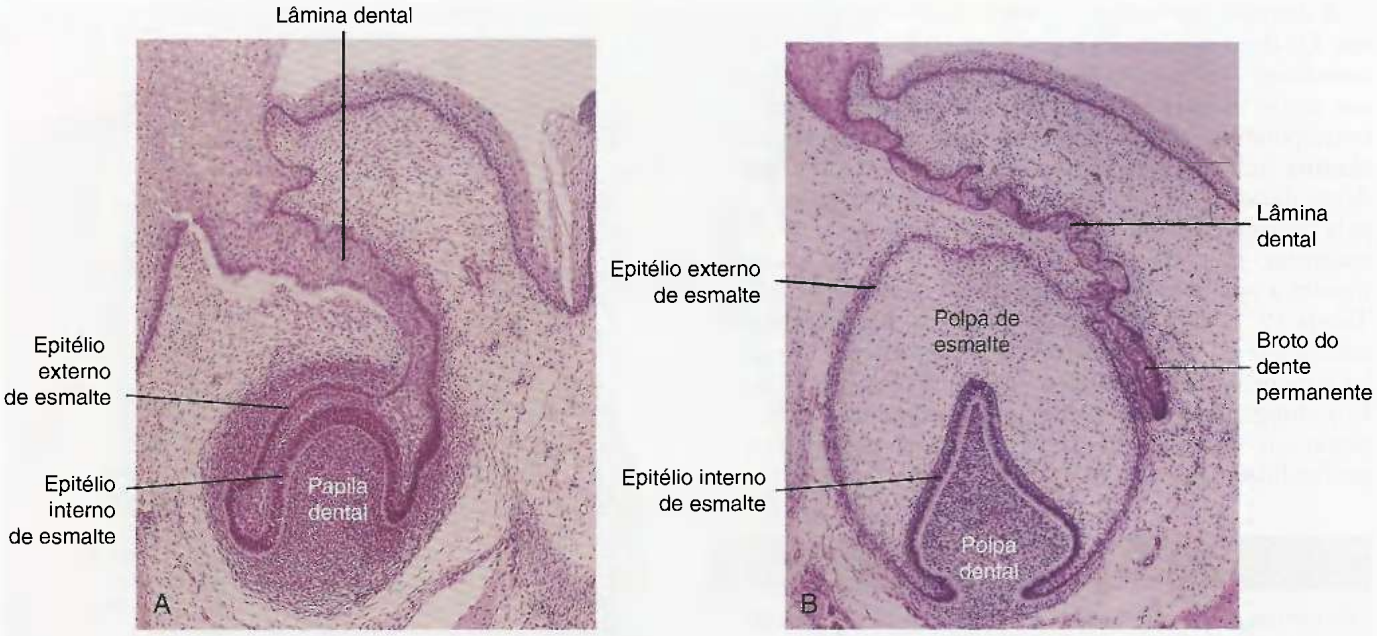


FIGURA 19-15. Fotomicrografia do primórdio de um dente incisivo inferior. **A,** Em um feto de 12 semanas (estágio em sino inicial). Um órgão de esmalte se forma, e a papila dental se desenvolve por baixo. **B,** Primórdio de um dente incisivo inferior em um feto de 15 semanas (estágio em sino avançado). Observe as camadas interna e externa de esmalte, a papila dental e o broto do dente permanente. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embriology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

espessa, os odontoblastos retrocedem em direção ao centro da papila dentária; entretanto, seus processos citoplasmáticos digitiformes – os **processos odontoblásticos** (ou processos de Tomes) – permanecem contidos na dentina (Fig. 19-14*F* e *I*). O esmalte é o tecido mais duro do corpo e reveste a dentina a fim de protegê-la, impedindo que seja fraturada (Fig. 19-16). A cor do esmalte se baseia na espessura e na cor da dentina subjacente.

As células do *epitélio interno do esmalte* diferenciam-se em **ameloblastos**, que produzem esmalte sob a forma de prismas (bastonetes) sobre a dentina. À medida que o esmalte cresce, os ameloblastos regridem em direção ao *epitélio externo do esmalte*. A formação do esmalte e da dentina começa na ponta (cúspide) do dente e progride em direção à futura raiz.

A **raiz do dente** começa a se desenvolver depois que a formação da dentina e do esmalte já progrediu bastante (Fig. 19-17). Os epitélios interno e externo do esmalte unem-se na região do **colo do dente**, onde formam uma prega, a **bainha epitelial da raiz** (junção cemento-esmalte) (Fig. 19-14*F*). Esta bainha cresce para dentro do mesênquima e inicia a formação da raiz. Os *odontoblastos* adjacentes à bainha epitelial da raiz formam dentina, que é contínua com a da coroa. À medida que a dentina se espessa, ela reduz a **cavidade da polpa** a um estreito **canal da raiz**, pelo qual passam os vasos e os nervos (Fig. 19-14*H*). As células internas do saco dental diferenciam-se em **cementoblastos**, que produzem o cemento, restrito à raiz. O cemento é depositado sobre a dentina da raiz e continua-se com o esmalte no colo do dente.

Com o desenvolvimento dos dentes e a ossificação da mandíbula e da maxila, as células externas do saco dental também se tornam ativas na formação óssea. Cada dente logo é cercado por osso, exceto sobre sua coroa. O dente é mantido no seu **alvéolo** (cavidade óssea) pelo forte **ligamento periodontal**, um derivado do saco dental (Fig. 19-14*G* e *H*). O ligamento periodontal está localizado entre o cemento da raiz e o alvéolo ósseo. Algumas fibras deste ligamento estão incluídas no cemento, e outras na parede óssea do alvéolo.

Erupção do Dente

À medida que os **dentes decíduos** se desenvolvem, eles iniciam um movimento lento e contínuo em direção à cavidade oral (Fig. 19-14*G*). O processo chamado **erupção** é resultante da emersão do dente de sua posição de desenvolvimento na mandíbula até a sua posição funcional na boca. Geralmente, os **dentes da mandíbula** irrompem antes dos da **maxila**, e os dentes das meninas usualmente irrompem mais cedo que os dentes dos meninos. A dentição da criança contém **20 dentes decíduos**. À medida que a raiz do dente cresce, sua coroa irrompe, gradativamente, através do epitélio oral. A porção da mucosa oral ao redor da coroa irrompida forma a **gengiva**. Usualmente, a erupção dos dentes decíduos ocorre entre o 6º e o 24º mês após o nascimento (Tabela 19-1). Geralmente, os dentes mediais ou **incisivos centrais** da mandíbula irrompem de 6 a 8 meses após o nascimento, mas em algumas crianças este processo pode começar somente aos 12 ou 13 meses. Apesar disto, normalmente, nas crianças sadias, todos os 20 dentes decíduos estão presentes ao final do segundo ano. O retardo na erupção de todos os dentes pode indicar um distúrbio sistêmico ou nutricional, como o hipopituitarismo ou hipotireoidismo.

A dentição permanente completa consiste em 32 dentes. Os **dentes permanentes** desenvolvem-se de modo semelhante ao descrito para os dentes decíduos. Quando um dente permanente cresce, a raiz do dente decíduo correspondente é gradativamente reabsorvida por **osteoclastos** (odontoclastos). Conseqüentemente, quando o dente decíduo cai, ele é constituído apenas pela coroa e pela porção superior da raiz. Geralmente, os dentes permanentes começam a aparecer durante o sexto ano e continuam a aparecer até a idade adulta jovem (Fig. 19-18; Tabela 19-1). A forma da face é afetada pelo desenvolvimento dos seios paranasais e pelo crescimento do maxilar e da mandíbula para acomodar os dentes (Capítulo 9). É o alongamento dos **processos alveolares** (cavidades ósseas que sustentam os dentes) que causa um aumento da profundidade da face durante a infância.

Dentes Natais

Os dentes natais são os que já irromperam ao nascimento (L. *natus*, nascimento). Há, geralmente, dois dentes na posição dos incisivos mandibulares. Dentes natais são observados em cerca de um em 2.000 recém-nascidos. Os dentes natais podem produzir desconforto materno durante o aleitamento. Além disso, a língua da criança pode ser lacerada ou os dentes podem se destacar e ser aspirados; por estas razões às vezes os dentes natais são extraídos. Como estes dentes deciduais tiveram erupção prematura, pode ser necessário o uso de um espaçador para evitar que os demais dentes nasçam sobrepostos.

Hipoplasia do Esmalte

A formação defeituosa do esmalte causa depressões e/ou fissuras no esmalte (Figs. 19-19 e 19-20*A*). Estes defeitos resultam de distúrbios temporários na formação do esmalte. Vários fatores podem lesar os ameloblastos, os formadores do esmalte (p. ex., deficiência nutricional, tetraciclina e doenças infecciosas, como o sarampo). O **raquitismo** durante o período crítico do desenvolvimento dos dentes permanentes (6-12 semanas) é uma causa comum da hipoplasia do esmalte. O raquitismo, uma doença em que as crianças apresentam deficiência de vitamina D, é caracterizado por distúrbios da ossificação das cartilagens epifisárias e pela desorientação das células nas metáfises (Capítulo 14).

Variações da Forma dos Dentes

Dentes de forma anormal são relativamente comuns (Figs. 19-19*A* a *G* e 19-20*A* a *E*). Algumas vezes aparecem massas esféricas de esmalte – **pérolas de esmalte** – na raiz de um dente, que separa a coroa do esmalte. Elas são formadas por **grupos de ameloblastos aberrantes**. Em outros casos, os dentes incisivos laterais da maxila podem ter uma forma estreita e afilada (incisivos em pregador). A **sífilis congênita** afeta a diferenciação dos dentes permanentes, resultando em incisivos em forma de saca-rolha, com depressões centrais nos seus bordos incisivos. Os molares também são afetados e são chamados **molares de amora** devido às suas características.

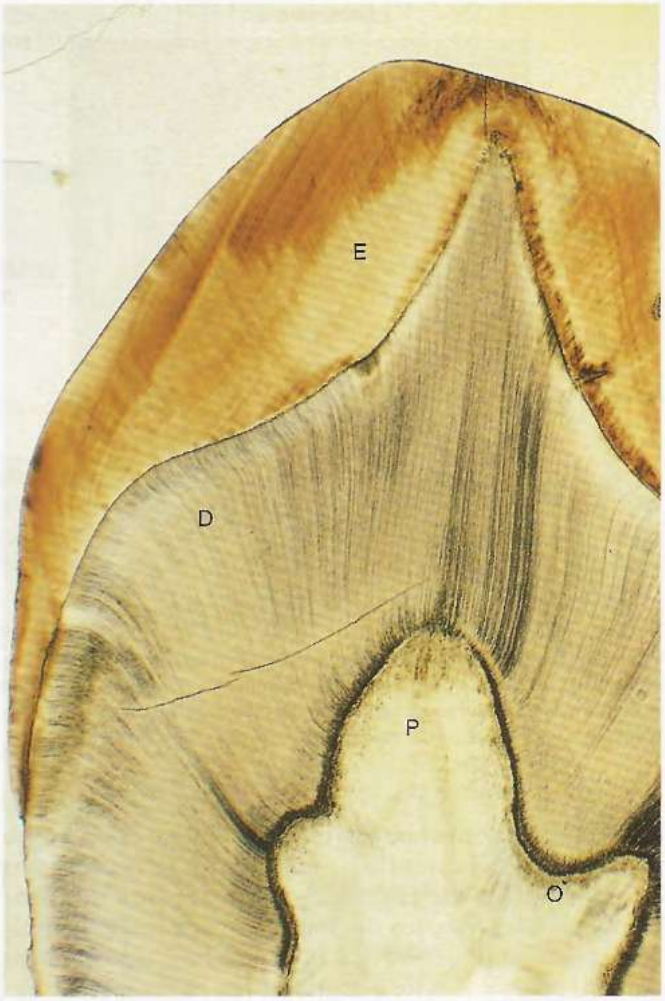


Figura 19-16. Fotomicrografia da coroa e do colo de um dente (17×). Observe o esmalte (E), a dentina (D), a polpa dentária (P) e os odontoblastos (O). (De Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.)

Anormalidades Numéricas

Um ou mais **dentes supranumerários** podem se desenvolver, ou o número normal de dentes pode deixar de se formar (Fig. 19-19). Geralmente, os dentes supranumerários se desenvolvem na área dos incisivos maxilares, modificando a posição e a erupção dos dentes normais. Em geral, os dentes extras irrompem posteriormente aos normais (ou podem permanecer sem erupção). Na **anodontia parcial**, estão ausentes um ou mais dentes. Freqüentemente, a ausência congênita de um ou mais dentes é um traço familiar. Na **anodontia total**, nenhum dente se desenvolve; esta condição, muito rara, está geralmente associada à displasia ectodérmica congênita.

Ocasionalmente, um broto de dente se divide parcial ou completamente, formando dois dentes separados. Um broto de dentes parcialmente dividido é chamado **geminação**. O resultado é um **macrodonte** ou megadonte (dente grande) com um sistema de canal da raiz em comum. Se o broto do dente se divide de forma completa em dois dentes separados, o resultado é um dente

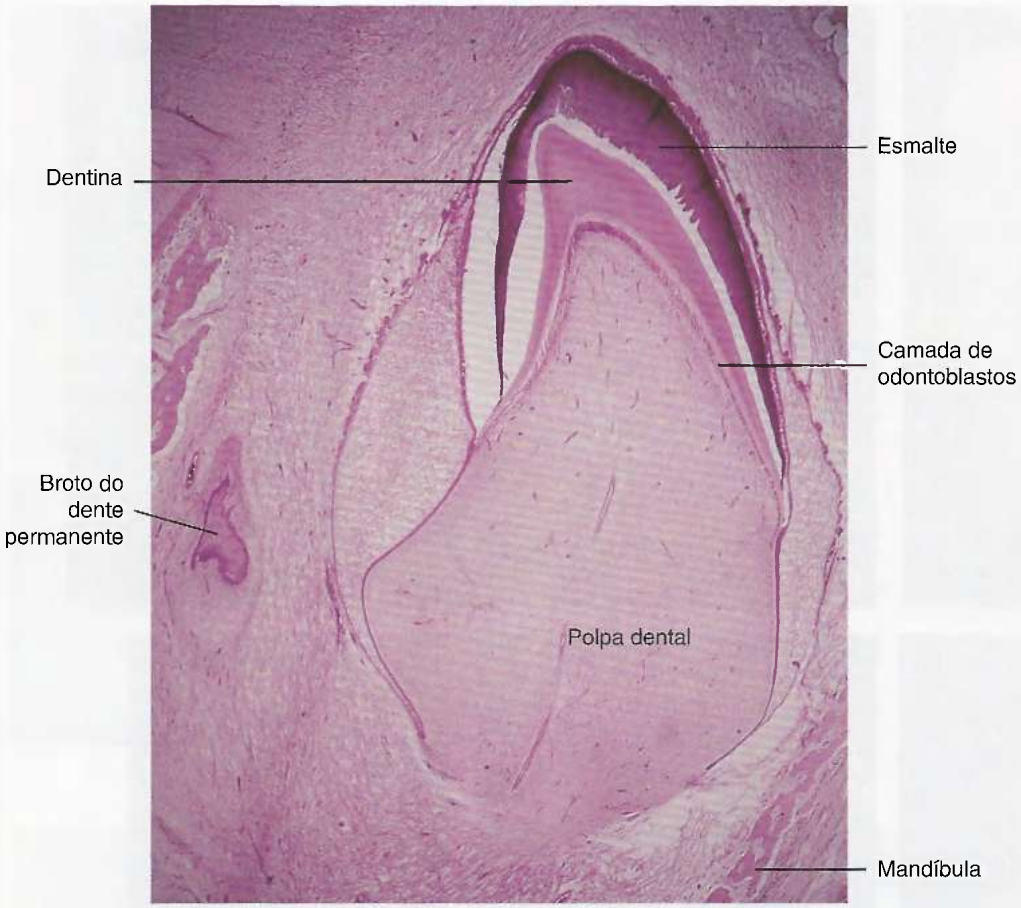


Figura 19-17. Fotomicrografia de um corte de um dente incisivo inferior em um feto a termo. As camadas de esmalte e dentina e a polpa estão demarcadas de forma clara. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)



Figura 19-18. Fotografia do crânio de uma criança de 4 anos de idade. Uma porção do osso foi removida para mostrar a relação dos dentes permanentes em desenvolvimento com os dentes decíduos já presentes.

adicional na dentição. A fusão de dois dentes resulta em um dente a menos na dentição. A condição pode ser diferenciada por radiografia da geminação por dois sistemas de canal da raiz separados encontrados na fusão.

Dentes de Tamanho Anormal

Os distúrbios durante a diferenciação dos dentes podem resultar em alterações grosseiras da morfologia dental, como a macrodontia (dentes grandes) e a microdontia (dentes pequenos).

Cisto Dentígero

Pode ocorrer o desenvolvimento de um cisto na mandíbula, no maxilar ou no seio maxilar, contendo um dente que não irrompeu. O cisto dentígero (que contém o dente) forma-se por causa da degeneração cística do retículo do órgão do esmalte de um dente não irrompido. A maioria dos cistos fica situada profundamente na arcada e está associada a dentes secundários ectópicos ou malformados que não irromperam.

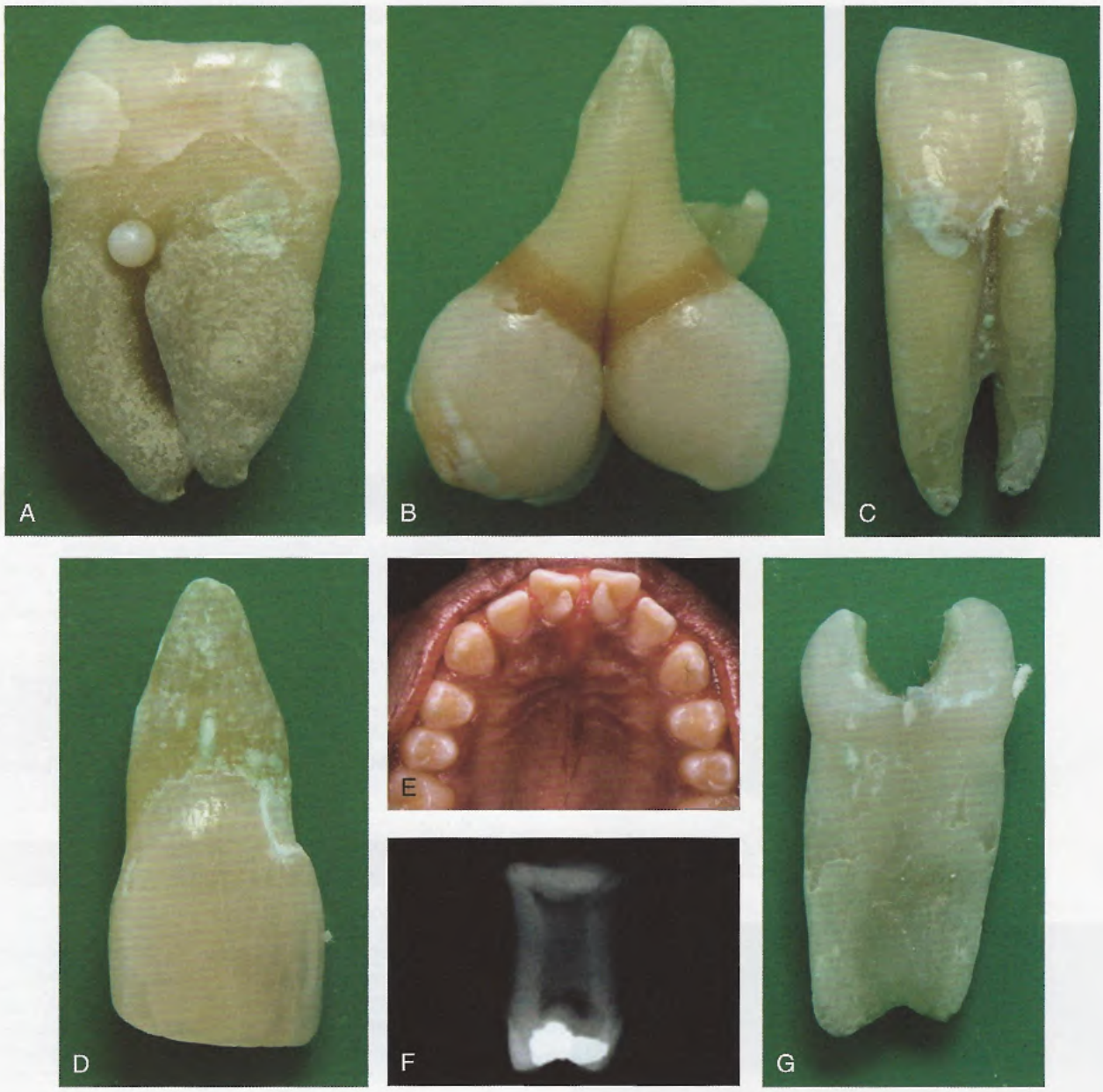


Figura 19-19. Fotografias mostrando algumas anomalias comuns do dente. **A,** Pérola de esmalte (bifurcação de um terceiro molar maxilar permanente). **B,** Geminação e mancha de tetraciclina (terceiro molar maxilar). **C,** Fusão (incisivos central e lateral permanentes mandibulares). **D,** Raiz anormalmente pequena (microdonte incisivo central maxilar permanente). **E,** Dente invaginado (cúspide em garra sobre a superfície lingual do incisivo central maxilar permanente). **F,** Taurodontismo (radiografia da superfície medial do segundo molar maxilar permanente). **G,** Fusão (incisivos primários mandibulares central e lateral). Cortesia de Dr. Blaine Cleghorn, Faculty of Dentistry, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada.)

Amelogenesis Imperfecta

A *amelogenesis imperfecta* constitui um grupo complexo de pelo menos 14 diferentes casos clínicos que envolvem **anomalias** de desenvolvimento **na formação do esmalte** na ausência de qualquer distúrbio sistêmico. Este é um **defeito ectodérmico congênito herdado** que afeta primeiramente apenas o esmalte, que pode se apresentar hipoplásico, hipocalcificado ou hipomaduro. Dependendo do tipo de *amelogenesis imperfecta*, o esmalte pode estar duro ou mole, furado ou liso, fino ou com espessura normal A incidência da *amelogenesis imperfecta* varia de um em 700 a um em 8.000, dependendo da população estudada. Múltiplos padrões hereditários estão envolvidos. A classificação desta condição se baseia em descobertas clínicas e radiográficas, assim como no modo de herança.

Dentinogenesis Imperfecta

Esta condição é relativamente comum em crianças brancas (Fig. 19-21). Os dentes variam de castanho a cinza-azulado, com um brilho opalescente, já que os

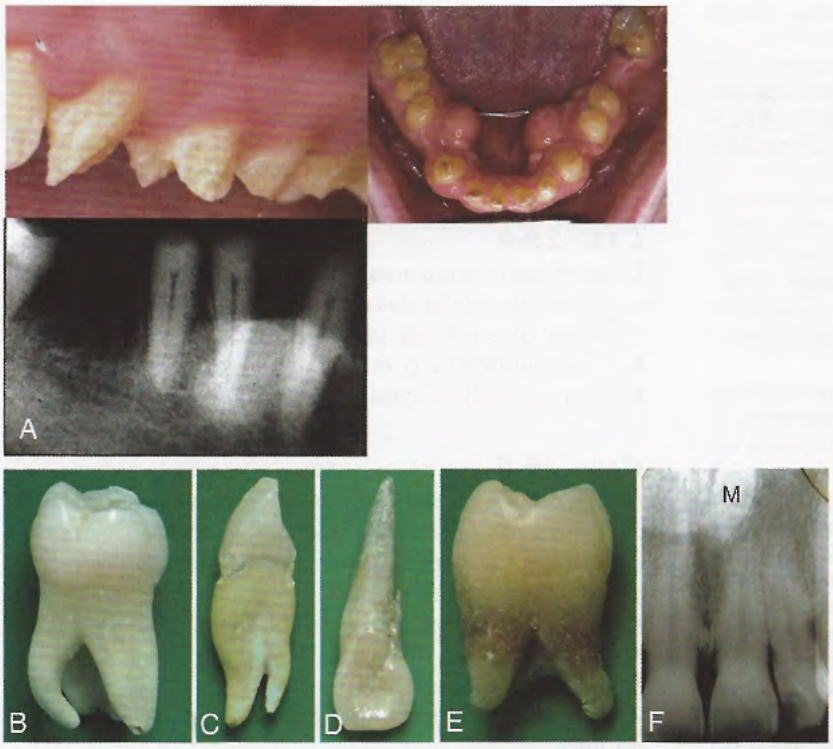


FIGURA 19-20. Mais algumas anomalias comuns do dente. **A,** *Amelogenesis imperfecta*. **B,** Raiz extra (molar maxilar). **C,** Raiz extra (canino mandibular). **D,** Raiz acessória (incisivo maxilar lateral). Raízes extras apresentam desafios para tratamento de canal e extração. **E,** Mancha com tetraciclina (raiz do terceiro molar maxilar). **F,** Um dente supranumerário mediano (M, *mesiodentes*), localizado próximo ao ápice do incisivo central. A prevalência dos dentes supranumerários é de 1% a 3% na população em geral. (**A** a **E,** Cortesia do Dr. Blaine Cleghorn, Faculty of Dentistry, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canadá.) (**F,** Cortesia do Dr. Steve Ahing, Faculty of Dentistry, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

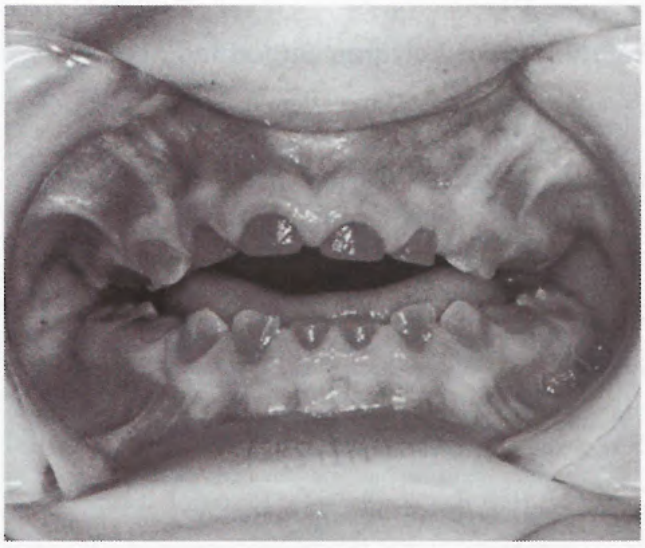


FIGURA 19-21. Fotografia dos dentes de uma criança com *dentinogenesis imperfecta*. (De Thompson MW: Genetics in Medicine, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.)

odontoblastos deixam de se diferenciar normalmente, o que resulta em uma dentina mal calcificada. Geralmente, tanto os dentes decíduos quanto os dentes permanentes estão envolvidos. O esmalte tende a se desgastar rapidamente, expondo a dentina. Esta anomalia é herdada como um traço autossômico dominante; na maioria dos casos, o defeito genético está localizado no cromossomo 4q.

DENTES MANCHADOS

Substâncias estranhas incorporadas ao esmalte em desenvolvimento mancham os dentes. A hemólise associada à eritroblastose fetal ou à doença hemolítica do recém-nascido (Capítulo 7) pode produzir manchas azuis ou pretas nos dentes. Todas as **tetraciclinas** são amplamente incorporadas ao esmalte dos dentes. Para os dentes primários, o período crítico de risco vai de aproximadamente 14 semanas da vida fetal até o 10º mês de vida pós-natal, e para os dentes permanentes, de aproximadamente 14 semanas da vida fetal até o oitavo ano pós-natal. A **mancha por tetraciclina** afeta tanto o esmalte quanto a dentina, porque ela se liga à hidroxiapatita. As manchas castanho-amareladas dos dentes, produzidas pela tetraciclina, se devem à conversão da tetraciclina a um produto corado, sob a ação da luz. Provavelmente, a dentina é mais afetada do que o esmalte, pois é mais permeável do que o esmalte após a mineralização completa do dente. Aos cerca de 8 anos de idade, o esmalte está completamente formado em todos os dentes, exceto nos terceiros molares. Por esta razão, as tetraciclinas não devem ser administradas a mulheres grávidas ou a crianças com menos de 8 anos de idade.

RESUMO DO SISTEMA TEGUMENTAR

- A pele e seus anexos desenvolvem-se a partir do ectoderma, do mesoderma e de células da crista neural. A epiderme origina-se do ectoderma da superfície. A derme se deriva do mesênquima. Os **melanócitos** derivam das **células da crista neural** que migram para a epiderme.
- As células que se descamam da epiderme misturam-se às secreções das glândulas sebáceas para formar a vernix

caseosa, um revestimento gorduroso e esbranquiçado da pele, que protege a epiderme.

- Os **pêlos** se desenvolvem de invaginações da epiderme na derme. Em torno de 20 semanas, o feto está completamente coberto por pêlos finos e delicados – o **lanugo**. Estes pêlos caem ao nascimento, ou logo depois, e são substituídos por pêlos mais grossos.
- A maioria das **glândulas sebáceas** se desenvolve como evaginações da porção lateral dos folículos pilosos; entretanto, algumas glândulas se desenvolvem como invaginações da epiderme para o interior da derme. As **glândulas sudoríparas** também se desenvolvem de invaginações da epiderme para o interior da derme. As **glândulas mamárias** desenvolvem-se de forma semelhante.
- As anomalias congênitas da pele são sobretudo distúrbios da queratinização (**ictiose**) e da pigmentação (**albinismo**). O desenvolvimento anormal de vasos sangüíneos resulta em vários tipos de angiomas.
- As **unhas** podem estar ausentes ou malformadas. Os pêlos podem estar ausentes ou em excesso. A **ausência das glândulas mamárias** é rara, porém mamas (**polimastia**) ou mamilos (**politelia**) supranumerários são relativamente comuns.
- Os **dentes** desenvolvem-se do ectoderma, do mesoderma e de células da crista neural. O **esmalte** é produzido pelos **ameloblastos**, derivados do ectoderma oral; todos os outros tecidos dentais desenvolvem-se do mesênquima, originado do mesoderma e das células da crista neural.
- As anomalias congênitas dos dentes são representadas por defeitos na formação do esmalte e da dentina, anomalias na forma e variações no número e na posição.
- As **tetraciclinas** são amplamente incorporadas ao esmalte dos dentes em desenvolvimento e produzem manchas castanho-amareladas e hipoplasia do esmalte. Conseqüentemente, elas não devem ser prescritas às mulheres grávidas ou a crianças abaixo dos 8 anos de idade.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 19-1

Uma criança recém-nascida apresenta dois dentes incisivos mandibulares irrompidos.

- Como são chamados estes dentes?
- Esta anomalia é comum?
- Estes são dentes supranumerários?
- Quais os problemas e/ou os perigos que podem estar associados à presença destes dentes ao nascimento?

Caso 19-2

A dentição primária de uma criança apresenta uma cor castanho-amarelada e certa hipoplasia do esmalte. A mãe lembrava que lhe haviam sido administrados antibióticos durante o segundo trimestre da gravidez

- Qual é a causa provável das manchas dos dentes da criança?
- A disfunção de que tipo de células causaria hipoplasia do esmalte?
- A dentição secundária também será manchada?

Caso 19-3

Uma criança nasceu com uma pequena mancha vermelho-clara, irregular, na superfície posterior do pescoço. Estava no mesmo nível da pele circundante e tornava-se mais clara quando levemente pressionada.

- Dê o nome desta anomalia congênita.
- O que estas observações provavelmente indicam?
- Esta condição é comum?
- Há outros nomes para esta anomalia da pele?

Caso 19-4

Uma criança recém-nascida tinha um tufo de pêlos na região lombossacra das costas.

- O que este tufo de pêlos provavelmente indica?
- Esta condição é comum?
- Esta anomalia é clinicamente importante?

Caso 19-5

A pele de um recém-nascido apresentava uma cobertura parecida com colódio, que sofreu fissuras e esfoliações logo após o nascimento. Mais tarde, desenvolveu-se ictiose lamelar.

- Descreva brevemente esta condição.
- Isto é comum?
- Como esta anomalia é herdada?

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham B: Oral Anatomy, Histology, and Embryology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2005.

Buss PW, Hughes HE, Clarke A: Twenty-four cases of the EEC syndrome: Clinical presentation and management. J Med Genet 32:716, 1995.

Christison-Lagay ER, Fishman SJ: Vascular anomalies. *Surg Clin North Am 86*:393, 2006.

Cobourne MT: The genetic control of early odontogenesis. *Br J Orthodontics 26*:21, 1999.

Darmstadt GL, Lane AT: The skin. In Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 1996.

Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: Textbook of Neonatal Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Johnson CL, Holbrook KA: Development of human embryonic and fetal dermal vasculature. *J Invest Dermatol 93 (Suppl)*:105, 1989.

LeDouran N, Kalcheim C: *The Neural Crest*, 2nd ed. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 1999.

Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2006.

Moore SJ, Munger BL: The early ontogeny of the afferent nerves and papillary ridges in human digital glabrous skin. *Dev Brain Res 48*:119, 1989.

Müller M, Jasmin JR, Monteil RA, Loubiere R: Embryology of the hair follicle. *Early Hum Dev 26*:59, 1999.

Narendran V, Hoath SB: The skin. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.

Ohazama A, Sharpe PT: TNF signalling in tooth development. *Curr Opin Genet Dev 14*:513, 2004.

Paller AS, Mancini AJ: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2006.

Sharpe PT: Homeobox genes in initiation and shape of tooth during development in mammalian embryos. *In* Teaford MF, Smith MM, Ferguson MW (eds): *Development, Function and Evolution of Tooth*. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2000.

Smolinski KN: Hemangiomas of infancy: Clinical and biological characteristics. *Clin Pediatr 44*:747, 2005.

Sperber GH: *Craniofacial Development*. Hamilton, BC Decker, 2001.

Ten Cate AR: Development of the tooth. In Ten Cate, AR (ed): *Oral Histology. Development, Structure, and Function*, 5th ed. St. Louis, CV Mosby, 1998.

Watts A, Addy MA: Tooth discolouration and staining: a review of the literature. *Br Dent J 190*:309, 2001.

Wilkins Osborne MP: Breast anatomy and development. *In* Harris JR (ed): *Diseases of the Breast*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Winter GB: Anomalies of tooth formation and eruption. *In* Welbury RR (ed): *Paediatric Dentistry*, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2001.

Witkop CJ: Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta, and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *J Oral Pathol 17*:547, 1988.

20

Anomalias Anatômicas Congênitas ou Defeitos Congênitos Humanos

Não devemos desprezar com pensamentos vãos ou com palavras vãs como "curiosidades" ou "acasos". Cada uma tem um significado; cada uma poderia tornar-se o começo de um excelente conhecimento, caso pudéssemos responder à pergunta – por que é tão rara, ou, sendo rara, por que aconteceu neste caso?

– James Paget, *Lancet* 2:1017, 1882.

Classificação das Más-formações Congênitas, ***468***

Teratologia: Estudo do Desenvolvimento Anormal, ***468***

Anomalias Causadas por Fatores Genéticos, ***469***

- **Anormalidades Cromossômicas Numéricas,** ***469***
- **Anormalidades Cromossômicas Estruturais,** ***476***
- **Anomalias Causadas por Genes Mutantes,** ***479***
- **Vias de Sinalização do Desenvolvimento,** ***481***

Anomalias Causadas por Fatores Ambientais, ***482***

- **Princípios Básicos da Teratogênese,** ***483***
- **Teratógenos Humanos Conhecidos,** ***486***

Anomalias Causadas por Herança Multifatorial, ***495***

Resumo das Más-formações Congênitas Humanas, ***495***

Questões de Orientação Clínica, ***496***

Anomalias congênitas, defeitos ao nascimento e más-formações congênitas são termos usados freqüentemente para descrever perturbações do desenvolvimento presentes no nascimento. Más-formações congênitas são a principal causa de mortalidade infantil e podem ser estruturais, funcionais, metabólicas, comportamentais ou hereditárias.

CLASSIFICAÇÃO DAS MÁS-FORMAÇÕES CONGÊNITAS

O guia de referência mais amplamente usado para classificar más-formações congênitas é a *International Classification of Diseases* (Medicodes' Hospital and Payer, 1995); entretanto, nenhuma classificação ou nomenclatura é aceita universalmente. Todas são limitadas e foram construídas com um determinado objetivo. As tentativas para classificar os defeitos congênitos humanos, especialmente aqueles que resultam de **erros morfogenéticos** (desenvolvimento da forma), revelam a frustração e as dificuldades óbvias para formular propostas concretas que possam ser usadas na prática médica. Hoje em dia, está sendo amplamente aceito entre os clínicos um sistema prático de classificação de defeitos do desenvolvimento que leva em conta o momento do início da lesão, a possível etiologia e a patogênese.

TERATOLOGIA: ESTUDO DO DESENVOLVIMENTO ANORMAL

A teratologia é o ramo da ciência que estuda as causas, os mecanismos e os padrões do desenvolvimento anormal. Um conceito fundamental da teratologia é o de que certos estágios do desenvolvimento embrionário são mais vulneráveis a perturbações do que outros. Até a década de 1940, acreditava-se que os embriões humanos estavam protegidos de agentes ambientais, tais como drogas e vírus, pelas membranas extra-embrionárias/fetais (âmnio e córion) e pelas paredes abdominal e do útero da mãe.

Em 1941, foram publicados os primeiros casos bem documentados de que um agente ambiental (**vírus da rubéola**) poderia provocar perturbações graves do desenvolvimento, como catarata, se estivesse presente no período crítico do desenvolvimento dos olhos, coração e orelha dos seres humanos. Anomalias graves dos membros e de outras perturbações do desenvolvimento foram encontradas em crianças de mães que tinham consumido o sedativo **talidomida** durante o início da gestação. Esta descoberta, cerca de quatro décadas após, focou a atenção do mundo no papel das drogas na *etiologia (causas) dos defeitos congênitos humanos*. Estima-se que 7% a 10% dos defeitos congênitos humanos resultem da ação perturbadora de drogas, vírus e de outros fatores ambientais.

Mais de 20% das mortes de crianças na América do Norte são atribuídas a defeitos ao nascimento. Grandes anomalias estruturais, como, por exemplo, a espinha bífida – um tipo grave de defeito vertebral no qual o tubo neural não se fecha – são observadas em cerca de 3% das crianças recém-nascidas. Outras anomalias podem ser detectadas após o nascimento; assim, a incidência chega a cerca de 6% em crianças com 2 anos de idade e a 8% em crianças com 5 anos.

As **causas de defeitos ao nascimento ou anomalias congênitas** são freqüentemente divididas em:

- **Fatores genéticos**, como anormalidades cromossômicas.
- **Fatores ambientais**, como drogas e vírus.

Entretanto, muitas anomalias congênitas comuns são causadas por fatores genéticos e ambientais atuando em conjunto – **herança multifatorial** (fatores genéticos e ambientais agindo em conjunto de uma forma complexa).

Em 50% a 60% das anomalias congênitas, a etiologia é desconhecida (Fig. 20-1). As anomalias podem ser únicas ou múltiplas e de grande ou pequeno significado clínico. Pequenas anomalias isoladas estão presentes em cerca de 14% dos recém-nascidos. Anomalias da orelha externa, por exemplo, são de pouca importância médica, mas indicam a possível presença de grandes anomalias associadas. Por exemplo, a presença de uma artéria umbilical única alerta ao clínico da possível presença de anomalias cardiovasculares e renais. Noventa por cento de

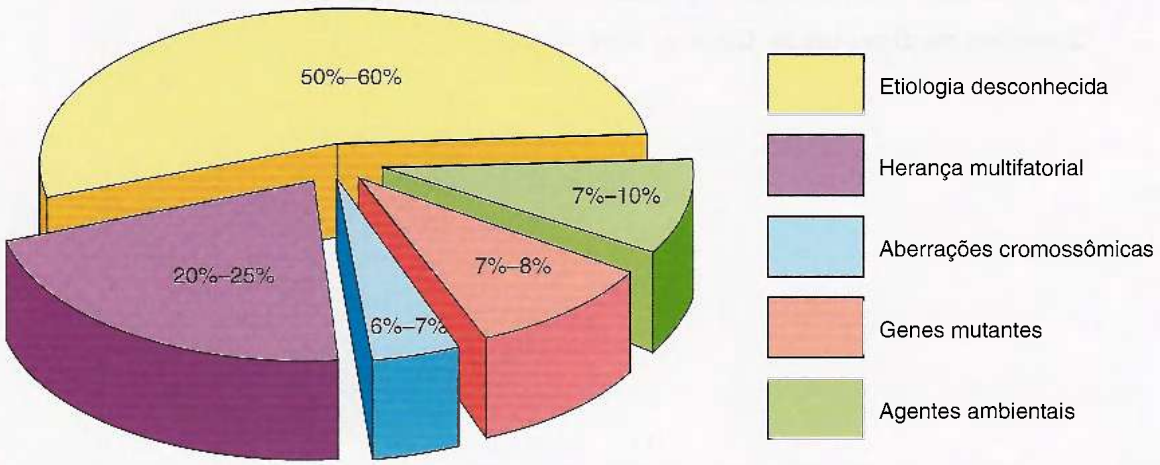


Figura 20-1. Gráfico das causas das anomalias congênitas humanas. Note que as causas das anomalias mais comuns são desconhecidas e que 20% a 25% delas se devem a uma combinação de fatores genéticos e ambientais (herança multifatorial).

crianças com três ou mais pequenas anomalias também têm um ou mais grandes defeitos. Dos 3% que nascem com anomalias congênitas clinicamente significativas, 0,7% têm anomalias múltiplas e de grande porte. A maioria destas crianças morre durante a infância. Grandes defeitos do desenvolvimento são muito mais comuns nos embriões iniciais (10% a 15%); contudo, a maioria deles é abortada espontaneamente durante as seis primeiras semanas do desenvolvimento. Anomalias cromossômicas estão presentes em 50% a 60% dos conceptos abortados espontaneamente.

ANOMALIAS CAUSADAS POR FATORES GENÉTICOS*

Numericamente, os fatores genéticos são as causas mais comuns de anomalias congênitas. Foi estimado que eles causam cerca de um terço de todos os defeitos ao nascimento (Fig. 20-1) e cerca de 85% das anomalias de causas conhecidas. Mecanismos complexos como a mitose e a meiose podem, ocasionalmente, funcionar mal. Aberrações cromossômicas são comuns e estão presentes em 6% a 7% dos zigotos (embriões de uma única célula). Muitos destes embriões iniciais anormais não sofrem o processo de clivagem normal e não se tornam blastocistos. Estudos *in vitro* em zigotos em clivagem com menos de 5 dias revelaram um alto índice de anomalias. Verificou-se que mais de 60% dos zigotos de 2 dias de clivagem eram anormais. Muitos zigotos, blastocistos e embriões de 3 semanas anormais abortam espontaneamente, e a freqüência de anormalidades cromossômicas nestes embriões é de 50% ao menos.

Dois tipos de alterações ocorrem nos complementos cromossômicos: numéricas e estruturais. As alterações podem afetar os **cromossomos sexuais** e/ou os **autossomos** – os cromossomos que não os sexuais. Em alguns casos, ambos os tipos de cromossomos podem ser afetados. Usualmente, as pessoas com anormalidades cromossômicas têm **fenótipos** característicos (características morfológicas), como as características físicas das crianças com síndrome de Down (Fig. 20-6). Freqüentemente estas crianças se assemelham mais a outras crianças com a mesma síndrome do que a dos seus irmãos. Esta aparência característica resulta do desequilíbrio genético. Os fatores genéticos causam anomalias por meios bioquímicos ou outros nos níveis subcelular, celular ou tecidual. Os fatores anormais iniciados pelo fator genético podem ser idênticos ou semelhantes aos mecanismos induzidos por teratógenos, p. ex., uma droga.

Anormalidades Cromossômicas Numéricas

Nos Estados Unidos, aproximadamente um a cada 120 nascidos vivos tem uma anomalia cromossômica. As aberrações numéricas dos cromossomos resultam, geralmente, da **não-disjunção**, um erro na divisão celular no qual um par de cromossomos ou duas cromátides de um cromossomo não se separam durante a mitose ou a meiose. Como resultado, o par de cromossomos, ou de cromátides, vai para uma célula-filha, enquanto a outra não recebe nenhum (Fig. 20-2). A não-disjunção pode ocorrer durante a gametogênese paterna ou materna (Capítulo 2). Os cromossomos das células somáticas são normalmente pareados; os **cromossomos homólogos** que constituem um par são homólogos. Mulheres normais têm 22 pares de autossomos mais dois cromossomos X; os homens normais têm 22 pares de autossomos mais um cromossomo X e outro Y.

Glossário de Termos Teratológicos

Um defeito do nascimento ou **anomalia congênita anatômica** é qualquer tipo de anomalia estrutural; entretanto, *nem todas as variações do desenvolvimento são anomalias.* Variações anatômicas são comuns; por exemplo, os ossos podem variar entre si não somente em sua forma básica, mas também em detalhes menores da estrutura superficial. Há quatro tipos de anomalias congênitas clinicamente significativos: má-formação, perturbação, deformação e displasia.

- **Má-formação:** Um defeito morfológico de um órgão, de parte dele ou de uma região maior do corpo *resultante de um processo do desenvolvimento intrinsecamente anormal.* Intrínseco significa que o potencial de desenvolvimento do primórdio é anormal desde o início, tal como uma anormalidade cromossômica de um gameta na fertilização. A maioria das más-formações é considerada um *defeito de um campo morfogenético ou do desenvolvimento*, que responde como uma unidade coordenada a uma interação embrionária e resulta em más-formações complexas ou múltiplas.
- **Perturbação:** Um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou de uma região maior do corpo *resultante de uma avaria externa ou de interferência no desenvolvimento de um processo originalmente normal.* Desta maneira, alterações morfológicas que ocorrem após exposição a **teratógenos** – agentes como drogas e vírus – devem ser consideradas perturbações. *Uma perturbação não pode ser herdada*, mas fatores herdados podem predispor a uma perturbação e influenciar o seu desenvolvimento.
- **Deformação**: Uma aparência, forma ou posição anormais de uma parte do corpo *resultante de forças mecânicas.* A compressão intra-uterina resultante do **oligoidrâmnio** – quantidade insuficiente de líquido amniótico – produz o *pé eqüinovaro*, ou *pé torto* (Capítulo 16), exemplo de uma deformação produzida por forças extrínsecas. Alguns defeitos do sistema nervoso central, como a *meningomielocele* – um tipo grave de espinha bífida – produzem perturbações funcionais intrínsecas, que também causam deformação fetal.
- **Displasia:** Uma organização anormal de células em tecido(s) e seu resultado morfológico. A displasia é o processo e a conseqüência de **disistogênese** (formação anormal de um tecido). Todas as anormalidades relacionadas com a histogênese são, por este motivo, classificadas como displasias, p. ex., a *displasia ectodérmica congênita* (Capítulo 19). A causa da

*Os autores são gratos a A.E. Chudley, MD, F.R.C.P.C., F.C.C.M.G., Professor of Pediatrics and Child Health and Head, Section of Genetics and Metabolism, Children's Hospital, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá, pelo auxílio na preparação desta seção.

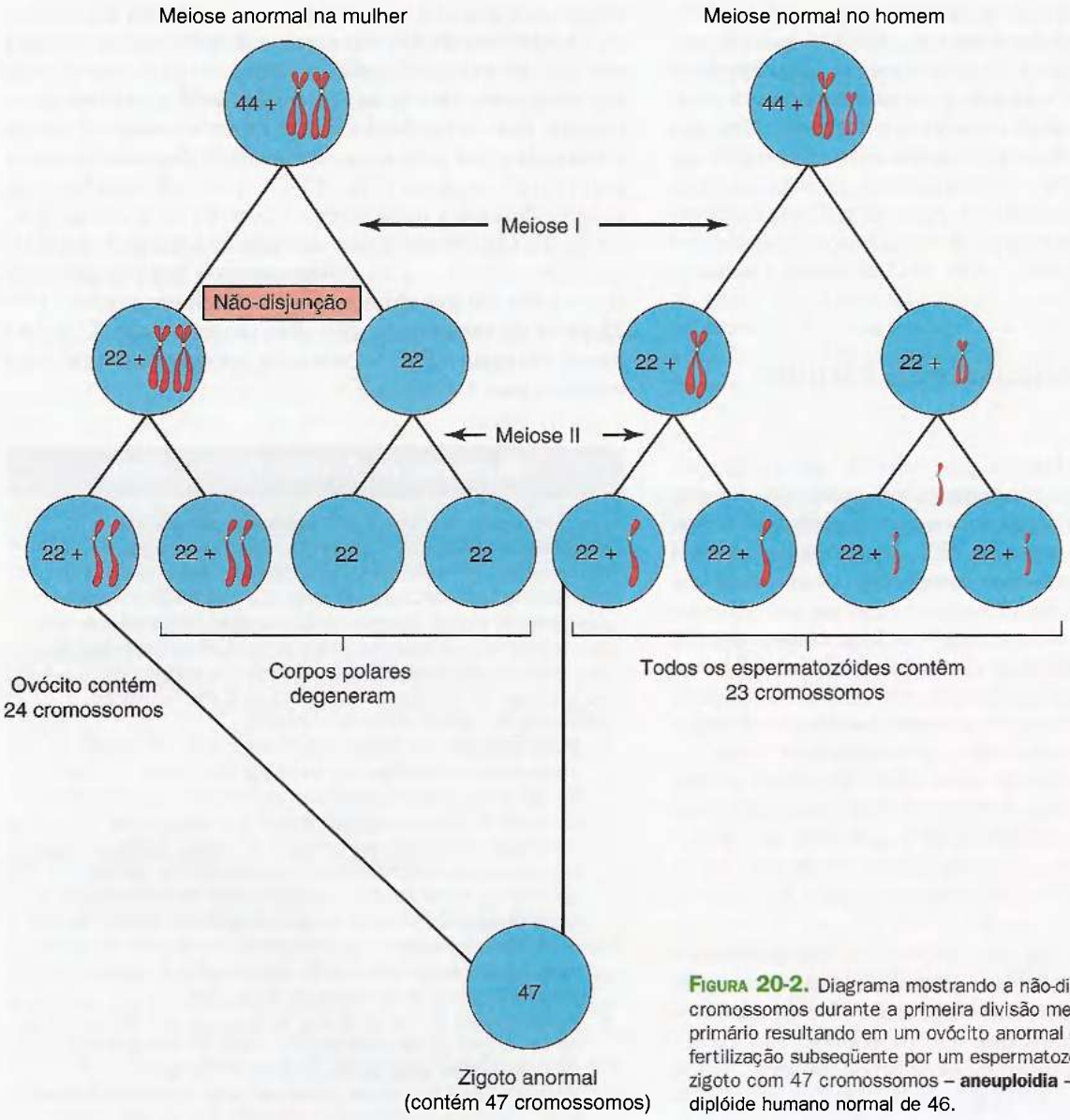


FIGURA 20-2. Diagrama mostrando a não-disjunção de cromossomos durante a primeira divisão meiótica de um ovócito primário resultando em um ovócito anormal com 24 cromossomos. A fertilização subseqüente por um espermatozóide normal produz um zigoto com 47 cromossomos – **aneuploidia** – desvio do número diplóide humano normal de 46.

displasia é inespecífica e, com freqüência, afeta vários órgãos por causa da natureza das perturbações celulares subjacentes.

Outros termos descritivos são usados para descrever crianças com anomalias múltiplas, e estes termos evoluíram para expressar a causa e a patogênese.

- Um *defeito de campo politópico* é um padrão de anomalias derivado da perturbação de um único campo de desenvolvimento.
- Uma *seqüência* é um padrão de múltiplas anomalias derivadas de um único defeito estrutural ou fator mecânico conhecido ou presumido.
- Uma *síndrome* é um padrão de múltiplas anomalias tidas como patogeneticamente relacionadas e não reconhecidas como representantes de uma única seqüência ou de um defeito de campo politópico.
- Uma *associação* é uma ocorrência não-casual, em dois ou mais indivíduos, de anomalias múltiplas, que não se sabe se são um defeito de campo politópico, seqüência ou síndrome.

Enquanto uma seqüência é um conceito patogenético e não causai, uma síndrome implica freqüentemente em uma causa única, como a trissomia do 21 (síndrome de Down). Entretanto, em ambos os casos, o padrão de anomalias é conhecido ou considerado como patogeneticamente relacionado. No caso de uma seqüência, o fator iniciador primário e a cascata de complicações secundárias do desenvolvimento são conhecidos. Por exemplo, a *seqüência de Potter*, atribuída ao oligoidrâmnio, resulta de agenesia renal ou de perda do líquido amniótico. Uma associação, ao contrário, refere-se a defeitos com uma relação estatística, mas não patogenética ou causai. Uma ou mais seqüências, síndromes ou defeitos de campo podem constituir uma associação.

Dismorfologia é uma área da genética clínica relacionada com o diagnóstico e a interpretação dos padrões de defeitos estruturais. Padrões recorrentes de defeitos ao nascimento são característicos da identificação da síndrome. A identificação destes padrões em indivíduos tem resultado em melhor compreensão da etiologia e da patogênese destas condições.

Inativação de Genes

Durante a embriogênese, um dos dois cromossomos X das células somáticas da mulher é inativado ao acaso e aparece como uma massa de **cromatina sexual** (Capítulo 6). A inativação de genes de um cromossomo X das células somáticas de embriões femininos ocorre durante a implantação. A inativação do X é clinicamente importante porque significa que cada célula de uma portadora de uma doença ligada ao X tem um gene mutante causador da doença seja no cromossomo X ativo, seja no cromossomo X inativo representado pela cromatina sexual. A inativação desigual do X de gêmeos monozigóticos é uma das razões dadas para a discordância em várias anomalias congênitas. A base genética para a discordância é a de que um dos gêmeos expressa preferencialmente o X paterno, e o outro, o X materno.

Aneuploidia e Poliploidia

Mudanças no número de cromossomos representam aneuploidia ou poliploidia. A **aneuploidia** é qualquer desvio do número diplóide humano de 46 cromossomos. Um aneuplóide é um indivíduo portador de um número de cromossomos que não é múltiplo exato do número haplóide 23 (p. ex., 45 ou 47). Um poliplóide é um indivíduo portador de um número de cromossomos múltipo do número haplóide 23, outro que não o número diplóide (p. ex., 69; Fig. 20-10). A principal causa de aneuploidia é a não-disjunção durante a divisão celular (Fig. 20-2), resultando na distribuição desigual de um par de cromossomos homólogos para as células-filhas. Uma célula fica com dois cromossomos, e a outra sem nenhum dos membros do par de cromossomos. Como resultado, as células do embrião podem ser hipodiplóides (45, X, como na síndrome de Turner [Figs. 20-3 a 20-5]), ou hiperdiplóides (geralmente

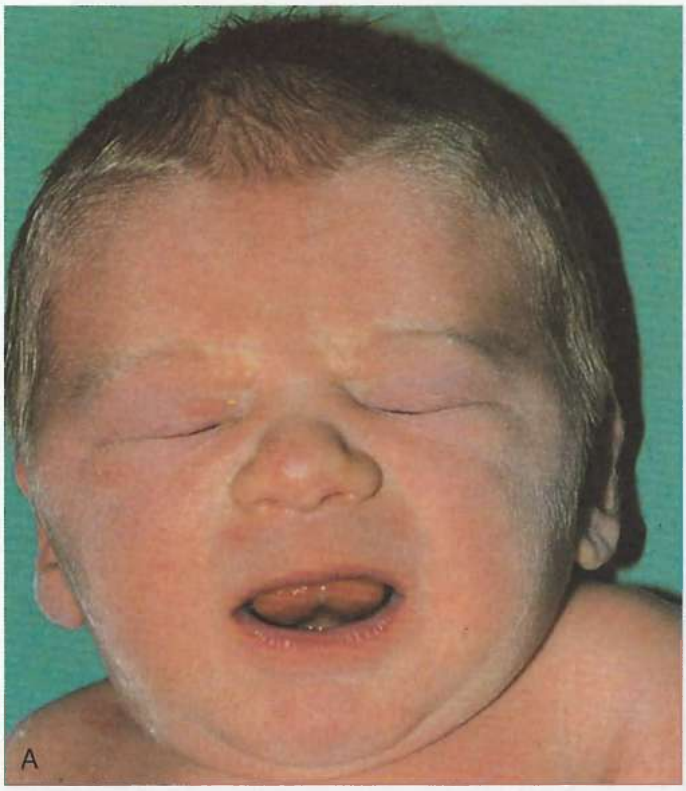








Figura 20-3. Recém-nascida com síndrome de Turner (45, X). **A,** Face de uma menina com síndrome de Turner. **B,** Vista lateral da cabeça e pescoço desta criança mostrando o pescoço curto, orelhas salientes e pele redundante no dorso do pescoço. Tais crianças têm desenvolvimento gonadal defeituoso (*disgenesia gonadal*). **C,** Fotografia dos pés da criança mostrando o linfedema característico (inchaço e tumefação), um sinal diagnóstico útil. **D,** Linfedema dos dedos dos pés, condição que geralmente leva à hipoplasia das unhas. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

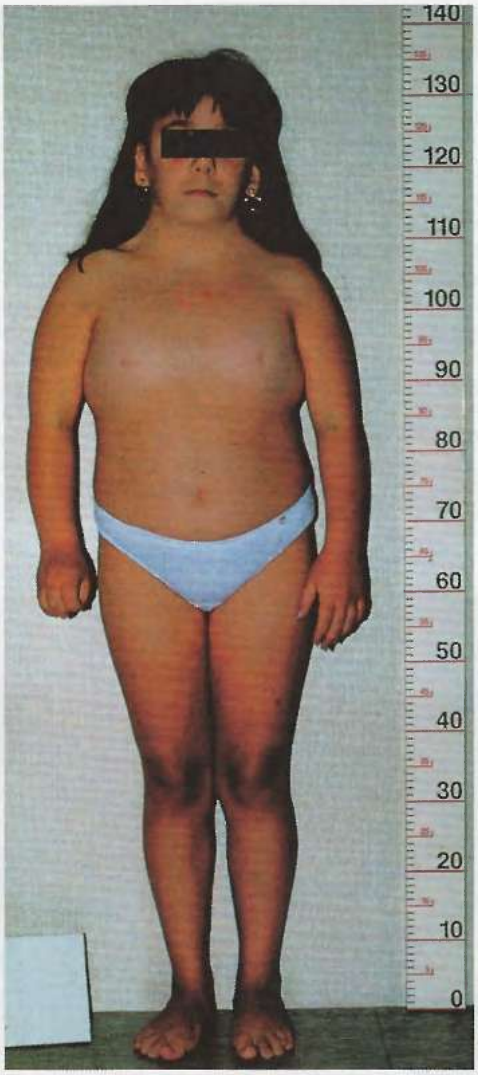


Figura 20-4. Menina de 14 anos de idade com síndrome de Turner. Note as características clássicas da síndrome: baixa estatura, pescoço alado, ausência de maturação sexual, tórax largo em escudo com mamilos muito separados e linfedema das mãos e pés. (Cortesia do Dr. F. Antoniazzi e do Dr. V. Fanos, Department of Pediatrics, University of Verona, Verona, Itália.)

47, como na trissomia do 21 ou síndrome de Down [Fig. 20-6]). Embriões com **monossomia** – ausência de um cromossomo – geralmente morrem. Cerca de 99% dos embriões com ausência de um cromossomo sexual (45, X) são abortados espontaneamente (Fig. 20-5).

Síndrome de Turner

Cerca de 1% dos embriões femininos com monossomia do X sobrevive. A incidência de 45, X, ou síndrome de Turner, em meninas recém-nascidas é de aproximadamente um em 8.000 nascimentos. Metade dos indivíduos afetados tem 45, X; a outra metade tem uma variedade de anormalidades de um cromossomo sexual. O fenótipo da síndrome de Turner é feminino (Figs. 20-3 e 20-4). As características sexuais secundárias não se desenvolvem em 90% das meninas afetadas, tornando necessária a substituição hormonal. **Fenótipo** refere-se às características morfológicas de um indivíduo tais como determinadas pelo genótipo e pelo ambiente no qual são expressas. A anormalidade cromossômica da monossomia do X é a anormalidade citogenética mais comum observada em seres humanos nascidos vivos e em fetos que são abortados espontaneamente (Fig. 20-5); ela é responsável por cerca de 18% de todos os abortos causados por anormalidades cromossômicas. O erro na gametogênese (**não-disjunção**) que causa a monossomia do X (síndrome de Turner), quando pode ser identificada, está no gameta paterno (espermatozóide) em cerca de 75% dos casos; ou seja, geralmente é o cromossomo X paterno que está ausente. A constituição cromossômica mais comum na síndrome de Turner é 45, X; entretanto, quase 50% dos acometidos têm outros cariótipos.



Figura 20-5. Feto do sexo feminino (16 semanas) com síndrome de Turner; 99% dos fetos com cariótipo 45, X são abortados espontaneamente. Note o excessivo acúmulo de fluido aquoso (*hidropisia*) e o grande *higroma cístico* (linfangioma) na região cervical posterior. O higroma é a causa da pele solta do pescoço e do pescoço alado visto no pós-natal (Fig. 20-3*B*). (Cortesia do Dr. AE Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Trissomia dos Autossomos

Quando três cromossomos estão presentes em vez do par usual, a anormalidade constitui uma **trissomia**. As tris-

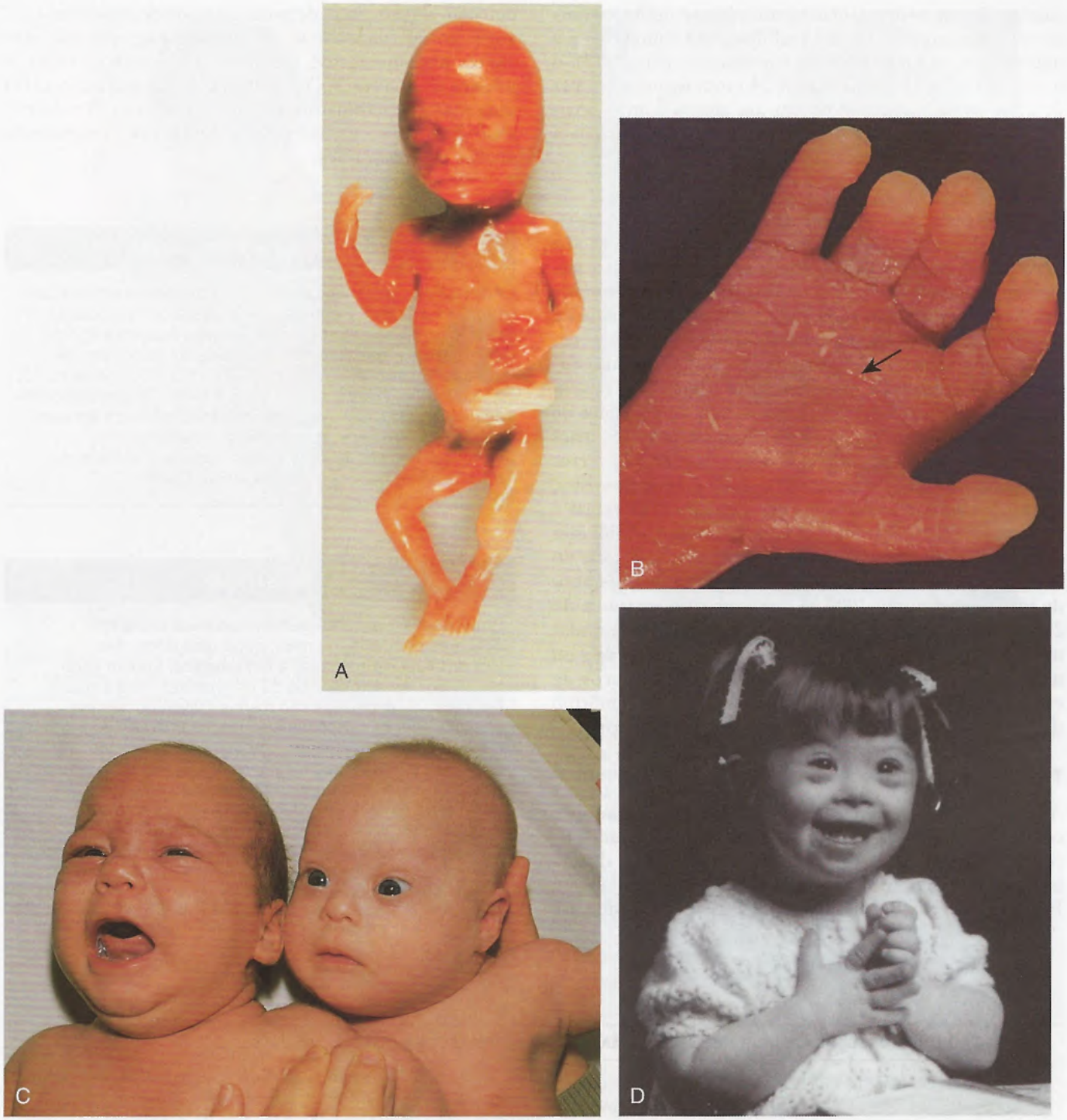


FIGURA 20-6. **A,** Vista anterior de um feto do sexo feminino (16,5 semanas) com a síndrome de Down. **B,** Mão do feto. Note a linha transversal de flexão única ("simiesca", *seta*) da palma da mão e a *clinodactilia* (curvatura para dentro) do quinto dedo da mão. **C,** Vista anterior das faces de *gêmeos dizigóticos do sexo masculino* discordantes para a síndrome de Down (trissomia do 21). O gêmeo da direita é menor e hipotônico em comparação com o gêmeo não afetado. O gêmeo da direita desenvolveu-se de um zigoto que continha um cromossomo 21 extra. Note as características faciais típicas da síndrome de Down nesta criança: fissuras palpebrais puxadas para cima, pregas do epicanto e ponte do nariz achatadas. **D,** Menina de 2 anos e meio de idade com síndrome de Down. (**A** e **B,** Cortesia do Dr. D.K. Kalousek, Department of Pathology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada. **C** e **D,** Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

somias são as anormalidades numéricas mais comuns dos cromossomos. A causa usual deste erro numérico é a **não-disjunção meiótica** dos cromossomos (Fig. 20-2), o que resulta em um gameta com 24 cromossomos em vez de 23 e, subseqüentemente, em um zigoto com 47 cromossomos. A trissomia dos autossomos está associada a três síndromes principais (Tabela 20-1):

- Trissomia do 21 ou síndrome de Down (Fig. 20-6).
- Trissomia do 18 ou síndrome de Edwards (Fig. 20-7).
- Trissomia do 13 ou síndrome de Patau (Fig. 20-8).

Crianças com trissomia do 13 e trissomia do 18 são gravemente malformadas e mentalmente retardadas e geralmente morrem no início da infância. Mais da metade dos **embriões trissômicos** é abortado espontaneamente no início da gravidez. A trissomia dos autossomos ocorre mais freqüentemente à medida que a idade da mãe aumenta; por exemplo, a trissomia do 21 ocorre uma vez em cerca de 1.400 nascimentos de mães com 20 a 24 anos de idade, mas uma vez em cerca de 25 nascimentos de mães com idade igual ou superior a 45 anos (Tabela 20-2). Erros na meiose ocorrem à medida que a idade da mãe aumenta, e a aneuploidia mais comum vista em mães mais velhas é a trissomia do 21. Devido à tendência atual das mulheres de terem filhos com idade mais elevada, estima-se que no final desta década crianças cujas mães têm mais de 34 anos de idade constituirão 39% das crianças com trissomia do 21. Translocação e moisaicismo ocorrem em aproximadamente 5% das crianças afetadas. O **moisacismo** – dois ou mais tipos celulares contendo diferentes números de cromossomos (normal e anormal) – leva a um fenótipo menos grave, e o QI da criança pode ser quase normal.

Trissomia dos Cromossomos Sexuais

A trissomia dos cromossomos sexuais é uma condição comum (Tabela 20-3); contudo, como não há achados físicos característicos em lactentes ou crianças, este distúrbio só é em geral detectado na puberdade (Fig. 20-9). Estudos da cromatina sexual foram úteis no passado para detectar alguns tipos de trissomia dos cromossomos sexuais, porque duas massas de cromatina sexual estão presentes nos núcleos de mulheres XXX (trissomia X), e núcleos de homens XXY (síndrome de Klinefelter) contêm uma massa de cromatina sexual (Capítulo 6). Atualmente, o diagnóstico é observado de forma mais precisa pela análise cromossômica.

Tetrassomia e Pentassomia

A tetrassomia e a pentassomia dos cromossomos sexuais também ocorrem. Pessoas com estas anormalidades têm quatro ou cinco cromossomos sexuais, respectivamente; em mulheres, foram relatados os seguintes complexos cromossômicos: 48, XXXX e 49, XXXXX; e em homens, 48, XXXY, 48, XXYY, 49, XXXYY e 49, XXXXY. Os cromossomos sexuais extras não acentuam as características sexuais; entretanto, em geral, quanto maior o número de cromossomos sexuais presentes, maior a gravidade do retardamento mental e da deficiência física.

Moisacismo

Uma pessoa que tenha pelo menos duas linhagens celulares com dois, ou mais, genótipos diferentes (constituições genéticas) é um **mosaico**. Podem estar envolvidos os autossomos ou os cromossomos sexuais. Em geral, as anomalias são menos graves do que em pessoas com monossomia ou trissomia; p. ex., as características da síndrome de Turner não são tão evidentes em mulheres mosaicas 45, X/46, XX quanto nas mulheres 45, X. Em geral, o **mosaicismo** resulta da não-disjunção durante o início da clivagem no zigoto (Capítulo 2). Também ocorre o moisacismo resultante da perda de um cromossomo por retardo na anáfase; os cromossomos se separam normalmente, mas um deles se atrasa na migração e acaba sendo perdido.

Tabela 20-1. Trissomia dos Autossomos

ABERRAÇÃO CROMOSSÔMICA/SÍNDROME	INCIDÊNCIA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS USUAIS
Trissomia do 21 ou síndrome de Down*	1:800	Deficiência mental; braquicefalia, ponte nasal achatada; inclinação superior das fissuras palpebrais; língua projetada; prega simiesca; clinodactilia do quinto dedo da mão; defeitos congênitos do coração; anomalias do trato gastrointestinal.
Síndrome da trissomia do 18†	1:8.000	Deficiência mental; retardamento do crescimento; occipúcio saliente; esterno curto; defeito do septo ventricular; micrognatia; orelhas malformadas em posição baixa; dedos das mãos fletidos; unhas hipoplásticas; planta dos pés arredondadas.
Síndrome da trissomia do 13†	1:12.000	Deficiência mental; más-formações graves do sistema nervoso central; fronte inclinada; orelhas malformadas; defeitos do couro cabeludo; microftalmia; fenda bilateral do lábio e/ou do palato; polidactilia; saliência posterior dos calcanhares.

*A importância deste distúrbio no problema geral do retardamento mental é indicada pelo fato de as pessoas com síndrome de Down representarem 10% a 15% dos deficientes mentais mantidos em instituições. A incidência da trissomia do 21 na fertilização é maior do que ao nascimento; entretanto, 75% destes embriões são abortados espontaneamente, e pelo menos 20% são natimortos.
†Crianças com estas síndromes raramente sobrevivem além dos 6 meses.



Figura 20-7. Menina neonata (recém-nascida) com trissomia do 18. Note o retardo do crescimento, mãos cerradas com posicionamento característico dos dedos (segundo e quinto dedos se sobrepondo ao terceiro e quarto), esterno curto e pelve estreita. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

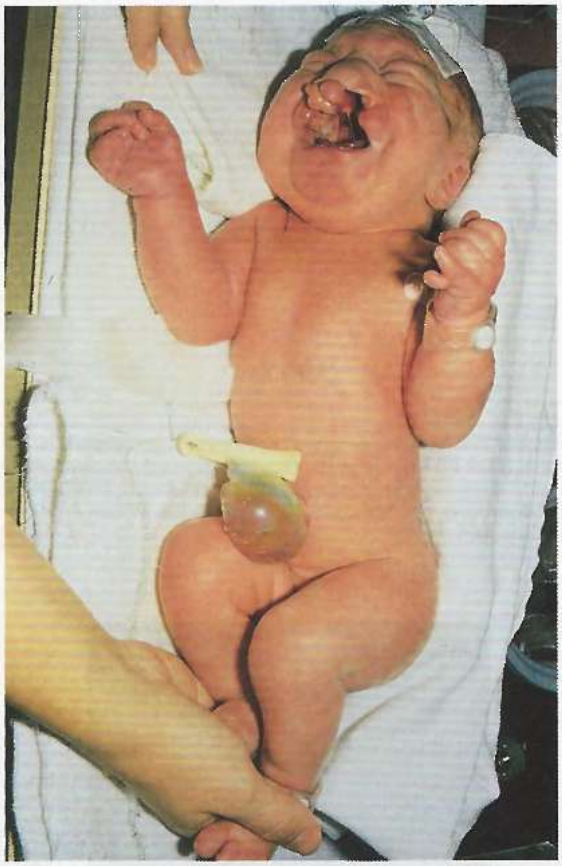


Figura 20-8. Menina neonata com trissomia do 13. Note particularmente a fenda labial bilateral, orelha malformada em posição baixa e polidactilia (dedos extras). Uma pequena onfalocele (hérnia de vísceras no cordão umbilical) também está presente. (Cortesia do Dr. AE Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Triploidia

O tipo mais comum de poliploidia é a triploidia (69 cromossomos). **Fetos triplóides** têm grave retardo do crescimento intra-uterino, apresentando um tronco desproporcionalmente pequeno (Fig. 20-10). Várias outras anomalias são comuns. A **triploidia** pode resultar da não-separação do segundo corpo polar do ovócito durante a segunda divisão meiótica (Capítulo 2); porém, mais provavelmente, a triploidia ocorre quando um ovócito é fertilizado por dois espermatozóides (dispermia) quase simultaneamente. A triploidia ocorre em cerca de 2% dos embriões, mas a maioria deles é abortada espontaneamente. Fetos triplóides são responsáveis por cerca de 20% dos abortos cromossomicamente anormais. Apesar de já ter havido nascimentos de fetos triplóides, isto é excepcional. Todas estas crianças morrem em poucos dias em razão de múltiplas anomalias e do baixo peso ao nascimento.

Tetraploidia

A duplicação do número diplóide de cromossomos de 92 (tetraploidia) ocorre provavelmente durante a primeira divisão de clivagem. A divisão deste zigoto anormal resultaria provavelmente em um embrião com células contendo 92 cromossomos. *Embriões tetraplóides são abortados muito precocemente*, e com freqüência o que se recupera é apenas um saco coriônico vazio, costumeiramente chamado de "embrião inviável".

Tabela 20-2. Incidência da Síndrome de Down em Crianças Recém-nascidas

IDADE MATERNA (ANOS)	INCIDÊNCIA
20-24	1:1.400
25-29	1:1.100
30-34	1:700
35	1:350
37	1:225
39	1:140
41	1:85
43	1:50
45+	1:25

Tabela 20-3. Trissomia dos Cromossomos

COMPLEMENTO CROMOSSOMICO*	SEXO	INCIDÊNCIA†	CARACTERISTICAS USUAIS
47, XXX	Feminino	1:1000	Aparência normal, freqüentemente férteis; 15%-25% apresentam leve retardo mental.
47, XXY	Masculino	1:1.000	Síndrome de Klinefelter: testículos pequenos, hialinização dos túbulos seminíferos; aspermatogênese, freqüentemente altos com membros inferiores desproporcionadamente grandes. Inteligência abaixo dos irmãos normais. Cerca de 40% desses homens têm ginecomastia (Fig. 20-9).
47, XYY	Masculino	1:1.000	Aparência normal; geralmente altos; com freqüência apresentam comportamento agressivo.

*Os números designam o número total de cromossomos, incluindo os cromossomos sexuais mostrados após a vírgula.
†Dados de Hook EB, Hamerton JL. The frequency os chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies – differences between studies – results by sex and severity of phenotypic involvement. In Hook EB, Porter IH (eds): Population Cytogenetics: Studies in Humans. New York, Academic Press, 1977. Para mais informações, veja Nussbaum, RL, McInnes RR, Willard HF: Thompson &Thompson Genetics in Medicine, 6th ed. (revised reprint). Philadelphia, WB Saunders, 2004.

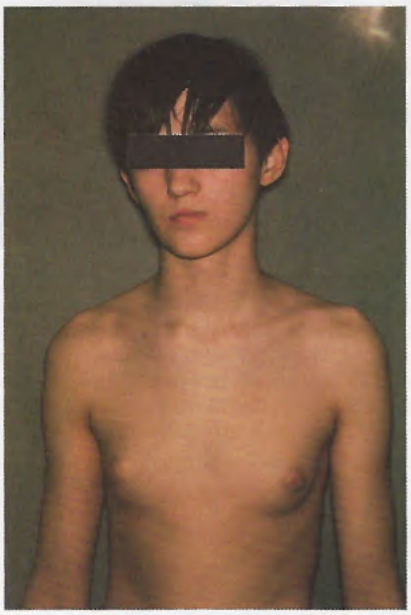


Figura 20-9. Homem jovem com síndrome de Klinefelter (trissomia XXY). Note a presença de mamas; cerca de 40% dos homens com esta síndrome têm *ginecomastia* (desenvolvimento excessivo das glândulas mamárias masculinas) e testículos pequenos. (Cortesia do Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Anormalidades Cromossômicas Estruturais

A maioria das anormalidades de estrutura dos cromossomos resulta de **quebra de cromossomos** seguida por reconstituição com uma combinação anormal (Fig. 20-11). Quebras de cromossomos podem ser induzidas por vários fatores ambientais, por exemplo, radiação, drogas, produtos químicos e vírus. O tipo de anormalidade cromossômica estrutural resultante depende do que acontece com os pedaços quebrados. As duas únicas aberrações cromossômicas estruturais prováveis de serem transmitidas de pai para filho são os **rearranjos estruturais**, como a inversão e a translocação.



Figura 20-10. Feto triplóide do trimestre intermediário ilustrando a grave desproporção cabeça-corpo. A triploidia caracteriza-se por apresentar um conjunto extra de cromossomos. Fetos triplóides correspondem a quase 20% dos abortos cromossomicamente anormais. (De Crane JP: Ultrasound evaluation of fetal chromosome disorders. In Callen PW [ed]: Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

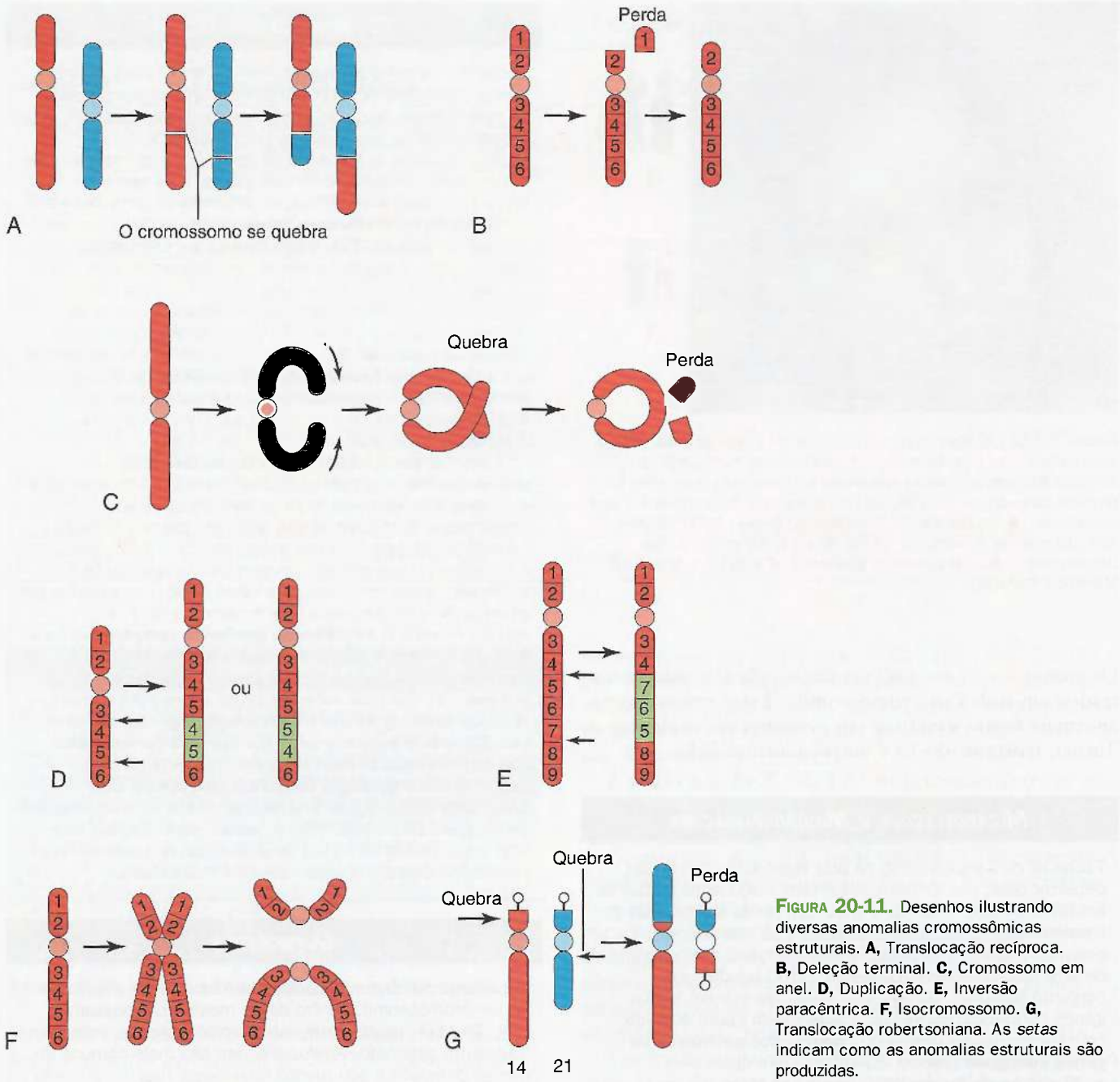


FIGURA 20-11. Desenhos ilustrando diversas anomalias cromossômicas estruturais. **A,** Translocação recíproca. **B,** Deleção terminal. **C,** Cromossomo em anel. **D,** Duplicação. **E,** Inversão paracêntrica. **F,** Isocromossomo. **G,** Translocação robertsoniana. As *setas* indicam como as anomalias estruturais são produzidas.

Translocação

Refere-se à transferência de um pedaço de um cromossomo para um cromossomo não-homólogo. Quando dois cromossomos não-homólogos trocam pedaços, isto constitui uma **translocação recíproca** (Fig. 20-11*A* e *G*). A translocação não causa, necessariamente, desenvolvimento anormal. Pessoas com uma translocação entre um cromossomo número 21 e outro número 14, por exemplo (Fig. 20-11*G*), são fenotipicamente normais. Tais pessoas são chamadas **portadores de translocação equilibrada**. Elas têm uma tendência, independentemente da idade, de produzir células germinativas com uma translocação cromossômica anormal. Três a quatro por cento das pessoas com síndrome de Down têm **trissomias de translocação**; ou seja, o cromossomo 21 extra está ligado a outro cromossomo.

Deleção

Quando um cromossomo se quebra, uma parte dele pode perder-se (Fig. 20-11*B*). Uma deleção parcial terminal do braço curto do cromossomo 5 causa a **síndrome do miado do gato** (Fig. 20-12). As crianças afetadas têm um grito fraco semelhante ao miado de um gato, microcefalia (cabeça anormalmente pequena), retardo mental grave e doença congênita do coração. Um **cromossomo em anel** é um tipo de deleção cromossômica na qual se perderam ambas as extremidades, e as extremidades quebradas se uniram formando um cromossomo em anel (Fig. 20-11*C*).

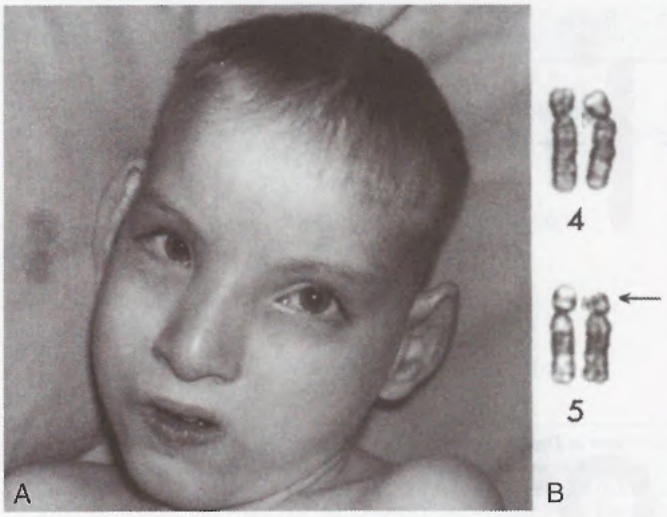


Figura 20-12. A, Menino com a síndrome do miado do gato. Note a microcefalia e ao hipertelorismo (distância aumentada entre as órbitas). **B,** Cariótipo parcial desta criança mostrando uma deleção terminal do braço curto (final) do cromossomo 5. A *seta* indica o local da deleção. (**A,** De Gardner EJ: Principles of Genetics, 5th ed. New York, John Wiley & Sons, Inc.,1975. **B,** Cortesia do Dr. M Ray, Department of Human Genetics, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Os cromossomos em anel são raros, mas têm sido encontrados em todos os cromossomos. Estes cromossomos anormais foram descritos em pessoas com síndrome de Turner, trissomia do 18 e outras anormalidades.

Microdeleções e Microduplicações

Técnicas de bandeamento de alta resolução permitiram detectar deleções intersticiais e terminais muito pequenas em muitos distúrbios. Na análise de rotina, a resolução do bandeamento cromossômico revela 550 bandas por conjunto haplóide, enquanto o bandeamento cromossômico de alta resolução revela mais de 1.300 bandas por conjunto haplóide. Como estas deleções cobrem vários genes contíguos, estes distúrbios, assim como aqueles com microduplicações, são denominados **síndromes de genes contíguos** (Tabela 20-4). Dois exemplos são:

- **Síndrome de Prader-Willi** (SPW), um distúrbio de ocorrência esporádica, associado a uma baixa estatura, retardamento mental discreto, obesidade, hiperfagia (comer em excesso) e hipogonadismo (função gonadal inadequada).
- **Síndrome de Angelman** (SA), caracterizada por retardo mental grave, microcefalia, braquicefalia (cabeça curta), convulsões e movimentos atáxicos (contrações musculares involuntárias) dos membros e tronco.

Tanto a SPW quanto a SA estão freqüentemente associadas a uma deleção visível da banda q12 do cromossomo 15. O fenótipo clínico é determinado pelo genitor que originou o cromossomo 15 deletado. Quando a deleção surge da mãe, ocorre a SA; se tiver sido passada pelo pai, a criança exibe o fenótipo SPW. Isto sugere que o fenômeno do ***imprinting* genético**, através do qual se dá a expressão diferencial do material genético, depende do sexo do genitor que transmite a deleção.

Citogenética Molecular

Vários novos métodos para fundir a citogenética clássica com a tecnologia do DNA permitiram uma maior precisão na definição, localização e origens das anormalidades cromossômicas, incluindo as translocações desequilibradas, cromossomos acessórios ou marcadores, assim como o mapeamento dos genes. Uma nova tecnologia para a identificação de cromossomos baseia-se na **hibridização *in situ* com fluorescência** (FISH), por meio da qual sondas de DNA, específicas para cromossomos podem aderir a regiões complementares localizadas em cromossomos específicos. Isto possibilita uma melhor identificação da localização de cromossomos e de seu número em esfregaços de metáfases e, até mesmo, de células na intérfase. É possível que a utilização de células em intérfase nas técnicas de FISH permita, dentro em breve, eliminar a necessidade de cultivar células para análise específica de cromossomos, como ocorre no diagnóstico pré-natal das trissomias fetais.

Recentemente, estudos usando **sondas FISH subteloméricas** em indivíduos com retardamento mental de etiologia desconhecida, com ou sem defeitos ao nascimento, têm identificado deleções cromossômicas submicroscópicas ou duplicações em 5% a 10% deles. Alterações no número de cópias da seqüência de DNA estão presentes em tumores sólidos e são encontradas em associação com anomalias de desenvolvimento e/ou retardo mental. A **hibridização genômica comparativa** pode detectar e mapear estas alterações em regiões específicas do genoma. A hibridização genômica comparativa em uma microestrutura agora está sendo utilizada para identificar reorganizações genômicas em indivíduos que anteriormente haviam sido considerados como tendo retardo mental ou defeitos múltiplos no nascimento de etiologia desconhecida, apesar dos resultados normais nos testes cromossômicos ou análises genéticas tradicionais. Assim, estas investigações têm sido importantes na rotina de avaliação de pacientes com retardamento mental anteriormente inexplicado.

Duplicações

Estas anormalidades consistem em uma parte duplicada de um cromossomo, dentro deste mesmo cromossomo (Fig. 20-11*D*), ligada a um outro cromossomo ou como um fragmento separado. As duplicações são mais comuns do que as deleções e são menos lesivas por não haver perda de material genético. Entretanto, há freqüentemente um efeito clínico resultante sobre o fenótipo, levando a uma deficiência mental ou a defeitos ao nascimento em indivíduos com duplicação cromossômica. A duplicação pode envolver parte de um gene, um gene inteiro ou uma série de genes.

Inversão

Esta é uma aberração cromossômica na qual um segmento de um cromossomo é invertido. A inversão paracêntrica está limitada a um braço de um cromossomo (Fig. 20-11*E*), enquanto a inversão pericêntrica envolve ambos os braços e inclui o centrômero. Portadores de inversão pericêntrica correm o risco de ter filhos com anormalidades por causa do *crossing over* desigual e segregação inadequada na meiose.

Tabela 20-4. Exemplos de Genes Contíguos (Síndrome de Microdeleção ou Microduplicação)

SINDROME	CARACTERISTICAS CLINICAS	ACHADOS CROMOSSÔMICOS	GENITOR DE ORIGEM
Prader-Willi	Hipotonia, hipogonadismo, obesidade com hiperfagia, face característica, estatura baixa, mãos e pés pequenos, leve retardo do desenvolvimento.	del 15 q12 (maioria dos casos)	Paterna
Angelman	Microcefalia, macrossomia, ataxia, riso excessivo, convulsões, retardo mental grave.	del 15 q12 (maioria dos casos)	Materna
Miller-Dieker	Lissencefalia tipo I, face dismórfica, convulsões, grave retardo do desenvolvimento, anomalias cardíacas.	del 17 p13.3 (maioria dos casos)	Qualquer um
DiGeorge	Hipoplasia tímica e da paratireóide, defeitos cardíacos, dismorfismo facial.	del q22 q11 (alguns casos)	Qualquer um
Velocardiofacial (Shprintzen)	Defeitos no palato, asa do nariz hipoplásica, nariz longo, defeitos cardíacos, retardo na fala, doença semelhante à esquizofrenia.	del q22 q11 (maioria dos casos)	Qualquer um
Smith-Magenis	Braquicefalia, ponte nasal ampla, mandíbula proeminente, mãos curtas e largas, retardo na fala e mental.	del 17 p11.2	Qualquer um
Williams	Baixa estatura, hipercalcemia, anomalias cardíacas, estenose supravalvular aórtica, face característica, retardo mental.	del 17 q11.23 (maioria dos casos)	Qualquer um
Beckwith-Wiedemann	Macrossomia, macroglossia, onfalocele (alguns casos), hipoglicemia, hemi-hipertrofia, pavilhão auditivo transverso.	dup 11 p15 (alguns casos)	Paterno

Isocromossomos

A anomalia denominada isocromossomos ocorre quando o centrômero se divide transversalmente em vez de longitudinalmente (Fig. 20-11*E*). Um isocromossomo é um cromossomo no qual um braço é perdido e o outro é duplicado. Um isocromossomo parece ser a anormalidade estrutural mais comum do cromossomo X. Pessoas com esta anormalidade cromossômica são freqüentemente de baixa estatura e têm outros estigmas da síndrome de Turner. Estas características estão relacionadas à perda de um braço de um cromossomo X.

Anomalias Causadas por Genes Mutantes

Sete a oito por cento das anomalias congênitas são causados por defeitos genéticos (Fig. 20-1). Uma **mutação** geralmente envolve perda ou troca da função de um gene, e é qualquer mudança herdada permanente na seqüência do DNA do genoma. Sendo pouco provável que uma mudança ao acaso leve a uma melhoria do desenvolvimento, a maioria das mutações é deletéria e algumas são letais.

O **grau de mutação** pode ser aumentado por inúmeros agentes ambientais, por exemplo, grandes doses de radiação. As anomalias que resultam de mutações gênicas são herdadas de acordo com as leis mendelianas; conseqüentemente, é possível prever a probabilidade com que ocorrerão nos filhos e outros parentes da pessoa afetada. Um exemplo de anomalia congênita dominante herdada – **acondroplasia** (Fig. 20-13) – resulta da mutação de G para A do nucleotídeo 1138 do cDNA do gene do receptor fator de crescimento de fibroblastos 3 do cromossomo 4p. Outras anomalias congênitas são atribuídas a uma herança autossômica recessiva, por exemplo, a hiperplasia congênita da supra-renal (adrenal) (Fig. 20-18) e microcefalia. Genes recessivos autossômicos manifestam-se somente quando homozigotos; como conseqüência, muitos portadores destes genes (pessoas heterozigotas) não são detectados.

A **síndrome do X frágil** é a mais comum entre as causas hereditárias de retardamento mental moderado (Fig. 20-14). Ela é uma das mais de 200 perturbações ligadas ao X associada com deficiência mental. A síndrome do X frágil tem uma freqüência de um em 1.500 nascimentos de meninos e pode ser a responsável por grande parte do número de homens na população com retardamento mental. O diagnóstico pode ser confirmado pela análise cromossômica demonstrando o cromossomo X frágil em Xq27,3, ou por estudos de DNA que mostrem a expressão de nucleotídeos CGG numa região específica do *gene FMRI*.

Foi confirmado que várias perturbações genéticas são causadas pela **expansão de trinucleotídeos** em genes específicos. Exemplos incluem a distrofia miotônica, coréia de Huntington, atrofia espinobulbar (síndrome de Kennedy), ataxia de Friedreich e outras. Em geral, os genes recessivos ligados ao X se manifestam em homens (homozigotos) e, ocasionalmente, em mulheres portadoras (heterozigotas), por exemplo, da síndrome do X frágil.

Estima-se que o **genoma humano** contenha 30.000 a 40.000 genes por conjunto haplóide, ou 3 bilhões de pares de bases. Através do Projeto Genoma Humano e das pesquisas em colaboração, muitas doenças e defeitos ao nascimento causados por mutações em genes que foram e que continuarão a ser identificados. A maioria dos genes será seqüenciada e suas funções específicas determinadas. O conhecimento da causa dos defeitos ao nascimento irá requerer uma melhor compreensão da expressão gênica durante o início do desenvolvimento. A maioria dos genes



Figura 20-13. Menino com acondroplasia apresentando estatura baixa, membros e dedos das mãos curtos, comprimento normal do tronco, pernas encurvadas, cabeça relativamente grande, fronte saliente e ponte nasal deprimida. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

expressos em uma célula é notada em uma grande variedade de células e está envolvida nas funções metabólicas celulares básicas, tais como síntese de ácidos nucléicos e de proteínas, biogênese do citoesqueleto e de organelas, transporte e mecanismos de nutrição. Estes genes são conhecidos como **genes de manutenção**. Os genes especialistas são expressos em momentos específicos, em células específicas e definem as centenas de diferentes tipos celulares que formam o organismo humano. Um aspecto essencial da biologia do desenvolvimento é a **regulação da expressão gênica**. A regulação é freqüentemente obtida por fatores de transcrição, os quais ligam elementos reguladores ou promotores de genes específicos.

O ***imprinting* genômico** é um processo epigenético através do qual as linhagens germinativas feminina e masculina conferem uma marcação sexual específica em uma sub-região do cromossomo, de modo que somente o alelo paterno ou materno de um gene é ativo nos filhos. Em outras palavras, o sexo do genitor que o transmite influenciará ou não a expressão de certos genes nos descendentes (Tabela 20-4). É este processo que ocorre nas síndromes de Prader-Willi (**SPW**) e de Angelman (**SA**), nas quais o fenótipo é determinado pela transmissão da microdeleção pelo pai (SPW) ou pela mãe. Em um grande número de casos de SPW e de SA, como também em vários outros distúrbios genéticos, a condição provém de um fenômeno chamado **dissomia unigenitor**. Na situação com SPW e SA, ambos os cromossomos 15s originam-se somente de um genitor. A SPW ocorre quando ambos os cromossomos 15s provêm da mãe, e a SA ocorre quando ambos derivam do pai. Acredita-se que o mecanismo deste processo comece com um concepto trissômico, seguindo-se por perda do cromossomo extra em uma divisão celular inicial pós-zigoto. Isto resulta em uma célula "salva", na qual ambos os cromossomos foram derivados de um dos genitores. A dissomia unigenitor



Figura 20-14. Síndrome do X frágil. **A,** Menino de 8 anos, mentalmente retardado, apresentando um aspecto relativamente normal com rosto longo e orelhas salientes. **B,** Sua irmã de 6 anos também tem esta síndrome, apresentando leve deficiência de aprendizado e características semelhantes, com o rosto longo e orelhas salientes. Note o estrabismo (desvio do olho direito). Apesar de ser um distúrbio ligado ao X, algumas portadoras do sexo feminino expressam a doença. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

atinge vários pares cromossômicos. Alguns são associados a efeitos clínicos adversos, como os que envolvem os pares de cromossomos 6 (diabetes melito neonatal transitória), 7 (síndrome de Silver-Russel) e 15 (SPW e SA), enquanto outros (1 e 22), não se associam a nenhum efeito fenotípico anormal.

Os **genes *homeobox*** são um grupo de genes encontrados em todos os vertebrados. Eles têm seqüência e ordem altamente preservadas. Estão envolvidos no início do desenvolvimento embrionário e especificam a identidade e as disposições espaciais dos segmentos do corpo. Os produtos protéicos destes genes se ligam ao DNA e formam fatores de transcrição que regulam a expressão gênica. Os distúrbios associados a mutações *homeobox* estão descritos na Tabela 20-5.

Vias de Sinalização do Desenvolvimento

A embriogênese normal é regulada por várias cascatas complexas de sinalização (Capítulo 21). Mutações ou alterações em qualquer uma destas vias de sinalização podem originar defeitos ao nascimento. Muitas vias de sinalização são autônomas e só alteram a diferenciação de um tipo particular de célula, como as proteínas produzidas pelos grupos de genes HOX A e HOX D (nos quais as mutações levam a uma variedade de defeitos dos membros).

Outros **fatores transcricionais** atuam influenciando o padrão de expressão gênica de células adjacentes. Estes controles de sinais de pequeno alcance podem atuar como um interruptor liga-desliga (*sinais parácrinos*); outros, chamados de **morfogenes**, eliciam muitas respostas que dependem do seu nível de expressão em outras células.

Uma destas vias de sinalização do desenvolvimento é iniciada por proteínas secretadas conhecidas como ***Sonic hedgehog*** (Shh) que disparam uma cadeia de eventos na célula-alvo, que resultam na ativação e repressão destas através dos fatores de transcrição da família Gli. Perturbações na regulação da via *Sonic hedgehog-Patched-Gli* (Shh-Ptch-Gli) provocam várias doenças no homem, incluindo alguns tipos de câncer e defeitos ao nascimento.

A proteína *Shh* é expressa na notocorda, no assoalho do tubo neural, no cérebro e em outras regiões como na zona de atividade polarizadora durante o desenvolvimento dos membros, e no intestino. Mutações esporádicas e herdadas no gene humano *Shh* conduzem à **holoprosencefalia** (Fig. 17-42), um defeito de septação anormal na linha média do sistema nervoso central (SNC), de gravidade variável, envolvendo fendas faciais, um incisivo central único, hipotelorismo ou um olho ciclópico único. A proteína *Shh* precisa ser processada para uma forma ativa e é modificada pela adição de uma molécula de colesterol. Nos defeitos da biossíntese do colesterol, como na síndrome de Smith-Lemli-Opitz, muitas características são compartilhadas com as doenças da via Shh, particularmente anomalias do cérebro e dos membros. Isso sugere que a sinalização Shh pode ter um papel-chave em diversos distúrbios genéticos

Os três genes *Gli* identificados como fatores de transcrição estão na via Shh-Ptch-Gli. Mutações no gene Gli3 implicam vários distúrbios autossômicos dominantes, incluindo aí a síndrome cefalopolissindactilia de Greig (deleções ou mutações pontuais); a síndrome de Pallister-Hall com hamartoma hipotalâmico, polidactilia central ou pós-axial, entre outras anomalias da face, cérebro e membros (mutações de matriz de leitura ou sem sentido); polidactilia pós-axial familiar única do tipo A e B, como também a polidactilia familiar pré-axial do tipo IV (mutações sem sentido, de sentido trocado e de matriz de leitura).

Uma **relação atualizada de todos os distúrbios genéticos e dos *loci* gênicos** pode ser encontrada na Internet (Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM], McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University [Baltimore, MD] and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine [Bethesda, MD], 2006; *www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/*).

Tabela 20-5. Exemplos de Doenças Associadas a Mutações *Homeobox* em Seres Humanos

NOME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	GENE
Síndrome de Waardenburg (tipo I)	Madeixa frontal branca, deslocamento lateral do ângulo interno das pálpebras dos olhos, surdez coclear, heterocromia, tendência a fissuras faciais, herança autossômica dominante.	Gene *HuP2* em humanos, homólogo do gene *Pax3* do camundongo.
Simpolidactilia (sindactilia tipo II)	Membrana entre dedos e duplicação destes, metacarpos supranumerários, herança autossômica dominante.	Mutação *HOX D 13*.
Holoprosencefalia (uma forma)	Separação incompleta dos ventrículos cerebrais laterais, anoftalmia ou ciclopia, hipoplasia ou fendas faciais medianas, um incisivo central dos maxilares, hipotelorismo, herança autossômica dominante com expressão altamente variável.	Mutação do gene *HPE 3* (*Sonic hedgehog*) homólogo do gene *hedgehog* da polaridade segmentar da Drosophila.
Esquizencefalia (tipo II)	Fenda de espessura total dentro dos ventrículos cerebrais, causando, com freqüência, convulsões, espasticidade e retardo mental.	Mutação da linha germinativa no gene *homeobox EMX2*, homólogo do EMX2 do camundongo.

ANOMALIAS CAUSADAS POR FATORES AMBIENTAIS

Embora os embriões humanos estejam bem protegidos no útero, agentes ambientais – **teratógenos** – podem causar perturbações no desenvolvimento após a exposição da mãe a eles (Tabela 20-6). *Um teratógeno é qualquer agente capaz de produzir uma anomalia congênita ou aumentar a incidência de uma anomalia na população.* **Fatores ambientais**, tais como infecções e drogas, podem simular condições genéticas, por exemplo, quando dois ou mais filhos de pais normais são afetados.

Tabela 20-6. Teratógenos Conhecidos como Causadores de Defeitos Congênitos Humanos

AGENTES	ANOMALIAS CONGENITAS MAIS COMUNS
Drogas	
Álcool	Síndrome do alcoolismo fetal (SAF): retardo do crescimento intra-uterino (IUGRMD); retardamento mental, microcefalia; anomalias oculares; anormalidades articulares; fissuras palpebrais curtas.
Andrógenos e altas doses de progestágenos	Graus variáveis de masculinização de fetos femininos: genitália externa ambígua, resultando em fusão dos lábios e hipertrofia do clitóris.
Aminopterina	IUGR; defeitos esqueléticos, más-formações do sistema nervoso central (SNC), especialmente meroancefalia (a maior parte do cérebro está ausente).
Cocaína	IUGR; prematuridade; microcefalia; infarto cerebral; anomalias urogenitais; distúrbios neurocomportamentais.
Dietilestilbestrol	Anormalidades do útero e da vagina; erosão e cristas cervicais.
Isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico)	Anormalidades craniofaciais; defeitos do tubo neural (DTNs), como espinha bífida cística; defeitos cardiovasculares; fenda palatina; aplasia do timo.
Carbonato de lítio	Várias anomalias envolvendo, geralmente, o coração e os grandes vasos.
Metotrexato	Múltiplas anomalias, especialmente, esqueléticas, envolvendo a face, crânio, membros e coluna vertebral.
Fenitoína	Síndrome da hidantoína fetal: IUGR; microcefalia; retardamento mental; sutura frontal com cristas; pregas epicantais internas; ptose das pálpebras, ponte nasal larga e deprimida; hipoplasia das falanges.
Tetraciclina	Dentes manchados, hipoplasia do esmalte.
Talidomida	Desenvolvimento anormal dos membros, p. ex., meromelia (ausência parcial) e amelia (ausência completa); anomalias faciais; anomalias sistêmicas, p. ex., defeitos do coração e dos rins.
Trimetadiona	Atraso do desenvolvimento, sobrancelhas em V; orelhas em posição baixa, fenda labial e/ou palatina.
Ácido valpróico	Anomalias craniofaciais; DTNs; freqüentemente hidrocéfalo; defeitos cardíacos e esqueléticos.
Varfarina	Hipoplasia nasal; epífises mosqueada; falanges hipoplásticas; anormalidades oculares; retardamento mental.
Compostos químicos	
Metilmercúrio	Atrofia cerebral; espasticidade; convulsões; retardamento mental.
Bifenilas policloradas	IUGR; descoloração da pele.
Infecções	
Citomegalovírus	Microcefalia; corriorretinite; perda neruossensorial; desenvolvimento psicomotor/mental retardado; hepatoesplenomegalia; hidrocefalia; paralisia cerebral; calcificação cerebral (periventricular).
Vírus do herpes simples	Vesículas e cicatrizes na pele; coriorretinite; hepatomegalia; trombocitopenia; petéquias, anemia hemolítica; hidroanencefalia.
Parvovírus humano B19	Defeitos oculares; transformações degenerativas dos tecidos fetais.
Vírus da rubéola	IUGR; retardo do crescimento pós-natal; anormalidades do coração e dos grandes vasos; microcefalia; surdez neurossensorial; catarata; microftalmia; glaucoma; retinopatia pigmentada; retardamento mental; sangramento do recém-nascido; hepatoesplenomegalia; osteopatia; defeitos dentários.
Toxoplasma gondii	Microcefalia; retardamento mental; microftalmia; hidrocefalia; coriorretinite; calcificações cerebrais; perda da audição; perturbações neurológicas.
Treponema pallidum	Hidrocefalia; surdez congênita; retardamento mental; anormalidades dos dentes e ossos.
Vírus da encefalite eqüina venezuelana	Microcefalia; microftalmia; agenesia cerebral; necrose do SNC; hidrocefalia.
Vírus da varicela	Cicatrizes cutâneas (distribuição pelo dermátomo); anomalias neurológicas (paresia dos membros, paralisia parcial), hidrocefalia, convulsões etc.); cataratas; microftalmia; síndrome de Hortner; atrofia óptica; nistagmo; coriorretinite; microcefalia; retardamento mental; anomalias esqueléticas (hipoplasia dos membros, dos dedos das mãos e dos pés); anomalias urogenitais.
Radiação	
Altos níveis de radiação ionizante	Microcefalia; retardamento mental; anomalias esqueléticas; retardo do crescimento; cataratas.

O princípio importante é que "nem tudo que surge na família é genético". Os órgãos e partes do embrião são mais sensíveis durante os períodos de diferenciação rápida (Fig. 20-15). Fatores ambientais causam 7% a 10% das anomalias congênitas (Fig. 20-1). Como a diferenciação bioquímica precede a diferenciação morfológica, o período durante o qual estruturas são sensíveis à interferência dos teratógenos freqüentemente precede, em alguns dias, o estágio no qual seu desenvolvimento se torna visível.

Os teratógenos só parecem ser capazes de causar anomalias após o início da diferenciação celular; entretanto, suas ações iniciais podem causar a morte do embrião, como, por exemplo, durante as 2 primeiras semanas do desenvolvimento. Ainda são obscuros os mecanismos exatos pelos quais drogas, compostos químicos e outros fatores ambientais perturbam o desenvolvimento do embrião e induzem anormalidades. Até mesmo os mecanismos de ação da talidomida são "um mistério", embora já tenham sido postuladas mais de 20 hipóteses para explicar como ela perturba o desenvolvimento do embrião.

Muitos estudos mostraram que certas condições hereditárias e ambientais podem afetar de modo adverso o desenvolvimento embrionário, alterando processos fundamentais como o compartimento intracelular, a superfície da célula, a matriz extracelular e o ambiente fetal. Foi sugerido que a resposta celular inicial pode se dar de mais de uma forma (genética, molecular, bioquímica e biofísica), resultando em diferentes seqüências de mudanças celulares (morte celular, interação-indução celular defeituosa, biossíntese reduzida de substratos, movimentos morfogenéticos deficientes e rompimento mecânico). Conseqüentemente, é possível que estes diferentes tipos de lesões patológicas possam levar ao defeito final (morte intra-uterina, anomalias do desenvolvimento, retardo do crescimento fetal ou distúrbios funcionais) através de uma via comum.

O rápido progresso da biologia molecular está fornecendo mais informações sobre o controle genético da diferenciação, assim como sobre a cascata de eventos envolvidos na expressão dos genes *homeobox* e na formação de padrões. É razoável especular que a perturbação da atividade gênica em qualquer estágio crítico possa levar a um defeito do desenvolvimento. Este ponto de vista é sustentado por recentes estudos experimentais, os quais demonstraram que a exposição de embriões de camundongos e de anfíbios ao teratógeno **ácido retinóico** altera o domínio da expressão gênica e perturba a morfogênese normal. Os pesquisadores estão dirigindo sua atenção cada vez mais para os mecanismos moleculares do desenvolvimento anormal, na tentativa de melhor compreender a patogênese das anomalias congênitas.

Princípios Básicos da Teratogênese

Ao se considerar a possível teratogenicidade de um agente, como uma droga ou um composto químico, três princípios importantes devem ser considerados:

- Os períodos críticos do desenvolvimento.
- A dosagem da droga ou composto químico.
- O genótipo (constituição genética) do embrião.

Períodos Críticos do Desenvolvimento Humano

O estágio do desenvolvimento do embrião durante o qual um agente, tal como uma droga ou vírus, está presente, determina a susceptibilidade a um teratógeno (Fig. 20-15). O **período mais crítico do desenvolvimento** é quando a divisão e a diferenciação celular e a morfogênese estão em seu ponto máximo. A Tabela 20-7 indica as freqüências relativas de anomalias de certos órgãos.

O **período mais crítico do desenvolvimento do cérebro** vai de 3 a 16 semanas, mas seu desenvolvimento pode ser perturbado depois deste período, pois o cérebro está em diferenciação e desenvolvimento rápido ao nascimento e continua a fazê-lo durante os 2 primeiros anos de vida. Os teratógenos podem produzir retardo mental durante os períodos embrionário e fetal.

O desenvolvimento dos dentes continua muito tempo após o nascimento (Capítulo 19); portanto, o desenvolvimento dos dentes permanentes pode ser perturbado por tetraciclinas a partir das 18 semanas (pré-natal) até os 16 anos. O sistema esquelético tem um período crítico de desenvolvimento prolongado, que se estende até a infância; assim, o crescimento dos tecidos esqueléticos constitui uma boa medida do crescimento geral.

Perturbações ambientais durante as duas primeiras semanas após a fertilização podem interferir na clivagem do zigoto e na implantação do blastocisto, e/ou causar morte precoce e aborto espontâneo do embrião; entretanto, não há indicações de que causem anomalias congênitas em embriões humanos (Fig. 20-15). Os teratógenos em ação durante as 2 primeiras semanas matam o embrião ou seus efeitos perturbadores são compensados pelas poderosas propriedades reguladoras do embrião inicial. A maior parte do desenvolvimento durante as primeiras 2 semanas envolve a formação de estruturas extra-embrionárias, como o âmnio, o saco vitelino e o saco coriônico (Capítulo 3).

O desenvolvimento do embrião é mais facilmente perturbado durante a formação dos tecidos e órgãos (Figs. 20-15 e 20-16). Durante este período organogenético (Capítulo 5), os agentes teratogênicos podem induzir grandes anomalias congênitas. Quando presentes durante o período embrionário, os microrganismos freqüentemente matam o embrião.

Tabela 20-7. Incidência de Grandes Anomalias em Órgãos Humanos ao Nascimento*

ÓRGÃO	INCIDÊNCIA
Cérebro	10:1.000
Coração	8:1.000
Rins	4:1.000
Membros	2:1.000
Todos os outros	6:1.000
Total	30:1.000

*Dados de Connor JM, Ferguson-Smith MA: Essential Medical Genetics, 2nd ed. Oxford, UK, Blackwell Scientific Publications, 1987.

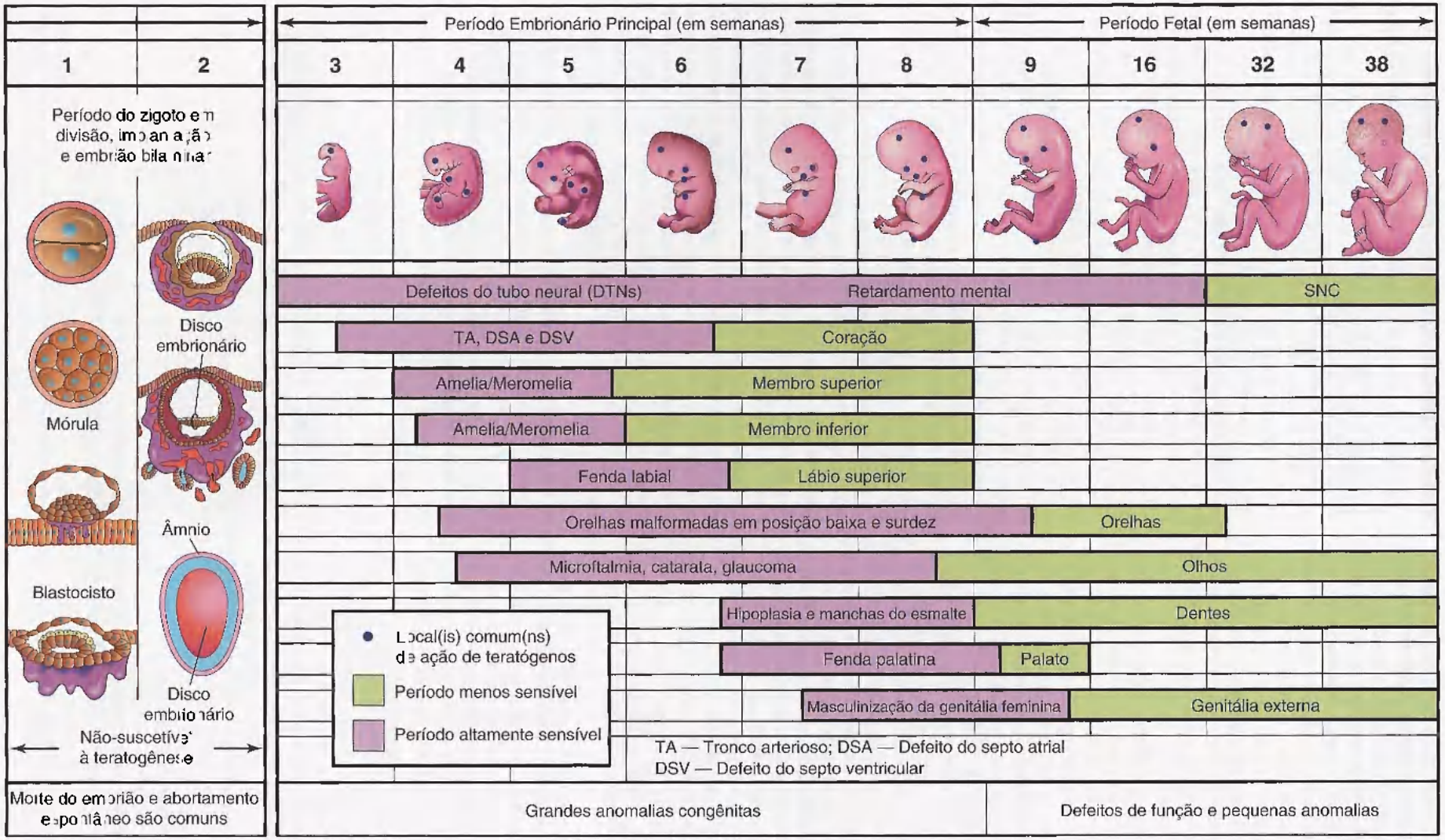


FIGURA 20-15. Ilustração esquemática dos períodos críticos do desenvolvimento humano pré-natal. Em geral, o embrião não é suscetível a teratógenos durante as duas primeiras semanas do desenvolvimento. Um teratógeno ou lesa todas as células ou a maioria delas, levando à morte do embrião, ou lesa somente algumas células, possibilitando a recuperação do conceptо e o desenvolvimento do embrião sem defeitos congênitos. O *roxo indica períodos altamente sensíveis* durante os quais podem ser causados grandes defeitos (p. ex., amelia, ausência de membros defeitos do tubo neural, p. ex., espinha bífida cística). O *verde* indica estágios menos sensíveis aos teratógenos, quando pequenos defeitos podem ser induzidos (p. ex., hipoplasia do polegar).

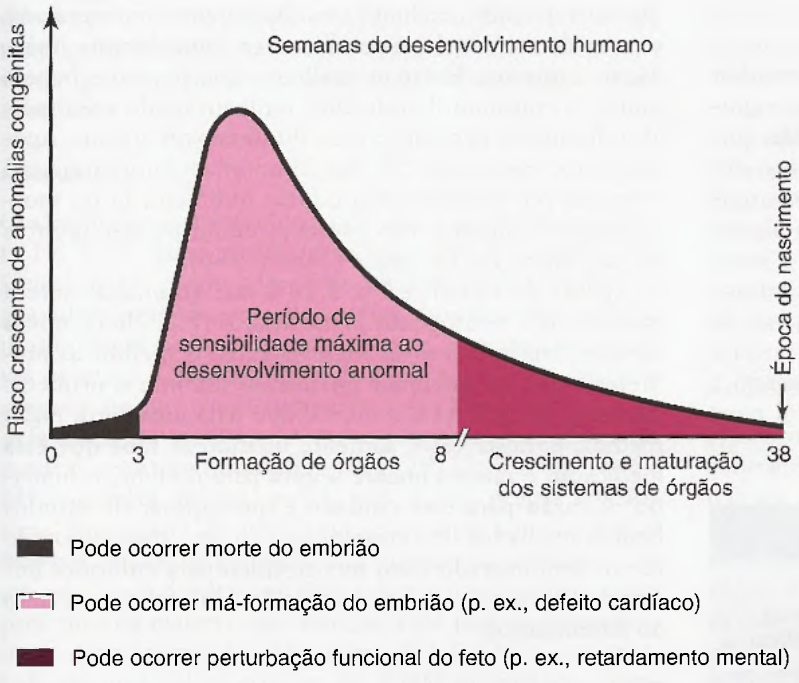


Figura 20-16. Ilustração esquemática mostrando o risco crescente do desenvolvimento de anomalias congênitas durante a organogênese.

É provável que defeitos fisiológicos, como pequenas anomalias morfológicas da orelha externa e distúrbios funcionais, como retardamento mental, por exemplo, resultem da perturbação do desenvolvimento durante o período fetal. Sabe-se que alguns microrganismos, o *Toxoplasma gondii*, por exemplo, causam anomalias congênitas graves, particularmente no cérebro e nos olhos, quando infectam o feto (Figs. 20-22 e 20-23; Tabela 20-6).

Cada parte, tecido e órgão de um embrião tem um período crítico durante o qual seu desenvolvimento pode ser perturbado (Fig. 20-15). O tipo de anomalia congênita produzida depende de quais partes, tecidos e órgãos são mais suscetíveis no momento da ação do teratógeno. Os seguintes exemplos mostram que teratógenos podem afetar diferentes sistemas de órgãos que estão em desenvolvimento simultâneo:

- **Altos níveis de radiação** produzem anomalias do SNC (cérebro e medula espinhal) e dos olhos.
- O **vírus da rubéola** causa defeitos dos olhos (glaucoma e catarata), surdez e anomalias cardíacas.
- A **talidomida** induz defeitos dos membros e várias outras anomalias. No início do período crítico do desenvolvimento dos membros, ela causa defeitos graves, como a **meromelia** – ausência de parte dos membros superiores e/ou inferiores (Fig. 20-20). Mais tarde, no período sensível, a talidomida causa defeitos discretos a moderados dos membros, como, por exemplo, hipoplasia do rádio e da ulna. Não há evidências clínicas de que a talidomida seja capaz de lesar o embrião quando administrada depois do período crítico do desenvolvimento.

Cronologias do desenvolvimento embriológico, como mostrado na Figura 20-15, são úteis quando se analisa a causa dos defeitos congênitos humanos; entretanto, é errôneo presumir que as anomalias sempre resultam de um único evento ocorrido durante o período crítico, ou que, usando estas tabelas, seja possível determinar o dia no qual a anomalia foi produzida. Tudo o que se pode afirmar é que a perturbação do desenvolvimento pelo teratógeno tem que ocorrer antes do término do período crítico do tecido, parte ou órgão envolvido. O período crítico do desenvolvimento dos membros, por exemplo, é de 24 a 36 dias após a fertilização.

Dosagem de Droga ou do Composto Químico

Pesquisas com animais mostraram que há uma relação dose-resposta para os teratógenos; entretanto, a dose usada em animais para produzir anomalias é freqüentemente muito maior do que aquelas às quais os seres humanos estão expostos. Conseqüentemente, os estudos com animais não se aplicam diretamente à gravidez do ser humano. Para uma droga ser considerada um teratógeno humano é necessário observar a existência de uma relação dose-resposta; isto é, quanto maior a exposição durante a gravidez, mais grave é o efeito fenotípico.

Genótipo (Constituição Genética) do Embrião

Há numerosos exemplos em animais experimentais e vários casos suspeitos em seres humanos que demonstram existir diferenças genéticas na resposta a um teratógeno. A **fenitoína**, por exemplo, é um teratógeno humano bem conhecido (Tabela 20-6). Cinco por cento a 10% dos embriões expostos a esta medicação anticonvulsivante apresentam a **síndrome da hidantoína fetal** (Fig. 20-19). Entretanto, cerca de um terço dos embriões expostos tem somente algumas anomalias congênitas, e mais da metade dos embriões não são afetados. Parece, portanto, que o genótipo do embrião determina se um agente teratogênico perturbará seu desenvolvimento.

Teratógenos Humanos Conhecidos

O conhecimento de que certos agentes podem perturbar o desenvolvimento pré-natal humano oferece a oportunidade para prevenir algumas anomalias congênitas; por exemplo, quando as mulheres tomam conhecimento dos efeitos danosos de drogas como o álcool, compostos químicos ambientais (p. ex., bifenilas policloradas) e alguns vírus, a maioria delas não expõe seus embriões a estes agentes teratogênicos. O objetivo geral de testar a teratogenicidade de drogas, compostos químicos, aditivos de alimentos e pesticidas é identificar agentes que possam ser teratogênicos durante o desenvolvimento humano e alertar os médicos e mulheres grávidas do possível risco para os embriões/fetos.

Prova da Teratogenicidade

Para se provar que um agente é um teratógeno, é necessário demonstrar que nas gestações nas quais as mães foram expostas ao agente (**abordagem prospectiva**) a freqüência das anomalias é maior do que a porcentagem de casos espontâneos, ou que crianças malformadas têm uma história de exposição materna ao agente maior do que as crianças normais (**abordagem retrospectiva**). É difícil obter ambos os tipos de dados de uma forma não preconcebida. Os relatos de casos não são convincentes, exceto quando tanto o agente quanto o tipo de anomalia são tão raros que sua associação em vários casos pode ser considerada como uma não-coincidência.

Testes de Drogas em Animais

Apesar de os testes em animais grávidos serem importantes, os resultados são de valor limitado para prever os efeitos da droga em embriões humanos. Experiências com animais só podem sugerir a possível ocorrência de efeitos semelhantes em seres humanos. Quando uma droga ou composto químico produz efeitos teratogênicos em duas ou mais espécies, a probabilidade de um risco potencial deve ser considerada elevada; entretanto, a dosagem da droga tem que ser levada em consideração.

Teratogênese por Drogas

As drogas variam consideravelmente em sua teratogenicidade. Alguns teratógenos, como a talidomida, causam uma perturbação grave do desenvolvimento quando administrados durante o período da organogênese de certas partes do embrião (p. ex., a talidomida). Outros teratógenos causam retardo mental e do crescimento e outras anomalias quando usados em quantidades excessivas durante o desenvolvimento (p. ex., álcool).

O uso de remédios, prescritos ou não por um médico, durante a gravidez é surpreendentemente alto. Cerca de 40% a 90% das mulheres grávidas consomem pelo menos um remédio durante a gravidez. Vários estudos indicaram que algumas mulheres grávidas tomam, em média, quatro remédios, excluindo os suplementos nutricionais, e cerca de metade destas mulheres os toma durante o primeiro trimestre. Entre as mulheres que fumam e bebem muito, o consumo de remédios também tende a ser mais alto durante o período crítico do desenvolvimento. Apesar disto, menos de 2% das anomalias congênitas são causados por remédios e produtos químicos. Já foi mostrado que somente uns poucos remédios são agentes teratogênicos em humanos (Tabela 20-6).

Apesar de somente 7% a 10% das anomalias serem causadas por teratógenos identificados (Fig. 20-1), novos agentes continuam a ser identificados. É melhor as mulheres evitarem qualquer medicação durante o primeiro trimestre da gestação, a menos que haja uma forte razão médica, e, neste caso, somente quando se sabe que esta medicação é razoavelmente segura para o embrião humano. A razão para este cuidado é que, apesar de estudos bem controlados de certas drogas (p. ex., maconha) não terem demonstrado risco teratogênico para embriões humanos, seu uso prejudica o embrião (diminuição do peso ao nascimento).

Tabagismo

O tabagismo materno é uma causa bem demonstrada de **retardo do crescimento intra-uterino** (IUGR – *intrauterine growth retardation*). A despeito dos avisos de que fumar cigarros é prejudicial para o feto, algumas mulheres continuam a fumar durante a gravidez. Em grandes fumantes de cigarros (20 ou mais por dia), o parto prematuro é duas vezes mais freqüente do que nas mães que não fumam, e seus filhos pesam menos do que o normal (Fig. 6-12). **Baixo peso ao nascimento** (abaixo de 2.000 g) é o principal prognóstico de morte infantil. Em um estudo de casos controlados, houve um pequeno aumento na incidência de crianças com defeitos conotruncais cardíacos e deficiências dos membros associadas tanto ao tabagismo materno como ao paterno. Além disso, há evidências de que o tabagismo materno pode causar anomalias do trato urinário, bem como problemas comportamentais e crescimento físico diminuído. A **nicotina** contrai os vasos sangüíneos do útero, causando *diminuição do fluxo sangüíneo* para o mesmo, reduzindo o suprimento de oxigênio e de nutrientes disponíveis para o embrião/feto a partir do sangue materno presente no espaço interviloso da placenta. A deficiência resultante no embrião prejudica o crescimento celular e pode ter um efeito adverso sobre o desenvolvimento mental. Altos níveis de *carboxiemoglobina*, resultante do tabagismo, aparecem no sangue materno e do feto, podendo alterar a capacidade do sangue de transportar oxigênio. Em conseqüência, a **hipóxia fetal** (diminuição dos níveis de oxigênio abaixo do normal) **crônica** pode ocorrer e afetar o crescimento e o desenvolvimento do feto.

Cafeína

A cafeína é a droga mais popular na América do Norte por estar presente em várias bebidas amplamente consumidas (p. ex., café, chá, bebidas tipo cola), produtos à base

de chocolate e algumas drogas. A cafeína não é um teratógeno humano conhecido; entretanto, não há garantia de que um grande consumo materno seja seguro para o embrião.

Álcool

O alcoolismo é um problema de abuso de droga que afeta 1% a 2% das mulheres em idade fértil. O consumo de álcool, tanto moderado como alto, durante o início da gravidez, pode levar a alterações do crescimento e da morfogênese do feto; quanto maior a ingestão, mais graves os sinais. Crianças filhos de mães alcoólatras crônicas apresentam um padrão específico de defeitos que inclui deficiência do crescimento pré e pós-natal, retardamento mental e outras anomalias (Fig. 20-17; Tabela 20-6). **Microcefalia**, fissuras palpebrais curtas, pregas epicânticas, hipoplasia do maxilar, nariz curto, lábio superior delgado, sulcos da palma da mão anormais, anomalias das articulações e doença congênita do coração também estão presentes na maioria das crianças. Este padrão de anomalias – a **síndrome do alcoolismo fetal** (SAF) – é detectado em uma a duas crianças em 1.000 nascimentos vivos. A incidência de SAF está relacionada com a população estudada. É necessário experiência clínica para fazer um diagnóstico preciso da SAF, pois as anomalias físicas nas crianças afetadas são inespecíficas. Não obstante, o padrão geral das características clínicas presentes é único, mas pode variar de sutil a grave.

O abuso do álcool pela mãe é a causa mais comum de retardamento mental. O consumo moderado de álcool (p. ex., 28,5ml a 59ml por dia) pode ocasionar dificuldades comportamentais e de aprendizado. O termo **efeitos do alcoolismo fetal** foi introduzido depois do fato de muitas crianças expostas ao álcool no útero não apresentarem características disfórmicas externas, mas deficiências no neurodesenvolvimento. O termo preferido para toda a abrangência dos efeitos do álcool no período pré-natal é **distúrbio do espectro do álcool fetal.** Estima-se que a prevalência deste distúrbio na população em geral possa ser superior a 1%. O período suscetível do desenvolvimento cerebral cobre a maior parte da gestação; por isto, *o melhor conselho é abster-se totalmente de álcool durante a gravidez.*

Andrógenos e Progestógenos

Os termos *progestógenos* e *progestinas* são usados para substâncias, naturais ou sintéticas, que induzem algumas das ou todas as mudanças biológicas produzidas pela progesterona, um hormônio secretado pelo corpo lúteo, que estimula o desenvolvimento e mantém o endométrio gravídico (Capítulo 7). Algumas destas substâncias têm propriedades androgênicas (masculinizantes) que podem afetar o feto feminino, produzindo a masculinização da genitália externa (Fig. 20-18). A incidência de anomalias varia com o hormônio e a dosagem usados. Preparações que devem ser evitadas são as progestinas **etisterona** e **noretisterona**. Do ponto de vista prático, o risco teratogênico destes hormônios é baixo. A exposição à progestina durante o período crítico do desenvolvimento também está associada ao aumento da incidência de anormalidades cardiovasculares, e a exposição de fetos masculinos duran-

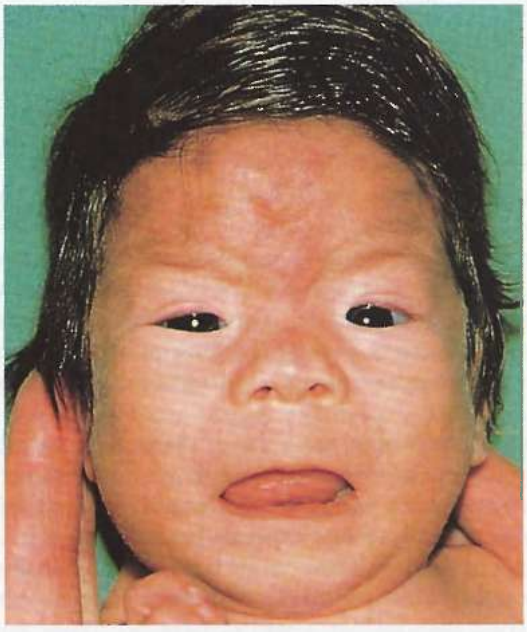


Figura 20-17. Síndrome do alcoolismo fetal. Note o lábio superior delgado fino em um bebê. Filtro alongado e pouco desenvolvido (fenda vertical na parte medial do lábio superior), fissuras palpebrais curtas, ponte do nariz achatada, nariz pequeno. (Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)



Figura 20-18. Genitália externa masculinizada de uma menina 46, XX. Observe o clitóris aumentado, e os grandes lábios fundidos. A virilização foi causada por um excesso de andrógenos produzidos pela supra-renal (adrenal) durante o período fetal (hiperplasia congênita da adrenal). As *setas* indicam a abertura do seio urogenital. (Cortesia do Dr. Heather Dean, MD, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

te este período pode dobrar a incidência de *hipospádia* no recém-nascido (Capítulo 12). É óbvio que a administração de **testosterona** também produzirá efeitos masculinizantes em fetos femininos.

Muitas mulheres usam hormônios anticoncepcionais – "pílulas de controle do nascimento". Há suspeitas de que **anticoncepcionais orais** contendo progestógenos e estrógenos, tomados durante os estágios iniciais de uma gravidez não identificada, sejam agentes teratogênicos, mas os resultados de vários estudos epidemiológicos recentes são conflitantes. As crianças de 13 de 19 mães que haviam tomado pílulas anticoncepcionais contendo progestógeno-estrógeno durante o período crítico do desenvolvimento apresentaram a **síndrome do VACTERL**. O acrônimo VACTERL corresponde a **a**nomalias vertebrais, **a**nais, **c**ardíacas, **t**raqueais, **e**sofágicas, renais e dos **m**embros (a letra L corresponde a *limbs*; em inglês, membros). Por causa destes possíveis efeitos teratogênicos, como medida de precaução, o uso de anticoncepcionais orais deve ser interrompido tão logo seja detectada a gravidez.

Dietilestilbestrol (DES) é um teratógeno humano. Anormalidades congênitas macroscópicas e microscópicas do útero e da vagina foram detectadas em mulheres expostas ao DES no útero. Foram observados três tipos de lesões: adenose vaginal, erosões cervicais e cristas vaginais transversais. Algumas mulheres jovens entre 16 e 22 anos de idade desenvolveram **adenocarcinoma da vagina** após uma história comum de exposição no útero a este estrógeno sintético. Entretanto, hoje em dia, a probabilidade de aparecimento de cânceres em mulheres com pouca idade após exposição ao DES no útero parece ser pequena. Estima-se que o risco de desenvolver câncer após exposição ao DES no útero seja menor que um para 1.000. Homens expostos ao DES no útero, por tratamento materno antes da 11ª semana de gestação, tiveram uma incidência mais alta de anomalias do trato genital, incluindo cistos do epidídimo e testículos hipoplásicos. Entretanto, a fertilidade dos homens expostos ao DES no útero parece não ter sido afetada.

Antibióticos

As tetraciclinas cruzam a membrana placentária e se depositam nos ossos e nos dentes do embrião nos locais de calcificação ativa. Quantidades não maiores que 1 g por dia de **tetraciclina**, durante o terceiro trimestre da gravidez, podem produzir manchas amarelas dos dentes decíduos e/ou nos dentes permanentes. A terapia com tetraciclina, do quarto ao décimo mês da gravidez, também pode causar defeitos dos dentes (p. ex., hipoplasia do esmalte), descoloração amarela ou marrom dos dentes e diminuição do crescimento dos ossos longos. A calcificação dos dentes permanentes começa ao nascimento e, à exceção dos terceiros molares, termina dos 7 aos 8 anos de idade; portanto, a terapia prolongada com tetraciclina durante a infância pode afetar os dentes permanentes.

Foi relatada **surdez** em filhos de mães tratados com altas doses de **estreptomicina** e **diidroestreptomicina** como agentes antituberculose. Foram relatados mais de 30 casos de deficiência auditiva e de danos ao oitavo nervo craniano em crianças expostas a derivados da estreptomicina no útero. A penicilina tem sido amplamente utilizada durante a gravidez, parecendo não causar danos ao embrião e ao feto.

Anticoagulantes

Todos os anticoagulantes, com exceção da heparina, atravessam a membrana placentária e podem causar hemorragia no embrião ou ao feto. A **varfarina** e outros **derivados da cumarina** são antagonistas da vitamina K. A varfarina é usada no tratamento de doença tromboembolítica e em pacientes com válvulas cardíacas artificiais. A **varfarina é indubitavelmente um teratógeno.** Há relatos de crianças com hipoplasia da cartilagem nasal, epífises pontilhadas e vários defeitos do SNC, cujas mães tomaram este anticoagulante durante o período crítico do desenvolvimento do embrião. O período de maior sensibilidade fica entre 6 e 12 semanas após a fertilização – 8 a 14 semanas após o último período menstrual normal. A exposição durante o segundo e o terceiro trimestres pode resultar em retardamento mental, atrofia óptica e microcefalia. A **heparina não é um teratógeno**. Além disto, ela não cruza a membrana placentária.

Anticonvulsivantes

Aproximadamente uma entre cada 200 mulheres grávidas é epiléptica e necessita de tratamento com um anticonvulsivante. Das drogas anticonvulsivantes disponíveis, há fortes evidências de que a **trimetadiona** é teratogênica. As principais características da síndrome da trimetadiona fetal são retardo pré e pós-natal do crescimento, atraso do desenvolvimento, sobrancelhas em V, orelhas em posição baixa, fenda labial e/ou palatal e defeitos cardíacos, genitourinários e dos membros. *O uso desta droga é contra-indicado durante a gravidez.*

A **fenitoína** é indubitavelmente um teratógeno (Fig. 20-19). A **síndrome da hidantoína fetal** ocorre em 5% a 10% das crianças nascidas de mães tratadas com os anticonvulsivantes fenitoína ou hidantoína. O padrão usual das anomalias consiste em IUGR, microcefalia, retardamento mental, sutura frontal com sulcos, pregas epicânticas internas, ptose palpebral, ponte do nariz larga e deprimida, hipoplasia das unhas e/ou das falanges distais e hérnias.

O **ácido valpróico** era a droga de escolha para o tratamento de diferentes tipos de epilepsia; entretanto, seu uso por mulheres grávidas tem levado a um padrão de anomalias composto por defeitos craniofaciais, do coração e dos membros. Também há um aumento do risco de **defeitos do tubo neural**. O fenobarbital é considerado uma droga antiepiléptica segura para ser usada durante a gravidez. O sulfato de magnésio e o diazepam também são amplamente usados na profilaxia das convulsões; entretanto, testes clínicos controlados são necessários para verificar se estas combinações são isentas de riscos teratogênicos.

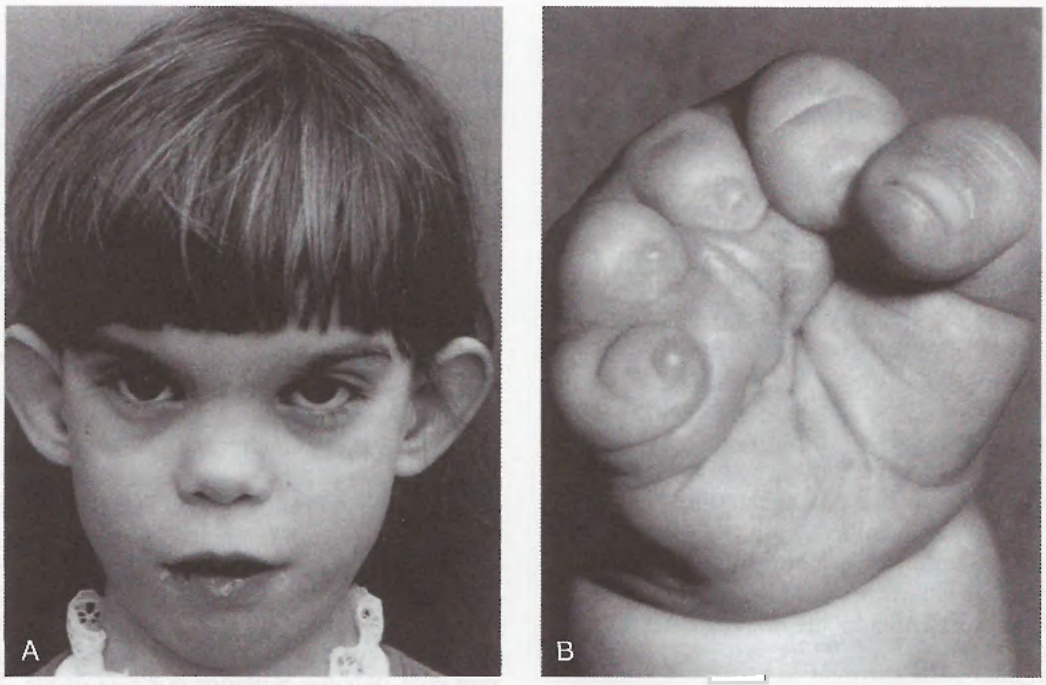


Figura 20-19. Síndrome da hidantoína fetal em uma menina. **A,** Esta menina tem dificuldade de aprendizado devido a microcefalia e a retardamento mental. Note as orelhas incomuns, o amplo espaço entre os olhos (hipertelorismo), pregas do epicanto, nariz pequeno e o filtro longo. Sua mãe tem epilepsia e tomou Dilantina® durante a gravidez. **B,** Mão direita de criança com grave hipoplasia dos dedos das mãos (dedos curtos) nascida de mãe que havia tomado Dilantina® durante a gravidez. (**A,** Cortesia do Dr. A.E. Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Departmet of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada. **B,** De Chodirker BN, Chudley AE, Reed MH, Persaud TVN: Am J Med Genet 27:373, copyright © 1987. Reproduzido com permissão de Wiley-Liss, uma divisão da John Wiley and Sons, Inc.)

Antieméticos

Tem havido um intenso debate na imprensa e nos tribunais para se chegar à conclusão se a Bendectina (uma combinação de succinato de doxilamina e cloridrato de piridoxina) é uma droga teratogênica humana. Os teratologistas consideram a **bendectina** como não sendo teratogênica para seres humanos, porque estudos epidemiológicos em grande número de crianças não demonstraram um aumento do risco de defeitos congênitos após sua administração a mulheres grávidas.

Agentes Antineoplásicos

Cerca de 20 agentes citotóxicos estão atualmente disponíveis para uso clínico. Com exceção do antagonista do ácido fólico, a **aminopterina**, há poucos relatos bem documentados de efeitos teratogênicos para se fazer uma avaliação. Como os dados disponíveis sobre a possível teratogenicidade das drogas antineoplásicas são inadequados, recomenda-se que eles sejam evitados, especialmente durante o primeiro trimestre da gravidez. Os **compostos químicos inibidores de tumores** são altamente teratogênicos, pois estes agentes inibem a mitose nas células que se dividem rapidamente. O uso de aminopterina durante o período embrionário resulta freqüentemente em morte intra-uterina do embrião, porém 20% a 30% dos que sobrevivem mostram graves más-formações. O bussulfano e a 6-mercaptopurina, administrados alternadamente durante toda a gravidez, produziram múltiplas anomalias graves, mas nenhuma das duas drogas, isoladamente, parece causar anomalias importantes (Tabela 20-6). O **metotrexato**, um antagonista do ácido fólico e um derivado de aminopterina, é um *conhecido e potente teratogênico* que produz grandes anomalias congênitas. Ele é mais usado como um agente único ou em uma terapia combinada para doenças neoplásicas; entretanto, ele pode ser indicado para paciente com doenças reumáticas graves, incluindo artrite reumatóide. Múltiplas anomalias esqueléticas e outras anomalias congênitas estavam presentes em uma criança nascida de uma mulher que havia tentado terminar a gravidez tomando metotrexato.

Corticosteróides

A cortisona causa fenda palatina e defeitos cardíacos em cepas suscetíveis de camundongos e coelhos. A cortisona não induz fenda palatina nem nenhuma outra anomalia congênita em embriões humanos. Devido ao risco de sangramento fetal e fechamento prematuro dos ductos arteriais, drogas antiinflamatórias não-esteróides não devem ser tomadas nas últimas semanas de gestação.

Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA)

A exposição do feto a **inibidores da ECA** como agentes anti-hipertensivos causa oligoidrâmnio, morte fetal, hipoplasia de longa duração dos ossos da calvária (abóboda craniana), IUGR e disfunção renal. Durante o estágio inicial da gravidez, o risco para o embrião é aparentemente menor, e neste caso não há indicação para terminar uma gravidez. Por causa da alta incidência de complicações

perinatais sérias, recomenda-se que inibidores da ECA não sejam receitados durante a gravidez.

Insulina e Drogas Hipoglicemiantes

A insulina não é teratogênica para embriões humanos, exceto, possivelmente, na terapia materna com coma insulínico. Drogas hipoglicemiantes (p. ex., tolbutamida) têm sido implicadas, mas são muito fracas as evidências de sua teratogenicidade; conseqüentemente, a despeito de sua acentuada teratogenicidade em roedores, não há evidências convincentes de que agentes hipoglicemiantes orais (em particular as sulfoniluréias) sejam teratogênicos em embriões humanos. A incidência de anomalias congênitas (p. ex., agenesia sacral) em filhos de mães diabéticas está aumentada de duas a três vezes, e cerca de 40% de todas as mortes perinatais dos recém-nascidos diabéticos resultam de anomalias congênitas. Mulheres com diabetes melito insulino-dependentes podem diminuir significativamente o risco de ter filhos com defeitos congênitos controlando de modo adequado sua doença antes da concepção.

Ácido Retinóico (Vitamina A)

A isotretinoína (ácido-13-cis retinóico), que é usada para o tratamento de acne cística grave, *é um conhecido teratógeno humano*. O período crítico para a exposição parece ser da terceira à quinta semana (5 a 7 semanas após a última menstruação). É alto o risco de aborto espontâneo e de defeitos congênitos após exposição ao ácido retinóico. As grandes anomalias observadas com maior freqüência são dismorfismo craniofacial (microtia, micrognatia), fenda palatina e/ou aplasia tímica, anomalias cardiovasculares e defeitos do tubo neural. O acompanhamento pós-natal longitudinal de crianças expostas no útero à **isotretinoína** revelou **deficiências neuropsicológicas** significativas.

A vitamina A é um nutriente valioso e necessário durante a gravidez, mas é imprudente a exposição prolongada a grandes doses. Mulheres grávidas devem evitar altas doses de vitamina A, pois foi relatado recentemente existir um aumento do risco de defeitos congênitos para os filhos de mulheres que tomam diariamente mais de 10.000 UI de vitamina A.

Salicilatos

Há algumas evidências de que grandes doses do **ácido acetilsalicílico** (AAS) ou **aspirina®**, a droga mais ingerida durante a gravidez, são potencialmente prejudiciais para o embrião ou para o feto. Estudos epidemiológicos indicam que a aspirina não é um agente teratogênico, mas grandes doses de AAS devem ser evitadas, especialmente durante o primeiro trimestre.

Drogas Tireoidianas

O iodeto de potássio, presente em misturas para a tosse, e grandes doses de **iodo radioativo** podem causar bócio congênito. Os iodetos cruzam facilmente a membrana placentária e interferem na produção de tiroxina. Eles também podem causar aumento da tireóide e **cretinismo** (parada do desenvolvimento físico e mental e distrofia dos ossos e de partes moles). Uma **deficiência materna de iodo** pode causar cretinismo congênito. Mulheres grávidas têm sido aconselhadas a evitar duchas ou cremes contendo iodo-povidone, que é absorvido pela vagina, penetra no sangue materno e pode ser teratogênico. O propiltiouracil interfere na formação de tiroxina pelo feto e pode causar bócio. A administração de substâncias antitireoidianas para o tratamento de distúrbios da tireóide da mãe pode causar bócio congênito, quando a mãe recebe estas substâncias em doses acima das necessárias para controlar a doença.

Tranqüilizantes

A talidomida é um teratógeno potente. Durante certo tempo, este agente hipnótico foi amplamente usado na Alemanha Ocidental e na Austrália como tranqüilizante e sedativo, mas, hoje em dia, é usado por suas propriedades imunossupressoras. A **epidemia da talidomida** começou em 1959. Foi estimado que quase 12.000 crianças nasceram com defeitos causados por esta droga. Devido ao fato de a talidomida não ser uma droga aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, lá ocorreram relativamente poucas anomalias. A característica típica da síndrome da talidomida é a **meromelia** – focomelia ou "membros de foca", por exemplo (Fig. 20-20), mas as anomalias variaram desde a amelia (ausência dos membros), passando por estágios intermediários do desenvolvimento (membros rudimentares), até a **micromelia** (membros anormalmente pequenos e/ou curtos).

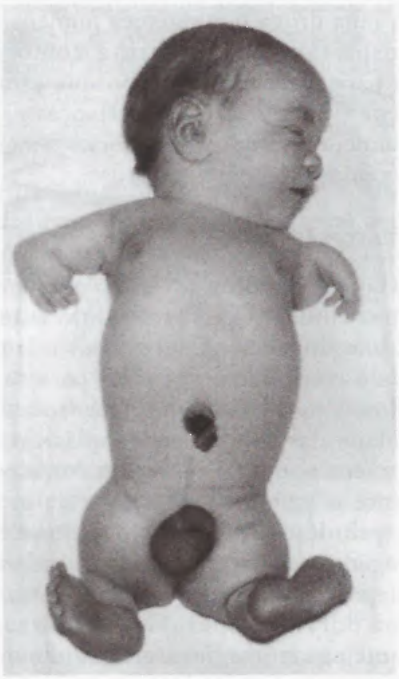


Figura 20-20. Menino recém-nascido apresentando membros tipicamente malformados (*meromelia* – diminuição dos membros) causados pela talidomida ingerida pela mãe durante o período crítico do desenvolvimento dos membros. (De Moore KL: Manit Med Rev 43:306, 1963.)

A talidomida também causou anomalias de outros órgãos, como, por exemplo, ausência das orelhas externa e interna, hemangioma da fronte, defeitos cardíacos e anomalias dos sistemas urinário e alimentar. Está bem estabelecido clinicamente que o período durante o qual a talidomida causa anomalias congênitas é o de 24 a 36 dias após a fertilização (38 a 50 dias após a última menstruação). Este período sensível coincide com os períodos críticos do desenvolvimento das partes e órgãos afetados (Figs. 20-15 e 20-16). A talidomida é totalmente contra-indicada para mulheres em idade fértil.

Drogas Psicotrópicas

O lítio é a droga de escolha para a manutenção prolongada de pacientes com psicose maníaco-depressiva; entretanto, ele tem causado anomalias congênitas, principalmente do coração e dos grandes vasos, em crianças de mães que receberam esta droga no início da gravidez. Apesar de o **carbonato de lítio** ser um conhecido teratógeno humano, a FDA declarou que este agente pode ser usado durante a gravidez quando, "na opinião do médico, os benefícios potenciais forem maiores que os possíveis riscos".

Os derivados da **benzodiazepina** são drogas psicoativas usadas com freqüência por mulheres grávidas. Estes derivados incluem o **diazepam** e o **oxazepam**, que cruzam prontamente a membrana placentária. O uso destas drogas durante o primeiro trimestre da gravidez está associado a anomalias craniofaciais do recém-nascido. **Inibidores seletivos da recaptação da serotonina** normalmente são usados no tratamento de depressão durante a gravidez. Alguns relatos recentes são preocupantes pois informam sobre o risco crescente de anomalias no septo atrial ou ventricular, além de hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos expostos *in utero* a inibidores seletivos da recaptação da serotonina.

Drogas Ilícitas

Várias "drogas de rua" atualmente populares são usadas por causa de suas propriedades alucinogênicas. Não há evidências de que a maconha seja um teratógeno humano; entretanto, há indícios de que o uso da maconha durante os 2 primeiros meses de gravidez afeta o comprimento e o peso do feto ao nascimento. Além disso, o sono e os padrões de EEG se mostraram alterados em recém-nascidos expostos à maconha antes do nascimento.

Atrás apenas da maconha, a **cocaína** é uma das drogas ilegais mais usadas entre as mulheres de idade fértil. Há muitos relatos sobre os efeitos pré-natais da cocaína. Estes incluem aborto espontâneo, prematuridade, IUGR, microcefalia, infarto cerebral, anomalias urogenitais, distúrbios neurocomportamentais e anormalidades neurológicas.

A **metadona**, usada no tratamento da dependência à heroína, é considerada um "teratógeno comportamental", do mesmo modo que a heroína. Observou-se que crianças nascidas de mulheres narcótico-dependentes mantidas em terapia de metadona apresentavam **disfunção do SNC**, bem como o peso ao nascimento e a circunferência da cabeça menores do que os de crianças não expostas. Também há preocupação com os efeitos prolongados da metadona sobre o desenvolvimento pós-natal. Entretanto, este é um problema difícil de ser resolvido por causa do freqüente uso de outras drogas associadas à metadona e por causa do intenso uso de álcool e cigarros entre mulheres narcótico-dependentes.

Teratogênese por Compostos Químicos Ambientais

Nos últimos anos, tem havido uma crescente preocupação com a possível teratogenicidade de compostos químicos presentes no meio ambiente, incluindo compostos químicos industriais e agrícolas, poluentes e aditivos alimentares. A teratogenicidade da maioria destes produtos químicos não foi comprovada.

Mercúrio Orgânico

Crianças de mães cuja dieta principal durante a gravidez consiste em peixe contendo níveis anormalmente altos de mercúrio orgânico adquirem a forma fetal da **doença de Minamata** – distúrbio neurológico e comportamental que se assemelha à paralisia cerebral. Lesão encefálica grave, retardamento mental e cegueira foram detectados em filhos de mães que ingeriram **metilmercúrio** na alimentação. Observações semelhantes foram feitas em filhos de mães que comeram carne de porco contaminada pela ingestão de milho cujas sementes haviam sido pulverizadas com fungicida contendo mercúrio. O metilmercúrio é um teratógeno que causa atrofia cerebral, espasticidade, convulsões e retardamento mental.

Chumbo

Presente em abundância nos locais de trabalho e no meio ambiente, o chumbo atravessa a membrana placentária e se acumula nos tecidos fetais. A exposição pré-natal ao chumbo está associada a um aumento do número de abortos, anomalias fetais, IUGR e deficiências funcionais. Vários relatos indicam que crianças nascidas de mães expostas a níveis subclínicos de chumbo apresentaram distúrbios neurocomportamentais e psicomotores.

Bifenilas Policloradas

Estes compostos químicos teratogênicos produzem IUGR e descoloração da pele. Na América do Norte, a principal fonte alimentar de bifenilas policloradas é, provavelmente, peixe pescado por esporte em águas contaminadas. No Japão e em Taiwan, este produto químico teratogênico foi detectado em óleo de cozinha contaminado.

Teratogênese por Agentes Infecciosos

Durante toda a vida pré-natal, o embrião e o feto estão expostos a vários microrganismos. Na maioria dos casos, há resistência contra este ataque; entretanto, em alguns casos ocorre aborto ou um natimorto, e, em outros, os bebês nascem com IUGR, anomalias congênitas, ou doenças neonatais (Tabela 20-6). Os microrganismos cruzam a membrana placentária e penetram na corrente sangüí-

nea fetal. Como há tendência de o SNC ser afetado, aparentemente a barreira hematoencefálica também oferece pouca resistência aos microrganismos.

Rubéola (Sarampo Alemão ou dos Três Dias)

O vírus causador da rubéola, uma doença transmissível, é o exemplo clássico de um **teratógeno infeccioso**. Em casos de infecção materna primária durante o primeiro trimestre da gravidez, o risco geral de infecção do embrião/feto é de cerca de 20%. O vírus da rubéola atravessa a membrana placentária e infecta o embrião/feto. As características usuais da **síndrome da rubéola congênita** são catarata, defeitos cardíacos e surdez; entretanto, as seguintes anormalidades são observadas ocasionalmente: deficiência mental, coriorretinite, glaucoma (Fig. 20-21), microftalmia e defeitos dentários. Quanto mais no início da gravidez ocorrer a infecção da mãe, maior o perigo de o embrião ser malformado.

A maioria das crianças tem anomalias congênitas quando a doença ocorre durante as primeiras 4 a 5 semanas após a fertilização, pois este período inclui os períodos organogênicos mais suscetíveis do olho, orelha interna, coração e encéfalo (Fig. 20-15). O risco de anomalias causadas por infecção pela rubéola durante o segundo e terceiro trimestres é baixo (cerca de 10%), mas defeitos funcionais do SNC (retardamento mental) e da orelha interna (perda de audição) podem resultar quando a infecção ocorre durante o período fetal tardio. Não há evidências de anomalias fetais depois do quinto mês de gestação; entretanto, infecções podem produzir doença crônica e disfunção do olho, da orelha e do SNC.

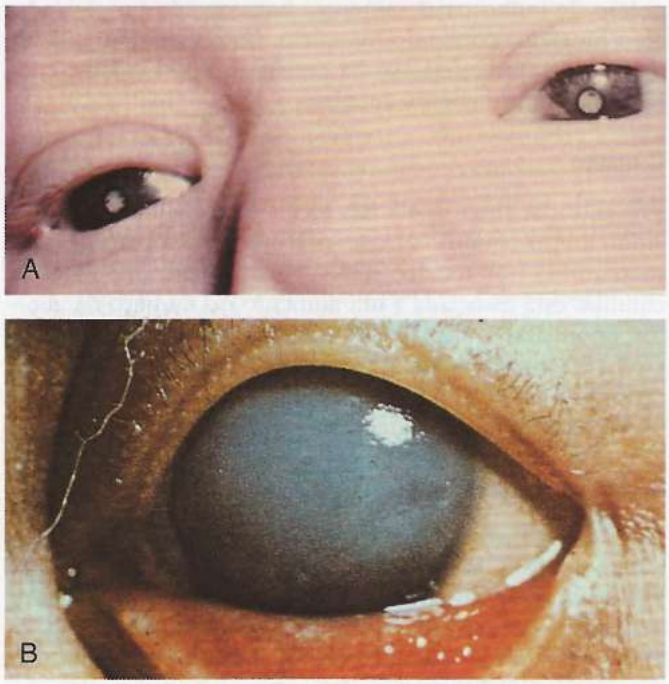


Figura 20-21. Anomalias congênitas do olho causadas pela infecção pelo vírus da rubéola **A**, catarata típica, bilateral, congênita causada pelo vírus da rubéola. Defeitos cardíacos e surdez são outros defeitos congênitos comuns. **B**, Glaucoma congênito grave. Observe a densa névoa da córnea, diâmetro da córnea aumentado e câmara anterior profunda. (**A**, Cortesia do Dr. Richard Bargy, Department of Ophthalmology, Cornell-New York Hospital, New York, N.Y. **B**, Cortesia do Dr. Daniel I. Weiss, Department of Ophthalmology, New York University College of Medicine, New York, N.Y. De Cooper LA, Green RH, Krugman S, et al: Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in utero. Am J Dis Child 110:416,1965. Copyright 1965. American Medicai Association.)

Citomegalovírus

A infecção pelo citomegalovírus (CMV) é a **infecção viral mais comum do feto humano** ocorrendo em aproximadamente 1% dos recém-natos. Como esta infecção parece ser fatal quando afeta o embrião, acredita-se que a maioria destas gestações termina em aborto espontâneo quando a infecção ocorre durante o primeiro trimestre. Bebês recém-nascidos infectados durante o início do período fetal geralmente não apresentam sinais clínicos e somente são identificados em programas de levantamento epidemiológico. Em fase posterior da gravidez, a infecção por CMV pode resultar em IUGR, microftalmia, coriorretinite, cegueira, microcefalia, calcificação cerebral, retardamento mental, surdez, paralisia cerebral e hepatoesplenomegalia. De particular interesse são os casos assintomáticos de infecção pelo CMV, freqüentemente associados a distúrbios de audição, neurológicos e neurocomportamentais na infância.

Vírus do Herpes Simples (HSV)

Foi relatado que a infecção materna por HSV, no início da gravidez, triplica a freqüência de abortos, e a infecção após a 20ª semana está associada a uma maior freqüência de prematuros. Geralmente, a infecção do feto por HSV ocorre em período muito tardio da gravidez, provavelmente com mais freqüência durante o parto. As anormalidades congênitas observadas em recém-nascidos incluem lesões cutâneas e, em alguns casos, microcefalia, microftalmia, espasticidade, displasia da retina e retardamento mental.

Varicela (Catapora)

A varicela e o herpes-zoster (cobreiro) são causados pelo mesmo vírus, **vírus varicella-zoster**. Há evidências convincentes de que a infecção materna por varicela durante os 4 primeiros meses de gravidez causa anomalias congênitas: lesões da pele, atrofia muscular, hipoplasia dos membros, dedos rudimentares, danos aos olhos e cérebro e retardamento mental. Há uma probabilidade de 20% de ocorrência destas anomalias quando a infecção ocorre durante o período crítico do desenvolvimento (Fig. 20-15). Depois das 20 semanas de gestação, aparentemente não há risco teratogênico comprovado.

Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

Este retrovírus causa a **síndrome da imunodeficiência adquirida** (AIDS). Há informações conflitantes quanto aos efeitos sobre o feto causados pela infecção no útero com o HIV. Algumas das anomalias congênitas relatadas

são falta de crescimento, microcefalia e características craniofaciais específicas. A maioria dos casos de transmissão do vírus da mãe para o filho provavelmente ocorre durante o parto. A amamentação aumenta o risco de transmissão do vírus para o recém-nascido. Prevenir a transmissão do vírus para as mulheres e seus filhos é de importância óbvia, por causa dos efeitos potenciais sobre o feto e as crianças.

Toxoplasmose

O *Toxoplasma gondii*, um parasita intracelular, é de ocorrência ampla. Este parasita recebeu seu nome por causa do gondi, um roedor do norte da África no qual este organismo foi identificado pela primeira vez. Este parasita pode ser encontrado na corrente sangüínea, nos tecidos ou nas células reticuloendoteliais do sistema mononuclear fagocitário, nos leucócitos e nas células epiteliais.

Usualmente, a infecção materna é adquirida por:

- Ingestão de carne crua ou mal cozida (geralmente de porco ou de cordeiro contendo cistos de *Toxoplasma*).
- Contato íntimo com animais domésticos infectados (usualmente gatos), ou com o solo.

Acredita-se que o solo e as verduras podem ser contaminados por fezes de gatos infectados contendo cistos (o zigoto encistado ou encapsulado do ciclo de vida dos protozoários esporozoários). Os ovocistos também podem ser transportados para os alimentos por moscas e baratas.

O *Toxoplasma gondii* cruza a membrana placentária e infecta o feto (Figs. 20-22 e 20-23), causando no cérebro (**calcificações intracranianas**) e nos olhos (**coriorretinite**) mudanças destruidoras que resultam em deficiência mental, microcefalia, microftalmia e hidrocefalia. A morte fetal pode seguir-se à infecção, especialmente durante os estágios iniciais da gravidez. As mães de crianças com deficiência congênita freqüentemente não têm conhecimento de ter desenvolvido **toxoplasmose**, a doença causada por este organismo parasitário. Como animais (gatos, cães, coelhos e outros animais domésticos e selvagens) podem estar infectados por este parasita, as mulheres grávidas devem evitá-los, assim como não comer carne crua ou mal cozida destes animais (p. ex., coelhos). Além disto, ovos de aves domésticas devem ser bem cozidos e o leite não-pasteurizado deve ser evitado.

Sífilis Congênita

A incidência de sífilis congênita tem aumentado de modo constante, e hoje em dia há mais casos do que em qualquer uma das duas últimas décadas. Um em cada 10.000 nascidos vivos nos Estados Unidos está infectado. O *Treponema pallidum*, um pequeno microrganismo espiralado causador da sífilis, cruza rapidamente a membrana placentária com 9 a 10 semanas de gestação. O feto pode ser infectado em qualquer estágio da doença ou em qualquer estágio da gravidez. As **infecções maternas primárias** (adquiridas durante a gravidez) quase sempre causam infecções fetais e anomalias congênitas graves; entretanto, o tratamento adequado da mãe mata o organismo, impedindo, desta maneira, que este atravesse a membrana

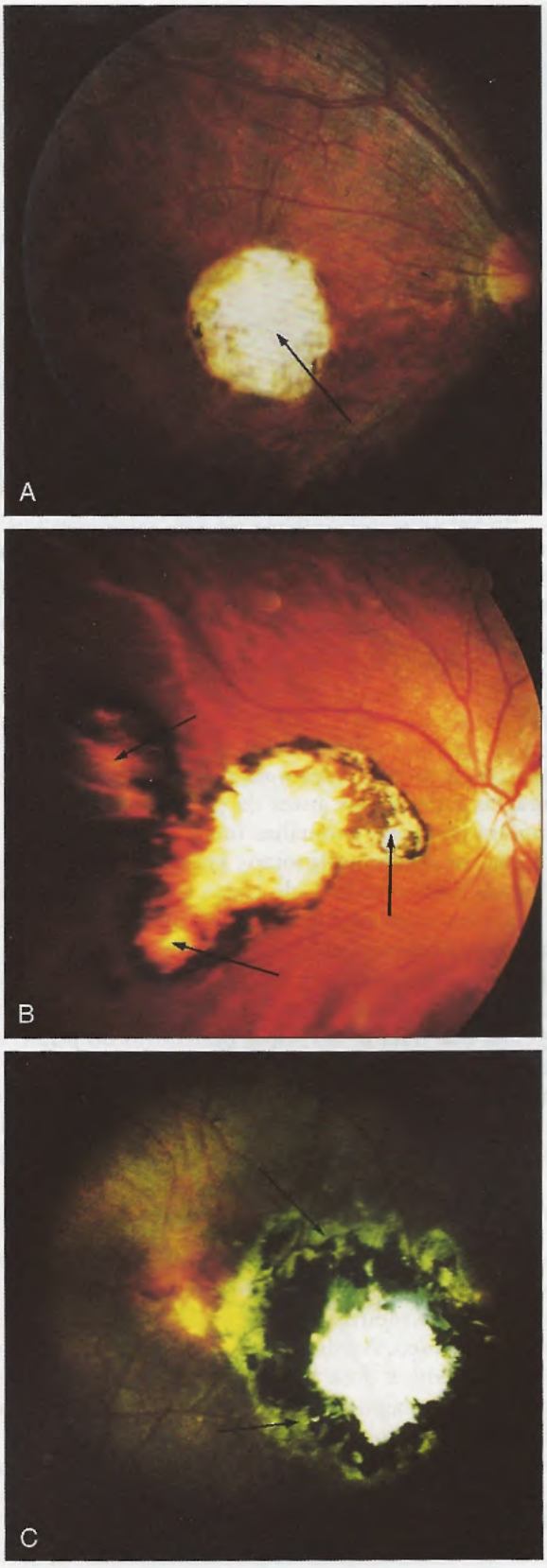


Figura 20-22. Coriorretinite por toxoplasmose ocular congênita causada por infecção pelo *Toxoplasma*. **A,** Lesão cicatricial necrotizante da mácula *(seta)*. **B,** Lesão satélite em torno e adjacente à lesão principal necrotizante *(setas)*. **C,** Lesão recrudescente adjacente à grande lesão cicatricial necrotizante principal *(setas)*. (De Yokota K: Congenital anomalies and toxoplasmosis. Congenit Anom (Kyoto) 35:151,1995.)

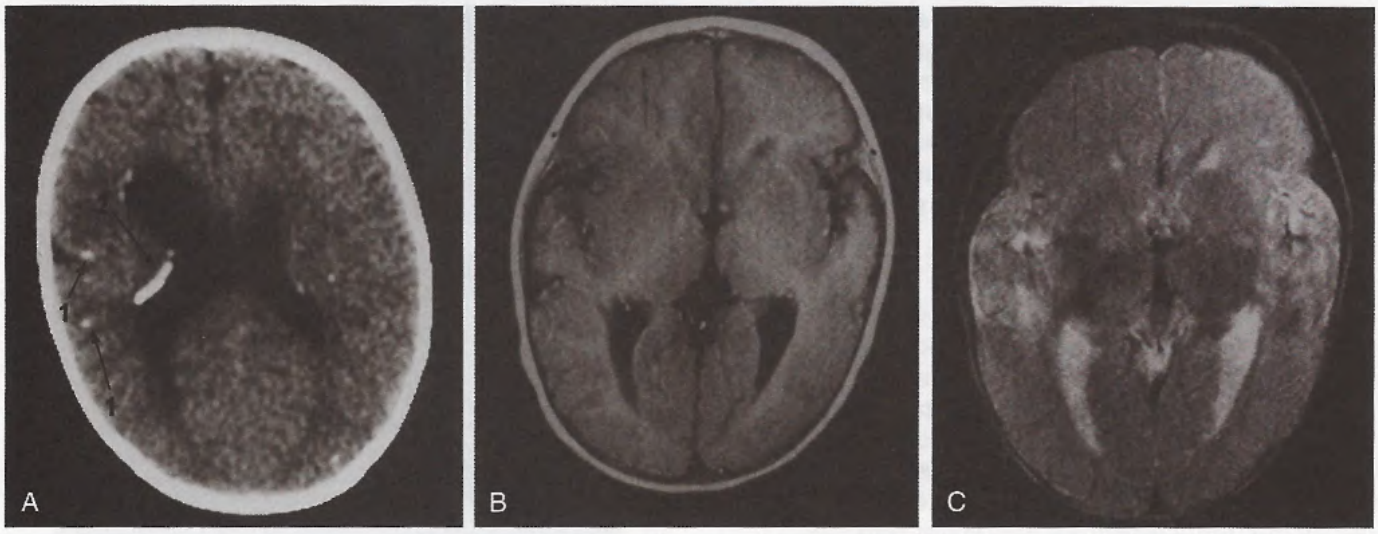


Figura 20-23. Anomalias congênitas induzidas por infecção pelo *Toxoplasma*. As imagens diagnosticas foram obtidas de uma criança com 2 anos e 9 meses de idade. **A,** Plano de tomografia computadorizada. Os ventrículos laterais estão moderadamente dilatados. Múltiplos focos calcificados são visíveis no parênquima cerebral (*setas 1*) e ao longo da parede ventricular (*seta 2*). **B,** Imagem por ressonância magnética, T1 WI (400/22, 0,5T). Os giros corticais estão dilatados no lado esquerdo, e o córtex está espessado no lobo frontal esquerdo (*seta*) em comparação com a estrutura correspondente à direita. **C,** Imagem por ressonância magnética, T2 WI, (2.500/120, 0,5T). O lobo frontal esquerdo mostra hipointensidade anormal (*seta*). (De Yokota K: Congenital anomalies and toxoplasmosis. Congenit Anom (Kyoto) 35:151, 1995.)

placentária e infecte o feto. As **infecções maternas secundárias** (adquiridas antes da gravidez) raramente resultam em doença e anomalias fetais. Quando a mãe não é tratada, ocorrem natimortos em cerca de um quarto dos casos. Somente 20% de todas as mulheres grávidas não tratadas darão à luz um bebê normal a termo. As **manifestações precoces** de sífilis materna não tratada são surdez congênita, dentes e ossos anormais, hidrocefalia e ratardamento mental. As **manifestações tardias** da sífilis congênita não tratada são lesões destrutivas do palato e do septo nasal, anormalidades dos dentes (incisivos centrais com sulcos centrais, bem distanciados e em forma de cravelha – **dentes de Hutchinson**) – e face anormal (saliência frontal, nariz em sela e maxilas pouco desenvolvidas).

Teratogênese por Radiação

A exposição a **altos níveis de radiação ionizante** pode lesar células do embrião, levando à morte celular, lesão de cromossomos e retardo do desenvolvimento mental e do crescimento físico. A intensidade do dano ao embrião está relacionada com a dose absorvida, com a intensidade da dose e com o estágio do desenvolvimento do embrião ou do feto quando ocorre a exposição.

No passado, grandes quantidades de radiação ionizante (de centenas a vários milhares de *rads*) foram aplicadas inadvertidamente a embriões e fetos de mulheres grávidas que tinham câncer da cérvice. Em todos os casos, os embriões ficaram gravemente deformados ou morreram. Em crianças que sobreviveram após receber altas doses de radiação ionizante foram observados retardo do crescimento, microcefalia, espinha bífida cística (Capítulo 17), mudanças do pigmento da retina, catarata, fenda do palato, anormalidades esqueléticas e viscerais e retardamento mental. O desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) foi quase sempre afetado.

A observação de japoneses sobreviventes da bomba atômica e seus filhos sugere que de 8 a 16 semanas após a fertilização (10 a 18 semanas após a última menstruação) é o período de maior sensibilidade do cérebro aos efeitos lesivos da radiação, que resultam em retardamento mental grave. No fim da 16ª semana, a maior parte da proliferação neuronal está completa, e a partir desta data o risco de retardamento mental diminui. É geralmente aceito que altas doses de radiação (acima de 25.000 *milirads*) são lesivas ao SNC em desenvolvimento. A exposição acidental de mulheres grávidas à radiação é uma causa comum de ansiedade.

Não há provas conclusivas de que anomalias congênitas humanas tenham sido causadas por níveis de radiação usados para fins de diagnóstico. A radiação dispersa proveniente de um exame de raios X de uma parte do corpo distante do útero (p. ex., tórax, seios da face, dentes) produz uma dose de somente alguns milirads, que não é teratogênica para o embrião. Por exemplo, uma radiografia do tórax de uma mulher no primeiro trimestre de gravidez resulta em uma dose de corpo inteiro do embrião ou feto de aproximadamente 1 *milirad*. Quando a exposição do embrião à radiação é de 5 *rads* ou menos, os riscos da radiação ao embrião são mínimos; entretanto, é prudente ter cautela durante exame para diagnóstico da região pélvica de mulheres grávidas (exames radiográficos e testes diagnósticos médicos usando radioisótopos), pois eles levam a uma exposição do embrião de 0,3 a 2 *rads*. O limite recomendado de exposição do corpo inteiro da mãe à radiação proveniente de todas as fontes é de 500 *milirads* para todo o período da gestação.

Campos Eletromagnéticos

Não há evidência de aumento de risco de IUGR ou outros defeitos do desenvolvimento após exposição materna a campos eletromagnéticos de baixa freqüência (cobertores elétricos, terminais de vídeo etc.).

Ondas de Ultra-som

A ultra-sonografia é muito usada durante a gravidez para diagnóstico fetal e cuidados pré-natais. Uma revisão sobre a segurança da ultra-sonografia obstétrica indica não existir confirmação sobre os efeitos lesivos do uso da avaliação diagnóstica por ultra-som sobre os fetos.

Fatores Maternos como Teratógenos

Doenças maternas podem, algumas vezes, levar a um maior risco de anormalidades nos filhos. O diabetes melito mal controlado da mãe com hiperglicemia e cetose persistentes, particularmente durante a embriogênese, está associado a uma incidência duas a três vezes maior de defeitos congênitos. Não existe nenhuma síndrome específica de embriopatia diabética, mas o filho de mãe diabética geralmente é grande (**macrossomia**), com panículo adiposo proeminente na parte superior das costas e na mandíbula. Estes bebês têm um risco maior de anomalias encefálicas, defeitos esqueléticos, angenesia sacral e defeitos cardíacos congênitos, além de complicações metabólicas neonatais, síndrome de sofrimento respiratório, e anomalias no desenvolvimento neural.

A **fenilcetonúria** ocorre em um a cada 10.000 bebês nascidos nos Estados Unidos. Quando não tratadas, as mulheres homozigotas para a **deficiência da fenilalanina hidroxilase fenilcetonúria** (PKU – *phenylketonuria*) – e aquelas com **hiperfenilalaninemia** têm um risco maior de ter filhos com microcefalia, defeitos cardíacos, retardamento mental e IUGR. Os danos cerebrais e retardo mental podem ser prevenidos quando a mãe PKU é colocada em dieta com restrição de fenilalanina antes e no decorrer da gravidez.

Teratogênese por Fatores Mecânicos

O líquido amniótico absorve pressões mecânicas, assim protegendo o embrião da maioria dos traumas externos. Uma redução significativa na quantidade de líquido amniótico (oligoidrâmnio) pode levar a uma deformação dos membros induzida mecanicamente (Capítulo 7), como, por exemplo, hiperextensão do joelho. O deslocamento congênito do quadril e o pé torto podem ser causados por forças mecânicas, particularmente em um útero malformado. Tais deformações podem ser causadas por qualquer fator que restrinja a mobilidade do feto, causando, desta maneira, uma compressão prolongada e uma postura anormal. Amputações intra-uterinas e outras anomalias causadas por constrição localizada durante o crescimento do feto podem resultar de **faixas amnióticas** – anéis formados em conseqüência da ruptura do âmnio no início da gravidez (Fig. 7-22).

ANOMALIAS CAUSADAS POR HERANÇA MULTIFATORIAL

Muitas anomalias congênitas comuns (p. ex., fenda labial com ou sem fenda palatina) têm uma distribuição em famílias condizentes com uma herança multifatorial (Fig. 20-1). A herança multifatorial pode ser representada por um modelo no qual a "suscetibilidade" a um distúrbio é uma variável contínua, determinada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais, com um limiar de desenvolvimento que separa os indivíduos portadores dos não-portadores da anomalia (Fig. 20-24). Traços multifatoriais são, com freqüência, uma única grande anomalia, tais como fenda labial, fenda palatina isolada, defeitos do tubo neural (p. ex., meroanencefalia e espinha bífida cística), estenose pilórica e deslocamento congênito do quadril. Algumas destas anomalias podem ocorrer como parte do fenótipo em síndromes determinadas por um único gene herdado, por anormalidade cromossômica ou por um teratógeno ambiental. Os riscos recorrentes, usados no aconselhamento genético de famílias com anomalias congênitas determinadas por herança multifatorial, são riscos empíricos, baseados na freqüência da anomalia na população em geral e em diferentes categorias de parentes. Em famílias individuais, tais estimativas podem ser imprecisas, pois usualmente elas são médias da população, e não probabilidades precisas para essas famílias.

RESUMO DAS MÁ-FORMAÇÕES CONGÊNITAS HUMANAS

- Um defeito do nascimento ou anomalia congênita é uma anormalidade estrutural de qualquer tipo presente no nascimento. Ela pode ser macro ou microscópica, na superfície ou dentro do corpo. Há quatro tipos clinicamente significativos de anomalias: má-formação, perturbação, deformação e displasia.

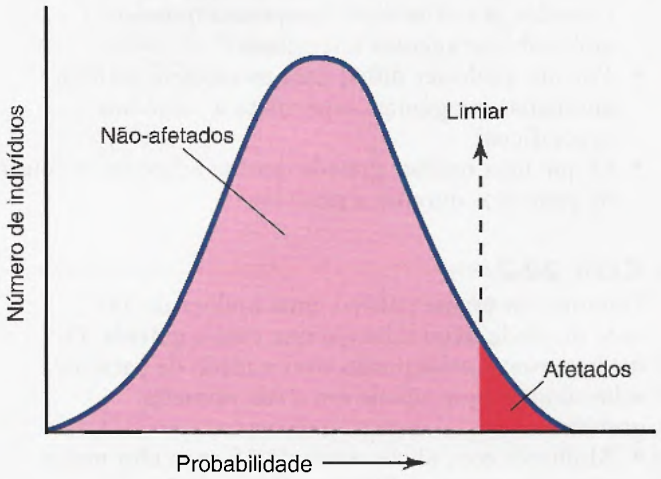


Figura 20-24. Modelo do limiar multifatorial. A probabilidade de um traço ocorrer é distribuída normalmente com um limiar dividindo a população em classes não-afetada e afetada. (De Thompson MW, McInnes RR, Willard HF: Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

- Cerca de 3% de todas as crianças recém-nascidas têm uma grande anomalia bem evidente. Anomalias adicionais são detectadas após o nascimento; assim, é de cerca de 6% a incidência em crianças de 2 anos de idade, e de 8% nas de 5 anos. Outras anomalias (cerca de 2%) são detectadas mais tarde (p. ex., durante cirurgias, dissecções ou autópsias).
- As anomalias congênitas podem ser únicas ou múltiplas e de pequeno ou grande significado clínico. Pequenas anomalias únicas estão presentes em cerca de 14% dos recém-nascidos. Estas anomalias não têm conseqüência clínica séria; entretanto, alertam o clínico para a possível presença de uma grande anomalia associada.
- Noventa por cento das crianças com pequenas anomalias múltiplas têm uma ou mais grandes anomalias associadas. Dos 3% de crianças nascidas com uma grande anomalia congênita, 0,7% têm grandes anomalias múltiplas. As grandes anomalias são mais comuns em embriões iniciais (até 15%) do que nos bebês recém-nascidos (até 3%).
- Alguns defeitos ao nascimento são causados por fatores genéticos (anormalidades cromossômicas e genes mutantes). Poucas anomalias congênitas são causadas por fatores ambientais (agentes infecciosos, compostos químicos ambientais e drogas); entretanto, as anomalias mais comuns resultam de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. A causa da maioria das anomalias congênitas é desconhecida.
- Durante as 2 primeiras semanas do desenvolvimento, agentes teratogênicos usualmente matam o embrião, ou não têm nenhum efeito e não causam anomalias congênitas. Durante o período da organogênese, os agentes teratogênicos perturbam o desenvolvimento e podem causar grandes anomalias congênitas. Durante o período fetal, teratógenos podem produzir anormalidades morfológicas e funcionais, particularmente do encéfalo e dos olhos.

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Caso 20-1

Um médico estava preocupado com os remédios que uma paciente lhe disse estar tomando durante a gravidez quando ela o procurou para um aconselhamento médico.

- Qual é a porcentagem de anomalias congênitas causadas por remédios, compostos químicos ambientais e agentes infecciosos?
- Por que pode ser difícil para os médicos atribuir anomalias congênitas específicas a remédios específicos?
- O que uma mulher grávida deveria saber sobre o uso de remédios durante a gravidez?

Caso 20-2

Durante um exame pélvico, uma mulher de 38 anos de idade ficou sabendo que estava grávida. O médico estava preocupado com a idade da paciente, sobretudo porque aquela era a sua primeira gravidez.

- Mulheres com idade acima de 35 anos têm maior risco de conceber filhos malformados?
- Quando uma mulher de 38 anos fica grávida, que testes diagnósticos pré-natais deveriam ser feitos?
- Que anormalidade genética poderia ser detectada?
- Uma mulher de 44 anos pode ter um filho normal?

Caso 20-3

Uma mulher grávida perguntou a seu médico: "Há algum remédio que possa ser considerado seguro durante o início da gravidez?"

- Você pode nomear alguns remédios prescritos comumente que são seguros?
- Que remédios usados comumente devem ser evitados?

Caso 20-4

Uma menina de 10 anos contraiu rubéola, e a mãe ficou com medo de que a filha apresentasse catarata e defeitos do coração.

- O que, provavelmente, o médico diria para a mãe?

Caso 20-5

Uma amiga disse a uma mulher grávida, dona de dois gatos que freqüentemente "passavam a noite fora", que ela deveria evitá-los durante a gravidez. Também lhe disse que deveria se precaver contra moscas e baratas.

- Ao consultar seu médico, o que, provavelmente, ele lhe diria?

Caso 20-6

Uma mulher grávida de 28 anos de idade tem diabetes melito.

- Esta condição representa algum risco para o feto?
- Caso represente, qual o potencial de risco?

As respostas a estas questões encontram-se no final do livro.

Referências e Leituras Sugeridas

Bahado-Singh RO, Sutton-Riley J: Biochemical scrreening for congenital defects. Obstet Gynecol Clin Northh Am 31:857, 2004.

Baley JE, Toltzis P: Viral infections. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Disease of the Fetus and infante, 8th. Philadelphia, Mosby, 2006.

Bracken MB, Belanger K, Hellenbrand K, et al: Exposure to electromagnetic fields during pregnancy with emphasis on electrically heated beds: association with birth weight and intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 6:263, 1995.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 7th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2005.

Canick JA, MacRae AR: Second trimester serum markers. Semin Perinatol 29:203, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention: Improved national prevalence estimates for selected major birth defects—United States, 1999-2001 (MMWR 54:1301, 2006). JAMA 295,618, 2006.

Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al: Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl Med 354:579, 2006.

Chudley AE, Conry J, Cook JL, et al: Public Health Agency of Canada's National Advisory Committee on Fetal Alcohol Spectrum Disorder. Fetal alcohol spectrum disorder. Canadian guidelines for diagnosis. CMAJ 172(5 Suppl):S1-S21, 2005.

Chudley AE, Hagerman RJ: The fragile X syndrome. *J Pediatr* 110:821, 1987.

Drugan A, Isada NB, Evans MI: Prenatal diagnosis in the molecular age-indications, procedures, and laboratory techniques. In MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds): Avery's Neonatology, Pathophysiology & Management of the Newborn, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S: Treating mood disorders during pregnancy: Safety considerations. Drug Saf 28:695, 2005.
EURAP Study Group: Seizure control and treatment in pregnancy. Neurology 66:354, 2006.
Galerneau F, Inzucchi SE: Diabetes mellitus in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 31:907, 2004.
Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Connseling, 3rd ed. Oxford, UK, Oxford University Press, 2003.
Goldberg JD: Routine screening for fetal anomalies: expectations. Obstet Gynecol Clin North Am 31:35, 2004.
Hales B: DNA repair disorders causing malformations. Curr Opin Genet Dev 15:234, 2005.
Hall JG: Chromosomal clinical abnormalities. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.
Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al: The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *New Engl J Med* 344:1132, 2001.
Hudgins L, Cassidy SB: Congenital anomalies. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2006.
Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 1997.
Kendrick JS, Merritt RK: Women and smoking: an update for the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 175:528, 1996.
Kirkilionis AJ, Chudley AE, Gregory CA, et al: Molecular and clinical overlap of Angelman and Prader-Willi syndrome phenotypes. *Am J Med Genet* 40:454, 1991.
Kriebs JM: Changing the paradigm. HIV in pregnancy. J Perinat Neonat Nurs 20:71, 2006.
Lam PK, Torfs CP: Interaction between maternal smoking and malnutrition in infant risk of gastroschisis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 76:182, 2006.
Medicodes' Hospital and Payer: International Classification of Diseases, 9th Revision. *Clinical Modification*, 4th ed., vols 1–3, Salt Lake City, Medicode, Inc., 1995.
Mills JL: Depressing observations on the use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. N Engl J Med 354:636, 2006.
Milunsky A (ed): Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment, 5th ed. Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 2004.
Moore CA, Khoury MJ, Bradley LA: From genetics to genomics: Using gene-based medicine to prevent disease and promote health in children. Semin Perinatol 29:135, 2005.
Newnham JP, Evans SF, Michael CA, et al: Effects of frequent ultrasound during pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet* 342:887, 1993.
Nicolaides KH: First-trimester screening for chromosomal abnormalities. Semin Perinatol 29:190, 2005.
Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 6th ed. (Revised Reprint). Philadelphia, WB Saunders, 2004.
Persaud TVN: *Environmental Causes of Human Birth Defects*. Springfield, Charles C Thomas, 1990.
Ralston SJ, Craigo SD: Ultrasound-guided procedures for prenatal diagnosis and therapy. Obstet Gynecol Clin North Am 31:21, 2004.
Reece EA, Eriksson UJ: The pathogenesis of diabetes-associated congenital malformations. *Obstet Gynecol Clin North AM* 23:29, 1996.
Robbertson J, Polifka JE, Avner M, et al: A survey of pregnancy women using isotretinoin. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 73:881, 2005.
Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, et al: Mutations in the human *Sonic hedgehog* gene cause holoprosencephaly. *Nature Genet* 14:357, 1996.
Schiller C, Allen PJ: Follow-up of infants prenatally exposed to cocaine. Pediatr Nurs 31:427, 2005.
Schwarz EB, Maselli J, Norton M, Gonzales R: Prescription and teratogenic medications in United states ambulatory practices. Am J Med 118:1240, 2005.
Shepard TH, Fantel AG, Fitzsimmons J: Congenital defect rates among spontaneous abortuses. Twenty years of monitoring. *Teratology* 39:325, 1989.
Shiota K, Uwabe C, Nishimura H: High prevalence of defective human enbryos at the early postimplantation period. *Teratology* 35:309, 1987.
Slack C, Lurix K, Lewis s, Lichten L: Prenatal genetics. The evolution and future directions of screening and diagnosis. J Perinat Neonat Nurs 20:93, 2006.
Spranger J, Benirschke K, Hall JG, et al: Errors of morphogenesis, concepts and terms. *J Pediatr* 100:160, 1982.
Wenstrom KD: First-trimester Down syndrome screening. Component analytes and timing for optimal performance. Semin Perinatol 29:195, 2005.
Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, et al: Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 332:1441, 1995.

21

Vias de Sinalização Usadas Durante o Desenvolvimento

Jeffrey T. Wigle e David D. Eisenstat

Morfógenos, *500*
- Ácido Retinóico, *500*
- Fator de Crescimento Transformante β/Proteína Morfogenética Óssea, *501*
- *Hedgehog*, *501*
- Via Wnt/β Catenina, *502*

Via Notch-Delta, *503*

Fatores de Transcrição, *504*
- Proteínas Hox/*Homeobox*, *505*
- Genes Pax, *505*
- Fatores de Transcrição Hélice-Alça-Hélice Básicos (HLHb), *505*

Receptores Tirosina Quinases, *506*
- Características Comuns, *506*
- Regulação da Angiogênese pelo Receptor Tirosina Quinase, *506*

Resumo das Vias de Sinalização Usadas Durante o Desenvolvimento, *507*

Durante o processo de desenvolvimento embrionário, células precursoras indiferenciadas se diferenciam e se organizam em estrutura complexas encontradas nos tecidos adultos funcionais. Este processo intricado requer que as células se integrem através de vias intrínsecas e extrínsecas para que o desenvolvimento ocorra de forma correta. Esta integração controla a proliferação, a diferenciação e a migração das células para determinar a forma e o tamanho finais do órgão. Problemas nestas vias de sinalização podem gerar alterações no desenvolvimento e defeitos ao nascimento. Estas **vias-chave de sinalização** são freqüentemente utilizadas em adultos por doenças tais como o câncer.

Pode-se imaginar que as muitas alterações que ocorrem durante o desenvolvimento possuem diversas vias de sinalização para regular o processo. Entretanto, a diferenciação de muitos tipos celulares é regulada através de um grupo restrito de vias de sinalização molecular:

- **Morfógenos.** São moléculas difusíveis que especificam que tipo celular será gerado em um sítio anatômico específico e dirigem a migração das células e os processos para o seu destino final. Estes incluem o ácido retinóico, o fator de crescimento transformante β (TGF-β)/as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) e as famílias das proteínas *hedgehog* e Wnt (ver a Tabela 21-1 para nomenclatura dos genes e das proteínas).
- **Notch/Delta.** Esta via geralmente especifica qual será o destino de uma célula precursora.
- **Fatores de transcrição.** Este grupo de proteínas conservadas ao longo da evolução ativa ou reprime genes que são essenciais para diferentes processos celulares. Muitos fatores de transcrição são membros da família de *homeobox* ou hélice-alça-hélice (HLH). Sua atividade pode ser regulada por todas as outras vias descritas neste capítulo.
- **Receptores tirosina quinases (RTKs).** Muitos fatores de crescimento sinalizam através da ligação e ativação de RTKs ligados à membrana. Estas quinases são essenciais para a regulação da proliferação celular, da apoptose e da migração, assim como do crescimento de novos vasos sangüíneos e de processos axonais no sistema nervoso.

MORFÓGENOS

Sinais extrínsecos guiam a diferenciação e a migração das células durante o desenvolvimento e com isso especificam a morfologia e a função dos tecidos em desenvolvimento (Capítulo 5). Muitos destes morfógenos são encontrados em *gradientes* de concentração no embrião, e diferentes morfógenos podem ser expressos em gradientes opostos nos eixos dorsal/ventral, anterior/posterior, medial/lateral. O destino de uma célula específica pode ser determinado por sua localização ao longo destes gradientes. As células podem ser atraídas ou repelidas por morfógenos, dependendo dos receptores expressos na sua superfície.

Tabela 21-1. Padrões de Nomenclatura para Genes e Proteínas

Gene	Humano	Itálico e caixa alta	*PAX6*
	Murino	Itálico, primeira letra em caixa alta	*Pax6*
Proteína	Humana	Caixa alta	PAX6
	Murina	Caixa alta	PAX6

Ácido Retinóico

O eixo anterior (rostral, cabeça)/posterior (caudal, cauda) ou ântero-posterior (AP) do embrião é crucial para a correta localização de estruturas como membros e para a formação do sistema nervoso. Há décadas é clinicamente evidente que alterações nos níveis de vitamina A (retinol) na dieta (em quantidades excessivas ou insuficientes) podem levar ao desenvolvimento de malformações congênitas (Capítulos 17 e 20). A forma bioativa da vitamina A é o ácido retinóico, que é formado pela oxidação do retinol em retinal pelas *retinol desidrogenases* e subseqüente oxidação do retinal pela *retinal aldeído desidrogenase*. Os níveis de ácido retinóico livres podem ser modulados por proteínas celulares ligadoras de ácido retinóico que seqüestram o ácido retinóico. O ácido retinóico também pode ser degradado enzimaticamente em metabólitos inativos pelas enzimas tipo CYP26 (Fig. 21-1).

Normalmente o ácido retinóico "posterioriza" o plano corporal. Por isso, a sua presença em excesso ou a sua inativação ou degradação insuficientes levam à formação de um eixo corporal truncado onde as estruturas tomam uma posição mais posterior. Em contraste, quantidades insuficientes de ácido retinóico ou defeitos nas enzimas, como, por exemplo, a retinal aldeído desidrogenase, levam à for-

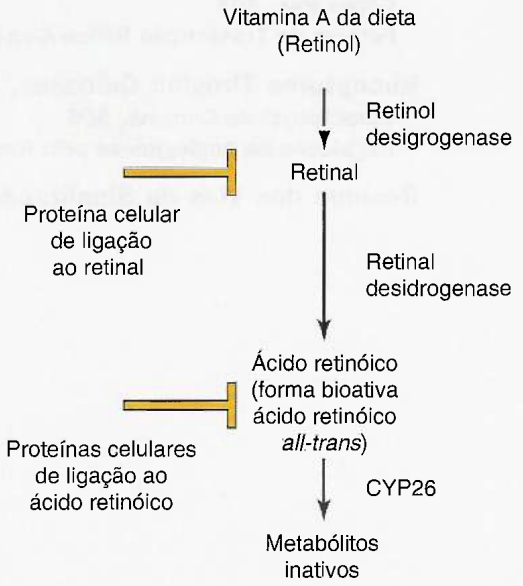


Figura 21-1. Regulação do metabolismo do ácido retinóico e sinalização. O retinol da dieta (vitamina A) é convertido em retinal pela ação da retinol desidrogenase. A concentração do retinal livre é controlada pela ação das proteínas celulares ligadoras de retinal. De forma similar, o retinal é convertido em ácido retinóico pela ação das retinal desidrogenases, e seu nível livre é regulado pelo seqüestro pelas proteínas celulares de ligação ao ácido retinóico e pela degradação pela CYP26. A forma bioativa do ácido retinóico é o ácido retinóico all-*trans*.

mação de estruturas mais anteriorizadas. No nível molecular, o ácido retinóico se liga a receptores dentro da célula e os ativa. Os *receptores de ácido retinóico* são fatores de transcrição, e, em conseqüência, a sua ativação regular a expressão de alguns genes. Os genes *Hox* são alvos cruciais dos receptores de ácido retinóico durante o desenvolvimento.

Fator de Crescimento Transformante β/ Proteína Morfogenética Óssea

Membros da super-família do **TGF-β** incluem o TGF-β, as BMPs, a ativina e o nodal. Estas moléculas contribuem para o estabelecimento do padrão dorsoventral, de destinos celulares e da formação de órgãos específicos que incluem sistema nervoso, rins, esqueleto e sangue (Capítulos 5, 16 e 17). Em humanos, existem três isoformas do **TGF-β** (**TGF-β_1**, **TGF-β_2** e **TGF-β_3**). A ligação destes ligantes a complexos heterotetramétricos (quatro subunidades), formados por subunidade tipo I específica (domínio quinase inativo) e subunidade tipo II do receptor TGF-β (TβR-II) (constitutivamente ativa) resulta em eventos de sinalização intracelular (Fig. 21-2). Quando os ligantes de TGF-β se ligam ao seu receptor tipo II ligado à membrana, um receptor tipo I é recrutado e transfosforilado, e seu domínio quinase é ativado, fosforilando subseqüentemente **proteínas Smad** associadas a receptores (R-Smads). As proteínas Smad são uma grande família de proteínas intracelulares divididas em três classes: *ativadas por receptor* (R-Smads, Smads 1-3, 5, 8), *co-fatores* (co-Smads, Smad4) e Smads *inibidoras* (I-Smads, Smad6, Smad7). Complexos R-Smad/Smad4 translocam para o núcleo e regulam a transcrição do gene-alvo através da interação com outras proteínas ou com fatores de transcrição se ligando diretamente ao DNA. A ativação de TβR-I é um processo altamente regulado que envolve co-receptores ancorados à membrana e outras moléculas semelhantes a receptores que podem seqüestrar os ligantes e impedir sua ligação aos TβR-II respectivos. Formas dominantes negativas de TβR-II apresentam domínios de quinase inativos e não podem transfosforilar TβR-I, e portanto bloqueiam os eventos das seqüências. A diversidade de ligantes TGF-β, TβR-I e TβR-II, co-receptor, ligante bloqueador e combinações de R-Smad contribui para processos celulares e de desenvolvimento específicos, freqüentemente em combinação com outras vias de sinalização.

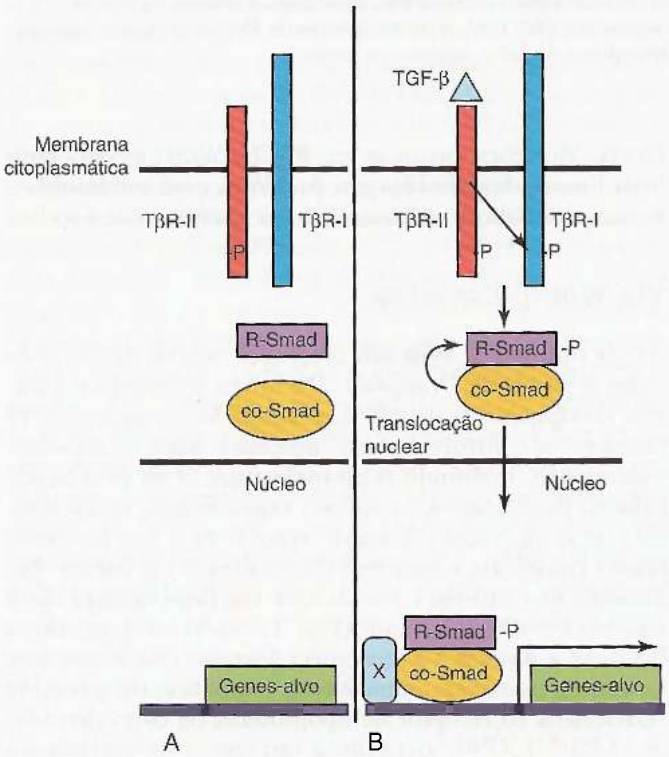


Figura 21-2. Via de sinalização fator de crescimento transformante β (TGF-β)/Smad. **A,** A subunidade tipo II do TGF-β é constitutivamente ativa (TβR-II). **B,** Com a ligação do ligante ao TβR-II, uma subunidade tipo I do receptor é recrutada para formar um complexo heterodimérico e o domínio quinase TβR-I é transfosforilado (-P). A sinalização a partir do complexo do receptor fosforila R-Smads, que então se ligam à co-Smad, se translocam do citoplasma para o núcleo e ativam a transcrição gênica com cofator(es) (X).

Hedgehog

Sonic *hedgehog* (Shh) foi o primeiro ortólogo humano do gene *hedgehog* da *Drodophila* identificado. Shh e outras proteínas relacionadas, *desert hedgehog* e *Indian hedgehog*, são morfógenos secretados, essenciais para a padronização inicial, migração e diferenciação celulares de muitos tipos celulares, órgãos e sistemas (Capítulo 5). As células apresentam graus variáveis de resposta ao sinal Shh secretado. O receptor primário para Shh é *Patched* (PTCH em humanos, família PRC em camundongos), uma proteína com 12 domínios transmembrana, que, na ausência de Shh, inibe *Smoothened* (Smo), uma proteína ligada à proteína G com sete domínios transmembrana, que sinaliza no núcleo. Entretanto, na presença de Shh, a inibição de Ptc é bloqueada e a sinalização prossegue inclusive com a translocação de **Gli** (*Gli1*, *Gli2*, *Gli3*) para o núcleo com a ativação transcricional dos genes-alvo, tais como *Ptc-1*, *Engrailed* e outros (Fig. 21-3).

A proteína Shh é modificada pós-translacionalmente pela adição de moléculas de colesterol e palmitato nas extremidades N e C, respectivamente. Estas modificações afetam a associação de Shh com a membrana, a formação de multímeros de Shh e, de significado particular, afetam a movimentação de Shh, alterando a distribuição tissular e os gradientes de concentração. Uma das atividades de Shh mais bem explicadas no desenvolvimento de vertebrados é o seu papel na padronização da *porção ventral do tubo neural* (Capítulos 4 e 17). O Shh é secretado em altos níveis pela notocorda. A concentração de Shh é mais alta no teto do tubo neural e menor no assoalho, onde os membros da família do TFG-β são altamente expressos. Os destinos celulares das quatro classes de interneurônios e neurônios motores são determinados pelas concentrações relativas de Shh e pela ação combinatória de genes *homeobox* e HLH básicos (HLHb).

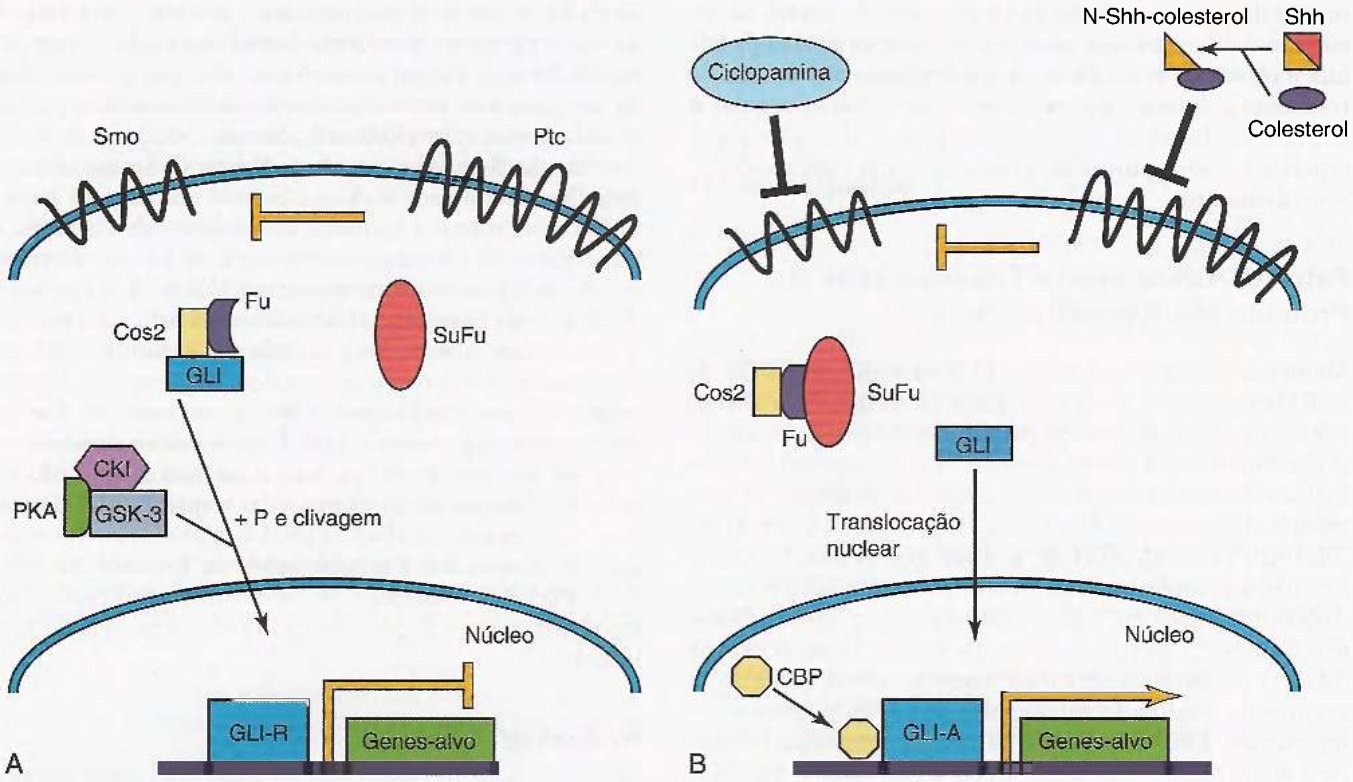


Figura 21-3. Via de sinalização *Sonic hedgehog*/Patched. **A,** O receptor Patched (Ptc) inibe a sinalização do receptor Smoothened (Smo). Em um complexo com Costal-2 (Cos2) e Fused (Fu), Gli é modificada para se tornar repressor transcricional, Gli-R. **B,** *Sonic hedgehog* (Shh) é clivado e o colesterol é adicionado à sua extremidade N-terminal. Este ligante Shh modificado inibe o receptor Ptc, permitindo a sinalização Smo, e finalmente ativa Gli (Gli-A), que se transloca para o núcleo para ativar genes-alvo com CBP. CBP, proteína ligadora de AMP cíclico; CKI, caseína quinase I; GSK-3, glicogênio sintase quinase 3; P, grupo fosfato, PKA, proteína quinase A; SuFu, supresor do Fused.

A necessidade da sinalização via Shh para muitos processos do desenvolvimento é subestimada; dada a descoberta de mutações da via Shh em humanos e dos correspondentes fenótipos de camundongos geneticamente modificados, onde membros da família Shh são inativados (perda da função/nocaute) ou superexpressos (ganho de função). Mutações de *SHH* e *PTCH* foram associados à holoprosencefalia, um defeito congênito do encéfalo que resulta na fusão dos dois hemisférios cerebrais, anoftalmia ou ciclopia (Capítulo 18) e dorsalização das estruturas do encéfalo anterior; este defeito em cabras também pode resultar da expressão ao teratógeno ciclopamina, que interrompe a sinalização Shh (Fig. 21-3). Alguns pacientes com formas graves de erros da síntese de colesterol, a síndrome autossômica recessiva Smith-Lemli-Optiz, apresentam holoprosencefalia (Capítulo 20). Mutações de *GLI3* estão associadas a síndromes autossômicas dominantes de polidactilia (Capítulo 16), como as síndromes de Greig e Pallister-Hall. A síndrome de Gorlin, freqüentemente causada pela mutação de *PTCH* em células germinativas, inclui uma grande gama de malformações que afetam, principalmente, a epiderme, estruturas craniofaciais (Capítulo 9) e o sistema nervoso. Estes pacientes são significativamente predispostos a carcinomas de células basais, especialmente após irradiação, e uma proporção menor desenvolverá tumores encefálicos malignos conhecidos como meduloblastomas durante a infância. Mutações somáticas em *PTCH, SUFU* e *SMO* também foram identificadas em pacientes com meduloblastomas esporádicos não associados à síndrome de Gorlin.

Via Wnt/β Catenina

As glicoproteínas **Wnt** são ortólogos nos vertebrados do gene *Wingless* de *Drosophila*. De forma semelhante a outros morfógenos já descritos, a família Wnt conta com 19 membros e controla diversos processos durante o desenvolvimento, incluindo o estabelecimento da polaridade celular, proliferação, apoptose, especificação do destino celular e migração. A sinalização Wnt é um processo muito complexo, e três vias de sinalização já foram elucidadas, mas apenas a via clássica **via dependente de β catenina** é discutida aqui (Fig. 21-4). Wnts específicos ligam-se a um dos 10 receptores Frizzled (Fzd) com sete domínios transmembrana e com o co-receptor proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP5/LRP6), ativando a seqüência de sinalização intracelular. A β catenina tem um papel integral na via Wnt. Na ausência da ligação de Wnt em um complexo protéico com polipose adenomatosa coli (APC) e axina, a β catenina citoplasmática é fosforilada pela quinase glicogênio sintase (GSK-3) e degradada. Na presença de Wnts a GSK-3, é fosforilada pela Dishevelled (Dvl) e então inativada; ela não pode fosforilar a β catenina.

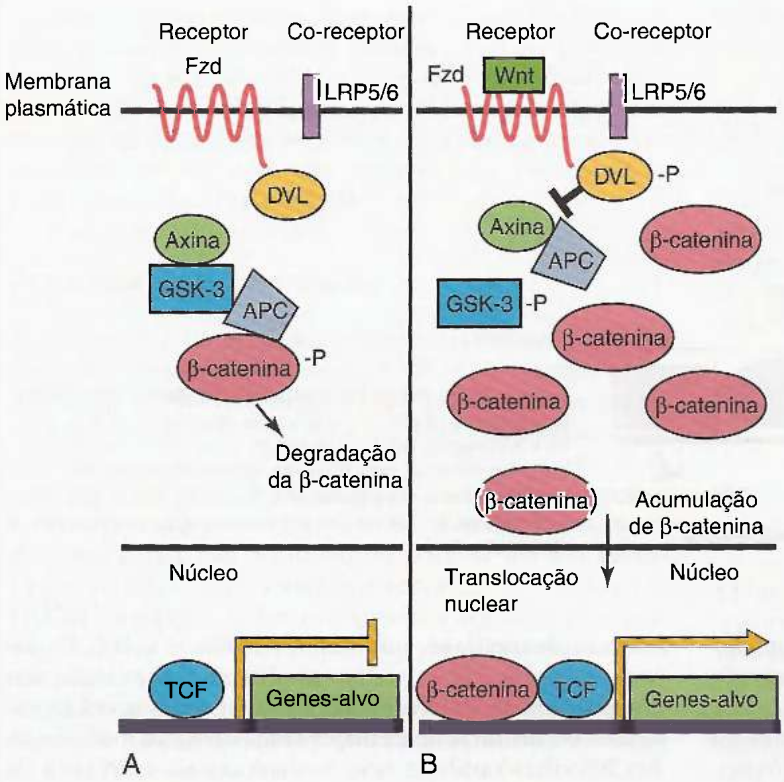


FIGURA 21-4. Via de sinalização clássica Wnt/β-catenina. **A,** Na ausência de Wnt ligante para o receptor Frizzled (Fzd), β-catenina é fosforilada (-P) por um complexo multiprotéico e direcionada para degradação. A expressão do gene-alvo é reprimida pelo fator celular T (TCF). **B,** Quando Wnt se liga ao receptor Fzd, co-receptores LRP são recrutados, Dishevelled (DVL) é fosforilado e β-catenina se acumula no citoplasma. Parte da β-catenina entra no núcleo para ativar a transcrição do gene-alvo. APC, polipose adenomatosa coli; GSK-3, glicogênio sintase quinase-3; LRP, receptor relacionado à lipoproteína.

A β catenina é estabilizada, se acumula no citoplasma e se transloca para o núcleo onde ativa a transcrição do gene-alvo, em um complexo com os fatores de transcrição T (TCF). Os genes-alvo do β catenina/TCF incluem fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), c-myc e metaloproteinases de matriz.

A sinalização via Wnt desregulada é uma característica proeminente em muitas doenças do desenvolvimento e do câncer. Um gene *Frizzled* (*FZD9*) está presente na região de deleção da *síndrome de Williams-Beuren*. Mutações em *LRP5* são encontradas na *síndrome osteoporose-pseudoglioma*. Camundongos nocaute para *Dvl2* apresentam malformações no coração, segmentação anormal dos somitos e defeitos do tubo neural. De forma semelhante a da via Shh, mutações na via dependente de β catenina (nos genes β catenina, APC e *axina1*) foram descritas em crianças com meduloblastoma. Além disso, mutações somáticas de *APC* são comuns (~50%) em adultos com carcinomas colorretais esporádicos, e mutações *APC* nas células germinativas são uma característica comum de polipose adenomatosa familiar e síndrome de Turcot (adenomas colorretais múltiplos e aumento na freqüência de tumores encefálicos primários).

VIA NOTCH/DELTA

A *via de sinalização de Notch* é fundamental para a determinação do destino celular, incluindo a manutenção de nichos de células-tronco, proliferação, apoptose e diferenciação. Estes processos são fundamentais para todos os aspectos do desenvolvimento dos órgãos através da regulação da sinalização indutiva e lateral célula-célula. Proteínas Notch são receptores transmembrana simples (Notch1-4) que interagem com *ligantes de Notch* (Capítulo 5) ligados à membrana (ligantes Delta-*like*, Dll-1, Dll-3 e Dll-4), ligantes semelhantes à serrate, jagged-1, jagged-2, em células adjacentes (Fig. 21-5). A interação ligante-receptor causa eventos proteolíticos que causam a liberação do *domínio intracelular Notch* (NICD). Quando o NICD transloca para o núcleo uma série de eventos intracelulares; isso culmina na indução da expressão de *haity-ennhancer split*, um fator de transcrição HLH que mantém o estado progenitor através da repressão de genes de fatores proneurais básicos *HLH*.

O processo de **inibição lateral** garante que, em uma população de células com potencial de desenvolvimento equivalente, haverá um número correto de dois tipos celulares distintos. Na interação inicial célula-célula, a célula progenitora responsiva ao Notch-ligante Delta através de um mecanismo de retroalimentação negativo reduz a sua própria expressão de Delta, com a sinalização Nocth receptor mantendo a célula como um progenitor não comprometido. Entretanto, a célula adjacente mantém os níveis de expressão de Delta com reduzida sinalização Notch e diferenciação, mediada, por exemplo, por genes *HLH* proneurais. A sinalização indutiva em células vizinhas expressando morfógenos pode suplantar o comprometimento da célula para um destino neural (estado padrão) para um destino glial alternativo. A função da sinalização Notch-Delta no desenvolvimento de mamíferos foi ajudada por estudos de perda de função em camundongos. Evidências de mutações em *JAGGED1* na *síndrome de Alagille* (displasia artério-hepática), com malformações no fígado,

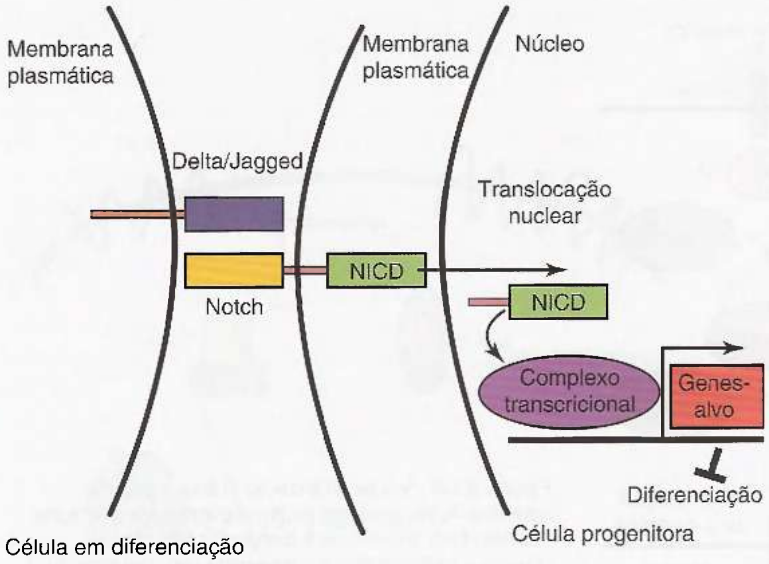


Figura 21-5. Via de sinalização Notch/Delta. Nas células progenitoras (*à direita*), a ativação de sinalização Notch leva à clivagem do domínio Notch intracelular (NICD). O NICD transloca-se para o núcleo, liga-se ao complexo transcricional e ativa genes-alvo tais como Hes1, que inibe a diferenciação. Em células em diferenciação (*à esquerda*), a via Notch não é ativa.

no rim, no sistema cardiovascular, no olho e no esqueleto, e mutações no gene *NOTCH3* na arteriopatia autossômica dominante cerebral com infartos subcorticais e leucoencefalopatia – uma doença vascular degenerativa do adulto, com uma tendência a derrames em idade jovem, suportam a importância da via de sinalização Notch no desenvolvimento embrionário e pós-natal, respectivamente.

FATORES DE TRANSCRIÇÃO

Os fatores de transcrição pertencem a uma grande classe de proteínas que regulam a expressão de muitos genes-alvo, através da ativação ou repressão. Tipicamente, um fator de transcrição vai se ligar a uma seqüência de nucleotídeos nas regiões promotoras do gene-alvo e regular a taxa de transcrição deste gene-alvo através da interação com proteínas acessórias. Recentemente foi demonstrado que fatores de transcrição podem ativar ou reprimir um gene-alvo dependendo da célula onde eles estão expressos, do promotor específico, do contexto da cromatina e do estágio do desenvolvimento. Da mesma forma, alguns fatores de transcrição não precisam se ligar ao DNA para regular a transcrição; podem se ligar a outros fatores de transcrição já ligados ao promotor do DNA, regulando desta forma a transcrição. Eles também podem se ligar a outros fatores de transcrição e seqüestrá-los, reprimindo, desta forma, a transcrição.

As **histonas** são proteínas nucleares carregadas positivamente, em volta das quais o DNA genômico está firmemente enovelado no núcleo. A modificação destas proteínas é uma via comumente utilizada pelos fatores de transcrição para regular a atividade de seus alvos. Uma destas modificações é a *acetilação*. O DNA está ligado mais frouxamente às histonas acetiladas, desta forma permitindo o acesso mais fácil dos fatores de transcrição e outras proteínas a regiões promotoras dos genes-alvo. O estado de acetilação das histonas é controlado por genes como **histona acetil transferase**, que adiciona grupos acetil, e **histona deacetilase**, que remove resíduos acetil. Os fatores de transcrição podem modificar a acetilação das histonas através do recrutamento de histonas acetil transferases ou histonas deacetilases (Fig. 21-6). A fosforilação das histonas também leva à abertura na estrutura da

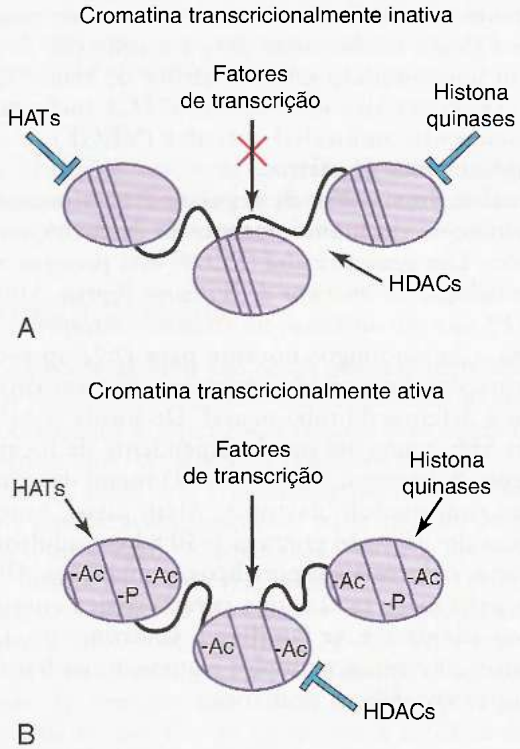


Figura 21-6. Modificações nas histonas alteram as propriedades transcricionais da cromatina. **A,** Em áreas de cromatina transcricionalmente inativa, o DNA é firmemente ligado às histonas. As histonas não são acetiladas ou fosforiladas. Histonas diacetilases (HDACs) são ativas, enquanto histonas acetiltransferases (HATs) e histonas quinases são inativas. **B,** Em áreas de cromatina transcricionalmente ativa, o DNA não é ligado tão firmemente à histona. As proteínas histonas são acetiladas (Ac) e fosforiladas (-P). HDACs são inativas, enquanto HATs e histona quinases são ativas.

cromatina e à ativação da trancrição gênica. Doenças do remodelamento da cromatina incluem síndrome *de Rett*, *de Rubinstein-Taybi* e *alfa-talassemia/retardo mental ligado ao X*.

A superfamília dos fatores de transcrição é formada por diferentes classes de proteínas. Neste capítulo são apresentados três exemplos desta família de proteínas: Hox/Homeobox, Pax e HLHb.

Proteínas Hox/*Homeobox*

Os genes *Hox* foram descobertos inicialmente na mosca das frutas *Drosophila melanogaster*. Mutações nestes genes do complexo HOM-C causam fenótipos aberrantes (transformações homeóticas), como no gene *Antennapedia*, em que patas, e não antenas, brotam da cabeça. A ordem da expressão dos genes Hox ao longo do eixo AP reproduz a sua organização no cromossomo. Em humanos, a ordem dos genes *Hox* ao longo do eixo AP e a sua localização cromossômica são conservados. Defeitos em *HOXA1* impedem o desenvolvimento neural, e mutações em *HOXA13* e *HOXD13* resultam em malformações dos membros (Capítulo16).

Todos os genes *HOX* contêm uma seqüência de 180 pares de bases, *homeobox*, que codificam homeodomínios de 60 aminoácidos compostos por três alfa-hélices. A terceira hélice (reconhecimento) liga a regiões de DNA que contêm um ou mais TAAT/ATTA (motivos de ligação com quatro nucleotídeos) nos promotores dos genes-alvo. O homeodomínio é a região mais conservada da proteína, é extremamente conservada ao longo da evolução, enquanto outras regiões da proteína não são tão conservadas. Mutações na região de ligação ao DNA do gene *homeobox* NKX2.5 são associadas a defeitos cardíacos do septo atrial, e mutações em *ARX* são associadas a malformações do sistema nervoso central e síndrome de lissencefalia (Capítulo 17).

Genes Pax

Todos os genes *Pax* contêm motivos conservados bipartidos de ligação ao DNA denominados Pax (ou pareados), e alguns membros também contêm um **homeodomínio**. As proteínas PAX podem ativar e reprimir a transcrição de genes-alvo.

O ortólogo de *Pax6* em *Drosophila*, *eyeless*, é fundamental para o desenvolvimento dos olhos porque moscas mutantes homozigóticas não apresentam olhos. Em experimentos de ganho de função, a expressão ectópica de *eyeless* levou à formação de olhos adicionais. Nas moscas das frutas, *eyeless* é claramente um regulador principal do desenvolvimento do olho. O *eyeless* apresenta um alto grau de semelhança com seu ortólogo *PAX6*. Foi mostrado que *PAX6* está associado a malformações oculares como aniridia (ausência da íris) e anomalia de Peter. Nas doenças oculares humanas, o nível de *PAX6* parece ser crucial, uma vez que pacientes com apenas uma cópia funcional (*haploinsuficiência*) apresentam defeitos oftálmicos e pacientes sem *PAX6* são anoftálmicos (Capítulo 18). Este conceito de haploinsuficiência é um tema recorrente para muitos fatores de transcrição e malformações humanas correspondentes.

PAX3 e *PAX7* codificam homeodomínio e domínios Pax de ligação ao DNA. O câncer humano que atinge crianças, *rabdomiossarcoma alveolar*, resulta da **translocação** que causa a formação de uma proteína quimérica onde *PAX3* e *PAX7* (incluindo ambos os domínios DNA) estão fusionados aos domínios extremamente ativadores do fator de transcrição FOXO1A da família Forkhead. A doença humana autosssômica dominante *síndrome de Waardenburg* tipo I é resultado da mutação no gene *PAX3*. Pacientes com esta síndrome apresentam deficiência auditiva, defeitos oculares e anormalidades de pigmentação caracterizada como franja branca.

Fatores de Transcrição Hélice-Alça-Hélice Básicos (HLHb)

Os genes *HLHb* são uma classe de fatores de transcrição que regulam a determinação do destino celular e a diferenciação em diferentes tecidos durante o desenvolvimento. No nível molecular, as proteínas HLHb contêm uma região de ligação ao DNA básica (carregada positivamente), que é seguida por duas α hélices separadas por um alça. As α hélices apresentam uma região hidrofílica e uma hidrofóbica (*amfipática*). O lado hidrofóbico da hélice é o lado básico para as interações proteína-proteína entre os diferentes membros da família HLHb. Este domínio é a região mais conservada das proteínas HLHb entre as espécies. As proteínas HLHb freqüentemente se ligam a outras proteínas HLHb (formam *heterodímeros*) para regular a transcrição. Estes heterodímeros são compostos por proteínas HLHb tecido-específicas ligadas a proteínas HLHb de expressão ampla. O poderoso efeito pró-diferenciação dos genes *HLHb* pode ser reprimido através de diversos mecanismos. Por exemplo, proteínas inibidoras de diferenciação (Id) são proteínas HLH que não apresentam o lado básico de ligação ao DNA. Quando proteínas Id se heterodimerizam com proteínas HLHb específicas, elas impedem a ligação das proteínas HLHb com a sua seqüência promotora-alvo (denominadas *E-boxes*). Fatores de crescimento, que tendem a inibir a diferenciação, aumentam o nível de proteínas Id que seqüestram as proteínas HLHb de seus promotores-alvo. Da mesma forma, os fatores de crescimento podem estimular a fosforilação do domínio de ligação ao DNA das proteínas HLHb, que inibe a sua habilidade de ligar-se ao DNA.

Os genes *HLHb* são cruciais para o desenvolvimento de músculos (*MyoD/Miogenina*) e neurônios (*NeuroD/Neurogenina*) em humanos (Capítulo 15). A expressão de *MyoD* é suficiente para transdiferenciar diversas linhagens celulares em células musculares, demonstrando que se trata de um regulador principal na diferenciação muscular. Estudos em camundongos nocaute mostraram que *MyoD* e um outro HLHb *Myf5* são cruciais para a diferenciação de precursores em células musculares primitivas (mioblastos). A diferenciação destes mioblastos em células musculares completamente diferenciadas é controlada pela miogenina. De forma similar, *Mash1* e *Neurogenina 1* são

genes proneurais que regulam a formação de neuroblastos a partir do neuroepitélio (Capítulo 17). Modelos murinos mostraram que estes genes são cruciais para a especificação de diferentes subpopulações de precursores no sistema nervoso central em desenvolvimento. Por exemplo, camundongos nocaute para *Mash1* apresentam defeitos no desenvolvimento do encéfalo anterior, enquanto animais nocaute para *Neurogenina 1* apresentam defeitos nos gânglios sensoriais craniais e nos neurônios ventrais da medula. A especificação destes neuroblastos é regulada por outros genes proneurais conhecidos como *NeuroD* e *Math5*. A diferenciação muscular e neuronal (Capítulos 15 e 17) é controlada por uma cascata de genes *HLHb* que funcionam nos estágios iniciais e finais da diferenciação. Ambas as vias de diferenciação são inibidas através da via Notch.

RECEPTORES TIROSINA QUINASES

Características Comuns

Fatores de crescimento, como insulina, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento neural e outras neurotrofinas e membros da família dos fatores de crescimento derivados de plaquetas se ligam a receptores celulares transmembrana encontrados em células-alvo. Estes receptores são membros da superfamília RTK e apresentam três domínios: (1) um domínio extracelular de ligação, (2) um domínio transmembrana e (3) um domínio quinase intracelular (Fig. 21-7). Estes receptores são encontrados como monômeros no estágio quiescente ou não ligado, mas, ao serem ligados, estes receptores se dimerizam. Este processo de **dimerização** aproxima os dois domínios quinase de forma que um domínio quinase pode fosforilar e ativar o outro (*transfosforilação*). A transfosforilação é necessária para ativar completamente os receptores, que então iniciam uma cascata intracelular de sinalização. O mecanismo de transfosforilação requer que ambas as subunidades do receptor presentes no dímero apresentem domínios quinase funcionais para que a transdução ocorra. Se houver uma mutação inativadora na subunidade quinase de um receptor, não ocorrerá sinalização do heterodímero resultante da combinação entre a subunidade selvagem e a subunidade mutante (um modo de ação negativo dominante). A mutação no domínio quinase do receptor 3 do VEGF (*VEGFR-3*) causa a doença de Milroy, uma doença linfática herdada de forma autossômica dominante.

Regulação da Angiogênese pelo Receptor Tirosina Quinase

Fatores de crescimento geralmente promovem proliferação celular, migração e sobrevivência (*i. e.*, são antiapoptóticos). A disregulação dos RTKs e componentes de sua via de sinalização são freqüentemente encontrados no câncer. Durante a embriogênese, a sinalização via RTKs é fundamental para o desenvolvimento normal e afeta

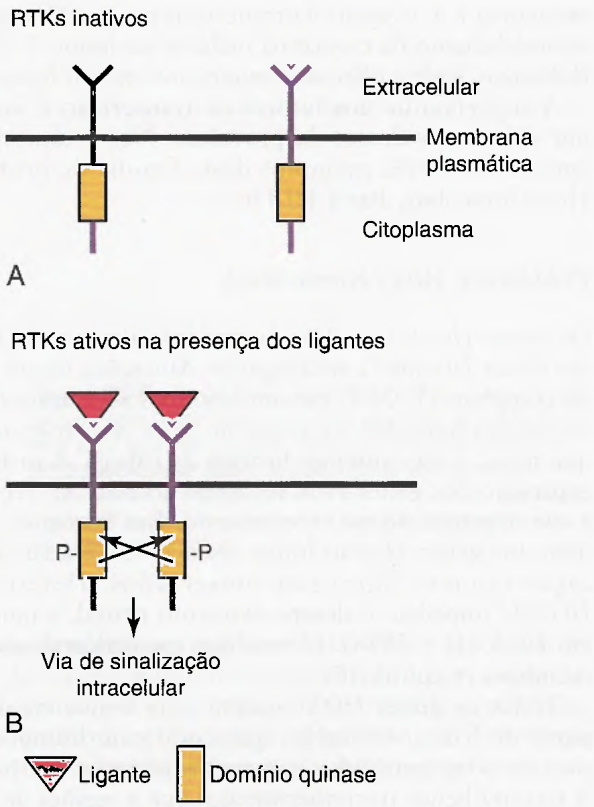


Figura 21-7. Sinalização via receptor tirosina quinase (RTK). **A,** Na ausência do ligante, os receptores são monômeros inativos. **B,** Após a ligação com o ligante, os receptores dimerizam e a transfosforilação ocorre; esta ativa a cascata de sinalização. P, fosforilado.

muitos processos, tais como o crescimento de novos vasos sangüíneos (Capítulo 4), migração celular e de axônios.

Células endoteliais são derivadas de uma célula progenitora (o hemangioblasto) que origina as células da linhagem hematopoética e as células endoteliais. As células endoteliais primitivas proliferam e coalescem para formar os vasos sangüíneos primitivos. Este processo é denominado *vasculogênse*. Após a formação dos primeiros vasos sangüíneos, estes sofrem intensa remodelação e maturação para formar os vasos sangüíneos definitivos; este processo é denominado *angiogênese*. Este processo de maturação envolve o recrutamento de células musculares lisas vasculares para estabilizar os vasos. Vasculogênese e angiogênese são dependentes da função de duas classes distintas de RTKs, membros da família dos receptores VEGF e Tie.

O VEGF-A é essencial para o desenvolvimento do endotélio e dos vasos sangüíneos. Animais nocaute para *VEGF-A* não desenvolvem células sangüíneas e endoteliais e morrem nos estágios embrionários iniciais. O camundongo heterozigoto para *VEGF-A* apresenta sérios defeitos em sua vasculatura, mostrando que a dose de *VEGF-A* é importante (haploinsuficiência). Uma molécula correlata, *VEGF-C*, é crucial para o desenvolvimento das células endoteliais linfáticas. O *VEGF-A* sinaliza, através dos receptores, *VEGFR-1* e *VEGFR-2*, que são expressos pelas células endoteliais. O *VEGF-A* sinaliza, pre-

dominantemente via *VEGFR-2*, para que a vasculogênese ocorra corretamente no embrião.

O processo de refinamento da angiogênese depende da função da via angiopoetina/Tie2. Tie2 é uma RTK especificamente expressa pelas células endoteliais, e angiopoetina 1 e angiopoetina 2 são seus ligantes que são expressos pelas células musculares lisas adjacentes. Este é um sistema parácrino onde receptor e ligante são expressos em células adjacentes. As vias VEGF/VEGFR-2 e angiopetina/Tie2 são utilizadas por tumores para estimular seu crescimento e metástase. Isto demonstra que vias de sinalização normais podem ser utilizadas em processos patológicos, como o câncer, em adultos.

RESUMO DAS VIAS DE SINALIZAÇÃO USADAS DURANTE O DESENVOLVIMENTO

- Há diferenças importantes entre as várias vias de sinalização, mas estas vias *compartilham* algumas características: receptores e co-receptores ligados à membrana, domínios de sinalização intracelular, adaptadores e moléculas efetoras.
- As vias de sinalização são *utilizadas* em vários momentos durante o desenvolvimento para a renovação das células-tronco, a proliferação celular, a migração, a apoptose e a diferenciação.
- As vias apresentam *padrões* que resultam na geração ou manutenção de um destino celular em prol de outro.
- Muitos genes e vias de sinalização são altamente conservados durante a evolução. Ortólogos dos genes essenciais para o desenvolvimento dos invertebrados (o nematodo *Caenorhabditis elegans* e a mosca das frutas *Drosophila melanogaster*) são encontrados em vertebrados, incluindo zebrafish, camundongo e homem, freqüentemente como membros de uma família multigene.
- O conhecimento da função dos genes foi adquirido através da **genética reversa**, usando-se modelos transgênicos com perda ou ganho de função, e pela **genética avançada**, começando com a descrição de fenótipos anormais que surgem espontaneamente em camundongos e humanos e a subseqüente identificação do gene mutante.
- Há evidências de entrecruzamento entre as vias. Esta comunicação entre várias vias de sinalização facilita nossa compreensão das conseqüências de mutações em um único gene que resultam em síndromes e malformações que afetam o desenvolvimento de muitos órgãos ou causam o desenvolvimento de câncer.

Referências e Leituras Sugeridas

Abate-Shen C: Deregulated homeobox gene expression in cancer: cause or consequence? Nat Rev Cancer: 2:777, 2002.

Appel B, Eisen JS: Retinoids run rampant: multiple roles during spinal cord and motor neuron development. Neuron 40:461, 2003.

Ausio J, Levin DB, De Amorim GV, Bakker S, Macleod PM: Syndromes of disordered chromatin remodeling. Clin Genet 64:83, 2003.

Bianchi S, Dotti MT, Federico A: Physiology and pathology of Notch signaling system. J Cell Physiol 207:300, 2006.

Charron F, Tessier-Lavigne M: Novel brain wiring functions for classical morphogens: A role as graded positional cues in axon guidance. Development 132:2251, 2005.

Chizhikov VV, Millen KJ: Roof plate-dependent patterning of the vertebrate dorsal central nervous system. Dev Biol 277:287, 2005.

Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossant J: Endothelial cells and VEGF in vascular development. Nature 438:937, 2006.

Dellovade T, Romer JT, Curran T, Rubin LJ: The hedgehog pathway and neurological disorders. Annu Rev Neurosci 29:539, 2006.

Eisenberg LM, Eisenberg CA: Wnt signal transduction and the formation of the myocardium. Dev Biol 293:305, 2006.

Gale NW, Yancopoulos GD: Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. Genes Dev 13:1055, 1999.

Hooper JE, Scott MP: Communicating with hedgehogs. Nat Rev Mol Cell Biol 6:306, 2005.

Kageyama R, Ohtsuka T, Hatakeyama J, Ohsawa R: Roles of bHLH genes in neural stem cell differentiation. Exp Cell Res 306:343, 2005.

Larsson J, Karlsson S: The role of Smad signaling in hematopoiesis. Oncogene 24:5676, 2005.

Lee JE: Basic helix-loop-helix genes in neural development. Curr Opin Neurobiol 7:13, 1997.

Li F, Chong ZZ, Maiese K: Winding through the WNT pathway during cellular development and demise. Histol Histopathol 21:103, 2006.

Louvi A, Artavanis-Tsakonas S: Notch signaling in vertebrate neural development. Nat Rev Neurosci 7:93, 2006.

Lupo G, Harris WA, Lewis KE: Mechanisms of ventral patterning in the vertebrate nervous system. Nat Rev Neurosci 7:103, 2006.

Marino S: Medulloblastoma: Developmental mechanisms out of control. Trends Mol Med 11:17, 2005.

Marlétaz F, Holland L, Laudet V, Schubert M: Retinoic acid signaling and the evolution of chordates. Int J Biol Sci 2:38, 2006.

Parker MH, Seale P, Rudnicki MA: Looking back to the embryo: Defining transcriptional networks in adult myogenesis. Nat Rev Genet 4:497, 2003.

Pearson JC, Lemons D, McGinnis W: Modulating Hox gene functions during animal body patterning. Nat Rev Genet 6:893, 2005.

Robson EJ, He SJ, Eccles MR: A PANorama of PAX genes in cancer and development. Nat Rev Cancer 6:52, 2006.

Staal FJT, Clevers HC: Wnt signaling and haematopoiesis: A Wnt-Wnt situation. Nat Rev Immunol 5:21, 2005.

Stecca B, Ruiz i Altaba A: Brain as a paradigm of organ growth: Hedgehog-gli signaling in neural stem cells and brain tumors. J Neurobiol 64:476, 2005.

Tian T, Meng AM: Nodal signals pattern vertebrate embryos. Cell Mol Life Sci 63:672, 2006.

Villavicencio EH, Walterhouse DO, Iannaccone PM: The sonic hedgehog-Patched-Gli pathway in human development and disease. Am J Hum Genet 67:1047, 2000.

Wan M, Cao X: BMP signaling in skeletal development. Biochem Biophys Res Commun 328:651, 2005.

Yoon K, Gaiano N: Notch signaling in the mammalian central nervous system: Insights from mouse mutants. Nat Neurosci 8:709, 2005.

Zhu AJ, Scott MP: Incredible journey: How do developmental signals travel through tissue? Genes Dev 18:2985, 2004.

Respostas às Questões de Orientação Clínica

CAPÍTULO 1

1. No início do seu desenvolvimento, o embrião humano é chamado de zigoto. Este é um termo adequado porque zygotus significa unido, e o termo se refere à união do ovócito com o espermatozóide. O termo concepto refere-se a todas as estruturas que se desenvolvem a partir do zigoto (p. ex., o embrião, o âmnio e o saco coriônico). Os termos, portanto, não são sinônimos.
2. O termo concepto é utilizado quando se quer fazer referência a um embrião e suas membranas extra-embrionárias, ou seja, os produtos da concepção. O termo aborto designa um ou todos os produtos de um abortamento; isto é, o embrião (ou feto) e suas membranas, incluindo a placenta. Um aborto, portanto, é um concepto abortado.
3. Ocorre o desenvolvimento das características sexuais secundárias, iniciam-se as funções reprodutoras e o dimorfismo sexual torna-se mais óbvio; conseqüentemente, as modificações que ocorrem na puberdade não são as mesmas nos sexos masculino e feminino. A idade presumível da puberdade é 12 anos para as meninas e 14 anos para os meninos; entretanto, ocorrem variações.
4. Embriologia significa o estudo do desenvolvimento embrionário; clinicamente, refere-se ao desenvolvimento do embrião e do feto, isto é, o estudo do desenvolvimento pré-natal. Teratologia significa o estudo das anomalias do desenvolvimento embrionário e fetal. É o ramo da embriologia relacionado com as anomalias congênitas ou com os defeitos ao nascimento e suas causas. Os estudos embriológicos e teratológicos são aplicáveis aos estudos clínicos porque indicam os períodos vulneráveis do desenvolvimento pré-natal.

CAPÍTULO 2

1. As mudanças numéricas dos cromossomos originam-se, principalmente, da não-disjunção durante a divisão celular mitótica ou meiótica. As anomalias clinicamente mais relevantes no número dos cromossomos ocorrem durante a primeira divisão meiótica. A não-disjunção é uma falha na dissociação das cromátides duplas dos cromossomos durante a anáfase da divisão celular. Desta forma, ambos os cromossomos vão para a mesma célula-filha, resultando numa trissomia. A trissomia do 21 (síndrome de Down) é o defeito numérico dos cromossomos mais comum, resultando em anomalias congênitas. Esta síndrome ocorre em cerca de um em 700 nascimentos, em mulheres com idade entre 30 e 34 anos; entretanto, é mais comum em mulheres mais velhas.
2. Uma mórula que possui um conjunto extra de cromossomos em suas células é chamada de triplóide. Esta anomalia cromossômica geralmente resulta da fecundação de um ovócito por dois espermatozóides (dispermia). É possível haver o desenvolvimento de um feto a partir de uma mórula triplóide e o feto nascer vivo; entretanto, isto é bastante raro. A maioria dos fetos triplóides aborta espontaneamente ou nasce morta, e a maioria dos recém-nascidos triplóides morre logo após o nascimento.
3. A principal causa de infertilidade feminina é o bloqueio das tubas, causado por infecções. A fecundação não ocorre porque a oclusão tubária impede que o ovócito entre em contato com os espermatozóides. A infertilidade masculina geralmente resulta de defeitos na espermatogênese. Uma das causas da aspermatogênese (falha na formação do espermatozóide) é a não-descida dos testículos; entretanto, testículos em posição normal também podem não produzir números adequados de espermatozóides móveis.
4. O mosaicismo resulta da não-disjunção das cromátides duplas dos cromossomos, mais freqüentemente durante a clivagem inicial de um zigoto do que durante a gametogênese. Conseqüentemente, o embrião possui duas linhagens celulares com números diferentes de cromossomos. Os indivíduos que se desenvolvem a partir destes embriões com anomalias cromossômicas são chamados de mosaicos. Cerca de 1% dos indivíduos com síndrome de Down são mosaicos. Eles possuem relativamente menos características da síndrome, com um retardo mental menor que o usual. O mosaicismo pode ser diagnosticado antes do nascimento através de estudos citogenéticos que se seguem à amniocentese ou à amostragem de vilosidade coriônica (Capítulo 6).
5. Em uma emergência, (p. ex., após abuso sexual) podem ser prescritas pílulas de controle do nascimento pós-coito ("pílula da manhã seguinte"). Os hormônios ovarianos (estrogênio) administrados em grandes doses dentro das 72 horas após o intercurso sexual normalmente evitam a implantação do blastocisto, provavelmente porque alteram a mobilidade tubária, interferem na função do corpo lúteo ou causam alterações anormais no endométrio. Estes hormônios impedem a implantação, e não a fecundação. Conseqüentemente, eles não deveriam ser denominados de pílulas contraceptivas. A concepção ocorre, mas o blastocisto não se implanta. Seria mais adequado denominá-los de "pílulas antiimplantação". Em razão de o termo *aborto* se referir à interrupção prematura da gravidez, ele poderia ser aplicado a esta gestação interrompida em estágio tão inicial.
6. Muitos embriões precoces são abortados de forma espontânea. Cerca de 45% dos embriões são abortados espontaneamente durante o início de seu desenvolvi-

mento. A causa mais comum de aborto espontâneo precoce é a presença de anormalidades cromossômicas, como as resultantes da não-disjunção o fracasso de um ou mais pares de cromossomos se diferenciarem.

7. Estima-se que de 12% a 25% dos casais norte-americanos são inférteis. Aproximadamente de um terço à metade destes casos são devidos à infertilidade masculina. A infertilidade masculina pode ser causada por desordens endócrinas, espermatogênese anormal, ou bloqueio de um ducto genital. Inicialmente o sêmen de Jerry deve ser avaliado. O número total, a mobilidade e a morfologia dos espermatozóides presentes no ejaculado (sêmen) são avaliados em casos de infertilidade masculina. Um homem com menos que 10 milhões de espermatozóides por mililitro de sêmen é considerado infértil, principalmente se forem observados espermatozóides anormais ou imóveis.

CAPÍTULO 3

1. Sim, poderia ser feita uma radiografia do tórax, já que o útero e os ovários da paciente não estão diretamente sob o feixe de raios X. A única radiação que os ovários poderiam receber seria difusa e em quantidade desprezível. Além disso, seria altamente improvável que esta pequena quantidade de radiação lesasse o produto da concepção, caso esta paciente estivesse grávida. No entanto, a maioria dos médicos protelaria, se possível, o exame radiográfico do tórax porque, caso a mulher tivesse um filho anormal, ela poderia processá-lo alegando que os raios X provocaram a anomalia. Um júri poderia não aceitar a evidência científica da não-teratogenicidade de uma baixa-dose de radiação.
2. O dietilestilbestrol (DES) parece afetar o endométrio, deixando-o despreparado para a implantação, um processo regulado por um equilíbrio delicado entre o estrogênio e a progesterona. As grandes doses de estrogênio alteram este equilíbrio. A progesterona torna o endométrio espesso e cheio de secreção, de modo que o blastocisto pode se implantar e ser adequadamente nutrido. Os leigos referem-se às pílulas de DES como as "pílulas da manhã seguinte". Quando a imprensa cita a "pílula abortiva", geralmente está se referindo à RU486. Esta substância, desenvolvida na França, interfere na implantação do blastocisto bloqueando a produção de progesterona pelo corpo lúteo. Uma gestação pode ser detectada ao final da segunda semana após a fecundação usando-se testes de gravidez altamente sensíveis. Muitos destes testes dependem da presença do fator inicial da gravidez no soro materno. Uma gravidez também pode ser detectada no seu início através da ultra-sonografia.
3. Mais de 95% das gestações ectópicas ocorrem na tuba uterina, e 60% delas na ampola da tuba. A ultra-sonografia endovaginal é freqüentemente utilizada para detectar a gravidez tubária ectópica. O cirurgião provavelmente indicará uma laparoscopia para remover a tuba uterina contendo o concepto.
4. Não, a cirurgia não pode ter provocado a anomalia cerebral. Durante a segunda semana de desenvolvimento, a exposição de um embrião ao leve trauma que poderia estar associado à cirurgia abdominal não causaria uma anomalia congênita. Além disso, os anestésicos utilizados durante a cirurgia não induziriam uma anomalia no cérebro. Não há evidências de que teratógenos induzam anomalias congênitas durante as 2 primeiras semanas de gestação.
5. Mulheres acima dos 40 anos de idade têm uma probabilidade maior de ter um bebê com anomalias congênitas, como a síndrome de Down; entretanto, mulheres com mais de 40 anos podem ter filhos normais. Atualmente, para mulheres acima dos 35 anos de idade está disponível o diagnóstico pré-natal (p. ex., usando a amostragem de vilosidade coriônica ou a amniocentese). Este procedimento dirá se o embrião possui anomalias cromossômicas graves (p. ex., trissomia do 13) que causariam sua morte logo após o nascimento. O ultra-som também pode ser utilizado para o exame do embrião no útero, para detectar certas anomalias morfológicas (por exemplo, anomalias dos membros e do sistema nervoso central). Na maioria dos casos, o embrião é normal, e a gravidez prossegue até o final.

CAPÍTULO 4

1. Os hormônios presentes nas pílulas anticoncepcionais impedem a ovulação e o desenvolvimento da fase luteínica (secretora) do ciclo menstrual (uterino). O aborto espontâneo pode ter sido causado por anomalias cromossômicas graves. É alta a incidênca destas anomalias em abortos precoces de mulheres que engravidaram logo após interromper o uso de pílulas anticoncepcionais. Nos embriões perdidos durante abortos espontâneos, quando a concepção ocorreu até 2 meses após a interrupção do uso do contraceptivo oral, foi observado um aumento acentuado na poliploidia (células contendo três vezes ou mais o número haplóide de cromossomos). A poliploidia é fatal para o desenvolvimento do embrião. Esta informação sugere que, depois de interromper os anticoncepcionais orais, é aconselhável usar algum outro tipo de contracepção durante um ou dois ciclos antes de tentar engravidar. No caso em questão, o médico, provavelmente, disse à paciente que seu aborto foi um processo natural e que foi a expulsão espontânea de um embrião que não teria sobrevivido por ter, provavelmente, severas anomalias cromossômicas. Algumas mulheres engravidaram 1 mês após a interrupção do uso de pílulas anticoncepcionais e deram à luz crianças normais.
2. Um teste baseado em radioimunoensaio altamente sensível provavelmente indicaria que a mulher estava grávida. A presença de tecido embrionário e/ou coriônico nos restos de endométrio seria indicativo absoluto de gravidez. Cinco dias após a data esperada da menstruação (cerca de 5 semanas após o último período menstrual normal), o embrião estaria em sua

terceira semana de desenvolvimento. O blastocisto teria cerca de 2 mm de diâmetro e poderia ser observado com técnicas atuais de ultra-som transvaginal.

3. O sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) começa a se desenvolver durante a terceira semana de desenvolvimento embrionário. A meroencefalia (anencefalia), na qual a maior parte do cérebro e do crânio está ausente, pode resultar da ação de teratógenos ambientais, durante a terceira semana de desenvolvimento. Esta anomalia severa do cérebro ocorre por falha no desenvolvimento normal da porção cranial do tubo neural, que geralmente resulta do não-fechamento do neuroporo rostral.
4. Os teratomas sacrococcígeos originam-se de resquícios da linha primitiva. Como as células da linha primitiva são pluripotentes, estes tumores contêm vários tipos de tecidos derivados dos três folhetos embrionários. Existe uma diferença nítida entre a incidência destes tumores em relação ao sexo; eles são três a quatro vezes mais freqüentes nas meninas do que nos meninos.
5. A ultra-sonografia endovaginal é uma técnica importante de avaliação da gravidez durante a terceira semana porque possibilita a visualização do concepto. É, portanto, possível determinar se o embrião está se desenvolvendo normalmente. Um teste para gravidez com resultado negativo na terceira semana não descarta a possibilidade de uma gravidez ectópica, porque esta produz gonadotrofina coriônica humana em menor grau do que as gestações intra-uterinas. Este hormônio é base dos testes de gravidez.

CAPÍTULO 5

1. O médico provavelmente diria à paciente que seu embrião estava passando por um estágio crítico do desenvolvimento e que seria mais seguro para o bebê se ela, durante sua gestação, deixasse de fumar e evitasse qualquer medicação não prescrita por seu médico. Possivelmente o médico também diria que fumar em grande quantidade é sabidamente causa de restrição do crescimento intra-uterino e de bebês de baixo peso, e que a incidência de prematuridade aumenta com o número de cigarros que se fuma. Recomendaria, também, que ela não consumisse bebidas alcoólicas durante a gestação, por causa de seus conhecidos efeitos teratogênicos (veja síndrome alcoólica fetal no Capítulo 20).
2. O período embrionário é o mais crítico do desenvolvimento, pois é quando estão se formando todos os principais tecidos e órgãos. É o momento no qual o embrião é mais vulnerável aos efeitos lesivos de agentes ambientais (p. ex., altas doses de radiação, drogas e alguns vírus).
3. Não se pode prever de que maneira uma droga vai afetar o embrião humano, porque os embriões humanos e de animais podem diferir em suas respostas a uma droga; por exemplo, a talidomida é extremamente teratogênica ao embrião humano, mas tem pouco efeito em alguns animais de experimentação, como ratos e camundongos. Drogas que são conhecidas como fortemente teratogênicas para animais não devem ser usadas durante a gravidez humana, especialmente durante o período embrionário. Os folhetos embrionários formam-se durante a gastrulação. Todos os tecidos e órgãos do embrião se desenvolvem a partir das três camadas germinativas: ectoderma, mesoderma e endoderma. A formação da linha primitiva e da notocorda são eventos importantes durante a morfogênese.
4. A informação sobre a data do início de uma gestação pode não ser precisa, porque depende da recordação da paciente com relação a um fato (última menstruação) ocorrido 2 ou 3 meses antes. Além disso, ela pode ter tido um sangramento de implantação na época do seu último período menstrual normal e pode ter pensado tratar-se de uma menstruação escassa. A ultra-sonografia endovaginal é confiável para estimar a data do início da gravidez e a idade do embrião.
5. Não! Para causar defeitos graves dos membros, uma droga sabidamente teratogênica teria que agir durante o período crítico do desenvolvimento dos membros (24 a 36 dias após a fecundação). Os teratógenos interferem na diferenciação dos tecidos e órgãos, freqüentemente impedindo ou interrompendo o seu desenvolvimento. Para detalhes, ver o Capítulo 20.

CAPÍTULO 6

1. Nem sempre os médicos podem confiar na informação sobre a data do último período menstrual fornecida por suas pacientes, especialmente nos casos em que a determinação da data da fecundação é extremamente importante; por exemplo, nas gestações de alto risco, nas quais pode ser necessário induzir o trabalho de parto o mais cedo possível. Pode-se determinar, com precisão razoável, a data esperada do parto, usando o ultra-som para estimar o tamanho da cabeça e do abdome do feto. Normalmente, o trabalho de parto seria induzido após 36 a 37 semanas, com a utilização de hormônios (p. ex., prostaglandinas e ocitocina), exceto se houver algum bom motivo para fazê-lo antes desta época.
2. Seria feita, provavelmente, uma amostragem das vilosidades coriônicas, a fim de analisar os cromossomos do feto. O defeito cromossômico mais comum detectado em fetos de mulheres acima dos 40 anos de idade é a trissomia do 21. Se os cromossomos do feto são normais, mas há suspeita de anomalias congênitas do cérebro ou dos membros, indica-se uma ultra-sonografia. Estes métodos permitem procurar por uma anomalia morfológica através de uma varredura de todo o feto. O sexo do feto pode ser determinado examinando-se os cromossomos sexuais nas células colhidas por amostragem de vilosidade coriônica. Pode-se determinar o sexo do feto utilizando a ultra-sonografia. Após 30 semanas, os técnicos experientes utilizam este método para identificar o sexo (especialmente o masculino) com uma certeza próxima dos 100%.
3. Existe um risco considerável quando as mulheres grávidas consomem, indiscriminada ou excessivamente, drogas não controladas, tais como aspirinas e remédios

para tosse. Têm sido relatadas crises de abstinência em crianças nascidas de mães que fazem uso abusivo de bebidas alcoólicas. Em algumas destas crianças, a síndrome alcoólica fetal está presente (Capítulo 20). O médico provavelmente diria à paciente para que ela não usasse nenhuma droga que não fosse prescrita por ele. Diria, também, que as drogas que são mais prejudiciais ao feto são controladas legalmente e que ele as receita com todo o cuidado.

4. Diversos fatores (fetais, maternos e ambientais) podem reduzir a taxa de crescimento fetal. Como exemplos de tais fatores citam-se as infecções intra-uterinas, as gestações múltiplas e as anomalias cromossômicas (Capítulos 6 e 20). Além disso, também são causas conhecidas de crescimento intra-uterino retardado o tabagismo, a dependência de narcóticos e o consumo de quantidades excessivas de álcool. Uma gestante que se preocupa com o crescimento e o bem-estar geral de seu feto deve consultar seu médico regularmente, ter uma dieta balanceada, não usar narcóticos e abster-se de fumar e beber.
5. A amniocentese é relativamente desprovida de risco. A possibilidade de que induza um aborto é estimada em cerca de 0,5%. A amostragem de vilosidade coriônica pode, também, ser indicada para a obtenção de células para estudo cromossômico. A APSCU significa amostragem de sangue do cordão umbilical. A agulha, guiada através de ultra-sonografia, é inserida em um vaso umbilical. O sangue colhido pode ser utilizado para estudos hormonais e cromossômicos.
6. Altos níveis de alfa-fetoproteína (AFP) indicam defeitos de tubo neural. O diagnóstico seria feito através do monitoramento dos níveis de AFP. Estudos posteriores seriam feitos através da ultra-sonografia. Níveis baixos de AFP podem indicar síndrome de Down. Estudos cromossômicos seriam realizados para identificar o complemento cromossômico das células fetais.

CAPÍTULO 7

1. O método mais comum utilizado para determinar a data esperada do parto é contar 3 meses, retroativamente, a partir do primeiro dia do último período menstrual normal e depois acrescentar 1 ano e 7 dias (regra de Nägele; Capítulo 6). Numa paciente de alto-risco obstétrico, o diâmetro biparietal da cabeça do feto poderia ser avaliado por ultra-sonografia, já que esta medida tem uma relação direta com a idade fetal. As medidas dos pés também são muito úteis para esta avaliação.
2. O poliidrâmnio é o acúmulo de uma quantidade excessiva de líquido amniótico. Quando persiste por alguns dias, existe um alto risco associado de graves anomalias fetais, especialmente do sistema nervoso central (p. ex., meroanencefalia e espinha bífida cística). Fetos com defeitos cerebrais graves não deglutem a quantidade normal de líquido amniótico; por esta razão, aumenta a quantidade deste. A atresia (bloqueio) de esôfago quase sempre vem acompanhada de poliidrâmnio, porque o feto não consegue engolir e absorver o líquido amniótico. A gestação gemelar também é uma condição que predispõe ao poliidrâmnio.
3. Existe uma tendência para os gêmeos "repetirem-se nas famílias". É pouco provável que exista um fator genético para a ocorrência de gêmeos monozigóticos (MZ), mas pode-se determinar geneticamente a predisposição para gêmeos dizigóticos (DZ). A freqüência de gêmeos DZ aumenta consideravelmente com a idade materna até os 35 anos e depois diminui; entretanto, a freqüência de gêmeos MZ é muito pouco afetada pela idade materna. O exame da placenta e das membranas fetais permite, geralmente, determinar se os gêmeos são monozigóticos ou dizigóticos. Posteriormente, pode-se estabelecer esta diferença observando-se as semelhanças e diferenças determinadas geneticamente em um par de gêmeos. As diferenças em marcadores genéticos provam que os gêmeos são DZ.
4. Uma artéria umbilical única ocorre em cerca de um em cada 200 cordões umbilicais. Esta anomalia é acompanhada por anomalias cardiovasculares numa incidência de 15% a 20%.
5. Dois zigotos foram fertilizados. Os blastocistos resultantes implantaram-se bem próximos um do outro e suas placentas se fundiram. A amostragem da vilosidade coriônica foi obtida a partir do saco coriônico do gêmeo do sexo feminino. Caso dois sacos coriônicos tivessem sido observados durante a ultra-sonografia, ter-se-ia suspeitado de gêmeos dizigótiocs.
6. As bandas amnióticas são formadas quando o âmnio se desprende durante a gestação. Elas rodeiam partes do corpo embrião e produzem anomalias, tais como a ausência de uma mão ou sulcos profundos em um membro; constituem a síndrome da banda amniótica, ou o complexo do rompimento da banda amniótica.

CAPÍTULO 8

1. O diagnóstico de hérnia diafragmática congênita (HDC) seria o mais provável. O defeito congênito no diafragma que produz esta hérnia resulta, normalmente, da falta de fechamento do canal pericardioperitonal esquerdo, durante a sexta semana de desenvolvimento embrionário; conseqüentemente, os órgãos abdominais migram para o tórax, formando uma hérnia. Esta comprime os pulmões, especialmente o esquerdo, provocando sofrimento respiratório. Normalmente, o diagnóstico pode ser feito através de radiografia ou do exame ultra-sonográfico do tórax. A anomalia também pode ser detectada na fase pré-natal através da ultra-sonografia. É característica a presença de alças intestinais cheias de ar e/ou líquido no hemitórax esquerdo de um recém-nato com HDC.
2. Na hérnia retroesternal, anomalia muito rara, o intestino pode herniar para o saco pericárdico ou, ao contrário, o coração pode se deslocar para a porção superior da cavidade peritonal. A herniação do intestino através do hiato esternocostal é a responsável por esta condição.

3. A HDC ocorre em cerca de uma vez a cada 2.200 nascimentos. Um recém-nato com suspeita de HDC deve ser imediatamente posicionado com a cabeça e o tórax mais elevados do que o abdome, para facilitar o deslocamento dos órgãos abdominais presentes no tórax. Após um período de estabilização pré-operatória, uma cirurgia é realizada, com o reposicionamento (redução) das vísceras abdominais e fechamento do defeito diafragmático. A taxa de mortalidade é de cerca de 60%. Recém-nascidos com HDC morrem freqüentemente de dificuldade respiratória severa resultante do pouco desenvolvimento dos pulmões.
4. A gastrosquise e as hérnias epigástricas ocorrem no plano mediano da região epigástrica. Estas hérnias são raras. O defeito através do qual a hérnia migra resulta da falta de fusão das pregas laterais do corpo nesta região durante a quarta semana.

CAPÍTULO 9

1. O diagnóstico mais provável é um seio branquial. Quando este seio se infecta, ocorre uma descarga intermitente de muco. Este foi provavelmente eliminado a partir de um seio branquial externo, um remanescente do segundo sulco branquial e/ou do seio cervical. Normalmente, o sulco e o seio desaparecem durante a formação do pescoço.
2. A posição das glândulas paratireóides inferiores é variável. Elas se desenvolvem em íntima associação com o timo e o acompanham durante sua migração caudal através do pescoço. Se ocorrer uma falha na migração do timo até sua posição normal, no mediastino superior, uma ou ambas as paratireóides inferiores podem ficar localizadas próximo à bifurcação da artéria carótida comum. Se uma paratireóide inferior não se separar do timo, ela pode ser levada com ele para o mediastino superior.
3. Provavelmente, a paciente tem um cisto do canal tireoglosso, que se formou a partir de um pequeno remanescente do ducto tireoglosso embrionário. Quando não ocorre a degeneração completa do ducto, pode ser formado um cisto em qualquer região ao longo do plano mediano do pescoço, entre o forame cego da língua e a chanfradura no manúbrio do esterno. Um cisto do canal tireoglosso pode ser confundido com uma glândula tireóide ectópica, como uma tireóide que não tivesse migrado para sua posição normal do pescoço.
4. A fenda labial unilateral resulta da falta de fusão do processo maxilar do lado afetado com os processos nasomedianos fundidos. A fenda que se estende da maxila anterior até a fossa do incisivo origina-se da falta de fusão dos processos palatinos laterais com o palato primário. Cerca de 60% a 80% dos indivíduos que possuem uma fenda labial, com ou sem fenda palatina, são do sexo masculino. Quando ambos os genitores são normais e tiveram um filho com fenda labial, a possibilidade de o próximo filho ter a mesma anomalia é de cerca de 4%.
5. Há evidências substanciais de que as drogas anticonvulsivantes, como a fenitoína e a difenil-hidantoína, quando administradas a uma mulher epilética durante a gestação aumentam de duas a três vezes a incidência de fendas labial e palatina, em comparação com a taxa da população em geral. A fenda labial com fenda palatina é causada por muitos fatores, alguns genéticos e outros ambientais; portanto, esta condição tem uma etiologia multifatorial. Na maioria dos casos, não se consegue determinar o fator ambiental envolvido.

CAPÍTULO 10

1. A impossibilidade de passar um cateter do esôfago até o estômago indica uma atresia esofágica. Como esta anomalia está comumente associada com uma fístula traqueoesofágica, o pediatra poderia suspeitar desta anomalia. Um exame radiográfico ou ultra-sonográfico poderia demonstrar a atresia. A presença desta anomalia seria confirmada pela imagem da sonda nasogástrica detida na bolsa esofágica proximal. Se necessário, poderia ser injetada uma quantidade pequena de ar para destacar a imagem. Quando estão presentes certos tipos de fístulas traqueoesofágicas (FTE), também deve existir ar no estômago, que passa por uma ligação entre o esôfago e a traquéia. Normalmente, para detectar e remover a FTE, deve-se utilizar uma associação de procedimentos: radiológico, endoscópico e cirúrgico.
2. Uma criança portadora da síndrome da deficiência respiratória ou doença da membrana hialina (DMH) tenta vencer o problema aumentando a freqüência e a profundidade da respiração. Os sinais evidentes da dificuldade respiratória são as retrações intercostal, subcostal e esternal, e a dilatação das narinas. A DMH é uma das causas mais importantes da síndrome da deficiência respiratória e da morte em prematuros. Uma deficiência de surfactante pulmonar está associada com a DMH. Durante a gestação, pode ser administrado um tratamento com glicocorticóides para acelerar a maturação pulmonar e a produção de surfactante.
3. O tipo mais comum de FTE liga a traquéia à porção inferior do esôfago. Esta anomalia está associada com a atresia esofágica, localizada acima da fístula. A FTE resulta da septação incompleta do intestino anterior pelo septo traqueoesofágico em esôfago e traquéia.
4. Em muitos tipos de FTE, o ar passa da traquéia para o esôfago e o estômago através da fístula. A pneumonite (pneumonia), que resulta da aspiração das secreções oral e nasal para os pulmões, é uma complicação séria desta anomalia. Em tais casos, é contra-indicado oferecer ao bebê água ou alimento por via oral.

CAPÍTULO 11

1. Normalmente, a ausência completa da luz do duodeno (atresia duodenal) envolve a segunda (descendente) e a terceira (horizontal) porções deste segmento. A obstrução resulta geralmente da vacuolização incompleta da

luz do duodeno durante a oitava semana. A obstrução causa distensão do estômago e da porção proximal do duodeno, porque o feto deglute líquido amniótico, e o recém-nato, ar, muco e leite. A atresia duodenal é comum em crianças com síndrome de Down, do mesmo modo que outras anomalias congênitas graves, como o pâncreas anular, anomalias cardiovasculares, defeito de rotação do intestino médio e anomalias anorretais. O poliidrâmnio ocorre porque a atresia duodenal impede a absorção normal de líquido amniótico pelo intestino do feto, na porção distal à obstrução. O feto deglute líquido amniótico antes do nascimento; entretanto, por causa da atresia duodenal, este líquido não passa ao intestino nem é absorvido pela circulação fetal, não sendo, portanto, transferido pela membrana placentária para a circulação materna, da qual passaria para a urina.

2. O pedículo vitelínico normalmente involui completamente por volta da 10ª semana de desenvolvimento, quando as alças intestinais retornam ao abdome. Em 2% a 4 % dos indivíduos, um remanescente do pedículo vitelínico persiste como um divertículo do íleo – o divertículo de Meckel –, entretanto, somente um número pequeno destes indivíduos apresenta sintomas. No presente caso, todo o pedículo vitelínico persistiu, de modo que o divertículo estava ligado à parede abdominal anterior e ao umbigo através de um seio. Esta anomalia é rara, e sua abertura externa pode ser confundida com um granuloma (lesão inflamatória) do coto do cordão umbilical.
3. Provavelmente, a fístula estava ligada à extremidade cega do reto. A anomalia – ânus imperfurado com fístula retovaginal – ocorre quando o septo urorretal não divide completamente as porções anterior e posterior do seio urogenital. Como o terço inferior da vagina se origina da parte anterior do seio urogenital, ele alcança o reto, que se forma a partir da porção posterior do seio urogenital.
4. Esta anomalia é uma onfalocele (exonfalia). Algumas vezes, uma onfalocele pequena, como a descrita, é chamada de hérnia do cordão umbilical; entretanto, ela não deve ser confundida com a hérnia umbilical, que aparece após o nascimento e é recoberta por pele. Neste caso, a membrana delgada que cobre a massa seria composta por peritônio e âmnio. A hérnia seria constituída por pequenas alças intestinais. A onfalocele ocorre quando as alças intestinais, alojadas no cordão umbilical, não retornam à cavidade abdominal durante a 10ª semana da vida fetal. No presente caso, como a hérnia é relativamente pequena, o intestino pode ter entrado na cavidade abdominal e, depois, formado uma hérnia, em razão dos músculos do reto não terem se aproximado o suficiente para fechar o defeito circular da parede abdominal anterior.
5. O íleo estava, provavelmente, obstruído – atresia ileal. A atresia congênita do intestino delgado ocorre mais freqüentemente no íleo, seguido do duodeno. O jejuno é o segmento envolvido com menor freqüência. Um pouco de mecônio (fezes fetais) é formado na luz intestinal a partir do epitélio descamado e do muco e se localiza distalmente à área obstruída (segmento atrésico). Na cirurgia, o íleo atrésico provavelmente apareceria como um segmento estreitado ligando os segmentos proximal e distal do intestino delgado. A atresia do íleo pode resultar de falha na recanalização da luz; entretanto, é mais freqüente a atresia do íleo ocorrer por causa da interrupção do suprimento sangüíneo para o íleo na fase pré-natal. Algumas vezes, uma alça de intestino delgado fica retorcida, interrompendo seu suprimento sangüíneo, causando necrose (morte) do segmento afetado. Normalmente, o segmento atrésico do intestino transforma-se num cordão fibroso, ligando os segmentos proximal e distal do intestino.

CAPÍTULO 12

1. A duplicação da pelve renal e dos ureteres resulta da formação de dois divertículos metanéfricos (brotos ureterais) em um dos lados do embrião. Posteriormente, os primórdios destas estruturas se fundem. Normalmente, ambos os ureteres se abrem na bexiga. Ocasionalmente, o ureter extra abre-se no trato urogenital, abaixo da bexiga. Isto ocorre quando o ureter acessório não é incorporado à base da bexiga com o outro ureter; em vez disso, o ureter extra é levado caudalmente com o ducto mesonéfrico e se abre com ele na porção caudal do seio urogenital. Como esta porção do seio urogenital origina a uretra e o epitélio da vagina, o orifício uretérico ectópico (fora do local normal) localiza-se em uma destas estruturas, o que explica o gotejamento contínuo de urina na vagina. Um orifício uretérico ectópico que se abre abaixo da bexiga causa incontinência urinária porque não há bexiga nem esfíncter uretral entre ele e o exterior. Normalmente, o trajeto oblíquo do ureter através da parede da bexiga permite que a musculatura da bexiga atue como um esfíncter para o ureter, controlando o fluxo de urina através dele.
2. Artérias renais acessórias ou supranumerárias são muito comuns. Cerca de 25% dos rins recebem, diretamente da aorta, dois ou mais ramos; entretanto, é rara a existência de mais de dois. As artérias supranumerárias entram tanto pelo seio renal quanto pelos pólos do rim, geralmente pelo pólo inferior. As artérias renais acessórias, mais comuns do lado esquerdo, são artérias renais fetais persistentes, que se formam em seqüência a partir da aorta, à medida que os rins "ascendem" da pélvis para o abdome. Normalmente, os vasos inferiores degeneram à medida que se formam outros novos. Artérias supranumerárias são cerca de duas vezes mais comuns do que veias supranumerárias. Elas geralmente se formam no mesmo nível do rim. Em certas circunstâncias, a presença de uma artéria supranumerária tem importância clínica porque ela pode cruzar a junção ureteropélvica e dificultar o fluxo urinário, causando dilatação dos cálices e da pelve renais, do mesmo lado (hidronefrose). Freqüentemente, ocorre uma infecção nos rins hidronefróticos (pielonefrite) que pode causar lesão nos rins.

3. A gestação que ocorre em um corno uterino rudimentar é muito rara; entretanto, ela possui importância clínica, já que é difícil de ser diferenciada de uma gravidez tubária (ver texto). Neste caso, a anomalia uterina resultou do retardo do crescimento do ducto paramesonéfrico direito e da fusão incompleta deste ducto com o seu análogo do lado oposto, durante o desenvolvimento do útero. A maioria das anomalias resultantes da fusão incompleta dos ductos paramesonéfricos não causa problemas clínicos; no entanto, um corno rudimentar que não se comunica com a porção principal do útero pode causar dor durante o período menstrual, em razão da distensão do corno pelo sangue. Como a maioria dos cornos uterinos rudimentares é mais espessa do que as tubas uterinas, uma gravidez neles instalada geralmente se rompe mais tarde do que uma gravidez tubária.
4. A hipospádia da glande é o termo que indica uma anomalia na qual o orifício uretral fica situado na superfície ventral do pênis, próximo à glande. A curvatura ventral do pênis é denominada de *chordee*. A hipospádia da glande resulta da falta de fusão das pregas urogenitais na superfície ventral do pênis em desenvolvimento, impedindo a comunicação com a porção terminal da uretra esponjosa da glande peniana. A hipospádia pode estar associada a uma produção inadequada de androgênios pelos testículos fetais, ou pode haver resistência a estes hormônios nas células das pregas urogenitais. Acredita-se que a hipospádia tenha causa multifatorial, porque parentes próximos de pacientes com hipospádia têm maior probabilidade de apresentar esta anomalia do que os indivíduos da população em geral. A hipospádia, uma anomalia comum do trato urogenital, ocorre em cerca de uma em cada 300 crianças do sexo masculino.
5. Esta jovem é do sexo feminino, apesar de possuir um complexo cromossômico 46, XY. Ela é portadora da síndrome da insensibilidade aos androgênios. A falha na masculinização destes indivíduos resulta de uma resistência à ação da testosterona nas células da genitália.
6. A base embriológica da hérnia inguinal indireta é a persistência do processo vaginal, uma prega do peritônio presente no feto. Esta bolsa digitiforme evagina-se a partir da parede abdominal anterior e forma o canal inguinal. A persistência do processo vaginal predispõe para a hérnia inguinal indireta porque provoca uma fragilidade na parede abdominal anterior e um saco herniário, para o qual migram estruturas abdominais, caso a pressão intra-abdominal se torne muito alta (como ocorre em caso de esforço físico). O saco herniário seria recoberto pela fáscia espermática interna, pelo músculo cremaster e sua fáscia. Para maiores informações sobre as hérnias inguinais, veja o texto.

CAPÍTULO 13

1. O defeito do septo ventricular (DSV) é a anomalia cardíaca mais comum. Ele ocorre em cerca de 25% das crianças com doença cardíaca congênita. A maioria dos pacientes com um grande DSV tem um *shunt* maciço de sangue da esquerda para a direita, o que provoca cianose e insuficiência cardíaca congestiva.
2. O ducto arterial patente (DAP) é a anomalia cardiovascular mais comum associada à rubéola materna contraída durante a fase inicial da gestação. Quando o ducto arterial permanece aberto na criança, o sangue da aorta é desviado para a artéria pulmonar. Metade a dois terços do débito do ventrículo esquerdo podem ser desviados através do DAP. Este trabalho extra sobrecarrega o coração, levando à dilatação cardíaca.
3. Os quatro defeitos presentes na Tetralogia de Fallot são: estenose pulmonar, DSV, aorta cavalgante e hipertrofia do ventrículo direito. A angiocardiografia ou a ultra-sonografia poderiam ser usadas para demonstrar a aorta mal posicionada (cavalgando o DSV) e o grau de estenose pulmonar. A cianose ocorre por causa do desvio de sangue não-saturado; entretanto, ela pode não estar presente ao nascimento. O principal objetivo da terapia é melhorar a oxigenação do sangue na criança, normalmente pela correção cirúrgica da estenose pulmonar e fechamento do DSV.
4. Provavelmente, seriam utilizados o cateterismo cardíaco e a ultra-sonografia para confirmar o diagnóstico de transposição das grandes artérias (TGA). Quando esta anomalia está presente, o contraste injetado no ventrículo direito vai para a aorta, enquanto o contraste injetado no ventrículo esquerdo vai para a circulação pulmonar. A criança foi capaz de sobreviver após o nascimento porque, nestes pacientes, o ducto arterioso permanece aberto, permitindo a mistura de sangue entre as duas circulações. Em outros casos, também ocorre um defeito do septo atrial (DSA) ou um DSV que permite a mistura do sangue. Uma TGA completa é incompatível com a vida, se não houver um defeito septal associado ou um DAP.
5. Provavelmente, este seria um DSA do tipo *secundum*. Ele estaria localizado na região da fossa oval, porque este é o tipo mais comum de DSA com importância clínica. Os grandes defeitos, como neste caso, estendem-se, freqüentemente, até à veia cava inferior. A artéria pulmonar e seus principais ramos estão dilatados por causa do aumento do fluxo sangüíneo através dos pulmões e por causa do aumento da pressão na circulação pulmonar. Nestes casos, um desvio considerável de sangue oxigenado vai do átrio esquerdo para o direito. Este sangue, juntamente com o do retorno venoso normal para o átrio direito, vai para o ventrículo direito e é bombeado para os pulmões. Os grandes DSAs podem ser tolerados durante um longo período, como no caso presente, mas a dilatação progressiva do ventrículo direito leva, com freqüência, à falência cardíaca.

CAPÍTULO 14

1. Uma anomalia comum da coluna vertebral é a espinha bífida oculta. Este defeito do arco vertebral da primeira vértebra sacral e/ou da última vértebra lombar está pre-

sente em cerca de 10% dos indivíduos. A anomalia também pode ocorrer nas vértebras cervicais e torácicas. Normalmente, a medula e os nervos espinhais são normais, e os sintomas neurológicos estão ausentes. Na maioria das pessoas, a espinha bífida não causa problemas nas costas.

2. Uma costela associada com a sétima vértebra cervical tem importância clínica porque pode comprimir a artéria subclávia e/ou o plexo braquial, causando sintomas de compressão arterial e nervosa. Na maioria dos casos, as costelas cervicais não produzem sintomas. Estas costelas desenvolvem-se dos processos costais da sétima vértebra cervical. Costelas cervicais estão presentes em 0,5% a 1% das pessoas.
3. Uma hemivértebra pode causar uma curvatura lateral da coluna vertebral (escoliose). Uma hemivértebra é formada pela metade de um corpo de vértebra, um pedículo e uma lâmina. Esta anomalia ocorre quando as células mesenquimais dos esclerótomos de um dos lados não formam o primórdio da metade de uma vértebra. Em conseqüência, há mais centros de crescimento de um dos lados da coluna vertebral; este desequilíbrio leva a coluna vertebral a se curvar lateralmente.
4. A craniossinostose indica o fechamento prematuro de uma ou mais suturas cranianas. Este defeito do desenvolvimento resulta em más-formações do crânio. A escafocefalia, um crânio longo e estreito, resulta do fechamento prematuro da sutura sagital. Este tipo de craniossinostose é responsável por cerca de 50% dos casos. O desenvolvimento do cérebro é normal nestas crianças.
5. As características da síndrome de Klippel-Feil são pescoço curto, linha de implantação dos cabelos baixa e movimentos restritos do pescoço. Na maioria dos casos, o número de corpos de vértebras cervicais é menor do que o normal.

CAPÍTULO 15

1. A causa das características anormais observadas na superfície corporal é a ausência da porção esternocostal do músculo grande peitoral esquerdo. Geralmente estão presentes as cabeças costais dos músculos grande e pequeno peitoral. Apesar das suas inúmeras e importantes ações, a ausência total ou parcial do grande peitoral não causa incapacitação; entretanto, a anomalia causada pela ausência da prega axilar é evidente, assim como a localização inferior do mamilo. As ações de outros músculos associados com a articulação do ombro compensam a ausência de uma porção do grande peitoral.
2. Cerca de 13% dos indivíduos não possuem o músculo palmar longo, em um ou em ambos os lados. Sua ausência não causa incapacitação.
3. Seria o músculo esternocleidomastóideo que estaria proeminente quando tensionado. O músculo esquerdo seria o não-afetado, e não puxaria a cabeça da criança para o lado direito. É o músculo esternocleidomastóideo direito, curto e contraído, que prende o processo mastóide direito à clavícula direita e ao esterno; portanto, a continuação do crescimento do lado esquerdo do pescoço leva à rotação e à inclinação da cabeça. Esta condição, relativamente comum – o torcicolo congênito –, pode ser causada por lesão do músculo durante o parto. Algumas fibras musculares podem ter sido dilaceradas, o que provoca sangramento do músculo. Durante algumas semanas, pode ocorrer necrose de algumas fibras, e o sangue pode ser substituído por tecido fibroso. Isto poderia resultar no encurtamento do músculo e no desvio lateral da cabeça da criança.
4. A ausência da musculatura estriada no plano mediano da parede abdominal anterior do embrião está associada com a extrofia da bexiga. Esta grave anomalia é causada pelo fechamento incompleto da porção inferior da parede abdominal anterior e por uma falha na migração de células mesenquimais do mesoderma somático entre o ectoderma superficial e o seio urogenital, durante a quarta semana de desenvolvimento. A ausência de células mesenquimais no plano mediano determina a falta de desenvolvimento dos músculos estriados.

CAPÍTULO 16

1. O número de crianças do sexo feminino com deslocamento de quadril é aproximadamente oito vezes maior do que as do sexo masculino. Normalmente, a articulação do quadril não se apresenta deslocada ao nascimento; entretanto, o acetábulo mostra-se subdesenvolvido. O deslocamento do quadril pode se tornar evidente somente quando a criança tentar ficar de pé, cerca de 12 meses após o nascimento. Esta anomalia provavelmente é causada pela ação de forças deformantes que agem diretamente sobre a articulação do quadril do feto.
2. As anomalias severas dos membros (amelia e meromelia), semelhantes às anomalias produzidas pela talidomida, são raras e geralmente possuem base genética. A síndrome da talidomida consiste na ausência dos membros (amelia), defeitos graves dos membros (meromelia), tais como mãos e pés presos ao tronco por pequenos ossos de forma irregular, atresia intestinal e defeitos cardíacos.
3. O tipo mais comum de pé torto é o talipes equinovaro, que ocorre em cerca de um em cada 1.000 recém-natos. Nesta deformidade, as solas dos pés estão voltadas medianamente, e os pés apresentam uma flexão plantar muito acentuada. Os pés estão fixos na posição de ponta do pé, parecendo o casco de um cavalo (L. *equinus*, cavalo).
4. A sindactilia (fusão dos dedos) é o tipo mais comum de anomalia dos membros. Ela varia desde uma membrana cutânea unindo os dedos até a sinostose (união das falanges, os ossos dos dedos). A sindactilia é mais comum no pé do que na mão. Esta anomalia ocorre quando, durante a quinta semana, não se formam raios digitais individualizados ou quando entre a sexta e a oitava semanas a membrana entre os dedos em de-

senvolvimento não se degenera. Em conseqüência disso, os dedos não se separam.

CAPÍTULO 17

1. A análise do feto através do ultra-som permite detectar a ausência da calvária (acrania) precocemente, com 14 semanas (veja Fig. 17-37). Fetos com meroanencefalia (ausência de parte do cérebro) não deglutem a quantidade normal de líquido amniótico, provavelmente por deficiência nos mecanismos neuromusculares que controlam a deglutição. Já que a urina fetal é excretada no líquido amniótico em taxas normais, a quantidade de líquido amniótico aumenta. Normalmente, o feto deglute líquido amniótico, que é absorvido pelo intestino e chega à placenta, sendo eliminado pelo sangue e pelo rim maternos. A meroanencefalia, chamada indevidamente de anencefalia (ausência de cérebro) é facilmente observada através de uma radiografia simples; entretanto, normalmente não são feitas radiografias dos fetos. Em vez disso, esta grave anomalia é normalmente detectada através de uma ultra-sonografia ou uma amniocentese. Um nível elevado de alfa-fetoproteína no líquido amniótico indica que o tubo neural não se fechou corretamente, tal como acrania com meroanencefalia ou espinha bífida com mielosquise.
2. Um defeito neurológico está associado à meningomielocele porque, freqüentemente, a medula espinhal e/ou as raízes nervosas são incorporadas ao saco que faz a protrusão. Este fato danifica os nervos que inervam várias estruturas. Freqüentemente, ocorre paralisia dos membros inferiores e pode haver incontinências urinária e fecal, resultantes da paralisia dos esfíncteres do ânus e da bexiga.
3. Esta condição é denominada de hidrocefalia obstrutiva. Provavelmente, o bloqueio seria no aqueduto cerebral do cérebro médio. A obstrução neste local (estenose ou atresia) interfere ou impede a passagem de líquido ventricular dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo para o quarto ventrículo. A hidrocefalia pode ser identificada antes do nascimento; entretanto, a maioria dos casos é diagnosticada nas primeiras semanas ou meses após o nascimento. A hidrocefalia pode ser reconhecida através da ultra-sonografia do abdome materno durante o último trimestre de gestação. Normalmente, o tratamento cirúrgico da hidrocefalia consiste em drenar o excesso de líquido ventricular, através da colocação de um tubo plástico, para outra parte do corpo (p. ex., para a corrente circulatória ou para a cavidade abdominal), de onde será, posteriormente, excretado pelos rins da criança.
4. A hidrocefalia não é sinônimo de cabeça grande, porque um cérebro grande (macroencéfalo), um higroma subdural ou um grande hematoma, pode causar também o aumento da cabeça. A hidrocefalia pode ou não provocar o aumento da cabeça. A hidrocefalia *ex vacuo* causa aumento dos ventrículos, levando à lesão do cérebro; entretanto, a cabeça não fica aumentada. Normalmente, a microencefalia (cérebro pequeno) está associada à microcefalia (calvária pequena). Como o crescimento do crânio depende, em grande parte, do crescimento do cérebro, a parada do desenvolvimento deste pode causar microcefalia. Durante o período fetal, sabe-se que a exposição a agentes ambientais, tais como o citomegalovírus, o *Toxoplasma gondii*, o vírus do herpes simples e altos níveis de radiação, induz microencefalia e microcefalia. Pode ocorrer retardo mental grave como resultado da exposição do embrião/feto a altos níveis de radiação da 8ª à 16ª semanas de desenvolvimento.
5. A agenesia do corpo caloso, parcial ou completa, está freqüentemente associada com a baixa inteligência, em 70% dos casos, e a convulsões, em 50% dos pacientes. Alguns indivíduos são assintomáticos e vivem normalmente. A agenesia do corpo caloso pode ocorrer como um defeito isolado; entretanto, está freqüentemente associada a outras anomalias do sistema nervoso central, como a holoprosencefalia – anomalia resultante da falta de segmentação do prosencéfalo (cérebro anterior). Assim como no caso presente, um terceiro ventrículo aumentado pode estar associado com a agenesia do corpo caloso. O ventrículo grande se forma porque, na ausência do corpo caloso, ele é capaz de crescer acima do teto dos ventrículos laterais. Normalmente, os ventrículos laterais estão moderadamente aumentados.

CAPÍTULO 18

1. Certamente a mãe contraiu rubéola durante o início da gravidez porque seu bebê tinha as três anomalias características que resultam da infecção de um embrião pelo vírus da rubéola. A catarata é comum quando ocorrem infecções graves durante as 6 primeiras semanas de gravidez, período em que ocorre a formação da vesícula do cristalino. Acredita-se que a catarata congênita resulte da invasão do cristalino em desenvolvimento pelo vírus da rubéola. A lesão cardiovascular mais comum em crianças cujas mães tiveram rubéola no início da gestação é o ducto arterioso patente. Embora uma história de erupção cutânea durante o primeiro trimestre de gravidez ajude a diagnosticar a síndrome da rubéola congênita, podem ocorrer embriopatias (doenças do embrião) depois de uma infecção materna subclínica (*i. e.*, sem erupção cutânea).
2. Normalmente, a ptose congênita (pálpebra superior caída) é causada pelo desenvolvimento anormal ou pela falha no desenvolvimento do músculo elevador da pálpebra superior. A ptose congênita é usualmente transmitida por herança autossômica dominante; entretanto, a lesão do ramo superior do nervo oculomotor (NC III), que inerva o músculo elevador da pálpebra superior, também pode ser o responsável pela queda da pálpebra superior.
3. O protozoário envolvido é o *Toxoplasma gondii*, um parasita intracelular. As anomalias congênitas resultam da invasão do sangue fetal e dos órgãos em desenvolvimento por estes parasitas. Os parasitas interferem no

desenvolvimento do sistema nervoso central, incluindo os olhos, que se originam de evaginações das vesículas cerebrais (vesículas ópticas). A médica certamente informaria à mulher sobre os cistos do toxoplasma encontrados na carne e a aconselharia a cozinhá-la bem, especialmente caso decidisse ter mais filhos. Avisaria, também, que os oocistos do toxoplasma são encontrados, freqüentemente, nas fezes dos gatos, sendo importante lavar cuidadosamente as mãos após lidar com gatos e seus utensílios.

4. A criança tinha trissomia do 18, pois apresenta um fenótipo característico desta síndrome. Orelhas malformadas e com implantação baixa, associadas com retardo mental grave, osso occipital saliente, defeito cardíaco congênito e falta de desenvolvimento normal são todos sugestivos da síndrome em questão. Esta anomalia cromossômica numérica é causada pela não-disjunção dos cromossomos 18 durante a gametogênese. Esta incidência é de aproximadamente 1 em 8.000 recém-natos. Provavelmente, 94% dos fetos com trissomia do 18 abortam espontaneamente. A sobrevida pós-natal destes bebês é pequena, 30% morrem até 1 mês após o nascimento; o tempo médio de sobrevivência é de somente 2 meses. Menos de 10% destas crianças sobrevivem mais de 1 ano.
5. O descolamento da retina é a separação das duas camadas embrionárias da retina; o epitélio pigmentar, originado da camada externa do cálice óptico, e a retina nervosa, originada da camada interna deste cálice. O espaço intra-retiniano, que representa a cavidade da vesícula óptica, normalmente desaparece à medida que a retina se forma. A porção proximal da artéria hialóide normalmente persiste como a artéria central da retina; entretanto, a porção distal deste vaso normalmente degenera.

CAPÍTULO 19

1. Dentes natais (L. *natus*, nascer) ocorrem em cerca de um a cada 2.000 recém-natos. Normalmente aparecem dois dentes na posição dos incisivos centrais inferiores. Dentes natais podem ser dentes supranumerários; entretanto, freqüentemente são dentes primários com erupção prematura. Se for estabelecido, através de radiografia, que são dentes supranumerários, eles podem ser retirados, a fim de não interferir na erupção posterior dos dentes primários normais. Os dentes natais podem causar desconforto à mãe, devido à abrasão ou mordida do mamilo durante a amamentação. Eles também podem machucar a língua do bebê, que fica entre os processos alveolares, já que a mandíbula é relativamente pequena ao nascimento.
2. As manchas dos dentes do bebê foram causadas, provavelmente, pela administração de tetraciclina à mãe, durante a gestação. As tetraciclinas são incorporadas ao esmalte do dente em desenvolvimento, causando-lhe manchas. A disfunção dos ameloblastos, provocada pela terapia com tetraciclina, causa hipoplasia do esmalte (p. ex., fossetas). É provável que a dentição secundária também seja afetada, porque a formação do esmalte começa nos dentes permanentes antes do nascimento (cerca de 20 semanas nos incisivos).
3. Esta é uma anomalia angiomatosa da pele – um angioma capilar ou um hemangioma. Ela é formada pelo excesso de crescimento de pequenos vasos sangüíneos, principalmente capilares; entretanto, eles também contêm algumas arteríolas e vênulas. A mancha é vermelha porque o oxigênio não é retirado do sangue que passa por ela. Este tipo de angioma é bastante comum, e a mãe deve ser informada de que esta anomalia não tem maior significado e não requer tratamento. Ela irá desaparecer em poucos anos. Anteriormente, este tipo de angioma era denominado de *nevus flammeus* (marca de nascimento semelhante a uma chama); entretanto, algumas vezes estes nomes são usados para outros tipos de angiomas. Para evitar confusão, é melhor não utilizá-los. *Nevus* não é um termo adequado, pois deriva de uma palavra latina que significa marca de nascença, que pode ou não ser um angioma.
4. Normalmente, um tufo de pêlos na região sacrolombar mediana indica a presença de espinha bífida oculta. Esta é a anomalia de desenvolvimento mais comum das vértebras e está presente em L5 e/ou L1 em cerca de 10% das pessoas normais. Normalmente, a espinha bífida oculta não tem importância clínica; entretanto, algumas crianças com esta anomalia vertebral também possuem um defeito de desenvolvimento da medula espinhal e das raízes nervosas subjacentes.
5. As camadas superficiais da epiderme de bebês com ictiose lamelar, resultante do excesso de queratinização, são constituídas por escamas semelhantes às de peixe, castanho-acinzentadas, aderidas no centro e levantadas nas bordas. Felizmente, esta condição é muito rara. Ela é herdada como um traço autossômico recessivo.

CAPÍTULO 20

1. Entre 7% e 10% das anomalias congênitas são causadas por fatores ambientais, tais como drogas e substâncias químicas. Para o clínico, é difícil atribuir defeitos específicos a drogas específicas porque:
   - A droga pode ser administrada como terapia para uma doença que pode, ela própria, causar a anomalia.
   - A anomalia fetal pode provocar sintomas maternos, tratados com uma droga.
   - A droga pode impedir o aborto espontâneo de um feto previamente malformado.
   - A droga pode ser usada com outra droga que causa a anomalia.

   As mulheres precisam saber que várias drogas, como a cocaína, por exemplo, causam anomalias graves quando usadas durante a gravidez e que, por isso, devem ser evitadas.
2. As mulheres com mais de 35 anos de idade têm uma probabilidade maior de ter um filho com síndrome de Down ou alguma outra anomalia cromossômica do que as mulheres mais jovens (25 a 30 anos). Entretanto, a maioria das mulheres acima dos 35 anos de idade tem bebês normais. O médico de uma gestante com 40

anos de idade certamente recomendaria uma amostragem de vilosidade coriônica e/ou uma amniocentese, a fim de determinar se a criança tem uma anomalia cromossômica, como a trissomia do 21 ou do 13. Uma mulher de 44 anos de idade pode ter um bebê normal; entretanto, as chances de ter uma criança com síndrome de Down são de uma em 25.

3. A penicilina tem sido largamente utilizada há mais de 30 anos durante a gestação, sem nenhum indício de teratogenicidade. Doses pequenas de aspirina e outros salicilatos são ingeridos por muitas mulheres grávidas, e, se consumidos sob orientação médica, o risco teratogênico é muito pequeno. O consumo crônico de grandes doses de aspirina durante o período inicial da gestação pode ser prejudicial. Álcool e outras drogas, como cocaína, devem ser evitados.
4. O médico certamente diria à mãe que seu filho não correria risco de desenvolver catarata ou de defeitos cardíacos em conseqüência da rubéola. Explicaria que a catarata se desenvolve, com freqüência, em embriões cujas mães tenham contraído a doença no início da gestação, ocorrendo em conseqüência do efeito lesivo do vírus sobre o cristalino em formação. E explicaria que não é necessariamente ruim que uma menina contraia rubéola antes dos anos férteis, pois isto provavelmente irá conferir-lhe imunidade permanente contra a rubéola.
5. Os gatos podem ser infectados com o parasita *Toxoplasma gondii*. Contudo, é prudente evitar o contato com gatos e seus detritos durante a gravidez. Os oocistos destes parasitos aparecem nas fezes dos gatos e podem ser ingeridos pelas pessoas que manuseiam sem cuidado os utensílios usados pelos animais. Se a mulher estiver grávida, o parasita pode causar anomalias fetais graves do sistema nervoso central, tais como retardo mental e a cegueira.

Índice

As páginas com números seguidos pela letra f em itálico e t em itálico indicam figuras e tabelas, respectivamente.

A
abóbada craniana (calvária), 352, 360f
abortamento
  acidental, definição de, 6
  ameaça de, definição de, 6
  completo, definição de, 6
  criminal, definição de, 6
  definição de, 6
  espontâneo
    definição de, 6
    do embrião, 50, 116f, 117f
    embrião anormal e o, 39
    esporádico e recorrente, 50
    gravidez múltipla e, 27
    precoce, 50
  freqüente, definição de, 6
  induzido legalmente, 6
  induzido, definição de, 6
  oculto, definição de, 6
  terapêutico, 6
aceleração, 101
acetábulo, desenvolvimento anormal do, 385
ácido acetilsalicílico, efeitos fetais do, 490
ácido retinóico
  endógeno, e o desenvolvimento embrionário, 483
  exógeno, como teratógeno, 482t, 490
ácido úrico, transporte transplacentário do, 122f
ácido valpróico, como teratógeno, 482t, 488
ácino pancreático, 223
ácinos, 181, 223
acondroplasia, 360f, 480f
acrania, 356f, 357, 414, 417f
acromegalia, 361
acrosina, e fertilização, 31
acrossoma, 20f, 20, 31, 32f
ACTH (adrenocorticotropina)
  e a hiperplasia supra-renal, 264
  e o trabalho de parto, 126
adenocarcinoma, exposição ao dietilestilbestrol e, 488
adeno-hipófise, 399, 399*t*, 408f, 407
adenóides. *Ver* tonsilas faríngeas
adesão intertalâmica, 406
adolescência, definição de, 6
adrenocorticotropina (ACTH)
  e a hiperplasia supra-renal, 264
  e o trabalho de parto, 126
afaquia, congênita, 436
afonia, com fenda laringotraqueal, 203
AFP. *Ver Ensaio de alfafetoproteína*
Africanus, Costantinus, de Salerno, 9
agenesia anal, 240, 242f
  com fistula, 240, 242f
agenesia anorretal, 240, 242f
  com fístula, 240, 242f
agenesia renal, 134
agentes antineoplásicos, como teratógenos, 489
agentes antituberculose, como teratógenos, 488
agentes infecciosos
  como teratógenos, 482t, 491
  transporte transplacentário dos, 122f, 124
agregações nucleares, 121
água
  transporte transplacentário da, 122f
AIDS, efeitos fetais da, 492
alantóide, 61f, 62f, 63-66, 75f, 137, 137f
  cistos, 137, 137f
albinismo, 452
  generalizado, 452
  localizado, 452
alça bulboventricular, 296, 298f, 300f
alça do néfron, 246
Alcorão, 9
aloenxerto, placenta como, 124
alopecia, 456
alvéolo (alvéolos), pulmonar
  definição de, 206
  desenvolvimento do, 206f, 207f, 208
alvéolo do dente, 459
amastia, 454
ameaça de aborto, definição de, 6
amelia, 382f, 383, 482t, 484f
aminoácidos
  no metabolismo fetal e crescimento, 107
  transporte transplacentário de, 122f, 123
aminopterina, como teratógeno, 482t, 489
âmnio, 44f, 45, 47f, 48f, 51f, 57f, 133
  número em gravidez de gêmeos, 138t
  ruptura do, 136, 135f
amnioblastos, 45
amniocentese
  diagnóstica, 107-108
  transabdominal, 108
amostra percutânea de sangue do cordão umbilical, 110
amostragem das vilosidades coriônicas, 91, 109, 108f
ampola da trompa uterina, 23f, 27f
  fecundação na, 31
ampola do ducto semicircular, 439
ampola hepatopancreática, 218
anastomose, dos vasos sangüíneos placentários, 138
anatomia do desenvolvimento, definição de, 8
androestenediona, 265
androgênio(s)
  como teratógeno, 482t, 487
  e a masculinização do feto feminino, 276
anel fibroso, 350f, 351
anencefalia, 66, 135, 357, 399f, 402f, 414
anestesia em sela, com espinha bífida cística, 396
aneuploidia, 470f, 471
angioblastos, 68
angiogênese, 68, 67f, 290–296, 506
angiomas da pele, 452, 464
aniridia, congênita, 433
anodontia
  parcial, 460
  total, 460
anoftalmia, 432, 433f
  primária, 432
  secundária, 432
anomalia do desenvolvimento do tronco cerebral, e a síndrome de morte infantil súbita, 313
anomalias anorretais, 240-241, 240f, 241f, 242f
anomalias congênitas, 468-495
  álcool e, 416-417, 482t, 487
  anormalidade cromossômicas e, 468f,469–476
  anormalidades da neurulação e, 66
  causas de, 468–469, 468f
  classificação das, 468
  da bexiga, 259–261, 261f, 262f
  da cabeça e pescoço, 355, 356f, 357, 358f
  da face, 190, 197
  da laringe, 200
  da língua, 180
  da medula espinhal, 394-399
  da orelha, 442-443
  da pele, 452
  da vagina, 278
  da veia cava, 295
  das glândulas mamárias, 454
  das unhas, 456
  do ânus e reto, 240–241, 240f, 241f, 242f
  do baço, 226
  do cérebro, 414-419
  do coração, 313–320
  do duodeno, 233
  do esôfago, 215
  do esqueleto, 355-357, 359-361
  do fígado, 222
  do intestino médio, 233-235
  do intestino posterior, 240-241
  do pâncreas, 224
  do pericárdio, 149
  do pulmão, 209, 209f
  do sistema genital, 276–279
  do sistema linfático, 337
  do útero, 279, 280f
  dos dentes, 460–463, 463f
  dos intestinos, 221f

dos lábios e palato, 190–193, 193f, 194f
dos membros, 383-385
dos músculos, 367
dos rins e dos ureteres, 251–257, 257f–259f
estudo das (teratologia), 8
fatores ambientais nas, 468f, 482–495
incidência de maiores, 483t
mutação genética e, 469–481
Toxoplasma gondii e, 482t, 493, 493f
uracal, 259, 261f
anomalias craniofaciais, derivados dos benzodiazepínicos e, 491
anomalias em forma de pinça de lagosta, 383f, 384
anoníquia, congênita, 456
anormalidade numéricas dos cromossomos, 469
anormalidades branquiais, 162
anormalidades cromossômicas 468f
detecção de, 109, 135
e aborto espontâneo, 39, 50
estrutural, 477, 477f
idade dos pais, e, 21, 108, 471, 475t
idade materna e, 21, 108, 471, 475t
nos gametas, 22
numérica, 424, 469
anovulação, 26
anóxia, fetal, nó verdadeiro do cordão e, 131, 133f
anquiloglossia, 180, 180f
anterior, como termo descritivo, 13
antibióticos, como teratógenos, 488
anticoagulantes, como teratógenos, 488
anticonvulsivantes, como teratógenos, 399, 486, 488
anticorpos, maternos, transporte transplacentário de, 122f, 123
antieméticos, como teratógenos, 489
antro, 24, 26f
antro mastóideo, 441
ânus
agenesia do, 241, 242f
atresia membranosa do, 241, 241f, 242f
ectópico, 240, 242f
imperfurado, 240, 241f, 242f
aorta, 381f
coarctação da, 323–324, 327f
justaductal, 323
pós-ductal, 323, 327f
pré-ductal, 323, 327f
dorsal, 295–296, 323, 328f
persistente, 326, 329f
transformação e derivados adultos da, 325f
válvulas semilunares da, 312, 312f, 321f
aparelho biliar, desenvolvimento do, 218–222, 220f
aparelho branquial, 162
apêndice
desenvolvimento do, 229, 231f
sub-hepático, 233, 235f
apêndice auricular, 443
apêndice do epidídimo, 250t, 270f, 272
apêndice do testículo, 273
apêndice vesicular, 250t, 268, 273
apoptose
e o desenvolvimento cardiovascular, 299
endometrial, e a implantação, 44
após o nascimento, 114, 126, 129f
aqueduto cerebral, 404f, 405, 419f
aracnóide-máter, 391
arcos aórticos
circulação pelos, 300f–301f
derivados do, 325f
quarto par do, derivados do, 325f
sexto par do, derivados do, 325f–323f
terceiro par de, derivados do, 325f
arcos faríngeos, 82, 162–168, 163f
artérias dos, 165f (Ver também Arcos aórticos)
dupla, 326, 328f
primeiro, 321
quarto, 322
quinto, 323
segundo, 322
sexto, 323
terceiro, 322
cartilagem dos, derivados dos, 162–164, 167f, 167t
componentes dos, 162, 167t
destino dos, 162
e o desenvolvimento da língua, 180f
músculos, 365-366
derivados do, 164, 167t, 168f
nervos, 422-423
derivados do, 164–168, 167t
primeiro, 162
cartilagem, derivada do, 162, 167f, 167t
músculos, derivados do, 164, 167t, 168f
quarto
cartilagem, derivada do, 164, 167f, 167t, 180f
músculos, derivados do, 164, 167t, 168f
segundo, 162
cartilagem, derivada do, 164, 167f, 167t
músculos, derivados do, 164, 167t, 168f
sexto
cartilagem, derivada do, 167t, 180f
músculos, derivados do, 167t
terceiro
cartilagem, derivada do, 164, 167f, 167t
músculos, derivados do, 164, 167t, 168f
área cardiogênica, 59, 64f, 68
área nervosa cutânea, 378
arestas bulbares, 308f, 305, 311f, 312f
Aristóteles (Aristóteles de Estagira), 8
Arnheim, Johan Ham van, 10
artéria (artérias)
aorta (*Ver* Aorta; Arcos aórticos)
arco faríngeo, 165f
duplo, 326, 328f
primeiro, 321
quarto, 322
quinto, 323
segundo, 322
sexto, 323
terceiro, 322
axial, primária, 380, 381f
braquial, 380, 381f
braquiocefálica, 325f
carótida
comum, 322, 325f, 323f
externa, 321, 325f, 323f
interna, 322, 325f, 323f
central, da retina, 428, 431f, 434f
coriônica, 120
destino da, 296
do intestino anterior, 150f, 216f
endometrial espiral, 45, 118f, 119, 119f
endometrial, 45, 118f, 119, 119f
esplênica, 224, 227f
estapédia, 322
femoral, 381f
fibular, 381f
grande, transposição de, 317–318, 319f
hialóide, 428, 429f, 432f
persistência da, 436
ilíaca, 381f
comum, 250, 296, 381f
externa, 381f
interna, 296, 306f, 332f, 333f
intercostal, 296, 327f
interóssea, 381f
comum, 381f
intersegmentar, 325f, 328f, 330f, 349-351, 381f
dorsal, 68f, 291f, 349
isquiática, 381f
lombar, 296
maxilar, 321
mediana, 381f
mesentérica
inferior, 214f, 216f, 224f, 236
superior, 148, 214f, 216f, 224f, 226
plantar, 381f
poplítea, 381f
profunda, da coxa (femoral profunda), 380, 381f
pulmonar
direita, 323, 325f
esquerda, 311f, 319f, 323, 325f, 326f
radial, 380, 381f
renal, 250, 251, 254f
acessória, 251, 254f
reta, 238
inferior, 238
superior, 238
sacral, lateral, 296
subclávia, 322, 325f, 326f, 327f, 329f
direita, 322, 325f, 326f, 328f
anômala, 326
tibial, 380, 381f
tronco celíaco, 150f, 214f, 216f, 224f, 296
ulnar, 381f
umbilical, 119f, 137f, 306f, 381f
ausência de (SUA), 131, 133f
derivados do adulto da, 307f
destino da, 296
velocimetria por Doppler da, 131, 133f
vertebral, 296, 331f
vesical, superior, 296, 333f, 334
vitelina, 68f, 214f, 236f, 381f
artéria do tronco celíaco, 150f, 214f, 216f, 224f, 296
artéria e veia central da retina, 428, 431f, 434f

artéria(s) umbilical(is), 119f, 137f, 306f, 381f
ausência de,131, 133f
derivados adultos da(s), 307f
destino da(s), 296
velocimetria por Doppler da(s), 131, 133f
artérias coriônicas, 120
artérias e veias renais acessórias, 251, 254f
artérias endometriais, 45, 118f, 119, 119f
artérias endometriais espiraladas, 45, 118f, 119, 119f
artérias estapediais, 322
artérias grandes, transposição das, 317–318, 319f
artérias renais, 250, 251, 254f
acessórias, 251, 254f
articulação(ões)
cartilaginosa, 349, 349f
costovertebral, 352, 351f
desenvolvimento da(s), 349
fibrosa, 349, 349f
sinovial, 349, 349f
artrogripose múltipla congênita, 367, 368f
asa orbital, 352, 353f
asa temporal, 353f
asfixia, intra-uterina, e a produção de surfactante, 209
aspirina, efeitos fetais da, 490
assimilação do atlas, 357
associação, definição de, 470
astroblastos, histogênese dos, 388, 394f
astrócitos, histogênese dos, 388, 394f
atelectasia pulmonar, 367
ativina(s)
e a via de sinalização comum, 501
e o desenvolvimento do sistema digestório, 214
e o desenvolvimento ósseo, 346f, 349
e o desenvolvimento pancreático, 223
atlas, assimilação do, 357
atrativos, para o espermatozóide, 31
atresia anorretal, 215
atresia aórtica, 320
atresia biliar, 222
atresia biliar extra-hepática, 222
atresia duodenal, 218, 221f
atresia esofagiana, 215
atresia laríngea, 201
atresia membranosa do ânus, 241, 241f, 242f
atresia retal, 241, 242f
atresia traqueal, 203
atresia vaginal, 279
átrio(átrios)
comum, 315
esquerdo, formação do, 309f
primordial, 85f, 294f, 296–297, 297f,300f–303f, 303f–304f, 308f–309f
divisão do, 299–301, 303f–354*f*
aurícula (cardíaca), 301, 306f, 308f–309f
aurícula (orelha), 379f, 442, 442f
anormalidades congênitas da, 442–444, 444f
ausência da, 443
autossomos, trissomia dos, 470f, 472-473
axônios motores, 375
axônios sensoriais, 375

B
baço
acessório, 226
desenvolvimento do, 224, 227f
histogênese do, 224, 226
baixo peso no nascimento, 98, 105
barreira hematoaérea, 205
barreira placentária. *Ver* Membrana placentária
bebê colódio, 452
Bendectina, efeito fetal da, 489
betametasona, e a maturidade pulmonar fetal, 209
bexiga urinária
anomalias congênitas da, 259–261, 261f, 262f
desenvolvimento da, 250t, 257, 260f
extrofia da, 259, 262f, 263f
trígono da, 258, 260f
bifenis policlorados, como teratógenos, 482t, 491
bigorna
formação da, 162, 167t
bilirrubina, transporte transplacentário da, 122f, 123
biologia molecular, do desenvolvimento humano, 13
blastema metanefrogênico, 246
blastocisto(s), 3*f*
definição de, 2
formação do, 38
implantação do, 29
inibição do, 52
locais de, 46–49, 53f
blastoderma, 11
blastogênese, 29, 38
blastômeros, 2, 36, 37f
boca
anomalias congênitas da (*Ver* Lábio fendido e Palato fendido
bolsa omental, 217f, 218
bolsa retouterina, 271
bolsa vesicouterina, 272
bolsas faríngeas, 165f
derivados das, 168
primeira, derivados das, 168, 170f
quarta, derivados das, 171, 170f
segunda, derivados das 169, 170f
terceira, derivados das, 169, 170f
Boveri, Theodor, 11
bradicinina, e o fechamento do ducto arterioso, 331
braquicefalia, 357, 358f, 474t
braquidactilia, 385
bronquíolos, 203, 206f, 207f
bronquíolos respiratórios, 203
brônquios
desenvolvimento dos, 203, 205f
principal, 203
secundário, 203
segmentar, 203
broto brônquico, 149, 152f, 201f, 203, 203f, 205f, 248f
broto distal da língua, 180f
broto dos membros, 372, 372f
inferior, 373
superior, 373
broto mediano da língua, 180f
broto pancreático, 222
brotos dos dedos, 376f
Brown, Louise, 11
bulbo cardíaco, 294f, 296, 297f, 300f
circulação pelo, 296, 300f–302f
divisão do, 308f, 310, 311f
bulbo piloso, 454
bulbo sinovaginal, 272
bulbo, desenvolvimento do, 401
bulbos olfatórios, 187, 423
busulfano, como teratógeno, 482t, 489

C
cabeça
anomalias congênitas da, 355, 356f, 357, 358f
circunferência fetal da, 98, 101f, 105
cabelo
desenvolvimento do, 450f, 454-455
lanugo, 103
CAH. *Ver* Hiperplasia supra-renal congênita
cálcio, e o desenvolvimento ósseo, 171
cálice óptico, 428
cálices
desenvolvimento dos, 246, 250t
maiores, 246, 251f
menores, 246, 251f
cálices renais, 246, 251f
calvária, 355
defeitos da, 357, 358f
camada basal, do endométrio, 22, 23f
camada compacta, do endométrio, 22, 28, 38, 47f
camadas germinativas
derivados das, 76, 78f, 163f
formação das, 56–58
câmaras aquosas do olho, desenvolvimento das, 435f, 436
campo eletromagnético, efeito fetal do, 495
campos das unhas, 456
canal anal, desenvolvimento do, 237–238, 240f
canal atrioventricular
circulação pelo, 296, 300f–302f
desenvolvimento do, 296, 300f–303f, 304f
divisão do, 296–297, 302f–303f
canal basifaríngeo, 409
canal central da medula espinhal, 388, 393f, 395f, 403f
canal cervical, 22, 23f
canal de Nuck, 283
canal dentário, 457
canal inguinal
anomalias congênitas do, 284
desenvolvimento do, 279, 282f
canal nasopalatino, 190
canal neural, 388
canal notocordal, 60
canal pericardioperitoneal, 152, 154f
câncer
tratamento do, teratógenos no, 489, 494
vias de sinalização e, 505, 506
capa citotrofoblástica, 70f, 71
capacitação do espermatozóide, 30, 32f
cápsula do cristalino, 427 435
cápsula, interna 402411

cápsula ótica
cartilaginosa, 431439, 432*f*440f, 433, 433*f*, 441f
capsulina, e o desenvolvimento do baço, 224
características sexuais secundárias
desenvolvimento na puberdade, 8
carbonato de lítio, como teratógeno, 482t, 490
carboxi-hemoglobina, tabagismo e, 486
cardiopatia cianótica, 317
carpo, 359f, 378f
cartilagem
arco faríngeo, derivados dos, 162–164, 167f
aritenóide, 167t
desenvolvimento da, 344–349
desenvolvimento ósseo na, 344–349, 348f
hipofisária, 352, 353f
histogênese da, 344
paracordal, 352, 353f
cartilagem corniculada, formação da, 167t
cartilagem cricóide, formação da, 167t
cartilagem cuneiforme, formação da, 167t
cartilagem de Meckel, 162
cartilagem elástica, 344
cartilagem hialina, 344
cartilagem laríngea, 200
formação da, 167t
cartilagem tireóide, formação da, 167t
catapora, efeito fetal da, 492
catarata, congênita, 436–437, 437f
vírus da rubéola e, 436–437, 437f, 491
cauda eqüina, 393
caudal, como termo descritivo, 13
caveira. *Ver* Crânio síndrome de Smith-Magenis, 479t
cavidade amniótica, 44f, 52, 57f, 68f
formação da, 45–46
cavidade blastocística, 2, 37, 37f, 38f, 40f
cavidade coriônicas, 46, 50f, 131f
avaliação por ultra-sonografia das, 93f
cavidade exocelômica, 45
cavidade medular, 346
cavidade nasal, desenvolvimento da, 186–187, 185f
cavidade pericárdica, 154f, 296
desenvolvimento da, 297f–299f
cavidade pleural, 154f, 155
cavidade timpânica, 168, 441
cavidades corporais. *Ver também cavidades do corpo específicas*
desenvolvimento de, 148–159
embrionárias, 148–152
divisão das, 148–149, 151f
CDH. *Ver* Hérnia diafragmática congênita
ceco
desenvolvimento do, 228f, 229, 231f
móvel, 233
sub-hepático, 233, 235f
celoma. *Ver também cavidades do corpo específicas*
extra-embrionários, 45f, 46, 47f, 48f, 51f, 75f, 224f, 226
intra-embrionários, 66, 77f, 148, 151f, 159, 184f, 224f
célula intersticial (de Leydig), 265
célula microglial (micróglia), histogênese da, 388
células C, 171, 197
células cromafins, 396f, 420
células da coluna intermediolateral, 423
células da crista neural, 63
derivados da, 76, 78f
e o desenvolvimento cardiovascular, 310
e o desenvolvimento dos membros, 375
e o desenvolvimento espinal, 390
e o desenvolvimento esquelético, 344
e o desenvolvimento tímico, 169
células de Leydig, 265
células de Schwann, 394
células de Sertoli, 20, 266
células de sustentação, 266
células deciduais, 44, 45
células do neurolema (de Schwann), 394
células germinativas, primordiais, 265
células hematopoéticas, da medula óssea, 344
células mesenquimais, 58
células mesodérmicas, e o desenvolvimento do esqueleto, 344
células *natural killer*, receptores inibidores das células *killer* nas, e a imunoproteção placentária, 124
células oxifílicas, 171
células parafoliculares, 171
células precursoras miogênicas, 365
células progenitoras. *Ver* Células-tronco
células sangüíneas, desenvolvimento das, 67f, 68
células satélites, 420
células-tronco
linfócitos a partir das, 169
células-tronco hematopoéticas, 169
cemento, 457
cemento, dental, 457
cementoblastos, 457
centro hematopoético, 226
centro medular, 412
centro organizador do prosencéfalo, 181
centro, *349*, *351*, *351f*
centrômero, 15, 18f, 479
centros de crescimento, 181
centros de formação de cartilagem, 344, 351, 351f, 375
cerebelo, 401, 404, 406f
cérvice, 22, 23f
ChALK2 quinase como ativina receptora, e o desenvolvimento cardiovascular, 299
CHAOS (síndrome da obstrução congênita das vias aéreas superiores), 202
chordee, 278
cianose, 314, 320
ciclo menstrual anovulatório, 28
ciclopia, 432f
circulação do líquido amniótico, 133
circulação do sangue
fetal, 306f, 328–329, 332f
feto-placenta, 120, 120f
deficiente, e o crescimento fetal, 107
velocimetria por Doppler do cordão umbilical, 131
neonatal, 307f, 328
transitório, 330-331
pelo coração primitivo, 300f–302f
placentária, 119f, 120–121, 120f
materna, 121
útero-placenta
deficiente, e o crescimento fetal, 107
primordial, 45
velocimetria por Doppler do cordão umbilical, 131
circunferência abdominal, fetal, 100, 101f, 104-105
cirurgia fetal, 8, 111*f*
cisterna do quilo, 336, 338f
cisto(s)
alantóico, 63, 137, 137f
auricular, 171
branquial, 172f, 173, 173f, 174f
dentígero, 460
do ducto de Gartner, 270f, 272
do ducto tireoglosso, 176, 177f
lingual, congênito, 180
pulmonar, congênito, 209, 209f
uracal, 259, 261f
cistos e fístulas linguais, congênitos, 180
citogenética molecular, 478
citomegalovírus
como teratógeno, 482t
transporte transplacentário do, 122f
citotrofoblasto, 3*f*, 38, 44, 44f
citrato de clomifeno, para indução da ovulação, 27, 34
climatério, 27
clitóris, desenvolvimento do, 274f, 275f, 276
clivagem do zigoto, 36, 37f
definição de, 2
cloaca, 74, 77f, 216f, 237
septação da, 237, 239f
persistente, 242f
clonagem, 13
c-met, e o desenvolvimento muscular, 365f, 366
coarctação da aorta, 323–324, 327f
justaductal, 323
pós-ductal, 323, 327f
pré-ductal, 323, 327f
cóclea membranosa, 439, 440f
coleção Carnegie de embriões, 11
colesteatoma, congênito, 444
colículo inferior, 405
colículo seminal, 250t
colículo superior, 405
coloboma
da íris, 430, 434f
da pálpebra, 438
da retina, 430
cólon
alargamento congênito (megacólon) do, 240, 240f
desenvolvimento do, 226, 229, 228f
lado esquerdo (não-rotação do intestino médio), 233, 235f
coloração vinho-do-porto, 452
coluna vertebral
anomalias congênitas da, 355–356
desenvolvimento da, 349–352, 350f
estágio cartilaginoso da, 351, 351f
estágio ósseo da, 351, 351f
fendida, 356, 356f
comissura labial, 274f, 276
comissuras
cerebral anterior, 411, 411f
do hipocampo, 411, 411f
posterior, 411, 411f

compactação, 2, 36
complexo de histocompatibilidade, e imunoproteção placentária, 124
comprimento cabeça-calcanhar crain-rump (CR), 92, 94f, 101f
comprimento cabeça-nádega (CR), 2, 80*t*, 92
concepto, definição de, 2
condensação, e o desenvolvimento ósseo, 344, 346f, 347f
condroblastos, 58, 344, 348f
condrócito, 344, 348f
condrocrânio, 355, 353f
condrogênese, 344, 346f, 347f
cone arterioso, 308f, 311f, 317
cone cardíaco, 87f
cone medular, 393
conjuntiva, 436
  bulbar, 437
  palpebral, 434f, 437
Constantinus Africanus de Salerno, 9
consumo de cafeína, durante a gravidez, 486
contraceptivos orais
  efeitos fetais dos, 488
  e ovulação, 20, 28
cópula, 178, 180f
cor triloculare biatriatum, 315
coração
  anomalias congênitas do, 313–320
  desenvolvimento do, 296–313
    inicial, 290–296, 290f, 294f
  posição do, dobramento da cabeça e, 299f
  primordial
    circulação pelo, 296, 300f–302f
    divisão do, 296–297, 299, 301, 302f, 303f, 305f
  sistema de condução do, 312f, 313
  terceira câmara, 315
  veias associadas ao, desenvolvimento da, 290–295, 293f–294f
cordão angioblástico, 290, 290f
cordão gonádicos, 265
cordão hepático, 220
cordão nefrogênico, 246, 247f
cordão tendinoso, 305, 309f, 312f
cordão umbilical, 130-131
  ultra-sonografia Doppler de fluxo colorido, 131, 133f
  amostragem do, 110
  inserção velamentosa do, 132f
  nós verdadeiros no, 131, 133f
  prolapso do, 131
cordões espermáticos, hidrocele dos, 284, 284f
cordões seminíferos, 265, 269f
cordomas, 63
coriocarcinoma gestacional, 126
coriocarcinomas, 69, 125, 126
córion, 46, 48f
  liso, 114, 115f, 117f, 118f, 120
  viloso, 114, 115f, 117f, 119f, 126
córnea, desenvolvimento da, 434f, 437
Corner, George W., 107
corno dorsal, 390
corno grande, formação do, 167t
corno menor, formação do, 167t
cornos cinzentos, 390
corona radiata, 17f, 19f, 20
  passagem do espermatozóide pela, 31
coróide, desenvolvimento do, 434f, 437
corpo *albicans*, 28, 41f
corpo caloso, 409f, 411f
  agenesia do, 418f
corpo cavernoso do clitóris, 250t
corpo cavernoso do pênis, 250t, 275
corpo estriado, 410f, 411f
corpo lúteo, 25f, 27, 27f, 41f, 44
corpo vítreo, 435
corpos ciliares, desenvolvimento dos, 432, 434f
corpos mamilares, 406
corpúsculo gustativo, desenvolvimento do, 178–179
corpúsculos tímicos, 169
córtex
  cerebral, histogênese anormal do, 412, 415f
  ovariano, 250t, 268f
  supra-renal, 250t
córtex cerebelar, 405
corticosteróides, efeito fetal dos, 489
cortisol, e o trabalho de parto, 126
cortisona, efeito fetal da, 489
costela
  acessória, 356
  cervical, 356
  desenvolvimento da, 352, 351f
  flutuante, 352
  fusionada, 355f, 356
  lombar, 356
coxim endocárdico, 297, 300f–301f, 311f
  defeitos do, 315
CR. *Ver* Comprimento vértice-nádega
craniano, como termo descritivo, 13
crânio bífido, 414, 415f
crânio, desenvolvimento do, 355, 353f, 354f
craniofaringiomas, 409, 409f
craniolacunia, 398
craniossinostose, 357, 358f
crescimento, 74
  fetal, fatores que influenciam o, 107
cretinismo, 361, 490
CRH (hormônio liberador de corticotropina), e o trabalho de parto, 126
criança
  circulação nas, 307f
Crick, Francis, 11
criopreservação, do embrião, 36
cripta tonsilar, 169
criptoftalmia, 438
criptorquidia, 283, 284f
crista gonadal, 264, 266f
crista neural
  derivados da, 396f
  formação da, 63–66, 65f
crista terminal, 302f, 305, 306f, 308f–309f
crista urogenital, 247f
cristalino, desenvolvimento do, 433, 435
cristas dérmicas, 449
cristas epidérmicas, 448
cromátides, 16, 18f
cromatoforese, 433
cromossomo Y
  e espermatogênese, 22
cromossomo(s)
  anelares, 477, 477f
  cromátide dupla, 16, 18f
  cromátide única, 16, 18f
  crossing over do(s), 34
  deleção de, 477, 477f
  duplicação do, 478f, 478
  homólogos, 16
  inversão do(s), 477f, 478
  microdeleções e microduplicações do(s), 478, 479t
  não-disjunção do(s), 36, 469, 470f
  número haplóide de, 16
  quebra do(s), 476, 477f
  sexuais (*Ver* Cromossomos sexuais)
  translocação de, 477, 477f
cromossomos sexuais
  distúrbios dos, 281
crossing over, dos cromossomos, 34
crura do diafragma, 154, 154f
cultura de células, fetais, 109
cumulus oophorus, 24, 26f
cutícula, 456

D

da Vinci, Leonardo, 9*f*
Darwin, Charles, 11
data provável do parto, 105
DBP (diâmetro biparietal), 100, 107
De Conceptu et Generaticne Hominis (Rueff), 9*f*
débito cardíaco, fetal, monitoramento do, 110-111
decídua, 114
decídua capsular, 118
décima primeira semana, 102f
décima-sétima semana, 104*f*
dedos supranumerários, 384f, 385
defeito da janela aorticopulmonar, 317
defeito do óstio secundário, 315
defeito do septo atrial, 314–315, 314f, 316f-318f
defeito do septo atrioventricular, 318f, 318f
defeito do septo ventricular em queijo suíço, 315
defeito póstero-lateral do diafragma, 155–157, 156f, 159f
defeito septal aorticopulmonar, 317
defeito septal atrial do seio venoso, 314–315, 314f, 316f, 317f
defeito septal ventricular, 315
defeitos cardíacos congênitos, 313–320
defeitos da parede ventral abdominal
  detecção de, ensaio da alfafetoproteina para, 109
defeitos do tubo neural, 66, 394, 399, 401f, 402f
defeitos no nascimento, 468–496. *Ver também* Anomalias congênitas
  anormalidades cromossômicas e, 468f
  causas de, 468, 468f
  classificação dos, 468
  fatores ambientais nos, 468, 468f, 481–495
  fatores genéticos nos, 468f, 469-471
  herança multifatorial e, 468f, 495

Toxoplasma gondii e, 414, 482t, 493
vias de sinalização do desenvolvimento e, 501
defeitos pericárdicos, congênitos, 149
deformação, definição de, 469
deleção, cromossômica, 477, 477f
dentes
anomalias congênitas dos, 460–463, 463f
anormalidades do tamanho, 461
colo dos, 457
desenvolvimento dos, 458–460, 458f, 459f
estágio de broto dos, 457, 458f
estágio de capuz dos, 457
estágio de sino dos, 458, 458f
erupção dos, 457t, 459
manchados, 462f, 463
natais, 460
raiz dos, 457
supranumerários, 460, 463f
variações na forma dos, 400
dentes mandibulares, 459
dentes maxilares, 459
dentes. *Ver* Dente
dentinogenesis imperfecta, 462
derivados dos benzodiazepínicos, como teratógenos, 491
derme, desenvolvimento da, 449
dermomiótomo, 344, 345f
desenvolvimento embrionário. *Ver também anatomia e processos específicos*
controle do, 76, 79
fases do, 74
oitava semana, 90, 91f, 94
quarta semana, 80, 82f, 85f, 86f
quinta semana, 84, 88f
sétima semana, 87, 89f
sexta semana, 84, 86
terceira semana, 74–76, 83f
desenvolvimento pré-natal
estágios do, 2, 3–5
deslocamento atlantoaxial, 357
desvio ventrículo-peritoneal, para hidranencefalia, 417
determinação do sexo, 265, 276
dextrocardia, 313, 314f
diáfise, 344
diafragma
acessório, 159
alterações de posição do, 155, 155f
crura do, 154, 154f
defeito póstero-lateral do, 156–157, 156f, 159f
desenvolvimento do, 152–155
eventração do, 156f, 157
inervação do, 155f
primordial, 154
tendão central
do desenvolvimento, 152, 154f
primordial, 74, 149, 151f, 152
diagnóstico genético de pré-implantação, 39
diâmetro biparietal (DBP), 100, 107
diazepam, uso durante a gravidez, 491
diencéfalo, 405-408, 410f, 413f
dietilestilbestrol, 488
como teratógeno, 482t
diferenciação, 74
e o desenvolvimento ósseo, 344
difusão facilitada, transporte placentário via, 122
difusão simples, transporte placentário por, 122
diidroestreptomicina, como teratógeno, 488
dilatação, 126, 127f
dimerização, 505
dióxido de carbono, transporte transplacentário de, 122f
disco embrionário bilaminar, 44f, 48f, 57f
formação do, 44-52
disco embrionário, 58*f*
bilaminar, 44f, 48f, 57f
formação do, 44-52
trilaminar, 57f
disco intervertebral, 350, 350f
disco óptico, 428
edema do, 437
discos intercalares, 367
disgenesia gonadal, mista, 277
disistogênese, 469
displasia ectodérmica congênita, 452
displasia, definição de, 469
dissomia unigenital, 480
distal, como termo descritivo, 13
distrofia muscular, 367
distúrbio disráfico axial, 357
divertículo
hepático, 218
hipofisário, 406, 408f
ileal, 234, 236f
laringotraqueal, 200, 200f
metanéfrico, 246, 251f
traqueal, 203
divertículo neuroipofisário, 406
divisão epiaxial, dos miótomos, 365, 364f, 448–449
divisão hipoaxial, dos miótomos, 365, 364f
divisão meiótica
primeira, 16
segunda, 16
na espermatogênese, 21
dobramento da cabeça, 74, 76f, 77f
e o sistema cardiovascular, 299f
dobramento do embrião, 74, 76, 75f, 76f, 149f
e o sistema cardiovascular, 299f
doença de Minamata, 491
doença hemolítica do recém-nascido, 123
transfusão fetal intra-uterina para, 110
doença renal cística, 257, 259f
doença renal displásica multicística, 257, 259f
doença renal displásica, 257, 259f
Dolly (ovelha clonada), 13
dorsal, como termo descritivo, 13
DTNs. *Ver* Defeitos do tubo neural
ducto alveolar, 204, 207f, 205
ducto arterioso, 306f, 325f–326f
derivado do adulto do, 338f
fechamento/constrição, 331
e coarctação da aorta, 327f
patente, 334–337, 338f
ducto biliar, 220f, 221
ducto cístico, 221
ducto coclear, 440f
ducto de Gartner, 250t, 270f
ducto deferente, 20, 250t, 271
ducto ejaculatório, 250t
ducto genital
desenvolvimento do, 269, 271f, 271
estruturas vestigiais derivadas do, 272
feminino, 272
masculino, 269, 271
ducto nasolacrimal, 171. 184
ducto onfaloentérico, 149
ducto paramesonéfrico
derivados do adulto e remanescentes vestigiais do, 250t
desenvolvimento do, 267
e o sistema genital feminino, 271-272
remanescentes, 272
ducto venoso, 291, 294f
ducto(s)
alveolar, 204, 207f, 205
biliar, desenvolvimento do, 220f, 221
cístico, 221
de Gartner, 250t
do epidídimo, 271
ejaculatório, 250t
genital, 269, 271
hepático, acessório, 222
linfático
desenvolvimento do(s), 338f
direito, 338f
mesonéfrico, 246
derivado do adulto e remanescentes vestigiais do, 250t
remanescente, 272
pancreático, 222
paramesonéfrico
derivado adulto e remanescentes vestigiais do, 250t
desenvolvimento do, 267
remanescente, 272
semicircular, 439
submandibular, 181
torácico, desenvolvimento do, 337, 338f
Ductuli efferentes, 250t
duodeno
anomalias congênitas do, 233
desenvolvimento do, 218, 220f
duplicação, cromossômica, 478
dura-máter, 391

E

ectoderma, embrionário, 56, 58
derivados do, 76, 77*f*
ectopia cardíaca, 313, 314f
ectopia intersticial, 283
ectopia renal cruzada, 253, 256f, 257f
edema aritenóide, 201f
Edwards, Robert G., 11
egípcios, visão antiga da embriologia, 8
eixo do osso, formação do, 344
eletrólitos, transporte transplacentário de, 122f, 123
embrião(ões)
12-dias, 46
14-dias, 46
16-dias, 58*f*
21-dias, 64f
aborto espontâneo do, 50
anormal, e aborto espontâneo, 39
definição de, 2
desenvolvimento do (*ver* Desenvolvimento embrionário)

dobramento do, 74, 76, 75f, 76f, 149f
e o sistema cardiovascular, 299f
inviável, 475
medidas do, 81t
ultra-sonografia do, 92, 94, 93f
embriologia
aplicada, 8
definição de, 6
na Idade Média, 9
na Renascença, 9–11
significância da, 6, 8
visão antiga na, 8
êmese biliar, 233
eminência cardíaca, 87
eminência hipobranquial, 180f
eminência hipofaríngea, 178, 180f
eminência média, 409
encéfalo
anormalidades congênitas do, 414–419
desenvolvimento do, 399–409, 402f–411f
período crítico do, 483
encéfalo médio, 405, 406f, 407f
endocárdio, 296, 297f–298f
endoderma, embrionário, 56, 58
derivados do, 76, 78f
endométrio
camada compacta do, 22, 28, 38, 47f
gravídico, 114
endométrio gravídico, 11
ensaio da alfafetoproteína, 109
para detecção de defeitos no tubo neural, 135, 396
soro materno, 398
enterostomia hepatoportal, Kasai, 222
entrada laríngea, 200
epiblasto, 44f
epicárdio, 296, 297f–298f
epiderme, desenvolvimento da, 448-449
epidídimo, 20, 250t, 272
apêndice do, 250t, 270f, 272
desenvolvimento do, 271
epífise anular, 351f, 352
epiglote, desenvolvimento da, 200
epispádias, 259, 278
epitálamo, 405
epitélio do cristalino, subcapsular, 435
epitélio do esmalte, 457
epitélio olfatório, 187
eponíquio, 4
epoóforo, 250t, 272
ducto do, 250t
eritroblastose fetal (doença hemolítica do recém-nascido)
transfusão intra-uterina fetal para, 110
eritrócitos, transporte placentário, 122
escafocefalia, 357, 358f
esclera, desenvolvimento da, 437
esclerótomo, 344, 345f
escroto
desenvolvimento do, 250t, 273–276
esfíncter anal, externo, 237
esfíncter cloacal, 237
esmalte, dentário, desenvolvimento do, 456
esôfago
anomalias congênitas do, 215
curto, 215
desenvolvimento do, 214
mesentério dorsal do, desenvolvimento do diafragma a partir do, 154, 154f
espaço celômico, 45f, 46, 64f, 66
espaço celômico extra-embrionário, 46
espaço interviloso, 117f, 119
espaço intra-retinal, 428
espaço perilinfático, 439
espaço subaracnóideo, 392
espermátide, 20
espermatogênese, 16–21
anormal, 19f
fatores genéticos e moleculares na, 21
espermatogônia, 16
espermatozóide
acrossoma do, 20f, 20, 31, 32f
cabeça do, 20
capacitação do, 30, 32f
cauda do, 20
colo do, 20
componentes do, 20
definição de, 2
maduro, 16, 20
reação do acrossoma do, 31, 32f
espermiogênese, 20, 20f
espinha bífida cística
paralisia do esfíncter com, 395
espinha bífida, 356, 356f, 394, 395, 398f, 400f, 401f
esplancnopleura, 66
esqueleto
anomalias congênitas do, 359-361
apendicular, desenvolvimento do, 359–361, 359f, 360f
axial
anomalia congênita do, 355–361
desenvolvimento do, 350–355, 350f
cardíaco, 313
esqueleto apendicular, desenvolvimento do, 357–361, 359f, 360f
esqueleto axial
anormalidades congênitas do, 355–361
desenvolvimento do, 350–355, 350f
esqueleto cardíaco, 313
estágio cartilaginoso, do desenvolvimento vertebral, 351, 351f
estágio de broto, do desenvolvimento dos dentes, 457, 458f
estágio de capuz, do desenvolvimento dos dentes, 457
estágio de expulsão do trabalho de parto, 126, 127f, 128f
estágio de sino, do desenvolvimento dos dentes, 458, 458f
estágio indiferenciado do desenvolvimento sexual, 264
estágio placentário , do trabalho de parto, 126
estenose anal, 241, 242f
estenose aórtica, 320, 321f
estenose congênita do aqueduto 416, 418f
estenose da válvula pulmonar, 320
estenose duodenal, 218
estenose esofagiana, 215
estenose infundibular, 320
estenose pilórica hipertrófica, congênita, 218, 219f
estenose traqueal, 203
esterno
anomalias congênitas do, 357
desenvolvimento do, 352
estômago
desenvolvimento do, 215, 216f, 217f, 227f
mesentério do, 215, 216f, 217f
rotação do, 215, 216f
estomodeu, 74, 76f, 181, 182f, 214
estrato germinativo, 448
estreptomicina, como teratógeno, 488
estribo
formação do, 167t
estruturas vasculares, fetal, derivadas do adulto, 307f, 331
estudos cromossômicos, 11
estudos espectrofotométricos, 109
estudos moleculares
do desenvolvimento ósseo, 344
etisterona, evitar na gravidez, 488
eventração, do diafragma, 156f, 157
exencefalia, 414
experimentos animais, 486
expressão facial, músculos da, 187
formação da, 167t
extremidade caudal, 149
extrofia da bexiga, 259, 262f, 263f

F

Fabricius, Girolamo (Fabricius de Aquapendente), 10
face
anomalias congênitas da, 190, 192-194, 197
desenvolvimento da, 181-184, 182f–183f
face fendida, 194, 194f
face, desenvolvimento da, 184, 187
falo
derivados adultos e remanescentes vetigiais do, 250t
falo, primordial, 275
faringe
músculos constritores da, formação dos, 167t
fármaco(s). *ver também fármacos específicos*
como teratógenos, 482t
testagem, em animais, 486
transporte transplacentário de, 122f, 123
fármacos antitireoidianos, como teratógenos, 490
fármacos hipoglicêmicos, efeito fetal dos, 490
fator de angiogênese, 24
fator de transcrição da hélice-alça-hélice básico (HLHb), 505
fator neurotrófico derivado da glia, e o desenvolvimento renal, 250
fator(es) de crescimento do fibroblasto
e o desenvolvimento do sistema digestório, 214
fatores ambientais, e defeitos do nascimento, 468, 468f, 482-495
fatores de transcrição, 500, 503-505
e o desenvolvimento ósseo, 344
e o desenvolvimento placentário, 118
fatores mecânicos, como teratógenos, 495
fecundação *in vitro* assistida, 34, 36
feixe atrioventricular, 312f
feixes ramificados, 312f, 313

fenda facial, 194, 194f
fenda laringotraqueoesofagiana, 203
fenilcetonúria (PKU), efeito fetal da, 495
fenitoína, como teratógeno, 482t, 485, 488
feto
  circulação no, 328–329, 332f
  definição de, 2
  estado do, avaliação do, 107
  medidas e características do, 100, 100t, 106f
  monitoramento do, 110-111
  viabilidade do, 98
feto arlequim, 452
fetoscopia, 110
fibras de Purkinje, 367
fibras musculares cardíacas, 367
fibrocartilagem, 344
fígado
  anomalias congênitas do, 222
  desenvolvimento do, 218–222, 220f, 224f
  ligamento redondo do, 331
  peritônio visceral do, 222
  primórdio do, 220
filamento terminal, 393
fissura coróide, 409, 410f, 412f
fissura mediana ventral, 390
fissuras retinais, 428, 431f
fístula do seio piriforme, 173
fístula(s)
  anoperineal, 240, 242f
  auricular, 443, 444f
  branquial, 172f, 173, 173f
  lingual, 180
  na agenesia anal, 240, 242f
  onfaloentérica, 235, 236f
  pré-auricular, 443
  traqueoesofágica, 200, 203f
  uracal, 261f
Flemming, Walter, 11
flexura cefálica, 392f, 400, 403f
flexura cervical, 89f, 392f, 400, 403f
flexura do mesencéfalo, 400
flexura pontina, 400
fluxo sangüíneo fetoplacentário
  deficiente, e o crescimento fetal, 107
fluxo sangüíneo neonatal, 328
  transitório, 330-331
fluxo sangüíneo. *Ver* Circulação do sangue
folículo primordial, 20
folículos da tireóide, 175
folículos ovarianos
  desenvolvimento dos, 250t
  primordiais, 20
  secundários, 20
fontanelas, 354f
forame cego da língua, 175, 176f, 180f
forame de Morgagni, herniação pelo, 159
forame interventricular, 305, 309f–311f
forame oval, 304f, 305f, 306f, 307f, 314, 334
  fechamento no nascimento, 307f
  patente, 314, 315f–318f
forame oval. *Ver* Forame oval
foramen primum patente, 314
foramen primum, 299, 302f, 303f–304f
  destino do, 303f–304f
foramen secundum, 303f–304f
formação da bile, 220
formação de urina, fetal, 101
formação óssea endocondral, 344–349, 348f
formação óssea intramembranosa, 344
fossa incisiva, 190, 190f
fossa nasal, 181, 184, 185f
fossa oval, 314f, 334
fosseta anal, 214, 214f, 237, 239f, 242f
fosseta do cristalino, 428
fosseta mamária, 453
fosseta ótica, 82
fosseta primitiva, 58
frênulo do lábio menor, 274f, 276
fuso de clivagem, 33f, 34

G
galactosemia, congênita, 437
Galeno, Claudius, 9
gametogênese, 16
  anormal, 16, 19f
gânglio (gânglios)
  autônomos, 76, 240
gânglio do trigêmeo, 422
gânglio espinhal, desenvolvimento do, 390, 392f
gânglio pré-aórtico, 423
gangrena, do intestino, 233
Garbha Upanishad, 8
Garrod, Archibald, 11
gases, transporte transplacentário de, 122f, 123
gastrosquise, 157, 231–233, 234f
gástrula
  definição de, 2
gastrulação, 56–58
geléia cardíaca, 296, 297f, 298f, 300f–301f
gêmeo(s)
  conjugados diencefálicos, 145f
  conjugados, 144, 142f, 144f, 145f
  dizigóticos, 139f, 139, 138t, 143f
  e as membranas fetais, 138
  idade materna e, 137
  monozigótico, 137, 140, 138t, 141f, 142f
  morte precoce de um dos, 142
  parasita, 144f
  zigosidade do, 140, 142
gene(s), inativação do(s), 471
genes *homeobox* (HOX), 481
  e o desenvolvimnto esquelético, 344
genes operacionais, 480
genes *Pax*, 505
genética
  e o desenvolvimento humano, 13
  e o retardo do crescimento intra-uterino, 107
gengiva, desenvolvimento da, 459
genitália
  agenesia da, 278, 278f
  ambígua, 276
  desenvolvimento da, 273–276, 274f
  feminina, 274f, 275-276
  masculina, 273–276
genótipo do embrião, e efeitos de teratógenos, 485
gigantismo, 360
glande do clitóris, 250t
glande do pênis, 250t, 275
glândula bulbouretral, 30f, 250t, 270f, 271
glândula hipófise, 406, 408f
  parte glandular da (adeno-hipófise), 406, 408f, 424
glândula paratireóide
  anomalias congênitas da, 175
  desenvolvimento da, 169, 170f
  ectópica, 175
  histogênese da, 171
  número anormal de, 175
glândula parauretral, 250t, 272
glândula pineal (corpo), 406
glândula próstata, 272f
  desenvolvimento da, 250t, 272
glândula seminal, 271
glândula submandibular, desenvolvimento da, 181
glândula sudorípara écrina, 450
glândula tireóide
  agenesia da, 177
  anomalias congênitas da, 176
  desenvolvimento da, 175, 176f
  ectópica, 177, 178f, 179f
  histogênese da, 175
  istmo da, 175, 176f
  músculo elevador da, 175
  sublingual, 177
  tecido acessório da, 177, 178f
  tecido lingual da, 177
glândula uretral, 272
glândula vestibular grande
  desenvolvimento da, 250t
glândulas genitais
  auxiliares, femininas, 272
glândulas lacrimais, desenvolvimento das, 438
glândulas mamárias, 453–454
  anomalias congênitas das, 454
glândulas parótidas, desenvolvimento das, 181
glândulas salivares, desenvolvimento das, 181
glândulas sebáceas, 449, 450f
glândulas sudoríparas, 450, 451f
  apócrinas, 451
glândulas supra-renais (adrenais), desenvolvimento das, 248f, 253f, 261
glaucoma, congênito, 436
glicose
  no metabolismo e crescimento fetal, 106
glioblasto, histogênese do, 388
glomérulo, 246, 249f
glossosquize, 180
glote primitiva, 202
gônada(s). *Ver também* Ovários; Testículos
  desenvolvimento da(s), 265-267
  indiferenciada, 264
    derivados do adulto e remanescentes vestigiais da(s), 250t
gonadotrofina coriônica humana (hCG), 44-45
gordura, fetal
  branca, 102-103
  marrom, 103
Graaf, Regnier de, 10
grânulos de pigmento, 449
gravidez
  abdominal, 49, 53f

crescimento uterino na, 125, 126f
ectópica, 46–49
múltipla, 137–145 (*Ver também* Gêmeo(s))
aborto espontâneo na, 26-27
e o crescimento fetal, 106
prolongada (síndrome da pós-maturação), 106
sintomas de, 56
trimestres da, 100
tubária, 46-49
Grécia, visão antiga da embriologia na, 8
Gregg, Norman, 11
gubernáculo, 250t, 279
gubernáculo testicular, 250t

H
Harvey, William, 9
haste infundibular, 409
haste óptica, 428
hCG. *Ver* Gonadotrofina coriônica humana
Hebreus, visão antiga da embriologia, 8
hematogênese, 67f, 68
hematopoese, 220
hemisférios cerebrais
ausência congênita de, 419f
desenvolvimento dos, 405, 409, 408f, 410f
hemivértebra, 355f, 357
heparina, uso durante a gravidez, 488
hepatoportoenterostomia de Kasai, 222
herança biparental, 34
herança multifatorial, 313, 468f, 495f
hermafroditismo, 276, 277f
hérnia
diafragmática, congênita, 155–157, 157f, 158f
e a hipoplasia pulmonar, 210
epigástrica, congênita, 157
hiatal, congênita, 157, 215
inguinal, congênita, 284
interna, 233, 235f
paraesternal, 159
retroesternal, 157
umbilical, 226, 229f, 231
hiato esternocostal, herniação pelo, 159
hidátide (de Morgagni), 250t, 273
hidrocéfalo, 416, 418f, 419f
hidrocele, 284f
testicular, 284
hidronefrose, 251
higroma cístico, 337
hilo do rim, 250
hímen, 250t, 272, 279, 281f
hiperplasia supra-renal congênita, 262, 265f, 276f, 285, 487f
hipertricose, 451f, 456
hipoblasto, 44f
Hipócrates de Cos, 8
hipófise faríngea, 409
hipoparatireoidismo congênito, 175
hipopituitarismo, 279
hipoplasia da tireóide, 175
hipospádia peniana, 278
hipospádia pênis-escroto, 278
hipospádia perineal, 278
hipospádias, 278, 278f
hipotálamo, 406
hipótese do crescimento conal, da transposição das grandes artérias, 317
hipotireoidismo, 176
His, Wilhelm, 11
histonas, 504
holoprosencefalia, 416, 419f, 432, 481
hormônio antimülleriano (AMH), 265
hormônios
masculinizantes, 269
transporte transplacentário de, 122f, 123

I
ictiose, 452, 451f
ictiose lamelar, 452
idade adulta, definição de, 6
Idade Média, embriologia na, 9
idade
conceptiva, 91
embrionária, 90-91, 92, 94
estimativa da, 81t, 92
fecundação, 2, 16, 91
fetal, estimativa, 98, 100, 106f
gestacional, 16, 98
materna
avaliação por ultra-sonografia da, 92, 93f
definição de, 2
e anormalidades cromossômicas, 21, 108, 471, 475t
estimativa da, 90
gêmeos dizigóticos e, 138
ideal, 22
menstrual, 16
óssea, 359, 361
ilhotas de sangue, 68, 67f, 290f
ilhotas pancreáticas, 223
imagem por ressonância magnética para avaliação fetal, 109f, 110
implantação
definição de, 2
do blastocisto, 29, 49
inibição da, 50
locais de, 46–49, 53f
extra-uterina, 46–49
imunoglobulinas, transporte transplacentário de, 122f
imunoproteção, da placenta, 124
inativação, de genes, 471
inchaço lingual, 178
incisivos centrais, 459, 462f, 481
Índia, visão antiga da embriologia na, 8
indometacina, e o fechamento do ducto arterioso, 331
indução recíproca, 248
induções, 79, 79f
infância, 6, 8
infecção pelo HIV, efeito fetal da, 492-493
infundíbulo, 407
inibição lateral, 503
inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), como teratógenos, 489-490
inibidores de ECA, como teratógenos, 489-490
inibidores seletivos da recaptação da serotonina, 491
injeção intracitoplasmática do espermatozóide, 36
inserção velamentosa, do cordão umbilical, 132f
interação mediada pelo contato celular, 79f
intestino médio, 74
anomalias congênitas do, 233-235
derivados do, 226
não-rotação do, 233, 235f
retorno ao abdome, 228f, 229
rotação do, 226, 228f
rotação reversa do, 233
vólvulo do, 233
intestino posterior, 74
anomalias congênitas do, 240-241
derivados do, 236
intestino primitivo, 214
intestino(s)
alça do intestino médio do, 226
anomalias congênitas do, 221f
atresia do, 233-234
duplicação do, 235, 238f
estenose do, 233–234
fixação do, 229, 230f
gangrena do, 233
rotação do, 228f
intumescência labioescrotal
derivados do adulto e remanescentes vestigiais da, 250t
investigação do forame oval patente, 314, 316f
íris
coloboma da, 430, 434f
cor da, 433
desenvolvimento da, 433
isocromossomos, 479
isotretinoína, como teratógeno, 482t
IUGR. *Ver* Retardo no crescimento intra-uterino

J
janela aórtica, 317
junção aorticoventricular, 312f
junção craniovertebral, anomalia da, 357

L
lábio(s)
fendido, 190–194, 193f, 194f
lábios, grandes, 250t, 274f, 276
lábios, pequenos, 250t, 274f, 276
labirinto membranoso do ouvido interno, 439, 440f
labirinto ósseo da orelha interna, 440f, 439
lacunas, 45
lâmina labiogengival, 184-185
lâmina terminal, 410f, 411
lanugo, 103, 455
laringe
anomalias congênitas da, 203
desenvolvimento da, 200, 201f
músculos intrínsecos da, formação dos, 167t
lateral, como termo descritivo, 12*f*, 13
Leeuwenhoek, Anton van, 10
Lenz, Widukind, 12
Levan, Albert, 11
ligamento arterial, 325f-326f, 335, 338f
ligamento teres, 307f
ligamento venoso, 307f, 334

ligamento(s)
anular, falha na diferenciação do, 443
do martelo, anterior, 167t
esfenomandibular, 167t
esplenorenal, 224
estilóide, formação do, 167t
falciforme, 222
hepatoduodenal, 222
hepatogástrico, 222
ovariano, 250t, 283
periodontal, 457
redondo
do fígado, 307f, 331
do útero, 250t, 283
umbilical, medial, 307f, 331
umbilical, mediano, 63, 257, 260f
ligantes indutores de apoptose, e imunoproteção placentária, 124
linfangioma, cístico, 452
linfedema, 337
linfócitos, desenvolvimento dos,169, 337
linfonodos, desenvolvimento dos, 337
língua
anomalias congênitas da, 180, 180f
bífida ou fendida, 180
broto distal da, 180f
broto mediano da, 180f
derivados dos arcos da, 180f
desenvolvimento da, 178–179, 180f
músculos da, 366
papilas da, desenvolvimento das, 180f
sulco mediano da, 180f
sulco terminal da, 178, 180f
suprimento nervoso da, 179, 180f
terço posterior (parte faríngea) da, 180f
língua fendida, 181
língua-presa, 180, 180f
linha branca (anocutânea), 238
linha pectinada, 237-238
linha primitiva, 58
destino da, 58
líquido amniótico, 133-136
circulação do, 133
composição do, 135
deglutição fetal do, 1303
distúrbios do, 134–135 (*Ver também* Oligoidrâmnio; Poliidrâmnio)
significado dos, 135
volume do, 133
líquido cérebro-espinhal
excessivo, no hidrocéfalo, 419, 419f
formação do, 392, 405
lóbulo, 442

M

macroglossia, 180
macrostomia, 194
Mal formação de Arnold-Chiari, 419, 421f
malformação de Chiari, 357, 419
malformação, definição de, 469
Mall, Franklin P., 101
Malpighi, Marcello, 10
mama
anormalidades congênitas da, 454
ausência de(amastia), 454
desenvolvimento da, 453–454, 453f
mama e mamilos supranumerários, 454
mamilo
ausência de (atelia), 454
desenvolvimento do, 454
invertido, 454
supranumerário, 454
mão fendida, 383f, 384
mão(s)
desenvolvimento da(s), 375f
marca de nascença, 452, 452f
martelo
formação do, 162, 167t
ligamento anterior do, 162, 167t
mastigação, músculos da, formação dos, 164, 167t, 168f
matriz da cartilagem, 348f
matriz óssea, 344
McBride, William, 12
meato acústico externo, 86, 89f, 171, 181, 441, 441f, 442, 442f
ausência do, 443, 444f
atresia do, 443
mecônio, 135, 241
medial, como termo descritivo, 12*f*, 13
mediastino primitivo, 151
medula da glândula supra-renal, 250t, 261-262, 264f
medula espinhal
adulta, 393
alterações posicionais da, 392-394
anomalias congênitas da, 394-399
canal central da, 388, 393f, 395f, 403f
desenvolvimento da, 388–394, 392f, 393f
no recém-nascido, 393
medula óssea, desenvolvimento da, 344
megacisto, congênito, 259, 261f
megacólon aganglionar, congênito, 240, 240f
megacólon congênito, 240, 240f
meiose, 16, 18f
melanoblasto, 448, 455
melanócitos, 448, 455
membrana alveolocapilar, 206f, 206
membrana amniocoriônica, 115f, 118f, 119-120
ruptura da, 134, 136
membrana anal, 237, 239f, 240, 241f, 242f, 243, 274f
membrana bucorofaríngea, 59, 74, 76f, 214
membrana cloacal, 59, 61f, 237, 263f, 275
membrana exocelômica, 44f
membrana placentária, 121, 130f–132f
transferência através da, 122f
membrana pleuropericárdica, 149–151, 152f
membrana pleuroperitoneal, 151–152, 154, 153f, 154f, 156–157
membrana pupilar, 435
persistente, 435
membrana sinovial, 349
membrana urogenital, 237, 239f, 275
membranas faríngeas, 168, 171, 442
membranas fetais
após o nascimento, 114, 126, 128, 129f
desenvolvimento das, 115f
gravidez múltipla e, 138
ruptura prematura das, 135f, 136
membranas. *Ver também membranas específicas*
fetal
após o nascimento, 114, 126, 129f
desenvolvimento das, 115f
gravidez múltipla e, 137–138
ruptura prematura das, 135f, 136
membro(s)
anomalias congênitas do(s), 383–385
desenvolvimento do(s), 81t, 372–380, 374f, 378f
inervação cutânea do(s), 375–379
músculos, 366
suprimento sangüíneo do(s), 379–380, 381f
menarca, 8
Mendel, Gregor, 11
meninge espinhal, 391, 397f
meninge, primordial, 391
meningocele, 398, 414, 415f
meningocele craniana, 414, 415f
meningoencefalocele, 414, 416f
meningoidroencefalocele, 414
meningomielocele, 398
meningomielocele lombossacral, 395
menopausa, 22
mercúrio, como teratógeno, 482t, 491
meroencefalia, 414, 417f
meromelia, 383, 382f, 490
mesencéfalo. *Ver* Encéfalo médio
mesênquima, 58
interzonal, 349
e o desenvolvimento do esqueleto, 344
mesentério (mesentérios), 150f
definição de, 148
desenvolvimento do, 148
do estômago, 215, 216f, 217f, 218
mesentério dorsal
do esôfago, desenvolvimento do diafragma a partir do, 154, 154f
mesentério ventral, 220
mesoblasto, 58
mesocárdio, 296
dorsal, 298f
mesoderma
embrionário, 56, 58
derivados do, 78f
intermediário, 66
intra-embrionário, 344
lateral, 66
para-axial, 66
derivados do, 344, 345f
mesoderma esplâncnico extra-embrionário, 46
mesoderma extra-embrionário, 45
mesoderma somático extra-embrionário, 46
mesonefro, 246, 248f, 249f
mesovário, 267, 272
metabolismo, placentário, 121
metadona, efeito fetal da, 491
metencéfalo, 401, 404, 404f
metilmercúrio, como teratógeno, 482t, 491
metotrexato, como teratógeno, 482t, 489
microcefalia, 357, 417f, 487
microdeleções, 478, 479t
microduplicações, 478, 479t
microftalmia, 432

microglossia, 180
micromelia, 490
micropênis, 278
microscópio, e embriologia inicial, 10*f*
microstomia, 197
microtia, 443
mielinização, dos nervos espinhais, 393, 397f
mieloencéfalo, 401, 403f
mielosquise, 398, 401f
mioblasto, 344, 345f
mioblastos cardíacos, 367
miocárdio, 296
  desenvolvimento do, 297f–298f
miofibrilas, 364
miótomo cervical, 364, 364f, 366f
miótomos, 344, 345f, 364, 364f
miotubos, 364
modelos quiméricos, 13
mola hidatiforme, 68
moléculas de adesão celular, e o desenvolvimento ósseo, 44, 49, 346f, 347f
monóxido de carbono, transporte transplacentário de, 122f, 123
monte pubiano, 274f, 276
morfogenes, 373, 501-504
morfogênese, 56, 74
  de ramificação, 250
morte celular, programada. *Ver* Teoria celular da apoptose, 13
"morte do berço", 313
mórula, 2
mosaicismo, 276, 474
  eritrócito, 138
movimento respiratório, fetal, 208, 207*f*
músculo auricular, 168f
músculo bucinador, 168f
músculo cardíaco, desenvolvimento do, 367, 388
músculo ciliar, 432
músculo de cremaster e fáscia, 282f, 283
músculo cricotireóideo, formação do, 164, 167t, 168f
músculo digástrico, formação do, 167t
músculo do esfíncter pupilar, 433
músculo elevador da glândula tiróide,175
músculo elevador da pálpebra superior, anormal
  desenvolvimento do, 438
músculo elevador do véu palatino, formação do, 167t
músculo esquelético, desenvolvimento do, 364–366
músculo estapédio
  formação do, 167t
músculo estilofaríngeo, formação do, 164, 167t, 168f
músculo estilo-hióideo, formação do, 167t
músculo liso, desenvolvimento do, 366
músculo milo-hióide, formação do, 167t
músculo ocular, 366, 366f
músculo(s). *Ver também músculos específicos*
  acessório, 368
  cardíaco, desenvolvimento do, 367, 388
  anomalias congênitas dos, 367
  esqueléticos, desenvolvimento dos, 364–365
  lisos, desenvolvimento dos, 366
  variações nos, 367
músculos eretores dos pêlos (músculos eretores dos pêlos), 450f, 455
músculos esofagianos, formação dos, 167t
músculos papilares, 305, 312f
mutação genética, 468f, 479–480

N

não-disjunção dos cromossomos, 36, 469, 470f
não-rotação, do intestino médio, 233, 235f
narina única, 197
nariz. *Ver entrada como* Nasal
  bífido, 197
  desenvolvimento do, 186–187, 185f
nascimento(s)
  múltiplo, 136–145 (*Ver também* Gêmeo(s))
  processo do, 126–136, 127f, 128f
néfron(s), desenvolvimento do, 246, 252f
neocerebelo, 405
neonato
  circulação no, 307f
nervo(s)
  abducente, formação do, 421
  acessório, formação do, 422f, 423
  arco faríngeo, 164-168
  arco faríngeo, 422-423
    derivados do, 167t
  coclear, 423
  corda do tímpano, 422, 441
  craniano, 421-422
    componente aferente especial visceral do, 422
    eferente especial visceral (branquial) componentes do, 164
    formação do, 167t
  espinhal, 421
  facial, formação do, 168, 167t, 422
  glossofaríngeo, 168, 167t, 179, 422
  hipoglosso, 179, 423
  laríngeo, 323
    recorrente, 326f
  mielinização, 393
  oculomotor, 422, 438
  olfatório, 187, 423
  óptico, desenvolvimento do, 423
  trigêmeo, 168, 167t, 179, 422, 442
  troclear, formação do, 422
  vago, 423
    formação do, 168, 167t
    ramo laríngeo superior do, formação do, 167t
    vestibular, 423
    vestibulococlear, formação do, 423
neuroblastos, 404
neurocrânio
  cartilaginoso, 352, 353f
  membranoso, 352
neuroectoderma, 78f, 428
neuroipófise, 409
neuroporo caudal, 82, 81t, 82f, 83f, 84f, 388, 391f
  defeito no fechamento do, 398, 401f
neuroporo rostral, 388
neuroporos, 82, 388, 391f
nêurula
  definição de, 2
neurulação, 63-66, 388
  anormal, anomalias congênitas resultantes da, 66
nevus flammeus, 452
Newton, Isaac, 8
nó primitivo, 58
nó sinoatrial, 313, 312f
nódulo atrioventricular, 309f, 312f
nódulos linfáticos, 169
nona semana, 101, 100f, 101f
noretisterona, evitação na gravidez, 487
nós verdadeiros, no cordão umbilical, 131, 133f
notocorda, 59, 63
  desenvolvimento da, 62f
  remanescente da, e cordoma, 63
núcleo caudado, 411, 411f, 412f
núcleo cuneado, 401
núcleo grácil, 401
núcleo haplóide, 20
núcleo olivar, 403f, 404
núcleo pulposo, 350f, 351
número haplóide, 16
nutrientes
  transferência para o embrião, 123
  transporte transplacentário de, 122f

O

odontoblastos, 457
oitava semana, 90, 91f, 94
olho(s)
  anomalias congênitas do(s), 430-433
  desenvolvimento do(s), 79, 428, 429f, 434f
  movimento fetal, 102
  músculos, 364, 366f
oligodendrócitos, 388, 393
oligoidrâmnios, 134
  agenesia renal bilateral e, 252
omento menor, 222
ondas ultra-sônicas, efeitos fetais das, 495
onfalocele, 230, 232f, 233f
oocistos, na toxoplasmose, 493
orelha
  anomalias congênitas do 432–444
  central, 441f, 442
    desenvolvimento do 167t
  desenvolvimento do 438–442, 439f, 441f
  externo 441–442, 441f
  interno 439, 439f
órgão do esmalte, 457
órgão vomeronasal,188
  remanescentes do, 188
ossículos auditivos, 167f, 438, 441f, 445
ossificação, 8
  centro primário de, 101, 344
  centro secundário de, 346
  endocondral, 348f
  intracartilaginosa, 344–349, 348f
  intramembranosa, 344
osso hióide, formação do, 167t
osso rádio, ausência congênita do, 385
osso temporal, processo estilóide do, formação do, 167t
osso(s)
  desenvolvimento do(s), 344–349, 346f–348f
    controle molecular do(s), 344, 346f

ossificação endocondral e, 344–349, 348f
ossificação intramembranosa e, 344, 347f
eixo do, formação do(s), 344
formação intramembranosa do(s), 344
histogênese do(s), 344
osteoblastos, 344
osteócitos, 344
osteoclastos, 344, 460
osteogênese, 344
dos ossos longos, 375
ovários
descida dos, 283
desenvolvimento dos, 250t, 267, 268f, 273f
ovo. *Ver* Ovócio(s)
ovócito(s)
maturação pré-natal do, 21
primário, 21, 267
ovogênese, 17f
anormal, 19f
ovogônia, 21
ovulação
contraceptivos orais e, 20-21, 28
ozazepam, uso durante a gravidez, 491
oxigênio
transporte transplacentário de, 122f

P

padrões de cromatina, 109
padrão de cromatina sexual, 109
palato
desenvolvimento do, 189–190, 188f, 189f
fendido, 190–194, 193f, 194f
primário, 189, 188f, 189f
secundário, 189-190, 190f
paleocerebelo, 405
pálpebra(s)
abertura da, no feto, 104
coloboma da(s), 438
desenvolvimento da(s), 437
ptose da(s), 438
pâncreas
anomalias congênitas do, 223–224
anular, 223–224, 226f, 242
cabeça do, 222
desenvolvimento do, 222, 225f, 227f
histogênese do, 223
tecido acessório do, 224, 236f
Pander, Heinrich Christian, 11
papila (papilas)
circunvaladas, 178, 180f
linguais, desenvolvimento da(s), 180f
papila filiforme, 178
papila foliada, 178
papiledema do disco óptico, 437
paradídimo, 250t
paralisia cerebral, 414, 493
paralisia do esfíncter, com espinha bífida cística, 396
paramétrio, 272
paroóforo, 250t, 272
parte distal, 407
parte intermediária, 408
parte nervosa, 409
parte tuberal, 407
parto, 126–136, 127f, 128f
data provável do, 105
parvovírus B19, como teratógeno, 482t
parvovírus humano B19, como teratógeno, 482t
pé fendido, 384, 383f
pé torto, 385, 384f, 469, 495
pedículo de conexão, *3f*, 48f, 51f, 57f
pedúnculo cerebral, 405, 406f
pele
angiomas da, 452, 463
anomalias congênitas da, 452
desenvolvimento da, 448–451, 448f
glândulas da, 449–451
pelve renal
desenvolvimento da, 250t
pênis
bífido, 278
desenvolvimento do, 250t, 263f, 264f, 275, 274f
duplo, 278
pericárdio
visceral (endocárdio), 297f–298f
pericôndrio, 344
perinatalogia, 107
período alveolar, da maturação pulmonar, 206f, 207f, 208
período canalicular, da maturação do pulmão, 204, 206f, 207f
período crítico, do desenvolvimento, 484f, 485, 485f
período de desenvolvimento, 2
período do saco terminal, da maturação pulmonar, 204–205, 206f
período fetal, 7f, *103f*
décima-sétima a vigésima semana, 102–103
décima-terceira a décima-sexta semana, 101-102, 102f, 103f
definição do, 2
destaques do, 101-105
nona a décima-segunda semana, 101
trigésima a trigésima-quarta semana, 104-105
trigésima-quinta a trigésima-oitava semana, 105, 106f
vigésima-primeira a vigésima-quinta semana, 103-104, 104f
vigésima-sexta a vigésima-nona semana, 104, *105f*
período menstrual
primeiro (menarca), 8
período pós-natal, 6
periósteo, 344
peritôneo visceral do fígado, 222
peritônio, saco menor do. *Ver* Bolsa omental
pérolas de esmalte, 462f
pés
desenvolvimento dos, 375f, 376f
fendidos, 383f, 384
pescoço
anomalias congênitas do, 355, 356f, 357, 358f
peso
no nascimento
baixo, 98, 105
extremamente baixo, 98
tabagismo e, 107, 486
pili torti, 456
pinocitose, transporte placentário via, 122
pirâmides, 401
placa alar, 390, 393f, 395f, 404, 403f, 407f
placa basal, 352, 390, 393f, 395f, 403f
placa coriônica, 118f, 119f, 121
placa neural, 63
e a origem do sistema nervoso, 389f
formação da, 63
placa notocordal, 60
placa pré-cordal, 46, 60
placa uretral, 275
placa vaginal, 272
placas das mãos, 86, 373
placenta, 114–125
acessória, 126–128, 131f
anormalidades da, 128, 132f
após o nascimento, 114, 126, 129f
bidiscóide, 126
como aloenxerto, 124-125
como invasora, estrutura semelhante a um tumor, 125
desenvolvimento da, 114, 115f, 116f
forma da, 116
funções e atividades da, 121
imunoproteção da, 124
metabolismo da, 121
parte fetal da, 114
parte materna da, 114
percreta, 130, 130f
síntese e secreção endócrina na, 124
superfície fetal da, 128, 129f
superfície materna da, 128, 129f
transporte através, 121–124, 122f
de agentes infecciosos, 122f, 124
de anticorpos maternos, 122f
de eletrólitos, 122f, 123
de fármacos e metabólitos de fármacos, 122f, 123
de gases, 122f, 123
de hormônios, 122f, 123
de nutrientes, 122f, 123
de produtos residuais, 122f, 123
por difusão facilitada, 122
por difusão simples, 122
por pinocitose, 122
via eritrócitos, 122
placóides nasais, 181
plagiocefalia, 357
plano axial, *12f*, 13
plano coronal, *12f*, 13
plano frontal, *12f*, 13
plano mediano, *12f*, 13
plano sagital, *12f*
plano transverso, *12f*, 13
pleura
parietal, 204
visceral, 204
plexo cervical, 442
plexo coróide, 403f, 405, 411, 410f, 411f
desenvolvimento do, 405
plexo de Auerbach, 240
plexo dos membros, 378
plexo vascular do couro cabeludo, 90, 90f
pneumócitos, 205
pneumonite, fístula traqueosofagiana e, 202-203
polidactilia, 384f, 385
polidrâmnios, 135, 156

atresia duodenal e, 218
atresia esofagiana /fístula traqueoesofagiana e, 202-203
poliploidia, 470
polisplenia, 226
ponte, desenvolvimento da, 401, 405, 404f
populações da crista neural, 181
portadores de translocação equilibrada, 477
posição anatômica, 13, 12*f*
posicionamento das nádegas, 110f
posterior, com termo descritivo, 12*f*
prega da cauda, 74, 77f
prega neural, 63, 65f, 391f
pregas da uretra, 273f, 275
derivados adultos e remanescentes vestigiais da, 250t
pregas traqueoesofagianas, 200
pregas ungueais, 456
primeira divisão meiótica, 16
primórdio, 2
primórdio facial, 181
primórdio respiratório, 200
primórdio uterovaginal, 269, 271
primórdio vomeronasal, 187
primórdio, definição de, 2
processo costal, 351–352, 351f
processo estilóide, formação do, 167t
processo notocordal, 60, 61f, 63
processo odontoblástico, 457
processo palatino lateral, 190, 190f
processo palatino mediano, 189, 188f, 189f
processo uncinado, 222
processo vaginal, 279
persistente, 284, 284f
processos alveolares, dos dentes, 460
processos ciliares, 432, 437
processos mastóides, 441
proctodeu, 214, 214f, 237, 239f, 242f
produtos residuais, transporte transplacentário de, 122f, 123
proeminência caudal, 13, 75f, 77f, 80, 81t, 90, 88f, 94
proeminência frontonasal, 181, 182f
proeminência nasal, 181
proeminências cranianas, 149
proeminências mandibulares, 166f
proeminências maxilares, 166f
progestógenos/progestinas
como teratógenos, 482t, 487
pronefro, 246, 248
prosencéfalo, 80, 405-409, 407f, 410f. *Ver* Encéfalo anterior
prostaglandina(s)
e o trabalho de parto, 126
proteína da mielina, 393
proteínas Bcl-2, e a espermatogênese, 20
proteínas *homeobox* (HOX), 505
proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), 501
e a gastrulação, 56
e o desenvolvimento cardiovascular, 299
e o desenvolvimento dos membros, 373
e o desenvolvimento ósseo, 346f
proteínas reguladoras complementares, e a imunoproteção placentária,124
proximal, como termo descritivo, 13
pseudo-hermafroditismo, 276
ptose, congênita, 438, 438f
puberdade
definição de, 6
estágio da, 8
ovogênese na, 20
presumível, idade legal da, 8
pulmão(ões)
acessório, 210
agenesia do, 210
anomalias congênitas do, 209f, 210
cistos do, 209, 209f
desenvolvimento do, 203–209
oligoidrâmnio e, 209
hipoplasia, 210
maturação do, 204–209
período alveolar (período fetal tardo para infância) do, 206f, 207f, 205-206
período canalicular (16° a 25° semana) do, 204, 206f, 207f
período do saco terminal (26° semana ao nascimento) do, 204–205, 206f
neonatal, 209

Q

quarta semana, 80, 82f, 85f, 86*f*
queixo, desenvolvimento do, 184
queratinização
distúrbios da, 452
quiasma óptico, 412
quinta semana, 84, 88f

R

radiação ionizante, como teratógeno, 482t, 494
radiação, como teratógeno, 482t, 494
rafe peniana, 275
raios digitais, 86, 373
ramo comunicante branco, 423
ramo laríngeo superior do nervo vago, formação do, 167t
raquisquise, 357, 356f, 414
raquitismo, 349
reação acrossômica, 31, 32f
reação decidual, 45
receptor tirosina quinase, 501, 505-506, 506f
recesso tubotimpânico, 168
recessos costodiafragmáticos, 155, 154f
rede arteriocapilar, 69
rede lacunar, 46
rede ovariana, 250t, 267, 268f
rede testicular, 250t, 265, 268f
reflexo pupilar à luz, 104
região do trígono da bexiga, 258, 260f
relaxamento articular generalizado, 385
Renascença, embriologia na, 9–11
retardo do crescimento intra-uterino
inversão, cromossômica, 477f, 478
tabagismo e, 486
retardo mental, 419
retardo na anáfase, 474
retina
artéria e veia central da, 428, 431f, 434f
coloboma da, 430
desenvolvimento da, 428
retina neural, 428
reto
desenvolvimento do, 237–238, 240f
divisão do, 239f
rim duplo, 258*f*
rim ectópico, 256f, 253
rim em ferradura, 253, 258f
rim pélvico, 253, 256f
rim supranumerário, 256f, 255
rima da glote, 180f
rombencéfalo. Ver Encéfalo posterior
rostral, como termo descritivo, 13, 12*f*
Roux, Wilhelm, 11
Rueff, Jacob, 9*f*
ruptura, definição de, 469

S

saco alveolar, 206
saco amniótico, 83f, 101f, 133
saco aórtico, 291f, 296, 300f–301f, 324f
transformação e derivados adultos do, 325f
saco conjuntival, 434f, 437
saco coriônico
desenvolvimento do, 46, 48f
diâmetro do, medida por ultra-sonografia do, 46, 50f, 114, 118f
fusão com decídua, 116
saco dentário, 458
saco linfático ilíaco, 338f
saco linfático jugular, 338f
saco linfático retroperitoneal, 338f
saco menor do peritônio. *Ver* Bolsa omental
saco nasal, primordial, 185f, 186
saco vitelino
destino da, 136
formação do, 136
primária, 45
secundária, 46
significado do, 136
sacos linfáticos
desenvolvimento dos, 338f
ilíacos, 338f
jugulares, 338f
retroperitoneal 338f
Saint Hilaire, Etienne, 11
Saint Hilaire, Isidore, 11
saliência auricular acessória, 443, 444f
saliências auriculares, 89f, 186f, 442, 445
acessórias, 443, 444f
Samuel-el-Yehudi, 9
sangue, desenvolvimento do, 67f, 68
Schleiden, Mattias, 11
Schwann, Theodor, 11
sebo, 448
segmento broncopulmonar, 204, 210
segmento hepático, da veia cava inferior, 293f, 295
segunda divisão meiótica, 16
na espermatogênese, 20
seio(s)
auricular, 171
branquial, 173.172f, 173f
externo, 173.172f
interno, 173.172f
coronário, 294f, 295f, 301, 306f, 308f–309f, 314f
veia cava superior esquerda persistente e, 295
dérmico espinhal, 395, 399f
frontal, 187

linfático, 337
marginal, 379
maxilar, 187
paranasal, desenvolvimento do, 187, 189f, 355
pericárdico, transverso, 296, 298f
pré-auricular, 443
tireoglosso, 176, 177f
urogenital, 257, 260f
derivados adultos e remanescentes vestigiais do, 250t
seio *venarum*, 301, 308f–309f
seio venoso, 291, 293f–294f, 296, 297f–298f, 300f–301f, 301, 381f
alterações no, 301, 308f–309f
circulação no, 300f–301f
cornos do, 294f, 300f–301f, 308f–309f
septo aorticopulmonar, 305, 308f, 310, 311f, 317
septo atrioventricular, 303f–304f
septo interventricular
parte membranosa do, 311f–312f
parte muscular do, 305, 311f
primordial, 303f
septo lingual, 178
septo mediano ventral, 390
septo pelúcido, 412
septo placentário, 118, 119
septo transverso 74, 76f, 152, 154f, 218, 223f, 299f
septo traqueoesofagiano, 200, 201f, 214
septo urorretal, 237, 239f, 240
septum primum, 299, 303f, 304f, 305f, 306f, 309f, 316f
septum secundum, 299, 303f, 304f, 305f, 307f
sétima semana, 87, 89f
sexta semana, 84, 86-87
Shickel, Theophilus, 11
sífilis
congênitos, 494
e defeitos no nascimento, 482t
sinciciotrofoblasto, 38, 44, 44f
sindactilia, 384f, 385
sindactilia cutânea, 384f, 385
síndrome adrenogenital, 262
síndrome alcoólica fetal, 487
síndrome da criptoftalmia, 438
síndrome da deficiência respiratória, 209
síndrome da displasia ectrodactilia, ectodérmica e fendas, 452
síndrome da faixa amniótica, 135f, 136
síndrome da feminização testicular, 277, 277f
síndrome da hipoplasia do coração esquerdo, 320, 323f
síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), efeitos fetais da, 492
síndrome da insensibilidade androgênica, 277, 277f
síndrome da morte súbita infantil, 313
síndrome da obstrução congênita das vias aéreas superiores (CHAOS), 200
síndrome da pós-maturidade, 106
síndrome da rubéola congênita, 490, 492f
síndrome da transfusão de gêmeo para gêmeo, 138, 141f
síndrome de Angelman, 478, 479t
síndrome de Beckwith-Wiedemann, 479t
síndrome de DiGeorge, 174, 479t
síndrome de Down, 474t, 473f, 475t
síndrome de Hanhart, 180
síndrome de Klinefelter, 476f
síndrome de Klippel-Feil, 355
síndrome de Miller-Dieker, 479t
síndrome de Pierre Robin, 174
síndrome de Prader-Willi, 478, 479t
síndrome de Shprintzen, 479t
síndrome de Treacher Collins, 174
síndrome de Turner, 472, 472f
síndrome de Williams, 479t
síndrome do gene contíguo, 478, 479t
síndrome do miado de gato, 477, 478f
síndrome do primeiro arco, 174, 174f
síndrome do X frágil, 478, 480f
síndrome polonesa, 367
síndrome velocardiofacial, 479t
sinostose
craniana, 414
síntese endócrina, na placenta, 124
sinusóides hepáticos, 220, 291
sistema cardiovascular. *Ver também estruturas cardiovasculares específicas*
desenvolvimento do, 290-337
inicial, 67-68, 296-313
primordial, 68, 68f
Sistema Carnegie de Estagiamento de Embriões, 81t, 92
sistema cava, 338
sistema cromafin, 420
sistema de condução do coração, 312f
sistema endócrino
glândula hipófise
parte glandular da (adenoipófise), 406, 408f, 424
glândula supra-renal, desenvolvimento da, 248f, 253f, 262
sistema esquelético, desenvolvimento do, 345f
sistema excretor. *Ver* Sistema urinário
sistema genital
anomalias congênitas do, 276–279
desenvolvimento do, 264
estágio indiferenciado do, 264
sistema linfático
anomalias congênitas do, 337
desenvolvimento do, 337, 338f
sistema nervoso. *Ver também* Encéfalo; Medula espinhal
autônomo, 423
células no, histogênese das, 394f
origem do, 388
parassimpático, desenvolvimento do, 423
periférico, desenvolvimento do, 420–423
sistema nervoso autônomo, 388, 433
desenvolvimento do, 423
sistema nervoso central. *Ver* Encéfalo; Medula espinhal
sistema portal hepático, 291
sistema reprodutivo. *Ver* Sistema genital
sistema urinário, desenvolvimento do, 246-251
sistema urogenital
estruturas embrionárias, derivados adultos e remanescentes vestigiais do, 250t
sistemas haversianos, 344
Sobre a Formação do Feto (Galeno), 10
sobreviventes da bomba atômica, estudo dos defeitos no nascimento nos, 494
somatopleura, 66
somito
cervical, 155, 155f, 156, 248f
desenvolvimento do, 64f
e o desenvolvimento do esqueleto, 344, 345f
miótomo do, 344, 345f
sonic hedgehog, 501-502, 502f
Spallanzani, Lazaro, 10
Spemann, Hans, 11
Steptoe, Patrick, 11
substância negra, 405
substâncias químicas, como teratógenos, 482t
sulco bulboventricular, 300f
sulco epitalâmico, 405
sulco hipotalâmico, 405
sulco labiogengival, 184-185
sulco laringotraqueal, 180f, 200
sulco limitante, 390
sulco mediano da língua, 180f
sulco nasolacrimal, 181
sulco neural, 63, 65f
sulco óptico, 428
sulco paralingual, 181
sulco primitivo, 58
sulco terminal, 305, 308f–309f
sulco terminal, da língua, 178, 180f
sulco urogenital, 275
sulcos faríngeos, 171
sulcos, cerebrais, 413f
superfecundação, 145
superior, como termo descritivo, 12*f*
suprimento sangüíneo do rim(s), alterações no, 250-251
alterações posicionais do, 250, 254f
anomalias congênitas do, 251–257, 257f–259f
desenvolvimento do, 80, 246–251, 249f, 254f
estudos moleculares do, 253f
doença cística do, 257, 259f
duplo, 258*f*
ectópico, 253, 256f
em ferradura, 253, 258f
hilo do, 250
pélvico, 253, 256f
supranumerário, 255, 256f
surdez, 442
surfactante, 205
surto de crescimento pré-puberal, 8
Sutton, Walter, 11
sutura (craniana), 352, 354f

T

tabagismo, efeito fetal do, 107, 486
tálamo, desenvolvimento do, 405
talidomida, como teratógeno, 382, 382f, 482t, 491
talipes equinovarus, 385, 384f, 495
Talmude, 9
tampão de fechamento, 3*f*, 46, 45f, 47f
tampão do meato, 442
tecido adiposo fetal, 103-104, 105
tecido condróide, 349

linfático, 337
marginal, 379
maxilar, 187
paranasal, desenvolvimento do, 187, 189f, 355
pericárdico, transverso, 296, 298f
pré-auricular, 443
tireoglosso, 176, 177f
urogenital, 257, 260f
derivados adultos e remanescentes vestigiais do, 250t
seio *venarum*, 301, 308f–309f
seio venoso, 291, 293f–294f, 296, 297f–298f, 300f–301f, 301, 381f
alterações no, 301, 308f–309f
circulação no, 300f–301f
cornos do, 294f, 300f–301f, 308f–309f
septo aorticopulmonar, 305, 308f, 310, 311f, 317
septo atrioventricular, 303f–304f
septo interventricular
parte membranosa do, 311f–312f
parte muscular do, 305, 311f
primordial, 303f
septo lingual, 178
septo mediano ventral, 390
septo pelúcido, 412
septo placentário, 118, 119
septo transverso 74, 76f, 152, 154f, 218, 223f, 299f
septo traqueoesofagiano, 200, 201f, 214
septo urorretal, 237, 239f, 240
septum primum, 299, 303f, 304f, 305f, 306f, 309f, 316f
septum secundum, 299, 303f, 304f, 305f, 307f
sétima semana, 87, 89f
sexta semana, 84, 86-87
Shickel, Theophilus, 11
sífilis
congênitos, 494
e defeitos no nascimento, 482t
sinciciotrofoblasto, 38, 44, 44f
sindactilia, 384f, 385
sindactilia cutânea, 384f, 385
síndrome adrenogenital, 262
síndrome alcoólica fetal, 487
síndrome da criptoftalmia, 438
síndrome da deficiência respiratória, 209
síndrome da displasia ectrodactilia, ectodérmica e fendas, 452
síndrome da faixa amniótica, 135f, 136
síndrome da feminização testicular, 277, 277f
síndrome da hipoplasia do coração esquerdo, 320, 323f
síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), efeitos fetais da, 492
síndrome da insensibilidade androgênica, 277, 277f
síndrome da morte súbita infantil, 313
síndrome da obstrução congênita das vias aéreas superiores (CHAOS), 200
síndrome da pós-maturidade, 106
síndrome da rubéola congênita, 490, 492f
síndrome da transfusão de gêmeo para gêmeo, 138, 141f
síndrome de Angelman, 478, 479t
síndrome de Beckwith-Wiedemann, 479t
síndrome de DiGeorge, 174, 479t
síndrome de Down, 474t, 473f, 475t
síndrome de Hanhart, 180
síndrome de Klinefelter, 476f
síndrome de Klippel-Feil, 355
síndrome de Miller-Dieker, 479t
síndrome de Pierre Robin, 174
síndrome de Prader-Willi, 478, 479t
síndrome de Shprintzen, 479t
síndrome de Treacher Collins, 174
síndrome de Turner, 472, 472f
síndrome de Williams, 479t
síndrome do gene contíguo, 478, 479t
síndrome do miado de gato, 477, 478f
síndrome do primeiro arco, 174, 174f
síndrome do X frágil, 478, 480f
síndrome polonesa, 367
síndrome velocardiofacial, 479t
sinostose
craniana, 414
síntese endócrina, na placenta, 124
sinusóides hepáticos, 220, 291
sistema cardiovascular. *Ver também estruturas cardiovasculares específicas*
desenvolvimento do, 290-337
inicial, 67-68, 296-313
primordial, 68, 68f
Sistema Carnegie de Estagiamento de Embriões, 81t, 92
sistema cava, 338
sistema cromafin, 420
sistema de condução do coração, 312f
sistema endócrino
glândula hipófise
parte glandular da (adenoipófise), 406, 408f, 424
glândula supra-renal, desenvolvimento da, 248f, 253f, 262
sistema esquelético, desenvolvimento do, 345f
sistema excretor. *Ver* Sistema urinário
sistema genital
anomalias congênitas do, 276–279
desenvolvimento do, 264
estágio indiferenciado do, 264
sistema linfático
anomalias congênitas do, 337
desenvolvimento do, 337, 338f
sistema nervoso. *Ver também* Encéfalo; Medula espinhal
autônomo, 423
células no, histogênese das, 394f
origem do, 388
parassimpático, desenvolvimento do, 423
periférico, desenvolvimento do, 420–423
sistema nervoso autônomo, 388, 433
desenvolvimento do, 423
sistema nervoso central. *Ver* Encéfalo; Medula espinhal
sistema portal hepático, 291
sistema reprodutivo. *Ver* Sistema genital
sistema urinário, desenvolvimento do, 246-251
sistema urogenital
estruturas embrionárias, derivados adultos e remanescentes vestigiais do, 250t
sistemas haversianos, 344
Sobre a Formação do Feto (Galeno), 10
sobreviventes da bomba atômica, estudo dos defeitos no nascimento nos, 494
somatopleura, 66
somito
cervical, 155, 155f, 156, 248f
desenvolvimento do, 64f
e o desenvolvimento do esqueleto, 344, 345f
miótomo do, 344, 345f
sonic hedgehog, 501-502, 502f
Spallanzani, Lazaro, 10
Spemann, Hans, 11
Steptoe, Patrick, 11
substância negra, 405
substâncias químicas, como teratógenos, 482t
sulco bulboventricular, 300f
sulco epitalâmico, 405
sulco hipotalâmico, 405
sulco labiogengival, 184-185
sulco laringotraqueal, 180f, 200
sulco limitante, 390
sulco mediano da língua, 180f
sulco nasolacrimal, 181
sulco neural, 63, 65f
sulco óptico, 428
sulco paralingual, 181
sulco primitivo, 58
sulco terminal, 305, 308f–309f
sulco terminal, da língua, 178, 180f
sulco urogenital, 275
sulcos faríngeos, 171
sulcos, cerebrais, 413f
superfecundação, 145
superior, como termo descritivo, 12*f*
suprimento sangüíneo do rim(s), alterações no, 250-251
alterações posicionais do, 250, 254f
anomalias congênitas do, 251–257, 257f–259f
desenvolvimento do, 80, 246–251, 249f, 254f
estudos moleculares do, 253f
doença cística do, 257, 259f
duplo, 258*f*
ectópico, 253, 256f
em ferradura, 253, 258f
hilo do, 250
pélvico, 253, 256f
supranumerário, 255, 256f
surdez, 442
surfactante, 205
surto de crescimento pré-puberal, 8
Sutton, Walter, 11
sutura (craniana), 352, 354f

T

tabagismo, efeito fetal do, 107, 486
tálamo, desenvolvimento do, 405
talidomida, como teratógeno, 382, 382f, 482t, 491
talipes equinovarus, 385, 384f, 495
Talmude, 9
tampão de fechamento, 3*f*, 46, 45f, 47f
tampão do meato, 442
tecido adiposo fetal, 103-104, 105
tecido condróide, 349

tecido osteóide, 344
tecido pancreático acessório, 222, 236f
tecido tímico acessório, 175
tecido tireóide lingual, 177
tecido tireoidiano acessório, 177, 178f
tecidos embrionários, origem dos, 49f
tegumento, 405
tela coróide, 405
telencéfalo, 409
temperatura corpórea basal, ovulação e a, 26
tendão central do diafragma
  desenvolvimento do, 152, 154f
  primordial, 74, 149, 151f, 152
tensor do tímpano, 167t, 441
tensor do véu palatino, formação do, 167t
terapia com insulina, efeito fetal da, 490
teratogenicidade, evidências de, 486
teratógeno(s), 482t
  agentes infecciosos e, 482t
  de conhecimento humano, 486-491
  e o período crítico de desenvolvimento humano, 483, 484f
  fármacos como, 482t, 486
  fatores maternos como, 495
  fatores mecânicos como, 495
  relação dose-resposta para, 485
  substâncias químicas ambientais como, 482t
teratologia
  definição de, 6, 468
  termos em, 469
teratoma sacrococcígeo, 59, 60f
terceira semana, 56–71, 83f
terceiro trimestre, 100, 121
terminologia
  descritiva, , 12*f*, 13
  embriológica, 2–6
testículos
  apêndice vesicular do, 273
  descida dos, 269f, 283, 282f
  desenvolvimento dos, 250t, 265–267, 268f
  ectópicos, 283, 284f
  não-descida dos, 283, 284f
  reto, 265, 268f
testosterona, 265
teto, 405
tetraciclina, como teratógeno, 463, 482t, 488
tetralogia de Fallot, 320
tetraploidia, 475
tetrassomia, 474
timo
  histogênese do, 169
  tecido acessório do, 175
Tjio, Joe Hin, 11
tomografia computadorizada, para avaliação fetal, 110
tonsila(s)
  desenvolvimento da(s), 337
  faríngea, 337
  lingual, 337
  palatina, 337
  tubo, 337
torcicolo, congênito, 367-368, 368f
Toxoplasma gondii (toxoplasmose)
  como teratógeno, 482t, 493, 493f
  transmissão através da placenta, 122f
trabalho de parto, 126–136, 127f, 128*f*
trabéculas aracnóideas, 392
trabéculas cárneas, 305, 312f
tranqüilizantes, como teratógenos, 490
transformação mesênquina-epitélio, 299, 365
transfusão fetal intra-uterina, 110
translocação, cromossômica, 477, 477f
transporte ativo, placentário, 121-122
transporte, através da placenta, 121–124, 122f
transposição das grandes artérias, 317–318, 319f
traquéia
  anomalias congênitas da, 202, 203, 203f
  desenvolvimento da, 202
Tratado sânscrito na embriologia, 8
trato urinário, duplicações do, 253, 256f
Treponema pallidum
  como teratógeno, 482t
trigésima sétima semana, 106f
trigésima sexta semana, 106f
trigonocefalia, 357, 358f
trimestre, 100
  definição de, 6
trimetadiona, como teratógeno, 482t, 488
triploidia, 475, 476f
trissomia, 476t
  dos autossomos, 472, 472f
  dos cromossomos sexuais, 472
trissomia do 13, 474t, 475f
trissomia do 18, 474t, 475f
trissomia do 21. *Ver* Síndrome de Down
trofoblasto. *Ver também* Citotrofoblasto; Sinciciotrofoblasto
  crescimento anormal do, 68
  extraviloso, 124
tronco arterioso, 294f, 296, 297f–298f, 300f
  circulação pelo, 300f–302f
  divisão desigual do, 320, 321f
  persistente, 317, 319f
  transformação e derivados adultos do, 325f
tronco pulmonar, 310, 311f, 320f
tronco simpático, 423
tuba auditiva (faringotimpânica), 76, 168, 170f, 171f, 197
tuba faringotimpânica, 76, 168, 170f, 171f, 197, 441
tubas de Falópio. *Ver* Tubas uterinas
tubas uterinas
  ampola das, 23f, 27f
    fecundação nas, 31
  desenvolvimento das, 250t
tubérculo do seio, 269
  derivados adultos e remanescentes vestigiais, 250t
tubérculo genital, 275
tubo cardíaco endocárdico, 68, 297f–299f
tubo laringotraqueal, 200
tubo neural, 389f, 390f
  desenvolvimento do, 63–66, 65f, 388
  não fechamento do, 388 (*Ver também* Defeitos do tubo neural)
tubos cardíacos, 68, 297f–299f
túbulo coletor arqueado, 246, 251f, 252f
túbulo urinífero, 248, 251f
túbulos coletores, 246, 251f, 250t, 252f
túbulos mesonéfricos, 246
  derivados do adulto e remanescentes vestigiais, 250t
túbulos metanéfricos, 246
túbulos seminíferos, 250t, 266, 268f, 269f
tumor, placenta como, 125
tumores de células germinativas, 283
túnica albugínea, 266
túnica vascular do cristalino, 435

U

último período menstrual normal (UPMN), 100
ultra-sonografia
  do batimento cardíaco, 309, 310f
  do embrião, 92, 93f
  do saco coriônico, 114, 118f
  para avaliação fetal, 107
  para determinação da idade, 358
  para estimativa da idade do feto/gestacional, 92, 93f
ultra-sonografia Doppler de fluxo colorido, do cordão umbilical, 131
unha(s)
  ausência de, 456
  deformada, 456, 456f
  desenvolvimento da(s), 456
UPMN. *Ver* Último período menstrual normal.
úraco, 63, 259, 260f
  anomalias congênitas, 259, 261f
  cistos do, 259, 261f
uréia, transporte transplacentário da, 122f
ureter(es)
  anomalias congênitas do, 251–257, 257f–259f
  bífido, 255, 256f
  desenvolvimento do, 246–251, 250t
  ectópico, 255, 259f
ureterostomia, fetal, 110f
uretra
  clitoriana, 276
  desenvolvimento do, 250t, 261, 264f
  esponjosa, 274f, 275
uropatia obstrutiva, 134
uso de álcool
  e anormalidades congênitas, 417, 482t, 487
  e o crescimento fetal, 107, 487
  e o retardo mental, 419, 424
uso de cocaína
  e defeitos ao nascimento, 107, 482t
  e o crescimento fetal, 491
útero
  anomalias congênitas do, 279, 280f
  ausência de, 279
  bicórneo, 279, 280f, 281f
    com corno rudimentar, 279, 280f
  crescimento na gravidez, 125, 126f
  desenvolvimento do, 250t, 272, 273f
  duplo, 279, 280f
  gravídico, 118f
  ligamento redondo do, 283
  septado, 280f
  unicórneo 279, 280f
utrículo, 273
utrículo prostático, 250t, 273
úvula, 190
  fendida, 193, 193f

V
vagina,
  adenocarcinoma de, exposição ao dietilestilbestrol, 488
  anomalias congênitas da, 279
  ausência de, 279
  desenvolvimento da, 250t, 272
válvula(s)
  atrioventricular, desenvolvimento da, 309f, 312f
  cardíaca, desenvolvimento da, 309f, 312, 312f
  da veia cava inferior, 308f–309f
  do forame oval, 299, 303f–304f, 306f
  mitral, desenvolvimento da, 312f
  semilunar, 312
  sinoatrial, 300f–302f
  tricúspide, desenvolvimento da, 312f
vasculogênese, 67–68, 67f
vasos coriônicos, 116f, 128, 129f, 132f
vasos sangüíneos
  anastomose no feto, 138
  desenvolvimento dos, 67–68, 67f, 290–296, 293f–294f, 321–326, 329f, 330f
Veia(s)
  associadas ao coração, desenvolvimento das, 290–295, 293f–294f
  ázigos, 292, 293f, 294f
    lobo, 209
  braquiocefálica, esquerda, 292, 293f–294f, 301
  cardinal, 300f–301f, 381f
    anterior, 291-293, 293f-294f, 295, 300f, 301, 306f
    comum, 151f, 290, 291-292, 293f–294f, 295–296, 297f, 300f
    desenvolvimento das, 291–292, 293f–294f
    posterior, 68f, 249f, 291–292, 291f, 293f–294f, 300f
  endometrial, 119
  espermática, 293f
  gonadal, 293f
  hemiázigos, 293f
  hepática, 293f, 295, 328, 332f–333f, 334f, 335f
  hipogástrica, 293f
  ilíaca
    comum, 293f
    externa, 293f
    interna, 293f
  jugular, 293f
  oblíqua, 293f, 294f
  ovariana, 293f
  portal, desenvolvimento da, 294f, 307f
  pulmonar, 305, 306f–307f
    primordial, 309f
  renal
    acessória, 251, 254f
    desenvolvimento da, 293f
  sacral, mediana, 293f
  subcardinal, 295, 293f
  subclávia, 293f
  supracardinal, 293f, 295
  supra-renal, desenvolvimento da, 293f
  umbilical, 222, 290, 297f, 300f–301f, 306f, 328, 381f
    derivados do adulto, 307f
    desenvolvimento da, 293f–294f
    transformação da, 294f
  vitelina, 290, 291, 297f, 300f–301f, 381f
    desenvolvimento da, 293f–294f
ventral, como termo descritivo, 12*f*, 13
ventrículo comum, 315, 373f
ventrículo único, 315
ventrículos
  cardíacos, 296
  desenvolvimento dos, 297f, 302f–303f
  primordial, posicionamento do, 305, 310f–312f
verniz caseosa, 103
vértebras, variação no número de, 352
vesícula(s)
  do cristalino, 428
  encefálica, 4*f*, 81t, 393, 408f, 410f
  óptica, 405, 428
  ótica, 440f
  telencefálica, 405
    destino da, 136
vesícula biliar, desenvolvimento da, 221
vesículas encefálicas
  primárias, 392f, 399
  secundárias, 392f, 399
vestíbulo aórtico, 308f, 312, 311f
vestígios branquiais, 172f, 173-174, 174f
Via de sinalização Wnt, 502-503
viabilidade
  de gêmeos conjugados, 144
  dos fetos, 98
vias de sinalização
  de desenvolvimento, e defeitos ao nascimento, 481
  e o desenvolvimento ósseo, 344
vias de sinalização de desenvolvimento, 481
vigésima quinta semana, 103-104, 104f
vigésima semana, 133f
vilosidades aracnóideas, 405, 416
vilosidades coriônicas
  desenvolvimento das, 69, 70f
  primária, 46, 48f, 49, 50f, 69
  ramificadas (terminais), 71, 119f, 120f, 121
  secundária, 69, 70f, 71
  terciárias, 69, 68f
  tronco (ancoragem), 71, 118, 119f, 129f
vírus *coxsakie*, transporte transplacentário do, 123
vírus da encefalite eqüina venezuelana, como teratógeno, 482t
vírus da rubéola
  como teratógeno, 482t, 491
    no desenvolvimento da orelha, 442
    no desenvolvimento dos olhos, 436–437, 437f
  infecção congênita com o, 490, 492f
  transporte transplacentário do, 122f
vírus da varicela, 492
  como teratógeno, 482t
vírus herpes simples, como teratógeno, 482t
vírus imunodeficiência da humana (HIV)
  infecção, efeito fetal do, 492-493
vírus, transporte transplacentário de, 122f
viscerocrânio
  cartilaginoso, 353, 353f
  membranoso, 355
vitamina(s), transporte transplacentário de, 122f
vôlvulo, do intestino médio, 233
von Baer, Karl Ernst, 11
von Beneden, Eduard, 11

W
warfarina, como teratógeno, 482t, 488
Watson, James, 11
Wharton, geléia de, 131, 133f
Wilmut, Ian, 13
Winiwarter, Felix von, 11
Wolff, Caspar Friedrich, 10

Z
zigosidade, em gravidez de gêmeos, 140
zigoto
  clivagem do, 36, 37f
    definição de, 2
zona de atividade polarizante, 373
zona equatorial do cristalino, 473
zona fasciculada, 262, 264f
zona glomerulosa, 262, 264f
zona intermediária, 388
zona pelúcida, 21
zona ventricular, 388

Outras maneiras fáceis de receber informações sobre nossos lançamentos e ficar atualizado.

- ligue grátis: **0800-265340** (2ª a 6ª feira, das 8:00h às 18:30 h)
- preencha o cupom e envie pelo correios (o selo será pago pela editora)
- ou mande um e-mail para: **info@elsevier.com.br**



ELSEVIER

Nome: _____

Nasc. ___/___/___ ❑ Masc. ❑ Fem. E-mail: _____

Endereço residencial: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ Tel.: _____ Fax: _____

Instituição: _____

CPF/CGC: _____

Costuma comprar livros através de: ❑ Livrarias ❑ Congressos ❑ Mala direta ❑ Internet

Sua área de interesse é:

❑ Livros importados Área: _____

❑ Livros em Português Área: _____

ELSEVIER

CARTÃO RESPOSTA
Não é necessário selar

O selo será pago por
Elsevier Editora Ltda.

Cartão Resposta
050120048-7/2003-DR/RJ
Elsevier Editora Ltda
CORREIOS

20299-999 - Rio de Janeiro - RJ

Impressão e Acabamento

Geográfica editora

Embriologia Clínica

8ª EDIÇÃO

KEITH L. MOORE, PHD, FIAC, FRSM
T.V.N. PERSAUD, MD, PHD, DSC, FRCPATH (LOND.)

• **Cobertura abrangente** examina todos os aspectos do desenvolvimento humano, apresenta uma visão de como os órgãos e sistemas se desenvolvem a cada semana e a cada etapa, quando e porque ocorrem anormalidades e quais são os papéis da placenta e das membranas fetais no desenvolvimento.

• **NOVO! Extraordinárias animações** on-line capturam nitidamente os principais processos de desenvolvimento.

• **Atualizações abrangentes** refletem os últimos avanços, incluindo fertilização *in vitro*, clonagem e o papel dos genes no desenvolvimento humano.

• **Novos colaboradores** oferecem modernas perspectivas nos conhecimentos mais atuais.

• **Mais de 1.400 fotos** e ilustrações tornam mais fácil a compreensão do material.

• **Perguntas e respostas de revisão** testam o seu conhecimento e te ajudam a se preparar para as provas.

A compra deste livro dá acesso gratuito ao **www.studentconsult.com,** um site em inglês com textos para pesquisa, que disponibiliza o conteúdo original do livro e links para material adicional de referência.

Dr. Moore foi o primeiro a receber em 2007 o "Henry Gray/Elsevier Distinguished Educator Award" o mais alto prêmio da American Association of Anatomists de excelência em educação de anatomia humana para estudantes e graduados em medicina e odontologia, uma evidência de sua magistral habilidade de ensinar, o que torna o **Embriologia Clínica 8ª edição** uma ferramenta efetiva de aprendizado deste complexo assunto.

SAUNDERS
ELSEVIER

Classificação de Arquivo Recomendada
EMBRIOLOGIA

Visite o site
www.elsevier medicina.com.br
e conheça nossos lançamentos

ISBN: 978-85-352-2662-1
9 788535 226621