

# Introdução ao estudo da Embriologia: Histórico, importância e relação com outras disciplinas

Prof<sup>a</sup>. Marta G. Amaral, Dra.  
Embriologia molecular

# **Etapas do desenvolvimento**

**Pré-natal**

**Pós-natal**

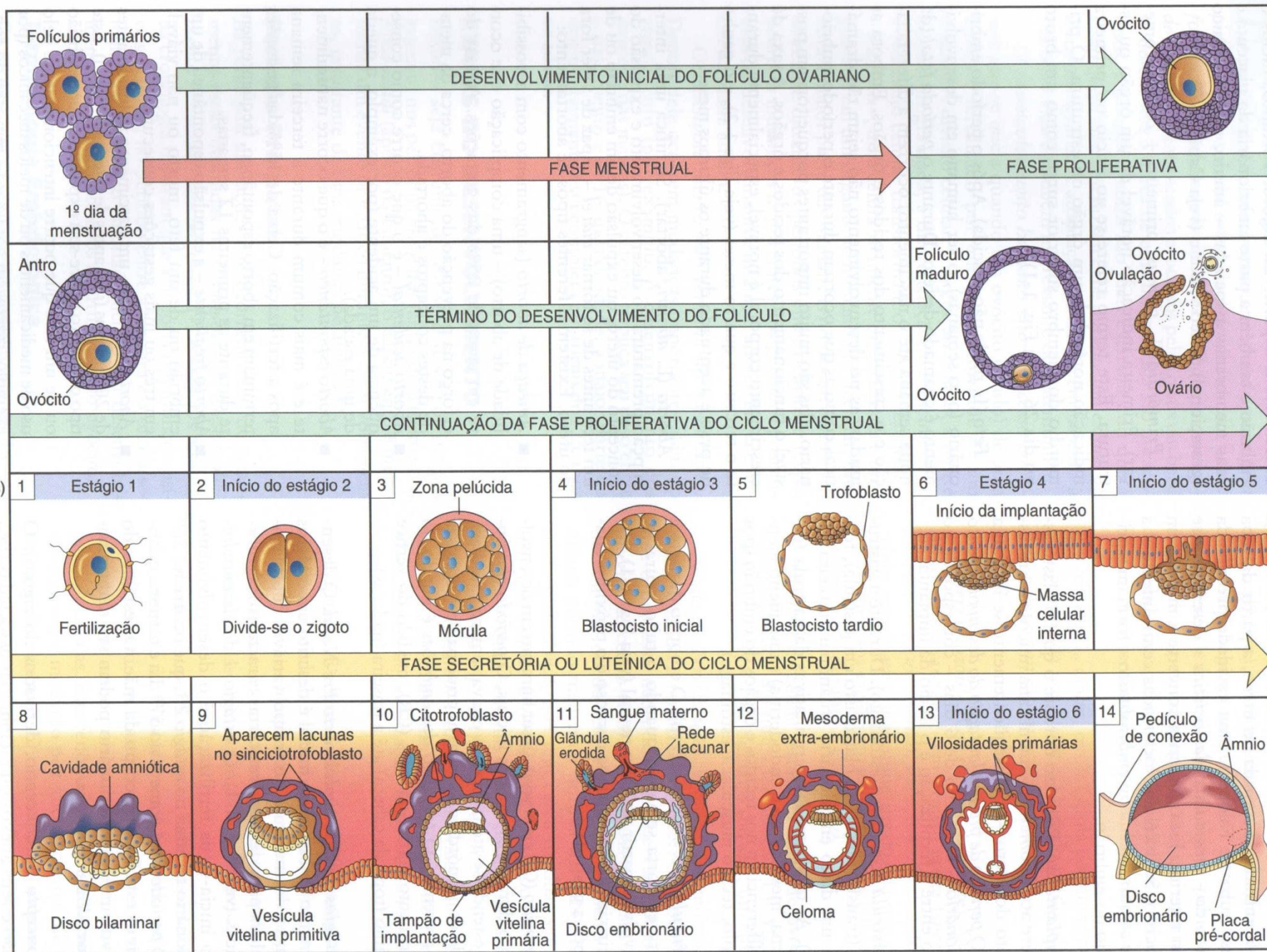
# Desenvolvimento pré-natal

O desenvolvimento embrionário foi classificado pelo **Sistema Carnegie** e apresenta 23 estágios

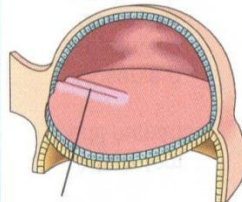
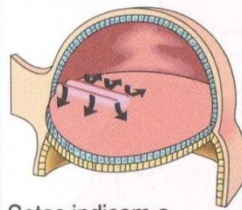
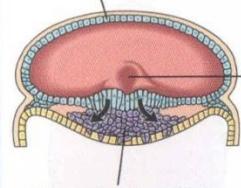
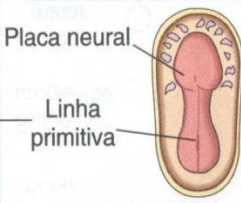
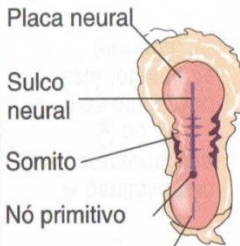
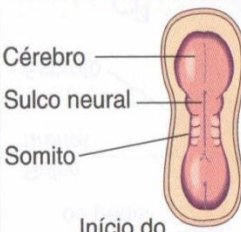
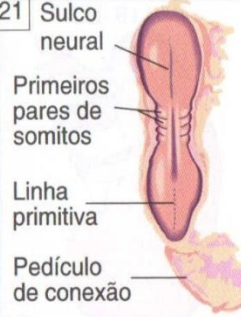
## Período pré-natal

- estágio 1 → fertilização
- estágio 2 → zigoto
- estágio 3 → blastocisto
- estágio 4 → implantação
- estágio 23 → término do desenvolvimento embrionário 56º dia
- período fetal → começa no 57º e vai até o nascimento




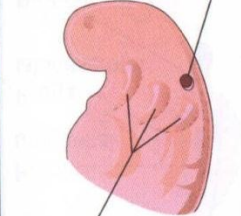
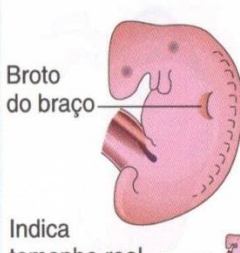
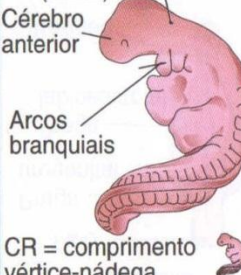
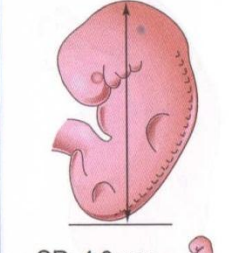
**CRONOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO PRÉ-NATAL HUMANO**  
1ª À 6ª SEMANA



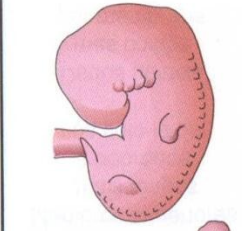
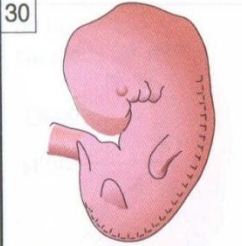
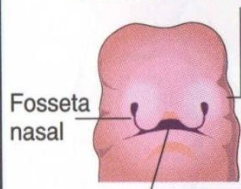
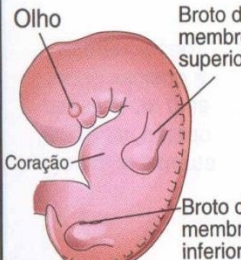
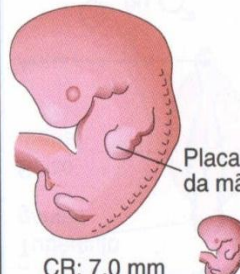
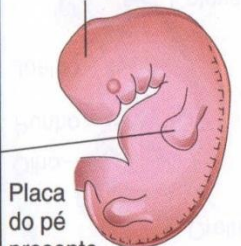
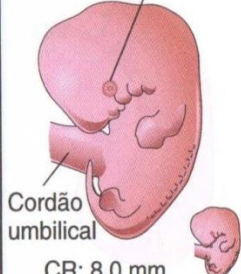
3

<p>15</p> <p>Primeira menstruação não ocorrida</p>  <p>Linha primitiva</p>	<p>16 Início do estágio 7</p>  <p>Setas indicam a migração de células mesenquimais.</p>	<p>17 Embrião trilaminar</p> <p>Âmnio</p>  <p>Migração de células da linha primitiva</p>	<p>18 Início do estágio 8</p> <p>Placa neural</p> <p>Linha primitiva</p>  <p>Comprimento: 1,5 mm</p>	<p>19</p> <p>Placa neural</p> <p>Sulco neural</p> <p>Somito</p> <p>Nó primitivo</p> <p>Linha primitiva</p> 	<p>20 Início do estágio 9</p> <p>Cérebro</p> <p>Sulco neural</p> <p>Somito</p> <p>Início do desenvolvimento da tireóide</p> 	<p>21 Sulco neural</p> <p>Primeiros pares de somitos</p> <p>Linha primitiva</p> <p>Pedículo de conexão</p> 
--	--	---	---	---	--	---

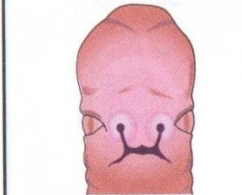
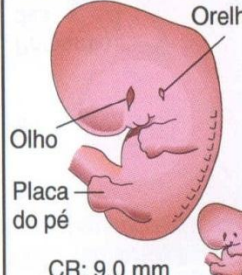
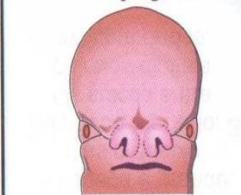
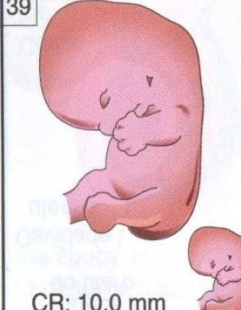
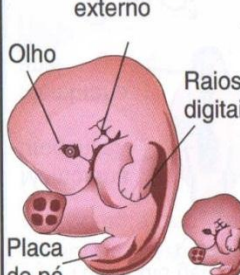
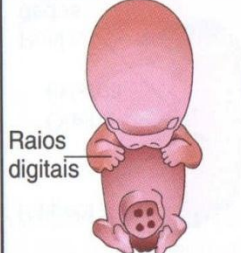
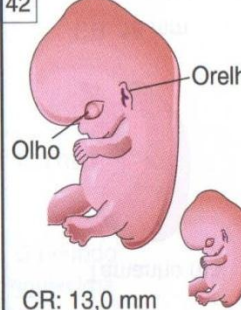
4

<p>22 Início do estágio 10</p> <p>Coração começa a bater</p>  <p>Pregas neurais se fundem.</p>	<p>23 Neuroporo rostral</p> <p>Primórdio do olho e da orelha presentes.</p> <p>Neuroporo caudal</p> 	<p>24 Início do estágio 11</p> <p>Eminência cardíaca</p> <p>Neuroporo rostral se fecha.</p> <p>2 pares de arcos faríngeos</p> 	<p>25 Fosseta ótica</p>  <p>3 pares de arcos faríngeos</p>	<p>26 Início do estágio 12</p> <p>Broto do braço</p> <p>Indica tamanho real</p> 	<p>27 Região da fosseta ótica (orelha)</p> <p>Cérebro anterior</p> <p>Arcos branquiais</p> <p>CR = comprimento vértice-nádega</p> 	<p>28 Início do estágio 13</p>  <p>CR: 4,0 mm</p>
--	---	---	--	---	---	--


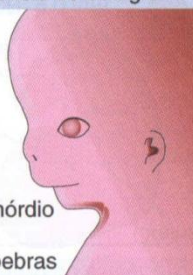

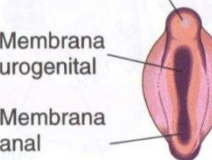
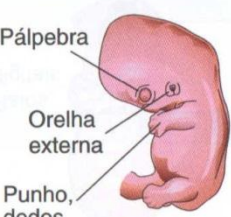

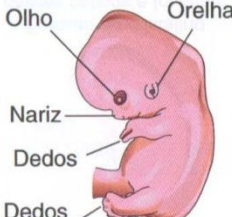
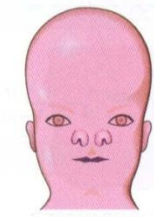
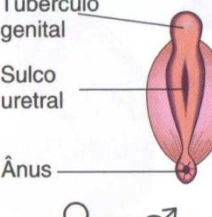
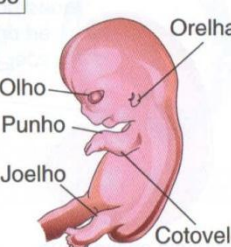
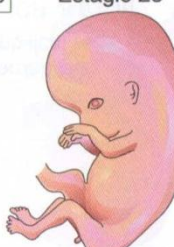
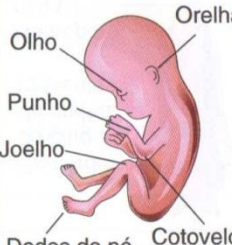
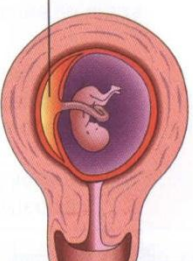
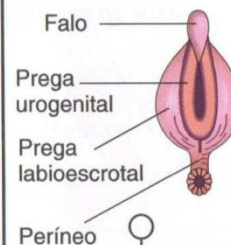

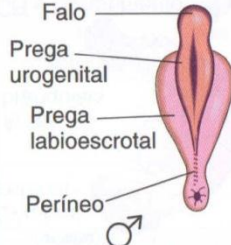



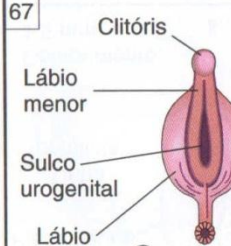
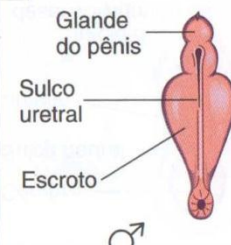

5

<p>29</p>  <p>CR: 5,0 mm</p>	<p>30</p>  <p>Fosseta do cristalino, cálices ópticos e fossetas nasais se formando.</p>	<p>31 Olho em desenvolvimento</p> <p>Fosseta nasal</p> <p>Boca primitiva</p> 	<p>32 Início do estágio 14</p> <p>Olho</p> <p>Broto de membro superior</p> <p>Coração</p> <p>Broto de membro inferior</p> 	<p>33 Início do estágio 15</p> <p>Placa da mão</p> <p>CR: 7,0 mm</p> 	<p>34 Vesículas encefálicas distintas</p> <p>Placa do pé presente</p> 	<p>35 Olho</p> <p>Cordão umbilical</p> <p>CR: 8,0 mm</p> 
---	--	--	---	---	--	---

6

<p>36</p>  <p>Cavidades oral e nasal confluentes</p>	<p>37 Início do estágio 16</p> <p>Orelha</p> <p>Olho</p> <p>Placa do pé</p> <p>CR: 9,0 mm</p> 	<p>38 Cabeça grande</p>  <p>Lábio superior e nariz formados</p>	<p>39</p>  <p>CR: 10,0 mm</p>	<p>40 Meato acústico externo</p> <p>Olho</p> <p>Raios digitais</p> <p>Placa do pé</p> 	<p>41 Início do estágio 17</p> <p>Raios digitais</p> <p>Vista ventral</p> 	<p>42</p> <p>Orelha</p> <p>Olho</p> <p>CR: 13,0 mm</p> 
--	---	--	---	---	---	--

CRONOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO PRÉ-NATAL HUMANO  
7ª À 38ª SEMANAS

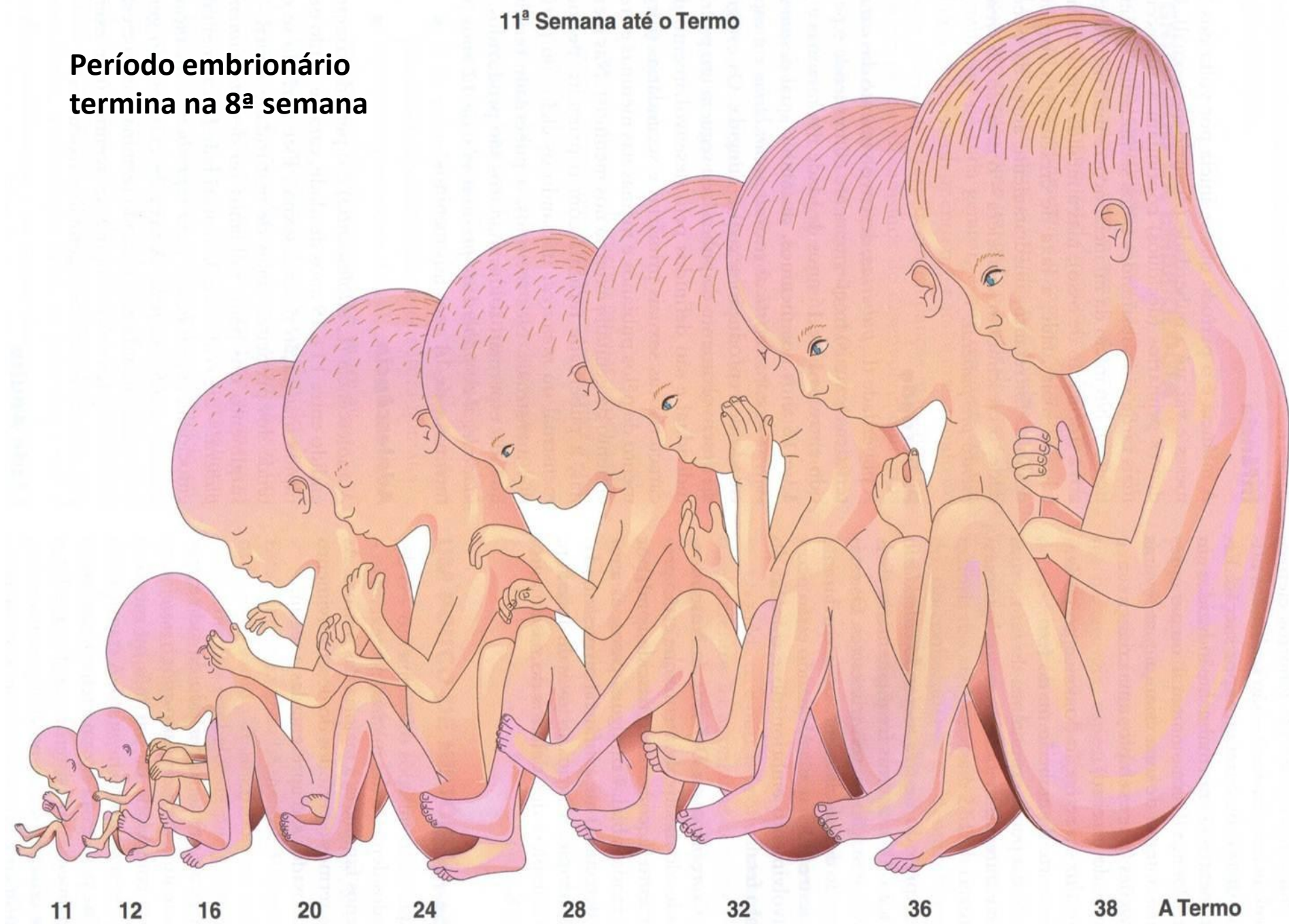
IDADE (semanas)	43	44	45	46	47	48	49
7	<p>Tamanho real</p>  <p>CR: 16 mm</p>	<p>Início do estágio 18</p>  <p>Primórdio das pálpebras</p>	<p>A cabeça é grande, mas o queixo é pouco formado. Os sulcos entre os raios digitais indicam dedos.</p>	 <p>Parede do útero Saco amniótico Cavidade uterina Córion liso</p>	<p>Tubérculo genital</p>  <p>Membrana urogenital Membrana anal</p> <p>♀ ou ♂</p>	<p>Início do estágio 19</p>  <p>Pálpebra Orelha externa Punho, dedos fusionados</p>	<p>Tamanho real</p>  <p>CR: 18 mm</p>
8	<p>Membros superiores mais longos e dobrados nos cotovelos. Dedos nítidos, mas unidos por membrana.</p>	 <p>Olho Orelha Nariz Dedos Dedos do pé</p>	<p>Início do estágio 21</p>  <p>Testa grande</p>	<p>Estágio 21</p> <p>Genitália externa ainda em estado assexuado, mas tendo iniciado a diferenciação.</p>	<p>Início do estágio 22</p>  <p>Tubérculo genital Sulco uretral Ânus</p> <p>♀ ou ♂</p>	 <p>Orelha Olho Punho Joelho Cotovelo Dedos do pé</p>	<p>Estágio 23</p>  <p>CR: 30 mm</p>
9	<p>Início do período fetal.</p>	 <p>Orelha Olho Punho Joelho Dedos do pé Cotovelo</p>	<p>Placenta</p> 	<p>Genitália</p>  <p>Falo Prega urogenital Prega labioescrotal Períneo</p> <p>♀</p>	 <p>CR: 45 mm</p>	<p>Genitália</p>  <p>Falo Prega urogenital Prega labioescrotal Períneo</p> <p>♂</p>	 <p>CR: 50 mm</p>
10	<p>A face tem perfil humano. Observe o crescimento do queixo comparado ao dia 44.</p>		 <p>Orelhas ainda mais baixas que o normal.</p>	<p>Clitória</p>  <p>Lábio menor Sulco urogenital Lábio maior</p> <p>♀</p>	<p>A genitália tem características ♀ ou ♂ mas ainda não está totalmente formada.</p>	<p>Glande do pênis</p>  <p>Sulco uretral Escroto</p> <p>♂</p>	 <p>CR: 61 mm</p>

# Período pós-natal

- Lactância: 1º ano
- Infância: 13º mês
- Puberdade: ♀ 12-15 anos, termina na menarca  
♂ 13-16 anos, termina com a produção de espermatozoides maduros
- Adolescência: 11-19 anos, maturação física, mental, emocional e sexual
- Idade adulta: 18-21 anos, o crescimento ósseo se completa entre 21-25 anos.

11ª Semana até o Termo

Período embrionário  
termina na 8ª semana





# **Embriologia**

estuda os embriões

## **Anatomia do desenvolvimento**

parte da embriologia que estuda às mudanças sofridas por células, tecidos, órgãos e o corpo como um todo a partir da célula germinativa até o adulto.

## **Teratologia**

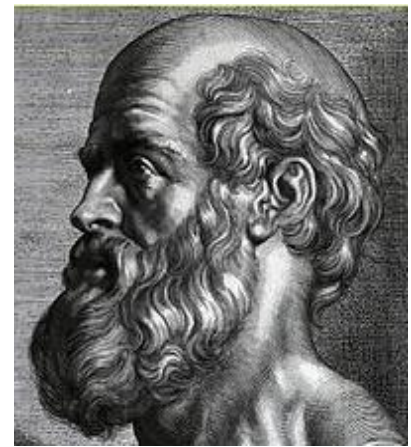
estuda o desenvolvimento anormal, causado por fatores genéticos e/ou ambientais.

# Linha do tempo

- **3.000 a.C. egípcios** incubavam ovos de pássaros acreditavam que a alma entrava na criança ao nascimento, através da placenta.
  
- **1416 a.C. os hindus escreveram o *tratado Sânscrito***

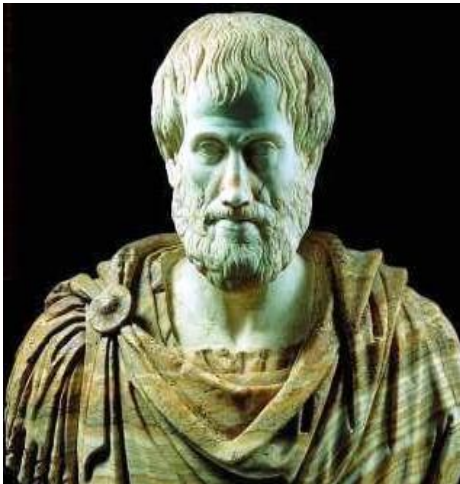
“ Da conjugação de **sangue e sêmen** o embrião começa sua existência. Durante o período favorável para a concepção, após o intercuro sexual, torna-se um *Kalada* (embrião 1 dia). Após sete noites, se torna uma vesícula´. Após uma quinzena, se torna uma massa esférica. Depois de dois meses, surgem as regiões dos membros.”

- 460 – 377 a.C. o grego **Hipócrates de Cos**, escreveu:



“ 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 encontrará exatamente como eu digo, pois a **natureza da ave pode ser comparada à do homem.**”

- 384 -322 a.C. o grego **Aristóteles de Estagira** escreveu o **primeiro tratado de embriologia** descrevendo o desenvolvimento do pinto e de outros embriões.



- **Aristóteles** acreditava que o **embrião era fruto do sangue menstrual após a ativação pelo sêmen masculino**; após formava uma massa amorfa com alma nutritiva e todas as partes do corpo.
  
- 130-201 a.C o grego **Claudius Galegus**, médico e cientista de Roma, escreveu o livro ***Sobre a formação do feto***, contando o **desenvolvimento e a nutrição dos fetos e as estruturas conhecidas como alantoide, âmnio e placenta**.

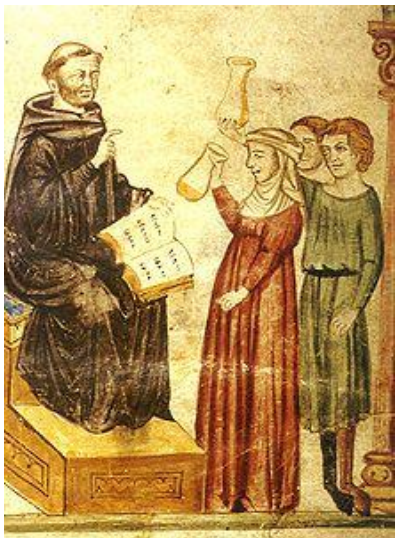


- 2 séculos d.C. o médico judeu **Samuel-ha-Yehudi**, descreveu no **Talmude**, seis estágios na formação do embrião a partir de uma “**coisa amorfa, enroscada**”.

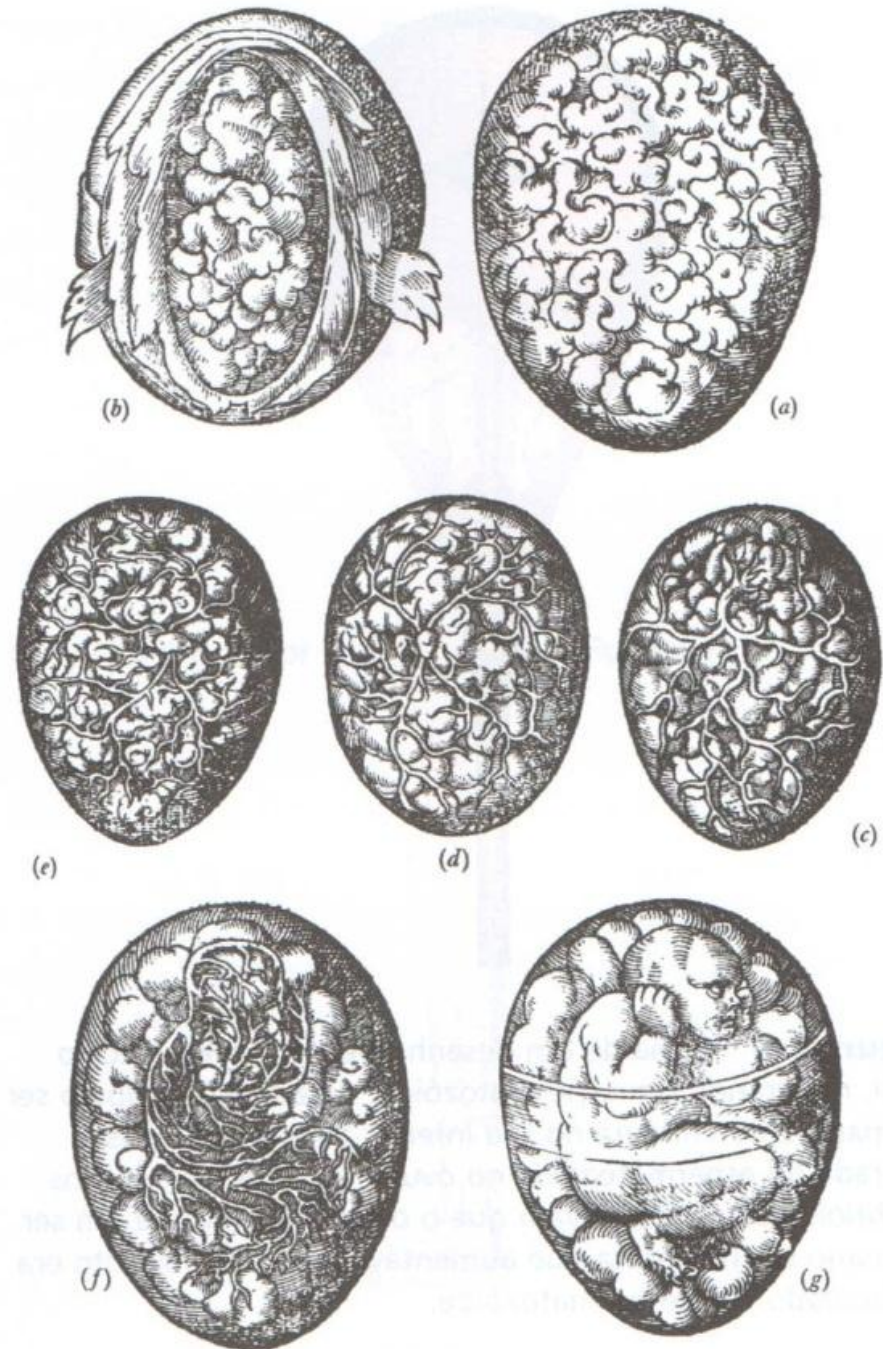
Os rabinos acreditavam que:

- Os ossos e tendões, as unhas, a medula e o branco do olho eram derivados do pai “o qual semeia o branco”
- A pele, a carne, o sangue e o cabelo eram derivados da mãe, “ a qual semeia o vermelho”

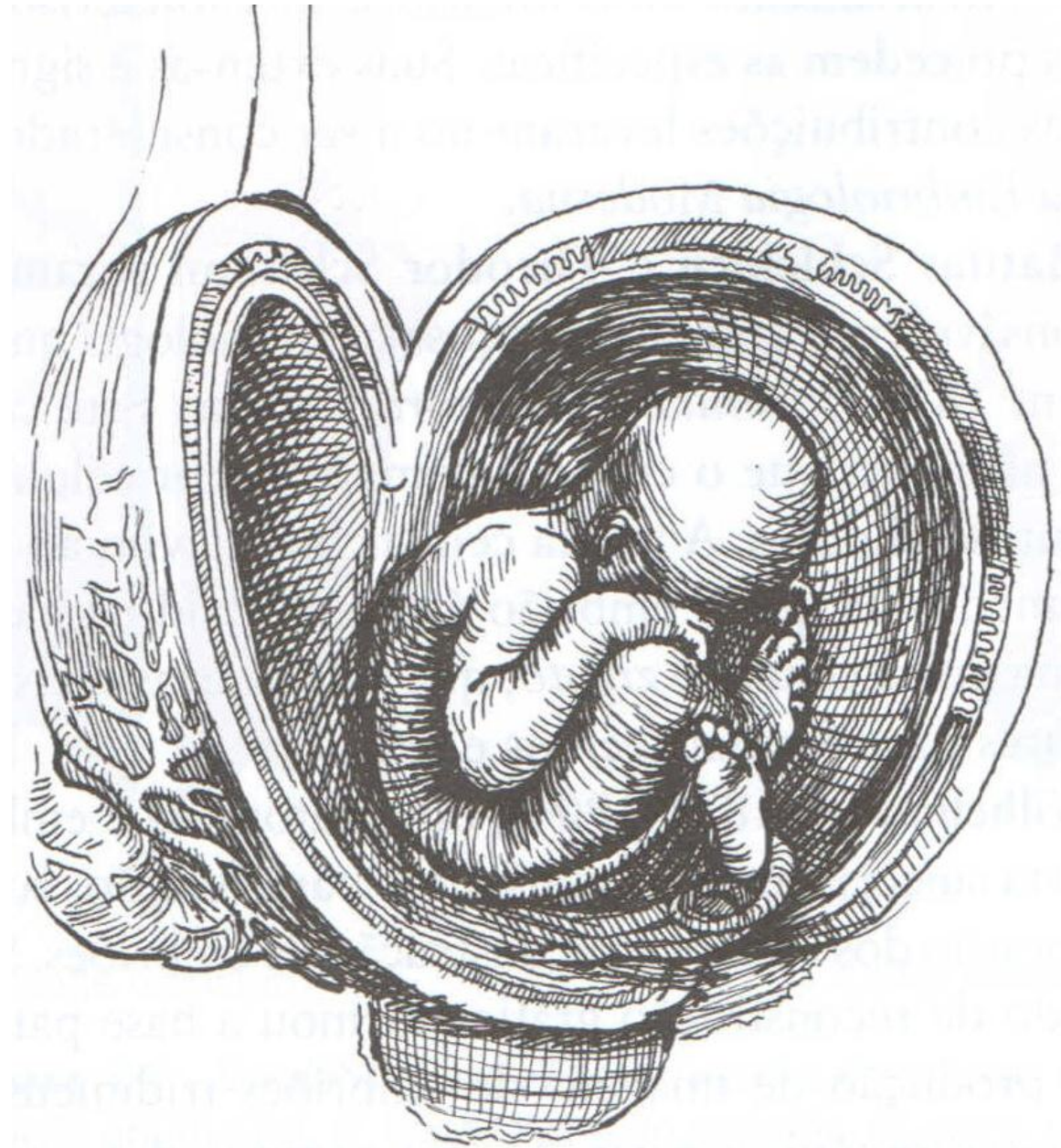
- 7 séculos d.C no **Corão**, está citado que os humanos são produzidos por uma **mistura de secreções do homem e da mulher**. O organismo resultante se fixa no útero como uma semente, seis dias após o início de seu desenvolvimento, descreve que tem aparência de sanguessuga.
- 1020-1087 d.C **Constantinus Africanus de Salerno**, médico na Tunísia e depois na Itália, escreveu o tratado *De Humana Natura*, onde **descreveu a composição e a sequência do desenvolvimento embrionário em relação aos planetas e cada mês durante a gestação**.



Em 1554, Jacob Rueff no *De Conceptu et Generatione Hominis*, ilustrou o feto se desenvolvendo no útero a partir de um coágulo de sangue e sêmen.



- 1452-1519  
**Leonardo da Vinci** desenhou dissecções de útero grávido contendo um feto.
- Introduziu os parâmetros quantitativos através das medidas do crescimento pré-natal.





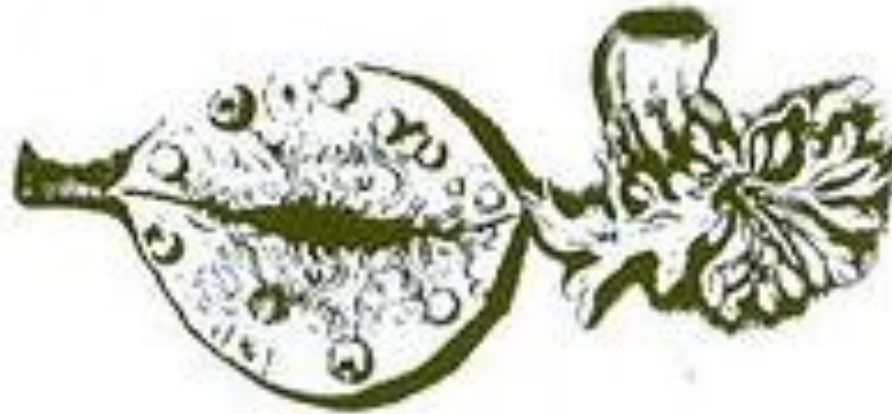
# Revolução embriológica

- Em 1651, Harvey publicou, *De Generatione Animalium*



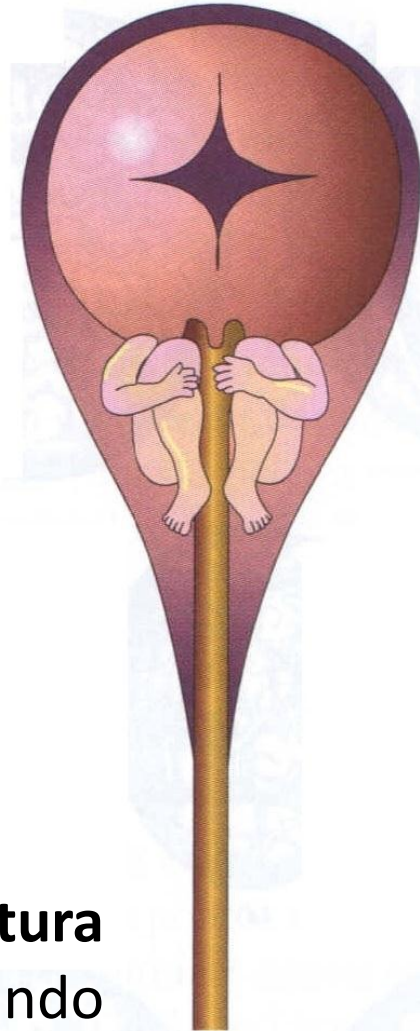
Dizia que a semente masculina, após a entrada no útero, sofria metamorfose, transformando-se em uma substância semelhante a um ovo, a partir da qual o embrião se desenvolvia.

- Em 1672, o holandês **Regnier de Graaf** estudou úteros de coelhas e concluiu que as pequenas câmaras (blastocisto) no seu interior não poderiam ser secretados pelo útero, sugeriu que vinham de órgãos que ele chamou de ovários.



ovário desenhado por Graaf

Em 1677, **Johan Ham van Arnheim** estudante de medicina e **Anton van Leeuwenhoek**, usaram o microscópio e observaram pela primeira vez o espermatozoide humano.



Achavam que o **espermatozoide continha uma miniatura do ser humano pré-formado** e que este cresceria quando fosse depositado no trato genital feminino.

**Homúnculo**

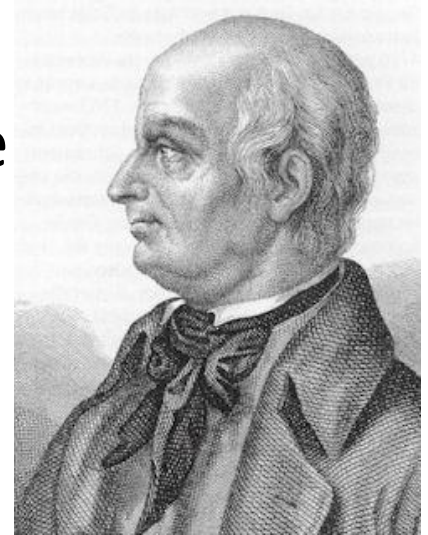
▪ Em 1759, **Caspar Friedrich Wolff** Refutou a ***teoria da pré-formação***. Propôs o ***conceito das camadas***, onde o que chamamos de zigoto, produz camadas de células (disco embrionário). Em seu doutorado descreveu a ***Theoria Generationis***, que serviu de base para a ***teoria da epigênese***, onde o desenvolvimento resulta do crescimento e diferenciação celular.



- **Lazaro Spallanzani**, em 1775, esclareceu a formação do embrião.

Demonstrou que o óvulo e o espermatozoide são necessários para o desenvolvimento de um embrião.

Fez inseminação artificial em cães.



- Em 1817, **Heinrich Christian Pander**



Em seu doutorado descreveu as **três camadas germinativas** e as denominou de *blastoderma*.

- Em 1827, **Karl Ernst von Baer**  
**“Pai da Embriologia Moderna”**  
Contribuiu com conhecimentos  
sobre a origem dos tecidos e órgãos  
originados das camadas germinativas



- Depois em 1839, veio a ***teoria celular***, proposta por **Mattias Schleiden** e **Theodor Schwann**

Concluíram que o embrião se desenvolve a partir de uma única célula o ***zigoto***.

**A teoria celular mudou a concepção do desenvolvimento embrionário e da hereditariedade**

- **Wilhelm His** (1831-1904), aperfeiçoou as técnicas de fixação, corte e coloração dos tecidos e reconstrução de embriões, formando a base para a produção de imagens tridimensionais, estereoscópicas e geradas por computador.
- **Hans Spemann** em 1935 recebeu o prêmio Nobel, por sua descoberta do *fenômeno da indução primária*, como um tecido determina o destino de outro.





- Robert G. Edwards e Patrick Steptoe em 1978, desenvolveram a *técnica de fertilização in vitro* (FIV)



# Genética e desenvolvimento humano

- **1859** - **Darwin** escreveu sobre a origem das espécies.
- **1865** - **Mendel** descreveu os princípios da hereditariedade
- **1878** - **Flemming** observou os cromossomos e sugeriu seu provável papel na fecundação.
- **1883** - **von Beneden** revelou que células germinativas tinha número reduzido de cromossomas
- **1902**- **Sutton e Boveri** declararam que os cromossomos eram os responsáveis pelos princípios da hereditariedade de Mendel
- **Garrod** relatou a *alcaptonúria* (autossômica recessiva), age no metabolismo da tirosina.
- **1912** - **von Winiwarter** observou 47 cromossomos na célula.
- **1923** - **Painter** disse que eram 48 cromossomos
- **1956** - **Tjio e Levan** relataram ser 46 cromossomos.
- **1953** - **Watson e Crick** decifraram o DNA
- **2000** - o genoma humano foi sequenciado.

# Embriologia X Genética

- Os conceitos de genótipo e fenótipo aproximaram a embriologia da genética



- Em 1940, se uniram depois da descoberta que os **genes codificam proteínas.**

# Biologia molecular do desenvolvimento humano

Poderemos descobrir quando e onde os genes selecionados são ativados e expressos no embrião durante o desenvolvimento normal e anormal.

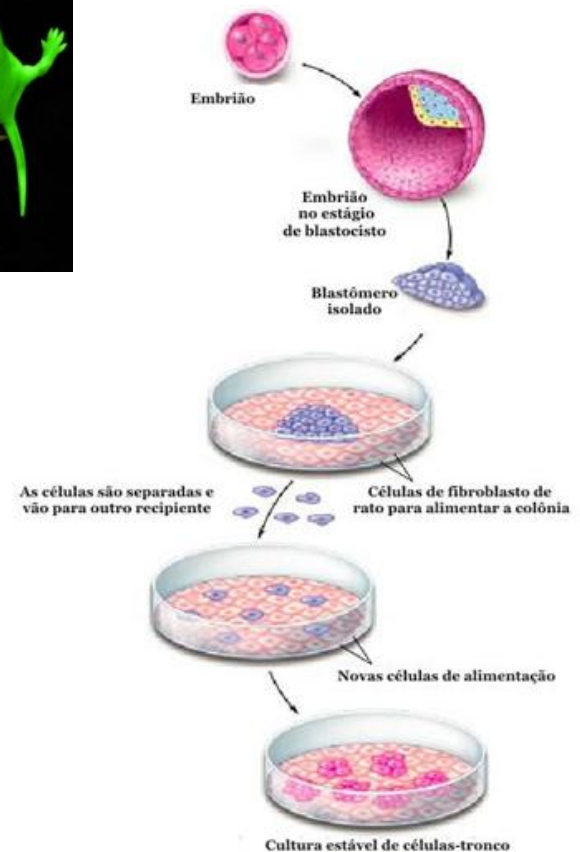
- ❖ Estudo da regulação genética da morfogênese
- ❖ Expressão regional e temporal de genes específicos
- ❖ Como as células formam as partes do embrião

# Técnicas usadas

- Tecnologia do DNA recombinante,
- Produção de animais transgênicos,



- Produção de células tronco,
- Clonagem de animais



# Reguladores do desenvolvimento embrionário

- **Ácido retinóico endógeno:** ativa a transcrição para genes específicos que estabelecem os padrões embriológicos.
- **Genes com homeobox (HOX):** em 1995 os cientistas receberam o Nobel para Fisiologia
  - **Encontrado nos vertebrados.**
  - **Tem sequência e ordem altamente preservadas**
  - **Responsável pela disposição espacial dos segmentos do corpo**

# Genes homeobox

**Tabela 8-5** Exemplos de Doenças Associadas a Mutações Homeobox em Seres Humanos

Nome	Características Clínicas	Gene
<i>Síndrome de Waardenburg</i> 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.
<i>Simpolidactilia</i> (sindactilia Tipo II)	Membrana entre dedos e duplicação destes, metacarpos supranumerários, herança autossômica dominante.	Mutação HOX D 13
<i>Holoprosencefalia</i> (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 amplamente variável.	Mutação do gene HPE 3 (Sonic hedgehog) homólogo do gene hedgehog da polaridade segmentar da <i>Drosophila</i>
<i>Esquizencefalia</i> (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

**OMIM<sup>®</sup> - Online Mendelian Inheritance in Man<sup>®</sup>**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

# Termos usados em embriologia

- **Epônimos:** ductos de Wolff /ductos mesonéfricos
- **Posição anatômica:**

