

5

CAPÍTULO

EMBRIOLOGIA DA CAVIDADE ORAL – ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA FORMAÇÃO DA FACE E PALATO HUMANOS

Terumi Okada Ozawa
Omar Gabriel da Silva Filho
Araci Malagodi de Almeida
Tulio Silva Lara

5.1 INTRODUÇÃO

A busca constante pelo entendimento dos instigantes e intrincados processos por meio dos quais um ser humano se forma completamente a partir de uma única célula é inerente ao ser humano, e, parte deste mistério, corresponde ao entendimento do genoma humano, a carta magna responsável pela vida. Uma só célula tem potencialidade para dar origem ao um novo ser e responder por uma série de questões morfológicas e comportamentais que acompanham o indivíduo durante toda sua vida.

A Embriologia é o ramo da ciência que se ocupa de desvendar este fascinante universo. Tradicionalmente considerada parte da Anatomia (FINKELSTEIN, 2004), a Embriologia define-se como uma ciência que abrange todas as modificações ocorridas desde o encontro das células sexuais masculina e feminina, ou seja, a concepção, durante o processo de fertilização, até o nascimento do indivíduo (ALVES; CRUZ, 1996), num período aproximado de nove meses, ou 38 semanas, ou, mais especificamente, 266 dias.

A Embriologia, como disciplina de profundo influxo em função da guarda e do estudo das inúmeras pesquisas envolvendo o genoma humano, tem importância inquestionável no currículo das especialidades médica e odontológica (YEAGER, 2001; WRIGHT; HART, 2002; SPERBER, 2003), devendo ser compreendida com clareza pelos profissionais da área. Para o ortodontista, que lida diretamente com fatores relacionados ao crescimento e desenvolvimento do complexo craniofacial para a instituição de sua terapêutica (SILVA FILHO; SAMPAIO; FREITAS, 1992; PROFFIT; FIELDS, 2002), a dinâmica do processo de formação e desenvolvimento da face deve ser entendida desde os seus primórdios.

O período pré-natal inicia-se com a fecundação ou fertilização, evento provocado pelo encontro das células sexuais responsáveis pela formação do novo ser, e se encerra no momento do parto. Todas as malformações ligadas à face e ao palato ocorrem nesse período inicial, que se divide didaticamente em três fases (**Quadro 5.1**).

1) **Período ovular ou estágio pré-implantação** – inicia-se quando a célula sexual masculina, o espermatozoide, encontra-se com a célula sexual feminina denominada ovócito secundário, dando origem ao ovo ou zigoto. Esta fase tem o seu final estabelecido com a implantação do zigoto na mucosa uterina, processo este, denominado nidação.

2) **Período embrionário ou morfológico** – inicia-se com a implantação do zigoto na mucosa uterina e vai até aproximadamente a oitava semana de vida gestacional. Neste período, o óvulo fecundado passa a se chamar embrião, e é nesta fase que se concentram os principais eventos relacionados à formação da face.

3) **Período fetal** – abrange os eventos ocorridos a partir da nona semana de vida intrauterina até o nascimento. Neste período, o embrião passa a ser chamado de feto. A face já está praticamente formada, apenas o palato tem sua formação finalizada nesta fase.

Quadro 5.1 – Esquema compreendendo os três estágios do período pré-natal e sua cronologia em dias.

FECUNDAÇÃO	ESTÁGIO PRÉ-IMPLANTAÇÃO
17 dias	Estágio morfológico ou organogenético
55 dias	Estágio de desenvolvimento fetal
266 dias	Nascimento

Os erros morfológicos da face manifestam-se precocemente neste período, nas 12 primeiras semanas de vida pré-natal. Defeitos na face, desde os mais simples até os mais complexos, demonstram que a face é uma estrutura vulnerável, sendo as fissuras labiopalatinas as malformações mais comuns, com uma prevalência média de um a dois indivíduos para cada 1000 nascimentos (GREENE, 1968; ABYHOLM, 1978). No Brasil, a incidência de fissuras oscila em torno de 1:650 (NAGEM FILHO; MORAIS; ROCHA, 1968). Qualquer ruptura no sincronismo embrionário, como o contato com substâncias tóxicas durante a gestação, pode interferir no desenvolvimento embriofetal, muitas vezes, negativamente, (OESTENSEN et al., 2006) e levar a algum tipo de malformação.

Com o avanço da tecnologia na área de imagem, as malformações da face são passíveis de diagnóstico por profissionais da área da Medicina Fetal, por meio de ultrassonografia morfológica e tridimensional, muito embora o tratamento seja limitado e restrito para a maior parte das possíveis alterações. Alguns problemas renais e cardíacos podem ser sanados por meio de cirurgias intrauterinas.

5.2 PERÍODO OVULAR

É o período que caracteriza o início da vida. Para que ocorra a fecundação, é necessária a união das células sexuais masculina e feminina, isto é, o espermatozoide e o ovócito secundário. Ambas são células haplóides e carregam consigo, metade da bagagem genética do novo indivíduo em formação. Durante a ejaculação, cerca de 200 a 600 milhões de espermatozoides são expelidos pelo homem (MOORE; PERSAUD, 2000) numa verdadeira corrida com uma importante função: transportar a bagagem cromossômica proveniente do pai e injetá-la em seu correspondente feminino, o ovócito secundário. Os espermatozoides são expulsos pela uretra durante a ejaculação, penetram a mulher e, por meio de mecanismos bioquímicos não totalmente esclarecidos, farejam a célula sexual feminina e “na-

dam” ao seu encontro. Na concepção natural, as células sexuais se encontram dentro do corpo feminino; na inseminação artificial, nem sempre.

Ao contrário do homem, que libera milhões de espermatozoides a cada ejaculação, a mulher tem somente um ovócito secundário liberado a cada ovulação. Uma vez ao mês existe um ovócito secundário disponível. Durante toda a vida fértil da mulher, os óvulos permanecem dentro do ovário e são submetidos a um processo maturacional determinado geneticamente. No interior do ovário existem os folículos de Graaf, que abrigam ovócitos em distintos estágios maturacionais. Com o crescimento e amadurecimento dos folículos, o ovócito secundário torna-se apto a ser fecundado e, quando ele adquire a sua maturação quase total, o folículo está maduro, pronto para a explosão que vai liberar a célula sexual feminina, até então, abrigada e protegida.

O ovócito secundário é uma célula gigante que nunca está sozinha, encontra-se constantemente acompanhada por um batalhão de células de tamanho normal, denominadas células da coroa radiada, que, por sua vez, são envolvidas por uma camada glicoproteica chamada zona pelúcida. Este conglomerado de células é responsável pela proteção do ovócito dentro da tuba uterina até o útero.

Depois de liberado pelo ovário, o ovócito secundário é captado e transportado passivamente ao longo da tuba uterina, ou trompa de Falópio, onde permanece hábil à espera de um espermatozoide, por volta de 24 horas (**Figura 5.1**). Caso fecundado, ele finaliza a segunda etapa da meiose durante seu trajeto para o útero, dando origem ao gameta feminino - o óvulo; se não, é reabsorvido na própria tuba uterina. Outra diferença entre o óvulo e o espermatozoide, além do tamanho, é sua capacidade de locomoção. Enquanto os espermatozoides são dotados de movimentos ágeis, o óvulo é uma célula passiva que não possui movimentos próprios.

Na parte mais anterior da cabeça do espermatozoide, existe um receptáculo de enzimas chamado acrossomo. Estas enzimas são responsáveis pelas alterações bioquímicas que aumentam a permeabilidade do óvulo e permitem sua penetração. Dos milhões de espermatozoides liberados pelo homem, somente um conseguirá penetrar o óvulo e a união das duas bagagens cromossômicas provenientes das células sexuais masculina e feminina, os chamados pró-núcleos, dará origem ao ovo ou zigoto. Em condições naturais, apenas um espermatozoide consegue atingir seu objetivo, a penetração no óvulo, e este, provavelmente, será mais bem preparado. Após a penetração de um espermatozoide, ocorre uma reação na camada glicoproteica e nas células da coroa radiada do óvulo, fazendo com que ela se torne impermeável à penetração de outro espermatozoide. Neste momento, comprova-se a sapiência da Biologia, uma vez que, somente a um espermatozoide são permitidas a entrada e a fecundação do óvulo, preservando a integridade cromossômica da espécie humana, evitando, assim, a ocorrência de aberrações, por vezes, incompatíveis com a vida.

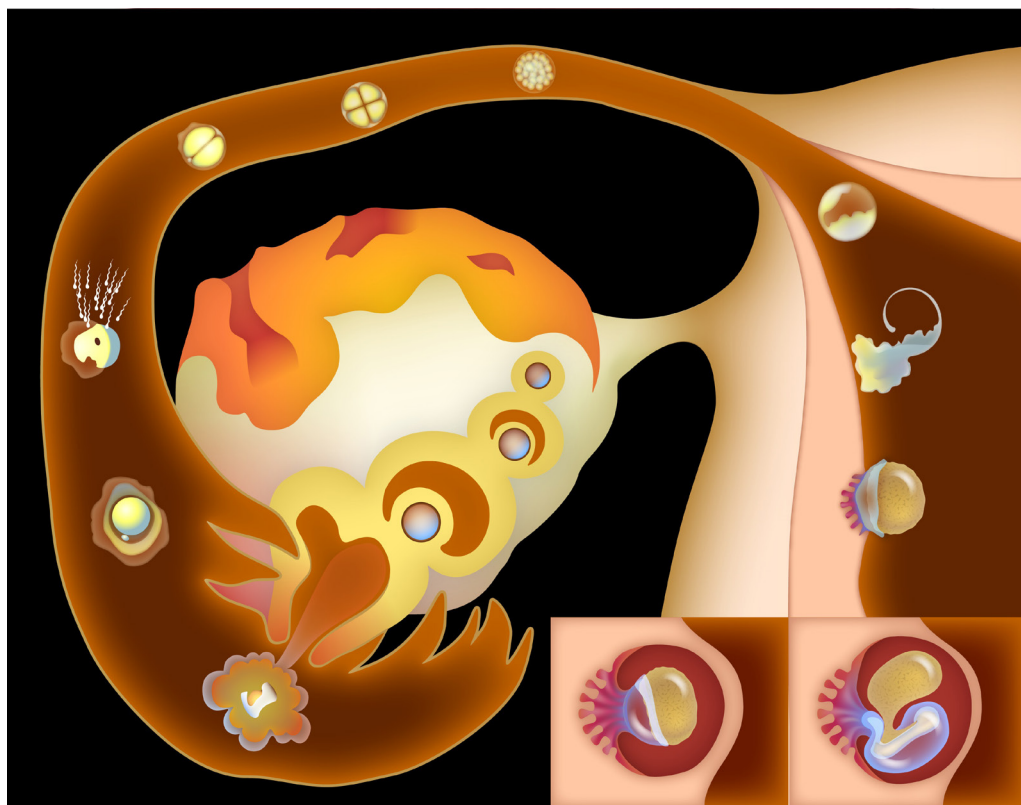


Figura 5.1 – Representação esquemática da liberação do óvulo pelo folículo de Graaf e seu encontro com os espermatozoides.

Uma vez no interior do óvulo, o espermatozoide libera seu conteúdo e é totalmente destruído, restando apenas seu núcleo. Neste momento, os dois núcleos existentes dentro do óvulo se aproximam e se unem, e, a partir desta união, toda a bagagem genética estará pronta. A união das bagagens genéticas das duas células sexuais chama-se fertilização ou concepção e a célula formada a partir de então, o ovo ou zigoto, tem potencialidade para formar um novo indivíduo. O zigoto é geneticamente único, porque a metade de seus cromossomos origina-se da mãe e a outra metade vem do pai. Esta célula primordial contém uma nova combinação de cromossomos, diferente das células de ambos os progenitores. Este mecanismo forma a base da herança dos dois progenitores e da variação da espécie humana (MOORE; PERSAUD, 2000). Neste momento, a partir da união dos núcleos das células sexuais feminina e masculina, já está definida toda a bagagem genética do novo ser.

Em um estudo desenvolvido por Braga et al. (2003), com 15 pares de gêmeos monozigóticos, os autores observaram uma intensa influência genética nas dimensões dentárias dos indivíduos estudados. Os gêmeos monozigóticos têm a mesma bagagem genética, uma vez que são formados por meio da divisão de um só óvulo fecundado em dois indivíduos, em vez de apenas um, como geralmente ocorre. Trazem, portanto, o mesmo material cromossômico. Observou-se uma correlação significativa nos diâmetros mésiodistais da maioria dos dentes avaliados entre os pares de gêmeos. Também o arcabouço facial que define o padrão facial do indivíduo tem considerável influência genética. O padrão facial é morfogenético, já está definido na vida intrauterina no momento da fecundação e o ambiente não é capaz de mudar a sua configuração (CAPELOZZA FILHO, 2004; SILVA FILHO et al., 2009).

Após a fecundação, o ovo ou zigoto inicia sua jornada pela tuba uterina em direção ao útero, e, durante este trajeto, é alvo de uma série de divisões celulares, passando por vários estágios maturacionais (**Figura 5.2**). Durante este trajeto, a mucosa uterina, a membrana que reveste o útero, o endométrio, já está sendo preparada para receber a implantação do futuro embrião. É nesta camada que o embrião permanece numa relação materno-embrionária. O processo de implantação ou nidação inicia-se por volta da segunda semana e se prolonga até o 14º dia (ALVES; CRUZ, 1996).

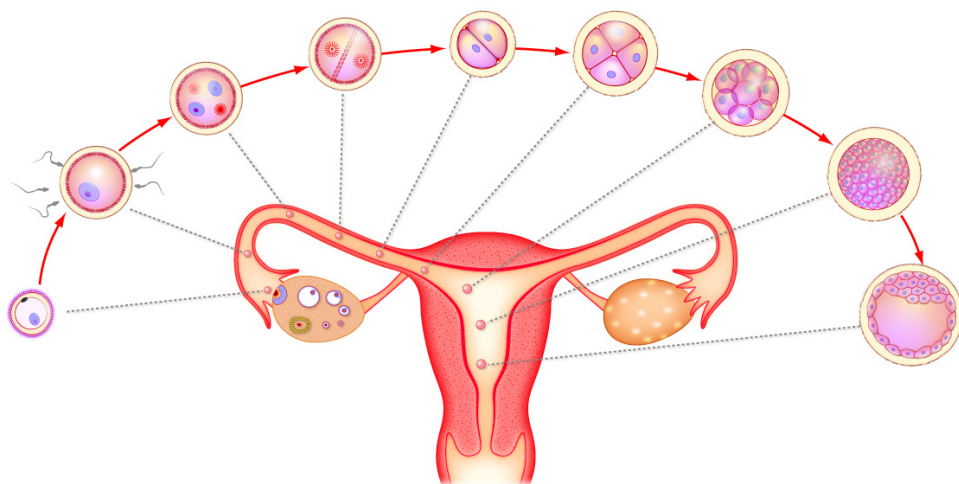


Figura 5.2 – Representação esquemática do trajeto do óvulo/ovo na trompa de Falópio, ou tuba uterina, e suas correspondentes divisões celulares.

No momento da nidação, quando o ovo é objeto da implantação na mucosa uterina, ele tem a aparência de uma amora, por isso, é conhecido como *mórula*. Em seguida, o líquido desta mucosa penetra o ovo, formando uma estrutura semelhante a um cisto, daí o nome *blastocisto* (**Figura 5.3**). Uma massa celular interna, o *embrioblasto*, se concentra num pólo deste blastocisto e constitui o primórdio do embrião. As demais células se transformam no *trofoblasto* e são responsáveis pela sustentação do embrião. Este processo se dá aproximadamente no início da terceira semana de vida intrauterina.

Durante o trajeto passivo do ovo na tuba uterina em direção ao útero, qualquer fator teratogênico atuante pode provocar um aborto espontâneo. Já no período embrionário, a partir do momento em que ocorre a nidação, fatores teratogênicos podem causar malformação craniofacial, cuja gravidade varia inversamente à época de atuação destes fatores no estágio que vai da terceira à oitava semana de vida intrauterina. Depois disso, somente o palato poderá estar sujeito a alguma malformação, uma vez que ele termina sua formação somente no período fetal.

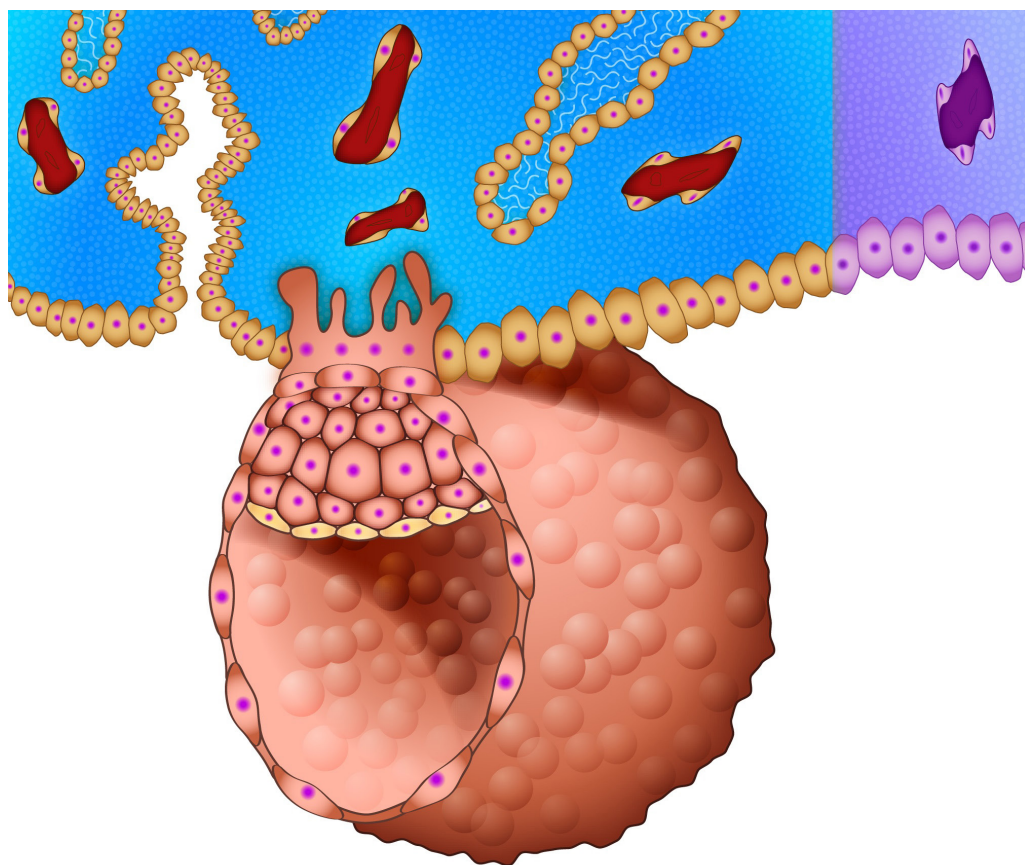


Figura 5.3 – Desenho representativo do blastocisto implantado na mucosa uterina, onde se estabelece uma relação materno-embriônica. Fonte: MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia Clínica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 40.

5.3 O PERÍODO EMBRIONÁRIO

O processo de nidação, evento que tem lugar na terceira semana de vida intrauterina, marca o final do período ovular e o início do embrionário. Durante este estágio do desenvolvimento do ser humano, ocorrem os mais fantásticos eventos de todo o período pré-natal. A organização e a formação da face ocorrem principalmente da quarta e à oitava semanas de vida intrauterina. Ao final da oitava semana, a face já terá assumido praticamente uma aparência humana (FINKELSTEIN, 2004). Neste momento, o coração inicia os batimentos e o sistema circulatório começa a se desenvolver (MOORE; PERSAUD, 2000).

Após a nidação, a massa celular interna do blastocisto forma um disco bilaminar (FINKELSTEIN, 2004), constituído de duas camadas celulares com um espaço entre elas (Figura 5.4).



Figura 5.4 – Microscopia óptica, vistas dorsal (A) e ventral (B) do embrião em sua fase bidérmica. Em (C) eletromicroscopia eletrônica de varredura, embrião com 20mm. Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

Um movimento adicional bem integrado de células que migram a partir da camada superior, a ectodérmica, leva à formação da terceira camada, que ocupa o espaço entre as duas primeiras (BHASKAR; ORBAN, 1989). Temos neste momento, um embrião com três camadas, ou tridérmico (**Figura 5.5**). A camada mais superior é denominada ectoderma; a camada média, mesoderma, e a mais inferior, endoderma. Essas três camadas, formadas por meio de divisões e migrações de células embrionárias distintas, seguem caminhos diferentes durante o desenvolvimento subsequente do embrião (BHASKAR; ORBAN, 1989). O ectoderma dá origem ao sistema nervoso, à pele, pelos em geral, glândulas externas e unhas. O endoderma é responsável pela formação do tubo gastrointestinal, mucosas e vísceras. O mesoderma, por sua vez, origina os ossos, músculos e tendões (TENCATE, 1998).

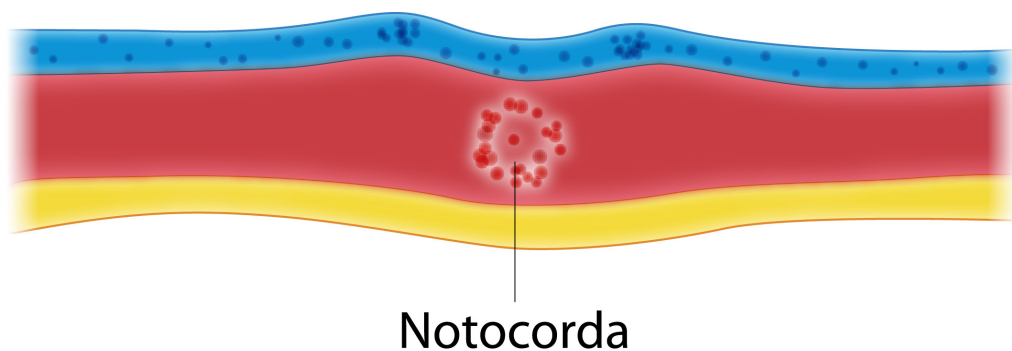
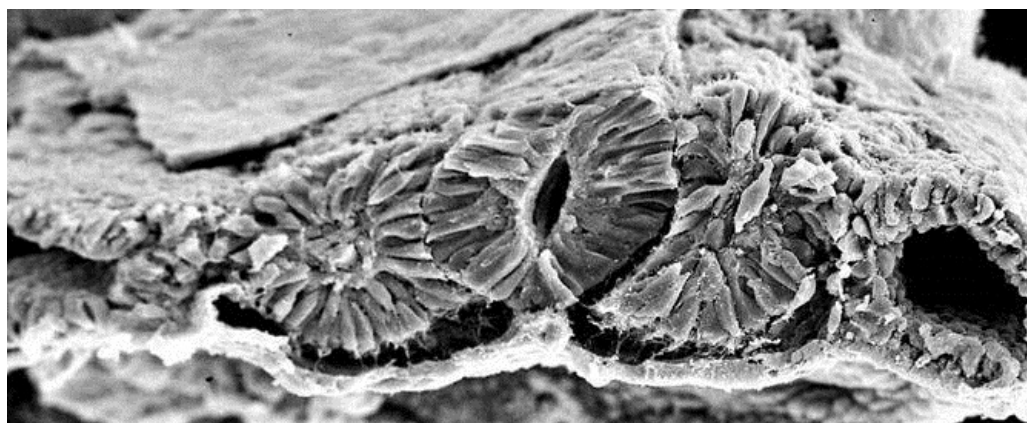


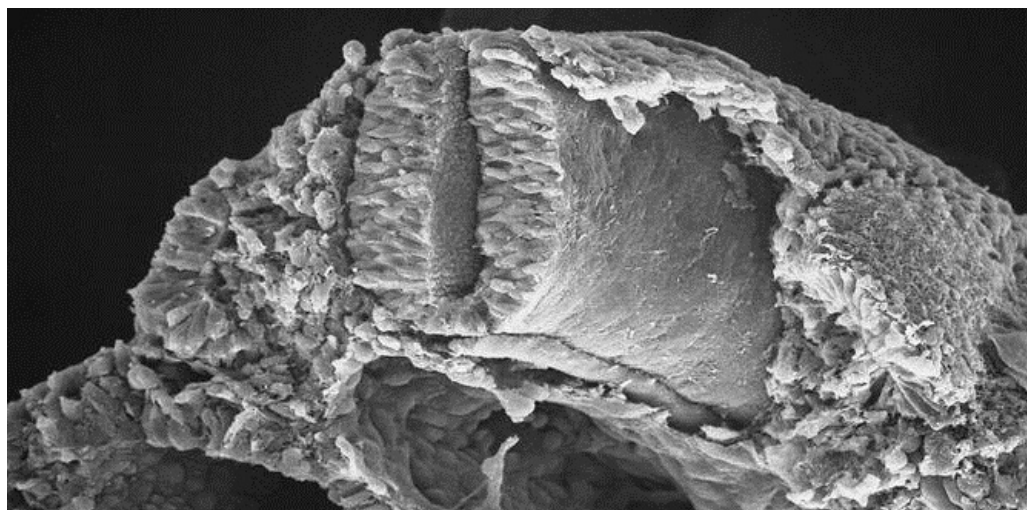
Figura 5.5 – Desenho esquemático de um corte transversal de um embrião no estágio de disco trilaminar, onde o ectoderma está representado em azul, o mesoderma, em vermelho e o endoderma, em amarelo. A notocorda representa o eixo da linha média do embrião.

Células da camada embrionária inferior, o endoderma, começam a se diferenciar e migrar em direção ao mesoderma, originando uma estrutura chamada notocorda (**Figura 5.5**). Sua localização é na região central do mesoderma, e consiste de um tubo, cujo trajeto percorre todo o embrião no sentido craniocaudal. A notocorda tem uma vida útil curta, pois sua função básica é a indução de células neurais; depois disso, ela desaparece. Ao longo da linha média do embrião, começa a surgir um espessamento do ectoderma, induzido pelas células da notocorda, dando origem ao ectoderma neural. As células do ectoderma neural começam a se proliferar intensa e muito rapidamente e essa região média ao longo do comprimento do embrião se torna mais elevada e espessa, sendo denominada, neste momento, placa neural. Futuramente, a placa neural se diferencia no sistema nervoso central do embrião.

No limite entre o ectoderma neural e o ectoderma superficial, as bordas laterais da placa neural se elevam, dando origem às pregas neurais, que se aproximam e se fundem na linha média para formar o tubo neural, ao longo de todo o eixo craniocaudal do dorso do embrião. O tubo neural se desgarra do ectoderma, ficando incluído no mesoderma. Este processo é denominado neurulação e já está terminado por volta da 4ª semana (MOORE; PERSAUD, 2000; FINKELSTEIN, 2004) (Figuras 5.6, 5.7 e 5.8).



A



B

Figura 5.6 – Eletromicrografia de varredura de embrião humano por volta da quarta semana de vida intrauterina, em flagrante processo de neurulação, em dois diferentes cortes (A e B). Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

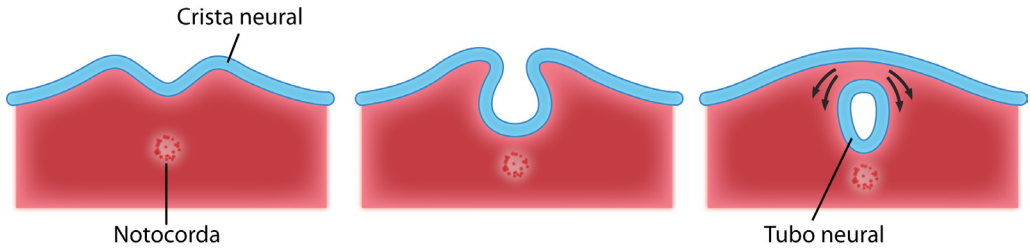
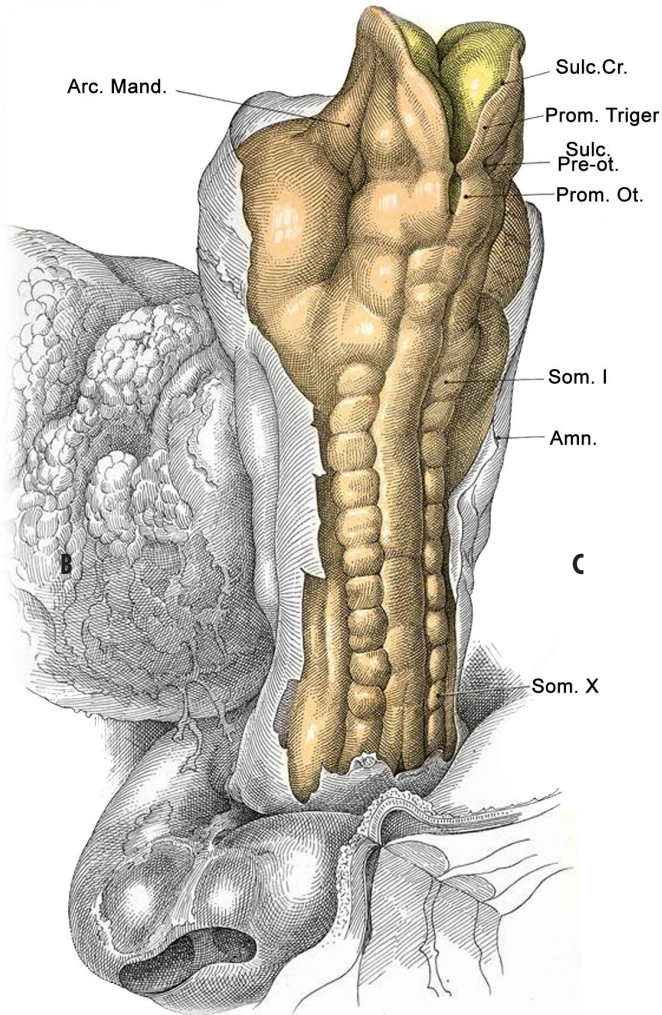


Figura 5.7 – Desenho representativo de um corte transversal do embrião no momento em que está ocorrendo a neurulação. As pregas neurais se elevam e se fusionam, formando o tubo neural. O tubo neural separa-se, então, do ectoderma superficial. As setas indicam a migração das células das cristas neurais.



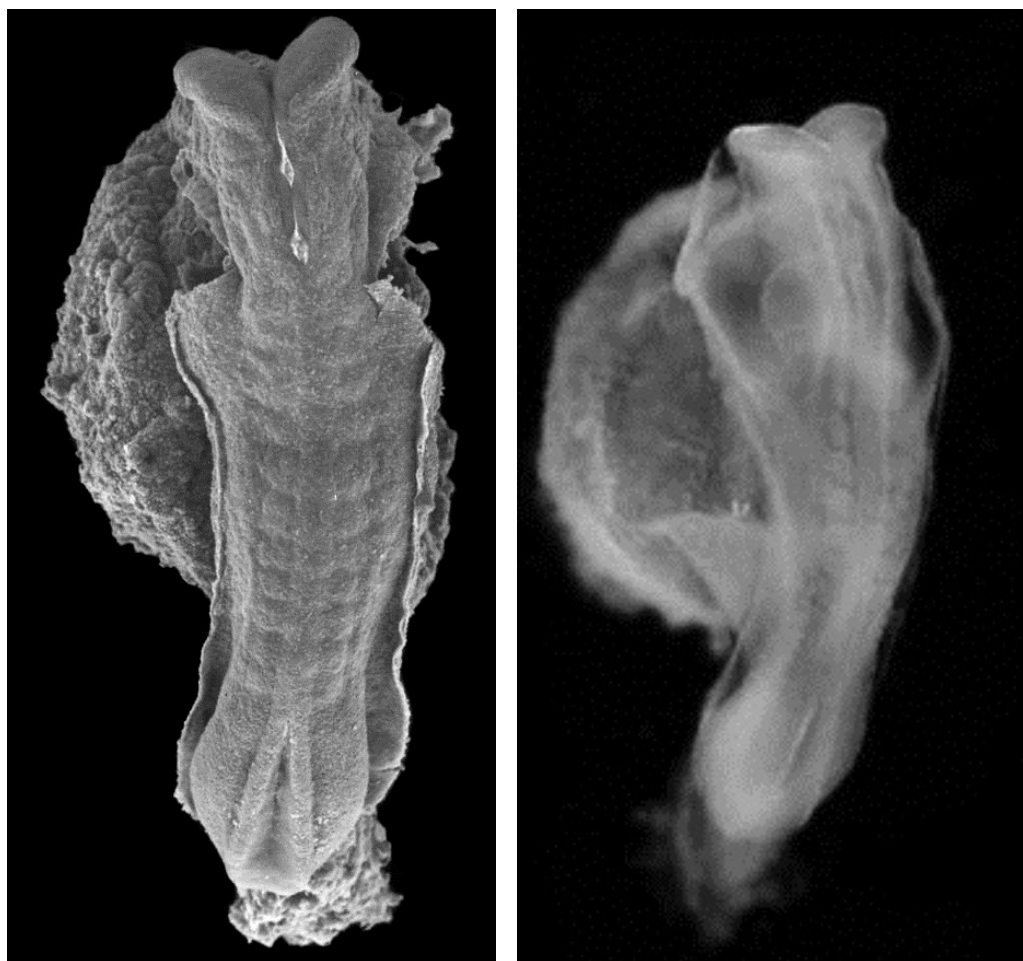


Figura 5.8 – Esquema representativo de embrião humano com aproximadamente 23 dias, durante processo de neurulação (A), eletromicroscopia de varredura (B), microscopia óptica (C). Fonte da Imagem 5.8-A: Imagem cedida pela Prof. Dra. Kathleen Sulik. Fonte das Figuras 5.8-B e 5.8-C: ALLEN, W. M.; CORNER, G. W. Physiology of the corpus luteum: III. Normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries, under the influence of extracts of the corpus luteum. *American Journal of Physiology*, v. 88, n. 2, p. 340-346, Mar. 1929.

Na época do fechamento do tubo neural e subsequente separação do ectoderma, uma população especial - células das cristas neurais - migra dorsolateralmente de ambos os lados do tubo neural (Figura 5.7, setas). Como verdadeiros lençóis, elas saem do ectoderma e invadem o mesoderma subjacente, criando associações celulares, dando origem às células ectomesenquimais. Esta nova população celular oferece possibilidades vitais para o desenvolvimento subsequente do embrião, é importante na formação do mesênquima ou tecido conjuntivo embrionário, fundamental para

o desenvolvimento das estruturas craniofaciais (BHASKAR; ORBAN, 1989; MOORE; PERSAUD, 2000; FINKELSTEIN, 2004). As células das cristas neurais que migram para as regiões de cabeça e pescoço, contribuem extensivamente para a formação do esqueleto e tecidos conjuntivos (cartilagem, osso, dentina, derme, músculo do arco faríngeo, dentre outros) (BHASKAR; ORBAN, 1989; MOORE; PERSAUD, 2000), originando o mesênquima facial e posteriormente os processos faciais.

A natureza do estímulo indutor da migração celular, antigamente desconhecida, hoje já apresenta comprovações científicas. Pesquisas na área de Genética Molecular relacionam este estímulo a genes como os homeobox (THESLEFF,

A

B

C

1995), responsáveis pela determinação da identidade e disposições espaciais das regiões corpóreas, ajudando na determinação do padrão e posição de estruturas e migração de células. Creditam-se também ao endoderma, as instruções às células da crista neural na determinação do tamanho, forma e posição de elementos esqueléticos da face (COULY et al., 2002; KIRBY et al., 2003), mas outros fatores também podem estar relacionados à definição da morfologia facial e já estão sendo discutidos e estudados (HELMS; CORDERO; TAPADIA, 2005).

Havendo alguma alteração bioquímica ou migração inadequada das células das cristas neurais na época da neurulação, defeitos hipoplásicos, envolven-

D

E

do músculos, ossos ou gânglios podem se manifestar, dando origem a síndromes como a de Treacher Collins ou microsomia hemifacial (AVERY, 1991; PROFFIT; FIELDS, 2002) (**Figura 5.9**).

No mesmo período em que ocorrem estes eventos de migrações celulares, o disco embrionário trilaminar, inicialmente de forma achatada, vai se dobrando, ficando o ectoderma na superfície externa, o mesoderma entre o ectoderma e o endoderma, e o endoderma na superfície interna do embrião que agora se revela mais cilíndrico (FINKELSTEIN, 2004) (**Figura 5.10**).

Enquanto ocorrem a migração de células das cristas neurais e a subsequente invasão do mesoderma subjacente, algumas protuberâncias começam a surgir no futuro arcabouço facial, são os processos faciais (**Figura 5.11**). No início da quarta semana, já podemos distinguir os cinco processos faciais embrionários: dois processos inferiores, os mandibulares; dois processos laterais acima dos mandibulares, denominados maxilares, e um processo central em posição superior aos demais, o processo frontal. Nesta fase do desenvolvimento facial, estes cinco processos estão separados entre si por depressões, e circundam o estomódio, ou boca primitiva, como mostra a **Figura 5.12**. Na quarta semana o embrião ainda não apresenta uma face real, porém, os processos faciais e seus

primórdios começam a se desenvolver e se unir. As protuberâncias e depressões então visíveis são objetos de uma série de alterações, coalescências e aumento de volume, passando de um agrupamento isolado de massas a uma face tipicamente humana.



Figura 5.9 – Microsomia hemifacial. (A) vista extrabucal frontal; (B) e (C) vista extrabucal dos perfis direito e esquerdo; (D) e (E) vista extrabucal das orelhas direita e esquerda apresentando malformação. Fonte: Arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

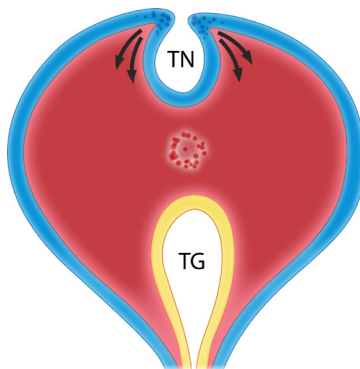


Figura 5.10 – Representação de um corte transversal de um embrião tridérmico. Após o dobramento do embrião,

temos delineado os tubos: neural (TN) e gastrointestinal (TG). As setas indicam as direções das migrações das células da crista neural, que se iniciam na terceira semana.

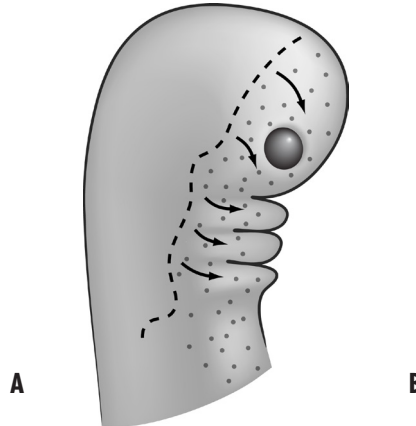


Figura 5.11 – Representação esquemática da migração subectodérmica de células das cristas neurais (setas) num embrião tridérmico.

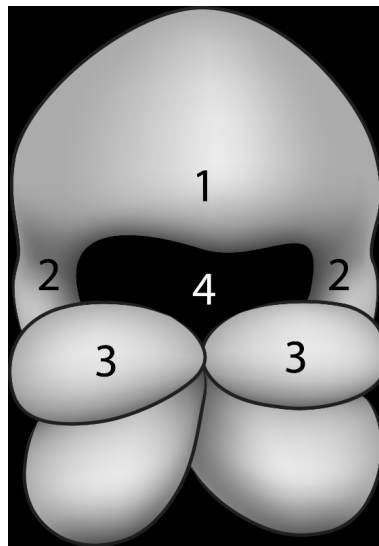


Figura 5.12 – Representação esquemática da extremidade cefálica de um embrião de aproximadamente quatro semanas, onde se ressaltam o processo frontal (1), os processos maxilares em formação (2) e os processos mandibulares (3), delimitando o estomódio ou boca primitiva (4).

Ao final desta semana decisiva para o processo de formação da face, o limite posterior da boca primitiva entra em contato com o intestino anterior em de-

envolvimento. Isto ocorre em razão de ruptura da membrana ectoendodérmica, formada pelo encontro da lâmina bucal ectodérmica e o revestimento endodérmico do intestino primitivo. À medida que toda a cabeça se expande de maneira marcante, esta membrana não acompanha e se rompe (ENLOW, 1993). O tubo digestivo, a partir de então, passa a ter comunicação com a cavidade bucal e o fluido amniótico invade o intestino primitivo.

Os arcos faríngeos aparecem no embrião humano da quarta à sexta semanas de desenvolvimento e constituem estruturas típicas do desenvolvimento da cabeça e pescoço. Eles se encontram dispostos bilateralmente, e são formados por proliferações do ectoderma de revestimento com o eixo mesenquimal e o revestimento interno de endoderma, com exceção do 1º arco, revestido internamente de ectoderma oral. O exame da superfície externa de um embrião ao final da quarta semana de vida intrauterina revela quatro pares de arcos faríngeos distintos (FINKELSTEIN, 2004) (**Figura 5.13**). Os arcos V e VI formam-se nos animais, mas nos humanos são subdesenvolvidos. O quinto arco regride totalmente e não origina qualquer estrutura no adulto. O quarto arco é o resultado da fusão dos arcos IV e VI.

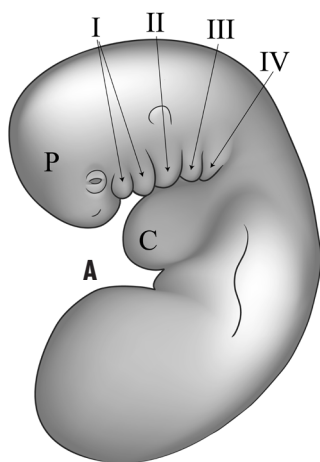


Figura 5.13 – (A) Esquema de um embrião de aproximadamente 5 semanas, onde se observam em sua superfície externa os quatro pares de arcos faríngeos (numerados em algarismos romanos), separados pelos sulcos faríngeos. Nesse período, a face do embrião encontra-se comprimida entre o prosencéfalo ou cérebro primitivo (P) e a proeminência cardíaca (C). Em (B) eletromicroscopia de varredura de embrião humano com cinco semanas de vida. Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

D

Nesse período, a face do embrião ainda é constituída de um aglomerado de processos, um frontal, dois maxilares e dois mandibulares (**Figura 5.12**). Um dos primeiros eventos na formação das estruturas faciais é a fusão das extremidades mediais dos processos mandibulares na linha média para formar o mento e o

lábio inferior (FINKELSTEIN, 2004). O processo mandibular, responsável pela formação da mandíbula, é, na realidade, o primeiro arco faríngeo e o único que dá origem a estruturas da face. Os outros originam a estruturas ósseas, cartilaginosas e musculares da região do pescoço. Os processos mandibulares se desenvolvem muito rapidamente, são os primeiros a se fusionarem, e, no início da 6ª semana, já constituem uma estrutura única que forma a mandíbula. A fusão dos processos mandibulares ocorre precocemente no contexto da formação facial, portanto, este evento pode estar associado à baixa prevalência de fissuras na mandíbula. A fissura mandibular, ou também denominada fissura mediana inferior, pertence ao grupo de fissuras raras da face (TESSIER, 1976) e dificilmente aparece sozinha (Figura 5.14). Geralmente é acompanhada por outros defeitos estruturais, como, por exemplo, ausência de ramo mandibular, ausência de processo coronoide ou de côndilo e alterações de membros. Estas anomalias são decorrentes do desenvolvimento anormal dos primeiros, e segundos arcos faríngeos são encontradas na Síndrome Richieri-Costa-Pereira (RICHERI-COSTA; PEREIRA, 1993).



Figura 5.14 – Fissura mandibular ou fissura mediana inferior. (A) vista extrabucal frontal; (B) e (C) vista extrabucal dos perfis direito e esquerdo; (D) vista intrabucal inferior. Nota-se a completa separação dos segmentos mandibulares direito e esquerdo. Fonte: Arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Por serem formados principalmente por mesênquima, os arcos faríngeos têm o aspecto gelatinoso e necessitam de uma estrutura mais sólida para garantir sua sustentação. Cada arco faríngeo apresenta uma estrutura cartilaginosa que representa seu arcabouço estrutural (FINKELSTEIN, 2004). Além disso, cada arco recebe a própria inervação e vascularização, portanto, as estruturas originadas de um determinado arco faríngeo terão a mesma vascularização e inervação que o seu predecessor. A cartilagem do primeiro arco faríngeo recebe o nome de cartilagem de Meckel e sua extremidade dorsal contribui para a formação de dois ossículos do ouvido médio – martelo e bigorna. O terceiro ossículo do ouvido médio, o estribo, é formado a partir da cartilagem do segundo arco faríngeo, a cartilagem de Reichert (FINKELSTEIN, 2004). A cartilagem de Meckel desempenha apenas o papel de arcabouço para a formação da mandíbula e desaparece à medida que este osso é ossificado intramembranosamente a partir do mesênquima lateral a ela (DIEWERT, 1985; ENLOW, 1993; RADLANSKI; KLARKOWSKI, 2001; FINKELSTEIN, 2004), por volta da oitava semana de desenvolvimento. Enquanto a maior parte da mandíbula se desenvolve a partir de ossificação intramembranosa, o côndilo, o processo coronoide e a sínfise se originam de ossificação endocondral. Estas são as chamadas cartilagens secundárias, pois se formam depois das cartilagens primárias.

Existem dois tipos de cartilagem, a saber, as primárias e as secundárias. As cartilagens primárias formam-se no período embrionário, são responsáveis pelo arcabouço estrutural do embrião, não recebem influências ambientais e são fortemente influenciadas pela Genética. São cartilagens primárias: a base do crânio, o septo nasal e as cartilagens dos arcos faríngeos. As cartilagens secundárias surgem a partir do período fetal e têm uma influência ambiental maior do que as cartilagens primárias. São exemplos de cartilagem secundária a cartilagem do côndilo, que dá origem ao côndilo, a cartilagem do processo coronoide, que dá origem ao processo coronoide, e a cartilagem do mento, que dá origem ao mento ou sínfise.

No início da quarta semana de desenvolvimento, a face é muito pequena, perto de 40 vezes menor do que o crânio, e encontra-se comprimida entre a cabeça e o coração (**Figura 5.15**). Ela terá que crescer muito para alcançar a proporção natural que terá com o crânio no período pós-natal, porém, neste momento, não há espaço para que isso aconteça. As proporções craniofaciais são alvo de constantes alterações durante o período embrionário e, ao final deste, a cabeça representa metade do comprimento do corpo e ao nascimento, $\frac{1}{4}$ do comprimento total (PROFFIT; FIELDS, 2002). À medida que o coração recua no sentido caudal do embrião, obedecendo à diminuição de flexão deste, o espaço para o desenvolvimento da face e pescoço vai sendo ampliado, o que possibilita a fusão sucessiva dos arcos faríngeos com seus correspondentes opostos na linha média.

A mandíbula se desloca para frente e para baixo durante o crescimento pré-natal, a face reflete o crescimento pós-natal, ou seja, a face emerge da base do crânio, desloca-se para frente e para baixo (ENLOW, 1993).



Figura 5.15 – Embrião humano com aproximadamente oito semanas de vida. Observe a flexão cervical e o aparecimento dos membros superiores e inferiores. Em ambas as figuras, flagra-se o reduzido espaço para o desenvolvimento da face, comprimida entre a cabeça e o coração do embrião, desproporcionalmente maiores do que ela. Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

Por influências indutivas originárias do prosencéfalo (BHASKAR; ORBAN, 1989; FINKELSTEIN, 2004), começam a surgir lateralmente ao processo frontal, logo acima do estomódio, duas pequenas áreas de ectoderma superficial, mais espessas e elevadas (AVERY, 1991). Estes dois botões, verdadeiros espessamentos de ectoderma, recebem o nome de placoides nasais, e posteriormente darão origem ao revestimento das fossas nasais e epitélio olfatório. A partir dessa diferenciação ocorrida no processo frontal, ele passa a ser denominado processo frontonasal (FN) (Figura 5.16).

O mesênquima subjacente ao longo da periferia dos placoides nasais começa a se proliferar, e o que era antes um botão, começa a adquirir bordas elevadas, circundando uma crescente invaginação central. O centro dos placoides, agora invaginado, dá origem às fossas nasais, precursoras das narinas e das cavidades nasais. Circundando a fossa nasal, localizam-se duas áreas de espessamento, o processo nasal medial, localizado medialmente à fossa, e o processo nasal lateral, localizado lateralmente à fossa (Figura 5.16).

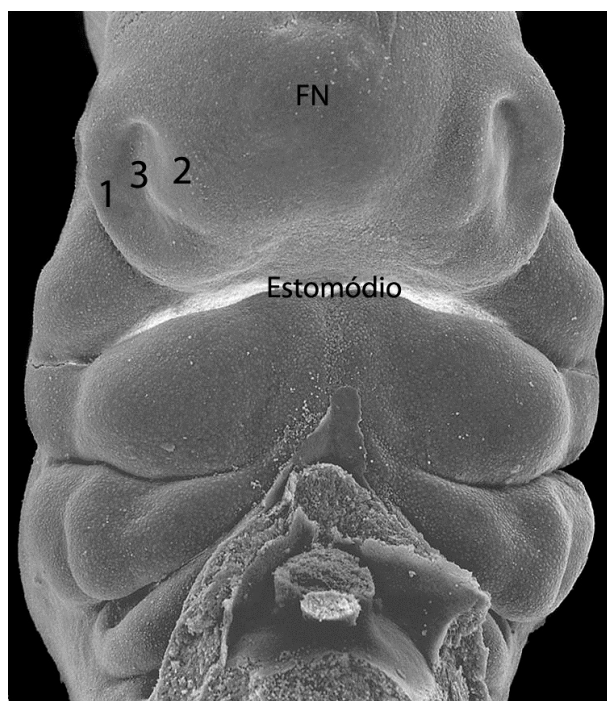


Figura 5.16 – Desenvolvimento da face: eletromicrografia de varredura de um embrião humano com aproximadamente sete semanas de vida, onde se destaca, unilateralmente no embrião de rato, a formação dos processo nasal lateral (1), processo nasal medial (2) e fossa nasal (3). Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

Neste momento, as futuras narinas encontram-se distantes uma da outra. Gradativamente, elas se tornam mais próximas, obedecendo ao movimento natural promovido pela aproximação e fusão dos processos nasais, como acontece em todos os demais processos envolvidos na formação da face. Este evento explica também o movimento de aproximação dos olhos, que, por volta da 6,5 semana de vida, localizam-se lateralmente na face (BHASKAR; ORBAN, 1989; FINKELSTEIN, 2004), como “olhos de peixe” (Figura 5.17). A teoria que explica a formação da face por meio de movimentos contínuos dos processos faciais em direção medial foi desenvolvida no final do século XIX por dois cientistas alemães, em dois pontos distintos do país, completamente independentes um do outro (DURSCY, 1869; HIS, 1892).



Figura 5.17 – Eletromicrografia de varredura de embrião com aproximadamente 6,5 semanas, observe o aspecto de olhos de peixe. Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

Os próximos processos a se fusionarem são os processos nasais mediais, que experimentam um crescimento medial e inferior, originando estruturas mediais da face, como a columela nasal, o filtro labial, o septo nasal, o pró-lábio, e a parte anterior da maxila, a pré-maxila. A estrutura oriunda da fusão dos dois processos nasais mediais denomina-se palato primário, ou segmento intermaxilar, definição esta, que reflete sua localização entre os processos maxilares em crescimento. Os processos nasais mediais crescem muito mais do que os seus contralaterais, os processos nasais laterais, que são responsáveis apenas pela formação da asa do nariz (ENLOW, 1993; FINKELSTEIN, 2004). Em alguns animais, como a lebre, o camelo ou o peixe-boi, a fusão dos processos nasais mediais não se completa e permanece um sulco na região central da face. Por isso, a denominação popular de lábio leporino para as fissuras que atingem o lábio.

Por volta da sétima semana de vida intrauterina, os processos maxilares caminhando em direção à linha média, fusionam-se com o segmento intermaxilar interposto a eles. Inicia-se, neste momento, um complexo e cadenciado sistema de fusão determinado geneticamente, que culmina com a formação do lábio superior, diferentemente do lábio inferior, que se forma apenas pela união dos processos mandibulares.

Após a fusão dos processos nasais mediais e formação do filtro labial superior, no início da sétima semana de vida intrauterina, o segmento intermaxilar inicia sua fusão com os processos maxilares (FINKELSTEIN, 2004), exatamente na região de crista labial. As fusões do segmento intermaxilar com os processos

maxilares, e dos processos maxilares com o processo nasal lateral na base do nariz, definem a face ao final do estágio embrionário. Por fim, o comprimento dos lábios é definido na região da comissura labial e estabelecido com a fusão dos processos maxilar e mandibular (SILVA FILHO; FREITAS, 2007).

Ainda neste período, uma cunha de células epiteliais penetra no tecido conjuntivo subjacente ao longo dos processos maxilar e mandibular para separar o tecido do futuro rebordo alveolar do lábio. Ao mesmo tempo, a segunda lâmina, localizada lingualmente à primeira, surge no rebordo alveolar e dá origem aos órgãos epiteliais do esmalte. Somados às papilas dentárias adjacentes originadas do tecido conjuntivo, estes órgãos se diferenciam rapidamente para formar o esmalte e a dentina dos dentes (AVERY, 1991).

O mecanismo pelo qual ocorre a fusão dos processos faciais é explicado primeiramente pela aderência epitelial que ocorre quando os processos se encontram. O epitélio então é destruído, e o mesênquima de um processo se une ao mesênquima do outro, fenômeno conhecido como mesodermização.¹³ A atuação de fatores teratogênicos nesta fase do desenvolvimento pode contribuir com a ausência ou falha na mesodermização dos processos, originando, por exemplo, o aparecimento de fissuras labiopalatinas (AVERY, 1991; SILVA FILHO; FREITAS;

A

B

OZAWA, 2000; SILVA FILHO; FREITAS, 2007).

As fissuras labiopalatinas são estabelecidas precocemente na vida intrauterina, mais precisamente até a 12ª semana gestacional, ou seja, no final do período embrionário (SILVA FILHO; FREITAS, 2007). O comprometimento anatômico das fissuras está diretamente relacionado à época de atuação do fator teratogênico responsável pela sua formação e à época de fusão dos processos faciais envolvidos, portanto, as fissuras de lábio e de rebordo alveolar se formam até a 8ª semana, enquanto as de palato, até a 12ª semana (DIEWERT, 1983). Quanto mais cedo atuar o fator teratogênico, mais grave será a fissura. As fissuras mais comuns são aquelas que envolvem, simultaneamente, o palato primário e o secundário, as denominadas fissuras transforame incisivo ou fissuras completas de lábio e palato

C

(Figura 5.18). Este tipo de fissura representa um grande desafio para os profissionais envolvidos em sua reabilitação, exigindo um protocolo de tratamento que se inicia com as cirurgias primárias, nos primeiros meses de vida, até a idade adulta. As fissuras podem ainda acometer somente o lábio, o lábio e o rebordo alveolar ou o palato. A Figura 5.19 ilustra uma paciente apresentando uma fissura que acometeu o lábio e o rebordo alveolar do lado esquerdo. Neste tipo de fissura, somente a ruptura do lábio e rebordo alveolar ocorreu, preservando a integridade do palato, sendo denominada, então, fissura incompleta unilateral, pois acometeu

somente o lado esquerdo. A explicação biológica é a ausência de fusão entre o palato primário e o processo maxilar (SILVA FILHO; FREITAS, 2007).

Ao final do período embrionário, a face encontra-se praticamente formada (SPERBER, 1989) (Figura 5.20). Os eventos relacionados ao crescimento e à união dos processos faciais podem ser comparados à regência de uma orquestra, onde cada movimento deve seguir seu ritmo e cadência próprios, numa sequência meticulosamente exata e planejada, que acaba por definir o padrão facial do indivíduo (Figura 5.21).

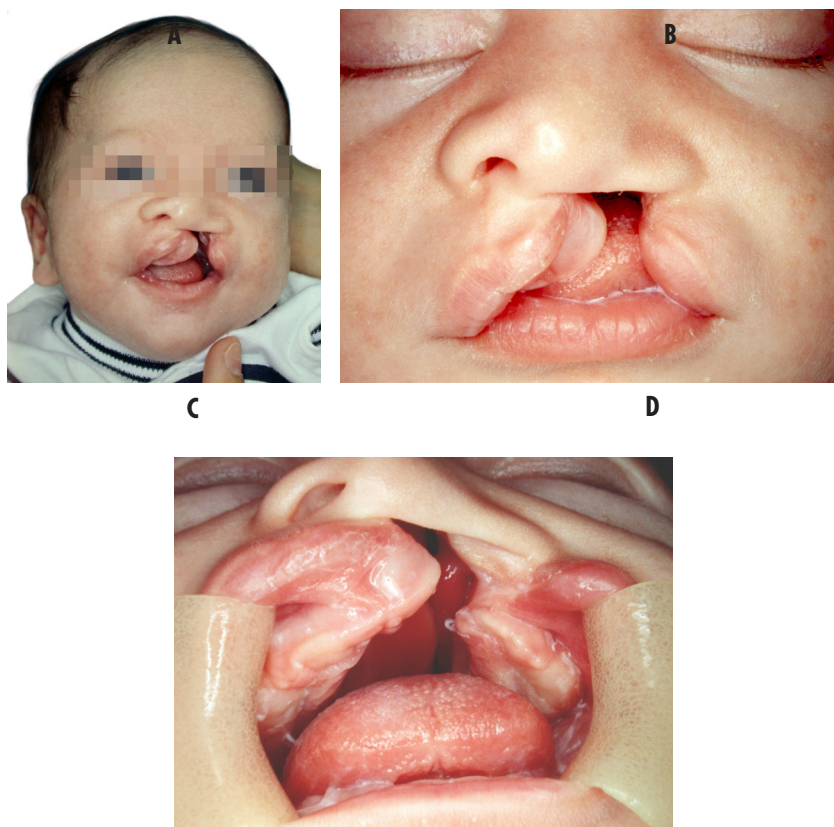
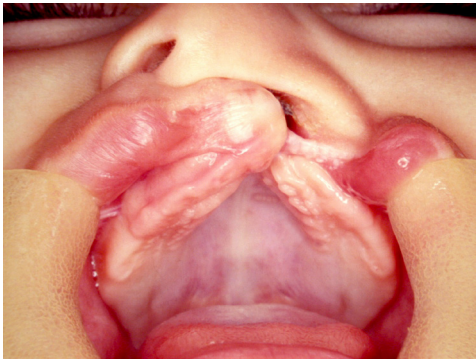


Figura 5.18 – Fissura completa de lábio e palato do lado esquerdo (A e B). A lesão envolve a maxila como um todo, do lábio até a úvula (C). A parte óssea, a partir do assoalho nasal, está dividida em dois segmentos. Fonte: Arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

E

F



G





Figura 5.19 – Paciente apresentando fissura pré-forame incisivo unilateral do lado esquerdo (A e B). O protocolo

reabilitador iniciou-se com a cirurgia de fechamento de lábio (C e D), acompanhamento de crescimento (E, F e G). A atuação de outras especialidades odontológicas faz parte da rotina desses pacientes. Fonte: Arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

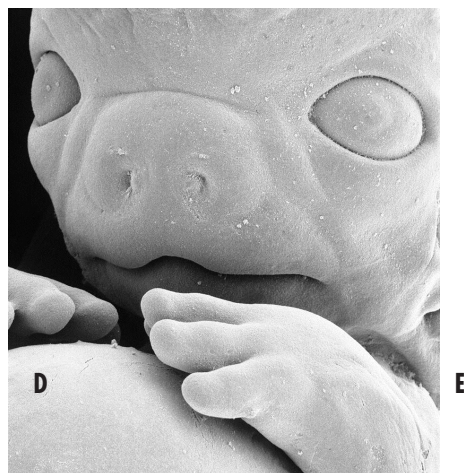


Figura 5.20 – Face de embrião próximo ao final do período embrionário. Os processos faciais unidos conferem ao embrião suas feições humanas, embora ainda rudimentares. Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

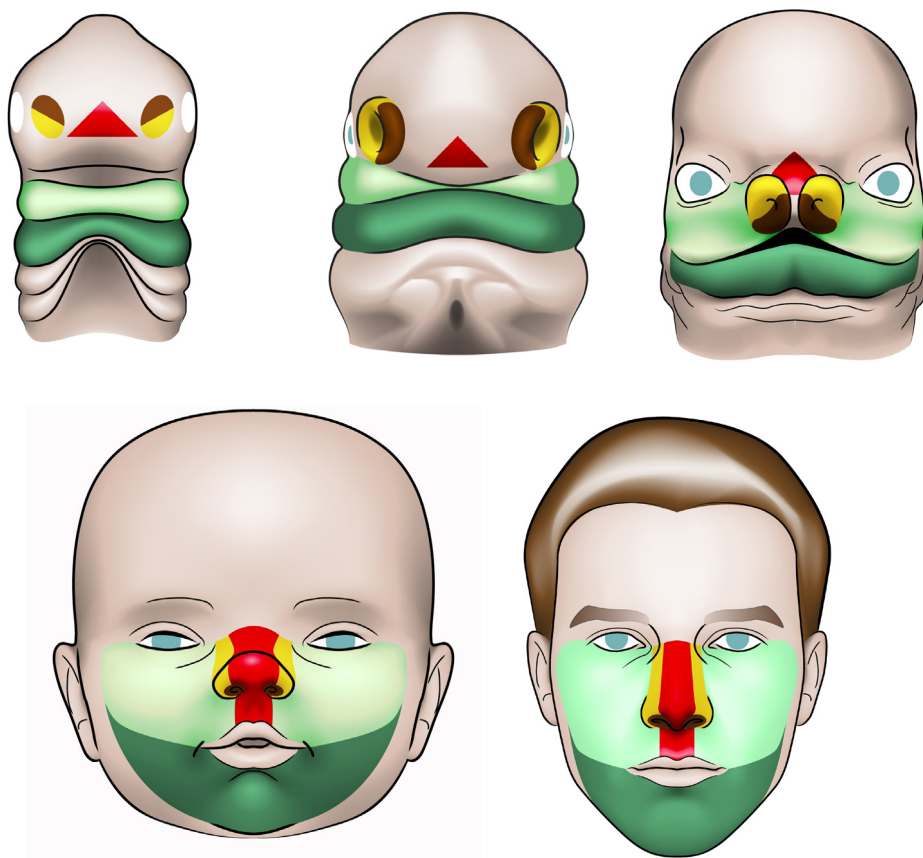


Figura 5.21 – Esquema demonstrando o desenvolvimento da face humana, onde os processos maxilares estão representados em amarelo, os processos nasais laterais, em azul e os processos nasais mediais, em vermelho, em embriões de aproximadamente quatro semanas (A), 5,5 semanas (B), 6,5 semanas (C) e final da sétima semana (D). Na face adulta (E) estão representados, de maneira aproximada, os derivados dos processos nasais mediais, processos nasais laterais e processos maxilares.

5.4 PERÍODO FETAL

Durante o período fetal, a face cresce emergindo da base do crânio e tem sua proporção alterada em relação ao todo, mas seu desenho já está praticamente definido por volta da oitava semana, aproximadamente (DIEWERT, 1985; HOWE; HAWKINS, WEBSTER, 2004). A base do crânio tem sua angulação estabelecida nos períodos embrionário e fetal e não é objeto de grandes mudanças desde então. Os padrões humanos de angulação da base craniana e posição maxilar desenvolvem-se no final do período embrionário, quando o rápido crescimento direcional

das cartilagens primárias parece contribuir para o desenvolvimento da morfologia facial humana normal (DIEWERT, 1985).

Ao final da oitava semana de vida intrauterina, embora a face já apresente sua morfologia definida (**Figura 5.20**), somente o palato primário ou anterior está completamente formado. A formação total do palato demanda um complexo mecanismo de união de processos, que se inicia por volta da sexta semana, e se estende até a décima segunda semana de vida intrauterina (FINKELSTEIN, 2004; SILVA FILHO; FREITAS, 2007).

Denomina-se palato, a divisão anatômica entre a cavidade bucal e a cavidade nasal. O palato é formado em parte por tecido ósseo, o palato duro, e em parte por tecido muscular, o palato mole, este último, envolvido no complexo mecanismo de fechamento do esfíncter velofaríngeo, responsável principalmente pelas funções da fala e da deglutição. O mecanismo de fechamento do palato, sua relação com a formação da língua e a redução da flexão cervical da cabeça do embrião é um assunto bastante complexo e merece uma abordagem profunda e direcionada.

O palato possui duas origens embriológicas distintas, o palato primário ou segmento intermaxilar, e o palato secundário (**Figura 5.22**).

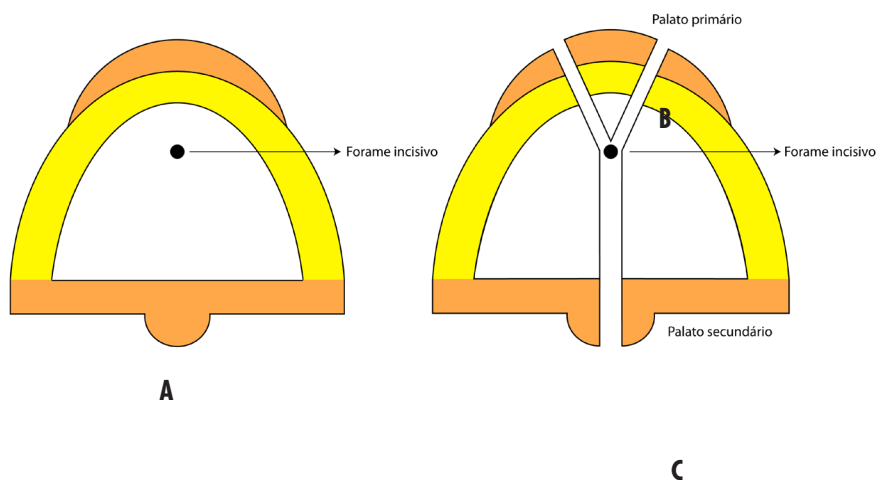


Figura 5.22 – Representação esquemática da localização do forame incisivo no palato. O forame incisivo é o marco embriológico que separa o palato primário ou pré-maxila, localizado anteriormente ao forame, do palato secundário ou posterior, localizado posteriormente ao forame incisivo. O resquício embrionário da origem do palato secundário na vida pós-natal é a sutura palatina mediana. Fonte: SILVA FILHO, O. G.; FREITAS, J. A. S. Caracterização morfológica e origem embriológica. In: TRINDADE, I. E. K.; SILVA FILHO, O. G. (Coord.). Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar. São Paulo: Editora Santos, 2007. p. 17-49.

A formação do palato primário se completa quando os processos nasais mediais se unem por volta da sexta semana de vida intrauterina. Já o palato secundário marca o seu início nesta mesma semana quando, então, os processos maxilares começam a se desenvolver no sentido medial, lançando verdadeiras lâminas horizontais, ou processos palatinos, em direção à linha média em busca de seu contralateral e do septo nasal, que neste momento também é alvo de um crescimento no sentido inferior. Ao mesmo tempo, centralmente, a língua, em pleno surto de crescimento, inicia um movimento de baixo para cima, ocupando rapidamente todo o espaço bucal. Inicialmente, surgem tubérculos que se formam a partir do assoalho bucal (Figura 5.23A). Na espécie humana, raros são os casos de agenesia de língua, embora não sejam incompatíveis com a vida.

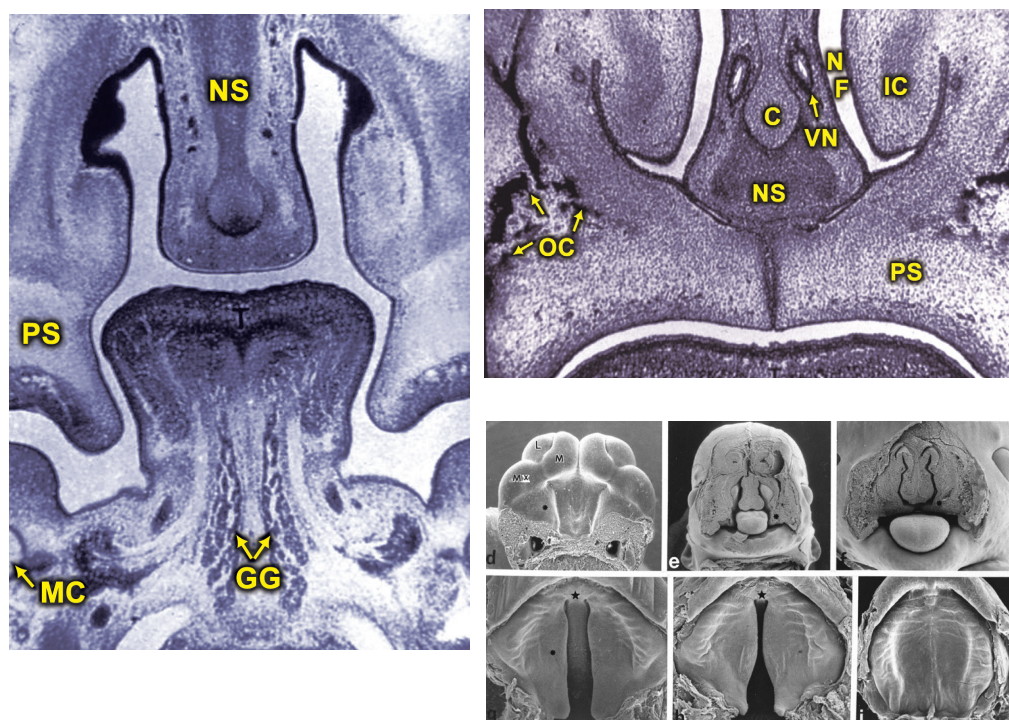


Figura 5.23 – Corte histológico frontal de embrião humano com aproximadamente seis semanas de vida. (A) observe o desenvolvimento das lâminas palatinas (PS) no sentido medial, a presença do septo nasal (NS) e da língua interpondo-se a elas. Em (B) e (C) observa-se a fusão dos processos palatinos (PS) com o septo nasal (NS) definindo a morfologia do palato posterior. Fonte: JOHNSTON, M. C.; SULIK, K. K. Desenvolvimento da face e da cavidade oral. In: BHASKAR, S. N. (Ed.). *Histologia e Embriologia Oral de Orban*. 10a. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1989. cap.1, p. 1-23.

A língua influencia mecanicamente a formação do palato secundário, pois se interpõe aos processos palatinos, forçando-os a ficar em uma posição oblíqua. Da sexta à sétima semana de vida intrauterina a língua, totalmente diferenciada,

ocupa toda a cavidade bucofaríngea, e exerce uma participação mecânica fundamental na formação do palato secundário. Sua permanência entre os processos palatinos pode impedi-los de se fusionarem, originando uma fissura palatina. O movimento de abaixamento da língua permite o encontro dos processos palatinos, porque, à medida que a língua se abaixa, os processos palatinos se elevam (**Figura 5.23B**) (FINKELSTEIN, 2004).

A literatura explica este movimento por meio de dois mecanismos. No primeiro, o mecanismo ativo, a movimentação intensa da língua é gerada pela atividade intrínseca do nervo hipoglosso. O mecanismo passivo, por sua vez, induz a movimentação da língua passivamente, e é explicado pela redução da flexão

A **B** **C**

cervical da cabeça do embrião no sentido dorsal, o que permite rápidos movimentos de abertura bucal e um crescimento mandibular, importantes quesitos para a geração de espaço para a língua (HUMPHREY, 1969).

A redução da flexão dorsal da cabeça do embrião é característica das fases iniciais do desenvolvimento. É um movimento fundamental que permite um aumento de espaço para o crescimento facial como um todo, e ocorre na mesma direção e igual sentido, tal como na fase pós-natal, pretensamente para frente e para baixo, dependendo da configuração morfológica da mandíbula e, portanto, dependendo do quadro morfogenético de cada embrião, de cada feto e de cada indivíduo. Nesta transição do embrião para o feto, o espaço intrabucal aumenta

D

tridimensionalmente em decorrência do crescimento da maxila e da mandíbula, e isso favorece uma mudança morfológica fundamental no ambiente bucal em formação (**Figura 5.24**).



Figura 5.24 - Esquema representativo do processo de redução da flexão dorsal de embrião em fase de transição para feto.



Figura 5.25 – Paciente com Sequência de Robin. A tríade clássica, composta por micrognatia, fissura isolada de palato e glossoptose leva a denominação de Sequência de Robin. Em (A) (B) e (C) vistas extrabucais de frente, perfis esquerdo e direito, respectivamente. Em (D), observa-se a grande deficiência mandibular, característica dos pacientes com Sequência de Robin, observada mesmo na vista frontal. Em (E) vista intrabucal mostrando a separação total do palato posterior. Fonte: Arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Em condições de normalidade, os processos maxilares, já horizontalizados após o abaixamento da língua, ainda não têm tamanho suficiente para se unirem na linha média e continuam crescendo até o final do período embrionário. Existem centros de ossificação na região anterior do palato que se difundem em todas as direções. O mecanismo de fechamento palatino inicia-se desde o forame incisivo e segue em direção ao extremo da úvula (**Figura 5.23C**). A falta de crescimento suficiente dos processos palatinos é uma provável etiologia da fissura isolada de palato. Outros eventos, como a interferência intrínseca no mecanismo de elevação dos processos maxilares, a persistência da língua entre os processos palatinos, o crescimento lateral muito rápido dos processos faciais, o retardo e desorganização do sistema vascular, a presença de restos epiteliais na linha de fusão dos processos palatinos, a presença de cistos na linha palatina mediana também podem explicar a existência da fissura palatina. Quanto mais cedo o fator teratogênico atuar, mais grave será a lesão.

A persistência da língua entre os processos palatinos com a consequente fissura de palato pode ser observada em pacientes com Sequência de Robin (EVANS et al., 2006) (**Figura 5.25**). A Sequência de Robin caracteriza-se por um quadro de convexidade facial patologicamente aumentada em decorrência de uma deficiência do tamanho mandibular. A mandíbula é pobre, não cresce na vida pré-natal por motivos genéticos ou ambientais. A deficiência mandibular está relacionada com a persistência da língua entre os processos palatinos, impedindo sua coalescência e provocando o aparecimento da fissura de palato. A tríade clássica, composta por micrognatia, fissura isolada de palato e glossoptose leva a denominação de Sequência de Robin. É denominada sequência porque os eventos fisiológicos relacionados acontecem em cascata, e a ocorrência de um fato obrigatoriamente se reflete no seguinte: no caso específico da Sequência de Robin, a mandíbula pobre, com pouco ou nenhum crescimento, é o fator mecânico que impede o surgimento do espaço para o abaixamento da língua, que, por sua vez, permanece entre as lâminas palatinas impedindo-as de se fusionarem. Como resultado desta sequência encadeada de eventos, surge a fissura isolada de palato como produto final.

Dados epidemiológicos indicam que a prevalência de fissura isolada de palato é maior no gênero feminino do que no masculino. Uma hipótese sugerida para o entendimento deste evento descreve a elevação dos processos palatinos ocorrendo mais tardiamente nas mulheres; então, o palato fica mais tempo exposto à atuação dos fatores teratogênicos (SILVEY, 1969). Estes estudos demonstraram que em embriões femininos o processo de fusão dos processos palatinos inicia-se por volta da oitava à nona semana de vida intrauterina, enquanto que para os embriões masculinos este evento se manifesta da sétima à oitava semanas de vida pré-natal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entender o mecanismo de formação da face é, sem dúvida, uma responsabilidade do profissional de Odontologia, em especial, o ortodontista. A aprendizagem do intrincado mecanismo de formação e diferenciação das estruturas cranio-faciais no período pré-natal requer capacidade de visualizar e definir estruturas tridimensionalmente e, por isso, exige conhecimentos de Anatomia, bem como, dos princípios de Embriologia. O desenvolvimento da face ocorre principalmente da quinta à sétima semana de vida intrauterina, e caracteriza-se pela ocorrência de eventos fantásticos dentro do universo humano. Possivelmente aí se localizem os episódios de maior complexidade e importância de todo o período pré-natal e primeiros anos de vida. É neste ambiente peculiar que uma delicada estrutura, inicialmente formada por aglomerados teciduais tão finos quanto uma folha de papel, se diferencia de modo extremamente organizado, e confere à face, seu aspecto humano definitivo e individual.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos gentilmente à Dra. Kathleen K. Sulik, pesquisadora do Department of Cell and Development Biology/ University of North Caroline – US, pela cessão das imagens 4, 6, 8, 13, 15, 16, 17 e 20 apresentadas neste capítulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABYHOLM, F. E. Cleft lip and palate in Norway. I. Registration, incidence and early mortality of infants with CLP. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 12: 29-34, 1978.
- ALLEN, W. M.; CORNER, G. W. Physiology of the corpus luteum: III. Normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries, under the influence of extracts of the corpus luteum. *American Journal of Physiology*. 88(2): 340-6, 1929.
- ALVES, M. S. D.; CRUZ, V. L. B. *Embriologia*. 5 ed. Belo Horizonte: Imprensa Universitária da UFMG, 1996.
- AVERY, J. K. Crescimento facial pré-natal. In: MOYERS, R. E. *Ortodontia*. 4 ed.

Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 18-32.

BHASKAR, S. N.; ORBAN B. S. N. **Histologia e Embriologia Oral**. São Paulo: Artes Médicas, 1989.

BRAGA, C. P. *ET AL.* Comparação do diâmetro méso-distal de incisivos e primeiros molares permanentes entre gêmeos monozigóticos. **Jornal Brasileiro de Ortodontia e Ortopedia Facial**. 8(43): 30-39, 2003.

BURDI, A. R.; SILVEY, R. G. Sexual differences in closure of the human palatal shelves. **Cleft Palate Journal**. 6: 1-7, 1969.

CAPELOZZA FILHO, L. **Diagnóstico em Ortodontia**. Maringá: Dental Press, 2004.

COULY, G. *ET AL.* Interactions between Hox-negative cephalic neural crest cells and the foregut endoderm in patterning the facial skeleton in the vertebrate head. **Development**. 129(4) 1061-1073, 2002.

DIEWERT, V. M. Development of human craniofacial morphology during the late embryonic and early fetal periods. **American Journal of Orthodontics**. 88: 64-76, 1985.

DIEWERT, V. M. A morphometric analysis of craniofacial growth and changes in spatial relations during secondary palatal development in human embryos and fetuses. **The American Journal of Anatomy**. 167(4): 495-522, 1983.

DURSCY, E. Zur entwicklungsgeschichte der kopfes des menschen und der höheren wirbelthiere. Verlog der H. Tübingen: **Lauppschen Buchhandlung**, 1869.

ENLOW, D. H. Crescimento e desenvolvimento facial pré-natal. In: **Manual do Crescimento Facial**, São Paulo: Artes Médicas, 1993.

EVANS, A. K. *ET AL.* Robin Sequence: a retrospective review of 115 patients. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**. 70(6): 973-980, 2006.

FINKELSTEIN, M. W. Revisão de embriologia geral e do desenvolvimento cefálico

- e cervical. In: BISHARA, S. E. **Ortodontia**. São Paulo: Editora Santos, 2004.
- GREENE, J. C. Epidemiologic research – 1964-1967. **Journal of the American Dental Association**. 76(6): 1350-1356, 1968.
- HELMS, J. A.; CORDERO, D.; TAPADIA, M. D. New insight into craniofacial morphogenesis. **Development**. 132(5): 851-861, 2005.
- HIS, W. **Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch**, 1892.
- HOWE, A. M.; HAWKINS, J. K.; WEBSTER, W. S. The growth of the nasal septum in the 6-9 week period of foetal development -- Warfarin embryopathy offers a new insight into prenatal facial development. **Australian Dental Journal**. 49(4): 171-176, 2004.
- HUMPHREY, T. The relation between human fetal mouth opening reflexes and closure of the palate. **American Journal of Anatomy**. 125(3): 317-344, 1969.
- JOHNSTON, M. C.; SULIK, K. K. Desenvolvimento da face e da cavidade oral. In: BHASKAR, S. N. (ed.). **Histologia e Embriologia Oral de Orban**. 10 ed. São Paulo: Artes Médicas, 1989.
- KIRBY, M. L. *ET AL.* Hensen's node gives rise to the ventral midline of the foregut: implications for organizing head and heart development. **Developments in Biologicals**. 253(2): 175-188, 2003.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia Clínica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- NAGEM FILHO, H.; MORAIS, N.; ROCHA, R. G. F. da. Contribuição para o estudo da prevalência das malformações congênicas labiopalatinas na população escolar de Bauru. **Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo**. 6(2): 111-128, 1968.
- ØESTENSEN, M. et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. **Arthritis Research & Therapy**. 8(3), 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1526635/pdf/ar1957.pdf>>. Acesso em: 6 jun. 2011.

- PROFFIT, W. R. *ET AL.* **Ortodontia Contemporânea**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- RADLANSKI, R. J.; KLARKOWSKI, M. C. Bone remodeling of the human mandible during prenatal development. **Journal of Orofacial Orthopedics**. 62(3): 191-201, 2001.
- RICHIERI-COSTA, A.; PEREIRA, S. C. Autosomal recessive short stature, Robin sequence, cleft mandible, pre/postaxial hand anomalies, and clubfeet in male patients. **American Journal of Medical Genetics**. 47(5): 707-709, 1993.
- SILVA FILHO, O. G. *ET AL.* Crescimento facial espontâneo padrão II: estudo cefalométrico longitudinal. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**. 14: 40-60, 2009.
- SILVA FILHO, O. G.; FREITAS, J. A. S. Caracterização morfológica e origem embriológica. In: TRINDADE, I. E. K.; SILVA FILHO, O. G. (Coord.). **Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar**. São Paulo: Editora Santos, 2007.
- SILVA FILHO, O. G.; FREITAS, J. A. S.; OZAWA, T. O. Fissuras labiopalatais: diagnóstico e uma filosofia interdisciplinar de tratamento. In: PINTO, V. G. **Saúde bucal coletiva**. 4 ed. São Paulo: Editora Santos, 2000.
- SILVA FILHO, O. G.; SAMPAIO, L. L.; FREITAS, J. A. S. Avaliação de um método simplificado para estimar a maturação esquelética. **Ortodontia**. 25: 21-36, 1992.
- SPERBER, G. H. **Craniofacial embryology**. 4 ed. London: Wright, 1989.
- _____. Fabricating a face: the essence of embryology in the dental curriculum. **Journal of Dental Education**. 67(3): 370-374, 2003.
- TEN CATE, A. R. **Oral histology: development, structure, and function**. 4 ed. Saint Louis: Mosby, 1998.
- TESSIER, P. Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts. **Journal of Maxillofacial Surgery**. 4(2): 69-92, 1976.