

6

CAPÍTULO

DESENVOLVIMENTO DO TUBO DIGESTÓRIO

Renata F. C. Leitão
Eliane Oliveira
Ana Maria Leopércio Ponte
Gerly A.C. Brito

A formação do trato digestivo inicia-se por volta da quarta semana de desenvolvimento embrionário em consequência do dobramento cefalocaudal e lateral do embrião, quando parte da cavidade vitelina, revestida por endoderma, é incorporada ao corpo do embrião, formando o intestino primitivo, dividido, para fins didáticos, em intestino anterior, intestino médio e intestino posterior (**Figura 6.1**). O endoderma do intestino primitivo origina a maior parte do epitélio e das glândulas do trato digestivo, exceto o epitélio das extremidades caudal e cranial que é derivado do ectoderma do proctodeu e estomodeu, respectivamente. O mesoderma esplâncnico que circunda o endoderma do intestino primitivo originará os tecidos muscular, conjuntivo e mesotélio. O mesoderma se estende além do

revestimento do intestino primitivo ligando o tubo digestivo, à parede dorsal do embrião por meio do meso dorsal. Na região ventral, o meso ventral prende a maior parte do intestino cefálico, não persistindo na porção ventral dos intestinos médio e caudal.

Evidências sugerem que o endoderma e mesoderma surgem de uma população comum de células precursoras, referidas como mesendoderma. Após a gastrulação, isto é, a segregação das três camadas germinativas, uma série de movimentos morfogenéticos transformam o endoderma em um tubo digestivo primitivo cercado por mesoderma. A diferenciação das diversas regiões do intestino primitivo e seus derivados depende de uma interação recíproca entre o endoderma do intestino primitivo e o mesoderma esplâncnico circundante (Parameswaran & Tam, 1995).

Vários estudos corroboram a importância da interação endoderma-mesoderma. Foi demonstrado que as células endodérmicas sobrevivem muito mal se cultivadas isoladamente e que a adição de mesênquima esplâncnico à cultura permite a sobrevivência e diferenciação adequada das células endodérmicas. A adição de mesoderma cefálico ou somítico não obtinha o mesmo efeito (Koike & Shiojiri, 1996).

A interação endoderma-mesoderma, essencial para a formação do trato digestório, é controlada por uma rede de genes reguladores. Como exemplo temos as vias de sinalização de Wnt, Nodal, FGF, as quais são necessárias para uma série de movimentos celulares coordenados que direcionam a morfogênese do mesendoderma em várias espécies animais (Keller, 2005).

A contribuição do endoderma na formação dos sistemas respiratório e digestório e de seus órgãos associados, como fígado, sistema biliar e pâncreas é descrita em vários trabalhos científicos. A cinética do desenvolvimento dos órgãos do trato digestivo depende da expressão gênica cadenciada, por distintas populações celulares, como endoderma, células mesenquimais e células endoteliais (Arterbery & Bogue, 2014).

Devido ao processo de delimitação do corpo, o embrião de um mês apresenta uma cavidade bucal primitiva com a membrana bucofaríngea constituída por ectoderma e endoderma. Segue-se uma porção mais ou menos reta que se comunica com o saco vitelino e termina na membrana cloacal, constituída também por ectoderma e endoderma, a qual se desintegra e dá origem às aberturas para o ânus, o trato genital e urinário. O mesoderma não está nas membranas bucofaríngea e cloacal.

Após a quarta semana do desenvolvimento embrionário as membranas faríngea e cloacal se rompem, estabelecendo comunicação do tubo digestório com o exterior do embrião. Síndromes craniofaciais incluindo fenda palatina e síndromes sinostóticas tem origem da persistência da membrana bucofaríngea (Tabler et al., 2014).

Como já citado, para fins didáticos, o desenvolvimento do intestino primitivo e seus derivados é descrito em três partes: anterior, médio e posterior.

O intestino anterior dá origem ao sistema respiratório superior, esôfago, estômago, duodeno até a entrada do ducto biliar, tireoide, fígado, sistema hepatobiliar (e.g., ductos biliares intra e extrahepáticos, ducto biliar comum, vesícula biliar, ducto cístico) e pâncreas. Malformações humanas congênitas frequentemente ocorrem simultaneamente em vários destes órgãos e experimentalmente os estudos sugerem que estes órgãos se originam de uma população de células progenitoras comuns no intestino ventral (Zaret, 2008). O intestino médio forma o intestino delgado (duodeno após a entrada do ducto biliar, jejuno, íleo, ceco, apêndice e dois terços proximais do cólon transversos) e o intestino posterior ou caudal forma o restante do intestino grosso e os dois terços superiores do canal anal.

O trato gastrointestinal adulto é um tubo com três camadas, com uma mucosa epitelial endodérmica circundando uma luz; com tecido mesenquimatoso subjacente e músculo liso, o qual é inervado por neurônios entéricos que controlam a peristalse, o fluxo sanguíneo, contribuindo com a secreção glandular e se originam das células da crista neural.

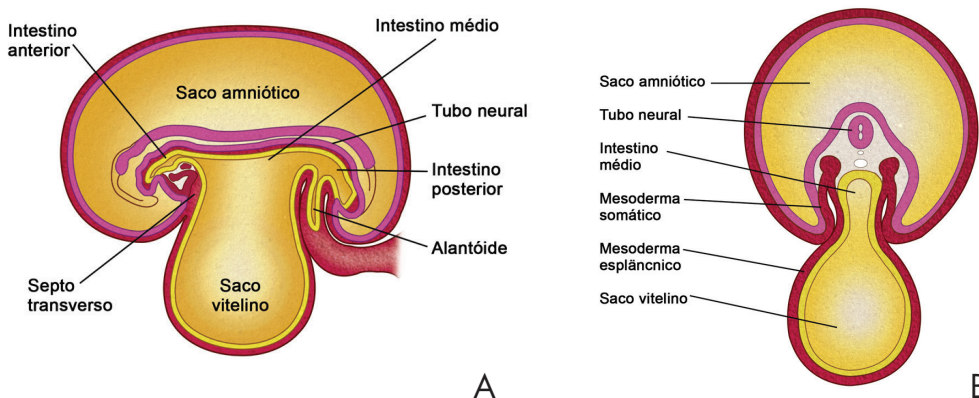


Figura 6.1 – Formação do intestino anterior, médio e posterior pelo dobramento craniocaudal (A) e lateral (B) do embrião, representado em corte longitudinal e transversal, respectivamente.

6.1 INTESTINO ANTERIOR

6.1.1 ESÔFAGO

O esôfago forma-se na porção inicial do tubo digestório, logo após a faringe, persistindo sob a forma de tubo (**Figura 6.2**). O mesoderma subjacente ao epitélio endodérmico diferencia-se em músculo estriado na região cefálica (dois terços superiores) e músculo liso na região caudal, ficando a região intermediária com os dois tipos de músculo. O lúmen ou luz esofágica forma-se a partir de um processo de proliferação da mucosa derivada do endoderma, obliterando o lúmen até a recanalização do esôfago que normalmente acontece no final do período embrionário, por volta da oitava semana. Nesse período, são formados vacúolos que subsequentemente coalescem, gerando um lúmen. A recanalização incompleta leva à estenose, ou seja, estreitamento da luz do esôfago.

Inicialmente, o esôfago é curto, mas, com a descida do coração, se alonga, alcançando seu comprimento final relativo durante a sétima semana. Caso o esôfago deixe de se alongar o suficiente durante o desenvolvimento do pescoço e do tórax, parte do estômago pode se deslocar para o tórax, através do hiato esofágico, caracterizando uma hérnia congênita do hiato.

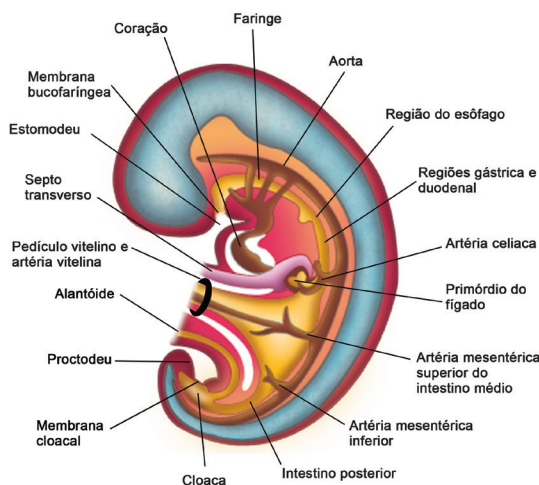


Figura 6.2 – Corte mediano de um embrião, mostrando o sistema digestivo como tubo longo que se estende por todo o comprimento do embrião e seu suprimento sanguíneo. A artéria celiaca irriga as estruturas derivadas do intestino anterior; a artéria mesentérica superior irriga as estruturas derivadas do intestino médio e a artéria mesentérica inferior irriga as estruturas derivadas do intestino posterior.

6.2 EXEMPLO DE MALFORMAÇÃO CONGÊNITA DO ESÔFAGO

6.2.1 ATRESIA ESOFÁGICA

A atresia proximal de esôfago com fístula traqueoesofágica distal ocorre em 80 a 90% dos casos; atresia de esôfago isolada 5 a 7% e fístula traqueoesofágica sem atresia de esôfago 2 a 6% (Figura 6.3). A atresia de esôfago cursa com polidrâmnio, pois o feto é incapaz de deglutir. Anomalias cardiovasculares, genitourinárias, gastrintestinais e malformações esqueléticas ocorrem em 50 a 70% das crianças com atresia de esôfago e são mais comuns havendo atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica distal. Logo ao nascer, o bebê com atresia de esôfago não consegue se alimentar, apresentando tosse, regurgitação, salivação e a sonda orogástrica não prossegue até o estômago.

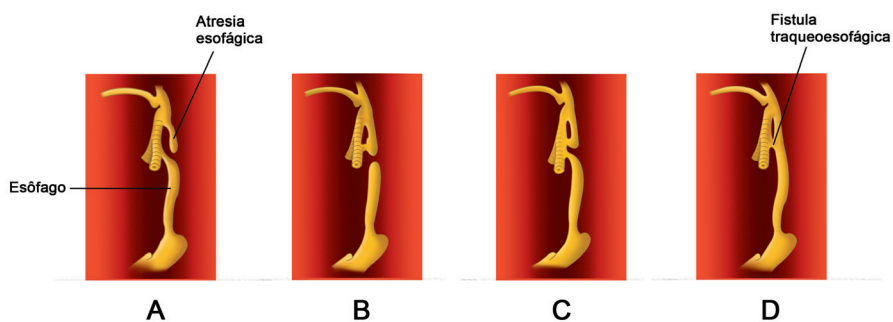


Figura 6.3 – Representação esquemática de anomalias do desenvolvimento esofágico. A) Atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica distal; B) atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica proximal; C) atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica proximal e distal; D) fístula traqueoesofágica sem atresia.

6.2.2 ESTÔMAGO

Na metade da quarta semana do desenvolvimento, uma dilatação na porção final do intestino anterior, delimita o primórdio do estômago. Inicialmente, a face dorsal do estômago cresce mais rapidamente do que sua face ventral, resultando na grande curvatura. À medida que o estômago cresce e adquire a sua forma adulta, ele roda 90 graus no sentido horário, de tal forma que sua face ventral, a pequena curvatura, se desloca para a direita e a dorsal, grande curvatura, se

desloca para a esquerda, o que justifica a inervação da parede anterior pelo nervo vago esquerdo e a da parede posterior pelo nervo vago direito.

A anomalia relacionada ao estômago mais comum é a estenose pilórica hipertrófica congênita, onde ocorre hipertrofia das fibras musculares do piloro, resultando em grave estenose do canal pilórico e obstrução à passagem de alimentos. O estômago torna-se muito distendido e o bebê expele o conteúdo gástrico em vômitos fortes e em jato.

A artéria celíaca, um dos grandes ramos da aorta, irriga a maior parte das estruturas derivadas do intestino anterior, como o a porção abdominal do esôfago, estômago, o duodeno, o fígado e o pâncreas (**Figura 6.2**).

6.2.3 FÍGADO

O endoderma hepático forma um epitélio colunar, circundado por uma membrana basal que é interrompida, e os hepatoblastos (precursores hepáticos) se delaminam e migram para o estroma adjacente e formam o brotamento hepático, no início da quarta semana (**Figura 6.4**)

A fase de expansão hepática depende de contínua interação de hepatoblastos e o tecido mesodérmico adjacente. As células endoteliais que circundam o broto hepático promovem a proliferação dos hepatoblastos e o septo transversal (**Figura 6.2**) é fonte de BMP (proteína morfogenética) necessária para expansão hepática (LEMAIGRE, 2009).

O desenvolvimento hepático requer uma malha com vários fatores de transcrição, como Hhex, Onecut 2, Prox 1, e parece ser mediado por metaloproteases da matriz. Vias de sinalização do mesênquima hepático e células endoteliais, como FGF, BMP, Wnt, e HGF; bem como fatores de transcrição como Hnf4a, Tbx3, e Hlx, promovem o crescimento e diferenciação do broto hepático. Os hepatoblastos são bipotenciais, isto é, os próximos ao mesênquima da veia porta são induzidos via sinalização Notch a formar células biliares epiteliais; enquanto os demais se tornam hepatócitos.

A indução gênica no endoderma para a formação do fígado de camundongos começa quando se inicia a produção de FGF pelo mesoderma cardiogênico. Constatou-se também que, em embriões de camundongos, o septo transversal produz BMP-2 e BMP-4, a qual contribui, juntamente com FGF, na indução da expressão gênica hepática. Faz-se ainda necessários movimentos coordenados do endoderma e mesoderma nestes eventos morfogênicos (LEMAIGRE, 2009).

Experimentos com camundongos sugerem que o ácido retinóico estimula a proliferação de hepatoblastos, induzindo a produção de fatores tróficos pelas células mesodérmicas, em vez de agir diretamente nos hepatoblastos. Muitos componentes da matriz extracelular, como laminina e colágeno dos tipos I e IV, facilitam a diferenciação hepatocítica. A maturação hepatocítica também requer

a supressão de vários genes durante o período pré-natal e pós-natal (LEMAIGRE,2009).

Os tecidos de sustentação, as células de Kupffer são derivados do mesênquima do septo transverso. O fígado cresce da quinta à décima semana, e a quantidade de sangue oxigenado que flui da veia umbilical para o fígado, determina o seu desenvolvimento. A hematopoese hepática se inicia durante a sexta semana. As células hepáticas começam a produção de bile durante a décima segunda semana.

O fígado fetal está em contato com os dois maiores sistemas venosos, as veias umbilicais e veias vitelinas. As veias vitelinas participam na formação do sistema venoso eferente do fígado. A veia umbilical é o maior vaso aferente no fígado fetal, mas sua presença é transitória e desaparece após o nascimento. Quando a veia umbilical colapsa, formando o ligamento redondo, a veia porta se torna sua maior veia aferente. O desenvolvimento da artéria hepática ocorre mais tardiamente.

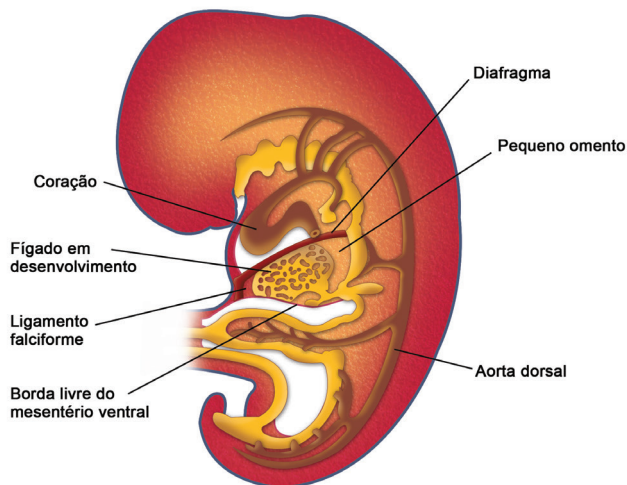


Figura 6.4 – Corte mediano de um embrião de cinco semanas mostrando o fígado em desenvolvimento a partir do endoderma do intestino anterior que forma as células biliares epiteliais e os hepatócitos.

6.2.4 PÂNCREAS

O pâncreas surge da fusão do broto dorsal e broto ventral, oriundos da proliferação do endoderma do intestino anterior, induzida por células mesodérmicas próximas. O divertículo endodérmico pancreático ventral é pequeno em relação ao dorsal, está situado na região onde se originou o fígado, e seu ducto desemboca

no futuro ducto biliar comum. Em seguida, graças a movimentos morfogenéticos, o broto pancreático ventral se desloca, indo se colocar abaixo do broto pancreático dorsal, fundindo-se com ele, formando a região inferior da cabeça do pâncreas e o processo uncinado. Posteriormente, a maior parte dos ductos da porção dorsal desembocará no ducto da porção ventral, constituindo o ducto principal ou de Wirsung (Figura 6.5). Um ducto pancreático acessório pode persistir como ducto pouco desenvolvido da parte terminal do ducto da porção dorsal.

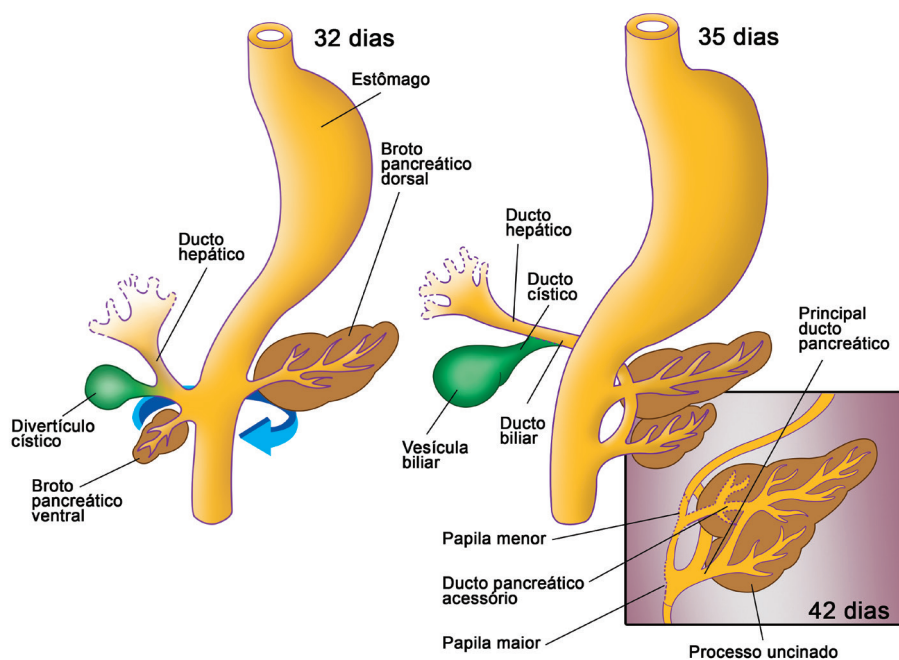


Figura 6.5 – Desenvolvimento pancreático durante a quinta semana embrionária, mostrando a formação do broto pancreático ventral e dorsal e formação do ducto pancreático principal a partir dos ductos do broto dorsal que se une com o do broto ventral.

O pâncreas ventral é induzido na porção ventral do intestino anterior que possui baixos níveis do fator de sinalização cardíaco FGF. O desenvolvimento do pâncreas dorsal requer sinalização do ácido retinóico; bem como fatores secretados pela notocorda e aorta dorsal, incluindo Activin e FGF2, que reprimem a ex-

pressão de Shh no epitélio pancreático dorsal. Os progenitores do broto pancreático dorsal e broto pancreático ventral expressam vários fatores de transcrição. O FGF 10 mesenquimal promove a proliferação dos progenitores pancreáticos.

6.2.5 INTESTINO MÉDIO

O intestino médio apresenta ampla comunicação com o saco vitelino no embrião jovem. À medida que se desenvolve ocorre redução relativa do tamanho do saco vitelino, e o intestino médio forma uma alça em forma de U, persistindo uma diminuta comunicação com o saco vitelino, o chamado pedículo vitelínico. A alça do intestino médio cresce desproporcionalmente ao crescimento do embrião, de tal maneira que os intestinos não cabem na cavidade abdominal. No início da sexta semana do desenvolvimento o intestino penetra no cordão umbilical do feto, formando a hérnia umbilical fisiológica, devido a insuficiência de espaço no abdome. A artéria mesentérica superior irriga o intestino médio e, conseqüentemente, as estruturas que dele derivam. O intestino médio, passa por um processo de rotação de 270 graus no sentido anti-horário, em torno do eixo representado pela artéria mesentérica superior. A rotação intestinal se completa na décima semana de gestação (**Figura 6.6**). Ao mesmo tempo, fecha-se a cavidade celômica abdominal. Durante a décima semana, os intestinos retornam para o abdome (redução da hérnia do intestino médio).

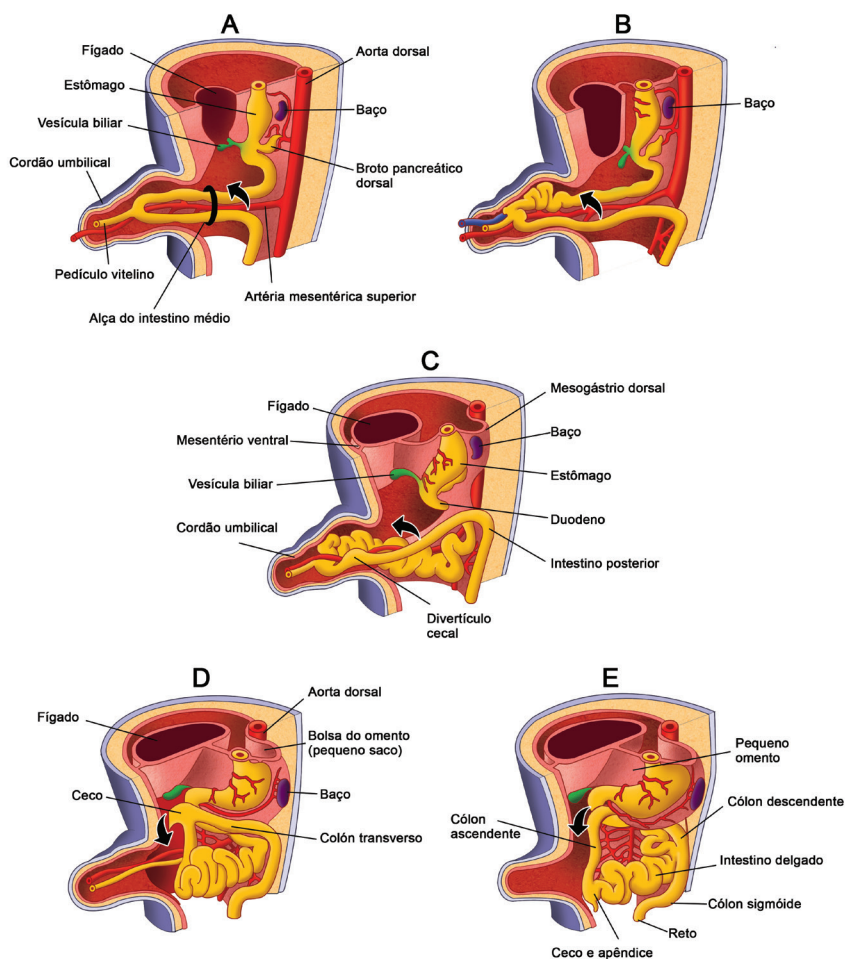


Figura 6.6 – Desenhos esquemáticos ilustrando a rotação do intestino médio de 270° no sentido anti-horário em torno da artéria mesentérica superior. Na primeira rotação de 180°, o intestino grosso (representado pelo ceco e apêndice) que era caudal, se torna cefálico (A, B, C e D) e, posteriormente, numa rotação de 90° adicionais, o ceco e o apêndice vão se colocar à direita (E). À medida que roda, o intestino médio retorna à cavidade abdominal. Adaptado de Keith L Moore Elsevier Saunders.

O pedículo vitelino é também chamado ducto onfalomesentérico, e conecta o saco vitelino ao trato intestinal para fornecer nutrientes ao embrião. À medida que o embrião cresce, deixa de necessitar do saco vitelino, o ducto onfalomesentérico funde-se tanto com o pedículo do embrião quanto com os vasos umbilicais para formar o cordão umbilical.

A parede abdominal anterior desenvolve-se desde a parede primitiva do corpo, estreitando a comunicação com o saco vitelino. O cordão umbilical representa

então a área de fusão em torno do pedículo vitelino, contendo os vasos umbilicais, alantoide, tecido mesenquimal primitivo e uma camada externa de âmnio. Com o passar do tempo, a parede corporal contrai-se em torno do pedículo vitelino, vasos umbilicais e o alantoide e geralmente fecha ao nascimento. Essa região de fechamento é o umbigo.

Vestígios de remanescentes do ducto onfalomesentérico ou a falha em obliterar-se completamente podem resultar em pólipos, cistos, cordões fibrosos, fistulas ou um divertículo, na porção terminal do íleo, marcando o limite entre as porções cefálica e caudal da alça intestinal, o qual recebe o nome de divertículo de Meckel. A drenagem biliar prolongada a partir do umbigo de um recém-nascido, tem como causa mais provável uma anomalia do pedículo vitelino persistente, em comunicação com o intestino delgado ou com um cisto ou seio vitelino. Nesses casos o pedículo vitelino foi apenas parcialmente obliterado. Todas as anomalias do pedículo ou ducto vitelino requerem exploração e excisão.

6.2.6 ONFALOCELE

A falha do intestino médio em retornar para dentro da cavidade celômica abdominal por volta da décima semana do desenvolvimento causa a onfalocele. A onfalocele é um defeito de fechamento da parede abdominal, mais precisamente do anel umbilical, com a herniação do conteúdo abdominal. Consiste na persistência dos componentes intestinais na porção inicial do cordão umbilical. Os órgãos são envolvidos por uma membrana protetora (membrana amniótica e peritônio), exceto se ocorreu ruptura da membrana, e os vasos umbilicais estão separados sobre o saco e se unem no ápice, formando um cordão umbilical de aparência normal. Como falta estímulo para seu crescimento, a cavidade abdominal é proporcionalmente pequena quando há uma onfalocele (**Figura 6.7A**). 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 (MOORE, 2012).

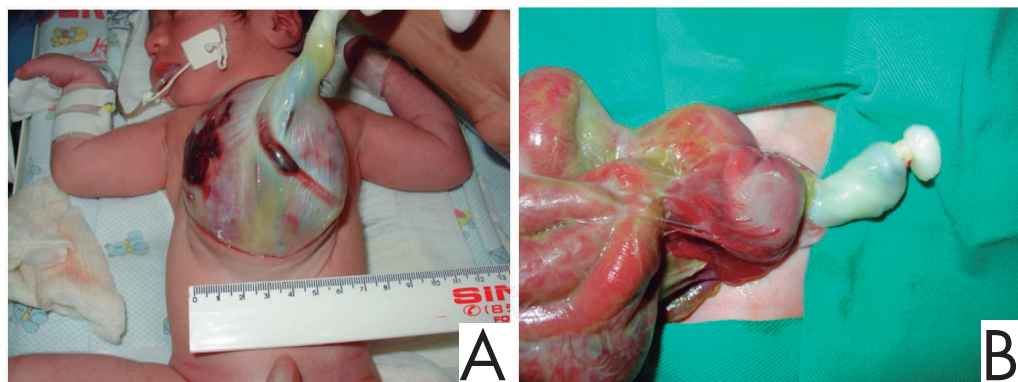


Figura 6.7 - Demonstração fotográfica da onfalocele (A), mostrando herniação de órgãos abdominais para o cordão umbilical recobertos por peritônio e membrana amniótica com vaso umbilical visível. Demonstração fotográfica de gastrosquise (B), apontando alças intestinais expostas. Fotos cedidas pelo Dr. Ricardo Azevedo.

6.2.7 GASTROSQUISE

É um defeito de fechamento de toda a espessura da parede abdominal, de causa ainda não definida, localizado à direita da cicatriz umbilical, com exteriorização do intestino e exposição direta das alças intestinais ao líquido amniótico, sem a proteção de uma membrana envolvente. A abertura da parede abdominal mede cerca de 2-4 cm de diâmetro e o cordão umbilical encontra-se bem definido ao nível da parede abdominal, à esquerda do defeito. Os órgãos sólidos fígados e baço encontram-se na cavidade peritoneal. O intestino apresenta-se exteriorizado à direita do cordão umbilical, sem um saco protetor. O intestino apresenta aspecto edematoso, endurecido e deformado devido à exposição intrauterina ao líquido amniótico, que é irritante. Na maioria das vezes, o diagnóstico de gastrosquise é feito por meio da ultrassonografia pré-natal. O ideal é que a criança com diagnóstico pré-natal de gastrosquise venha a nascer em unidade neonatal preparada com equipe habilitada para o tratamento do bebê (**Figura 6.7B**).

6.2.8 ATRESIA DE DUODENO

O cordão sólido do intestino anterior distal recanaliza-se no final da oitava semana de gestação. A falha na morte celular de células que obstruem a luz do duodeno, resulta na canalização incompleta da luz duodenal. A criança com atresia, apresenta mais frequentemente vômitos biliosos, porque 85% das obstruções são distais à entrada do ducto biliar no duodeno. O polidrâmnio ocorre na maioria dos fetos com atresia duodenal.

6.2.9 INTESTINO CAUDAL

O intestino caudal inicia-se no limite do intestino médio e termina na membrana cloacal. Formará o terço terminal do cólon transverso, o cólon descendente, o sigmoide e o reto. O intestino caudal termina na cloaca, que é uma cavidade comum ao tubo digestório e urinário (**Figura 6.8**). O alantoide sai da porção cefálica da cloaca, incorporando-se posteriormente ao teto da bexiga.

Um septo de tecido conjuntivo, denominado septo urorretal, surge entre o alantoide e o reto, e cresce caudalmente em direção à membrana cloacal, num processo denominado septação da cloaca. Este processo de septação da cloaca resulta na separação do trato digestório do sistema urogenital. A cloaca fica dividida em duas partes, uma ventral, o seio urogenital primitivo, e uma dorsal, o canal anorretal. A região de fusão do septo com a membrana cloacal forma o períneo. A membrana cloacal separa-se em duas partes, uma urogenital e uma anal, que posteriormente se rompe. A artéria mesentérica inferior irriga os dois terços superiores do canal anal de origem do intestino posterior. A porção terminal do canal anal, de origem ectodérmica, é irrigada pelas artérias retais, ramos da artéria íliaca interna.

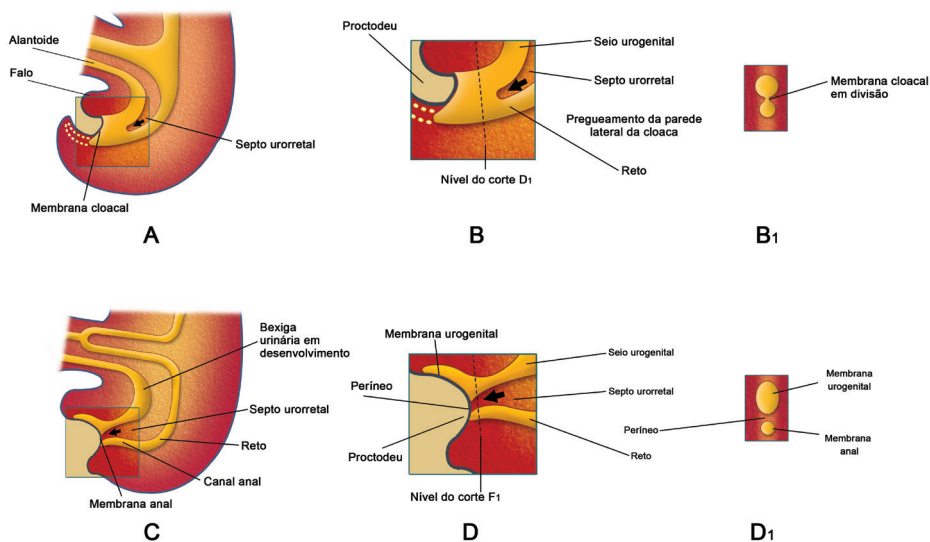


Figura 6.8 - Desenhos ilustrando os estágios sucessivos da divisão da cloaca no reto e no seio urogenital pelo septo urorretal. (A e B) septo urogenital descendo caudalmente dividindo a cloaca; (B1) pregueamento da parede lateral da cloaca dividindo a membrana cloacal; (C e D) fusão do septo urorretal com a membrana cloacal formando o períneo; (D1) formação do períneo, da membrana urogenital e membrana anal. Adaptado de Keith L Moore Elsevier Saunders

6.3 DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG (AGANGLIONOSE CONGÊNITA DO INTESTINO)

A afecção, causa mais comum de obstrução intestinal baixa, caracteriza-se pela ausência de células ganglionares nos plexos mioentéricos e submucoso e a presença de troncos nervosos hipertrofiados e não mielinizados no espaço normalmente ocupado pelas células ganglionares.

As células ganglionares entéricas são derivadas das células da crista neural. A doença de Hirschsprung, tem uma etiologia genética complexa, mas um proto-oncogene RET mapeado na região proximal do braço longo do cromossomo 10 está especialmente envolvido.

A doença de Hirschsprung apresenta-se clinicamente com o atraso na eliminação de mecônio nas primeiras 24 horas de vida e está associado a constipação, distensão abdominal e vômitos biliosos nos primeiros dias de vida. O exame retal pode provocar a eliminação explosiva de mecônio e gases, causando o alívio agudo da obstrução (SERGI, 2015).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PARAMESWARAN, M.; TAM, P. P. Regionalisation of cell fate and morphogenetic movement of the mesoderm during mouse gastrulation. *Dev. Genet.* 17(1): 16-28, 1995. PubMed PMID: 7554492.
- KOIKE, T.; SHIOJIRI, N. Differentiation of the mouse hepatic primordium cultured in vitro. *Differentiation.* 61(1):35-43, 1996. PubMed PMID: 8921583.
- KELLER, R. Cell migration during gastrulation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 17(5):533-41, 2005. Review. PubMed PMID: 16099638.
- ARTERBERY, A. S.; BOGUE, C. W. Endodermal and mesenchymal cross talk: a crossroad for the maturation of foregut organs. *Pediatr. Res.* 75(1-2): 120-6, 2014. DOI: 10.1038/pr.2013.201. PubMed PMID: 24192700.
- ZARET, K. S.; GROMPE, M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science.* 5;322(5907):1490-4, 2008. DOI: 10.1126/science.1161431. PubMed PMID: 19056973; PubMed Central PMCID: PMC2641009.

LEMAIGRE, F. P. Mechanisms of liver development: concepts for understanding liver disorders and design of novel therapies. **Gastroenterology**. 137(1): 62-79, 2009. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.035. PubMed PMID: 19328801.

MOORE, K. L. **Embriologia Clinica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SERGI, C. Hirschsprung's disease: Historical notes and pathological diagnosis on the occasion of the 100(th) anniversary of Dr. Harald Hirschsprung's death. **World J Clin Pediatr**. 8;4(4):120-5, 2015. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i4.120. PubMed PMID: 26566484; PubMed Central PMCID:PMC4637802.

