



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Desenvolvimento embriológico do Sistema Respiratório Superior**

Laura Mateus Caldeira Gomes

---

**MAIO'20**



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

## **Desenvolvimento embriológico do Sistema Respiratório Superior**

Laura Mateus Caldeira Gomes

**Orientado por:**

Dr. Tomás Mendes Carvalho

---

**MAIO'20**

## **Resumo**

As vias respiratórias superiores servem as importantes funções da respiração, deglutição e produção de discurso.

O epitélio da laringe, traqueia e brônquios tem origem no divertículo respiratório, que se destaca do intestino primitivo anterior. Os tecidos cartilagíneos, musculares e tecido conjuntivos que compõem a traqueia e os pulmões derivam da mesoderme visceral que circunda o intestino anterior. Os músculos intrínsecos e cartilagens da laringe, originam-se do 4º e 6º arcos faríngeos, e esta é a razão pela qual todos os músculos laríngeos são inervados pelo X par craniano, o nervo vago.

Em embriologia, ainda não há consenso acerca da forma como o intestino anterior primitivo se diferencia em trato respiratório e trato gastrointestinal. Os processos que levam ao aparecimento do divertículo respiratório e à separação da traqueia e do esôfago são ainda desconhecidos. O modelo de compartimentalização traqueoesofágica mais aceite é o modelo de septação, que afirma que as cristas traqueoesofágicas, que têm origem nas paredes laterais do IA, se fundem para formar o septo traqueoesofágico. No entanto, nas últimas décadas, foram realizados estudos que não encontraram evidência da existência do septo traqueoesofágico.

Durante o desenvolvimento embrionário, as estruturas das vias aéreas superiores sofrem importantes modificações estruturais, que são relevantes para a compreensão da etiologia das malformações congênitas desta zona.

**Palavras-chave:** laringe, traqueia, desenvolvimento, compartimentalização, fístula traqueoesofágica.

## **Abstract**

The upper airway serves the primary purposes of respiration, swallowing, and speech.

The epithelium of the larynx, trachea and bronchi is originated in the lung bud, a bilateral swelling of the foregut. The cartilaginous support, muscles and connective tissue of the trachea and lungs, has its origin in the visceral mesoderm that surrounds the foregut. The intrinsic muscles and cartilages of the larynx come from the 4th and 6th pharyngeal arch, which is the reason why all the laryngeal muscles are innervated by the vagus nerve.

In embryology, there is no agreement on how the early foregut differentiates into the respiratory tract and the intestinal tract. The process that leads to the formation of the early lung bud is unknown, and the way how the trachea and esophagus separate remains unclear.

In the model of septation, a septum forms at the lung buds as they emerge from the ventral foregut, and then moves rostrally, dividing the dorsal and ventral portions of the foregut tube into the trachea and esophagus. This model has been accepted widely in the field for many years, however, recent studies were unable to find any evidence of a septum.

During development the airway undergoes significant structural changes that are relevant for the understanding of most congenital abnormalities of the upper airway.

**Keywords:** larynx, trachea, development, compartmentalization, tracheoesophageal fistula.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## Índice

Lista de acrónimos.....	6
Introdução.....	7
Desenvolvimento do intestino primitivo .....	8
Sistema de arcos faríngeos .....	8
Desenvolvimento da laringe .....	11
Atresia da laringe .....	13
Desenvolvimento da epiglote e desenvolvimento pós-natal da laringe .....	13
Compartimentalização da traqueia e esófago .....	15
Defeitos da compartimentalização da traqueia e esófago .....	17
Padronização dorso-ventral.....	19
Outras malformações congénitas.....	20
Conclusão .....	22
Agradecimentos .....	23
Referências bibliográficas .....	23

## **Lista de acrónimos**

IP – Intestino primitivo

IA – Intestino anterior

SLT – Sulco laringotraqueal

DR – Divertículo respiratório

AR – Ácido retinóico

SAOS – Síndrome de apneia obstrutiva do sono

AE – Atresia do esófago

FTE – Fístula traqueoesofágica

## **Introdução**

Uma célula que dá origem a um bebê, em 9 meses, num processo de desenvolvimento que representa uma fantástica integração de fenômenos complexos.

O estudo destes fenômenos é a embriologia, uma área que inclui investigações moleculares, celulares e de fatores estruturais que contribuem para a formação do organismo. O nosso entendimento cada vez maior da embriologia resultou em novas técnicas de diagnóstico pré-natal e tratamentos, para prevenir e tratar defeitos congênitos.

Durante as primeiras 8 semanas de gestação, dá-se a embriogênese, e no final desta estão estabelecidos os órgãos primordiais, pelo que a partir desse ponto, entramos no período fetal, que se estende até ao nascimento e durante o qual a diferenciação continua enquanto o feto cresce e aumenta de peso.

A via aérea superior tem funções de respiração, deglutição, eliminação de secreções, separação das passagens nasal e oral, e fonação. Estas funções podem ocorrer simultaneamente, e por isso requerem uma coordenação precisa dos seus componentes. Não é incomum, os recém-nascidos e crianças apresentarem anomalias das vias aéreas, a diferentes níveis. O estudo do desenvolvimento do sistema respiratório superior é relevante para o nosso entendimento das doenças associadas a disfunção das vias aéreas superiores pois estas são relativamente frequentes, pois necessitam de suporte ventilatório nas primeiras semanas de vida e de tratamento médico-cirúrgico prolongado. O conhecimento acerca do desenvolvimento pode levar a um melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos, desenvolvimento de estratégias preventivas e à criação de terapêuticas menos invasivas.

## Desenvolvimento do intestino primitivo

Durante a gastrulação, o embrião propriamente dito passa de um disco bilaminar para um disco tridérmico. Este disco tridérmico, dará depois origem a uma estrutura tubular, através do encerramento do embrião, que ocorre na 4ª semana de gestação, sendo este processo responsável pela formação do intestino primitivo (IP), uma estrutura endodérmica de aparência tubular, que se divide em três grandes zonas: o intestino anterior (IA), o intestino médio e o intestino posterior [1].

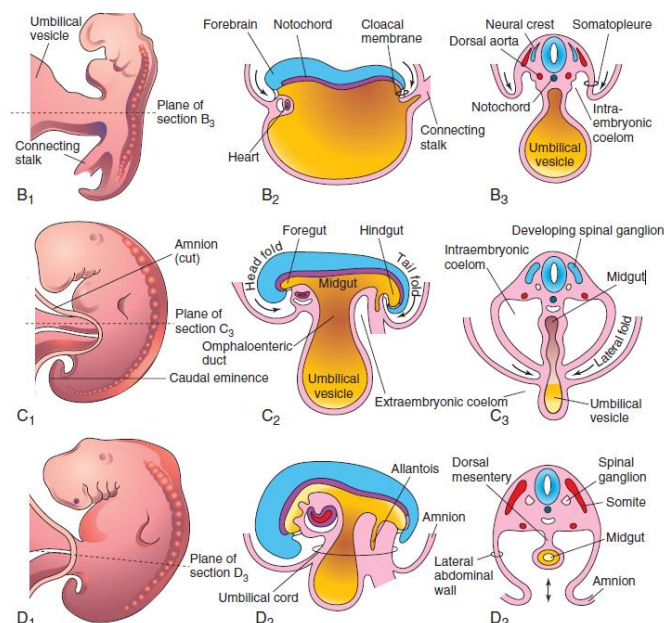


Figura 1 – Encerramento do embrião na 4ª semana de gestação. Vistas lateral do embrião, seção sagital e seção transversal. B - 22 dias de gestação, C - 26 dias de gestação, D - 28 dias de gestação. (Fonte: Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2015). *The developing human: Clinically oriented embryology*.)

O IA, a zona mais cefálica do IP, dará origem ao epitélio da faringe, e possui nesta zona, as bolsas faríngeas, que separam internamente os arcos faríngeos.

### Sistema de arcos faríngeos

O sistema de arcos faríngeos (anteriormente conhecido como sistema branquial) é essencial para a compreensão do desenvolvimento do sistema respiratório superior. Este dará origem às estruturas musculares e cartilagueas do sistema respiratório superior. O sistema cartilaginoso é um elemento particularmente importante, pois permite a

integridade e patência do lúmen da laringe e da traqueia, e providencia locais de inserção para os músculos da região.

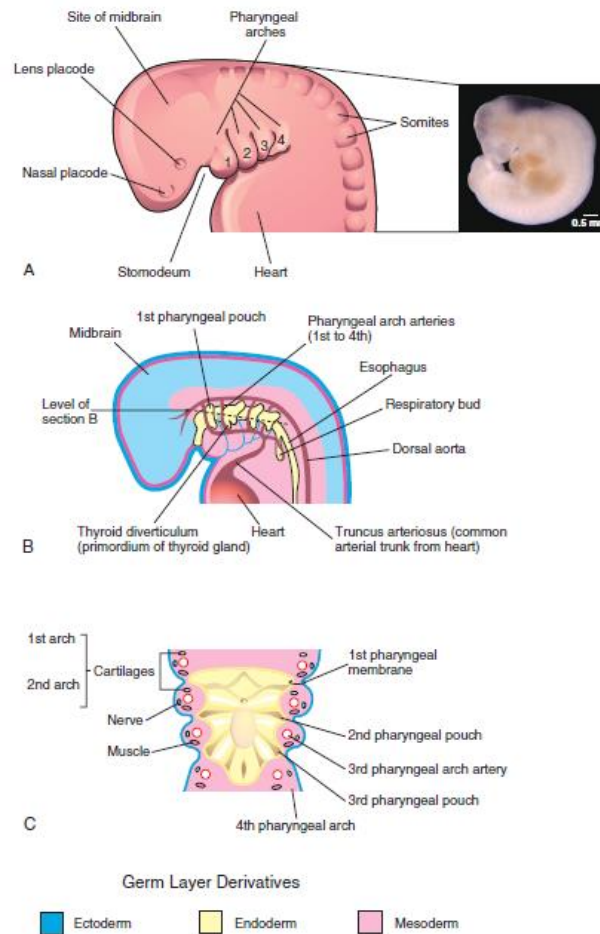


Figura 2 - A, Embrião aos 28 dias de gestação, observa-se o sistema de arcos faríngeos. B, esquema das bolsas faríngeas; C - Secção horizontal do embrião mostra a base da faringe primordial e componentes dos arcos faríngeos. (Fonte: Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2015). *The developing human: Clinically oriented embryology.*)

O sistema de arcos faríngeos é a característica mais distintiva do desenvolvimento da cabeça e do pescoço. Este surge por volta da 4ª e 5ª semana de desenvolvimento, e é constituído por seis pares de arcos, separados entre si externamente por cinco fendas branquiais e internamente por cinco bolsas faríngeas, sendo que o 5º par de arcos é rudimentar. Embriologicamente, os arcos branquiais são estruturas mesodérmicas e cada um deles possui uma artéria dominante, nervo, cartilagem e músculo. As fendas são revestidas por ectoderme e as bolsas por endoderme [1]. Este sistema está na base do desenvolvimento de estruturas da face, fossas nasais, boca, laringe, faringe e pescoço. A tabela 1 e a figura 4 resumem a correspondência entre os arcos faríngeos, os nervos que lhes correspondem e as estruturas adultas a que dão origem.



## Desenvolvimento da laringe

Os primeiros indícios da árvore respiratória aparecem no IA, ao 26º dia de gestação, quando é possível identificar na região ventral da faringe, distalmente às últimas bolsas faríngeas, o sulco laringotraqueal (SLT). Portanto, o epitélio da laringe, traqueia e brônquios, bem como o dos pulmões, têm origem na endoderme. Os tecidos cartilagíneos, musculares e tecido conjuntivos que compõem a traqueia e os pulmões derivam da mesoderme visceral que circunda o IA. Os músculos intrínsecos e cartilagens da laringe, originam-se, mais especificamente do 4º e 6º arcos faríngeos, esta é a razão pela qual todos os músculos laríngeos são inervados pelo X par craniano, o nervo vago.

Até ao final da 4ª semana o SLT dá a origem a uma estrutura tubular: o divertículo laringotraqueal ou respiratório (DR). O aparecimento e localização do DR dependem de um aumento do ácido retinóico (AR) produzido pela mesoderme adjacente. Este aumento na produção de AR leva a uma *upregulation* do fator de transcrição TBX4 expresso na endoderme do IA no local do DR. É o TBX4 que induz a formação, crescimento e diferenciação do DR [2].

Este divertículo é uma estrutura composta por duas dilatações simétricas e expande-se caudalmente, sendo assim o ponto de partida para o desenvolvimento dos brônquios. Neste momento ainda não é visível a região percussora da traqueia [3]. A região mais cefálica do DR dará origem à futura traqueia, e a sua região mais caudal aos brônquios e restantes estruturas da árvore respiratória.

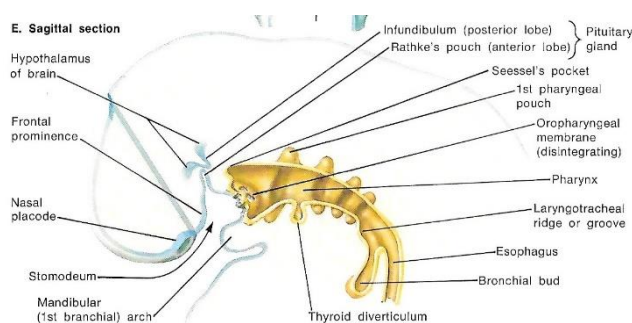


Figura 4 - Secção sagital do embrião, onde se observa o divertículo respiratório (Bronchial bud). (Fonte: Crelin, S. Edmund; Netter, Frank H (1978) *Clinical Symposia, Development of the Upper Respiratory System*)

No início, o SLT tem abertura direta com o IA, mas pela 6ª semana, há uma rápida proliferação da mesoderme e formação das protuberâncias aritenóideas de cada lado do SLT, e proliferação da futura língua e epiglote anteriormente, o que leva a que esta

abertura passe a ter forma de “T” [1]. As protuberâncias aritenoideias darão origem às cartilagens aritenoideias e corniculadas, e às pregas aritnoepiglóticas.

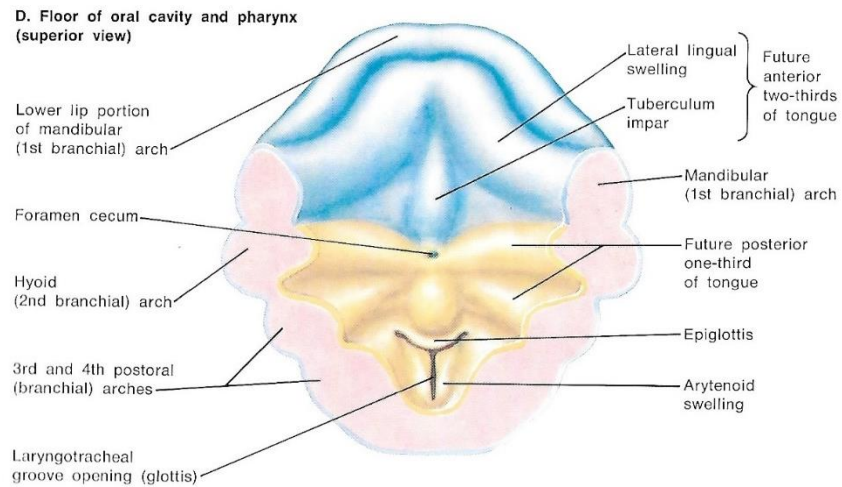


Figura 5 - Base da cavidade oral e laringe do embrião durante a 5ª e 6ª semana de gestação, SLT em forma de “T”, com protuberâncias aritenoideias de cada lado. (Fonte: Crelin, S. Edmund; Netter, Frank H (1978) *Clinical Symposia, Development of the Upper Respiratory System*)

Nesta altura, o epitélio da laringe também prolifera rapidamente, causando uma oclusão temporária do lúmen, da 7ª à 10ª semana. De seguida, há vacuolização e recanalização, através de um mecanismo de apoptose [2]. Simultaneamente, dá-se também a formação de um par de recessos laterais nas paredes da laringe, os ventrículos laríngeos. Estes originam-se da região anterior e caudal do vestíbulo da laringe, através de uma expansão epitelial para o interior do mesênquima circundante (Figura 6). Depois disto, os ventrículos laríngeos irão tornar-se permeáveis e alterar a sua morfologia devido à influência do crescimento e desenvolvimento dos músculos e cartilagens da laringe [4]. Estes recessos são limitados por pregas de tecido que mais tarde se diferenciam nas cordas vocais verdadeiras e falsas.

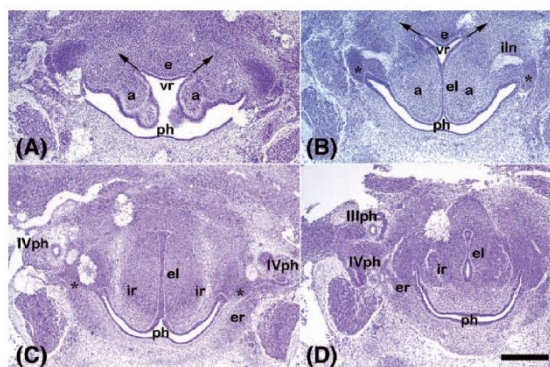


Figura 6 - Secção transversa do embrião na 7ª semana, A e B) região vestibular e recessos vestibulares, C) glote, D) Subglote. a - pregas aritenoideias, e - epiglote, ph - faringe, vr - recesso vestibular, setas - crescimento do epitélio dentro do mesênquima. [4]

Se este processo de recanalização não se der normalmente levará a uma atresia da laringe ou ao desenvolvimento de teias glóticas. Estes defeitos fazem parte de um espectro e a gravidade da doença é determinada pela altura em que o processo embriológico é interrompido. Se o mesmo for interrompido muito cedo vai ocorrer atresia laríngea com obliteração do lúmen da laringe, por uma membrana espessa ao nível da glote. As teias laríngeas desenvolvem-se quando há uma recanalização parcial [5].

### Atresia da laringe

A atresia da laringe é a causa mais comum do síndrome de obstrução da via aérea superior congénita (CHAOS). Nestes casos, durante a gestação, o fluído intrapulmonar do feto não é eliminado devido à obstrução completa da via aérea, e a acumulação do mesmo na árvore traqueobrônquica leva a hiperplasia pulmonar. Este síndrome é quase sempre incompatível com a vida, exceto nos casos em que há um diagnóstico pré-natal e são candidatos a intervenção cirúrgica, ou nos casos que têm associada uma fístula descompressiva [6].

### Desenvolvimento da epiglote e desenvolvimento pós-natal da laringe

A epiglote desenvolve-se a partir da região mais caudal da eminência hipofaríngea, uma proeminência originada pela proliferação do mesênquima do 3º arco faríngeo e de uma parte do 4º arco faríngeo que se insinua no arco faríngeo anterior. A parte mais cefálica da eminência hipofaríngea origina o 1/3 posterior da língua [1].

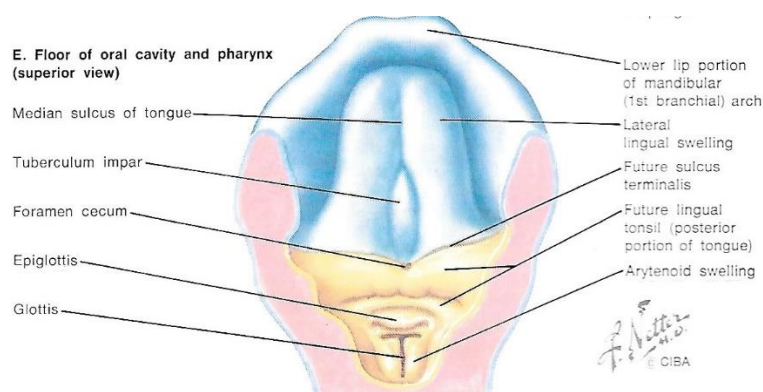


Figura 7 - Base da cavidade oral e laringe do embrião durante a 6ª e 7ª semana, pode observar-se o limite entre a língua e a futura epiglote (Fonte: Crelin, S. Edmund; Netter, Frank H (1978) Clinical Symposia, Development of the Upper Respiratory System).

A interrupção deste desenvolvimento resulta em malformações congênitas raras como a aplasia ou hipoplasia da epiglote, e a epiglote bífida. A papel da epiglote reside principalmente na proteção da via aérea, prevenção de aspiração de alimentos e simultânea manutenção da integridade estrutural da laringe, sem impedimento do fluxo respiratório. Tem também um papel importante na fonação [7].

Desta forma, malformações congênitas na epiglote comprometem a segurança da via aérea do recém-nascido. No entanto, observou-se que os adultos têm significativamente menos dificuldades na respiração e/ou deglutição após remoção da epiglote. Também em crianças mais velhas e adultos com hipoplasia da epiglote, o papel desta estrutura na deglutição e fonação pode, na sua ausência, ser compensado por outros mecanismos, e as dificuldades respiratórias são moderadas, podendo manifestar-se como SAOS ou dispneia ocasional [8], [9].

Na maioria dos mamíferos adultos e no recém-nascido humano a laringe encontra-se numa posição elevada no pescoço, este posicionamento permite que a epiglote se insinue na nasofaringe e fique adaptada ao palato mole, particularmente pelo músculo palatofaríngeo, o que permite uma separação quase completa entre os sistemas respiratório e digestivo e facilita a amamentação, mas também significa que os recém-nascidos respiram quase obrigatoriamente pelo nariz (figura 8).

Entre o nascimento e os seis meses de vida, a laringe humana sofre uma descida significativa no pescoço, deixando a extremidade superior da laringe e o palato mole separados. A epiglote já não fica adaptada ao palato mole. No adulto, durante a deglutição, a laringe eleva-se e a epiglote muda de uma posição vertical para horizontal transversa, debruçando-se sobre as cartilagens aritenoideias, fechando a entrada da laringe. [10]

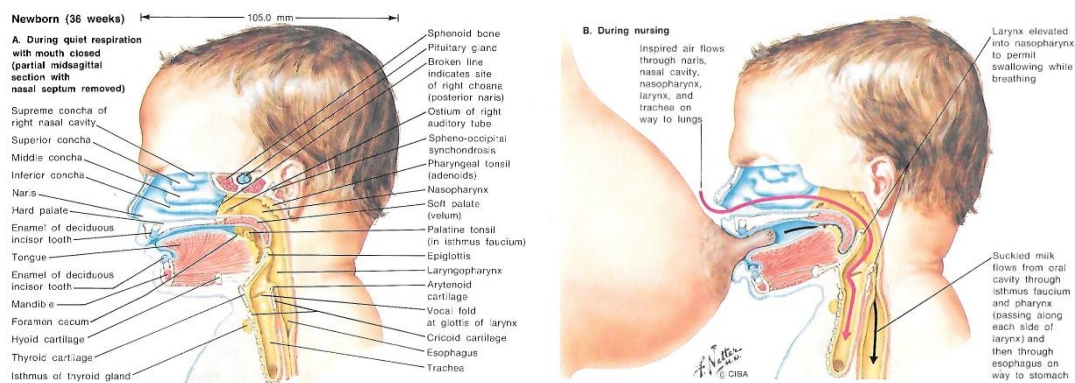


Figura 8 - Posicionamento da laringe e epiglote durante a respiração e durante a amamentação (Fonte: Crelin, S. Edmund; Netter, Frank H (1978) *Clinical Symposia, Development of the Upper Respiratory System*)

## Compartimentalização da traqueia e esófago

A compartimentalização do IA e separação dos componentes dorsal (esófago) e ventral (traqueia) é um evento crucial no desenvolvimento gastro-respiratório, e encontra-se frequentemente alterado, dando origem a malformações congénitas.

O divertículo respiratório forma-se caudalmente à laringe, mais especificamente, ao 6º arco branquial. O IA, um tubo único, tem de se dividir em traqueia (ventral) e esófago (dorsal). De momento existem três modelos principais que explicam a formação da traqueia e do esófago a partir de um tubo comum: 1) crescimento, 2) “watershed” mesenquimatoso e 3) septação [11].

No modelo de crescimento, o DR destaca-se do IA, desenvolve-se e dá origem à laringe, traqueia e eventualmente aos pulmões, enquanto que o próprio IA dará origem ao esófago [11]. Este modelo parece pouco provável, à luz da literatura atual, por duas razões: 1) não foram detetados níveis elevados de proliferação na região ventral do IA de onde se origina este crescimento [12]; 2) identificam-se, na região ventral e cefálica do IA, marcadores respiratórios desde muito cedo [12] [13].

Em relação com este modelo, desenvolveu-se também o modelo de “watershed” mesenquimatoso no qual, após o aparecimento do DR, a traqueia destaca-se rapidamente do tubo digestivo, crescendo paralelamente ao mesmo, do qual se encontra separada por mesênquima [14]. Parte do mesênquima que circunda o IA e o DR, fixa-se no ponto de separação entre o DR e o IA age como uma cunha fixa ou “watershed” e as respetivas estruturas crescem de cada lado dessa cunha [15], constituindo assim um septo traqueo-esofágico, que se expande caudalmente. É de enfatizar que, de acordo com este modelo, em condições normais: 1) o tubo digestivo e o respiratório não têm origem numa câmara comum, 2) os dois tubos seguem caminhos separados assim que aparece o DR, 3) um septo mesenquimatoso separa os dois tubos no ponto de separação, 4) os dois tubos adquirem revestimentos mesenquimatosos distintos desde cedo, 5) o ponto de separação permanece a um nível constante entre a 4ª e a 10ª semana de gestação e 6) a bifurcação da traqueia move-se em direção caudal [14].

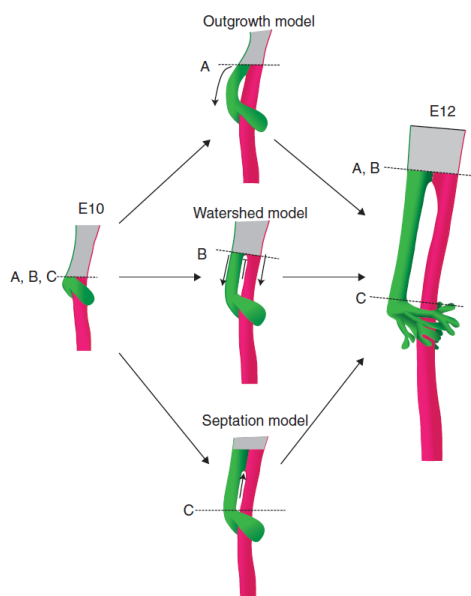


Figura 9 - Modelos de compartimentalização. No modelo de crescimento (“outhgrowth”), a traqueia destaca-se do IA, e o linha A representa o nível de onde se destacou o DR, que se mantém estático. No modelo de “watershed”, o esófago e traqueia crescem, e o ponto de separação, representado pela linha B, mantém-se estático pela presença de mesênquima. No modelo de septação, o septo traqueo-esofágico forma-se a partir da região caudal e em direção à região cefálica. Verde – traqueia, Magenta – Esófago. [11]

O terceiro modelo, o modelo de septação, é o mais amplamente aceite, desde há vários anos. Inicialmente, o DR está em comunicação aberta com o IA. Entretanto, quando o DR se expande caudalmente, duas cristas longitudinais opostas, as cristas traqueoesofágicas, que têm origem nas paredes laterais do IA [2]. Estas cristas irão então fundir-se e formar o septo traqueoesofágico, que se move em direção cefálica, e separa as porções ventral e dorsal do IA, dando origem, respetivamente, à traqueia e ao esófago [1].

Este modelo foi posto em questão por Zaw-Tun [16] que ao analisar embriões humanos não encontrou evidência do processo descrito e mais tarde por Sasaki [15] e Metzger [17], que se basearam em reconstruções tridimensionais do desenvolvimento de embriões de ratos e microscopia eletrónica do desenvolvimento de embriões de galinha, e não encontraram evidência de pregas longitudinais nas paredes laterais do IA.

Outras teorias apoiam a noção de que a separação da traqueia e do esófago resulta da fusão das paredes laterais do IA, sendo que esta separação se daria de caudal para rostral, sem desenvolvimento de um septo [18].

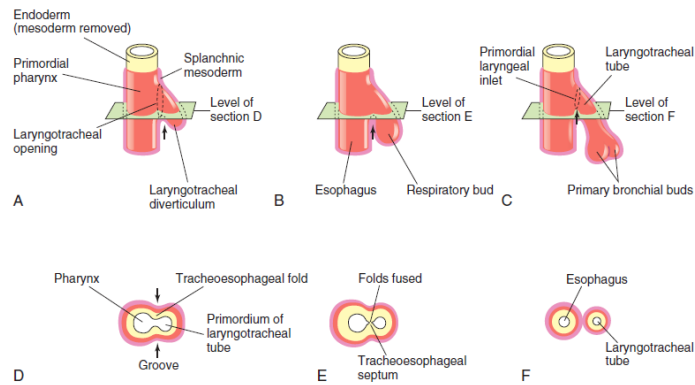


Figura 10 - Desenvolvimento do septo traqueoesofágico. (Fonte: Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2015). *The developing human: Clinically oriented embryology.*)

Foi proposta ainda outra teoria que combina elementos dos principais modelos, após a análise de imagens de microscopia eletrônica de embriões de galinha, que sugere que a separação traqueo-esofágica resulta do desenvolvimento de pregas do IA. Esta teoria descreve três tipos de pregas: anterocraniana ou laríngea, dorsal ou faringoesofágica e inferior ou traqueoesofágica. As pregas simétricas laríngeas e a prega traqueo-esofágica aparecem primeiro e definem o espaço traqueo-esofágico. Subsequentemente, o movimento caudal das pregas laríngeas e rostral das pregas traqueo-esofágicas resulta na redução do espaço traqueo-esofágico e na definição da traqueia e do esôfago. Ao mesmo tempo, desenvolve-se a prega faringo-esofágica dorsalmente, que marca a barreira entre a faringe e o esôfago. A aproximação das pregas e compartimentalização traqueo-esofágica são seguidas por um rápido crescimento longitudinal de ambas as estruturas [3].

### **Defeitos da compartimentalização da traqueia e do esôfago**

As malformações congênitas dos sistemas respiratórios e digestivos são especialmente importantes para a sobrevivência, e um grupo destas tem origem numa morfogênese ou compartimentalização anormal da traqueia e do esôfago. Entre estes defeitos encontram-se a atresia do esôfago, a atresia da traqueia, as fistulas traqueo-esofágicas, e as fendas traqueoesofágicas. Até meados de 1940, a taxa de mortalidade em crianças nascidas com atresia do esôfago era de 100% [19], no entanto com as novas intervenções cirúrgicas está atualmente abaixo de 10%.

Em humanos o defeito mais comum é a atresia do esôfago (AE) com ou sem fístula traqueo-esofágica (FTE). A AE caracteriza-se pelo bloqueio do esôfago, que se encontra incompleto, e em mais de 90% dos casos associa-se a uma fístula que liga a traqueia ao esôfago distal ou ao estômago. A AE/FTE ocorre em aproximadamente 1 em 3,500 nascimentos e classifica-se em 4 tipos [1]. Esta é uma patologia pouco diagnosticada antes do nascimento, pois cursa a maior parte das vezes com fístula traqueoesofágica, o que leva a que o estômago seja visível nas ecografias pré-natais, não se observando o polhidrâmnios característico da atresia esofágica.

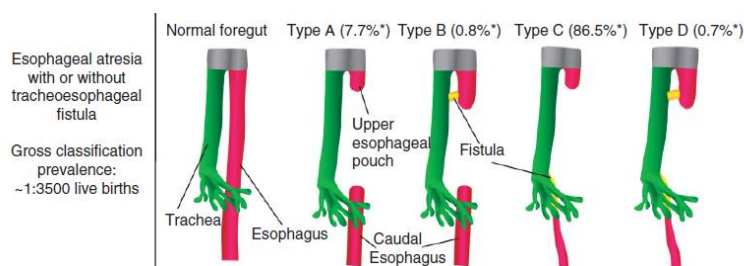


Figura 11 – Classificação de Gross: os quatro tipos de FTE, em por ordem de frequência. A – FTE isolada, B – AE com FTE proximal, C – AE com FTE distal, D – AE com FTE proximal e distal. \*incidência de cada tipo. [11]

Outro defeito congênito relacionado com a compartimentalização traqueo-esofágica anormal é a fenda laringotraqueoesofágica, uma malformação rara que ocorre quando há uma falha na fusão da cartilagem cricoideia na linha média, posteriormente, e também um desenvolvimento anormal do STE. Este defeito associa-se a outras malformações congênitas em até 68% dos casos, nomeadamente, a laringomalácia, traqueomalácia, síndrome de VACTERL/VATER, síndrome de Charge, síndrome de Pallister Hall, entre outros. [20]

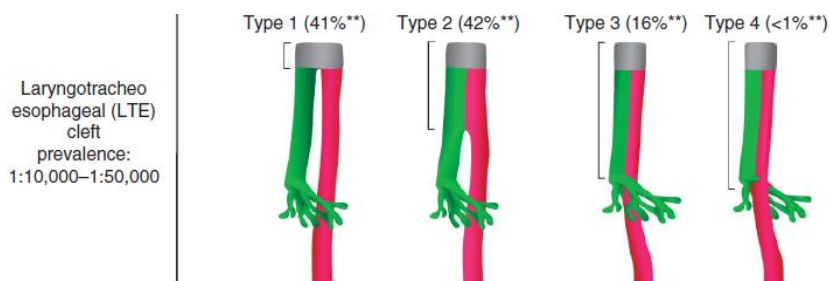


Figura 12 - Tipos de fenda laringotraqueoesofágica e a sua prevalência. \*\* Incidência de cada tipo. [11]

Vários grupos estudaram estes defeitos através da indução de AE/FTE em embriões através da injeção de Adriamicina (doxorubicina) em ratinhos *wild-type* antes

da compartimentalização do IA. Estes ratos tratados com Adriamicina exibiam um fenótipo VACTER-like, que inclui anomalias vertebrais, atresia anal, defeitos cardíacos, AE e/ou FTE, anomalias renais e defeitos dos membros.

Através destes estudos descobriu-se então que duas alterações principais que levam a uma compartimentalização TE aberrante: defeitos da resolução da notocorda [21], e defeitos da padronização dorsoventral [12].

### Padronização dorsoventral

A endoderme do IA dorsal (dFGE, dorsal foregut endoderm) é marcada pela expressão do regulador de transcrição Sox2. Enquanto que o IA ventral (vFGE) é marcado pelo regulador de transcrição Nkx2.1.

No IA ventral, o Nkx2.1 regula vários genes necessários para a diferenciação da traqueia e dos pulmões. Em ratinhos, sem este fator de transcrição a endoderme do IA expressa Sox2 em toda a sua extensão [22].

No caso do Sox2 que regula a região dorsal do IA, verificou-se que um alelo hipomórfico do mesmo leva a uma redução dos níveis de Sox2 e resulta num fenótipo AE/FTE em 60% dos casos [22]. Vários estudos demonstraram que tanto o Nkx2.1 como o Sox2 são necessários para o desenvolvimento do esófago e da traqueia, no entanto ainda não se sabe se estes têm um papel na compartimentalização ou se a sua função é apenas a padronização do tecido [12]. Para além disto, verificou-se ainda que para a correta localização destes fatores de transcrição no IA são necessárias múltiplas vias de sinal (figura 13).

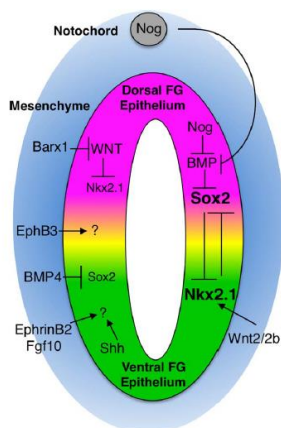


Figura 13 - Representação das vias de sinalização e fatores de transcrição necessários para a correta expressão de Nkx 2.1 e Sox 2. (Fonte: A. S. Ioannides et al., "Foregut separation and tracheo-oesophageal malformations: the role of tracheal outgrowth, dorso-ventral patterning and programmed cell death,")

## Outras malformações congênitas

Durante este processo de embriogênese das vias aéreas, há diferentes e variados passos que podem falhar e dar origem a vários tipos de malformações congênitas, a nível da laringe, faringe e traqueia. Para além das malformações já mencionadas, outras malformações congénitas relevantes são a agenesia traqueal, a estenose congénita da traqueia, a traqueomalácia, a laringomalácia e a estenose subglótica, que são discutidas a seguir. Podem também desenvolver-se massas laríngeas como quistos laríngeos ou saculares ou hemangiomas subglóticos, ou outras alterações como a paralisia das cordas vocais.

### Atresia da traqueia

A atresia da traqueia é um defeito raro, e na maior parte das situações é fatal [23]. Existem três tipos identificados: no tipo I há atresia da traqueia superior, os brônquios e a carina são normais, e está presente uma fístula traqueo-esofágica; no tipo II, que é o mais comum, as cartilagens da traqueia estão ausentes, mas os brônquios são normais e pode identificar-se uma fístula entre a carina e o esófago; e no tipo III, os brônquios destacam-se do esófago separadamente (figura 14) [24].

A presença da fístula traqueo ou broncoesofágica é de extrema importância pois permite a intubação esofágica e ventilação mecânica, que nestes casos é *life saving*. Já têm sido reportados casos de recém-nascidos com atresia traqueal que sobreviveram após reconstrução do esófago e da via aérea [25].

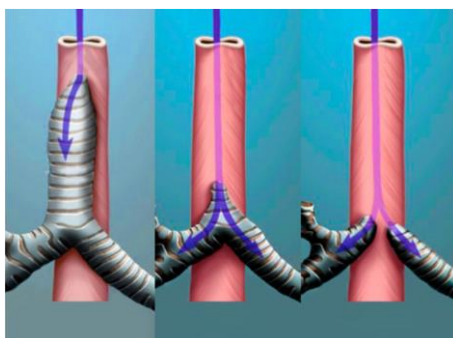


Figura 14 - Atresia da traqueia, tipos I, II e III. A extensão comunicação entre a traqueia e o esófago é variável e pode limitar-se à laringe ou pode haver uma comunicação entre a traqueia e o esófago que se estende até aos brônquios. [24]

## Traqueomalácia e laringomalácia

A malácia das vias aéreas pode ocorrer na laringe (laringomalácia), traqueia (traqueomalácia), ou nos brônquios (broncomalácia). Estes são os defeitos congênitos da via aérea mais frequentes e caracterizam-se pelo aumento da *compliance* da via aérea, que resulta num colapso dinâmico durante o ciclo respiratório [26].

A laringomalácia é a anomalia congênita mais frequente da laringe e é responsável por cerca de 60% dos casos de estridor nos primeiros meses de vida [27]. A fisiopatologia da laringomalácia não está completamente esclarecida, mas a teoria mais fundamentada afirma que existe uma disfunção neurossensitiva que leva a uma perda de coordenação neuromuscular das estruturas supra-glóticas [28].

Já a traqueomalácia congénita resulta diretamente do desenvolvimento anormal das cartilagens da traqueia e do músculo liso e ocorre em cerca de 1 em cada 2100 crianças [29]. Esta pode ocorrer isoladamente, mas está normalmente associada a outros defeitos como fístulas traqueoesofágicas, fendas laríngeas, laringo e broncomalácia. No final da embriogénese, a traqueia e o esófago estão completamente separados e a traqueia é composta por cartilagens em forma de “C” anteriormente, e uma parte muscular posteriormente (*pars membranacea*), que pode ser considerada um resíduo do IA. O *ratio* entre a área cartilaginosa da traqueia e a parte muscular é normalmente de cerca de 4.5/1, pelo que se esta *pars membranacea* estiver mais desenvolvida, existe uma alteração do *ratio* e ocorre traqueomalácia [24].

## Estenose traqueal congénita

Em oposição à traqueomalácia pode também ocorrer a formação de anéis traqueais completos. Esta é uma condição rara, na qual a presença de anéis completos leva a formação de um segmento estenótico da traqueia com um lúmen estreito e fixo [24].

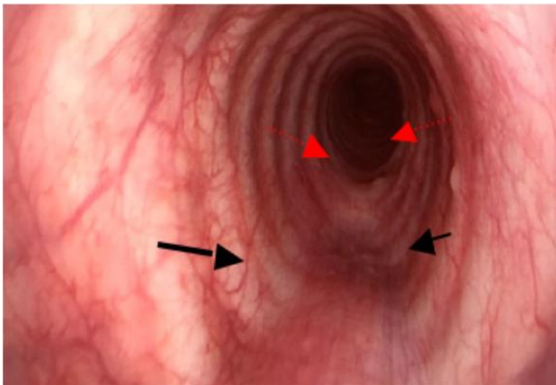


Figura 15 - Anéis traqueais completos. Os primeiros quatro anéis são normais (setas pretas), mas também se observam anéis traqueais completos (setas vermelhas). [24]

## Estenose subglótica

Outra malformação congênita que pode ocorrer é estenose subglótica, que se apresenta com um estreitamento da via aérea entre as cordas vocais e o limite inferior da cartilagem cricoideia. Este estreitamento pode ser membranoso ou cartilaginoso: o tipo membranoso é, geralmente, circunferencial, e tem um aumento de tecido fibroso e glândulas hiperplásicas; o tipo cartilaginoso tem uma aparência mais variável, podendo apresentar-se com uma cartilagem cricoideia de forma elíptica, ou de forma normal com um lúmen estreito [30].

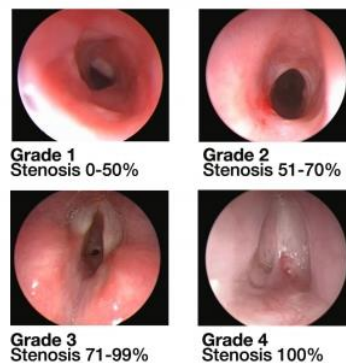


Figura 16 - Estenose subglótica

## Conclusão

O conhecimento que temos do desenvolvimento do sistema respiratório evoluiu substancialmente nas últimas décadas. Isto deveu-se em grande parte ao desenvolvimento de novas metodologias para o estudo da embriologia, como por exemplo o desenvolvimento de modelos computadorizados em três dimensões, mas também ao maior foco nos mecanismos celulares e moleculares que participam neste processo. Este facto, já nos permitiu entender e estudar melhor os mecanismos fisiopatológicos de algumas das malformações congénitas da laringe e traqueia. No entanto, ainda existem perguntas por responder, não havendo consenso em temas como a separação da traqueia e do esófago a partir de uma estrutura comum, e continuam a ser apresentadas novas teorias. Continuar a caracterizar os modelos já desenvolvidos para o estudo destes processos poderá ajudar a guiar futuras investigações que tenham como objetivo a determinação da causa destas anomalias genéticas.

## Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar à Clínica Universitária de ORL do Hospital Santa Maria e ao Professor Dr. Óscar Dias, por aceitarem com abertura a proposta de realização deste trabalho final de mestrado, pela disponibilização de material útil à elaboração do presente trabalho e pela atitude sempre pedagógica.

Agradeço também aos meus amigos e família, que estão sempre presentes nas alturas de maior dificuldade com uma palavra amiga de incentivo para me dar.

## Bibliografia

- [1] K. L. Moore, T. V. . Persaud, and M. Torchia, *The Developing Human, Clinically Oriented Embryology*, 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2015.
- [2] T. W. Sadler, *Langman's medical embryology*, 14th ed. Wolters Kluwer, 2019.
- [3] D. Kluth and H. Fiegel, "The embryology of the foregut," *Semin. Pediatr. Surg.*, vol. 12, no. 1, pp. 3–9, 2003, doi: 10.1053/spsu.2003.50003.
- [4] F. Viejo *et al.*, "Morphogenesis of the human laryngeal ventricles," *Head Neck*, vol. 35, no. 3, pp. 361–369, Mar. 2013, doi: 10.1002/hed.22970.
- [5] A. M. Landry and M. J. Rutter, "Airway Anomalies," *Clin. Perinatol.*, vol. 45, no. 4, pp. 597–607, 2018, doi: 10.1016/j.clp.2018.07.002.
- [6] H. R. Nolan *et al.*, "Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS): Natural history, prenatal management strategies, and outcomes at a single comprehensive fetal center," *J. Pediatr. Surg.*, vol. 54, no. 6, pp. 1153–1158, 2019, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.02.034.
- [7] A. K. Dritsoula and M. S. Thevasagayam, "Congenital aplasia/hypoplasia of the Epiglottis-A case report and a review of the literature," *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 79, no. 10, pp. 1609–1612, 2015, doi: 10.1016/j.ijporl.2015.07.031.
- [8] B. G. Reyes, J. E. Arnold, and L. J. Brooks, "Congenital absence of the epiglottis and its potential role in obstructive sleep apnea," *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 30, no. 3, pp. 223–226, 1994, doi: 10.1016/0165-

5876(94)90063-9.

- [9] J. L. Roh, “Hypoplasia of the epiglottis in a middle-aged man,” *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 262, no. 6, pp. 470–472, 2005, doi: 10.1007/s00405-004-0855-4.
- [10] C. de Blacam, L. Duggan, D. Rea, P. Beddy, and D. J. A. Orr, “Descent of the human larynx: An unrecognized factor in airway distress in babies with cleft palate?,” *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 113, no. July, pp. 208–212, 2018, doi: 10.1016/j.ijporl.2018.07.052.
- [11] S. R. Fausett and J. Klingensmith, “Compartmentalization of the foregut tube: Developmental origins of the trachea and esophagus,” *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.*, vol. 1, no. 2, pp. 184–202, 2012, doi: 10.1002/wdev.12.
- [12] A. S. Ioannides *et al.*, “Foregut separation and tracheo-oesophageal malformations: the role of tracheal outgrowth, dorso-ventral patterning and programmed cell death,” *Dev. Biol.*, vol. 337, no. 2, pp. 351–362, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.ydbio.2009.11.005.
- [13] J. Aubin, M. Lemieux, M. Tremblay, J. Bérard, and L. Jeannotte, “Early postnatal lethality in Hoxa-5 mutant mice is attributable to respiratory tract defects,” *Dev. Biol.*, vol. 192, no. 2, pp. 432–445, 1997, doi: 10.1006/dbio.1997.8746.
- [14] R. O’rahilly and F. Mller, “Respiratory and alimentary relations in staged human embryos: New embryological data and congenital anomalies,” *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, vol. 93, no. 5, pp. 421–429, 1984, doi: 10.1177/000348948409300501.
- [15] T. Sasaki, T. Kusafuka, and A. Okada, “Analysis of the development of normal foregut and tracheoesophageal fistula in an adriamycin rat model using three-dimensional image reconstruction,” *Surg. Today*, vol. 31, no. 2, pp. 133–139, 2001, doi: 10.1007/s005950170197.
- [16] H. A. Zaw-Tun, “The tracheo-esophageal septum--fact or fantasy? Origin and development of the respiratory primordium and esophagus.,” *Acta Anat. (Basel)*, vol. 114, no. 1, pp. 1–21, 1982.

- [17] R. Metzger, R. Wachowiak, and D. Kluth, “Embryology of the early foregut,” *Semin. Pediatr. Surg.*, vol. 20, no. 3, pp. 136–144, 2011, doi: 10.1053/j.sempedsurg.2011.03.004.
- [18] B. Q. Qi and S. W. Beasley, “Stages of normal tracheo-bronchial development in rat embryos: Resolution of a controversy,” *Dev. Growth Differ.*, vol. 42, no. 2, pp. 145–153, 2000, doi: 10.1046/j.1440-169X.2000.00488.x.
- [19] K. W. Ashcraft, R. J. Sharp, C. L. Snyder, D. L. Sigalet, and J. Patrick, “Survival in EA-TEF: Influence of weight, CHD and late respiratory complications,” vol. 34, no. 1, pp. 70–74, 1999.
- [20] R. Rahbar *et al.*, “The presentation and management of laryngeal cleft: a 10-year experience,” *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.*, vol. 132, no. 12, pp. 1335–1341, Dec. 2006, doi: 10.1001/archotol.132.12.1335.
- [21] S. R. Fausett, L. J. Brunet, and J. Klingensmith, “BMP antagonism by noggin is required in presumptive notochord cells for mammalian foregut morphogenesis,” *Dev. Biol.*, vol. 391, no. 1, pp. 111–124, 2014, doi: 10.1016/j.ydbio.2014.02.008.
- [22] J. Que *et al.*, “Multiple dose-dependent roles for Sox2 in the patterning and differentiation of anterior foregut endoderm,” *Development*, vol. 134, no. 13, pp. 2521–2531, 2007, doi: 10.1242/dev.003855.
- [23] B. B. Das, A. Nagaraj, A. H. Rao, and B. K. Rajegowda, “Tracheal agenesis: Report of three cases and review of the literature,” *Am. J. Perinatol.*, vol. 19, no. 7, pp. 395–399, 2002, doi: 10.1055/s-2002-35610.
- [24] P. Varela, M. Torre, C. Schweiger, and H. Nakamura, “Congenital tracheal malformations,” *Pediatr. Surg. Int.*, vol. 34, no. 7, pp. 701–713, 2018, doi: 10.1007/s00383-018-4291-8.
- [25] Y. Tazuke *et al.*, “Long-term outcomes of four patients with tracheal agenesis who underwent airway and esophageal reconstruction,” *J. Pediatr. Surg.*, vol. 50, no. 12, pp. 2009–2011, 2015, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.014.
- [26] E. B. Hysinger, “Laryngomalacia, Tracheomalacia and Bronchomalacia,” *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*, vol. 48, no. 4, pp. 113–118, 2018, doi: 10.1016/j.cppeds.2018.03.002.

- [27] M. C. Thorne and S. L. Garetz, "Laryngomalacia: Review and Summary of Current Clinical Practice in 2015," *Paediatr. Respir. Rev.*, vol. 17, pp. 3–8, 2016, doi: 10.1016/j.prrv.2015.02.002.
- [28] D. M. Thompson, "Abnormal sensorimotor integrative function of the larynx in congenital laryngomalacia: a new theory of etiology.," *Laryngoscope*, vol. 117, no. 6 Pt 2 Suppl 114, pp. 1–33, Jun. 2007, doi: 10.1097/MLG.0b013e31804a5750.
- [29] R. Boogaard, S. H. Huijsmans, M. W. H. Pijnenburg, H. A. W. M. Tiddens, J. C. De Jongste, and P. J. F. M. Merkus, "Tracheomalacia and bronchomalacia in children: Incidence and patient characteristics," *Chest*, vol. 128, no. 5, pp. 3391–3397, 2005, doi: 10.1378/chest.128.5.3391.
- [30] N. D. Jefferson, A. P. Cohen, and M. J. Rutter, "Subglottic stenosis," *Semin. Pediatr. Surg.*, vol. 25, no. 3, pp. 138–143, 2016, doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.02.006.