

## **CIRCULAÇÃO VITELINA: ANÁLISE COMPARATIVA**

### **VITELLINE CIRCULATION: COMPARATIVE ANALYSIS**

#### **Amilton Cesar dos SANTOS**

Departamento de Cirurgia, P.P.G. em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São  
Paulo-SP, Brasil. **Autor para contato: amiltonsantoss@usp.br**

#### **Bruno Machado BERTASOLI**

Departamento de Cirurgia, P.P.G. em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São  
Paulo-SP, Brasil.

#### **Franceliusa Delys de OLIVEIRA**

Departamento de Cirurgia, P.P.G. em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São  
Paulo-SP, Brasil.

#### **Antônio Chaves de ASSIS NETO**

Departamento de Cirurgia, P.P.G. em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São  
Paulo-SP, Brasil.

#### **Maria Angélica MIGLINO**

Departamento de Cirurgia, P.P.G. em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São  
Paulo-SP, Brasil.

## RESUMO

O sistema cardiovascular dos mamíferos é o primeiro sistema a se tornar funcional no embrião. O objetivo dessa revisão foi agrupar dados comparativos que possam servir para um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na hematopoiese, vasculogênese e angiogênese embrionária, a partir de progenitores de origem vitelínica. Conclui-se com essa revisão que a existência de um sistema cardiovascular é imprescindível para a manutenção da vida no início pós implantação no útero materno dos embriões de animais placentários, sabendo-se que a reserva nutricional vitelina dura apenas poucos dias.

**Palavras-chave:** circulação, embrião, hematopoiese, mamíferos, saco vitelino.

## ABSTRACT

The cardiovascular system of mammals is the first functional system in the embryo. The purpose of this review was to group comparative data that can serve a better understanding of the mechanisms involved in embryonic hematopoiesis and vasculogenesis from yolk sac origin. We conclude from this review that the existence of a cardiovascular system is essential for maintenance life in the early post-implantation embryos in the uterus of placental animals, knowing that the yolk sac reserves nutritional lasts a few days.

**Key words:** circulation, embryo, hematopoiesis, mammalian, yolk sac.

## INTRODUÇÃO

Sistema cardiovascular é a denominação oficial da terminologia anatômica que envolve o aparelho circulatório e o sistema circulatório. A substituição foi realizada devido ao termo aparelho designar um conjunto de dois ou mais sistemas, e circulatório indicar apenas o lugar onde algo se move, sem incluir estruturas e sua morfologia. Porém, devido ao coração ser embriologicamente um tubo modificado, o termo poderia ter sido modificado e reduzido a apenas sistema vascular (DI DIO, 2002).

O sistema cardiovascular dos humanos (DI DIO, 2002), dos animais domésticos (DYCE et al., 2010) e outros vertebrados (STORER et al., 1989; HILDEBRAND,

1995) consiste de: coração, artérias, capilares, vênulas e veias, bem como de órgãos formadores de sangue (hematopoiéticos), além de um subsistema linfático composto por órgãos linfóides, troncos e ductos linfáticos e linfonodos. Este sistema é considerado integrador, juntamente com o sistema nervoso e endócrino, por envolver direta ou indiretamente todos os órgãos (STORER et al., 1989; DI DIO, 2002).

Os sistemas hematopoiéticos e cardiovascular dos animais domésticos (DYCE et al., 2010) e outros vertebrados (HILDEBRAND, 1995) como os camundongos (JI et al., 2003; Mc GRATH et al., 2003) e os humanos (MOORE; PERSAUD, 2008) são os primeiros a surgirem durante a embriogênese (HYTTEL, 2010; XU; CLEAVER, 2011).

Estes surgem quando o organismo ultrapassa o tamanho em que apenas a difusão não é mais capaz de fornecer combustível metabólico e outras substâncias requeridas pelos tecidos, assim como remover resíduos de excreção para a sua sobrevivência e crescimento no período inicial pós-implantação (HILDEBRAND, 1995; SADLER, 2005).

Estes sistemas apresentam as maiores variações individuais e também as mais adaptáveis, durante a evolução dos vertebrados, assumindo formas variáveis ao longo do desenvolvimento do embrião e entre os diversos táxons (HILDEBRAND, 1995). (Tab I)

A necessidade da formação do sistema cardiovascular em humanos (MOORE; PERSAUD, 2008) e animais domésticos (HYTTEL, 2010) está correlacionada com a necessidade dos vasos sanguíneos trazerem oxigênio e nutrientes para o embrião a partir da circulação materna, através da placenta, quando começa a findar as reservas de nutrientes do saco vitelino (MOORE; PERSAUD, 2008; HYTTEL, 2010).

O arranjo geométrico dos capilares maternos e fetais em relação ao fluxo sanguíneo na área de trocas materno-fetais da placenta pode ocorrer: por fluxo concorrente, contracorrente e corrente cruzada simples, dupla ou multivilosa (LEISER; KAUFMANN, 1994). (Fig 1; Tab.II)

O saco vitelino, juntamente com o âmnio, cório e alantóide (VEJLSTED, 2010) é um anexo embrionário presente em embriões de todos os vertebrados, sendo especialmente desenvolvido nos peixes, répteis e aves (GALDOS et al., 2010).

Nos mamíferos, se apresenta como uma estrutura em forma de saco ligada a região ventral do embrião. Sua principal função é armazenar reservas nutritivas, além de realizar síntese protéica, atividade fagocitária, transferência de materiais, formação da circulação vitelina e secreção intravascular de nutrientes. Nos mamíferos placentários essa função é reduzida, visto que a nutrição ocorre via placentária (VEJLSTED, 2010).

O saco vitelino também é responsável pela produção de células sanguíneas e endoteliais que inicia a construção do plexo vascular no embrião (PALIS; YOUNDER, 2001; CHOI, 2002; BARON, 2003; McGRATH; PALIS, 2005; HYTTEL, 2010).

Nos embriões humanos, os vasos sanguíneos começam a se desenvolver por volta da terceira semana e ocorre através de dois processos que são a vasculogênese e a angiogênese (MOORE; PERSAUD, 2008). Nos equinos a formação de vasos sanguíneos se inicia após o décimo quarto dia de gestação (SHARP, 2000). Em embriões de ratos com 8-10 dias de gestação (estágio 5-30 somitos) o plexo vascular já se encontra bem desenvolvido e já apresenta circulação funcional (WALLS et al., 2008).

O aparelho cardiovascular inicial do embrião humano (MOORE; PERSAUD, 2008) e mamíferos domésticos como o cão, o gato, bovinos, equinos e suínos (NELSEN, 1953; ALMEIDA, 1999; HYTTEL, 2010), consiste de um tubo cardíaco, ligado em uma das extremidades com a aorta dorsal e na outra com um conjunto de três veias: as veias vitelinas, umbilicais e as veias cardinais. (Fig.2)

Estudos demonstram que o endotélio do saco vitelino de gatos e humanos são fenestrados, permitindo a passagem de proteínas e células sanguíneas para o embrião (TIEDMANN; MINUTH, 1980).

Os mecanismos de desenvolvimento embrionário da hematopoiese, formação de um plexo vascular, um tubo cardíaco, assim como trocas materno-fetais e de nutrição vitelínica no início da embriogênese estão envolvidos em muitos processos patológicos, assim como, mal desenvolvimento embrionário e fetal e cânceres, além de pesquisas ligadas a terapia celular através de células pluripotentes geradas no saco vitelino no início da embriogênese dos mamíferos.

Portanto esta pesquisa bibliográfica tem o objetivo de agrupar dados comparativos que possam servir para um melhor entendimento dos mecanismos

envolvidos na hematopoiese e vasculogênese embrionária, a partir de progenitores de origem vitelínica, além de agrupar dados relacionados a trocas gasosas e de nutrientes materno-fetais, do saco vitelino para o embrião, assim como relacionar a circulação de eritrócitos vitelínicos extra embriônicos para dentro do próprio embrião, formação da circulação no saco vitelino e embrião e o início das contrações cardíacas.

## TIPOS DE CIRCULAÇÃO DOS ANIMAIS

Existem diversos padrões circulatórios entre as diversos taxóns do reino Animalia (ORR, 1986; STORER et al., 1989; HILDEBRAND, 1995).

Existem aqueles que não apresentam sistema circulatório e as trocas ocorrem por difusão, como os poríferos, celenterados, platelmintos, nematelmintos (ORR, 1986; STORER et al., 1989) e os embriões de humanos (MOORE; PERSAUD, 2008) e mamíferos domésticos (HYTTEL, 2010) no estágio inicial pós implantação no útero materno. (Tab I)

Os artrópodes e a maioria de moluscos apresentam sistema circulatório aberto ou difuso onde o sangue pode circular em hemocelos (lacunas). Estes apresentam hemolinfa (poucas células, muito plasma e sem pigmento (STORER et al., 1989; POUGH et al., 1993; HILDEBRAND, 1995). (Tab I)

Anelídeos, moluscos cefalópodes e cordados apresentam circulação fechada. E os equinodermos apresentam circulação associado ao sistema ambulacrário (água) (ORR, 1986; STORER et al., 1989; POUGH et al., 1993). (Tab I)

Nos peixes, a circulação é fechada e simples: coração com sangue venoso somente e duas câmaras (átrio e ventrículo) (HILDEBRAND, 1995; GEORGE et al., 1998). (Tab I)

Nos anfíbios, a circulação é dupla e incompleta: dois átrios (no esquerdo sangue arterial e no direito venoso) e um ventrículo (que mistura os dois tipos de sangue) (POUGH et al., 1993; HILDEBRAND, 1995; GEORGE et al., 1998). (Tab I)

Nos répteis não crocodilianos, semelhante aos anfíbios a circulação é dupla e incompleta, no entanto, existe o septo de Sabatier que separa parcialmente os tipos de sangue no ventrículo. Já os répteis Crocodilianos apresentam quatro cavidades no coração (dois átrios e dois ventrículos, separando por completo os tipos de sangue. Entre as artérias aorta e pulmonar

ainda pode ocorrer a troca de sangue pela comunicação chamada Forame de Panizza (ORR, 1986; STORER et al., 1989; HILDEBRAND, 1995). (Tab I)

Nas aves e mamíferos, a circulação é fechada, dupla e completa. Apresentam quatro cavidades completamente separadas no coração (dois átrios e dois ventrículos). O lado esquerdo conduz sangue arterial e o lado direito sangue venoso, não havendo mistura de sangue. Nos mamíferos a aorta é voltada para a esquerda e nas aves para a direita. Nessas espécies, a oxigenação do coração é feita pelas artérias coronárias (ramificações da aorta) e não pelo sangue circulante (ORR, 1986; STORER et al., 1989; POUGH et al., 1993; HILDEBRAND, 1995; GEORGE et al., 1998). (Tab I)

**Tabela I- Tipos de circulação dos animais**

<b>Tipos de circulação</b>	<b>Classificação</b>	<b>Filos e classes</b>
<b>Quanto a:</b>		
<b>Trocas gasosas de nutrientes e metabólitos</b>	Difusão	Filos: porífera, cnidários, ctenophora, platelmintos, nematódeos, nemertea, gnathomulida, rotífera e embriões mamíferos em início de desenvolvimento pós implantação
	Sistema circulatório e cardiovascular	Filos: anelídeos, moluscos, artrópodes, equinodermos e vertebrados
<b>Circuito dos vasos</b>	Aberto ou difuso	Maioria dos invertebrados, exceto anelídeos e moluscos cefalópodes
	Fechado	Anelídeos, moluscos cefalópodes e vertebrados
<b>Troca gasosa entre coração e pulmão</b>	Simples	Classe: peixes
	Dupla	Classe: anfíbios, répteis aves e mamíferos
<b>Número de câmaras do coração</b>	Duas	Classe: peixes
	Três	Classe: anfíbios e répteis não crocodilianos
	Quatro	Répteis crocodilianos e mamíferos

(ORR, 1986; STORER et al., 1989; POUGH et al., 1993; HILDEBRAND, 1995; GEORGE et al., 1998).

## **AS PROTEÍNAS PRODUZIDAS NO SACO VITELINO EM ALGUMAS ESPÉCIES DE MAMÍFEROS E DURAÇÃO DA NUTRIÇÃO VITELINA**

Durante as fases iniciais do desenvolvimento, o embrião humano (MOORE; PERSAUD, 2008) e dos mamíferos domésticos (HYTTEL, 2010), se nutrem através de difusão, por meio de fluídos secretados por glândulas no interior do útero e armazenados no saco vitelino. Contudo o tamanho e complexidade do embrião aumenta e logo há a necessidade de um sistema circulatório para distribuir os nutrientes e oxigênio e remover gás carbônico e metabólitos através de trocas materno-fetais pela placenta.

O saco vitelino apresenta variações em sua arquitetura e organização subcelular nas diferentes espécies e de acordo com o período gestacional (TIEDEMANN; MINUTH, 1980a).

Nos embriões humanos, o saco vitelino se encontra bem desenvolvido aos 32 dias de gestação, porém na décima semana já se encontra apenas como um resquício (MOORE; PERSAUD, 2008).

Em embriões humanos de 5, de 8 e de 11 semanas, o saco vitelino apresenta elevada quantidade de albumina, prealbumina, alfa-1-fetoproteína, alfa-1-antitripsina e transferrina (GITLIN; PERRICELLI, 1970), semelhante ao saco vitelino de embriões de gatos aos 54-57 dias de gestação, onde também é descrita a produção de alfa-1-glicoproteína em análise de eletroforese e cromatografia (TIEDEMANN; MINUTH, 1980a). Nos embriões de gatos, o saco vitelino persiste mesmo após o fim da fase hematopoiética, entre os dias 45-66 de gestação (TIEDEMANN; MINUTH, 1980b).

Em embriões bovinos o saco vitelino se desenvolve até o dia 30 de gestação e torna-se macroscopicamente visível até aproximadamente os 50 dias de gestação. (ASSIS-NETO et al., 2010).

Em estudos de análise por eletroforese em embriões bovinos de 23 dias, o saco vitelino apresentou cerca de 970 proteínas, sendo as principais: o hemogen que controla a proliferação e diferenciação de células hematopoiéticas; a glicoproteína-N-

acetilgalactosamina 3-beta-galactosiltransferase-1, envolvida na angiogênese e homeostase nos rins e a proteína fator de transcrição corion específico que regula o desenvolvimento da placenta (RIVERAS, 2009).

A análise por eletroforese em embriões bovinos de 37 dias de gestação apresentou cerca de 1230 proteínas, sendo as principais, a apolipoproteína, que atua na ligação e sinalização das partículas de lipoproteínas (RIVERAS, 2009).

Em ovelhas, o saco vitelino apresenta rápida regressão entre os dias 23-35 de gestação (LIU et al., 1991).

Em embriões de ovelhas de 23 dias de gestação, o saco vitelino apresenta principalmente, proteínas como: transferrina, alfa-fetoproteína, alfa-1-antitripsina e alfa-1-glicoproteína (LIU et al., 1991).

Em embriões de porcos, o saco vitelino involui no final do primeiro terço de gestação (MINUTH; TIEDEMANN, 1980).

Análise por eletroforese no saco vitelino de embriões de porcos de 30 dias, localizaram moléculas de albumina, prealbumina semelhante a de outros mamíferos, além da alfa-fetoproteína que se assemelha a encontrada em gatos e a alfa-1-glicoproteína ácida que se assemelha a humana (MINUTH; TIEDEMAN, 1980).

O saco vitelino de embriões camundongos (LIU et al., 1991). produzem algumas proteínas idênticas as do soro fetal de bovinos, sendo elas: transferrina, alfa-1-fetoproteína, alfa-1-antitripsina, alfa-1-glicoproteína ácida, transtiretina e transferrina principalmente (GITLIN; PERRICELLI, 1970; MATSUMOTO, 2007).

Nos ratos a alfa-fetoproteína é a proteína mais secretada pelo saco vitelino (TIEDEMANN; MINUTH, 1980b).

Em coelhos, são produzidas principalmente as proteínas prealbumina, transferrina, alfa-1-fetoproteína e alfa-1- antitripsina, no saco vitelino do embrião (GITLIN; PERRICELLI, 1970).

O saco vitelino de embriões de galinha produzem principalmente albumina e alfa-globulina (TIEDEMANN; MINUTH, 1980a).

Contudo poucos dados são conhecidos a respeito da nutrição vitelina, sendo necessário maiores estudos para que se estabeleça o tamanho da importância da nutrição vitelina nos animais placentários.

## **FORMAÇÃO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR A PARTIR DO SACO VITELINO E INÍCIO DA CIRCULAÇÃO DO EMBRIÃO MAMÍFERO**

O sistema circulatório dos mamíferos é composto por componentes vasculares, hematopoiéticos e cardíacos, sendo todos esses provenientes de distintas regiões do mesoderma (Mc GRATH et al., 2003; HYTTEL, 2010). Por outro lado, uma circulação funcional é composta por células sanguíneas, um leito vascular e batimentos cardíacos (JI et al., 2003).

O sangue é formado por um grande volume de matriz fluídica (plasma) (BANKS, 1991) e diversos tipos celulares, entre eles, os eritrócitos ou hemácias que são células vermelhas anucleadas e com grande quantidade de hemoglobina; as plaquetas, que possuem fatores de coagulação do sangue e tem formato de disco e são anucleadas; e os leucócitos, que são incolores e esféricos em suspensão no sangue e participam da defesa celular e imunocelular do organismo (STORER et al., 1989; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

A constante substituição das células sanguíneas é realizada pela atividade das células fonte que estão confinadas em regiões específicas. Essas regiões de hematopoiese diferem no animal pré-natal, recém nascido e adulto (BANKS, 1991).

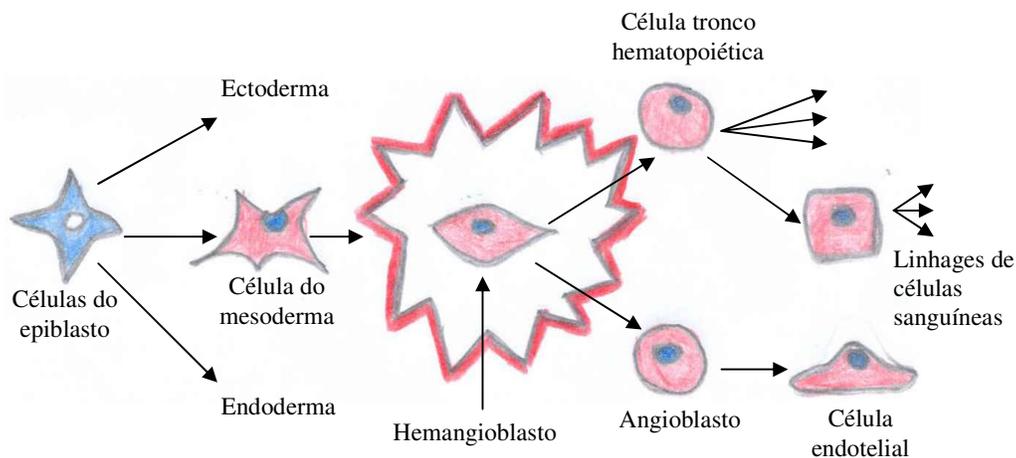
As principais funções do sangue nos animais vertebrados são: transporte de O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, regulação através de hormônios e transporte de nutrientes, excreção de resíduos metabólicos, formação de tampão, manutenção do volume de fluido corporal, auxiliando também na regulação térmica e na defesa contra microorganismos e outros resíduos metabólicos, além da capacidade de reparar danos teciduais (STORER et al., 1989; BANKS, 1991; HILDEBRAND, 1995; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Durante a gastrulação, as células da mesoderme do embrião contribuem diretamente para a formação do coração e da aorta, formação de células sanguíneas no saco vitelino e no próprio embrião e uma rede vascular interligando os dois (Mc GRATH, PALIS, 2005; HYTTEL, 2010; XU; CLEAVER, 2011).

Células endoteliais e hematopoiéticas surgem em associação espaço-temporal em ilhas sanguíneas do saco vitelino e compartilham a expressão de um número de genes, incluindo: Flk1, CD34, Scl/tal-1, Flt1, Gata-2, Cbfa2/Runx/AML1 e Pecam1

(BARON, 2003), que estimuladas pelo fator de crescimento de fibroblastos (FGF-2) originam um comum progenitor mesodermal: o hemangioblasto (CONWAY et al., 2001; PALIS et al., 2001; PALIS; YOUNDER, 2001; CHOI, 2002; BARON, 2003; LI et al., 2005; SADLER, 2005). (Fig. 1)

Para a formação dessas células e estruturas (PALIS; YOUNDER, 2001; JI et al., 2003) são necessários sinalizantes como o morfógeno Indian Hedgehog que induz a hematopoiese e a vasculogênese no embrião, e também moléculas adicionais como a proteína Wnt para induzir e padronizar a mesoderma hematopoiética e vascular (BARON, 2003).



**Figura 1-** Esquema da diferenciação de células do epiblasto. Origem das células do mesoderma, donde surge o hemangioblasto que dá origem a células tronco hematopoiéticas que se diferencia em várias linhagens de células sanguíneas e o angioblasto que origina células endoteliais.

Os angioblastos proliferam e são induzidos a formar células endoteliais pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), segregado por células mesodérmicas circulantes. Este fator regula a coalescência das células endoteliais nos primeiros vasos sanguíneos primitivos (ARAÚJO et al., 2003; BARON, 2003; FERRARA et al., 2003; FERRARA, 2004; LI et al., 2005; SADLER, 2005; XU; CLEAVER, 2011).

O plexo vascular do embrião dos vertebrados pode se originar por vasculogênese, que é a formação de novos vasos *in situ* em locais onde não há vasos,

através do estímulo de proliferação de angioblastos; ou por angiogênese que é o brotamento de novos vasos a partir de células endoteliais, diferenciadas de um vaso pré existente por brotamento e maturação (CONWAY et al., 2001; ARAÚJO et al., 2005; YOSHIDA, 2005).

Após o processo de vasculogênese estabelecer um leito vascular primário no embrião, a vasculatura adicional, regulada pelo VEGF estimula a proliferação de células endoteliais nos pontos onde serão formados os novos vasos, por angiogênese (ARAÚJO et al., 2003; SADLER, 2005).

O VEGF atua aumentando a expressão celular de metaloproteinases, degradando a matriz extracelular e facilitando a penetração de neovasos no tecido (LAMOREAUX et al. 1998; HIRATSUKA et al. 2002).

Durante os estágios iniciais do desenvolvimento pré-natal, a hematopoiese se inicia em ilhas sanguíneas do mesoderma associado ao saco vitelino. A atividade hematopoiética se generaliza no feto e inclui o fígado, baço, timo, linfonodos e medula óssea (BARON, 2003; XU; CLEAVER, 2011).

A hematopoiese primitiva dos humanos, camundongos e animais domésticos ocorrem no saco vitelino durante a gastrulação (formação do disco trilaminar=ectoderma, mesoderma e endoderma) a partir de um disco bilaminar (epiblasto e hipoblasto) (XU et al., 2001; BARON, 2003; PERSAUD, 2004; SADLER, 2005; VEJLSTED, 2010) e resulta na produção primária de grandes eritroblastos nucleados, células endoteliais que formarão a parede dos vasos sanguíneos, bem como megacariócitos e macrófagos primitivos (XU et al., 2001; BARON, 2003; Mc GRATH, PALIS, 2005).

Por outro lado a hematopoiese definitiva origina-se da mesoderma circundante da aorta, na região AGM (aorta/gonadal/mesonéfrica) (McGRATH; PALIS, 2005; SADLER, 2005; HYTTEL, 2010). Estudos sugerem progenitores granulócito/monócito e progenitores megacariócito/eritrócito (WEISSMAN et al., 2001).

Surge então uma área cardiogênica na região da linha primitiva e também ilhotas sanguíneas aparecem bilateral e paralelamente perto da linha média do escudo embrionário, formando as aortas dorsais longitudinalmente (SADLER, 2005).

E, como não se pode ocorrer nenhuma circulação adequada através desse sistema, sem que haja um meio de bombear o sangue, torna-se necessário o aparecimento precoce do coração, que originalmente está constituído por tubos endoteliais pares localizados ventralmente ao intestino anterior. Estes tubos logo se fundem e formam um único órgão mediano que se desloca caudalmente até o nível dos somitos torácicos nos embriões dos animais domésticos (DYCE et al., 2010; HYTTEL, 2010).

O coração liga-se então em uma das extremidades com a aorta e na outra com um conjunto de três veias: as veias vitelinas, umbilicais e as veias cardinais nos embriões de humanos (MOORE; PERSAUD, 2008) e animais mamíferos domésticos (NELSEN, 1953; ALMEIDA, 1999; HYTTEL, 2010). (fig. 2)

As veias vitelinas drenam o saco vitelino e conduzem o sangue pouco oxigenado do saco vitelino para o seio venoso do coração do embrião, passando pelo fígado em formação, nos humanos (MOORE; PERSAUD, 2008) e mamíferos domésticos (NELSEN, 1953; ALMEIDA, 1999; HYTTEL, 2010). (Fig. 2)

A artéria vitelina recebe nutrientes materno através da aorta dorsal nos humanos (MOORE; PERSAUD, 2008) e mamíferos domésticos (ALMEIDA, 1999; HYTTEL, 2010). (Fig. 2)

As veias umbilicais drenam a placenta e cório alantóide, e também conduzem nutrientes da placenta para o embrião. No fígado em formação, os sinusóides formados comunicam a veia umbilical esquerda com o a veia cava inferior, permitindo o fluxo sanguíneo em direção ao coração (ALMEIDA, 1999). (Fig. 2)

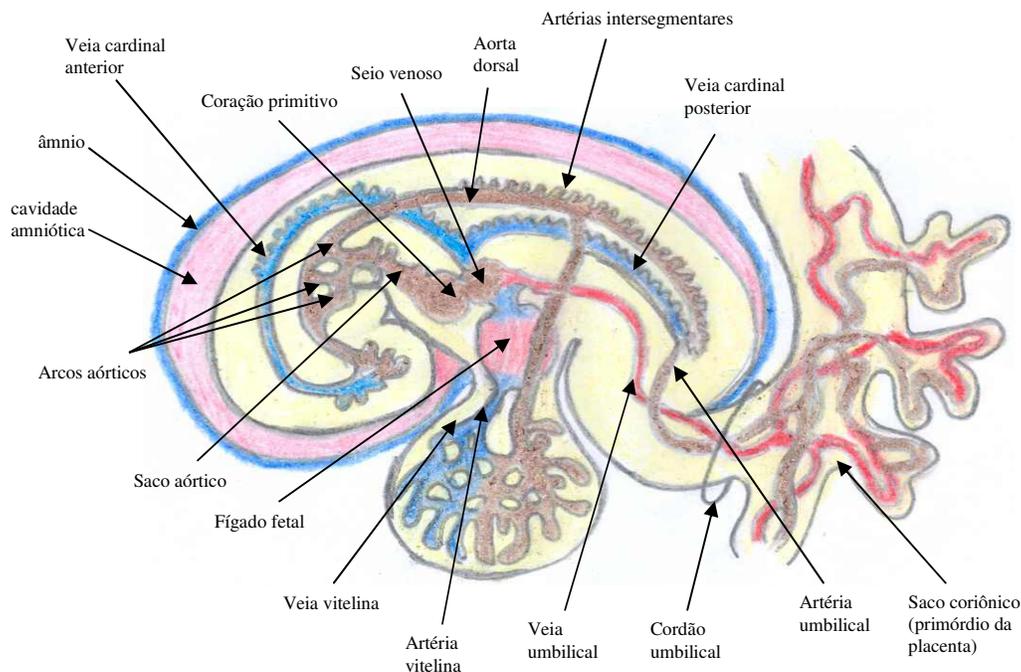
A artéria umbilical envia nutrientes maternos para a aorta dorsal do embrião humano (MOORE; PERSAUD, 2008) e mamíferos domésticos (ALMEIDA, 1999; HYTTEL, 2010) através da placenta. (Fig. 2)

As veias cardinais representam o principal sistema venoso de drenagem sanguínea do embrião humano (MOORE; PERSAUD, 2008) e dos mamíferos domésticos (HYTTEL, 2010). As veias cardinais anteriores drenam a parte cranial e as posteriores a parte caudal do embrião e desse modo o sangue retorna do corpo do embrião (ALMEIDA, 1999). (Fig. 2)

A aorta ventral contínua com o coração une-se a uma aorta dorsal formada independentemente por um conjunto de pares de alças aórticas contidas nos arcos faríngeos (brânquiais), laterais a faringe. Esses pares de arcos, embora nem todos persistam no adulto, originam determinadas artérias no indivíduo humano adulto (SADLER, 2005) e nos mamíferos domésticos (DYCE et al., 2010; HYTTEL, 2010). (Fig 2)

As artérias intersegmentares passam pelos somitos e seus derivados levando sangue para eles nos embriões de humanos (MOORE; PERSAUD, 2008) e mamíferos domésticos (HYTTEL, 2010). (Fig. 2)

O momento do movimento inicial de eritroblastos do saco vitelino para o próprio embrião, coincide com o início das contrações cardíacas em camundongos (JI et al., 2003), realizadas após a formação da aorta e um tubo cardíaco, seguidos do aumento da complexidade do sistema vascular e hematopoiético (MC GRATH et al., 2003).



**Figura 2-** Esquema da circulação embrionária em humanos e animais domésticos. Adpt. (MOORE; PERSAUD, 2008; HYTTEL, 2010)

Nos embriões camundongos, assim que o coração começa a funcionar como uma bomba, eritroblastos primitivos começam a circular a partir de veias vitelinas do saco vitelino para o embrião e voltar (BARON, 2003).

Larina et al. (2008) demonstrou através de Doppler, que em embriões de camundongos de 9,5 dias já ocorre circulação do saco vitelino para a aorta dorsal do embrião.

Pode-se observar que o organismo do embrião, prioriza a realização da formação de um plexo vacular para sua sobrevivência, porém poucos são os dados a respeito dos mecanismos envolvidos nesse processo.

## DISCUSSÃO

No período pós implantação, o embrião dos humanos (MOORE; PERSAUD, 2008) e animais domésticos (ALMEIDA, 1999; HYTTEL, 2010), se nutre por difusão, semelhante a outras formas de vida menos complexas como os poríferos, celenterados, platelmintos, nematelmintos, etc. (ORR, 1986; STORER et al., 1989), recebendo nutrientes do saco vitelino uma vez que não existe ainda em sistema cardiovascular formado.

O saco vitelino dos embriões dos vertebrados, mesmo os placentários é de imprescindível importância, por armazenar reservas nutricionais no início do desenvolvimento dos embriões, tais como: albumina, prealbumina, alfa-1-fetoproteína, alfa-1-antitripsina e transferrina e alfa-1-glicoproteína (TIEDEMANN; MINUTH, 1980a), além de hemogen, que controla a proliferação e diferenciação de células hematopoiéticas; a glicoproteína-N-acetilgalactosamina 3-beta-galactosiltransferase-1, envolvida na angiogênese, e homeostase nos rins e a proteína fator de transcrição corion específico que regula o desenvolvimento da placenta conforme estudos em bovinos (RIVERAS, 2009), sugerindo que os embriões requerem um precoce sistema cardiovascular para transportar nutrientes e oxigênio maternos para o embrião.

Uma vez iniciada por vasculogênese a formação do plexo vascular em embriões a partir de precursores hemangioblastos (CHOI, 2002; CONWAY et al., 2001; PALIS et al., 2001; PALIS; YOUNDER, 2001; BARON, 2003; LI et al., 2005; SADLER, 2005), posteriormente vão se formando ramificações dos vasos por angiogênese (CONWAY et

al., 2001; ARAÚJO et al., 2005; YOSHIDA, 2005), até que se estabeleça a circulação e início dos batimentos cardíacos, conforme demonstrado através de Doppler em embriões de camundongos (JI et al., 2003; BARON, 2003; LARINA et al., 2003).

Logo após a formação de um sistema cardiovascular rudimentar no embrião mamífero, este já começa a realizar circulação sanguínea em sistema fechado e com batimentos cardíacos (JI et al., 2003; LARINA et al., 2008), e posteriormente com o aumento da vasculatura, o sistema se torna duplo como nos répteis, anfíbios, e aves, com o início das trocas materno-fetais realizado pela placenta, que pode ser contra corrente nos roedores, lagomorfos e ruminantes ou por corrente cruzada simples nos carnívoros; corrente cruzada dupla nos primatas primitivos e suínos; ou corrente cruzada multivilosa nos ruminantes, grandes primatas e humanos (LEISER; KAUFMANN, 1994). Nos vertebrados placentários não ocorre o fluxo concorrente.

No início da circulação no embrião humano, a artéria umbilical envia nutrientes maternos para a aorta dorsal que segue para o saco vitelino através da artéria vitelina (MOORE; PERSAUD, 2008) e animais domésticos (ALMEIDA, 1999; HYTTEL, 2010), que passa pelos arcos aórticos e entra no saco aórtico do coração primitivo.

A veia vitelina recebe sangue pouco oxigenado do saco vitelino; enquanto as veias cardinais anteriores, posteriores e comum recebem sangue do próprio embrião para o seio venoso do coração primitivo, donde é conduzido pela veia umbilical para a placenta, onde ocorrem as trocas materno-fetais, nos embriões humanos (MOORE; PERSAUD, 2008) e dos mamíferos domésticos (ALMEIDA, 1999; HYTTEL, 2010).

## CONCLUSÃO

Conclui-se com essa revisão que a existência de um sistema cardiovascular é imprescindível para a manutenção da vida no início pós implantação no útero materno dos embriões de animais placentários, sabendo-se que a reserva nutricional vitelina dura apenas poucos dias, embora em algumas espécies essa nutrição se prolongue.

Portanto tornam-se necessários maiores estudos dos mecanismos envolvidos na formação embrionária do sistema cardiovascular, uma vez que a literatura é escassa e apenas são encontrados estudos mais detalhados em humanos ou camundongos, embora mesmo nessas espécies, não seja encontrado estudos mais recentes ou mais detalhados.

## AGRADECIMENTOS

À Fapesp e ao Cnpq por financiarem esta pesquisa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, J. M. **Embriologia Veterinária Comparada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 278p

ARAÚJO, J. D.; ARAÚJO FILHO, J. D. CIORLIN, E.; RUIZ, M. A.; RUIZ, L. P.; GRECO, O. T.; LAGO, M. R.; ARDITO, R. V. A terapia celular no tratamento da isquemia crítica dos membros inferiores. **Jornal Vascular Brasileiro**. vol. 4, n. 4, p. 357-365, São José do Rio Preto, 2005.

BANKS, W. J. **Histologia veterinária aplicada**. 2ed. São Paulo: Manole, 1991. 629p

BARON, M. H. Embryonic origins of mammalian hematopoiesis. **Experimental Hematology**. vol. 31, n. 12, p. 1160-1169, New York, 2003.

CHOI, K. The hemangioblast: a common progenitor of hematopoietic and endothelial cells. **Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research**. vol. 11, n. 1, p. 92-101, St Louis, 2002.

CONWAY, E. M.; COLLEN, D.; CARMELIET, P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. **Cardiovascular Research**. vol. 49, n. 3, p. 507-521, Leuven, 2001.

DI DIO, L. J. A. **Tratado de anatomia aplicada**. vol. 2. São Paulo: Póluss, 2004. 789p

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 633 p.

FERRARA, N.; GERBER, H. P.; Le COUTER, J. The biology of VEGF and its receptors. **Nature Medicine**. vol. 9, n. 6, p. 669-676, San Francisco, 2003.

GALDOS, A. C. R.; REZENDE, L. C.; PESSOLATO, A. G. T.; MIGLINO, M. A. A relação biológica entre saco vitelino e o embrião. **Enciclopédia biosfera, Centro científico conhecer?** Goiânia, v. 6. n. 11, p. 12-21, 2010.

GEORGE, L. L.; ALVES, C. E. R.; CASTRO, R. R. L. **Histologia Comparada**. 2 ed. Roca: São Paulo, 1998. 298p

GITLIN; PERRUCELLI. Synthesis of serum albumin, prealbumin, alfa-foetoprotein, alfa-antitrypsin and transferrin by the human yolk sac. **Nature**. vol. 228, n. 5275, p. 995-997, London, 1970.

HILDEBRAND, M. **Análise da Estrutura dos Vertebrados**. São Paulo: Atheneu, 1995. 700 p

HIRATSUKA S, NAKAMURA K, IWAI S, MURAKAMI M, ITOH T, KIJIMA H. SHIPLEY, M.; SENIOR, R. M.; SHIBUYA, M. MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. **Cancer Cell**. vol. 2, n. 4, p. 289-300, Tokyo, 2002.

HYTTEL, P. Development of the blood cells, heart and vascular system. In: HYTTEL, P.; SINOWATZ, F.; VEJLSTED, M. **Essential of domestic animal embryology**. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Elsevier, 2010. 455p

JI, R. P.; PHOON, C. K.; ARISTIZABAL, O.; MCGRATH, K. E.; PALIS, J.; TURNBULL, D. H. Onset of cardiac function during early mouse embryogenesis coincides with entry of primitive erythroblasts into the embryo proper. **Circulation Research**. vol. 92, n 2, p. 133-135, New York, 2003.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 488p

LAMOREAUX WJ, FITZGERALD ME, REINER A, HASTY KA, CHARLES ST. Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells in vitro. **Microvascular Research**. vol. 55, n. 1, p. 29-42, Memphis, 1998.

LARINA, I. V.; SUDHEENDRAN, N.; GHOSN, M.; JIANG, J.; CABLE, A.; KIRILL V. LARIN, K. V.; DICKINSON, M. E. Live imaging of blood flow in mammalian embryos using Doppler swept-source optical coherence tomography. **Journal of Biomedical Optics**. vol. 13, n. 6, p. 1-3, Houston, 2008.

LEISER, R.; KAUFMANN, P. Placental structure: in a comparative aspect. *Experimental \Clinical Endocrinology*. vol. 102, n. 2, p. 122-134, Giessen, 1994.

LI, W.; FERKOWITZ, M. J.; JOHNSON, S. A.; SHELLEY, W. C.; YODER, M. C. Endothelial cells in the early murine yolk sac give rise to CD41- expressing hematopoietic cells. **Stem Cell and Development**. vol. 14, n. 1, p. 44-54, Indianapolis, 2005.

LIU, K. H.; BREWTON, R. G.; BAUNBACH, G. A.; GODKIN, J. D. Characterization of production by ovine placental membranes: identification of a placental retinol binding protein. **Endocrinology**. vol. 129, n. 1, p. 126-132, Knoxville, 1991.

MATSUMOTO, F. S. **Caracterização das proteínas do saco vitelínico de embriões Bos indicus**. (dissertação mestrado) 93 f. Departamento de Cirurgia. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo. 2007.

MCGRATH, K. E.; PALIS, J. Hematopoiesis in the yolk sac: more than meets the eye. **Experimental Hematology**, vol. 33, n. 9, p. 1021-1028, Rochester, 2005.

MINUTH, W. W.; TIEDEMANN, K. The pig yolk sac II. **Histochemistry**. vol. 68, n. 2, p 147-158, Heidelberg, 1980.

MOORE, K.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia Básica**. 8ed. São Paulo: Elsevier, 2008. 462p.

NELSEN, O. E. **Comparative embryology of the vertebrates**. New York, Toronto, London: McGraw-Hill, 1943. 489p

ORR, R. T. **Biologia dos Vertebrados**. 5. ed. Roca: São Paulo, 1986. 508p

PALIS, J.; CHAN, R. J.; KONISKI, A. D, PATEL, R. STARR, M. YODER, M. C. Spatial and temporal emergence of high proliferative potential hematopoietic precursors during murine embryogenesis. **Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America**. vol. 98, n. 8, p. 4528-4533, Stanford, 2001.

PALIS, J.; YODER, M. C. Yolk-sac hematopoiesis: the first blood cells of mouse and man. **Experimental Hematology**. vol. 29, n. 8, p. 927-936, Rochester, 2001.

POUGH, F.H.; JANIS, C. M.; MESER J. B. **A Vida dos Vertebrados**. São Paulo: Atheneu, 2003. 699 p

RIVEROS, A. C. G. **Análise proteômica do saco vitelino de bovinos**. (dissertação mestrado) 122 f. Departamento de Cirurgia. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo. 2009.

SADLER, T. W. Langman **Embriologia Médica**. 9ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 347p.

SHARP, D. C. The early fetal life of the equine conceptus. **Animal Reproduction Science**. vol. 60, n. 61, p. 669-679, Gainesville, 2000

STORER, T. I.; USINGER, R. L.; STEBBINS, R. C. NYBAKKEN, J. W. **Zoologia Geral**. Companhia Editora Nacional: São Paulo, 1989. 816p.

TIEDEMANN, K.; MINUTH, W.W. The pig yolk sac I. **Histochemistry**. vol. 68, n. 2, p. 133-146, Heidelberg, 1980a.

TIEDEMANN, K.; MINUTH, W.W. Synthesis of serum proteins by the posthaematopoietic feline yolk sac. **Histochemistry**. vol. 67, n. 2, p. 155-167, Heidelberg, 1980b.

VEJLSTED, M. Gastrulation. Body folding and coelom formation. In: HYTTEL, P.; SINOWATZ, F.; VEJLSTED, M. **Essential of domestic animal embryology**. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Elsevier, 2010. 455p

WALLS, J. R.; COULTAS, L.; ROSSANT, J.; HENKELMAN, M. Three-dimensional analysis of vascular development in the mouse embryo. **Plos one**. vol. 3, n. 8 e2853, Toronto, 2008.

WEISSMAN, I. L. ANDERSON, D. J.; GAGE, F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments and transdifferentiation. **Annual Review Cell Developmental Biology**. vol. 17, p. 387-403, Stanford, 2001.

XU, M. J.; MATSUOKA, S.; YANG, F. C.; EBIHARA, Y.; MANABE, A.; TANAKA, R. Evidence for the presence of murine primitive megakaryocytopoiesis in the early yolk sac. **Blood**. vol. 97, n. 7, p. 2016-2022, Tokyo, 2001.

XU, K.; CLEAVER, O. Tubulogenesis during blood vessel formation. **Seminars in Cell & Developmental Biology**. vol. 22, n. 9, p. 993-1004, Dallas, 2011.

YOSHIDA, W. B. Angiogênese, arteriogênese e vasculogênese: tratamento do futuro para isquemia crítica de membros. **Jornal Vascular Brasileiro**. vol. 4, n. 4, p. 316-318, Porto Alegre, 2005.