

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

MARÍLIA ANDREZZO

**DESENVOLVIMENTO DA LÍNGUA E SUA RELAÇÃO COM  
DEGLUTIÇÃO E SUCÇÃO PRÉ-NATAIS**

Florianópolis

2014

**MARÍLIA ANDREZZO**

**DESENVOLVIMENTO DA LÍNGUA E SUA RELAÇÃO COM  
DEGLUTIÇÃO E SUCCÃO PRÉ-NATAIS**

Trabalho de conclusão de curso de graduação, apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Cristine Maria Bressan.

Florianópolis

2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Andrezza, Marília

Desenvolvimento da língua e sua relação com deglutição e sucção pré-natais / Marília Andrezza ; orientador, Cristine Maria Bressan - Florianópolis, SC, 2014.

41 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Graduação em Fonoaudiologia.

Inclui referências

1. Fonoaudiologia. 2. Desenvolvimento da língua. 3. Deglutição pré-natal. 4. Sucção pré-natal. 5. Células da Crista Neural. I. Bressan, Cristine Maria. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Fonoaudiologia. III. Título.


## TERMO DE APROVAÇÃO

Marília Andrezzo

### DESENVOLVIMENTO DA LÍNGUA E SUA RELAÇÃO COM DEGLUTIÇÃO E SUCÇÃO PRÉ-NATAIS


Esta monografia foi julgada adequada para obtenção do Título de Bacharel em Fonoaudiologia e aprovada em sua forma final pelo Curso de Graduação em Fonoaudiologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 13 de novembro de 2014.

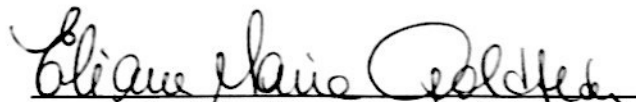


Prof.ª Dra. Fabiane Stefani  
Coordenador do Curso

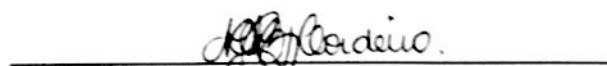
**Banca Examinadora:**



Prof.ª Dr.ª Cristine Maria Bressan  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.ª Dr.ª Eliane Maria Goldfeder  
Membro titular da Banca  
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.ª Dr.ª Mabel Máriela Rodriguez Cordeiro  
Membro titular da Banca  
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado aos meus queridos pais, Solange Pinto Andrezzo e Marcelo Andrezzo, que sempre apoiaram todos os meus sonhos, me encheram de carinho e ensinamentos valiosos. Mesmo longe fisicamente, estão sempre por perto.

## RESUMO

**Introdução:** A língua é uma estrutura muscular, tendo o início de seu desenvolvimento no final da 4ª semana do desenvolvimento embrionário. Dentre as estruturas envolvidas na sucção e deglutição, a língua tem um papel fundamental, sendo essas funções iniciadas na vida intrauterina. **Metodologia:** O presente trabalho consiste de uma revisão da literatura descritiva sobre o desenvolvimento da língua e a sua relação com os mecanismos da deglutição e sucção no período pré-natal, por meio de um levantamento bibliográfico em livros da área e artigos científicos relacionados ao tema. **Revisão de Literatura:** A crista neural é uma população de células embrionárias que são multipotentes e com propriedades migratórias, presente apenas em embriões de vertebrados. Em embriões humanos, o desenvolvimento da cabeça e do pescoço envolve a formação do aparelho faríngeo, que contém diferentes células embrionárias: ectoderma, endoderma, mesoderma e as células da crista neural. A língua surge no final da 4ª semana a partir da formação de 5 saliências mesenquimais, originadas do 1º a 4º par de arcos faríngeos: a saliência lingual mediana, as duas saliências linguais laterais, a cópula e a saliência hipofaríngea. A língua é um órgão que desempenha funções fisiológicas essenciais. A deglutição e a sucção são movimentos que possuem um papel importante durante a vida intrauterina e para a sobrevivência do recém-nascido. **Discussão:** Os primeiros sinais do início da morfogênese da língua são pouco compreendidos. Em contrapartida, informações referentes a língua adulta são bastante estudadas e encontram-se bem descritas em publicações especializadas. Estudos mostram que o mecanismo da deglutição na vida intrauterina contribui de maneira importante para vários processos críticos do desenvolvimento. Poucos estudos foram realizados revelando a atividade de sucção durante o período pré-natal. **Considerações Finais:** O bom funcionamento dessas funções desde o período pré-natal reflete em toda a vida do indivíduo, sendo a formação adequada das estruturas o fator que possibilita a execução ideal das funções estomatognáticas.

**Palavras-Chave:** Desenvolvimento Embrionário, Língua, Deglutição, Sucção, Pré-natal, Células da Crista Neural.

## ABSTRACT

**Introduction:** The tongue is a muscular structure. Its development begins at the end of the 4th week of the embryonic development. Among the structures involved in sucking and swallowing, the tongue has a key role, being that functions initiate in intrauterine life.

**Methodology:** This study is a descriptive literature review on the development of tongue and its relation to the mechanisms of swallowing and sucking in the prenatal period, through a literature survey in books and scientific articles related to this topic. **Literature Review:** The neural crest is a population of stem cells that are multipotent and hold migratory properties, present only in vertebrate embryos. In human embryos, the development of head and neck involves the formation of pharyngeal apparatus containing different embryonic cells: ectoderm, endoderm, mesoderm and neural crest cells. The tongue appears at the end of the fourth week from the formation of 5 mesenchymal protrusions originating from the first to fourth pair of pharyngeal archs: tongue protrusion median, two lateral tongue protrusions, copulation and hypopharynx protrusion. The tongue is a organ that plays essential physiological functions. The sucking and swallowing movements have an important role during intrauterine life and in the survival of the newborn. **Discussion:** The first signs of the onset of the tongue morphogenesis are poorly understood. In contrast, information regarding adult tongue are vast and are well described in current literature. Studies show that the mechanism of swallowing during intrauterine life contributes significantly to several critical developmental processes. Few studies have been conducted revealing the sucking activity during the prenatal period. **Conclusion:** The proper functioning from the prenatal period reflects throughout the life of the newborn, and the proper formation of the oral structures are key factors that allow the optimal performance of stomatognathic functions.

**Keywords:** Embryonic Development, Tongue, Swallowing, Sucking, Prenatal, Neural Crest Cells.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Disco embrionário bilaminar se tornando trilaminar.....	15
Figura 2 - Formação dos folhetos embrionários e diferenciação do mesoderma.....	15
Figura 3 - Formação do tubo neural e da crista neural através da neurulação.....	16
Figura 4 - Trajetória de migração das células da crista neural.....	17
Figura 5 - Aparelho faríngeo e componentes dos arcos faríngeos.....	21
Figura 6 - Porção ventral dos arcos faríngeos e o desenvolvimento da língua.....	22
Figura 7 - Anatomia da língua ao término do desenvolvimento.....	25
Figura 8 - Músculos extrínsecos da língua.....	26
Figura 9 - Músculos intrínsecos da língua.....	26
Figura 10 - Cada arco faríngeo é suprido por seus próprios nervos cranianos.....	27
Figura 11 - Modelo geométrico da musculatura da língua.....	28
Figura 12 - Fases da deglutição.....	30



## LISTA DE ABREVIATURAS

CCN - Células da Crista Neural

CCNC - Células da Crista Neural Cranial

TGF- $\beta$  - Fator de Crescimento Transformante  $\beta$  (do inglês *Transforming Growth factor- $\beta$* )

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	10
1.1 OBJETIVOS .....	11
1.1.1 Geral.....	11
1.1.2 Específicos .....	11
2. METODOLOGIA .....	13
3. REVISÃO DE LITERATURA .....	14
3.1 LÍNGUA .....	14
3.1.1 Desenvolvimento embrionário inicial e células da Crista Neural.....	14
3.1.2 - Formação e constituição do Aparelho Faríngeo.....	18
3.1.3 - Desenvolvimento embrionário da língua .....	20
3.1.4 - Importância das CNN no desenvolvimento da língua.....	21
3.1.5 - Anatomia.....	23
3.1.6 - Inervação, vascularização e revestimento .....	25
3.1.7 - Forma e Funcionalidade.....	26
3.2 DEGLUTIÇÃO PRÉ-NATAL .....	27
3.2.1 Fisiologia da deglutição .....	28
3.2.2 Desenvolvimento dos Mecanismos de Deglutição .....	30
3.2.3 Importância da Deglutição Pré-natal .....	31
3.3 SUCÇÃO PRÉ-NATAL .....	33
3.3.1 Fisiologia da Sucção.....	33
3.3.2 Desenvolvimento dos mecanismos da Sucção .....	34
3.3.3 Importância da Sucção Pré-natal .....	35
4. DISCUSSÃO .....	36
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	38
REFERÊNCIAS.....	39

## 1. INTRODUÇÃO

A língua é um órgão muscular que executa uma importante função na deglutição e sucção, além de estar envolvida também em outras funções estomatognáticas como a mastigação, a fala e a respiração.

A língua ocupa grande parte da cavidade oral e pode ser dividida em 2 regiões denominadas de: dois terços anteriores (porção móvel) e terço posterior (porção fixa). O início do desenvolvimento da língua ocorre ao final da 4ª semana do desenvolvimento embrionário e envolve várias cascatas de sinalização de múltiplos genes. Inicialmente surge, a partir do mesênquima do primeiro par de arco faríngeo, uma saliência lingual mediana no assoalho da faringe primitiva. Na 5ª semana se formam duas saliências linguais laterais, também do mesênquima do primeiro par de arco faríngeo, que crescem rapidamente sobre a saliência lingual mediana e se fundem. No decorrer da vida embrionária e fetal, os dois terços anteriores da língua se formam em decorrência do grande desenvolvimento das saliências linguais laterais. O terço posterior da língua é formado pelo surgimento de outras duas saliências chamadas de cópula e a saliência hipofaríngea, sendo ambas originadas no mesênquima do quarto ao sexto par de arco faríngeo. Conforme a língua se desenvolve, durante a 5ª e 6ª semanas, a cópula é coberta pela saliência hipofaríngea e desaparece. As partes anterior e posterior da língua se fundem e esta região é marcada por um sulco denominado de sulco terminal (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012; PARADA; HAN; CHAI, 2012).

O mesênquima de cada arco faríngeo possui a contribuição de células da crista neural, sendo originado tanto pelo mesoderma cefálico como pelas células da crista neural. Na língua, o mesênquima formado pelas células da crista neural origina o tecido conjuntivo e a vasculatura. No entanto, a maioria dos músculos da língua se originam de mioblastos dos somitos occipitais (mesoderma paraxial) que migram para a região dos arcos faríngeos (NODEN; FRANCIS-WEST, 2006; HOSOKAWA *et al.*, 2010; PARADA; HAN; CHAI, 2012).

A língua é formada por uma grande massa de músculo estriado esquelético com um revestimento epitelial com estruturas sensoriais especializadas responsáveis pela percepção dos sabores, temperatura, dor e informação tátil. Os oito músculos da língua podem ser classificados em dois grupos: os extrínsecos, que se originam fora e se inserem na língua, e os intrínsecos que podem ser identificados pela localização e direção das fibras musculares. Por

conta disso a língua é dotada com extrema mobilidade, que a torna capaz de realizar os movimentos necessários para as funções de deglutição, sucção, mastigação, respiração e fala (DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2005; PARADA; HAN; CHAI, 2012).

A deglutição e a sucção têm seu início na vida pré-natal, sendo a sucção evidenciada desde a 11<sup>a</sup> semana de vida intrauterina, como um reflexo geral, e a deglutição consistente vista entre a 22<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> semana de gestação. A capacidade de realizar estes dois processos é decorrente do desenvolvimento das estruturas do sistema estomatognático e dentre as estruturas envolvidas na sucção e deglutição, a língua tem um papel fundamental (ROSS; NYLAND, 1998; MILLER *et al.*, 2003; DELANEY; AVERDSON, 2008; MATHEUS *et al.*, 2004).

O feto necessita de um funcionamento precoce do sistema estomatognático para o seu desenvolvimento. A sucção e a deglutição nessa fase, além da regulação do líquido amniótico e maturação do sistema gastrointestinal, estimulam o crescimento do terço médio da face, que propicia a respiração logo após o nascimento, permitindo a sobrevivência do neonato. A diferenciação de tecidos e órgãos continua até o nascimento e nesse período o feto sofre um dramático desenvolvimento da função sensório-motora, sucção e deglutição. O sistema sensório-motor integrado é altamente complexo e fornece a base para a deglutição, sucção e outras funções como a respiração, que são funções que tornam-se cada vez mais frequentes e vigorosas com o progresso da gestação, podendo ser considerado como uma preparação para o nascimento e, conseqüentemente, para a vida toda (ROSS; NYLAND, 1998; DELANEY; ADVERSON, 2008; GUAN *et al.*, 2008; KIESER *et al.*, 2013).

Dentro deste contexto, o presente trabalho justifica-se por proporcionar importantes informações, através de uma revisão de literatura, sobre a formação adequada da língua possibilitando uma melhor execução da sucção e deglutição no período pré-natal, procurando assim responder quais são os mecanismos envolvidos na deglutição e sucção no período pré-natal e qual o papel da língua nestes processos.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 Geral**

Realizar uma revisão bibliográfica sobre o desenvolvimento da língua e a relação com a deglutição e sucção no período pré-natal.

### **1.1.2 Específicos**

- Descrever o desenvolvimento embrionário inicial;
- Descrever o desenvolvimento da língua;
- Descrever a importância das células da crista neural para o desenvolvimento de estruturas craniofaciais;
- Descrever o desenvolvimento pré-natal da deglutição e da sucção;
- Descrever a importância da deglutição e sucção no período pré-natal;
- Investigar a relação entre o desenvolvimento da língua e os mecanismos da deglutição e sucção.

## 2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste de uma revisão descritiva da literatura sobre o desenvolvimento da língua e a sua relação com os mecanismos de deglutição e sucção no período pré-natal, por meio de um levantamento bibliográfico em livros da área e artigos científicos relacionados ao tema.

Para a realização desta pesquisa foi inicialmente feita uma procura dos descritores no *site* da Bireme (bvsalud.org). Depois foram verificados os critérios de inclusão: adequação ao tema pesquisado e estar disponível na língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Foram descartados artigos que, apesar de aparecerem nos resultados da busca, não se enquadraram ao tema. Para isso, todos os artigos e textos passaram por uma análise prévia de seus títulos, resumos e descritores para verificação de adequação ao presente estudo.

A estratégia de seleção dos artigos consistiu em identificá-los primeiramente pelos títulos. Em seguida, foram analisados todos os resumos para identificação dos artigos que cumprem os critérios de inclusão.

Para realização da pesquisa foi executada uma busca em bases de dados online, livros e revistas. As bases de dados utilizadas foram Medline–Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e portal de periódicos da CAPES. Foram analisados artigos científicos, livros, monografias, dissertações e teses, assim como referências citadas nos artigos encontrados, publicados entre os anos de 1993 e 2014.

Na pesquisa foram utilizados os seguintes descritores: língua, desenvolvimento da língua, embriologia, deglutição, sucção, intrauterina, pré-natal, deglutição fetal, *tongue*, *tongue development*, *embryology*, *swallowing*, *sucking*, *intrauterine*, *prenatal*, *fetal swallowing*.

A realização da busca ocorreu entre os meses de Outubro do ano de 2013 a novembro de 2014. Foram encontrados 903 artigos, sendo dentre eles 58 selecionados para leitura completa e 37 utilizados na revisão. Também foram utilizados 11 livros acadêmicos, nas áreas de Embriologia, Histologia e Anatomia.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 LÍNGUA

A língua é um órgão muscular que executa uma importante função na deglutição, sucção e fala.

##### 3.1.1 Desenvolvimento embrionário inicial e células da Crista Neural

Após a fecundação e no período de implantação embrionária (segunda semana), o embrioblasto se divide em duas camadas - o epiblasto e o hipoblasto, formando o disco embrionário bilaminar. Na terceira semana ocorre a gastrulação, marcando o início da morfogênese, começando com o aparecimento da linha primitiva no epiblasto. A linha primitiva resulta da proliferação e migração das células do epiblasto para a região mediana do disco embrionário. A extremidade cranial (ou cefálica) dessa linha prolifera, formando o nó primitivo, que consiste de uma área ligeiramente elevada que circunda uma pequena depressão chamada fosseta primitiva. Células do epiblasto migram em direção à linha primitiva, mudam de forma e se destacam do epiblasto, migrando sob ele. Assim que as células internalizam, algumas deslocam o hipoblasto e formam o endoderma, e outras vão se posicionar entre o epiblasto e o endoderma recém formado, dando origem ao mesoderma intra-embrionário. As células remanescentes do epiblasto, que não migraram, originam o ectoderma (Figura 1). Ficam assim formadas as três camadas germinativas, que constituem o disco embrionário trilaminar (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010, MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

Através da expansão e diferenciação do mesoderma intra-embrionário é formada a notocorda (no mesoderma axial), o mesoderma paraxial (responsável pela formação do mesoderma da cabeça e dos somitos), o mesoderma intermediário e o mesoderma lateral. O mesoderma paraxial, na futura região do tronco, forma uma faixa contínua de células a cada lado da notocorda. Estas faixas logo se segmentam, formando condensações de células mesodérmicas, denominadas somitos. Na futura região da cabeça, o mesoderma paraxial não se segmenta, formando o mesoderma da cabeça (ou cefálico) (Figura 2) (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010, MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

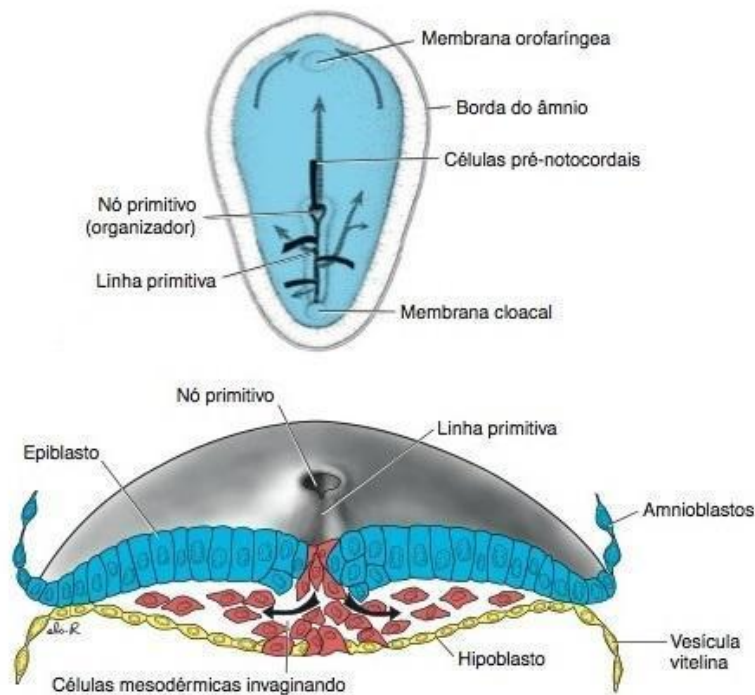


Figura 1: Disco embrionário bilaminar se tornando trilaminar. Na figura superior verificar a migração das células do epiblasto através da linha primitiva e do nó primitivo. Na figura inferior observar que as células que se posicionam em uma região entre o epiblasto e hipoblasto se diferenciam em mesoderma; outras células migram até o hipoblasto, deslocando-o e se diferenciando em endoderma. Fonte: SADLER, 2013.

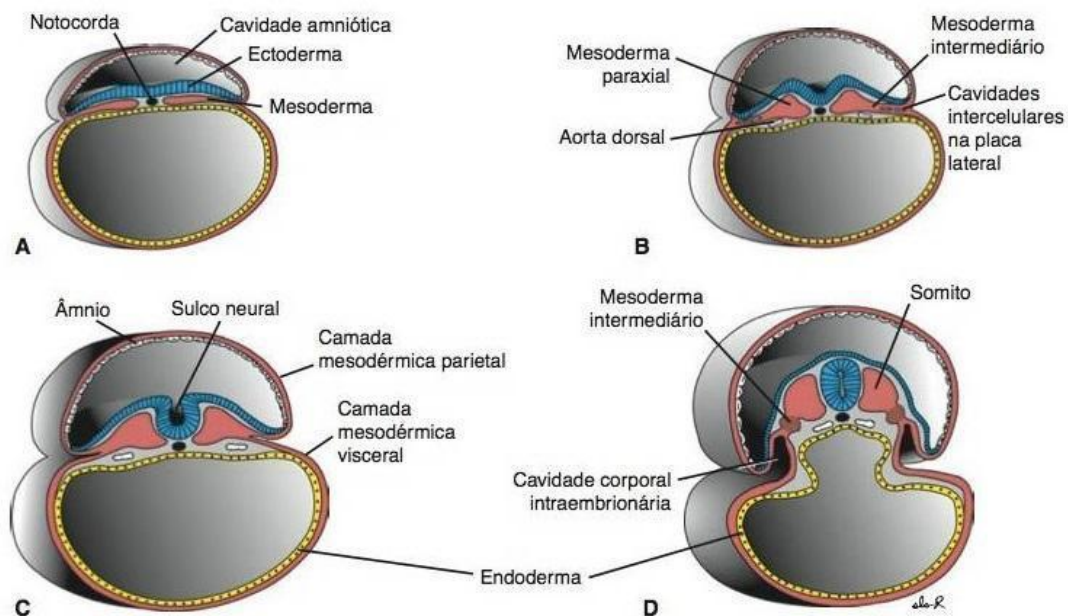


Figura 2: Formação dos folhetos embrionários e diferenciação do mesoderma. Verificar os tipos de mesoderma: paraxial ou somítico, intermediário e lateral. O mesoderma lateral está dividido em duas camadas: mesoderma parietal e mesoderma visceral. (A) 17 dias; (B) 19 dias; (C) 20 dias; (D) 21 dias. Fonte: SADLER, 2013.



Ainda nesse período, ocorre o início do mecanismo da neurulação para originar o tubo neural. Inicialmente, a notocorda induz o ectoderma sobrejacente (localizado na linha média) a se espessar, formando a placa neural. A placa neural invagina ao longo do seu eixo central e forma um sulco central chamado de sulco neural. As extremidades laterais da placa neural são denominadas de pregas neurais, sendo que nelas se encontram as futuras células da crista neural (CCN), também chamadas de células ectomensenquimais. Até o final da terceira semana, as pregas neurais se aproximam uma da outra na linha média e se fundem convertendo a placa neural (neuroectoderma) plana em uma estrutura cilíndrica, o tubo neural. Na porção dorsal do tubo neural, as CCN perdem suas conexões intercelulares e sofrem uma transformação epitélio-mesenquimal, se destacam do tubo neural e se organizam em dois grupos de células dorsolaterais ao tubo neural, denominadas cristas neurais (Figura 3). Nesta região, próxima ao tubo neural, as CCN formam os gânglios sensoriais dos nervos espinais e cranianos. Subsequentemente, as CCN também migram para locais específicos do corpo do embrião, onde participam na formação de vários tecidos e órgãos (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

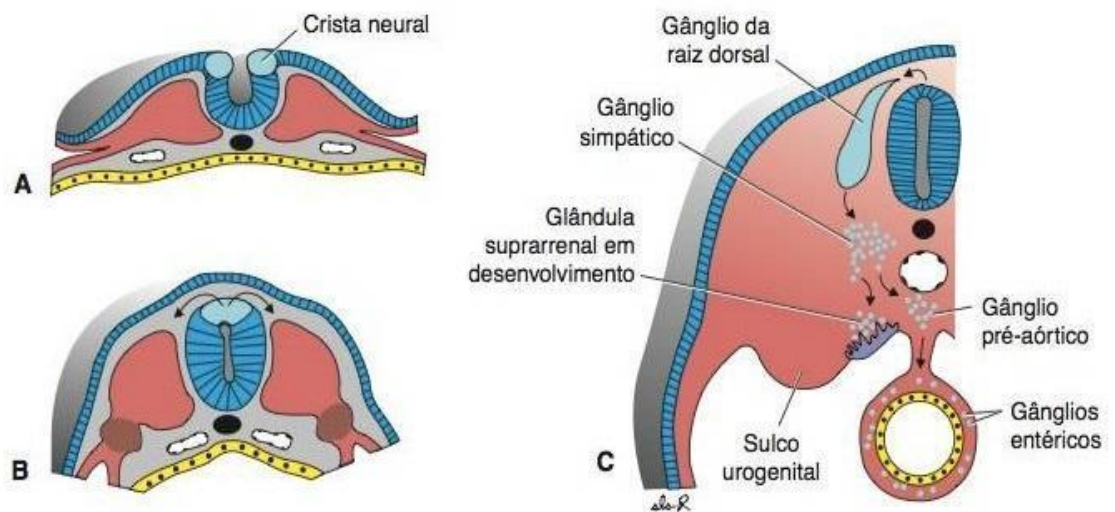


Figura 3: Formação do tubo neural e da crista neural através da neurulação. (A e B) Células da crista formam-se nas extremidades das pregas neurais e só migram para longe desta região após completa formação do tubo neural. (C) Após a migração, as células da crista neural contribuem para a formação de diferentes tecidos, estruturas e órgãos. Fonte: SADLER, 2013.

Estudos revelam que as CCN migram amplamente, mas de modo geral, seguem vias pré-definidas reguladas por genes específicos, que definirão, em parte, o tipo celular formado por elas (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012). Na crista neural, as interações célula-célula e célula-matriz extracelular são essenciais para o processo

de migração, sendo que a expressão e função das moléculas de adesão são críticas para este processo (Figura 4) (McKEOWN *et al.*, 2013).

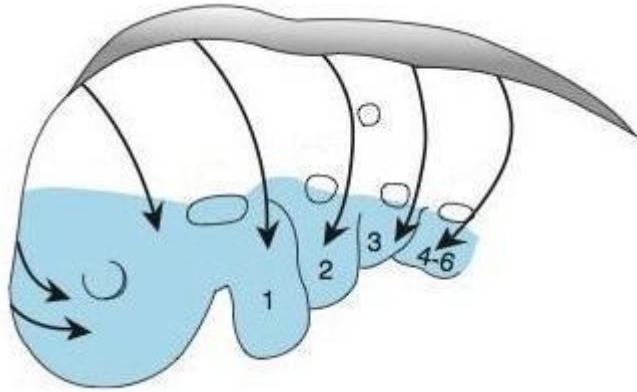


Figura 4: Trajetória de migração das células da crista neural. As setas estão representando a migração a partir das regiões do encéfalo anterior, encéfalo médio e encéfalo posterior até as suas localizações finais (áreas sombreadas em azul) nos arcos faríngeos e na face. Fonte: Adaptado de SADLER, 2013.

A crista neural é uma população de células embrionárias que são multipotentes e com propriedades migratórias, presente apenas em embriões de vertebrados, que contribui para uma ampla variedade de células diferenciadas, incluindo neurônios do sistema nervoso periférico, células gliais do sistema nervoso periférico, melanócitos, células cromafins adrenais, células do músculo liso. Também, a maior parte do esqueleto craniofacial surge a partir das CCN, incluindo o osso, cartilagem e tecido conjuntivo da face, do pescoço e da língua (BRONNER-FRASER, 1993; BARRON *et al.*, 2011; BRONNER, 2012; SIMÕES-COSTA; BRONNER, 2013; DUPIN; LE DOUARIN, 2014).

Normalmente, as CCN podem ser separadas em quatro subdivisões no sentido craniocaudal, feitas a partir das contribuições específicas para as estruturas do embrião em diferentes regiões. São elas: cranial, vagal, tronco e sacral/lombossacral. As células da crista neural cranial (CCNC), juntamente com o mesoderma da cabeça, contribuem para a formação do mesênquima craniofacial (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; SIMÕES-COSTA; BRONNER, 2013).

Uma característica importante do desenvolvimento craniofacial é a formação das CCNC. Com a chegada dessas células ao seu destino, na região ventral da futura região cefálica do embrião, a atividade de proliferação contribui para o crescimento da proeminência frontonasal e das saliências que demarcam o primeiro, segundo, terceiro e quarto arco faríngeo (CHAI; MAXSON, 2006; CORDERO *et al.*, 2011). De acordo com Parada e colaboradores (2012), estudos mostraram que os tendões e o tecido conjuntivo da língua são

derivados das CCNC, o que é muito importante para a formação da arquitetura muscular da língua e sua função.

### 3.1.2 - Formação e constituição do Aparelho Faríngeo

Em embriões humanos, o desenvolvimento da cabeça e do pescoço inicia na 4ª semana e envolve a formação do aparelho faríngeo que é constituído por uma série de arcos, sulcos, bolsas e membranas faríngeas (MOORE; PERSAUD 2008; SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010). Nesse período, na parede ventral e lateral da faringe primitiva aparecem os arcos faríngeos, que são protuberâncias mesenquimais organizadas aos pares nas porções laterais e ventrais da faringe. O desenvolvimento dos arcos faríngeos é complexo e envolve diferentes células embrionárias: ectoderma, endoderma, mesoderma e as células da crista neural (ectomesenquimais). Cada arco é revestido externamente por ectoderma e internamente por endoderma, e contém uma região central preenchida por mesenquima originado tanto pelo mesoderma cefálico como pelas células da crista neural (ectomesênquima) (GRAHAM, 2001).

De acordo com Schoenwolf e colaboradores (2010), nos embriões humanos existem cinco pares de arcos faríngeos numerados (no sentido craniocaudal) como 1, 2, 3, 4 e 6, sendo que os pares números 4 e 6 não são visíveis externamente e o 5º par não se forma ou é apenas rudimentar.

Em cada arco faríngeo se desenvolve um componente cartilaginoso, um componente muscular, um componente arterial e um nervo craniano associado ao arco (Figura 5) (GRAHAM, 2001; SADLER, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012). Segundo Graham e Quilan (2005) e Schoenwolf e colaboradores (2010), os elementos esqueléticos dos arcos 1 a 4 são derivados do mesênquima proveniente de células da crista neural (ectomesênquima), enquanto que os músculos são derivados do mesênquima formado a partir do mesoderma cefálico.

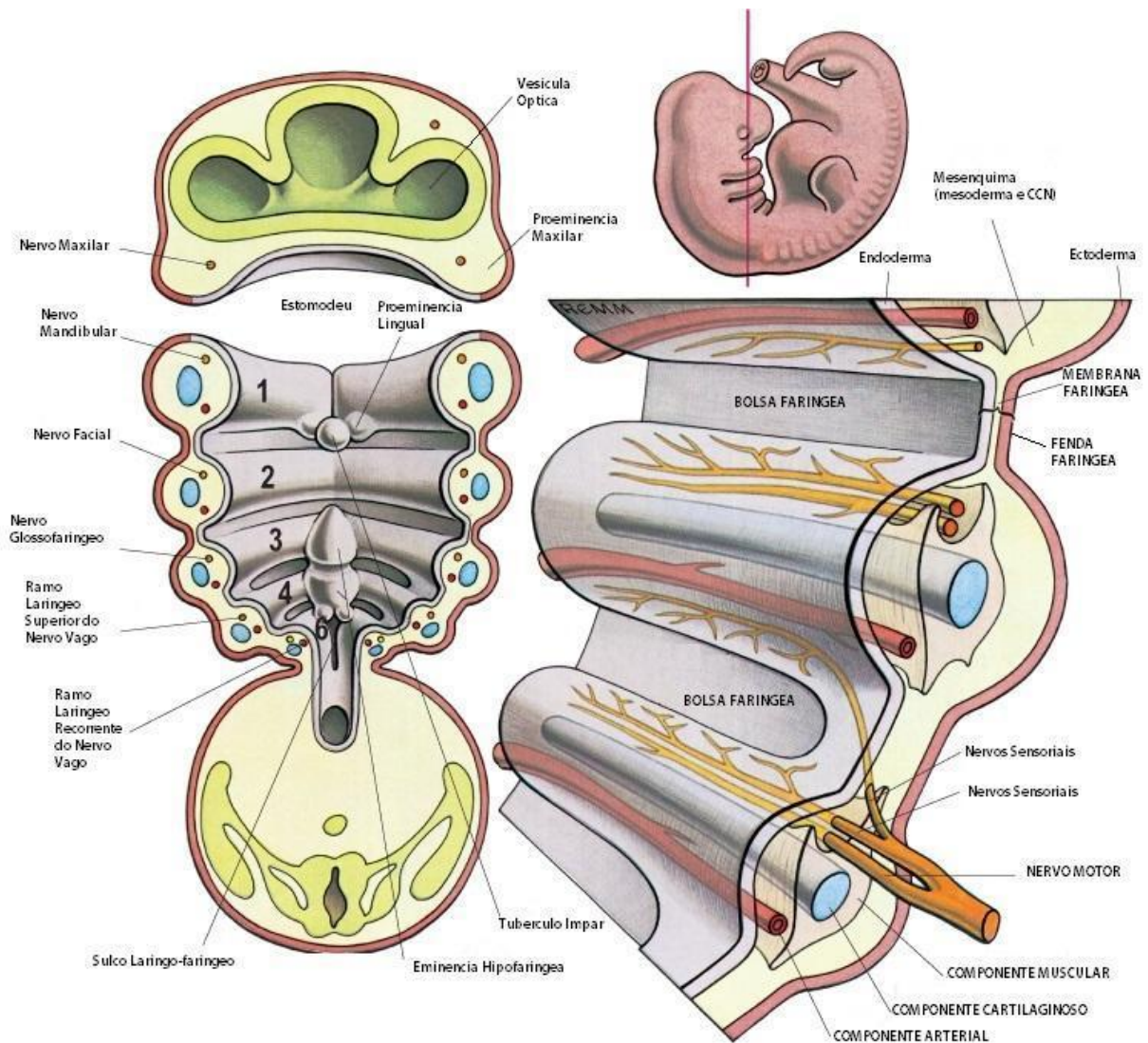


Figura 5: Aparelho faríngeo e componentes dos arcos faríngeos. Ver os constituintes do aparelho faríngeo: arcos faríngeos, fendas faríngeas, bolsas faríngeas e membranas faríngeas. Cada arco faríngeo possui um componente muscular, um componente cartilaginoso, um componente arterial e um nervo craniano associado. Cada arco consiste de uma região central preenchida por mesênquima, originado tanto pelo mesoderma céfalo como pelas células da crista neural (ectomesênquima), um revestimento externo de ectoderma e um revestimento interno de endoderma. Fonte: Adaptado de GRAY'S ANATOMY ONLINE, 2009.

Durante a 4ª semana ocorre extensa migração das células da crista neural para os arcos faríngeos e é a sua diferenciação em mesênquima que forma as proeminências maxilar e mandibular, do primeiro arco faríngeo. As protuberâncias que formam os arcos faríngeos são separadas umas das outras por profundas fendas, denominadas de fendas faríngeas. Com o desenvolvimento, aparecem também diversas evaginações na parede da faringe primitiva, chamadas de bolsas faríngeas, que se situam entre os arcos faríngeos, internamente. As fendas e as bolsas faríngeas são ligadas umas com as outras, sendo essa região do ligamento entre elas chamada membrana faríngea (Figura 5). Estas estruturas embrionárias que compõem o aparelho faríngeo contribuem para a formação da cabeça e do pescoço, sendo que

os arcos faríngeos desempenham uma importante função na formação da face e estruturas envolvidas. A diferenciação das estruturas que derivam dos componentes do aparelho faríngeo é dependente das interações epitélio-mesênquima (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

### 3.1.3 - Desenvolvimento embrionário da língua

A primeira indicação do desenvolvimento da língua surge ao final da 4ª semana quando uma elevação triangular mediana, denominada de saliência lingual mediana (também chamada de tubérculo ímpar), surge no assoalho da faringe primitiva. Na 5ª semana se formam duas saliências linguais distais (também chamadas de saliências linguais laterais), em cada lado da saliência lingual mediana. Estas três saliências resultam da proliferação do mesênquima presente nas regiões ventromediais do primeiro par de arcos faríngeos (Figura 6.A). As saliências linguais laterais aumentam rapidamente de tamanho, se fundem uma com a outra e crescem sobre a saliência lingual mediana. As saliências linguais laterais continuam crescendo durante toda a vida embrionária e fetal e formam os dois terços anteriores da língua (parte oral), enquanto que a saliência lingual mediana não forma nenhuma região reconhecível na língua do adulto (Figura 6.B). O local de fusão das saliências linguais laterais é indicado pelo sulco mediano da língua (externamente) e pelo septo fibroso (internamente). Este septo é formado pelo mesênquima derivado das células da crista neural cranial (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012; PARADA; HAN; CHAI, 2012).

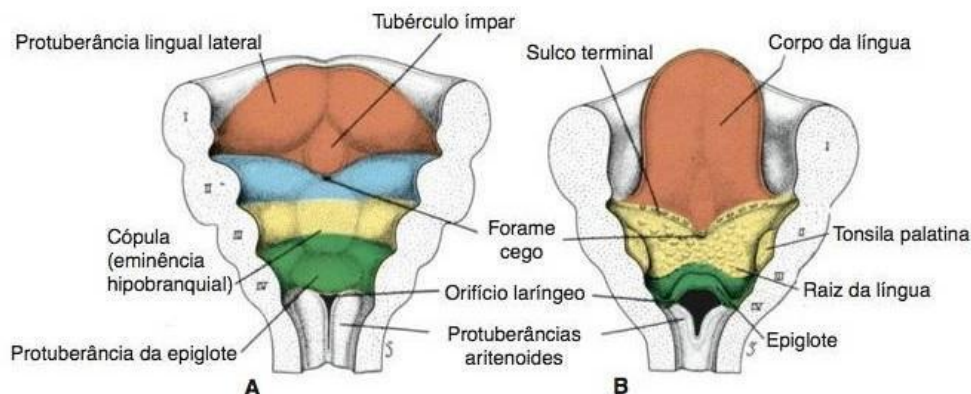


Figura 6: Porção ventral dos arcos faríngeos e o desenvolvimento da língua. Os arcos faríngeos então indicados pelos números I, II, III e IV. (A) 5ª semana. As saliências linguais mediana e distais, cópula e a saliência hipofaríngea (protuberância da epiglote) estão visíveis; (B) 5º mês. Presença do sulco terminal, separando os dois terços anteriores do terço posterior da língua. Fonte: SADLER, 2013.

A formação do terço posterior da língua é indicada por duas elevações que se desenvolvem caudalmente ao forame cego, chamadas de cópula (também chamada de



saliência hipobranquial) e de saliência hipofaríngea (também chamada de saliência da epiglote) (Figura 6.A). A cópula é uma saliência na linha média, formada no final da 4ª semana pelo mesênquima ventromedial principalmente do segundo par de arco faríngeo. A saliência hipofaríngea, se desenvolve caudalmente à cópula e também na linha média, a partir do mesênquima ventromedial do terceiro e quarto pares de arcos faríngeos. Conforme a língua se desenvolve, durante a 5ª e 6ª semanas, a cópula é englobada pelo grande crescimento da saliência hipofaríngea e desaparece. Como resultado, o terço posterior da língua (parte faríngea) se desenvolve principalmente a partir da parte rostral da saliência hipofaríngea. As partes anterior e posterior da língua se fundem e esta região é marcada por um sulco denominado de sulco terminal (Figura 6.B). Durante o seu desenvolvimento inicial, a língua sofre um rápido alargamento e se diferencia em um órgão muscular. Também, em sua superfície ventral, a língua é inicialmente aderida ao assoalho da boca, sendo que, com o tempo, esta adesão regride na porção anterior da língua, liberando esta região. Já, na região mais posterior da língua, esta adesão permanece, dando origem ao frênulo lingual (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012; PARADA; HAN; CHAI, 2012).

Com o desenvolvimento da língua, o epitélio que recobre os dois terços anteriores da língua se origina do endoderma (revestimento interno) do primeiro arco faríngeo, enquanto que o epitélio que recobre a maior parte do terço posterior da língua é originado endoderma do terceiro arco faríngeo e uma pequena região do epitélio endodérmico do quarto arco faríngeo (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

As papilas linguais aparecem entre a 7ª e 8ª semana através de interação indutiva entre as células do epitélio lingual e as fibras aferentes viscerais especiais dos nervos cranianos VII e IX. Estudo realizado por Witt e Reutter (1997), utilizando microscopia eletrônica de varredura, com línguas de fetos humanos, demonstraram que as primeiras papilas a aparecerem são papilas fungiformes, que estão presentes na parte anterior durante a 7ª semana, e tendem a crescer entre a 8ª e 15ª semanas. Também, neste período já estão presentes as papilas circunvalas. Já, as papilas filiformes não se encontram presentes antes da 15ª semana do desenvolvimento embrionário.

### **3.1.4 - Importância das CNN no desenvolvimento da língua**

Os primeiros sinais do início da morfogênese da língua são pouco compreendidos, pois envolvem várias cascatas de sinalização de múltiplos genes que estabelecem uma organização próximo-distal. Estas cascatas são reguladas, tanto espacial como temporalmente, e estão em

constante refinamento através da indução de sinais normais e inibição de sinais inapropriados. O desenvolvimento da língua envolve as células do mesênquima derivado das CCN (presentes nos arcos faríngeos) e os mioblastos dos somitos (NODEN; FRANCIS-WEST, 2006; BARRON et al., 2011).

Os componentes celulares da língua têm origem essencialmente híbrida: o tecido conjuntivo e a vasculatura da língua são derivados do mesênquima formado pelas CCNC, enquanto que a maioria dos músculos da língua se originam de mioblastos que migram dos somitos occipitais para a região dos arcos faríngeos. Desta forma, os progenitores miogênicos derivados do mesoderma formam as células musculares, enquanto que as células fibroblásticas derivadas das CCNC dão origem ao tecido conjuntivo de suporte dos músculos da língua. Uma íntima relação entre essas duas linhagens celulares sugere que interações recíprocas entre as CCNC e as células miogênicas podem ocorrer durante o desenvolvimento da língua. Durante o desenvolvimento do músculo esquelético da língua, as células miogênicas migram do somito occipital para o primórdio da língua, trazendo com elas o nervo hipoglosso (NODEN; FRANCIS-WEST, 2006; HOSOKAWA *et al.*, 2010; PARADA; HAN; CHAI, 2012).

O desenvolvimento do músculo esquelético envolve proliferação, migração, diferenciação e estágios de organização celular. Estudos realizados por Parada e colaboradores (2012) demonstram que as CCNC chegam ao primórdio da língua antes da invasão das células progenitoras miogênicas, sugerindo que as CCNC são o tipo celular que inicia e direciona o desenvolvimento da língua. Eles ainda apresentam a hipótese de que o mesênquima derivado das CCNC (ectomesênquima) tem duas funções principais durante o desenvolvimento da língua: (1) atua como uma estrutura de sustentação para a organização dos mioblastos que migram para o mesênquima lingual (ectomesênquima) e (2) atua como uma fonte de instrução molecular para controlar a sobrevivência, proliferação e diferenciação de células progenitoras miogênicas.

Estudos realizados por Hosokawa e colaboradores (2010) forneceram informações sobre a importância da sinalização TGF- $\beta$  (Fator de Crescimento Transformante- $\beta$ ). A sinalização TGF- $\beta$  controla a proliferação das células miogênicas via fatores secretados pelas CCNC e interações tecido-tecido durante o desenvolvimento da língua. O rompimento ou perda destas interações pode levar a dismorfogênese.

### 3.1.5 - Anatomia

A complexa anatomia da língua é resultado de processos também complexos que ocorrem durante o desenvolvimento embrionário. A língua é uma estrutura muscular que forma parte do assoalho da cavidade oral e parte da parede anterior da porção oral da farínge, sendo dividida em dois terços anteriores e o terço posterior. Os dois terços anteriores (corpo) da língua estão localizados na cavidade oral e são móveis, enquanto o terço posterior (raiz), conhecido como a parte da farínge, é relativamente imóvel. A raiz da língua se fixa na mandíbula e no osso hióide. As regiões oral e faríngea da língua são separadas por um sulco em forma de V presente no dorso da língua, chamado de sulco terminal e no ápice deste sulco existe uma depressão, denominada de forame cego (Figura 7) (DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2005; PARADA; HAN; CHAI, 2012).

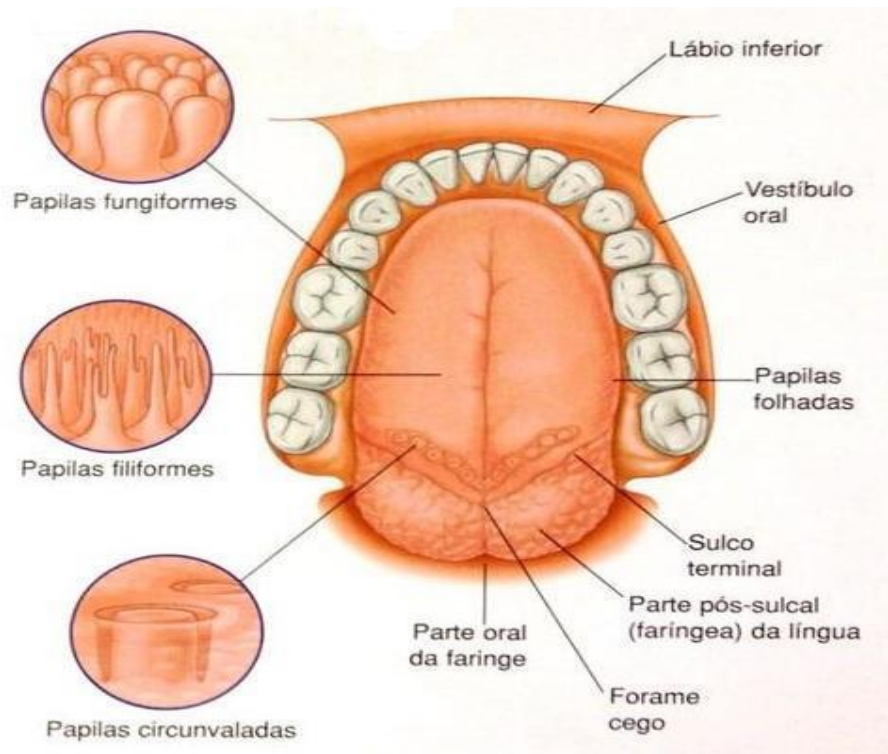


Figura 7: Anatomia da língua ao término do desenvolvimento. Fonte: DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2005.

A língua é composta por uma matriz complexa de músculos com um revestimento epitelial com estruturas sensoriais especializadas responsáveis pela percepção dos sabores, temperatura, dor e informação tátil. Os oito músculos da língua podem ser classificados em dois grupos: os extrínsecos, que se originam fora e se inserem na língua, e os intrínsecos que podem ser identificados pela localização e direção das fibras musculares. Na língua adulta existem, a cada lado, 4 músculos extrínsecos principais: o genioglosso, o hioglosso, o



estilogosso e o palatoglosso (Figura 8). Já, os músculos intrínsecos são organizados em: músculo longitudinal superior, músculo longitudinal inferior, músculo transverso e músculo vertical. Todos estes músculos são bilaterais, estando parcialmente separados por um septo fibroso mediano (Figura 9) (DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2005; PARADA; HAN; CHAI, 2012).

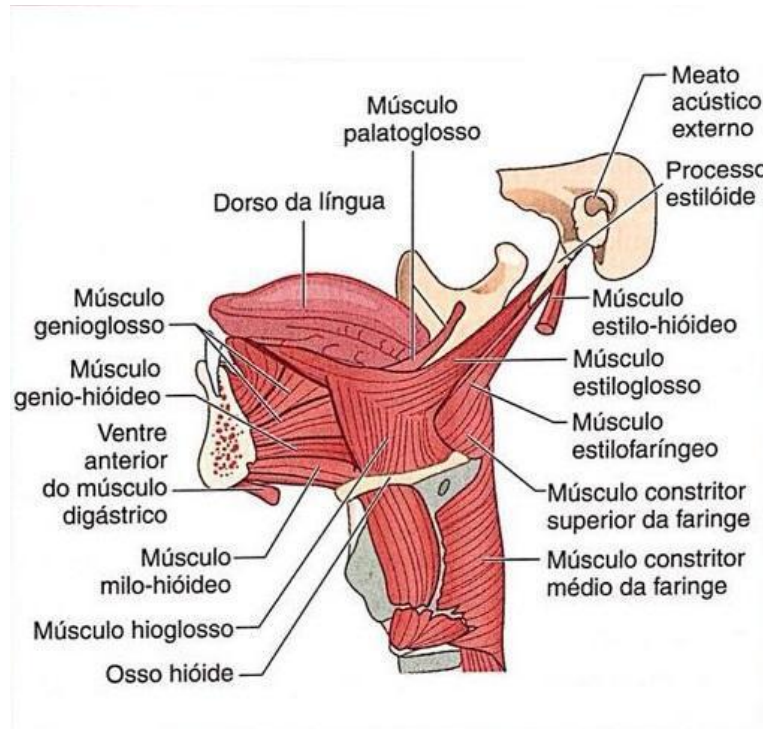


Figura 8: Músculos extrínsecos da língua. Ver os músculos genioglosso, hioglosso, estiloglosso e palatoglosso. Fonte: Adaptado de BOGART; ORT, 2008.

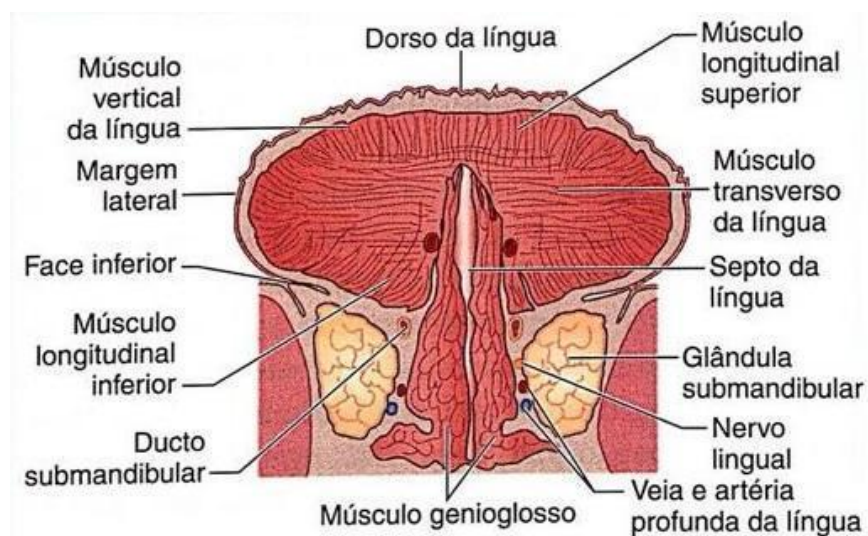


Figura 9: Músculos intrínsecos da língua. Ver o músculo longitudinal superior, o músculo longitudinal inferior, o músculo transverso e o músculo vertical. Fonte: Adaptado de BOGART; ORT, 2008.

### 3.1.6 - Inervação, vascularização e revestimento

Durante o desenvolvimento, a inervação dos músculos da língua se faz de acordo com a sua origem. A mucosa que reveste a língua tem sua inervação, em quase todo os dois terços anteriores da língua, vinda do ramo mandibular do nervo trigêmeo (V par craniano) que é o nervo do primeiro arco faríngeo. O nervo facial (VII par craniano), que é o nervo do segundo arco faríngeo, tem seu ramo da corda do tímpano suprindo os corpúsculos gustativos nos dois terços anteriores da língua, exceto as papilas circunvaladas que, na parte oral da língua, são supridas pelo nervo glossofaríngeo (IX par craniano) do terceiro arco faríngeo. O terço posterior da língua é inervado principalmente pelo nervo glossofaríngeo. Uma pequena área na parte mais posterior da língua, que é derivada do quarto arco faríngeo, e a epiglote recebem inervação sensorial do ramo interno do nervo laríngeo superior (X par craniano) (Figura 10) (DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2005; SCHOENWOLF *et al.*, 2009; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012; PARADA; HAN; CHAI, 2012).

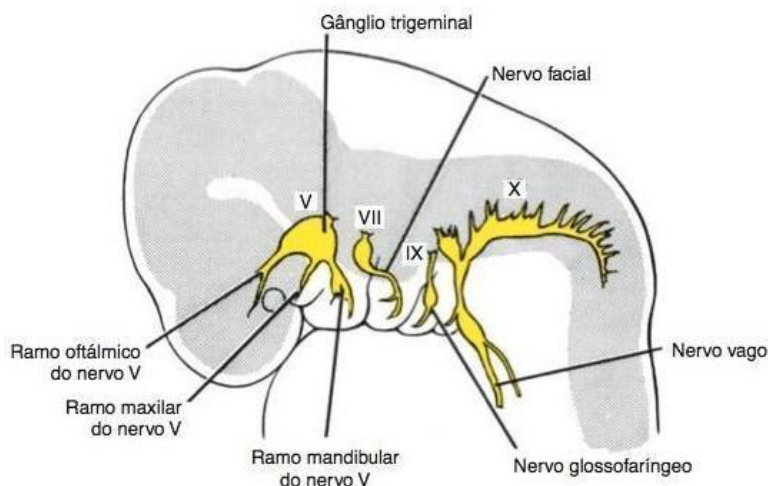


Figura 10: Cada arco faríngeo é suprido por seus próprios nervos cranianos. O nervo trigêmeo, que supre o primeiro arco faríngeo, possui 3 ramos: o oftálmico, o maxilar e o mandibular. O nervo do segundo arco faríngeo é o nervo facial; o do terceiro arco é o glossofaríngeo; o quarto arco é suprido pelo ramo laríngeo superior do nervo vago; e a do sexto arco, pelo ramo recorrente do nervo vago. Fonte: SADLER, 2013.

A língua recebe seu suprimento de sangue em grande parte a partir da artéria lingual, enquanto o sangue da língua é drenado pelas veias linguais. Os vasos sanguíneos da língua são formados pelo mesênquima dos arcos faríngeos. A microvascularização da língua humana é duas vezes mais alta do que a de músculos dos membros (GRANBERG *et al.*, 2010; PARADA; HAN; CHAI, 2012).

As superfícies da língua são o dorso e o ventre da língua, sendo que estas superfícies se unem na margem lateral. A superfície dorsal da língua é coberta por epitélio estratificado

pavimentoso não queratinizado, sustentado por uma lâmina própria associada à musculatura da língua. Os dois terços anteriores da superfície dorsal da língua é coberto por papilas linguais, sendo que a maioria se projeta para cima da superfície. A superfície dorsal do terço posterior da língua é característica devido a presença da tonsila lingual (GARTNER; HIATT, 2007; KIERSZENBAUM, 2008).

### 3.1.7 - Forma e Funcionalidade

A língua é a maior estrutura da cavidade oral, sendo completamente dividida em metades esquerda e direita levando em conta a organização dos seus músculos em pares. Sua extrema mobilidade se deve à grande massa de fibras musculares esqueléticas entrelaçadas que compõem a maior parte de sua estrutura. As semelhanças regionais no suprimento capilar, mas diferenças na composição do fenótipo das fibras, sugerem que as fibras musculares da língua humana sejam resistentes à fadiga (GARTNER; HIATT, 2007; GRANBERG *et al.*, 2010).

A musculatura intrínseca da língua é altamente organizada e móvel, apresentando os músculos cruzados entre si, muitas vezes como feixes de fibras de três direções diferentes. Essa musculatura intrínseca não contém anexos ósseos, sendo originada e inserida dentro do corpo da língua. Esta arquitetura muscular complexa forma um sistema biomecânico único para mudanças tridimensionais precisas na posição e forma da língua durante as funções orais, trabalhando em pares ou um lado a cada vez, os músculos intrínsecos da língua são necessários para a mastigação, deglutição, sucção, respiração e fonação (Figura 11) (DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2005; GRANBERG *et al.*, 2010).

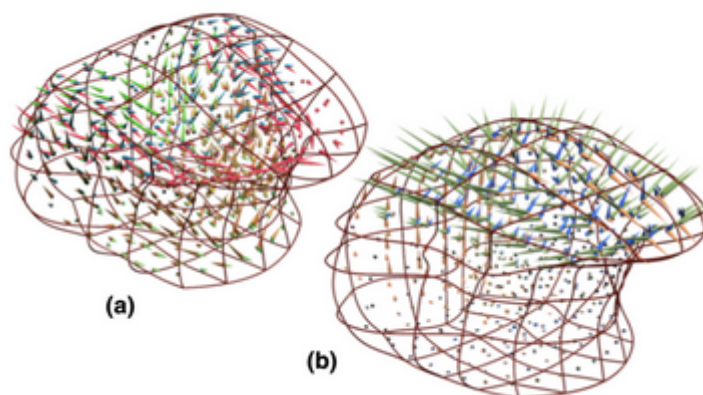


Figura 11: Modelo geométrico da musculatura da língua. (a) Musculatura extrínseca; (b) musculatura intrínseca da língua. Os cones em cada posição espacial representam a direção da fibra local. Fonte: KIESER *et al.*, 2013.

As fibras musculares extrínsecas são responsáveis pelo movimento de protrusão, retração, elevação e abaixamento da língua. Enquanto que fibras musculares intrínsecas alteram a forma da língua alongando-a e encurtando-a, enrolando e desenrolando seu ápice e margens, achatando e arredondando a sua superfície (DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2005; GARTNER; HIATT, 2007; KIERSZENBAUM, 2008).

Dados sobre a composição do tipo de fibra muscular da língua humana mostram que os diferentes músculos intrínsecos e também as suas distintas regiões diferem na composição do tipo de fibra. Estes estudos mostram que a região anterior da língua contém uma predominância de fibras do tipo II (contração rápida) relativamente pequenas, enquanto a região posterior contém a maioria das fibras maiores do tipo I (contração lenta). Estas diferenças intramusculares em tipos de fibras refletem a adaptação regional na capacidade de atender às demandas específicas dos movimentos da língua. Uma alta proporção de fibras musculares híbridas da língua reflete, provavelmente, um amplo espectro de propriedades contráteis para as necessidades especiais de movimento que parecem caracterizar os movimentos da língua (GRANBERG *et al.*, 2010).

Os músculos estriados da língua têm várias características únicas em comparação com outros músculos esqueléticos, como os músculos dos membros e do tronco. A miogênese e sinaptogênese da língua são quase completas no momento do nascimento, o que é mais precoce do que em outros músculos esqueléticos do corpo humano (HOSOKAWA *et al.*, 2010; SUZUKI *et al.*, 2012).

A língua está envolvida na fala, mastigação, deglutição, e desenvolvimento dental, sendo estas questões que devem ser abordadas ao longo da infância e da adolescência. Caracterizar a relação entre estrutura e função na língua é um requisito fundamental para estudos tanto quanto o diagnóstico clínico e científico da comunidade de pesquisa da língua e da fala (VOIGT *et al.*, 2012; WOO *et al.*, 2012).

### **3.2 DEGLUTIÇÃO PRÉ-NATAL**

A deglutição é uma função integrante do sistema estomatognático e está presente no organismo desde a vida intrauterina. O desenvolvimento da alimentação e da deglutição envolve um conjunto altamente complexo de interações que começam nos períodos embrionário e fetal, continuando através da infância (RIBEIRO, 2000; DELANEY; AVERDSON, 2008).

Profissionais envolvidos com a avaliação e tratamento de bebês e crianças com problemas de alimentação e de deglutição devem ter uma compreensão completa da embriologia e anatomia do desenvolvimento dos sistemas digestório e respiratório superiores e da fisiologia normal da deglutição (DELANEY; AVERDSON, 2008).

### 3.2.1 Fisiologia da deglutição

A deglutição refere-se ao ato de engolir e abrange todo o processo de propulsão de um bolo alimentar da boca para o estômago, não permitindo a entrada do bolo nas vias aéreas. É considerada como uma das atividades reflexas neurais mais complexa para neonatos e lactentes. Para uma deglutição segura é necessária a coordenação de sequências rítmicas da respiração, sucção e deglutição, seguida por contrações esofágicas sequenciais e relaxamentos cronometrados do esfíncter superior e esofágico. Além disso, o controle da deglutição envolve vários níveis do sistema nervoso e a coordenação das regiões corticais e de tronco cerebral é necessária para que seja segura e eficiente. A passagem do bolo sem ser aspirado é o resultado da interação entre os diversos músculos e nervos que participam deste processo. O processo de deglutição pode ser descrito em quatro fases, divididas com base nas características anatômicas e funcionais: a preparatória oral, oral, faríngea e esofágica (Figura 12) (MARCHESAN, 1999; SINGENDONK *et al.*, 2014).

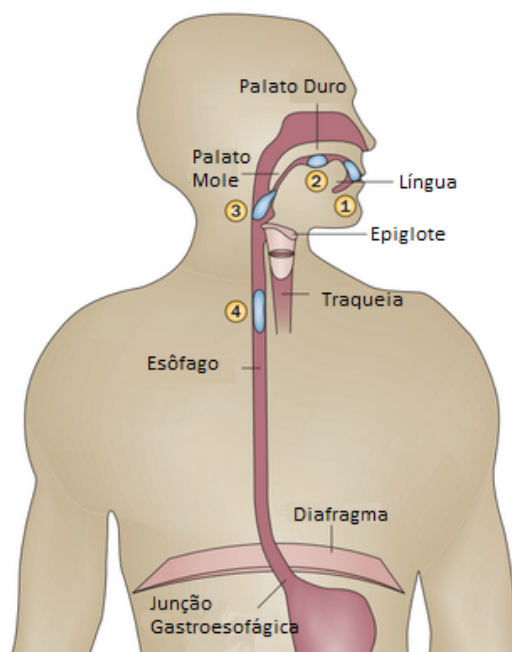


Figura 12: Fases da deglutição. 1- Fase preparatória oral: ocorre a formação do bolo; 2- Fase Oral: o bolo se move em direção a região faríngea; 3- Fase Faríngea: o bolo é levado da farínge para o esôfago; 4- Fase esofágica: bolo é levado até o estômago. Fonte: Adaptado de SINGENDONK *et al.*, 2014.

A fase preparatória oral está sob controle voluntário e começa com a ingestão de alimentos na boca. É constituída basicamente da mastigação e mistura do bolo com a saliva. Se esta fase não acontece adequadamente, a seguinte não ocorrerá da melhor maneira possível. Em bebês, a sucção e deglutição de líquidos é feita em tempo mínimo de poucos segundos na fase preparatória oral (MARCHESAN, 1999; SINGENDONK *et al.*, 2014).

A fase oral propriamente dita começa com a propulsão posterior do bolo pela língua e termina com a passagem do bolo para região faríngea. O início da deglutição do bolo alimentar ou líquido se faz voluntariamente, mas os estágios finais da deglutição são involuntários, sendo o processo de salivação automático já no início da deglutição. A fase involuntária da deglutição é iniciada como resultado do *feedback* aferente dos receptores na faringe posterior. Na fase oral propriamente dita a ponta da língua apoia-se contra as bordas do processo alveolar maxilar superior, a parte anterior da língua adquire a forma de xícara para conter bolos com grandes volumes. Acomodado o bolo, a língua faz o movimento de propulsioná-lo para trás. Quando o bolo é levado para a faringe, o palato mole se eleva e anterioriza, para que a comida não seja levada para a nasofaringe. Todo esse processo leva cerca de um segundo (MARCHESAN, 1999; SINGENDONK *et al.*, 2014).

Na fase faríngea o bolo alimentar é rapidamente empurrado para o esôfago pela base da língua e contração peristáltica dos músculos constritores da faringe. Para evitar a aspiração e permitir a transferência do bolo sem obstáculos para o esôfago, é crucial que as pregas vocais se aproximem, a laringe se eleve, o palato mole vede a nasofaringe, o esfíncter esofágico se abra e que o ciclo respiratório faça uma pausa (SINGENDONK *et al.*, 2014).

A fase esofágica, consiste em uma onda peristáltica automática, que leva o bolo até o estômago. Os músculos longitudinais do esôfago também devem contrair de forma sincronizada, para contribuir com o relaxamento descendente do esôfago e do esfíncter esofágico inferior – que é necessário para o transporte eficiente do bolo (MARCHESAN, 1999; SINGENDONK *et al.*, 2014).

O ato físico da deglutição requer extensa coordenação dos músculos faríngeos, laríngeos, esofágicos e diafragmáticos. Além da coordenação motora, influências reguladoras neurais modulam o comportamento da deglutição. No recém-nascido ou adulto, mecanismos reflexos servem para proteger as vias aéreas. Além disso, as unidades subconscientes ou conscientes, incluindo a sede, a fome e apetite ao sódio, estimulam comportamentos complexos, consumando em deglutir. Comportamentos de deglutição e ingestão são desenvolvidos ainda no útero em todas as espécies de mamíferos nos quais existe uma

produção significativa de fluido fetal (líquido de urina e do pulmão) dentro da cavidade amniótica (ROSS; NYLAND, 1998).

Gonzalez (2000) relata que a deglutição infantil é diferente da deglutição adulta que se desenvolverá mais adiante. Para deglutir o lactente deve criar um fechamento anterior que ajude a conduzir o alimento até o interior da cavidade oral. Esse fechamento é conseguido por meio do contato da língua que se adianta e se apoia na superfície lingual dos lábios. As principais características da deglutição dos neonatos são: maxilares separados e língua posicionada nos rebordos das gengivas, estabilização mandibular pela contração dos músculos da mastigação e a interposição lingual e por último a deglutição inicia-se e guia-se pelo intercâmbio sensitivo entre os lábios e a língua.

### **3.2.2 Desenvolvimento dos Mecanismos de Deglutição**

O processo de deglutição é iniciado durante o período fetal. É nessa época que três regiões anatômicas distintas, a cavidade oral, a faringe e o esôfago, começam a coordenar as suas funções. A ontogenia do sistema sensório-motor altamente integrada e complexa, necessária para a deglutição, é iniciada durante esse período e continua a se desenvolver após o nascimento. Estudos com ultrassom de fetos têm mostrado que a deglutição não nutritiva, na maioria dos fetos, está presente aproximadamente na semana 15<sup>a</sup> semana do desenvolvimento, revelando o desenvolvimento precoce da deglutição e função sensório-motora oral (KIESER *et al.*, 2013).

A deglutição faríngea é uma das primeiras respostas motoras na faringe e foi relatada entre 10<sup>a</sup> e 14<sup>a</sup> semana do desenvolvimento. Entre a idade gestacional de 26 e 29 semanas, a sucção provavelmente não amadurece substancialmente (DELANEY; ADVERSON, 2008; MAARTJE *et al.*, 2014).

Exames ultrassonográficos revelam ocorrer sucção e deglutição na maioria dos fetos com 15 semanas de gestação. O movimento de empurrar a língua pra frente foi relatado em fetos com 21 semanas, deixar a língua em forma de concha com 28 semanas e sucção (movimento anteroposterior da língua) entre 18 e 24 semanas do desenvolvimento embrionário. A estimulação orofacial se manifesta anteriormente à sucção e deglutição (MILLER *et al.*, 2003; DELANEY; AVERDSON, 2008).

A deglutição consistente é vista entre a 22<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> semana do desenvolvimento embrionário. A curto prazo, o feto engole líquido amniótico com um volume de cerca de 500 a 1000 ml por dia (ROSS; NYLAND, 1998; MILLER *et al.*, 2003; DELANEY; AVERDSON, 2008; MATHEUS *et al.*, 2004)

Respostas fetais podem ser induzidas por substâncias de gosto amargo no período de 26-28 semanas, indicando que as vias reflexas estão estabelecidas entre paladar e músculos faciais. Estímulos dipsogênicos intrauterinos, como a desidratação, também provocam respostas de deglutição no feto (GUAN *et al.*, 2008; MOORE; PERSAUD, 2008).

A deglutição no período fetal ocorre tanto de forma espontânea como por estímulos dipsogênicos. Quando espontânea, a deglutição fetal acontece cerca de 43 vezes por hora, sendo os fluidos amnióticos engolidos numa quantidade de 35 ml/h, cerca de 840 ml/dia (GUAN *et al.*, 2008).

Apesar de sua importância, a deglutição fetal tem sido relativamente inacessível para o estudo em fetos humanos. Estudos iniciais em seres humanos usaram técnicas que não são mais aceitáveis como, por exemplo, injeção de células sanguíneas marcadas com cromo radioativo na cavidade amniótica com o objetivo de determinar a quantidade de volume ingerido pelo feto. Estudos mais recentes, utilizando ultrassom pré-natal confirmaram “mastigações”, deglutição e refluxo durante a vida intrauterina. Vários fatores podem ter um impacto sobre a atividade de deglutição espontânea do feto e seu volume de ingestão, incluindo a disponibilidade de líquido amniótico, alteração de comportamento neurológico do feto e grau de estimulação dipsogênica. No entanto, o comportamento da deglutição se desenvolve no útero com influências dramáticas do relacionamento materno-fetal durante a gravidez na impressão de mecanismos reguladores que controlam o comportamento de ingestão (ROSS; NYLAND, 1998).

O controle da deglutição ocorre através de múltiplos níveis do sistema nervoso. As vias cerebrais e o tronco encefálico, envolvidos na função sensório-motora oral e na deglutição, sofrem maturação do desenvolvimento durante o período fetal, continuando após o nascimento. Se o feto deglute o líquido amniótico, significa que o sistema neurológico, especialmente encéfalo anterior e mesencéfalo estão íntegros (RIBEIRO, 2000; DELANEY; AVERDSON, 2008).

### **3.2.3 Importância da Deglutição Pré-natal**

O repertório diversificado de movimentos fetais levanta a questão de sua função e importância para o desenvolvimento fetal normal. Tem sido demonstrado que a atividade motora fetal é fundamental para o desenvolvimento da maioria de partes do sistema nervoso e dos músculos. Movimentos padrões especializados, cruciais para a sobrevivência de recém-nascidos, como a deglutição e os movimentos respiratórios, se desenvolvem e amadurecem



durante a gestação. Além disso, esses movimentos possuem um papel importante durante a vida intrauterina (KADIC; PREDOJEVIC, 2012).

Pode-se sugerir que o desenvolvimento do comportamento fisiológico fetal serve apenas para fornecer um sistema funcional durante o período neonatal. No entanto, a deglutição na vida intrauterina contribui de maneira importante para vários processos críticos do desenvolvimento, incluindo a regulação do volume de líquido amniótico e sua composição, o potencial de aquisição e de recirculação de solutos a partir do ambiente fetal e a maturação do trato gastrointestinal do feto (ROSS; NYLAND, 1998; DELANEY; ADVERSON, 2008; GUAN *et al.*, 2008; KIESER *et al.*, 2013).

Estudos realizados por Ross e Nyland (1998) desenvolveram um modelo matemático da dinâmica do líquido amniótico humano. Os resultados do modelo foram consistentes com os estudos humanos feitos anteriormente, demonstrando um aumento significativo no volume ingerido pelo feto com o aumento da idade gestacional. Além disso, o modelo indicou um aumento na absorção em relação à produção de urina e líquido do pulmão, contando para a redução do volume de líquido amniótico pré e pós-termo.

O líquido amniótico é, no início da gestação, secretado pelas células amnióticas. Entretanto, a maior parte deste fluido provém do fluido tecidual materno e amniótico por difusão através da membrana amniocoriônica, a partir da decídua parietal. Mais tarde, ocorre difusão de líquido, através da placa coriônica, a partir do sangue presente nos espaços intervilosos da placenta. O líquido também é secretado pelo trato respiratório fetal e vai para a cavidade amniótica. No início da 11<sup>a</sup> semana, o feto contribui para o líquido amniótico expelindo urina na cavidade amniótica. No final da gravidez, cerca de 500 mililitros de urina é acrescentado diariamente. Normalmente, o volume do líquido amniótico aumenta lentamente, chegando a cerca de 30 mililitros com 10 semanas, 350 mililitros com 20 semanas e de 700 a 1.000 mililitros com 37 semanas (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

Também, de acordo com Underwood e Sherman (2006) existem evidências que a deglutição fetal do líquido amniótico fornece nutrição para o crescimento intrauterino e é o método primário de compensação proteica do líquido amniótico. A deglutição de fluido amniótico aprimorado pelo desenvolvimento gastrointestinal fetal, no final da gestação, é responsável por 10% a 14% das necessidades nutricionais do feto normal.

O feto necessita também do funcionamento precoce do sistema estomatognático, sendo a deglutição ativa nesta fase para estimular o crescimento facial no seu terço médio garantindo a sobrevivência ao recém-nascido, por propiciar a respiração logo após seu nascimento (RIBEIRO, 2000).

### 3.3 SUCCÃO PRÉ-NATAL

A sucção é um ato reflexo desencadeado pelo toque na ponta da língua e papila incisiva, com a função de retirada do leite materno. Após o quarto ou quinto mês pós-natal, com o crescimento das estruturas orais, o amadurecimento do sistema nervoso e as possibilidades de experimentação oral adequada da criança, essa condição reflexa vai se modificando, sendo substituída por uma movimentação oral voluntária. A sucção é a primeira das funções do sistema estomatognático, sendo relacionada com o desenvolvimento das outras funções interligadas (SANCHES, 2004; BERVIAN; FONTANA; CAUS, 2008).

#### 3.3.1 Fisiologia da Sucção

O neonato apresenta características anatômicas diferenciadas, descritas a seguir, que facilitam a sua alimentação nesse período da vida. Devido à retração mandibular fisiológica presente em todos os neonatos, a língua se apoia sobre a gengiva ou lábio inferior, numa posição anteriorizada e rebaixada, ocasionando um espaço aéreo-faríngeo que obriga à respiração nasal. O volume aumentado da língua, maior que a estrutura óssea que a suporta, está ligado à sua função na alimentação, já que o contato com o lábio inferior permite uma postura adequada para a amamentação. Na parte posterior da boca, a base da língua encontra-se bem próxima à epiglote, em razão do posicionamento mais alto que a laringe do recém-nascido ocupa até o terceiro ou quarto mês, para proteção das vias aéreas inferiores durante a deglutição, facilitando também o acesso do alimento. Essas diferenças anatômicas são importantes porque o sistema oral infantil ainda não está tão estruturado e eficiente quanto no adulto para coordenar a sucção e outras funções necessárias para a sua sobrevivência (SANCHES, 2004).

A sucção compreende desde a sensibilidade do bebê em sentir com os lábios o mamilo da mãe até a deglutição do leite materno. Os receptores táteis dos lábios do bebê detectam o bico do seio e levam à ação da musculatura mastigatória, fazendo com que os lábios fiquem evertidos em torno da aréola, o que junto com as *sucking pads*, caracterizam um selamento hermético. A aréola é comprimida, entre o rebordo gengival superior e a ponta da língua, cobrindo o rebordo gengival inferior com uma depressão da mandíbula e da língua, requerendo trabalho dos músculos linguais. Tudo isso cria uma pressão negativa na boca do lactente. Também, ocorre o movimento da mandíbula junto a esses eventos. Quando a mandíbula desce, o mamilo atinge um comprimento três vezes maior, momento em que a

sucção é exercida pela diminuição da pressão intraoral, que se torna negativa (BERVIAN; FONTANA; CAUS, 2008).

Durante a amamentação, a língua eleva suas bordas laterais juntamente com a ponta, formando uma concha que leva o leite para ser deglutido. Quando o leite é depositado na língua, inicia-se um movimento peristáltico rítmico direcionado da ponta da língua à orofaringe, que comprime o mamilo por completo, finalizando a extração do leite para o início da deglutição (SANCHES, 2004).

A pressão intraoral não é suficiente para a descida do leite. Portanto, é necessária a contração dos ácinos mamários, que são estruturas glandulares localizadas no final dos ductos, onde é produzido e armazenado o leite. Desta forma o leite é extraído suavemente, sem a utilização de mecanismos de força, que poderiam causar atrito e esfolamento dos mamilos (SANCHES, 2004; BERVIAN; FONTANA; CAUS, 2008).

Quando o feto apresenta o reflexo de sucção, já se mostra preparado neurologicamente para o sucesso da amamentação. A sucção é uma ação neuromuscular, sendo assim, qualquer problema no sistema nervoso central e nas vias de transmissão pode acarretar anomalias de sucção com conseqüente desnutrição (BERVIAN; FONTANA; CAUS, 2008).

### **3.3.2 Desenvolvimento dos mecanismos da Sucção**

A sucção tem sido observada em fetos humanos a partir de 13 semanas de gestação. A atividade de sucção também é evidenciada desde a 11ª semana de gestação como sendo um reflexo geral. Esta atividade contendo uma resposta mais localizada e aprimorada só pode ser perfeitamente detectada na 29ª semana e totalmente aperfeiçoada na 32ª semana. A sucção não nutritiva é caracterizada por explosões de 6-12 ciclos sugatórios, que ocorrem em aproximadamente 2Hz, separados por períodos de pausa (MILLER *et al.*, 2003; MATHEUS *et al.*, 2004; DELANEY; AVERDSON, 2008; POPESCU *et al.*, 2008).

De acordo com Provasi e colaboradores (2014), em torno de 15 semanas, a sucção digital já pode ser observada e alguns movimentos regulares rítmicos da mandíbula são relatados com 20 semanas de gestação. A sucção e deglutição são atividades que aumentam à medida que a gravidez avança. No final da gestação, os movimentos regulares com a boca são considerados como "movimentos espontâneos de sucção" e "sucção não nutritiva", termos comumente usados para recém-nascidos.

Em estudos com ultrassom em quatro dimensões foi observada a frequência de expressões faciais durante às últimas fases do terceiro trimestre de gestação. A sucção foi detectada entre 25 e 27 semanas, tendo uma frequência significativamente maior entre 28 e 34

semanas. Em outros estudos, onde também foi utilizado ultrassom em quatro dimensões, a frequência de sucção permaneceu estável entre 20 e 34 semanas de gestação. Além disso, a frequência do movimento de franzir os lábios não diferiu significativamente com o avanço da idade gestacional. Esses achados indicam que no segundo e terceiro trimestres os fetos se encontram no início da preparação para a alimentação pós-natal (KANENISHI *et al.*, 2013; SATO *et al.*, 2014).

### **3.3.3 Importância da Sucção Pré-natal**

São poucos os estudos sobre a atividade de sucção pré-natal. Nestes estudos, exames ultrassonográficos pré-natais registraram a atividade de sucção em fetos, como também fetos lambendo a placenta e o cordão umbilical e sugando o dedo. Na literatura especializada encontra-se que na vida intrauterina, instintivamente, o feto suga lábios, língua e dedos, estando estas funções plenamente desenvolvidas ao nascer. A sucção digital em fetos é considerada um reflexo necessário ao recém-nascido para sua sobrevivência. A sucção não-nutritiva é usada de diversas maneiras, principalmente com bebês prematuros para facilitar a sucção nutritiva, contribuindo para o desenvolvimento da alimentação da criança (TENÓRIO *et al.*, 2005; SATO *et al.*, 2014).

#### 4. DISCUSSÃO

Os dados da literatura consultada para o desenvolvimento do presente trabalho mostraram que a língua, embrionariamente, se origina do mesênquima de 4 pares de arcos faríngeos (do 1º a 4º par de arco faríngeo). Os dois terços anteriores da língua se formam a partir de saliências originadas do mesênquima presente nas regiões ventromediais do 1º arco, enquanto que o terço posterior de forma de saliências mesenquimais ventromediais do 2º ao 4º par de arco faríngeo.

A complexa anatomia da língua é resultado de processos também complexos que ocorrem durante o desenvolvimento embrionário. Os primeiros sinais do início da morfogênese da língua são pouco compreendidos, pois envolvem várias cascatas de sinalização de múltiplos genes que estabelecem uma organização próximo-distal. O desenvolvimento da língua envolve as células do mesênquima derivado das células da crista neural presentes nos arcos faríngeos e os mioblastos dos somitos occipitais.

Trabalhos realizados sobre o desenvolvimento da língua demonstraram que as células da língua têm origem essencialmente híbrida, sendo que o tecido conjuntivo e a vasculatura da língua são derivados do mesênquima formado das células da crista neural, enquanto que a maioria dos músculos da língua se originam de mioblastos que migram dos somitos occipitais para a região dos arcos faríngeos. Sugere-se que exista uma íntima relação entre essas duas linhagens celulares e que interações recíprocas entre as células da crista neural e as células miogênicas podem ocorrer durante o desenvolvimento da língua. Estas interações são muito importantes para a formação da arquitetura muscular da língua, que forma um sistema biomecânico único para os movimentos tridimensionais na posição e forma da língua, sendo estes movimentos altamente precisos e fundamentais para as funções orais como a deglutição e a sucção.

Em contrapartida, informações referentes à anatomia e histologia da língua adulta, bem como a sua inervação e vascularização são bastante estudadas e encontram-se bem descritas.

Estudos mostram que o mecanismo da deglutição na vida intrauterina contribui de maneira importante para vários processos críticos do desenvolvimento, que incluem a regulação do volume de líquido amniótico e sua composição, o potencial de aquisição e recirculação de solutos a partir do ambiente fetal e a maturação do trato gastrointestinal do feto. Também, o feto necessita do funcionamento precoce do sistema estomatognático, sendo que a deglutição ativa durante a vida intrauterina é importante para estimular o crescimento

facial, garantindo a sobrevivência ao recém-nascido por propiciar a respiração logo após seu nascimento.

A maioria dos estudos que aborda o mecanismo da sucção apresenta informações a partir dos recém nascidos. Poucos estudos foram realizados revelando a atividade de sucção durante o período pré-natal, sendo de consenso dos autores que a sucção digital em fetos está plenamente desenvolvida ao nascer e é considerada um reflexo necessário ao recém-nascido para sua sobrevivência.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A língua adulta é resultado de processos complexos ocorridos durante o período embrionário, tendo tecidos de origem híbrida, com participação do mesênquima formado pelas CCN e dos mioblastos derivados dos somitos occipitais.

As diferentes linhagens celulares realizam importantes interações para a organização da arquitetura muscular da língua, possibilitando os movimentos necessários para as funções orais, dentre eles a deglutição e a sucção, que exigem grande flexibilidade e precisão.

A deglutição e a sucção pré-natais se mostram extremamente importantes para a sobrevivência do recém-nascido. Com início no período fetal, a deglutição é importante para a regulação do líquido amniótico, a maturação do trato gastrointestinal do feto e para o crescimento facial, possibilitando a respiração. Da mesma forma a sucção é importante na preparação do feto para a alimentação pós-natal, estando completamente desenvolvida ao nascimento.

O bom funcionamento da deglutição e sucção desde o período pré-natal reflete em toda a vida do recém-nascido, sendo a formação adequada das estruturas o fator que possibilita a execução ideal das funções estomatognáticas. Neste trabalho foi mostrado o desenvolvimento morfológico e funcional dentro dos padrões da normalidade, entretanto, estudos sobre alterações do desenvolvimento são de igual importância para os profissionais envolvidos com a avaliação e tratamento de bebês e crianças com problemas de alimentação e deglutição.

## REFERÊNCIAS

- BARRON, F.; WOODS, C.; KUHN, K; BISHOP, J.; HOWARD, M. J.; CLOUTHIER, D. E. Downregulation of *Dlx5* and *Dlx6* expression by *Hand2* is essential for initiation of tongue morphogenesis. **Development**, v. 138, p. 2249–2259, 2011.
- BERVIAN, J.; FONTANA, M.; CAUS, B. Relação entre amamentação, desenvolvimento motor bucal e hábitos bucais-revisão de literatura. **RFO**, v. 13, n. 2, p.76-81, 2008.
- BOGART, B. I.; ORT, V. H. **Anatomia e Embriologia**. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2008.
- BRONNER-FRASER, M. E. Neural Crest Cell Migration in the Developing Embryo. **Elsevier Science Publishers**, v. 3, p. 392-397, Nov. 1993.
- BRONNER-FRASER, M. E. Neural Crest Cell Formation and Migration in the Developing Embryo. **The FASEB Journal**, v. 8, p. 699-706, Jul. 1994.
- BRONNER, M. E. Formation and Migration of Neural Crest Cells in the Vertebrate Embryo. **Histochem Cell Biol.**, v. 138, n. 2, p.179–186. Ago. 2012.
- CHAI, Y; MAXSON, R. E. Recent advances in craniofacial morphogenesis. **Developmental Dynamics**, v. 235, n. 9, p. 2353-2375, 2006.
- CORDERO, D. R.; BRUGMANN, S.; CHU, Y.; BAJPAI, R.; JAME, M.; HELMS, J. A. Cranial Neural Crest Cells on the Move: Their Roles ins Craniofacial Development. **Am J Med Genet A.**, v.155, n. 2, p. 270–279, Fev. 2011.
- DELANEY, A. L.; AVERDSON, J. C. Development Of Swallowing And Feeding: Prenatal Through First Year Of Life. **Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 14; p. 105–117. 2008
- DRAKE, R. L.; VOGL, W.; MITCHELL, A. W. M. **Gray's Anatomia Clínica para estudantes**. Rio de Janeiro, RJ: ELSEVIER, 2005.
- DUPIN, E; LE DOUARIN, N. M. The neural crest, A multifaceted structure of the vertebrates. **Birth Defects Research (Part C)**, v. 102, p. 187–209, 2014.
- GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de histologia em cores**. 3a. ed. Rio de Janeiro, RJ: ELSEVIER, 2007.
- GONZÁLEZ, N. Z. T. & LOPES, L. D. **Fonoaudiologia e Ortopedia Maxilar na Reabilitação Orofacial**, São Paulo. 2000.
- GRAHAM, A. The Development and Evolution of the Pharyngeal Arches. **J. Anat.**, v. 199, p.133-141. Abr. 2001.
- GRAHAM, A.; OKABE, M; QUINLAN, R. The Role of the Endoderm in the Development and Evolution of the Pharyngeal Arches. **J. Anat.**, v. 207, p. 479-487, 2005.



GRANBERG, I.; LINDELL, B.; ERIKSSON, P.; PEDROSA-DOMELLOF, F.; STAL, P. Capillary supply in relation to myosin heavy chain fibre composition of human intrinsic tongue muscles. **Cells Tissues Organs**, v. 192, p. 303-313, 2010.

GRAY'S ANATOMY ONLINE, 2009. Disponível em: [www.graysanatomyonline.com](http://www.graysanatomyonline.com)

GUAN, J.; MAO, C.; FENG, X.; ZHANG, H.; XU, F.; GENG, C.; XU, Z. Fetal development of regulatory mechanisms for body fluid homeostasis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 41, n. 6, p. 446-454. 2008.

HOSOKAWA, R.; OKA, K.; YAMAZA, T.; IWATA, J.; URATA, M.; XU, X.; BRINGAS, P.; NONAKA, K.; CHAI, Y. TGF-beta mediated FGF10 signaling in cranial neural crest cells controls development of myogenic progenitor cells through tissue-tissue interactions during tongue morphogenesis. **Dev Biol**, v. 341, p. 186-195. 2010.

KADIC, A. S.; PREDOJEVIC, M. Fetal neurophysiology according to gestational age. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 17, N. 5, p. 256-260, Outubro. 2012.

KANENISHI, K.; HANAOKA, U.; NOGUCHI, J.; MARUMO, G.; HATA, T. 4D ultrasound evaluation of fetal facial expressions during the latter stages of the second trimester. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 121, n. 3, p. 257-260. 2013.

KIESER, J. A.; FARLAND, M. G.; JACK, H.; FARELLA, M.; WANG, Y.; ROHRLE, O. The role of oral soft tissues in swallowing function: what can tongue pressure tell us? **Australian dental journal**, v. 59, suppl 1, p. 155-161. 2014.

KIERSZENBAUM, A. L. **Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia**. 2ª ed. Rio de Janeiro, RJ: ELSEVIER, 2008.

MARCHESAN, I. Q. **Deglutição-normalidade**. Furkim AM, Santini CS. Disfagias orofaríngeas. São Paulo: Pró-Fono, 3-18. 1999.

MCKEOWNN, S. J.; WALLACE, A.S.; ANDERSON, R.B. Expression and function of cell adhesion Molecules During Neural Crest Migration. **Developmental Biology**, v. 373, p. 244-257. 2013.

MILLER, J. L.; SONIES, B. C. ; MACEDONIA, C. Emergence of oropharyngeal, laryngeal and swallowing activity in the developing fetal upper aerodigestive tract: an ultrasound evaluation. **Early Human Development**, v. 71, n. 1, p. 61-87, 2003.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N; THORCHIA, M. G. **Embriologia clínica**. 9ª ed. Rio de Janeiro, RJ: ELSEVIER; 2012.

NODEN, D. M.; FRANCIS-WEST, P. The differentiation and morphogenesis of craniofacial muscle. **Dev. Dyn.**, v. 235, p. 1194-1218, 2006.

PARADA, C.; HAN, D.; CHAI, Y. Molecular and cellular regulatory mechanisms of tongue myogenesis. **J. Dent. Res.**, v. 91, p. 528-535, 2012.

POPESCU, E. A.; POPESCU, M.; WANG, J.; BARLOW, S. M.; GUSTAFSON, K. M. Non-

- nutritive sucking recorded in utero via fetal magnetography. **Physiological measurement**, v. 29, n. 1, p. 127-139, 2008.
- PROVASI, J.; ANDERSON, D. I.; BARBU-ROTH, M. Rhythm perception, production, and synchronization during the perinatal period. **Frontiers in psychology**, v. 5, p. 1-16, 2014.
- RIBEIRO, L. M. M. **Deglutição: processo normal e patológico**. Monografia (Especialização em Motricidade Oral). Centro de Especialização em Fonoaudiologia Clínica. Londrina. 2000.
- ROSS, M. G.; NIJLAND, M. J. M. Development of ingestive behavior. **The American Physiological Society**, v. 43, p. 879-893, 1998
- SADLER, T. W. **Langmam Embriologia Médica**. 12a. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
- SANCHES, M. T. C. Manejo clínico das disfunções orais na amamentação. **J Pediatr**, v. 80, n. 5, p. 155-62, 2004.
- SATO, M.; KANENISHI, K.; HANAOKA, U.; NOGUCHI, J.; MARUMO, G.; HATA, T. 4D ultrasound study of fetal facial expressions at 20–24 weeks of gestation. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 126, p. 275-279, 2014.
- SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S. B.; BRAUER, P. R.; FRANCIS-WEST, P. W. **Larsen embriologia humana**. 4a. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2009.
- SIMÕES-COSTA, M.; BRONNER, M. E. Insights Into Neural Crest Development and Evolution from Genomic Analysis. **Genome Research**, v. 23, p. 1069–1080. 2013.
- SINGENDONK, M. M. J.; ROMMEL, N.; OMARI, T. I. Marc A. BENNINGA, M. A. WIJK, M. P. V. Upper gastrointestinal motility: prenatal development and problems in infancy. **Nature Reviews - Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, p. 545-555, 2014.
- SUZUKI, E.; AOYAMA, K.; FUKUI, T., NAKAMURA, Y.; YAMANE, A. The function of platelet-derived growth factor in the differentiation of mouse tongue striated muscle. **Orthodontics & craniofacial research**, v. 15, n. 1, p. 39-51, 2012.
- TENÓRIO, M. D. H; ROCHA, J. E. S; FRAGA, A. B; TENÓRIO, D. M. H; PEREIRA, P. S. Sucção digital: observação em ultra-sonografia e em recém-nascidos. **Radiol Bras**, v. 38, n. 6, p. 435-438, 2005.
- UNDERWOOD, M. A.; SHERMAN, M. P. Nutritional Characteristics of Amniotic Fluid. **NeoReviews**, v. 7, n. 6, p. 310-316, 2006
- VOIGT, S.; PARK, A.; SCOTT, A.; VECCHIOTTI, M. A. Microglossia in a Newborn: A Case Report and Review of the Literature. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 138, n. 8, p. 759-761, 2012.
- WITT, M.; REUTTER, K. Scanning electron microscopical studies of developing gustatory papillae in humans. **Chem. Senses.**, v. 22, n. 6, p. 601-612.1997.
- WOO, J.; MURANO, E. Z.; STONE, M.; PRINCE, J. L. Reconstruction of high resolution tongue volumes from MRI. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, v. 59, p. 3511–3524, 2012.