

Atlas Colorido de Histologia

Sexta edição

Leslie P. Gartner
James L. Hiatt

gen | GUANABARA KOOGAN



Atlas Colorido de Histologia

abdr
Respeite o direito autoral

O GEN | Grupo Editorial Nacional reúne as editoras Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária, que publicam nas áreas científica, técnica e profissional.

Essas empresas, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras que têm sido decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Enfermagem, Engenharia, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.



Atlas Colorido de Histologia

Leslie P. Gartner, Ph.D.
Professor of Anatomy (Retired). Department of Biomedical Sciences.
Baltimore College of Dental Surgery. Dental School.
University of Maryland. Baltimore, Maryland.

James L. Hiatt, Ph.D.
Professor Emeritus. Department of Biomedical Sciences.
Baltimore College of Dental Surgery. Dental School.
University of Maryland. Baltimore, Maryland.

Revisão Técnica
Paulo Abrahamsohn
Professor Titular aposentado do Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP).

Tradução
Beatriz Araujo do Rosário

Sexta edição

gen | GUANABARA KOOGAN

- Os autores deste livro e a EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora.

- Os autores e a editora envidaram todos os esforços no sentido de se certificarem de que a escolha e a posologia dos medicamentos apresentados neste compêndio estivessem em conformidade com as recomendações atuais e com a prática em vigor na época da publicação. Entretanto, em vista da pesquisa constante, das modificações nas normas governamentais e do fluxo contínuo de informações em relação à terapia e às reações medicamentosas, o leitor é aconselhado a checar a bula de cada fármaco para qualquer alteração nas indicações e posologias, assim como para maiores cuidados e precauções. Isso é articularmente importante quando o agente recomendado é novo ou utilizado com pouca frequência.

- Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

- Traduzido de:
COLOR ATLAS AND TEXT OF HISTOLOGY, SIXTH EDITION
Copyright © 2014, 2009, 2006, 2000, 1994, 1990 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
All rights reserved.
2001 Market Street
Philadelphia, PA 19103 USA
LWW.com
Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, Inc., USA.
Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title.
- Direitos exclusivos para a língua portuguesa
Copyright © 2014 by
EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896
www.editoraguanabara.com.br | www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

- Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.

- Capa: Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

- Produção Digital: Geethik

- Ficha catalográfica

G228a
6. ed.

Gartner, Leslie P., 1943-
Atlas colorido de histologia / Leslie P. Gartner, James L. Hiatt; tradução Beatriz Araujo do Rosário. – 6. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
il.

Tradução de: Color atlas and text of histology
ISBN 978-85-277-2591-0

1. Histologia. I. Hiatt, James L., 1934-. II. Título.

14-12677

CDD: 611.018
CDU: 611.108

A minha esposa, Roseann,
minha filha, Jen, e minha mãe, Mary.

Leslie P. Gartner

A minha esposa, Nancy,
e meus filhos, Drew, Beth e Kurt.

James L. Hiatt



Prefácio

É com alegria que apresentamos a sexta edição do nosso *Atlas Colorido de Histologia.* Adotada continuamente no meio acadêmico desde a sua primeira publicação como um atlas em preto e branco, em 1987, essa obra original alcançou tanto sucesso que fomos incentivados a revisála atenciosamente, incluir imagens em cores e, em 1990, tornar a publicá-la. Durante mais de 20 anos, este livro sofreu alterações importantes: além das ilustrações coloridas, publicamos um conjunto de *slides* em Kodachrome e adicionamos o tema histofisiologia ao texto; além disso, com o advento da fotografia digital de alta resolução, foi possível tornarmos a fazer as fotomicrografias apresentadas na quarta edição.

Somos gratos aos vários docentes de diversos países que indicaram a seus estudantes o *Atlas Colorido de Histologia* na versão original, em inglês, ou na traduzida, agora em 11 idiomas.

Muitos foram os elogios e as sugestões construtivas que recebemos não apenas de professores, mas também de estudantes, e tentamos incorporar grande parte dessas ideias nesta nova edição. Entretanto, ao contrário do que vários docentes sugeriram (alterar a ordem de apresentação dos capítulos), achamos por bem manter a sequência original, pois, como as ordens sugeridas foram diversas, e todas faziam sentido, seria possível adotarmos qualquer uma delas. Temos, porém, nossa preferência e nos sentimos confortáveis com a sequência clássica que seguimos há tantos anos; trata-se de uma organização válida e lógica, assim como as demais que foram propostas, e, na análise final, concluímos que os professores podem orientar seus alunos a estudar os capítulos do atlas na ordem que aprouver aos docentes, sem que isso comprometa a coerência do material.

Nesta sexta edição, a novidade mais importante é que o texto foi completamente reescrito e ganhou ainda mais conteúdo, a ponto de a obra poder ser usada não apenas como um atlas, mas também como um livro-texto resumido. Além disso, seu formato adequado possibilitou a ampliação das fotomicrografias para que o estudante analise as imagens mais facilmente e com riqueza de detalhes. Criamos, também, novas tabelas para cada capítulo e incluímos um diferencial: o Apêndice apresentado ao final desta obra, o qual descreve e ilustra muitos dos corantes comuns na preparação de amostras histológicas. A segunda mudança mais importante, provavelmente, é a expansão dos boxes *Considerações clínicas,* muitos dos quais agora contam com imagens histopatológicas gentilmente cedidas por: Rubin, R, Strayer D, et al., eds: *Rubin's Pathology. Clinicopathologic*

Foundations of Medicine, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; Mills SE, editor, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, eds. *Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010; e Mills SE, ed. *Histology for Pathologists,* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Como nas edições anteriores, a maioria das fotomicrografias deste livro é de tecidos corados com hematoxilina e eosina. Todas as ampliações indicadas nas micrografias ópticas e eletrônicas são aumentos originais. É possível observar que muitas das secções foram preparadas a partir de amostras incrustadas em resina plástica, e a maioria das delicadas micrografias eletrônicas incluídas neste livro foi gentilmente fornecida por colegas de vários países.

O *Atlas Colorido de Histologia* é um material completo, o qual foi escrito com foco no estudante. Isso, porém, não significa que ele esteja limitado a esse grupo apenas. Entretanto, em relação aos estudantes, queremos ajudálos a aprender sobre histologia e fazer uso dela, em vez de serem subjugados por essa disciplina. Além disso, este livro foi projetado não somente para uso em laboratórios, mas também para o preparo de exames teóricos e práticos.

Apesar dos nossos esforços para esta obra ser precisa e completa, sabemos que erros e omissões podem ter fugido do nosso alcance. Desse modo, agradecemos as críticas, as sugestões e os comentários que possam colaborar para a melhoria dela e solicitamos que os encaminhe para LPG21136@yahoo.com.

Leslie P. Gartner
James L. Hiatt



Agradecimentos

Agredecemos a Todd Smith, por nos fornecer as incríveis pranchas coloridas e as imagens em miniatura, a Jerry Gadd, por seus quadros de células do sangue, e aos muitos colegas que nos cederam as micrografias eletrônicas. Somos gratos, em especial, ao Dr. Stephen W. Carmichael, da Mayo Medical School, por suas sugestões sobre a medula adrenal, e ao Dr. Cheng Hwee Ming, da University of Malaya Medical School, por seus comentários sobre o túbulo distal renal. Além disso, queremos agradecer a nossos amigos na Lippincott Williams & Wilkins, incluindo nossa alegre e prestativa gerente de produto, Catherine Noonan, a editora sênior de aquisição, Crystal Taylor, a diretora de arte, Jennifer Clements, e a assistente editorial, Amanda Ingold. Por fim, o nosso agradecimento à nossa família, por nos incentivar durante o preparo desta obra. O apoio de vocês tornou o nosso trabalho uma conquista!



Colaboradores

Ritwik Baidya, MBBS, MS
Professor
Anatomy & Embryology
Saba University School of Medicine
Saba, Dutch Caribbeans

Roger J. Bick, MMedEd, MBS
Course Director for Histology
Associate Professor of Pathology
University of Texas Medical School at Houston
Houston, Texas

Marc J. Braunstein, MD, PhD
Internal Medicine Resident
Hofstra North Shore LIJ School of Medicine
Hempstead, New York

Paul Johnson
Neurology Resident
University of Washington
Seattle, Washington

Sonia Lazreg
Medical Student
Mount Sinai School of Medicine
New York, New York

David J. Orlicky, PhD
Associate Professor

University of Colorado at Denver and Health Sciences Center
Denver, Colorado

Guy Sovak, PEng, BSc, MSc, PhD
Assistant Professor
Coordinator Special Projects
Department of Anatomy
Canadian Memorial Chiropractic College
Toronto, Canada



Sumário

Capítulo 1 A Célula

Ilustração 1.1 A célula

1.2 As organelas

1.3 A membrana e seu trânsito

1.4 Síntese proteica e exocitose

Tabela 1.1 Funções e exemplos das proteínas G heterotriméricas

1.2 Composição do ribossomo

1.3 Principais filamentos intermediários

1.4 Estágios da mitose

Prancha 1.1 Célula típica

1.2 Organelas e inclusões celulares

1.3 Modificações da superfície celular

1.4 Mitose, microscopia óptica e eletrônica

1.5 Uma célula típica, microscopia eletrônica

1.6 Núcleo e citoplasma, microscopia eletrônica

1.7 Núcleo e citoplasma, microscopia eletrônica

1.8 Aparelho de Golgi, microscopia eletrônica

1.9 Mitocôndria, microscopia eletrônica

Capítulo 2 Epitélio e Glândulas

Ilustração 2.1 Complexo juncional

2.2 Glândula salivar

Tabela 2.1 Classificação dos epitélios

2.2 Características das glândulas exócrinas

Prancha 2.1 Epitélios simples e epitélio pseudoestratificado

2.2 Epitélios estratificados e epitélio de transição

2.3 Epitélio pseudoestratificado colunar ciliado, microscopia eletrônica

2.4 Junções epiteliais, microscopia eletrônica

2.5 Glândulas

2.6 Glândulas

Capítulo 3 Tecido Conjuntivo

Ilustração 3.1 Colágeno

3.2 Células do tecido conjuntivo

Tabela 3.1 Tipos de glicosaminoglicanos (GAG)

3.2 Fatores e funções dos mastócitos

Prancha 3.1 Tecido conjuntivo embrionário e tecido conjuntivo propriamente dito I

3.2 Tecido conjuntivo propriamente dito II

3.3 Tecido conjuntivo propriamente dito III

3.4 Fibroblastos e colágeno, microscopia eletrônica

3.5 Mastócito, microscopia eletrônica

3.6 Degranulação de mastócito, microscopia eletrônica

3.7 Célula gordurosa em desenvolvimento, microscopia eletrônica

Capítulo 4 Cartilagem e Osso

Ilustração 4.1 Osso compacto

4.2 Formação de osso endocondral

Tabela 4.1 Tipos de cartilagem, suas características e localização

Prancha 4.1 Cartilagem embrionária e cartilagem hialina
4.2 Cartilagem elástica e fibrocartilagem
4.3 Osso compacto
4.4 Osso compacto e ossificação intramembranosa
4.5 Ossificação endocondral
4.6 Ossificação endocondral
4.7 Cartilagem hialina, microscopia eletrônica
4.8 Osteoblasto, microscopia eletrônica
4.9 Osteoclasto, microscopia eletrônica

Capítulo 5 Sangue e Hemocitopoese

Tabela 5.1 Elementos figurados do sangue
5.2 Fatores de crescimento hemocitopoéticos

Prancha 5.1 Sangue circulante
5.2 Sangue circulante (Desenho)
5.3 Sangue e hemocitopoese
5.4 Medula óssea e sangue circulante
5.5 Eritropoese
5.6 Granulocitopoese

Capítulo 6 Músculo

Ilustração 6.1 Estrutura molecular do músculo esquelético
6.2 Tipos de músculo

Tabela 6.1 Comparação dos músculos esquelético, liso e cardíaco
6.2 Características das fibras musculares esqueléticas

Prancha 6.1 Músculo esquelético
6.2 Músculo esquelético, microscopia eletrônica
6.3 Junção mioneural, microscopia óptica e eletrônica

6.4 Junção mioneural, microscopia eletrônica de varredura
6.5 Fuso muscular, microscopia óptica e eletrônica
6.6 Músculo liso
6.7 Músculo liso, microscopia eletrônica
6.8 Músculo cardíaco
6.9 Músculo cardíaco, microscopia eletrônica

Capítulo 7 Tecido Nervoso

Ilustração 7.1 Morfologia do nervo espinal
7.2 Neurônios e junções mioneurais

Tabela 7.1 Neurotransmissores comuns
7.2 Classificação das fibras nervosas e velocidades de condução

Prancha 7.1 Medula espinal
7.2 Cerebelo, sinapse, microscopia eletrônica
7.3 Cérebro, células neurogliais
7.4 Gânglios simpáticos, gânglios sensoriais
7.5 Nervo periférico, plexo coroide
7.6 Nervo periférico, microscopia eletrônica
7.7 Corpo celular de neurônio, microscopia eletrônica

Capítulo 8 Sistema Circulatório

Ilustração 8.1 Artéria e veia
8.2 Tipos de capilar

Tabela 8.1 Características dos diferentes tipos de artérias
8.2 Características dos diferentes tipos de capilares
8.3 Características das veias

Prancha 8.1 Artéria elástica
8.2 Artéria muscular, veia

8.3 Arteríolas, vênulas, capilares e vasos linfáticos

8.4 Coração

8.5 Capilar, microscopia eletrônica

8.6 Criofratura, capilar fenestrado, microscopia eletrônica

Capítulo 9 Tecido Linfoide

Ilustração 9.1 Tecidos linfoides

9.2 Linfonodo, timo e baço

9.3 Formação de linfócito B de memória e plasmócito

9.4 Ativação do linfócito T citotóxico e morte de célula transformada por vírus

9.5 Ativação do macrófago pelas células T_H1

Tabela 9.1 Isótipos de imunoglobulina e suas características

9.2 Componentes do sistema imunológico inato

9.3 Receptores do tipo *toll*

9.4 Células reticulares epiteliais tímicas

Prancha 9.1 Infiltrado linfoplasmocitário, nódulo linfático

9.2 Linfonodo

9.3 Linfonodo, tonsilas

9.4 Linfonodo, microscopia eletrônica

9.5 Timo

9.6 Baço

Capítulo 10 Sistema Endócrino

Ilustração 10.1 Glândula hipófise e seus hormônios

10.2 Glândulas endócrinas

10.3 Inervação simpática das vísceras e da medula da glândula adrenal

Tabela 10.1 Hormônios da hipófise

10.2 Hormônios das glândulas tireoide, paratireoides, adrenal e pineal

Prancha 10.1 Hipófise
10.2 Hipófise
10.3 Tireoide, paratireoide
10.4 Glândula adrenal
10.5 Glândula adrenal, pineal
10.6 Hipófise, microscopia eletrônica
10.7 Hipófise, microscopia eletrônica

Capítulo 11 Tegumento

Ilustração 11.1 Pele e seus derivados
11.2 Pelo, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas

Tabela 11.1 Características da pele espessa e da pele fina
11.2 Não queratinócitos da epiderme

Prancha 11.1 Pele espessa
11.2 Pele fina
11.3 Folículos pilosos e estruturas associadas, glândulas sudoríparas
11.4 Unha, corpúsculos de Pacini e Meissner
11.5 Glândula sudorípara, microscopia eletrônica

Capítulo 12 Sistema Respiratório

Ilustração 12.1 Porção condutora do sistema respiratório
12.2 Porção respiratória do sistema respiratório

Tabela 12.1 Tabela de resumo do sistema respiratório
12.2 Componentes da barreira hematoaérea

Prancha 12.1 Mucosa olfatória, laringe
12.2 Traqueia
12.3 Epitélio respiratório e cílios, microscopia eletrônica
12.4 Brônquios, bronquíolos

12.5 Tecido pulmonar
12.6 Barreira hematoaérea, microscopia eletrônica

Capítulo 13 Sistema Digestório | Parte 1

Ilustração 13.1 Dente e desenvolvimento dentário
13.2 Língua e botão gustativo

Tabela 13.1 Resumo da mucosa oral

Prancha 13.1 Lábio
13.2 Dente e polpa
13.3 Ligamento periodontal e gengiva
13.4 Desenvolvimento do dente
13.5 Língua
13.6 Língua e palato
13.7 Dentes e superfície nasal do palato duro
13.8 Microscopia eletrônica de varredura do esmalte
13.9 Microscopia eletrônica de varredura da dentina

Capítulo 14 Sistema Digestório | Parte 2

Ilustração 14.1 Estômago e intestino delgado
14.2 Intestino grosso

Tabela 14.1 Características histológicas selecionadas do canal alimentar
14.2 Principais secreções das células epiteliais do estômago
14.3 Hormônios produzidos pelas células do trato digestivo

Prancha 14.1 Esôfago
14.2 Estômago
14.3 Estômago
14.4 Duodeno
14.5 Jejuno, íleo

14.6 Cólon, apêndice
14.7 Cólon, microscopia eletrônica
14.8 Cólon, microscopia eletrônica de varredura

Capítulo 15 Glândulas Anexas ao Sistema Digestório | Parte 3

Ilustração 15.1 Pâncreas
15.2 Fígado

Tabela 15.1 Enzimas produzidas pelas células acinosas do pâncreas
15.2 Hormônios produzidos pelas células das ilhotas de Langerhans
15.3 Classes de lipoproteínas

Prancha 15.1 Glândulas salivares
15.2 Pâncreas
15.3 Fígado
15.4 Fígado, vesícula biliar
15.5 Glândula salivar, microscopia eletrônica
15.6 Fígado, microscopia eletrônica
15.7 Ilhota de Langerhans, microscopia eletrônica

Capítulo 16 Sistema Urinário

Ilustração 16.1 Túbulos renais
16.2 Corpúsculo renal

Tabela 16.1 Localização dos vários componentes do túbulo urinífero
16.2 Componentes, localização e função da membrana basal glomerular
16.3 Funções das células mesangiais intraglomerulares
16.4 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Prancha 16.1 Rim, vista panorâmica e morfologia geral
16.2 Córtex renal
16.3 Glomérulo, microscopia eletrônica de varredura

16.4 Corpúsculo renal, microscopia eletrônica
16.5 Medula renal
16.6 Ureter e bexiga

Capítulo 17 Sistema Reprodutor Feminino

Ilustração 17.1 Sistema reprodutor feminino
17.2 Placenta e ciclo hormonal

Tabela 17.1 Características dos folículos ovarianos
17.2 Fases do endométrio durante o ciclo menstrual
17.3 Componentes da barreira placentária
17.4 Principais hormônios e fatores produzidos pelos vários componentes da placenta

Prancha 17.1 Ovário
17.2 Ovário e corpo lúteo
17.3 Ovário e tuba uterina
17.4 Tuba uterina, microscopias óptica e eletrônica
17.5 Útero
17.6 Útero
17.7 Placenta e vagina
17.8 Glândula mamária

Capítulo 18 Sistema Reprodutor Masculino

Ilustração 18.1 Sistema reprodutor masculino
18.2 Espermiogênese

Tabela 18.1 Funções das células de Sertoli

Prancha 18.1 Testículo
18.2 Testículo e epidídimo
18.3 Epidídimo, ducto deferente e vesícula seminal

18.4 Próstata, pênis e uretra
18.5 Epidídimo, microscopia eletrônica

Capítulo 19 Órgãos Especiais dos Sentidos

Ilustração 19.1 Olho
19.2 Ouvido

Tabela 19.1 Receptores especializados, sua função e localização
19.2 Camadas da retina
19.3 Células do órgão espiral de Corti

Prancha 19.1 Olho, córnea, esclera, íris e corpo ciliar
19.2 Retina, microscopias óptica e eletrônica de varredura
19.3 Fóvea, cristalino, pálpebra e glândulas lacrimais
19.4 Ouvido interno
19.5 Cóclea
19.6 Órgão espiral de Corti

Apêndice

Índice Alfabético



Atlas Colorido de Histologia

1



A Célula

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 1.1 A célula
Ilustração 1.2 As organelas
Ilustração 1.3 A membrana e seu trânsito
Ilustração 1.4 Síntese proteica e exocitose

Tabelas

Tabela 1.1 Funções e exemplos das proteínas G heterotriméricas
Tabela 1.2 Composição do ribossomo
Tabela 1.3 Principais filamentos intermediários
Tabela 1.4 Estágios da mitose

Pranchas

Prancha 1.1 Célula típica
Figura 1 Células
Figura 2 Células
Figura 3 Células
Figura 4 Células
Prancha 1.2 Organelas e inclusões celulares
Figura 1 Núcleo e corpúsculos de Nissl. Medula espinal
Figura 2 Produtos de secreção. Mastócito
Figura 3 Grânulos de zimogênio. Pâncreas
Figura 4 Produtos secretores mucosos. Células caliciformes

Prancha 1.3	Modificações da superfície celular
Figura 1	Borda em escova. Intestino delgado
Figura 2	Cílios. Tuba uterina
Figura 3	Estereocílios. Epidídimo
Figura 4	Pontes intercelulares. Pele
Prancha 1.4	Mitose, microscopia óptica e eletrônica
Figura 1	Mitose. Blástula de peixe
Figura 2	Mitose. Blástula de peixe
Figura 3	Mitose. Camundongo
Prancha 1.5	Uma célula típica, microscopia eletrônica
Figura 1	Célula típica. Pituitária
Prancha 1.6	Núcleo e citoplasma, microscopia eletrônica
Figura 1	Núcleo e citoplasma. Fígado
Prancha 1.7	Núcleo e citoplasma, microscopia eletrônica
Figura 1	Núcleo e citoplasma. Fígado
Prancha 1.8	Aparelho de Golgi, microscopia eletrônica
Figura 1	Aparelho de Golgi
Prancha 1.9	Mitocôndria, microscopia eletrônica
Figura 1	Mitocôndrias

As células não apenas constituem as unidades básicas do corpo humano, como também executam todas as atividades que o corpo precisa para sua sobrevivência. Embora existam mais de 200 tipos de células diferentes, a maioria apresenta muitas características em comum, e esse fato possibilita que elas executem suas várias incumbências. O componente vivo da célula é o **protoplasma,** que se subdivide em **citoplasma** e **nucleoplasma** (Ilustrações 1.1 e 1.2), além de também conter materiais inanimados como cristais e pigmentos.

Citoplasma

Membrana plasmática

As células dispõem de uma membrana, a **membrana plasmática,** que constitui uma barreira estrutural seletiva entre a célula e o mundo exterior. Essa bicamada fosfolipídica, na qual estão inseridas **proteínas integrais** e **periféricas** e **colesterol,** atua:

- No reconhecimento célula-célula
- Na exocitose e endocitose
- Como um sítio receptor para moléculas sinalizadoras (p. ex., as **proteínas G)** (Tabela 1.1)
- Como iniciadora e controladora do sistema de mensageiro secundário.

As diversas substâncias podem entrar na célula de várias maneiras, tais como por:

- **Pinocitose** (captação inespecífica de moléculas existentes em meio aquoso)
- **Endocitose mediada por receptor** (captação específica de substâncias, como lipoproteínas de baixa densidade)
- **Fagocitose** (captação de partículas).

Secreções podem sair da célula por meio de dois mecanismos, a saber:

- **Secreção constitutiva,** contida em vesículas não cobertas com clatrina – é a via padrão que não requer um sinal extracelular para liberação; assim, o produto secretado (p. ex., pró-colágeno) sai da célula continuamente
- **Secreção regulada,** que ocorre por meio de vesículas de armazenamento revestidas com clatrina, cujo conteúdo (p. ex., enzimas pancreáticas) é liberado apenas após a ocorrência de um processo de sinalização extracelular.

A fluidez da membrana plasmática é um fator importante nos processos de síntese da membrana, endocitose e exocitose, assim como no **tráfego de membranas** (Ilustração 1.3) – conservando as características da membrana ao ser transferida através dos vários compartimentos celulares.

O grau de fluidez é influenciado de duas maneiras: diretamente, por meio da temperatura e do grau de insaturação das cadeias de ácidos graxos dos fosfolipídios da membrana; e indiretamente, pela quantidade de colesterol na membrana.

Íons e outras moléculas hidrofílicas não são capazes de atravessar a bicamada lipídica; no entanto, pequenas moléculas apolares – tais como oxigênio e dióxido de carbono – e moléculas polares sem carga, como água e glicerol, difundem-se rapidamente pela bicamada lipídica. Proteínas integrais especializadas que atravessam a membrana várias vezes (proteínas transmembrana de multipassagem), conhecidas coletivamente como **proteínas de transporte,** atuam na transferência de substâncias como íons e moléculas hidrofílicas através da membrana plasmática. Há dois tipos dessas proteínas: canais de íons e proteínas carreadoras. O transporte através da membrana celular pode ser:

- **Passivo,** a favor de um gradiente iônico ou de um gradiente de concentração **(difusão simples)**
- **Difusão facilitada,** por meio de canais iônicos ou proteínas carreadoras (não requer energia)
- **Ativo,** somente por meio de proteínas carreadoras (exige energia, em geral se dá contra um gradiente).

As proteínas que constituem os **canais iônicos** têm um poro aquoso e podem ser de dois tipos: sem comporta e com comporta. As primeiras estão sempre abertas, enquanto os canais iônicos dotados de comporta necessitam de um estímulo para abrir a passagem (p. ex., alteração na voltagem, estímulo mecânico, existência de um ligante, proteína G, neurotransmissor). Esses **ligantes** e **neurotransmissores** são exemplos de moléculas sinalizadoras, as quais podem ser hidrofóbicas (solúveis em lipídios) ou hidrofílicas e são utilizadas para comunicação célula a célula.

As moléculas sinalizadoras solúveis em lipídios se difundem pela membrana celular, ligam-se a moléculas receptoras localizadas tanto no citoplasma quanto no núcleo e, em consequência, ativam **sistemas de mensageiros intracelulares.**

Por outro lado, as moléculas sinalizadoras hidrofílicas iniciam uma sequência específica de respostas ao se ligarem a **receptores** representados por proteínas integrais inseridas na membrana celular.

As **proteínas carreadoras,** diferentemente dos canais iônicos, possibilitam a passagem de moléculas com ou sem o uso de energia. Se as moléculas devem ser transportadas contra um gradiente de concentração, as proteínas carreadoras podem usar maneiras diferentes para efetivar o movimento desejado: processos acionados pelo ATP ou diferenças de concentração de íons sódio. Diferentemente do que ocorre nos canais iônicos, as moléculas a serem transportadas se ligam às porções internas da proteína carreadora. O material pode ser transportado individualmente **(uniporte)** ou com outra molécula, e as duas substâncias podem atravessar na mesma direção **(simporte)** ou em direções opostas **(antiporte).**

Tabela 1.1 • Funções e exemplos das proteínas G heterotriméricas.*

Tipo	Função	Exemplos
G_S	Ativa a adenilato ciclase, levando à formação de cAMP e ativando as quinases de proteína	A ligação da epinefrina aos receptores beta-adrenérgicos aumenta os níveis de cAMP no citosol
G_1	Inibe a adenilato ciclase, evitando a formação de cAMP; portanto, as quinases de proteínas não são ativadas	A ligação da epinefrina aos receptores α_2-adrenérgicos reduz os níveis de cAMP no citosol
G_q	Ativa a fosfolipase C, levando à formação do inositol trifosfato e diacilglicerol, tornando possível a entrada de cálcio na célula, o que ativa a proteína quinase C	A ligação do antígeno a IgE ligada à membrana dos mastócitos provoca a liberação da histamina
G_0	Abre os canais de K^+, o que possibilita a entrada de potássio na célula e fecha os canais de Ca^{2+}, inibindo o movimento de entrada e saída do cálcio da célula	Induz a contração do músculo liso
G_{olf}	Ativa a adenilato ciclase nos neurônios olfatórios, abrindo os canais de sódio dependentes de cAMP	A ligação de moléculas de odor (odorantes) a receptores acoplados à proteína G dá início ao impulso nervoso
G_t	Ativa a cGMP fosfodiesterase nas membranas dos bastonetes da retina, levando à hidrólise de cGMP, o que resulta na hiperpolarização da membrana plasmática dos bastonetes	A ativação de rodopsina por fótons causa disparo de impulsos nervosos pelos bastonetes

$G_{12/13}$	Ativa a família Rho das GTPases, que controlam a formação de actina e a regulação do citoesqueleto	Facilita a migração celular

*cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; cGMP, monofosfato de guanosina cíclico; IgE, imunoglobulina E.

As células dispõem de várias organelas diferentes, muitas das quais são formadas de membranas cujas composições bioquímicas são semelhantes, mas não idênticas à da membrana plasmática.

Mitocôndrias

As **mitocôndrias** (Ilustração 1.2) são compostas por uma membrana externa e outra interna, com um compartimento entre elas conhecido como **espaço intermembranoso.** A membrana interna é pregueada, formando superfícies planas semelhantes a prateleiras (ou túbulos nas células produtoras de esteroides), denominadas **cristas,** e envolve um espaço preenchido com líquido viscoso, o qual é conhecido como **matriz mitocondrial.**

As mitocôndrias:

- Atuam na **geração do ATP,** por meio de um mecanismo de acoplamento quimiosmótico que utiliza uma sequência específica de complexos enzimáticos e sistemas de translocação de prótons **(cadeia transportadora de elétrons** e **corpúsculos elementares** contendo ATP-sintetase) inseridos nas suas cristas
- Na **gordura marrom,** geram calor em vez de produzirem ATP
- Também participam na **síntese** de alguns **lipídios** e **proteínas;** dispõem de enzimas do **ciclo dos ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs),** moléculas **circulares de DNA** e grânulos de matriz no espaço da sua matriz
- Por meio de **fissão binária,** aumentam em número.

Ribossomos

Os **ribossomos** são pequenas organelas não membranosas compostas por duas subunidades que se mantêm como partículas individualizadas até que seja iniciado o processo de síntese de proteína. As duas subunidades têm porte e constituição diferentes; a maior tem tamanho de 60S, e a menor, de 40S (Tabela 1.2). Cada subunidade é constituída de proteínas e RNA ribossomal (rRNA), e juntas funcionam como uma plataforma que fornece não apenas uma superfície sobre a qual ocorre a síntese proteica, mas também um catalisador que facilita a síntese de proteínas.

Retículo endoplasmático

O **retículo endoplasmático** é constituído de membranas dispostas em túbulos ou em bolsas achatadas, que ocupam muito do espaço intracelular (Ilustração 1.2). Existem dois tipos de retículo endoplasmático: o liso (ou agranular) e o rugoso (ou granular), descritos a seguir:

Tabela 1.2 • Composição do ribossomo.

Subunidade	Tamanho	Número de proteínas	Tipos de rRNA
Maior	60S	49	5S 5,8S 28S
Menor	40S	33	18S

rRNA, ácido ribonucleico ribossomal; S, unidades de Svedberg.

- O **retículo endoplasmático liso** (REL) atua na síntese de **colesteróis** e **lipídios,** assim como na **desintoxicação** de alguns fármacos e toxinas (p. ex., barbituratos e álcool). Além disso, essa organela é especializada em sequestrar e liberar os íons de cálcio nas células do músculo esquelético e, dessa maneira, regula a contração e o relaxamento musculares
- O **retículo endoplasmático rugoso** (RER), cuja superfície voltada para o citoplasma tem moléculas de receptores para ribossomos e para partículas de reconhecimento de sinal (PRS) (conhecidas, respectivamente, como **riboforinas** e **proteínas de ancoragem),** é contínuo com a **membrana nuclear externa.** O RER atua na **síntese** e **modificação de proteínas** que serão **empacotadas em vesículas ou grânulos de secreção,** assim como na síntese de lipídios e proteínas de membrana.

A síntese de proteínas requer o RNA mensageiro (mRNA), que contém o código de sequência de aminoácidos; o RNA de transferência (tRNA), que transporta os aminoácidos e os ribossomos (Ilustração 1.4). As proteínas que não deverão ser empacotadas são sintetizadas nos **ribossomos** suspensos no citosol, enquanto as **proteínas não citosólicas** (de secreções, lisossomais e de membrana) são sintetizadas nos ribossomos que se acoplam ao **retículo endoplasmático rugoso.** O complexo formado por uma molécula de mRNA e por ribossomos a ela ligados é chamado de **polissomo ou polirribossomo.**

Conforme a **hipótese do sinal,** os mRNA que codificam as proteínas não citosólicas têm um segmento inicial constante, a **sequência sinal,** que codifica um **peptídio sinal.**

À medida que o mRNA entra no citoplasma a partir do núcleo, ele se associa à subunidade menor de um ribossomo, a qual tem um sítio de ligação para mRNA, assim como três sítios de ligação para moléculas de tRNA (denominados A, P e E).

1. Assim que o processo de iniciação terminar, o **códon de inicialização** (AUG, que codifica o aminoácido metionina) é reconhecido, e o **tRNA iniciador** (que transporta metionina) é ligado ao **sítio P** (sítio de ligação de moléculas de peptidil-tRNA); nesse momento, a subunidade maior do ribossomo se liga à menor, e a síntese de proteína se inicia.

2. Em seguida, o próximo códon é reconhecido pelo tRNA acilado complementar, que então se liga ao **sítio A** (sítio de ligação de moléculas de aminoacil-tRNA). A metionina é desacoplada do tRNA iniciador (no sítio P) e uma **ligação peptídica** é formada entre os dois aminoácidos (formando um **dipeptídio),** de modo que o tRNA existente no sítio P perde seu aminoácido e o tRNA no sítio A passa a ter dois aminoácidos ligados a ele. A formação dessa ligação peptídica é catalisada pela enzima **peptidil transferase,** que faz parte da subunidade ribossomal maior.

3. Quando essa ligação peptídica é formada, a subunidade maior se desloca ligeiramente em relação à menor, e os tRNA se deslocam um pouco; em consequência desse movimento, o tRNA iniciador (que perdeu seu aminoácido no sítio P) move-se para o **sítio E** (sítio de saída), e o tRNA que tem dois aminoácidos ligados a ele se desloca do sítio A para o sítio P, liberando o sítio A.

4. À medida que essa transposição ocorre, a subunidade ribossomal menor se desloca à distância de um códon ao longo do mRNA, de modo que as duas subunidades ribossomais se coloquem novamente alinhadas uma com a outra e que o sítio A esteja localizado sobre o próximo códon da sequência de mRNA.

5. Assim que um novo tRNA acoplado a seu aminoácido ocupa o sítio P (presumindo, é claro, que seu anticódon combine com o códon recém-exposto da sequência de mRNA), o RNA iniciador se separa do sítio E, abandonando o ribossomo. O dipeptídio assim formado é desacoplado do tRNA no sítio P, e uma ligação peptídica é formada entre o dipeptídio e o novo aminoácido, formando um tripeptídio.

6. O tRNA vazio novamente se desloca para o sítio E para abandonar o ribossomo, à medida que o tRNA carregando o tripeptídio se desloca do sítio A para o sítio P. Dessa maneira, a cadeia peptídica cresce para formar a proteína sinalizadora.

O citosol contém as proteínas conhecidas como **partículas de reconhecimento de sinal (PRS)**. A PRS se liga à sequência sinal, inibe a continuação da síntese proteica, e o polissomo inteiro se dirige para o RER.

Um **receptor de partícula de reconhecimento de sinal,** uma proteína transmembrana localizada na membrana do RER, identifica e posiciona adequadamente o polissomo.

O ancoramento do polissomo na membrana do RER resulta no movimento do complexo PRS-ribossomo para uma proteína translocadora que constitui um canal na membrana do RER.

A subunidade maior do ribossomo se acopla com a proteína translocadora e forma uma ligação estreita com a mesma, alinhando o poro do ribossomo com o canal da proteína translocadora.

A partícula de reconhecimento de sinal e o receptor da PRS deixam o polissomo, o que torna possível a continuação da síntese proteica. A cadeia proteica que está se formando pode então entrar nas cavidades das cisternas do RER através do canal aquoso que existe na proteína translocadora.

Durante esse processo, a enzima **sinal peptidase,** localizada nas cisternas do RER, cliva o segmento da sequência (ou peptídio) sinal que então se separa do restante da cadeia polipeptídica em formação. Terminada a síntese da cadeia proteica, as duas subunidades ribossomais se soltam do

RER e retornam para o citosol.

A proteína recém-sintetizada é modificada no RER por glicosilação, assim como pela formação de ligações dissulfeto, que transformam a proteína linear em uma proteína globular.

Aparelho de Golgi, rede cis do Golgi e rede trans do Golgi

O **aparelho (complexo) de Golgi** é composto por um conjunto organizado e orientado de vesículas, túbulos e cisternas achatadas, limitados por membrana. Cada aparelho de Golgi tem:

- Uma face de entrada, cuja superfície é convexa, conhecida como a **face *cis*,** voltada para o núcleo
- Uma face de saída, cuja superfície é côncava, conhecida como a **face *trans*,** voltada para a membrana celular
- Várias cisternas intermediárias entre a face *cis* e a face *trans,* conhecidas como a **face medial** (Ilustração 1.2).

Além de empacotar, o aparelho de Golgi também **modifica** as macromoléculas sintetizadas no RER. As proteínas recém-sintetizadas são transferidas da região do RER, conhecida como o **retículo endoplasmático transicional,** para o **conjunto vesiculotubular** por meio de **vesículas de transferência,** cuja membrana é coberta externamente pela proteína coatômero II (COP II); por essa razão, também são conhecidas como as vesículas revestidas de coatômero II.

As proteínas são transferidas do complexo vesiculotubular para a rede *cis* do Golgi, provavelmente por meio de vesículas revestidas de COP I (coatômero I), e continuam a ser transportadas ao longo das faces *cis,* medial e *trans* do aparelho de Golgi (provavelmente) por vesículas revestidas de COP I (ou, de acordo com alguns autores, devido à maturação das cisternas).

Os oligossacarídios lisossomais são fosforilados no conjunto vesiculotubular e/ou na face cis; os radicais de manose das proteínas são removidos, e galactose e ácido siálico são adicionados na face medial **(glicosilação terminal),** enquanto os resíduos de alguns aminoácidos são fosforilados e sulfatados na face *trans*.

A **separação** e o **empacotamento** final das macromoléculas são responsabilidade da **rede** *trans* **do Golgi (TGN).** Os receptores para manose 6-fosfato localizados na TGN reconhecem e empacotam as enzimas destinadas para lisossomos **(enzimas lisossomais),** as quais deixam a TGN por meio de vesículas revestidas de clatrina.

As **proteínas da secreção do tipo regulado** são separadas e também empacotadas nas vesículas revestidas por clatrina.

As **proteínas de membrana** e as de secreção do tipo constitutivo (não regulado) são empacotadas em vesículas não revestidas por clatrina.

Deve-se ressaltar que moléculas podem viajar pelo aparelho de Golgi de **maneira anterógrada,** como descrito, assim como de **modo retrógrado,** o que ocorre quando as proteínas "escapadas" ou "fugitivas", residentes do RER ou pertencentes a uma face particular do Golgi, retornam aos seus

compartimentos de origem por meio de vesículas revestidas de COP I.

Endossomos

Os **endossomos** são compartimentos intermediários dentro da célula, importantes para a destruição de materiais endocitados, fagocitados ou autofagocitados assim como para a formação de lisossomos. Os endossomos:

- Contêm **bombas de prótons** nas suas membranas, as quais bombeiam H+ para o interior do endossomo e, em consequência, acidificam o seu interior
- São estágios intermediários na formação de lisossomos.

A existência de receptores possibilita a endocitose de uma concentração muito maior de ligantes, em comparação com o que seria possível sem os receptores. Esse processo, chamado de **endocitose mediada por receptor,** envolve a formação de uma **vesícula endocítica revestida de clatrina,** que, uma vez dentro da célula, perde seu revestimento e se funde com um **endossomo jovem.**

Os **endossomos jovens** estão localizados na periferia da célula e contêm complexos receptor-ligante; seu conteúdo ácido (pH 6) é responsável pelo desacoplamento dos receptores dos ligantes.

Em geral, os receptores são carreados para um sistema de vesículas tubulares, os **endossomos de reciclagem,** dos quais os receptores retornam para a membrana plasmática, enquanto os ligantes são translocados para os endossomos maduros localizados mais profundamente no citoplasma.

No interior dos **endossomos maduros,** o pH é ainda mais ácido (pH 5,5). Muitos investigadores sugeriram que os endossomos jovens amadurecem por meio da fusão das vesículas de endossomos entre si, assim como pela fusão com endossomos maduros formados anteriormente.

Lisossomos

Os **lisossomos** são formados por **endossomos maduros,** os quais se comportam como uma etapa intermediária de sua formação.

Tanto as membranas como as enzimas lisossomais são empacotadas no TGN e, no interior de **vesículas revestidas de clatrina,** são transportadas separadamente para endossomos maduros, formando **endolisossomos,** os quais então amadurecem para se tornarem **lisossomos.**

Essas vesículas envolvidas por membrana, cujas bombas de prótons são responsáveis por seu interior muito ácido (pH 5,0), contêm várias **enzimas hidrolíticas** que agem na **digestão intracelular.** Elas degradam algumas macromoléculas, assim como partículas fagocitadas **(fagolisossomos)** e material derivado de autofagocitose **(autofagolisossomos).**

O material não digerido por degradação lisossomal frequentemente permanece na célula, no interior de vacúolos chamados **corpos residuais.**

Possivelmente, a membrana lisossomal mantém sua integridade pelo fato de as proteínas da face luminal da membrana da organela serem muito mais glicosiladas que as proteínas de outras

membranas, evitando assim a degradação da membrana.

Peroxissomos

Os **peroxissomos** são organelas ocas revestidas por membrana, com enzimas oxidativas no seu interior, tais como **urato oxidase, D-aminoácido oxidase** e **catalase.** Essas organelas atuam:

- Na formação de radicais livres (p. ex., superóxidos), os quais destroem várias substâncias
- Na proteção da célula ao degradar o peróxido de hidrogênio pela catalase
- Na **desintoxicação** de algumas toxinas e no alongamento de alguns ácidos graxos durante a **síntese lipídica.**

A maioria das proteínas que serão colocadas no interior dos peroxissomos é sintetizada no citosol, em vez de essa síntese ocorrer no RER. Todos os peroxissomos são formados pela **divisão** de peroxissomos preexistentes.

Proteassomos

Os **proteassomos** são pequenas organelas em formato de barril que atuam na degradação das proteínas citosólicas. Existem dois tipos de proteassomos, o **maior (de 26S)** e o **menor (de 20S).** A proteólise citosólica é altamente regulada; as proteínas candidatas à degradação precisam ser previamente marcadas por várias moléculas de **ubiquitina,** para poderem ser destruídas pelo sistema de proteassomos 26S. O proteassomo 20S degrada as proteínas que são **oxidadas** por espécies reativas de oxigênio, para formar proteínas carboniladas.

Citoesqueleto

O **citoesqueleto** é formado por um complexo filamentoso de proteínas que não apenas atua como o esqueleto estrutural da célula, mas também **transporta** material de uma região da célula para outra e provê as células com a capacidade de **movimento** e de divisão celular. Os componentes do citoesqueleto incluem:

- **Microtúbulos** (consistindo em α e (β-tubulinas dispostas em 13 protofilamentos)
- **Filamentos finos** de actina (também conhecidos como **microfilamentos);** os filamentos finos atuam no movimento das células de um local para outro, assim como no movimento interno de regiões da célula
- **Filamentos intermediários,** mais espessos que os filamentos finos e mais finos que os filamentos grossos. Eles atuam fornecendo um esqueleto estrutural à célula e resistência a pressões mecânicas às quais as células possam ser submetidas (Tabela 1.3)
- **Filamentos grossos** (embora não sejam tradicionalmente considerados como parte do citoesqueleto), que são formados de miosina e interagem com filamentos finos para facilitar tanto o

movimento celular ao longo de uma superfície quanto o movimento interno de regiões celulares.

Tabela 1.3 • Principais filamentos intermediários.

Tipo	Localização	Função
Queratina	Células epiteliais Células do cabelo e das unhas	Dá suporte estrutural; resistência à tensão e a alongamento, associados a desmossomos, hemidesmossomos e tonofilamentos, marcador imunológico para tumores epiteliais
Vimentina	Células mesenquimais, condroblastos, fibroblastos, células endoteliais	Dá suporte estrutural, forma estruturas semelhantes a redes ao redor do núcleo, marcador imunológico para tumores das células mesenquimais
Desmina e vimentina	Músculo: esquelético, liso, cardíaco	Unem as miofibrilas, formando miofilamentos; a desmina é um marcador imunológico para tumores originados de músculos
GFAP* e vimentina	Astrócitos, oligodendrócitos, células de Schwann e neurônios	Dão suporte estrutural; GFAP é um marcador imunológico para tumores da glia
Neurofilamentos	Neurônios	Dão suporte de axônios e dendritos; são marcadores imunológicos para tumores originados de tecido nervoso
Laminas A, B e C	Revestem os envelopes nucleares de todas as células	Organizam o envelope nuclear, mantêm a organização da cromatina nuclear

*GFAP, proteína ácida fibrilar da glia.

Os microtúbulos também estão associados a proteínas, conhecidas como **proteínas associadas a microtúbulos (MAP),** as quais possibilitam que organelas, vesículas e outros componentes do citoesqueleto se liguem aos microtúbulos.

A maioria dos microtúbulos se origina do **centro organizador de microtúbulos** da célula, localizado próximo ao aparelho de Golgi. Esses elementos do citoesqueleto são vias para a translocação intracelular de organelas e vesículas. Durante a divisão celular, os cromossomos são deslocados por meio de microtúbulos; duas MAP importantes, **quinesina** e **dineína,** são proteínas motoras que facilitam respectivamente o movimento anterógrado e retrógrado de vesículas e de organelas.

O **axonema** dos cílios e flagelos, assim como os centríolos, é formado principalmente por microtúbulos.

Inclusões

As **inclusões** citoplasmáticas, tais como **lipídios, glicogênio, grânulos secretórios** e **pigmentos,** são constituintes constantes do citoplasma; muitas dessas inclusões são temporárias, embora certos pigmentos (p. ex., **lipofuscina)** sejam permanentes em algumas células.

Núcleo

O **núcleo** é envolvido pelo **envelope nuclear,** composto por uma **membrana nuclear interna** e uma **externa,** com um espaço denominado **cisterna perinuclear** entre as duas (Ilustração 1.2). A membrana nuclear externa contém **ribossomos** na sua superfície citoplasmática e, em vários locais, é contínua com o **retículo endoplasmático rugoso.** Em muitos locais, as membranas interna e externa se fundem, formando estruturas circulares, conhecidas como **poros nucleares,** que tornam possível a comunicação entre o nucleoplasma e o citoplasma.

Os poros do envelope nuclear são constituídos de várias proteínas, e os conjuntos formados pela perfuração com as proteínas são conhecidos como **complexos do poro nuclear,** que possibilitam a passagem controlada para o transporte de materiais para dentro e para fora do núcleo.

O núcleo contém os **cromossomos** e é o local da **síntese de RNA.** O **mRNA** e o **tRNA,** assim como o **microRNA,** são transcritos no núcleo; o **rRNA** é transcrito na região do núcleo conhecida como **nucléolo.**

O nucléolo também é o local de montagem das proteínas ribossômicas com o rRNA, formando as subunidades menor e maior dos **ribossomos,** as quais entram no citosol separadamente.

Ciclo celular

O **ciclo celular** é gerenciado pelo sistema de controle do ciclo celular, que, além de garantir a ocorrência da sequência correta de eventos em tempo hábil, também a monitora e controla. O ciclo celular é subdivido em quatro fases – G_1, S, G_2 e M:

- Durante a fase **G_1,** a célula aumenta seu tamanho e a quantidade de organelas
- Durante a **fase S,** ocorrem a síntese de DNA (assim como de histona e outras proteínas associadas aos cromossomos) e a replicação de centríolos
- Durante a fase **G_2,** a replicação dos centríolos é encerrada e há acúmulo de tubulina para a formação do fuso mitótico. O conjunto de G_1, S e G_2 é também chamado de **interfase**
- M representa a etapa de **mitose,** que é subdividida em prófase, pró-metáfase, metáfase, anáfase e telófase (Tabela 1.4). O resultado desse processo é a divisão da célula e de seu material genético em duas células-filhas idênticas.

A sequência de eventos do ciclo celular é controlada por várias proteínas, conhecidas como **quinases dependentes de ciclina** e **ciclinas.**

Tabela 1.4 • Estágios da mitose.

Estágio	Conteúdo de DNA	Características identificadoras

Prófase	O conteúdo de DNA dobra na fase S da interfase (de 2n para 4n); os centríolos replicam	O envelope nuclear começa a desaparecer, e o nucléolo desaparece Os cromossomos foram replicados, e cada um é composto por duas cromátides irmãs presas uma a outra no centrômero Os centríolos migram para polos opostos do núcleo, em que eles atuam como centros organizadores dos microtúbulos e dão origem às fibras do fuso e fibras do áster
Pró-metáfase	O conteúdo de DNA é 4n	O envelope nuclear desaparece Cinetócoros, centros organizadores adicionais de microtúbulos, desenvolvem-se nos centrômeros e formam os microtúbulos de cinetócoro
Metáfase	O conteúdo de DNA é 4n	Os cromossomos se alinham na placa equatorial do fuso mitótico
Anáfase	O conteúdo de DNA é 4n	As cromátides irmãs se separam na altura do centrômero, e cada uma migra para um polo oposto da célula ao longo dos microtúbulos, um processo conhecido como cariocinese. Um sulco de clivagem começa a se formar no final da anáfase
Telófase	Cada nova célula-filha dispõe de um conteúdo de DNA de 2n	Aprofundamento do sulco de clivagem restringe a continuidade entre as duas células-filhas, formando um corpo intermediário. As duas células-filhas se separam – processo conhecido como citocinese O envelope nuclear se forma novamente, os nucléolos reaparecem, e os cromossomos se dispersam, formando um novo núcleo interfásico em cada célula-filha



Considerações clínicas

Doenças do lisossomo

Alguns indivíduos sofrem de **doenças lisossômicas de armazenamento**, que resultam de uma deficiência hereditária na capacidade de seus lisossomos em degradar o conteúdo dos seus endolisossomos. Um dos exemplos que caracterizam melhor essas doenças é a **doença de Tay-Sachs**, com ocorrência principalmente em crianças cujos pais são descendentes de judeus do nordeste da Europa. Como os lisossomos dessas crianças não são capazes de catabolizar os gangliosídeos GM2, devido à deficiência de hexo-aminidase, seus neurônios acumulam grandes quantidades desse gangliosídeo nos endolisossomos, que aumentam continuamente de tamanho. À medida que os endolisossomos crescem, eles impedem as funções neurológicas, e a criança morre por volta dos 3 anos de idade.

Doença de Zellweger

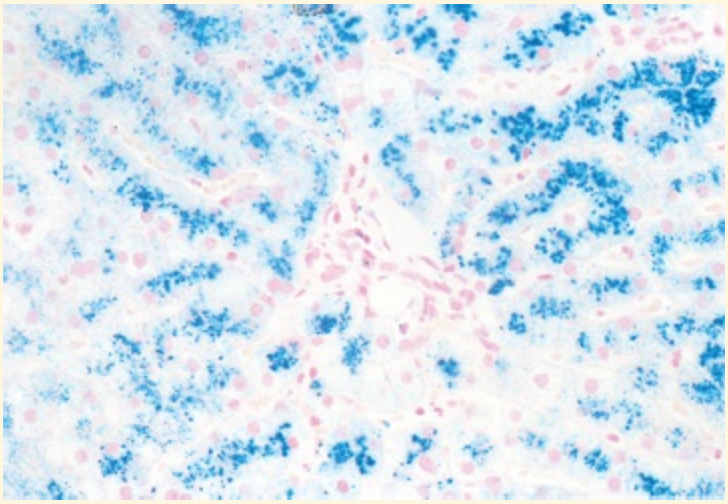
A **doença de Zellweger** é um distúrbio autossômico recessivo hereditário que interfere na biogênese de peroxissomos. É caracterizada por cistos renais, hepato-megalia, icterícia, hipotonia do sistema muscular e desmielinização cerebral, resultando em retardo psicomotor, dentre outros.

Câncer

Estudos recentes sugerem que a maioria dos **cânceres** não surge de mutações em genes individuais, mas da formação de aneuploidia. Na verdade, as configurações cromossômicas das células individuais variam muito dentro do mesmo tumor, e o conteúdo de DNA dessas células pode ser 50 a 200% da célula somática normal. É interessante observar que parece existir certa ordem na reorganização e recombinação aparentemente caótica dos cromossomos nas células cancerosas, como é o caso do linfoma de Burkitt, em que, em geral, os cromossomos 3, 13 e 17 apresentam translocações, e os cromossomos 7 e 20 frequentemente são segmentos ausentes.

Hemocromatose hereditária

O armazenamento excessivo de ferro na **hemocromatose hereditária** pode ser uma doença letal caso não seja feito nenhum tratamento. Os indivíduos afetados absorvem ferro em excesso, que se acumula nas células parenquimatosas de órgãos vitais, tais como fígado, pâncreas e coração. Pelo fato de afetar os órgãos em sequências diversas, os sintomas variam e podem dificultar o diagnóstico. Ao se observarem níveis sanguíneos muito elevados de ferritina e transferrina, é possível fazer um diagnóstico definitivo, que pode ser confirmado por teste genético. Por ser um distúrbio hereditário, os parentes próximos da pessoa com a doença também devem submeter-se a um teste genético.

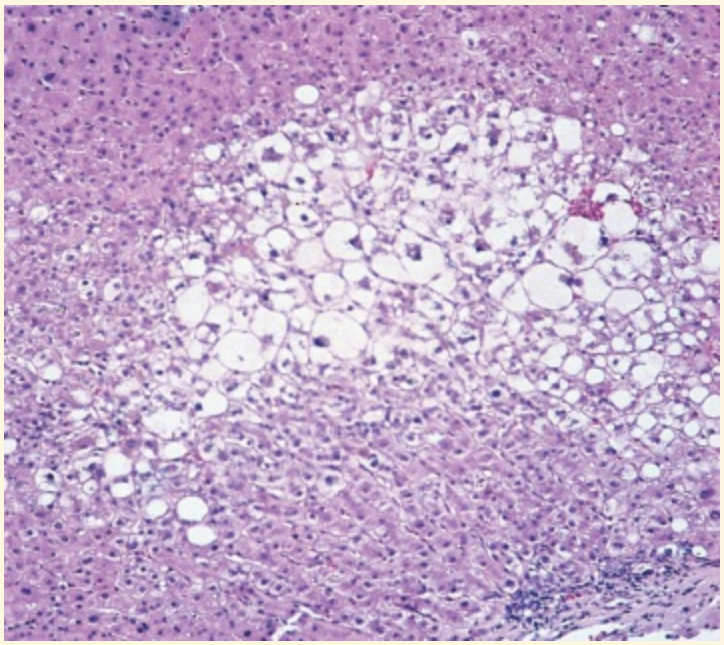


Neste fígado, apresentado na fotomicrografia de um preparado tratado pela técnica do azul da Prússia, os lisossomos dos hepatócitos aparecem muito condensados em virtude de grande acúmulo de ferro (visto como pequenos depósitos granulares). (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 19.).

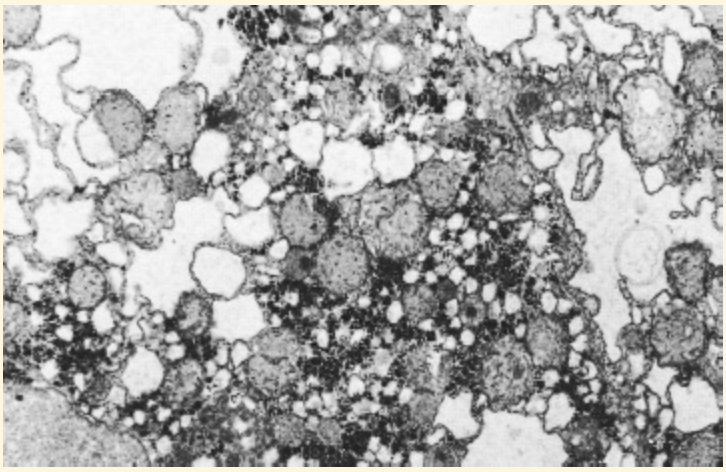
Degeneração hidrópica ou degeneração turva

Quando as células são lesionadas por entrarem em contato com toxinas, ao serem colocadas em baixa ou elevada temperatura ou baixa concentração de oxigênio, assim como expostas a outras condições hostis, seu citoplasma incha e fica com uma aparência pálida. Em geral, essa condição é reversível e costuma ser chamada de **degeneração hidrópica** ou **degeneração turva**. O núcleo ocupa sua posição normal, o conteúdo das suas organelas permanece inalterado, mas as organelas estão mais distantes umas das outras, e, ao serem

visualizadas com microscópio eletrônico, é possível observar que as cisternas do seu retículo endoplasmático estão dilatadas.



A fotomicrografia do fígado de um paciente com lesão hepática tóxica mostra a degeneração hidrópica. Observe que as células afetadas têm seu tamanho aumentado por acúmulo de fluido, mas os núcleos da maioria das células parecem estar na sua localização normal. As células periféricas parecem estar saudáveis. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 9.).

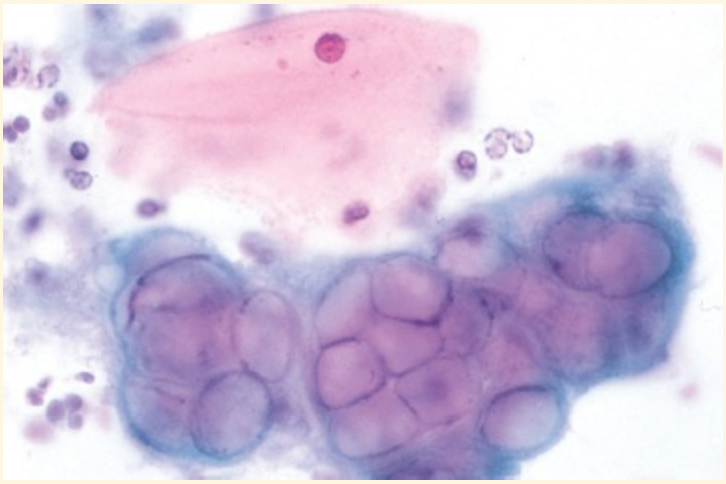


Eletromicrografia de um fígado com degeneração hidrópica. As cisternas do retículo endoplasmático têm seu volume aumentado causando um "inchamento" na célula. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 9.).

Infecção pelo herpes genital

Uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns é a infecção do colo uterino pelo **herpes-vírus simples** (**HSV-2, herpes genital**), embora o **HSV-1** (geralmente associado ao herpes simples dos lábios e, ocasionalmente, ao dos olhos) também possa ser o fator causador. Em geral, a infecção pelo herpes-vírus simples consta de vesículas dolorosas que liberam um fluido claro e formam uma crosta dentro de 1 semana

ou menos e desaparecem. Nas mulheres, durante esse episódio, a área genital fica dolorosa, e a micção pode ser acompanhada de sensação de ardor; contudo, se a região afetada for a cérvice uterina ou a vagina, a dor pode ser bem menos intensa.



Observe a célula epitelial saudável com seu citoplasma róseo e núcleo de aparência saudável. As células epiteliais infectadas têm núcleos múltiplos, com aparência de "vidro moído" e com a cromatina localizada na periferia. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.,* eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 1268.)

Quando as vesículas se rompem, elas liberam fluido contendo partículas de HSV; nesse período, há maior risco de transmissão da doença a outras pessoas. Após o rompimento das vesículas, o vírus se instala ao longo de fibras nervosas até chegar a um gânglio, e permanece nele até o próximo episódio. As infecções pelo HSV não podem ser curadas, mas a gravidade da dor e a duração do episódio podem ser suavizadas por agentes antivirais.

Ilustração 1.1 • A célula

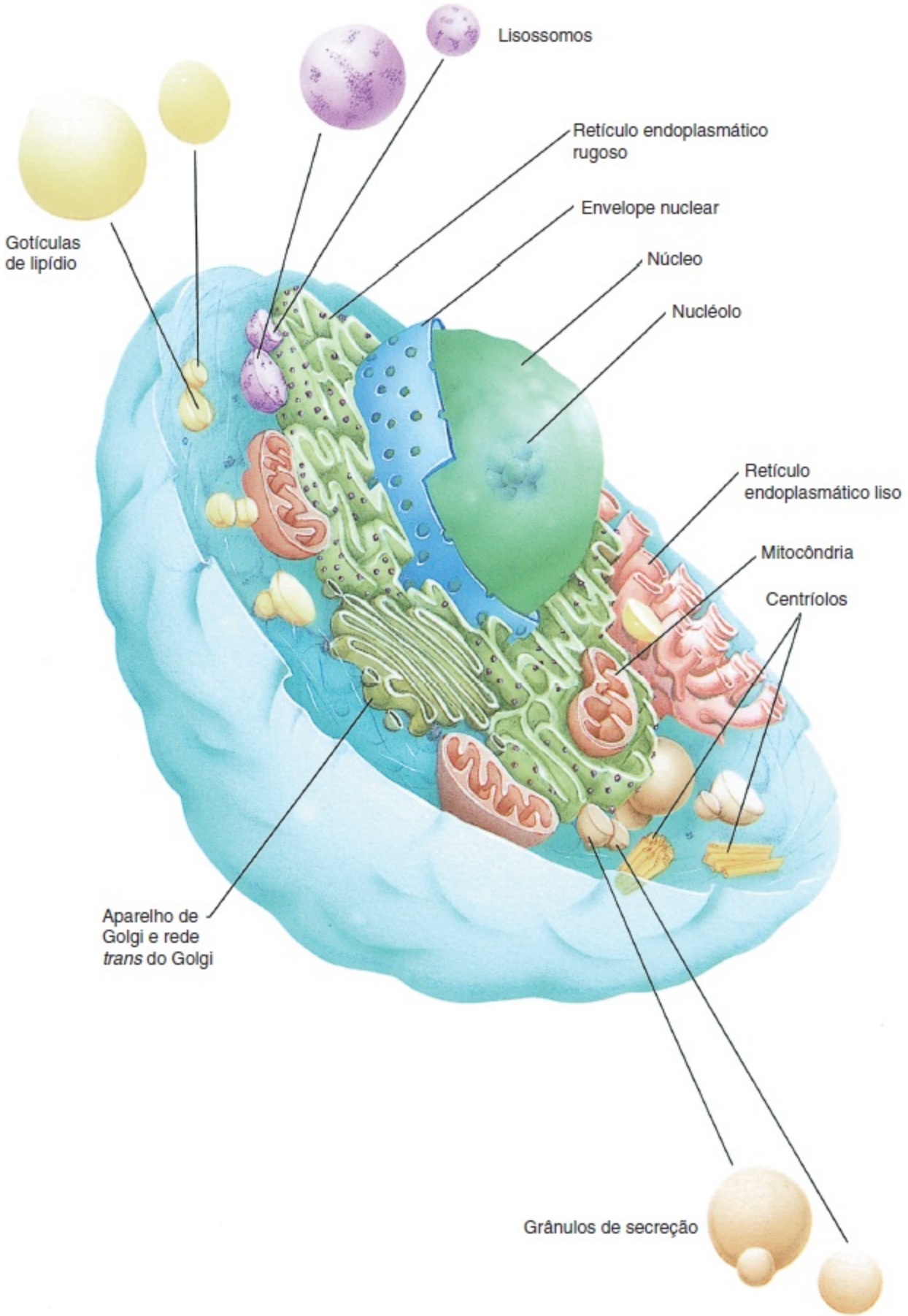


Ilustração 1.2 • As organelas

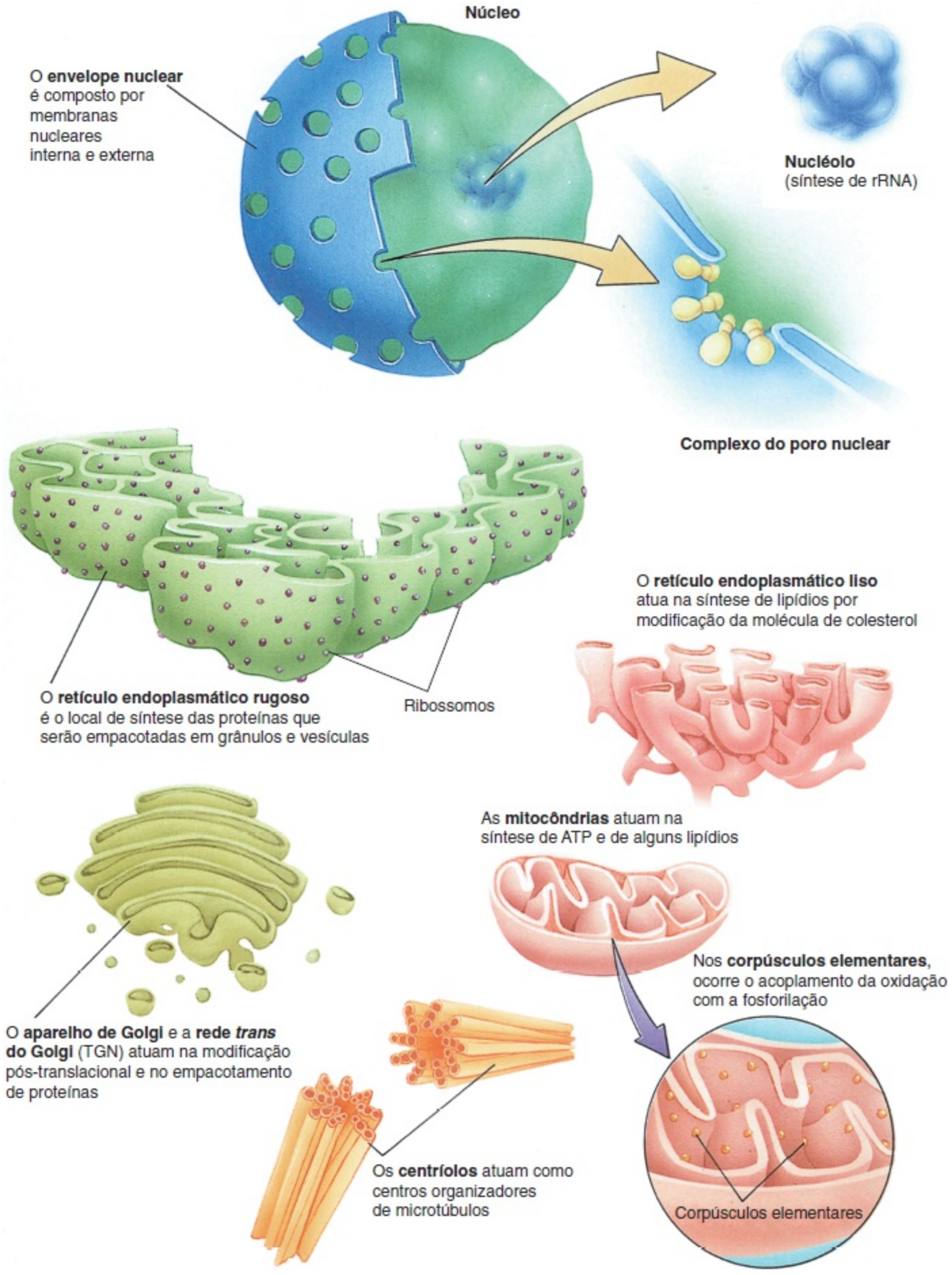
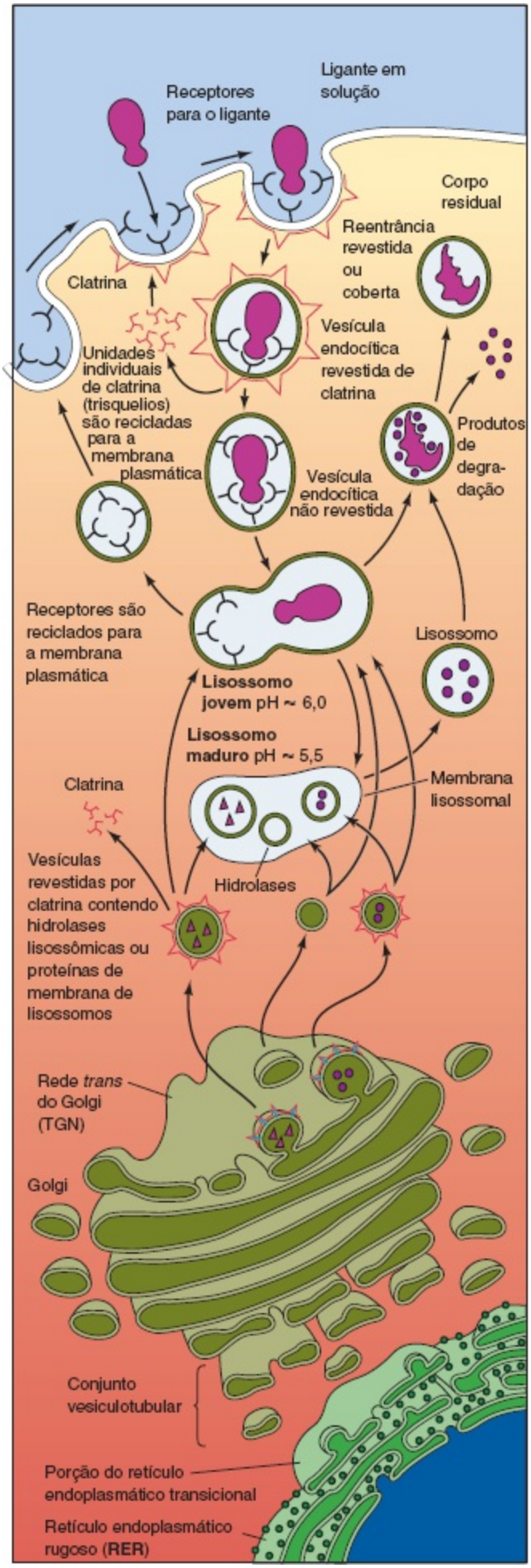


Ilustração 1.3 • A membrana e seu trânsito



Moléculas sinalizadoras se ligam a **receptores** (proteínas integrais), inseridas na membrana celular, e iniciam uma sequência específica de respostas. Os receptores tornam possível a endocitose de uma concentração muito maior de ligantes, o que não seria possível de outra maneira. Esse processo, **endocitose mediada por receptor**, envolve a formação de **vesículas endocíticas revestidas por clatrina**. Uma vez dentro da célula, a vesícula solta seu revestimento de clatrina e se mistura com um endossomo jovem (pH ≅ 6), em que os receptores são desacoplados dos ligantes. Os receptores são transportados dos endossomos jovens para um sistema de vesículas tubulares, conhecidas como **endossomos de reciclagem**, para que os receptores sejam enviados novamente para a membrana celular.

Por meio de corpos multivesiculares, o ligante é transferido dos endossomos jovens para outro sistema de vesículas, os endossomos maduros, localizados mais profundamente no citoplasma. Os **endossomos maduros** são mais ácidos (pH ≅ 5,5), e, neles, o ligante começa a ser degradado; tais endossomos recebem hidrolases e membranas lisossômicas; é provável que, dessa maneira, os endossomos maduros sejam transformados em lisossomos (pH ≅ 5,0). As enzimas hidrolíticas dos lisossomos degradam o ligante, liberando as substâncias úteis para serem usadas pela célula, enquanto o remanescente não digerível do ligante pode permanecer no citoplasma em vesículas denominadas **corpos residuais**.

Ilustração 1.4 • Síntese proteica e exocitose



Subunidade ribossomal menor

Sítio A
Sítio P
Sítio E
mRNA

Subunidade ribossomal maior

Assim que o **mRNA** entra no citoplasma, ele se associa à **subunidade menor** de um ribossomo. A subunidade menor tem um sítio de ligação para o mRNA, assim como três sítios de ligação (A, P e E) para tRNA. Uma vez completado o processo de iniciação, o **códon de inicialização** (AUG que codifica o aminoácido metionina) é reconhecido, e o **tRNA iniciador** (que carrega uma molécula de metionina) liga-se ao **sítio P**. A seguir, a subunidade maior do ribossomo se liga, e a síntese proteica se inicia.

tRNA

Aminoácido

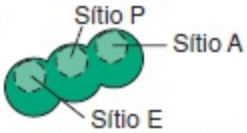
O próximo códon é reconhecido pelo tRNA acilado apropriado, que então se liga ao **sítio A**.

A metionina é desacoplada do tRNA iniciador (no sítio P), e uma **ligação peptídica** é formada entre os dois aminoácidos, resultando em um dipeptídio.

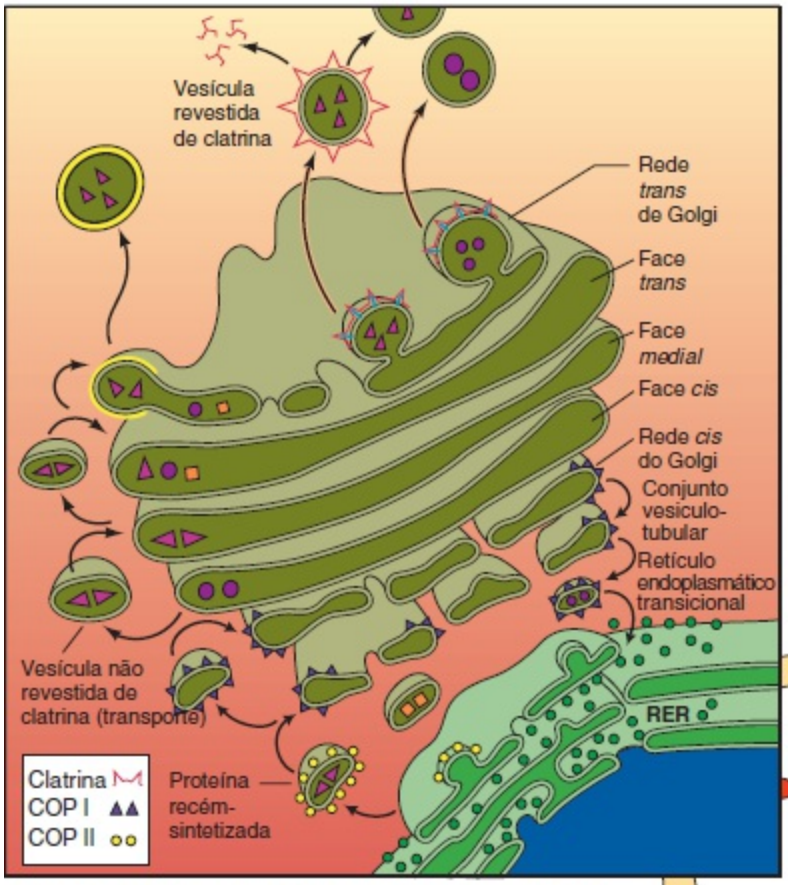
O tRNA iniciador se desloca para o sítio E, e o tRNA com o dipeptídio para o sítio P, deixando o sítio A vazio. Quando o sítio A é ocupado por uma nova molécula de aminoacil-tRNA, o tRNA iniciador sai do sítio E, o mRNA percorre uma distância de um códon (três nucleotídios), e o novo aminoácido do aminoacil-tRNA forma uma ligação peptídica com o **dipeptídio**. Os dois tRNA se deslocam para os sítios E e P, e o ciclo continua.

Após a **partícula de reconhecimento de sinalização** se ligar à proteína sinal totalmente sintetizada, o **polissomo** inteiro ancora na membrana do RER, na qual um **canal** se abre, de modo que a cadeia da proteína sendo formada pode entrar na cisterna do RER.

Uma vez terminada a síntese da proteína, as duas



subunidades ribossomais abandonam o RER e retornam ao citosol.



A proteína recém-sintetizada é modificada no RER por **glicosilação**, assim como pela formação de ligações dissulfeto, que transformam a proteína linear em uma proteína **globular**. As proteínas são transportadas para as porções do retículo endoplasmático transicional, de onde elas são liberadas para o conjunto vesiculotubular através das vesículas revestidas com COP II. As proteínas são enviadas para a rede *cis* do Golgi em vesículas revestidas de COP I para processamento adicional. A **fosforilação** das proteínas ocorre na face *cis*. Os **radicais de manose** não fosforilados são removidos no compartimento medial. As modificações finais ocorrem na face *trans* do Golgi. As proteínas modificadas são transportadas do aparelho de Golgi para a **rede *trans* do Golgi** (TGN), para empacotamento e separação. As enzimas lisossômicas e proteínas de **secreção regulada** saem da TGN no interior de vesículas revestidas de **clatrina**. As proteínas de **membrana** e proteínas de **secreção não regulada** são empacotadas em vesículas não revestidas de clatrina.

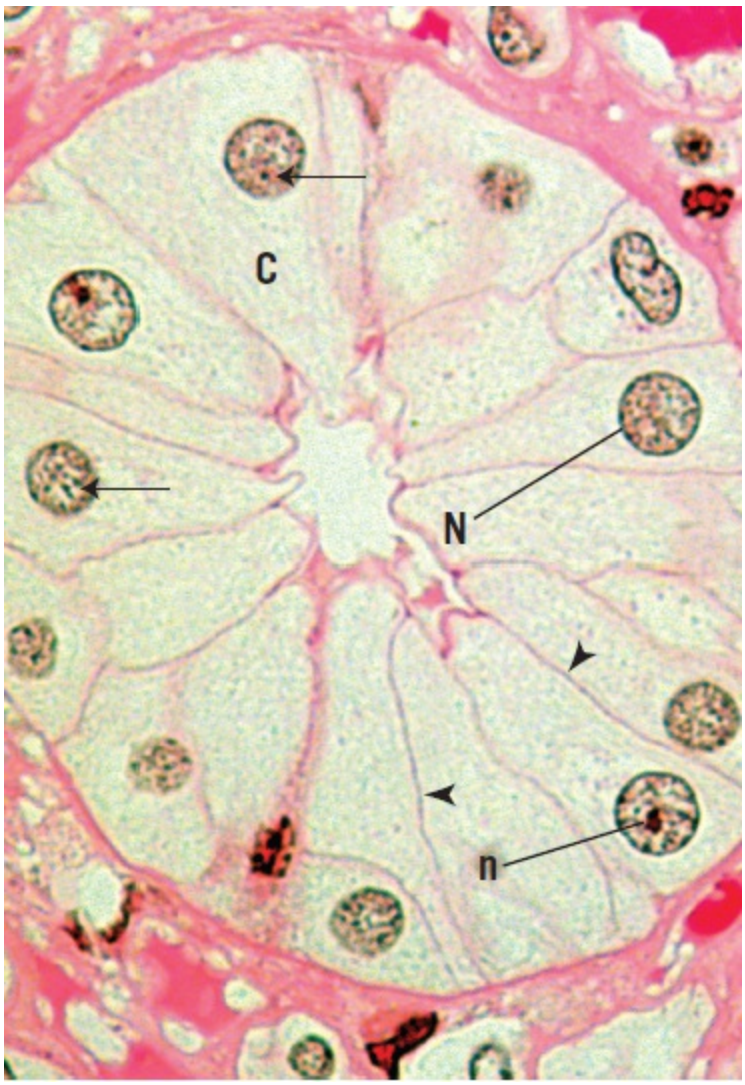


Figura 1 **Células. Macaco. Secção em resina plástica. 1.323X.**

A célula típica é uma estrutura revestida por membrana que contém um **núcleo** (N) e **citoplasma** (C). Embora a membrana celular seja fina demais para ser visualizada com microscópio óptico, o contorno da célula corresponde ao local da membrana celular (*pontas de seta*). Observe que o contorno das células mostradas tem o formato aproximado de um retângulo; se visualizadas em três dimensões, essas células seriam consideradas como altas, de formato cúbico, com um núcleo localizado centralmente. O **nucléolo** (n) é claramente visível, assim como os grânulos de cromatina (*setas*) que estão dispersos junto à periferia do núcleo e espalhados pelo nucleoplasma.

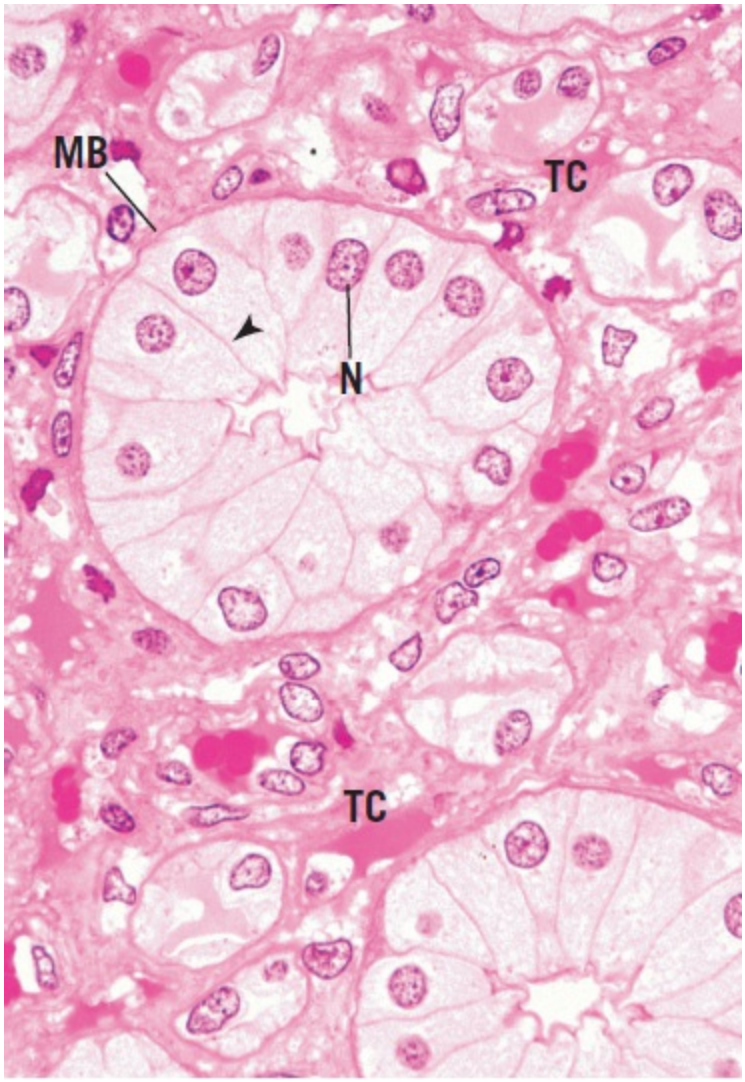


Figura 2 **Células. Macaco. Secção em resina plástica. 540x.**

As células podem ser altas e delgadas, como as dos ductos coletores dos rins. Seus **núcleos** (N) estão localizados na porção basal, e suas membranas celulares laterais (*ponta de seta*) estão bem delineadas. Como essas células são epiteliais, elas estão separadas dos **elementos do tecido conjuntivo** (TC) por uma **membrana basal** (MB).

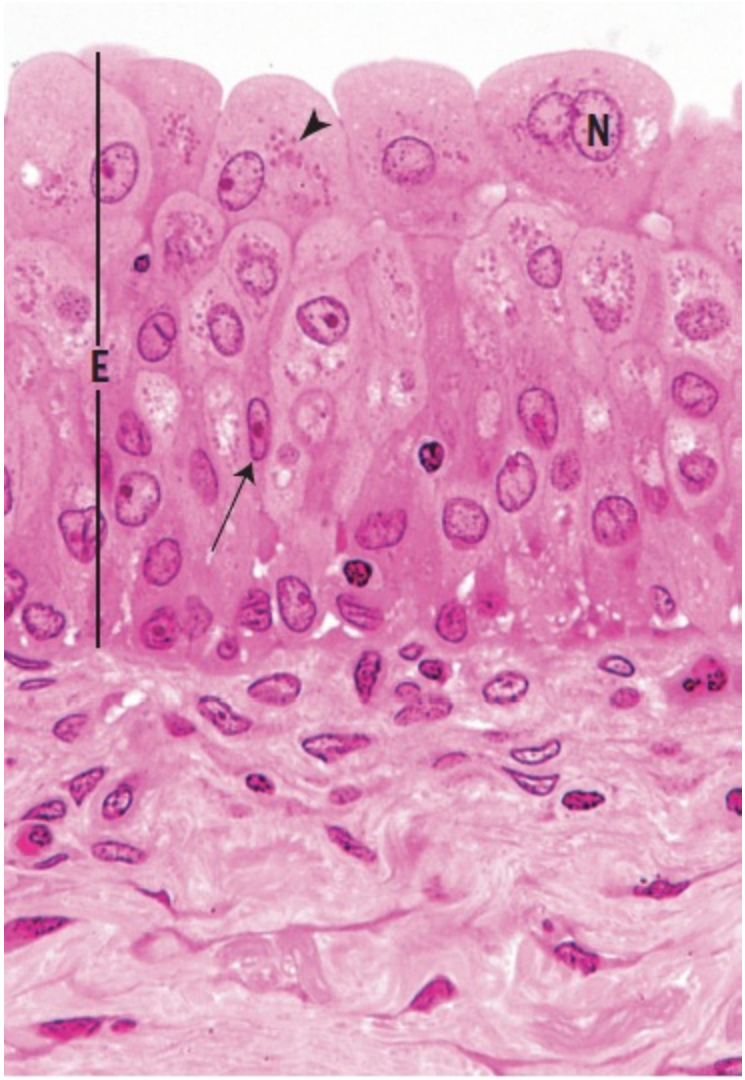


Figura 3 **Células. Macaco. Secção em resina plástica. 540x.**

As células do organismo têm tamanhos e formatos variados. Observe que o **epitélio** (E) que reveste o lúmen da bexiga é composto por várias camadas; a mais superficial é constituída de células grandes com formato de abóbada, em alguns casos, contendo dois **núcleos** (N). Os grânulos localizados no citoplasma (*ponta das setas*) são depósitos de glicogênio; as células mais profundas do epitélio são alongadas e estreitas, e seus núcleos (*seta*) estão localizados na sua região mais alargada.

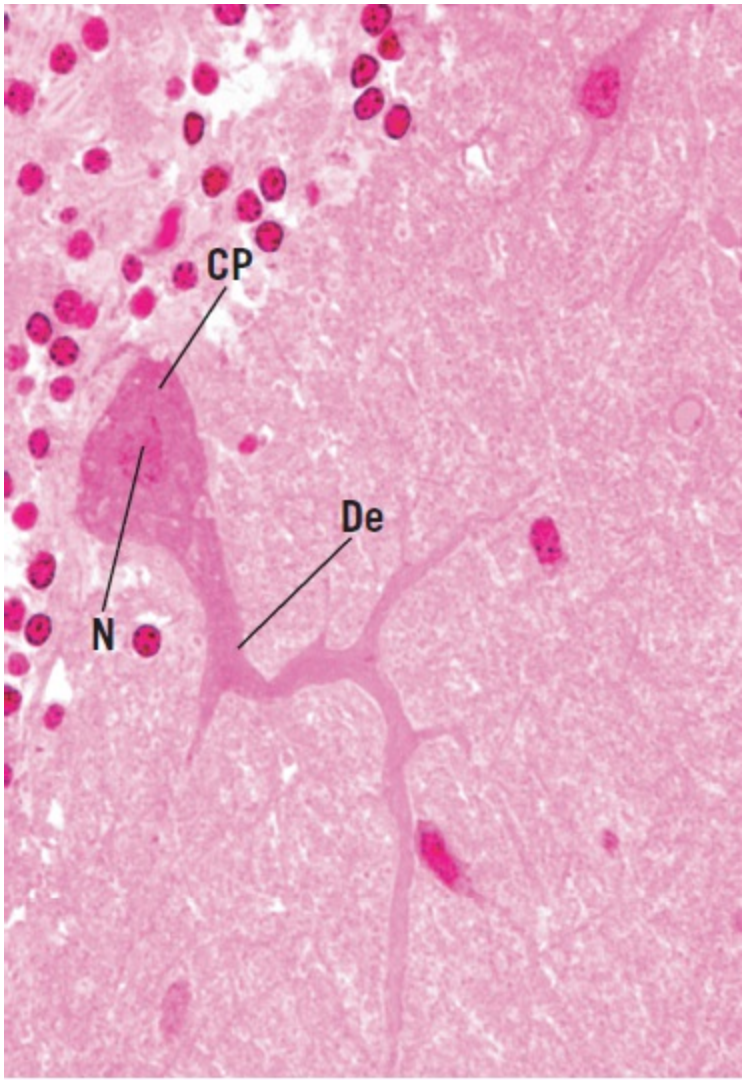
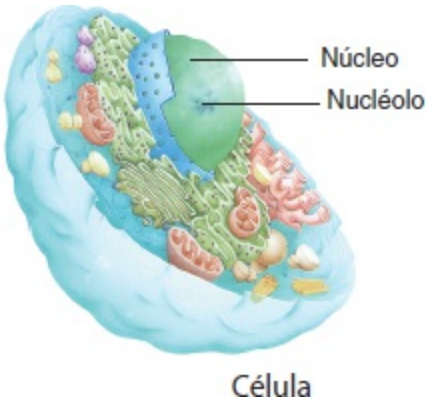


Figura 4 Células. Macaco. Secção em resina plástica. 540x.

Algumas células apresentam morfologia bastante incomum, como exemplificado pela **célula de Purkinje** (CP) do cerebelo. Observe que o **núcleo** (N) da célula está localizado na porção mais volumosa da célula, conhecida como corpo celular ou pericárdio. A célula tem vários prolongamentos citoplasmáticos, **dendritos** (De) e axônio. Essa célula nervosa integra as numerosas informações que recebe a partir de outras células desse tipo, que fazem sinapse com ela.



Legenda	
C	Citoplasma
CP	Célula de Purkinje

De	Dendrito
E	Epitélio
MB	Membrana basal
n	Nucléolo
N	Núcleo
TC	Tecido conjuntivo

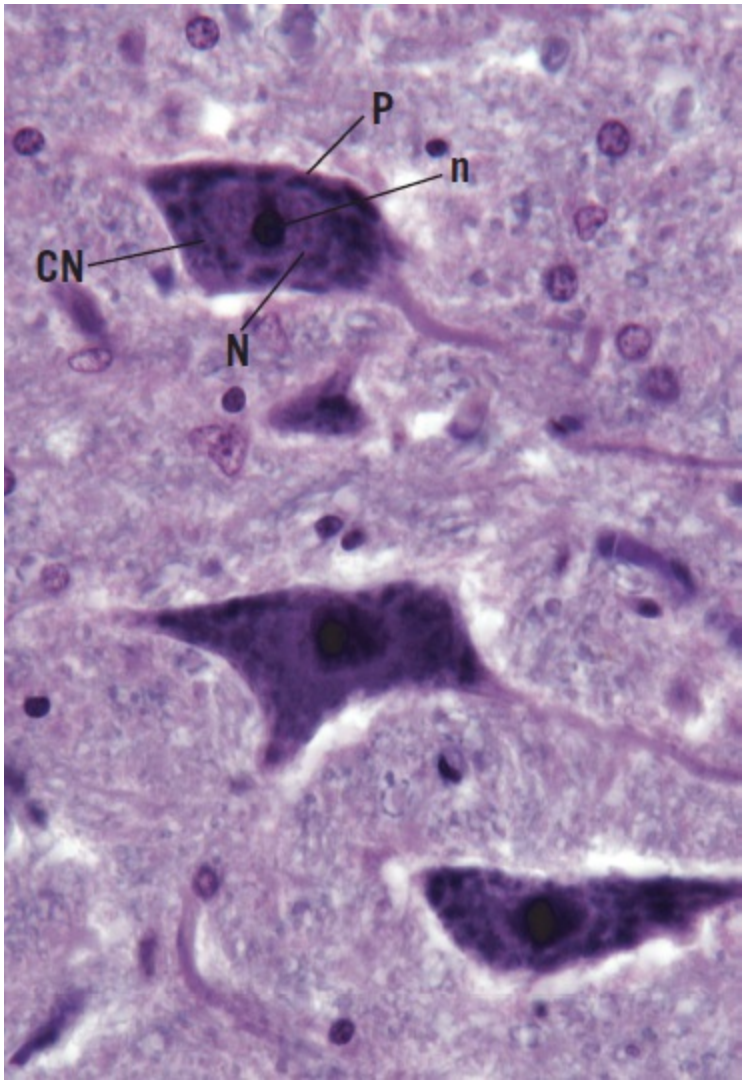


Figura 1 Núcleo e corpúsculos de Nissl. Medula espinal. Secção de parafina. 540x.

Os neurônios motores da medula espinal são multipolares, pois apresentam numerosos prolongamentos que surgem de um corpo celular (ou *pericário*) volumoso (P), o qual contém o **núcleo** (N) e várias organelas. Observe que o núcleo apresenta um **nucléolo** (n) grande, bastante corado. O citoplasma também dispõe de várias estruturas muito coradas, conhecidas como **corpúsculos de Nissl** (CN); a partir da microscopia eletrônica, verificou-se que esses corpúsculos são áreas de RER. Sua coloração muito intensa se deve à existência do ácido ribonucleico dos ribossomos existentes na superfície do RER.

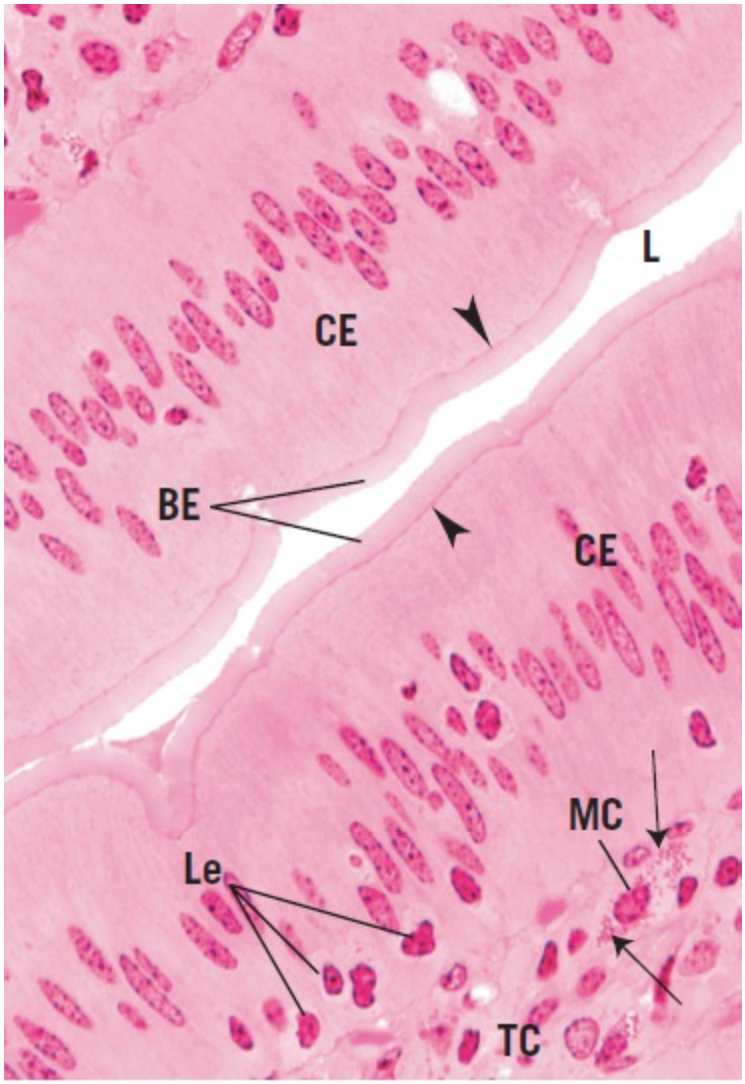


Figura 2 Produtos de secreção. Mastócito. Macaco. Secção em resina plástica. 540x.

O **tecido conjuntivo** (TC) subjacente ao revestimento epitelial do intestino delgado apresenta grande quantidade de **mastócitos** (MC). Os grânulos (*setas*) dos mastócitos estão distribuídos por todo o seu citoplasma e são liberados ao longo de toda a periferia da célula; esses pequenos grânulos contêm histamina e heparina, assim como outras substâncias. Observe que as **células epiteliais** (CE) são altas e colunares; **leucócitos** (Le) estão migrando pelos espaços intercelulares para o **lúmen** (L) do intestino. As *pontas de seta* apontam barras terminais, que são junções entre as células epiteliais; foi demonstrado por meio de microscopia eletrônica que a **borda em escova** (BE) é um conjunto de microvilosidades.

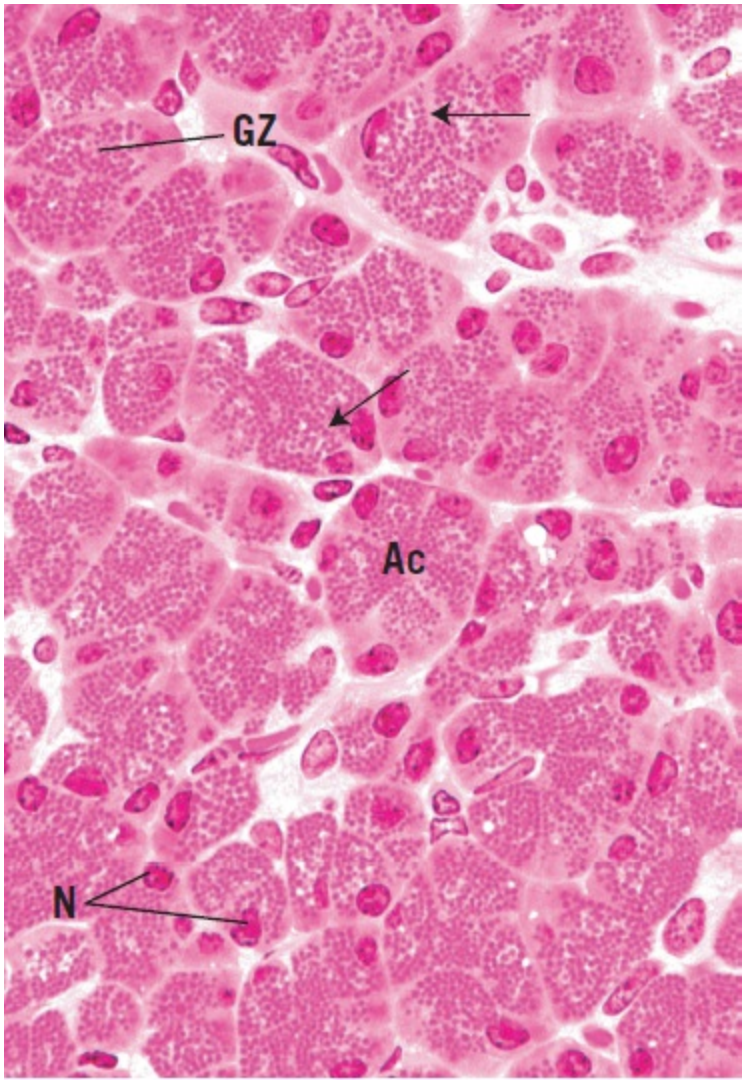


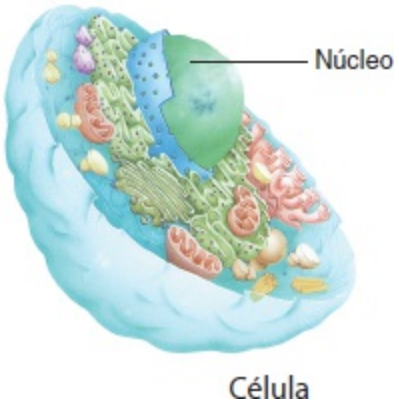
Figura 3 **Grânulos de zimogênio. Pâncreas. Macaco. Secção plástica. 540x.**

A porção exócrina do pâncreas produz enzimas necessárias para a digestão dos alimentos ingeridos. Tais enzimas são armazenadas pelas células pancreáticas sob a apresentação de **grânulos de zimogênio** (GZ) até serem liberadas pela ação hormonal. Observe que as células parenquimatosas estão organizadas em agrupamentos chamados **ácinos** (Ac), que têm um lúmen central para o qual os produtos secretores são liberados. Observe que os grânulos de zimogênio são armazenados na região apical da célula, distante do **núcleo** (N) localizado na região basal de cada célula. As *setas* indicam as membranas celulares laterais de células adjacentes de um ácino.



Figura 4 Produtos secretores mucosos. Células caliciformes. Intestino grosso. Macaco. Secção em resina plástica. 540x.

As glândulas do intestino grosso contêm **células caliciformes** (cc), as quais produzem uma grande quantidade de secreção mucosa, agindo como lubrificante para o movimento do resíduo compacto da digestão. Cada célula caliciforme tem uma porção apical mais volumosa, a teca (T), que contém o produto secretório da célula. A base da célula é estreita e abriga o **núcleo** (N), assim como as organelas necessárias para a síntese do muco – a saber, RER e o aparelho de Golgi. As *setas* indicam as membranas celulares laterais de células caliciformes adjacentes.



Legenda	
Ac	Ácino

BE	Borda em escova
cc	Célula caliciforme
CE	Célula epitelial
CN	Corpúsculo de Nissl
GZ	Grânulo de zimogênio
L	Lúmen
Le	Leucócito
MC	Mastócito
N	Núcleo
n	Nucléolo
P	Pericário
T	Teca
TC	Tecido conjuntivo

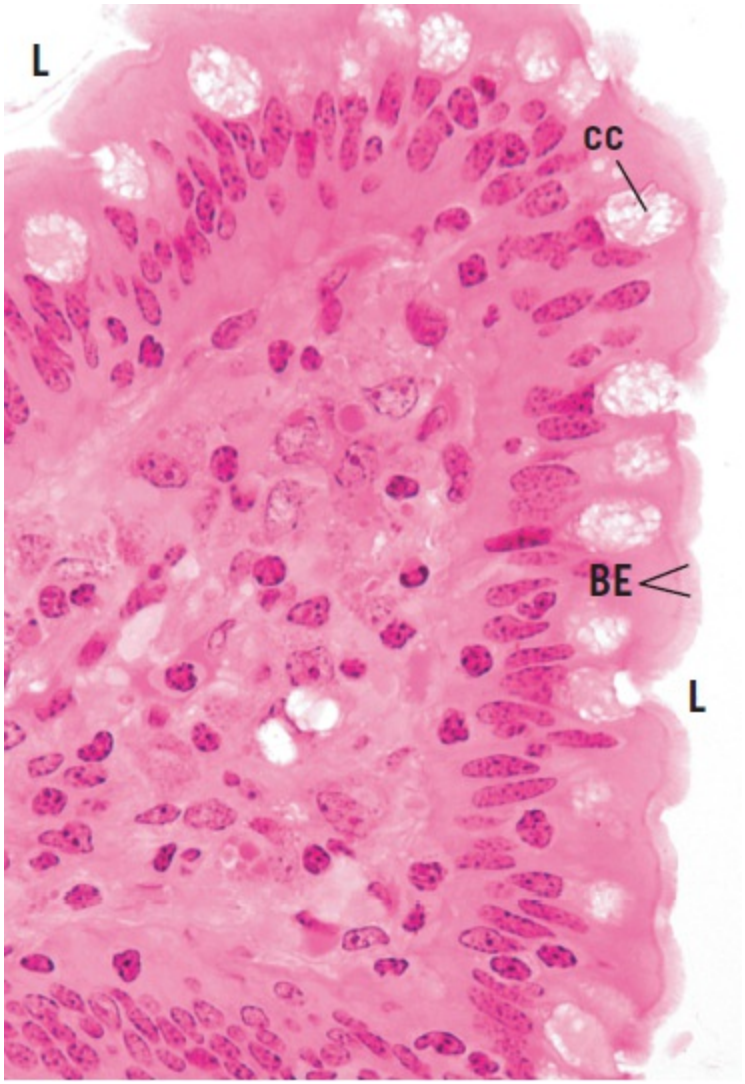


Figura 1 **Borda em escova. Intestino delgado. Macaco. Secção em resina plástica. 540x.**

As células que revestem o **lúmen** (L) do intestino delgado têm formato colunar; dentre essas células, há várias **células caliciformes** (cc) produtoras de muco; a função das células colunares é a absorção do alimento digerido pela sua superfície apical livre. Para aumentar a área de sua superfície livre, essas células têm uma **borda em escova** (BE), que a microscopia eletrônica demonstrou que são microvilosidades – prolongamentos curtos e estreitos, como se fossem dedos de citoplasma cobertos por membrana plasmática. Cada microvilosidade é revestida externamente por uma camada de glicocálice, que também contém enzimas digestivas. O centro da microvilosidade contém filamentos de actina dispostos longitudinalmente, assim como outras proteínas associadas.



Figura 2 **Cílios. Tuba uterina. Macaco. Secção em resina plástica. 540x.**

O revestimento da tuba uterina é formado por dois tipos de células epiteliais: células que contêm vesículas na superfície – **células com botões** (cb) –, que provavelmente produzem nutrientes necessários para a sobrevivência dos gametas; e **células ciliadas** (CC) menos coradas. Os cílios (*setas*) são prolongamentos longos, móveis, em forma de dedos, constituídos de membrana apical da célula e de citoplasma; transportam substâncias ao longo da superfície celular. O centro do cílio, como pode ser observado pela microscopia eletrônica, contém o axonema, composto por microtúbulos dispostos em uma configuração característica de nove pares que circundam um par central de microtúbulos individuais.

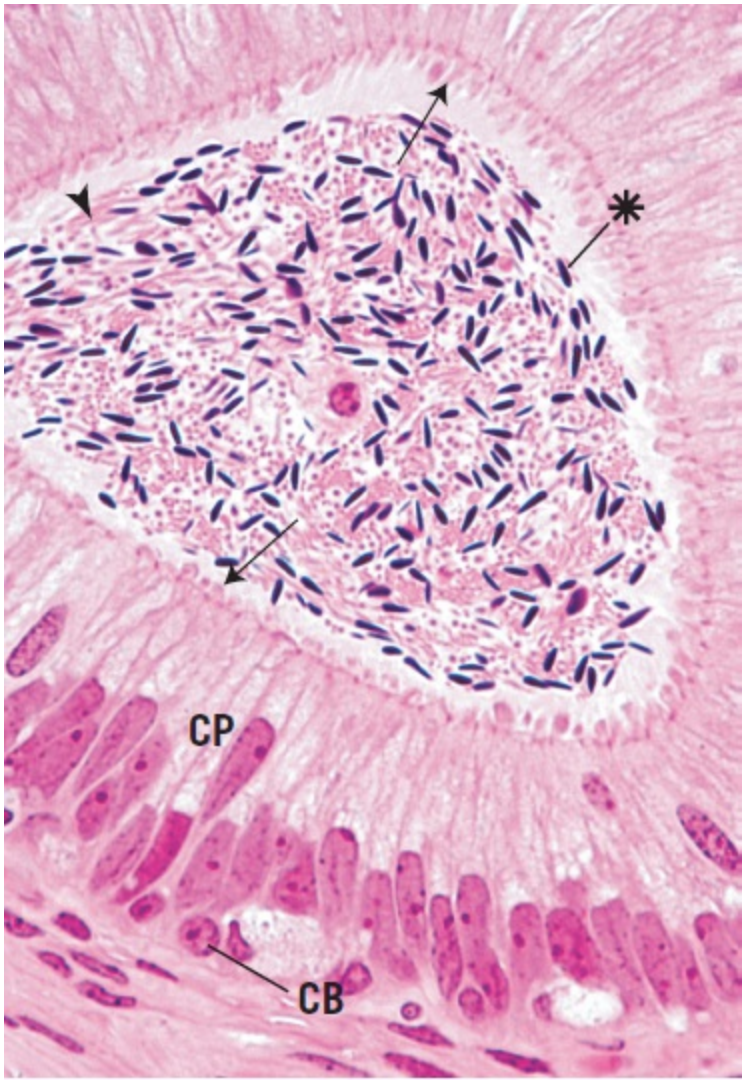


Figura 3 **Estereocílios. Epidídimo. Macaco. Secção em resina plástica. 540x.**

O revestimento do epidídimo é constituído de **células principais** (CP), altas, colunares, e **células basais** (CB) curtas. As células principais contêm estereocílios longos (*setas*) que se projetam para o lúmen. Acreditava-se que os estereocílios fossem estruturas longas, imóveis, semelhantes a cílios; no entanto, estudos com microscopia eletrônica demonstraram que, na verdade, são longas microvilosidades que se ramificam e também se agrupam umas com as outras. A função dos estereocílios no epidídimo é desconhecida. O lúmen é ocupado por vários espermatozoides, cujas cabeças muito coradas (*asterisco*) e flagelos pouco corados (*ponta de seta*) são de fácil percepção. Os flagelos são estruturas muito longas, semelhantes a cílios, usados pela célula para propulsão.

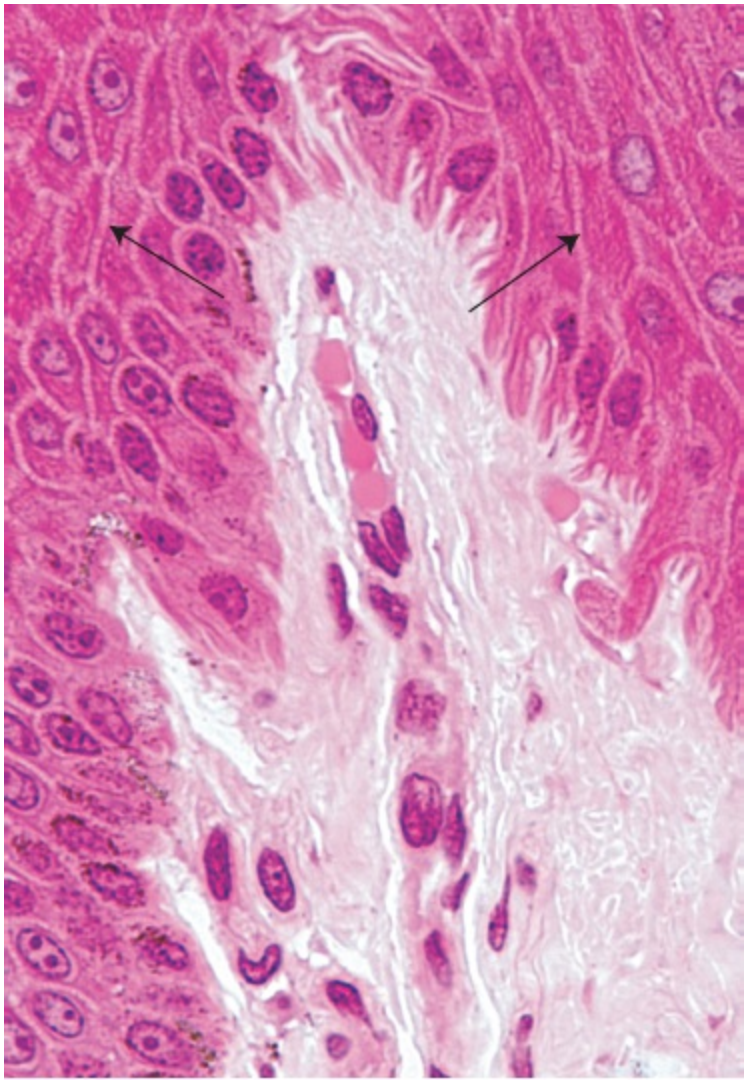
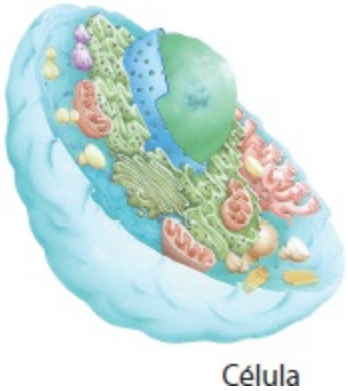


Figura 4 Pontes intercelulares. Pele. Macaco. Seção plástica. 540x.

A epiderme da pele espessa é constituída de várias camadas de células, uma das quais é o estrato espinhoso evidente nessa fotomicrografia. As células dessa camada têm pequenos prolongamentos curtos e grossos, com formato de dedos, que se interdigitam com os prolongamentos das células adjacentes. Antes do advento da microscopia eletrônica, acreditava-se que essas pontes intercelulares (*setas*) representassem continuidades citoplasmáticas entre as células vizinhas; no entanto, atualmente, sabe-se que tais processos servem apenas como regiões da formação de desmossomos, de modo que as células possam aderir umas às outras.



Legenda	
BE	Borda em escova
cb	Célula com botões

CB	Célula basal
cc	Célula caliciforme
CC	Célula ciliada
CP	Célula principal
L	Lúmen

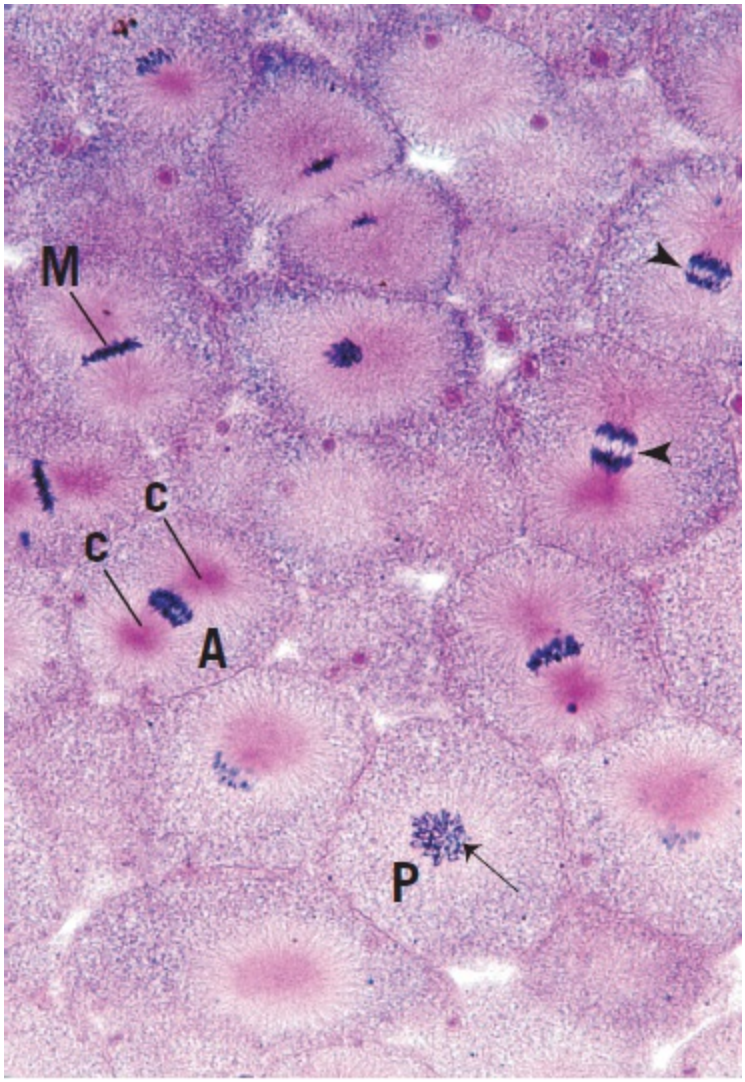


Figura 1 Mitose. Blástula de peixe. Secção de parafina. 270x.

Esta fotomicrografia da blástula de peixe mostra diferentes estágios de mitose. O primeiro estágio mitótico, **prófase** (P), apresenta os cromossomos curtos, com formato de fitas (*seta*) no centro da célula; não há mais a membrana nuclear. Durante a **metáfase** (M), os cromossomos se alinham no plano equatorial da célula. Os cromossomos começam a migrar para os polos opostos da célula na **anáfase** inicial (A) e, à medida que a anáfase progride (*pontas de seta),* continuam a se afastar cada vez mais. Observe as regiões mais coradas, os **centríolos** (c), para onde os cromossomos migram.

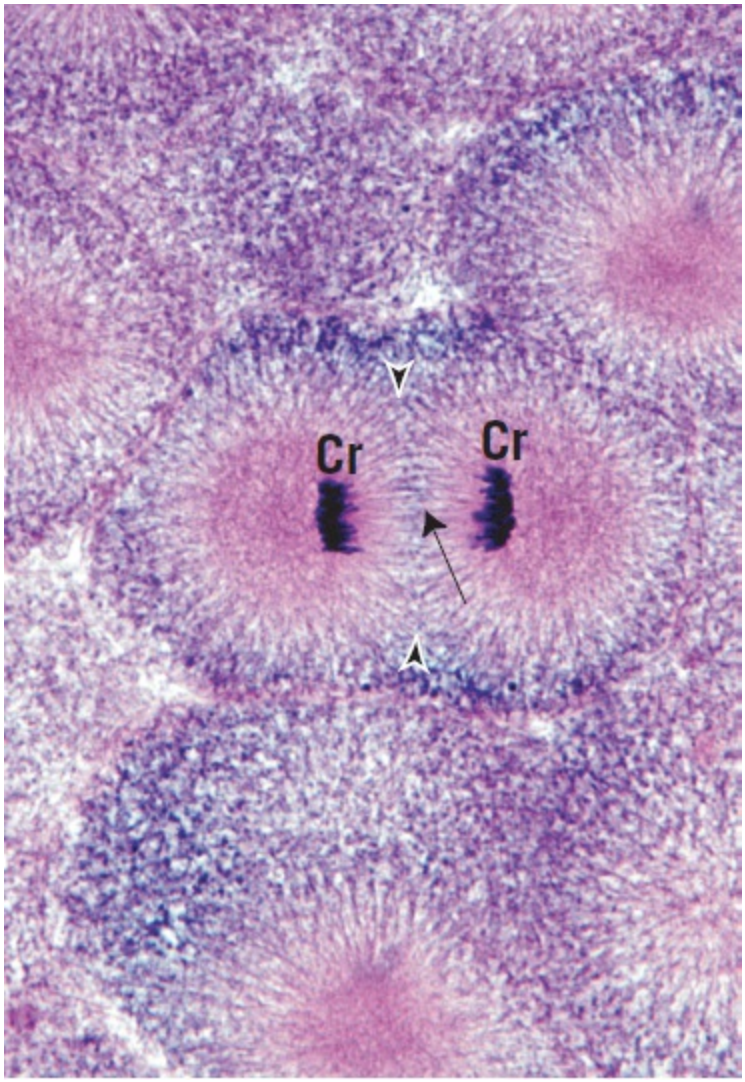


Figura 2 **Mitose. Blástula de peixe. Secção de parafina. 540x.**

Durante o início da telófase da divisão mitótica, os **cromossomos** (Cr) alcançam os polos opostos da célula. A membrana celular sofre constrição para separar a célula em duas novas células-filhas, formando um sulco de clivagem (*pontas de seta*). O aparelho do fuso é visível como linhas paralelas horizontais (seta), que acabam formando corpo intermediário. À medida que a telófase progride, os cromossomos das duas novas células-filhas se desenrolam e a membrana nuclear e os nucléolos se restabelecem.

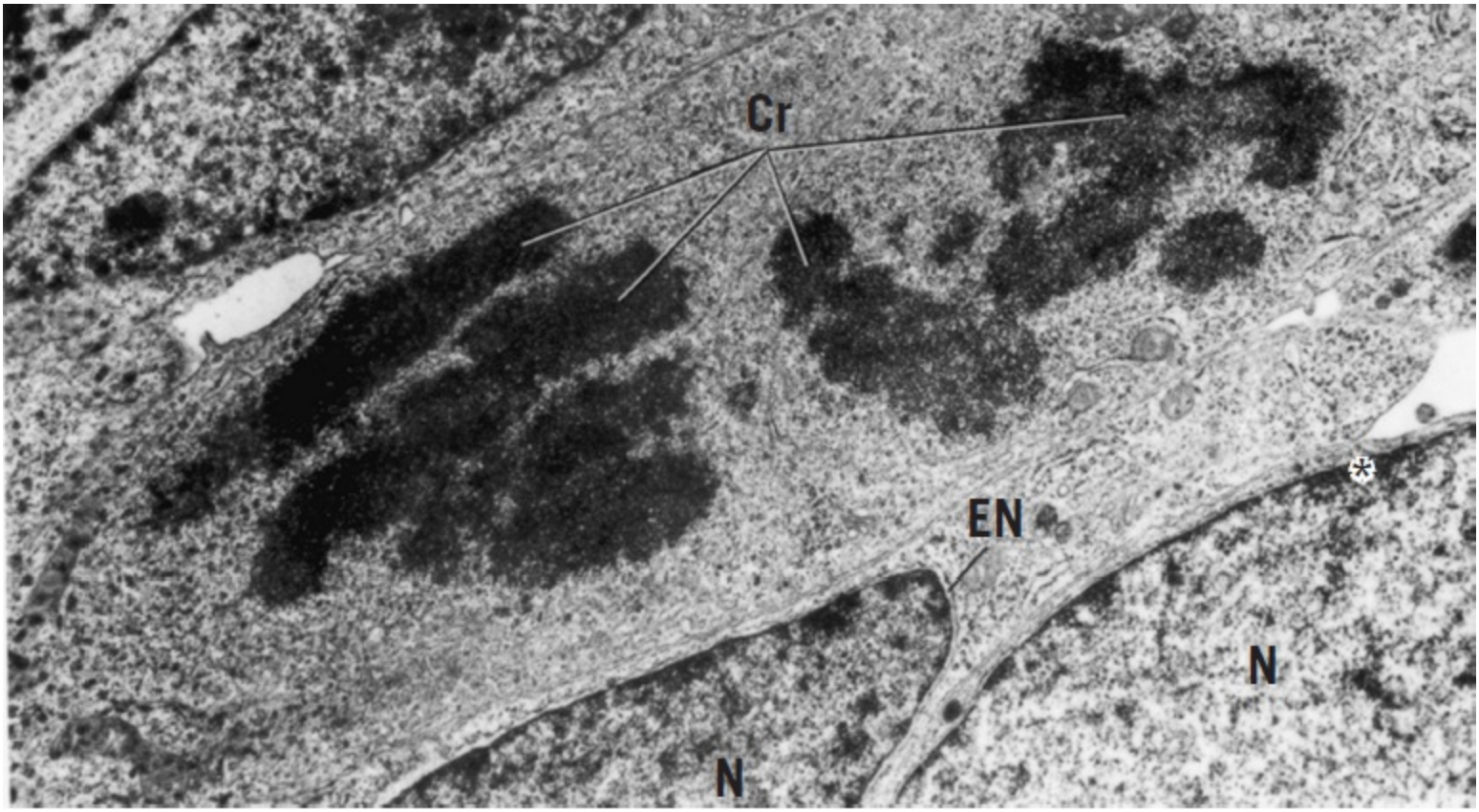


Figura 3 Mitose. Camundongo. Microscopia eletrônica. 9.423x.

O tecido neonatal é caracterizado por atividade mitótica, por meio da qual numerosas células estão proliferando. Observe que o **núcleo** (N) em interfase tem um típico **envelope nuclear** (EN), cromatina perinuclear (*asterisco),* nucléolo e poros nucleares. Uma célula que está passando pela etapa mitótica do ciclo celular perde sua membrana nuclear e nucléolo, enquanto seus **cromossomos** (Cr) passam a ser bem visíveis. Esses cromossomos não estão mais alinhados na placa equatorial, mas estão migrando para polos opostos, indicando que essa célula está entre os estágios iniciais e intermediários da anáfase. Observe a existência de organelas citoplasmáticas, como mitocôndrias, RER e aparelho de Golgi.

Legenda	
A	Anáfase
c	Centríolo
Cr	Cromossomo
EN	Envelope nuclear
M	Metáfase
N	Núcleo
P	Prófase

Prancha 1.5 • Uma célula típica, microscopia eletrônica

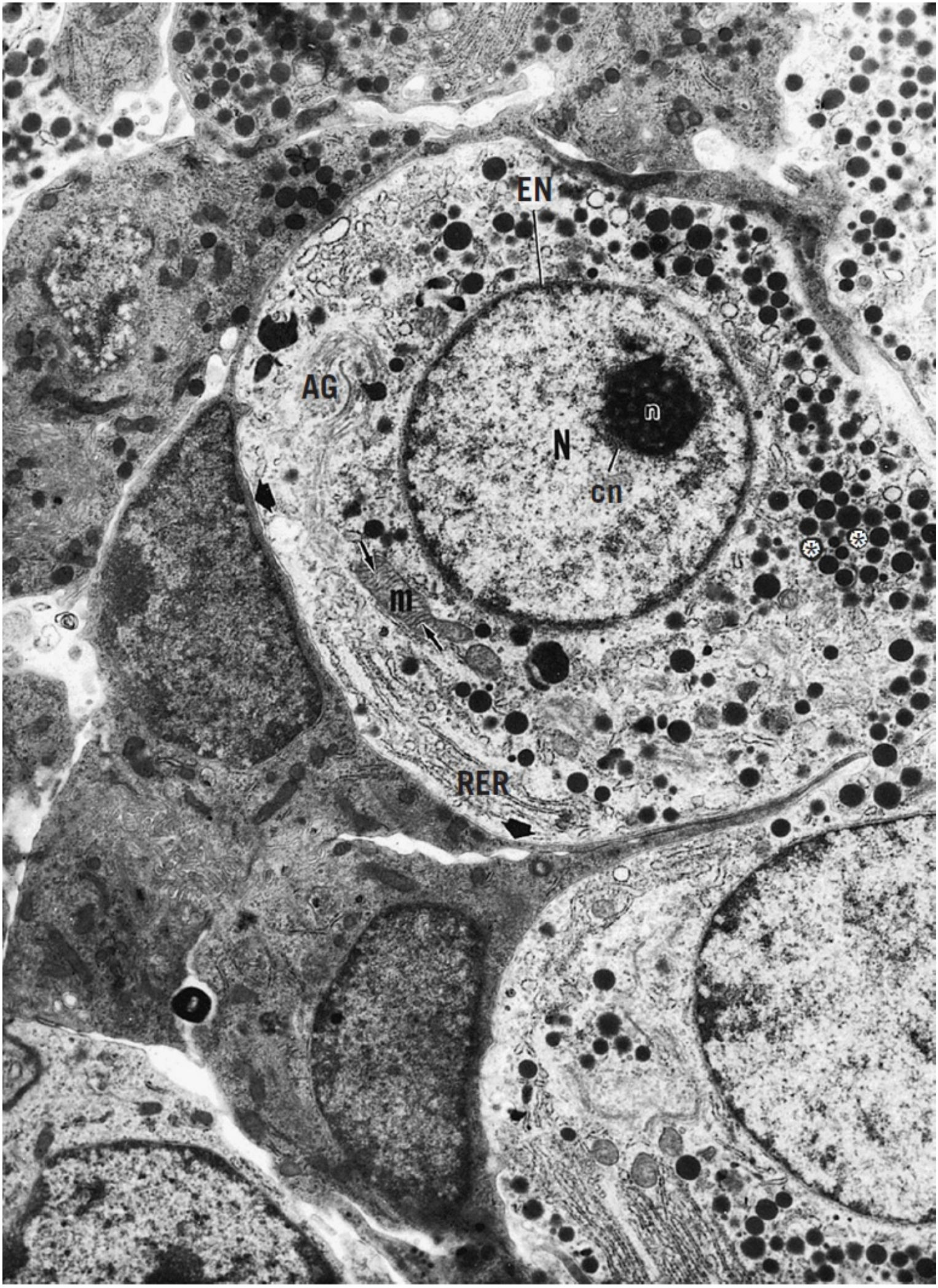
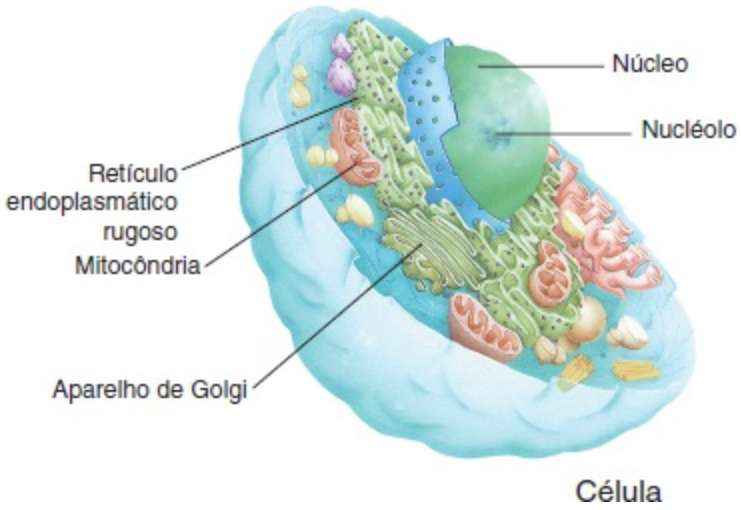

EN
AG
N
n
cn
m
RER

Figura 1 Célula típica. Pituitária. Rato. Microscopia eletrônica. 8.936x.

As células gonadotróficas da glândula pituitária são um excelente exemplo de célula típica, visto que elas contêm muitas das organelas citoplasmáticas encontradas na maioria das células. O citoplasma é delimitado por uma membrana celular (*pontas de seta*) que pode ser bem observada, especialmente nos locais em que ele se aproxima da membrana plasmática das células eletrodensas adjacentes. As **mitocôndrias** (m) não são numerosas, mas podem ser facilmente identificadas, especialmente nas secções longitudinais, uma vez que suas cristas (*setas*) estão dispostas de maneira característica. Como essa célula fabrica ativamente um produto secretor que deve ser empacotado e liberado para fora da célula, ela tem um **aparelho de Golgi** (AG) bem desenvolvido, posicionado próximo do **núcleo** (N). Observe que o Golgi é formado por várias pilhas de membranas achatadas; além disso, essa célula dispõe de bastante **retículo endoplasmático rugoso** (RER), indicando ativa síntese proteica. O citoplasma também contém produtos secretores (*asteriscos*).

O núcleo é limitado pelo típico **envelope nuclear** (EN), que consiste em uma membrana nuclear com ribossomos aderidos à face externa e em uma membrana nuclear interna. A cromatina periférica e grumos de cromatina estão claramente evidentes, assim como a **cromatina associada ao nucléolo** (cn). A área mais clara dentro do núcleo é o nucleoplasma, que representa o componente fluido do núcleo. O **nucléolo** (n), livremente suspenso no nucleoplasma, tem um aspecto esponjoso, composto de materiais eletrolucentes e eletrodensos. A região eletrodensa é formada pelas porções granulosa e fibrosa, enquanto a região eletrolucente é provavelmente o nucleoplasma no qual o nucléolo está suspenso. (De Stokreef JC, Reifel CW, Shin SH. A possible phagocytic role for folliculo-stellate cells of anterior pituitary following estrogen withdrawal from primed male rats. *Cell Tissue Res* 1986;243:255-261.)



Legenda	
AG	Aparelho de Golgi
cn	Cromatina associada ao nucléolo
EN	Envelope nuclear
m	Mitocôndria
n	Nucléolo
N	Núcleo
RER	Retículo endoplasmático rugoso

Prancha 1.6 • Núcleo e citoplasma, microscopia eletrônica

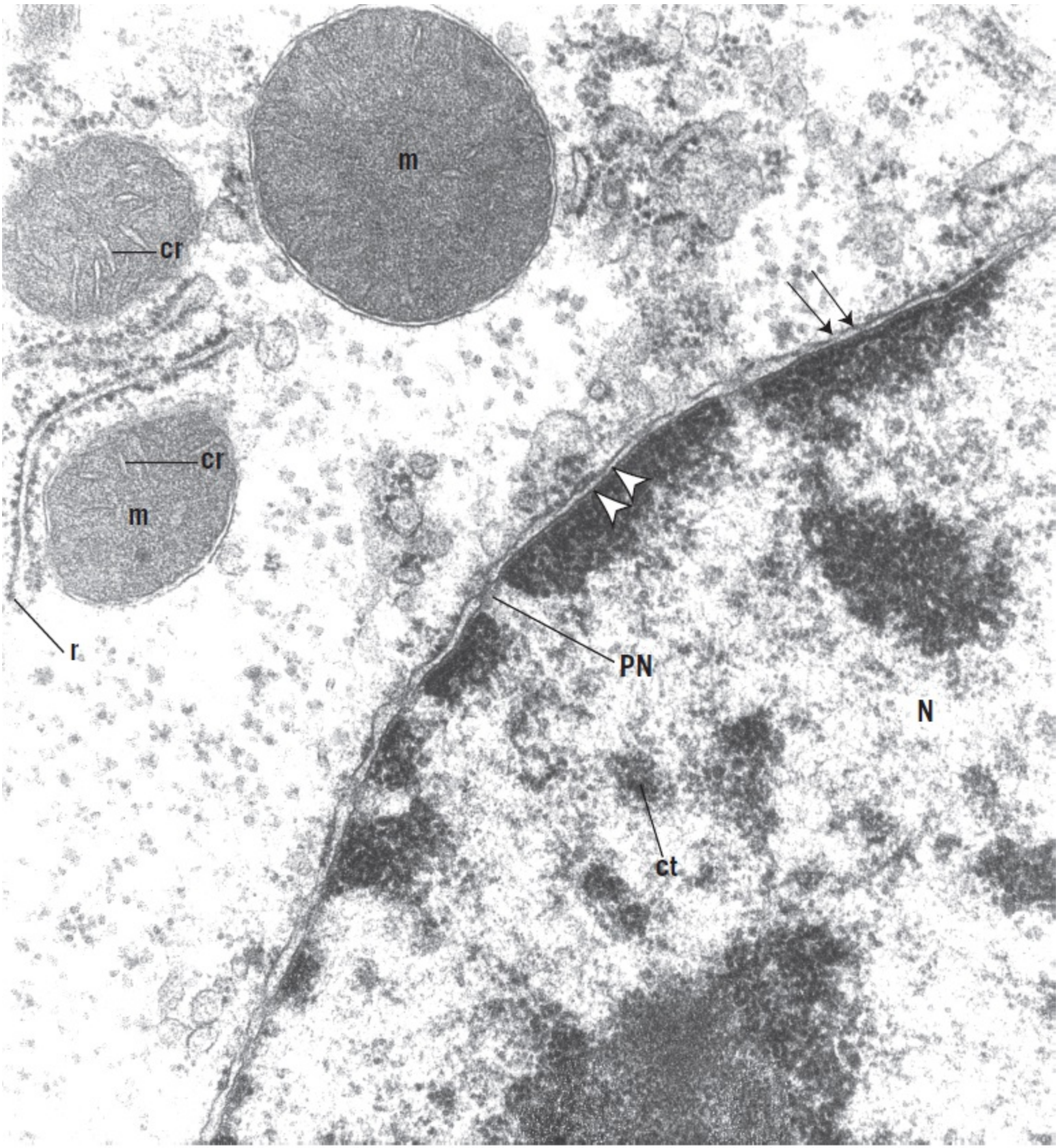


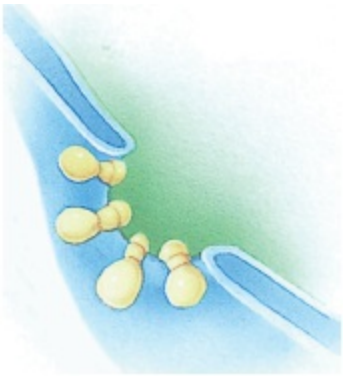
Figura 1 Núcleo e citoplasma. Fígado. Camundongo. Microscopia eletrônica. 44.265x.

O nucleoplasma e a **cromatina** (ct) são muito bem observados no **núcleo** (N) apresentado nesta micrografia eletrônica. Observe que as membranas interna (*pontas de seta*) e externa (*setas duplas*) do envelope nuclear se fundem para formar os **poros nucleares** (PN).

O RER contém inúmeros **ribossomos** (r). Observe a existência de numerosas **mitocôndrias** (m), cuja membrana dupla e **cristas** (cr) estão bem evidentes.



Retículo endoplasmático rugoso



Complexo do poro nuclear

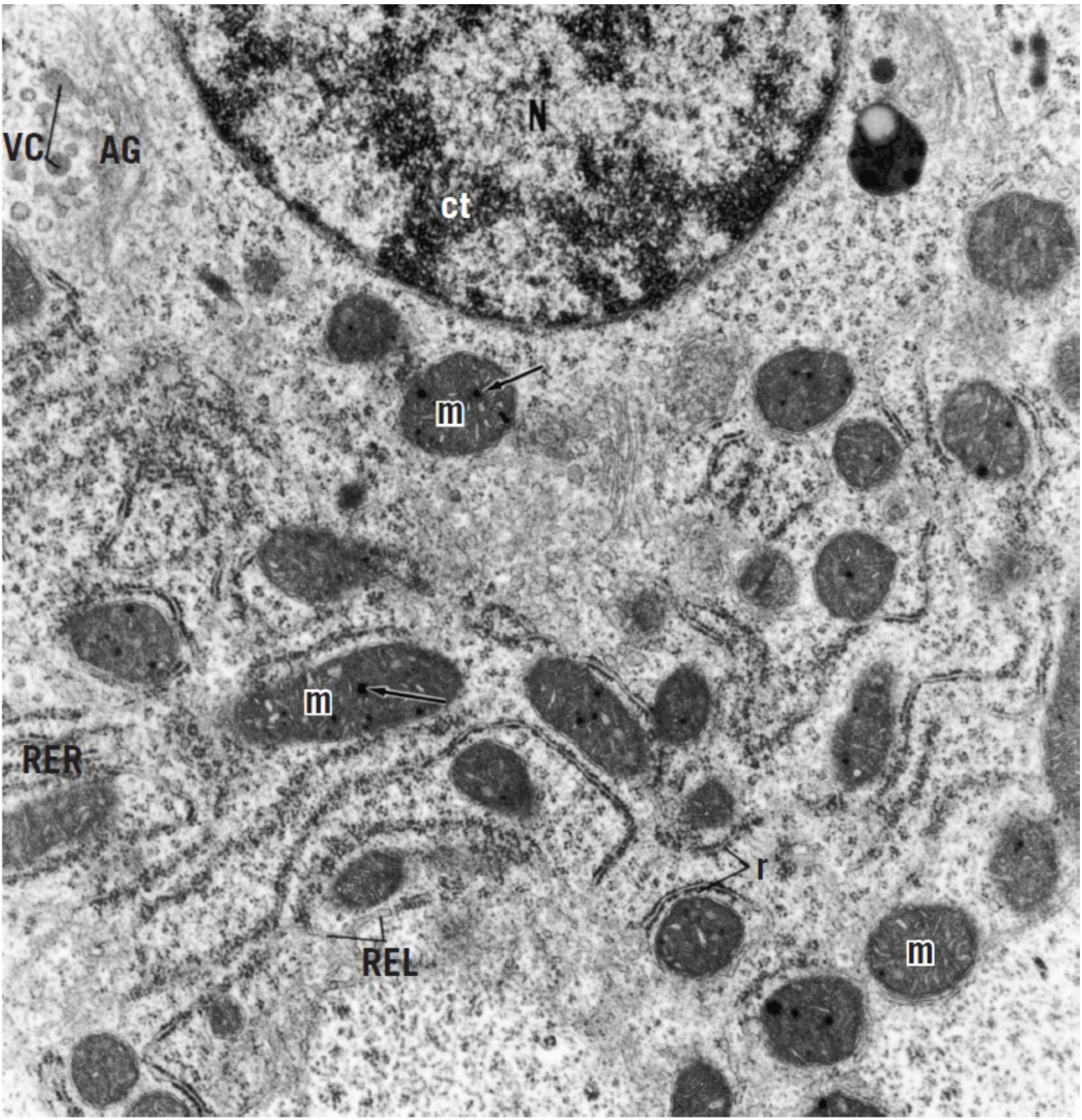


Figura 1 **Núcleo e citoplasma. Fígado. Camundongo. Microscopia eletrônica. 20.318x.**

Esta micrografia eletrônica de uma célula do fígado mostra o núcleo (N), com sua **cromatina** (ct) condensada, assim como muitas organelas citoplasmáticas. Observe que as **mitocôndrias** (m) apresentam grânulos de matriz eletrodensos (*setas*) dispersos na matriz mitocondrial que ocupam os espaços entre as cristas. A área perinuclear mostra o **aparelho de Golgi** (AG) ativamente empacotando material secretor em **vacúolos de condensação** (VC). O **retículo endoplasmático rugoso** (RER) é evidente em virtude dos seus

ribossomos (r), enquanto o **retículo endoplasmático liso** (REL) é menos evidente.



Aparelho de Golgi



Mitocôndria

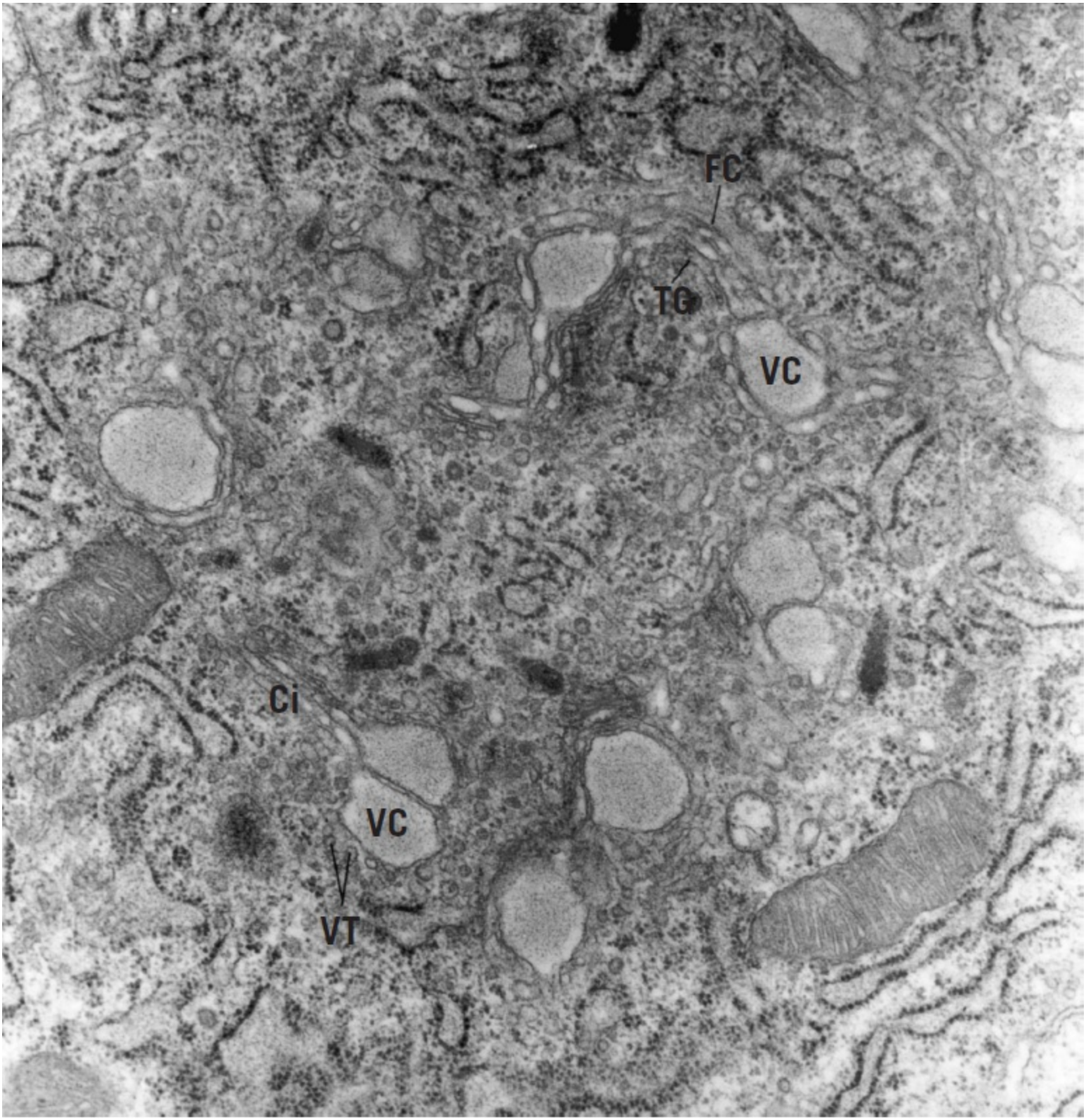


Figura 1 **Aparelho de Golgi. Camundongo. Microscopia eletrônica. 28.588x.**

O extenso aparelho ou complexo de Golgi desta célula secretora apresenta várias **cisternas** (Ci) achatadas e empilhadas. A face convexa do Golgi (face cis) (FC) recebe **vesículas de transferência** (VT) derivadas do RER. A **rede *trans* de Golgi** (TG), côncava, libera **vacúolos de condensação** (VC) que contêm o produto secretor. (De Gartner LP, Seibel W, Hiatt JL *et al.* A fine-structural analysis of mouse molar odontoblast maturation. *Acta Anat (Basel)* 1979;103:16-33.)



Aparelho de Golgi



Mitocôndria



Figura 1 Mitocôndrias. Microscopia eletrônica. 69.500x.

A porção basal desta célula contém várias mitocôndrias. A membrana externa de cada mitocôndria é lisa, enquanto sua membrana interna é pregueada e forma **cristas** (cr), o que é bem evidente na mitocôndria seccionada longitudinalmente.



Mitocôndria

2



Epitélio e Glândulas

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 2.1 Complexo juncional
Ilustração 2.2 Glândula salivar

Tabelas

Tabela 2.1 Classificação dos epitélios
Tabela 2.2 Características das glândulas exócrinas

Pranchas

Prancha 2.1 Epitélios simples e epitélio pseudoestratificado
Figura 1 Epitélio simples pavimentoso. Rim
Figura 2 Epitélios simples pavimentoso e simples cuboide. Rim
Figura 3 Epitélio simples colunar. Macaco.
Figura 4 Epitélio pseudoestratificado colunar ciliado
Prancha 2.2 Epitélios estratificados e epitélio de transição
Figura 1 Epitélio estratificado cuboide. Macaco
Figura 2 Epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado
Figura 3 Epitélio estratificado pavimentoso queratinizado. Pele
Figura 4 Epitélio de transição. Bexiga
Prancha 2.3 Epitélio pseudoestratificado colunar ciliado, microscopia eletrônica
Figura 1 Epitélio pseudoestratificado colunar ciliado. Traqueia de hamster

Prancha 2.4	Junções epiteliais, microscopia eletrônica
Figura 1	Junção em células epiteliais. Humano
Figura 2	Junção em células epiteliais. Zônula de oclusão. Humano
Prancha 2.5	Glândulas
Figura 1	Células caliciformes. Íleo
Figura 2	Células caliciformes. Íleo
Figura 3	Glândula sebácea. Couro cabeludo
Figura 4	Glândulas sudoríparas écrinas. Pele
Prancha 2.6	Glândulas
Figura 1	Glândula serosa tubuloacinosa (alveolar) composta. Pâncreas
Figura 2	Glândulas mucosas tubuloacinosas (alveolares) compostas. Palato mole.
Figura 3	Glândula mista tubuloacinosa (alveolar) composta. Glândula sublingual
Figura 4	Glândula mista tubuloacinosa (alveolar) composta. Glândula submandibular

O tecido epitelial é um dos quatro tecidos básicos do corpo e pode se originar de qualquer uma das três camadas germinativas do embrião. É constituído de células situadas muito próximas entre si, com pouco ou nenhum material extracelular nos espaços extracelulares. Os epitélios formam estruturas achatadas semelhantes a folhetos ou lâminas, que cobrem a superfície corporal e revestem suas superfícies internas, ou então se organizam como elementos secretores, conhecidos como glândulas. Quase sempre, os epitélios e seus derivados são separados dos tecidos conjuntivos subjacentes por uma delgada lâmina acelular, a **membrana basal,** a qual, em geral, é formada por duas regiões: a **lâmina basal** derivada do epitélio e a **lâmina reticular,** derivada do tecido conjuntivo.

Quando visualizada com o microscópio óptico, a delgada estrutura acelular interposta entre um epitélio e o tecido conjuntivo subjacente é conhecida como membrana basal. Nessa mesma estrutura, o microscópio eletrônico mostra três componentes: a lâmina lúcida, a lâmina densa (ambas produzidas pelas células epiteliais) e a lâmina reticular (produzida pelas células do tecido conjuntivo); os dois componentes derivados do epitélio são coletivamente conhecidos como a lâmina basal. Recentemente, muitos investigadores deixaram de usar o termo membrana basal e o substituíram por lâmina basal para as descrições feitas tanto por microscopia óptica como eletrônica. Neste Atlas, continuaremos a usar o termo **membrana basal** para a descrição da microscopia óptica e **lâmina basal** para a descrição da microscopia eletrônica. Além disso, algumas células, como as musculares e as de Schwann, são revestidas por um material acelular semelhante à lâmina basal, e que será chamado de lâmina externa.

Epitélio

Folhetos ou lâminas epiteliais

Os **folhetos** ou **lâminas epiteliais** são avasculares, recebendo seus nutrientes por difusão dos vasos sanguíneos situados no tecido conjuntivo adjacente. Esses folhetos podem:

- Cobrir uma superfície
- Revestir uma cavidade
- Revestir um tubo.

As superfícies cobertas por esses folhetos podem ser secas (como a superfície corporal externa) ou úmidas (como a que reveste o ovário); no entanto, a superfície de todos os epitélios de revestimento interno é úmida (p. ex., os que revestem as cavidades corporais, vasos sanguíneos, sistema digestório).

Os folhetos epiteliais que revestem as grandes cavidades corporais (p. ex., cavidade abdominal, pleural) são chamados de **mesotélios,** enquanto os que revestem os vasos sanguíneos e linfáticos e as câmaras cardíacas são conhecidos como **endotélios.**

Os folhetos epiteliais são classificados de acordo com o formato da camada celular mais superficial, que pode ser **pavimentosa** (plana), **cuboide** ou **colunar** (quando observadas em secções perpendiculares à superfície do folheto). Além disso, o número de camadas de células que compõem o epitélio também determina sua classificação (Tabela 2.1), de modo que uma única camada de células constitui um **epitélio simples,** enquanto duas ou mais camadas de células são chamadas de **epitélio estratificado.**

Em um epitélio simples, todas as células entram em contato com a lâmina basal e alcançam a superfície livre; no entanto, nos **epitélios pseudoestratificados** (que podem ou não ter cílios ou estereocílios), todas as células entram em contato com a lâmina basal, embora algumas sejam mais curtas que as outras e não alcancem a superfície livre. Dessa maneira, é um epitélio simples com aparência de estratificado.

O **epitélio estratificado pavimentoso** (EP) pode ser:

- **Queratinizado**
- **Não queratinizado**
- **Paraqueratinizado.**

Como o epitélio estratificado pavimentoso é o mais espesso dentre os epitélios (se considerado como uma barreira), ele é o que fornece a maior proteção do corpo contra o ambiente externo. Para reforçar sua proteção, o epitélio estratificado pavimentoso pode ter uma superfície externa composta de células epiteliais mortas ou em processo de morte e, nesse caso, o epitélio é conhecido, respectivamente, como queratinizado ou paraqueratinizado. O epitélio estratificado que reveste a

maior parte do sistema urinário é conhecido como **epitélio de transição;** sua superfície livre é caracterizada por conter células grandes, com formato de abóboda (Tabela 2.1).

Os folhetos epiteliais desempenham numerosas funções, que incluem:

- Proteção contra abrasão mecânica, penetração de substâncias químicas e invasão bacteriana
- Redução de atrito
- Absorção de nutrientes de acordo com suas células polarizadas, capazes de executar funções vetoriais
- Secreção
- Excreção de resíduos
- Síntese de várias proteínas, enzimas, mucinas, hormônios e uma grande variedade de outras substâncias
- Recebimento de sinais sensoriais do ambiente externo (ou interno)
- **Constituição de glândulas,** cuja função é **secretar** enzimas, hormônios, lubrificantes ou outros produtos

Tabela 2.1 • Classificação dos epitélios.

Tipo	Formato da célula superficial	Exemplos (alguns)
Simples		
Pavimentoso simples	Achatada	Revestimento da parede dos vasos sanguíneos e linfáticos (endotélio), cavidades pleural e abdominal (mesotélio)
Cuboide simples	Cuboide	Revestimento dos ductos da maioria das glândulas
Colunar simples	Colunar	Revestimento de grande parte do sistema digestório, da vesícula biliar
Pseudoestratificado	Todas as células se apoiam na lâmina basal, mas somente algumas alcançam a superfície. As células que chegam à superfície são colunares	Revestimento da cavidade nasal, traqueia, brônquios, epidídimo
Estratificado		
Estratificado pavimentoso (não queratinizado)	Achatado (com núcleos)	Revestimento da boca, esôfago, vagina
Estratificado pavimentoso (queratinizado)	Achatado (sem núcleos)	Epiderme da pele
Estratificado cuboide	Cuboide	Revestimento de ductos das glândulas sudoríparas
Estratificado colunar	Colunar	Conjuntiva dos olhos, revestimento de alguns ductos excretores muito calibrosos
De transição	Células grandes, em formato de abóboda quando a célula estiver vazia; achatada, quando a bexiga estiver distendida	Revestimento dos cálices renais, pelve renal, ureter, bexiga, porção proximal da uretra

- Movimento de material ao longo da superfície epitelial (como o muco ao longo do sistema respiratório), por meio de estruturas especializadas, conhecidas como cílios.

As células epiteliais costumam passar por renovação contínua, de acordo com sua função e localização. Por exemplo, as células da epiderme que estiverem descamando da superfície surgiram aproximadamente 28 dias antes por mitose a partir de células das camadas basais. Outras células, como as que revestem o intestino delgado, são substituídas no intervalo de poucos dias; outros tipos continuam a proliferar até alcançar a fase adulta, quando o mecanismo de reposição é desligado. No entanto, quando muitas células são perdidas, por exemplo, em virtude de uma lesão, alguns mecanismos são capazes de disparar a proliferação de novas células para restaurar a população celular.

As células epiteliais podem apresentar especializações em suas diversas superfícies (Ilustração 2.1), as quais são classificadas como **apicais** (microvilosidades, estereocílios, cílios e flagelos), **laterais** ou **basolaterais** (complexos juncionais, zônula de oclusão, zônula de adesão, mácula de adesão, junções comunicantes ou *gap*) e **basais** (hemidesmossomos e lâmina basal).

Modificações da superfície apical

As **microvilosidades** são prolongamentos da membrana celular, semelhantes a dedos, que aumentam a área da superfície das células que atuam na absorção e secreção. Grupos de microvilosidades muito concentradas são observados em micrografias ópticas, sob forma de uma estrutura denominada borda estriada ou em escova.

O eixo de cada microvilosidade contém um grupo de cerca de 15 microfilamentos (filamentos de actina), que estão embebidos em **vilina** na ponta das microvilosidade e, na outra extremidade, estão ancorados na trama terminal da célula. Os filamentos de actina estão ligados uns aos outros por meio de **fimbrina** e **fascina** e à membrana da microvilosidade pela **miosina I.** Nos locais em que os filamentos de actina estão ancorados na miosina II da trama terminal, estas moléculas auxiliam um afastamento das microvilosidades entre si, a fim de aumentar os espaços entre as microvilosidades e facilitar a absorção ou secreção.

Os **estereocílios** estão localizados no epidídimo assim como em poucas outras regiões do corpo. Inicialmente, foram chamados de cílios em virtude do seu comprimento; no entanto, a microscopia eletrônica comprovou que eles são longas microvilosidades, cuja função, até o momento, é desconhecida. O eixo desses estereocílios é constituído de filamentos de actina, ligados uns aos outros por **fimbrina** e à membrana dos estereocílios pela **erzina.**

Os **cílios** são prolongamentos do citoplasma, dotados de motilidade; são longos, revestidos de membrana plasmática e capazes de mover material ao longo da superfície celular.

Cada cílio se origina de um centríolo **(corpo basal)** e contém um eixo – o **axonema** – composto por nove pares de microtúbulos periféricos e dois microtúbulos localizados na parte central.

Os microtúbulos dos pares periféricos têm braços de **dineína** com atividade de ATPase, que atua no fornecimento de energia para o movimento ciliar. Cada par periférico é composto por um microtúbulo completo – o **microtúbulo A,** formado de 13 protofilamentos – e um **microtúbulo B,** formado por apenas 10 protofilamentos.

O microtúbulo A compartilha três de seus protofilamentos com microtúbulo B.

Os dois microtúbulos centrais são circundados por uma **lâmina central,** formada por material elástico.

Cada par periférico adere à lâmina central por meio de um **raio radial,** também constituído de material elástico; **pontes de nexina** ligam os pares periféricos adjacentes uns aos outros.

Modificações da superfície basolateral

Para modificações da superfície basolateral, ver Ilustração 2.1.

Os **complexos juncionais,** os quais ocupam uma pequena região das superfícies das células basolaterais, são visíveis ao microscópio óptico e denominados **barras terminais,** estruturas que circundam toda a periferia da célula. As barras terminais são constituídas de três componentes:

- **zônula de oclusão** (junção estreita ou de oclusão)
- **Zônula de adesão** (junção de adesão)
- **Mácula de adesão (desmossomos).**

Os dois primeiros circundam inteiramente a célula e os desmossomos, não. Além disso, a **junção comunicante *(gap),*** possibilita que células adjacentes se comuniquem entre si.

As **zônulas de oclusão** são formadas de modo que as membranas plasmáticas de duas células próximas estejam tão perto uma da outra que as proteínas transmembrana dessas células entram em contato entre si no espaço extracelular.

Existem várias proteínas transmembrana que participam na formação da zônula de oclusão, **claudinas, ocludinas, moléculas de adesão juncional, proteínas ZO-1, ZO-2** e **ZO-3,** dentre outras.

Embora todas essas proteínas sejam necessárias para excluir substâncias de atravessar a rota paracelular, são as **claudinas** que formam uma barreira física que não pode ser penetrada. Algumas claudinas contêm canais aquosos que são projetados para possibilitar o movimento de íons, água e outras moléculas muito pequenas.

Essas proteínas são preferencialmente aderentes à face P (face protoplasmática) da membrana e formam cristas características evidentes em preparações feitas por criofratura; enquanto a face E (face extracelular) apresenta os sulcos correspondentes às cristas.

As zônulas de oclusão também evitam que as proteínas integrais da célula migrem da superfície apical para a basolateral e vice-versa.

Nas **zônulas de adesão,** as membranas plasmáticas das células epiteliais adjacentes estão mais

afastadas entre si que na região da zônula de oclusão.

As **moléculas de adesão celular (CAM)** são componentes importantes para a adesão das células epiteliais, e as proteínas cálcio-dependentes existentes nas zônulas de adesão são chamadas de **E-caderinas.**

A porção intracitoplasmática das moléculas de E-caderina tem sítios de ligação para **cateninas,** que, por sua vez, se ligam à **vinculina** e α-**actinina,** capazes de se ligar com os filamentos delgados do citoesqueleto.

Quando há cálcio no espaço extracelular, células epiteliais adjacentes aderem uma à outra e a aderência é reforçada pelo citoesqueleto de ambas.

As zônulas de adesão reforçam e estabilizam as de oclusão, assim como distribuem tensões mecânicas ao longo do folheto epitelial.

As **máculas de adesão (desmossomos)** mantêm duas células juntas, mas não são estruturas contínuas como as duas zônulas discutidas anteriormente; são entidades individualizadas que lembram cada ponto de soldagem que a indústria utiliza.

Os desmossomos dispõem de **placas de fixação** intracelulares, que contêm **placofilinas, placoglobinas** e **desmoplaquinas.** Tais placas aderem à face citoplasmática da membrana celular em cada uma das células participantes do desmossomo; filamentos intermediários chegam às placas e saem delas, com o formato semelhante a grampos de cabelo. Nas placas, estão inseridas caderinas transmembrana cálcio-dependentes – **desmogleínas** e **desmocolinas.**

As regiões extracelulares da desmogleína e da desmocolina estão próximas das moléculas do mesmo tipo encontradas na célula adjacente e, se houver cálcio, prendem as células uma à outra.

Nas **junções comunicantes *(gap),*** as membranas das duas células estão muito próximas uma da outra, separadas por um espaço de cerca de 2 nm.

No interior da membrana celular de cada célula, existem estruturas chamadas ***connexons*** compostas cada uma de seis subunidades, conhecidas como **conexinas.** Esses conjuntos de seis proteínas de multipassagem formam uma estrutura cilíndrica com um poro central.

O *connexon* de uma célula se encontra com o da célula adjacente e ambos formam um canal aquoso entre as duas células, com cerca de 2 nm de diâmetro, que possibilita que água, íons e moléculas menores que 1 kDa atravessem o canal e passem de uma célula para outra.

Cada uma das células tem a capacidade de abrir ou fechar o canal, e essa regulação é dependente tanto de cálcio quanto de pH. Dessa maneira, uma célula saudável pode fechar a comunicação com uma célula que pode estar lesada.

Modificações da superfície basal

Para modificações da superfície basal, ver Ilustração 2.1.

A membrana da face basal da célula se prende à lâmina basal por junções adesivas conhecidas como hemidesmossomos.

Um **hemidesmossomo** tem a aparência de metade de um desmossomo, mas sua composição bioquímica e importância clínica revelam suficientes diferenças entre os dois, de modo que os hemidesmossomos não são mais considerados apenas como metade de um desmossomo.

O hemidesmossomo tem uma placa intracelular, constituída principalmente de **plectina, BP230** e **erbina.** Os filamentos intermediários terminam na placa e interagem com BP230 e plectina.

Além disso, os hemidesmossomos também contêm proteínas transmembrana, conhecidas como **integrinas,** cuja porção intracelular está inserida e aderida à placa por interação com BP230 e erbina.

A porção extracelular das moléculas de integrinas entra em contato com a laminina e o colágeno tipo IV da lâmina basal, ligando-se a esses se houver cálcio extracelular. Desse modo, os hemidesmossomos auxiliam na ancoragem dos folhetos epiteliais à lâmina basal subjacente.

Os três componentes da membrana basal visualizados com o microscópio eletrônico são a lâmina lúcida, a lâmina densa (a qual, em conjunto, é chamada lâmina basal) e a lâmina reticular:

- A **lâmina lúcida** é o componente da lâmina basal que aloja as porções extracelulares dos **receptores transmembrana da laminina,** de **integrinas** e de **distroglicanos,** assim como as glicoproteínas **laminina** e **entactina** e o **perlecan**
- A **lâmina densa** é constituída de **colágeno tipo IV,** é revestida por laminina, entactina e perlecan na sua face epitelial e por **fibronectina** na face voltada para a lâmina reticular. Além disso, dois outros **tipos de colágeno, XV e XVIII,** também estão localizados na lâmina densa, a qual adere à **lâmina reticular**
- A **lâmina reticular** é composta principalmente por **colágeno tipo III,** proteoglicanos, glicoproteínas e delgadas fibras elásticas, por **fibras de ancoragem** (constituídas de **colágeno tipo VII)** e por **microfibrilas (fibrilina).**

As lâminas basais atuam como apoios estruturais para o epitélio; filtros moleculares (p. ex., no glomérulo renal); na regulação da migração de algumas células através dos folhetos epiteliais (p. ex., evitando a entrada dos fibroblastos, mas possibilitando o acesso das células linfoides); na regeneração epitelial (p. ex., na cicatrização de feridas, formando uma superfície ao longo da qual as células epiteliais em regeneração migram) e nas interações célula a célula (p. ex., formação de junções mioneurais).

Glândulas

A maioria das glândulas é formada pelo crescimento das células de um folheto epitelial para o interior do tecido conjuntivo subjacente.

As glândulas que liberam suas secreções para uma superfície epitelial o fazem por meio de ductos e são chamadas **glândulas exócrinas.**

As glândulas que não mantêm conexão com a superfície de um epitélio (e, portanto, não contêm

ductos) e cujas secreções são liberadas no sistema vascular para distribuição pelo organismo são chamadas **glândulas endócrinas.**

As células secretoras de uma glândula constituem o **parênquima** da glândula e são separadas do tecido conjuntivo circundante e dos elementos vasculares por uma membrana basal.

As glândulas exócrinas são classificadas de acordo com vários parâmetros, por exemplo, a morfologia de suas unidades secretoras, a ramificação dos seus ductos, os tipos de produtos secretores que elas fabricam e o método pelo qual suas células liberam seus produtos secretores (Tabela 2.2).

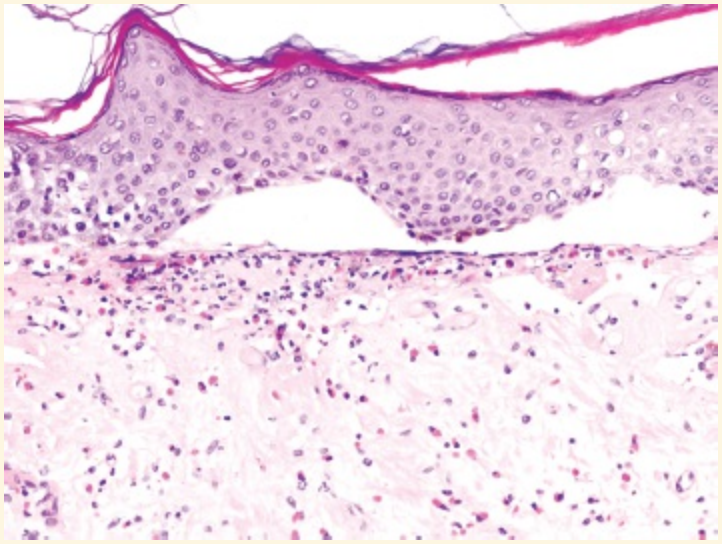
A classificação das glândulas endócrinas é muito mais complexa; no entanto, do ponto de vista morfológico, suas unidades secretoras são compostas por **folículos** ou dispostas em **cordões** ou aglomerados de células (Ilustração 2.2).

Tabela 2.2 • Características das glândulas exócrinas.

Composição celular	Exemplo
Unicelular (única célula)	Célula caliciforme
Multicelular (mais de uma célula)	Glândula submandibular
Tipo de ducto	**Exemplo**
Simples (não ramificado)	Glândula sudorípara
Composto (ramificado)	Glândula mamária
Tipo de secreção	**Exemplo**
Serosa (aquosa)	Glândula parótida
Mucosa (viscosa)	Glândulas do palato
Mista (serosa e mucosa)	Glândula sublingual
Modo de secreção	**Exemplo**
Merócrina (apenas o produto secretor é liberado)	Glândula parótida
Apócrina (produto secretor junto com uma porção do citoplasma da célula)	Glândula mamária durante lactação (de acordo com alguns autores)
Holócrina (a célula morre e se torna a secreção)	Glândula sebácea

Penfigoide bolhoso

O penfigoide bolhoso, uma doença autoimune rara, é causado por autoanticorpos que se ligam a alguns componentes proteicos dos hemidesmossomos. Os indivíduos afetados apresentam bolhas próximas às áreas de flexão da pele da virilha e axila e, frequentemente, na cavidade oral. Felizmente, é possível controlar essa doença com esteroides e fármacos imunossupressores.



Penfigoide bolhoso. Observe que a epiderme está destacada da derme, uma característica do penfigoide bolhoso, porque os hemidesmossomos são atacados pelo sistema imunológico, separando a epiderme da derme subjacente, a qual contém um infiltrado inflamatório de neutrófilos, linfócitos e eosinófilos. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010. p. 17.)

Pênfigo vulgar

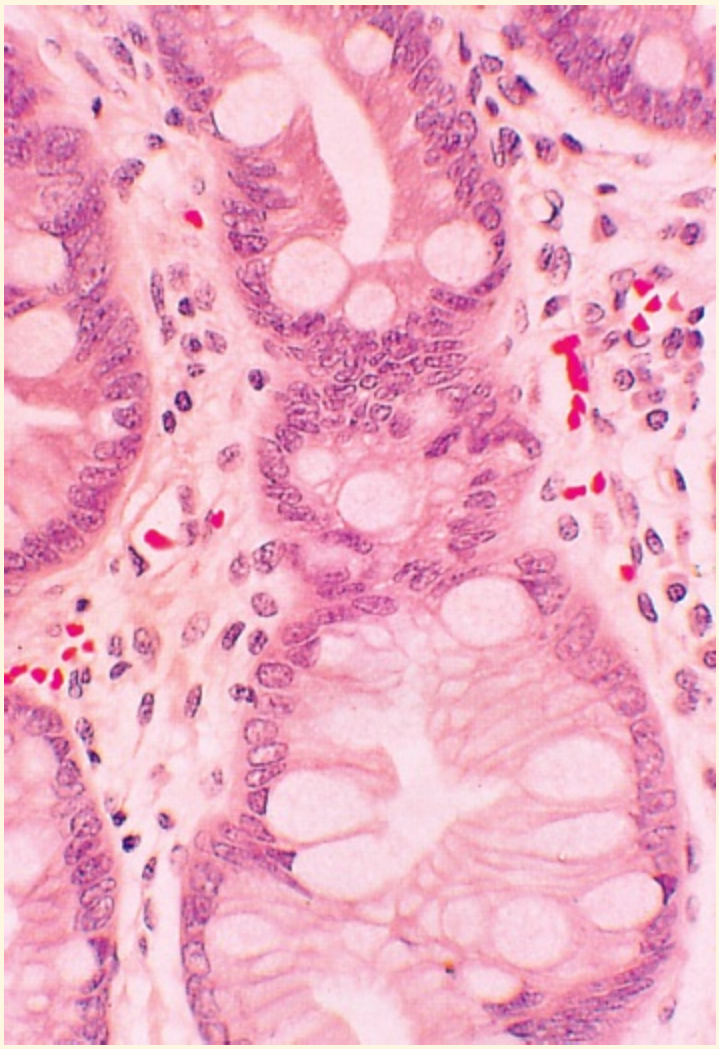
O pênfigo vulgar é uma doença autoimune, causada pelos anticorpos que se ligam a alguns componentes dos desmossomos. Essa doença provoca a formação de bolhas e, em geral, é encontrada em pessoas de meiaidade; é relativamente perigosa, pois as bolhas podem infeccionar. Frequentemente responde à terapia com esteroides.

Formação de tumores

Em algumas condições patológicas, os mecanismos que regulam a proliferação celular deixam de funcionar de maneira adequada. Assim, a proliferação epitelial dá origem a tumores que podem ser benignos, caso sejam localizados, ou malignos, se abandonarem o local de origem e, por disseminação, originarem metástases em outras áreas do corpo, nas quais continuam a proliferar. Os tumores malignos originados de um epitélio de revestimento são chamados de carcinomas, enquanto os que surgem do epitélio glandular são chamados de adenocarcinomas.

Metaplasia

As células epiteliais são derivadas de algumas camadas do embrião, apresentam morfologia e localização definidas e executam funções específicas. Contudo, em algumas condições patológicas, elas podem sofrer metaplasia, transformando-se em outro tipo de célula epitelial. Um exemplo de metaplasia ocorre no epitélio de revestimento da cavidade oral de indivíduos que fumam ou mascam tabaco, assim como na doença denominada esôfago de Barrett, em que o refluxo gástrico crônico faz com que o epitélio da porção inferior do esôfago se modifique e passe a se assemelhar ao epitélio da região da cárdia do estômago, mas com a existência de células caliciformes em vez das células de revestimento superficiais.



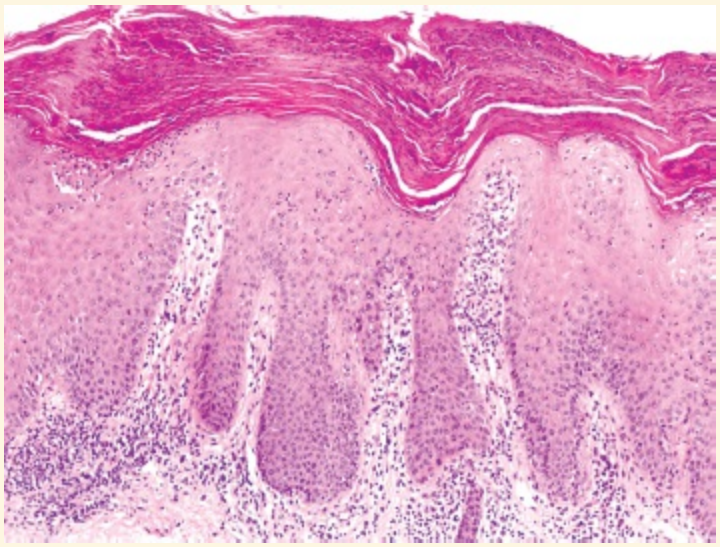
Metaplasia em um caso de esôfago de Barrett. Observe que o epitélio esofágico normal, estratificado pavimentoso não queratinizado, foi substituído por um epitélio colunar simples, lembrando o da região da cárdia do estômago, mas rico em células caliciformes. (Reimpressa com permissão de Mills. SE. Histology for Pathologists, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. p. 580.)

Cólera

As toxinas do cólera provocam a liberação de grandes volumes de fluido do indivíduo afetado. A toxina ataca as zônulas de oclusão ao desarranjar as proteínas ZO-1 e ZO-2, rompendo assim essas zônulas e possibilitando o movimento paracelular da água e eletrólitos. O paciente tem diarreia incontrolável e subsequente perda de fluido e eletrólitos; a não reposição a tempo de fluidos e sais leva à morte do paciente.

Psoríase vulgar

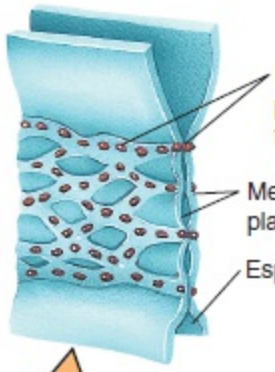
A psoríase afeta aproximadamente 2% da população e pode ter um caráter familiar. Em geral, começa entre 10 e 40 anos de idade e aparece inicialmente como áreas mais elevadas e avermelhadas de pele seca; afeta joelhos, couro cabeludo, cotovelos, costas e nádegas. Acredita-se que seja uma desordem imunológica que provoque atividade mitótica maior que a normal das células do epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, a epiderme da pele. Na maioria dos indivíduos, essa doença não apresenta sintomas além de uma aparência desagradável da pele; em outros, no entanto, essa condição é acompanhada de dor e/ou coceira.

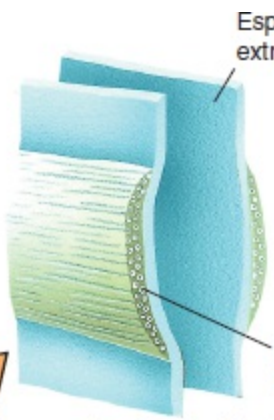


O epitélio estratificado pavimentoso queratinizado normal da pele desse paciente está muito modificado. Observe que a camada espinhosa está muito espessa e que as células da camada córnea parecem ter núcleos. No entanto, um aumento maior daquela área (imagem não apresentada) indica que os núcleos pertencem a neutrófilos que invadiram o epitélio. Observe também a ausência das camadas granulosa e lúcida, o que confirma que essa amostra não foi retirada de regiões de pele espessa, isto é, palma da mão ou sola do pé. O grande número de núcleos na camada papilar da derme pertence ao infiltrado linfocitário. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 6.)

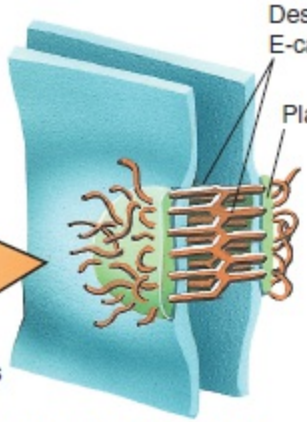
Ilustração 2.1 • Complexo juncional

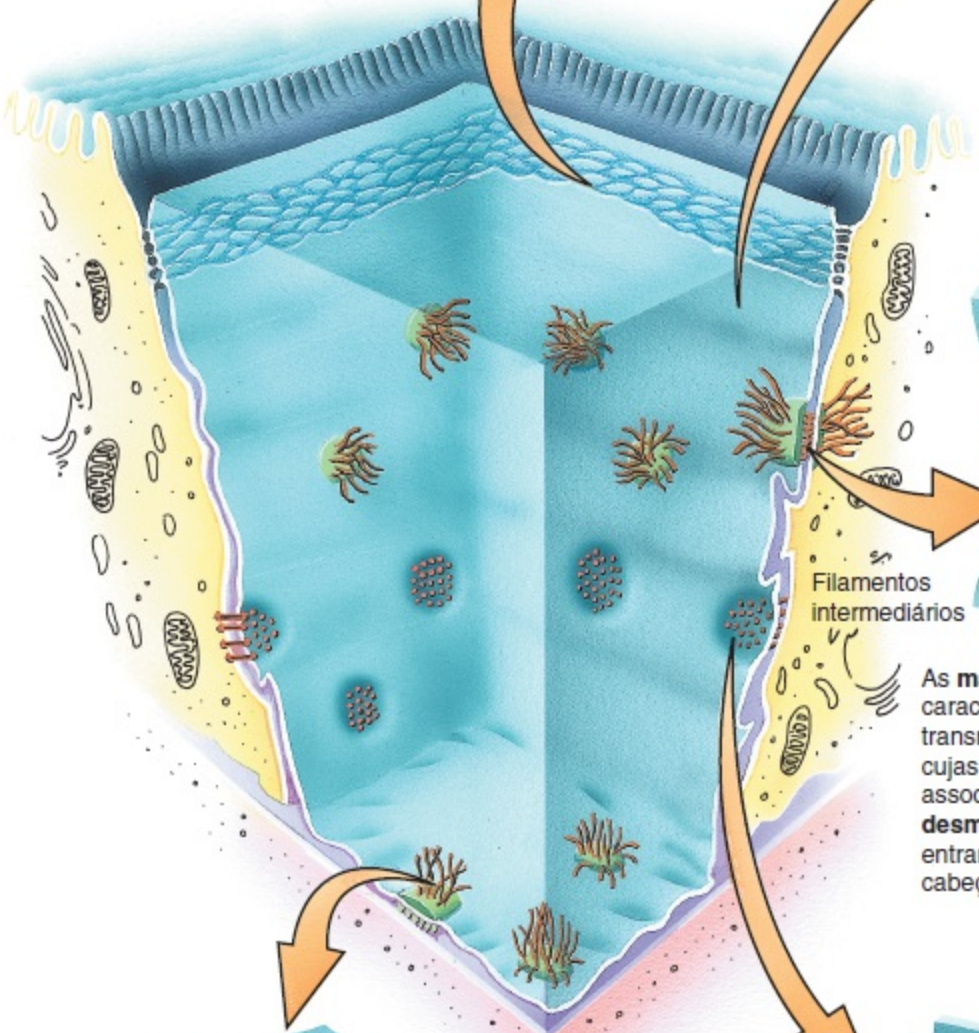
As **zônulas de oclusão** são junções de oclusão em que há fusão entre os folhetos mais externos das duas membranas das células que participam da junção, evitando que o material tome a rota paracelular para trafegar entre o tecido conjuntivo e o lúmen. Elas se estendem ao longo de toda a circunferência da célula.



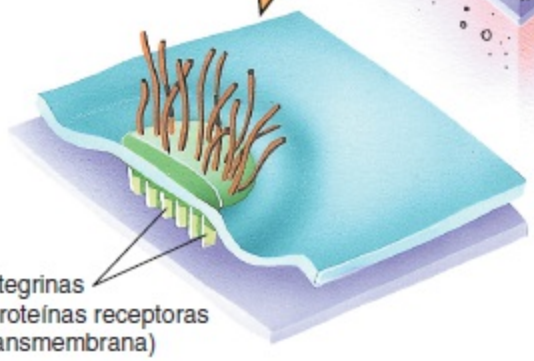


As **zônulas de adesão** estão localizadas logo após as zônulas de oclusão, em posição mais basal a elas; distinguem-se pela existência das E-caderinas, que são glicoproteínas transmembrana. No interior da célula, os filamentos de actina formam uma trama e se prendem às E-caderinas por meio de outras moléculas.

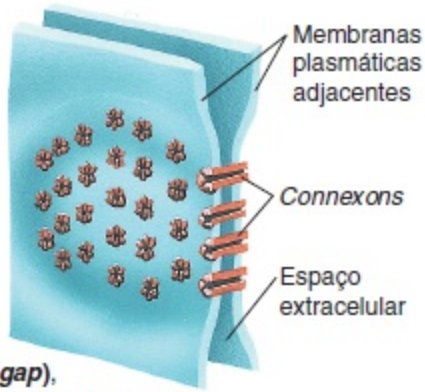




As **máculas de adesão** são caracterizadas pelas glicoproteínas transmembrana **desmogleínas** e E-caderinas, cujas terminações citoplasmáticas estão associadas a uma **placa** composta de **desmoplaquinas**. Os filamentos intermediários entram na placa e a deixam, lembrando a cabeça de um grampo de cabelo.

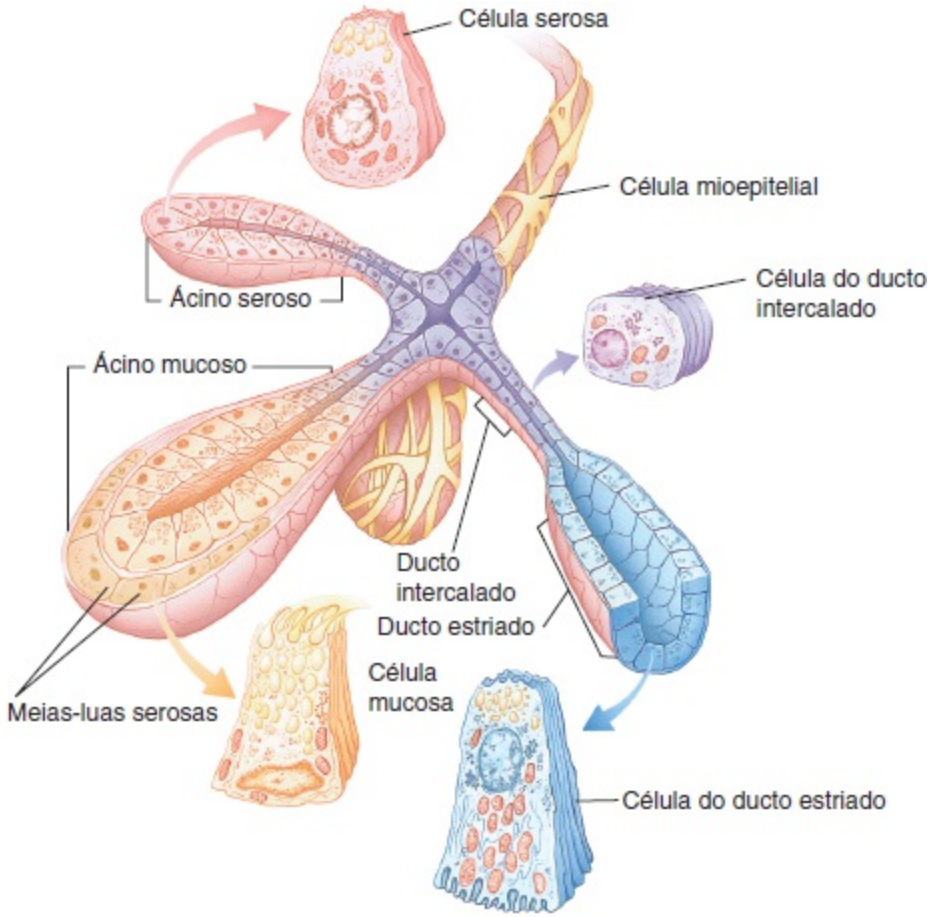


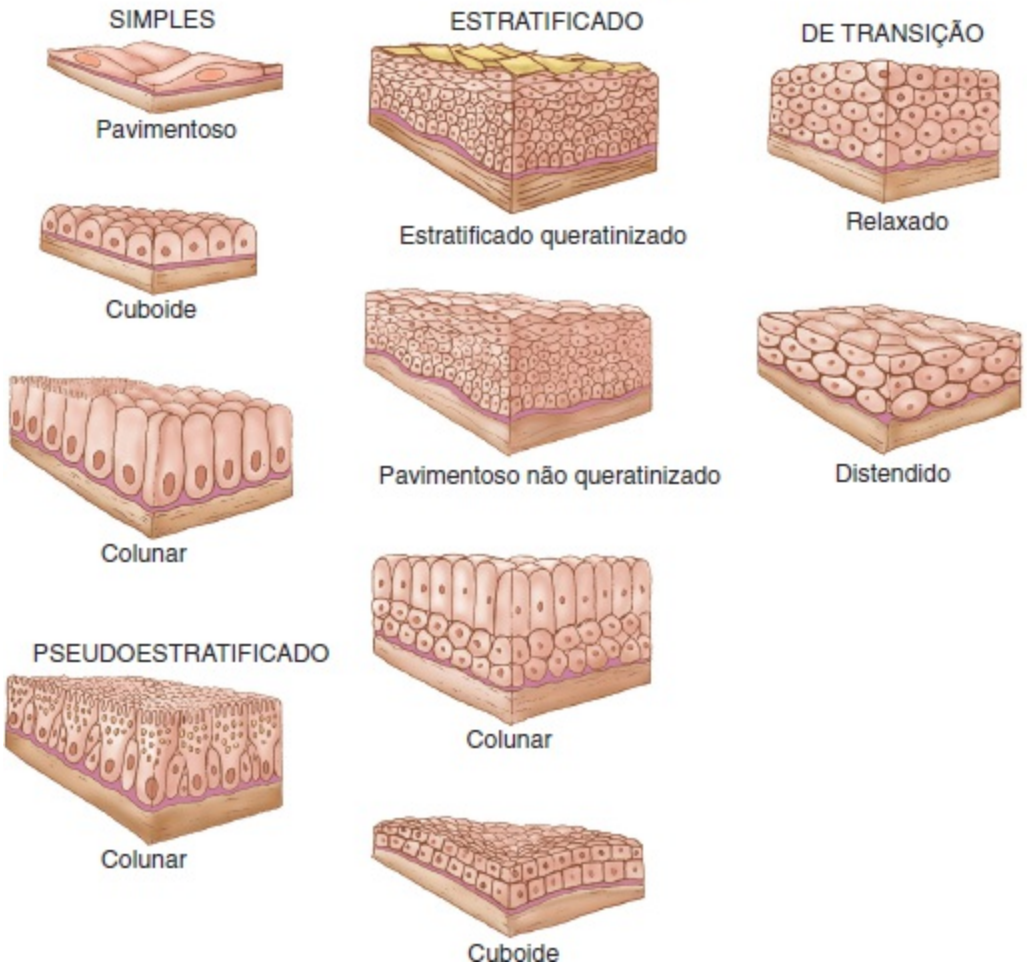
Os **hemidesmossomos** atuam na aderência das células epiteliais à lâmina basal subjacente.



Nas **junções comunicantes (*gap*)**, íons e pequenas moléculas podem passar entre células adjacentes, as quais são acopladas do ponto de vista metabólico e elétrico.

Ilustração 2.2 • Glândula salivar





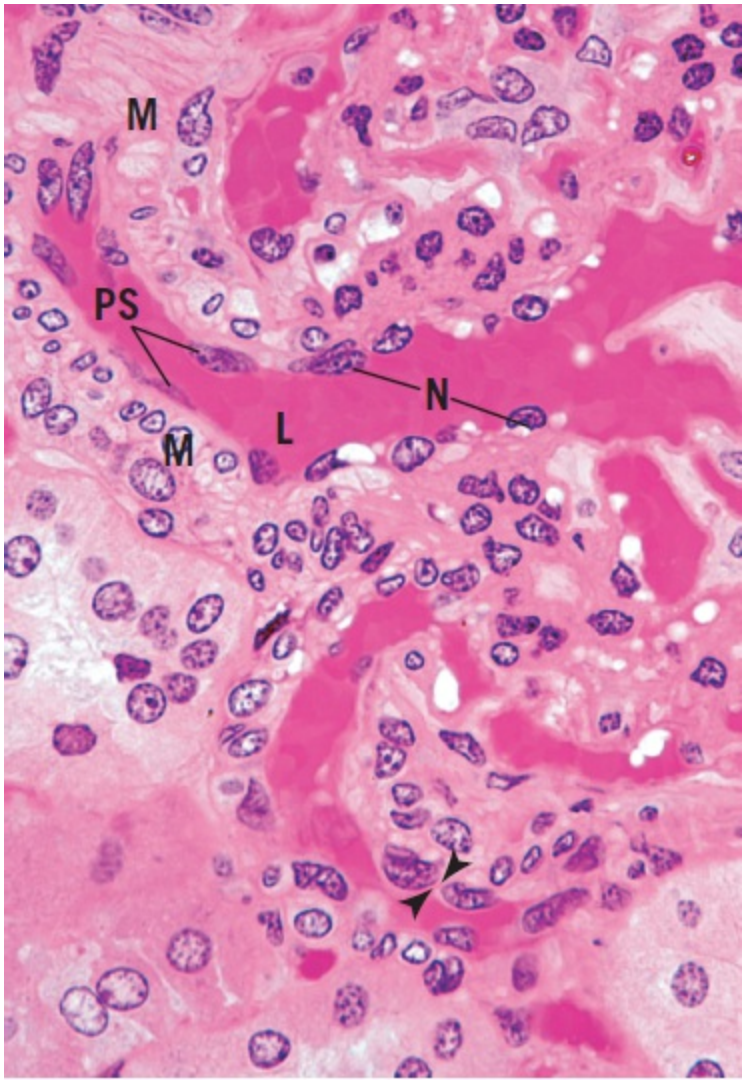


Figura 1 Epitélio simples pavimentoso. Rim. Macaco. Secção em resina plástica. 540x.

O revestimento do **lúmen** (L) dessa pequena arteríola é formado por um **epitélio simples pavimentoso** (PS), conhecido como endotélio. O citoplasma dessas células é muito delgado e pode ser avaliado na fotomicrografia como uma linha fina (entre as *pontas de seta*). Os limites de células epiteliais vizinhas não podem ser determinados pela microscopia óptica. Os núcleos (N) das células epiteliais pavimentosas fazem pequenas protuberâncias no lúmen, característico desse tipo de epitélio. Observe que alguns dos núcleos parecem ser mais achatados que outros; isso ocorre em virtude do grau de contração agônica das células do **músculo liso** (M) da parede do vaso.

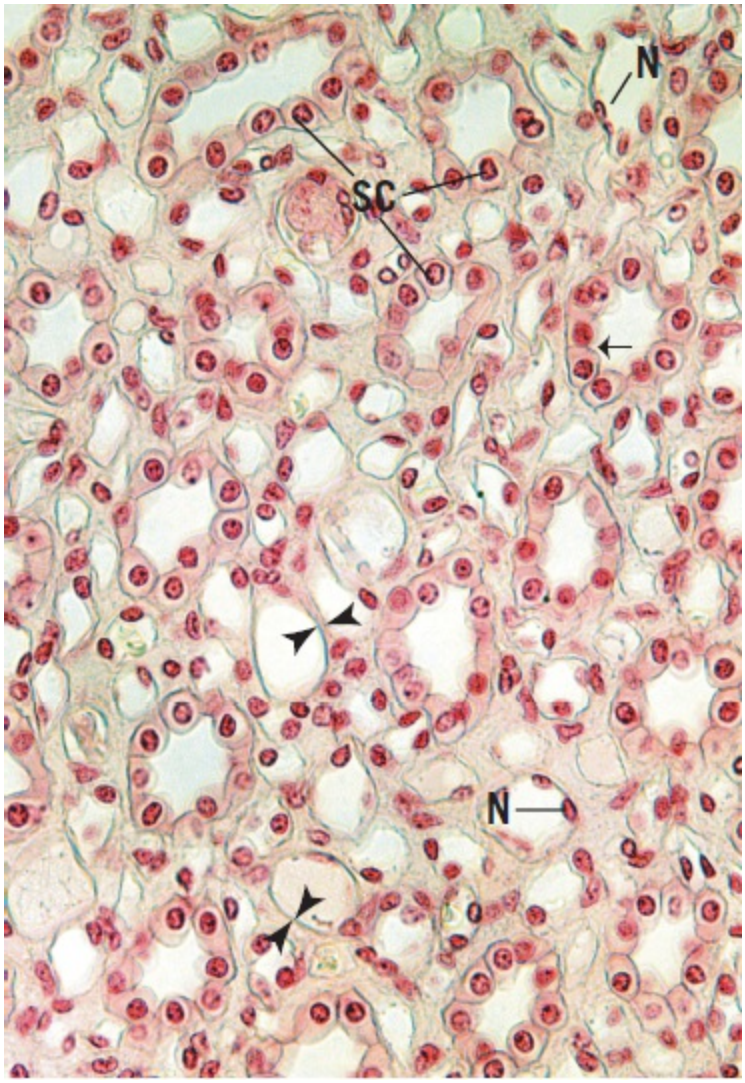


Figura 2 Epitélios simples pavimentoso e simples cuboide. Rim. Secção em parafina. 270x.

A medula do rim fornece ótimas imagens dos epitélios pavimentoso simples e cuboide simples; o primeiro, como na Figura 1, é identificado com facilidade graças aos seus **núcleos** (N) achatados, mas salientes no lúmen. Observe que o citoplasma dessas células parece como linhas finas, escuras (entre as *pontas de seta);* contudo, deve-se enfatizar que essas linhas escuras são constituídas não apenas de células delgadas, mas também de membranas basais subjacentes. O **epitélio simples cuboide** (SC) está muito evidente. As membranas celulares laterais (*seta*) estão claramente em destaque em algumas áreas; mesmo quando elas não podem ser visualizadas, as posições dos núcleos esféricos possibilitam uma avaliação aproximada da extensão de cada célula. Observe que, quando seccionadas, as células cuboides aparecem como pequenos quadrados com os núcleos posicionados no centro.

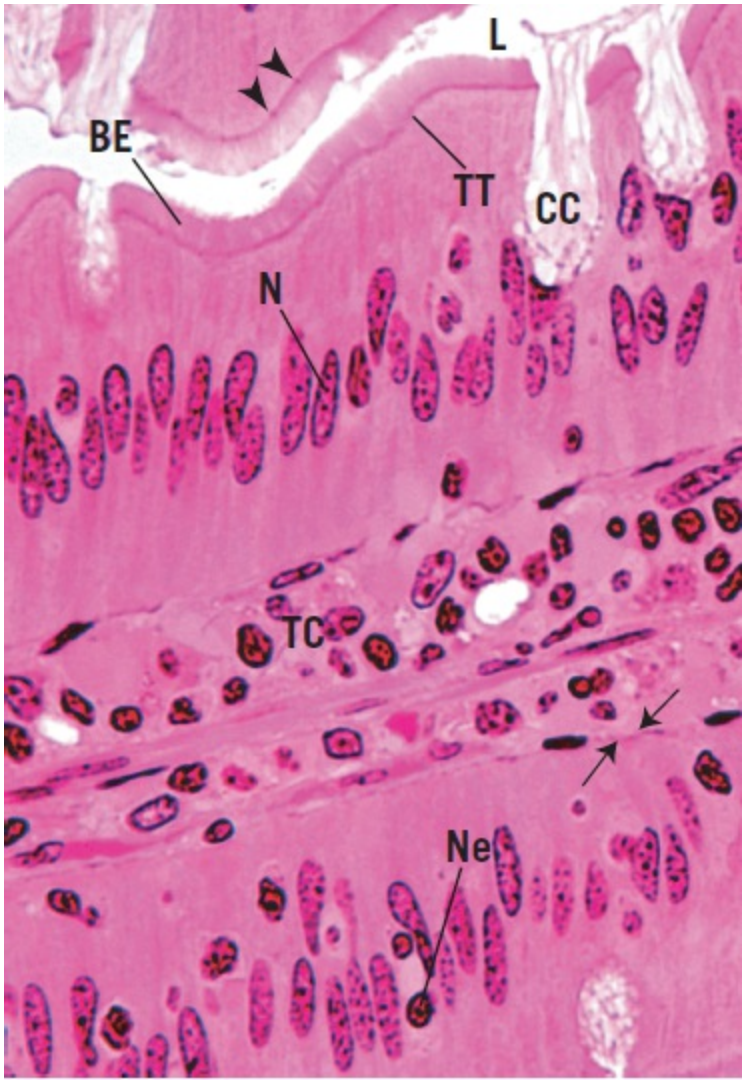


Figura 3 Epitélio simples colunar. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Na fotomicrografia, o epitélio simples colunar do duodeno apresenta uma **borda em escova** (BE) muito evidente na face apical das células. A **trama terminal** (TT), em que as microvilosidades estão ancoradas, aparece como uma linha densa entre a borda em escova e o citoplasma apical. Muitos pequenos pontos (*pontas de seta*) estão evidentes; na verdade, embora eles pareçam ser parte da trama terminal, são barras terminais, evidenciadas pelo microscópio eletrônico como sendo complexos juncionais entre células adjacentes. Observe que as células são altas e delgadas, e seus **núcleos** (N) com formato mais ou menos ovalado estão dispostos de maneira uniforme aproximadamente no mesmo nível em todas células. As regiões basais dessas células repousam sobre a membrana basal (*setas),* a qual separa o epitélio do **tecido conjuntivo** (TC). Os **núcleos esféricos** (Ne) observados dentro do epitélio, na verdade, pertencem aos leucócitos que estão migrando para o **lúmen** (L) duodenal. Algumas **células caliciformes** (CC) também podem ser observadas.

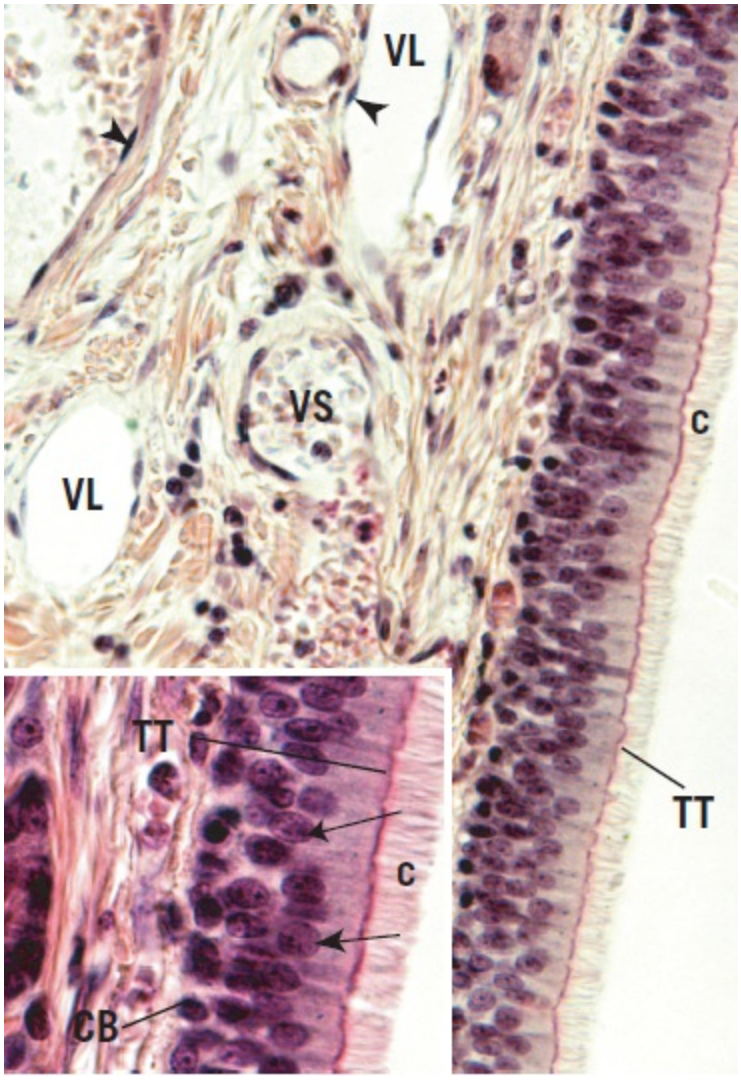
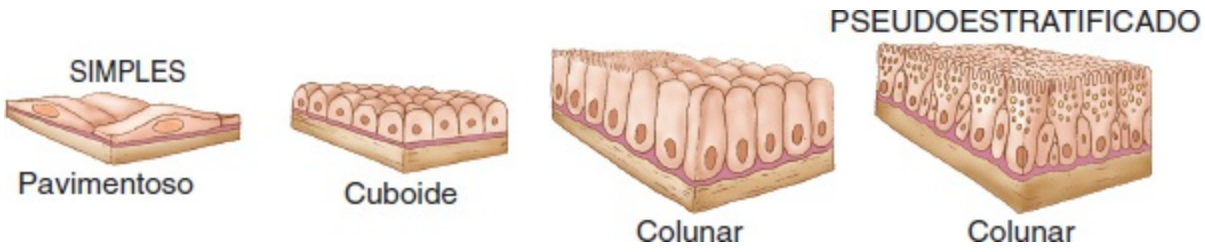


Figura 4 Epitélio pseudoestratificado colunar ciliado. Secção de parafina. 270x.

A primeira impressão transmitida por esse epitélio da cavidade nasal é de que ele é estratificado, formado por pelo menos quatro camadas de células; no entanto, a observação cuidadosa do *detalhe* (540x) revela que essas células estão dispostas de maneira muito adensada, com alturas e larguras diferentes, estando todas em contato com a membrana basal. Neste caso, diferentemente da fotomicrografia anterior, os núcleos não estão dispostos em alturas uniformes, ocupando cerca de 3/4 da camada epitelial. A localização e a morfologia dos núcleos fornecem uma indicação dos tipos de células. As **células basais** (CB), curtas, apresentam núcleos pequenos, de esféricos a ovais, próximos da membrana basal; as células altas, ciliadas (*setas*) contêm núcleos grandes, ovais. Os **cílios** (c) altos e delgados movimentam o muco ao longo da superfície epitelial e estão apoiados na **trama terminal** (TT). O tecido conjuntivo é intensamente vascularizado e revela bons exemplos de epitélio simples pavimentoso (*pontas de seta),* que compõe o revestimento endotelial dos **vasos sanguíneos** (VS) e **linfáticos** (VL).



Legenda	
BE	Borda em escova
c	Cílios

CB	Célula basal
CC	Célula caliciforme
L	Lúmen
M	Músculo liso
N	Núcleo
Ne	Núcleo esférico
PS	Epitélio simples pavimentoso
SC	Epitélio simples cuboide
TC	Tecido conjuntivo
TT	Trama terminal
VL	Vaso linfático
VS	Vaso sanguíneo

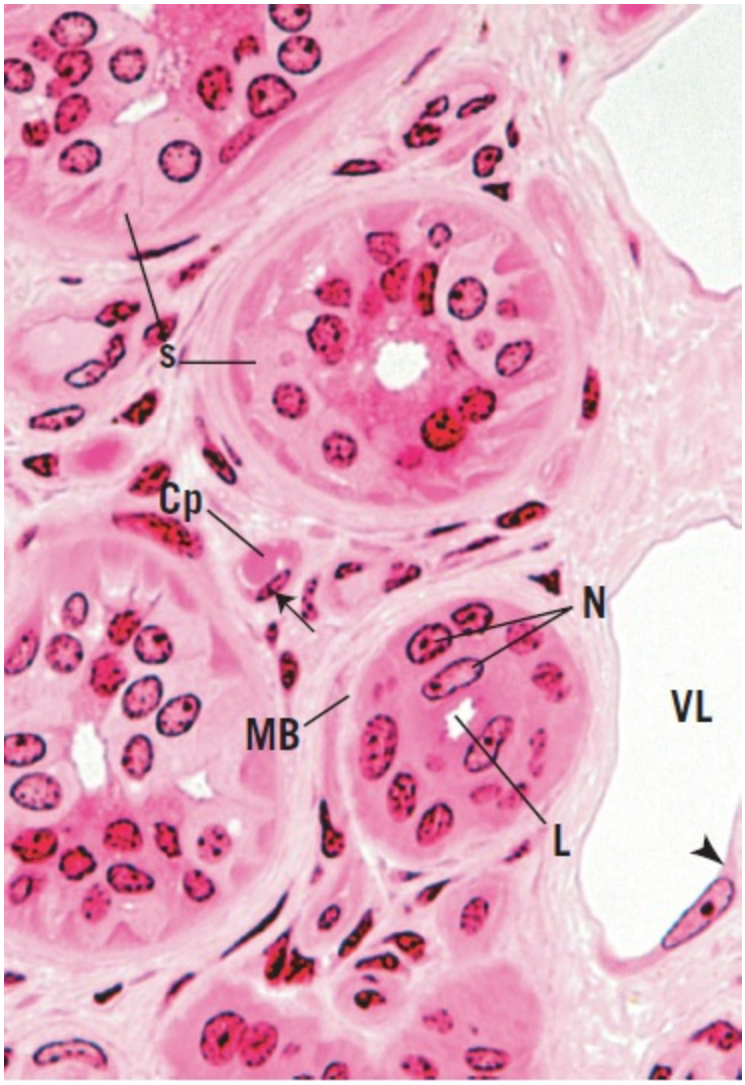


Figura 1 Epitélio estratificado cuboide. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

O epitélio estratificado cuboide é caracterizado por duas ou mais camadas de células cuboides, como ilustrado na fotomicrografia de um ducto da glândula sudorípara. O **lúmen** (L) do ducto está circundado por células cujos limites não estão muito evidentes, mas as camadas de **núcleos** (N) evidenciam que esse epitélio é estratificado. O epitélio do ducto está circundado por uma **membrana basal** (MB); os outros perfis de tubos com formato de anéis na figura são secções tangenciais de **porções secretoras** (s) de uma glândula sudorípara, constituídas de epitélio simples cuboide. Observe um **capilar** (Cp), contendo uma única hemácia, e o núcleo saliente (*seta*) da célula epitelial que constitui o revestimento endotelial desse capilar. O grande espaço vazio no canto direito inferior da fotomicrografia é o lúmen de um **vaso linfático** (VL), cujo revestimento endotelial tem um núcleo achatado fazendo saliência no lúmen. Observe que há mais citoplasma próximo ao polo do núcleo (*ponta de seta*) em comparação com outros locais da célula.

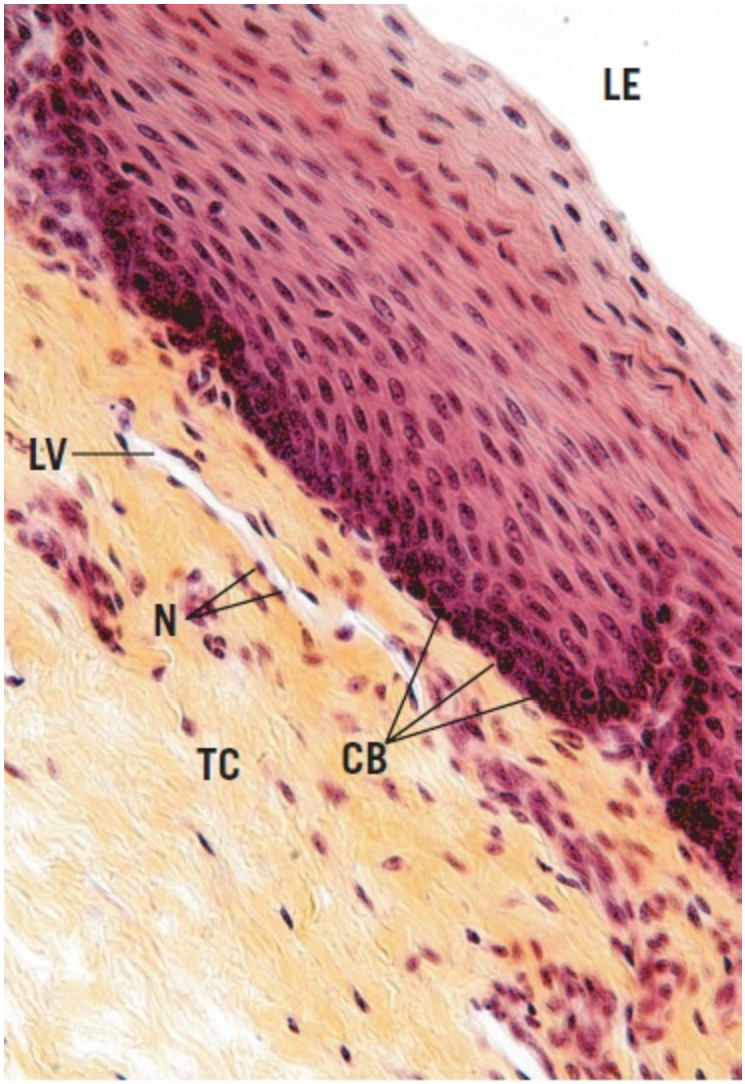


Figura 2 **Epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado. Secção de resina plástica. 270x.**

O revestimento do esôfago é um bom exemplo de epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado; é muito evidente a ausência de vascularização do epitélio, cuja espessura é de aproximadamente 30 a 35 camadas de células. Os nutrientes devem alcançar as células mais superficiais por difusão a partir dos vasos sanguíneos do **tecido conjuntivo** (TC). Observe que as células mais profundas (próximas à membrana basal e que constituem a chamada **camada basal** [CB]) são, na verdade, cuboides. Graças a sua atividade mitótica, elas dão origem às outras células do epitélio, as quais, à medida que migram em direção à superfície, se tornam progressivamente mais achatadas. Quando alcançam a superfície do epitélio para descamarem e serem lançadas no **lúmen do esôfago** (LE), elas já estão totalmente achatadas. O revestimento endotelial de um vaso é visto pela existência de **núcleos** (N) separados entre si e fazendo saliência no **lúmen do vaso** (LV), fornecendo um óbvio contraste entre o epitélio pavimentoso estratificado e o epitélio pavimentoso simples.

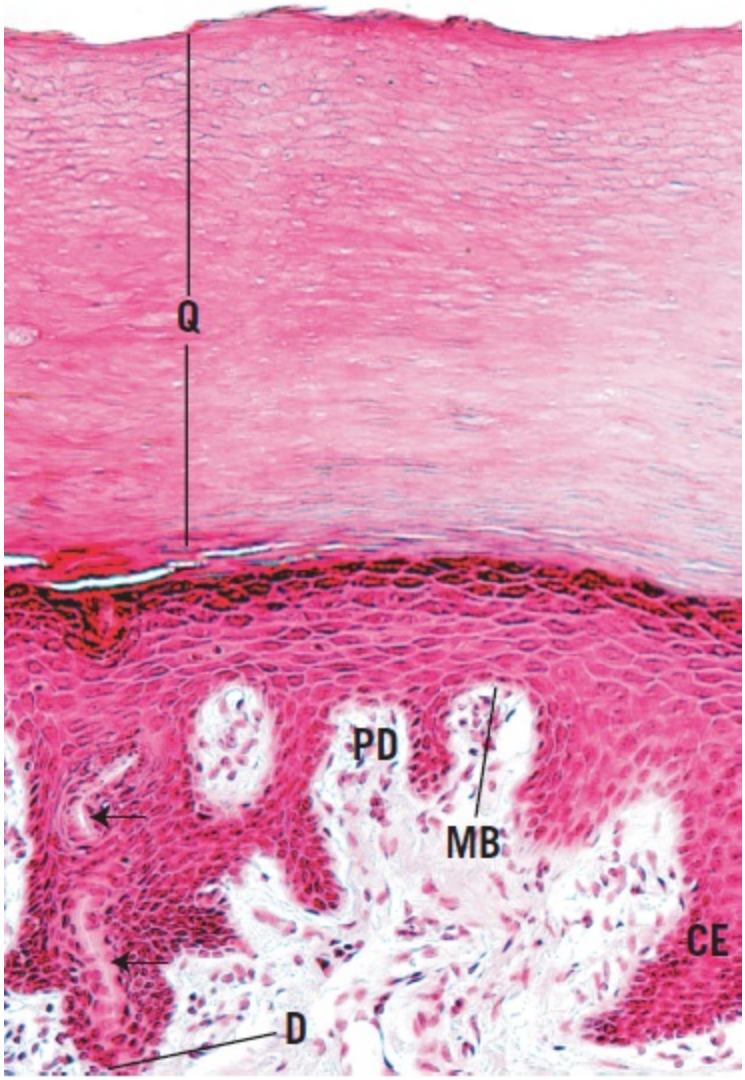


Figura 3 **Epitélio estratificado pavimentoso queratinizado. Pele. Secção de parafina. 132x.**

A palma da mão é coberta por um espesso epitélio estratificado pavimentoso queratinizado; a grande diferença entre esta fotomicrografia e a anterior é a espessa camada de células mortas contendo **queratina** (Q), que protege as células e os tecidos vivos situados mais profundamente contra abrasão, descamação e invasão pela flora bacteriana. Examinaremos algumas características dessas várias camadas do epitélio, mas haverá um estudo mais detalhado no Capítulo 11. Observe que as interdigitações entre as **papilas dérmicas** (PD) do tecido conjuntivo e as cristas epidérmicas (CE) resultam em uma superfície muito maior para adesão entre conjuntivo e epitélio e para a passagem de nutrientes, em comparação com o que ocorreria se a interface fosse plana. A **membrana basal** (MB) é uma estrutura bastante definida entre o epitélio e o tecido conjuntivo. Do mesmo modo como no epitélio visto na figura anterior, a camada basal desse epitélio, formada de células cuboides, é denominada camada germinativa, pois apresenta elevada atividade mitótica. As células originadas aqui são forçadas em direção à superfície e, durante seu percurso, alteram sua morfologia. Observe o **ducto** (D) de uma glândula sudorípara penetrando na base de uma crista epidérmica em sua trajetória para a superfície externa (*setas*).

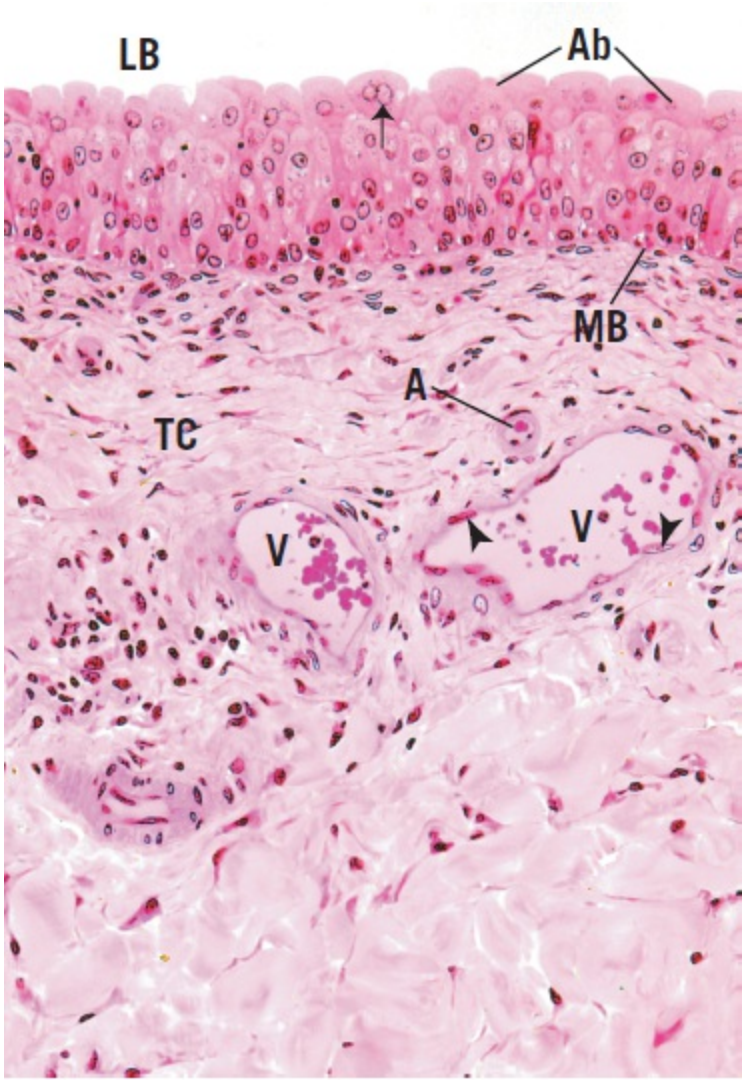


Figura 4 Epitélio de transição. Bexiga. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A bexiga, assim como a maior parte da porção excretora do sistema urinário, é revestida por um tipo especializado de epitélio estratificado – o epitélio de transição. Essa amostra em particular foi retirada de uma bexiga vazia, relaxada, como pode ser observado pelas grandes **células** da superfície em formato de abóbada (Ab), que fazem saliência no **lúmen da bexiga** (LB) (algumas dessas células apresentam dois núcleos (*seta*)). As células epiteliais que estão apoiadas na **membrana basal** (MB) são pequenas, mas seu tamanho aumenta à medida que elas migram para a superfície e começam a adquirir o formato de uma pera. Quando a bexiga está distendida, a espessura do epitélio diminui e as células se tornam achatadas, semelhantes às células de um epitélio pavimentoso. A interface entre tecido conjuntivo e epitélio é relativamente plana, com poucas interdigitações. O tecido conjuntivo (TC) é muito vascularizado na área logo abaixo do epitélio, como evidenciado nas imagens de **arteríolas** (A) e **vênulas** (V) nesse campo. Observe o revestimento endotelial pavimentoso simples de tais vasos, caracterizados pelos seus núcleos fazendo saliência no lúmen dos vasos (*pontas de seta*).



Legenda	
A	Arteríola

Ab	Célula em abóbada
CB	Camada basal
CE	Crista epidérmica
Cp	Capilar
D	Ducto
L	Lúmen
LB	Lúmen da bexiga
LE	Lúmen do esôfago
LV	Lúmen do vaso
MB	Membrana basal
N	Núcleo
PD	Papila dérmica
Q	Queratina
s	Porção secretora
TC	Tecido conjuntivo
V	Vênula
VL	Vaso linfático

Prancha 2.3 • Epitélio pseudoestratificado colunar ciliado, microscopia eletrônica

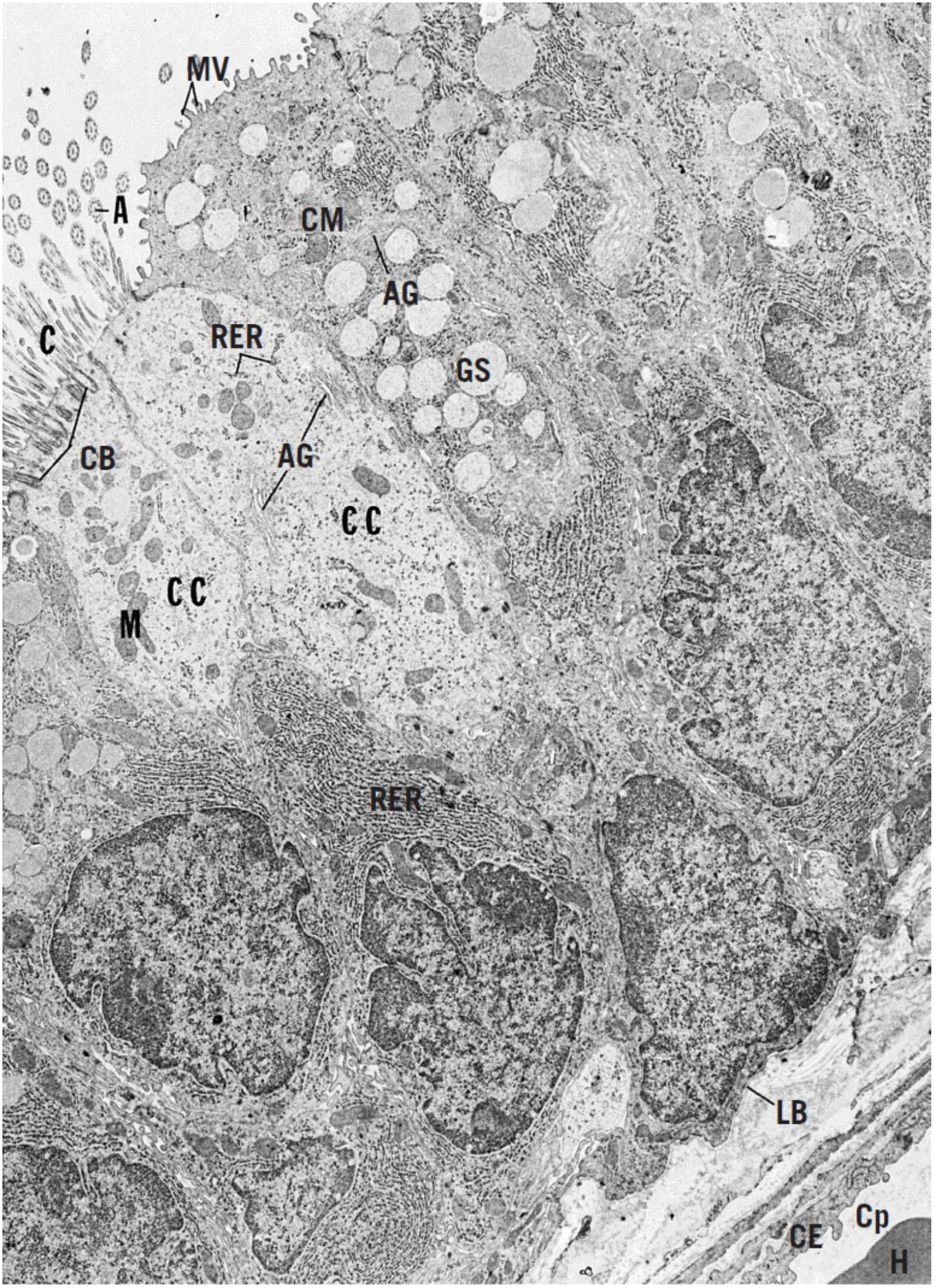
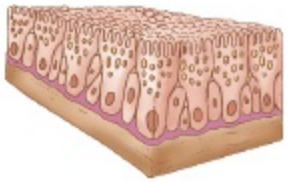

MV
A
CM
AG
C
RER
GS
CB
AG
CC
CC
M
RER
LB
Cp
CE
H

Figura 1 Epitélio pseudoestratificado colunar ciliado. Traqueia de hamster. Microscopia eletrônica. 6.480x.

O epitélio pseudoestratificado colunar ciliado da traqueia é constituído de vários tipos de células, algumas das quais podem ser vistas nesta figura. Como essa secção é oblíqua ao epitélio, não é muito evidente que todas essas células se apoiam na **lâmina basal** (LB). Observe que as **células ciliadas** (CC) de aparência mais pálida apresentam **retículo endoplasmático rugoso** (RER), **mitocôndrias** (M), **aparelho de Golgi** (AG) e vários cílios (C) intercalados com **microvilosidades** (MV). Cada cílio, alguns dos quais são observados em cortes transversais, é revestido por membrana plasmática e contém um **axonema** (A). Os cílios estão ancorados na trama terminal de cada célula pelos seus **corpúsculos basais** (CB), e as mitocôndrias parecem estar concentradas nessa área da célula. O segundo tipo celular a ser observado é o das **células mucosas** (CM), também denominadas **células caliciformes**. Essas células produzem uma secreção espessa, viscosa, armazenada no interior de **grânulos de secreção** (GS) situados no citoplasma apical da célula. A porção proteica da secreção é sintetizada no **retículo endoplasmático rugoso** (RER), enquanto a maioria das moléculas de carboidrato é adicionada à proteína no **aparelho de Golgi** (AG). As células mucosas não são ciliadas, mas, na sua superfície apical, apresentam **microvilosidades** (MV) curtas e grossas. Ao liberar seu produto secretor, essas células modificam sua morfologia; elas deixam de apresentar grânulos de secreção, suas microvilosidades se tornam alongadas e passam a ser denominadas células em escova. Elas podem ser reconhecidas por estruturas filamentosas na região supranuclear do citoplasma. O canto direito inferior dessa micrografia eletrônica apresenta parte de um **capilar** (Cp) contendo uma hemácia (H). Observe que a **célula endotelial** (CE) é muito delgada e se situa externamente à **lâmina basal** (LB) do epitélio da traqueia, mas muito próxima a ela. (Cortesia de Dr. E. McDowell.)



Epitélio pseudoestratificado colunar

Legenda	
A	Axonema
AG	Aparelho de Golgi
C	Cílio
CB	Corpúsculo basal
CC	Célula ciliada
CE	Célula endotelial
CM	Célula mucosa
Cp	Capilar
H	Hemácia
GS	Grânulo de secreção
LB	Lâmina basal

M	Mitocôndria
MV	Microvilosidade
RER	Retículo endoplasmático rugoso

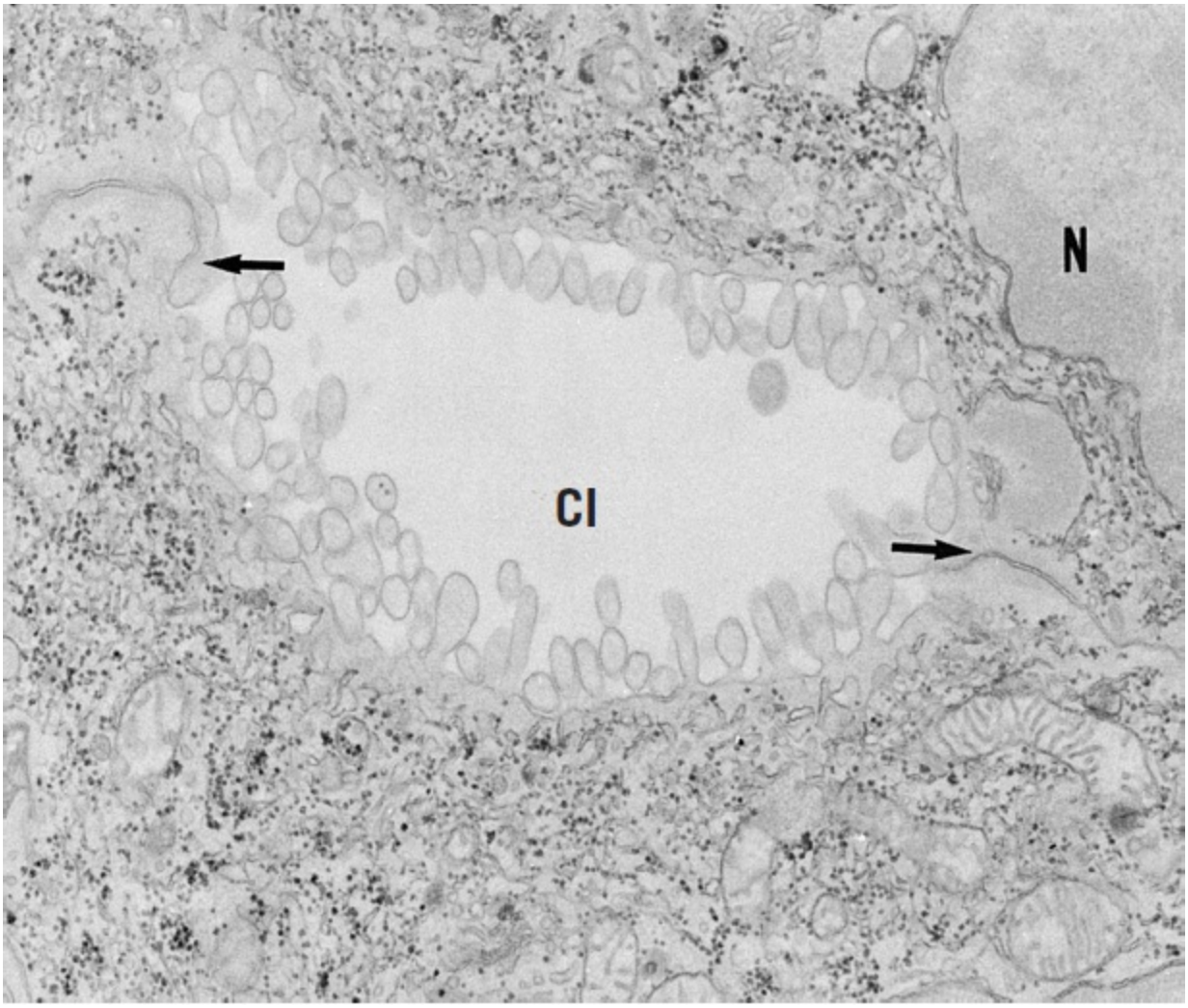


Figura 1 Junção em células epiteliais. Humano. Microscopia eletrônica. 27.815x.

Esta micrografia eletrônica mostra uma secção ultrafina de um **canalículo intercelular** situado entre células claras de uma glândula sudorípara écrina humana, contrastada com tetróxido de ósmio reduzido com ferrocianeto. Uma junção estreita (*setas*) isola o lúmen do canalículo intercelular (CI) do espaço intercelular basolateral. Observe o **núcleo** (N). (De Briggman JV, Bank HL, Bigelow JB, Graves JS, Spicer SS. Structure of the tight junctions of the human eccrine sweat gland. *Am J Anat* 1981;162:357-368.)

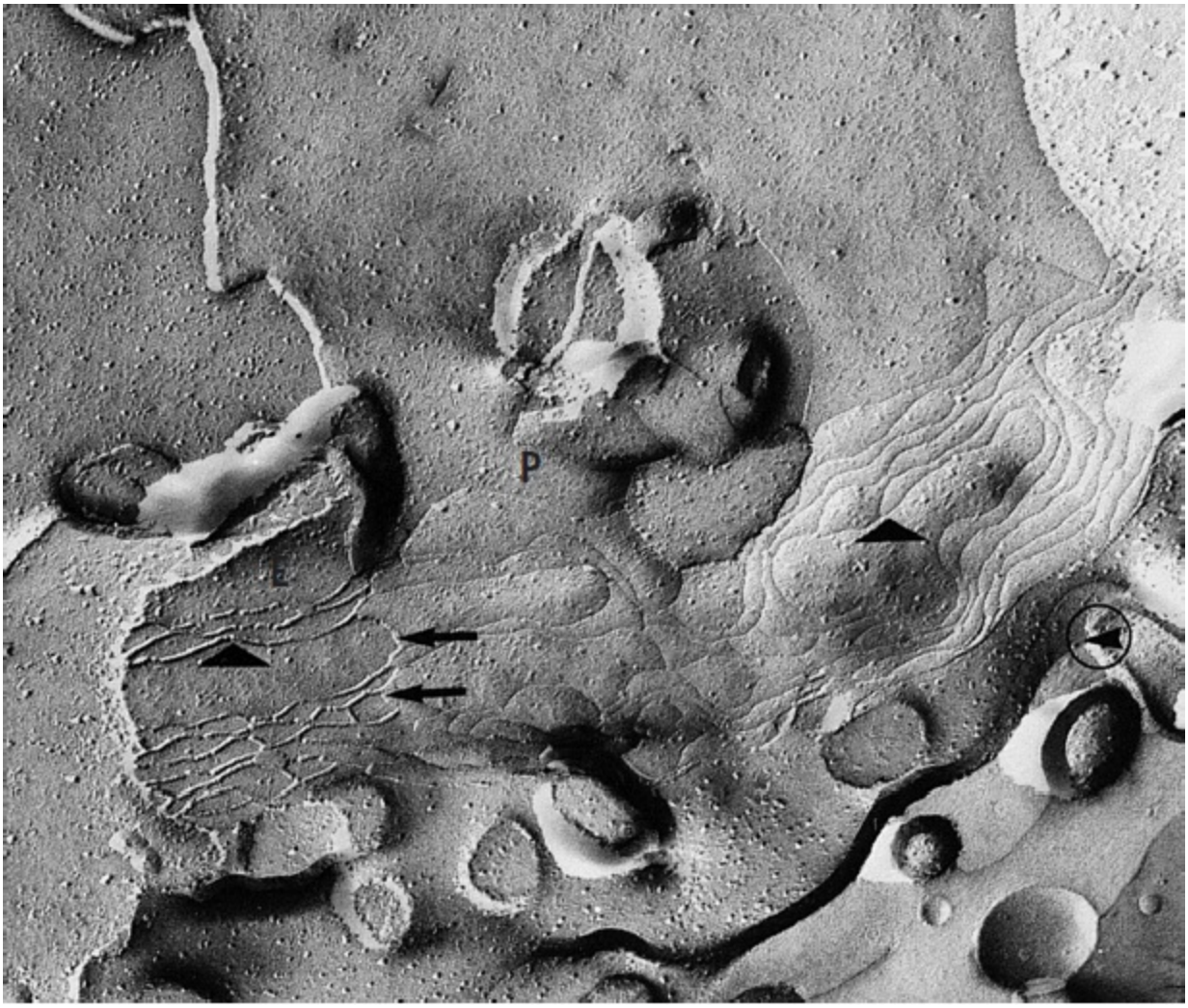


Figura 2 Junção em células epiteliais. Zônula de oclusão. Humano. Microscopia eletrônica. 83.700x.

A imagem é uma réplica de uma criofratura de uma complexa junção estreita, situada ao longo de um canalículo intercelular entre duas células claras. Observe a transição suave de uma região de partículas juncionais dispostas de maneira concentrada e onduladas, para uma área de complexas anastomoses. Na fratura, é possível observar um degrau (*setas*) que separa o conjunto das cristas na **face E** (E) de uma célula do conjunto correspondente de sulcos na **face P** (P) da membrana plasmática da célula clara adjacente. Em algumas áreas (*pontas de seta),* muitos dos elementos juncionais dispostos lateralmente e densamente estão separados da faixa luminal. A direção do sombreamento da platina é indicada pela *seta colocada no interior do círculo*. (De Briggman JV, Bank HL, Bigelow JB, Graves JS, Spicer SS. Structure of the tight junctions of the human eccrine sweat gland. *Am J Anat* 1981;162:357-368.)



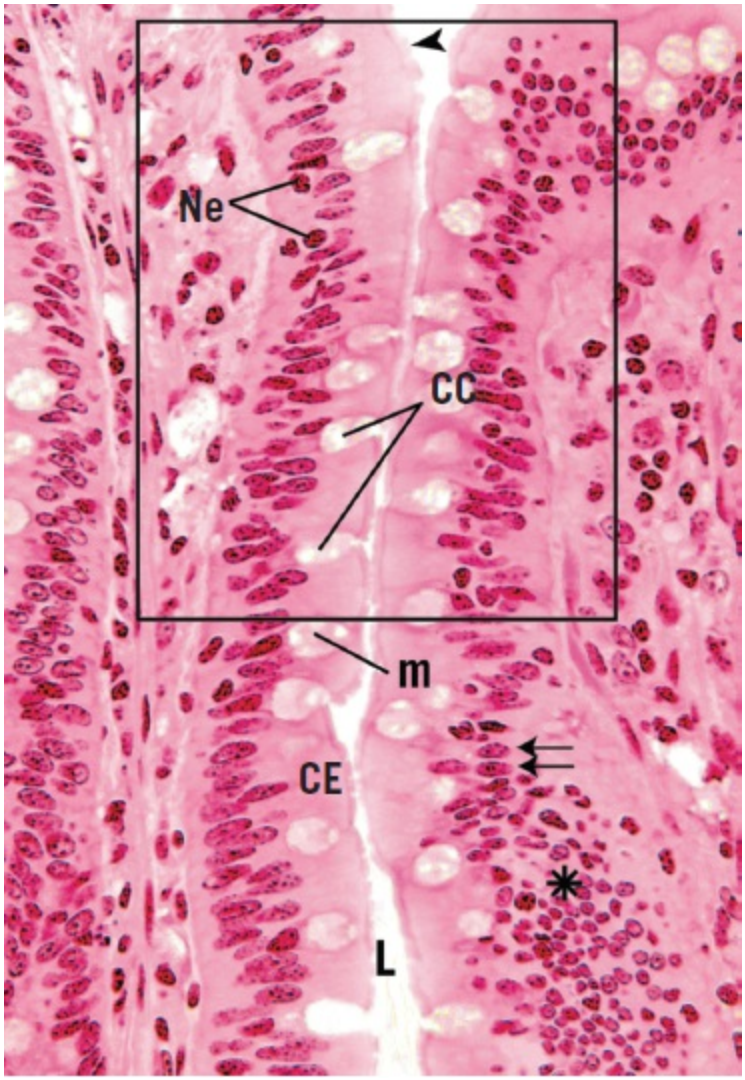


Figura 1 Células caliciformes. Íleo. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

As células caliciformes são glândulas exócrinas unicelulares que são encontradas entremeadas entre células de revestimento nos epitélios simples colunar e pseudoestratificado colunar. A fotomicrografia de uma vilosidade do íleo mostra várias células caliciformes (CC) entre as **células epiteliais colunares** (CE). A borda em escova (*ponta de seta*) das células colunares é muito reduzida nas células caliciformes. A região apical dilatada da célula caliciforme está preenchida com uma **mucina** (m), que envolve e protege o revestimento intestinal quando liberada no lúmen. No canto direito inferior da figura, a secção foi oblíqua ao epitélio simples colunar, passando pelos núcleos das células epiteliais e resultando na aparência de um epitélio estratificado (*asterisco*). Observe, contudo, que é bastante óbvio que o epitélio acima da região de *setas duplas* é simples colunar. Os **núcleos esféricos** (Ne) localizados ocasionalmente nesse epitélio são de linfócitos migrando pelo epitélio em direção ao **lúmen** (L). A Figura 2 é uma ampliação da área em destaque.



Figura 2 Células caliciformes. Íleo. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da área em destaque da figura anterior, demonstrando a morfologia da célula caliciforme pela microscopia óptica. A **mucina** (m) acumulada na região dilatada das células caliciformes foi parcialmente precipitada e dissolvida durante o procedimento de desidratação. A coloração do **núcleo** (N) da célula caliciforme é intensa em virtude de sua cromatina condensada. Na região supranuclear, está a **zona do aparelho de Golgi** (ZG), em que a proteína produzida pela célula é modificada e empacotada em grânulos secretores para futura liberação. A **base** (b) da célula caliciforme é delgada, como se fosse "espremida" entre as células epiteliais colunares vizinhas, mas ela se apoia na **membrana basal** (MB). A trama terminal e a borda em escova da célula caliciforme são muito reduzidas, mas não completamente ausentes (*pontas de seta*). Os **núcleos esféricos** (Ne) pertencem a leucócitos que estão migrando através do epitélio para o **lúmen** (L) do íleo.

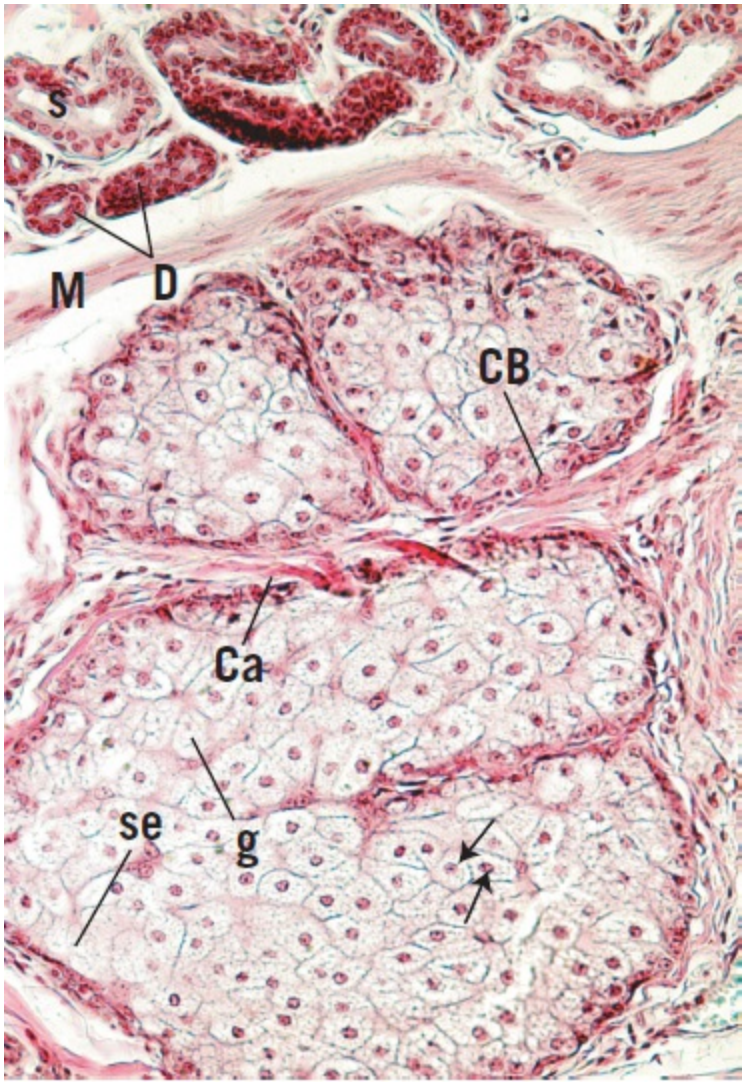


Figura 3 Glândula sebácea. Couro cabeludo. Secção de parafina. 132x.

As glândulas sebáceas costumam estar associadas aos folículos pilosos; elas descarregam sua secreção no folículo, embora estejam em algumas áreas do corpo independentemente desses folículos. Essas glândulas têm aspecto de sáculos com formato de pera e com ductos curtos, e são circundadas por delgadas **cápsulas** (Ca) de tecido conjuntivo. Cada sáculo está preenchido por células grandes, cujos núcleos estão em diferentes estágios de degeneração (*setas*). A periferia do sáculo é constituída de pequenas **células basais** cuboides (CB) com capacidade regenerativa. À medida que essas células se afastam da periferia do sáculo em direção ao ducto, elas crescem e, dessa maneira, aumenta o conteúdo da **gordura** (g) citoplasmática. Próximo ao ducto, a célula inteira degenera e se transforma na **secreção** (se). Por esse motivo, as glândulas sebáceas são classificadas como glândulas acinosas simples, ramificadas, cujo modo de secreção é holócrino. Pequenos feixes de **músculo liso** (M), chamados músculos eretores dos pelos, estão associados às glândulas sebáceas. Observe as **porções secretoras** (s) e o **ducto** (D) de uma glândula sudorípara na porção superior da figura.

Figura 4 Glândulas sudoríparas écrinas. Pele. Secção em parafina. 270x.

As glândulas sudoríparas écrinas são as mais numerosas no corpo e estão amplamente distribuídas; são simples, não ramificadas e tubulares enoveladas, produzindo um meio aquoso. A **porção secretora** (s) da glândula é formada por um tipo de epitélio simples cuboide com dois tipos de células: uma pouco corada (que representa a maior parte da porção secretora) e uma de coloração mais escura (que geralmente não pode ser distinguida com a microscopia óptica). Ao redor da porção secretora, há **células mioepiteliais** (CM) com numerosos prolongamentos, os quais circundam o túbulo secretor e auxiliam na compressão do fluido para o interior dos ductos. Os **ductos** (D) das glândulas sudoríparas são compostos de um epitélio estratificado cuboide, cujas células são menores que as das unidades secretoras; por esse motivo, nos preparados histológicos, os ductos sempre têm aparência mais escura que as unidades

secretoras. Os grandes espaços aparentemente vazios são **células adiposas** (CA), que armazenam gordura. Observe os numerosos pequenos vasos sanguíneos (*setas*) na vizinhança da glândula sudorípara.



Célula caliciforme

Legenda

b	Base
Ca	Cápsula
CA	Célula adiposa
CB	Célula basal
CC	Célula caliciforme
CE	Célula epitelial colunar
CM	Célula mioepitelial
D	Ducto
g	Gordura
L	Lúmen
m	Mucina
M	Músculo liso
MB	Membrana basal
N	Núcleo
Ne	Núcleo esférico
s	Porção secretora
se	Secreção
ZG	Zona do aparelho de Golgi

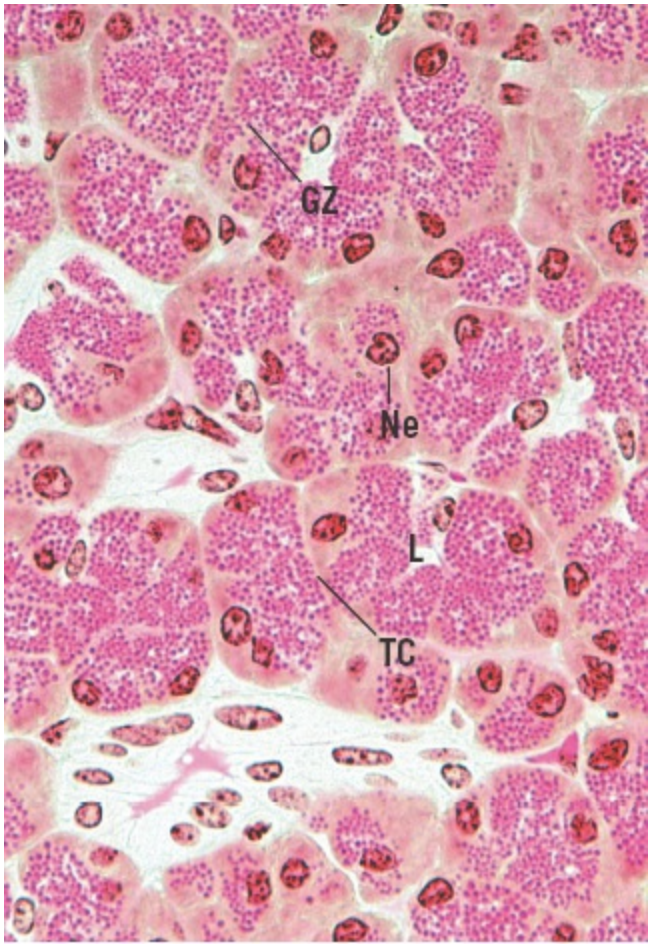


Figura 1 Glândula serosa tubuloacinosa (alveolar) composta. Pâncreas. Macaco. Secção em resina plástica. 540x.

Trata-se de uma fotomicrografia da porção exócrina do pâncreas, uma glândula serosa tubuloacinosa (alveolar) composta. O sistema de ductos dessa glândula será estudado no Capítulo 15; apenas suas células secretoras são apresentadas aqui. Quando bem seccionado, cada ácino tem aspecto esférico, com um pequeno **lúmen** (L) central e com as células secretoras dispostas como fatias de uma torta. A camada de **tecido conjuntivo** (TC) que recobre cada ácino do pâncreas é muito delicada. As células secretoras têm um formato aproximadamente trapezoidal, com um **núcleo esférico** (Ne), localizado na base da célula. O citoplasma contém vários **grânulos de zimogênio** (GZ), formados por enzimas digestivas envolvidas por membrana, empacotadas pelo aparelho de Golgi.

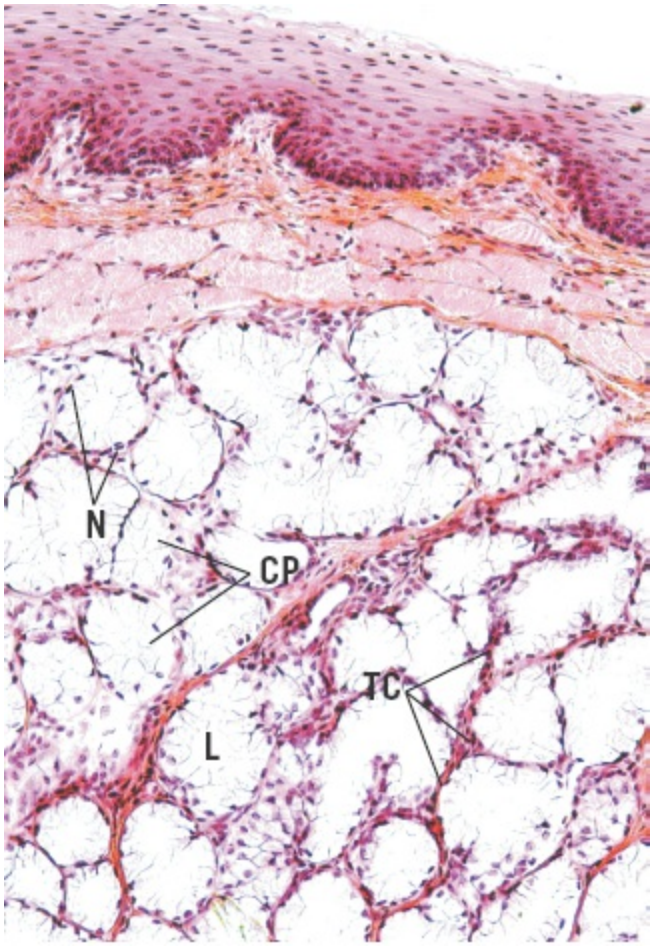


Figura 2 Glândulas mucosas tubuloacinosas (alveolares) compostas. Palato mole. Secção de parafina. 132×.

As glândulas tubuloacinosas compostas do palato são puramente mucosas e secretam um fluido viscoso, espesso. Nessa glândula, os ácinos secretores apresentam-se circulares nos cortes e circundados por uma camada muito delgada de componentes de **tecido conjuntivo** (TC). Os **lumens** (L) dos ácinos mucosos são bem visíveis, assim como as **células parenquimatosas** (CP) ou secretoras, de formato trapezoidal, que produzem um fluido viscoso. Os **núcleos** (N) das células trapezoidais são estruturas de coloração escura que parecem estar achatadas contra a membrana celular da base da célula. O citoplasma tem uma aparência vazia, espumosa, que se apresenta com um tom azul-claro acinzentado pela coloração de hematoxilina e eosina.

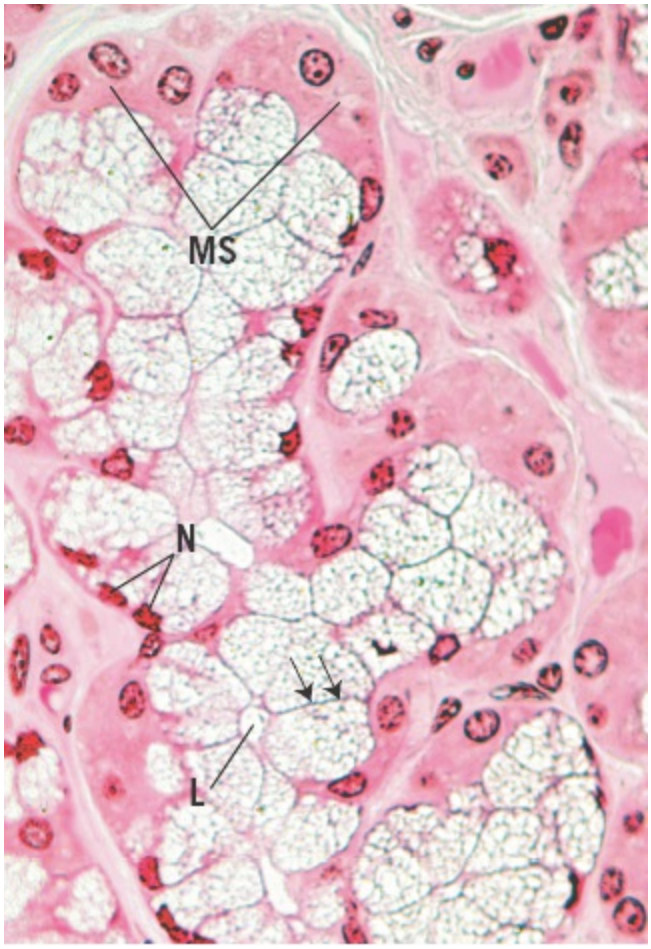


Figura 3 Glândula mista tubuloacinosa (alveolar) composta. Glândula sublingual. Macaco. Secção em resina plástica. 540x.

A glândula sublingual é tubuloacinosa composta, em sua maior parte mucosa, que contém muitos túbulos mucosos e ácinos. Os ácinos mucosos estão muito bem representados na fotomicrografia. Observe o **lúmen** (L) aberto e circundado por várias células de formato trapezoidal, cujas membranas plasmáticas laterais estão bem evidentes (*setas duplas*). Os **núcleos** (N) dessas células mucosas parecem estar achatados contra a membrana plasmática da base das células e são facilmente distinguidos dos núcleos esféricos das células dos ácinos serosos. O citoplasma parece conter numerosos vacúolos, que dão uma aparência espumosa à célula. A secreção serosa dessa glândula deriva das poucas células serosas que se reúnem em grupos conhecidos como **meias-luas serosas** (MS) ou **crescentes serosos**, e que parecem se dispor como pequenos gorros sobre as unidades mucosas. Os produtos secretores das meias-luas serosas entram no lúmen da unidade secretora através de pequenos espaços existentes entre células mucosas adjacentes.

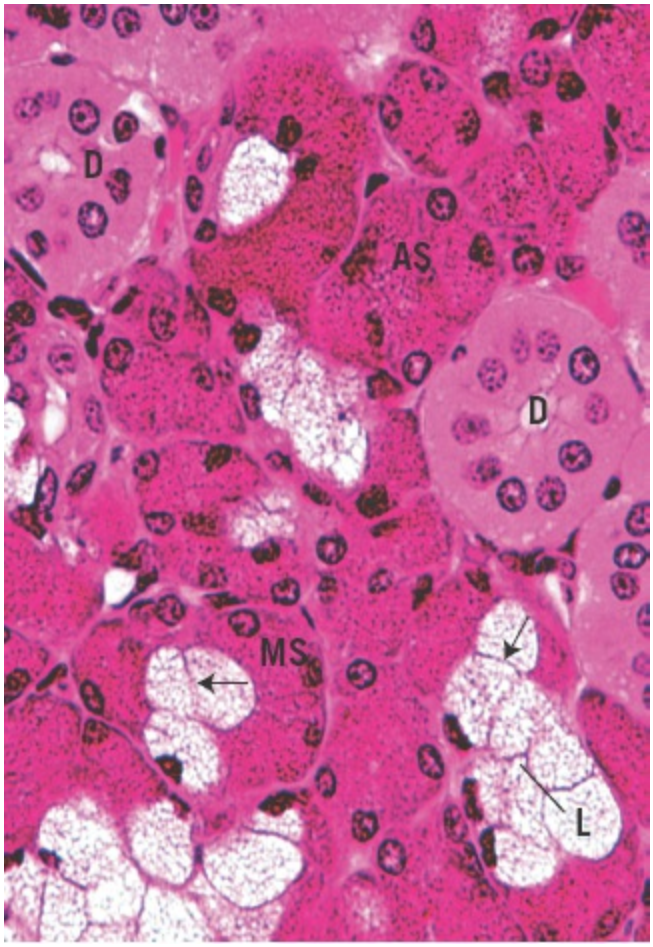


Figura 4 Glândula mista tubuloacinosa (alveolar) composta. Glândula submandibular. Macaco. Secção em resina plástica. 540x.

A glândula submandibular é tubuloacinosa composta que produz uma secreção mista, assim como a glândula sublingual apresentada na figura anterior. No entanto, essa glândula contém muitos **ácinos serosos** (AS) individualizados e muito poucos ácinos puramente mucosos, pois a maioria deles está coberta por **meias-luas serosas** (MS); além disso, essa glândula também tem um extenso sistema de **ductos** (D). Observe que o citoplasma das células serosas apresenta um tom azulado quando corado com hematoxilina e eosina; além disso, os lumens dos ácinos são tão pequenos que dificilmente são vistos, enquanto os lumens (L) das unidades mucosas são facilmente observados. Note a diferença do citoplasma das células secretoras serosas e mucosas assim como a coloração de densidade maior ou menor nos núcleos de ambos os tipos de células. Finalmente, observe que as membranas celulares laterais (*setas*) das células produtoras de muco estão claramente delineadas, enquanto é muito difícil observálas nas células serosas.



Legenda	
AS	Ácinos serosos
CP	Célula parenquimatosa

D	Ducto
GZ	Grânulos de zimogênio
L	Lúmen
MS	Meias-luas serosas
N	Núcleo
Ne	Núcleo esférico
TC	Tecido conjuntivo



Resumo do capítulo

I. Epitélio

A. Tipos

1. ***Simples pavimentoso*** – camada única de células achatadas.
2. ***Simples cuboide*** – camada única de células cuboides.
3. ***Simples colunar*** – camada única de células colunares.
4. ***Pseudoestratificado colunar*** – camada única de células de diferentes formatos e alturas.
5. ***Estratificado pavimentoso*** – várias camadas de células, cujas camadas superficiais são achatadas. As células superficiais podem ser não queratinizadas, paraqueratinizadas ou queratinizadas.
6. ***Estratificado cuboide*** – duas ou mais camadas de células, cujas camadas superficiais são cuboides.
7. ***Estratificado colunar*** – duas ou mais camadas de células, cujas camadas superficiais são colunares.
8. ***De transição*** – várias camadas de células, caracterizadas por células grandes com formato de abóbada na superfície livre, que ajudam a manter a integridade do epitélio durante a distensão das várias estruturas do sistema urinário.

B. Características gerais

1. Modificações da superfície livre

As células podem ter **microvilosidades** (borda em escova, borda estriada), curtos prolongamentos semelhantes a dedos, que aumentam a área superficial da célula; **estereocílios** (microvilosidades longas e anastomosadas), encontrados em poucas localizações no corpo, como o epidídimo; **cílios,** que são longos prolongamentos móveis da célula com uma subestrutura de microtúbulos dispostos no padrão 9 + 2 **(axonema).**

2. Modificações da superfície lateral

Com a finalidade de proporcionar adesão intercelular, as membranas celulares das regiões laterais de células vizinhas formam complexos juncionais. Essas junções são conhecidas como **desmossomos**

(mácula de adesão), **zônulas de oclusão** e **zônulas de adesão.** Para comunicação intercelular, as membranas celulares laterais formam **junções comunicantes (gap, nexos, junções septadas).**

3. Modificações da superfície basal

A região da membrana celular da base da célula, que repousa sobre a membrana basal, forma **hemidesmossomos** para auxiliar a célula a aderir ao tecido conjuntivo subjacente.

4. Membrana basal

A **membrana basal** observada por microscopia óptica é, na verdade, formada por uma **lâmina basal** derivada do tecido epitelial (que tem dois componentes: a **lâmina densa** e a **lâmina lúcida)** e por uma **lâmina reticular,** derivada do tecido conjuntivo e que pode estar ausente.

II. Glândulas

A. Glândulas exócrinas

As **glândulas exócrinas,** que liberam secreções para um sistema de ductos (as quais são transportadas para a superfície de um epitélio), podem ser **unicelulares** (células caliciformes) ou **multicelulares.**

As **glândulas multicelulares** podem ser classificadas de acordo com a ramificação do seu **sistema de ductos:** se não forem ramificados, a glândula é classificada como **simples;** do contrário, a glândula é **composta.** Além disso, a forma tridimensional das unidades secretoras pode ser **tubular, acinosa (alveolar)** ou uma combinação dos dois: **tubuloacinosa (tubuloalveolar).** Critérios adicionais de classificação incluem (1) o **tipo** de produto secretor produzido: **seroso** (parótida, pâncreas), **mucoso** (glândulas do palato) e **misto** (sublingual, submandibular), formado por ácinos serosos, mucosos e **meias-luas serosas** (crescentes serosos) e (2) o **modo de secreção: merócrino** (apenas o produto secretor é liberado, como na glândula parótida), **apócrino** (o produto secretor é acompanhado de parte do citoplasma apical, como é provável que ocorra nas glândulas mamárias) e **holócrino** (a célula inteira se torna o produto secretor, como na glândula sebácea, nos testículos e nos ovários). As glândulas são subdivididas em lobos e lóbulos por septos do tecido conjuntivo; os ductos localizados nas glândulas podem ser interlobares, intralobares, interlobulares e intralobulares (estriados, intercalados).

As **células mioepiteliais** (células em **cestas)** são mioides de origem ectodérmica, que compartilham as lâminas basais com as células parenquimatosas das glândulas. Essas células têm longos prolongamentos que circundam os ácinos secretores e, por serem contráteis, auxiliam na liberação dos produtos secretores para o interior dos sistemas de ductos.

B. Glândulas endócrinas

As **glândulas endócrinas** não contêm ductos e liberam sua secreção na corrente sanguínea. Essas glândulas serão descritas no Capítulo 10.

3



Tecido Conjuntivo

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 3.1 Colágeno
Ilustração 3.2 Células do tecido conjuntivo

Tabelas

Tabela 3.1 Tipos de glicosaminoglicanos (GAG)
Tabela 3.2 Fatores e funções dos mastócitos

Pranchas

Prancha 3.1 Tecido conjuntivo embrionário e tecido conjuntivo propriamente dito I
Figura 1 Tecido conjuntivo frouxo (areolar)
Figura 2 Tecido conjuntivo mesenquimatoso
Figura 3 Tecido conjuntivo mucoso. Cordão umbilical. Humano
Figura 4 Tecido conjuntivo reticular. Impregnação por prata
Prancha 3.2 Tecido conjuntivo propriamente dito II
Figura 1 Tecido adiposo. Hipoderme
Figura 2 Tecido conjuntivo denso não modelado, rico em fibras colágenas. Pele da palma da mão
Figura 3 Tecido conjuntivo denso modelado. Tendão em secção longitudinal
Figura 4 Tecido conjuntivo denso modelado. Tendão em secção transversal
Prancha 3.3 Tecido conjuntivo propriamente dito III
Figura 1 Tecido conjuntivo elástico. Secção longitudinal

Figura 2	Tecido conjuntivo elástico. Secção transversal
Figura 3	Lâminas elásticas. Aorta
Figura 4	Mastócitos, plasmócitos, macrófagos
Prancha 3.4	Fibroblastos e colágeno, microscopia eletrônica
Figura 1	Fibroblasto
Prancha 3.5	Mastócito, microscopia eletrônica
Figura 1	Mastócito
Prancha 3.6	Degranulação de mastócito, microscopia eletrônica
Figura 1	Degranulação de mastócito
Prancha 3.7	Célula gordurosa em desenvolvimento, microscopia eletrônica
Figura 1	Célula gordurosa em fase de desenvolvimento

Os tecidos conjuntivos estão localizados nas principais estruturas do corpo. Embora, aparentemente, sejam bastante diversos do ponto de vista estrutural e funcional, eles apresentam muitas características em comum e, por esse motivo, são reunidos em uma única categoria. A maioria dos tecidos conjuntivos é derivada do folheto mesodérmico do embrião, o qual forma o mesênquima pluripotente, a partir do qual são formados ossos, cartilagem, tendões, ligamentos, cápsulas, sangue e células hematopoéticas. Do ponto de vista funcional, os tecidos conjuntivos atuam na sustentação, na defesa, no transporte, no armazenamento e no reparo, além de exercerem outras funções. Diferentemente dos epitélios, eles são compostos principalmente de:

- **Elementos extracelulares**
- Um número limitado de **células.**

Os tecidos conjuntivos são classificados principalmente com base nos seus componentes inanimados em vez dos seus componentes celulares. Embora a ordem precisa dos vários subtipos seja diferente entre diversos autores, as categorias a seguir são geralmente aceitas:

- Tecidos conjuntivos embrionários
  - Mesenquimal
  - Mucoso
- Tecidos conjuntivos adultos
  - Tecido conjuntivo propriamente dito
    - Frouxo (antigamente também denominado areolar)
    - Reticular
    - Adiposo
    - Denso irregular ou não modelado

        - Denso regular ou modelado
            - Colagenoso
            - Elástico
- Tecidos conjuntivos especializados
    - Tecidos de sustentação
        - Cartilagem
        - Osso
    - Sangue.

Matriz extracelular

A matriz extracelular do tecido conjuntivo propriamente dito é composta de **fibras, substância fundamental amorfa** e **líquido extracelular.**

Fibras

Do ponto de vista histológico, três classes de fibras são reconhecidas: colágenas, reticulares e elásticas.

As **fibras colágenas,** as mais abundantes no corpo, são inelásticas e compostas de um arranjo escalonado da proteína **tropocolágeno,** a qual é formada por três cadeias-α. É interessante notar que cada terceiro aminoácido das cadeias de tropocolágeno é a **glicina,** e uma quantidade significativa de **prolina, hidroxiprolina, lisina** e **hidroxilisina** constitui parte relevante do tropocolágeno.

Como a **glicina** é um aminoácido muito pequeno, as três cadeias-α de tropocolágeno se reúnem em uma hélice apertada ao se enrolarem uma na outra.

A estabilidade da molécula de tropocolágeno é, em grande parte, mantida por ligações de hidrogênio nos resíduos de **hidroxiprolina** das três cadeias-α.

Resíduos de **hidroxilisina** são importantes para unir moléculas de tropocolágeno entre si, resultando na formação de fibrilas colágenas.

Em virtude da composição de aminoácidos das cadeias-α, existem, atualmente, pelo menos 25 tipos diferentes de moléculas de colágeno conhecidos; os mais comuns são:

- Tipo I (derme, osso, cápsulas dos órgãos, fibrocartilagem, dentina, cemento do dente)
- Tipo II (cartilagem hialina e cartilagem elástica)
- Tipo III (fibras reticulares)
- Tipo IV (lâmina densa da lâmina basal dos epitélios)
- Tipo V (placenta)
- Tipo VII (fibrilas de ancoragem da lâmina basal dos epitélios).

Com a exceção do tipo IV, todas as fibras colágenas apresentam **periodicidade de 67 nm,** a qual

resulta da disposição das moléculas de tropocolágeno.

A **síntese de colágeno** ocorre no retículo endoplasmático rugoso (RER), por meio de polissomos que contêm diferentes mRNA, os quais codificam as **cadeias**-α (denominadas **pré-pró-colágenos).**

No interior das cisternas de RER, resíduos específicos de prolina e de lisina são **hidroxilados,** e resíduos de hidroxilisina são **glicosilados.**

Cada cadeia-α contém **pró-peptídios (telopeptídios)** localizados nas suas extremidades aminoterminal e carboxiloterminal. Esses pró-peptídios são responsáveis pelo **alinhamento** preciso das cadeias-α para constituir a **tripla hélice de pró-colágeno.**

As vesículas de transferência revestidas de coatômero transportam as moléculas de pró-colágeno para o **aparelho de Golgi** para serem modificadas, em grande parte por meio da adição de cadeias laterais de carboidrato. Após a transferência para a **rede *trans*-*Golgi,*** a molécula de **pró-colágeno** é exocitosada para o meio extracelular (por vesículas não revestidas com clatrina) e os pró-peptídios são clivados pela enzima **pró-colágeno peptidase,** resultando na formação de moléculas de **tropocolágeno,** as quais passam por um processo de automontagem, formando fibrilas com um bandeamento característico de 67 nm (ver Ilustração 3.1). O colágeno tipo IV é composto de subunidades de pró-colágeno em vez de tropocolágeno, o que explica a ausência da periodicidade e a não formação de fibrilas neste tipo de colágeno.

As **fibras reticulares** (que antigamente se acreditava que tivessem composição química bastante diferente) são finas, ramificadas, revestidas de carboidrato e compostas do colágeno tipo III. Essas fibras formam delicadas redes ao redor das células musculares lisas, de algumas células epiteliais, de adipócitos, fibras nervosas e vasos sanguíneos.

Além disso, elas constituem o arcabouço estrutural de alguns órgãos, tais como fígado e baço; devido ao revestimento de carboidrato, quando são tratadas por técnicas de impregnação de prata, o metal se deposita preferencialmente nessas fibras, dando-lhes, no microscópio óptico, uma coloração que varia de marrom-escura a preta.

As **fibras elásticas** fazem jus a sua denominação e podem ser esticadas sem ruptura em cerca de 150% do seu comprimento em repouso. Elas são compostas de uma proteína amorfa, a **elastina,** circundada por um componente microfibrilar de **fibrilina.**

A elastina é elástica graças ao seu conteúdo de lisina; quatro moléculas de lisina, cada uma pertencendo a uma diferente cadeia de elastina, formam **ligações cruzadas covalentes de desmosina** uma com a outra, as quais são muito deformáveis e podem ser estiradas caso seja aplicada força de tensão; uma vez cessada tal força, as fibras elásticas retornam para seu comprimento de repouso.

As fibras elásticas não apresentam periodicidade (como as colágenas) e são encontradas em regiões do corpo que exigem considerável flexibilidade e elasticidade.

Substância fundamental amorfa

A **substância fundamental amorfa** constitui a matriz gelificada, na qual as fibras e células estão

embebidas e através da qual o líquido extracelular se difunde. A substância fundamental é composta de glicosaminoglicanos (GAG), proteoglicanos e glicoproteínas.

Os **glicosaminoglicanos (GAG)** são polímeros lineares de dissacarídios repetidos, um dos quais é sempre uma **hexosamina** e o outro é um **ácido hexurônico.** Todos os GAG, com exceção do **ácido hialurônico,** são sulfatados e, por esse motivo, são dotados de uma **carga predominantemente negativa.** Os principais GAG da matriz são: **ácido hialurônico, sulfato de condroitina 4, sulfato de condroitina 6, sulfato de dermatana** e **sulfato de heparana** (ver Tabela 3.1).

Os **proteoglicanos** são compostos de um eixo proteico, ao qual os GAG estão conectados por ligações covalentes. Muitas moléculas de proteoglicanos estão também ligadas ao ácido hialurônico, formando, consequentemente, moléculas muito volumosas, como os **agregados de agrecanos,** dotadas de enormes **domínios** eletroquímicos que atraem cátions ativos (p. ex., Na+) osmoticamente. Essas grandes moléculas são muito hidratadas e conferem consistência de gel ao tecido conjuntivo propriamente dito; além disso, auxiliam na resistência à compressão mecânica, reduzem o fluxo do líquido extracelular (aumentando o tempo para a troca de materiais pelas células) e retardam a disseminação de microrganismos invasores.

Tabela 3.1 • Tipos de glicosaminoglicanos | GAG.

GAG	Sulfatados	Dissacarídios repetidos	Ligados a eixo proteico	Localização
Ácido hialurônico	Não	Ácido D-glicurônico-beta-1,3-*N*-acetil-D-glicosamina	Não	Maioria dos tecidos conjuntivos, líquido sinovial, cartilagem, derme, humor vítreo, cordão umbilical
Sulfato de queratana I e II	Sim	Galactose-beta-1,4-*N*-acetil-D-glicosanina-6-SO_4	Sim	Córnea (sulfato de queratana I), cartilagem (sulfato de queratana II)
Sulfato de heparana	Sim	Ácido D-glicurônico-beta-1,3-*N*-acetil galactosamina Ácido L-idurônico-2 ou -SO_4-beta-1,3-*N*-acetil-D-galactosamina	Sim	Vasos sanguíneos, pulmão, lâmina basal
Heparina (90%) Heparina (10%)	Sim	Ácido L-idurônico-beta-1,4-sulfo-D-glicosamina-6-SO_4 Ácido D-glicurônico-beta-1,4-*N*-acetilglicosamina-6-SO_4	Não	Grânulos dos mastócitos, fígado, pulmão, pele
Sulfato de condroitina 4	Sim	Ácido D-glicurônico-beta-1,3-*N*-acetilgalactosamina-6-SO_4	Sim	Cartilagem, osso, córnea, vasos sanguíneos
Sulfato de condroitina 6	Sim	Ácido D-glicurônico-beta-1,3-*N*-acetilgalactosamina-6-SO_4	Sim	Cartilagem, geleia de Wharton, vasos sanguíneos
Sulfato de dermatana	Sim	Ácido L-idurônico-alfa-1,3-*N*-acetilglicosamina-4-SO_4	Sim	Válvulas cardíacas, pele, vasos sanguíneos

Há também **glicoproteínas** no tecido conjuntivo propriamente dito, e as mais bem caracterizadas são: laminina, fibronectina, condronectina, osteonectina, entactina e tenascina. Laminina e entactina têm origem em células epiteliais; tenascina é produzida pelas células gliais do embrião, e as outras são fabricadas pelas células do tecido conjuntivo.

Muitas células contêm **integrinas,** proteínas transmembrana com sítios receptores para uma ou mais dessas glicoproteínas. Além disso, as glicoproteínas também se ligam ao colágeno, o que facilita a adesão de células à matriz extracelular.

A membrana basal, interposta entre os epitélios e tecidos conjuntivos, está descrita no Capítulo 2, Epitélio e Glândulas.

Líquido extracelular

O **líquido extracelular** é o componente fluido do sangue semelhante ao plasma, que se difunde pela substância fundamental, transportando nutrientes, oxigênio, moléculas sinalizadoras e outros materiais oriundos do sangue para as células; além disso, transporta para o sangue dióxido de carbono e resíduos originados nas células. O líquido extracelular sai da circulação sanguínea na região inicial dos capilares (próxima às arteríolas) e retorna para o sistema circulatório, atravessando a parede da extremidade venosa dos capilares e a parede das vênulas; uma pequena parte do líquido não retorna aos vasos sanguíneos e é recolhida pelos capilares linfáticos.

Células

As células descritas a seguir fazem parte do tecido conjuntivo propriamente dito ou, mais precisamente, o tecido conjuntivo frouxo (areolar) (ver Ilustração 3.2).

Os **fibroblastos,** o tipo celular predominante, são responsáveis pela **síntese** das fibras colágenas, elásticas e reticulares, assim como da maior parte, se não toda, da substância fundamental.

A morfologia dessas células parece refletir suas atividades sintéticas e, por este motivo, as células em repouso (ou fibroblastos inativos) eram frequentemente chamadas de fibrócitos, um termo que está desaparecendo rapidamente da literatura.

Os **macrófagos** se originam dos monócitos na medula óssea. Eles migram para o tecido conjuntivo e agem na ingestão **(fagocitose)** de partículas estranhas ao organismo. Além disso, estas células também estimulam a atividade imunológica dos linfócitos.

Os **plasmócitos** são o principal tipo celular existente em **inflamações crônicas;** eles derivam de uma subpopulação de linfócitos e são responsáveis pela síntese e liberação dos anticorpos circulantes.

Os **mastócitos** costumam ser observados na vizinhança de pequenos vasos sanguíneos, embora a relação entre eles não esteja bem compreendida.

Essas células dispõem de inúmeros grânulos metacromáticos contendo **histamina,** substância que age na contração de músculo liso e **heparina,** um anticoagulante.

Os mastócitos também liberam os **fatores quimiotáticos para eosinófilos** e para **neutrófilos** assim como **leucotrienos** (ver Tabela 3.2).

Em virtude da existência de imunoglobulinas na superfície externa da membrana plasmática do mastócito, em indivíduos sensibilizados, essas células podem degranular (ou seja, liberar seus grânulos) e liberar fatores derivados da membrana, resultando em **reações anafiláticas** ou até choque anafilático com risco de morte.

Os **pericitos** também estão associados a minúsculos vasos sanguíneos, no entanto, de maneira muito mais próxima que os mastócitos, pois eles compartilham as lâminas basais do vaso com as células endoteliais.

Acredita-se que os pericitos sejam **células contráteis,** que auxiliam na regulação do fluxo sanguíneo pelos capilares. Além disso, eles também podem ser **células pluripotentes,** que assumem as funções das células mesenquimais no tecido conjuntivo adulto.

As **células adiposas (adipócitos)** podem constituir pequenos grupos no tecido conjuntivo frouxo; elas **armazenam lipídios** e constituem o tecido adiposo, que protege, isola e amortece os órgãos do corpo (ver Tecido Adiposo, adiante).

Os **leucócitos** (glóbulos brancos do sangue) abandonam a corrente sanguínea e entram nos espaços do tecido conjuntivo; nesses locais, eles assumem várias funções que são discutidas no Capítulo 5.

Tipos de tecidos conjuntivos

O **tecido conjuntivo mesenquimal** (ou **mesenquimatoso)** e o **tecido conjuntivo mucoso** estão limitados aos embriões.

O tecido conjuntivo mesenquimatoso é formado por células mesenquimais e delgadas fibras reticulares, dispersas em matriz semifluida de substância fundamental.

O tecido conjuntivo mucoso tem consistência mais viscosa, contém feixes de fibras colágenas e numerosos fibroblastos. É encontrado na região profunda da pele do feto e no cordão umbilical (em que é conhecido como geleia de Wharton), circundando os vasos umbilicais.

O **tecido conjuntivo frouxo** (ou **areolar)** está amplamente distribuído, pois constitui boa parte da fáscia superficial da pele (também conhecida como hipoderme) e, além disso, envolve os feixes vasculonervosos. As células e os elementos intercelulares descritos ajudam a constituir esse tecido um tanto quanto amorfo.

Tabela 3.2 • Fatores e funções dos mastócitos.

Substância	Fonte intracelular	Ação

Mediadores primários		
Histamina	Grânulos	Vasodilatador; aumenta a permeabilidade vascular; provoca a contração do músculo liso brônquico; aumenta a produção de muco
Heparina	Grânulos	Anticoagulante; inativa a histamina
FQE	Grânulos	Atrai eosinófilos para o local de inflamação
FQN	Grânulos	Atrai neutrófilos para o local de inflamação
Sulfato de arila	Grânulos	Inativa o leucotrieno C_4, limitando a resposta inflamatória
Sulfato de condroitina	Grânulos	Liga-se à histamina e a inativa
Proteases neutras	Grânulos	Promovem a lise de proteínas, resultando em ativação do sistema complemento; estimulam a resposta inflamatória
Mediadores secundários		
Prostaglandina D_2	Lipídios da membrana	Provoca a contração do músculo liso brônquico; aumenta a secreção de muco; vasoconstrição
Leucotrienos C_4, D_4, E_4	Lipídios da membrana	Vasodilatadores; aumentam a permeabilidade vascular; contração do músculo liso brônquico
Bradicininas	Lipídios da membrana	Provoca a permeabilidade vascular, responsável pela sensação de dor
Tromboxane A_2	Lipídios da membrana	Provoca a agregação plaquetária; vasoconstrição
Fator de ativação plaquetário	Ativado pela fosfolipase A_2	Atrai neutrófilos e eosinófilos; aumenta a permeabilidade vascular; contração do músculo liso brônquico

FQE, fator quimiotático para eosinófilos; FQN, fator quimiotático para neutrófilos.

O **tecido conjuntivo reticular** forma redes de delgadas fibras reticulares, que constituem o arcabouço estrutural da medula óssea e de muitas estruturas linfoides, assim como um arcabouço que envolve alguns tipos celulares.

O **tecido adiposo** é composto de células adiposas, fibras reticulares e um rico suprimento vascular. Existem dois tipos de tecido adiposo: amarelo (unilocular) e marrom ou pardo (multilocular).

O **tecido adiposo unilocular** é constituído de células adiposas, fibras reticulares e um rico suprimento vascular. As células do **tecido adiposo unilocular** armazenam triglicerídios em uma única grande gotícula de gordura, que ocupa quase todo o espaço da célula. Essas células produzem a enzima **lipoproteína lipase,** que é transportada para a superfície luminal da membrana da célula endotelial dos capilares, local em que hidrolisa os quilomícrons e as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL; do inglês, *very low density lipoproteins*).

Os ácidos graxos e monoglicerídios são transportados para os adipócitos e se difundem para o seu citoplasma, no qual são reesterificados em triglicerídios.

A **lipase hormônio-sensível,** ativada pelo **cAMP,** hidrolisa os lipídios armazenados no adipócito,

originando ácidos graxos e glicerol. Estes são liberados das células sempre que necessário e, em seguida, entram nos capilares para serem distribuídos para o restante do corpo.

O tecido adiposo unilocular age como depósito de gordura, isolante térmico e coxim amortecedor de choques mecânicos.

O **tecido adiposo multilocular** é raro em humanos adultos; ele existe em recémnascidos e também em animais que hibernam. Suas células contêm numerosas gotículas de lipídios no seu citoplasma e um rico suprimento de mitocôndrias.

Essas mitocôndrias são capazes de efetuar oxidação desacoplada da fosforilação e, em vez de produzir o trifosfato de adenosina (ATP), liberam calor, despertando os animais da sua hibernação.

O **tecido conjuntivo denso não modelado** tem espessos feixes de fibras colágenas, dispostos em várias direções, entrelaçados com algumas fibras elásticas e reticulares. Os principais componentes celulares são os fibroblastos, os macrófagos e alguns mastócitos; a derme da pele e as cápsulas de alguns órgãos são formadas pelo tecido conjuntivo denso não modelado.

O **tecido conjuntivo denso modelado** é composto de espessos conjuntos de fibras colágenas dispostas paralelamente, como nos tendões e ligamentos.

Há uma variedade de tecido conjuntivo rico em feixes paralelos de fibras elásticas, denominado **tecido elástico,** encontrado, por exemplo, nos ligamentos nucal, amarelo (da coluna vertebral) e suspensor do pênis.

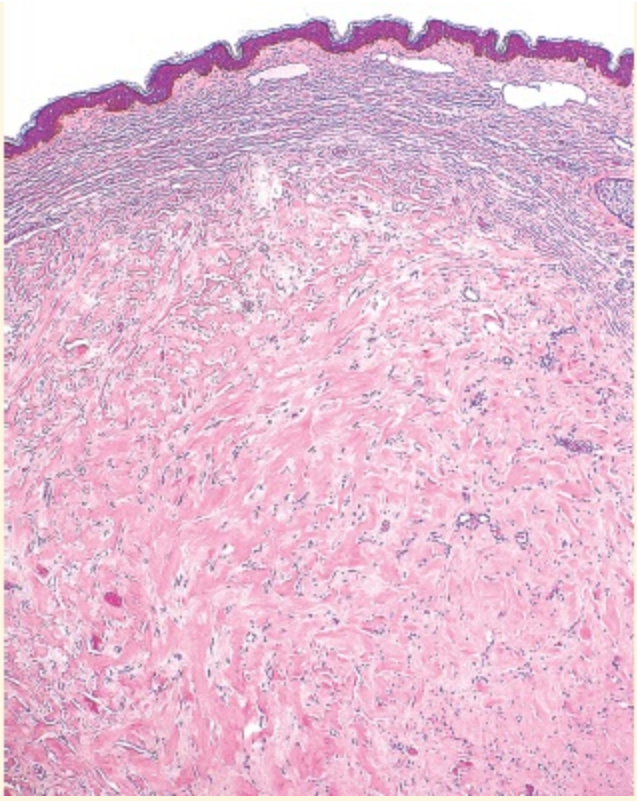
Os componentes celulares do tecido denso modelado e do tecido elástico estão quase limitados estritamente aos fibroblastos.



Considerações clínicas

Formação de queloide

O corpo responde a ferimentos, inclusive a incisões cirúrgicas, formando cicatrizes que reparam a lesão inicialmente com o colágeno tipo III, mais fraco, o qual é posteriormente substituído pelo colágeno tipo I, muito mais forte. Algumas pessoas, especialmente os afrodescendentes, produzem uma quantidade muito elevada de colágeno durante a cicatrização, desenvolvendo cicatrizes elevadas, chamadas de queloides. As fibras colágenas nos queloides são muito maiores, mais eosinófilas que o colágeno fibrilar normal, constituindo o assim chamado aspecto "vítreo". Além disso, os queloides são hipocelulares (têm menos células), embora, muitas vezes, eles apresentem acúmulos de fibroblastos distribuídos entre grandes feixes de fibras colágenas "vítreas".



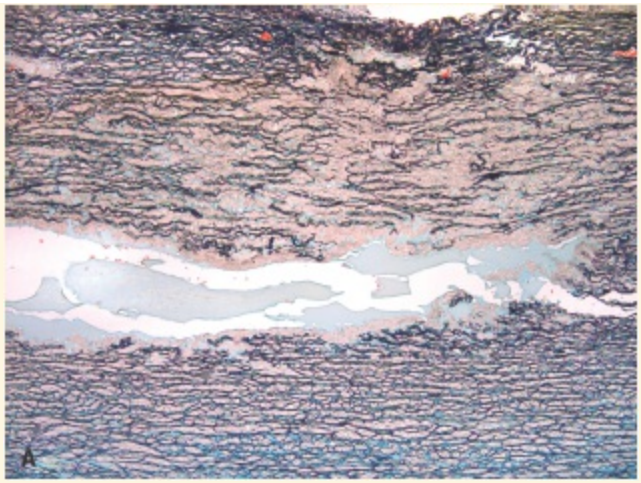
Formação de um queloide em local da lesão, evidenciado pela camada excessivamente espessa da derme, cujas grandes fibras eosinófílas de colágeno I são muito evidentes. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed., 2010. Figure 1.54. p. 29.).

Escorbuto

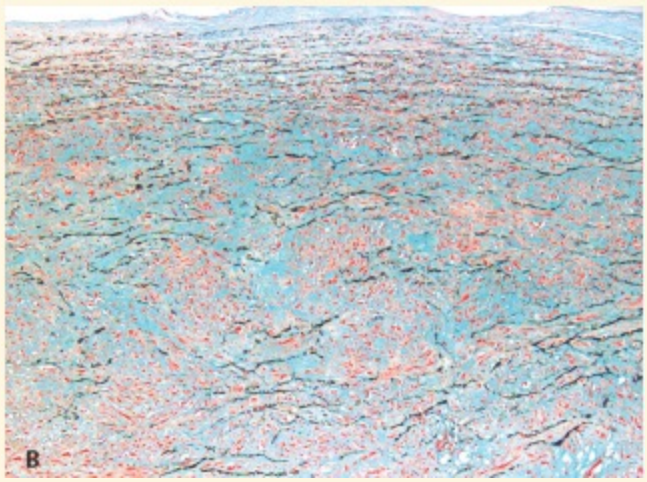
O escorbuto é uma doença com várias características, como, por exemplo, sangramento nas gengivas e dentes frouxos, sendo o resultado de deficiência da vitamina C. Essa vitamina é importante para a hidroxilação da prolina, necessária para a formação adequada do tropocolágeno e de fibrilas colágenas que se reúnem em fibras colágenas para manter os dentes em seus alvéolos dentários.

Síndrome de Marfan

Os pacientes com a síndrome de Marfan, um defeito genético no cromossomo 15 que codifica a fibrilina, apresentam fibras elásticas pouco desenvolvidas e têm predisposição a rupturas da artéria aorta. Do ponto de vista histológico, a aorta de uma grande parte das pessoas com esta síndrome apresenta *degeneração cística da média,* uma condição na qual as membranas fenestradas (assim como a musculatura lisa da túnica média) estão em menor quantidade ou parcialmente ausentes. Nas pessoas com um quadro menos grave de *degeneração cística da média,* as membranas fenestradas estão menos organizadas, há menos células musculares lisas e o tecido conjuntivo é mais rico em substância fundamental do que em aortas normais.



A. Degeneração cística da média, evidente na túnica média da aorta de um paciente com síndrome de Marfan, mostra que as lâminas elásticas fenestradas e as células musculares lisas foram substituídas por substância fundamental amorfa.



B. Um caso menos grave de degeneração cística da média é observado neste paciente. A túnica média apresenta lâminas fenestradas e fibras de músculo liso desorganizadas, assim como quantidade aumentada de substância fundamental amorfa. (Reimpressas com permissão de Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. Figures 30.1A and B. p. 1228.).

Edema

A liberação de histamina e de leucotrienos dos mastócitos durante uma resposta inflamatória induz ao aumento da permeabilidade capilar, resultando em acúmulo excessivo de líquido extracelular e, consequentemente, grande inchaço (edema).

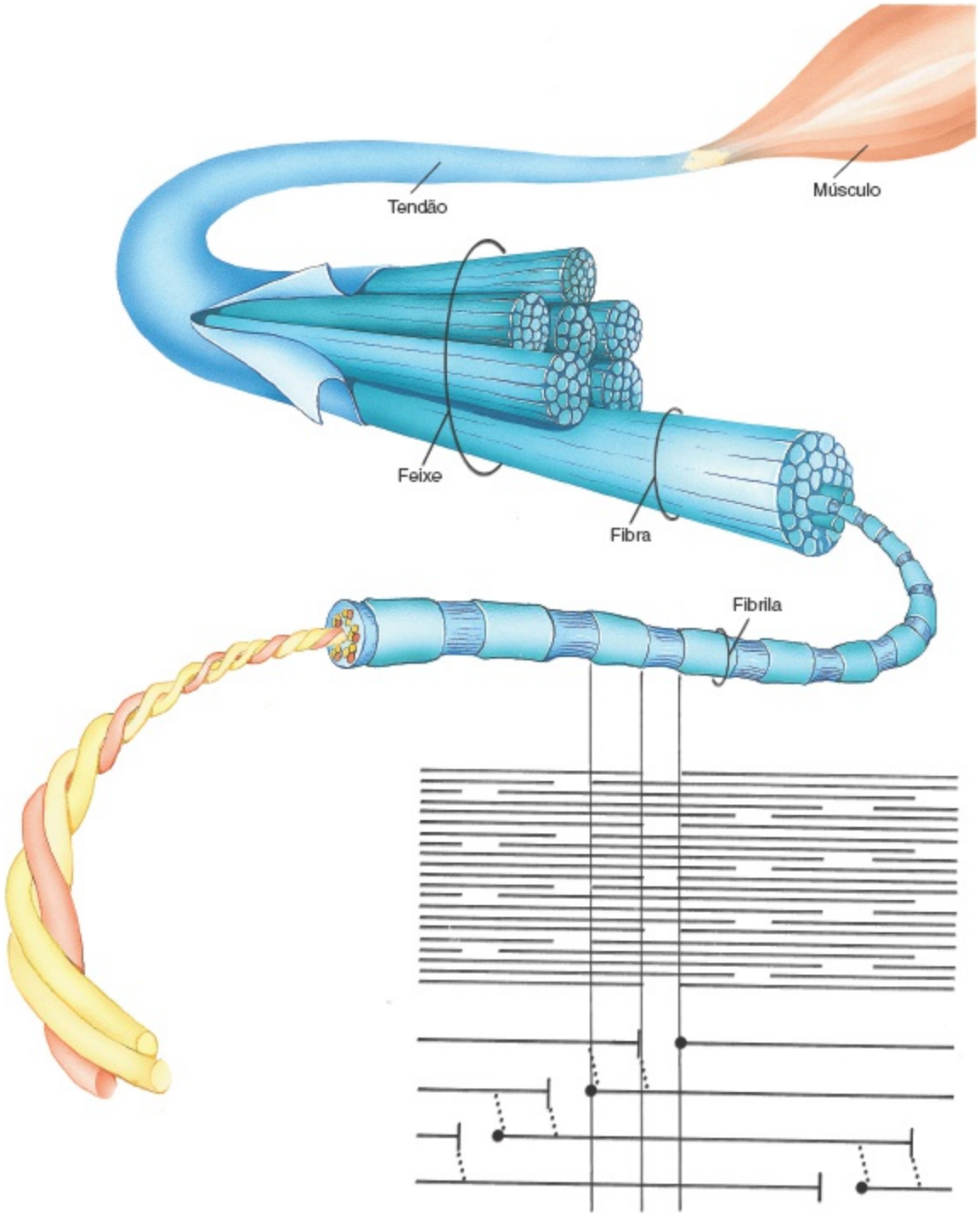
Obesidade

Existem dois tipos de obesidade: obesidade hipertrófica, que ocorre quando as células adiposas aumentam de tamanho devido ao armazenamento de gordura (tem início na fase adulta) e obesidade hiperplástica, que é caracterizada por aumento no número de células adiposas resultante da superalimentação de um recém-nascido durante algumas semanas após o nascimento e, em geral, dura a vida toda.

Lúpus eritematoso sistêmico

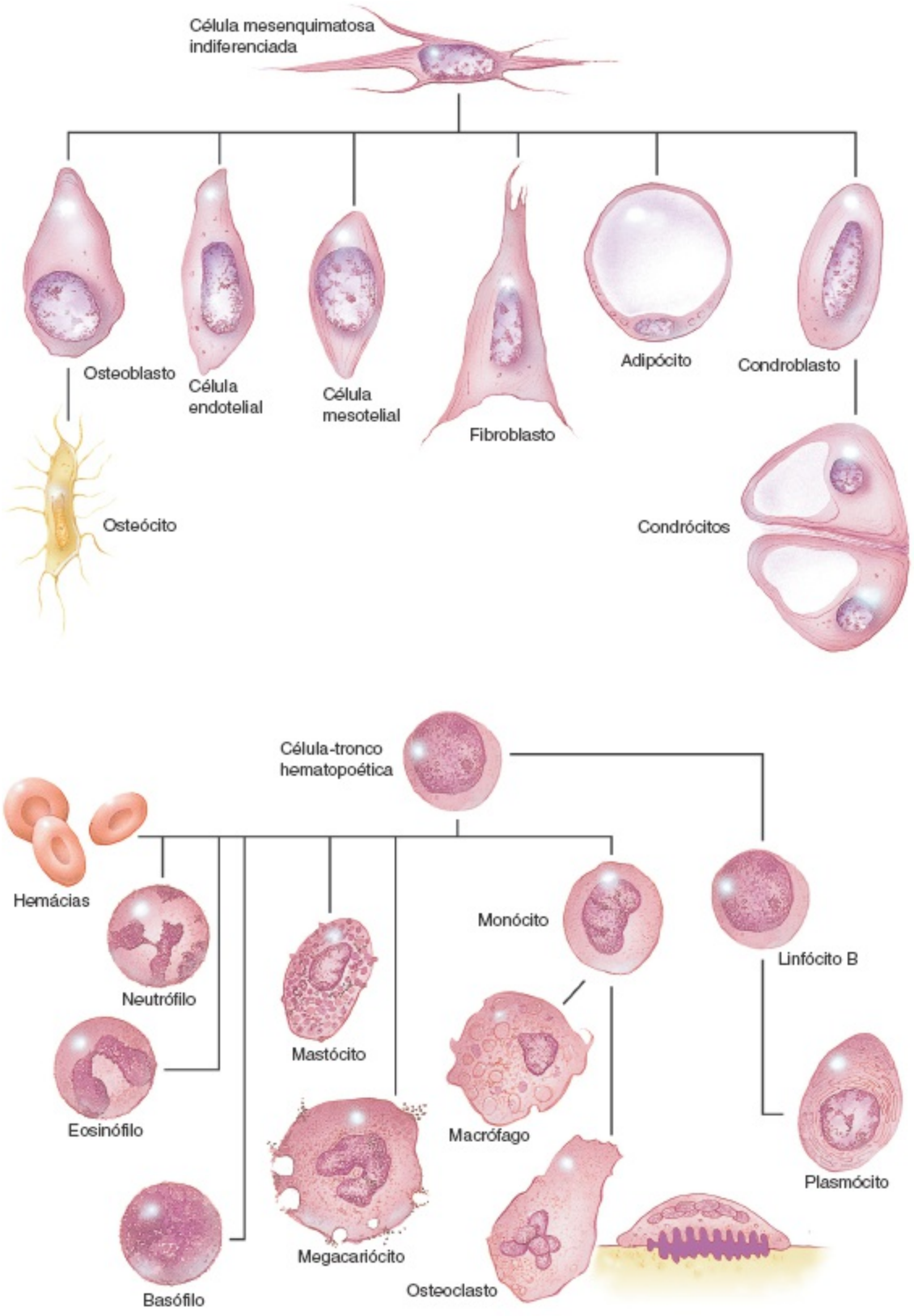
O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune do tecido conjuntivo que resulta na inflamação de elementos do tecido conjuntivo de alguns órgãos, assim como de tendões e articulações. Os sintomas dependem do tipo e da quantidade de anticorpos, e podem variar desde apresentações leves a graves. Em virtude da variedade dos sintomas, o lúpus pode remeter a outras doenças, tais como dores de crescimento, artrite, epilepsia e até doenças de fundo psicológico. Os sintomas característicos incluem erupções cutâneas na face e em outros locais do corpo, feridas na cavidade oral, dores e inflamação das articulações, mau funcionamento dos rins, condições neurológicas, anemia, trombocitopenia e acúmulo de fluido nos pulmões.

Ilustração 3.1 • Colágeno



Cada feixe de fibras colágenas é composto de fibrilas menores, que, por sua vez, são conjuntos de **moléculas de tropocolágeno**, as quais se agregam de maneira autônoma no meio extracelular; quando elas se unem em longas fileiras, um pequeno intervalo permanece entre a cauda de uma molécula e a cabeça da molécula seguinte. Para formar as fibrilas, as caudas de tropocolágeno de uma fileira se sobrepõem às cabeças de tropocolágeno das fileiras adjacentes. Além disso, os **intervalos** e as **sobreposições** se dispõem de modo que estejam em registro (*i. e.*, em correspondência) com os intervalos e sobreposições das fileiras vizinhas (mas não adjacentes) de moléculas de tropocolágeno. Ao se realizar a contrastação com um metal pesado como o ósmio, o corante precipita preferencialmente nos intervalos, resultando em um bandeamento repetido de faixas **claras** e **escuras** das fibrilas colágenas, quando examinadas por microscopia eletrônica.

Ilustração 3.2 • Células do tecido conjuntivo



*As células nesta página não estão representadas na proporção real dos seus diâmetros.

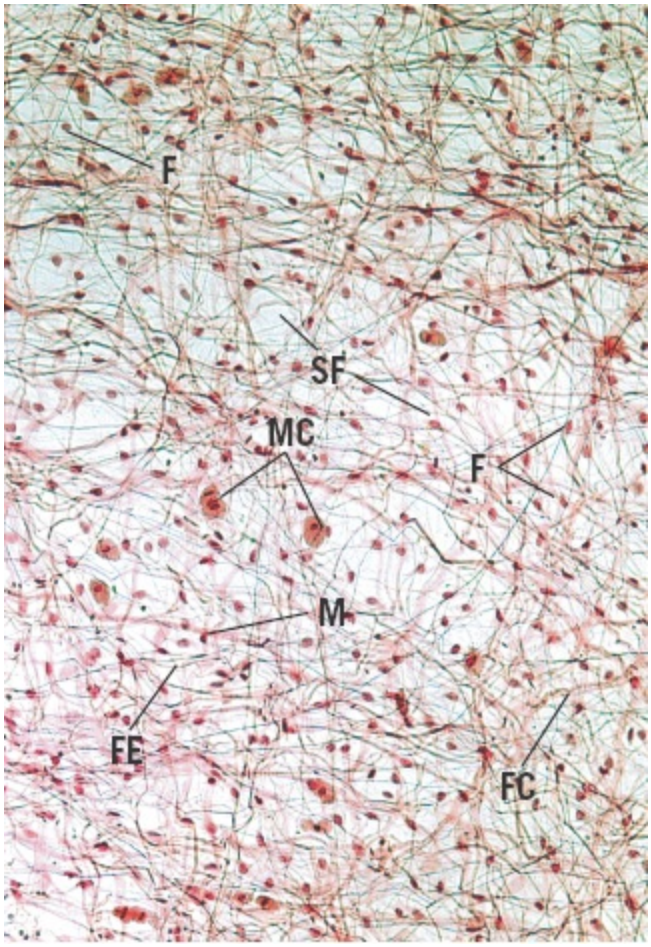


Figura 1 Tecido conjuntivo frouxo (areolar). Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia apresenta um preparado total de mesentério observado por toda a sua espessura. Dois grandes **mastócitos** (MC) são facilmente identificados, visto que eles são as maiores células no campo e seu citoplasma é dotado de grânulos. Ainda é possível reconhecer outros dois tipos celulares graças à morfologia dos seus núcleos, apesar de seus citoplasmas não estarem visíveis. Os **fibroblastos** (F) têm núcleos ovais, que são mais claros e maiores que os núcleos dos **macrófagos** (M). A **substância fundamental** (SF) semifluida, através da qual o fluido tissular transita, não é visível, visto que foi extraída durante a preparação do tecido. No entanto, dois tipos de fibras podem ser reconhecidos: as **fibras colágenas** (FC) – mais espessas, onduladas, semelhantes a fitas e entrelaçadas – e as **fibras elásticas** (FE) – delgadas, retilíneas e ramificadas.

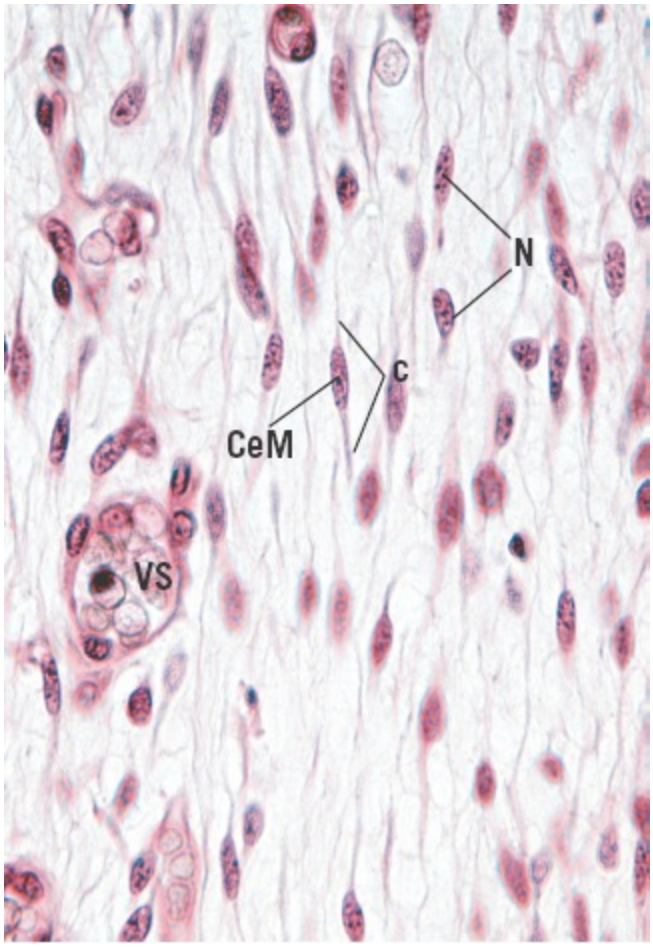


Figura 2 **Tecido conjuntivo mesenquimatoso. Feto de porco. Secção de parafina. 540x.**

O tecido conjuntivo mesenquimatoso do feto é muito imaturo e contém células em grande quantidade. As células mesenquimais (CeM) têm o formato que vai desde estrelado até fusiforme; seu citoplasma (c) pode ser diferenciado da matriz extracelular circundante. Os núcleos (N) são pálidos e localizados no centro das células. A substância fundamental da matriz tem consistência semifluida e apresenta delgadas fibras reticulares. A vascularização deste tecido é evidenciada pela existência de vasos sanguíneos (VS).

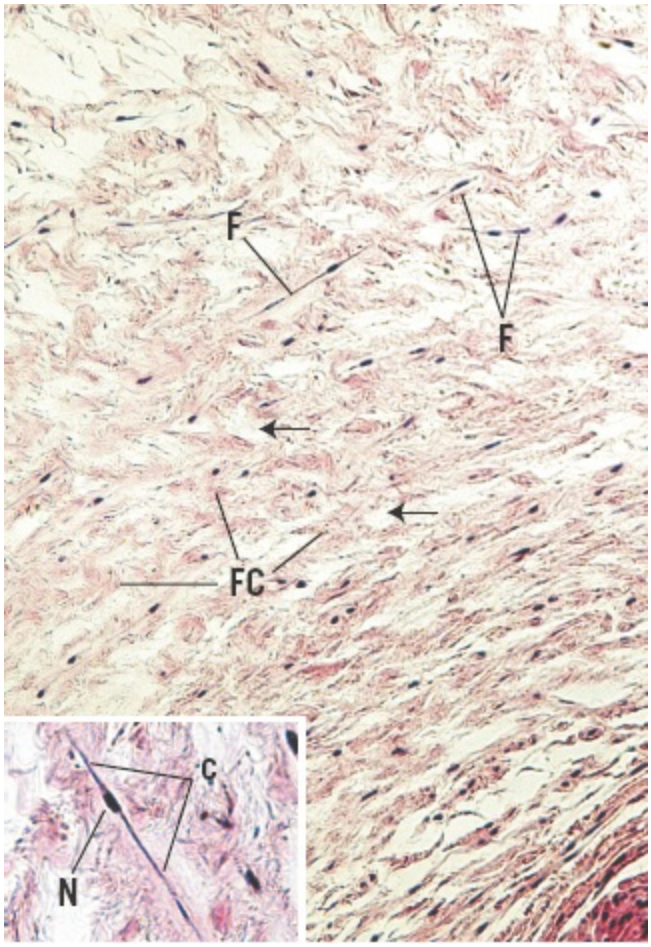


Figura 3 **Tecido conjuntivo mucoso. Cordão umbilical. Humano. Secção de parafina. 132x.**

Este exemplo de tecido conjuntivo mucoso (geleia de Wharton) foi obtido do cordão umbilical de um feto. Observe as diferenças óbvias entre os dois tecidos embrionários. A matriz do tecido conjuntivo mesenquimatoso (Figura 2) não tem fibras colágenas; por outro lado, o tecido mucoso apresenta uma rede frouxa de **fibras colágenas** (FC) dispostas aleatoriamente. As células não são mais mesenquimais, mas são **fibroblastos** (F), embora, do ponto de vista morfológico, ambos os tipos celulares possam ser semelhantes. Os espaços aparentemente vazios (*setas*) são áreas em que a substância fundamental foi extraída durante a preparação da amostra. *Detalhe.* **Fibroblasto. Cordão umbilical. Humano. Secção de parafina. 270x.** Observe o **núcleo** (N) central e o formato fusiforme do **citoplasma** (c) do fibroblasto.

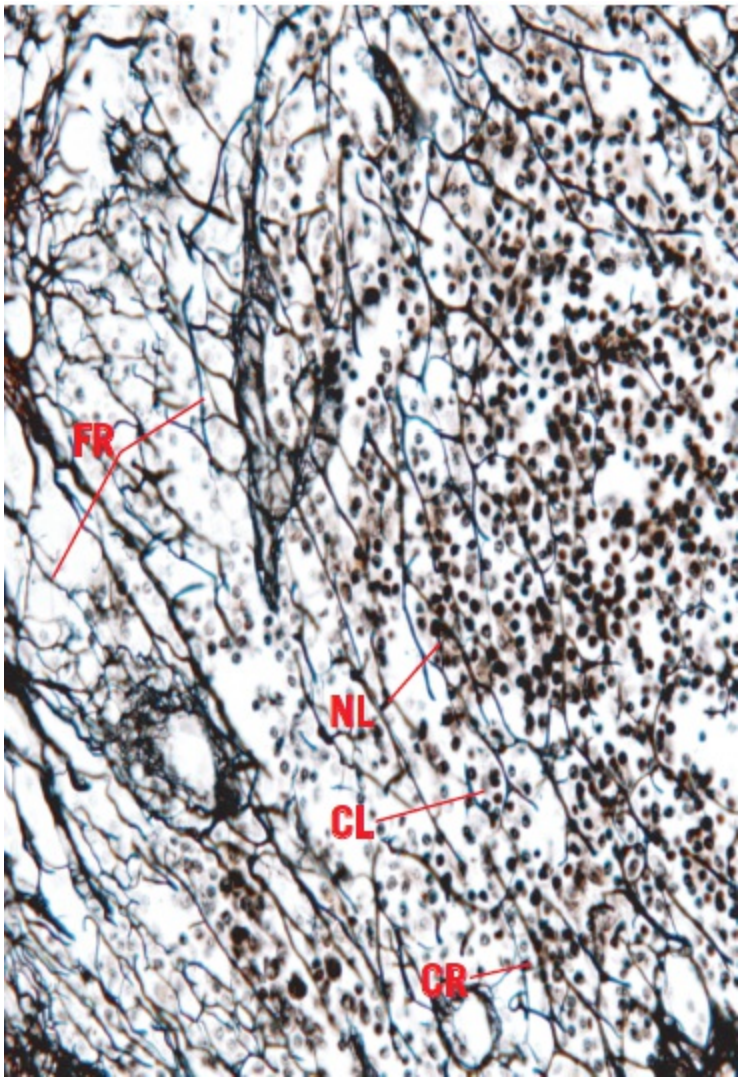


Figura 4 Tecido conjuntivo reticular. Impregnação por prata. Secção de parafina. 270x.

Prata, usada na preparação desta amostra, depositou-se no carboidrato que reveste as **fibras reticulares** (FR), as quais adquiriram cor preta. Observe que as fibras são estruturas delgadas, longas e ramificadas. Nesta fotomicrografia de um linfonodo, várias fibras reticulares estão orientadas de maneira circular; elas formam a rede estrutural de um **nódulo linfoide** (NL) na camada cortical do linfonodo. É provável que as pequenas células esféricas sejam **células linfoides** (CL), enquanto as células maiores, intimamente associadas às fibras reticulares, são provavelmente **células reticulares** (CR), embora, neste tipo de preparado, não seja possível realizar o diagnóstico definitivo dessas células. Deve-se ressaltar que uma das características do tecido conjuntivo reticular é a sua associação ao tecido linfoide.



Legenda

c	Citoplasma
CeM	Célula mesenquimal
CL	Célula linfoide
CR	Célula reticular
F	Fibroblasto
FC	Fibra colágena
FE	Fibra elástica
FR	Fibra reticular
M	Macrófago
MC	Mastócito
N	Núcleo
NL	Nódulo linfoide
SF	Substância fundamental
VS	Vaso sanguíneo

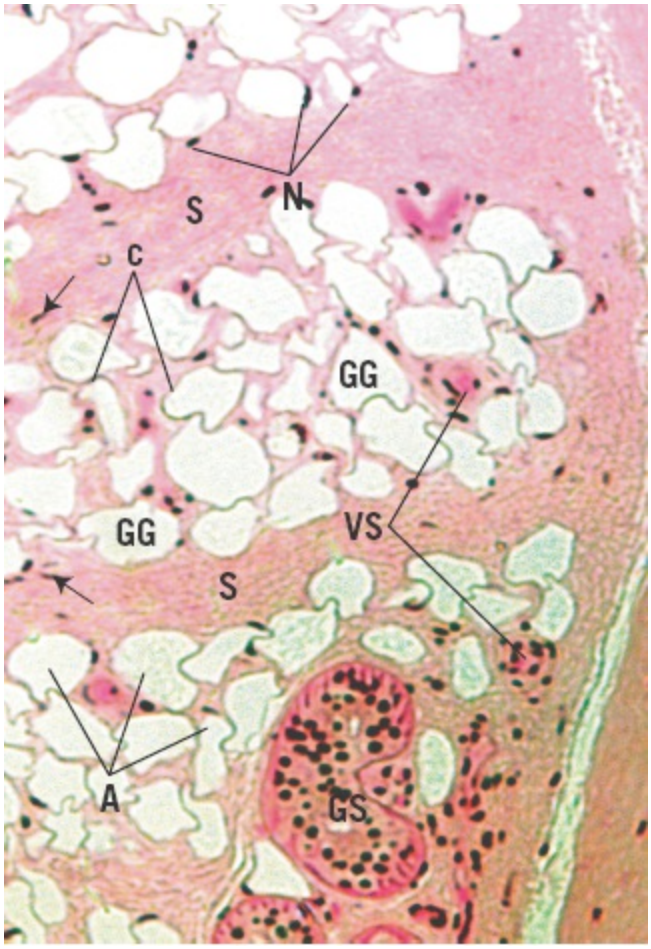


Figura 1 Tecido adiposo. Hipoderme. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Esta fotomicrografia de tecido adiposo é da hipoderme de um macaco. Os **adipócitos** ou **células adiposas** (A) aparecem vazios, pois o processamento histológico dissolve o material lipídico. O **citoplasma** (c) dessas células é visto como uma faixa na periferia da célula, e o **núcleo** (N) também está prensado para a periferia pela única grande **gotícula de gordura** (GG) no citoplasma. A gordura está subdividida em lóbulos por **septos** (S) de tecido conjuntivo, os quais contêm os **elementos vasculares** (VS) deste tecido. Os núcleos dos fibroblastos (*setas*) estão bem evidentes nos septos do tecido conjuntivo. Observe as porções secretoras de uma **glândula sudorípara** (GS) na parte inferior desta fotomicrografia.

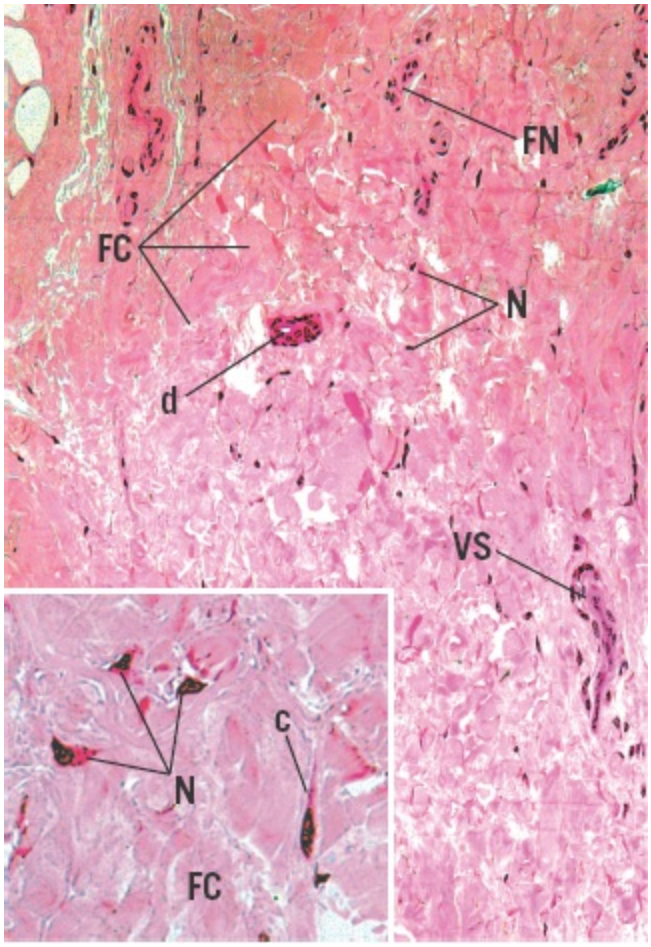


Figura 2 Tecido conjuntivo denso não modelado, rico em fibras colágenas. Pele da palma da mão. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A derme da pele oferece um bom exemplo do tecido conjuntivo denso não modelado, rico em fibras colágenas. Os feixes espessos, grossos e entrelaçados de **fibras colágenas** (FC) estão distribuídos aleatoriamente. Embora disponha de numerosos **vasos sanguíneos** (VS) e **fibras nervosas** (FN), não se trata de um tecido muito vascularizado. O tecido conjuntivo denso não modelado tem poucas células, principalmente fibroblastos e macrófagos, cujos **núcleos** (N) aparecem como pontos escuros dispersos por todo o campo. Na ampliação, não é possível identificar de maneira precisa os tipos celulares. A estrutura epitelial na parte central superior da imagem é o **ducto** (d) de uma glândula sudorípara. Em uma imagem maior (*Detalhe, 540x*), é possível observar os grossos feixes de **fibras colágenas** (FC) entrelaçadas entre si. As três células, cujos **núcleos** (N) estão bem evidentes, não podem ser identificadas com precisão mesmo que seja possível visual izar o **citoplasma** (c) das duas células existentes no lado esquerdo. É provável que sejam macrófagos, mas a possibilidade de que sejam fibroblastos não pode ser descartada sem o emprego de técnicas de coloração especiais.

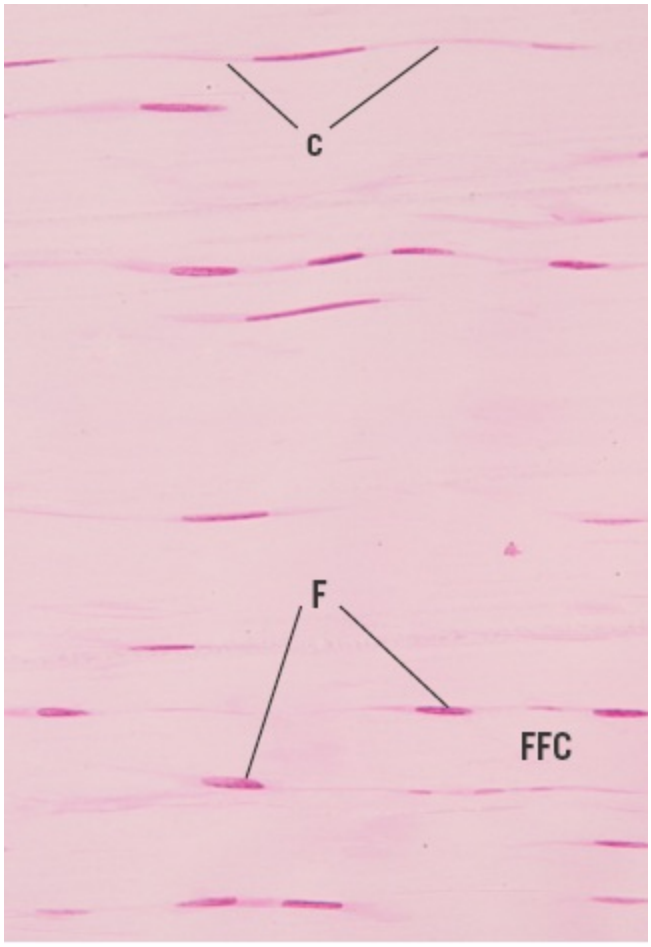


Figura 3 **Tecido conjuntivo denso modelado. Tendão em secção longitudinal. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.**

Os tendões e ligamentos são os exemplos mais característicos do tecido conjuntivo denso modelado, que é composto de **feixes paralelos de fibras colágenas** (FFC), regularmente orientados, nos quais as fibras individuais estão demarcadas por filas paralelas de **fibroblastos** (F). Os núcleos dessas células estão evidenciados por meio de linhas finas, escuras; no entanto, seu **citoplasma** (c) é pouco perceptível. Quando corados com hematoxilina e eosina, os feixes de fibras colágenas adquirem um tom rosado parcialmente claro, com linhas paralelas de núcleos azul-escuros de fibroblastos entremeados entre os feixes.

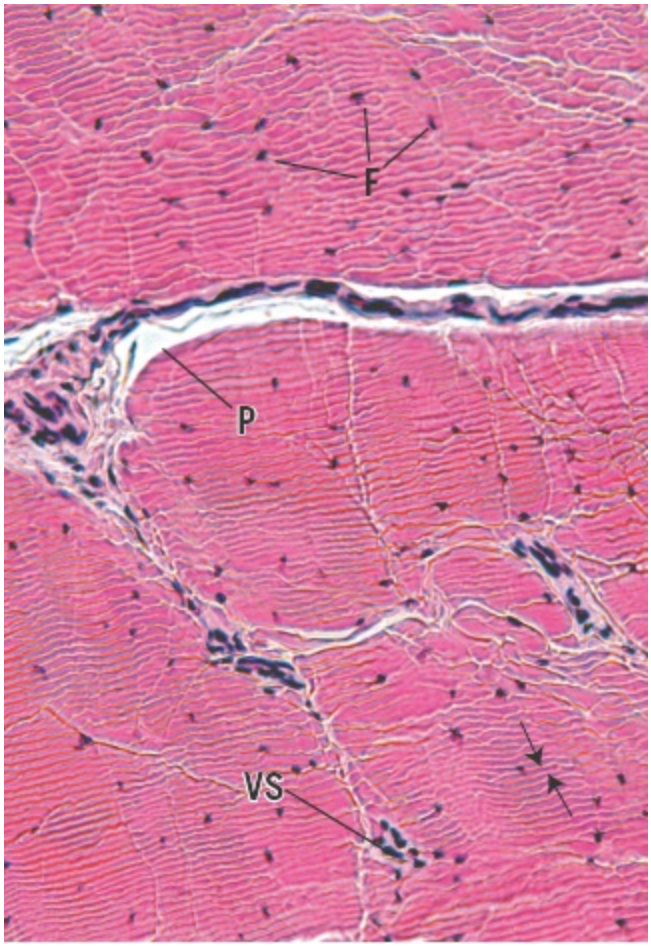


Figura 4 Tecido conjuntivo denso modelado. Tendão em secção transversal. Secção de parafina. 270x.

As secções transversais de tendões têm um aspecto característico. O tendão está organizado em fascículos, que estão separados uns dos outros pelo **peritendíneo** (P) que circunda cada fascículo e no qual podem ser observados **vasos sanguíneos** (VS). Os feixes de fibras colágenas no interior dos fascículos estão dispostos de modo regular; no entanto, a retração do tecido ocorrida durante a preparação do material resultou em um aspecto ondular do corte, parecendo camadas (*seta),* embora seja homogênea a aparência dos preparados nos quais não há retração. Os núcleos dos **fibroblastos** (F) parecem estar espalhados aleatoriamente.



Legenda	
A	Adipócito
c	Citoplasma
d	Ducto
F	Fibroblasto
FC	Fibra colágena

FFC	Feixe de fibras colágenas
FN	Fibras nervosas
GG	Gotícula de gordura
GS	Glândula sudorípara
N	Núcleo
P	Peritendíneo
S	Septo
VS	Vaso sanguíneo

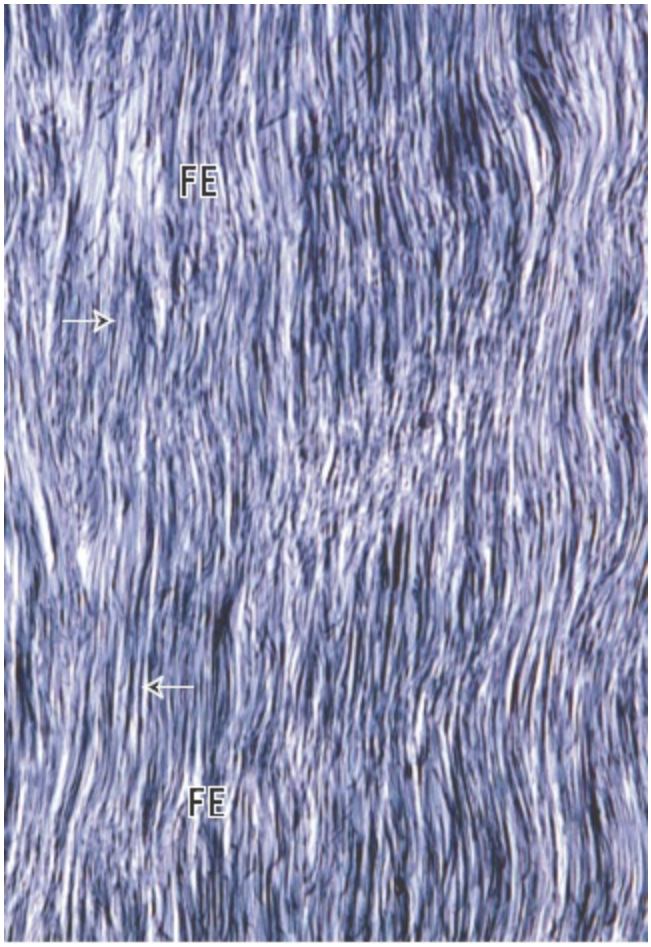


Figura 1 Tecido conjuntivo elástico. Secção longitudinal. Secção de parafina. 132x.

Esta secção longitudinal de tecido elástico evidencia **fibras elásticas** (FE) dispostas paralelamente entre si; no entanto, as fibras são curtas e suas extremidades são enroladas (*setas*). Os espaços claros entre elas correspondem a componentes do tecido conjuntivo frouxo que não foram corados. O elemento celular é constituído de filas paralelas de fibroblastos achatados; contudo tais células também não foram coradas e não podem ser visualizadas nesta preparação.



Figura 2 Tecido conjuntivo elástico. Secção transversal. Secção de parafina. 132x.

Secções transversais de tecido conjuntivo elástico apresentam aparência característica. Em algumas áreas, as fibras elásticas exibem perfis transversais definidos, como pontos escuros de vários diâmetros (*setas*). Outras áreas mostram secções oblíquas dessas fibras, representadas por perfis lineares curtos (*ponta de seta*). Assim como na figura anterior, os espaços claros representam os elementos do tecido conjuntivo frouxo não corados. A área clara maior (à *direita, no centro da figura*) é formada por tecido conjuntivo frouxo disposto em torno de **vasos sanguíneos** (VS).

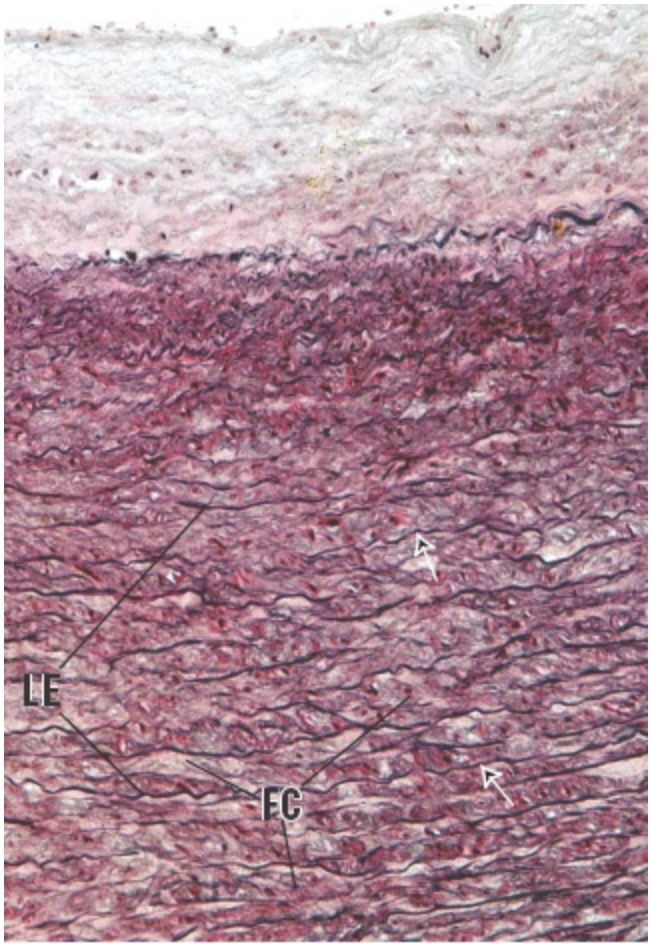


Figura 3 Lâminas elásticas. Aorta. Secção de parafina. 132x.

A parede da aorta é composta de **lâminas elásticas** (LE) espessas, dispostas de maneira concêntrica em torno do lúmen do vaso. Pelo fato de essas lâminas estarem no interior da parede da aorta, em secções transversais, elas são vistas como círculos concêntricos descontínuos que, nesta fotomicrografia, aparecem como linhas escuras, onduladas, mais ou menos paralelas (*setas*). O tecido conjuntivo localizado entre as membranas é composto de substância fundamental, **fibras colágenas** (FC) e fibras reticulares. Há também fibroblastos e as células musculares lisas reconhecíveis por seus núcleos.

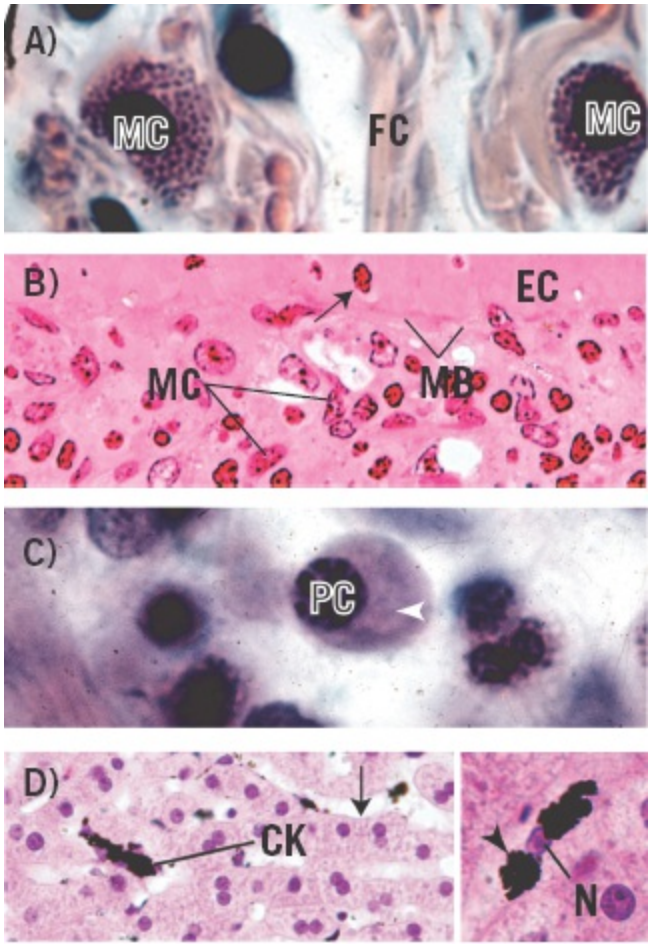
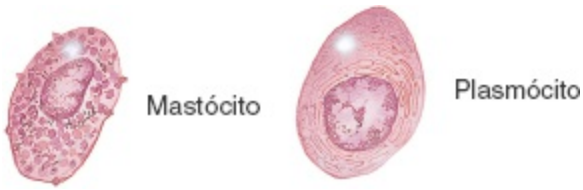


Figura 4 Mastócitos, plasmócitos, macrófagos.

Os **mastócitos** (MC) são componentes muito evidentes do tecido conjuntivo propriamente dito, embora não sejam encontrados com grande frequência – veja a **Figura 4A** (Tendão. Macaco. Secção de resina plástica. 540x). Observe o núcleo que varia de esférico a oval e os numerosos grânulos pequenos no citoplasma; além disso, observe feixes de **fibras colágenas** (FC). Os **mastócitos** são componentes muito comuns do tecido conjuntivo subepitelial (também denominado lâmina própria) do sistema digestório – **Figura 4B** (Jejuno. Macaco. Secção de resina plástica. 540x). Observe a **membrana basal** (MB) que separa o tecido conjuntivo do **epitélio simples colunar** (EC), cujos núcleos têm formato oval. Os núcleos mais densos pertencem a linfócitos (*setas*) que estão migrando do tecido conjuntivo para o lúmen intestinal. A lâmina própria também abriga vários **plasmócitos** (PC), como evidenciado na **Figura 4C** (Jejuno. Macaco. Secção de resina plástica. 540x). Os plasmócitos são caracterizados pelos núcleos semelhantes a "roda de carroça" ou "ponteiros de relógio" e também por uma zona de Golgi paranuclear de coloração menos intensa (*ponta de seta*). A **Figura 4D** (Macrófago. Fígado, injetado. Secção de parafina. 270x) é uma fotomicrografia de fígado que recebeu injeção intravenosa de tinta nanquim. Este material é fagocitado preferencialmente por macrófagos do fígado, chamados **células de Kupffer** (CK), que são vistas como estruturas densas e escuras nos sinusoides do fígado; os espaços vasculares estão representados por áreas claras (seta). Uma célula de Kupffer (*Detalhe*. Secção de parafina. 540x) exibe o **núcleo** (N), assim como grânulos de tinta nanquim (*ponta de seta*) no seu citoplasma.



Legenda	
CK	Célula de Kupffer

EC	Epitélio simples colunar
FC	Fibra colágena
FE	Fibra elástica
MB	Membrana basal
MC	Mastócito
LE	Lâmina elástica
N	Núcleo
PC	Plasmócito
VS	Vaso sanguíneo

Prancha 3.4 • Fibroblastos e colágeno, microscopia eletrônica



Figura 1 Fibroblasto. Babuíno. Microscopia eletrônica. 11.070x.

Esta micrografia eletrônica de **fibroblastos** (F) mostra que eles são longas células fusiformes, cujos **prolongamentos** (p) se estendem para a área ao seu redor, distribuindo-se entre os feixes de fibrilas colágenas. Essas células produzem fibras colágenas, reticulares e elásticas e substância fundamental do tecido conjuntivo. Portanto, são ricas em organelas, como o **aparelho de Golgi** (AG), o **retículo endoplasmático rugoso** (RER) e as **mitocôndrias** (m); no entanto, quando estão em estágio quiescente, como ocorre nos tendões em que não estão ativos na produção de elementos intercelulares do tecido conjuntivo, o tamanho da população de organelas dos fibroblastos diminui e o **núcleo** (N) volumoso e eucromático passa a ser achatado e preenchido com heterocromatina. Observe que os feixes de **fibrilas colágenas** (Fc) estão seccionados tanto transversalmente (*asterisco único*) como longitudinalmente (*asterisco duplo*). As fibrilas individuais apresentam bandas transversais alternadas claras e escuras (*setas*) ao longo da sua extensão. O bandeamento característico é resultado do arranjo altamente ordenado das moléculas de tropocolágeno, constituindo as fibrilas colágenas. (De Simpson D, Avery B. J Periodontol 1974; 45:500-510.)



Figura 1 Mastócito. Rato. Microscopia eletrônica. 14.400x.

As principais características de um mastócito de peritônio de rato são mostradas nesta micrografia eletrônica. Observe que o **núcleo** (N) não é lobulado e a célula contém organelas, tais como **mitocôndrias** (m) e **aparelho de Golgi** (AG), e numerosos **prolongamentos** (p) se estendem a partir da célula. Observe que a característica mais notável da célula é o fato de ela estar preenchida com numerosos **grânulos** (Gr) de densidade mais ou menos uniforme, envolvidos por membrana. Tais grânulos contêm heparina, histamina e serotonina (embora os mastócitos humanos não tenham serotonina). Além disso, os mastócitos liberam várias substâncias não armazenadas, que atuam em reações alérgicas. (De Lagunoff D. Contributions of electron microscopy to the study of mast cells. J Invest Dermatol 1972; 58:296-311.)

Prancha 3.6 • Degranulação de mastócito, microscopia eletrônica

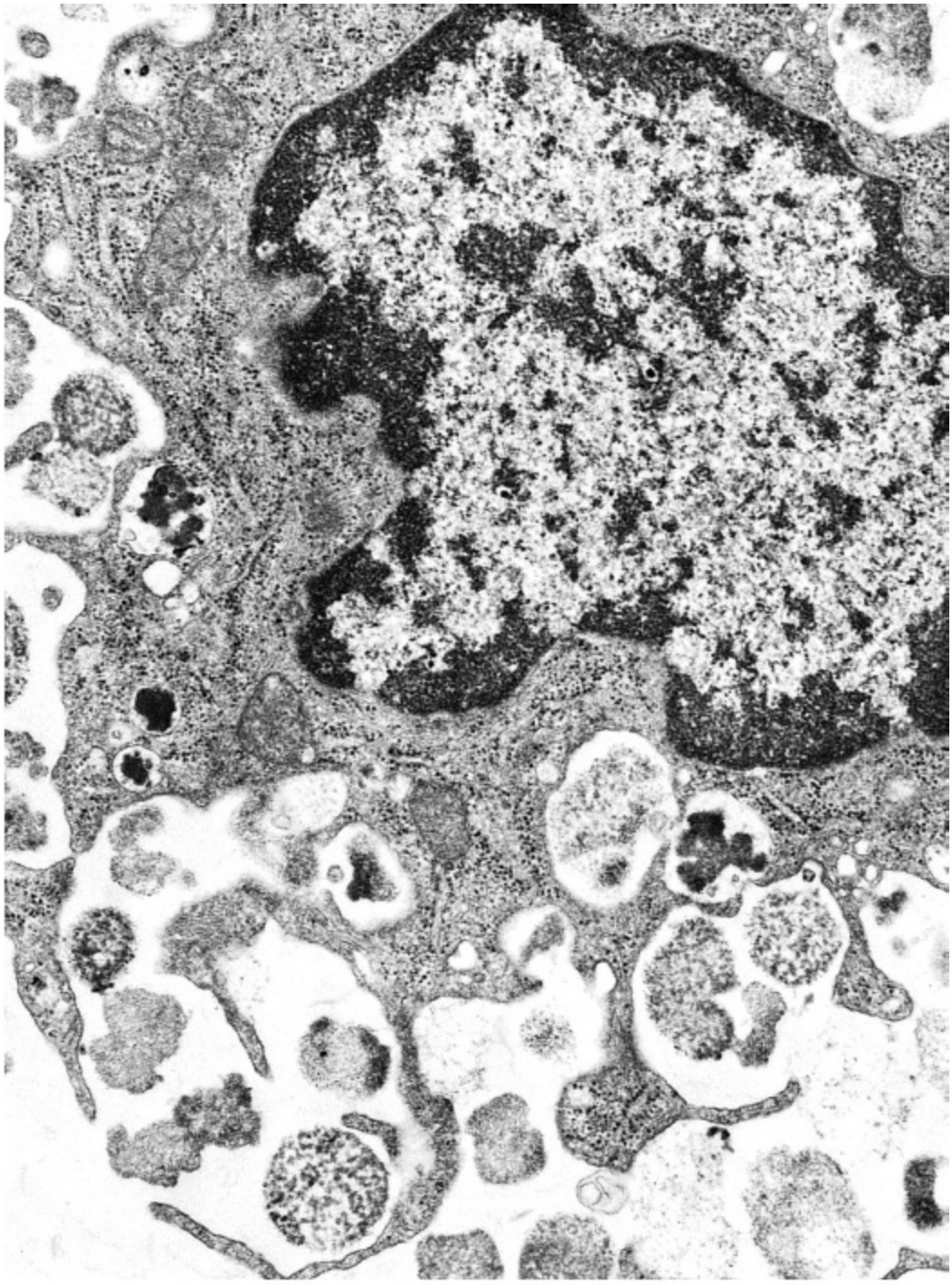


Figura 1 **Degranulação de mastócito. Rato. Microscopia eletrônica. 20.250x.**

Em sua membrana plasmática, os mastócitos contêm receptores específicos para a região constante de moléculas de anticorpos da classe IgE. Essas moléculas se ligam à superfície do mastócito e, caso a célula entre em contato com os antígenos específicos contra os quais foi sensibilizada, o antígeno se liga às regiões ativas das moléculas de anticorpo IgE. A ligação antígeno-anticorpo na superfície do mastócito provoca degranulação, ou seja, liberação dos grânulos, assim como a liberação das substâncias não armazenadas e que atuam nas reações alérgicas em seguida. A degranulação é um fenômeno muito rápido, mas requer tanto ATP como cálcio. O conteúdo dos grânulos na periferia da célula é liberado por fusão do grânulo com a membrana celular, enquanto os grânulos mais profundos no citoplasma se fundem uns com os outros, formando canalículos intracelulares tortuosos que se conectam com o espaço extracelular. Tais canalículos podem ser observados no canto esquerdo inferior desta micrografia eletrônica. (De Lagunoff D. Contributions of electron microscopy to the study of mast cells. J Invest Dermatol 1972; 58:296-311.)

Prancha 3.7 • Célula gordurosa em desenvolvimento, microscopia eletrônica



Figura 1 **Célula gordurosa em fase de desenvolvimento. Rato. Microscopia eletrônica. 3.060x.**

Esta micrografia eletrônica da hipoderme de um rato em desenvolvimento apresenta uma região de um **folículo piloso** (fp) em desenvolvimento. Na periferia do folículo piloso, há um **pequeno adipócito** (pa) cujo **núcleo** (N) e nucléolo são bem visualizados. Embora as células do tecido adiposo amarelo sejam uniloculares, de modo que o citoplasma da célula tenha uma única grande gotícula de lipídio, durante o desenvolvimento, os lipídios começam a se acumular como pequenas **gotículas de lipídio** (l) no citoplasma do pequeno adipócito. À medida que a célula gordurosa se desenvolve em um **grande adipócito** (ga), seu **núcleo** (N) é deslocado para a periferia e as **gotículas** de lipídio (l) se fundem para formar várias grandes gotículas, que acabam por se unir para formar um único grande depósito de gordura. O núcleo apresenta algumas alterações durante a transformação de pequenos para grandes adipócitos, e o nucléolo se torna menor e menos evidente. É possível reconhecer os adipócitos imaturos, visto que eles têm um **aparelho de Golgi** (AG) bem desenvolvido, que funciona ativamente na biossíntese de lipídios. Além disso, o **retículo endoplasmático rugoso** (RER) contém

cisternas dilatadas, indicativo de síntese proteica ativa. Observe o capilar no canto esquerdo inferior desta fotomicrografia, cujo lúmen apresenta uma hemácia. (De Hausman G, Campion D, Richardson R, Martin R. Adipocyte development in the rat hypodermis. Am J Anat 1981; 161:85-100.)



Resumo do capítulo

I. Tecido conjuntivo embrionário

A. Tecido conjuntivo mesenquimatoso

1. Células

As **células mesenquimais** apresentam formato variado (desde estrelado até fusiforme) e têm prolongamentos que se tocam; dispõem de escasso citoplasma, de fraca coloração, com núcleos pouco corados e membrana celular não visível.

2. Matriz extracelular

Matriz delicada, aparentemente vazia, com delgadas **fibras reticulares.** Pequenos vasos sanguíneos são evidentes.

B. Tecido conjuntivo mucoso

1. Células

Os **fibroblastos,** com seus numerosos prolongamentos planos e núcleos ovais, são o principal componente celular. Em cortes histológicos, essas células são frequentemente fusiformes e se assemelham ou são idênticas às células mesenquimais quando analisadas por microscopia óptica.

2. Matriz extracelular

Em comparação com o tecido conjuntivo mesenquimatoso, o espaço extracelular está preenchido com **feixes** espessos **de fibras colágenas,** dispostos de maneira irregular no interior de uma matriz de material precipitado de aspecto gelatinoso.

II. Tecido conjuntivo propriamente dito

A. Tecido conjuntivo frouxo | Areolar

1. Células

Os tipos celulares mais comuns são os **fibroblastos,** cujo aspecto fusiforme se assemelha às células que ocupam o segundo lugar em frequência, os **macrófagos.** Os núcleos ovais dos

macrófagos são menores, mais escuros e mais densos que os dos fibroblastos. Os **mastócitos,** localizados na vizinhança de vasos sanguíneos, podem ser identificados pelo seu tamanho, pelos pequenos grânulos existentes em grande quantidade no seu citoplasma e pelos seus grandes núcleos redondos e centrais. Além disso, podem existir **células adiposas** semelhantes a espaços circulares vazios, limitados por uma delgada margem de citoplasma. Quando seccionados no nível de seu núcleo achatado pressionado para a periferia, os adipócitos têm aparência de um anel com uma pedra engastada.

Em algumas regiões do corpo, tais como no tecido conjuntivo subepitelial (lâmina própria) dos intestinos, é comum encontrar plasmócitos e leucócitos. Os **plasmócitos** são pequenas células esféricas com núcleos esféricos excêntricos, cuja rede de cromatina se organiza frequentemente em um aspecto de roda de carroça. Essas células apresentam uma zona de Golgi menos corada e situada ao lado do núcleo. Os **linfócitos, neutrófilos** e **eosinófilos** ocasionais também contribuem para a celularidade do tecido conjuntivo frouxo.

2. Matriz extracelular

Feixes delgados de **fibras colágenas** longas e semelhantes a fitas estão entrelaçados com **fibras elásticas** delgadas, retilíneas, longas e ramificadas. Ambos os tipos de fibras estão imersos em um suporte aquoso que constitui a **substância fundamental da matriz extracelular,** cuja maior parte é extraída pelos procedimentos de desidratação durante a feitura dos preparados histológicos. Em geral, as **fibras reticulares,** também existentes, não são visíveis nas secções coradas com hematoxilina e eosina.

B. Tecido conjuntivo reticular

1. Células

As **células reticulares** são encontradas apenas no tecido conjuntivo reticular. Seu formato é estrelado e elas fabricam e envolvem as fibras reticulares. Seus núcleos são grandes, ovais e pouco corados, e não é fácil visualizar seu citoplasma pelo microscópio óptico. As demais células nos espaços intersticiais deste tecido são os **linfócitos, macrófagos** e outras **células linfoides.**

2. Matriz extracelular

As **fibras reticulares** são o principal componente da matriz intercelular. Em virtude do uso de impregnação metálica (geralmente por prata), durante o processamento do tecido, elas ficam evidentes como fibras de cor escura, marrom ou preta, finas e ramificadas.

C. Tecido adiposo

1. Células

Diferentemente do que ocorre nos outros tipos de tecidos conjuntivos, o tecido adiposo é composto de células adiposas dispostas muito próximas entre si e, devido à pressão exercida por cada célula sobre as vizinhas, sua morfologia esférica normal é distorcida. Os grupos de células gordurosas são subdivididos em lóbulos por finos septos de tecido conjuntivo frouxo, os quais contêm **mastócitos, células endoteliais** de vasos sanguíneos e outros componentes de **feixes vasculonervosos** (conjuntos de vasos e nervos).

2. Matriz extracelular

Cada célula gordurosa é envolvida por **fibras reticulares,** que, por sua vez, são ancoradas às **fibras colágenas** dos septos do tecido conjuntivo.

D. Tecido conjuntivo denso não modelado

1. Células

Fibroblastos, macrófagos e células associadas a **feixes vasculonervosos** são os principais elementos celulares.

2. Matriz extracelular

É formada por feixes de **fibras colágenas** onduladas, espessas e aleatoriamente organizadas, assim como por **fibras elásticas** e **reticulares,** que são ocasionalmente encontradas no tecido conjuntivo denso não modelado.

E. Tecido conjuntivo denso modelado

1. Células

Fileiras paralelas de **fibroblastos** achatados são praticamente as únicas células encontradas; ainda assim, estão em número reduzido neste tecido.

2. Matriz extracelular

Fibras colágenas paralelas justapostas estão organizadas de modo regular no tecido conjuntivo denso modelado.

F. Tecido conjuntivo elástico

1. Células

De modo geral, é difícil diferenciar as fileiras paralelas de fibroblastos achatados nas preparações em que se utilizaram corantes específicos para fibras elásticas.

2. Matriz extracelular

Feixes paralelos de **fibras elásticas** espessas, circundados por delgadas porções de tecido conjuntivo frouxo, compõem a matriz do tecido conjuntivo elástico.

4



Cartilagem e Osso

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 4.1 Osso compacto
Ilustração 4.2 Formação de osso endocondral

Tabelas

Tabela 4.1 Tipos de cartilagem, suas características e localização

Pranchas

Prancha 4.1 Cartilagem embrionária e cartilagem hialina
Figura 1 Cartilagem hialina embrionária
Figura 2 Cartilagem hialina. Traqueia
Figura 3 Cartilagem hialina
Figura 4 Cartilagem hialina. Traqueia
Prancha 4.2 Cartilagem elástica e fibrocartilagem
Figura 1 Cartilagem elástica. Epiglote
Figura 2 Cartilagem elástica. Epiglote
Figura 3 Cartilagem elástica. Epiglote
Figura 4 Fibrocartilagem. Disco intervertebral
Prancha 4.3 Osso compacto
Figura 1 Osso compacto descalcificado
Figura 2 Osso compacto descalcificado
Figura 3 Osso compacto descalcificado
Figura 4 Osso compacto não descalcificado. Secção transversal

Prancha 4.4	Osso compacto e ossificação intramembranosa
Figura 1	Osso não descalcificado. Secção transversal
Figura 2	Ossificação intramembranosa
Figura 3	Ossificação intramembranosa
Figura 4	Ossificação intramembranosa
Prancha 4.5	Ossificação endocondral
Figura 1	Centro de ossificação epifisária
Figura 2	Ossificação endocondral. Secção longitudinal
Figura 3	Ossificação endocondral
Prancha 4.6	Ossificação endocondral
Figura 1	Ossificação endocondral
Figura 2	Ossificação endocondral
Figura 3	Ossificação endocondral
Prancha 4.7	Cartilagem hialina, microscopia eletrônica
Figura 1	Cartilagem hialina
Prancha 4.8	Osteoblasto, microscopia eletrônica
Figura 1	Osteoblastos de um osso longo
Figura 2	Osteoblastos
Prancha 4.9	Osteoclasto, microscopia eletrônica
Figura 1A	Osteoclasto de um osso longo
Figura 1B	Osteoclasto
Figura 2	Osteoclastos

As cartilagens e os ossos formam os tecidos de sustentação do corpo e, assim como em outros tecidos conjuntivos, predominam os componentes extracelulares.

Cartilagem

A cartilagem forma o arcabouço de sustentação de alguns órgãos, a superfície articular dos ossos e a maior parte do esqueleto do feto, embora a maior parte desse esqueleto passe a ser substituída por osso (ver Ilustração 4.2).

Existem três tipos de cartilagens no corpo: cartilagem hialina, cartilagem elástica e fibrocartilagem (ver Tabela 4.1).

A cartilagem é uma estrutura não vascularizada, forte e com certa flexibilidade, composta de

matriz relativamente sólida constituída de **proteoglicanos,** cujos principais **glicosaminoglicanos** são o sulfato de condroitina 4 e o sulfato de condroitina 6. Os componentes fibrosos e celulares da cartilagem estão embebidos nessa matriz. Dependendo do tipo de cartilagem, as fibras são apenas colágenas ou uma combinação de fibras elásticas e colágenas.

Os componentes celulares são:

- **Condrócitos,** alojados individualmente em pequenos espaços da matriz, conhecidos como **lacunas**
- **Condroblastos** e **células condrogênicas,** ambos localizados no **pericôndrio.**

A maior parte da cartilagem é envolvida por uma membrana de tecido conjuntivo denso modelado, o **pericôndrio,** formado por uma camada fibrosa externa e uma camada condrogênica interna.

A **camada fibrosa** externa apresenta poucas células – principalmente fibroblastos – e muitas fibras colágenas.

A camada celular interna ou **camada condrogênica** é composta de células condrogênicas e de condroblastos. As células condrogênicas dão origem aos condroblastos, células responsáveis pela secreção da **matriz cartilaginosa;** a partir dessa camada, a cartilagem cresce pelo mecanismo denominado **por aposição** ou **aposicional.**

À medida que os condroblastos secretam matriz e fibras ao seu redor, eles ficam encarcerados pelas suas próprias secreções e são então chamados de condrócitos.

Esses **condrócitos,** pelo menos na cartilagem jovem, são capazes de sofrer divisão celular, contribuindo para o crescimento no interior da cartilagem – mecanismo denominado **crescimento intersticial** (ao contrário do crescimento aposicional, em que células são adicionadas à superfície externa da cartilagem). Quando isso ocorre, cada lacuna pode abrigar vários condrócitos, e esse pequeno conjunto é chamado de **grupo isógeno.**

Para que essas células produzam o colágeno tipo II e outros componentes da matriz da cartilagem, é necessário o fator de transcrição **Sox9.**

A **cartilagem hialina** é circundada por **pericôndrio.** As fibras colágenas tipo II existentes na matriz desse tipo de cartilagem são, em sua maioria, delgadas e, em consequência, mascaradas pelos **glicosaminoglicanos** circundantes, deixando a matriz com aspecto liso. A natureza ácida dos proteoglicanos, combinada com o enorme tamanho dos complexos que os proteoglicanos formam com moléculas de ácido hialurônico, resulta em moléculas com **domínios** significativos e uma capacidade muito grande para ligação de cátions e moléculas de água. Adicionalmente, a matriz contém **glicoproteínas** que ajudam as células a interagir com a matriz intercelular. A cartilagem hialina é encontrada nas superfícies articulares da maioria dos ossos, constitui os anéis em formato de **C** existentes na traqueia e ocorre também nas cartilagens da laringe, costelas e cartilagem nasal, dentre outras.

A **cartilagem elástica** também contém pericôndrio e é encontrada em locais como epiglote, orelha e canal auditivo externo e em algumas cartilagens pequenas da laringe. A matriz extracelular, além

das fibras colágenas tipo II, apresenta grande quantidade de espessas fibras elásticas, as quais são responsáveis pela aparência característica desse tipo de cartilagem.

A **fibrocartilagem** (ou **cartilagem fibrosa)** difere da cartilagem elástica e hialina pela ausência de pericôndrio. Além disso, os condrócitos são menores e, em geral, organizados em fileiras paralelas. A matriz dessa cartilagem apresenta grande número de feixes de fibras colágenas (formadas por colágeno tipo I) situados entre as fileiras de condrócitos. É possível encontrar fibrocartilagem apenas em poucos locais, como em algumas sínfises ósseas, na tuba auditiva (antigamente denominada trompa de Eustáquio), nos discos intervertebrais, em alguns discos articulares e em certas áreas em que os tendões se inserem nos ossos (Tabela 4.1).

Osso

Os ossos têm muitas funções, que incluem sustentação, proteção, armazenamento de minerais e hemocitopoese. Por meio de regiões distais dos ossos recobertas por cartilagem, os ossos possibilitam a articulação e o movimento. O osso é um tecido conjuntivo vascularizado, formado por células e matriz extracelular calcificada, conhecida como matriz óssea. A matriz calcificada é composta de 65% de minerais, principalmente **cristais de hidroxiapatita** (fosfato de cálcio), e 35% de matéria orgânica **(colágeno tipo I, glicoproteínas sulfatadas** e **proteoglicanos)** e moléculas de água presas às moléculas da matriz.

A existência desses cristais faz do osso um depósito de cálcio, fosfato e outros íons inorgânicos do corpo. O osso está continuamente em estado de fluxo dinâmico, ganhando e perdendo íons inorgânicos para manter a homeostase de cálcio e fosfato do corpo.

Tabela 4.1 • Tipos de cartilagem, suas características e localização.

Tipo	Características	Pericôndrio	Localização (principais exemplos)
Hialina	Condrócitos dispostos em grupos dentro de matriz basófila, contendo colágeno tipo II	Geralmente presente, ausente na cartilagem das superfícies articulares	Superfícies articulares dos ossos longos e das cartilagens ventrais das costelas, moldes para formação de osso de origem endocondral
Elástica	Condrócitos em matriz contendo colágeno tipo II e fibras elásticas	Presente	Pavilhão da orelha, canal auditivo externo, cartilagens da laringe
Fibrocartilagem	Condrócitos dispostos em fileiras em matriz acidófila, contendo feixes de fibras colágenas tipo I	Ausente	Discos intervertebrais, sínfise púbica

O osso pode ser de dois tipos: esponjoso ou compacto.

O **osso esponjoso,** como o que se encontra no interior das epífises (cabeças) dos ossos longos, está sempre circundado por osso compacto. No seu interior, há grandes espaços circundados por

pequenas placas ósseas delgadas e anastomosadas. Os espaços contêm **medula óssea.** As placas ósseas formam pequenas pontes ou traves (chamadas de **trabéculas),** cada uma delas composta de várias camadas de **lamelas ósseas.**

O **osso compacto** é muito mais denso que o esponjoso; está sempre coberto e revestido por tecido conjuntivo macio, seus espaços são muito menores, e sua organização lamelar é muito mais regular e espessa. O **osso compacto** está sempre coberto e revestido por tecidos conjuntivo macios moles.

A cavidade da medula é revestida por **endósteo,** uma camada delgada de **células osteoprogenitoras** (antigamente chamadas de células osteogênicas), **osteoblastos** e alguns osteoclastos. O periósteo, que reveste a superfície externa do osso compacto, é constituído de uma camada fibrosa externa, que consiste principalmente em fibras colágenas e é povoada por fibroblastos.

A camada osteogênica interna do periósteo é constituída de algumas fibras colágenas e principalmente de células osteoprogenitoras. Estas células gradativamente se transformam em células ósseas, denominadas osteoblastos.

O periósteo se fixa ao osso por meio de **fibras de Sharpey,** feixes de fibras colágenas que ficaram aprisionadas na matriz do osso calcificado durante a ossificação.

Células do osso

O osso dispõe de quatro tipos de células: células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos.

As **células osteoprogenitoras** dão origem aos osteoblastos sob influência do fator transformador de crescimento β (TGF-β) e da proteína morfogenética óssea (BMP). No entanto, sob condições de hipoxia, as células osteoprogenitoras se tornam condrogênicas; são, na verdade, a mesma célula, expressando-se de maneira distinta em diferentes tensões de oxigênio.

Os **osteoblastos** elaboram a matriz óssea e são envolvidos por ela. A calcificação da matriz é promovida pela liberação de **vesículas de matriz.**

Quando estão quiescentes, eles perdem boa parte do seu maquinário de síntese proteica e passam a se assemelhar às células osteoprogenitoras; atuam não apenas no controle da mineralização da matriz óssea, mas também na formação, no recrutamento e na manutenção dos osteoclastos, assim como controlam o desencadeamento da reabsorção óssea.

Essas células expressam fosfatase alcalina nas suas membranas celulares e contêm **receptores para hormônio da paratireoide (paratormônio)** na sua membrana celular; nos casos em que há tal hormônio, liberam o **fator estimulador de colônias de macrófagos** (M-CSF), que induz a formação dos precursores dos osteoclastos.

Além disso, os osteoblastos expressam na sua superfície o ligante **RANK (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B),** uma molécula transmembrana que, ao encontrar o ligante RANK na superfície de pré-osteoclastos, induz essas células a se diferenciarem em osteoclastos.

Os osteoblastos liberam o **fator estimulante de osteoclastos,** o que estimula a reabsorção óssea dos osteoclastos. Para que os osteoclastos se liguem firmemente ao osso, eles formam inicialmente uma zona de vedação na superfície óssea, facilitada por outro fator derivado do osteoblasto, a **osteopontina.**

No entanto, antes que os osteoclastos possam aderir à superfície óssea, os osteoblastos devem reabsorver a matriz óssea não calcificada que cobre a superfície óssea; em seguida, os osteoblastos migram para disponibilizar uma superfície óssea adequada para a adesão dos osteoclastos.

Os **osteócitos** são osteoblastos presos no interior da matriz óssea que eles próprios produziram. Dois fatores de transcrição têm sido responsabilizados pela transformação dos osteoblastos em osteócitos – **Cbfa1/Runx2** e **osterix** – e ambos são essenciais para o desenvolvimento normal do esqueleto dos mamíferos. À medida que a diferenciação ocorre, a fosfatase alcalina ligada à membrana não é mais expressa.

Os osteócitos são responsáveis pela manutenção do osso e ocupam as **lacunas,** os espaços em formato lenticular e apresentam longos prolongamentos osteocíticos, que ficam alojados em pequenos canais ou túneis chamados **canalículos.**

No interior dos canalículos, os prolongamentos citoplasmáticos dos osteócitos entram em contato entre si e formam **junções comunicantes** com os prolongamentos de outros osteócitos; dessa maneira, essas células mantêm uma rede de comunicação.

Uma grande população de osteócitos é capaz de responder aos níveis de cálcio no sangue, assim como à **calcitonina** e ao **paratormônio** liberados, respectivamente, pelas glândulas tireoide e paratireoide. Assim, os osteócitos são responsáveis pela homeostase a curto prazo do cálcio e fosfato no corpo.

Os **osteoclastos** são células grandes e multinucleadas, derivadas dos monócitos do sangue e responsáveis pela reabsorção óssea. À medida que os osteoclastos removem o osso, passam a ocupar uma pequena cavidade na superfície do osso, chamada **lacuna de Howship** (também conhecida como **compartimento subosteoclástico).** No citoplasma dos osteoclastos, podem ser reconhecidas quatro regiões: zona basal, borda, zona vesicular e zona clara. A **zona basal** abriga os núcleos e principais organelas da célula e a **borda pregueada** é composta de prolongamentos em formato de dedos suspensos no compartimento subosteoclástico, no qual é realizada a atividade de reabsorção óssea.

A borda pregueada contém muitas **bombas de prótons** que liberam íons de hidrogênio no compartimento subosteoclástico. Além disso, **aquaporos** e **canais de cloreto** agem respectivamente na liberação de água e íons de cloreto, formando uma solução concentrada de HCl no compartimento subosteoclástico, promovendo a descalcificação do osso. Enzimas são liberadas no compartimento subosteoclástico e degradam os componentes orgânicos do osso.

Os subprodutos de degradação são endocitados por vesículas de endocitose e são usados pelo osteoclasto ou então são exocitados para o espaço extracelular, pelo qual entram no sistema

circulatório, sendo distribuídos para o resto do corpo

A **zona vesicular** abriga inúmeras vesículas que transportam material do compartimento subosteoclástico para dentro da célula e vice-versa; a **zona clara,** local de vedação entre o osteoclasto e a superfície óssea, isola o compartimento subosteoclástico do ambiente externo.

A **membrana celular** dos osteoclastos dispõe de **receptores de calcitonina.**

Quando a calcitonina se liga aos receptores, as células são inibidas, cessam a reabsorção óssea, se soltam da superfície óssea e se dissociam em células individuais ou se desintegram e são eliminadas por macrófagos.

A cooperação entre os osteoclastos e osteoblastos é responsável não apenas pela formação, remodelação e reparo dos ossos, mas também pela manutenção a longo prazo da homeostase do cálcio e fosfato do corpo.

O osso e a cartilagem são tecidos rígidos; o osso, contudo, é vascularizado por vasos sanguíneos que penetram no tecido ósseo e chegam ao seu interior percorrendo túneis chamados **canais de Havers,** nos quais se abrem os canalículos ósseos, o que torna possível a troca de resíduos celulares por nutrientes e oxigênio e o transporte de nutrientes, hormônios e outras substâncias dos canais de Havers para os osteócitos e vice-versa.

Ósteon ou **sistema de Havers** é o nome que se dá a cada conjunto formado por um canal de Havers e pelas lamelas ósseas que o circundam e que contêm os canalículos irradiando do canal em direção aos osteócitos presos nas lacunas.

Os canais de Havers se dispõem mais ou menos paralelamente ao eixo longitudinal dos ossos longos e estão conectados uns aos outros pelos **canais de Volkmann.**

As lamelas ósseas do osso compacto estão organizadas em quatro sistemas lamelares: **lamelas circunferenciais externas, lamelas circunferenciais internas, lamelas intermediárias** e **ósteons** (ver Ilustração 4.1).

Osteogênese

A histogênese dos ossos ocorre por dois mecanismos: ossificação intramembranosa e ossificação endocondral.

A **ossificação intramembranosa** surge em uma membrana mesenquimal muito vascularizada, em que as **células mesenquimais** se diferenciam em osteoblastos (possivelmente via células osteoprogenitoras). Os osteoblastos começam a elaborar a matriz óssea, formando assim trabéculas ósseas, que são delgadas lâminas de tecido ósseo.

As trabéculas ósseas se interconectam umas às outras à medida que mais trabéculas se formam na mesma região. Quando se fundem, formam osso do tipo **esponjoso,** cujas regiões periféricas serão remodeladas posteriormente para formar osso **compacto.** As superfícies das trabéculas são ocupadas por osteoblastos. É muito frequente a ocorrência de um tipo celular adicional, o **osteoclasto.**

Essas grandes células multinucleadas derivadas de **monócitos** são encontradas em depressões

rasas da superfície das trabéculas **(lacunas de Howship)** e atuam na reabsorção óssea. O osso é remodelado por meio de interações de tais células com os osteoblastos.

Os locais da membrana mesenquimal que não participaram do processo de ossificação resultarão no componente mole do tecido ósseo (ou seja, periósteo e endósteo).

O osso recém-formado é chamado de **osso primário, imaturo** ou **não lamelar,** visto que a disposição das suas fibras colágenas não tem a orientação regular e ordenada que é encontrada no tecido ósseo maduro. A interação integrada entre osteoblastos e osteoclastos substitui gradualmente o osso primário por **osso secundário, maduro** ou **lamelar.**

A **ossificação endocondral,** responsável pela formação de ossos longos e ossos curtos, depende de um modelo de cartilagem hialina, usado como molde para a deposição do osso (ver Ilustração 4.2)

A cartilagem não se transforma em osso; por meio de ossificação intramembranosa, forma-se um **colar ósseo subperiosteal** – que aumenta gradualmente em espessura e comprimento – ao redor da região mediana do molde cartilaginoso (a "cintura" do modelo)

Os **condrócitos** existentes no centro do molde sofrem hipertrofia e reabsorvem parte de sua matriz cartilaginosa, aumentando assim suas lacunas que se tornam confluentes e formam espaços tortuosos no interior da cartilagem

Os **condrócitos hipertrofiados,** após auxiliarem no processo de calcificação da cartilagem, degeneram e morrem.

Os espaços recém-formados pelas lacunas cartilaginosas vazias são invadidos por **brotos periosteais** compostos de vasos sanguíneos, células mesenquimais e células osteoprogenitoras.

As **células osteoprogenitoras** se diferenciam em **osteoblastos** que produzem e depositam matriz óssea na superfície da cartilagem calcificada.

À medida que o colar ósseo subperiosteal aumenta em espessura e comprimento, osteoclastos reabsorvem o conjunto de cartilagem calcificada e osso calcificado, formando um grande espaço – a cavidade da futura medula óssea (que é povoada por células da medula hematogênica)

O processo de ossificação se propaga a partir do centro de ossificação primário e, gradualmente, a maior parte do molde de cartilagem será substituída por osso, formando as **diáfises** dos ossos longos

A formação das **epífises ósseas** (por meio de centros de ossificação secundários) ocorre de modo diferente, resultando em um revestimento cartilaginoso que é mantido na superfície articular.

O crescimento em comprimento de um osso longo ocorre graças à existência dos discos epifisários (cartilagens de crescimento), formados de cartilagem e localizados entre cada epífise e a diáfise.

Remodelação óssea

O osso adulto é continuamente remodelado para compensar as mudanças nas forças aplicadas sobre ele. À medida que ocorre a remodelação no osso compacto, os sistemas de Havers devem ser modificados por reabsorção pelos osteoclastos, seguida pela formação de novo osso pelos

osteoblastos. Tal processo ocorre inteiramente no interior do osso compacto e, por isso, é chamado de **remodelação interna.** Os sistemas de Havers são remodelados conforme o conceito de **unidade de remodelação óssea,** que tem dois componentes: a **cavidade de reabsorção (cone de reabsorção** ou **cone de corte)** e a **formação de novas lamelas** na **zona** ou **cone de fechamento.**

Uma **cavidade de reabsorção** é formada à medida que os osteoclastos entram em um canal de Havers e iniciam a reabsorção óssea. A atividade osteoclástica é seguida pela invasão de capilares sanguíneos, células osteoprogenitoras e osteoblastos.

Terminada a atividade osteoclástica, as células osteoprogenitoras se dividem e formam osteoblastos, os quais produzem **lamelas ósseas** até que um novo sistema de Havers esteja inteiramente formado.

O processo integrado de reabsorção e substituição óssea é conhecido como **acoplamento.**



Considerações clínicas

Degeneração da cartilagem

A cartilagem hialina começa a degenerar quando os condrócitos hipertrofiam e morrem – um processo natural, mas que é acelerado com o envelhecimento – o que leva à redução da mobilidade e dores articulares.

Deficiências vitamínicas

A **deficiência de vitamina A** inibe a formação e o crescimento ósseos adequados, enquanto o excesso acelera a ossificação dos discos epifisários, levando a uma estatura baixa.

A **deficiência de vitamina D**, essencial para absorção de cálcio no intestino, resulta em um osso pouco calcificado (mole) – raquitismo nas crianças e osteomalacia nos adultos. O excesso de vitamina D leva a reabsorção óssea.

A **deficiência de vitamina C**, necessária para a formação de colágeno, produz escorbuto; resulta em crescimento e reparo ósseo deficientes.

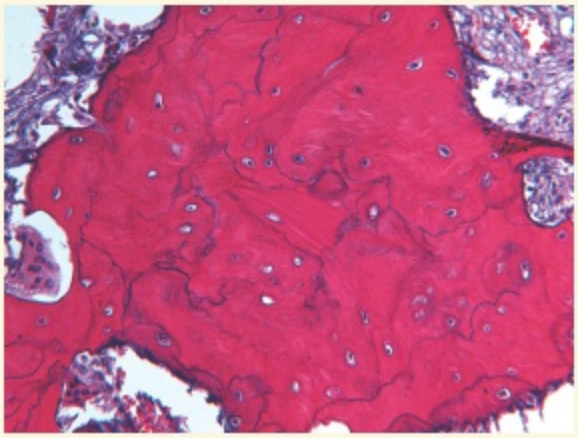
Influência de hormônios nos ossos

A calcitonina inibe a reabsorção da matriz óssea ao alterar a função dos osteoclastos, evitando assim a liberação de cálcio do tecido ósseo. O hormônio da paratireoide estimula os osteoblastos a secretar o fator estimulante de osteoclasto, levando os osteoclastos a aumentarem a reabsorção óssea, elevando os níveis sanguíneos de cálcio. Em excesso, o osso se torna frágil e suscetível a fraturas.

Doença óssea de Paget

A **doença óssea de Paget** é uma afecção generalizada do esqueleto que costuma afetar pessoas mais idosas. Frequentemente, a doença tem um componente familiar e resulta em ossos mais espessos, porém

mais moles, do crânio e extremidades. Em geral, é assintomática e descoberta na maioria dos casos após um exame de raio X realizado por outros motivos ou como resultado de exame de sangue que mostra níveis elevados de fosfatase alcalina.



Na doença de Paget, observe que as linhas cementantes que circundam os sistemas de Havers estão definidas, mas sua morfologia é irregular. Os osteócitos estão bem evidentes nas suas lacunas, assim como os osteoblastos periféricos, juntamente com os grandes osteoclastos nas lacunas de Howship. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 1120.).

Osteoporose

A osteoporose é uma redução da massa óssea que surge pela falta de formação de osso ou pelo aumento da reabsorção óssea. Ocorre frequentemente na velhice, devido à redução dos níveis do hormônio de crescimento, e em mulheres pós-menopausadas, por redução da secreção de estrógeno. Neste último grupo, a ligação de estrógeno a receptores nos osteoblastos estimula a secreção da matriz óssea; na falta de estrógeno suficiente, a atividade dos osteoclastos reduz a massa óssea sem a formação concomitante de novo osso, tornando os ossos mais suscetíveis a fraturas.

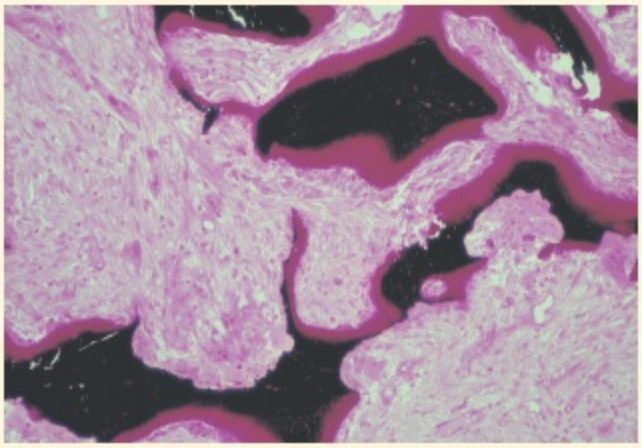
Osteopetrose

Osteopetrose é um conjunto de doenças hereditárias que resultam em ossos mais densos e em possíveis malformações do esqueleto. Essa doença pode ter início precoce ou tardio. Quando é do tipo precoce, pode começar na infância e resultar em morte precoce por anemia, hemorragia incontrolável e infecção grave. O tipo de início tardio pode ser moderado sem sintomas clínicos, mas podem ser evidentes o espessamento dos ossos e as ligeiras deformidades faciais. À medida que o osso se torna mais espesso, o diâmetro dos foramens diminui e os nervos que passam por esses orifícios restritos podem ser comprimidos e causar considerável dor.

Osteomalacia

A **osteomalacia** é uma doença de adultos semelhante ao raquitismo que acomete crianças com níveis reduzidos de vitamina D, as quais, consequentemente, não são capazes de absorver quantidade suficiente de

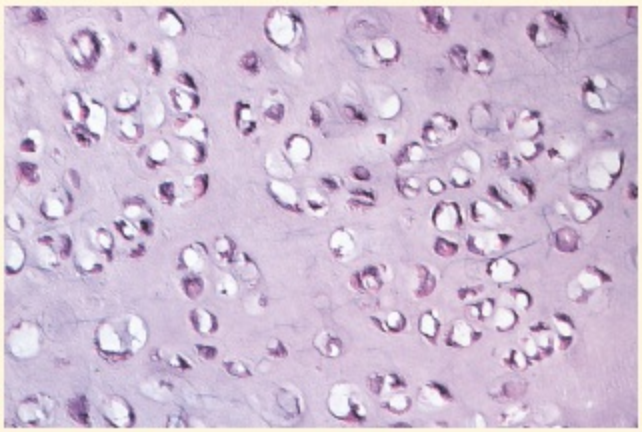
cálcio pelo sistema digestório. A osteomalacia tem diagnóstico difícil porque, inicialmente, o paciente apresenta sintomas inespecíficos que variam desde dores até fraqueza muscular. Uma vez que os estágios avançados da osteomalacia se instalam, os sintomas incluem dor intensa dos ossos, dificuldade para andar e fraturas ósseas. As imagens histológicas do osso esponjoso mostram trabéculas ósseas extremamente delgadas com lacunas de Howship amplas, ocupadas por osteoclastos; há também osteoide excepcionalmente espesso sobre as finas trabéculas e espículas ósseas calcificadas.



Observe os grandes espaços da medula óssea e o delgado osso calcificado (em preto) na imagem histológica da osteomalacia. Observe o osteoide muito espesso (material homogêneo corado em vermelho) cobrindo as trabéculas ósseas calcificadas. A atividade osteoclástica pode ser vista na porção de osso recortada e escalonada na área central direita da imagem. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds., Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 1117.).

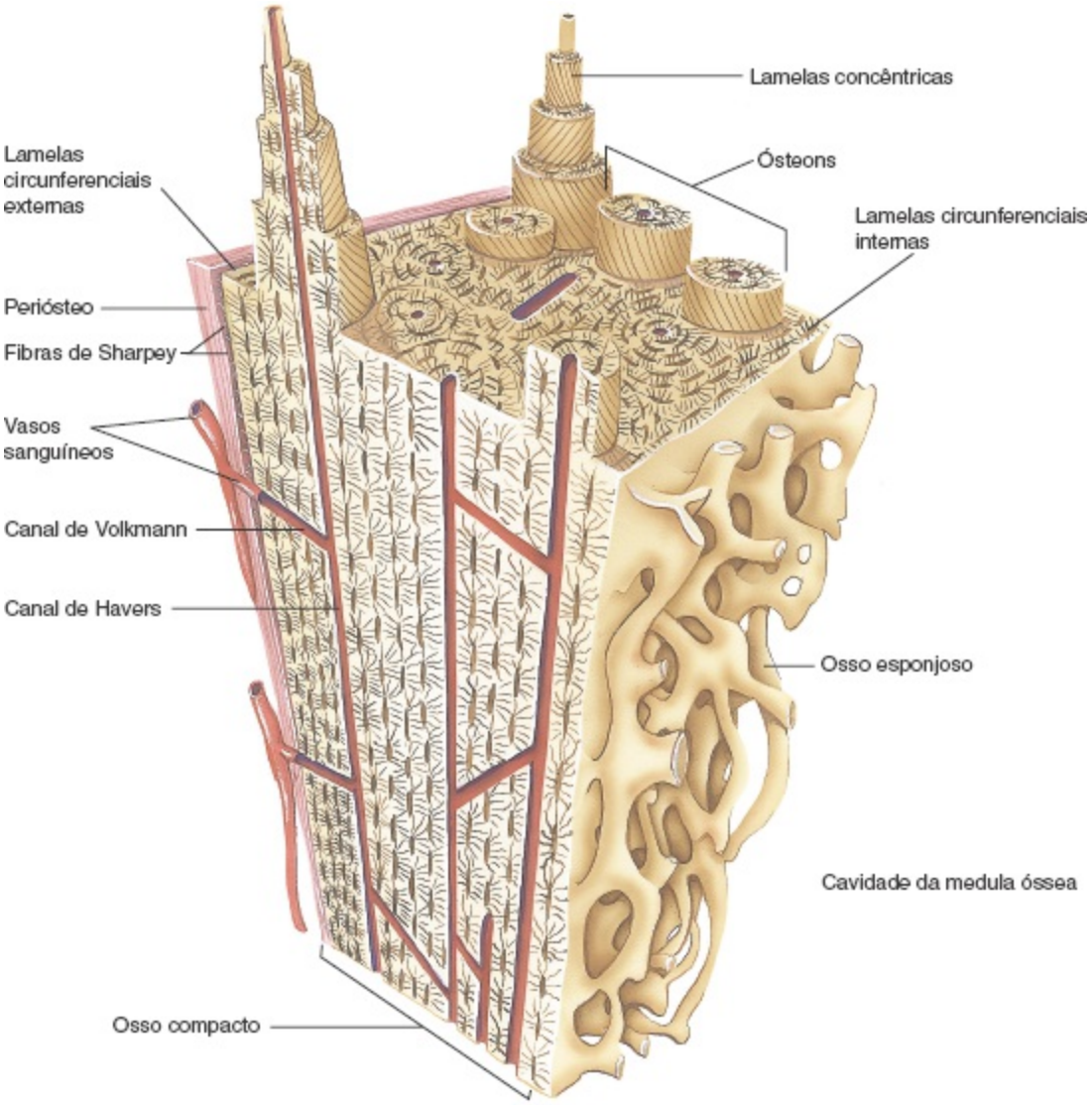
Condrossarcoma

O **condrossarcoma**, um tumor maligno que surge na cartilagem ou osso, ocorre com mais frequência em homens, sendo uma das neoplasias ósseas mais comuns. Existem três tipos de condrossarcoma, que variam conforme sua localização. O tipo mais comum é conhecido como **condrossarcoma central**, pois se desenvolve na cavidade da medula óssea; quando o tumor é notado, os pacientes costumam estar na faixa etária de 40 a 50 anos. O segundo tipo mais comum é o **condrossarcoma periférico**, pois aparece inicialmente na porção externa e depois invade o osso; em geral, os pacientes estão no início da faixa de 20 anos de idade. O tipo menos comum é conhecido como **condrossarcoma justacortical**, que começa a se desenvolver na região da metáfise (cartilagem epifisária) e invade o osso; os pacientes afetados estão na faixa etária de 40 anos. O sintoma clínico é dor no local da lesão, e os exames histológicos indicam a existência de condrócitos com características de malignidade em matriz que lembra a da cartilagem hialina.



Observe a população concentrada de condrócitos atípicos dispersos na matriz semelhante à da cartilagem hialina nesta secção de um paciente afetado pelo condrossarcoma. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds., Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 1128.)

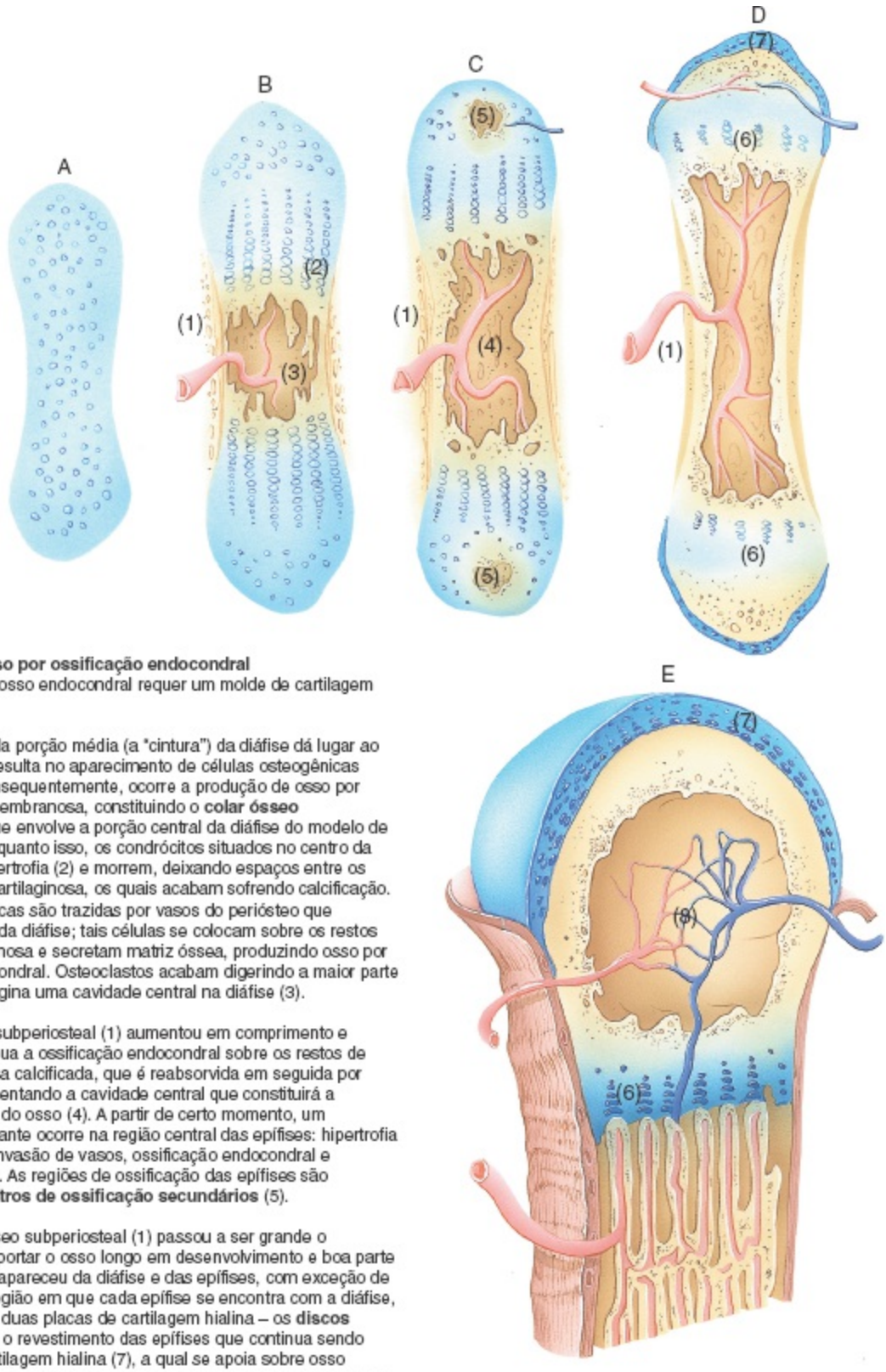
Ilustração 4.1 • Osso compacto



Osso compacto

O osso compacto é circundado por tecido conjuntivo denso não modelado, o periósteo, que está preso às **lamelas circunferenciais externas** pelas **fibras de Sharpey**. Os vasos sanguíneos do periósteo entram no osso por canais calibrosos ou por pequenos **canais de Volkmann**, que, além de conduzirem vasos sanguíneos para os **canais de Havers** dos **ósteons**, também interconectam canais de Havers adjacentes. Cada ósteon é composto de várias lamelas concêntricas de ossos. As fibras colágenas de cada lamela estão dispostas de modo que estejam perpendiculares às das lamelas adjacentes. Internamente às **lamelas circunferenciais internas**, formadas por osso compacto, existe osso esponjoso que se projeta para a cavidade da medula óssea; essas projeções de osso são revestidas por endósteo.

Ilustração 4.2 • Formação de osso endocondral



Formação de osso por ossificação endocondral
A. A formação de osso endocondral requer um molde de cartilagem hialina.

B. O pericôndrio da porção média (a "cintura") da diáfise dá lugar ao periósteo, o que resulta no aparecimento de células osteogênicas nessa região. Consequentemente, ocorre a produção de osso por ossificação intramembranosa, constituindo o **colar ósseo subperiosteal**, que envolve a porção central da diáfise do modelo de cartilagem (1). Enquanto isso, os condrócitos situados no centro da diáfise sofrem hipertrofia (2) e morrem, deixando espaços entre os restos de matriz cartilaginosa, os quais acabam sofrendo calcificação. Células osteogênicas são trazidas por vasos do periósteo que invadem o centro da diáfise; tais células se colocam sobre os restos de matriz cartilaginosa e secretam matriz óssea, produzindo osso por ossificação endocondral. Osteoclastos acabam digerindo a maior parte do osso, o que origina uma cavidade central na diáfise (3).

C. O colar ósseo subperiosteal (1) aumentou em comprimento e espessura. Continua a ossificação endocondral sobre os restos de matriz cartilaginosa calcificada, que é reabsorvida em seguida por osteoclastos, aumentando a cavidade central que constituirá a cavidade medular do osso (4). A partir de certo momento, um fenômeno semelhante ocorre na região central das epífises: hipertrofia dos condrócitos, invasão de vasos, ossificação endocondral e reabsorção óssea. As regiões de ossificação das epífises são denominadas **centros de ossificação secundários** (5).

D e E. O colar ósseo subperiosteal (1) passou a ser grande o suficiente para suportar o osso longo em desenvolvimento e boa parte da cartilagem desapareceu da diáfise e das epífises, com exceção de dois locais: a) a região em que cada epífise se encontra com a diáfise, na qual persistem duas placas de cartilagem hialina – os **discos epifisários** (6); b) o revestimento das epífises que continua sendo constituído de cartilagem hialina (7), a qual se apoia sobre osso compacto de origem endocondral. O centro das epífises contém osso esponjoso formado por ossificação endocondral e grandes cavidades ocupadas posteriormente por medula óssea hematogênica (8).



Figura 1 Cartilagem hialina embrionária. Porco. Secção de parafina. 132x.

A cartilagem hialina embrionária é circundada por **tecido conjuntivo embrionário** (TCE); células mesenquimais formaram tal cartilagem. Observe o **pericôndrio** (P) recobrindo a cartilagem, unindo-se de um lado ao tecido conjuntivo embrionário e, do outro lado, à cartilagem. Os condrócitos nas suas lacunas são células pequenas, esféricas, bastante próximas umas das outras (*seta);* pouca matriz – corada homogeneamente – separa as células (*pontas de seta*).

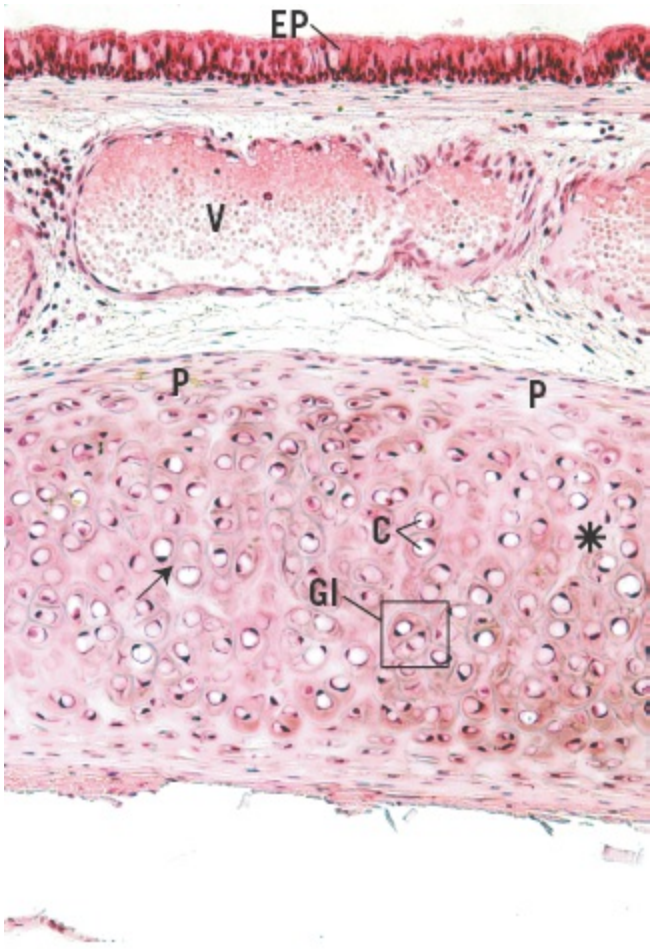


Figura 2 Cartilagem hialina. Traqueia. Macaco. Secção de parafina. 132x.

A traqueia está revestida por um **epitélio pseudoestratificado colunar ciliado** (EP). Observe a **veia** (V) preenchida com sangue, situada abaixo do epitélio. A metade inferior da fotomicrografia contém cartilagem hialina, cujos **condrócitos** (C) estão dispostos em **grupos isógenos** (GI), o que indica que houve crescimento intersticial dessa cartilagem. Os condrócitos estão alojados em espaços denominados lacunas. Observe que a matriz territorial (*seta*) situada em torno das lacunas se cora mais intensamente que a matriz interterritorial (*asterisco*) afastada das lacunas. A cartilagem está circundada por um **pericôndrio** (P).

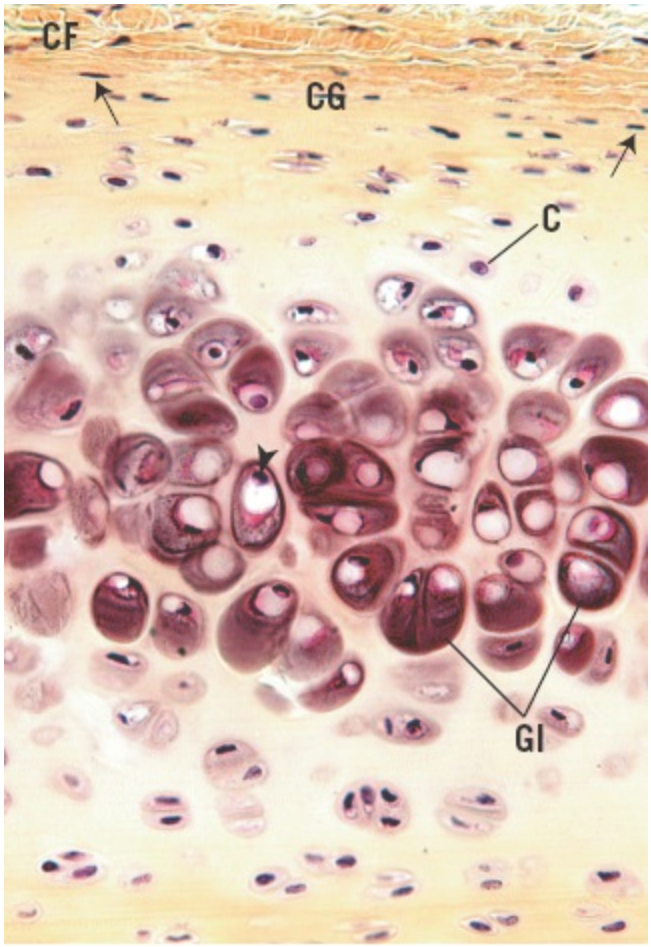


Figura 3 Cartilagem hialina. Coelho. Secção de parafina. 270x.

O pericôndrio é composto de uma **camada fibrosa** (CF) e uma **camada condrogênica** (CG). A primeira é formada principalmente por fibras colágenas com alguns fibroblastos, enquanto a última é mais celular, contendo **condroblastos** e **células condrogênicas** (setas). À medida que os condroblastos secretam matriz, eles são envolvidos pela matriz extracelular cartilaginosa e passam a ser chamados de **condrócitos** (C). Observe que os condrócitos na periferia da cartilagem são pequenos e alongados, enquanto os condrócitos localizados no centro são grandes e com formato ovoide a circular (*ponta de seta*). Frequentemente, eles formam **grupos isógenos** (GI).

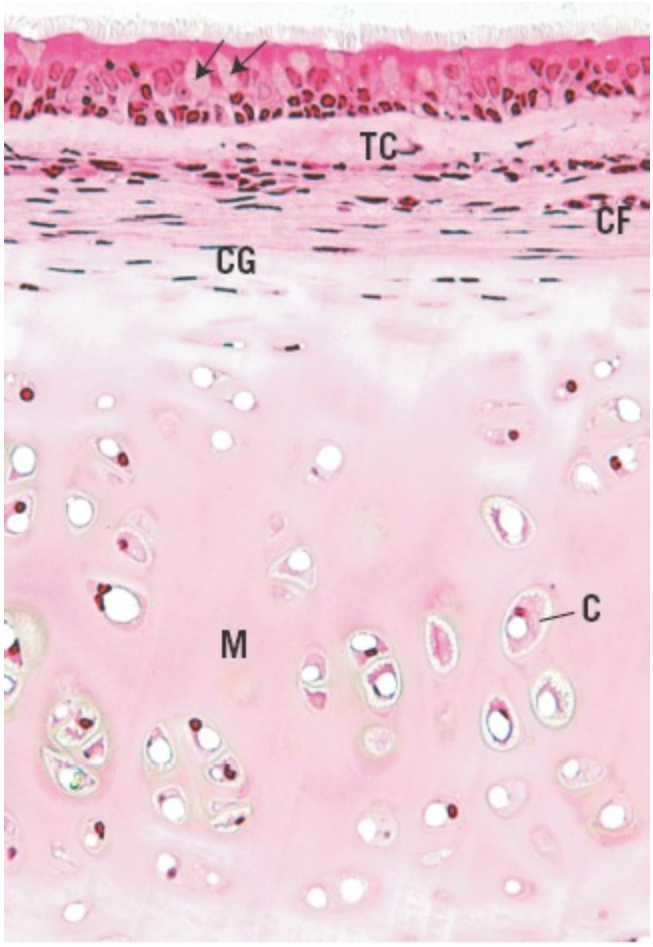
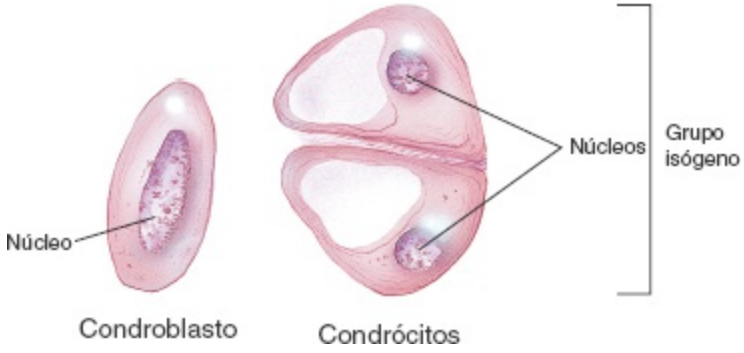


Figura 4 Cartilagem hialina. Traqueia. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

O epitélio pseudoestratificado colunar ciliado apresenta várias células caliciformes (setas). Os cílios que aparecem na superfície livre do epitélio estão muito evidentes. Observe como o **tecido conjuntivo** (TC) situado abaixo do epitélio se funde com a **camada fibrosa do pericôndrio** (CF). A **camada condrogênica do pericôndrio** (CG) contém células condrogênicas e condroblastos. À medida que os condroblastos são circundados pela matriz cartilaginosa, eles ficam presos nas lacunas e são chamados de **condrócitos** (C), os quais são achatados na periferia da cartilagem, porém são circulares a ovais no seu interior. Devido aos vários procedimentos histológicos, alguns dos condrócitos saem das suas lacunas, que então aparecem como espaços vazios. Embora a **matriz** (M) tenha muitas fibrilas colágenas, sua aparência é homogênea e lisa, pois os glicosaminoglicanos as mascaram. Há concentração maior de proteoglicanos em torno das lacunas, motivo pelo qual a coloração da matriz territorial é mais intensa, o que é particularmente evidente nas Figuras 2 e 3.



Legenda	
C	Condrócito
CF	Camada fibrosa do pericôndrio

CG	Camada condrogênica
EP	Epitélio pseudoestratificado colunar ciliado
GI	Grupo isógeno
M	Matriz
P	Pericôndrio
TC	Tecido conjuntivo
TCE	Tecido conjuntivo embrionário
V	Veia

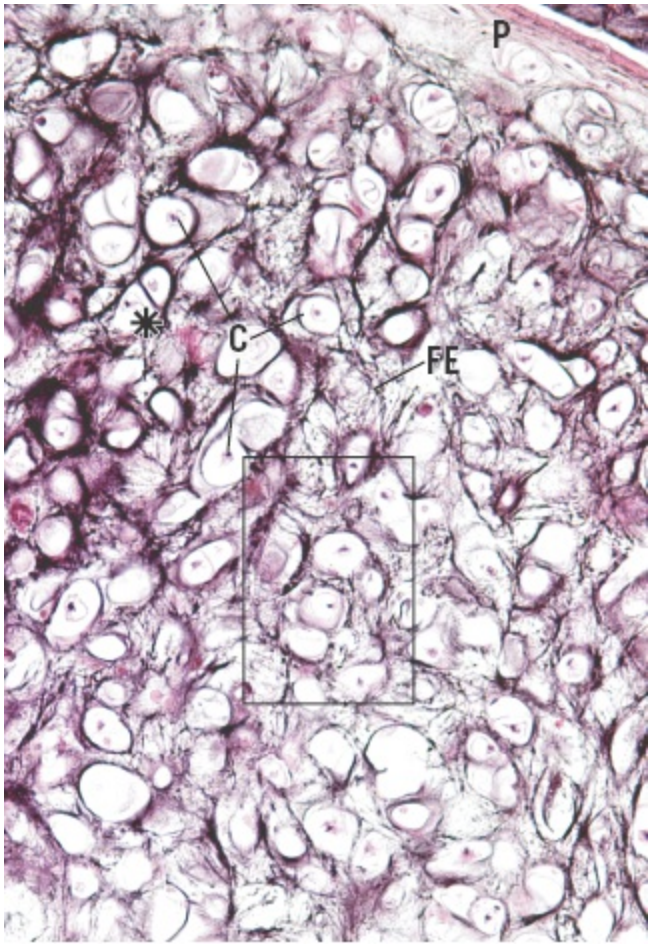


Figura 1 Cartilagem elástica. Epiglote. Humano. Secção de parafina. 132x.

A cartilagem elástica, tal como a cartilagem hialina, é envolvida por um **pericôndrio** (P). Os **condrócitos** (C) alojados em lacunas (*setas*) sofreram retração durante o procedimento histológico, causando o aspecto de espaços vazios. Algumas lacunas apresentam dois condrócitos (*asterisco),* o que indica crescimento intersticial. A matriz tem um rico componente de **fibras elásticas** (FE), o que dá a cartilagem elástica sua aparência característica, assim como contribui para sua elasticidade. A área delimitada por um retângulo aparece ampliada na Figura 3.

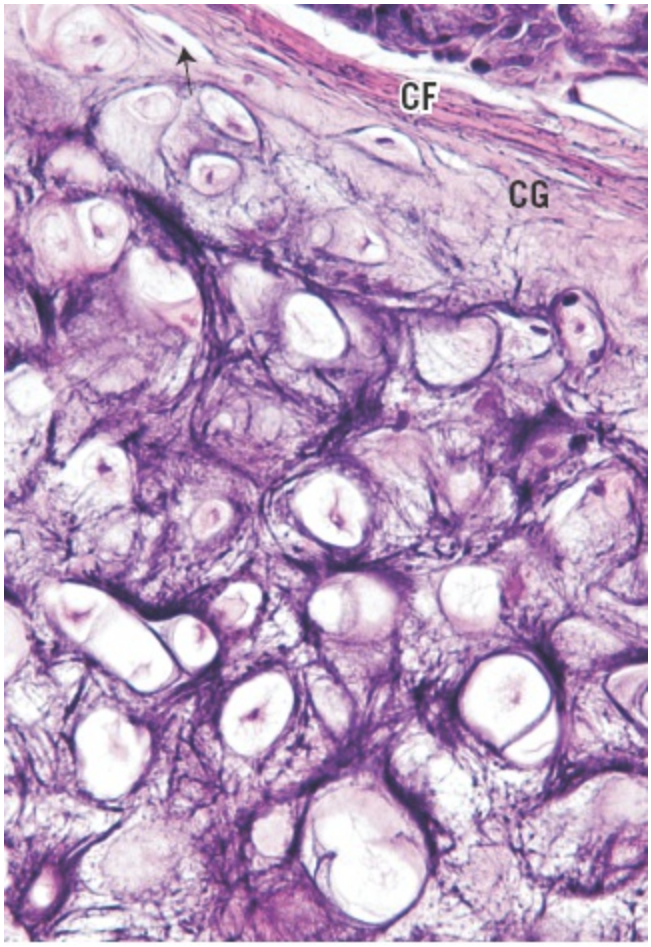


Figura 2 Cartilagem elástica. Epiglote. Humano. Secção de parafina. 270x.

Uma ampliação da região do pericôndrio da Figura 1 apresenta a **camada fibrosa** (CF) externa e a **camada condrogênica** (CG) interna do pericôndrio. Observe que os condrócitos (*seta*) imediatamente abaixo da camada condrogênica são menores e um pouco achatados, em comparação com os situados mais internamente na cartilagem. Além disso, a quantidade e a espessura das fibras elásticas aumentam na proximidade das células maiores.

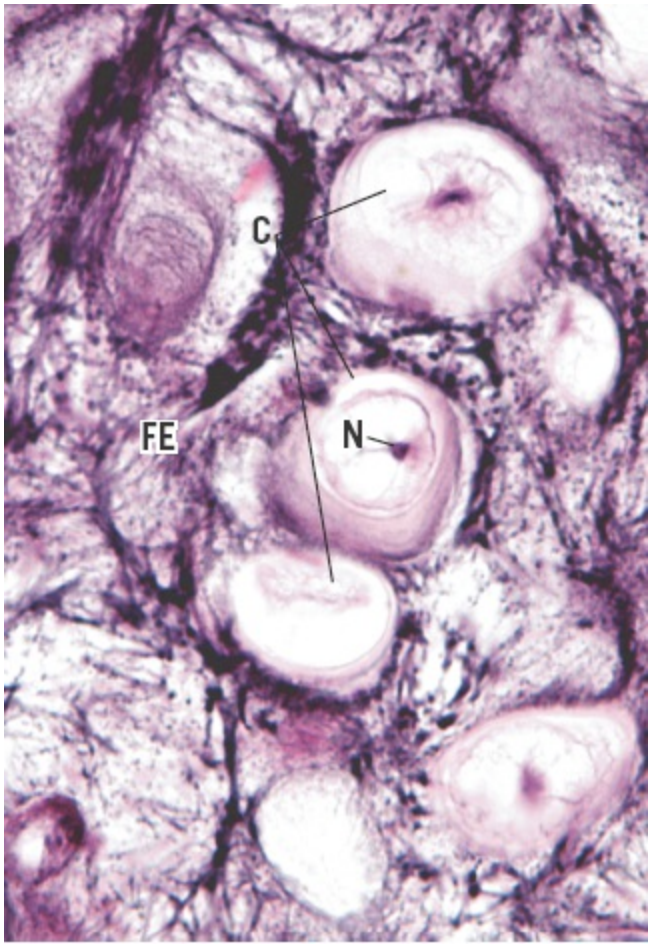


Figura 3 **Cartilagem elástica. Epiglote. Humano. Secção de parafina. 540x.**

Esta imagem é uma ampliação da *área delimitada por um retângulo* na Figura 1. Os **condrócitos** (C) são células grandes ovais a circulares com **núcleos** (N) excêntricos. As células acumulam lipídios no seu citoplasma, geralmente como gotículas de lipídios, dando à célula um aspecto vacuolado. Observe que as **fibras elásticas** (FE) apresentam diferentes espessuras.

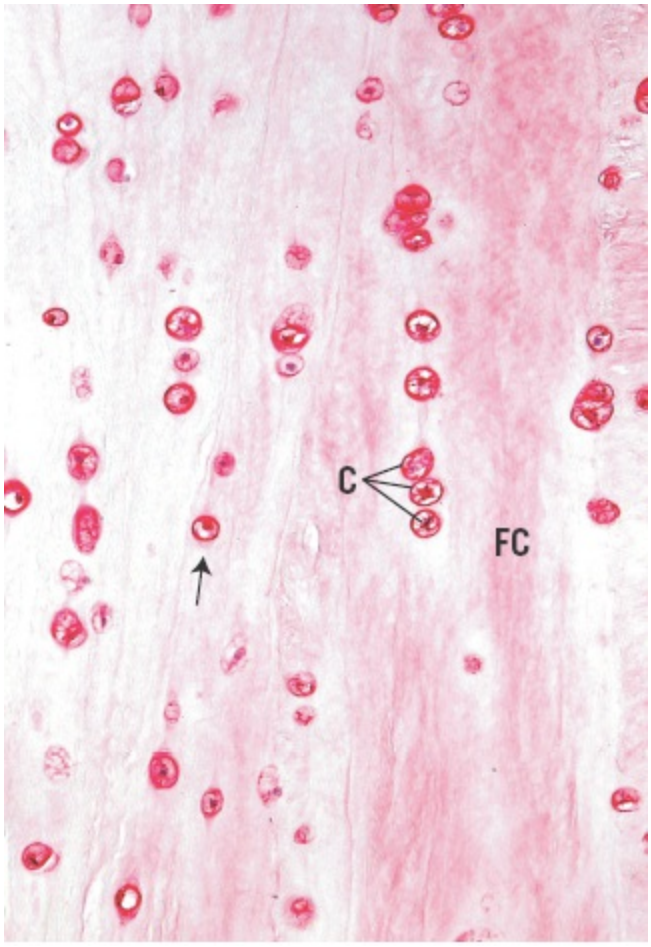


Figura 4 Fibrocartilagem. Disco intervertebral. Humano. Secção de parafina. 132x.

Os **condrócitos** (C) da fibrocartilagem estão alinhados em filas paralelas, situados em lacunas individuais. É fácil observar os núcleos desses condrócitos, porém seu citoplasma não é tão evidente (seta). A matriz contém feixes espessos de **fibras colágenas** (FC), que estão dispostos de modo mais ou menos regular entre as filas das células da cartilagem. Diferentemente das cartilagens elástica e hialina, a fibrocartilagem não é envolvida por um pericôndrio.



Legenda	
C	Condrócito
CF	Camada fibrosa do pericôndrio
CG	Camada condrogênica do pericôndrio
FC	Fibra colágena
FE	Fibra elástica

N	Núcleo
P	Pericôndrio

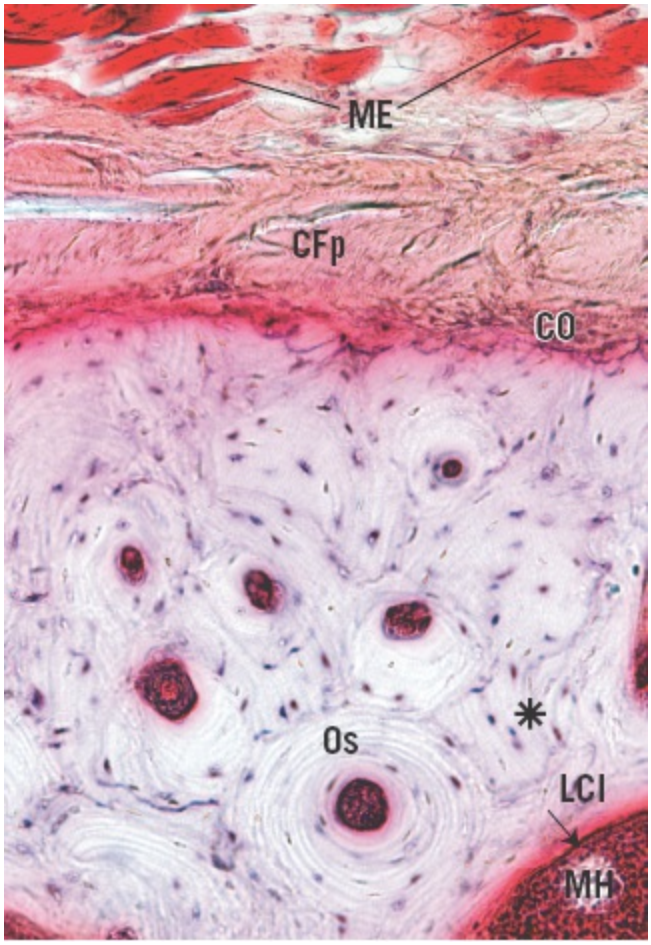


Figura 1 Osso compacto descalcificado. Humano. Secção de parafina. 132x.

Secção transversal de osso descalcificado mostrando fibras do **músculo esquelético** (ME) que serão inseridas a uma curta distância deste local. A **camada fibrosa do periósteo** (CFp), mais externa, e a **camada osteogênica do periósteo** (CO), mais interna, são distinguíveis graças ao componente fibroso da primeira e à celularidade da segunda. Observe as **lamelas circunferenciais internas** (LCI) junto à **medula hematogênica** (MH) que ocupa a cavidade medular, assim como o endósteo (*seta),* que reveste internamente o osso. No interior da diáfise observe **ósteons** (Os) **(sistemas de Havers)** e as lamelas intermediárias (*asterisco*).



Figura 2 Osso compacto descalcificado. Humano. Secção de parafina. 132x.

Esta imagem é uma secção transversal de um osso compacto descalcificado, mostrando **ósteons** (Os) ou **sistemas de canais de Havers,** assim como **lamelas intermediárias** (LI). Cada ósteon tem um **canal de Havers** (CH) central, circundado por várias **lamelas** (L) de osso. A fronteira da cada ósteon é visível e é chamada de linha cementante (*pontas de seta*). Canais de Havers vizinhos estão conectados uns aos outros por meio dos **canais de Volkmann** (CV), pelos quais os vasos sanguíneos dos ósteons estão interconectados.

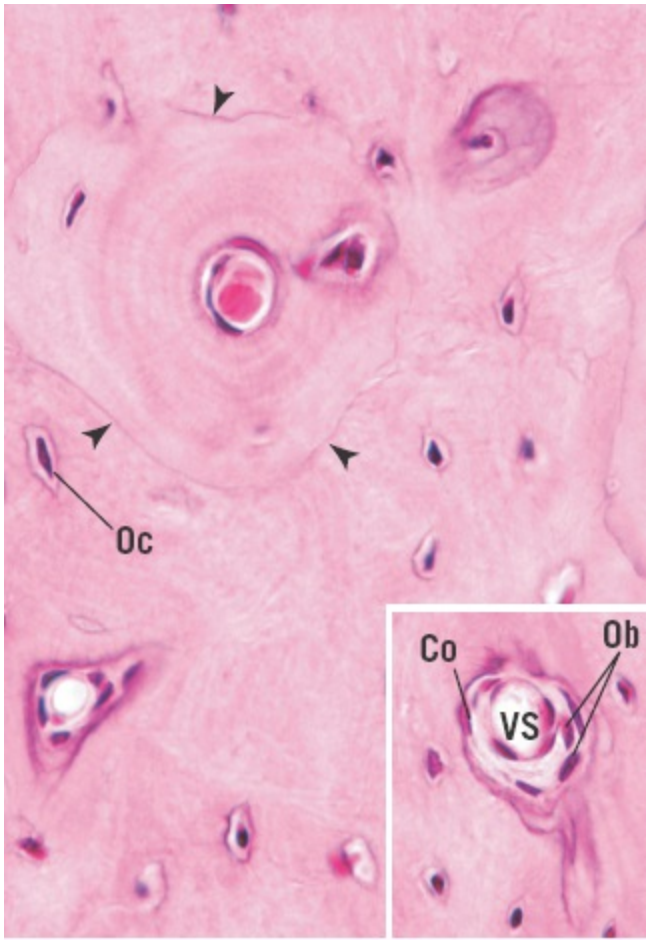


Figura 3 Osso compacto descalcificado. Humano. Secção de parafina. 540x.

Um pequeno ósteon está delineado por uma linha cementante que o circunda (*pontas de seta*). Os **osteócitos** (Oc) ocupam espaços achatados conhecidos como lacunas, as quais são revestidas por matriz osteoide não calcificada. *Detalhe*. **Osso compacto descalcificado. Humano. Secção de parafina. 540x.** O canal de Havers de um ósteon tem um pequeno **vaso sanguíneo** (VS) imerso em uma delgada camada de tecido conjuntivo. O canal é revestido por **osteoblastos** (Ob) achatados e por uma possível **célula osteogênica** (Co).

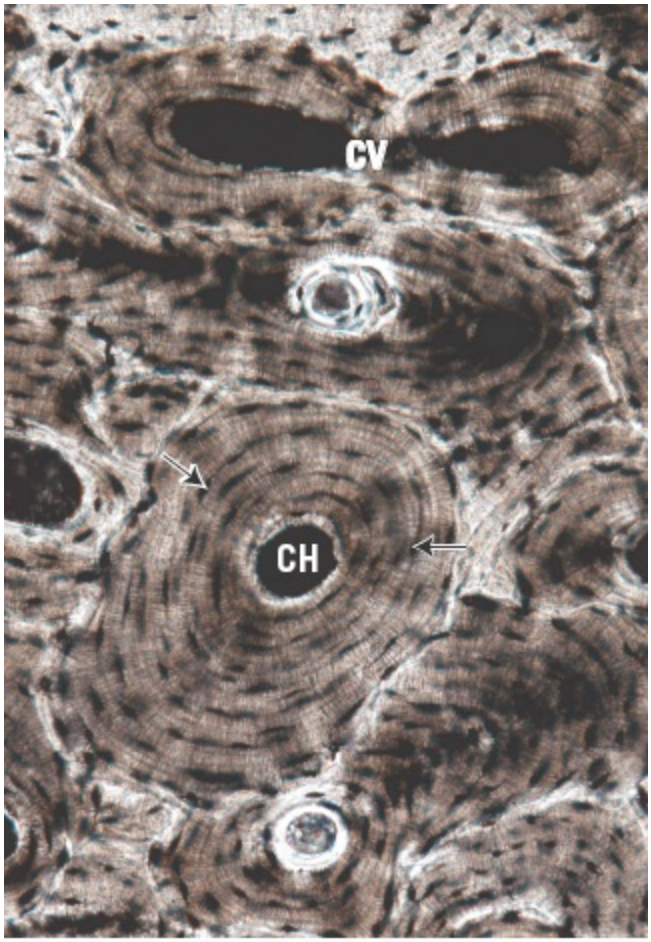


Figura 4 Osso compacto não descalcificado. Secção transversal. Humano. Preparação por desgaste. 132x.

Esta amostra foi tratada com tinta nanquim para acentuar algumas das características mais importantes do osso compacto. Os **canais de Havers** (CH), assim como as lacunas (*setas),* aparecem escuros. Na parte central superior, observe a conexão entre dois ósteons por um **canal de Volkmann** (CV). Os canalículos ósseos aparecem como finas linhas marrons, comunicando as lacunas entre si e o conjunto de lacunas ao canal de Havers de cada ósteon.



Legenda	
CFp	Camada fibrosa do periósteo
CH	Canal de havers
Co	Célula osteogênica
CO	Camada osteogênica do periósteo

CV	Canal de Volkmann
L	Lamela
LCI	Lamela circunferencial interna
LI	Lamela intermediária
ME	Músculo esquelético
MH	Medula hematogênica
Ob	Osteoblasto
Oc	Osteócito
Os	Ósteon
VS	Vaso sanguíneo

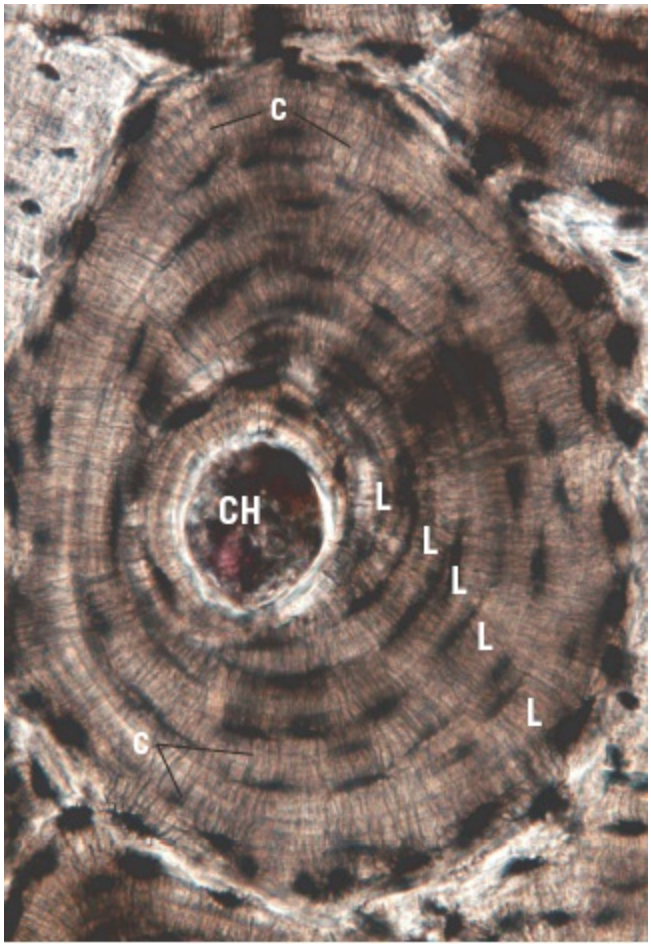


Figura 1 Osso não descalcificado. Secção transversal. Humano. Preparação por desgaste. 270x.

Esta secção transversal de um ósteon apresenta claramente as lamelas (L) ósseas circundando um canal de Havers (CH). Uma linha cementante delimita a periferia do ósteon. Observe que os canalículos (c) que surgem das lacunas mais periféricas geralmente não se estendem na direção de outros ósteons; ao contrário, os canalículos de um ósteon estão quase sempre direcionados para o canal de Havers do respectivo ósteon. No osso vivo, os canalículos (que parecem se unir uns com outros e com as lacunas) alojam longos prolongamentos de osteócitos.

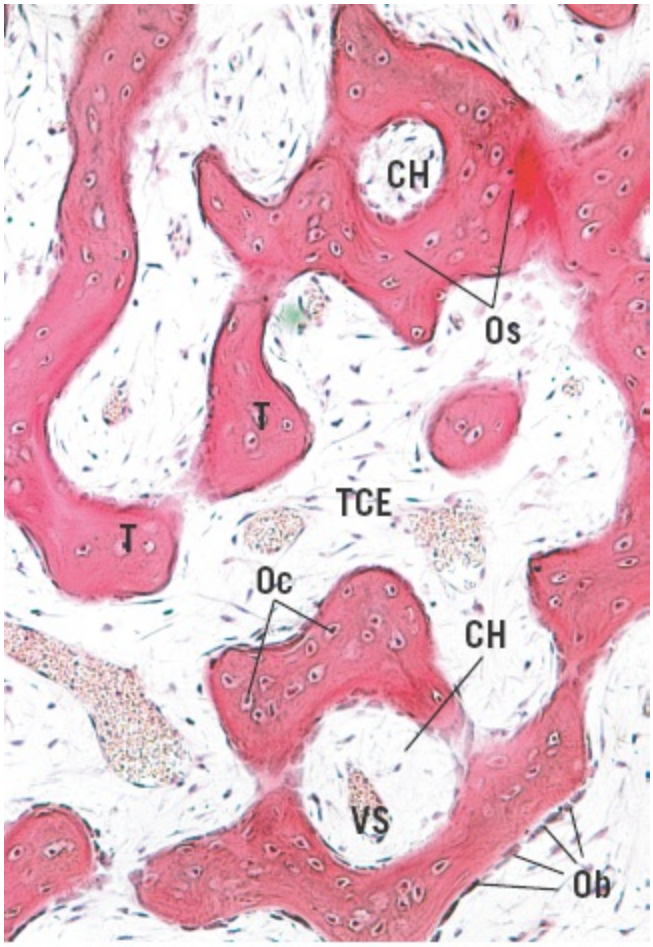


Figura 2 Ossificação intramembranosa. Crânio de porco. Secção de parafina. 132x.

As **trabéculas** (T) anastomosadas do osso em formação são vistas bem coradas contra um fundo do **tecido conjuntivo embrionário** (TCE) pouco corado. Observe que tal tecido é altamente vascularizado e que algumas das trabéculas ósseas estão se organizando em **ósteons** (Os) primitivos, circundando grandes **canais de Havers** (CH) primitivos, cujo centro está ocupado por **vasos sanguíneos** (VS). Observe que os **osteócitos** (Oc) estão dispostos de maneira desorganizada; as trabéculas estão revestidas por **osteoblastos** (Ob).

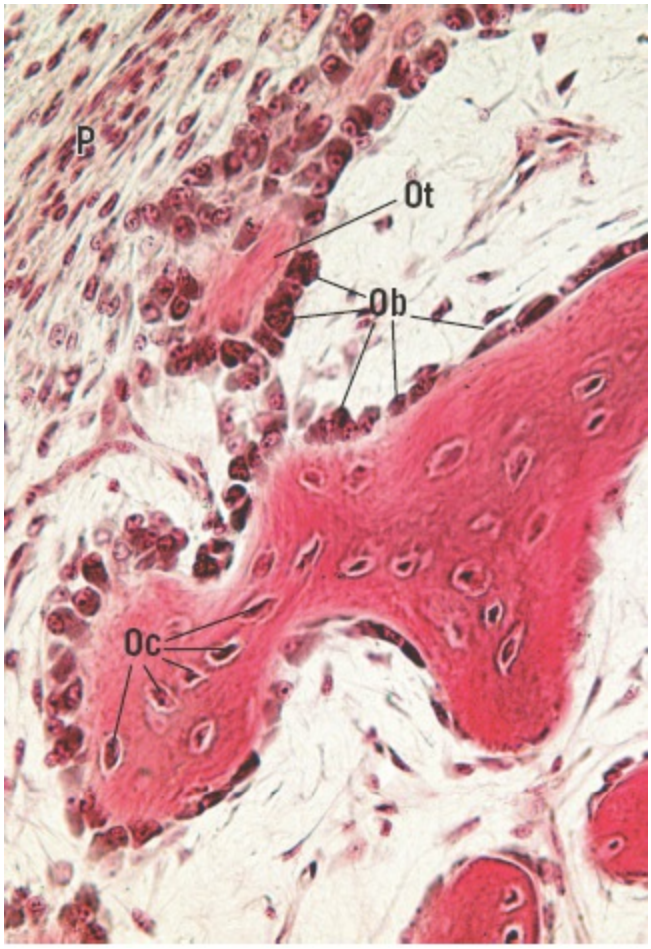


Figura 3 Ossificação intramembranosa. Crânio de porco. Secção de parafina. 270x.

Esta imagem de ossificação intramembranosa foi obtida da periferia de um local em que o osso está se formando. No canto esquerdo superior, observe o **periósteo** (P) em desenvolvimento. Um pouco mais profundamente a este periósteo primitivo há **osteoblastos** (Ob) em processo de diferenciação e produzindo **osteoide** (Ot), que é a matriz óssea ainda não calcificada. À medida que os osteoblastos são envolvidos por matriz óssea, eles ficam presos nas suas lacunas e são chamados de **osteócitos** (Oc). Neste osso, os osteócitos são mais numerosos, maiores e mais ovoides que os do osso maduro; a organização das fibras colágenas da matriz óssea é mais irregular que no osso maduro. Dessa maneira, esse osso é chamado de imaturo (primário ou não lamelar) e será substituído posteriormente por osso maduro (secundário ou lamelar).

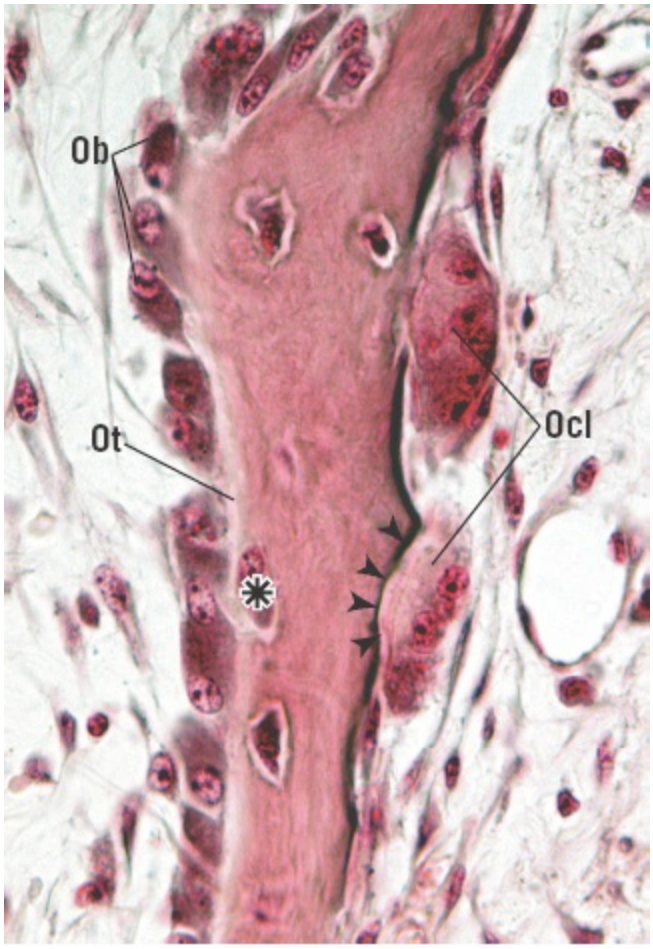
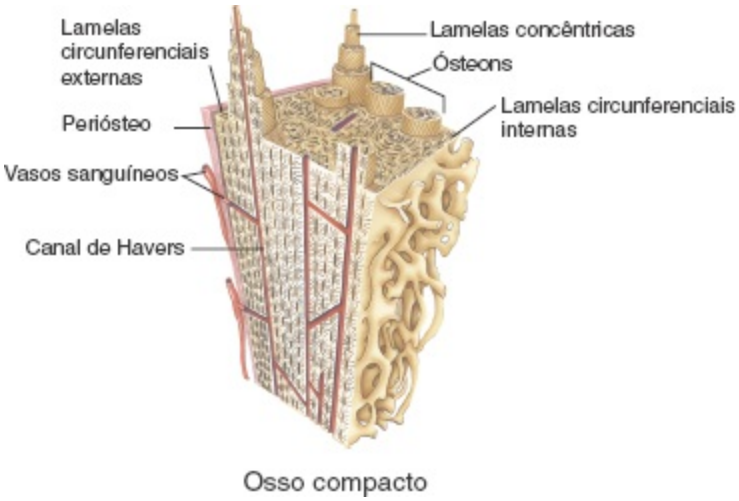


Figura 4 Ossificação intramembranosa. Crânio de porco. Secção de parafina. 540x.

Esta fotomicrografia foi tirada de uma área similar às das Figuras 2 e 3. Esta trabécula evidencia várias características importantes do tecido ósseo, tais como o fato de os **osteoblastos** (Ob) revestirem inteiramente a superfície óssea e o **osteoide** (Ot) (matriz óssea não calcificada) estar interposto entre o osso calcificado e as células do osso e apresentar coloração menos intensa. Além disso, observe que o osteoblasto marcado com *asterisco* parece estar se aprisionando na matriz que ele próprio produziu. Finalmente, observe as grandes células multinucleadas, **osteoclastos** (Ocl), que estão em processo de reabsorção óssea. A atividade destas grandes células resulta na formação das lacunas de Howship (*pontas de seta),* que são depressões rasas na superfície óssea. As interações entre osteoclastos e osteoblastos obedecem a uma regulação muito precisa durante a formação e a remodelação óssea.



Legenda	
c	Canalículo

CH	Canal de Havers
L	Lamela
Ob	Osteoblasto
Oc	Osteócito
Ocl	Osteoclasto
Os	Ósteon
Ot	Osteoide
P	Periósteo
T	Trabécula
TCE	Tecido conjuntivo embrionário
VS	Vaso sanguíneo

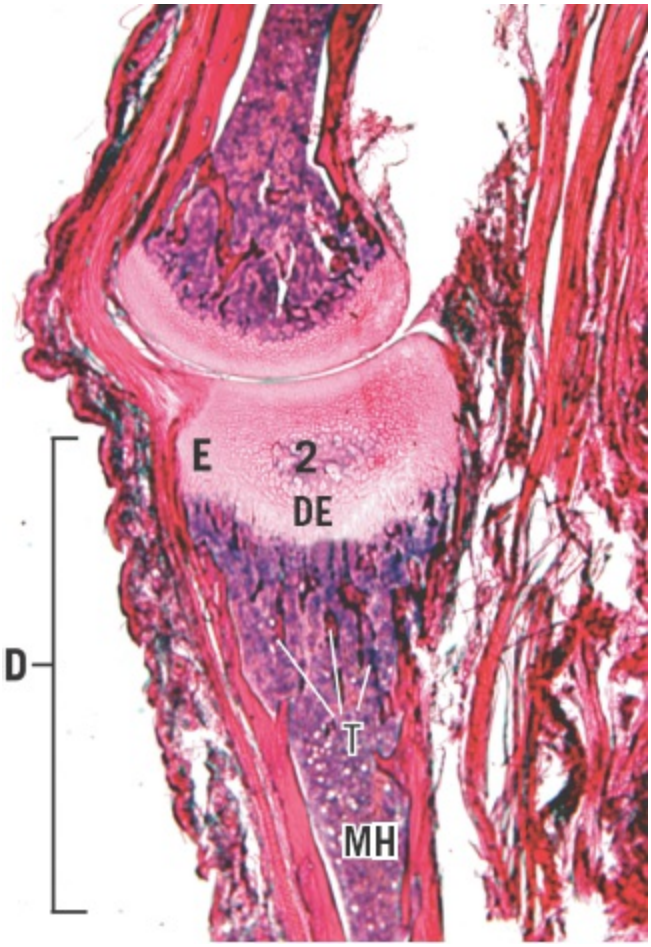


Figura 1 Centro de ossificação epifisária. Macaco. Secção de parafina. 14x.

A maioria dos ossos longos é formada por ossificação endocondral, que resulta da substituição de um modelo de cartilagem por osso. Nesta fotomicrografia de pequeno aumento, o modelo cartilaginoso que havia na **diáfise** (D) da falange inferior foi substituído por osso, e o canal medular está preenchido com **medula óssea hematogênica** (MH). A **epífise** (E) dessa falange está em processo de ossificação e representa o **centro de ossificação secundário** (2), estabelecendo em consequência o **disco epifisário** (DE). As **trabéculas** (T) estão evidentes na face diafisária do disco epifisário.

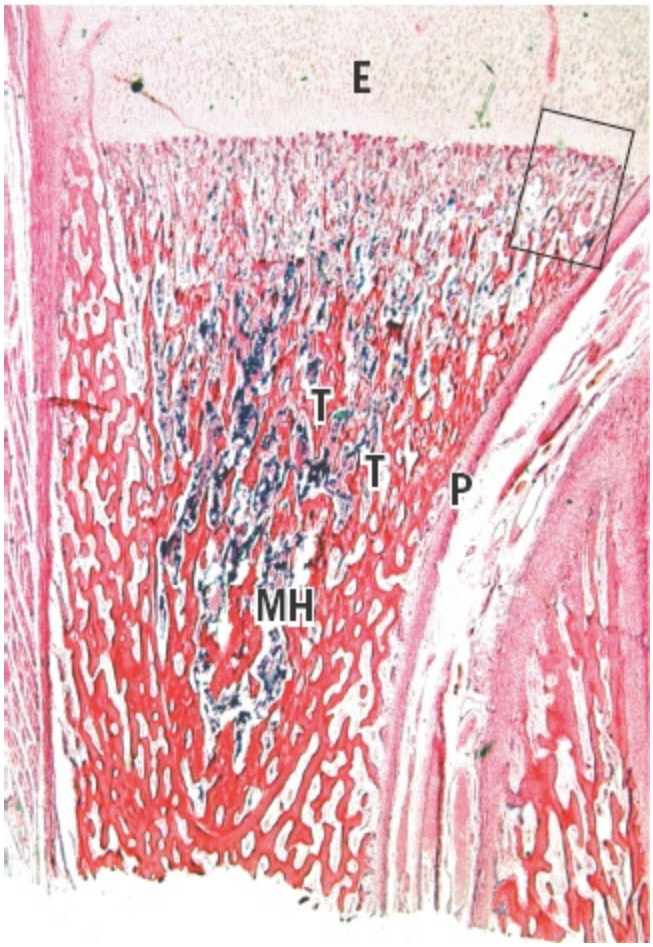


Figura 2 Ossificação endocondral. Secção longitudinal. Macaco. Secção de parafina. 14x.

Grande parte da cartilagem foi substituída na diáfise deste osso em formação. Observe as numerosas **trabéculas** (T) e a **medula óssea** (MH) em desenvolvimento na cavidade medular. A ossificação está avançando em direção à **epífise** (E), na qual ainda não apareceu o centro de ossificação secundário. Observe o **periósteo** (P), que aparece como uma faixa definida entre o colar ósseo subperiosteal e os tecidos externos ao osso. A área em destaque está representada na Figura 3.

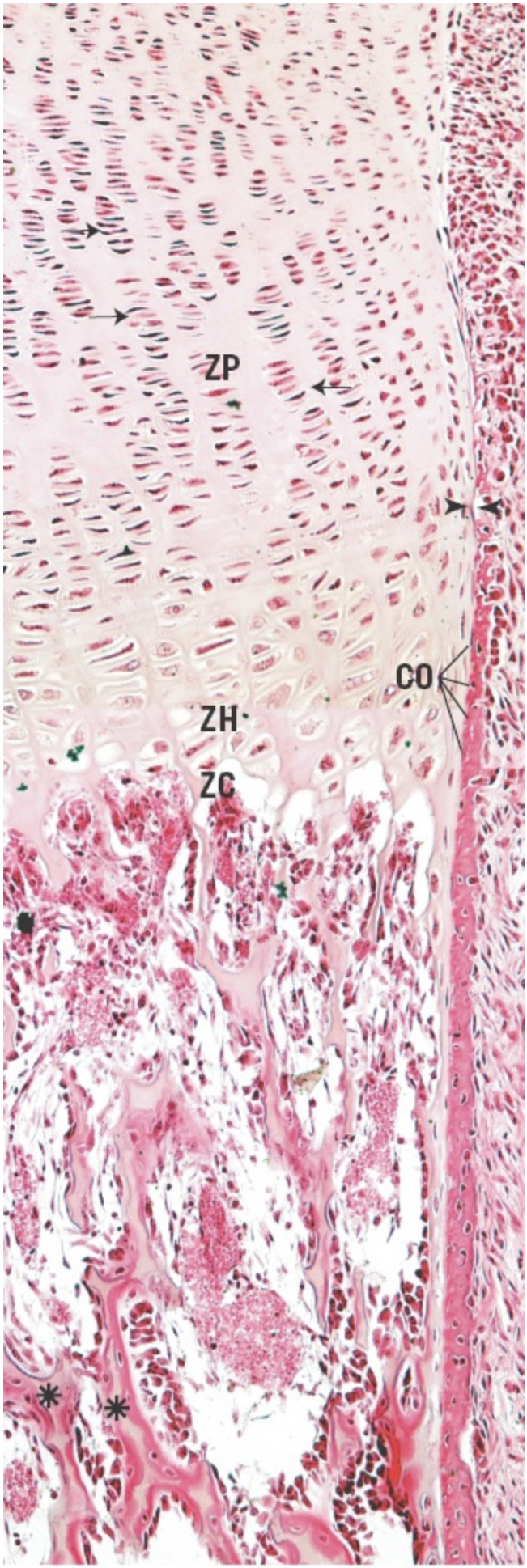
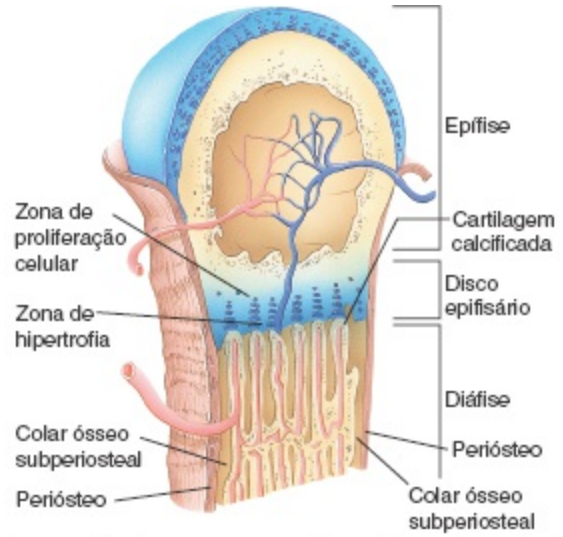


Figura 3 **Ossificação endocondral. Macaco. Secção de parafina. 132x.**

Esta montagem é uma ampliação da área em destaque na Figura 2. A região em que está o limite entre o periósteo e o pericôndrio é evidente (*pontas de seta*). Abaixo do periósteo, é possível observar o **colar ósseo subperiosteal** (CO), que foi formado por ossificação intramembranosa. A ossificação endocondral está evidente no interior do molde de cartilagem. Iniciando pela porção superior da imagem, observe como os condrócitos estão alinhados, formando longas colunas (*setas),* o que indica intensa atividade mitótica na região do futuro disco epifisário. Esta será a **zona de proliferação celular** (ZP) do disco epifisário definitivo. Os condrócitos aumentam em número na **zona de maturação e hipertrofia celular** (ZH), e na qual há um grande aumento no tamanho das suas lacunas, de modo que muitas delas se tornam confluentes. Os condrócitos morrem na **zona da cartilagem calcificada** (ZC). A futura cavidade medular está sendo povoada por células da medula hematogênica, células osteogênicas, osteoclastos e vasos sanguíneos. As células osteogênicas estão ativamente se diferenciando em osteoblastos, que estão produzindo o osso sobre as paredes calcificadas das lacunas confluentes. Na parte inferior da fotomicrografia, observe as trabéculas de matriz cartilaginosa calcificada cobertas por tecido ósseo (*asteriscos*).



Formação de osso por ossificação endocondral

Legenda

2	Centro de ossificação secundário
CO	Colar ósseo subperiosteal
D	Diáfise
DE	Disco epifisário
E	Epífise
MH	Medula óssea hematogênica
P	Periósteo
T	Trabécula
ZC	Zona de cartilagem calcificada
ZH	Zona de maturação e hipertrofia celular
ZP	Zona de proliferação

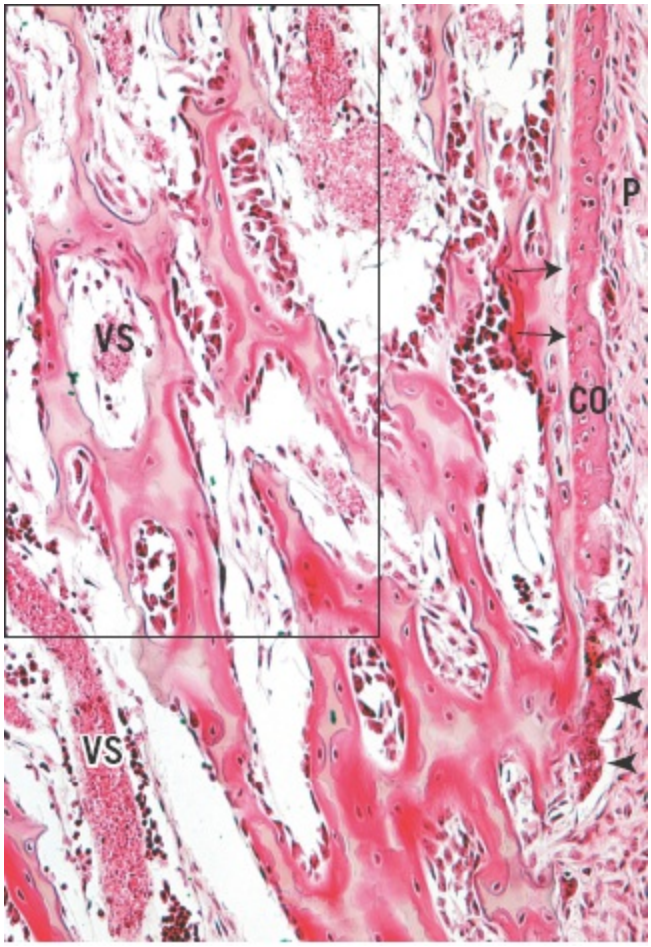


Figura 1 Ossificação endocondral. Macaco. Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia é a ampliação de uma região da Figura 3 da Prancha 4.5. Observe o osteoclasto multinucleado (*pontas de seta*) reabsorvendo as trabéculas de cartilagem calcificada revestidas de osso. O **colar ósseo subperiosteal** (CO) e o **periósteo** (P) estão evidentes, assim como o limite entre o colar ósseo e a cartilagem (*setas*). A cavidade medular está sendo formada e povoada por **vasos sanguíneos** (VS), células osteogênicas, osteoblastos e células hematopoéticas.

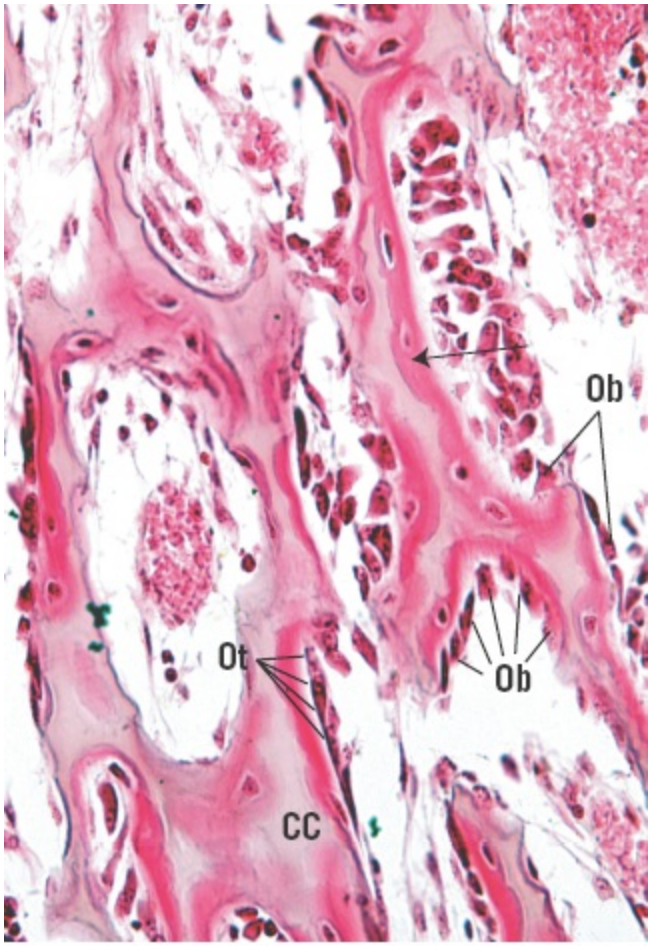


Figura 2 Ossificação endocondral. Macaco. Secção de parafina. 270x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* na Figura 1. Observe que as trabéculas de cartilagem calcificada estão cobertas por uma fina camada de osso. O osso tem coloração mais acentuada (seta) e contém osteócitos, enquanto a **cartilagem calcificada** (CC) com coloração mais clara é acelular, visto que os condrócitos dessa região morreram, sobrando apenas trabéculas de matriz cartilaginosa calcificada. Observe que os **osteoblastos** (Ob) estão apoiados sobre as trabéculas ósseas e que eles estão separados do osso calcificado por uma delgada camada de **osteoide** (Ot) fino separado. À medida que o colar ósseo subperiosteal fica mais espesso, as trabéculas de cartilagem calcificada coberta por tecido ósseo serão reabsorvidas, de maneira que quase todo o molde de cartilagem passe a ser substituído por osso. A única cartilagem que permanecerá intacta será o disco epifisário e a superfície articular da epífise.

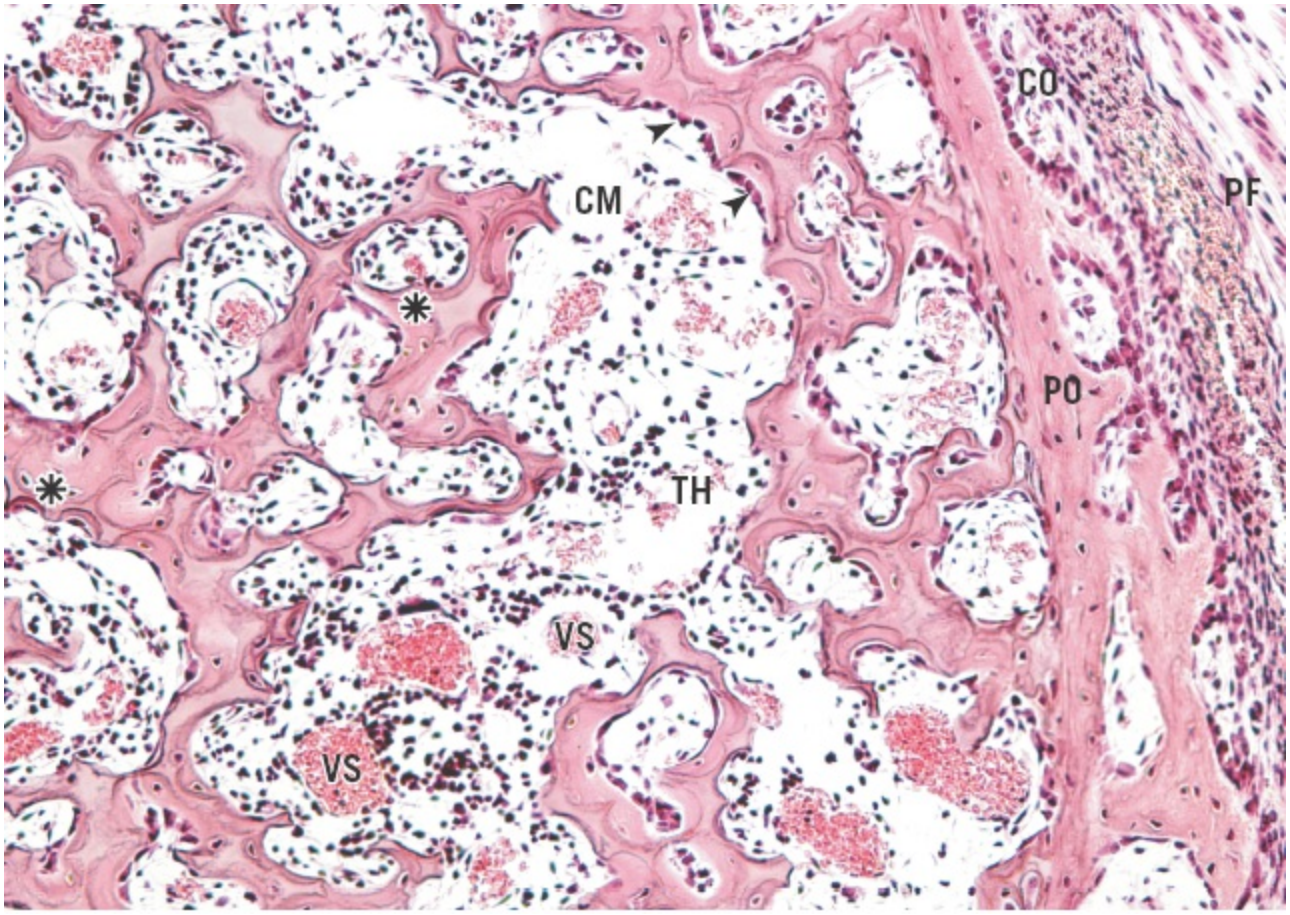
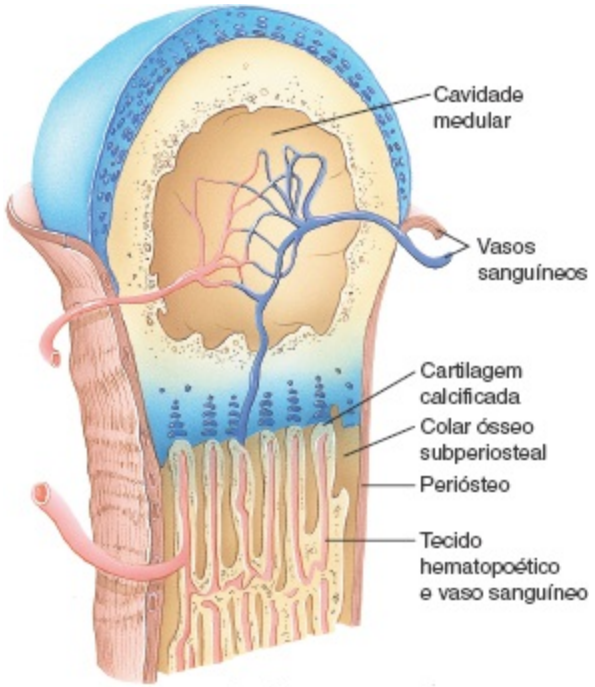


Figura 3 Ossificação endocondral. Secção transversal. Macaco. Secção de parafina. 196x.

Uma secção transversal da região de ossificação endocondral mostra vários espaços circulares na cartilagem calcificada, os quais estão revestidos por tecido ósseo (*asteriscos*). Os espaços são remanescentes das lacunas confluentes do molde de cartilagem, locais anteriormente ocupados por condrócitos que hipertrofiaram e morreram. Subsequentemente, a matriz cartilaginosa restante sofreu calcificação e as células osteogênicas que chegaram a esses locais se diferenciaram em osteoblastos (*pontas de seta*) e depositaram osso sobre a matriz cartilaginosa calcificada. Como os espaços das lacunas vizinhas foram separados uns dos outros por paredes de matriz cartilaginosa calcificada, o osso foi depositado nas faces dessas paredes. Portanto, essas trabéculas que, em secções longitudinais do osso, parecem ser estruturas semelhantes a estalactites com um eixo cartilaginoso calcificado, são, de fato, espaços no molde de cartilagem, revestidos com osso. As paredes entre os espaços são remanescentes da matriz cartilaginosa situada entre as lacunas; os restos de matriz se calcificaram e são o arcabouço sobre o qual o osso foi depositado. Observe a **cavidade medular** (CM) em formação, contendo **vasos sanguíneos** (VS), **tecido hematopoético** (TH), células osteogênicas e osteoblastos (*pontas de seta*). O **colar ósseo subperiosteal** (CO) está bem evidente e é recoberto por periósteo, cujas camadas, **fibrosa** (PF) e **osteogênica** (PO), estão bem diferenciadas.



Formação de osso por ossificação endocondral

Legenda

CC	Cartilagem calcificada
CM	Cavidade medular
CO	Colar ósseo subperiosteal
Ob	Osteoblasto
Ot	Osteoide
P	Periósteo
PF	Camada fibrosa do periósteo
PO	Camada osteogênica do periósteo
TH	Tecido hematopoético
VS	Vaso sanguíneo

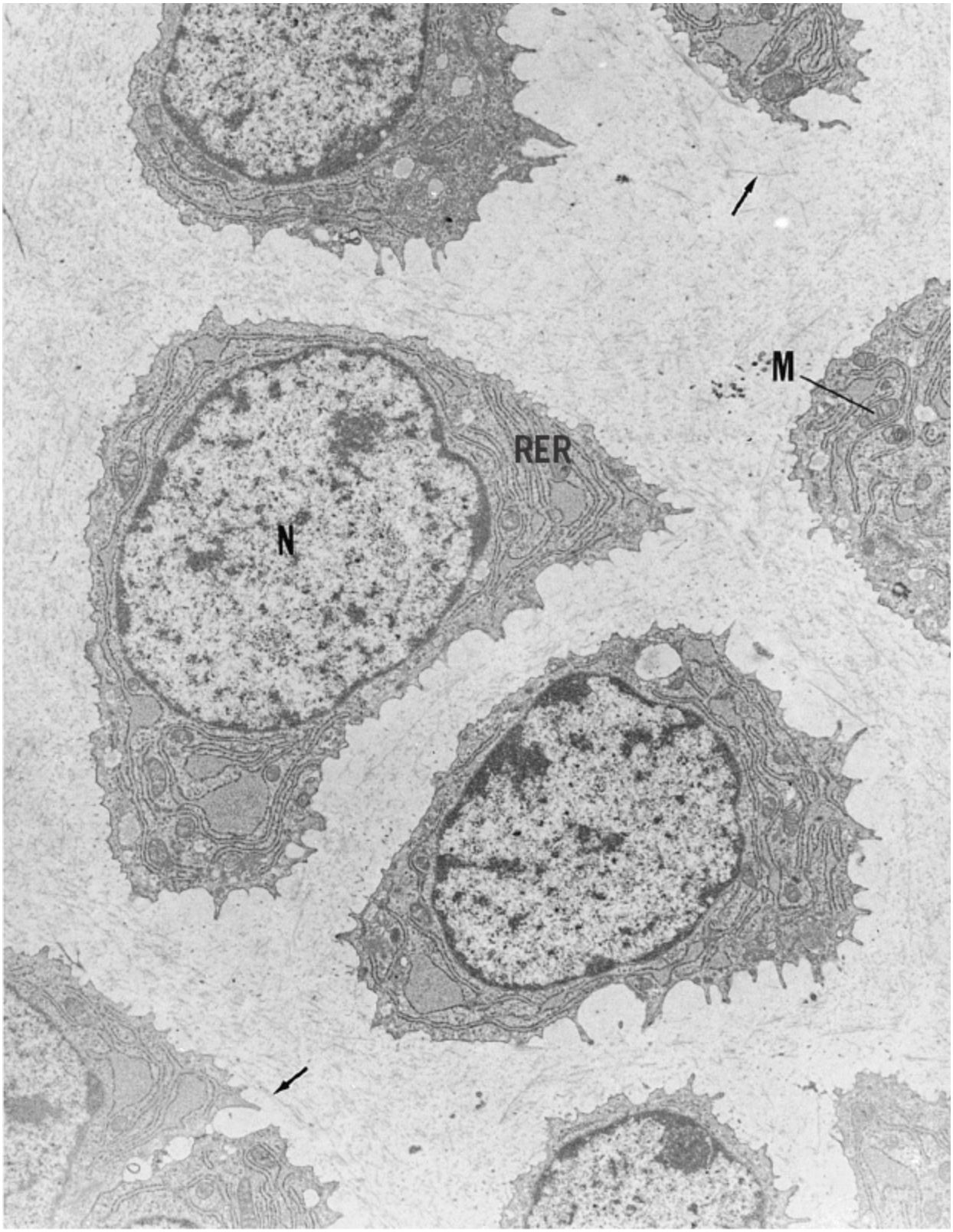


Figura 1 Cartilagem hialina. Camundongo. Microscopia eletrônica. 6.120x.

A cartilagem hialina de uma traqueia de camundongo recém-nascido contém condrócitos, cujos **núcleos** (N) estão localizados no centro da célula, cercados por grande quantidade de **retículo endoplasmático rugoso** (RER) e muitas **mitocôndrias** (M). A matriz mostra delgadas fibrilas colágenas (*setas*). (De Seegmiller R, Ferguson C, Sheldon H. Studies on cartilage, VI: a genetically determined defect in tracheal cartilage. J Ultrastruct Res 1972;38:288-301.)

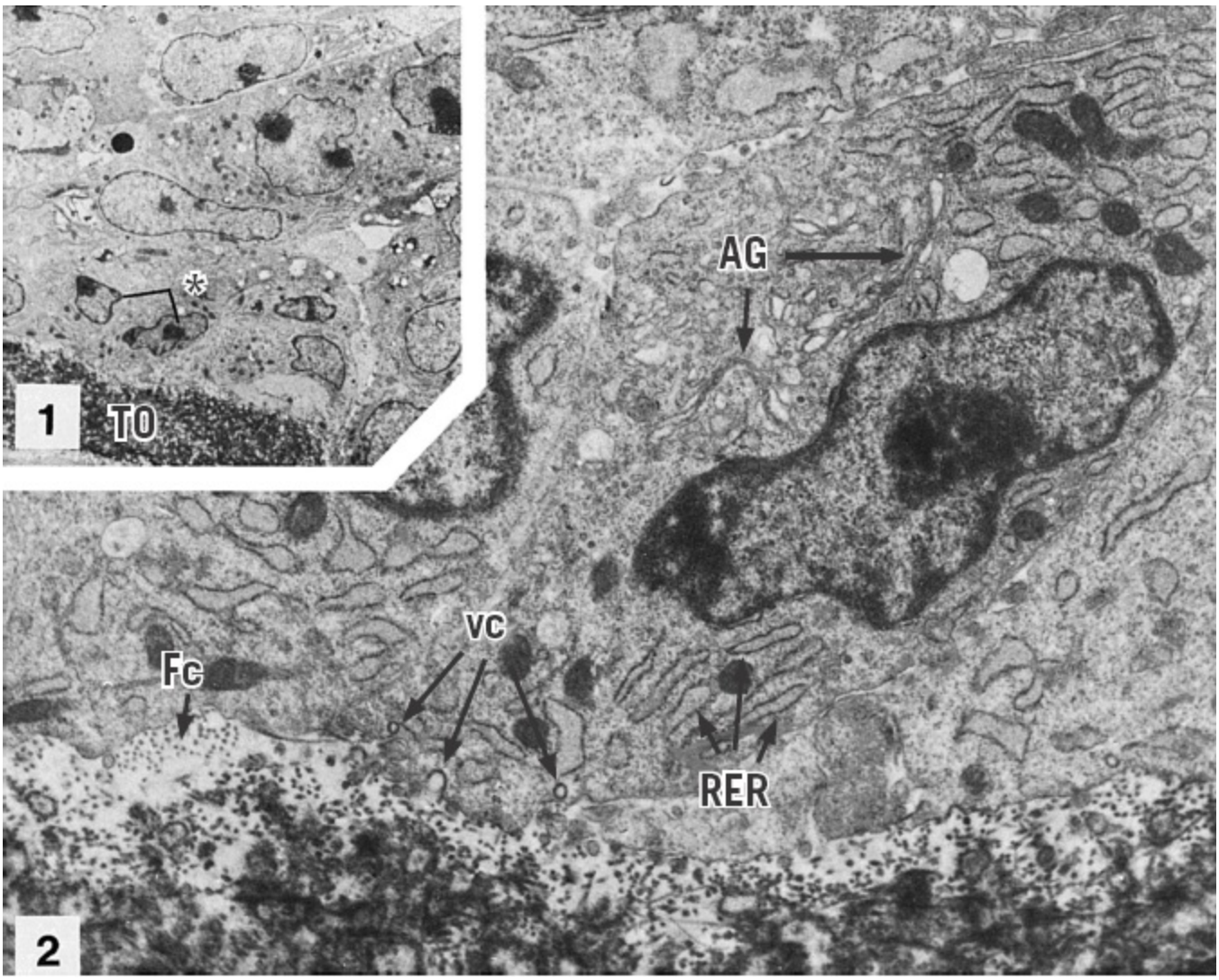


Figura 1 Osteoblastos de um osso longo. Rato. Microscopia eletrônica. 1.350x.

Esta micrografia eletrônica de pequeno aumento apresenta vários fibroblastos e osteoblastos em torno de uma **trabécula óssea** (TO). Os osteoblastos (*asterisco*) estão apresentados em uma ampliação na Figura 2. (De Ryder M, Jenkins S, Horton J. The adherence to bone by cytoplasmic elements of osteoclast. J Dent Res 1981;60:1349-1355.)

Figura 2 Osteoblastos. Rato. Microscopia eletrônica. 9.450x.

Os osteoblastos, em ampliação, apresentam o **aparelho de Golgi** (AG) bem desenvolvido, extenso **retículo endoplasmático rugoso** (RER) e vários **vacúolos cobertos** (vc) na membrana celular da base da célula. Observe as secções transversais de **fibrilas colágenas** (Fc) na matriz óssea. (De Ryder M, Jenkins S, Horton J. The adherence to bone by cytoplasmic elements of osteoclast. J Dent Res 1981;60:1349-1355.)

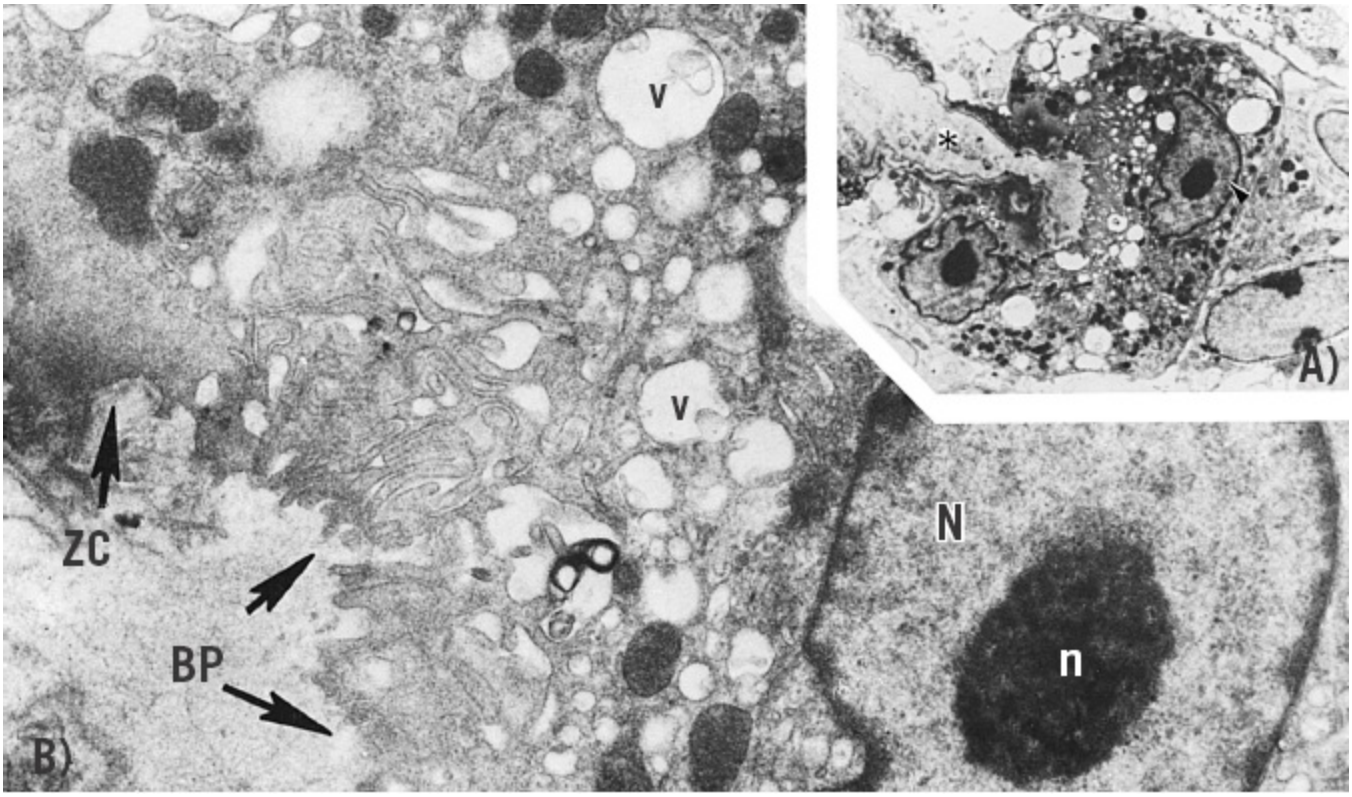


Figura 1A Osteoclasto de um osso longo. Rato. Microscopia eletrônica. 1.800x.

Dois núcleos de um osteoclasto estão evidentes nesta secção. Observe que a célula está envolvendo uma superfície óssea (*asterisco);* a região do núcleo marcada por uma ponta de seta está apresentada em uma ampliação na Figura 1b.

Figura 1B Osteoclasto. Rato. Microscopia eletrônica. 10.800x.

Esta imagem é uma ampliação de uma região da Figura 1A. Observe o **núcleo** (N) e seu **nucléolo** (n), assim como a **borda pregueada** (BP) e a **zona clara** (ZC) do osteoclasto. Vários **vacúolos** (v) de diferentes tamanhos podem ser observados por todo citoplasma. (De Ryder M, Jenkins S, Horton J. The adherence to bone by cytoplasmic elements of osteoclast. J Dent Res 1981;60:1349-1355.)

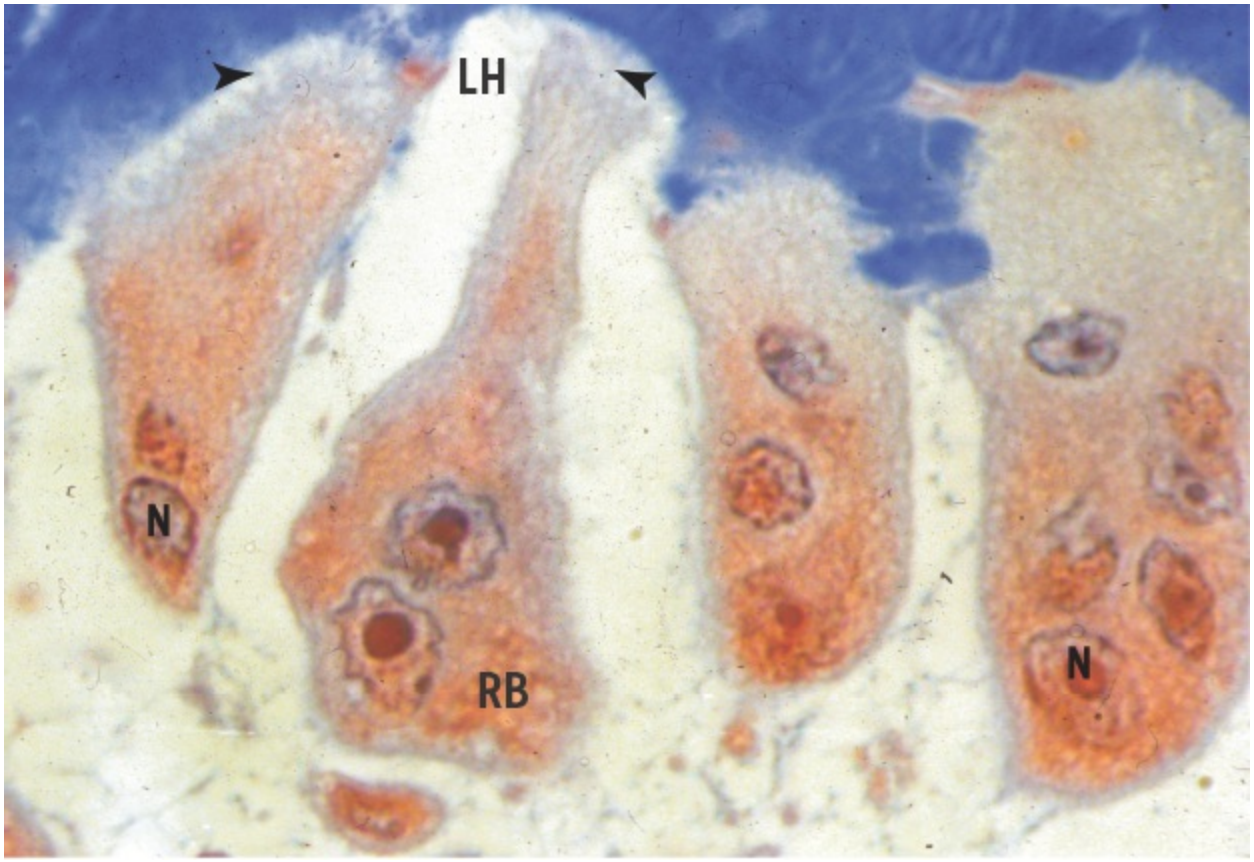


Figura 2 Osteoclastos. Humano. Secção de parafina. 600x.

Os **núcleos** (N) destas células multinucleares estão localizados na sua **região basal** (RB), afastados das **lacunas de Howship** (LH). Observe que a **borda pregueada dos osteoclastos** (*pontas de seta*) está em contato íntimo com as lacunas de Howship. (Cortesia de Dr. J. Hollinger.)



Resumo do capítulo

I. Cartilagem

A. Cartilagem embrionária

1. Pericôndrio

O **pericôndrio** é muito delgado e muito celularizado.

2. Matriz extracelular

A **matriz** é escassa e tem aspecto homogêneo.

3. Células

Numerosos **condrócitos,** pequenos e esféricos, estão alojados em pequenos espaços na matriz, os quais são denominados **lacunas.**

B. Cartilagem hialina

1. Pericôndrio

O pericôndrio tem duas camadas, uma **camada fibrosa** externa, que contém colágeno e fibroblastos, e uma **camada condrogênica** interna, que contém **células condrogênicas** e **condroblastos.**

2. Matriz extracelular

A **matriz** tem aparência homogênea e é basófila pelas colorações rotineiras. Ela tem duas regiões, a **matriz territorial,** que é mais corada e circunda as lacunas, e a **matriz interterritorial,** que é mais clara e mais afastada das lacunas. As fibrilas colágenas são mascaradas pela substância fundamental.

3. Células

Os **condrócitos** são encontrados individualmente em **lacunas** ou podem existir dois ou mais em uma lacuna formando um **grupo isógeno,** o que indica **crescimento intersticial.** O **crescimento aposicional** ocorre apenas na região interna no pericôndrio e resulta da diferenciação dos **condroblastos.**

C. Cartilagem elástica

1. Pericôndrio

O pericôndrio é o mesmo na cartilagem elástica e na cartilagem hialina; contudo, possui fibras elásticas, além de colágeno.

2. Matriz extracelular

A **matriz** tem numerosas **fibras elásticas** muito coradas, além das **fibrilas colágenas.**

3. Células

As células são os **condrócitos, condroblastos** e **células condrogênicas,** como na cartilagem hialina.

D. Fibrocartilagem

1. Pericôndrio

Em geral, a fibrocartilagem não tem pericôndrio.

2. Matriz extracelular

A **substância fundamental** da matriz é escassa. Muitos feixes espessos de fibras colágenas estão localizados entre filas paralelas dos condrócitos.

3. Células

Os **condrócitos** na fibrocartilagem são menores que os condrócitos da cartilagem hialina ou elástica, e estão dispostos em filas paralelas longitudinais entre os espessos feixes de fibras colágenas.

II. Ossos

A. Osso compacto descalcificado

1. Periósteo

O **periósteo** tem duas camadas: uma **camada fibrosa** externa, que contém **fibras colágenas** e **fibroblastos,** e uma **camada osteogênica** interna, que contém **células osteoprogenitoras** e **osteoblastos.** Ele está ancorado ao osso por meio das fibras de Sharpey.

2. Sistemas lamelares

A organização lamelar consta de **lamelas circunferenciais externas, lamelas circunferenciais internas, ósteons (sistemas de Havers)** e **lamelas intermediárias.**

3. Endósteo

O **endósteo** é uma delgada membrana que reveste a **cavidade medular,** local em que fica alojada a **medula óssea.**

4. Células

Os **osteócitos** estão alojados em pequenos espaços chamados **lacunas.** Os **osteoblastos** e as **células osteoprogenitoras** são encontrados na camada osteogênica do periósteo, no endósteo e revestindo os canais de Havers. Os **osteoclastos** estão localizados nas **lacunas de Howship,** sobre as superfícies de osso em processo de reabsorção. O **osteoide,** a matriz óssea não calcificada, está interposto entre as células do osso e a matriz óssea calcificada.

5. Suprimento vascular

Os vasos sanguíneos são encontrados no periósteo, na cavidade da medula e nos canais de Havers dos ósteons. Os canais de Havers estão conectados uns aos outros por meio dos canais de Volkmann.

B. Osso compacto não descalcificado preparado por desgaste

1. Sistemas lamelares

A organização lamelar está evidente sob forma de camadas muito delgadas de tecido ósseo, denominadas **lamelas.** Elas estão organizadas como sistemas de **lamelas circunferenciais externas,** sistemas de **lamelas circunferenciais internas, ósteons** e **lamelas intermediárias.**

Os **ósteons** são estruturas cilíndricas compostas de lamelas concêntricas de tecido ósseo. Suas **lacunas** estão vazias, mas o osso vivo contêm os osteócitos. Os **canalículos** irradiam das **lacunas** em direção ao **canal de Havers** central, que no osso vivo abriga vasos sanguíneos, osteoblastos e células osteoprogenitoras. A periferia de cada ósteon é demarcada pelas **linhas cementantes.** Os **canais de Volkmann** interconectam canais de Havers adjacentes.

C. Osso esponjoso descalcificado

1. Sistemas lamelares

A organização lamelar consiste em **espículas** e **trabéculas ósseas.**

2. Células

As células são como descrito anteriormente: os **osteócitos** estão alojados nas lacunas. Os **osteoblastos** revestem todas as trabéculas e espículas. Quantidades variáveis de grandes **osteoclastos** multinucleares ocupam as **lacunas de Howship.** O **osteoide,** a matriz óssea não calcificada, está interposto entre as células do osso e a matriz óssea calcificada.

A **medula óssea** ocupa os espaços entre as **trabéculas.**

D. Ossificação intramembranosa

1. Centros de ossificação

Os **centros de ossificação** são áreas vascularizadas de **tecido conjuntivo mesenquimal,** em que as **células mesenquimais** provavelmente se diferenciam em **células osteoprogenitoras,** as quais se diferenciam em **osteoblastos.**

2. Sistemas lamelares

A organização lamelar tem início quando as **espículas** e as **trabéculas** se organizam em ósteons primitivos que circundam os vasos sanguíneos. O primeiro osso formado é **osso primário (osso imaturo** ou **não lamelar),** cujas células são maiores e as fibras estão desorganizadas em comparação com o **osso secundário (maduro** ou **lamelar).**

3. Células

Os elementos celulares da ossificação intramembranosa são **células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteócitos** e **osteoclastos.** Além disso, há também células mesenquimais e hematopoéticas.

E. Ossificação endocondral

1. Centro de ossificação primário

O **pericôndrio** da **diáfise** do molde cartilaginoso se transforma em periósteo. Em seguida, ocorre **hipertrofia** dos condrócitos localizados no centro do molde, confluência das lacunas adjacentes, calcificação da cartilagem remanescente e subsequente **morte dos condrócitos.** Simultaneamente, as células **osteoprogenitoras** do periósteo se diferenciam em **osteoblastos,** os quais formam o **colar ósseo subperiosteal.** Um **broto periosteal** invade a diáfise, penetrando nas **lacunas** confluentes que estão vazias após a morte dos condrócitos. As células osteogênicas dão origem aos osteoblastos, que depositam matriz óssea sobre as **trabéculas da cartilagem calcificada.** A hemopoese se inicia na cavidade medular primitiva; os **osteoclastos** (e, de acordo com alguns autores, condroclastos) se desenvolvem e reabsorvem as trabéculas da cartilagem calcificada cobertas por osso à medida que o colar ósseo subperiosteal se torna mais espesso e longo.

2. Centro de ossificação secundário

Os **centro epifisário de ossificação (centro secundário)** se forma pouco depois do nascimento; tem início no centro da epífise e se desenvolve radialmente a partir desse ponto, deixando cartilagem apenas na **superfície articular** e na interface entre a epífise e a diáfise, o futuro **disco epifisário.**

3. Disco epifisário

A **disco epifisário** é responsável pelo crescimento longitudinal dos ossos longos. Ele é subdividido em cinco zonas: (1) **zona de cartilagem de reserva** ou **de repouso,** uma região de condrócitos dispostos sem organização definida; (2) **zona de proliferação celular,** em que os condrócitos estão dispostos em filas, cujos eixos longitudinais são paralelos à diáfise; (3) **zona de maturação e hipertrofia celular,** em que as células aumentam de tamanho e a matriz entre as células vizinhas se torna muito fina; (4) **zona de calcificação da cartilagem,** em que as lacunas se tornam confluentes e a matriz entre as filas adjacentes de condrócitos sofre calcificação, provocando a morte dos condrócitos e (5) **zona de ossificação,** em que os osteoblastos depositam osso sobre os restos de cartilagem calcificada. Os osteoclastos (e, de acordo com alguns autores, também os condroclastos) reabsorvem o complexo calcificado.

5



Sangue e Hemocitopoese

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Tabelas

Tabela 5.1 Elementos figurados do sangue
Tabela 5.2 Fatores de crescimento hemocitopoéticos

Pranchas

Prancha 5.1 Sangue circulante
Figura 1 Hemácias. Humano
Figura 2 Neutrófilos. Humano
Figura 3 Eosinófilos. Humano
Figura 4 Basófilos. Humano
Figura 5 Monócitos. Humano
Figura 6 Linfócitos. Humano
Prancha 5.2 Sangue circulante (Desenho)
Prancha 5.3 Sangue e hemocitopoese
Prancha 5.4 Medula óssea e sangue circulante
Figura 1 Medula óssea. Humano
Figura 2 Medula óssea. Humano
Figura 3 Esfregaço de sangue. Humano
Figura 4 Esfregaço de medula óssea. Humano
Prancha 5.5 Eritropoese
Figura 1 Esfregaço de medula humana. Pró-eritroblasto

Figura 2	Esfregaço de medula humana. Eritroblasto basófilo
Figura 3	Esfregaço de medula humana. Eritroblasto policromatófilo
Figura 4	Esfregaço de medula humana. Eritroblasto ortocromático
Figura 5	Esfregaço de medula humana. Reticulócito
Figura 6	Esfregaço de medula humana. Eritrócito
Prancha 5.6	Granulocitopoese
Figura 1	Mieloblasto. Esfregaço de medula humana
Figura 2	Pró-mielócito. Esfregaço de medula humana
Figura 3A	Mielócito eosinófilo. Esfregaço de medula humana
Figura 3B	Mielócito neutrófilo. Esfregaço de medula humana
Figura 4A	Metamielócito eosinófilo. Esfregaço de medula humana
Figura 4B	Metamielócito neutrófilo. Esfregaço de medula humana
Figura 5A	Bastonete eosinófilo. Esfregaço de medula humana
Figura 5B	Bastonete neutrófilo. Esfregaço de medula humana
Figura 6	Neutrófilo. Esfregaço de medula humana

O volume médio de sangue do corpo é de aproximadamente 5 **l.** O sangue é um **tipo especializado de tecido conjuntivo,** composto de células, fragmentos de células e plasma, o qual pode ser considerado um elemento extracelular fluido. O sangue circula por todo o corpo e está bem adaptado para suas diversas funções – transporte de nutrientes, oxigênio, materiais indesejados pelas células, CO_2, hormônios, células e outras substâncias. Além disso, o sangue também atua na manutenção da temperatura corporal.

Elementos figurados do sangue

Os elementos figurados do sangue são os eritrócitos ou hemácias, os leucócitos e as plaquetas. A nomenclatura desenvolvida para esses elementos figurados baseia-se na sua coloração pelos corantes de Wright ou de Giemsa, que são modificações do corante de Romanovsky e aplicados nos esfregaços (também denominados extensões) de sangue e medula usados em hematologia (Tabela 5.1).

As hemácias, os elementos figurados mais numerosos, são anucleadas e atuam exclusivamente no interior do sistema circulatório, efetuando transporte de oxigênio e dióxido de carbono entre os tecidos do corpo e os pulmões (*ver Capítulo 12*).

Os leucócitos atuam fora do sistema circulatório e usam a corrente sanguínea como meio de transporte para alcançar seu destino.

Há duas categorias de leucócitos – os agranulócitos e os granulócitos; os linfócitos e monócitos fazem parte do primeiro grupo, enquanto os neutrófilos, eosinófilos e basófilos compõem o segundo e são reconhecíveis pelos seus diferentes grânulos específicos.

Os **linfócitos** são as células fundamentais do sistema imunológico, e, embora existam vários tipos, tais como **linfócitos T, linfócitos B** e **linfócitos NK,** são necessárias técnicas imunocitoquímicas especiais para sua identificação.

Quando deixam a corrente sanguínea e entram nos espaços do tecido conjuntivo, os **monócitos** passam a ser considerados **macrófagos,** células que atuam na fagocitose de partículas e que também colaboram com os linfócitos nas suas atividades imunológicas (ver *Capítulo* 9).

Os grânulos dos **neutrófilos** têm afinidade muito limitada pelos corantes. Os neutrófilos atuam na **fagocitose** de bactérias e, por isso, podem ser também chamados micrófagos.

Os **eosinófilos** se coram de vermelho-alaranjado e têm participação em atividades antiparasitárias e na fagocitose de complexos antígeno-anticorpo.

Os **basófilos** se coram de azul-escuro ou púrpura pelos corantes usados para estudo de preparações de sangue. Embora a função exata dos basófilos seja desconhecida, o conteúdo dos seus grânulos é semelhante ao dos grânulos dos mastócitos, e eles também liberam os mesmos agentes farmacológicos por degranulação. Além disso, os basófilos produzem e liberam outros agentes farmacológicos a partir do ácido araquidônico de suas membranas.

Tabela 5.1 • Elementos figurados do sangue.

Elemento	Diâmetro (µm)		Número/ µm³	% de leucócitos	Grânulos	Função	Núcleo
	Em esfregaços	Em secções					
Eritrócito	7 a 8	6 a 7	5×10^6 (homens) $4{,}5 \times 10^6$ (mulheres)		Ausentes	Transporte de O_2 e CO_2	Ausente
Linfócito	8 a 10	7 a 8	1.500 a 2.500	20 a 25	Apenas azurófilos	Resposta imunológica	Grande, circular e excêntrico
Monócito	12 a 15	10 a 12	200 a 800	3 a 8	Apenas azurófilos	Fagocitose	Grande, com formato de rim
Neutrófilo	9 a 12	8 a 9	3.500 a 7.000	60 a 70	Azurófilos e específicos neutrófilos pequenos	Fagocitose	Vários lóbulos
						Fagocitose de	

Eosinófilo	10 a 14	9 a 11	150 a 400	2 a 4	Azurófilos e específicos eosinófilos grandes	complexos antígeno-anticorpo e controle de parasitoses	Bilobado (geralmente)
Basófilo	8 a 10	7 a 8	50 a 100	0,5 a 1	Azurófilos e específicos basófilos grandes (heparina e histamina)	Fagocitose (talvez)	Grande, formato em S
Plaquetas	2 a 4	1 a 3	250.000 a 400.000		Granulômero	Aglutinação e coagulação	Ausente

O sangue circulante também contém fragmentos de células, conhecidos como **plaquetas (trombócitos);** essas pequenas estruturas ovais ou circulares, derivadas dos **megacariócitos** da medula óssea, atuam na hemostase, o mecanismo de coagulação do sangue.

Linfócitos

Não é possível diferenciar os vários tipos de linfócitos pela análise da sua morfologia. Costuma-se mencionar que as **células T** são responsáveis pela **resposta imunológica celular** e que as **células B** atuam na **resposta imunológica humoral.** Outro tipo importante de linfócito é a **célula NK** (*natural killer cell*).

As **células T,** além de atuarem na resposta imunológica celular, também são responsáveis pela formação das citocinas que facilitam o início da resposta imunológica humoral. As células T:

- São formadas na medula óssea e migram para a camada cortical do timo para se tornarem células imunocompetentes. Elas reconhecem os **epítopos** (determinantes antigênicos) que são apresentados pelas células com moléculas de **HLA** (antígeno do leucócito humano; também conhecido como moléculas do complexo principal de histocompatibilidade)
- Apresentam vários subtipos, cada um apresentando determinados marcadores de superfície, chamados **moléculas de CD** (*cluster of differentiation*). Além disso, cada linfócito T ou cada clone de linfócitos T apresenta na sua superfície um tipo de receptor que reconhece antígeno, chamado **receptor de célula T** (T *cell receptor,* TCR). Alguns marcadores CD são importantes na resposta imune, pois interagem com a porção invariável das moléculas do tipo HLA existentes na superfície de outras células (p. ex., células dendríticas ou outros linfócitos). O TCR reconhece epítopos de antígeno apresentados por moléculas do tipo HLA.

Existem vários subtipos de células T, tais como as células T auxiliares (T_H0, T_H1, T_H2 e T_H17), células T citotóxicas (CTL), células T regulatórias (T_{reg}), células NK e células T de memória (para mais informações, *ver Capítulo 9*).

As **células B** contêm em sua membrana plasmática os marcadores de superfície de HLA classe II (também conhecidos como MHC II) e **imunoglobulinas de superfície.** Elas são produzidas na medula

óssea, local em que se tornam imunocompetentes; são responsáveis pela resposta imunológica humoral e sob a influência das células T auxiliares (T *helper,* T_H) e, em resposta a um desafio antigênico, se diferenciarão em **plasmócitos** produtores de anticorpos e em **células B de memória.**

As **células NK** têm receptores FC, apresentam determinantes de superfície celular próprios e são responsáveis pela citotoxicidade dirigida contra células infectadas por vírus e células tumorais. Além disso, podem atuar na citotoxicidade mediada por células e dependente de anticorpo.

Neutrófilos

Os neutrófilos contêm núcleos multilobulados e três tipos de grânulos – específicos, azurófilos e terciários:

- Os **grânulos específicos** contêm agentes farmacológicos e enzimas que possibilitam que os neutrófilos executem seus papéis antimicrobianos
- Os **grânulos azurófilos** são lisossomos contendo várias hidrolases lisossomais, assim como mieloperoxidase, BPI (*bactericidal/permeability-increasing protein*) a proteína que aumenta a permeabilidade bacteriana, lisozima e colagenase
- Os **grânulos terciários** têm glicoproteínas que são usadas para inserção na membrana celular, assim como a gelatinase e as catepsinas.

Os neutrófilos usam o conteúdo dos três tipos de grânulos para executar sua função antimicrobiana; ao chegar ao local de ação, eles liberam o conteúdo dos seus grânulos por meio de exocitose.

A **gelatinase** aumenta a capacidade dos neutrófilos em migrar pela lâmina basal e as glicoproteínas do grânulo terciário auxiliam no reconhecimento e fagocitose das bactérias.

Os grânulos azurófilos e os grânulos específicos se fundem com fagossomos e nestes liberam suas enzimas hidrolíticas, iniciando assim a degradação enzimática de microrganismos.

Além da degradação enzimática, os microrganismos também são destruídos pela capacidade dos neutrófilos de aumentar subitamente seu uso de O_2, fenômeno conhecido como explosão respiratória.

O oxigênio é usado pelos neutrófilos para formar os superóxidos, peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso, compostos altamente reativos que destroem as bactérias dentro dos fagossomos.

Frequentemente, a resposta intensa dos neutrófilos leva à liberação de alguns desses compostos muito potentes para o tecido conjuntivo circundante, causando a lesão do tecido.

Os neutrófilos também produzem os leucotrienos a partir dos ácidos araquidônicos da membrana plasmática, a fim de auxiliar no início da resposta anti-inflamatória.

Os neutrófilos morrem e se tornam o principal componente do pus após o desempenho dessas funções.

Plasma

O plasma, o componente líquido do sangue, responde por aproximadamente 55% do volume total de sangue. Ele contém eletrólitos e íons, como cálcio, sódio, potássio e bicarbonato; moléculas maiores, como **albuminas, globulinas** e **fibrinogênio;** e compostos orgânicos variados, como aminoácidos, lipídios, vitaminas, hormônios e cofatores.

Após a coagulação do sangue, a porção líquida que resta é o **soro** – líquido idêntico ao plasma, mas sem conter fibrinogênio ou outros componentes necessários para a reação de coagulação.

Coagulação

A **coagulação** é o resultado da interação perfeitamente controlada de várias proteínas plasmáticas e fatores de coagulação. Os mecanismos regulatórios atuam de modo que a coagulação ocorra apenas em caso de lesão do revestimento endotelial de um vaso sanguíneo.

No vaso sanguíneo intacto, o endotélio fabrica os inibidores da agregação plaquetária (óxido nítrico [NO] e prostaciclinas) e, além disso, contém em sua membrana plasmática bloqueadores de coagulação – trombomodulina e moléculas semelhantes à heparina (*heparin-like molecules*).

Caso o revestimento de um vaso sanguíneo seja lesado, as células endoteliais param de produzir e apresentar os agentes antiagregação e anticoagulação e liberam o **fator tecidual** (tromboplastina tecidual), o **fator de von Willebrand** e as **endotelinas.**

O fator tecidual se complexa com o **fator VIIa** para catalisar a conversão do fator X na sua apresentação ativa, a protease fator Xa.

O fator de von Willebrand ativa as plaquetas, facilitando a sua adesão à laminina e ao colágeno, que foram expostos por causa da lesão do endotélio. Esse fator também induz as plaquetas a liberar: (a) ADP e trombospondina, estimulando sua adesão umas às outras; (b) endotelina, que estimula localmente a contração das células musculares lisas dos vasos para contrair o vaso sanguíneo lesado e, assim, reduzir a perda de sangue.

O processo de coagulação prossegue em uma das duas vias convergentes, **extrínseca** ou **intrínseca,** ambas levando à etapa final da conversão de fibrinogênio em fibrina.

A via extrínseca tem início mais rápido e depende da liberação do fator tecidual; a via intrínseca tem início mais lento, depende do contato entre o colágeno da parede do vaso e as plaquetas (ou do fator XII) e requer o fator de von Willebrand e o **fator VIII.**

Tais fatores formam um complexo que não apenas se liga ao colágeno exposto, mas também adere a sítios receptores na membrana plasmática das plaquetas, afetando a agregação e a aderência plaquetária à parede do vaso.

As duas vias se cruzam na conversão do fator X em fator Xa e, a partir de então, as etapas remanescentes da via da coagulação são denominadas **via comum da coagulação.**

Hemocitopoese

As células circulantes do sangue têm ciclos de vida relativamente curtos e devem ser continuamente substituídas por células recém-formadas. O processo de reposição das células sanguíneas é conhecido como **hemocitopoese.**

Todas as células sanguíneas se desenvolvem a partir de um único tipo de célula precursora pluripotente, conhecida como célula-tronco hemocitopoética pluripotente (CTH).

Essas células sofrem atividade mitótica, por meio da qual dão origem a dois tipos de **células-tronco hemocitopoéticas multipotenciais,** as unidades formadoras de colônias de granulócitos, eritrócitos, monócitos, megacariócitos **(CFU-GEMM)** e as **unidades formadoras de colônias de linfócitos (CFU-Ly).**

A maioria das CTH e de outras células-tronco hemocitopoéticas de adultos está localizada na **medula óssea vermelha** dos ossos curtos e chatos. Nos jovens, a medula dos ossos longos é do tipo vermelho; contudo, ao ser infiltrada por gordura na fase adulta, ela adquire aparência amarelada e passa a ser chamada de medula óssea amarela.

Embora se acreditasse que as células que acumulam gordura na medula fossem adiposas, agora se sabe que as responsáveis pelo armazenamento de gordura na medula são as **células reticulares adventiciais.**

As células-tronco sofrem divisão celular e mantêm a população dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas circulantes em níveis normais em resposta a vários fatores de crescimento hemocitopoético.

Conforme indicado anteriormente, a nomenclatura desenvolvida para as células descritas mais adiante baseia-se na sua coloração com os corantes de Wright ou Giemsa, modificações do corante de Romanovsky (e, por esse motivo, denominados corantes tipo Romanovsky). Tais corantes são aplicados nos esfregaços de sangue e medula usados em hematologia.

Série eritrocítica

O desenvolvimento do eritrócito ocorre a partir de células **CFU-S** (*colony-forming unit-spleen),* que, em resposta a níveis elevados de **eritropoetina,** dão origem a células conhecidas como BFU-E (*burst forming unit-erythroid),* que, em resposta a níveis menores de eritropoetina, dão origem às denominadas CFU-E (*colony-forming unit erythroid*).

As gerações mais avançadas de **CFU-E** são identificadas, do ponto de vista histológico, como células chamadas **pró-eritroblastos,** as quais dão origem aos **eritroblastos basófilos,** que, por sua vez, sofrem divisão celular para formar **eritroblastos policromatófílos,** que sofrem mitose para formar **eritroblastos ortocromáticos (normoblastos).**

As células deste estágio não sofrem mais divisão mitótica; elas expulsam seu núcleo e se diferenciam em **reticulócitos** (que não devem ser confundidos com as células reticulares do tecido conjuntivo), os quais, por sua vez, passam a ser as hemácias maduras.

Os reticulócitos podem ser corados com azul de metileno para efetuar sua contagem manual ou

com laranja de tiazol, para contagem automatizada.

Série granulocítica

O desenvolvimento da série granulocítica se inicia a partir de **CFU-S** pluripotente.

O primeiro componente desta série que pode ser distinguido histologicamente é o **mieloblasto,** que dá origem, por meio de mitose, a **pró-mielócitos,** que também sofrem divisão celular para produzir **mielócitos.** Os mielócitos são as primeiras células desta série que apresentam grânulos específicos; portanto, é possível identificar mielócitos neutrófilos, mielócitos eosinófilos e mielócitos basófilos.

As células seguintes desta série são os **metamielócitos** (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), que não se dividem mais, porém se diferenciam em **bastonetes,** as formas jovens dos granulócitos, que se transformam nos granulócitos maduros que entram na corrente sanguínea.

Vários **fatores de crescimento hemocitopoéticos** ativam e promovem a hemocitopoese; eles atuam ao se ligarem aos receptores da membrana plasmática da sua célula-alvo, controlando sua taxa de mitose, assim como o número de divisões. Além disso, estimulam a diferenciação celular e potencializam a sobrevivência da população de células progenitoras (Tabela 5.2). Os fatores mais conhecidos são:

- **Eritropoetina** (age sobre BFU-E e CFU-E)
- **Interleucina-3** (age sobre CTH, CFU-S e células progenitoras mieloides)
- **Interleucina-7** (age sobre CFU-Ly, *colony-forming unit-lymphoid*)
- **Fator estimulante para colônias de granulócitos-macrófagos** (age sobre as células progenitoras de granulócitos e monócitos)
- **Fator estimulante de colônias de granulócitos** (age sobre as células progenitoras dos granulócitos)
- **Fator estimulante de colônias de macrófago** (age sobre as células progenitoras de monócitos).

Tabela 5.2 • Fatores de crescimento hemocitopoéticos.

Fatores	Ação principal	Local de origem
Fator da célula-tronco	Facilita a hemocitopoese	Células do estroma da medula óssea
GM-CSF	Facilita a mitose e a diferenciação da CFU-GM e a atividade dos granulócitos	Células T, células endoteliais
G-CSF	Induz a mitose e a diferenciação da CFU-G; facilita a atividade dos neutrófilos	Macrófagos, células endoteliais
M-CSF	Facilita a mitose e a diferenciação da CFU-M	Macrófagos, células endoteliais
IL-1 (IL-3, IL-6)	Facilita a proliferação da CTH, CFU-S, CFU-Ly; suprime os precursores eritroides	Monócitos, macrófagos, células endoteliais

IL-2	Promove a proliferação das células T ativadas e células B; facilita a diferenciação das células NK	Células T ativadas
IL-3	O mesmo como IL-1, também facilita a proliferação de precursores unipotenciais, exceto LyB e LyT	Células T e B ativadas
IL-4	Promove a proliferação e ativação das células T e células B; facilita o desenvolvimento dos mastócitos e basófilos	Células T ativadas
IL-5	Facilita a proliferação da CFU-Eo; ativa os eosinófilos	Células T
IL-6	O mesmo como IL-1, também promove a diferenciação dos CTL e das células B	Monócitos, fibroblastos
IL-7	Estimula a diferenciação da CFU-LyB e da célula NK	Células reticulares adventiciais
IL-8	Promove a migração e a degranulação dos neutrófilos	Leucócitos, células endoteliais, células musculares lisas
IL-9	Promove a ativação e a proliferação dos mastócitos, modula a síntese de IgE, estimula a proliferação das células T auxiliares	Células T auxiliares
IL-10	Inibe a síntese de citocinas pelas células NK, macrófagos, células T; promove a diferenciação de CTL e a proliferação das células B e mastócitos	Macrófagos, células T
IL-12	Estimula as células NK, estimula a função dos CTL, Th e NK	Macrófagos
Interferons-gama	Ativa os monócitos e as células B; promove a diferenciação dos CTL; potencializa a expressão do HLA classe II	Células T, células NK
Eritropoetina	Promove a diferenciação da CFU-E e a proliferação de BFU-E	Células endoteliais da rede capilar peritubular dos rins, hepatócitos
Trombopoetina	Potencializa a mitose e a diferenciação da CFU-Meg e megacarioblastos	Desconhecido

CTL, linfócito citotóxico; CFU, unidade formadora de colônia (Eo, eosinófilo; G, granulócito; GM, granulócito-monócito, Ly, linfócito, B, baço); CSF, fator estimulante de colônia (G, granulócito; GM, granulócito-mastócito; M, monócito); HLA, antígeno do leucócito humano; IL, interleucina. Modificada com permissão de Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology, 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2001.



Considerações clínicas

Deficiência da NADPH oxidase

Algumas pessoas sofrem de infecções bacterianas persistentes, causadas por deficiência hereditária da NADPH oxidase. Os neutrófilos dessas pessoas são incapazes de desencadear uma explosão respiratória e, portanto, não formam os componentes altamente reativos, como ácido hipocloroso, peróxido de hidrogênio e superóxido que auxiliam o extermínio das bactérias no interior dos seus fagossomos.

Mieloma múltiplo

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna, relativamente rara, com incidência maior em homens. Ele se origina na medula óssea e é caracterizado pela existência de um grande número de plasmócitos alterados, mas que também podem ter morfologia anormal. Essas células se acumulam na medula óssea de várias

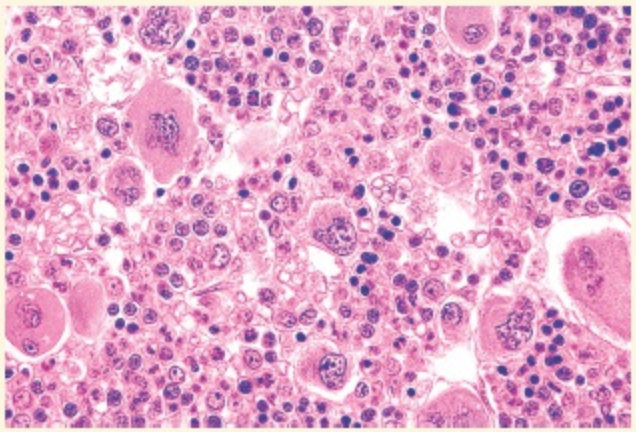
regiões do esqueleto. Frequentemente, a proliferação celular na medula é tão grande, que a enorme quantidade de células pressiona as paredes da cavidade medular, provocando dor nos ossos e até fraturas ósseas (p. ex., nas costelas). Essas células também produzem proteínas anormais, como as proteínas de Bence-Jones, que são eliminadas na urina, na qual podem ser detectadas para fornecer um diagnóstico de mieloma múltiplo.

Mononucleose Infecciosa

A infecção pelo vírus Epstein-Barr provoca a mononucleose, também chamada de "doença do beijo"; pelo fato de ser comum entre os jovens e se disseminar com facilidade pela saliva. Os sintomas dos pacientes que sofrem de mononucleose infecciosa incluem dor de garganta, linfonodos inchados e dolorosos, fraqueza e contagem elevada de linfócitos no sangue. A doença pode ameaçar a vida em indivíduos imunossuprimidos.

Policitemia Vera

A **Policitemia Vera (Policitemia Primária)** é uma doença rara do sangue, que se manifesta pela produção excessiva de hemácias e frequentemente das plaquetas, resultando em volume e viscosidade do sangue aumentados. Ela acomete principalmente pessoas na faixa dos 60 anos de idade, embora possa ocasionalmente surgir em pacientes no início da faixa dos 20 anos. Os sintomas e sinais podem demorar vários anos para surgir após o início da doença, mas os pacientes afetados podem apresentar dores de cabeça, vertigem, fadiga, falta de ar, aumento do fígado e baço, sensação de queimação nas extremidades, distúrbios visuais, assim como sangramento gengival e coceira generalizada. Caso não seja tratado, o paciente pode morrer dentro de 2 anos; no entanto, com o tratamento adequado, a expectativa de vida pode ser estendida por 10 a 20 anos.

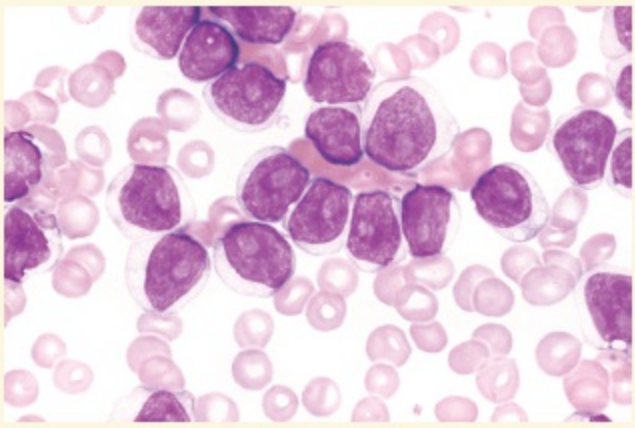


Biopsia da medula óssea de mulher de meia-idade afetada por policitemia vera. Observe a grande hipercelularidade da medula e o número anormalmente elevado de megacariócitos e de precursores de eritrócitos. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 635.)

Leucemia pró-linfocítica de células B

A **leucemia pró-linfocítica de células B** é um tipo relativamente raro de leucemia de aparecimento tardio,

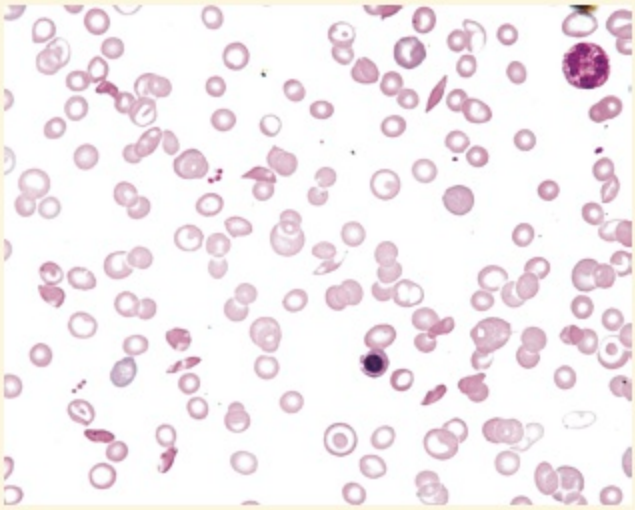
na faixa dos 60 anos de idade e que afeta de maneira mais frequente homens que mulheres. A imagem histopatológica de esfregaços de medula óssea e de sangue mostra pró-linfócitos médios a grandes. Em geral, a doença é acompanhada pelo aumento do baço. O prognóstico não é bom, porque este tipo de leucemia é bastante agressivo e os tratamentos não são muito eficientes; na verdade, a maioria é paliativa e o paciente falece após 2 ou 3 anos.



Este esfregaço de sangue de um paciente com leucemia pró-linfocítica de células B apresenta vários pró-linfócitos, cujo núcleo dispõe de uma rede grosseira de cromatina e grandes vesículas. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed., 2010. p. 644.)

Anemia falciforme

A **anemia falciforme**, uma doença hereditária, é o resultado de uma mutação pontual no gene que codifica a hemoglobina. A substituição de um aminoácido valina em vez de uma glutamina ocorre em indivíduos que são descendentes da população nativa das regiões tropical e subtropical da África, em especial da área subsaariana. Aproximadamente 2 em cada 1.000 afro-americanos são afetados por esta doença, e 10% dessa população carreia uma cópia do gene e, portanto, são portadores de um gene, mas não são afetados pela doença. As hemácias do sangue de pacientes com duas cópias do gene são defeituosas e transportam quantidade menor de oxigênio. Esses eritrócitos são frágeis, não passam com facilidade pelos pequenos capilares do corpo e adquirem o formato de uma foice em condições de hipóxia. As hemácias com formato anormal têm efeito deletério nos rins, no cérebro, nos ossos e no baço, bem como em outros órgãos. Conforme a gravidade do caso, os sintomas do paciente podem variar de leves a graves e, em último caso, podem levar à morte precoce. Como a anemia falciforme é incurável, os pacientes são instruídos a evitar esforço físico extenuante e altitudes elevadas e a procurar tratamento para qualquer infecção, mesmo de pouca gravidade.



Este esfregaço de sangue de um paciente com anemia falciforme apresenta várias hemácias do sangue distorcidas, de modo que parecem ter formato de foice.

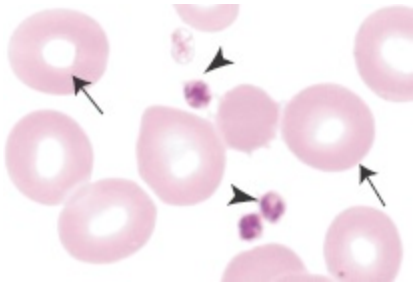


Figura 1 Hemácias. Humano. 1.325x.

As hemácias (*setas*) apresentam uma região central clara, que representa a área mais fina do disco bicôncavo. Observe que as plaquetas (*pontas de seta*) apresentam uma densa região central, o granulômero, e uma região periférica clara, o hialômero.

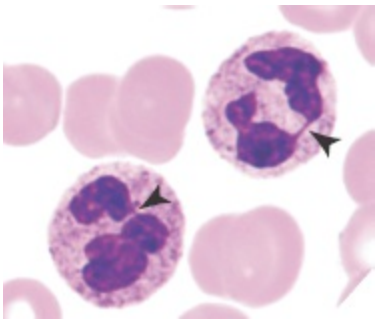


Figura 2 Neutrófilos. Humano. 1.325x.

Os neutrófilos apresentam um citoplasma granuloso e núcleos lobulados (*pontas de seta*).

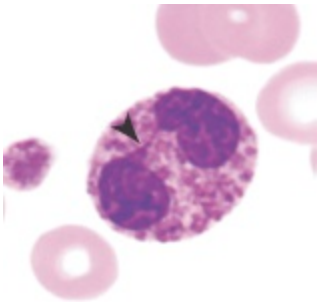


Figura 3 Eosinófilos. Humano. 1.325x.

Os eosinófilos são identificados pelos seus grandes grânulos rosados e seu núcleo lobulado com uma delgada ligação (*ponta de seta*) entre os dois lóbulos do núcleo.

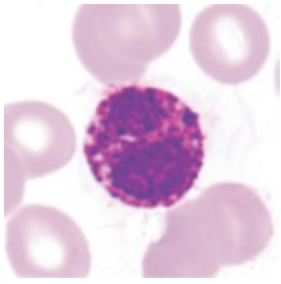


Figura 4 Basófilos. Humano. 1.325x.

Os basófilos são caracterizados pelos seus grânulos densos, escuros e grandes.

Figura 5 Monócitos. Humano. 1.325x.

Os monócitos são caracterizados por seu núcleo excêntrico grande, com formato semelhante a um rim e ausência de grânulos específicos.

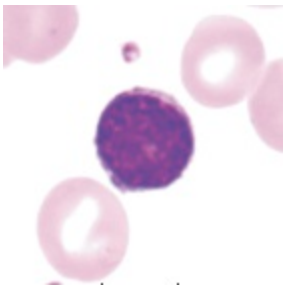
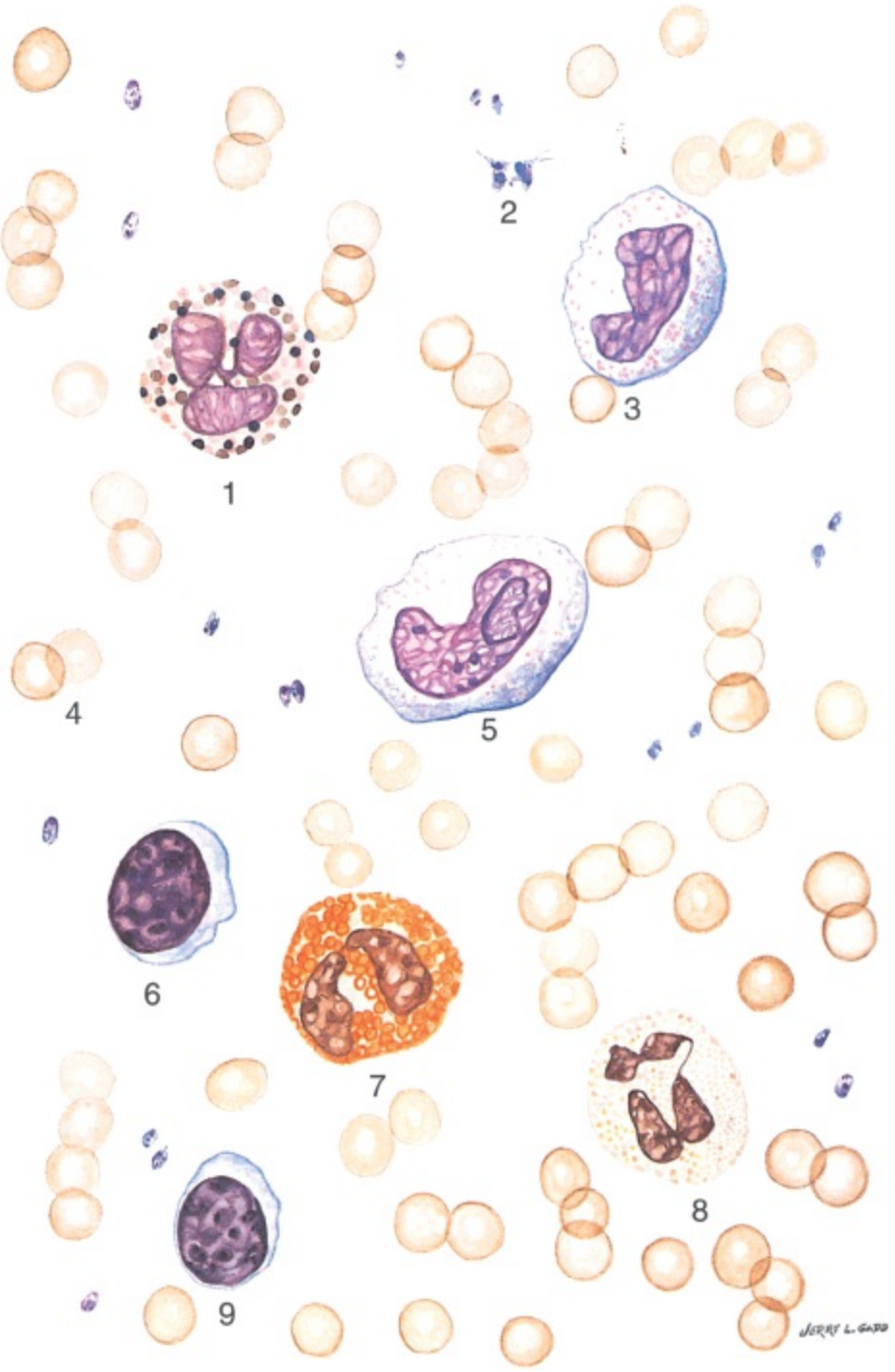


Figura 6 Linfócitos. Humano. 1.325x.

Os linfócitos são células pequenas com um único núcleo grande e uma estreita faixa de citoplasma azul-claro.

Prancha 5.2 • Sangue circulante (Desenho)



Legenda

1. Basófilo

2. Plaquetas

3. Monócito

4. Eritrócitos

5. Monócito

6. Linfócito

7. Eosinófilo

8. Neutrófilo

9. Leucócito

Prancha 5.3 • Sangue e hemocitopoese

Legenda

A

1. Mielócito basófilo

2. Metamielócito basófilo

3. Bastonete basófilo

4. Basófilo

B

1. Mieloblasto

2. Pró-mielócito

3. Mielócito neutrófilo

4. Metamielócito neutrófilo

5. Bastonete neutrófilo

C

1. Mielócito eosinófilo

2. Metamielócito eosinófilo

3. Bastonete eosinófilo

4. Eosinófilo

D.

1 Pró-eritroblasto

2. Eritroblasto basófilo

3. Eritroblasto policromatófilo

4. Eritroblasto ortocromático

5. Reticulócito

6. Eritrócito

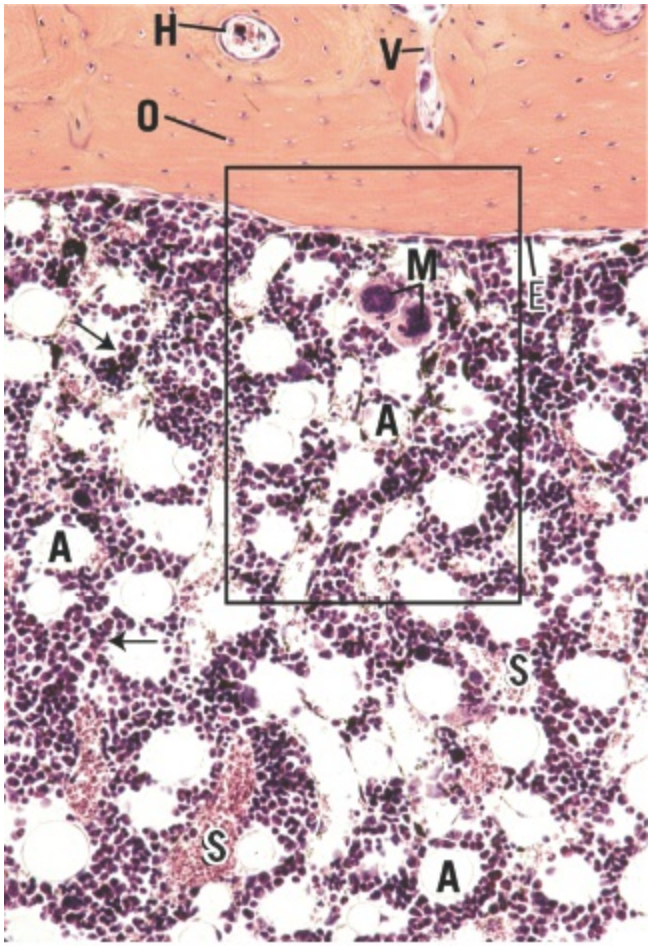


Figura 1 Medula óssea. Humano. Secção de parafina. 132x.

Esta secção transversal de uma costela humana descalcificada mostra **canais de Havers** (H), **canais de Volkmann** (V), **osteócitos** (O) nas suas lacunas e o **endósteo** (E). A medula contém várias **células reticulares adventiciais** (A), vasos sanguíneos e **sinusoides** (S). Além disso, os elementos figurados do sangue que estão sendo formados estão evidentes sob forma de pequenos núcleos (setas). Observe os grandes **megacariócitos** (M), as células precursoras das plaquetas. A *área em destaque* está representada na Figura 2.

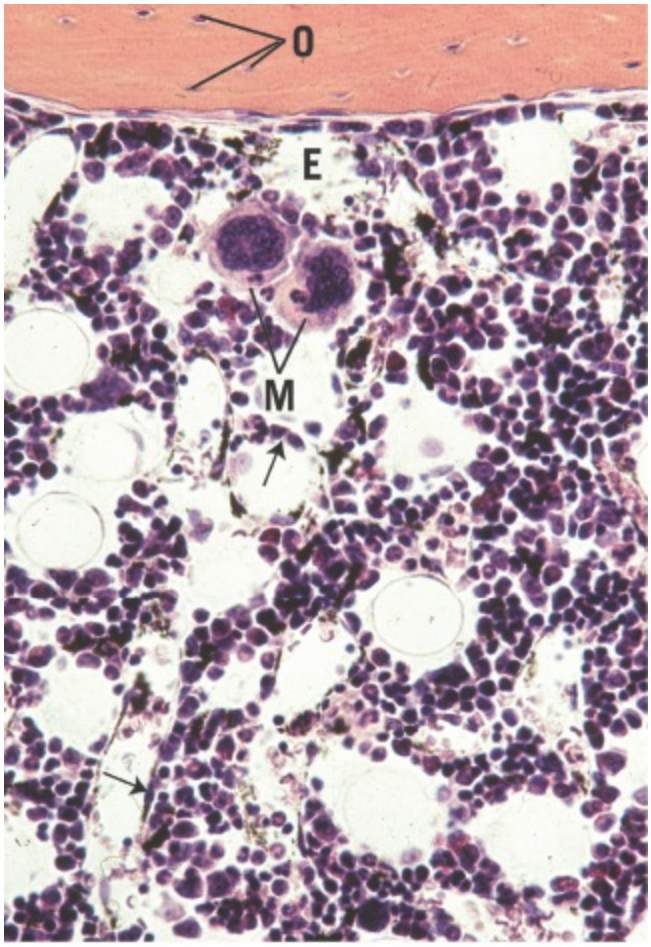


Figura 2 Medula óssea. Humano. Secção de parafina. 270x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* na Figura 1. Observe **osteócitos** (O) nas suas lacunas, assim como as células achatadas que compõem o **endósteo** (E). O revestimento endotelial dos sinusoides (*setas*) está muito evidente, assim como as várias células que estão em diferentes etapas do processo de hemocitopoese. Além disso, é possível identificar dois grandes **megacariócitos** (M).

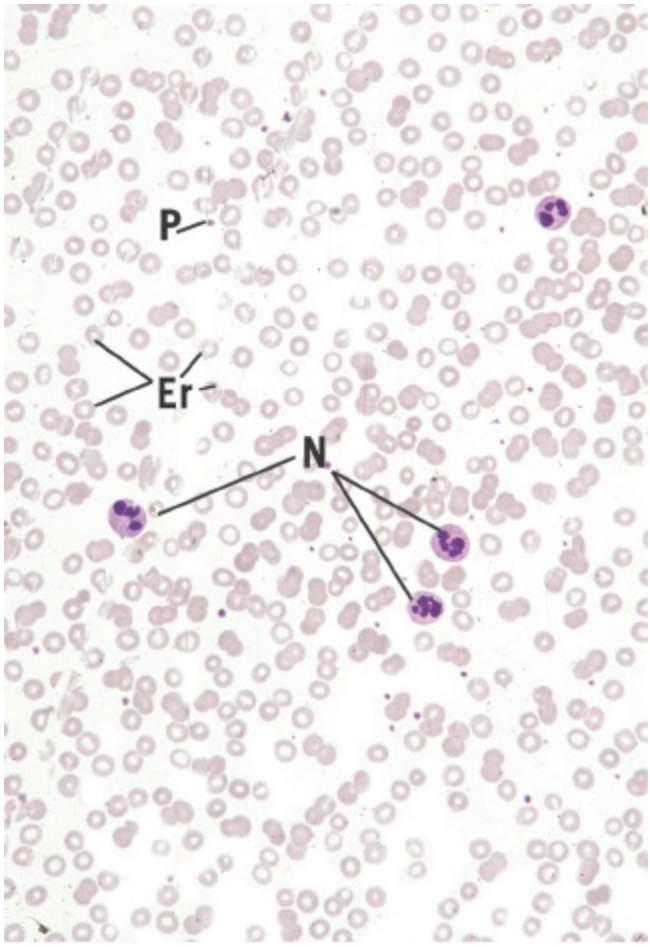


Figura 3 **Esfregaço de sangue. Humano. Corante de Wright. 270x.**

Este esfregaço de sangue normal apresenta **eritrócitos** (Er), **neutrófilos** (N) e **plaquetas** (P). As áreas claras centrais dos eritrócitos representam as áreas mais delgadas dos discos bicôncavos. Observe que os eritrócitos estão em número bem maior que as plaquetas, as quais, por sua vez, são muito mais numerosas que os leucócitos. Como os neutrófilos constituem as células existentes em maior número dentre os leucócitos, eles são encontrados com maior frequência na população dessas células.

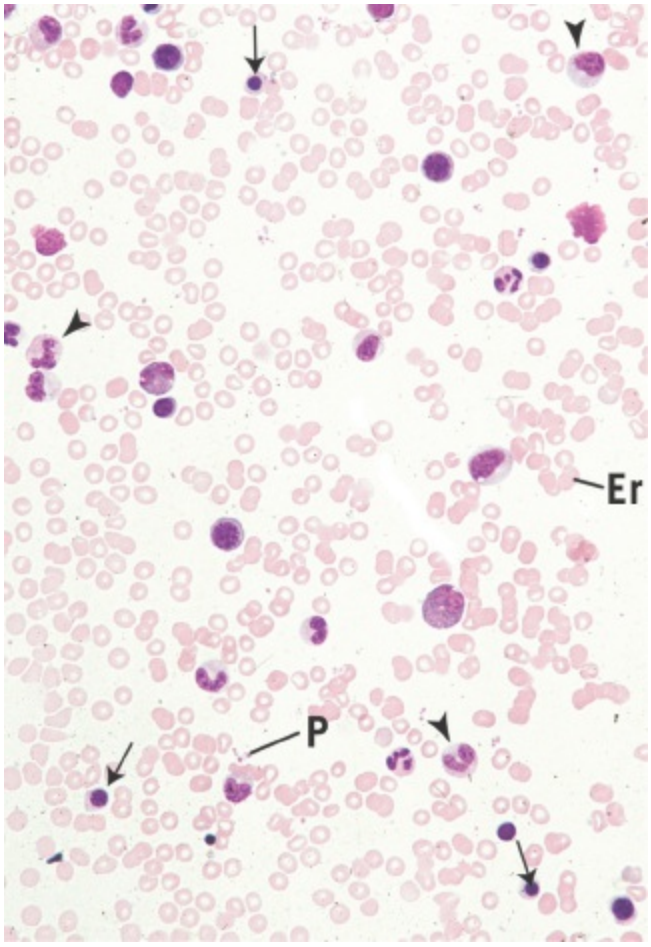


Figura 4 Esfregaço de medula óssea. Humano. Corante de Wright. 270x.

Este esfregaço de medula óssea normal mostra as células do sangue que estão sendo formadas, assim como **eritrócitos** (Er) e **plaquetas** (P). Em comparação com um esfregaço de sangue periférico normal (Figura 3), a medula tem muito mais células nucleadas; algumas são da série eritrocítica (setas), enquanto outras são da série granulocítica (*pontas de seta*).

Legenda	
A	Célula reticular adventicial
E	Endósteo
Er	Eritrócito
H	Canal de Havers
M	Megacariócito
N	Neutrófilo
O	Osteócito
P	Plaquetas
S	Sinusoide
V	Canal de Volkmann

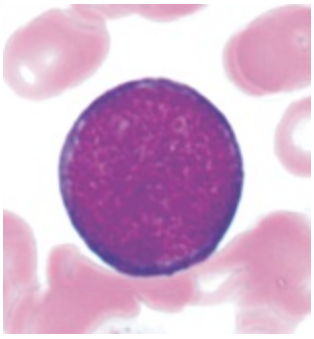


Figura 1 Esfregaço de medula humana. 1.325x.

Pró-eritroblasto.

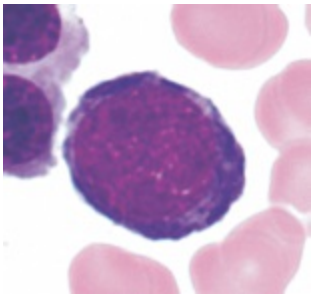


Figura 2 Esfregaço de medula humana. 1.325x.

Eritroblasto basófilo.

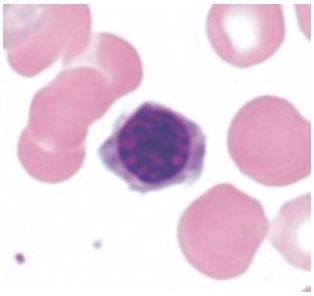


Figura 3 Esfregaço de medula humana. 1.325x.

Eritroblasto policromatófilo.

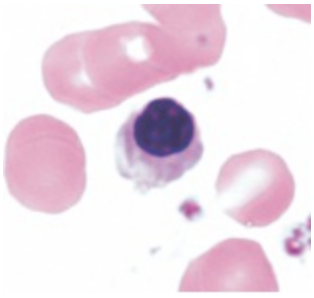


Figura 4 Esfregaço de medula humana. 1.325x.

Eritroblasto ortocromático.



Figura 5 **Esfregaço de medula humana. Corante azul de metileno. 1.325x.**

Reticulócito.

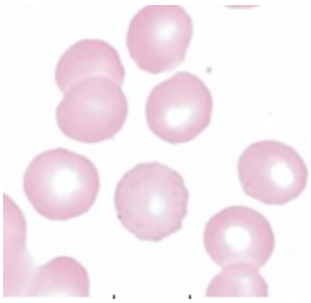


Figura 6 **Esfregaço de medula humana. 1.325x.**

Eritrócito.

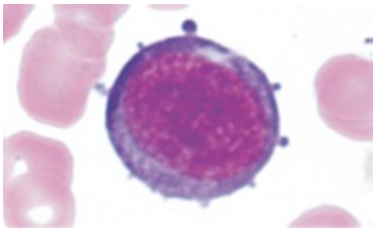


Figura 1 Mieloblasto. Esfregaço de medula humana. 1.325x.

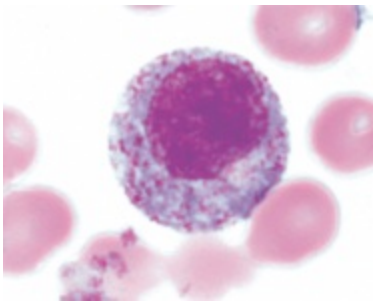


Figura 2 Pró-mielócito. Esfregaço de medula humana. 1.325x.

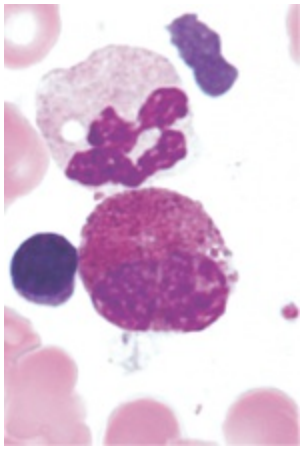


Figura 3A Mielócito eosinófilo. Esfregaço de medula humana. 1.325x.

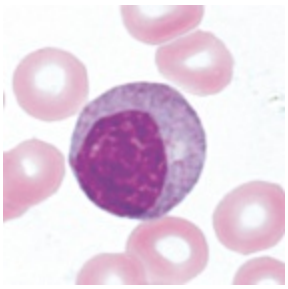


Figura 3B Mielócito neutrófilo. Esfregaço de medula humana. 1.325x.

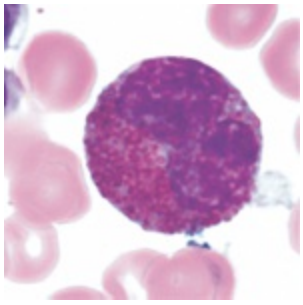


Figura 4A Metamielócito eosinófilo. Esfregaço de medula humana. 1.325x.

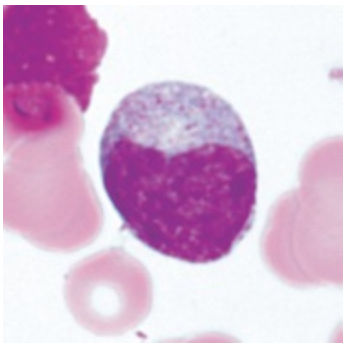


Figura 4B Metamielócito neutrófilo. Esfregaço de medula humana. 1.325x.

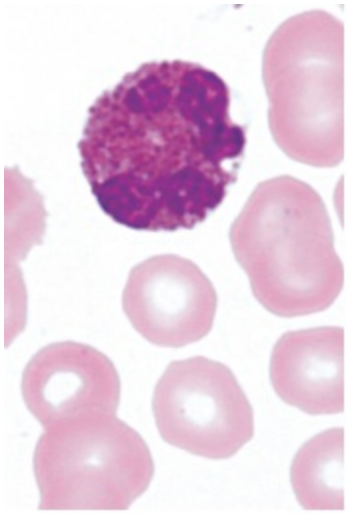


Figura 5A Bastonete eosinófilo. Esfregaço de medula humana. 1.325x.

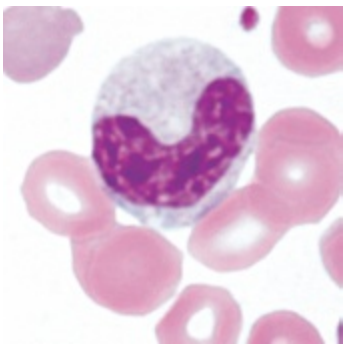


Figura 5B Bastonete neutrófilo. Esfregaço de medula humana. 1.325x.

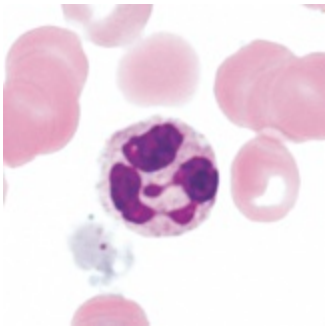


Figura 6 Neutrófilo. Esfregaço de medula humana. 1.325x.



Resumo do capítulo

I. Sangue circulante*

A. Eritrócitos

Os eritrócitos são discos rosados bicôncavos com diâmetro entre 7 e 8 mm; são preenchidos com hemoglobina e não têm núcleo.

B. Agranulócitos

1. Linfócitos

Do ponto de vista histológico, os **linfócitos** podem ser classificados como **pequenos, médios** ou **grandes** (isso não tem relação com as células T, B ou NK). A maioria dos linfócitos é pequena (8 a 10 mm de diâmetro) e tem um núcleo de cromatina densa, azulado, excêntrico, que ocupa a maior parte da célula, deixando uma orla fina de citoplasma periférico azul-claro. Grânulos azurófilos (lisossomos) podem estar evidentes no citoplasma.

2. Monócitos

Dentre as células circulantes no sangue, as maiores são os **monócitos** (12 a 15 mm de diâmetro); dispõem de quantidade considerável de **citoplasma azul-acinzentado** com vários grânulos azurófilos. O **núcleo** é excêntrico, com formato de rim, e tem uma rede grosseira de cromatina, deixando espaços claros. O núcleo pode ter a aparência de ser lobulado (embora não seja) e seu contorno é bem demarcado.

C. Granulócitos

1. Os **neutrófilos,** as células mais frequentes dentre os leucócitos, têm entre 9 e 12 mm de diâmetro e apresentam citoplasma rosa-claro que abriga muitos grânulos azurófilos e grânulos específicos pequenos. Os grânulos específicos não se coram bem, o que justifica o nome dessas células. O núcleo é azul-escuro, de cromatina condensada e com vários lóbulos, a maioria com dois a três lóbulos ligados entre si por delgadas pontes.
2. Os **eosinófilos** têm diâmetro entre 10 e 14 mm e numerosos grânulos específicos refrativos, esféricos, grandes, com tom laranja-avermelhado. Há também grânulos azurófilos. O núcleo,

preto-acastanhado, é bilobulado, lembrando linguiças unidas por delgada ponte.

3. Os **basófilos,** as células menos frequentes dentre os leucócitos, têm entre 8 e 10 mm de diâmetro. Em muitos casos, seu citoplasma está preenchido por tantos grânulos escuros, grandes e basófilos, que parece que estão prensados contra a membrana celular, dando à célula uma aparência angulosa. Os grânulos específicos geralmente mascaram os grânulos azurófilos, assim como o núcleo azul-claro, com formato em S.

D. Plaquetas

As **plaquetas,** também chamadas de **trombócitos,** são pequenos fragmentos celulares esféricos (2 a 4 mm de diâmetro). Como tal, elas não têm núcleo e costumam ser vistas aglomeradas; apresentam uma região granulosa azul-escura, central, o **granulômero,** e uma região azul-clara, periférica, o **hialômero.**

II. Hemocitopoese*

Durante o processo de maturação, as células hemocitopoéticas sofrem alterações morfológicas bastante evidentes; à medida que amadurecem, seu tamanho diminui. Seus núcleos também se tornam menores, a rede de cromatina passa a ficar mais grosseira e seus nucléolos (de tom cinza-pálido) desaparecem.

Inicialmente, os granulócitos adquirem os grânulos azurófilos; depois, os grânulos específicos e, em seguida, seus núcleos se tornam segmentados. As células da série eritrocítica nunca apresentam grânulos e, no final do processo, perdem seus núcleos.

A. Série eritrocítica

1. Pró-eritroblasto

a. Citoplasma

Grumos de tom azul-claro a azul-escuro sobre um fundo azul-acinzentado pálido.

b. Núcleo

Redondo com uma delicada rede de cromatina, de cor bordô com 3 a 5 nucléolos de tom cinza-pálido.

2. Eritroblasto basófilo

a. Citoplasma

Grumos azulados sobre um citoplasma azul-claro com um toque de rosa-acinzentado.

b. Núcleo

Esférico, de cromatina um pouco mais grosseira que no estágio anterior, vermelho-vinho; pode

haver um nucléolo.

3. Eritroblasto policromatófilo

a. Citoplasma

Rosa-amarelado com um matiz de tom azulado.

b. Núcleo

Pequeno e redondo com cromatina condensada grosseira, de coloração escura, preto-avermelhada. Não tem nucléolo.

4. Eritroblasto ortocromático

a. Citoplasma

Cor-de-rosa com um leve tom de azul.

b. Núcleo

Estrutura esférica escura condensada, que pode estar no processo de expulsão da célula.

5. Reticulócito

a. Citoplasma

Aparece como um eritrócito circulante normal; quando corado com corantes supravitais (p. ex., azul de metileno), no entanto, fica evidente um retículo azulado, correspondente principalmente ao retículo endoplasmático rugoso.

b. Núcleo

Ausente.

B. Série granulocítica

Os dois primeiros estágios da série granulocítica – mieloblasto e pró-mielócito – não têm grânulos específicos; estes aparecem no estágio de mielócito, no qual os três tipos de mielócitos (neutrófilo, eosinófilo e basófilo) podem ser diferenciados. Como eles diferem uns dos outros apenas nos seus grânulos específicos, somente a série de formação de neutrófilos é descrita neste resumo, deixando claro que os mielócitos, os metamielócitos e os bastonetes ocorrem nessas três linhagens.

1. Mieloblasto

a. Citoplasma

Pequenos grumos azulados sobre um fundo azul-claro. Sem grânulos. Pequenas vesículas citoplasmáticas se estendem ao longo da periferia da célula.

b. Núcleo

Núcleo azul-avermelhado, esférico com delicada rede de cromatina; dois ou três nucléolos de tom

cinza-pálido são evidentes.

2. Pró-mielócito

a. Citoplasma

O citoplasma é azulado e apresenta numerosos grânulos azurófilos pequenos e densos.

b. Núcleo

Núcleo azul-avermelhado, circular, cuja rede de cromatina é mais grosseira que no estágio anterior; em geral, há um nucléolo.

3. Mielócito neutrófilo

a. Citoplasma

Citoplasma azul-pálido, contendo grânulos azurófilos escuros e grânulos específicos neutrófilos menores. Uma região de Golgi clara junto ao núcleo é evidente.

b. Núcleo

Esférico, pode apresentar pequena concavidade, excêntrico, com rede de cromatina grosseira. Os nucléolos não estão distintos.

4. Metamielócito neutrófilo

a. Citoplasma

Semelhante ao estágio anterior, exceto que o citoplasma é mais pálido e a área de Golgi está aninhada na concavidade (endentação) do núcleo.

b. Núcleo

Núcleo com formato de rim, excêntrico, com rede de cromatina densa e escura. Não há nucléolos.

5. Bastonete neutrófilo

a. Citoplasma

Um pouco mais azul que o citoplasma de um neutrófilo maduro; há tanto grânulos azurófilos quanto específicos neutrófilos.

b. Núcleo

Núcleo azul-escuro em formato de ferradura, com rede de cromatina muito grosseira. Não há nucléolos.

*Todas as cores indicadas neste resumo baseiam-se em esfregaços corados pela modificação de Wright ou de Giemsa dos corantes tipo Romanovsky.]

6 Músculo



ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 6.1 Estrutura molecular do músculo esquelético
Ilustração 6.2 Tipos de músculo

Tabelas

Tabela 6.1 Comparação dos músculos esquelético, liso e cardíaco
Tabela 6.2 Características das fibras musculares esqueléticas

Pranchas

Prancha 6.1 Músculo esquelético
Figura 1 Músculo esquelético. Secção longitudinal
Figura 2 Músculo esquelético. Secção transversal
Figura 3 Músculo esquelético. Secção transversal
Prancha 6.2 Músculo esquelético, microscopia eletrônica, 136
Figura 1 Músculo esquelético. Secção longitudinal
Figura 2 Músculo esquelético. Secção longitudinal
Prancha 6.3 Junção mioneural, microscopia óptica e eletrônica
Figura 1 Junção mioneural. Preparado total
Figura 2 Junção mioneural. Visão superficial
Figura 3 Junção mioneural. Microscopia eletrônica
Prancha 6.4 Junção mioneural, microscopia eletrônica de varredura
Figura 1 Junção mioneural. Língua
Prancha 6.5 Fuso muscular, microscopia óptica e eletrônica

Figura 1	Fuso muscular
Figura 2	Fuso muscular. Microscopia eletrônica
Prancha 6.6	Músculo liso
Figura 1	Músculo liso. Secção longitudinal
Figura 2	Músculo liso. Secção longitudinal
Figura 3	Músculo liso. Miométrio. Secção transversal
Figura 4A	Músculo liso. Secção transversal
Figura 4B	Músculo liso. Duodeno
Prancha 6.7	Músculo liso, microscopia eletrônica
Figura 1	Músculo liso. Secção longitudinal
Prancha 6.8	Músculo cardíaco
Figura 1	Músculo cardíaco. Secção longitudinal
Figura 2	Músculo cardíaco. Secção longitudinal
Figura 3	Músculo cardíaco. Secção transversal
Figura 4	Músculo cardíaco. Secção longitudinal
Prancha 6.9	Músculo cardíaco, microscopia eletrônica
Figura 1	Músculo cardíaco. Secção longitudinal

A capacidade de os animais se moverem ocorre graças à existência de células especializadas que se tornaram altamente diferenciadas para atuar na contração. O processo contrátil foi desenvolvido nas células de modo a possibilitar diversos tipos de movimento, além de outras atividades para a sobrevivência da célula e do organismo como um todo. As atividades contráteis das células musculares dependem de: contrações rápidas de curta duração; contrações de longa duração sem a necessidade de ações rápidas; contrações poderosas, rítmicas, que devem ser repetidas em sequências rápidas.

Essas diferentes necessidades foram distribuídas em três tipos de músculos – esquelético, liso e cardíaco –, e existem semelhanças básicas entre eles (ver Tabela 6.1).

Todos **derivam do mesoderma** e são alongados paralelamente a seu eixo de contração; apresentam numerosas mitocôndrias para ajudar a sua elevada exigência de energia e dispõem de **elementos contráteis,** chamados **miofilamentos** constituídos de actina e miosina, assim como proteínas contráteis adicionais.

Os miofilamentos dos músculos esquelético e cardíaco estão organizados em uma disposição específica, que resulta no aparecimento de uma sequência repetida de bandas uniformes ao longo do comprimento da célula; devido a isso, o nome coletivo desses dois tipos de músculo é **músculo**

estriado.

Como as células musculares são muito mais longas que largas, é comum chamálas de **fibras musculares.** No entanto, deve-se ressaltar que essas fibras são entidades vivas, diferentemente das fibras acelulares do tecido conjuntivo, e também não apresentam nenhuma relação com as fibras nervosas, que são prolongamentos vivos das células nervosas.

Frequentemente, alguns termos específicos são usados para caracterizar as células musculares; por exemplo, a membrana da célula muscular é a chamada **sarcolema** (embora o uso antigo do termo incluísse a lâmina basal que envolve a célula, assim como fibras reticulares), o citoplasma é chamado de **sarcoplasma,** as mitocôndrias são **sarcossomos,** e o retículo endoplasmático liso é o **retículo sarcoplasmático** (RS).

Músculo esquelético

O **músculo esquelético** (ver Ilustrações 6.1 e 6.2) é envolvido por uma camada de tecido conjuntivo denso, conhecido como **epimísio,** que pode penetrar no músculo, separando-o em fascículos.

Cada fascículo é circundado pelo **perimísio,** um tecido conjuntivo mais frouxo.

Finalmente, cada fibra muscular individual no interior dos fascículos é revestida por delgadas fibras reticulares, o **endomísio.**

Os suprimentos vascular e nervoso do músculo caminha nesses compartimentos intercomunicantes de tecido conjuntivo.

As fibras musculares esqueléticas são classificadas em: **vermelha, branca** e **intermediária,** de acordo com suas velocidades de contração, conteúdo de mitocôndrias e tipos de enzimas na célula (ver Tabela 6.2).

Cada músculo do corpo, por exemplo, o bíceps, costuma ser formado por todos os três tipos de células musculares. A inervação de cada célula muscular determina se ela será vermelha, branca ou intermediária. As fibras musculares esqueléticas têm formato cilíndrico e apresentam numerosos núcleos alongados localizados na periferia da célula, logo abaixo do sarcolema.

As fibras musculares, quando seccionadas longitudinalmente, mostram os elementos contráteis intracelulares, que são os conjuntos das **miofibrilas** paralelas dispostas longitudinalmente à fibra.

Essa disposição das miofibrilas resulta em um aspecto de **bandeamento transversal,** constituído de bandas transversais claras e escuras alternadas, que ocupam a espessura inteira de cada célula do músculo esquelético. As bancas escuras são as **bandas A;** as claras, as **bandas I.**

Cada banda I é dividida ao meio por um **disco Z** escuro e fino. A região da miofibrila situada entre dois discos Z adjacentes constitui o **sarcômero,** a unidade contrátil da miofibrila do músculo esquelético.

No centro da banda A, há uma **banda H** mais pálida, cujo centro é marcado pela **linha M** escura.

Durante a contração muscular, a largura da banda A permanece constante; os dois discos Z de cada sarcômero se movimentam em direção ao outro, aproximando-se da banda A, e as bandas H e I desaparecem. Cada disco Z é circundado por filamentos intermediários constituídos de proteína **desmina.** Os filamentos de desmina são presos uns aos outros e aos discos Z por meio de filamentos de **plectina.**

Os filamentos de desmina se inserem nos **costâmeros,** que são regiões do sarcolema especializadas para a fixação dos filamentos intermediários.

A proteína de choque térmico (*heat schock protein*) **αB-cristalina** protege os filamentos intermediários de desmina ao ligar-se a estes na área de seu contato com o disco Z.

O complexo desmina-plectina-αB-cristalina, juntamente com os costâmeros, garante que as miofibrilas de uma célula muscular estejam alinhadas entre si de modo adequado, para que a contração de todas as miofibrilas de cada célula muscular ocorra de maneira sincronizada.

Miofilamentos

A microscopia eletrônica revelou que o bandeamento observado nas secções longitudinais é o resultado da interdigitação entre miofilamentos espessos e finos. A banda I consiste apenas em filamentos finos, enquanto a banda A (com exceção das regiões H e M) consiste em filamentos espessos e finos, os quais, durante a contração, deslizam um ao longo do outro (ver adiante) e os discos Z são trazidos para próximo das extremidades dos filamentos espessos.

Tabela 6.1 • Comparação dos músculos esquelético, liso e cardíaco.

Características	Músculo esquelético	Músculo liso	Músculo cardíaco
Localização	Geralmente fixado ao esqueleto	Geralmente em vísceras ocas, na íris e vasos sanguíneos	Miocárdio, grandes vasos sanguíneos entrando ou saindo do coração
Formato	Fibras longas, cilíndricas e paralelas	Curtos, fusiformes	Ramificados e com extremidades planas
Estriações	Sim	Não	Sim
Quantidade e localização do núcleo	Numerosos, periféricos	Único, central	Um ou dois, central
Túbulos T	Localizados na altura das junções das bandas A com as bandas I	Não, mas apresentam cavéolas	Localizados na altura dos discos Z
Retículo sarcoplasmático (RS)	É complexo, formando uma rede em torno das miofibrilas; forma tríades com os túbulos T	Pouco desenvolvido – formado por cisternas de RS	Menos desenvolvido que no músculo esquelético, forma díades com os túbulos T
Junções *gap*	Não	Sim	Sim, nos discos intercalares
Controle da contração	Voluntário	Involuntário	Involuntário
Sarcômero	Sim	Não	Sim

Regeneração	Limitada	Extensiva	Possivelmente, porém limitada
Características histológicas	Múltiplas estriações e numerosos núcleos periféricos	Sem estriações, núcleo central	Discos intercalares

Os filamentos finos (com 7 nm de diâmetro e 1 μm de comprimento) são compostos de **actina F,** polímeros de dupla hélice de moléculas de **actina G,** que lembram um colar de pérolas torcido sobre si mesmo. Cada sulco da hélice abriga moléculas lineares de **tropomiosina,** posicionadas uma em seguida à outra.

Associada a cada molécula de tropomiosina, há uma molécula de **troponina** composta de três polipeptídios – **troponina T (TnT), troponina I (TnI)** e **troponina C (TnC).**

TnI liga-se à actina, mascarando seu sítio ativo (por meio do qual é capaz de interagir com miosina); TnT liga-se à tropomiosina, e TnC (uma molécula semelhante à **calmodulina)** tem grande afinidade por íons cálcio.

A **extremidade positiva** de cada filamento fino de actina está ligada a um disco Z pela α-**actinina.**

Duas **nebulinas,** proteínas inelásticas que garantem que o filamento fino tenha o comprimento adequado, entrelaçam-se ao longo de toda a extensão dos filamentos finos e os ancoram ao disco Z.

Tabela 6.2 • Características das fibras musculares esqueléticas.

Tipo de músculo	Teor de mioglobina	População de mitocôndrias	Conteúdo enzimático	Geração de ATP	Características da contração
Vermelho (lento)	Alto	Abundante	Elevado em enzimas oxidativas, baixo em ATPase	Fosforilação oxidativa	Lenta e repetitiva, não entra em fadiga com facilidade
Intermediário	Intermediário	Intermediária	Intermediário em enzimas oxidativas e ATPase	Fosforilação oxidativa e glicólise anaeróbica	Rápida, mas não entra em fadiga com facilidade
Branco (rápido)	Baixo	Reduzida	Baixo em enzimas oxidativas; alto em ATPase e fosforilases	Glicólise anaeróbica	Rápida, fadiga com facilidade

A **extremidade negativa** de cada filamento fino se estende até a junção da banda A com a banda I, e é coberta pela **tropomodulina.**

Os filamentos espessos (15 nm de diâmetro e 1,5 μm de comprimento) são compostos de 200 a 300 m**oléculas de miosina** dispostas de maneira antiparalela. Cada molécula de miosina é formada por dois pares de cadeias leves e duas cadeias pesadas idênticas.

Cada **cadeia pesada de miosina** lembra um taco de golfe, com uma cauda linear e uma cabeça

globular. As caudas estão enroladas uma ao redor da outra, como uma hélice.

A enzima **tripsina** cliva esta cadeia em um segmento linear (formado pela maior parte da cauda, denominado **meromiosina leve)** e um segmento globular ligado ao remanescente da cauda **(meromiosina pesada).** Outra enzima, a papaína, cliva a **meromiosina pesada** em uma região curta de cauda **(fragmento S2)** e em um par de regiões globulares **(fragmentos S1).**

Cada par de **cadeias leves de miosina** está associado a um dos fragmentos S1, os quais têm **atividade ATPase,** mas necessitam da associação à actina, para que esta atividade aconteça.

Os filamentos espessos estão ancorados aos discos Z por meio da proteína linear elástica chamada **titina** e estão ligados aos filamentos espessos adjacentes, na altura da linha M pelas proteínas **miomesina** e **proteína C.**

Uma vez que as moléculas de titina formam uma trama elástica ao redor dos filamentos espessos, elas facilitam a manutenção da relação espacial desses filamentos espessos uns com os outros, assim como com os filamentos finos.

Modelo de contração muscular pelo deslizamento dos filamentos

Os impulsos nervosos, transmitidos nas **junções mioneurais** através da **fenda sináptica** pela **acetilcolina,** provocam uma onda de despolarização do sarcolema, resultando na contração muscular. Tal onda é distribuída pela fibra muscular por túbulos transversos (túbulos T), que são invaginações tubulares do sarcolema.

Os **túbulos T** estão muito próximos às cisternas terminais do retículo sarcoplasmático (RS), de maneira que cada túbulo T esteja ladeado por duas cisternas do RS, formando uma tríade.

As proteínas integrais **sensíveis à voltagem (receptores de di-hidropiridina),** localizadas na membrana do túbulo T, estão em contato com os **canais de cálcio (receptores de rianodina)** nas cisternas terminais do retículo sarcoplasmático. Esses complexos são visíveis à microscopia eletrônica e chamados de **pés juncionais.**

Durante a despolarização do sarcolema do músculo esquelético, os receptores de di-hidropiridina do túbulo T sofrem alteração conformacional induzida pela voltagem, levando à abertura dos canais de cálcio das cisternas terminais, tornando possível o fluxo de íons de Ca^{2+} para o citosol.

A **troponina C** do filamento fino **se liga aos íons de cálcio** e altera sua conformação, pressionando a **tropomiosina** mais para o fundo dos sulcos do filamento da actina F, expondo o **sítio ativo** (sítio de ligação com miosina) da molécula de actina.

O **ATP,** ligado à cabeça globular **(fragmento S1**) da molécula de miosina, é **hidrolisado,** mas tanto o **ADP** como o **P_i permanecem ligados** ao S1. A molécula de miosina sofre uma rotação, de modo a aproximar a cabeça de miosina ao sítio ativo da molécula de actina.

O P_i é liberado e, na existência de **cálcio,** uma ligação é formada entre a **actina** e a **miosina.** O **ADP** que estava ligado é liberado e a **cabeça de miosina** altera sua conformação, **movendo o**

filamento fino no sentido do centro do sarcômero.

Um novo **ATP** se liga à cabeça globular e a **miosina se dissocia** do sítio ativo da actina; o ciclo é repetido entre 200 e 300 vezes para a contração completa do sarcômero.

O **relaxamento** ocorre quando a **bomba de cálcio** do **RS** transporta o cálcio do citosol de volta para a cisterna do RS, em que ele se liga à **calsequestrina.** A diminuição de Ca^{2+} citosólico faz com que a TnC libere os íons de cálcio ligados a ela e a molécula de TnC retorna para seu estado conformacional anterior. A molécula de tropomiosina retorna para sua localização original e o sítio ativo da molécula de actina é novamente mascarado.

Para prover um mecanismo protetor contra a ruptura da fibra muscular devido a um alongamento excessivo e para fornecer informações tridimensionais sobre a posição do corpo no espaço, os tendões e músculos são equipados com receptores especializados, **corpúsculos tendíneos de Golgi** e **fusos musculares,** respectivamente.

Músculo cardíaco

As fibras musculares cardíacas (ver Ilustração 6.2) também são estriadas; no entanto, em geral, cada célula tem apenas um único núcleo localizado centralmente. Essas células formam junções especializadas, conhecidas como **discos intercalares,** à medida que se interdigitam umas com as outras. Tais discos assumem o papel tanto de linhas Z quanto de locais de junções intercelulares.

Os discos intercalares têm **porções transversais** especializadas em adesão célula-célula devido à existência de desmossomos e fáscias aderentes e **porções laterais** (longitudinais), que são ricas em junções *gap*, possibilitando comunicação célula a célula.

A contração do músculo do coração é involuntária, e as células são dotadas de um ritmo intrínseco. O coração tem um grupo de células musculares cardíacas especializadas que constituem o **nódulo sinoatrial** (nódulo SA), responsável por estabelecer o ritmo de contração e iniciar a contração dos músculos atriais.

O nódulo SA recebe informação dos componentes simpáticos e parassimpáticos do sistema nervoso autônomo; o primeiro aumenta e o último reduz o ritmo de contração do coração.

O impulso é transmitido do nódulo SA para outro grupo de células especializadas do músculo cardíaco, o **nódulo atrioventricular** (nódulo AV), no qual o impulso é retardado por alguns milissegundos e, a seguir, caminha através do **feixe de His** até as **fibras de Purkinje** (ambos são células musculares cardíacas especializadas), para enfim provocar a contração dos ventrículos.

Músculo liso

O **músculo liso** (ver Ilustração 6.2) também é de contração involuntária. Ele pode ser do **tipo multiunidade,** em que cada célula apresenta sua própria inervação, ou do tipo músculo liso **unitário** (também denominado visceral), no qual os impulsos nervosos são transmitidos via **junções *gap*** de

uma célula muscular para a vizinha.

Cada célula fusiforme do músculo liso abriga um único núcleo central, que adquire o formato de saca-rolha durante a contração da célula. Logo abaixo da membrana celular, pequenas vesículas, conhecidas como **cavéolas** e que atuam como os túbulos T do músculo cardíaco, alojam os íons de cálcio necessários para a contração do músculo liso. As fibras musculares lisas são ricas em mitocôndrias, Golgi, retículo endoplasmático rugoso (RER), retículo endoplasmático liso (REL), glicogênio e filamentos espessos e finos.

Embora os filamentos **espessos** e **finos** do músculo liso não estejam organizados em miofibrilas, eles estão organizados de modo que fiquem alinhados obliquamente ao eixo longitudinal da célula.

As **moléculas de miosina** do músculo liso são incomuns, visto que sua **porção meromiosina leve** está dobrada de maneira que sua extremidade livre se ligue a uma "região aderente" da porção S1 globular.

Os filamentos finos, compostos de actina, contêm tropomiosina assim como **caldesmon** – uma proteína que mascara o sítio ativo dos monômeros de actina.

Os filamentos finos estão presos a **corpos densos do citoplasma,** assim como a **corpos densos** existentes ao longo da face citoplasmática do sarcolema e a análogos de disco Z (contendo α-actinina) da mesma maneira que os **filamentos intermediários (desmina** nas células multiunitárias do músculo liso e **vimentina** e **desmina** nas células unitárias do músculo liso).

O citosol é rico em **calmodulina** e a enzima **quinase de cadeia leve de miosina;** no entanto, a troponina está ausente.

Para que ocorra a contração do músculo liso, o cálcio, liberado das cavéolas, liga-se à calmodulina.

O **complexo Ca^{2+}-calmodulina** liga-se a caldesmon, fazendo com que essa molécula revele o sítio ativo da actina e ative a **quinase de cadeia leve da miosina.** Essa quinase **fosforila** uma das **cadeias leves da miosina,** alterando sua conformação. A fosforilação faz com que a terminação livre da meromiosina leve seja liberada da porção S1.

ATP liga-se a **S1**, resultando em interação entre actina e miosina semelhante à do músculo esquelético e cardíaco. Enquanto houver cálcio e ATP, a fibra muscular lisa permanecerá contraída. A contração do músculo liso é mais prolongada, mas se desenvolve mais lentamente que a contração do músculo cardíaco ou esquelético.



Considerações clínicas

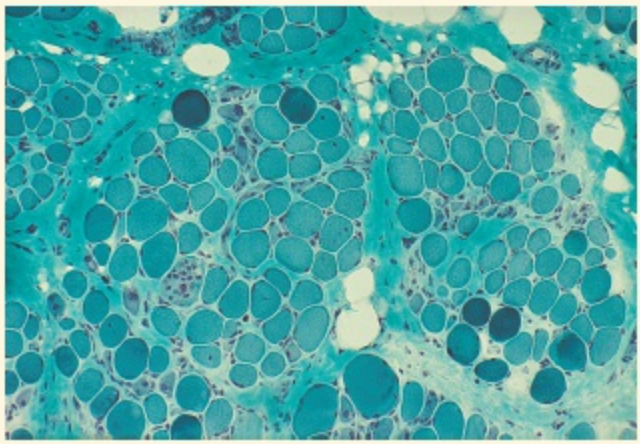
Miastenia *gravis*

A miastenia *gravis* é uma doença autoimune, caracterizada pela fraqueza crescente dos músculos

esqueléticos. Os anticorpos formados contra os receptores de acetilcolina das fibras musculares esqueléticas se ligam aos receptores e os bloqueiam. O número de sítios disponíveis para o início da despolarização do sarcolema muscular é reduzido. A fraqueza gradual afeta inicialmente os músculos mais ativos (músculos do rosto, olhos e língua), mas acaba por comprometer os músculos da respiração, provocando a morte do paciente por insuficiência respiratória.

Distrofia muscular de Duchenne

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença muscular degenerativa, provocada por um defeito genético ligado ao cromossomo X, que afeta 1 em 30.000 homens. O defeito resulta na ausência de moléculas de distrofina na membrana celular muscular. A distrofina é uma proteína que funciona na interconexão do citoesqueleto com as proteínas transmembrana que interagem com a matriz extracelular, assim como no apoio estrutural para a membrana plasmática da célula muscular. As pessoas afetadas por essa distrofia sofrem de fraqueza muscular a partir de cerca de 7 anos de idade e, em geral, passam a depender de cadeira de rodas aos 12 anos. Não é comum que esses pacientes sobrevivam além de 20 anos.



Esta fotomicrografia de uma biopsia do músculo vasto lateral de um paciente com distrofia muscular de Duchenne foi corada por tricrômico de Gomori modificado. Observe as numerosas células musculares necrosadas e a existência de fibrose evidenciada pelo espessamento do endomísio e perimísio. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al*., eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 1158.).

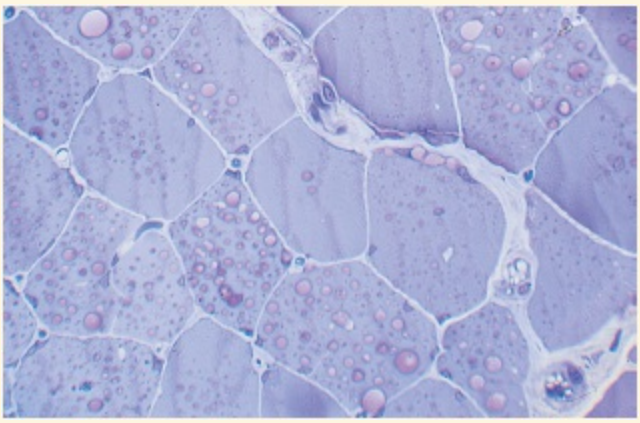
Cãibras musculares

Uma contração súbita e intensa de um músculo ou grupo de músculos é um evento doloroso, conhecido como cãibra muscular. Ela pode ocorrer em pessoas de todas as idades e costuma surgir em virtude de redução do fluxo sanguíneo para o músculo, níveis reduzidos de potássio ou exercício vigoroso sem aquecimento adequado (alongamento). As cãibras também podem ocorrer à noite e geralmente envolvem os músculos da perna.

Doença de Pompe

Trata-se de uma das doenças metabólicas hereditárias causadas por armazenamento de glicogênio, em que as

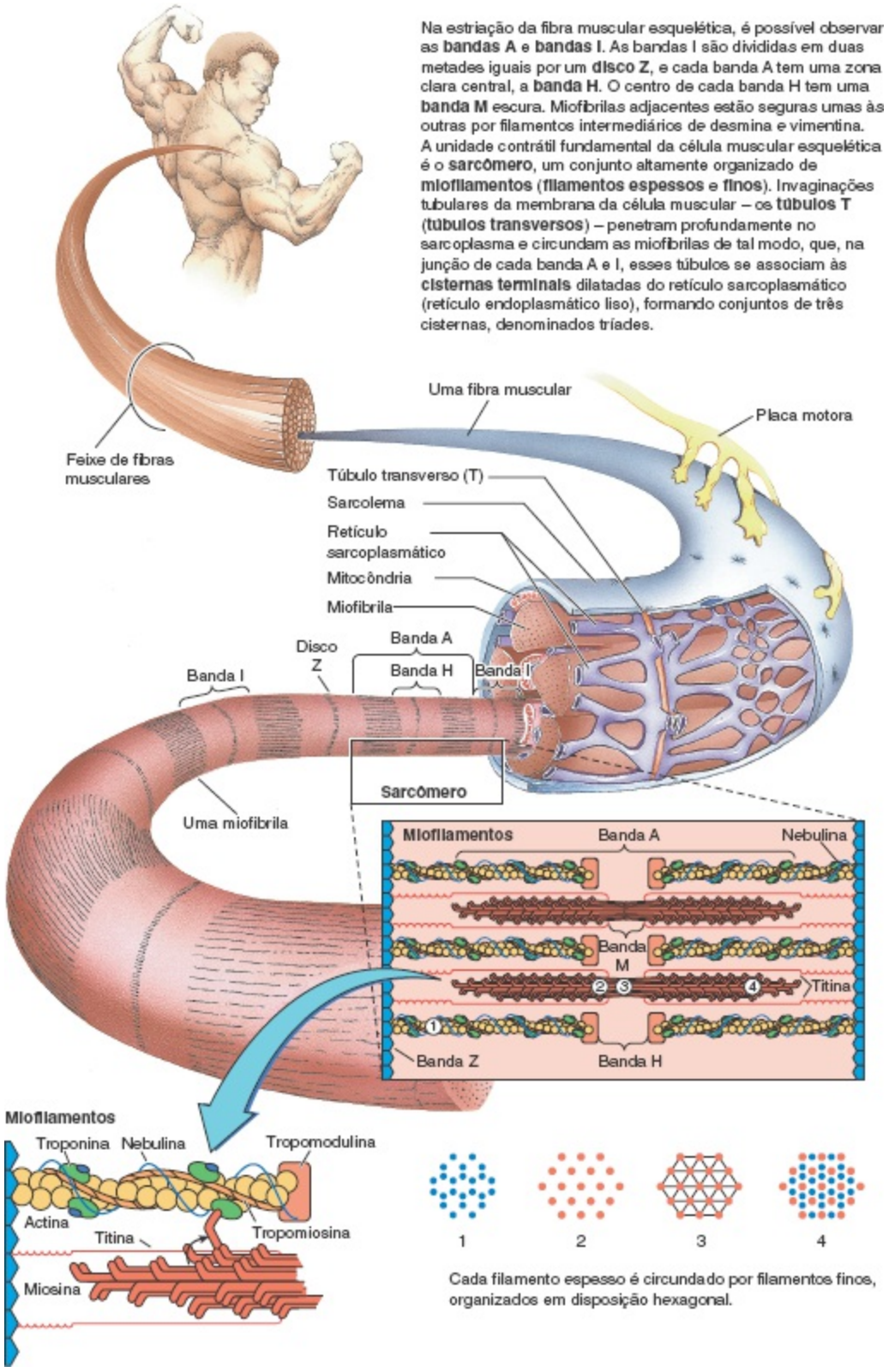
células do paciente são incapazes de degradar o glicogênio em virtude de **deficiência de alfaglucosidases.** A incapacidade de degradar o glicogênio resulta no acúmulo deste composto nos lisossomos. Há duas variações desta doença, uma de início precoce (diagnosticada alguns meses após o nascimento) e outra de início tardio, que ocorre na infância, adolescência ou idade adulta. A de início precoce é fatal, e as crianças geralmente não sobrevivem além dos 2 anos de idade; suas características são: aumento do coração e do fígado, fraqueza generalizada e falta de tônus muscular. A insuficiência cardíaca e respiratória leva à morte. O tipo de início tardio difere da condição juvenil porque as complicações cardíacas não são tão frequentes, mas a fraqueza muscular, especialmente das pernas, é mais evidente. Os avanços recentes no tratamento da doença de Pompe parecem reduzir a taxa de mortalidade, assim como a gravidade da doença.



Secção transversal de fibras musculares esqueléticas de um paciente com doença de Pompe de início tardio, corada com azul de toluidina, apresentando lisossomos de tamanho aumentado, preenchidos com glicogênio (corado de rosa). (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al*., eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 1164.).

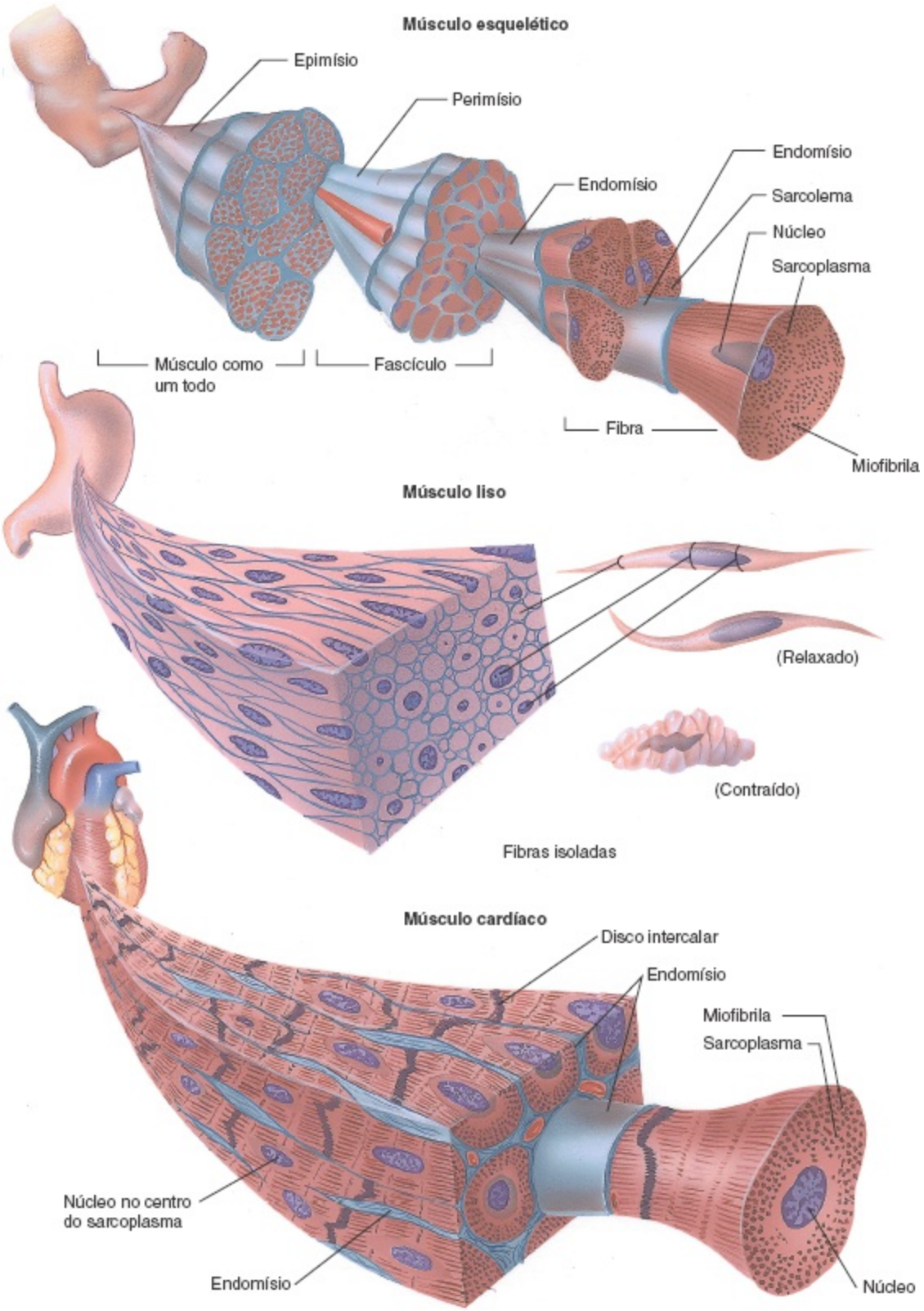
Ilustração 6.1 • Estrutura molecular do músculo esquelético

Na estriação da fibra muscular esquelética, é possível observar as **bandas A** e **bandas I**. As bandas I são divididas em duas metades iguais por um **disco Z**, e cada banda A tem uma zona clara central, a **banda H**. O centro de cada banda H tem uma **banda M** escura. Miofibrilas adjacentes estão seguras umas às outras por filamentos intermediários de desmina e vimentina. A unidade contrátil fundamental da célula muscular esquelética é o **sarcômero**, um conjunto altamente organizado de **miofilamentos** (**filamentos espessos** e **finos**). Invaginações tubulares da membrana da célula muscular – os **túbulos T** (**túbulos transversos**) – penetram profundamente no sarcoplasma e circundam as miofibrilas de tal modo, que, na junção de cada banda A e I, esses túbulos se associam às **cisternas terminais** dilatadas do retículo sarcoplasmático (retículo endoplasmático liso), formando conjuntos de três cisternas, denominados tríades.



Cada filamento espesso é circundado por filamentos finos, organizados em disposição hexagonal.

Ilustração 6.2 • Tipos de músculo



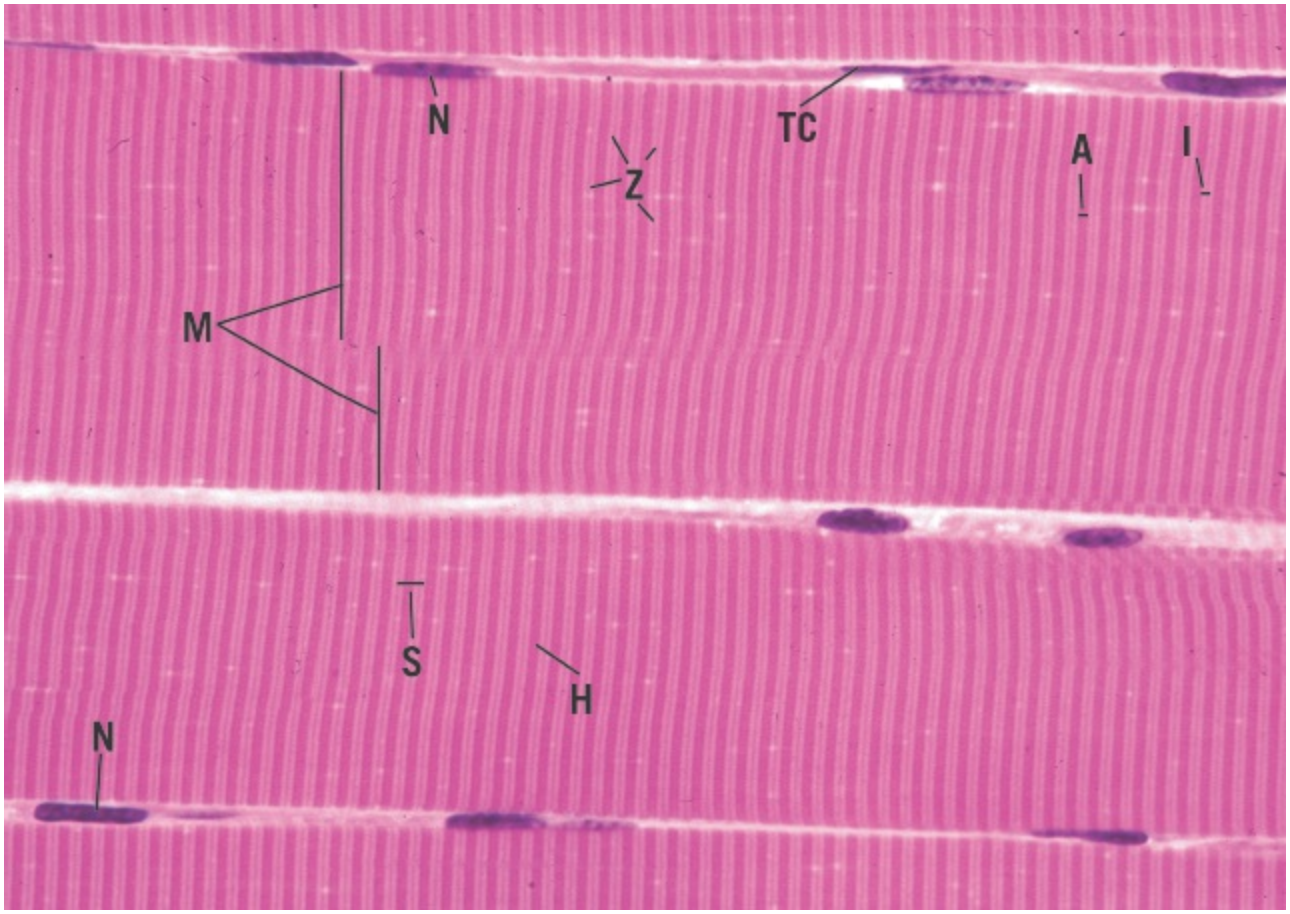


Figura 1 Músculo esquelético. Secção longitudinal. Macaco. Secção em resina plástica. 800×.

Esta fotomicrografia apresenta muitas das características do músculo esquelético, observadas em secções longitudinais. As fibras musculares são extremamente longas e têm diâmetro uniforme. Seus numerosos **núcleos** (N) se localizam na periferia. O espaço extracelular é ocupado por endomísio, que ocasionalmente mostra **células do tecido conjuntivo** (TC) achatadas e fibras reticulares. Dois tipos de estriações estão evidentes: longitudinal e transversal. As estriações longitudinais representam as **miofibrilas** (M), as quais estão dispostas em registro umas com as outras, isto é, ao longo da miofibrila, cada banda ou disco de uma miofibrila se situa exatamente ao lado das bandas e discos das miofibrilas adjacentes. Essa disposição ordenada é responsável pelo bandeamento transversal escuro e claro, que dá origem ao nome desse tipo de músculo. Observe que a **banda clara** (I) é dividida ao meio por uma estreita linha escura, o **disco Z** (Z). A **banda escura** (A) também é dividida ao meio pela banda **H** (H) clara. O centro da banda H está ocupado pela linha M, a qual aparece apenas em alguns locais da imagem como uma linha escura que não pode ser observada facilmente. A unidade contrátil fundamental do músculo esquelético é o **sarcômero** (S), que se estende de um disco Z a seu disco Z vizinho. Durante a contração muscular, os miofilamentos de cada sarcômero deslizam uns ao longo dos outros, aproximando os discos Z entre si, assim encurtando o comprimento de cada sarcômero. Durante esse movimento, a largura da banda A permanece constante, enquanto as bandas I e H desaparecem.

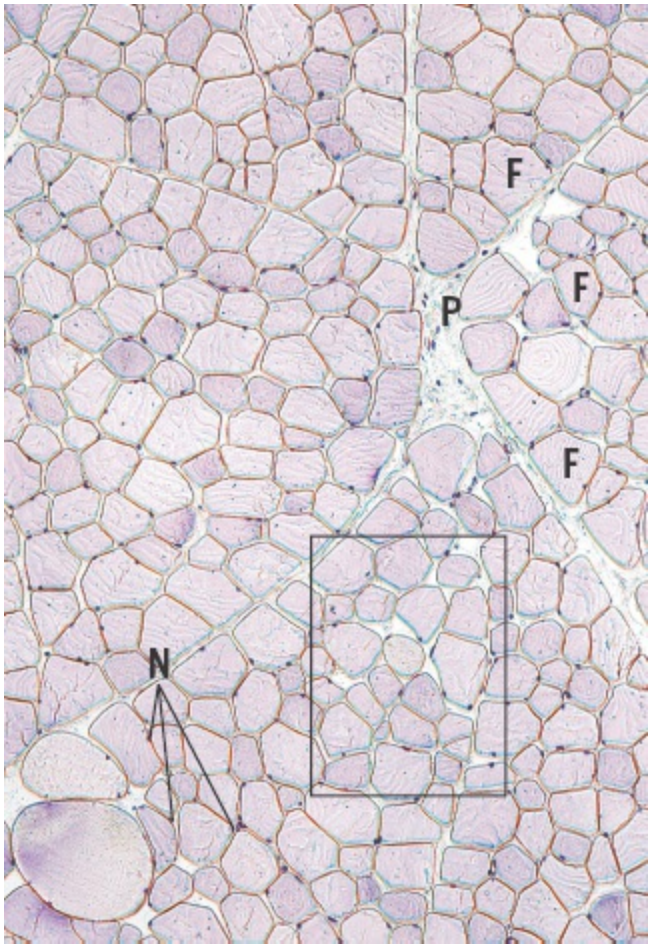


Figura 2 **Músculo esquelético. Secção transversal. Macaco. Secção de parafina. 132×.**

Nesta fotomicrografia, estão apresentadas as porções de alguns fascículos, os quais são compostos de numerosas **fibras musculares** (F). Cada fascículo é envolvido por tecido conjuntivo chamado de **perimísio** (P), que abriga os nervos e vasos sanguíneos que abastecem os fascículos. Os núcleos das células endoteliais, de Schwann e do tecido conjuntivo aparecem como pontos escuros no perimísio. Os **núcleos** (N) das fibras do músculo esquelético aparecem como pontos escuros localizados na periferia das fibras musculares; no entanto, eles estão todos no interior das fibras. Os núcleos das células-satélites também estão localizados externamente às fibras musculares, mas sua identificação em ampliação menor é duvidosa. A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 3.

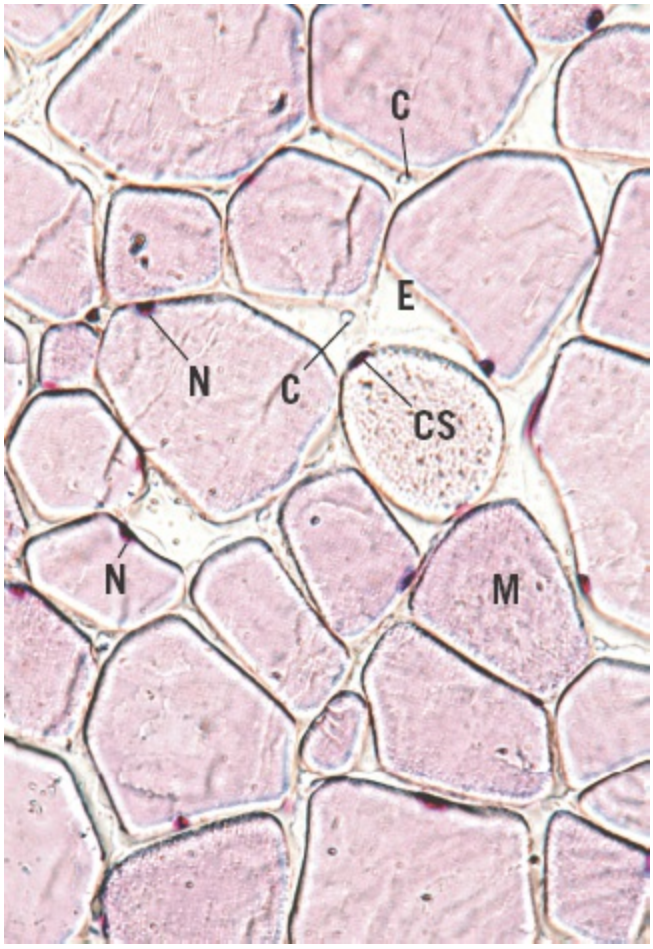
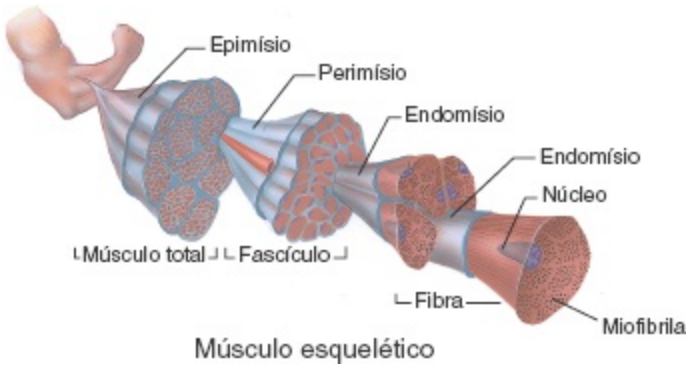


Figura 3 Músculo esquelético. Secção transversal. Macaco. Secção de parafina. 540×.

Esta é uma ampliação da *área em destaque* da Figura 2. As secções transversais das fibras musculares demonstram que essas células são poliédricas, contêm **núcleos** (N) periféricos e seus **endomísios** (E) dispõem de numerosos **capilares** (C). Muitos dos capilares são de visualização difícil, porque estão colabados no músculo em repouso. O sarcoplasma é pálido e ocasionalmente aparece granuloso, em virtude das **miofibrilas** (M) que estão seccionadas transversalmente. É possível observar os núcleos que parecem pertencer a **células-satélites** (CS), mas não é possível fazer uma identificação definitiva. Além disso, acreditava-se que o perfil bem definido de cada fibra fosse devido ao sarcolema, mas agora se sabe que é por consequência da lâmina basal aderida à fibra e do endomísio.



Legenda	
A	Banda A
C	Capilar
CS	Célula-satélite

E	Endomísio
F	Fibra muscular
H	Banda H
I	Banda I
M	Miofibrila
N	Núcleo
P	Perimísio
S	Sarcômero
TC	Células achatadas do tecido conjuntivo
Z	Disco Z

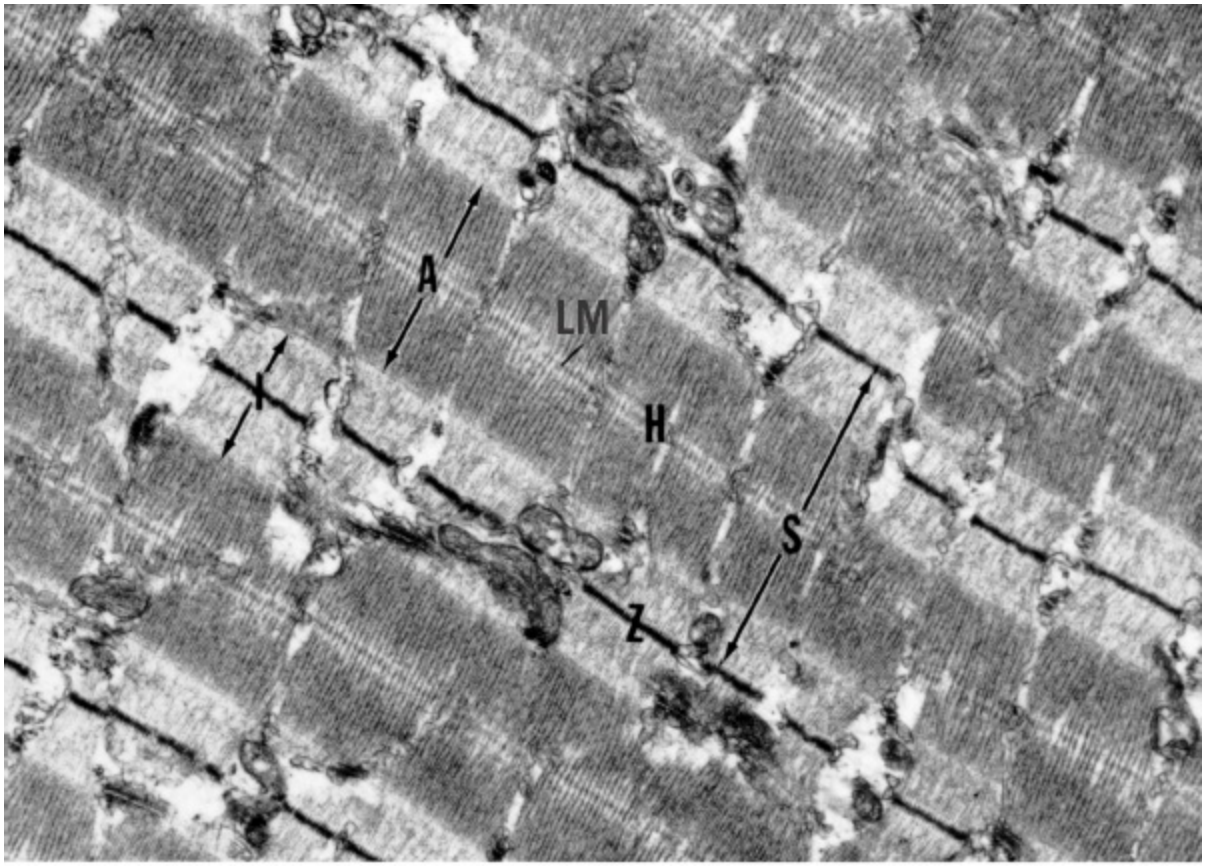


Figura 1 Músculo esquelético. Secção longitudinal. Rato. Microscopia eletrônica. 17.100×.

Esta micrografia eletrônica é um aumento relativamente pequeno de músculo esquelético seccionado longitudinalmente. Observe o bandeamento transversal claro e escuro perpendicular ao eixo longitudinal da célula. A **banda A** (A) nesta imagem se estende a partir do canto superior esquerdo para o canto inferior direito e cada lado da banda está delimitado por uma **banda I** (I). Cada banda I é atravessada por um **disco Z** (Z). Observe que o disco Z tem a aparência de um traço interrompido, visto que as miofibrilas individuais são separadas umas das outras por uma pequena porção de sarcoplasma. Note que o comprimento de um **sarcômero** (S) vai de um disco Z até outro disco, e que um alinhamento quase preciso das miofibrilas individuais garante a orientação específica das várias bandas dentro do sarcômero. A **banda H** (H) e a **linha M** (LM) estão claramente definidas nesta micrografia eletrônica. As mitocôndrias envolvem a periferia das miofibrilas, mas não se situam ao acaso. Elas ocupam posição preferencial no músculo esquelético dos mamíferos, na região da banda I. Vários sarcômeros estão apresentados em uma ampliação na Figura 2. (Cortesia de Dr. J. Strum.)

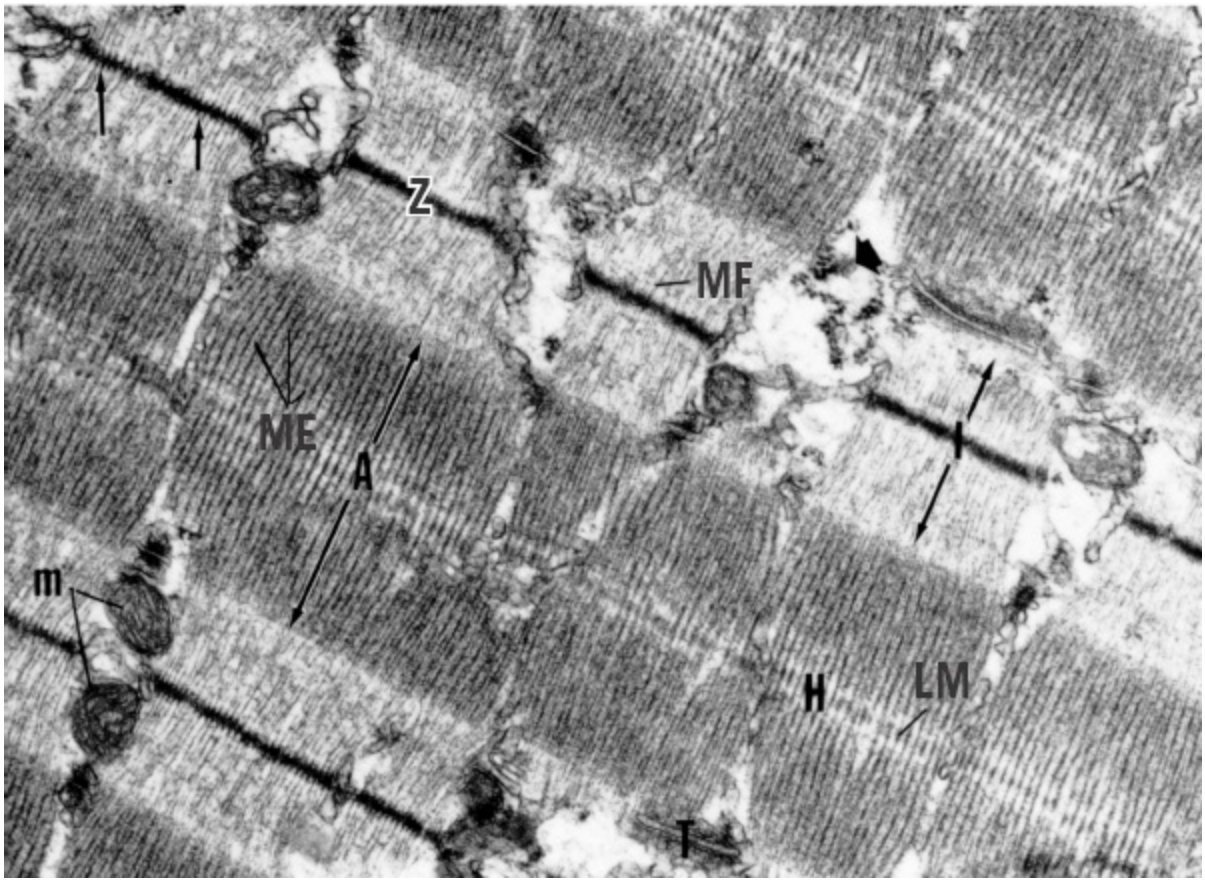
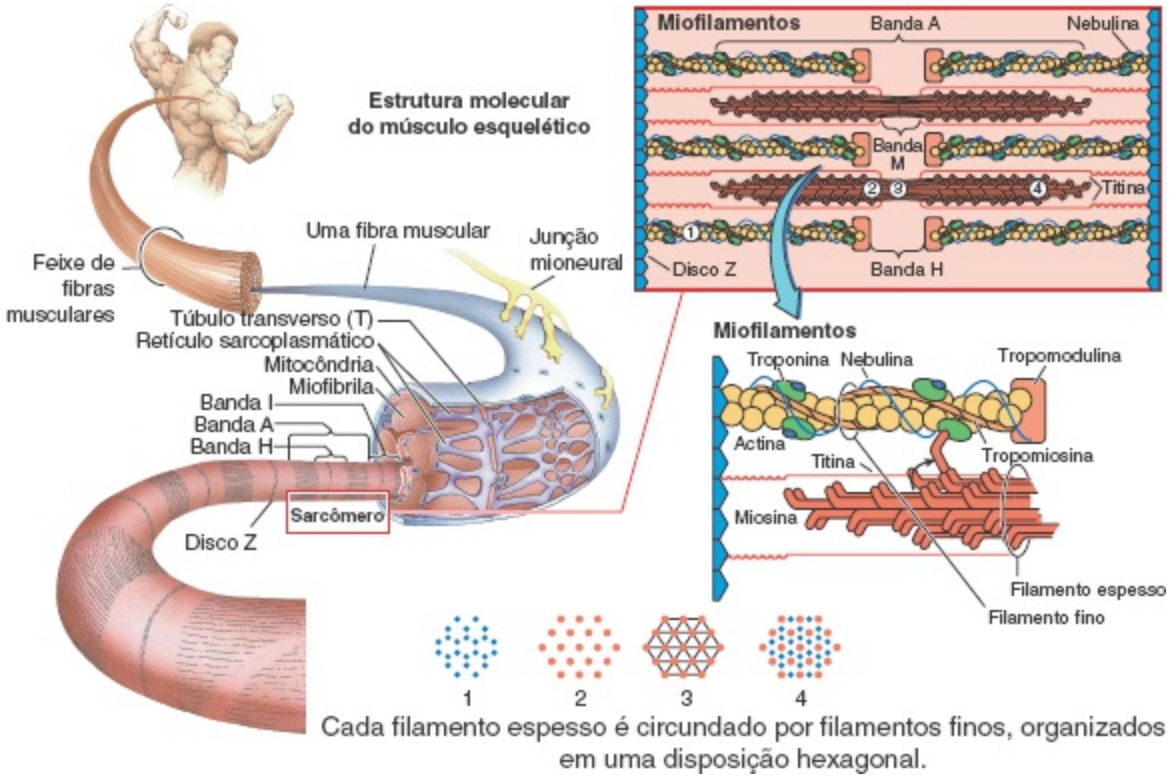


Figura 2 Músculo esquelético. Secção longitudinal. Rato. Microscopia eletrônica. 28.800×.

Esta imagem é uma micrografia eletrônica de grande aumento, apresentando vários sarcômeros. Observe que os **discos Z** (Z) são serrilhados devido a pequenas projeções (*setas*) em que se prendem os **miofilamentos finos** (MF). A **banda I** (I) é composta apenas de filamentos finos. Os **miofilamentos espessos** (ME) se interdigitam com os filamentos finos que chegam de cada extremidade do sarcômero, constituindo a **banda A** (A). No entanto, em um músculo relaxado, os filamentos finos não ocupam toda a largura da banda A até seu centro; na porção central da banda A, existem apenas filamentos espessos, o que resulta na formação da **banda H** (H). O centro de cada filamento espesso parece estar preso ao filamento espesso vizinho, resultando em espessamentos localizados que, em conjunto, formam a região mais densa, denominada **linha M** (LM). Os filamentos espessos e finos deslizam uns sobre os outros durante a contração, assim puxando os discos Z no sentido do centro do sarcômero. Devido à sobreposição resultante dos filamentos espessos e finos, as bandas I e as zonas H desaparecem, mas as bandas A mantêm sua largura. O sarcoplasma abriga as **mitocôndrias** (m) localizadas preferencialmente na banda I, grânulos de glicogênio (*ponta de seta*), assim como um sistema especializado de RS e túbulos T, formando **tríades** (T). No músculo esquelético dos mamíferos, as tríades estão posicionadas na junção das bandas I com A. (Cortesia de Dr. J. Strum.)



Legenda

A	Banda A
H	Banda H
I	Banda I
LM	Linha M
m	Mitocôndria
ME	Miofilamento espesso
MF	Miofilamento fino
S	Sarcômero
T	Tríade
Z	Disco Z

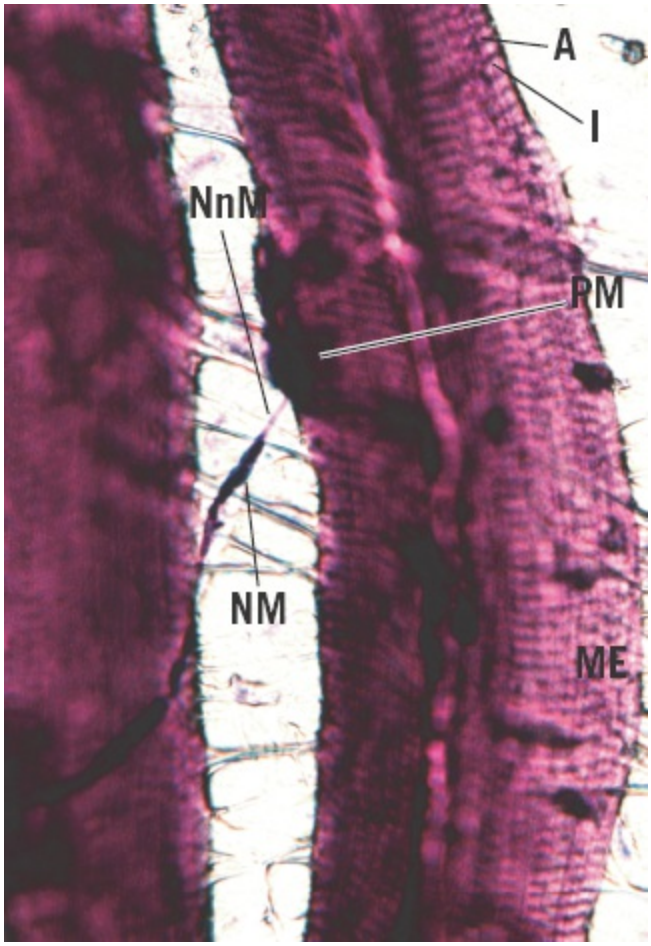


Figura 1 Junção mioneural. Preparado total. 540×.

Esta vista da junção mioneural apresenta de modo evidente a **fibra nervosa mielinizada** (NM) aproximando-se da **fibra muscular esquelética** (ME). As **bandas A** (A) e **bandas I** (I) estão bem delineadas, mas não é possível visualizar os discos Z nesta preparação. À medida que o axônio se aproxima da célula muscular, ele perde sua bainha de mielina e continua como um **axônio não mielinizado** (NnM), mas retém seu revestimento pela célula de Schwann. À medida que o axônio alcança a célula muscular, ele termina sob forma de uma **placa motora** (PM), cobrindo o sarcolema da fibra muscular. Embora o sarcolema não seja visível por microscopia óptica como a desta imagem, sua localização pode ser claramente percebida graças à lâmina basal associada ao sarcolema e às fibras reticulares.

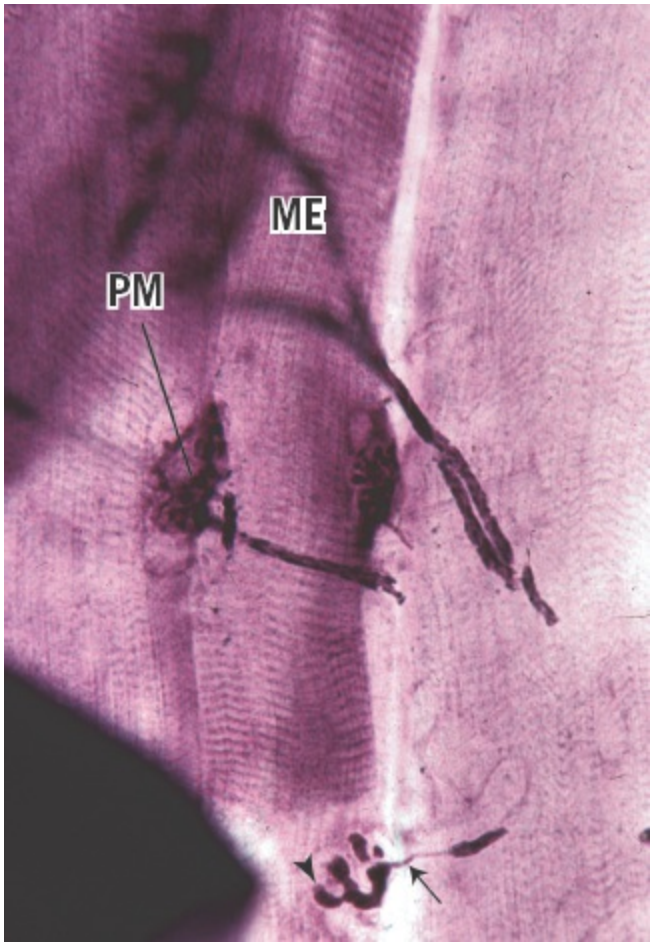


Figura 2 Junção mioneural. Visão superficial. Preparado total. 540×.

Assim como na figura anterior, esta vista da junção mioneural demonstra que, à medida que o axônio alcança a vizinhança da **fibra muscular esquelética** (ME), ele perde sua bainha de mielina. O axônio termina, formando uma **placa motora** (PM), composta de alguns aglomerados de pequenas dilatações (*pontas de seta*) sobre o sarcolema da fibra do músculo esquelético. Embora não seja aparente, a placa motora terminal está localizada, nesta imagem de microscopia óptica, em uma suave depressão da fibra do músculo esquelético e as membranas plasmáticas das duas estruturas não entram em contato uma com a outra. A Figura 3 demonstra claramente a morfologia desse tipo de sinapse.

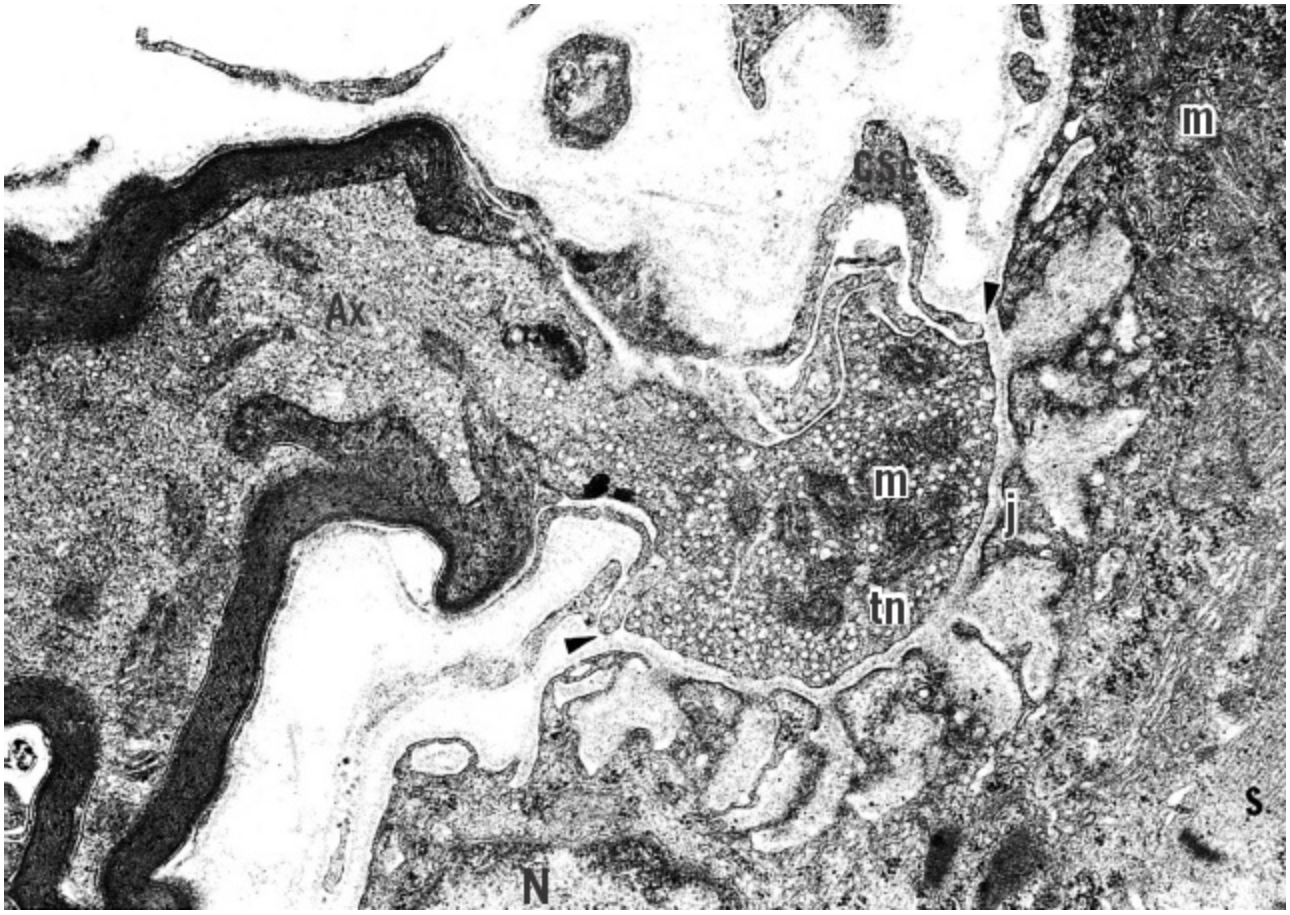
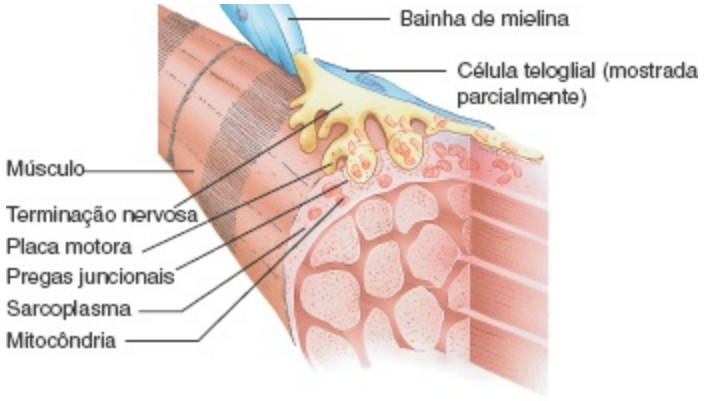


Figura 3 Junção mioneural. Rato. Microscopia eletrônica. 15.353×.

Esta micrografia eletrônica é de uma junção mioneural do diafragma de um rato. Observe que o **axônio** (Ax) perde sua bainha de mielina, mas a **célula de Schwann** (CSc) continua recobrindo a superfície não sináptica da **terminação nervosa** (tn). A bainha mielinizada termina em típicas alças paranodais no heminódulo terminal. A terminação nervosa tem **mitocôndrias** (m) e numerosas vesículas sinápticas claras. As bordas da fenda sináptica primária de 50 nm estão indicadas pelas *pontas de seta*. **Pregas juncionais** (j), muitas mitocôndrias (m) e porções de um **núcleo** (N) e de **sarcômero** (S) estão aparentes na região pós-sináptica na fibra muscular esquelética. (Cortesia de Dr. C.S. Hudson.)



Junção mioneural

Legenda	
A	Banda A
Ax	Axônio
CSc	Célula de Schwann

I	Banda I
j	Pregas juncionais
m	Mitocôndria
ME	Fibra muscular esquelética
N	Núcleo
NM	Fibra nervosa mielinizada
NnM	Axônio não mielinizado
PM	Placa motora
S	Sarcômero
tn	Terminação nervosa

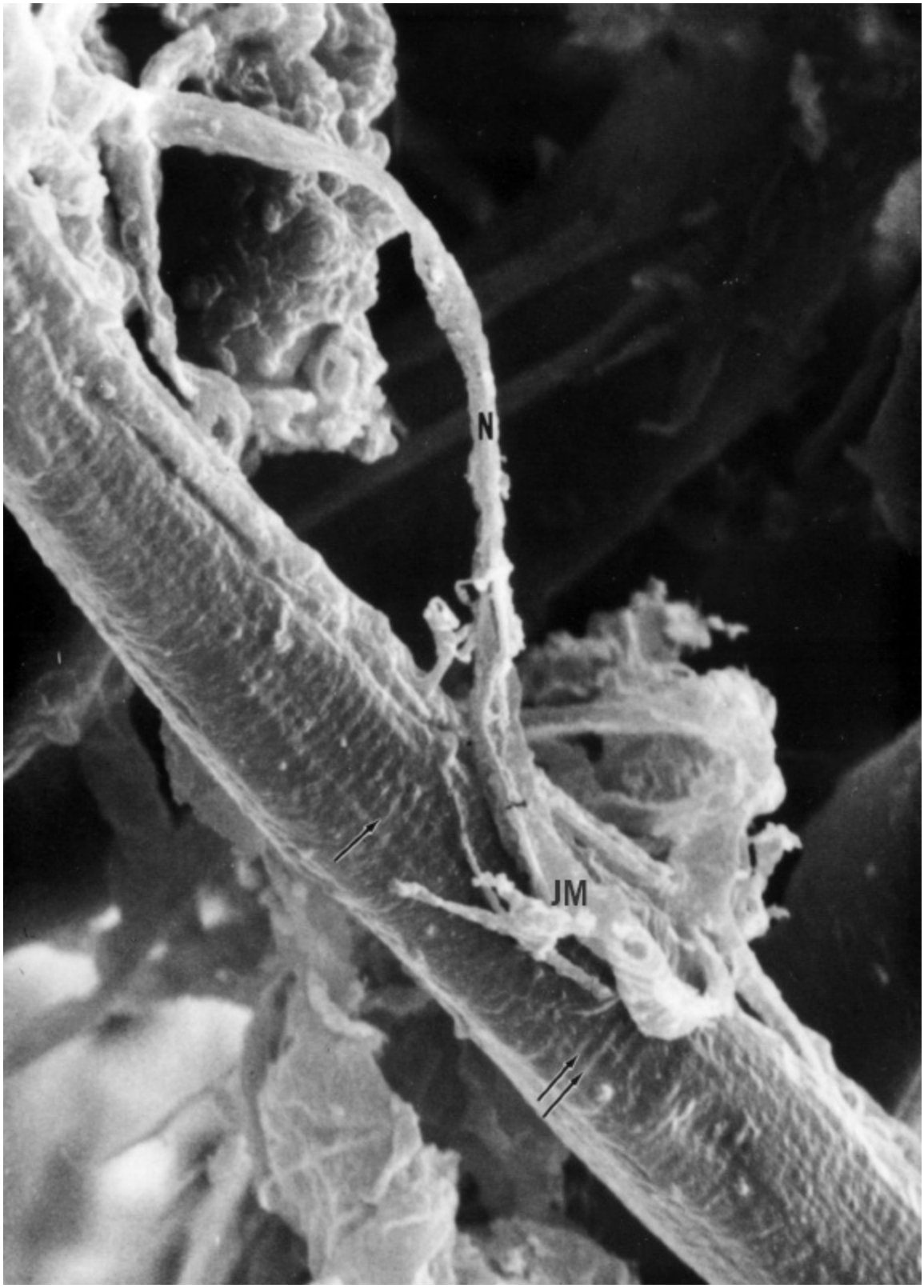


Figura 1 **Junção mioneural. Língua. Gato. Microscopia eletrônica de varredura. 2.610×.**

As estriações (*setas*) de uma fibra isolada de músculo esquelético estão bem evidentes nesta micrografia eletrônica de varredura. Observe o ramo do **nervo** (N), que abraça e entra em contato com o músculo na **junção mioneural** (JM). (Cortesia do Dr. L. Litke).

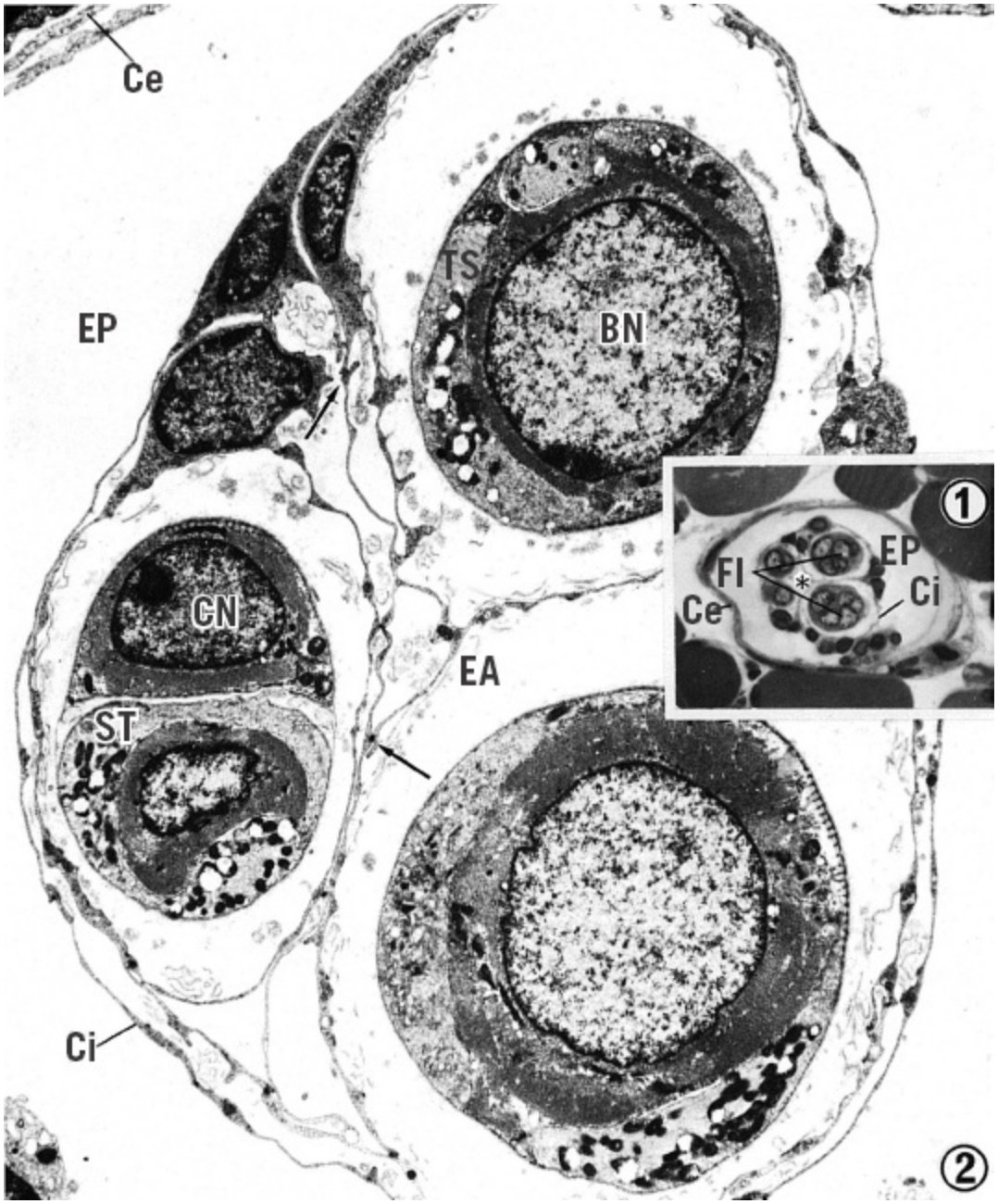


Figura 1 Fuso muscular. Camundongo. Secção em resina plástica. 436×.

Observe que as **cápsulas externa** (Ce) e **interna** (Ci) do fuso muscular definem o **espaço periaxial** (EP) externo e o **espaço** axial interno (*asterisco*). A cápsula interna forma um envelope ao redor das **fibras intrafusais** (FI). (De Ovalle W, Dow P. Comparative ultrastructure of the inner capsule of the muscle spindle and the tendon organ. Am J Anat 1983;166:343-357.)

Figura 2 Fuso muscular. Camundongo. Microscopia eletrônica. 6.300×.

Partes da **cápsula externa** (Ce) podem ser observadas nos cantos desta micrografia eletrônica. O **espaço periaxial** (EP) circunda a **cápsula interna** (Ci) delgada, cujas células formam ramificações muito delgadas, subdividindo o **espaço axial** (EA) em vários compartimentos para as fibras intrafusais da **cadeia nuclear** (CN) e da **bolsa nuclear** (BN) e suas correspondentes **terminações sensoriais** (TS). Observe que os delgados prolongamentos das células da cápsula interna estabelecem contato uns com os outros (*setas*). (De Ovalle W, Dow P. Comparative ultrastructure of the inner capsule of the muscle spindle and the tendon organ. Am J Anat 1983;166:343-357.)

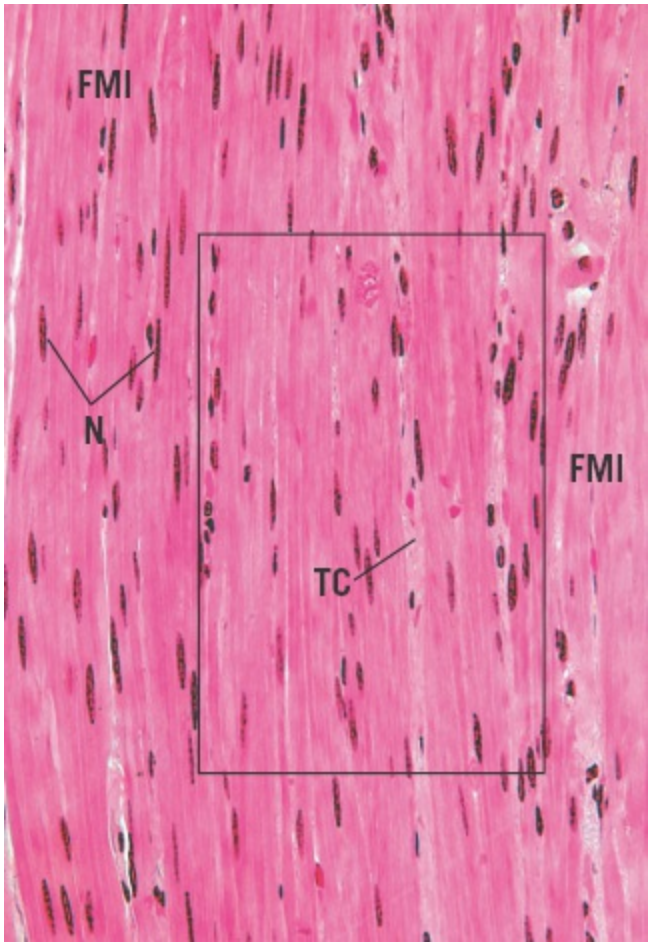


Figura 1 **Músculo liso. Secção longitudinal. Macaco. Secção em resina plástica. 270×.**

A secção longitudinal do músculo liso apresenta longas **fibras musculares lisas** (FMl) fusiformes com núcleos centrais, alongados. As fibras musculares estão geralmente dispostas de maneira escalonada (*i. e.*, o centro de uma fibra está próximo da cauda da adjacente). Por isso elas podem ser vistas muito próximas entre si, com uma quantidade pequena de **tecido conjuntivo** (TC) separando-as. O núcleo aparece azulado com a coloração por hematoxilina e eosina, enquanto o citoplasma apresenta cor rosa-clara. Cada fibra muscular lisa é circundada por uma lâmina basal e por fibras reticulares (nenhuma delas visível nesta imagem). Os capilares estão alojados no tecido conjuntivo, que separa os feixes de fibras musculares lisas. A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 2.

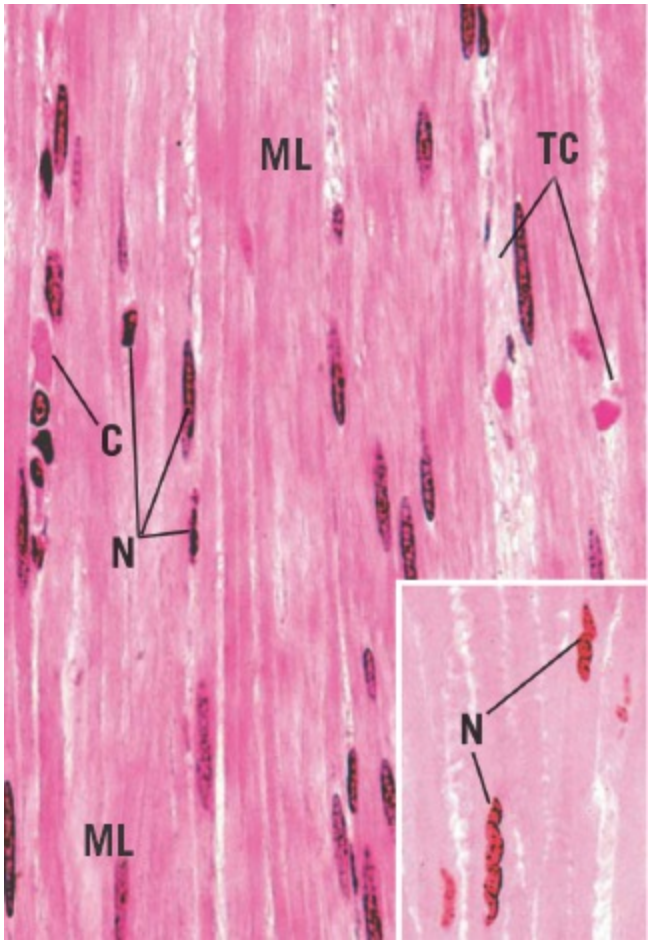


Figura 2 Músculo liso. Secção longitudinal. Macaco. Secção em resina plástica. x540.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* da Figura 1. Observe que os **núcleos** (N) das fibras musculares lisas são estruturas longas e elípticas localizadas no centro da célula. A maior circunferência do núcleo tem quase a mesma largura da fibra muscular; contudo, o comprimento da fibra é muito maior que o do núcleo. Observe que uma linha que for traçada perpendicularmente às fibras cruzaria apenas alguns núcleos. Note a diferença entre o **tecido conjuntivo** (TC) e o **músculo liso** (ML). O citoplasma do músculo liso exibe coloração mais intensa e aparece homogêneo com relação à palidez e a textura granulosa do tecido conjuntivo. Observe os **capilares** (C) localizados no tecido conjuntivo entre os feixes de fibras musculares. *Detalhe*. **Músculo liso. Contraído. Secção longitudinal. Macaco. Secção em resina plástica. 540×.** Esta secção longitudinal de músculo liso contraído mostra os **núcleos** (N) com característico aspecto de saca-rolha encontrado dessas células.

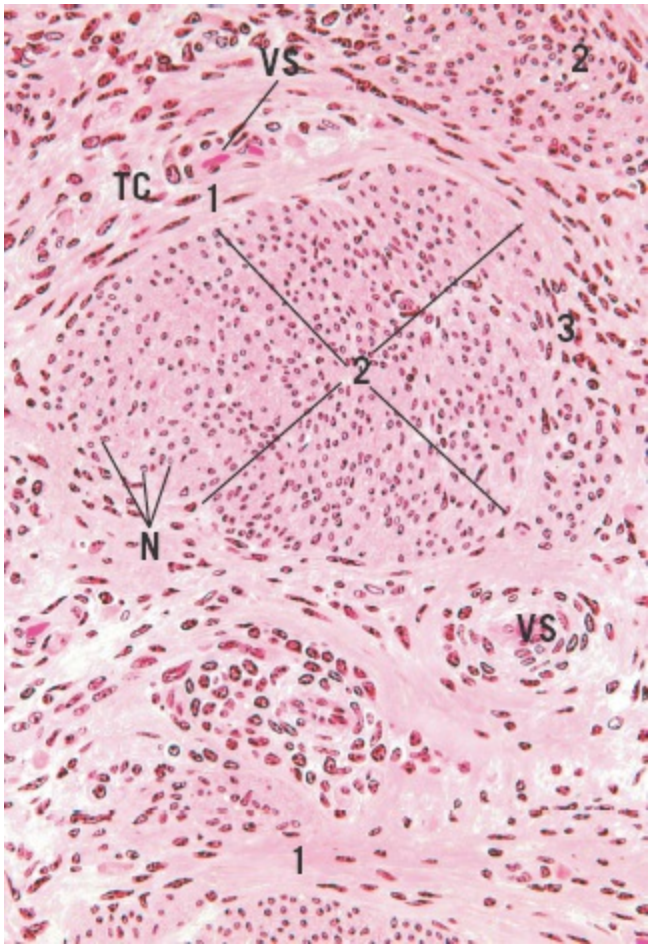


Figura 3 Músculo liso. Miométrio. Secção transversal. Macaco. Secção em resina plástica. 270×.

O miométrio, musculatura lisa do útero, apresenta feixes entrelaçados de fibras musculares lisas, circundados por componentes do **tecido conjuntivo** (TC). Observe que alguns desses feixes estão cortados em secção longitudinal (**1**), outros estão seccionados transversalmente (**2**) e outros estão cortados no sentido oblíquo (**3**). Em ampliações menores, como nesta fotomicrografia, as secções transversais apresentam um arranjo aleatório dos **núcleos** (N) escuros sobre uma região de coloração mais clara. Com a prática, passa a ser aparente o fato de que esses núcleos são intracelulares e que as regiões circulares pálidas representam as fibras musculares lisas em secção transversal. Observe os numerosos **vasos sanguíneos** (VS) situados no tecido conjuntivo entre os feixes de músculo liso.

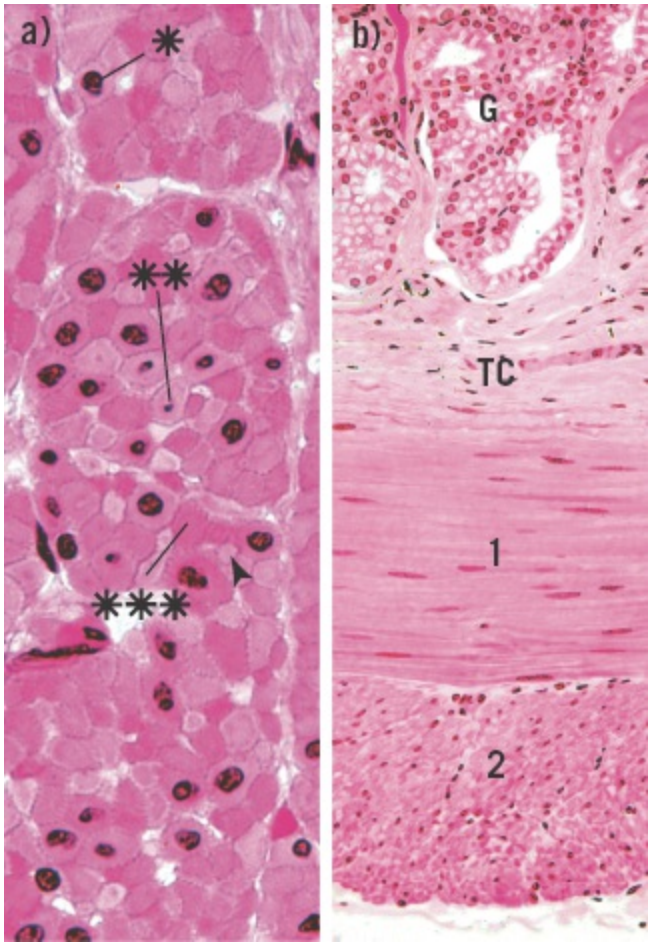
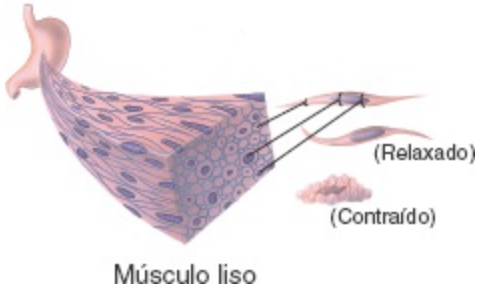


Figura 4A Músculo liso. Secção transversal. Macaco. Secção em resina plástica. 540×.

Para compreender a morfologia tridimensional do músculo liso quando visto em duas dimensões, consulte a Figura 2 desta prancha. Mais uma vez, observe que as fibras musculares são muito mais longas que seus núcleos e que ambas as estruturas são fusiformes, portanto, com extremidades mais delgadas. Lembre-se também de que o núcleo tem quase a mesma largura que a célula na altura de sua circunferência maior. Em secção transversal, isso seria visto como um núcleo circular circundado por uma margem de citoplasma (*asterisco*). Se o núcleo for seccionado na altura das suas extremidades, seria visto apenas como um pequeno ponto escuro no centro da grande fibra muscular (*asteriscos duplos*). Em uma secção feita em qualquer local entre esses dois pontos, o núcleo mostraria diâmetros variados no centro de uma grande fibra muscular. Além disso, a célula poderia ser seccionada em uma região distante do seu núcleo, em que seria visto apenas o sarcoplasma da longa célula muscular (*asteriscos triplos*). Caso a célula seja seccionada na sua extremidade afilada, é possível distinguir apenas um pequeno perfil celular do sarcoplasma (*ponta de seta*). Portanto, em secções transversais do músculo liso, espera-se encontrar apenas algumas células contendo núcleos de vários diâmetros. A maior parte do campo será de perfis do sarcoplasma muito próximos entre si sem núcleos.

Figura 4B Músculo liso. Duodeno. Macaco. Secção em resina plástica. 132×.

Esta fotomicrografia do duodeno mostra **glândulas** (G) com seu **tecido conjuntivo** (TC) subjacente. Abaixo do tecido conjuntivo, observe duas camadas de músculo liso, uma das quais está seccionada longitudinalmente (*1*) e outra transversalmente (*2*).



Legenda

C	Capilar
FMI	Fibra muscular lisa
G	Glândulas
ML	Músculo liso
N	Núcleo
TC	Tecido conjuntivo
VS	Vaso sanguíneo

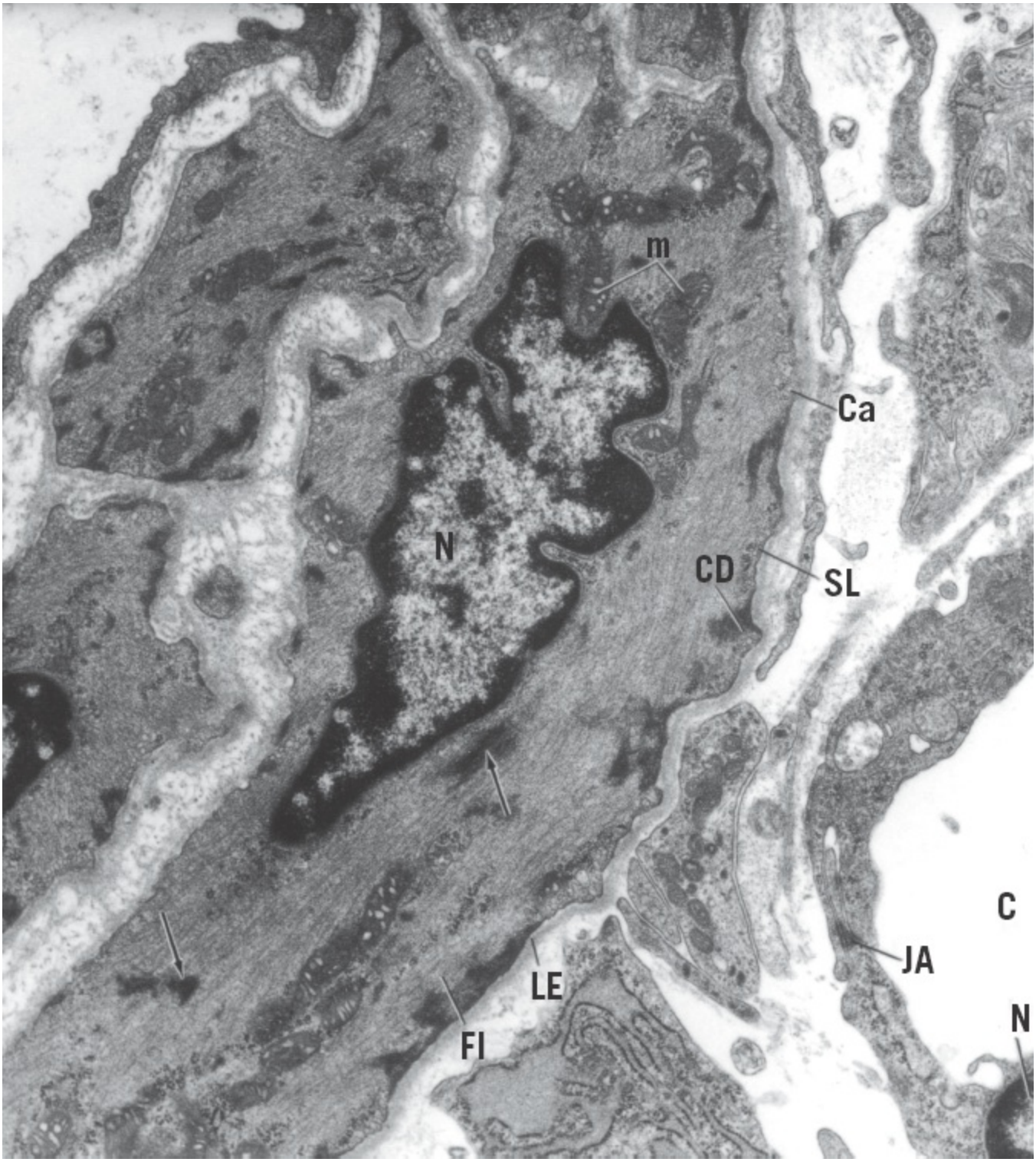
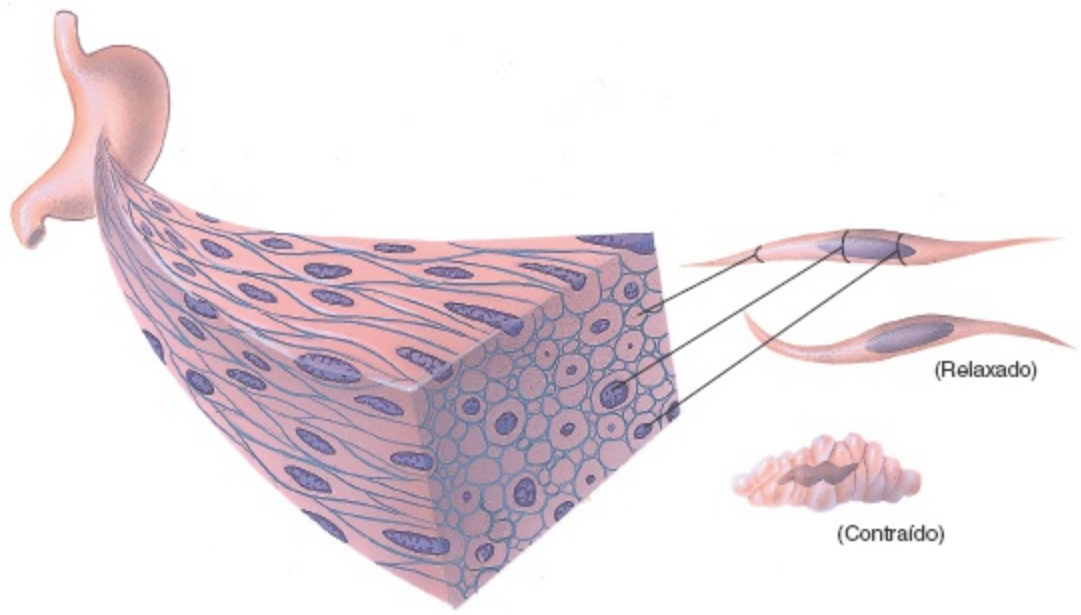


Figura 1 **Músculo liso. Secção longitudinal. Camundongo. Microscopia eletrônica. 15.120×.**

O músculo liso não apresenta bandeamento transversal, sistemas tubulares transversais ou a disposição regular de miofilamentos característicos do músculo estriado. No entanto, o músculo liso apresenta miofilamentos, os quais, junto com um sistema de filamentos intermediários, são responsáveis por sua atividade contrátil. Além disso, a membrana plasmática assume as funções do túbulo T. Observe que cada fibra muscular lisa é circundada por uma **lâmina externa** (LE), de aparência semelhante à lâmina basal das células epiteliais. O **sarcolema** (SL) contém numerosas invaginações semelhantes a vacúolos pinocíticos, denominados **cavéolas** (Ca), que possivelmente atuam na condução dos impulsos nervosos para o interior da fibra, como os túbulos T do músculo estriado. Alguns autores sugerem que elas também possam atuar associadas ao RS na modulação da disponibilidade dos íons cálcio. A face citoplasmática do sarcolema

apresenta **corpos densos** (CD), que indicam locais de **fixação dos filamentos intermediários** (FI). Corpos densos compostos de α-actinina (proteína da linha Z encontrada no músculo estriado) também estão localizados no sarcoplasma (*setas*). O **núcleo** (N) é central e as **mitocôndrias** (m) estão evidentes nos polos nucleares. Actina e miosina também estão localizadas no músculo liso, mas não podem ser identificadas com precisão nas secções longitudinais. Partes de uma segunda fibra muscular lisa podem ser observadas à esquerda da célula descrita. Um pequeno **capilar** (C) está evidente no canto direito inferior. Observe as **junções de adesão** (JA) entre duas células epiteliais, uma das quais apresenta uma parte do seu **núcleo** (N).



Músculo liso

Legenda

C	Capilar
Ca	Cavéola
CD	Corpo denso
FI	Filamento intermediário
JA	Junção de adesão
LE	Lâmina externa
m	Mitocôndria
N	Núcleo
SL	Sarcolema

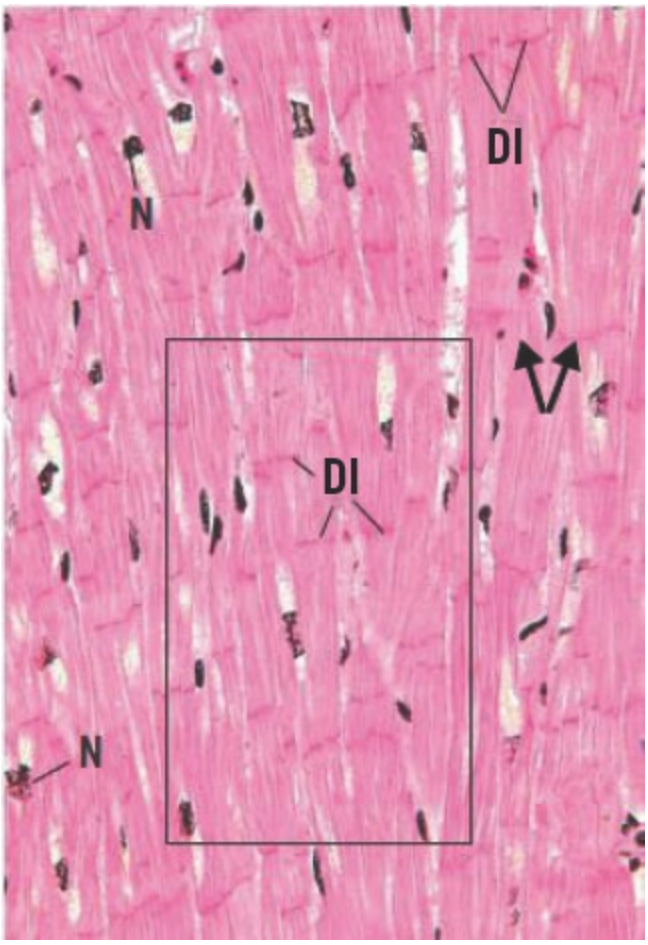


Figura 1 Músculo cardíaco. Secção longitudinal. Humano. Secção em resina plástica. ×270.

Este pequeno aumento de uma secção longitudinal de músculo cardíaco apresenta muitas das características deste tipo de músculo. A ramificação (*seta*) das fibras está bem aparente, assim como as bandas escuras e claras (*pontas de seta*) que se distribuem transversalmente ao longo do comprimento das fibras. Cada célula muscular tem um grande **núcleo** (N) oval e central, embora algumas células musculares cardíacas possam ter dois núcleos. Os **discos intercalares** (DI), que indicam as junções intercelulares entre duas células musculares cardíacas, claramente delineados nesta fotomicrografia, não são demonstrados com facilidade nas secções coradas com hematoxilina e eosina. Os espaços intercelulares do músculo cardíaco são ricos em vasos sanguíneos, especialmente capilares. Lembre-se de que, ao contrário do músculo cardíaco, as longas fibras do músculo esquelético não se ramificam, seus muitos núcleos são periféricos e elas não têm discos intercalares. A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 2.



Figura 2 Músculo cardíaco. Secção longitudinal. Humano. Secção em resina plástica. 540×.

Esta imagem é uma ampliação da *área em destaque* da Figura 1. A ramificação das fibras (*setas*) está evidente e as estriações transversais, bandas I e A (*pontas de seta*) estão bem visíveis. A existência das **miofibrilas** (M) dentro de cada célula está bem evidente nesta fotomicrografia, assim como o aspecto em "degraus de escada" dos **discos intercalares** (DI). O **núcleo** (N) oval central está circundado por uma área clara, geralmente ocupada por mitocôndrias. Os espaços extracelulares contêm muitos **capilares** (C) apoiados por elementos delgados do tecido conjuntivo.

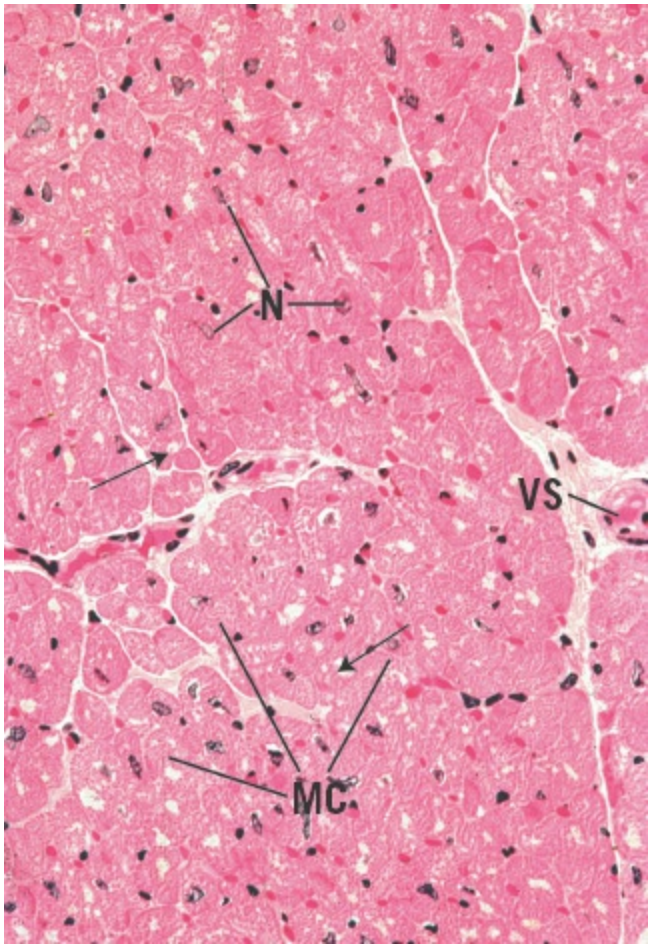


Figura 3 Músculo cardíaco. Secção transversal. Humano. Secção em resina plástica. x270.

Secções transversais do músculo cardíaco mostram **fibras musculares cardíacas** (MC) com formato de polígonos e com espaços intercelulares relativamente grandes cujos **vasos sanguíneos** (VS) estão bem evidentes. Observe que o **núcleo** (N) de cada célula muscular está localizado no centro, mas nem todas as células apresentam núcleo; as áreas claras no centro de algumas células (*setas*) representam as regiões perinucleares dos polos do núcleo. Essas regiões são ricas em RS, glicogênio, gotículas de lipídio e aparelho de Golgi. Os vários núcleos menores nas áreas extracelulares pertencem às células endoteliais e ao tecido conjuntivo. Ao contrário do músculo cardíaco, as secções transversais das fibras do músculo esquelético apresentam aparência homogênea com os núcleos periféricos. Os espaços do tecido conjuntivo entre as fibras do músculo esquelético têm numerosos capilares (frequentemente colapsados).

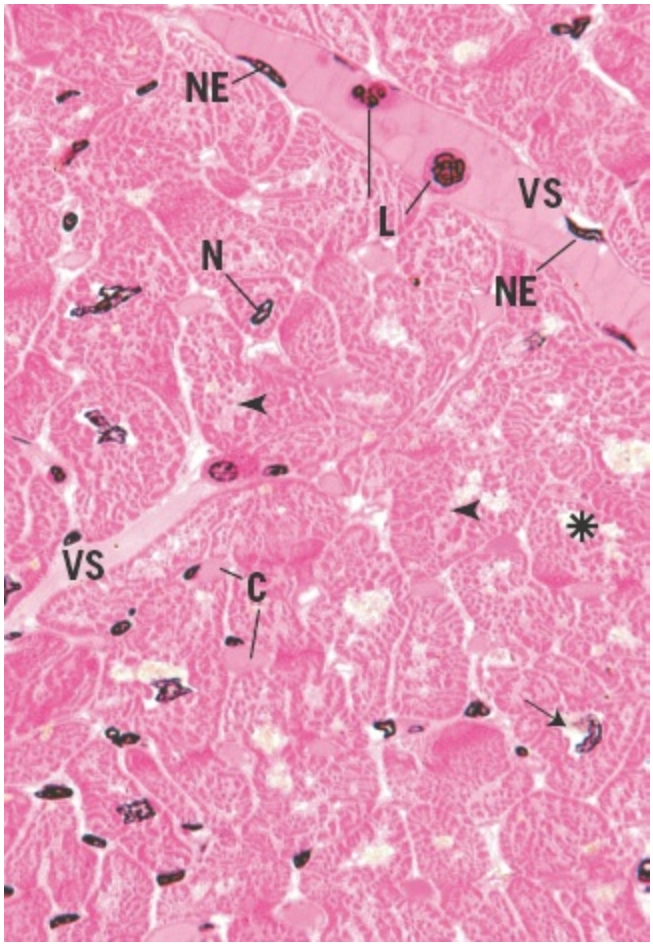
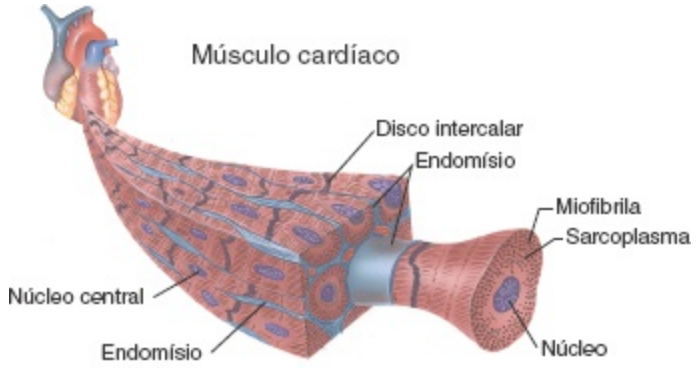


Figura 4 Músculo cardíaco. Secção longitudinal. Humano. Secção em resina plástica. 540×.

Vários aspectos do músculo cardíaco se tornam aparentes em ampliações de secções transversais. No tecido conjuntivo, há numerosos **capilares** (C) e **vasos sanguíneos** (VS) maiores. Observe os **núcleos das células endoteliais** (NE) desses vasos, assim como **leucócitos** (L) no interior da vênula no canto direito superior. Os **núcleos** (N) das células musculares são centrais e são evidentes as áreas perinucleares claras (*setas*) em que se concentram as mitocôndrias. As zonas claras centrais nos polos dos núcleos estão marcadas com *asteriscos*. É possível identificar as secções transversais de miofibrilas (*pontas de seta*) sob apresentação de vários pontos pequenos de diferentes diâmetros no interior do sarcoplasma.



Legenda	
C	Capilar
DI	Disco intercalar
L	Leucócito

M	Miofibrila
MC	Fibra muscular cardíaca
N	Núcleo
NE	Núcleo de célula endotelial
VS	Vaso sanguíneo

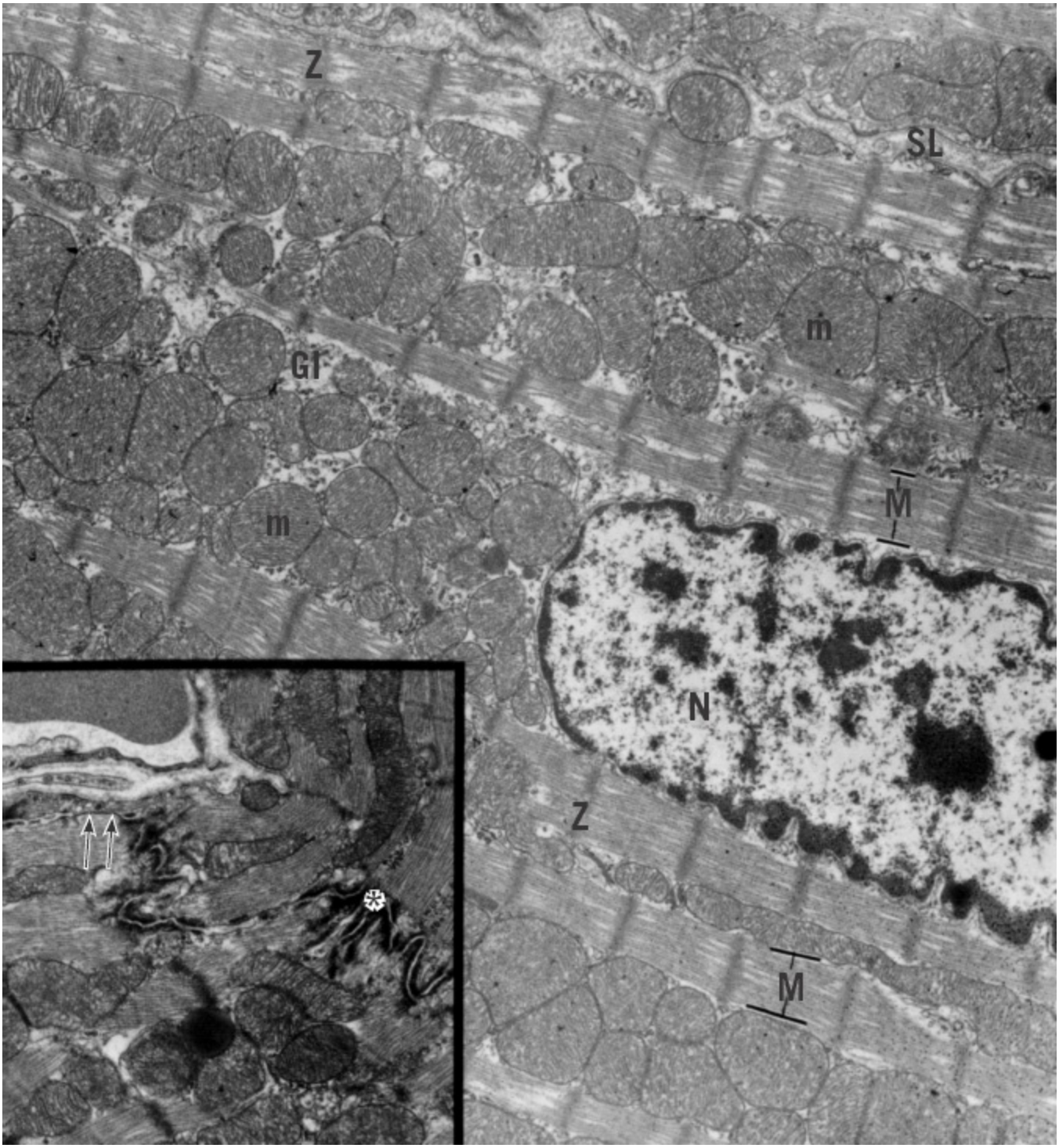


Figura 1 Músculo cardíaco. Secção longitudinal. Camundongo. Microscopia eletrônica. 11.700×.

O **núcleo** (N) das fibras musculares cardíacas está localizado no centro da célula; nesta imagem, o **sarcolema** (SL) encontra-se na parte superior da eletronmicrografia. O sarcoplasma contém muitas **mitocôndrias** (m) e depósitos de **glicogênio** (Gl). Como a célula muscular está contraída, as bandas I não estão visíveis.

No entanto, os **discos Z** (Z) estão muito evidentes, assim como as **miofibrilas** (M) individuais. *Detalhe*. **Músculo cardíaco. Secção longitudinal. Camundongo. Microscopia eletrônica. 20.700×.** Parte de um disco intercalar é apresentada nesta micrografia eletrônica. Observe que a junção intercelular é composta de duas regiões: a porção transversal (*asterisco*), formada principalmente de junções semelhantes a desmossomos, e uma porção longitudinal, que apresenta longas junções *gap* (*setas*).



Resumo do capítulo

I. Músculo esquelético

A. Secções longitudinais

1. Os elementos do tecido conjuntivo do **perimísio** contêm nervos, vasos sanguíneos, colágeno, fibroblastos e ocasionalmente outros tipos celulares. O **endomísio** é composto de fibras reticulares delgadas e lâmina basal, e nenhuma destas duas é normalmente visualizada com colorações rotineiras.
2. As **células musculares esqueléticas** aparecem como fibras longas, paralelas, cilíndricas, de diâmetro quase uniforme. Os núcleos são numerosos e periféricos. Os núcleos das **células-satélites** podem estar evidentes. As estriações transversais – **A, I** e **Z** – podem ser observadas com clareza com objetivas de grande aumento e, se possível, com objetivas de imersão em óleo, a **banda H** e a **linha M** podem ser diferenciados em boas preparações.

B. Secção transversal

1. Os elementos do tecido conjuntivo podem ser observados, em especial os **núcleos dos fibroblastos,** secções transversais dos **capilares,** outros pequenos **vasos sanguíneos** e os **nervos.**
2. As secções das células musculares aparecem com formato poligonal, de tamanho quase uniforme. As **miofibrilas** têm aspecto pontilhado dentro da fibra, muitas vezes artificialmente agrupadas em grupos conhecidos como campos de Cohnheim. É possível observar, perifericamente, um ou dois **núcleos** em muitas fibras. Os fascículos estão muito próximos entre si, mas o delicado **endomísio** delineia cada célula individualmente.

II. Músculo cardíaco

A. Secções longitudinais

1. Os elementos do tecido conjuntivo são identificados com facilidade graças à existência dos **núcleos** que são consideravelmente menores que os das fibras musculares cardíacas. O tecido conjuntivo é rico em componentes vasculares, em especial os **capilares.** Há o **endomísio,** mas não é possível distingui-lo.

2. As **células musculares cardíacas** são curtas, ramificadas e anastomosadas. Os **núcleos** ovais são grandes e localizados no centro da célula e, às vezes, têm aspecto vesiculoso. Há as **bandas A** e **I,** mas não estão tão claramente definidas como no músculo esquelético. Os **discos intercalares,** que demarcam células vizinhas, podem ser difíceis de observar, a não ser que sejam usadas técnicas especiais de coloração. Ocasionalmente, podem ser observadas **fibras de Purkinje** na região subendocárdica.

B. Secções transversais

1. Os elementos do tecido conjuntivo que separam as fibras musculares umas das outras estão evidentes, visto que os **núcleos** dessas células são muito menores que os dos núcleos das fibras musculares cardíacas.
2. Os perfis das **fibras musculares** em secção transversal têm formato irregular e tamanhos variados. Os **núcleos** (nem sempre vistos em todas as fibras) são grandes e localizados no centro da célula. As **miofibrilas** estão agrupadas em campos de Cohnheim (um artefato de fixação) em uma disposição radial. Em alguns casos, é possível observar as **fibras de Purkinje** na região subendocárdica dos ventrículos.

III. Músculo liso

A. Secções longitudinais

1. Os elementos do tecido conjuntivo entre as fibras musculares individuais são escassos e consistem em **fibras reticulares** delgadas. Feixes maiores ou lâminas de fibras musculares lisas são separados por tecido conjuntivo frouxo, que aloja os vasos sanguíneos e nervos.
2. As **células musculares lisas** são dispostas muito próximas entre si, são fusiformes e seus núcleos centrais são oblongos. Quando as fibras musculares se contraem, seus núcleos assumem um formato característico de saca-rolha.

B. Secções transversais

1. Nos espaços intercelulares, é possível observar uma quantidade muito limitada de tecido conjuntivo, principalmente as **fibras reticulares.** Lâminas e feixes de músculo liso são separados uns dos outros por tecido conjuntivo frouxo, no qual os elementos neurovasculares estão evidentes.
2. Como as **células musculares lisas** ficam muito próximas entre si e são fusiformes, as secções transversais produzem perfis circulares de vários diâmetros e com aparência homogênea. Apenas os perfis maiores contêm **núcleos;** portanto, em secção transversal, há apenas um número limitado de núcleos.

7 Tecido Nervoso



ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 7.1 Morfologia do nervo espinal
Ilustração 7.2 Neurônios e junções mioneurais

Tabelas

Tabela 7.1 Neurotransmissores comuns
Tabela 7.2 Classificação das fibras nervosas e velocidades de condução

Pranchas

Prancha 7.1 Medula espinal
Figura 1 Medula espinal. Secção transversal
Figura 2 Medula espinal. Secção transversal. Substância branca e cinzenta
Figura 3 Medula espinal. Secção transversal. Corno ventral
Prancha 7.2 Cerebelo, sinapse, microscopia eletrônica
Figura 1 Cerebelo. Humano
Figura 2 Cerebelo. Humano
Figura 3 Célula de Purkinje. Cerebelo humano
Figura 4 Sinapse. Terminações aferentes
Prancha 7.3 Cérebro, células neurogliais
Figura 1 Cérebro. Humano
Figura 2 Cérebro. Humano
Figura 3 Astrócitos. Impregnação por prata
Figura 4 Micróglia. Impregnação por prata

Prancha 7.4	Gânglios simpáticos, gânglios sensoriais
Figura 1	Gânglio simpático. Secção longitudinal
Figura 2	Gânglio simpático. Secção longitudinal
Figura 3	Gânglio sensorial. Secção longitudinal
Figura 4	Gânglio sensorial. Secção longitudinal
Prancha 7.5	Nervo periférico, plexo coroide
Figura 1A	Nervo periférico. Secção longitudinal
Figura 1B	Fibra nervosa mielinizada individualizada por divulsão
Figura 2	Nervo periférico. Secção longitudinal
Figura 3	Nervo periférico. Secção transversal
Figura 4	Plexo coroide
Prancha 7.6	Nervo periférico, microscopia eletrônica
Figura 1	Nervo periférico. Secção transversal
Prancha 7.7	Corpo celular de neurônio, microscopia eletrônica
Figura 1	Neurônio. Núcleo descendente lateral

O tecido nervoso é um dos quatro tipos básicos de tecidos do corpo e é especializado em receber informações do meio externo e do meio interno, integrálas, analisálas e comparálas com as experiências armazenadas e/ou respostas (reflexos) predeterminadas para selecionar e efetuar uma reação adequada.

A recepção das informações é função do componente sensorial do **sistema nervoso periférico (SNP).** O processo de integração, análise e resposta é feito pelo cérebro e **medula espinal** (ver Ilustração 7.1), que compõem o **sistema nervoso central (SNC)** com sua substância cinzenta e substância branca. A transmissão da resposta ao órgão efetor é função do componente motor do SNP.

Deve-se, portanto, considerar que o SNP é simplesmente uma extensão física do SNC, e a separação dos dois não representa uma dicotomia rígida.

Do ponto de vista funcional, o sistema nervoso também pode ser dividido em sistema nervoso somático e sistema nervoso autônomo. O **sistema nervoso somático** exerce controle consciente sobre as funções voluntárias, enquanto o **sistema nervoso autônomo** controla as funções involuntárias. O sistema nervoso autônomo é um sistema motor, que atua sobre o músculo liso, músculo cardíaco e algumas glândulas. Seus três componentes – **sistema nervoso simpático, parassimpático** e **entérico** – atuam de maneira harmônica para manter a homeostase:

- O sistema nervoso simpático prepara o corpo para ação em modo de “lutar ou fugir”
- O sistema parassimpático acalma o corpo e fornece a inervação secretora e motora para a maioria

das glândulas exócrinas

- O sistema nervoso entérico é um sistema relativamente independente, responsável pelo processo de digestão.

É interessante observar que o sistema nervoso entérico é muito grande e tem quase o mesmo número de neurônios que a medula espinal. As ações desse sistema são moduladas por nervos simpáticos e parassimpáticos do sistema nervoso autônomo.

O SNC é protegido por invólucros ósseos – crânio e coluna vertebral – e pelas **meninges,** uma bainha de tecido conjuntivo constituída de três camadas.

A meninge mais externa é a **dura-máter,** fibrosa e espessa; abaixo dela está a **aracnoide,** uma lâmina de tecido conjuntivo não vascular. A camada mais interna, a **pia-máter** é o revestimento vascularizado com contato mais íntimo com o SNC. O **líquido cerebroespinal** (também denominado líquido cefalorraquidiano, LCR) está localizado entre a aracnoide e a pia-máter.

Barreira hematoencefálica

A barreira seletiva que há entre o tecido nervoso do cérebro e as substâncias existentes no sangue é a **barreira hematoencefálica,** a qual é formada por junções de oclusão entre células endoteliais adjacentes que revestem os capilares contínuos, que passam pelo tecido nervoso.

Algumas substâncias (ou seja, O_2, H_2O, CO_2, pequenas substâncias lipossolúveis e alguns fármacos) podem penetrar a barreira; outras (incluindo glicose, algumas vitaminas, aminoácidos e fármacos, dentre outros) entram somente pelo **transporte mediado por receptor** e/ou **difusão facilitada.**

Alguns íons são transportados por **transporte ativo;** é possível que parte da neuróglia perivascular tenha um pequeno papel na manutenção da barreira hematoencefálica.

Neurônios

A unidade estrutural e funcional do sistema nervoso é o **neurônio,** uma célula altamente especializada para executar suas duas principais funções de irritabilidade e condutividade. Cada neurônio é composto de um **corpo celular (pericário)** e prolongamentos de vários comprimentos, conhecidos como **axônios** e **dendritos,** geralmente localizados em lados opostos do corpo celular (ver Ilustração 7.2). Cada neurônio contém apenas um único axônio; contudo, dependendo do número de dendritos de um neurônio, ele pode ser: **unipolar** (um único prolongamento, mas sem dendritos – raro em vertebrados, porém veja mais detalhes adiante); **bipolar** (um axônio e um dendrito); o mais comum, **multipolar** (um axônio e vários dendritos).

Existe uma categoria adicional, em que um único dendrito e o axônio se fundem durante o desenvolvimento embrionário, dando a falsa aparência de um neurônio unipolar e, por esse motivo, ele é conhecido como **neurônio pseudounipolar,** embora recentemente os neuroanatomistas tenham

passado a chamá-lo de **neurônio unipolar.**

Os neurônios também podem ser classificados de acordo com sua função. Os **neurônios sensoriais** recebem estímulos do ambiente interno ou externo e transmitem esses impulsos ao SNC para processamento. Os **interneurônios** atuam como conectores entre os neurônios em uma cadeia ou rede ou, muito frequentemente, entre neurônios sensoriais e motores no interior do SNC. Os **neurônios motores** conduzem os impulsos do SNC para as células-alvo (músculos, glândulas e outros neurônios).

As informações são transferidas de um neurônio para outro através de um delgado espaço ou fenda intercelular, a **sinapse.** Dependendo das regiões dos neurônios que participam na formação da sinapse, ela pode ser axodendrítica, axossomática, axoaxônica ou dendrodendrítica.

- A maioria das sinapses é axodendrítica e envolve uma das muitas **substâncias neurotransmissoras** (como a **acetilcolina),** que é liberada pelo axônio do primeiro neurônio na fenda sináptica
- A substância química desestabiliza momentaneamente a membrana plasmática do dendrito, e uma onda de despolarização passa ao longo do segundo neurônio, o que provoca a liberação de um neurotransmissor na porção terminal do seu axônio.

Esse tipo de sinapse química é uma **sinapse excitatória,** que resulta na transmissão de um impulso; a **sinapse inibitória** é o outro tipo, que pode parar a transmissão de um impulso ao estabilizar a membrana plasmática do segundo neurônio.

Potencial de repouso da membrana

A concentração normal de **K^+** é cerca de 20 vezes maior no interior da célula do que fora, enquanto a concentração de **Na^+** é 10 vezes maior fora da célula do que no interior. O **potencial de repouso** da membrana do neurônio é mantido por **canais de vazamento de potássio** na membrana plasmática.

Esses canais de vazamento de potássio estão sempre abertos, e, por meio deles, os íons de K^+ se difundem de dentro da célula para fora, assim estabelecendo uma **carga positiva no lado de fora** e uma **carga negativa (menos positiva) do lado de dentro** da membrana celular, com um diferencial total em torno de 40 a 100 mV.

Os íons de Na+ também atravessam esse canal, mas a uma taxa 100 vezes mais lenta que os íons de potássio.

Embora a maior parte do estabelecimento do potencial da membrana ocorra graças aos canais de vazamento de potássio, a ação da **bomba Na+-K^+** também contribui em certa extensão.

Potencial de ação

O **potencial de ação** é uma atividade elétrica em que as cargas se movem ao longo da superfície da membrana. É uma **resposta do tipo "tudo ou nada",** cuja duração e amplitude são constantes.

Alguns axônios são capazes de manter até 1.000 impulsos/segundo.

Um **potencial de ação** começa a ser gerado quando uma região da membrana plasmática é despolarizada. Quando o potencial de repouso diminui, é alcançado um **limiar,** os canais Na^+ dependentes de voltagem se abrem, Na^+ entra na célula e, em consequência, o **potencial de repouso é revertido,** de modo a tornar positivo o lado interno em relação ao lado negativo.

Em resposta a essa inversão do potencial de repouso, o canal de Na^+ se fecha e não pode ser aberto pelos próximos 1 a 2 ms (o **período refratário).**

A despolarização também provoca a **abertura** dos canais de K^+ regulados por voltagem (observe que eles são diferentes dos canais de vazamento de potássio), por meio dos quais os íons de potássio saem da célula, assim repolarizando a membrana e encerrando não apenas o período refratário do canal de Na^+, mas também o fechamento do canal de potássio regulado por voltagem.

O movimento dos íons de Na^+ que entram na célula provoca a despolarização da membrana celular que se desloca para a terminação axonal **(propagação ortodrômica).** Os íons de sódio, embora também se afastem em direção oposta **(propagação antidrômica),** não são capazes de afetar os canais de sódio na direção antidrômica, visto que esses canais estão no seu período refratário.

Junções mioneurais ou neuromusculares

Os neurônios também se comunicam por sinapses com células efetoras que não sejam neurônios. Um tipo especial de sinapse existente entre as células musculares esqueléticas e os neurônios é conhecido como junção mioneural. Em sua terminação, o axônio apresenta uma proeminência conhecida por várias denominações – **terminal axonal,** botão sináptico, botão terminal – que se aproxima, mas não entra em contato com o sarcolema da célula muscular.

Há um acúmulo de mitocôndrias, vesículas sinápticas e os elementos do retículo endoplasmático liso no terminal do axônio.

O axolema que participa da sinapse é conhecido como **membrana pré-sináptica,** enquanto a sua contrapartida no sarcolema é conhecida como **membrana pós-sináptica.** A membrana pré-sináptica tem **canais de sódio, canais de cálcio regulados por voltagem** e **proteínas carreadoras** para o cotransporte de Na^+ e colina. A membrana pós-sináptica tem receptores de acetilcolina, assim como discretas invaginações conhecidas como **pregas juncionais.**

A lâmina basal tem a enzima **acetilcolinesterase,** que também está associada à membrana pós-sináptica.

Quando o impulso chega ao botão sináptico, os canais de sódio se abrem, e a membrana pré-sináptica despolariza, resultando na abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem e na entrada de Ca^{2+} no botão sináptico.

A elevada concentração intracelular de cálcio faz com que as vesículas sinápticas (as quais contêm **acetilcolina,** proteoglicanos e ATP) sofram fusão com a membrana pré-sináptica e liberem seu conteúdo para o espaço da fenda sináptica. A fusão depende das moléculas receptoras tanto nas

vesículas quanto na membrana pré-sináptica.

Essas moléculas receptoras são conhecidas como **proteínas de ancoragem vesicular** e **proteínas de ancoragem da membrana pré-sináptica.**

Após o conteúdo da vesicular sináptica ser liberado, a extensão da membrana pré-sináptica é maior do que antes da fusão. O excesso de membrana será reciclado pela formação de vesículas revestidas de clatrina, assim mantendo a morfologia e a área adequada da superfície da membrana pré-sináptica.

A acetilcolina liberada na fenda sináptica se liga aos **receptores de acetilcolina** do sarcolema, abrindo os **canais de sódio,** o que resulta na entrada de sódio na célula muscular, despolarização da membrana pós-sináptica e subsequente desenvolvimento de um potencial de ação e contração da célula muscular.

A **acetilcolinesterase** da lâmina basal cliva a acetilcolina em **colina** e **acetato,** garantindo que uma única liberação da substância neurotransmissora não continue a gerar potenciais de ação em excesso.

A colina é devolvida ao botão sináptico pelas proteínas carreadoras, que são potencializadas por um gradiente de sódio. No botão sináptico, é combinada com o acetato ativado (originado nas mitocôndrias), uma reação catalisada pela **acetilcolina transferase,** resultando na formação da acetilcolina.

A acetilcolina recém-formada é transportada para as vesículas sinápticas em formação por meio de uma bomba acionada por prótons, uma proteína carreadora antiporte.

Substâncias neurotransmissoras

As **substâncias neurotransmissoras** (também chamadas simplesmente de neurotransmissores) são moléculas sinalizadoras (mensageiros químicos), que são liberadas na membrana pré-sináptica e produzem uma resposta ao se ligarem a receptores (proteínas integrais) da membrana pós-sináptica. Os neurotransmissores apresentam composição química variada e são classificados de acordo com sua constituição química, tais como colinérgicos, monoaminérgicos, peptidérgicos, não peptidérgicos, GABAérgicos, glutamatérgicos e glicinérgicos (Tabela 7.1).

Células de suporte

As células neurogliais (também denominadas células da neuróglia ou células da glia) atuam no metabolismo e na sustentação dos neurônios. Para evitar uma despolarização espontânea ou acidental da membrana celular do neurônio, células neurogliais especializadas dão uma cobertura física sobre toda sua superfície. No SNC, essas células são os **astrócitos** e **oligodendrócitos,** enquanto, no SNP, são as **células-satélites** e as **células de Schwann.**

A oligodendróglia e as células de Schwann são capazes de formar **bainhas de mielina** ao redor

dos axônios (Ilustração 7.2), que aumentam a velocidade de condução do impulso ao longo do axônio (Tabela 7.2). O espaço em que a bainha de mielina de uma célula de Schwann (ou oligodendrócito) termina e a próxima se inicia é chamado de **nódulo de Ranvier.**

Além disso, o SNC tem as células da **micróglia,** que são **macrófagos** derivados dos monócitos e **células ependimárias,** que revestem os ventrículos cerebrais e o canal central da medula espinal.

Nervos periféricos

Os **nervos periféricos** são compostos de numerosas fibras nervosas reunidas em vários fascículos (feixes); os feixes são revestidos por uma bainha espessa de tecido conjuntivo, o **epineuro** (ver Ilustração 7.1).

Cada fascículo dentro do **epineuro** é circundado por um **perineuro,** que consiste em uma camada externa de tecido conjuntivo e uma camada interna de células epitelioides achatadas.

Tabela 7.1 • Neurotransmissores comuns.

Neurotransmissor	Localização	Função
Acetilcolina	Junções mioneurais; todas sinapses parassimpáticas; sinapses simpáticas pré-ganglionares	Ativadora do músculo esquelético, nervos autônomos e funções cerebrais
Norepinefrina	Sinapses simpáticas pós-ganglionares	Intensificadora do débito cardíaco
Glutamato	SNC; pré-sináptico de sinapses sensoriais e córtex	Neurotransmissora excitatória mais comum do SNC
GABA	SNC	Neurotransmissora inibitória mais comum do SNC
Dopamina	SNC	Inibitória ou excitatória, de acordo com o receptor
Glicina	Tronco cerebral e medula espinal	Inibitória
Serotonina	SNC	Inibidora da dor; controle do humor; sono
Aspartato	SNC	Excitatória
Encefalinas	SNC	Analgésicas; inibem a transmissão da dor
Endorfinas	SNC	Analgésicas; inibem a transmissão da dor

Tabela 7.2 • Classificação das fibras nervosas e velocidades de condução.

Grupo de fibra	Diâmetro (µm)	Velocidade de condução (m/s)	Função

Fibras A – altamente mielinizadas	1 a 20	15 a 120	Alta velocidade – inervação motora de músculos esqueléticos A maioria dos sensoriais: dor, tato, propriocepção, temperatura
Fibras B – menos mielinizadas	1 a 3	3 a 15	Velocidade moderada – principalmente fibras aferentes viscerais, fibras pré-ganglionares para pericários de gânglios, nociceptividade, pressão
Fibras C – não mielinizadas	0,5 a 1,5	0,5 a 2	Velocidade lenta – fibras de dor crônica, fibras autonômicas pós-ganglionares

Cada fibra nervosa, com células de Schwann associadas a ela, tem sua própria delicada bainha de tecido conjuntivo, o **endoneuro,** cujos componentes incluem fibroblastos, ocasionalmente macrófagos e fibras colágenas e reticulares.

Alguns termos devem ser definidos para facilitar a compreensão do sistema nervoso. Um **gânglio** é um conjunto de corpos celulares de neurônios no SNP, enquanto um grupo semelhante de corpos celulares no SNC é chamado de **núcleo.** Um feixe de axônios percorrendo um trajeto no SNC é conhecido como **trato** (ou **fascículo** ou **coluna),** enquanto um feixe semelhante no SNP é chamado de **nervo periférico** (ou simplesmente nervo).



Considerações clínicas

Tumores neurogliais

Quase 50% dos tumores intracranianos surgem em virtude da proliferação das células da neuróglia. Alguns dos tumores da neuróglia, como o ***oligodendroglioma,*** são de gravidade moderada, enquanto outros, como o ***glioblastoma,*** formados por células neoplásicas derivadas dos astrócitos, são altamente invasivos e geralmente fatais.

Coreia de Huntington

A coreia de Huntington é uma condição hereditária que se torna evidente na faixa de 30 a 40 anos de idade. Inicialmente, esse quadro afeta apenas as articulações; no entanto, posteriormente, é responsável por disfunção motora e demência. Acredita-se que ela seja causada pela perda de neurônios do SNC que produzem o neurotransmissor **GABA** (**ácido gama-aminobutírico**). É possível que o surgimento da demência esteja relacionado com a perda das células secretoras de acetilcolina.

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson está relacionada com a perda do neurotransmissor **dopamina** no cérebro. Trata-se de uma doença incapacitante, que provoca rigidez muscular, tremores, movimentos lentos e progressiva dificuldade de movimento voluntário.

Circunvenção terapêutica da barreira hematoencefálica

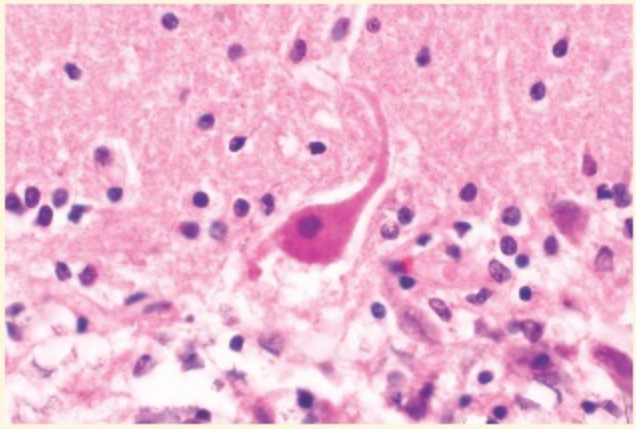
A natureza seletiva da barreira hematoencefálica evita que alguns fármacos e neurotransmissores carreados pela corrente sanguínea entrem no SNC. A perfusão de **manitol** na corrente sanguínea muda a permeabilidade capilar ao alterar as junções estreitas, possibilitando, dessa maneira, a administração de fármacos. Outros fármacos podem ser ligados a anticorpos desenvolvidos contra os **receptores de transferrina** localizados na face luminal das membranas plasmáticas dessas células endoteliais, que então tornam possível o transporte dos fármacos para o SNC.

Síndrome de Guillain-Barré

A síndrome de Guillain-Barré é um tipo de doença autoimune, que provoca fraqueza progressiva com possível paralisia das extremidades e, em alguns casos, até dos músculos respiratórios e faciais. Muitas vezes, essa doença desmielinizante está associada a uma infecção respiratória ou gastrintestinal recente; a fraqueza muscular alcança seu ponto máximo dentro de 3 semanas após o início dos sintomas e 5% das pessoas afetadas morrem. A identificação precoce da doença é fundamental para a recuperação completa (ou quase completa).

Lesão isquêmica

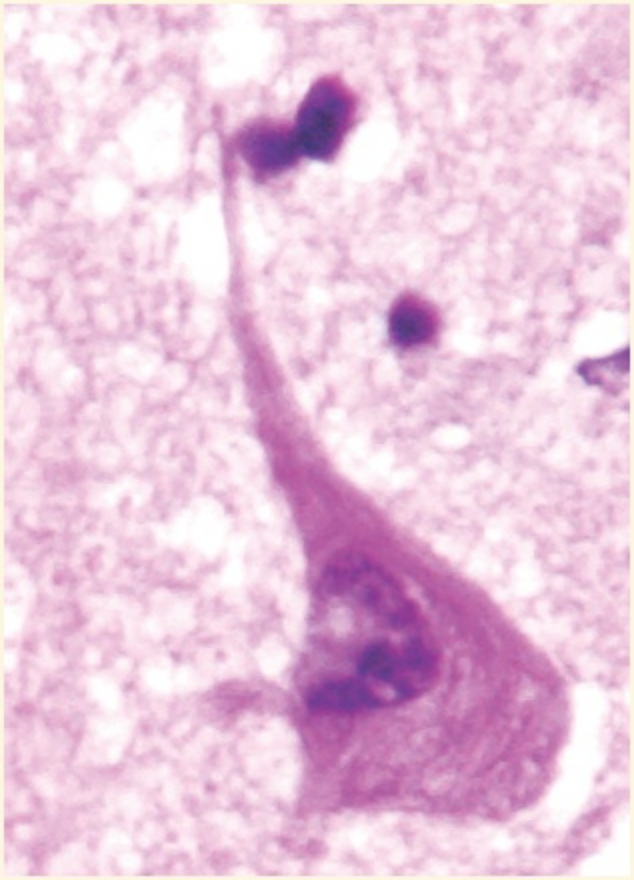
A **isquemia** – a redução do suprimento de sangue para um órgão, como o cérebro – resulta em hipoxia e subsequente morte celular. A causa da isquemia pode ser um bloqueio de vaso sanguíneo que nutre determinada área, ou de outro vaso mais distante, cuja responsabilidade seja suprir o fluxo sanguíneo aos vasos em questão. Outras causas da diminuição do suprimento de sangue podem ser pressão sanguínea baixa, insuficiência cardíaca, lesão acidental de um vaso, assim como muitos outros fatores. A isquemia do cérebro é evidenciada pela existência de neurônios necróticos (diferentes de neurônios apoptóticos), cujo citoplasma é altamente eosinófilo. Os neurônios necróticos são conhecidos como **neurônios vermelhos.**



Esta célula de Purkinje do cerebelo de um paciente apresenta alto grau de eosinofilia e é considerada como sendo um neurônio vermelho. A existência de tais células indica que o paciente apresenta lesão isquêmica em uma região do cerebelo. Observe que o tamanho da célula é reduzido, seu núcleo é picnótico e o nucléolo não está evidente. Se esta célula tivesse morrido em consequência de um evento apoptótico, seu citoplasma seria basófilo. (Reimpressa com permissão de Mills SE, ed. Histology for Pathologists, 3rd ed., Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. p. 287.)

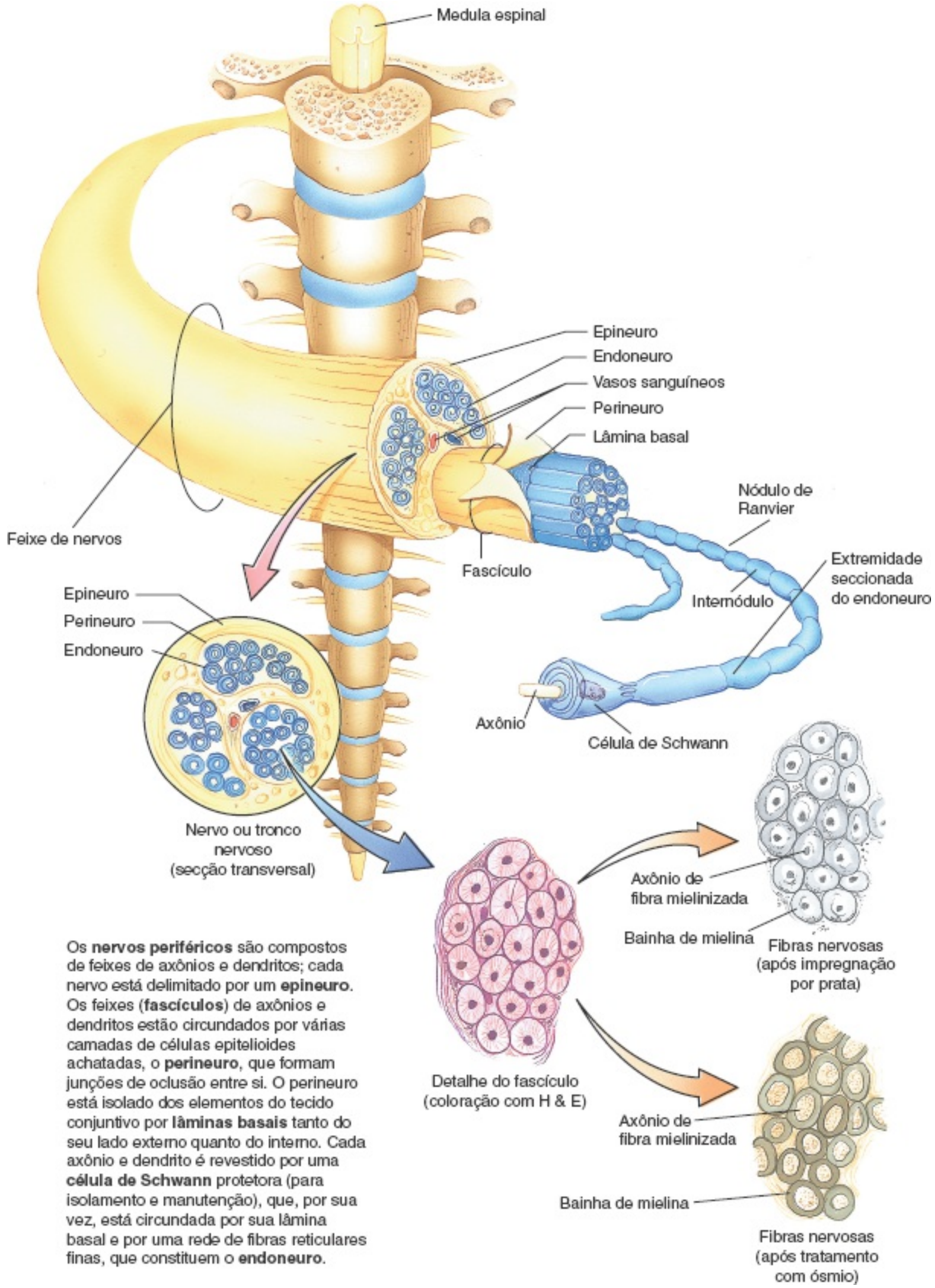
Doença de Alzheimer

A **doença de Alzheimer** é um dos tipos mais comuns de demência e afeta aproximadamente 5 milhões de pessoas nos EUA e mais de 30 milhões no mundo. Essa doença devastadora começa, em média, aos 65 anos, mas pode afetar pessoas mais jovens. Muitas vezes, seu início precoce é confundido com sintomas de estresse ou "episódios de velhice"; no entanto, ela progride ao incluir a incapacidade para lembrar-se de informações recém-adquiridas. Os sintomas adicionais surgem à medida que a doença continua a progredir, ou seja, mudanças de personalidade – comportamento mais hostil e irritável – acompanhada de confusão e dificuldade para falar. Além disso, o paciente não é capaz de lembrar-se de pessoas conhecidas e de informações gerais recentes; torna-se incapaz de cuidar das necessidades corporais, resultando em imobilidade e perda muscular. Pessoas diagnosticadas com doença de Alzheimer geralmente morrem dentro de 7 a 10 anos. Embora a causa da doença seja desconhecida, foi sugerido que a função do neurônio seja interferida pela existência de emaranhados de neurofibrilas dentro de neurônios, formados pela coalescência de proteínas tau modificadas e o depósito de proteína semelhante à beta-amiloide.



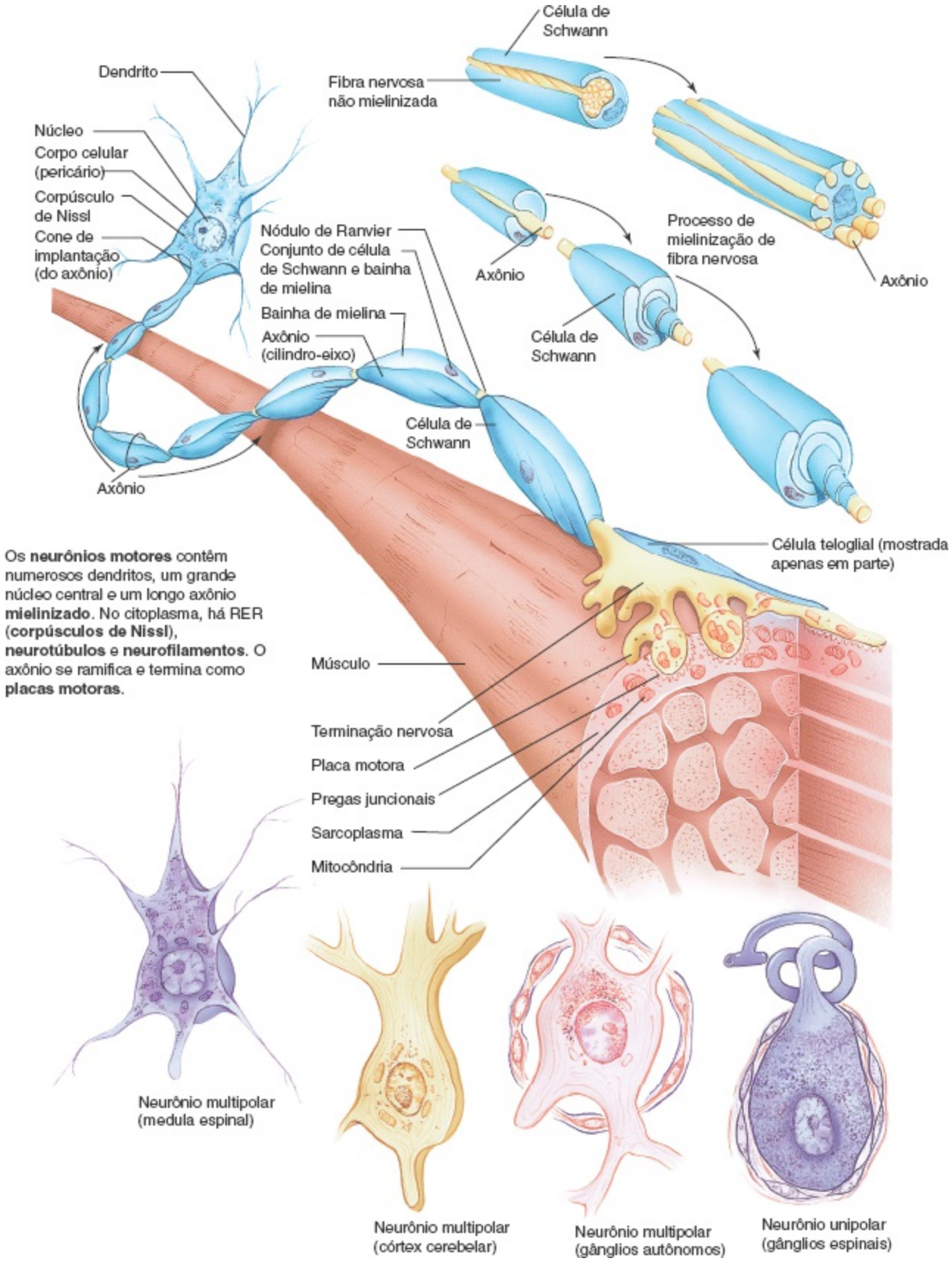
O neurônio representado nestas fotomicrografias é de um paciente que morreu de doença de Alzheimer. Observe os emaranhados neurofibrilares no seu citoplasma. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 441.)

Ilustração 7.1 • Morfologia do nervo espinal



Os **nervos periféricos** são compostos de feixes de axônios e dendritos; cada nervo está delimitado por um **epineuro**. Os feixes (**fascículos**) de axônios e dendritos estão circundados por várias camadas de células epitelioides achatadas, o **perineuro**, que formam junções de oclusão entre si. O perineuro está isolado dos elementos do tecido conjuntivo por **lâminas basais** tanto do seu lado externo quanto do interno. Cada axônio e dendrito é revestido por uma **célula de Schwann** protetora (para isolamento e manutenção), que, por sua vez, está circundada por sua lâmina basal e por uma rede de fibras reticulares finas, que constituem o **endoneuro**.

Ilustração 7.2 • Neurônios e junções mioneurais



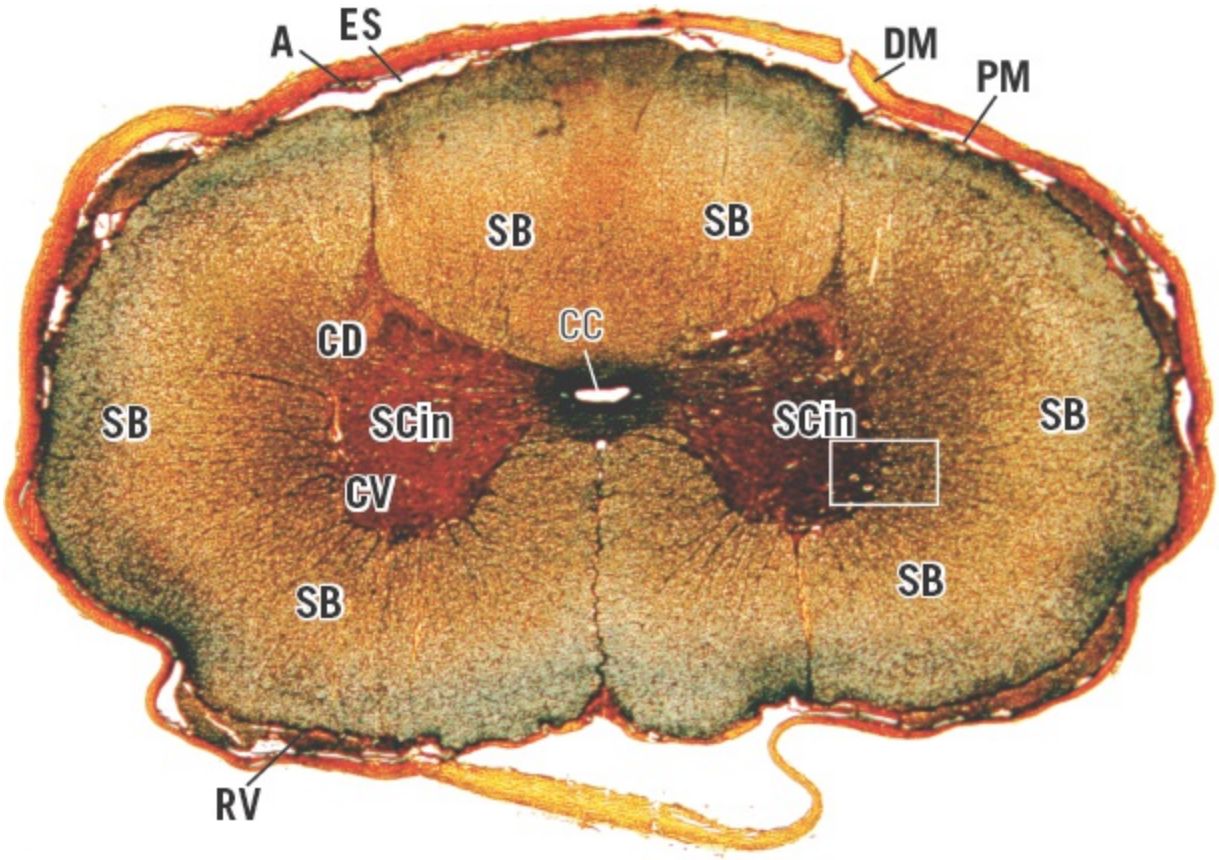


Figura 1 Medula espinal. Secção transversal. Gato. Impregnação por prata. Secção de parafina. 21x.

A medula espinal tem um revestimento de proteção formado por três camadas de meninges. A camada fibrosa mais externa, a **dura-máter** (DM), é circundada pela gordura epidural, ausente nesta fotomicrografia. Abaixo da dura-máter está a **aracnoide** (A) com seu **espaço subaracnoide** (ES), que está intimamente apoiado na camada mais interna das meninges, a **pia-máter** (PM) bastante vascularizada. A medula espinal está organizada em **substância branca** (SB) e **substância cinzenta** (SCin). A primeira localiza-se na periferia, não contém corpos celulares de neurônios, é composta de fibras nervosas (em sua maioria mielinizadas) que ascendem e descendem pela medula; no entanto, apresenta células pertencentes somente à categoria de células da glia. A substância cinzenta, situada centralmente, contém corpos celulares de neurônios, assim como as porções iniciais e terminais de seus prolongamentos, muitos dos quais não estão mielinizados. Esses prolongamentos das células nervosas e os das várias células da glia formam uma rede entrelaçada, chamada de neurópilo. A substância cinzenta é subdividida em várias regiões: o **corno dorsal** (CD) (ou corno posterior), o **corno ventral** (CV) (ou corno anterior) e a **comissura cinzenta.** O **canal central** (CC) da medula espinal passa pela comissura cinzenta, dividindo-a nas regiões dorsal e ventral. Os prolongamentos dos neurônios saem e entram da medula, respectivamente, pelas **raízes ventrais** (RV) e raízes dorsais. Uma região semelhante à *área em destaque* está representada na Figura 2.

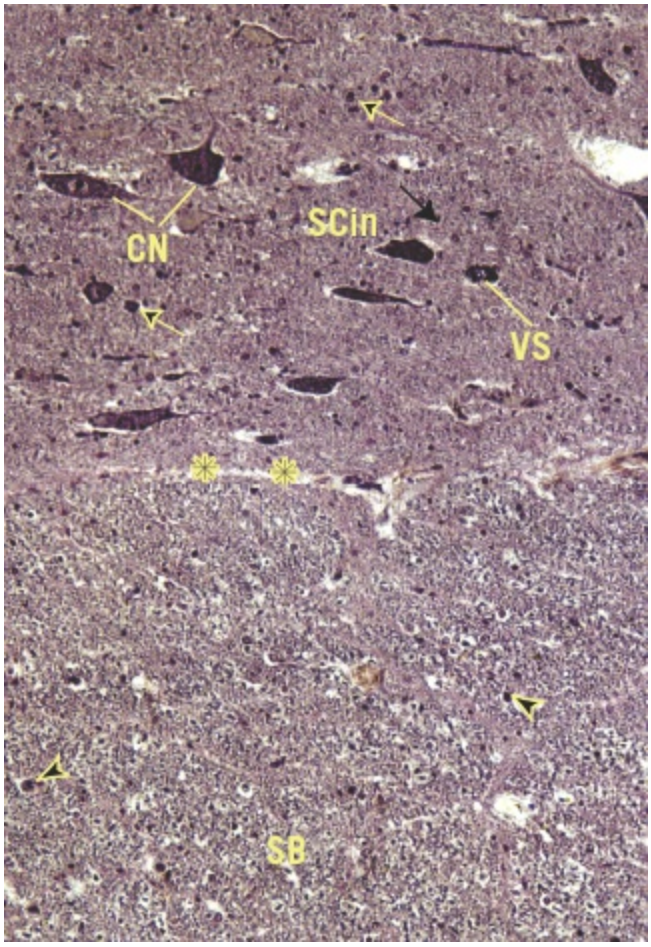


Figura 2 Medula espinal. Secção transversal. Substância branca e cinzenta. Humano. Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia representa a *área em destaque* na Figura 1. Observe que está bem evidente a interface entre a **substância branca** (SB) e a **substância cinzenta** (SCin) (*asteriscos*). Os vários núcleos (*pontas de seta*) existentes na substância branca pertencem a diversos tipos de células da neuróglia, que dão suporte aos axônios e dendritos que sobem e descem pela medula espinal. Os grandes **corpos celulares dos neurônios** (CN) no corno ventral da substância cinzenta têm núcleos com aspecto vesiculoso e nucléolos densos e escuros. Os **vasos sanguíneos** (VS), que penetram profundamente na substância cinzenta, são circundados por prolongamentos das células neurogliais, formando a barreira hematoencefálica, não visível nesta fotomicrografia. Os pequenos núcleos (*setas*) na substância cinzenta pertencem às células neurogliais, cujo citoplasma e prolongamentos celulares não estão evidentes.

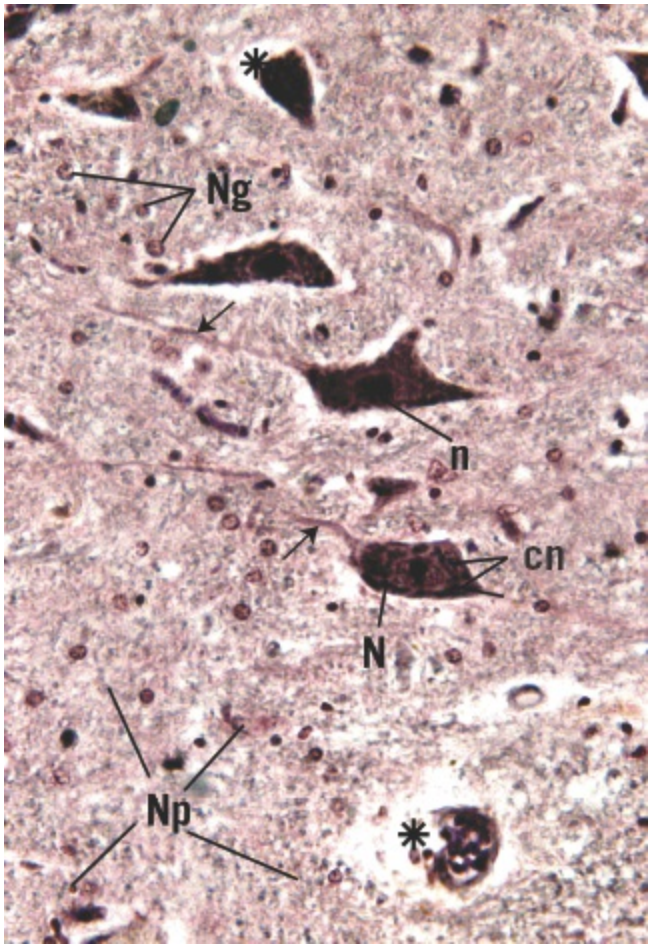
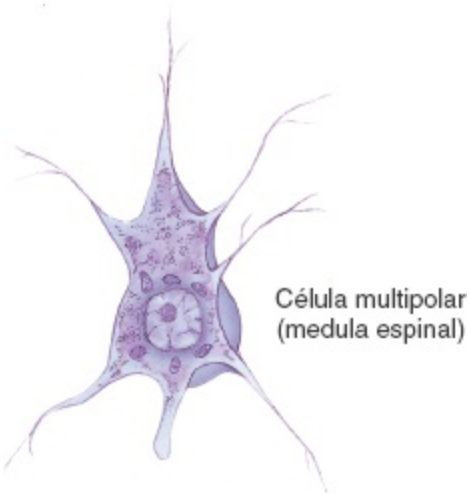


Figura 3 Medula espinal. Secção transversal. Corno ventral. Humano. Secção de parafina. 270x.

Os neurônios multipolares e seus vários prolongamentos (*setas*) estão bem evidentes nesta fotomicrografia do corno ventral. Observe o grande **núcleo** (N) e o **nucléolo** (n) denso, ambos característicos de neurônios; note os grumos de substância basófila, os **corpúsculos de Nissl** (cn), que a microscopia eletrônica demonstrou ser o retículo endoplasmático rugoso. Os pequenos núcleos pertencem às várias **células da neuróglia** (Ng), que, junto com seus prolongamentos e os dos neurônios, compõem o **neurópilo** (Np), o qual é visto como o material de fundo da substância cinzenta. Os espaços claros (*asteriscos*) em torno do corpo celular e dos vasos sanguíneos se devem à retração dos tecidos durante seu processamento.



Legenda	
A	Aracnoide

cc	Canal central
CD	Corno dorsal
cn	Corpúsculo de Nissl
CN	Corpo celular de neurônio (pericário)
CV	Corno ventral
DM	Dura-máter
ES	Espaço subaracnoide
n	Nucléolo
N	Núcleo
Ng	Célula da neuróglia
NP	Neurópilo
PM	Pia-máter
RV	Raiz ventral
SB	Substância branca
SCin	Substância cinzenta
vs	Vaso sanguíneo

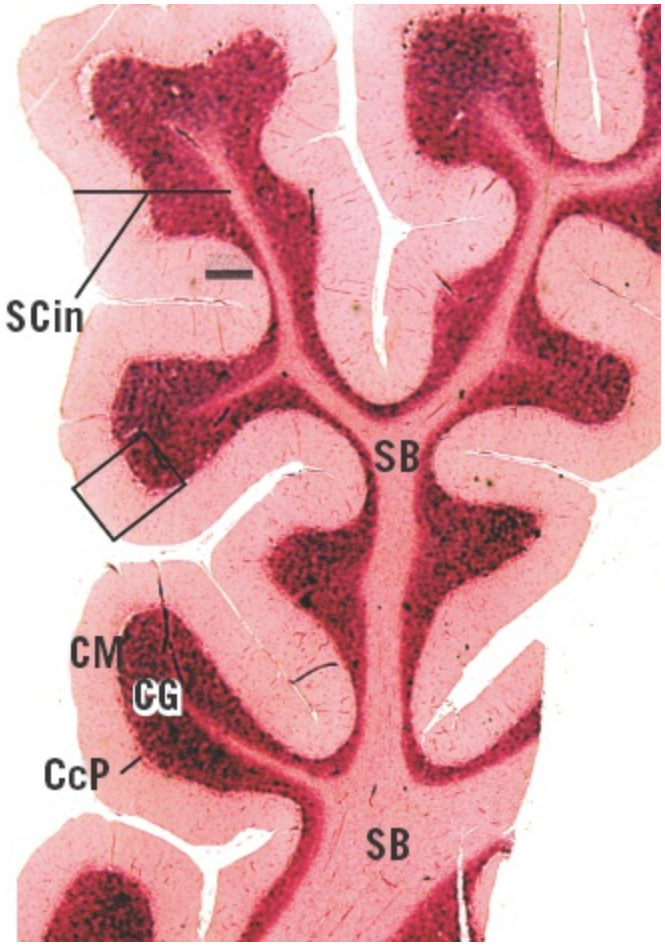


Figura 1 Cerebelo. Humano. Secção de parafina. 14x.

O cerebelo, ao contrário da medula espinal, apresenta uma região central de **substância branca** (SB), sendo que a **substância cinzenta** (SCin) localiza-se na superfície. Embora seja difícil visualizar com detalhes nesta fotomicrografia de baixa resolução, a substância cinzenta pode ser subdividida em três camadas: **camada molecular** (CM) externa, **camada de células de Purkinje** (CcP) intermediária e **camada granulosa** (CG) interna. O aspecto menos denso da camada molecular se deve à distribuição esparsa dos corpos celulares de seus neurônios, enquanto a camada granulosa é mais escura graças ao grande número de núcleos de coloração escura, densamente empacotados. Uma região semelhante à *área em destaque* está representada na Figura 2.

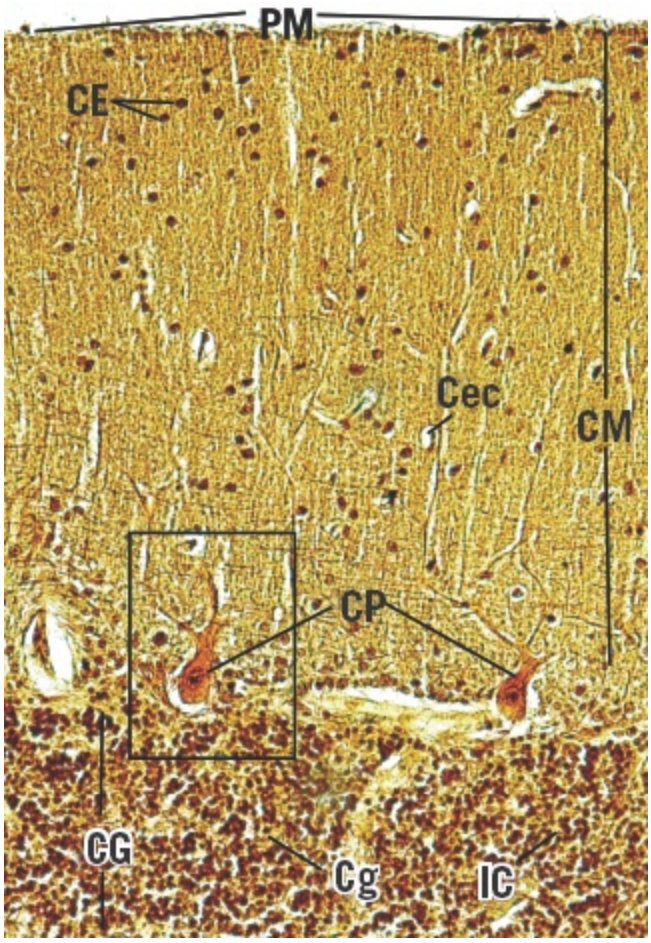


Figura 2 Cerebelo. Humano. Secção de parafina. 132x.

Esta imagem é uma ampliação da *área em destaque* na Figura 2. A **camada granulosa** (CG) do cerebelo é composta de dois tipos celulares, **células granulosas** (Cg) menores e **células de Golgi tipo II** (G2) maiores. A **célula de Purkinje** (CP) em formato de frasco arredondado contém um grande **núcleo** (N) e uma **árvore dendrítica** (D). Os núcleos de várias **células em cesta** (Cec) da **camada molecular** (CM), assim como as **fibras não mielinizadas** (FN) das células granulosas, estão bem definidos nesta fotomicrografia. Essas fibras estabelecem contato sináptico (*setas*) com os prolongamentos dendríticos das células de Purkinje. *Detalhe.* **Astrócito. Cerebelo humano. Método de Golgi. Secção de parafina. 132x.** Observe os numerosos prolongamentos deste **astrócito fibroso** (AF) na substância branca do cerebelo.

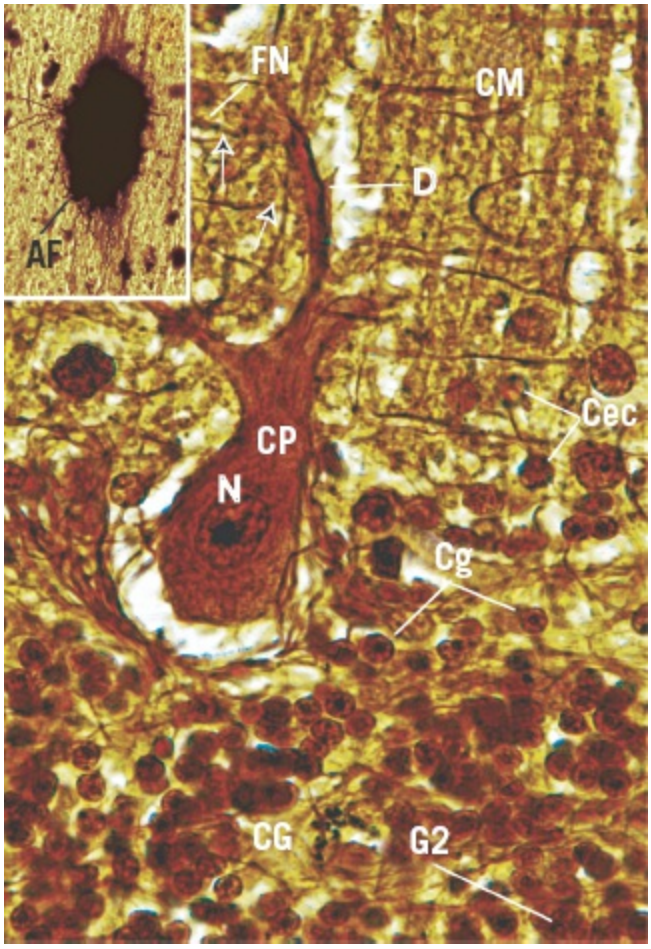


Figura 3 **Célula de Purkinje. Cerebelo humano. Secção de parafina. 540x.**

Esta fotomicrografia foi tirada de uma região semelhante à *área em destaque* na Figura 1. A **camada granulosa** (CG) é constituída de **células granulosas** (Cg) dispostas densamente que, à primeira vista, lembram os linfócitos em virtude dos seus núcleos escuros, circulares. Entre essas células, estão entremeados os espaços claros chamados glomérulos ou **ilhotas cerebelares** (IC), em que há sinapses entre os axônios que vêm de fora do cerebelo e os dendritos das células granulosas. As **células de Purkinje** (CP) enviam seus axônios para a camada granulosa e seus dendritos se ramificam na **camada molecular** (CM). Essa camada também contém fibras não mielinizadas, originadas na camada granulosa, assim como dois tipos de células, as **células em cesta** (Cec) e as **células estreladas** (CE) mais superficiais. A superfície do cerebelo é revestida pela **pia-máter** (PM), muito pouco evidente nesta fotomicrografia. A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 3.

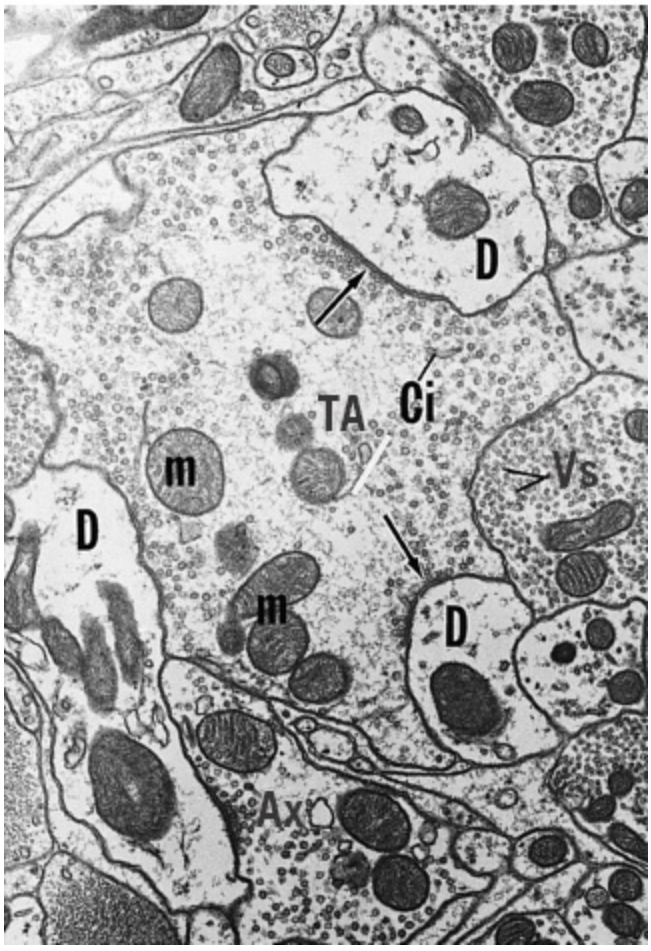
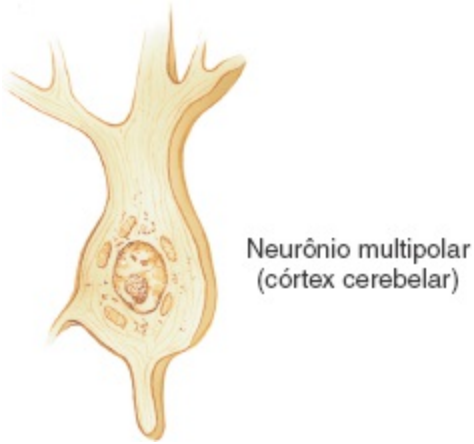


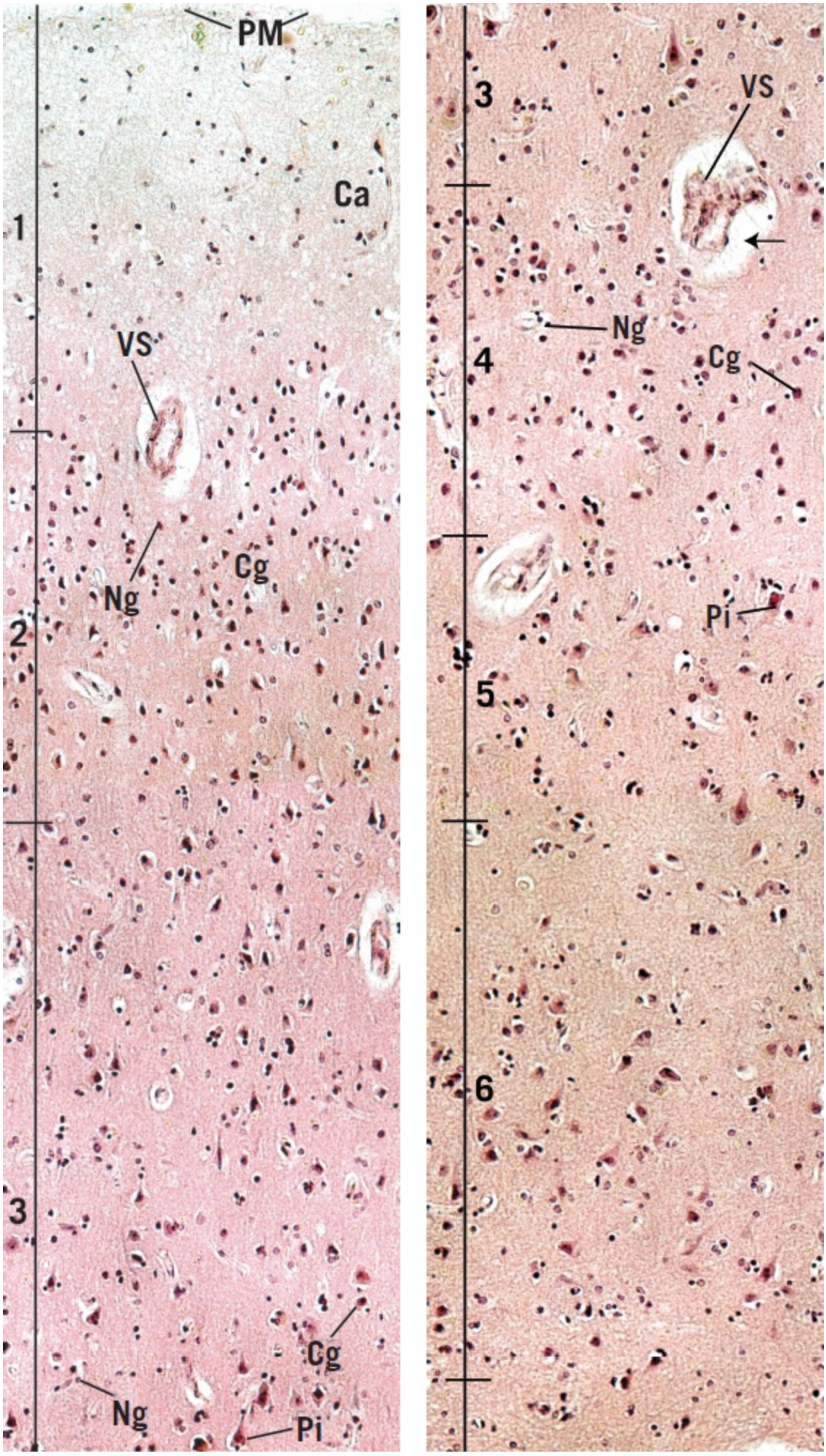
Figura 4 Sinapse. Terminações aferentes. Microscopia eletrônica. 16.200x.

No núcleo descendente lateral do quinto nervo craniano, é possível observar uma **terminação aferente** (TA) **primária** que está formando múltiplas sinapses com **dendritos** (D) e **axônios** (Ax). Observe a existência de **vesículas sinápticas** (Vs) nas terminações pós-sinápticas do axônio, assim como o espessamento da membrana da terminação aferente primária (*setas*). Essa terminação também contém **mitocôndrias** (m) e **cisternas** (Ci) para as vesículas sinápticas. (De Meszler RM. Fine structure and organization of the infrared receptor relays: lateral descending nucleus of V in Boidae and nucleus reticularis caloris in the rattlesnake. *J Comp Neurol* 1983; 220:299-309.)



Legenda	
AF	Astrócito fibroso
Ax	Axônio

CcP	Camada de células de Purkinje
CE	Célula estrelada
Cec	Célula em cesta
Cg	Célula granulosa
CG	Camada granulosa
Ci	Cisterna
CM	Camada molecular
CP	Célula de Purkinje
D	Dendrito
FN	Fibra não mielinizada
G2	Célula de Golgi tipo II
IC	Ilhota cerebelar
m	Mitocôndria
N	Núcleo
PM	Pia-máter
SB	Substância branca
SCin	Substância cinzenta
TA	Terminação aferente primária
Vs	Vesícula sináptica


PM
Ca
1
VS
Ng
Cg
2
3
Cg
Ng
Pi
3
VS
Ng
4
Cg
Pi
5
6

Figuras 1 e 2 Cérebro. Humano. Secção de parafina. 132x.

Estas figuras de pequeno aumento são uma montagem do córtex cerebral humano inteiro e parte da **substância branca** (SB) subjacente. Observe que os numerosos **vasos sanguíneos** (VS) que penetram no córtex estão circundados por uma área clara (*seta*) causada por retração tecidual durante o processamento histológico. As seis camadas do córtex não estão definidas com precisão, mas seus limites aproximados estão indicados por traços horizontais. A **pia-máter** (PM) que cobre a superfície do córtex é bastante vascularizada e fornece vasos sanguíneos de grande calibre, assim como **capilares** (Ca) que penetram no cérebro. A primeira camada do córtex é conhecida como **camada molecular** (1), que contém numerosas fibras e poucos corpos celulares de neurônios e, neste aumento, é difícil distinguilos das células neurogliais. A segunda, a **camada granular externa** (2), é composta de pequenas **células granulares** (Cg), assim como muitas **células da neuróglia** (Ng). A terceira camada é conhecida como **camada piramidal externa** (3), que é a mais espessa nesta secção do córtex cerebral. Ela contém as **células piramidais** (Pi) e algumas **células granulares** (Cg), assim como numerosas **células da neuróglia** (Ng) entremeadas entre os pericários e as fibras nervosas. A quarta camada, a **camada granular interna** (4), é uma banda relativamente estreita, cuja população celular consiste principalmente em pequenas **células granulares** (Cg) não muito numerosas e **células da neuróglia** (Ng), existentes em todos os locais do SNC. A **camada piramidal interna** (5) contém **células piramidais** (Pi) médias e grandes, assim como as **células da neuróglia** (Ng), cujos núcleos aparecem como pequenos pontos. Embora não esteja evidente nesta preparação, as fibras nervosas da banda interna de Baillarger passam horizontalmente através dessa camada, enquanto as fibras da banda externa de Baillarger atravessam a camada granular interna. A camada mais profunda do córtex cerebral é a **camada multiforme** (6), que dispõe de células de vários formatos, muitas das quais são fusiformes. As células neurogliais e as células de Martinotti também estão nessa camada, mas não podem ser diferenciadas umas das outras neste aumento. A **substância branca** (SB) aparece muito celular, graças aos núcleos das numerosas células neurogliais que sustentam os prolongamentos celulares que entram e saem do córtex.

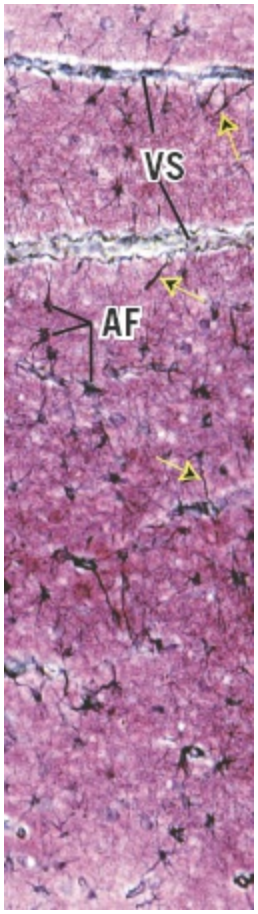


Figura 3 Astrócitos. Impregnação por prata. Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia mostra o aspecto emaranhado da substância branca do cérebro, resultante do entrelaçamento dos inúmeros prolongamentos de células nervosas e das células glia. Observe também os dois **vasos sanguíneos** (VS) passando horizontalmente pelo campo. Os longos prolongamentos dos **astrócitos fibrosos** (AF) alcançam os vasos sanguíneos (*setas*) e auxiliam na formação da

barreira hematoencefálica.

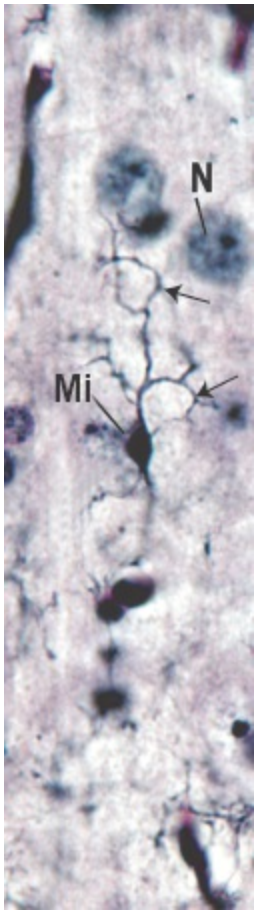


Figura 4 Micróglia. Impregnação por prata. Secção de parafina. 540x.

Esta fotomicrografia é uma secção do córtex cerebral, mostrando os **núcleos** (N) dos neurônios, assim como a **micróglia** (Mi). Observe que as células da micróglia são muito pequenas e apresentam numerosos prolongamentos celulares (*setas*).

Legenda	
1	Camada molecular
2	Camada granular externa
3	Camada piramidal externa
4	Camada granular interna
5	Camada piramidal interna
6	Camada multiforme
AF	Astrócito fibroso
Ca	Capilar
Cg	Célula granular
Mi	Célula da micróglia

N	Núcleo
Ng	Célula da neuróglia
Pi	Célula piramidal
PM	Pia-máter
SB	Substância branca
VS	Vaso sanguíneo

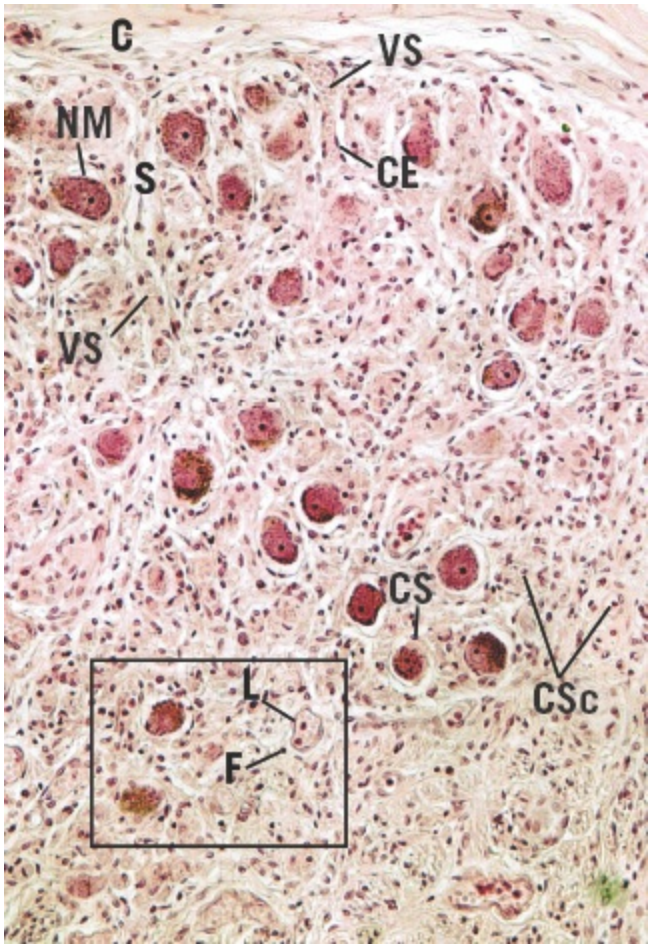


Figura 1 Gânglio simpático. Secção longitudinal. Secção de parafina. 132x.

Os gânglios simpáticos são estruturas que recebem axônios dos neurônios pré-ganglionares, cujo corpo celular está no interior do SNC. Por sua vez, no interior do gânglio, estão os corpos celulares dos neurônios ganglionares, com os quais os axônios da célula pré-ganglionar fazem a sinapse. Esses gânglios estão revestidos por tecido conjuntivo denso, a **cápsula** (C) que envia **septos** (S) contendo **vasos sanguíneos** (VS) para o interior do gânglio. A disposição dos corpos celulares dos **neurônios multipolares** (NM) dentro do gânglio parece ser aleatória; essa estrutura muito vascularizada apresenta vários núcleos que pertencem às **células endoteliais** (CE), **leucócitos** (L) intravasculares, **fibroblastos** (F), **células de Schwann** (CSc) e **células-satélites** (CS) (às vezes, também denominadas células capsulares), que circundam os corpos celulares das células nervosas. Uma região semelhante à *área em destaque* é apresentada na Figura 2.

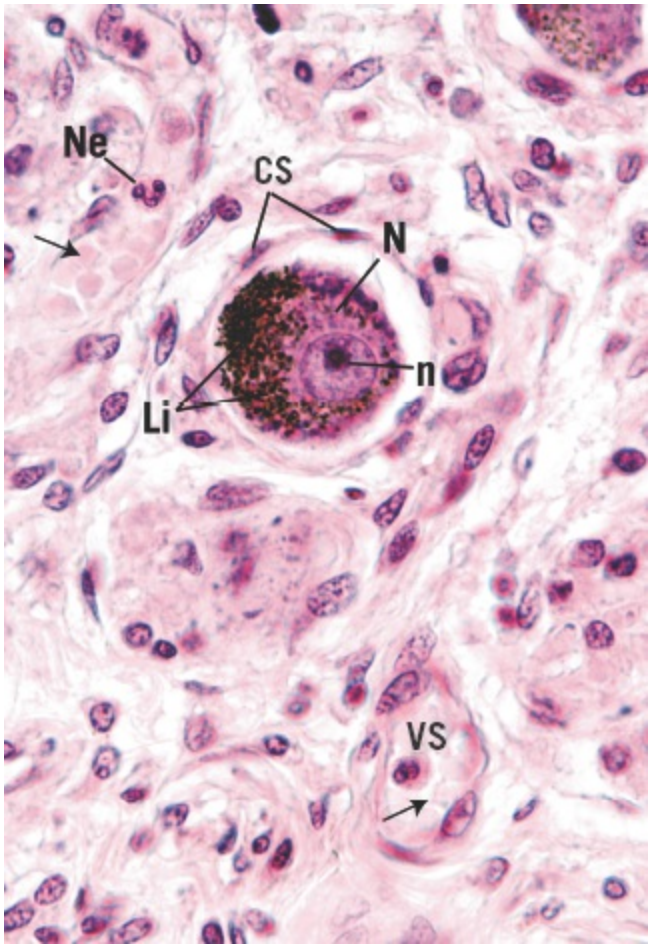


Figura 2 Gânglio simpático. Secção longitudinal. Secção de parafina. 540x.

Esta fotomicrografia apresenta a ampliação de uma área parecida com a que está *em destaque* na Figura 1. Embora os neurônios do gânglio simpático sejam multipolares, seus prolongamentos não estão evidentes neste espécimen corado com hematoxilina e eosina. O **núcleo** (N), com seu **nucléolo** (n) proeminente, está bastante visível; o citoplasma contém grânulos de **lipofuscina** (Li), um pigmento amarelado muito comum nos neurônios de idosos. O espaço claro entre o corpo celular e as **células-satélites** (CS) é devido à retração do tecido por artefato de técnica. Observe os vários **vasos sanguíneos** (VS) contendo hemácias (*setas*) e um **neutrófilo** (Ne).

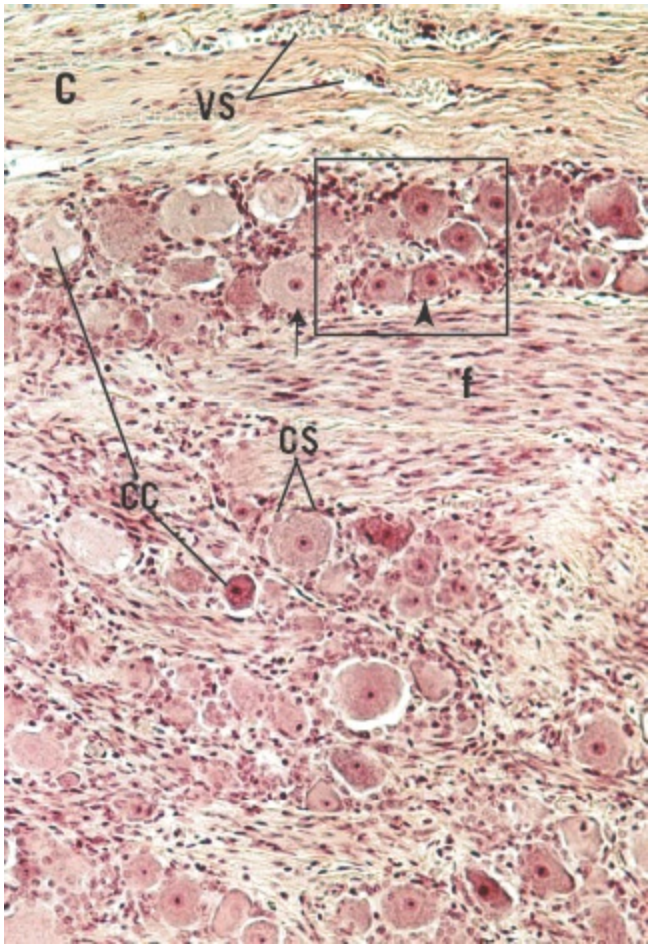


Figura 3 Gânglio sensorial. Secção longitudinal. Humano. Secção de parafina. 132x.

O gânglio da raiz dorsal é um bom exemplo de gânglio sensitivo; ele contém uma **cápsula** (C) de tecido conjuntivo com vários vasos sanguíneos (VS), a qual também reveste a raiz dorsal. Os neurônios sensitivos do gânglio da raiz dorsal são do tipo pseudounipolar e seu **corpo celular** (CC) é esférico. As **fibras nervosas** (f), muitas das quais são mielinizadas, se alternam com filas de corpos celulares. Observe que alguns corpos celulares são grandes (*seta*), enquanto outros corpos celulares são pequenos (*ponta de seta*). Cada corpo celular é circundado por **células-satélites** (CS), derivadas do neuroectoderma. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 4.

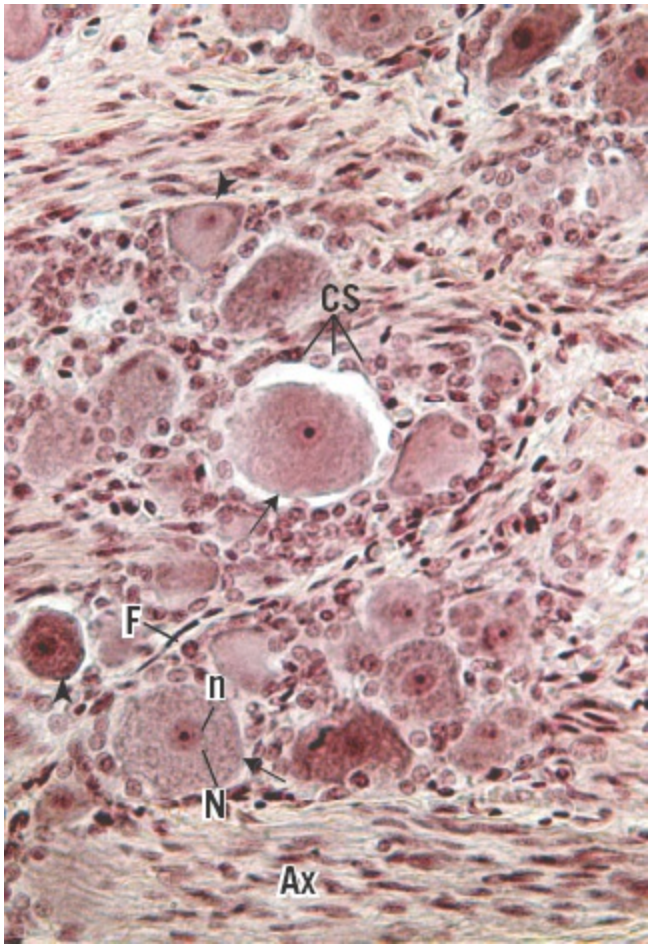
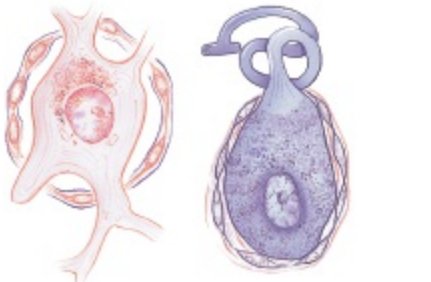


Figura 4 Gânglio sensorial. Secção longitudinal. Humano. Secção de parafina. 270x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma área parecida com a que está *em destaque* na Figura 3. Os corpos celulares esféricos mostram **núcleos** (N) centrais e **nucléolos** (n). Observe corpos celulares pequenos (*pontas de seta*) e grandes (*setas*); seus núcleos nem sempre estão no plano de corte. Hematoxilina e eosina coram os corpos celulares em rosa, de maneira quase homogênea, de modo que organelas como a substância de Nissl não fiquem visíveis. No entanto, os núcleos e o citoplasma das **células-satélites** (CS) estão evidentes. Além disso, os núcleos pequenos, alongados e densamente corados dos **fibroblastos** (F) também circundam os corpos celulares, mais afastados das células-satélites. Os **axônios** (Ax) das fibras nervosas mielinizadas pertencem aos grandes neurônios pseudounipolares.



Legenda	
Ax	Axônio
C	Cápsula

CC	Corpo celular
CE	Célula endotelial
CS	Célula-satélite
CSc	Célula de Schwann
f	Fibra nervosa
F	Fibroblasto
L	Leucócito
Li	Lipofuscina
n	Nucléolo
N	Núcleo
Ne	Neutrófilo
NM	Neurônio multipolar
S	Septo
VS	Vaso sanguíneo

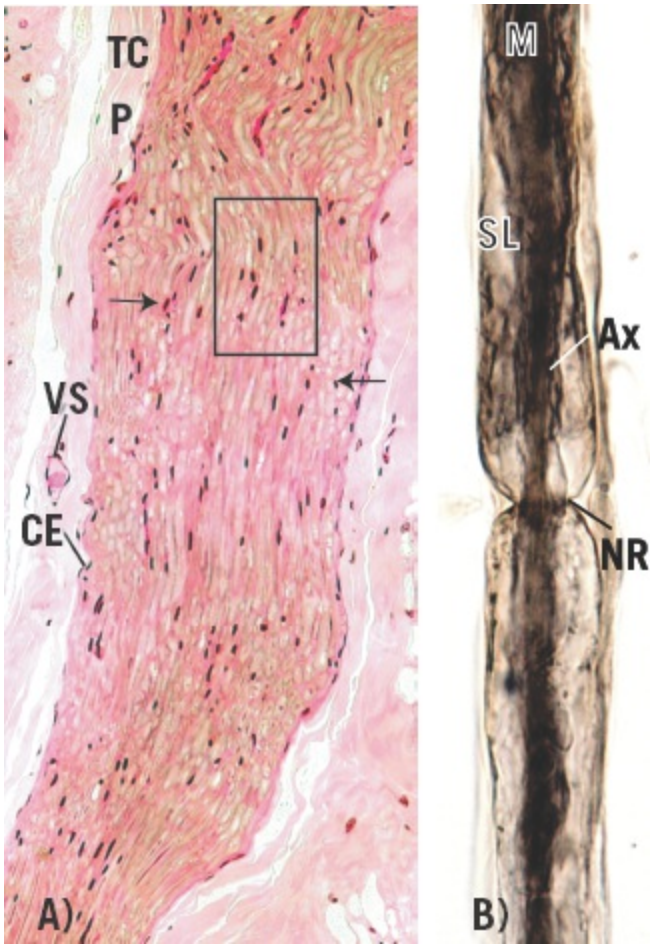


Figura 1A Nervo periférico. Secção longitudinal. Macaco. Secção em resina plástica. 132x.

O fascículo do nervo periférico apresentado nesta fotomicrografia está revestido pelo seu **perineuro** (P), composto de uma camada de **tecido conjuntivo** (TC) externo e uma camada interna de **células epitelioides** (CE) achatadas. O perineuro conduz pequenos **vasos sanguíneos** (VS), que são ramificações de vasos maiores localizados no epineuro que circunda toda a estrutura, o qual é composto de tecido conjuntivo denso contendo numerosas células adiposas. O nervo periférico é constituído de numerosas fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas. Uma imagem de fibra mielinizada está apresentada na **Figura 1B.** Os núcleos escuros (*setas*) dentro do fascículo nervoso pertencem às células de Schwann e células do endoneuro. Uma região semelhante à *área em destaque* é apresentada na Figura 2.

Figura 1B Fibra nervosa mielinizada individualizada por divulsão. Vista longitudinal. 540x.

Esta fibra nervosa mielinizada individualizada mostra seu **axônio** (Ax) e a rede de neuroqueratina – o remanescente da **mielina** (M) dissolvida após a preparação. Observe o **nódulo de Ranvier** (NR), a região em que duas células de Schwann se encontram. Neste ponto, no qual o axônio não está coberto pela mielina, ocorre a condução saltatória dos impulsos. Observe que as **incisuras de Schmidt-Lanterman** (SL) estão muito evidentes; são locais em que o citoplasma das células de Schwann ficou preso pela bainha de mielina.

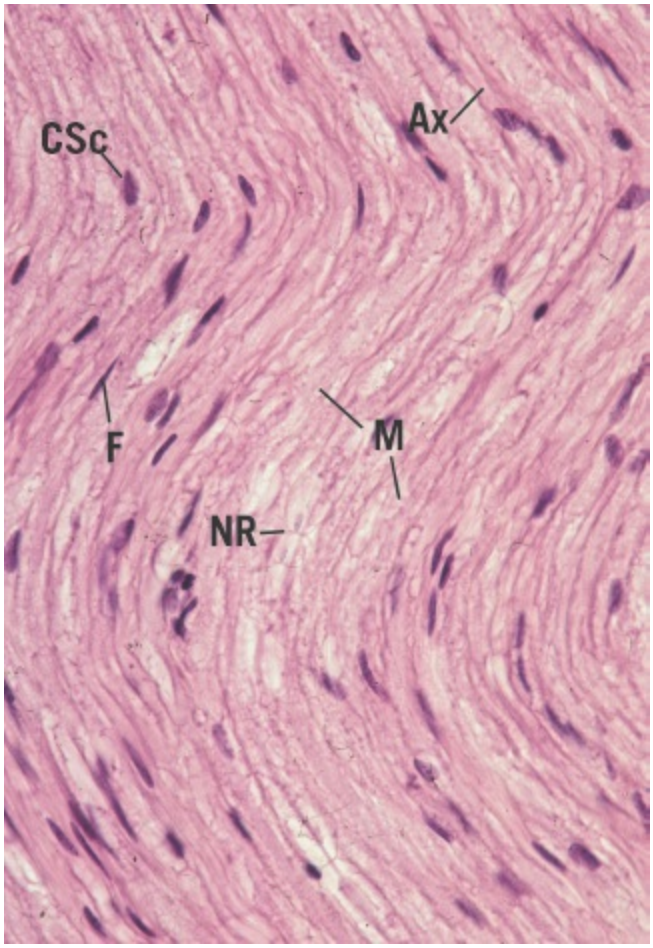


Figura 2 Nervo periférico. Secção longitudinal. Secção de parafina. 270x.

Esta imagem é uma ampliação de uma área parecida com a que está *em destaque* na Figura 1A. Uma característica que distingue as secções longitudinais dos nervos periféricos é a impressão de que eles seguem um curso em zigue-zague, particularmente em evidência nesta fotomicrografia. O curso sinuoso dessas fibras é acentuado pelos núcleos das **células de Schwann** (CSc), **fibroblastos** (F) e células endoteliais dos capilares, os dois últimos pertencentes ao endoneuro. Muitas dessas fibras nervosas estão **mielinizadas** (M), o que é corroborado pela existência dos **nódulos de Ranvier** (NR) e dos restos de mielina ao redor dos **axônios** (Ax).



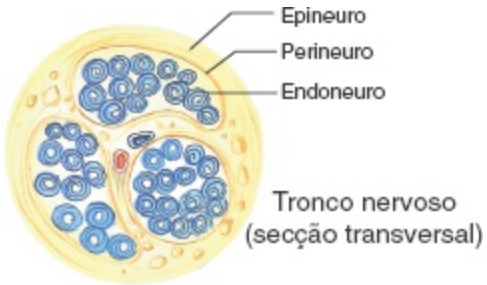
Figura 3 Nervo periférico. Secção transversal. Secção de parafina. 132x.

Esta secção transversal apresenta porções de dois fascículos, cada um deles circundado pelo **perineuro** (P). O tecido conjuntivo do **epineuro** (Ep) com seus vasos sanguíneos está evidente; o perineuro forma um **septo** (S) que separa esses fascículos. Observe que os **axônios** (Ax) estão no centro da **bainha de mielina** (BM) e, em alguns casos, um núcleo em formato de meia-lua de uma **célula de Schwann** (CSc) está evidente. Os núcleos mais densos e menores (*setas*) pertencem às células do endoneuro. *Detalhe*. **Nervo periférico. Secção transversal. Impregnação por prata. Secção de parafina. 540x.** As secções das fibras nervosas mielinizadas impregnadas por prata contêm grandes espaços claros (*seta*) que indicam mielina dissolvida durante a preparação. Os **axônios** (Ax) coram bem como estruturas escuras e densas.



Figura 4 Plexo coroide. Secção de parafina. 270x.

O plexo coroide, localizado dentro dos ventrículos cerebrais, é responsável pela formação do líquido cefalorraquidiano. Essa estrutura é composta de redes ou novelos de **capilares** (Ca), cujo curso tortuoso é acompanhado por **vilos** (Vi) (saliências) do **epitélio** simples cuboide do **plexo coroide** (Epc). O eixo de **tecido conjuntivo** (TC) do plexo coroide é associado à pia-aracnoide, enquanto o epitélio simples cuboide é o revestimento ependimário modificado do ventrículo. Os espaços claros ao redor do plexo coroide pertencem ao ventrículo cerebral.



Legenda	
Ax	Axônio
BM	Bainha de mielina
Ca	Capilar
CE	Célula epitelioide
CSc	Célula de Schwann

EN	Endoneuro
Ep	Epineuro
Epc	Epitélio do plexo coroide
F	Fibroblasto
M	Mielina
NR	Nódulo de Ranvier
P	Perineuro
S	Septo
SL	Incisura de Schmidt-Lanterman
TC	Tecido conjuntivo
Vi	Vilo
VS	Vaso sanguíneo

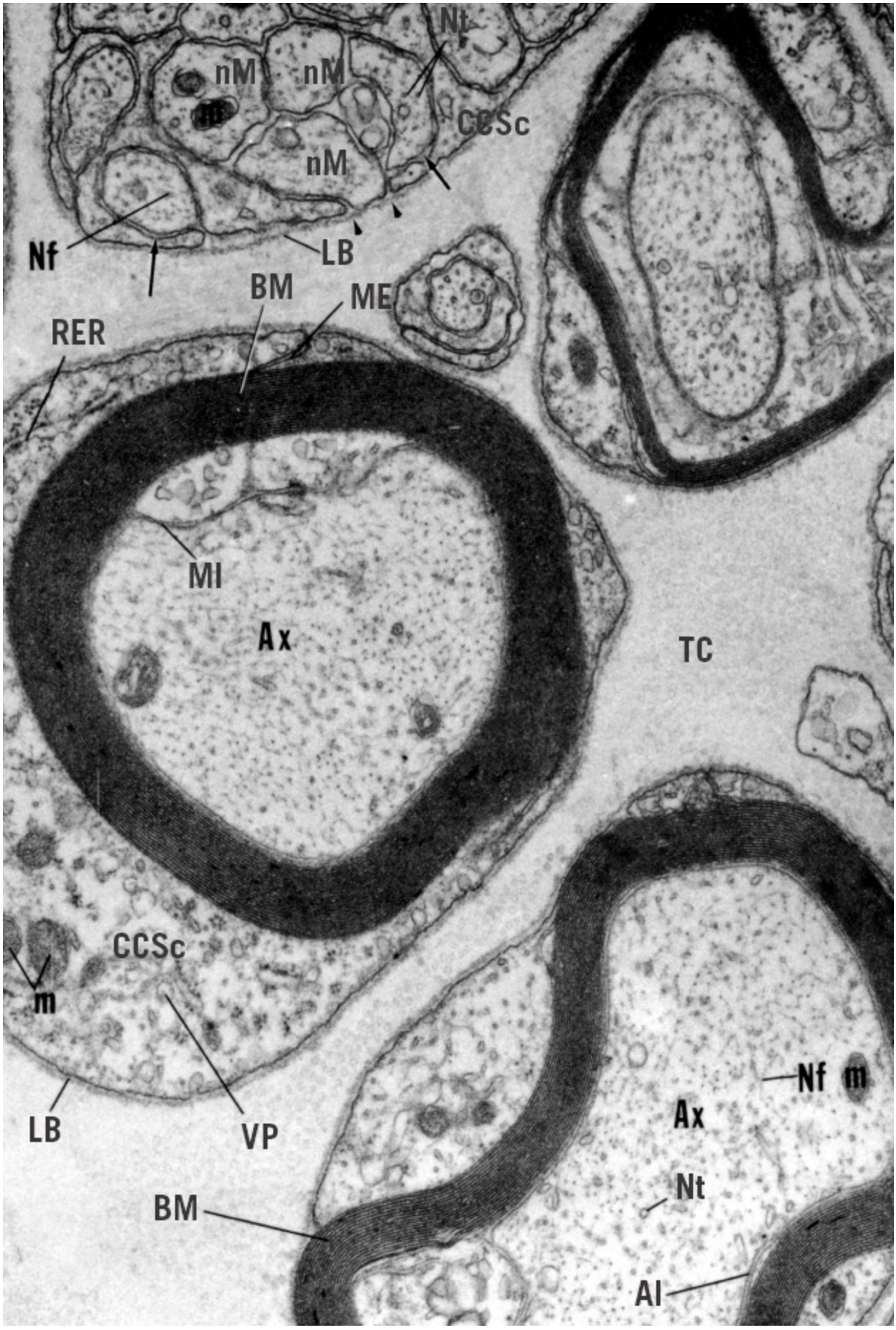
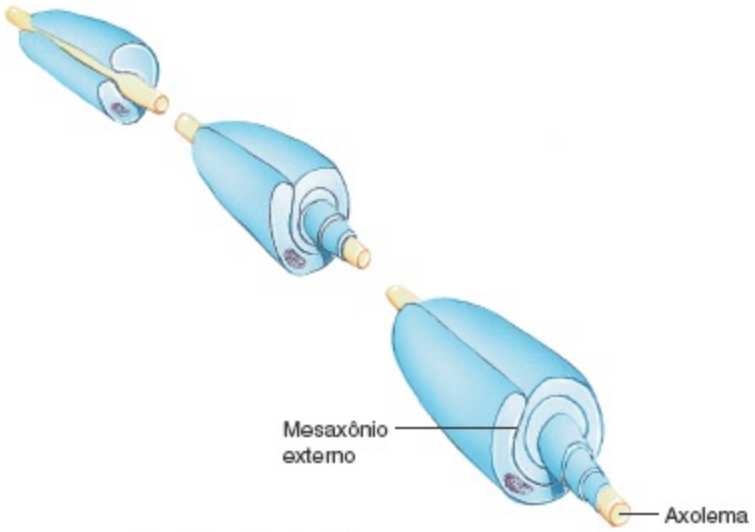


Figura 1 Nervo periférico. Secção transversal. Rato. Microscopia eletrônica. 33.300x.

Esta micrografia eletrônica apresenta uma secção transversal de três fibras nervosas mielinizadas e várias fibras não mielinizadas. Observe que os **axônios** (Ax) estão envolvidos por uma espessa **bainha de mielina** (BM); em torno da bainha de mielina, está a maior parte do **citoplasma da célula de Schwann** (CCSc), em que se encontram **mitocôndrias** (m), o **retículo endoplasmático rugoso** (RER) e as **vesículas de pinocitose** (VP). A célula de Schwann está circundada por uma **lâmina basal** (LB) que isola essa célula do **tecido conjuntivo** (TC) **do endoneuro.** A bainha de mielina é derivada da membrana plasmática da célula de Schwann, que se supõe revestir o axônio como se fosse uma espiral, resultando na formação de um **mesaxônio externo** (ME) e **interno** (MI). O **axolema** (Al) é separado da membrana da célula de Schwann por uma fenda estreita, o espaço periaxônico. O axoplasma abriga as **mitocôndrias** (m), assim como **neurofilamentos** (Nf) e **neurotúbulos** (Nt). Em alguns casos, a cobertura da mielina é circundada pelo **citoplasma da célula de Schwann** (CCSc) nos seus lados externo e interno, como na fibra nervosa no canto superior à direita. As **fibras nervosas não mielinizadas** (nM) no topo desta micrografia eletrônica também estão envolvidas por uma **célula de Schwann** (CCSc). As várias fibras se posicionam no interior de sulcos ou túneis que se formam na superfície das células de Schwann. Esses túneis são, portanto, delimitados pela membrana plasmática das células de Schwann. Como é possível haver muitas fibras não mielinizadas envolvidas por cada célula de Schwann, a organização dos sulcos deve ser bastante complexa para que seja possível acomodar todas as fibras nervosas em uma célula. Algumas fibras estão mais próximas à superfície da célula, enquanto outras estão dentro de sulcos mais profundos. Contudo, sempre há um espaço periaxônico (ou peridendrítico) (*setas*). Há também **mitocôndrias** (m) no citoplasma das células de Schwann. Observe que a estrutura inteira está circundada por uma **lâmina basal** (LB), que reveste a célula externamente, mas não se estende para os sulcos (*pontas de seta*) que alojam as fibras nervosas. (Cortesia de Dr. J. Strum.)



Mielinização da fibra nervosa

Legenda

Al	Axolema
Ax	Axônio
BM	Bainha de mielina
CCSc	Citoplasma da célula de Schwann
LB	Lâmina basal
m	Mitocôndria
ME	Mesaxônio externo
MI	Mesaxônio interno
Nf	Neurofilamento

nM	Fibra nervosa não mielinizada
Nt	Neurotúbulo
RER	Retículo endoplasmático rugoso
TC	Tecido conjuntivo
VP	Vesícula de pinocitose

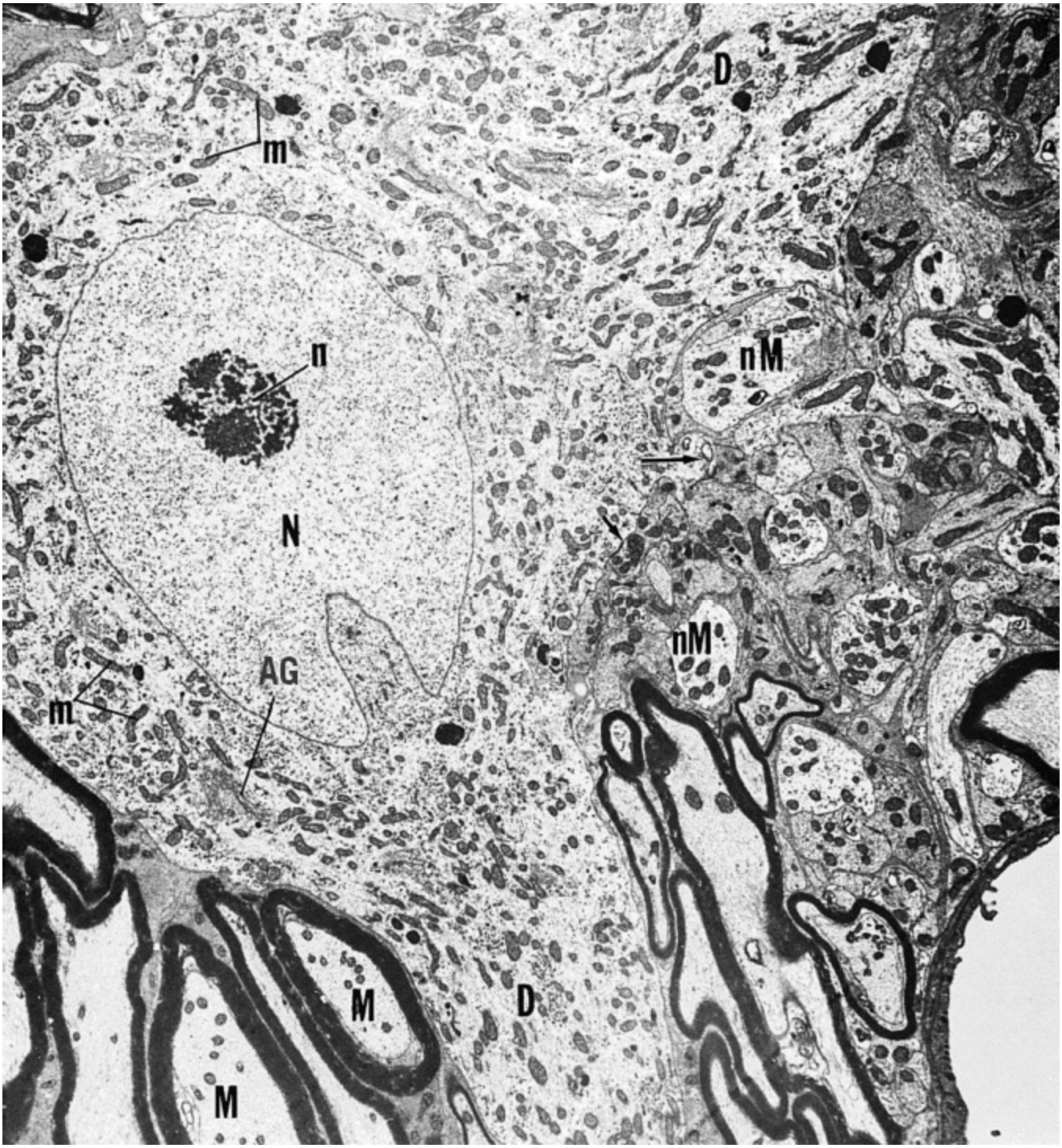


Figura 1 Neurônio. Núcleo descendente lateral. Microscopia eletrônica 3.589x.

O corpo celular (pericário) deste neurônio tem aspecto típico. Observe o grande **núcleo** (N) e o **nucléolo** (n) circundados por uma quantidade considerável de citoplasma rico em organelas. Observe o **aparelho de Golgi** (AG), numerosas **mitocôndrias** (m) e os elementos do retículo endoplasmático rugoso, que se estendem para os **dendritos** (D). Há também fibras **mielinizadas** (M) e **não mielinizadas** (nM), assim como sinapses (*setas*) ao longo da superfície da célula. (De Meszler R, Auker C, Carpenter D. Fine structure and organization of infrared receptor relay, the lateral descending nucleus of the trigeminal nerve in pit vipers. *J Comp Neurol* 1981; 196:571-584.)



Resumo do capítulo

I. Medula espinal

A. Substância cinzenta

A **substância cinzenta,** localizada no centro e com o formato aproximado de um H, tem dois **cornos dorsais** e dois **cornos ventrais.** Os cornos ventrais apresentam numerosos **pericários** ou **corpos celulares de neurônios multipolares (motores).** O pericário tem um grande **núcleo** claro e um **nucléolo** denso. Seu citoplasma é preenchido com grumos basófilos de **substância de Nissl** (retículo endoplasmático rugoso), que se estende para os **dendritos,** mas não para o **axônio.** A origem do axônio está indicada pela saliência denominada **cone de implantação.** A substância cinzenta contém numerosos pequenos núcleos pertencentes às **células neurogliais.** Os conjuntos das fibras nervosas e prolongamentos neurogliais na substância cinzenta são chamados de **neurópilo.** As metades direita e esquerda da substância cinzenta estão conectadas uma a outra pela **comissura cinzenta,** que abriga o **canal central** revestido por **células ependimárias,** organizadas em um epitélio simples **cúbico**.

B. Substância branca

A **substância branca** da medula espinal se situa na periferia e consiste em fibras ascendentes e descendentes. A maioria dessas fibras é **mielinizada** (por **oligodendrócitos);** a mielina é, em grande parte, responsável pela cor clara no tecido vivo. Os **núcleos** encontrados na substância branca pertencem aos vários tipos de células neurogliais.

C. Meninges

As **meninges** da medula espinal formam três camadas; a mais interna é a **pia-máter,** circundada pela **aracnoide,** que, por sua vez, é revestida pela **dura-máter,** espessa e contendo muito colágeno.

II. Cerebelo

A. Córtex

O **córtex** do cerebelo tem uma **camada molecular** externa e uma **camada granulosa** interna, com

uma única camada de **células de Purkinje** entre elas; os **corpos celulares** da camada molecular são pequenos e pouco numerosos e a maioria das fibras não é mielinizada. As **células de Purkinje** podem ser diferenciadas com facilidade pela sua localização, grande dimensão e extensa **ramificação dendrítica.** A **camada granulosa** mostra uma grande densidade de núcleos, os quais pertencem às **células granulosas** e regiões claras separadas conhecidas como **glomérulos cerebelares** (ou **ilhotas cerebelares).** São principalmente áreas de sinapses nos dendritos das células granulosas.

B. Medula

A **medula** contém **substância branca,** situada internamente à camada granulosa do cerebelo e composta principalmente de fibras mielinizadas e **células da neuróglia.**

III. Cérebro

A. Córtex

O **córtex cerebral** é composto de **substância cinzenta,** em grande parte subdividida em seis camadas, cada uma abrigando neurônios, cuja morfologia é característica daquela camada em particular. Os principais tipos de neurônios são as **células piramidais, células estreladas (granulares), células horizontais** e **células invertidas (de Martinotti).** A descrição a seguir refere-se ao **neocórtex** e está apresentada da superfície para a parte mais profunda. A primeira camada está logo abaixo da pia-máter, enquanto a sexta é a camada cortical mais profunda, adjacente à substância branca central do cérebro.

1. Camada molecular

Composta de **células horizontais** e prolongamentos celulares.

2. Camada granular externa

Consiste principalmente em **células granulares (estreladas),** intimamente empacotadas.

3. Camada piramidal externa

Grandes células piramidais e células granulares (estreladas).

4. Camada granular interna

Células granulares (estreladas) intimamente empacotadas, e a maioria é pequena, embora algumas sejam grandes.

5. Camada piramidal interna

Células piramidais médias e grandes a constituem.

6. Camada multiforme

Consiste em células de diversos formatos, muitas das quais são fusiformes; também abriga as **células de Martinotti**.

B. Substância branca

A **substância branca subcortical** se situa abaixo do córtex cerebral e é composta principalmente de fibras mielinizadas e **células neurogliais** associadas às fibras.

IV. Plexo coroide

O **plexo coroide** é formado por tufos de pequenos elementos vasculares (derivados da pia-aracnoide), que estão cobertos por **células ependimárias modificadas** (reunidas em um epitélio simples cuboide). Essas estruturas, localizadas nos ventrículos do cérebro, são responsáveis pela formação do **líquido cefalorraquidiano.**

V. Gânglio da raiz dorsal

A. Neurônios

Os **corpos celulares** dessas células são pseudounipolares, com grandes núcleos e nucléolos. As **células-satélites,** identificadas pelos seus núcleos pequenos e circulares, circundam cada pericário. Há também **fibroblastos;** não há sinapses no gânglio da raiz dorsal.

B. Fibras

A maioria das **fibras nervosas** está mielinizada e se agrupa em feixes.

C. Tecido conjuntivo

O gânglio é circundado por **tecido conjuntivo,** do qual partem septos que penetram no gânglio.

VI. Nervo periférico

A. Secção longitudinal

As fibras nervosas paralelas se coram de rosa-claro pela coloração de hematoxilina e eosina, embora as **células de Schwann** e alguns **núcleos de fibroblastos** estejam bem evidentes. A característica mais evidente é o aparente curso ondulado em zigue-zague das fibras nervosas. Em pequenos aumentos, é fácil distinguir o **perineuro,** enquanto, em grande aumento, é possível

identificar os **nódulos de Ranvier**.

B. Secção transversal

A característica mais evidente das secções transversais das fibras nervosas é a existência de inúmeros círculos pequenos e irregulares com um ponto central. Delgadas pontes parecem atravessar o espaço vazio entre o ponto e a periferia do círculo; as pontes representam o **neurolema,** a **mielina** extraída **(proteínas da mielina)** e o ponto central é o **axônio** localizado no meio da fibra. Ocasionalmente, observam-se núcleos em formato de meia-lua abraçando a mielina, núcleos pertencentes às **células de Schwann.** Além disso, o **endoneuro** pode mostrar **núcleos de fibroblastos.** Em menor aumento, os **perineuros** dos vários fascículos de fibras nervosas são distinguíveis com clareza. Quando corada com OsO_4, a **bainha de mielina** é vista como estruturas circulares de coloração escura, com regiões centrais muito pouco coradas.

8



Sistema Circulatório

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 8.1 Artéria e veia
Ilustração 8.2 Tipos de capilar

Tabelas

Tabela 8.1 Características dos diferentes tipos de artérias
Tabela 8.2 Características dos diferentes tipos de capilares
Tabela 8.3 Características das veias

Pranchas

Prancha 8.1 Artéria elástica
Figura 1 Artéria elástica. Secção longitudinal
Figura 2 Artéria elástica. Secção transversal
Figura 3 Artéria elástica. Secção transversal
Figura 4 Artéria elástica. Secção transversal
Prancha 8.2 Artéria muscular, veia
Figura 1 Artéria e veia. Secção transversal
Figura 2 Artéria e veia. Secção transversal
Figura 3 Artéria. Secção transversal
Figura 4 Veia de grande calibre. Veia cava
Prancha 8.3 Arteríolas, vênulas, capilares e vasos linfáticos

Figura 1	Arteríola e vênula. Secção longitudinal
Figura 2	Arteríola e vênula. Secção transversal
Figura 3	Capilar. Secção longitudinal
Figura 4	Vaso linfático. Secção longitudinal
Prancha 8.4	Coração
Figura 1	Endocárdio. Humano
Figura 2	Fibras de Purkinje. Hematoxilina férrica
Figura 3	Válvula cardíaca. Secção longitudinal.
Prancha 8.5	Capilar, microscopia eletrônica
Figura 1	Capilar contínuo. Secção transversal
Prancha 8.6	Criofratura, capilar fenestrado, microscopia eletrônica
Figura 1	Capilar fenestrado

O sistema circulatório é composto de dois elementos separados, mas conectados: o sistema circulatório sanguíneo **(sistema cardiovascular)**, que transporta sangue, e o **sistema circulatório linfático**, que coleta e devolve o excesso de fluido extracelular – a linfa – para o sistema circulatório sanguíneo. O tecido linfoide é apresentado no Capítulo 9.

Sistema circulatório sanguíneo

O **sistema circulatório sanguíneo**, que consiste em coração e vasos sanguíneos, atua na propulsão e no transporte de sangue e de seus componentes pelo corpo.

O **coração**, que atua como uma bomba, força o sangue a alta pressão para artérias de grande calibre e dotadas de elasticidade, as quais transportam o sangue a partir do coração. As **artérias** se dividem em vasos cada vez menos calibrosos, denominados artérias musculares.

Ao final, o sangue trafega por vasos com paredes muito finas – capilares e pequenas vênulas (vênulas pós-capilares) –, em que ocorre a troca de materiais. É nesse momento que células, oxigênio, nutrientes, hormônios, proteínas e outras substâncias deixam a corrente sanguínea enquanto dióxido de carbono, resíduos e algumas células e vários produtos de secreção entram na circulação.

Os leitos capilares são drenados pelos **componentes venosos** do sistema circulatório, que devolvem o sangue para o coração; uma exceção são os capilares dos glomérulos renais, os quais são drenados por arteríolas.

Os vasos sanguíneos são compostos de três camadas concêntricas, denominadas túnicas: íntima, média e adventícia (ver Ilustração 8.1).

A **túnica íntima** é composta de uma camada contínua de células endoteliais pavimentosas simples,

que revestem o lúmen e diferentes quantidades de tecido conjuntivo subendotelial. A **túnica média**, geralmente a mais espessa das três camadas na porção arterial do sistema circulatório, é composta de células musculares lisas, organizadas circularmente em torno do lúmen do vaso, e de tecido conjuntivo rico em fibras colágenas e elásticas, cujo conteúdo elástico é muito pronunciado nos vasos mais calibrosos. A **túnica adventícia** é a camada mais externa da parede do vaso, consistindo em tecido conjuntivo rico em colágeno e que também dispõe de fibras elásticas. Nos vasos de maior calibre, a túnica adventícia abriga os ***vasa vasorum***, pequenos vasos sanguíneos que suprem a túnica adventícia e parte da túnica média daquele vaso. Na porção venosa do sistema circulatório, a túnica adventícia é a camada mais espessa.

O sistema circulatório sanguíneo é subdividido nos circuitos pulmonar e sistêmico, que se originam a partir dos lados direito e esquerdo do coração, respectivamente.

O **circuito pulmonar** transporta sangue pobre em oxigênio para os pulmões, a fim de ser oxigenado, e o retorna para o lado esquerdo do coração.

O sangue rico em oxigênio é propulsionado pelo **circuito sistêmico** para o restante do corpo, para ser devolvido para o lado direito do coração, completando o ciclo.

Coração

O coração é um órgão de quatro câmaras, formado por dois átrios e dois ventrículos. Os átrios, após receberem o sangue das veias pulmonares, veias cavas e seio coronariano, o descarregam nos ventrículos. As contrações dos ventrículos então propulsionam o sangue: a partir do ventrículo direito, para o circuito pulmonar, para distribuição aos pulmões; a partir do ventrículo esquerdo, para a aorta, para distribuição ao restante do corpo. Embora as paredes dos ventrículos sejam mais espessas que as dos átrios, todas as câmaras têm características em comum, sendo compostas por três camadas: epicárdio, miocárdio e endocárdio.

O **epicárdio**, a camada mais externa, é revestido por um mesotélio simples pavimentoso, abaixo do qual há um tecido conjuntivo com fibras colágenas e elásticas. A porção mais profunda do epicárdio contém tecido adiposo que abriga os nervos e vasos coronarianos.

A maior parte da parede do coração é composta de **miocárdio**, formado por feixes de músculo cardíaco, os quais estão presos ao espesso tecido conjuntivo rico em colágeno, que constitui o esqueleto do coração.

O **endocárdio** forma o revestimento interno dos átrios e ventrículos e é composto de um endotélio simples pavismentoso, assim como de um tecido conjuntivo subendotelial.

O endocárdio participa também revestindo as válvulas do coração, que controlam a direção do fluxo sanguíneo através do coração.

As **valvas atrioventriculares** entre os átrios e ventrículos evitam o retorno do sangue para os átrios; da mesma maneira, as **valvas semilunares** localizadas na artéria pulmonar e na aorta evitam o retorno do sangue desses vasos aos seus respectivos ventrículos. O fechamento dessas valvas é

responsável pelos sons associados à batida do coração e ao ritmo cardíaco.

Além disso, algumas fibras do músculo cardíaco são modificadas e especializadas na regulação da sequência das contrações dos átrios e ventrículos. São os nódulos sinoatrial e atrioventricular, o feixe de His e as fibras de Purkinje.

O **nódulo sinoatrial (nódulo SA)**, o marca-passo do coração, está localizado na junção da veia cava superior e o átrio direito. O nódulo SA produz os impulsos que resultam na contração da musculatura dos átrios, que, em consequência, leva o sangue dos átrios aos ventrículos.

Os impulsos produzidos no nódulo SA são conduzidos para o **nódulo atrioventricular (nódulo AV)**, que está localizado na parede média do ventrículo direito próximo à valva tricúspide, e depois são conduzidos também para o miocárdio do átrio.

O **feixe de His** surge a partir do nódulo AV, que se bifurca no septo membranoso para chegar a ambos os ventrículos. À medida que essas fibras alcançam o subendocárdio, elas se ramificam e são chamadas de **fibras de Purkinje**, que fornecem o impulso para as células **musculares cardíacas** dos ventrículos, as quais se contraem para bombear sangue a partir do ventrículo direito para a artéria pulmonar e a partir do ventrículo esquerdo para a aorta.

A disposição das células musculares cardíacas, assim como do feixe atrioventricular, torna possível a contração inicialmente dos átrios e, após um intervalo, a contração dos ventrículos. Desse modo, o sangue dos átrios entra nos ventrículos e, estando estes cheios, eles se contraem e propulsionam o sangue para os circuitos sistêmico e pulmonar.

O ritmo intrínseco do nódulo SA é modulado pelo sistema nervoso autônomo: fibras parassimpáticas derivadas do nervo vago reduzem a velocidade do batimento cardíaco, enquanto as fibras derivadas dos gânglios simpáticos aumentam a velocidade.

Artérias

As **artérias**, por definição, conduzem o sangue a partir do coração; elas são classificadas em três categorias: elásticas (também chamadas condutoras ou de grande calibre), musculares (também chamadas distribuidoras ou de médio calibre) e arteríolas (ver Ilustração 8.1 e Tabela 8.1).

As **artérias elásticas**, como a aorta, recebem sangue diretamente do coração e, consequentemente, são as artérias de maior calibre. Como elas surgem do coração, estão sujeitas a mudanças cíclicas da pressão sanguínea: alta, quando os ventrículos bombeiam sangue para o lúmen das artérias, e baixa, durante o período de esvaziamento dessas câmaras. As paredes desses vasos têm uma grande quantidade de lâminas e fibras elásticas para compensar essas alterações intermitentes de pressão.

Além de fornecerem estabilidade estrutural e possibilitarem a distensão das artérias elásticas, as lâminas e fibras elásticas também auxiliam na manutenção da pressão sanguínea entre as contrações cardíacas.

As **artérias musculares** compreendem a maioria das artérias do corpo e fornecem sangue aos vários órgãos. Sua túnica média é composta principalmente de muitas camadas de fibras musculares

lisas. As artérias elásticas e musculares são supridas pelos ***vasa vasorum*** (ver Ilustração 8.1) e pelas fibras nervosas.

As **arteríolas** regulam a pressão sanguínea e a distribuição de sangue para os leitos capilares por meio da contração e da distensão das suas paredes – vasoconstrição e vasodilatação.

As **metarteríolas** são as extremidades terminais das arteríolas, caracterizadas pela existência de anéis incompletos de músculo liso (**esfíncteres pré-capilares**) que abraçam a porção inicial dos capilares.

As metarteríolas formam a terminação arterial (proximal) de um **canal central** e são responsáveis por fornecer sangue ao leito capilar. A terminação venosa (distal) do canal central, conhecida como **canal preferencial** ou **canal direto**, é responsável por drenar o sangue do leito capilar e conduzi-lo às vênulas.

Tabela 8.1 • Características dos diferentes tipos de artérias.

Artéria	Túnica íntima	Túnica média	Túnica adventícia
Artérias elásticas (condutoras) (p. ex., aorta, artéria pulmonar)	Endotélio (contendo corpúsculos de Weibel-Palade), lâmina basal, camada subendotelial, lâmina elástica interna perfurada	Camadas de células musculares lisas entremeadas com 40 a 70 lâminas elásticas fenestradas, lâmina elástica externa incompleta e fina, *vasa vasorum*	Camada fina de tecido conjuntivo fibroelástico, poucos *vasa vasorum*, vasos linfáticos, fibras nervosas
Artérias musculares (distribuidoras) (p. ex., artérias carótida e femoral)	Endotélio (contendo corpúsculos de Weibel-Palade), lâmina basal, camada subendotelial, espessa lâmina elástica interna	Cerca de 40 camadas de células musculares lisas, lâmina elástica externa espessa, relativamente pouco tecido elástico adicional	Camada fina de tecido conjuntivo (fibras colágenas e elásticas), poucos *vasa vasorum*, vasos linfáticos, fibras nervosas
Arteríolas	Endotélio (contendo corpúsculos de Weibel-Palade), lâmina basal, camada subendotelial, lâmina elástica interna em grande parte substituída por fibras elásticas	1 a 2 camadas de células musculares lisas	Camada de tecido conjuntivo frouxo mal delimitada, fibras nervosas
Metarteríolas	Endotélio e lâmina basal	Esfíncter pré-capilar, formado por células musculares lisas	Tecido conjuntivo frouxo esparso

A contração dos esfíncteres pré-capilares da metarteríola desvia o sangue diretamente para o **canal preferencial** e, deste, para a vênula; assim, o sangue não passa pelo leito capilar suprido por aquela arteríola (ver Ilustração 8.2).

As **anastomoses arteriovenosas** são conexões diretas entre as artérias e vênulas e também fazem com que o sangue evite a passagem pelo leito capilar. Esses desvios atuam na **termorregulação** e no controle da pressão arterial.

Os **capilares** são vasos muito pequenos que apresentam camada única de células endoteliais, circundadas por uma lâmina basal, e ocasionalmente envolvidos por **pericitos** (ver Ilustração 8.2). Esses vasos, no entanto, não contêm células musculares lisas; portanto, não apresentam atividades

vasomotoras. Os capilares apresentam **permeabilidade seletiva** e, com as vênulas, são responsáveis pela troca de gases, metabólitos e outras substâncias entre a corrente sanguínea e os tecidos do corpo. Os capilares são compostos de **células endoteliais** muito delgadas, as quais formam canais vasculares estreitos de 8 a 10 μm de diâmetro e, em geral, menos de 1 mm de comprimento. Existem três tipos de capilares: contínuo, fenestrado e sinusoide (Tabela 8.2).

Os **capilares contínuos** não têm fenestras, apresentam apenas vesículas pinocíticas e uma lâmina basal contínua; encontram-se em regiões como as fibras nervosas periféricas, músculo esquelético, pulmões e timo.

Na parede dos **capilares fenestrados**, existem poros relativamente grandes, cobertos por diafragmas. Essas células também dispõem de vesículas pinocíticas e são revestidas por uma lâmina basal contínua. Os capilares fenestrados estão localizados nas glândulas endócrinas, pâncreas, lâmina própria do intestino e também constituem os glomérulos dos rins (embora, neste caso, suas fenestras não estejam revestidas por um diafragma).

Os **capilares sinusoides** (também chamados de **sinusoides** ou capilares **descontínuos**) são muito maiores que os capilares fenestrados ou contínuos. Eles são revestidos por uma lâmina basal descontínua e suas células endoteliais não apresentam vesículas pinocíticas. As junções entre suas células endoteliais apresentam lacunas, o que possibilita o vazamento de material para dentro e para fora desses vasos. Frequentemente, há macrófagos associados aos sinusoides; são encontrados no fígado, baço, linfonodos, medula óssea e córtex suprarrenal.

Permeabilidade capilar

A permeabilidade capilar depende das propriedades das células endoteliais do capilar, e também de características físico-químicas, como tamanho, carga e formato da substância que vai atravessar a parede do vaso.

Algumas moléculas, como H_2O, difundem-se pela parede, enquanto outras são movidas por transporte ativo através da membrana plasmática da célula endotelial por meio de proteínas carreadoras. Outras moléculas se deslocam pelas fenestras ou lacunas nas junções intercelulares.

Alguns agentes farmacológicos, como **bradicinina** e **histamina**, alteram a permeabilidade capilar.

Os leucócitos deixam a corrente sanguínea ao passarem pelas junções intercelulares das células endoteliais (por **diapedese)**, para entrar nos espaços extracelulares dos tecidos e órgãos.

Funções das células endoteliais

As **células endoteliais** apresentam múltiplas funções: formação de uma barreira permeável seletiva, vasoconstrição, vasodilatação, início da coagulação, facilitação da migração transepitelial das células inflamatórias, angiogênese, síntese de fatores de crescimento, modificação da angiotensina I e oxidação das lipoproteínas.

A **vasoconstrição** ocorre tanto pela ação das fibras nervosas simpáticas que atuam sobre o

músculo liso da túnica média, como também pela ação do agente farmacológico **endotelina 1**, produzido e liberado por células endoteliais dos vasos sanguíneos.

Tabela 8.2 • Características dos diferentes tipos de capilares.

Características	Capilares contínuos	Capilares fenestrados	Capilares sinusoides
Localização	Tecido conjuntivo, músculo, tecido nervoso; são modificados no cérebro	Glândulas endócrinas, pâncreas, intestino	Medula óssea, baço, fígado, linfonodos, algumas glândulas endócrinas
Diâmetro	Menor diâmetro	Diâmetro intermediário	Maior diâmetro
Endotélio	Forma junções de oclusão na borda em que a célula entra em contato consigo ou com as células adjacentes	Forma junções de oclusão na borda em que a célula entra em contato consigo ou com as células adjacentes	Em muitos casos, o endotélio e a lâmina basal são descontínuos
Fenestras	Ausentes	Presentes	Presentes, além de lacunas na parede

As fibras nervosas parassimpáticas provocam a **vasodilatação** de maneira indireta. Em vez de atuar sobre as fibras musculares lisas, a acetilcolina, liberada pela terminação nervosa, se liga a receptores das células endoteliais, induzindo-as a liberar **óxido nítrico (NO)**, antigamente chamado "fator de relaxamento derivado das células endoteliais". O NO atua sobre o sistema de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) das células musculares lisas, provocando o seu relaxamento. Além disso, as células endoteliais podem produzir **prostaciclinas**, agentes farmacológicos que induzem a via do mensageiro secundário adenosina monofosfato cíclico (cAMP) nas células musculares lisas, provocando seu relaxamento.

As células endoteliais liberam o **fator tecidual** (também conhecido como **tromboplastina)**, um agente que facilita a entrada na via comum da **coagulação sanguínea** e o **fator de von Willebrand**, que ativa e facilita a adesão das plaquetas em laminina e em colágenos expostos por lesões do endotélio, induzindo-as a liberar difosfato de adenosina e trombospondina, que estimula a adesão plaquetária.

Quando células inflamatórias devem deixar a corrente sanguínea para entrar nos espaços do tecido conjuntivo, as células endoteliais expressam **E-selectinas** na membrana plasmática luminal. Essas moléculas sinalizadoras são identificadas por ligantes de carboidrato encontrados na superfície das células inflamatórias, acionando sua **transmigração epitelial**.

A **angiogênese** (vasculogênese ou formação de vasos) ocorre em tecidos adultos em várias situações: na reparação de vasos lesionados, criando novos vasos para reparar as lesões; formação de novos vasos após a menstruação; formação do corpo lúteo, assim como no crescimento de tumores. Os novos vasos surgem a partir de vasos existentes graças a interações de várias moléculas sinalizadoras, tais como angiopoetinas 1 e 2, com receptores específicos nas células endoteliais, que induzem a atividade mitótica em células endoteliais preexistentes e recrutam células musculares lisas

para formar a túnica média dos vasos em desenvolvimento.

As células endoteliais também **sintetizam fatores de crescimento**, tais como vários fatores estimuladores de colônia (CSF), que induzem as células da linhagem hemopoética (para sofrer mitose e produzir várias células sanguíneas) e produzem também inibidores de crescimento, como o fator de transformação do crescimento beta (TGF-beta).

Além disso, as células endoteliais convertem angiotensina I a angiotensina II, um agente poderoso de contração de músculo liso e indutor da liberação de aldosterona pelo córtex suprarrenal.

As células endoteliais também oxidam lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), de modo que o subproduto oxidado possa ser fagocitado por macrófagos.

Veias

As veias conduzem sangue dos tecidos em direção ao coração (ver Ilustração 8.1). Em geral, os diâmetros das veias-satélites são maiores que os das artérias que elas acompanham; no entanto, as veias têm paredes mais finas, pois não transportam sangue sob alta pressão.

As veias também dispõem de três camadas concêntricas, assim definidas: **túnica íntima, túnica média** e **túnica adventícia**. Além disso, em comparação com as artérias, as veias contêm menos camadas de células musculares lisas na sua túnica média. Finalmente, muitas veias têm valvas que evitam o retorno do sangue. Existem três categorias de veias: **pequeno, médio** e **grande calibre** (ver Tabela 8.3).

As **vênulas**, as menores de todas as **veias**, em especial as **vênulas pós-capilares**, são também responsáveis pela troca de materiais. As vênulas pós-capilares contêm **pericitos** em vez da túnica média, e suas paredes são mais permeáveis que as das vênulas e até dos capilares.

Substâncias vasodilatadoras, tais como **serotonina** e **histamina**, parecem agir sobre as pequenas vênulas, fazendo com que elas se tornem mais permeáveis por aumentarem os espaços entre as membranas de células endoteliais adjacentes. Esses espaços intercelulares existem em quantidade muito maior nas vênulas pós-capilares que nos capilares. Por outro lado, para entrarem no tecido conjuntivo por diapedese, os leucócitos deixam o sistema circulatório preferencialmente pelas vênulas pós-capilares.

As **veias de médio calibre** recebem sangue da maior parte do corpo, incluindo as extremidades superiores e inferiores. Elas também apresentam três camadas:

- A túnica íntima frequentemente forma válvulas, especialmente nas extremidades inferiores, para contrabalançar as forças gravitacionais e evitar o retorno do sangue
- A túnica média é delgada e abriga apenas uma rede frouxamente organizada de células musculares lisas, entremeadas com fibroblastos e fibras de colágeno tipo I
- A túnica adventícia é a camada mais espessa das três e consiste basicamente em fibras elásticas e

feixes de fibras de colágeno tipo I, dispostos paralelamente ao eixo longitudinal da veia. Nessa túnica, ocasionalmente, há também células musculares lisas.

As **veias de grande calibre**, como as veias cavas, veia pulmonar e veias renais, têm mais de 1 cm de diâmetro. À medida que as veias cavas e as veias pulmonares se aproximam do coração, elas apresentam células do músculo cardíaco na sua túnica adventícia. A maioria das veias de grande calibre (exceto as veias nas extremidades inferiores) não tem células musculares lisas na sua túnica média; ao contrário, essas células estão localizadas na sua túnica adventícia. A túnica íntima das veias de grande calibre é rica em fibras elásticas e fibroblastos. As paredes dessas veias são nutridas por vasos delgados derivados dos *vasa vasorum,* localizados na sua túnica adventícia.

Tabela 8.3 • Características das veias.

Tipo de veia	Túnica íntima	Túnica média	Túnica adventícia
Veias de grande calibre	Endotélio, lâmina basal, tecido conjuntivo subendotelial; algumas veias contêm valvas	Tecido conjuntivo e algumas camadas de células musculares lisas	Camadas de feixes de fibras colágenas com fibroblastos; músculo liso orientado longitudinalmente. Células musculares cardíacas próximo ao local de entrada de veias no coração;
Veias de pequeno e médio calibre	Endotélio, lâmina basal, tecido conjuntivo subendotelial; algumas veias contêm valvas	Fibras reticulares e elásticas e algumas células musculares lisas	Camadas de feixes de fibras colágenas com fibroblastos
Vênulas	Endotélio, lâmina basal (pericitos estão associados a algumas vênulas pós-capilares)	Algum tecido conjuntivo, junto com algumas células musculares lisas	Alguns feixes de fibras colágenas e alguns fibroblastos

Sistema circulatório linfático

O excesso de fluido extracelular, que não retorna ao sistema venoso no nível do leito capilar ou das vênulas, entra em **capilares linfáticos**. Estes são vasos delgados do sistema circulatório linfático, que se iniciam em fundo cego na maioria dos locais do corpo. Após a passagem pelas cadeias dos linfonodos e vasos linfáticos de grande calibre, o fluido conhecido como linfa entra no sistema circulatório em uma veia da base do pescoço.



Considerações clínicas

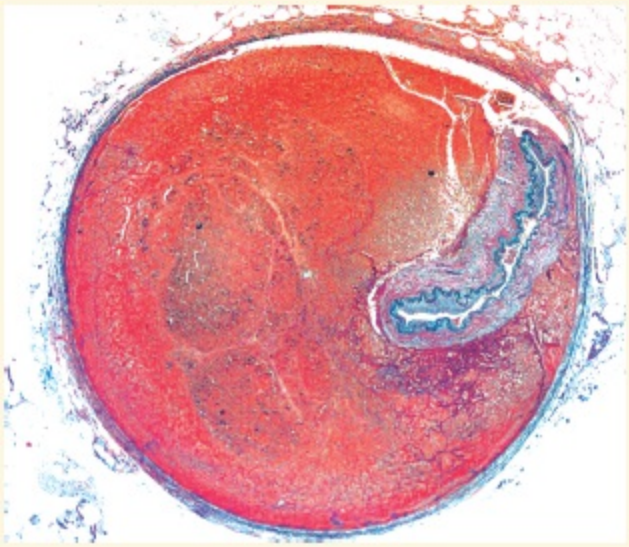
Defeitos de valvas

Crianças que tiveram febre reumática podem desenvolver defeitos de valvas cardíacas, os quais podem estar relacionados com o fechamento inadequado (**incompetência**) ou abertura inadequada (**estenose**).

Felizmente, a maioria desses defeitos pode ser corrigida cirurgicamente.

Aneurisma

Com o passar do tempo, a parede danificada de um vaso pode enfraquecer, aumentar e resultar em uma saliência conhecida como aneurisma. Este quadro ocorre mais frequentemente em vasos de grande calibre, como a aorta e artéria renal. Caso não seja detectado ou tratado o aneurisma, pode romper inesperadamente e provocar grave sangramento interno, com consequências fatais. Conforme estiver o estado de saúde da pessoa, é possível fazer uma intervenção cirúrgica.



Esta imagem é uma fotomicrografia de um aneurisma de artéria renal. O sangue que escapou do lúmen dissecou a parede do vaso e formou um lago entre a túnica média e a túnica adventícia. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 1231.)

Aterosclerose

A aterosclerose, a deposição de uma placa dentro das paredes das artérias de médio e grande calibre, resulta na redução do fluxo sanguíneo no interior deste vaso. Se este quadro envolver as artérias coronarianas, o fluxo sanguíneo reduzido para o miocárdio provoca doença coronariana. As consequências dessa doença podem ser: angina de peito, infarto agudo do miocárdio, cardiopatia isquêmica crônica ou morte súbita.

Doença de Raynaud

A doença de Raynaud é uma condição idiopática, na qual as arteríolas dos dedos das mãos e pés sofrem espasmos súbitos, que duram de minutos a horas, cortando o suprimento de sangue para os dedos com resultante cianose e perda de sensibilidade. Acredita-se que esta doença, que afeta principalmente mulheres jovens, ocorra por causa da exposição ao frio e também pelo estado emocional do paciente. Outras possíveis causas incluem aterosclerose, escleroderma, lesões e reação a alguns medicamentos.

Doença de von Willebrand

Trata-se de uma doença genética, na qual a pessoa é incapaz de produzir uma quantidade normal do fator de von Willebrand ou, então, o fator produzido é deficiente. A maioria dos pacientes tem a forma leve da doença,

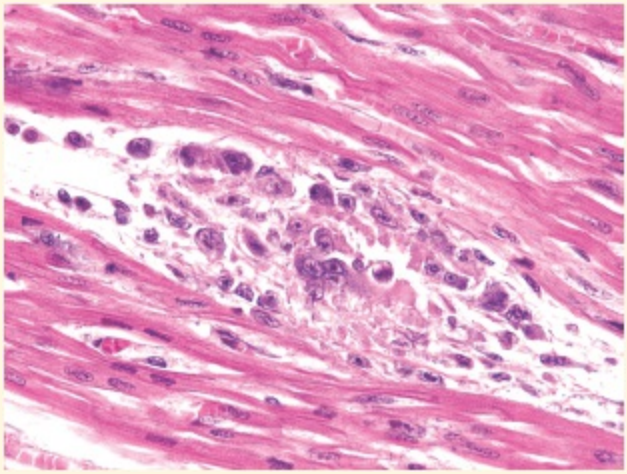
que não apresenta risco de morte. Essas pessoas têm problemas com o processo de coagulação do sangue e apresentam hematomas frequentes, tempo de sangramento mais prolongado, sangramento excessivo na extração de dentes, excessiva perde de sangue menstrual e membranas mucosas que sangram com facilidade.

Acidente vascular cerebral

O acidente vascular cerebral é um quadro no qual o fluxo sanguíneo para uma parte do cérebro é interrompido devido a um bloqueio de vasos sanguíneos ou por hemorragia. A falta de sangue provoca anoxia da região afetada com consequente morte dos neurônios naquela região, resultando em fraqueza, paralisia, perda sensorial ou incapacidade para falar. Conforme a extensão da lesão e caso as vítimas do acidente vascular cerebral sejam encaminhadas para instituição hospitalar capaz de cuidar do problema, elas podem ser reabilitadas para recuperar parte ou toda a função perdida.

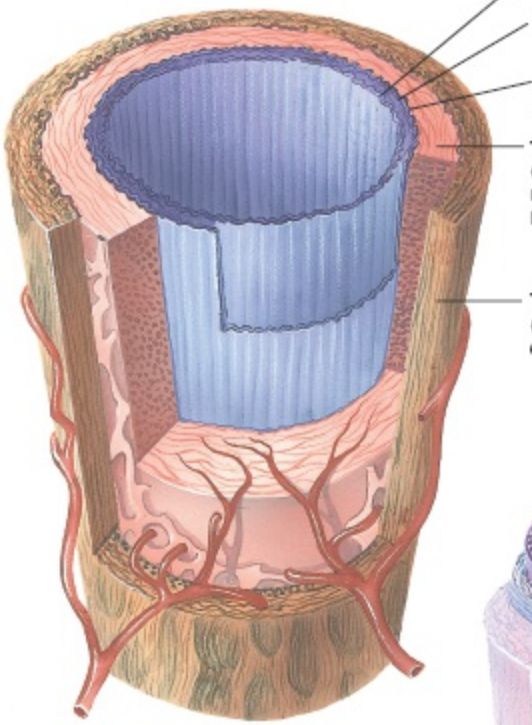
Febre reumática aguda

A **febre reumática**, uma sequela comum da faringite provocada por ***Streptococcos* beta-hemolítico do grupo A**, é uma resposta inflamatória ao ataque bacteriano. Embora muitos órgãos do corpo possam ser afetados, a maioria dos pacientes se recupera; no entanto, em alguns casos, fica uma lesão permanente no coração. Nos países desenvolvidos, onde a infecção por *Streptococcos* é tratada de modo agressivo por antibióticos, a ocorrência de febre reumática é muito menor que nos países em desenvolvimento. Nas crianças afetadas, geralmente de 5 a 15 anos de idade, os sintomas e sinais aparecem poucas semanas depois de uma infecção de garganta por essa bactéria que não tiver sido tratada: articulações dolorosas, inchadas, exantema de pele, dor no peito, febre e pequenos nódulos abaixo da pele. Os sintomas desaparecem em menos de 1 mês; contudo, alguns anos depois, uma pequena porcentagem dessas crianças apresenta lesões da **valva mitral** (valva atrioventricular esquerda).



O miocárdio de um paciente que faleceu de febre reumática aguda apresenta os corpos de Aschoff, compostos de plasmócitos, linfócitos, macrófagos e células gigantes multinucleadas de Aschoff. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 1197.)

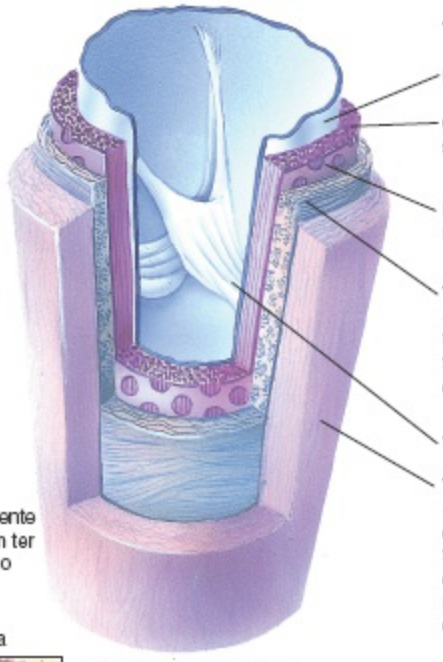
Ilustração 8.1 Artéria veia



Artéria muscular

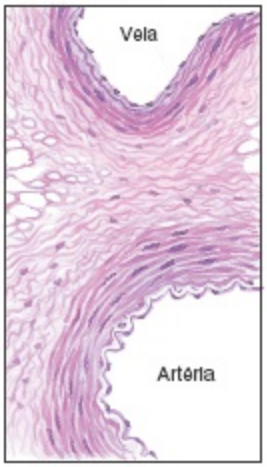


As veias, diversamente das artérias, podem ter **valvas** que evitam o refluxo de sangue

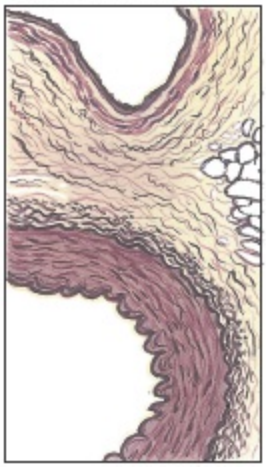


Veia de grande calibre

Coloração H & E



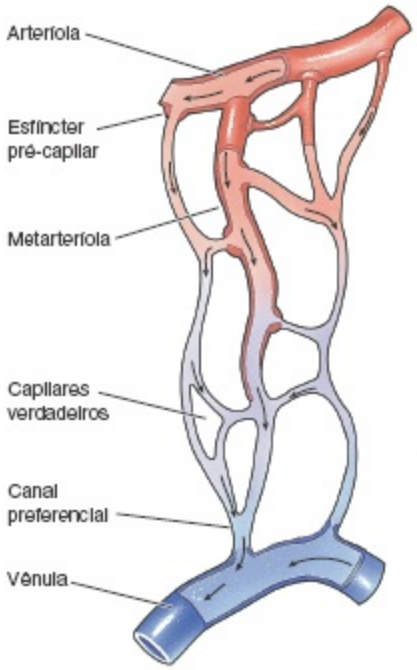
Coloração com orceína



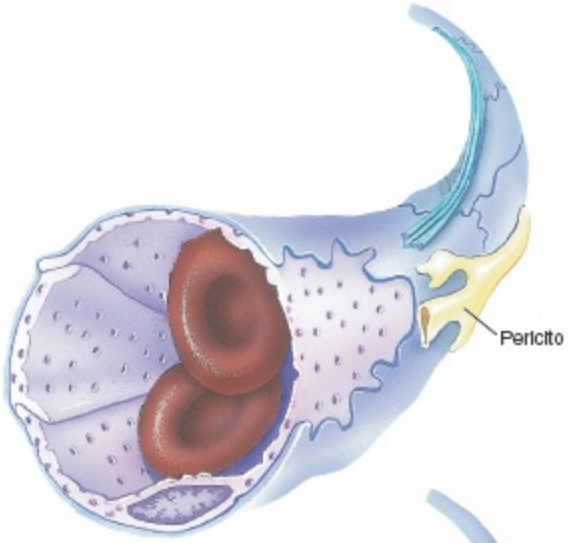
As artérias têm uma parede mais muscular, uma túnica média mais espessa que as veias e maior quantidade de tecido elástico. Por outro lado, a túnica adventícia das veias é muito mais espessa que a das artérias.

A camada mais externa é a **túnica adventícia**, composta de tecido conjuntivo com fibras colágenas e elásticas, cujos vasos, os ***vasa vasorum***, penetram nas regiões externas da túnica média, nutrindo suas células.

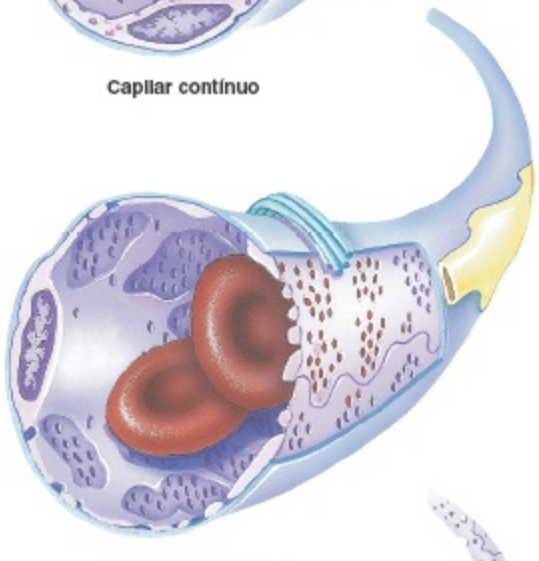
Ilustração 8.2 Tipos de capilar



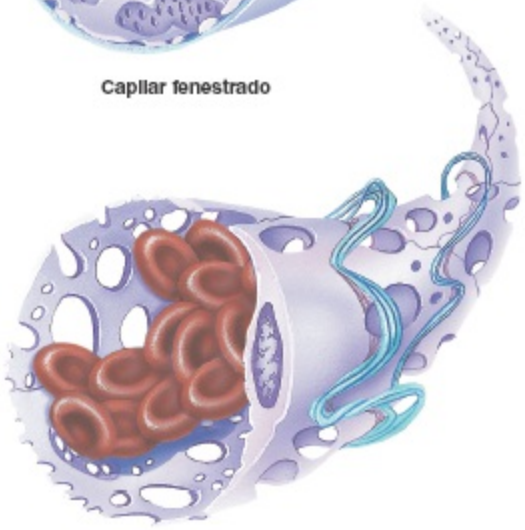
Alguns leitos capilares, como os da pele, são projetados de modo que, em algumas circunstâncias, eles possam ser ultrapassados por um caminho alternativo. Uma maneira de controlar o fluxo sanguíneo é pelos **canais centrais** que conduzem o sangue da arteríola para uma vênula. A metade proximal do canal central é a **metarteríola**, um vaso com revestimento incompleto de músculo liso. O fluxo de sangue em cada capilar que surge da metarteríola é controlado por uma célula muscular lisa, o **esfíncter pré-capilar**. A metade distal do canal central é o **canal de passagem**, o qual não tem células musculares lisas e aceita o sangue que vem do leito capilar. Se o leito capilar não deve ser usado, os esfíncteres pré-capilares se contraem, evitando que o sangue entre no leito capilar e se dirija diretamente para a vênula.



Capilar contínuo



Capilar fenestrado



Capilar sinusoide (descontínuo)

Os capilares têm um epitélio simples pavimentoso enrolado sobre si mesmo, constituindo um cilindro estreito de 8 a 10 μm de diâmetro. Os **capilares contínuos (somáticos)** não contêm fenestras: o material atravessa a célula endotelial em qualquer direção pelas **vesículas pinocíticas**. Os **capilares fenestrados (viscerais)** são caracterizados pela existência de perfurações, fenestras, de 60 a 80 μm de diâmetro, que podem ou não ser cobertos por um diafragma. Os **capilares sinusoides** têm um grande lúmen (30 a 40 μm de diâmetro), numerosas fenestras, lâmina basal descontínua e não contêm vesículas pinocíticas. Em muitos casos, as células endoteliais adjacentes dos capilares sinusoides deixam espaços entre si, possibilitando passagem de material através da sua parede.

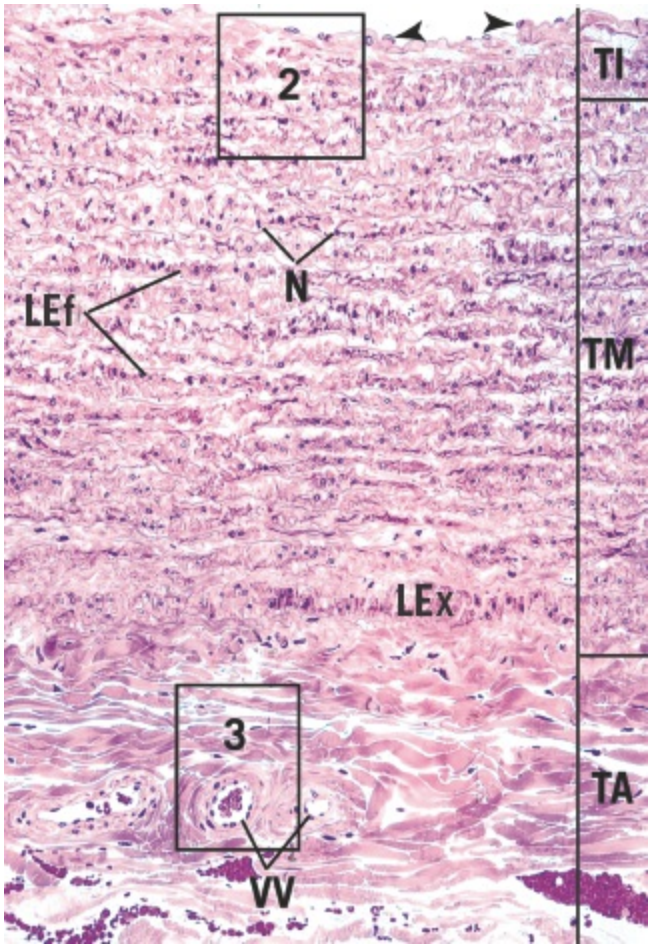


Figura 1 Artéria elástica. Secção longitudinal. Aorta. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Esta fotomicrografia de pequeno aumento apresenta quase toda espessura da parede da aorta, a maior artéria do corpo. A **túnica íntima** (TI) é revestida por um epitélio simples pavimentoso, cujos núcleos (*pontas de seta*) se destacam no lúmen do vaso. As linhas, que aparecem pálidas neste aumento, são fibras e lâminas elásticas, enquanto os núcleos pertencem às células musculares lisas e células do tecido conjuntivo. A identificação da lâmina elástica interna não é fácil, pois a túnica íntima é rica em fibras elásticas. A **túnica média** (TM) é composta de células musculares lisas, cujos núcleos (N) estão bastante evidentes. Essas fibras musculares lisas estão situadas entre as **lâminas elásticas fenestradas** (LEf), dispostas em camadas concêntricas em torno do lúmen. A **lâmina elástica externa** (LEx) indica o limite da túnica média com a túnica adventícia. A camada mais externa da aorta, a **túnica adventícia** (TA), é composta de fibras colágenas e elásticas, dispersas entre as células do tecido conjuntivo e os vasos sanguíneos, os ***vasa vasorum*** (VV). Regiões semelhantes às *áreas em destaque* estão apresentadas nas Figuras 2 e 3.

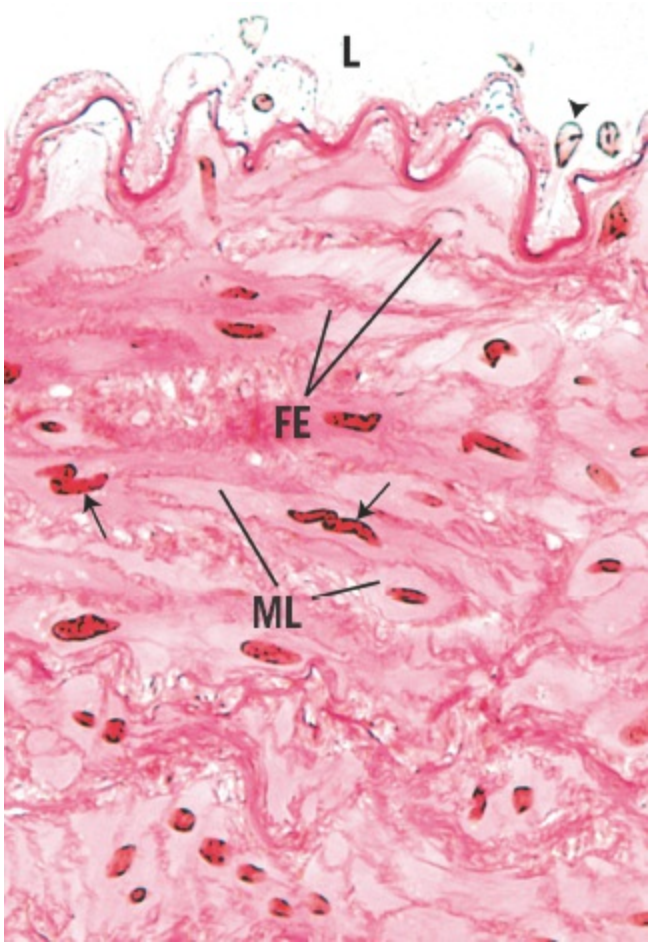


Figura 2 Artéria elástica. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta imagem é ampliação de uma área da túnica íntima, semelhante à *área em destaque* da Figura 1. O revestimento endotelial do vaso sanguíneo tem **núcleos** (*ponta de seta),* que fazem saliência no **lúmen** (L). As numerosas **fibras elásticas** (FE) formam uma lâmina elástica incompleta; observe que os interstícios da túnica íntima abrigam muitas **fibras musculares lisas** (ML), cujos núcleos têm formato de saca-rolha (*setas),* indicativo de seu estado de contração. Embora a maioria dos elementos celulares sejam as células musculares lisas, foi sugerido que haja fibroblastos e macrófagos também; no entanto, acredita-se que as fibras elásticas e a substância extracelular amorfa sejam sintetizadas pelas células musculares lisas.

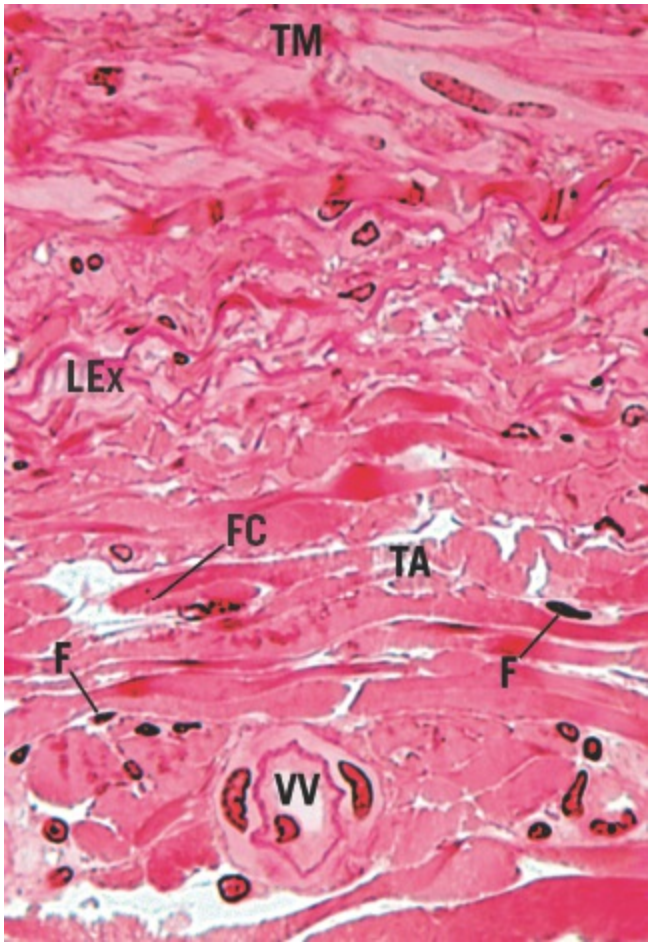


Figura 3 Artéria elástica. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta imagem é uma ampliação da túnica adventícia semelhante à *área em destaque* da Figura 1. A região mais externa da **túnica média** (TM) está demarcada pela **lâmina elástica externa** (LEx). A **túnica adventícia** (TA) é composta de feixes espessos de **fibras colágenas** (FC) entremeadas com fibras elásticas. Observe os núcleos dos **fibroblastos** (F) localizados nos espaços entre os feixes das fibras colágenas. Como a parede do vaso é muito espessa, os nutrientes que se difundem do lúmen não podem suprir a parede inteira do vaso; portanto, a túnica adventícia contém pequenos vasos conhecidos como ***vasa vasorum*** (VV). Os *vasa vasorum* fornecem circulação para a túnica adventícia e também para a porção externa da túnica média. Além disso, vasos linfáticos (não observados aqui) também são encontrados na túnica adventícia.

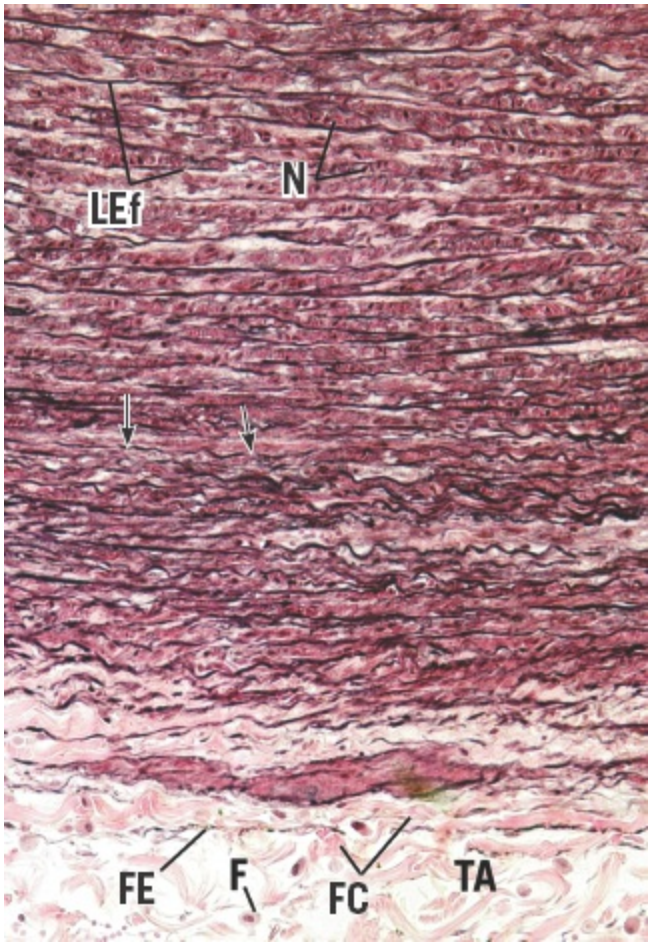


Figura 4 Artéria elástica. Secção transversal. Humano. Corante para material elástico. Secção de parafina. 132x.

O uso de um corante especial para demonstrar a existência das lâminas elásticas concêntricas, conhecidas como **lâminas elásticas fenestradas** (LEf), mostra a grande capacidade elástica da aorta. O número de lâminas fenestradas, assim como a espessura de cada lâmina, aumenta com a idade, de modo que o adulto terá quase o dobro dessas estruturas que um bebê. Essas lâminas são chamadas de fenestradas, visto que são perfuradas (*setas*) e possibilitam a passagem de nutrientes e metabólitos através dos furos. Os espaços entre as lâminas fenestradas são ocupados por células musculares lisas – cujos **núcleos** (N) estão evidentes – assim como por material extracelular amorfo, colágeno e fibras elásticas delgadas. A **túnica adventícia** (TA) é composta principalmente de **feixes de fibras colágenas** (FC) e algumas **fibras elásticas** (FE). Numerosos **fibroblastos** (F) e outras células do tecido conjuntivo estão na túnica adventícia.

Legenda	
F	Fibroblasto
FC	Fibra colágena
FE	Fibra elástica
L	Lúmen
LEf	Lâmina elástica fenestrada
LEx	Lâmina elástica externa
ML	Fibra muscular lisa

N	Núcleo
TA	Túnica adventícia
TI	Túnica íntima
TM	Túnica média
VV	*Vasa vasorum*

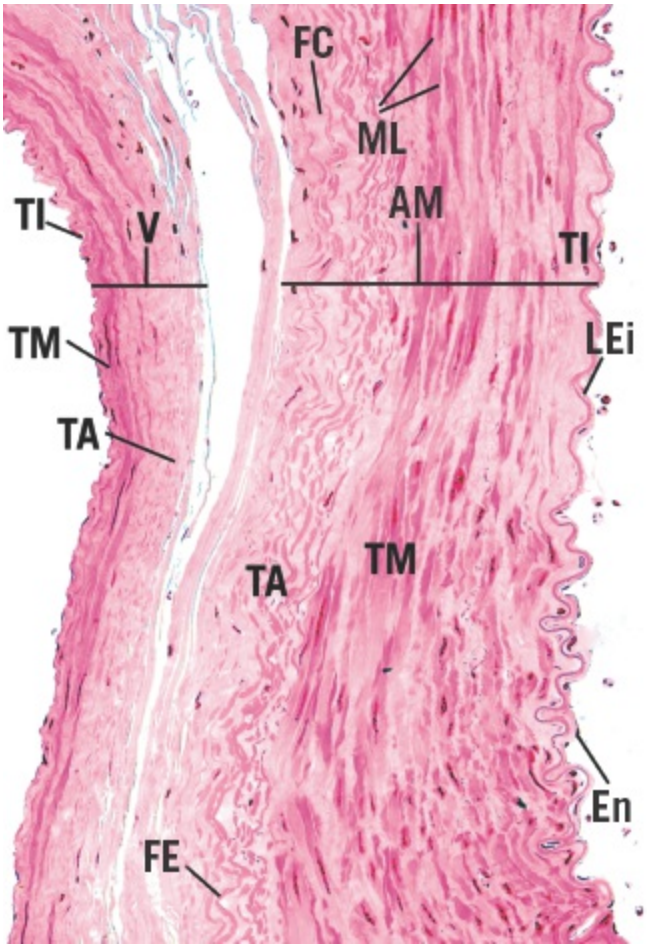


Figura 1 Artéria e veia. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Esta fotomicrografia de pequeno aumento apresenta uma **artéria muscular** (AM) e a sua **veia** (V) satélite. Observe que a parede da artéria é muito mais espessa que a da veia e tem muito mais fibras musculares. As três túnicas concêntricas da artéria estão evidentes. A **túnica íntima** (TI), com sua **camada endotelial** (En) e **lâmina elástica interna** (LEi), está bem aparente. A espessa túnica média (TM) é identificada pelas **células musculares lisas** (ML), organizadas de maneira circular ou espiral, envolvidas por matriz extracelular rica em material elástico. Essas fibras elásticas, assim como a lâmina elástica externa – a camada mais externa da túnica média – não são muito visíveis com os corantes hematoxilina e eosina. A **túnica adventícia** (TA), que é quase tão espessa quanto a túnica média, não tem fibras musculares lisas. Ela é composta principalmente de **fibras colágenas** (FC) e **elásticas** (FE), assim como fibroblastos e outras células do tecido conjuntivo. A parede da veia-satélite, que acompanha a artéria, apresenta as mesmas três túnicas: **íntima** (TI), **média** (TM) e **adventícia** (TA); no entanto, todas as três (especialmente a média) são menos espessas.

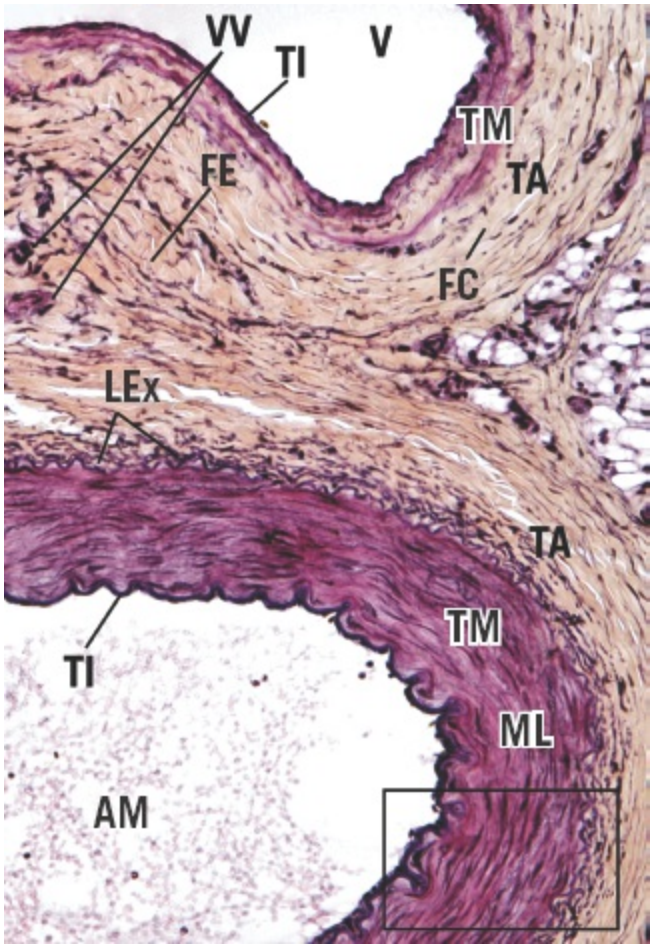


Figura 2 Artéria e veia. Secção transversal. Corante para material elástico. Secção de parafina. 132x.

O corante utilizado nesta secção transversal de uma **artéria muscular** (AM) e sua **veia** (V) satélite demonstra com clareza as diferenças entre artérias e veias. A **túnica íntima** (TI) da artéria se torna densamente corada, graças à lâmina elástica interna espessa, enquanto a túnica equivalente da veia não se cora na mesma intensidade. A espessa **túnica média** (TM) da artéria é composta de várias camadas de **células musculares lisas** (ML) organizadas de maneira circular ou espiral com várias fibras elásticas distribuídas por essa túnica. A **túnica média** (TM) da veia apresenta poucas camadas de fibras musculares lisas, separadas por algumas fibras elásticas; a **lâmina elástica externa** (LEx) da artéria é muito mais desenvolvida que a da veia. Finalmente, a **túnica adventícia** (TA) é a camada mais espessa da veia e é composta de **fibras colágenas** (FC) e **fibras elásticas** (FE). A **túnica adventícia** (TA) da artéria também é espessa, mas representa apenas metade da espessura de sua parede; também é composta de fibras colágenas e elásticas. Ambos os vasos têm seus próprios ***vasa vasorum*** (VV) nas suas túnicas adventícias. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 3.

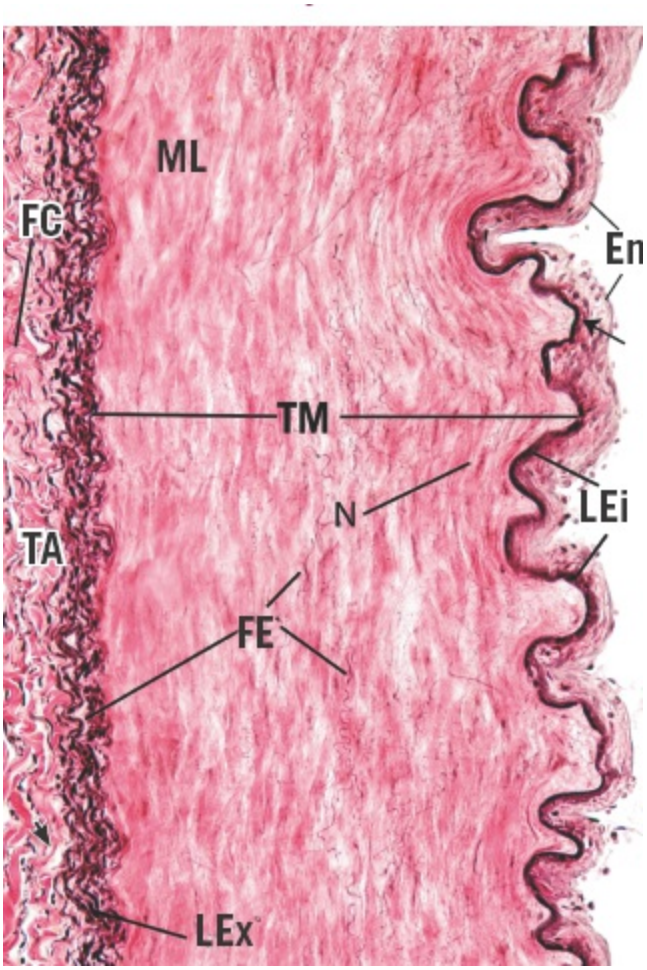


Figura 3 Artéria. Secção transversal. Corante para material elástico. Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma área semelhante à que está *em destaque* da Figura 2. O **endotélio** (En), o tecido conjuntivo subendotelial (*seta*) e a **lâmina elástica interna** (LEi) bastante ondulada estão evidentes. Essas três estruturas constituem a túnica íntima da artéria muscular. A **túnica média** (TM) é muito espessa e tem muitas camadas de **células musculares lisas** (ML), dispostas de maneira circular ou espiral, e seus **núcleos** (N) são facilmente identificados com esse corante. Numerosas **fibras elásticas** (FE) se ramificam entre as células musculares lisas pelos espaços extracelulares. A **lâmina elástica externa** (LEx), que representa o limite externo da túnica média, é observada com facilidade nesta preparação. Finalmente, observe as **fibras colágenas** (FC) e **elásticas** (FE) da **túnica adventícia** (TA), assim como os núcleos (*ponta de seta*) das várias células do tecido conjuntivo.

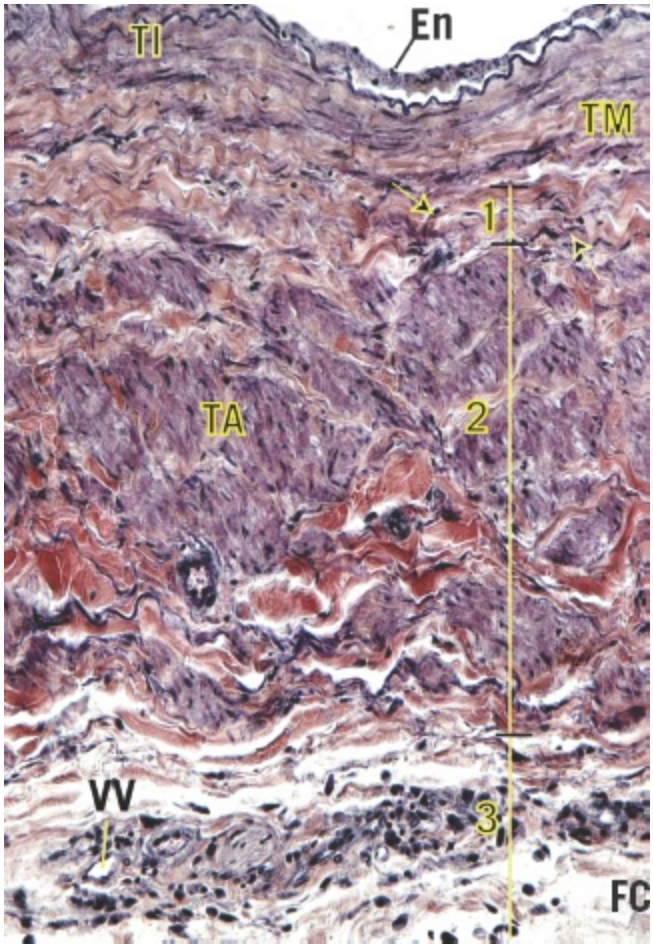


Figura 4 Veia de grande calibre. Veia cava. Secção transversal. Humano. Secção de parafina. 270x.

As veias de grande calibre, como a veia cava inferior nesta fotomicrografia, são muito diferentes das veias de calibre médio das Figuras 1 e 2. A **túnica íntima** (TI) é composta de **endotélio** (En) e algum tecido conjuntivo subendotelial, enquanto a **túnica média** (TM) é pouco espessa e contém apenas algumas células musculares lisas. O componente principal da parede da veia cava é a **túnica adventícia** (TA) muito espessa, consistindo em três regiões concêntricas. A camada mais interna (1) apresenta feixes de colágeno espessos (*setas),* organizados em espiral, o que possibilita que a parede se torne mais longa ou mais curta com o movimento respiratório do músculo diafragma. A camada intermediária (2) tem células musculares lisas (ou fibras musculares cardíacas), dispostas no sentido longitudinal do vaso. A camada externa (3) é composta de feixes espessos de **fibras colágenas** (FC), entremeados por fibras elásticas. Esta região tem ***vasa vasorum*** (VV), que alimentam a parede da veia cava.

Legenda	
AM	Artéria muscular
En	Endotélio
FC	Fibra colágena
FE	Fibra elástica
LEi	Lâmina elástica interna
Lex	Lâmina elástica externa
ML	Célula muscular lisa

N	Núcleo
TA	Túnica adventícia
TI	Túnica íntima
TM	Túnica média
V	Veia
VV	*Vasa vasorum*

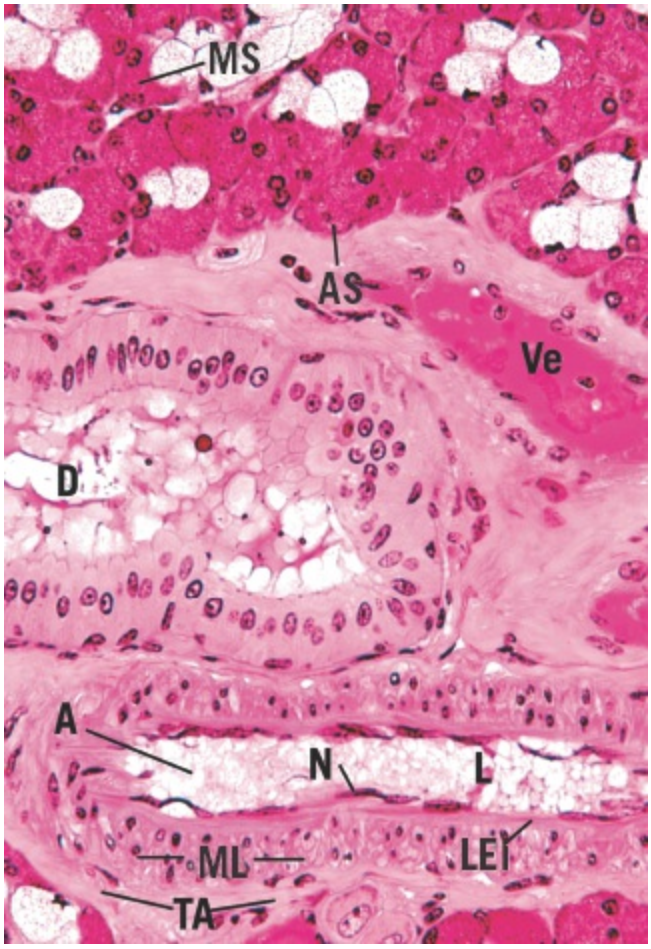


Figura 1 **Arteríola e vênula. Secção longitudinal. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.**

Esta secção longitudinal de uma grande **arteríola** (A) e sua **vênula** (Ve) satélite, situadas em um septo de tecido conjuntivo de uma glândula submandibular de macaco, apresenta um **ducto** (D) da glândula entre os dois vasos. Observe que a espessura da parede da arteríola é semelhante ao diâmetro do seu **lúmen** (L). Os **núcleos** (N) das células endoteliais estão bastante evidentes em ambos os vasos, assim como as **células musculares** lisas (ML) da túnica média. A arteríola também apresenta uma **lâmina elástica interna** (LEi) entre a túnica média e as células endoteliais. A **túnica adventícia** (TA) da arteríola contém núcleos de fibroblastos, enquanto a da vênula continua sem limites muito definidos com o tecido conjuntivo circundante. Os ácinos glandulares estão evidentes neste campo, assim como os **ácinos serosos** (AS) e as **meias-luas serosas** (MS).

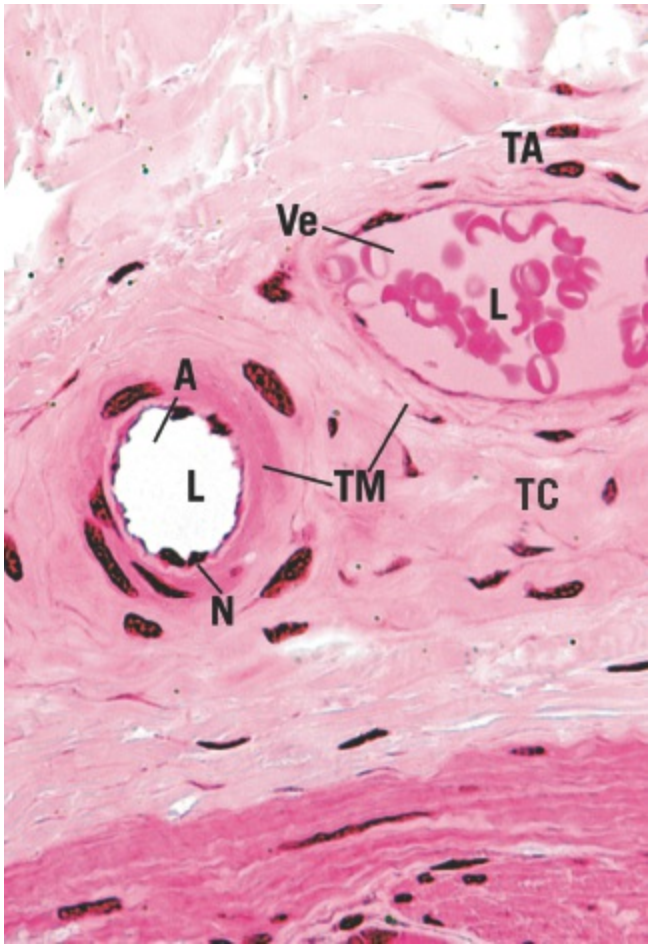


Figura 2 **Arteríola e vênula. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.**

Esta pequena **arteríola** (A) e sua **vênula** (Ve) satélite são da submucosa da região fúndica de um estômago de macaco. Observe a clara diferença entre os diâmetros do **lúmen** (L) dos dois vasos, assim como a espessura das suas paredes. Devido à maior quantidade de músculo na **túnica média** (TM) da arteríola, os núcleos (N) das suas células endoteliais se destacam no seu lúmen circular. A **túnica média** (TM) da vênula é muito reduzida, enquanto a **túnica adventícia** (TA) está bastante desenvolvida e é composta de **tecido conjuntivo** (TC) **com fibras colágenas**, entremeadas com fibras elásticas (não evidente nesta secção corada com hematoxilina e eosina).

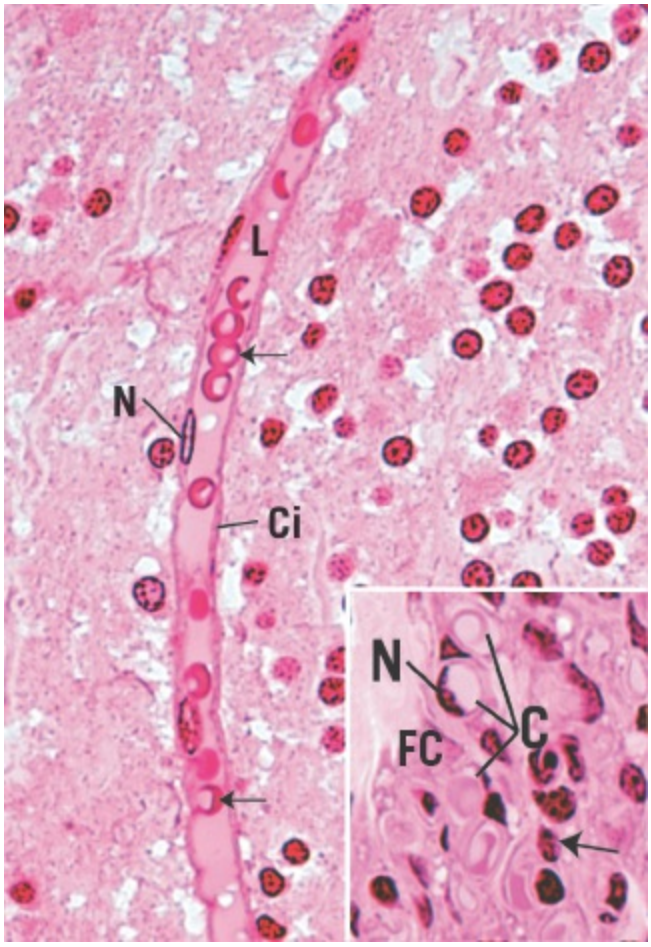


Figura 3 Capilar. Secção longitudinal. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

A camada molecular desta fotomicrografia do cerebelo de macaco contém uma secção longitudinal de um capilar. Observe que nem todos os **núcleos** (N) das células endoteliais estão contidos na secção. É possível visualizar o **citoplasma** (Ci) muito delgado das células endoteliais visto como linhas finas, escuras, margeando o **lúmen** (L) do capilar. As **hemácias** (*setas*) sofrem distorções à medida que passam pelo lúmen estreito do vaso. *Detalhe*. **Capilar. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 540×.** O tecido conjuntivo apresentado nesta fotomicrografia apresenta feixes de **fibras colágenas** (FC), núcleos de células do tecido conjuntivo (*seta*) e secções transversais de **capilares** (C), em um dos quais está bastante evidente o **núcleo** (N) da sua célula endotelial.

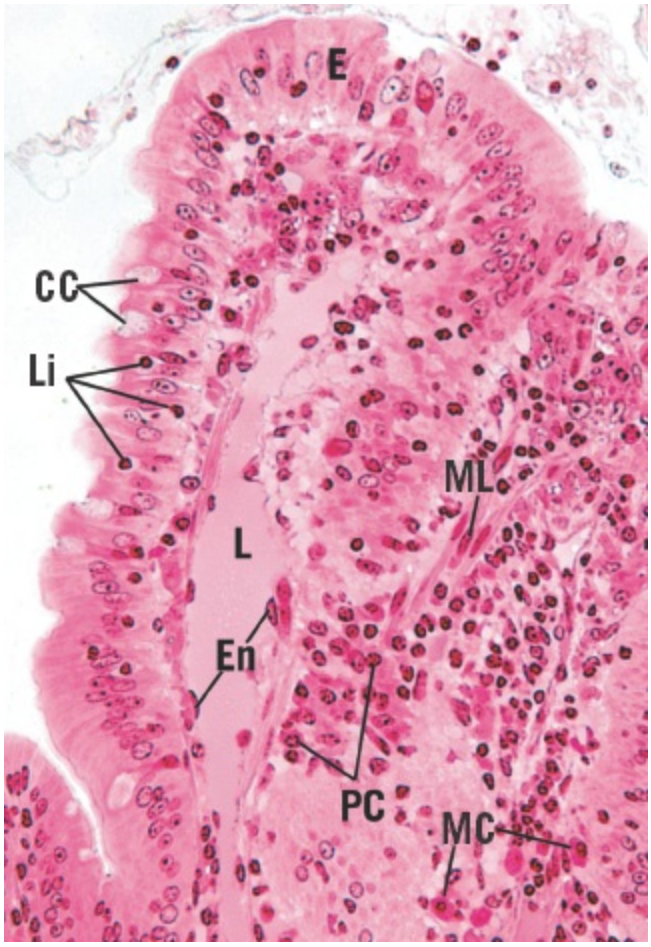
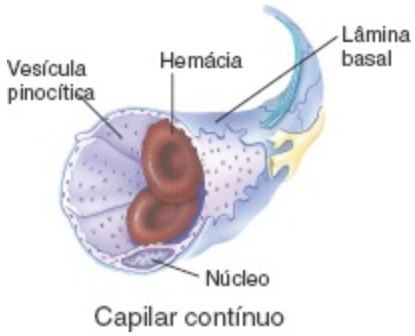


Figura 4 Vaso linfático. Secção longitudinal. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

Trata-se de uma fotomicrografia de uma vilosidade duodenal de macaco. Observe o **epitélio** (E) simples colunar entremeado ocasionalmente por **células caliciformes** (CC). A lâmina própria de tecido conjuntivo apresenta vários **plasmócitos** (PC), **mastócitos** (MC), **linfócitos** (Li) e **fibras musculares lisas** (ML). A secção longitudinal do **lúmen** (L) revestido com **endotélio** (En) é de um vaso linfático, denominado quilífero central, que se inicia em fundo cego na extremidade da vilosidade. Como o vaso linfático não transporta hemácias, ele parece estar vazio, mas, na verdade, está preenchido por linfa. Após uma refeição gordurosa, esses vasos contêm muitos quilomícrons. Observe que a parede do vaso é muito fina em comparação com o diâmetro do vaso.



Legenda	
A	Arteríola
AS	Ácino seroso
C	Capilar

CC	Célula caliciforme
Ci	Citoplasma
D	Ducto
E	Epitélio
En	Endotélio
FC	Fibras colágenas
L	Lúmen
LEi	Lâmina elástica interna
Li	Linfócito
MC	Mastócito
ML	Célula muscular lisa
MS	Meia-lua serosa
N	Núcleo
PC	Plasmócito
TA	Túnica adventícia
TC	Tecido conjuntivo com fibras colágenas
TM	Túnica média
Ve	Vênula

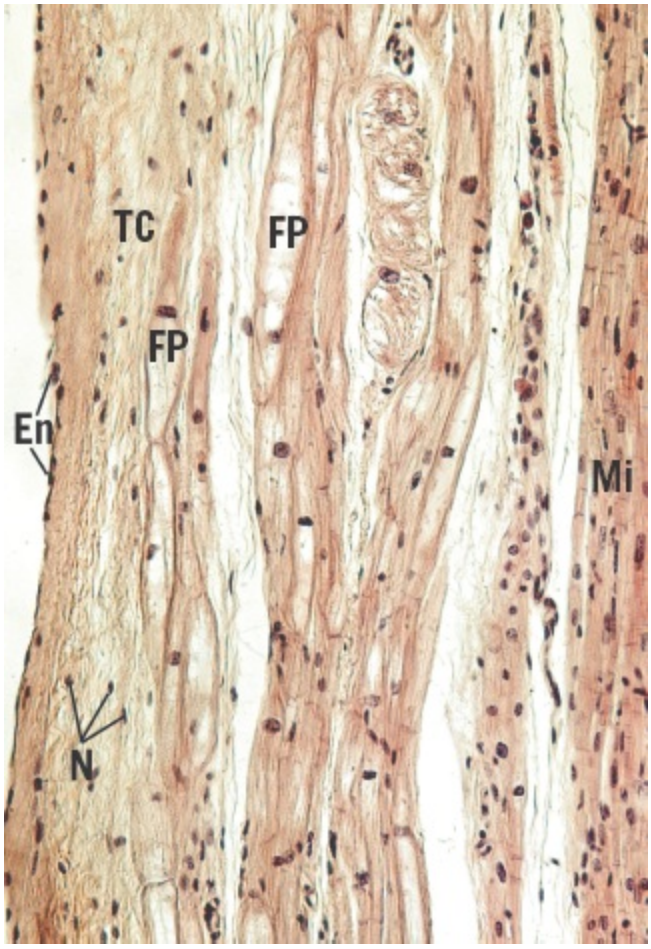


Figura 1 Endocárdio. Humano. Secção de parafina. 132x.

O endocárdio, a camada mais interna do coração, é revestido por um epitélio simples pavimentoso que é contínuo com o endotélio dos vários vasos sanguíneos, que entram e saem do coração. O endocárdio é composto de três camadas; a mais interna consiste em um **endotélio** (En) e no **tecido conjuntivo** (TC) subendotelial, no qual as fibras colágenas e **núcleos** (N) das células do tecido conjuntivo estão evidentes. A camada média do endocárdio é composta de fibras colágenas e elásticas e algumas células musculares lisas; no campo microscópico exibido por esta fotomicrografia, essa região aparece ocupada por ramos do sistema de condução do coração, as **fibras de Purkinje** (FP). A terceira camada do endocárdio se limita com o espesso **miocárdio** (Mi) e é composta de tecido conjuntivo mais frouxo, o qual abriga vasos sanguíneos, adipócitos ocasionais e células do tecido conjuntivo.

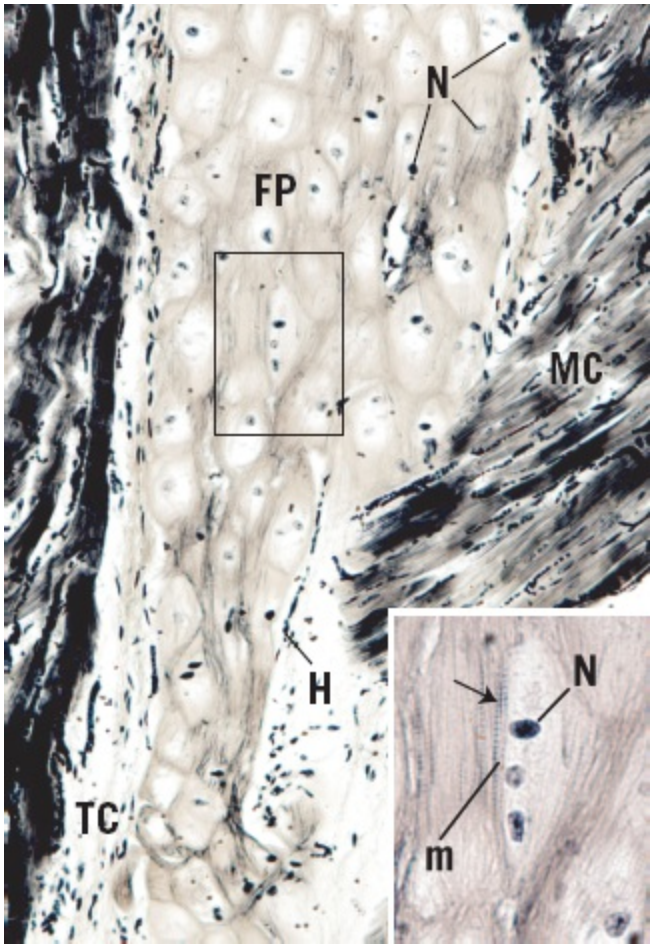


Figura 2 Fibras de Purkinje. Hematoxilina férrica. Secção de parafina. 132x.

O corante usado no preparo desta secção do miocárdio ventricular cora intensamente as **hemácias** (H) e as **células musculares cardíacas** (MC). Assim, é fácil visualizar o espesso feixe de **fibras de Purkinje** (FP), graças a sua coloração mais fraca. O **tecido conjuntivo** (TC) que circunda essas fibras está muito vascularizado, como evidenciado pelos capilares cheios de hemácias. As fibras de Purkinje são formadas por células individualizadas, cada uma com um único **núcleo** (N) central; essas fibras formam numerosas junções comunicantes umas com as outras e com as fibras musculares cardíacas. A *área em destaque* está apresentada em uma ampliação no detalhe. *Detalhe.* **Fibras de Purkinje. Hematoxilina férrica. Secção de parafina. 270×.** As células que formam as fibras de Purkinje são muito mais volumosas que as células musculares cardíacas; no entanto, a existência de **miofibrilas** (m) com bandas A e I (*seta),* deslocadas para a periferia da fibra, mostra claramente que são células musculares cardíacas modificadas. O **núcleo** (N) está circundado por uma área clara, rica em glicogênio e mitocôndrias.

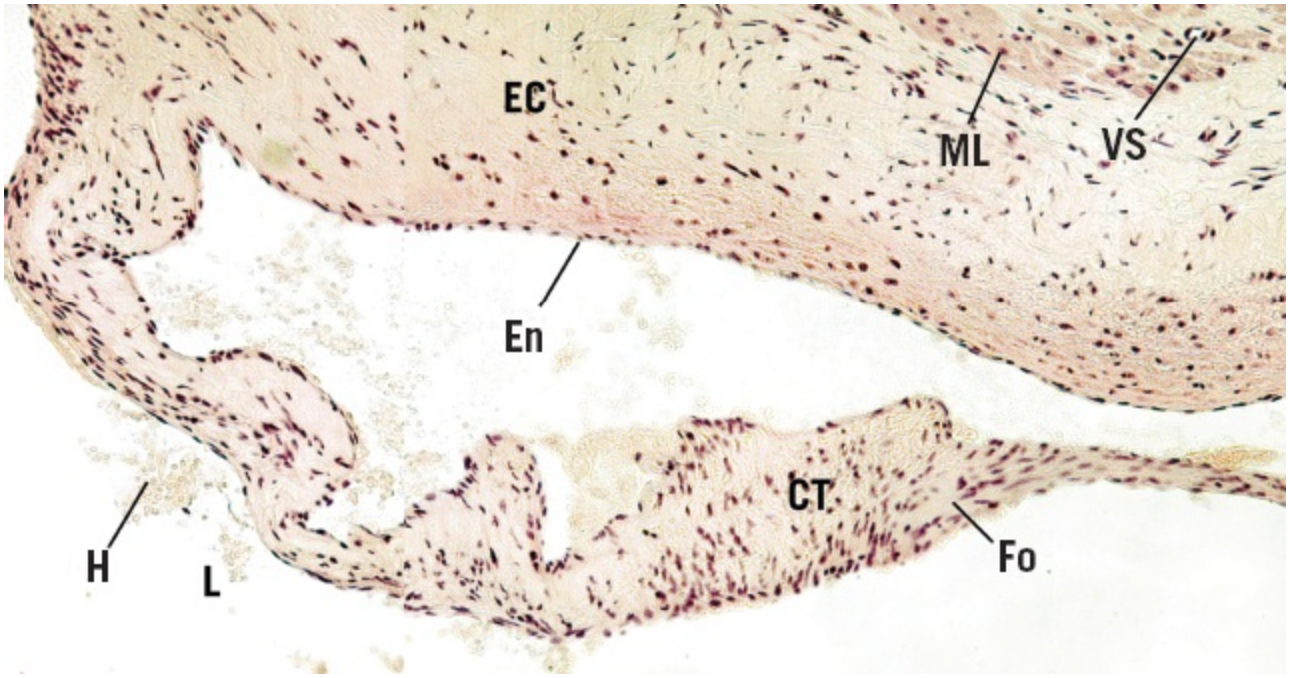
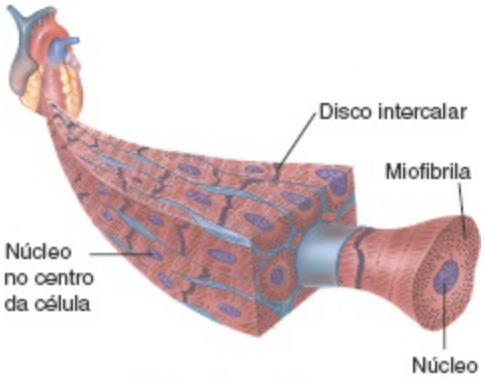


Figura 3 Válvula cardíaca. Secção longitudinal. Secção de parafina. 132x.

Esta figura é uma montagem, apresentando o **folheto de uma valva** (Fo) – também denominado válvula –, assim como o **endocárdio** (EC). O folheto está no **lúmen** (L) do ventrículo, como evidenciado pelas várias **hemácias** (H), próximo a sua superfície. O revestimento **endotelial** (En) do endocárdio é contínuo com o revestimento endotelial da válvula. As três camadas do endocárdio estão evidentes, assim como ocasionais **células musculares lisas** (ML) e **vasos sanguíneos** (VS). O eixo da válvula é composto de tecido conjuntivo denso com fibras colágenas e elásticas, abrigando várias células, cujos núcleos podem ser observados com facilidade. Como o eixo das válvulas não contém vasos sanguíneos, as células do tecido conjuntivo recebem seus nutrientes por difusão diretamente do sangue do lúmen do coração. O eixo de tecido conjuntivo do folheto é contínuo com o esqueleto cardíaco, que forma um anel fibroso ao redor da abertura das válvulas.



Músculo cardíaco

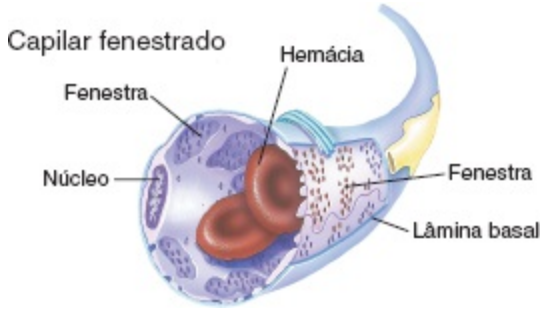
Legenda	
EC	Endocárdio
En	Endotélio
Fo	Folheto da valva
FP	Fibra de Purkinje
H	Hemácia

L	Lúmen
m	Miofibrila
MC	Célula muscular cardíaca
Mi	Miocárdio
ML	Células musculares lisas
N	Núcleo
TC	Tecido conjuntivo
VS	Vaso sanguíneo



Figura 1 Capilar contínuo. Secção transversal. Músculo cardíaco. Camundongo. Microscopia eletrônica. 29.330x.

Esta micrografia eletrônica de um capilar contínuo em secção transversal foi obtida do tecido cardíaco de um camundongo. Observe que a secção passa pelo **núcleo** (N) de uma das células endoteliais que constituem a parede do vaso. O lúmen do capilar contém **hemácias** (H). Observe que as células endoteliais são extremamente delgadas e que formam junções de oclusão (*setas*) entre si. As pontas das setas indicam as vesículas pinocíticas que estão migrando pelo citoplasma da célula endotelial. A **lâmina densa** (LD) e a **lâmina lúcida** (LL) da lâmina basal estão bastante evidentes.


Capilar fenestrado
Hemácia
Fenestra
Núcleo
Fenestra
Lâmina basal

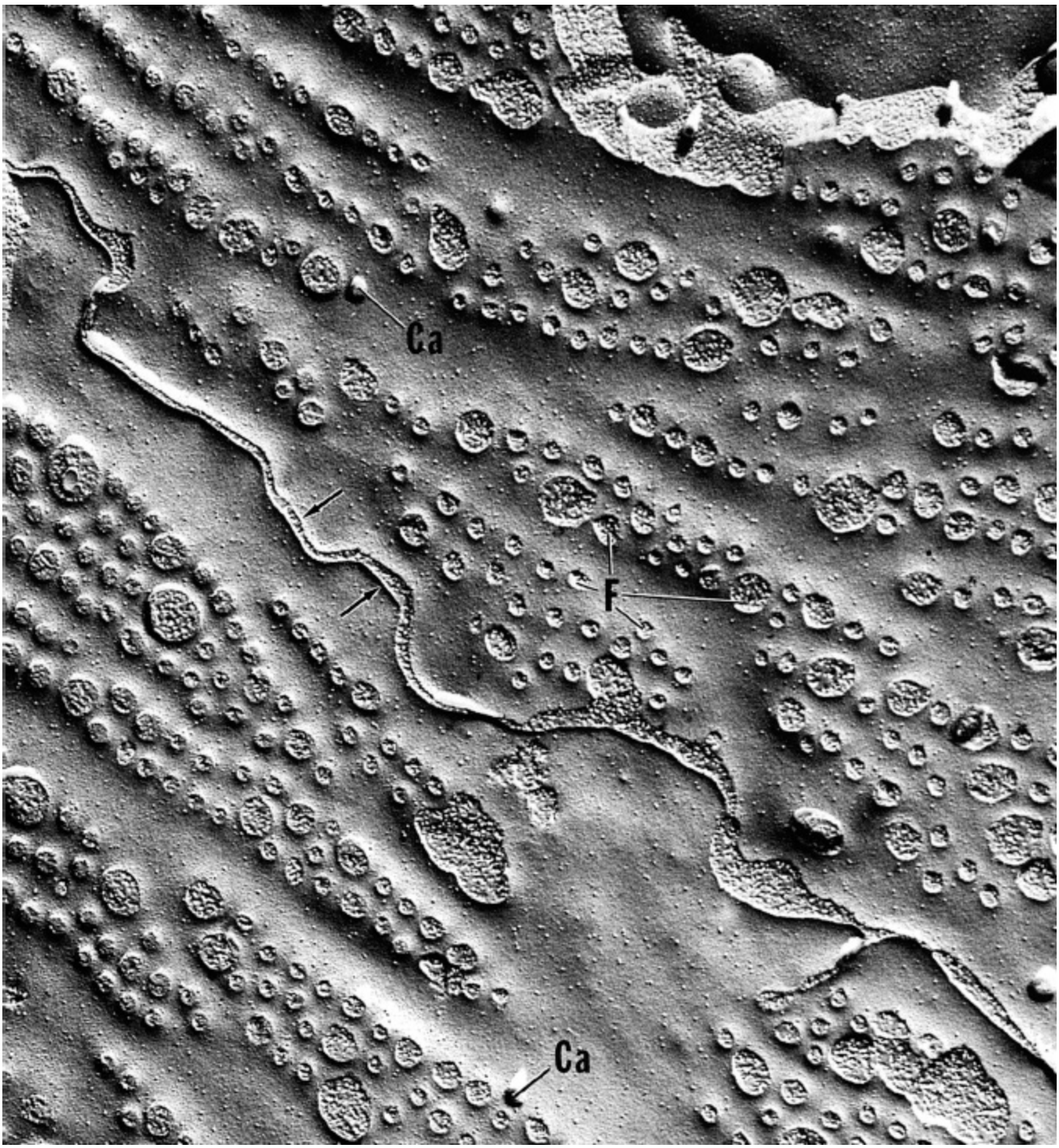


Figura 1 **Capilar fenestrado. Hamster. Microscopia eletrônica. Criofratura. 205.200x.**

Esta micrografia eletrônica é um exemplo representativo de capilares fenestrados do córtex adrenal de hamster, conforme revelado por uma réplica de um espécimen submetido à criofratura. As linhas paralelas (*setas*) percorrendo o campo na diagonal representam a linha juncional entre duas células endoteliais, cujas membranas são vistas em grande parte do restante da imagem. Observe que as numerosas **fenestras** (F) do capilar, cujos diâmetros variam de 57 a 166 nm, estão dispostas em faixas. As regiões entre as faixas não são fenestradas. Há também algumas **cavéolas** (Ca). (De Ryan U, Ryan J, Smith D, Winkler H. Fenestrated endothelium of adrenal gland: freeze fracture studies. Tissue cell 1975,180-190.)



Resumo do capítulo

I. Artéria elástica | Artéria de condução

A esta categoria pertencem a **aorta**, a **carótida comum** e as **artérias subclávias**.

A. Túnica íntima

É revestida por **células endoteliais** pequenas e poligonais. O **tecido conjuntivo subendotelial** contém fibras elásticas e algumas fibras musculares lisas dispostas no sentido longitudinal do vaso. A **lâmina elástica interna** não é totalmente definida.

B. Túnica média

É caracterizada por numerosas **lâminas fenestradas** (lâminas elásticas fenestradas espirais ou concêntricas). As **células musculares lisas** dispostas circularmente em torno do vaso estão situadas entre as lâminas elásticas e associadas a **fibras colágenas, reticulares** e **elásticas**.

C. Túnica adventícia

Delgada, formada por **tecido conjuntivo com fibras colágenas** com algumas **fibras elásticas** e algumas **fibras musculares lisas** orientadas no sentido longitudinal; além disso, há também os ***vasa vasorum*** (vasos dos vasos).

II. Artéria muscular | Artéria de distribuição

Constituem a maioria das artérias, com a exceção das artérias elásticas.

A. Túnica íntima

É revestida por células **endoteliais** poligonais e achatadas, que fazem saliência no lúmen durante a vasoconstrição. O **tecido conjuntivo subendotelial** abriga **fibras colágenas** delgadas e algumas **fibras musculares lisas** dispostas no sentido longitudinal do vaso. A **lâmina elástica interna**, bastante evidente, está frequentemente dividida em dois folhetos.

B. Túnica média

É caracterizada por muitas camadas de **fibras musculares lisas**, dispostas circularmente em torno do vaso, com **fibras elásticas, reticulares** e **colágenas** entre as células musculares. A **lâmina elástica externa** está bastante definida.

C. Túnica adventícia

Em geral, trata-se de uma espessa camada de **tecido conjuntivo com fibras colágenas e elásticas**, com algumas **fibras musculares lisas** orientadas no sentido longitudinal do vaso; há também ***vasa vasorum***.

III. Arteríolas

São os vasos arteriais com diâmetro menor que 100 μm.

A. Túnica íntima

Endotélio e uma quantidade variável de **tecido conjuntivo subendotelial** costumam estar sempre localizados nessa região. Nas arteríolas de maior calibre, há **lâmina elástica interna**, mas o mesmo não ocorre nas arteríolas menos calibrosas.

B. Túnica média

As **fibras musculares lisas** dispostas em espirais em torno do vaso podem formar até três camadas. Nas arteríolas de maior calibre, há **lâmina elástica externa**, mas o mesmo não ocorre nas arteríolas de menor calibre.

C. Túnica adventícia

É composta de **tecido conjuntivo com fibras colágenas e elásticas**, cuja espessura é semelhante à da túnica média.

IV. Capilares

A maioria dos **capilares** aparece em secções transversais como perfis circulares de 8 a 10 μm de diâmetro. Ocasionalmente, as secções podem mostrar o **núcleo da célula endotelial**, uma hemácia ou, mais raramente, um leucócito. Frequentemente, os capilares podem estar colapsados e deixam de ser evidentes com a microscopia óptica. **Pericitos** estão frequentemente associados aos capilares.

V. Vênulas

As **vênulas** têm um lúmen muito mais amplo e paredes mais finas que as arteríolas que elas

acompanham.

A. Túnica íntima

O **endotélio** repousa em uma camada muito delgada de **tecido conjuntivo subendotelial**, cuja espessura aumenta com o calibre do vaso. **Pericitos** estão frequentemente associados às vênulas de menor calibre.

B. Túnica média

Ausente nas vênulas de menor calibre, mas podem existir uma ou duas camadas de **fibras musculares lisas** nas vênulas de maior calibre.

C. Túnica adventícia

Formada por **tecido conjuntivo** com **fibroblastos, fibras colágenas** e algumas **fibras elásticas**.

VI. Veias de médio calibre

A. Túnica íntima

O **endotélio** e uma quantidade muito limitada de **tecido conjuntivo subendotelial** estão sempre localizados nessa região. Eventualmente, há uma delgada **lâmina elástica interna; válvulas** podem ser encontradas.

B. Túnica média

Muito mais fina que a túnica média da artéria que ela acompanha, formada por algumas camadas de **fibras musculares lisas**. Algumas das fibras musculares, em vez de estarem organizadas circularmente, podem estar dispostas no sentido longitudinal. Esta túnica apresenta também feixes de **fibras colágenas**, entremeados com algumas **fibras elásticas**.

C. Túnica adventícia

Composta de **fibras colágenas** e algumas **fibras elásticas**, e que constituem a camada mais espessa da parede do vaso. Ocasionalmente, podem existir **células musculares lisas** orientadas no sentido longitudinal do vaso; os ***vasa vasorum*** desta camada podem alcançar a túnica média.

VII. Veias de grande calibre

A. Túnica íntima

Semelhante à túnica íntima das veias de médio calibre, mas seu **tecido conjuntivo subendotelial** é mais espesso. Algumas veias de grande calibre apresentam **valvas** bastante definidas.

B. Túnica média

Não muito definida, embora possa apresentar-se como algumas **fibras musculares lisas** entremeadas com **fibras colágenas** e **fibras elásticas**.

C. Túnica adventícia

A mais espessa das três camadas e é responsável pela maior parte da parede do vaso. Pode ter **feixes de fibras musculares lisas** orientadas no sentido longitudinal do vaso entre espessas camadas de **fibras colágenas** e **elásticas;** os ***vasa vasorum*** são comumente encontrados.

VIII. Coração

Trata-se de um órgão muscular muito espesso, composto de três camadas: **epicárdio, miocárdio** e **endocárdio**. A existência do **músculo cardíaco** é a grande característica deste órgão; outras características morfológicas são as **fibras de Purkinje, valvas** espessas, **nódulos atrioventricular** e **sinoatrial**, assim como **cordas tendíneas** e o espesso **esqueleto cardíaco** formado de tecido conjuntivo.

IX. Vasos linfáticos

Os vasos linfáticos de calibre muito reduzido estão frequentemente colapsados e, portanto, são dificilmente observáveis. A partir de certo diâmetro, apresentam-se com lúmen amplo preenchido por linfa. Neste caso, seu aspecto é de um espaço claro, revestido por endotélio, lembrando um vaso sanguíneo. Contudo, o lúmen não contém **hemácias**, embora possam existir **linfócitos** e uma substância homogênea corada em rosa; o **endotélio** pode apresentar **valvas**.

9 Tecido Linfoide



ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 9.1 Tecidos linfoides
Ilustração 9.2 Linfonodo, timo e baço
Ilustração 9.3 Formação de linfócito B de memória e plasmócito
Ilustração 9.4 Ativação do linfócito T citotóxico e morte de célula transformada por vírus
Ilustração 9.5 Ativação do macrófago pelas células T_H1

Tabelas

Tabela 9.1 Isótipos de imunoglobulina e suas características
Tabela 9.2 Componentes do sistema imunológico inato
Tabela 9.3 Receptores do tipo *toll*, 200
Tabela 9.4 Células reticulares epiteliais tímicas

Pranchas

Prancha 9.1 Infiltrado linfoplasmocitário, nódulo linfático
Figura 1 Infiltrado linfoplasmocitário
Figura 2 Nódulo linfático
Figura 3 Nódulo linfático
Figura 4 Nódulo linfático
Prancha 9.2 Linfonodo
Figura 1 Linfonodo
Figura 2 Linfonodo
Figura 3 Linfonodo

Figura 4	Linfonodo. Humano
Prancha 9.3	Linfonodo, tonsilas
Figura 1	Linfonodo
Figura 2	Linfonodo
Figura 3	Tonsila palatina
Figura 4	Tonsila faríngea
Prancha 9.4	Linfonodo, microscopia eletrônica
Figura 1	Linfonodo poplíteo
Prancha 9.5	Timo
Figura 1	Timo. Humano (infantil)
Figura 2	Timo
Figura 3	Timo
Figura 4	Timo
Prancha 9.6	Baço
Figura 1	Baço. Humano
Figura 2	Baço
Figura 3	Baço
Figura 4	Baço. Humano. Impregnação por prata

O sistema imunológico do corpo depende do tecido linfoide, o qual é organizado em tecido linfoide difuso e tecido linfoide nodular (ver Ilustrações 9.1 e 9.2). Para seu funcionamento adequado, o sistema imunológico necessita das interações entre seus componentes celulares primários – os linfócitos e as células apresentadoras de antígeno (APC) – para efetuar a **resposta imune celular** contra microrganismos, células estranhas e células alteradas por vírus e a **resposta imune humoral**, que consiste na liberação de **anticorpos** contra **antígenos**.

Os **anticorpos (imunoglobulinas**) são glicoproteínas produzidas por plasmócitos e são a principal ferramenta da resposta imunológica humoral. Essas glicoproteínas se ligam aos antígenos para os quais elas são específicas, formando os complexos anticorpo-antígeno.

Cada anticorpo é composto de duas **cadeias pesadas** e duas **cadeias leves** e apresenta uma região constante e outra variável. As **regiões constantes** são as mesmas para todos os anticorpos da mesma classe (isótipo) e as **regiões variáveis** são semelhantes nos anticorpos formados contra determinado antígeno, mas diferem de todos os outros anticorpos específicos para outros antígenos.

Existem cinco classes (isótipos) de imunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM (Tabela 9.1). As cadeias pesadas desses isótipos diferem entre si pela sua composição de aminoácidos.

Componentes do sistema imunológico

O sistema imunológico pode ser dividido em dois componentes: o sistema imunológico inato (inespecífico) e o sistema imunológico adaptativo (específico).

O **sistema imunológico inato** é inespecífico, pois não é programado para combater determinado antígeno (ou seja, um antígeno específico). Do ponto de vista evolutivo, é mais antigo que o componente adaptativo do sistema imunológico; não é dotado de memória imunológica, mas age de maneira rápida em resposta a **padrões moleculares associados a patógenos**, compartilhados pela maioria dos invasores patogênicos. Os componentes do sistema imunológico inato estão listados na Tabela 9.2 e os receptores do tipo *toll* são mostrados na Tabela 9.3.

Tabela 9.1 • Isótipos de imunoglobulina e suas características.

Classe	Citocinas*	Ligação às células	Características biológicas
IgA Imunoglobulina secretora	TGF-b	Liga-se temporariamente a células epiteliais após a secreção	Secretada sob a forma de dímeros, que são protegidos por seu componente secretor ou peça secretora; é lançada na saliva, lágrimas, bile, lúmen intestinal, secreção nasal e leite (fornecendo a imunidade passiva para lactentes). Fornece proteção contra patógenos e antígenos invasores
IgD		Membrana plasmática do linfócito B	Ainda se discute muito a existência de IgD na membrana plasmática dos linfócitos B imaturos e sua função
IgE	IL-4 e IL-5	Membrana plasmática dos mastócitos e basófilos	Quando os antígenos se ligam a anticorpos IgE presos às membranas plasmáticas dos mastócitos e basófilos, essa ligação dispara a liberação de agentes farmacológicos nessas células, iniciando a resposta de hipersensibilidade imediata
IgG Imunoglobulina sérica	IFN-g, IL-4 e IL-6	Neutrófilos e macrófagos	IgG é um anticorpo existente no soro que atravessa a barreira placentária para proteger o feto (imunidade passiva). Na corrente sanguínea, IgG se liga a sítios antigênicos de microrganismos invasores, opsonizando esses patógenos, de modo que os macrófagos e neutrófilos possam fagocitálos. Os linfócitos NK são ativados pela IgG, assim iniciando o processo de citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo
IgM Primeira a ser formada na resposta imunológica		IgM é um pentâmero; no entanto, sua apresentação monomérica ocorre na superfície de linfócitos B	A IgM de superfície reconhece os antígenos, desencadeando a proliferação dos linfócitos B e a sua diferenciação em plasmócitos A apresentação pentamérica, no soro, ativa o sistema complemento

*Citocinas responsáveis pela troca para este isótipo.
IFN, interferon; IL, interleucina; NK, *natural killer*.

Tabela 9.2 • Componentes do sistema imunológico inato.

Componente	Função

Complemento	Uma série de macromoléculas do sangue, as quais se combinam em uma ordem predeterminada para formar um complexo de ataque à membrana, o qual age na membrana plasmática dos patógenos intravasculares
Receptores do tipo *toll (toll-like receptors*, TLR)	Uma família de 15 ou mais proteínas integrais localizadas na membrana plasmática de células dendríticas, macrófagos e mastócitos, assim como em membranas endossomais. Os TLR identificam patógenos extracelulares, assim como ligantes intracelulares formados em virtude do dano celular e iniciam as respostas para combatêlos. Os TLR ativam não apenas células do sistema imunológico inato, mas também as células do sistema imunológico adaptativo. Para consultar algumas de suas funções, ver Tabela 9.3
Mastócitos	Ver Capítulo 3
Eosinófilos	Ver Capítulo 5
Neutrófilos	Ver Capítulo 5
Macrófagos	Fagocitam substâncias estranhas, quebrando-as em epitopos (determinantes antigênicos). Apresentam esses epitopos na sua superfície, juntamente com as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (moléculas de MHC) e outros marcadores associados à membrana
Linfócitos NK	Destroem células alteradas por vírus e células tumorais de maneira inespecífica e não restrita ao MHC. Os linfócitos NK são ativados pelas porções Fc dos anticorpos, que são ligados aos epitopos da superfície celular e destroem as células assim marcadas, por meio de um mecanismo conhecido como citotoxidade mediada por célula dependente de anticorpo

O **sistema imunológico adaptativo** (ou específico) se caracteriza por quatro propriedades principais: memória imunológica, especificidade imunológica, diversidade imunológica e capacidade para diferenciar entre moléculas do próprio organismo e moléculas que não pertencem ao próprio organismo (*self* e *nonself*).

Tabela 9.3 • Receptores do tipo *toll*.

Localização	Par de receptor	Função
Extracelular e intracelular	TLR1-TLR2	Liga-se a proteínas de parasitas e lipoproteínas bacterianas
	TLR2-TLR6	Liga-se ao ácido lipoteicoico das bactérias Gram-positivas, liga-se ao zymosan de fungos
	TLR4-TLR4	Liga-se a lipopolissacarídios (lipoglicanos) das membranas externas de bactérias Gram-negativas
	TLR5-?*	Liga-se à proteína flagelina (principal componente do flagelo bacteriano)
	TLR11-? *	Reconhecimento do parasita *Toxoplasmosma gondii*
Intracelular apenas	TLR3-? *	Liga-se a RNA de fita dupla de vírus
	TLR7-?*	Liga-se a RNA de fita simples de vírus
	TLR8-?*	Liga-se a RNA de fita simples de vírus
	TLR9-?*	Liga-se a DNA viral e bacteriano
Desconhecido	TLR10-? *	Desconhecido

	TLR12-?*	Desconhecido
	TLR13-?*	Desconhecido
	TLR15-?*	Desconhecido

*O parceiro TLR é ainda é desconhecido.
TLR, receptores do tipo *toll*.

Células do sistema imunológico

As células do sistema imunológico trocam informações entre si por meio da liberação de citocinas (moléculas sinalizadoras) e por contato físico, a fim de reconhecer as moléculas ligadas a membranas. Tais células podem ser subdivididas em quatro categorias principais: células apresentadoras de antígeno (*antigen presenting cells*, APC), linfócitos NK (*natural killer cells*), clones de linfócitos T (células T) e clones de linfócitos B (células B). Um **clone** é uma pequena população de células idênticas, cada qual capaz de reconhecer e responder a um **epitopo** específico (ou a epitopos muito semelhantes).

Células apresentadoras de antígeno

As **células apresentadoras de antígeno (APC)**, tais como células dendríticas, macrófagos e linfócitos B contêm moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe II (**moléculas MHC II**). Por outro lado, todas as células nucleadas do organismo, incluindo as APC, contêm **moléculas do tipo MHC I**. Na espécie humana, as moléculas MHC são também chamadas de **moléculas antigênicas dos leucócitos humanos** (*human leukocyte antigen*, HLA).

As células dendríticas e outras **APC** podem degradar os antígenos no nível de epitopos, isto é, pequenos peptídios altamente antigênicos, formados por 7 a 11 aminoácidos. Cada epitopo está preso a uma molécula de MHC II, e esse complexo é colocado na face externa de sua membrana celular.

O complexo epitopo-MHC II é reconhecido conjuntamente pelo receptor da célula T (***T cell receptor*, TCR**) e pela **molécula CD4**, ambos no linfócito do tipo auxiliar, um mecanismo conhecido como **restrição ao MHC II**.

Os **linfócitos B** são capazes de agir como células APC e têm a propriedade de apresentar complexos MHC II-epitopo para as células T auxiliares (discutido adiante).

As APC produzem e liberam uma variedade de citocinas que modulam a resposta imunológica e incluem:

- **Interleucina 1**, que estimula as células T auxiliares e macrófagos
- **Prostaglandina E_2**, que atenua algumas respostas imunológicas
- Outras citocinas, como o **interferon gama**, liberadas por células linfoides e pelos macrófagos, e que potencializam a avidez fagocitária e citolítica dos macrófagos.

Linfócitos

O **linfócito**, a principal célula do tecido linfoide, é um controlador-chave responsável pelo funcionamento adequado do sistema imunológico. Os linfócitos podem ser subdivididos de acordo com sua função em três categorias: linfócitos NK (*natural killer*), linfócitos T e linfócitos B.

Células NK

As **células NK** têm atividade citotóxica e são responsáveis pela destruição de algumas categorias de células estranhas. Em sua ação, as células NK são semelhantes aos linfócitos T citotóxicos, embora elas não precisem passar pelo timo para se tornarem células NK maduras; ao contrário, são imunocompetentes assim que deixam a medula óssea. As células NK:

- Destroem de maneira **inespecífica** células alteradas por vírus e células tumorais e não são restritas ao MHC
- Reconhecem e se tornam ativadas pelas porções Fc dos anticorpos ligados aos epitopos de superfície celular
- Uma vez ativadas, liberam **perforinas** e **granzimas**, a fim de destruir essas células marcadas por anticorpo. Esse mecanismo é conhecido como **citotoxidade mediada por célula dependente de anticorpo** (*anti-body-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). As perforinas se organizam como poros na membrana plasmática das células-alvo, contribuindo para a **morte celular por necrose;** enquanto as granzimas direcionam a célula-alvo para o processo de apoptose, ou seja, **morte celular direcionada** (também denominada **morte celular programada**)
- Apresentam proteínas integrais, conhecidas como **receptores ativadores de morte celular**, com afinidade por proteínas específicas existentes nas membranas de células nucleadas
- Para proteger as células do próprio organismo, as células NK também contêm proteínas transmembrana adicionais, conhecidas como **receptores inibidores de morte celular**, que evitam a morte das células saudáveis.

Linfócitos T

Os linfócitos T (ou **células T**) não são imunocompetentes até entrarem no córtex do timo. Nesse órgão, por influência do ambiente cortical, eles expressam seus **receptores de célula T** (*T cell receptor*, **TCR**) e **marcadores de grupo de diferenciação** (CD2, CD3, CD4, CD8, e CD28), tornando-se então imunocompetentes.

Uma vez imunocompetentes, as células T entram na medula do timo ou são exterminadas, caso sejam capazes de reconhecer com alta afinidade antígenos do próprio organismo. Na medula do timo, elas perderão marcadores CD4 ou CD8 e assim se diferenciam, respectivamente, em células **$CD8^+$** ou **$CD4^+$**.

Essas células entram nos vasos sanguíneos da medula do timo e se tornam membros da população de linfócitos circulantes; não produzem anticorpos, ao contrário, atuam na resposta imune celular.

Existem várias categorias de células T responsáveis não apenas pela **resposta imune celular**, mas também por facilitar a **resposta humoral** dos linfócitos B contra **antígenos timo-dependentes**.

Para serem capazes de executar suas funções, as células T contêm, na sua superfície celular, proteínas integrais de membrana, características dessas células; uma delas é o **receptor da célula T** (*T cell receptor*, TCR), capaz de reconhecer determinado epitopo para o qual a célula está geneticamente programada.

As células T reconhecem apenas epitopos que estejam ligados a **moléculas MHC** existentes na superfície das células apresentadoras de antígeno. Assim, as células T são **restritas pelo MHC**. Existem três categorias gerais de células T: células T virgens (*naïve*), células T de memória e células T efetoras.

São os linfócitos T que participam no fenômeno de rejeição de enxertos e na eliminação de células transformadas por vírus. Há três categorias gerais de células T, a saber:

- As **células T virgens** (*naïve*), as quais são imunologicamente competentes e contêm moléculas CD45RA na sua membrana plasmática; no entanto, antes de atuarem como linfócitos T, precisam ser ativadas. A ativação envolve a interação do complexo TCR-CD3 da célula T virgem com o complexo MHC-epitopo das APC, assim como a interação da molécula CD28 da célula T com a molécula B7 da célula apresentadora de antígeno. A ativação da célula T virgem faz com que ela retorne ao seu ciclo celular e produza células T de memória e células T efetoras
- As **células T de memória** são imunocompetentes e descendem de células T ativadas, que se dividiram por mitose após um estímulo antigênico. São linfócitos circulantes com duração de vida muito longa e que são adicionados ao seu clone original, aumentando, assim, o número de células do clone. Tal aumento no tamanho do clone é responsável pela resposta secundária (mais rápida e mais intensa) por ocasião de encontros subsequentes com o mesmo antígeno
- **Células T efetoras:** as categorias de linfócitos T efetores são as células T auxiliares (células T_H), linfócitos T citotóxicos (CTL, células T *killer*), células T reguladoras (células T reg) e células NK (*natural killer):*
    - As **células T auxiliares** são todas CD4+ e são subdivididas em quatro categorias: **células T_H0, T_H1, T_H2**, e T_H17
        - As **células T_H0** entram no ciclo celular e podem dar origem a células T_H1 e T_H2
        - As **células Th1** produzem e liberam as citocinas interleucina-2, interferon gama e fator-a de necrose tumoral (αTNF). As células Th1 têm um papel fundamental na iniciação da resposta imunológica mediada por célula e na destruição dos patógenos intracelulares
        - As **células T_H2** produzem e liberam as interleucinas 4, 5, 6, 9, 10 e 13, que, dentre outras ações, induzem os linfócitos B a proliferarem e se diferenciarem em **plasmócitos** que

produzem anticorpos. Além disso, as células T_H2 iniciam a reação contra parasitas e infecções na mucosa

- As **células T_H17** são células pró-inflamatórias responsáveis por algumas doenças autoimunes, tais como artrite reumatoide e esclerose múltipla. As células T_H17 produzem:
  - Interleucina 17 (IL-17), que atua no tecido conjuntivo e em outras células para iniciar o processo inflamatório
  - Interleucina 21 (IL-21), que atua de maneira autócrina para induzir a proliferação das células T_H17

- Os **linfócitos T citotóxicos** são células $CD8^+$. Ao entrarem em contato com o complexo MHC-epitopo adequado, apresentado pelas APC, e tendo sido ativadas pela interleucina 2, essas células sofrem mitose para formar numerosos **linfócitos T citotóxicos** (*cytotoxic T lymphocyte*, CTL)
  - Essas células recém-formadas destroem células estranhas ao corpo, além de células do próprio organismo transformadas por vírus. Isso é feito por meio da secreção de **perforinas** e **granzimas** e pela expressão de CD95L (o ligante de morte celular) na sua membrana plasmática, que ativa CD95 (receptor de morte celular) na membrana plasmática da célula-alvo, a qual é direcionada para apoptose
- As **células T reg** são células $CD4^+$ que atuam na supressão da resposta imunológica; existem dois tipos de células T reguladoras:
  - As **células T reg naturais**, cujo TCR se liga às APC e que suprimem a resposta imunológica
  - As **células T reg induzíveis**, que liberam citocinas que inibem a formação de células T_H1
- As **células T *killer*** naturais são semelhantes às células NK, mas necessitam entrar no córtex do timo para se tornarem imunocompetentes. São células incomuns, devido a sua capacidade de identificar antígenos lipídicos.

Quando um linfócito T é ativado pela existência de um antígeno, ele libera citocinas, substâncias que ativam os macrófagos e os atraem para o sítio de invasão antigênica, e potencializam sua capacidade fagocitária. Frequentemente, os linfócitos T também auxiliam os linfócitos B a ampliar e modular sua resposta imunológica. As principais interações entre as células T, as células B e as células apresentadoras de antígenos são mostradas nas Ilustrações 9.3 a 9.5.

Linfócitos B

Os **linfócitos B** (ou células B) são formados e se tornam imunocompetentes na medula óssea (nas aves, isso ocorre na bursa de Fabricius). Eles entram na circulação sanguínea, produzem clones (cujas células colonizam vários órgãos linfoides) e são responsáveis pela **resposta imunológica humoral**.

À medida que o linfócito B se torna imunocompetente, ele fabrica IgM e IgD e as coloca na sua superfície celular, de tal modo que os sítios de ligação do epitopo fiquem localizados no espaço extracelular e a porção Fc das **imunoglobulinas de superfície (IGS)** fique incrustada na membrana plasmática associada a dois pares de proteínas integrais, **Ig**β (3 e **Ig**α.

As **imunoglobulinas de superfície** de determinado clone de linfócitos B são idênticas e todas reconhecem o mesmo epitopo. Diferentemente das células T, as células B são capazes de agir como APC e apresentar seu complexo MHC II-epitopo para as células T_H1.

Quando linfócitos B recém-formados se ligam a seu epitopo, a Igβ e a Igα transduzem essa informação, o que resulta na **ativação** do linfócito B. Uma vez ativadas, as células B fabricam e liberam IL-12, uma citocina que promove a formação de células T_H1. As células B proliferam durante a resposta imunológica humoral para formar plasmócitos e células B de memória.

Os **plasmócitos** são células diferenciadas que não apresentam imunoglobulinas de superfície, mas são "fábricas de anticorpos", que sintetizam e liberam uma grande quantidade de cópias idênticas do mesmo anticorpo, o qual é específico contra determinado epitopo (embora possa ocorrer reação cruzada com epitopos semelhantes).

Uma vez liberados, os anticorpos se ligam a um antígeno específico. Em alguns casos, a ligação inativa o antígeno; enquanto, em outros, a ligação dos anticorpos aos antígenos pode potencializar a fagocitose (opsonização) ou ativar a cascata do complemento, resultando em quimiotaxia de neutrófilos e, frequentemente, lise do invasor.

As **células B de memória** são semelhantes às células T de memória pelo fato de serem circulantes, terem vida longa e serem adicionadas às células do clone original. Elas contêm imunoglobulinas de superfície e, assim, podem ser ativadas por um antígeno adequado durante uma resposta imunológica secundária. Desse modo, o aumento no tamanho do clone é o responsável pela **resposta secundária** por ocasião de um encontro subsequente com o mesmo antígeno.

Tecido linfoide difuso

O **tecido linfoide difuso** existe no corpo todo, em especial sob folhetos epiteliais úmidos (mucosas), em que o tecido conjuntivo frouxo está infiltrado por células linfoides, tais como linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Por esse motivo, esse tipo de tecido linfoide é chamado **tecido linfoide associado às mucosas** (*mucosa-associated lymphoid tissue*, **MALT**).

O MALT é particularmente pronunciado na lâmina própria do sistema digestório e no tecido conjuntivo subepitelial do sistema respiratório, locais em que são denominados **tecido linfoide associado aos intestinos** (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT) e **tecido linfoide associado aos brônquios** (*bronchus-associated lymphoid tissue*, BALT), respectivamente.

Deve-se notar que, no tecido linfoide difuso, as células linfoides não estão organizadas de modo padronizado, mas estão dispostas de maneira aleatória. Frequentemente, podem ser observados os nódulos linfáticos (nódulos linfoides, folículos linfáticos ou linfoides), estruturas transitórias que são

agregados mais concentrados de tecido linfoide compostos principalmente de linfócitos. Os nódulos linfáticos podem ser primários ou secundários; os linfáticos secundários apresentam o aspecto característico de um **centro germinativo** mais claro e uma **coroa** periférica mais escura, indicando ativação por antígeno. Os centros germinativos são locais de produção de plasmócitos, ao passo que a coroa é produzida por meio da mitose dos linfócitos B existentes.

Linfonodos

Os **linfonodos** (antigamente denominados gânglios linfáticos) são órgãos de formato ovoide ou de rim, por meio dos quais a linfa é filtrada pela sua exposição a um grande número de células linfoides (ver Ilustração 9.2).

Apresentam uma **superfície convexa**, que recebe vasos linfáticos aferentes, e um **hilo**, no qual os vasos sanguíneos entram e saem e os vasos linfáticos eferentes saem e drenam a linfa do órgão.

Os linfócitos entram nos linfonodos pelos **vasos linfáticos aferentes**, assim como pelas arteríolas, que penetram o linfonodo pelo hilo, se encaminham para a região paracortical dentro de trabéculas do tecido conjuntivo e formam **vênulas pós-capilares de endotélio alto**.

Cada linfonodo tem uma **cápsula** de tecido conjuntivo denso. Septos derivados da cápsula subdividem o córtex em compartimentos incompletos. Uma rede formada por tecido conjuntivo do tipo reticular e células reticulares se prende aos septos e ao lado interno da cápsula. Essa rede aloja numerosas células livres migratórias que ocupam o órgão, as quais são, em sua maioria, linfócitos, células apresentadoras de antígenos e macrófagos.

O **córtex** do linfonodo abriga o seio capsular (também chamado de seio subcapsular) e os seios corticais (também chamados de seios internodulares), assim como nódulos (ou folículos) linfáticos, compostos principalmente por **linfócitos B, APC, macrófagos** e **células reticulares**. A **região paracortical**, povoada por **linfócitos T, APC** e **macrófagos** fica entre o córtex e a medula.

A **medula** é composta de:

- **Cordões medulares**, constituídos principalmente de **células T, células B** e **plasmócitos** originados na cortical e paracortical e que migram para a medula
- **Seios medulares**, contínuos com o seio subcapsular e seios corticais. As células T e as células B entram nos seios medulares e deixam o linfonodo pelos vasos linfáticos eferentes.

Outras células normalmente encontradas nos linfonodos são os **macrófagos**, as **células apresentadoras de antígeno** e alguns **granulócitos**.

Além de atuarem na manutenção e produção de células imunocompetentes, os linfonodos também filtram linfa.

O **processo de filtragem** é facilitado pelos prolongamentos alongados das **células reticulares** que atravessam os espaços dos seios do linfonodo e assim retardam o fluxo da linfa, dando mais tempo para os macrófagos residentes fagocitarem os antígenos e outros resíduos.

Tonsilas

As tonsilas são agregados de **tecido linfoide incompletamente encapsulado**, que se localizam na entrada da orofaringe e a nasofaringe; participam da formação do **anel tonsilar (de Waldeyer):**

- **Tonsilas palatinas**
- **Tonsilas faríngeas**
- **Tonsilas linguais**.

As tonsilas produzem anticorpos contra numerosos antígenos e microrganismos que estão em sua proximidade. Existem tonsilas adicionais menores, como as tonsilas tubais e as linguais, que funcionam de maneira semelhante às outras tonsilas.

Baço

O **baço** é o maior órgão linfoide do corpo (ver Ilustração 9.2). Suas principais funções são filtrar o sangue, fagocitar hemácias senescentes e microrganismos invasores, produzir **linfócitos T** e **B** imunocompetentes e produzir **anticorpos**. Diferentemente dos linfonodos, o baço não é dividido em regiões cortical e medular, nem é suprido por vasos linfáticos aferentes. Os vasos sanguíneos entram e deixam o baço pelo seu hilo e percorrem o parênquima no interior de trabéculas derivadas da sua cápsula de tecido conjuntivo.

O baço é subdividido em:

- **Polpa branca**, que contém tecido linfoide, organizado de modo característico, como **bainhas linfáticas periarteriais** (*periarterial lymphatic sheaths*, PALS) compostas de linfócitos T ou de nódulos ou folículos linfáticos, compostos de linfócitos B
- **Polpa vermelha**, que contém **cordões esplênicos (cordões de Billroth**) interpostos entre uma rede esponjosa de **sinusoides** sanguíneos revestidos por células endoteliais alongadas de características incomuns, que deixam grandes espaços intercelulares e que estão apoiadas sobre uma membrana basal espessa e descontínua. As células reticulares e as fibras reticulares associadas a esses sinusoides se estendem para os cordões esplênicos. A população de células dos cordões inclui **macrófagos, plasmócitos** e células do sangue extravasadas, além das células reticulares.

Uma região de sinusoides menores forma a interface entre as polpas branca e vermelha, conhecida como **zona marginal**. Os capilares originados das artérias centrais descarregam o sangue nos sinusoides da zona marginal, que é rica em vasos arteriais e macrófagos com intensa atividade fagocitária. As APC da zona marginal monitoram esse sangue em busca de antígenos e substâncias estranhas.

A compreensão da organização do baço depende do conhecimento do suprimento vascular do órgão.

A artéria esplênica que entra pelo hilo é distribuída para o interior do órgão por meio de artérias

trabeculares alojadas no interior das trabéculas de tecido conjuntivo. Uma vez deixando uma trabécula, o vaso entra no parênquima e é circundado pelas bainhas linfáticas periarteriais (PALS) e por nódulos linfáticos; e o vaso é chamado de artéria central.

As **artérias centrais** entram na polpa vermelha ao perder suas PALS e se dividem em numerosos pequenos vasos retos, conhecidos como **artérias peniciladas**, as quais têm três regiões: **arteríolas da polpa, elipsoides** e **capilares arteriais terminais**.

Ainda não foi determinado com precisão se esses capilares arteriais terminais drenam sangue diretamente para o interior dos sinusoides (circulação fechada) ou se terminam como vasos de extremidade aberta nos cordões da polpa (circulação aberta); no entanto, acredita-se que a circulação aberta predomine em humanos.

Durante a passagem das hemácias dos cordões esplênicos para os sinusoides, as hemácias danificadas ou envelhecidas são eliminadas. O sangue dos sinusoides é drenado por veias da polpa, que o levam para as veias trabeculares que terminam por se unir, formando a veia esplênica.

Timo

O **timo** é um órgão linfoide, bilobado e encapsulado, localizado no mediastino, sobre os grandes vasos cardíacos (ver Ilustração 9.2). O timo alcança seu maior desenvolvimento logo após o nascimento, mas ele começa a **regredir** e é infiltrado por tecido adiposo após a puberdade; no entanto, até mesmo em adultos, o timo retém a capacidade de formar um número reduzido de linfócitos T. A delgada cápsula de tecido conjuntivo do timo envia septos para o interior do órgão, dividindo-o de modo incompleto em lóbulos.

O timo não tem nódulos linfáticos e é dividido em:

- **Córtex** externo de coloração mais escura, composto de **células reticulares epiteliais, macrófagos** e **linfócitos T pequenos (timócitos**)
- Uma **medula** interna de coloração mais clara com **linfócitos T grandes, células reticulares epiteliais** e **corpúsculos tímicos (de Hassall**) (ver Tabela 9.4).

As principais funções do timo são a formação, a potencialização e a destruição dos linfócitos T.

Os **precursores de linfócitos T** não imunocompetentes (imaturos) entram na junção corticomedular do timo, em que são conhecidos como **timócitos** e migram para o **córtex externo**, no qual são ativados pelas citocinas liberadas pelas células reticulares epiteliais para expressar determinados **marcadores de células T**.

Os marcadores que os timócitos expressam ***não*** incluem CD4, CD8 ou o complexo CD3-TCR e as células são conhecidas como **timócitos duplo-negativos**. Essas células migram para o córtex interno e expressam **pré-TCR (pré-receptores de células T)**, os quais desencadeiam sua proliferação.

Os descendentes dos timócitos que exibem **pré**-TCR expressam ***ambas*** as moléculas CD4 e CD8, assim como um número limitado de moléculas CD3-TCR, e são conhecidos **timócitos duplo-**

positivos.

As células reticulares epiteliais do córtex avaliam se os timócitos duplo-positivos são capazes de reconhecer epitopos próprios apresentados no próprio MHC. Cerca de 90% dos timócitos duplo-positivos não são capazes de reconhecer esses complexos e, em consequência, sofrem apoptose. Os 10% remanescentes desses timócitos duplo-positivos que reconhecem os epitopos próprios apresentados no próprio MH se diferenciam, expressam muito mais TCR e perdem as suas moléculas CD8 ou CD4 da sua superfície celular.

Os timócitos que expressam muitos TCR e moléculas CD4 ou CD8 são conhecidos como **timócitos simples-positivos** (*single-positives*), que passam pela fronteira corticomedular para entrar na **medula**.

As **células dendríticas** e **células reticulares epiteliais** da medula avaliam a capacidade dos timócitos simples-positivos para iniciar uma resposta imunológica contra o próprio organismo.

Os timócitos simples-positivos que podem iniciar uma resposta imunológica contra o próprio organismo sofrem apoptose (**deleção clonal);** os timócitos simples-positivos incapazes de atacar o próprio organismo são liberados do timo como **linfócitos T virgens** (ou ***naïve***). Essas células T virgens migram para os órgãos linfoides secundários para estabelecer clones de células T.

Os **vasos sanguíneos** entram na medula passando pelos septos do tecido conjuntivo, saem no nível da junção corticomedular, formando alças capilares que se dirigem ao córtex.

Os **capilares** que entram no córtex são do tipo contínuo e estão circundados por células reticulares epiteliais que os isolam dos linfócitos corticais, assim estabelecendo uma **barreira hematotímica**, disponibilizando um ambiente livre de antígenos para produção e desenvolvimento dos linfócitos T imunocompetentes.

Os vasos sanguíneos da medula são comuns e não apresentam a barreira hematotímica.

O timo é drenado por **vênulas** na medula, as quais também recebem sangue dos capilares corticais.

As **células reticulares epiteliais** formam uma barreira especializada entre o córtex e a medula para evitar que o material medular entre no córtex.

Tabela 9.4 • Células reticulares epiteliais tímicas.

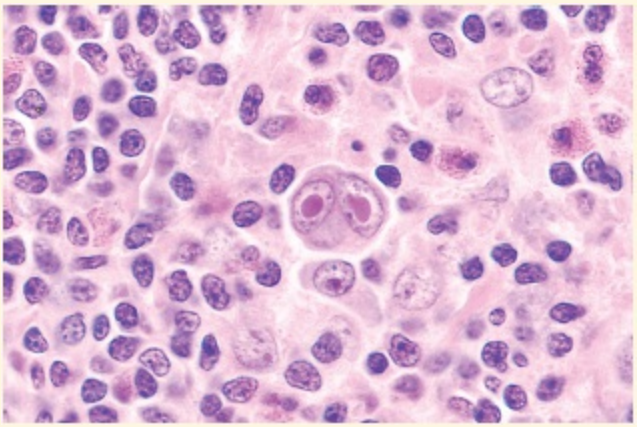
Tipo de célula	Localização	Função
Tipo I	Córtex	Circundam os vasos sanguíneos e isolam o córtex da cápsula e septos
Tipo II	Subcortical	Formam barreira em torno dos timócitos e apresentam a eles as moléculas MHC I, MHC II e de autoantígenos
Tipo III	Junção corticomedular	Apresentam as moléculas MHC I, MHC II e de autoantígenos para os timócitos
Tipo IV	Junção corticomedular	Isolam as células reticulares epiteliais tipo III da medula
Tipo V	Medula	Formam uma rede celular na medula

Tipo VI	Medula	Formam os corpúsculos de Hassall; liberam hormônios tímicos

Considerações clínicas

Doença de Hodgkin

A doença de Hodgkin resulta de uma transformação neoplásica dos linfócitos, que ocorre principalmente em jovens do sexo masculino. Seus sinais clínicos são assintomáticos no início porque o aumento de volume do fígado, do baço e dos linfonodos não é acompanhado por dor. Outras manifestações incluem perda de peso, febre, redução do apetite e fraqueza generalizada. As características histopatológicas incluem a existência de células de Reed-Sternberg, facilmente identificáveis graças ao seu grande tamanho e a dois grandes núcleos ovais e pálidos em cada célula.



Esta fotomicrografia é de um linfonodo de um paciente com linfoma de Hodgkin, apresentando no centro do campo a característica célula de Reed-Sternberg com dois núcleos. Observe os típicos nucléolos eosinófilos que lembram inclusões nucleares. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010, p. 701.)

Síndrome de Wiskott-Aldrich

A síndrome de Wiskott-Aldrich é uma imunodeficiência que ocorre apenas em meninos e é caracterizada por eczema (dermatite), baixa contagem de plaquetas e linfocitopenia (níveis anormalmente baixos de linfócitos tanto B como T). O quadro de imunodepressão dessas crianças leva a infecções bacterianas recorrentes, hemorragia e morte em uma idade jovem; a maioria que sobrevive nos primeiros 10 anos de vida é acometida por leucemia ou por linfoma.

Síndrome DiGeorge

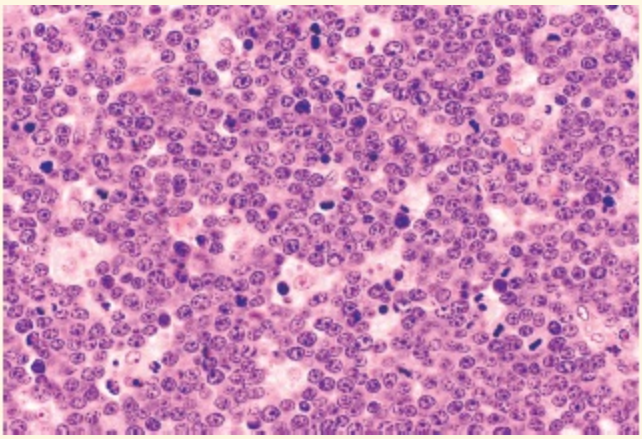
A síndrome de DiGeorge é o nome da doença congênita caracterizada pela ausência de desenvolvimento do timo, sendo que o paciente não é capaz de produzir linfócitos T. Esses pacientes não podem desenvolver resposta imunológica celular e algumas de suas respostas do tipo humoral também são deficientes. A maioria das pessoas com esta síndrome morre no início da infância, como resultado de infecções não controladas.

Linfonodos durante a infecção

Em um paciente saudável com quantidade normal de tecido adiposo, os linfonodos são pequenas estruturas moles que não podem ser palpadas com facilidade. No entanto, durante uma infecção, os linfonodos regionais aumentam de tamanho e ficam rígidos ao toque devido ao grande número de linfócitos que estão sendo formados dentro do nódulo.

Linfoma de Burkitt

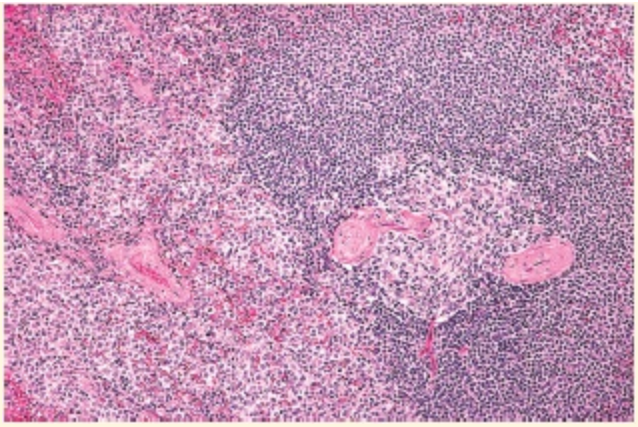
O **linfoma de Burkitt** é do tipo não Hodgkin, de crescimento muito rápido, que tem sua origem nas células B. É relativamente raro nos EUA, porém mais comum na África Central, onde afeta homens jovens infectados com o vírus de Epstein-Barr; além disso, é prevalente em pessoas afetadas pelo HIV. As células do linfoma proliferam rapidamente e disseminam-se para os linfonodos e intestino delgado. Em casos mais graves, essas células podem invadir o sistema nervoso central, medula óssea e sangue. A doença é fatal caso não seja tratada; contudo, o tratamento, especialmente nos estágios iniciais da doença, tem prognóstico muito bom.



Fotomicrografia de um linfonodo de um paciente com linfoma de Burkitt. Observe a existência de várias figuras mitóticas no campo. A imagem lembra um "céu estrelado", em virtude da grande quantidade de macrófagos contendo em seu citoplasma restos de cromatina de células fagocitadas. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010, p. 722.)

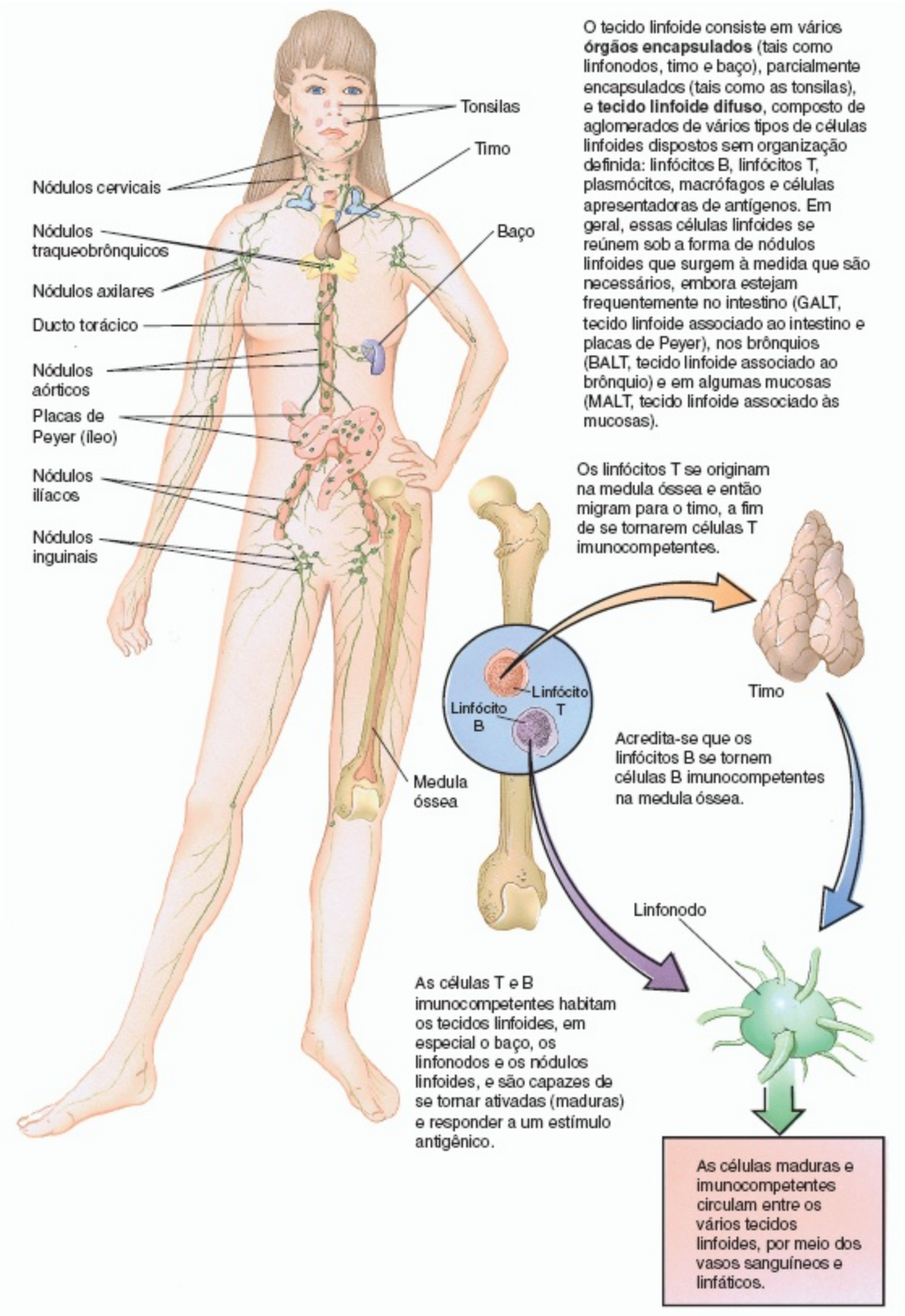
Linfoma de Células T periférico no baço

Uma doença relativamente rara, o linfoma de célula T periférico no baço é derivado de células T e de seus precursores que proliferam e invadem vários órgãos, incluindo a pele e o baço. Quando o baço é afetado, as células são grandes e agressivas com citoplasma claro. Elas se reúnem nas proximidades das bainhas linfáticas periarteriais (PALS). O prognóstico dos pacientes com linfomas de célula T periférico depende se as células invasoras expressam ou não a proteinoquinase do linfoma anaplásico (ALK). Os pacientes cujas células expressam ALK respondem ao tratamento muito melhor que aqueles que não expressam essa proteína.



Fotomicrografia do baço de um paciente com linfoma de células T periférico. As grandes células claras circundam as PALS e o centro germinativo, rico em células B, parece não ter sido afetado. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010, p. 755 Fig. 18-17.)

Ilustração 9.1 • Tecidos linfoides



O tecido linfoide consiste em vários **órgãos encapsulados** (tais como linfonodos, timo e baço), parcialmente encapsulados (tais como as tonsilas), e **tecido linfoide difuso**, composto de aglomerados de vários tipos de células linfoides dispostos sem organização definida: linfócitos B, linfócitos T, plasmócitos, macrófagos e células apresentadoras de antígenos. Em geral, essas células linfoides se reúnem sob a forma de nódulos linfoides que surgem à medida que são necessários, embora estejam frequentemente no intestino (GALT, tecido linfoide associado ao intestino e placas de Peyer), nos brônquios (BALT, tecido linfoide associado ao brônquio) e em algumas mucosas (MALT, tecido linfoide associado às mucosas).

Os linfócitos T se originam na medula óssea e então migram para o timo, a fim de se tornarem células T imunocompetentes.

Acredita-se que os linfócitos B se tornem células B imunocompetentes na medula óssea.

As células T e B imunocompetentes habitam os tecidos linfoides, em especial o baço, os linfonodos e os nódulos linfoides, e são capazes de se tornar ativadas (maduras) e responder a um estímulo antigênico.

As células maduras e imunocompetentes circulam entre os vários tecidos linfoides, por meio dos vasos sanguíneos e linfáticos.

Ilustração 9.2 • Linfondo, timo e baço

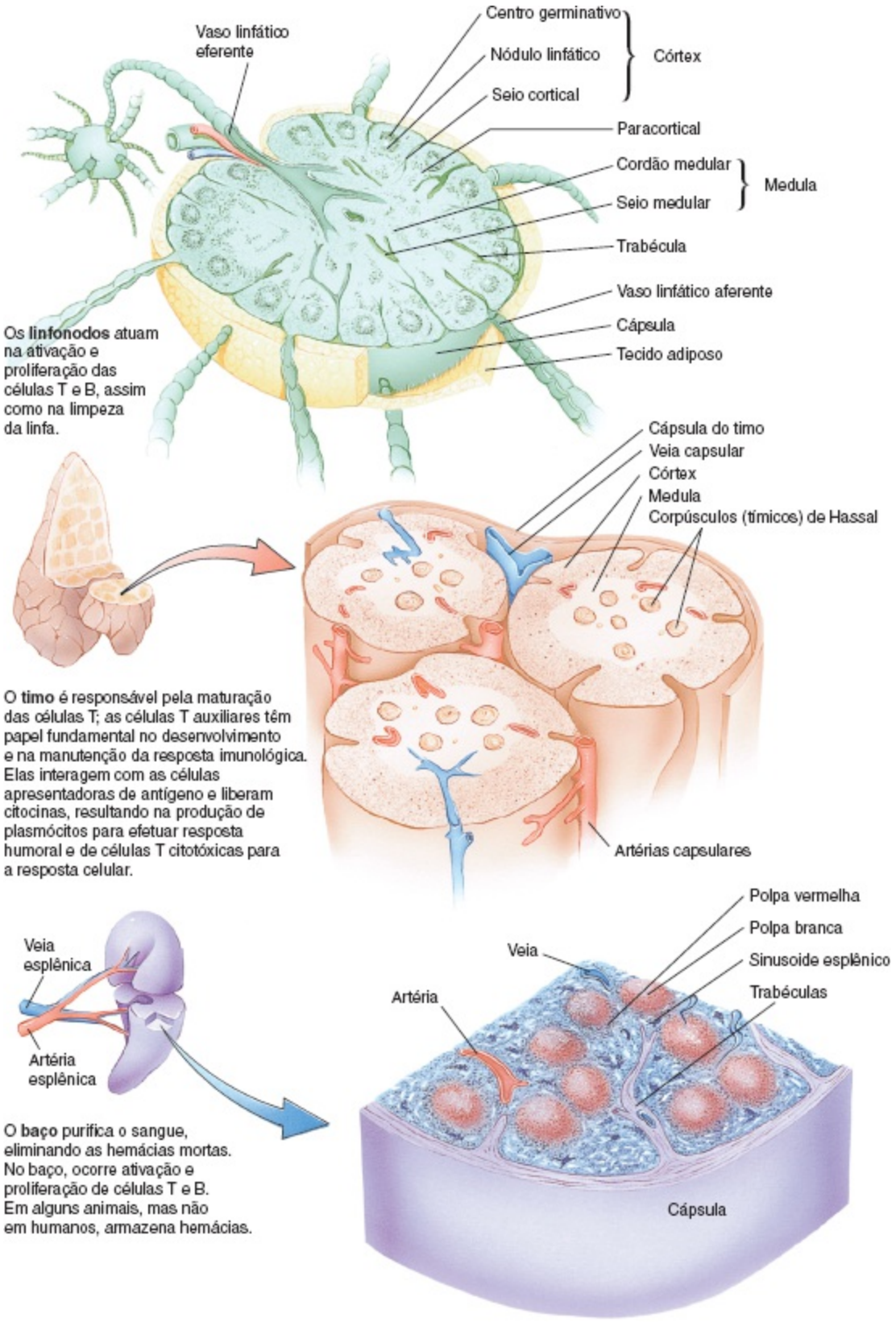


Ilustração 9.3 • Formação de linfócito B de memória e plasmócito

A ligação dos anticorpos de superfície com o respectivo antígeno ativa a endocitose do antígeno pelo linfócito B. Este expressará na sua membrana plasmática complexos de MHC-II com epitopos do mesmo antígeno.

As moléculas de TCR e CD4 do linfócito T_H2 reconhecem o complexo epitopo-MHC II do linfócito B. Além disso, a ligação da molécula CD40 do linfócito B ao receptor CD40 da célula T_H2 induz o linfócito B a proliferar e a célula T_H2 a liberar IL-4, IL-5 e IL-6.

IL-4, IL-5 e IL-6 induzem a ativação dos linfócitos B e sua diferenciação em linfócitos B de memória ou em plasmócitos.

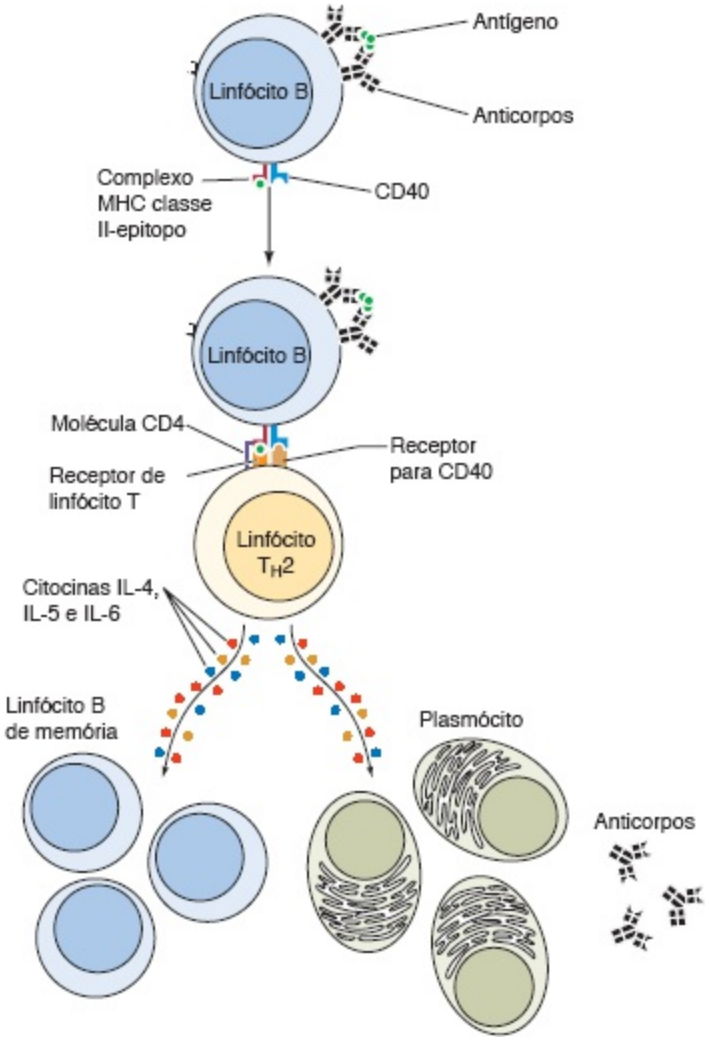


Ilustração 9.4 • Ativação do linfócito T citotôxico e morte de célula transformada por virus

O receptor de célula T (TCR) e a molécula CD4 do linfócito T_H1 se ligam ao epitopo e ao MHC II da célula apresentadora de antígeno (APC), respectivamente. A ligação induz a APC a expressar as moléculas B7 na sua membrana plasmática, que então se liga à molécula CD28 da célula T_H1, induzindo a célula a liberar IL-2.

A mesma APC expressa o complexo MHC I-epitopo, reconhecido pela molécula CD8 e pelo TCR do linfócito T citotóxico (CTL). Além disso, a molécula CD28 do CTL se liga à molécula B7 na membrana plasmática da APC. Essas interações induzem a expressão dos receptores de IL-2 na membrana plasmática do CTL. A ligação da IL-2 (liberada pela célula T_H1) aos receptores da IL-2 do CTL induz a célula a proliferar.

A membrana plasmática das células transformadas por vírus expressa o complexo MHC I-epitopo, que é reconhecido pela molécula CD8 e pelo TCR dos linfócitos T citotóxicos recém-formados. A ligação do CTL induz essas células a secretarem perforinas e fragmentinas. As perforinas se organizam para formar poros na membrana plasmática da célula transformada; a granzima direciona a célula transformada para o processo de apoptose.

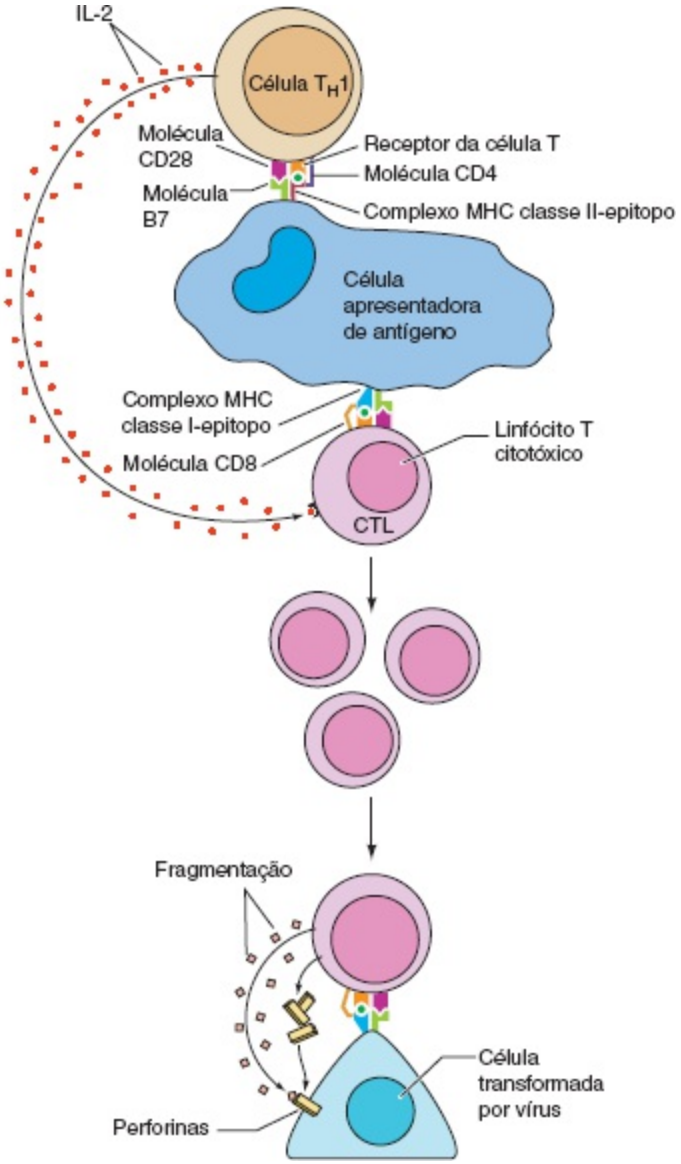
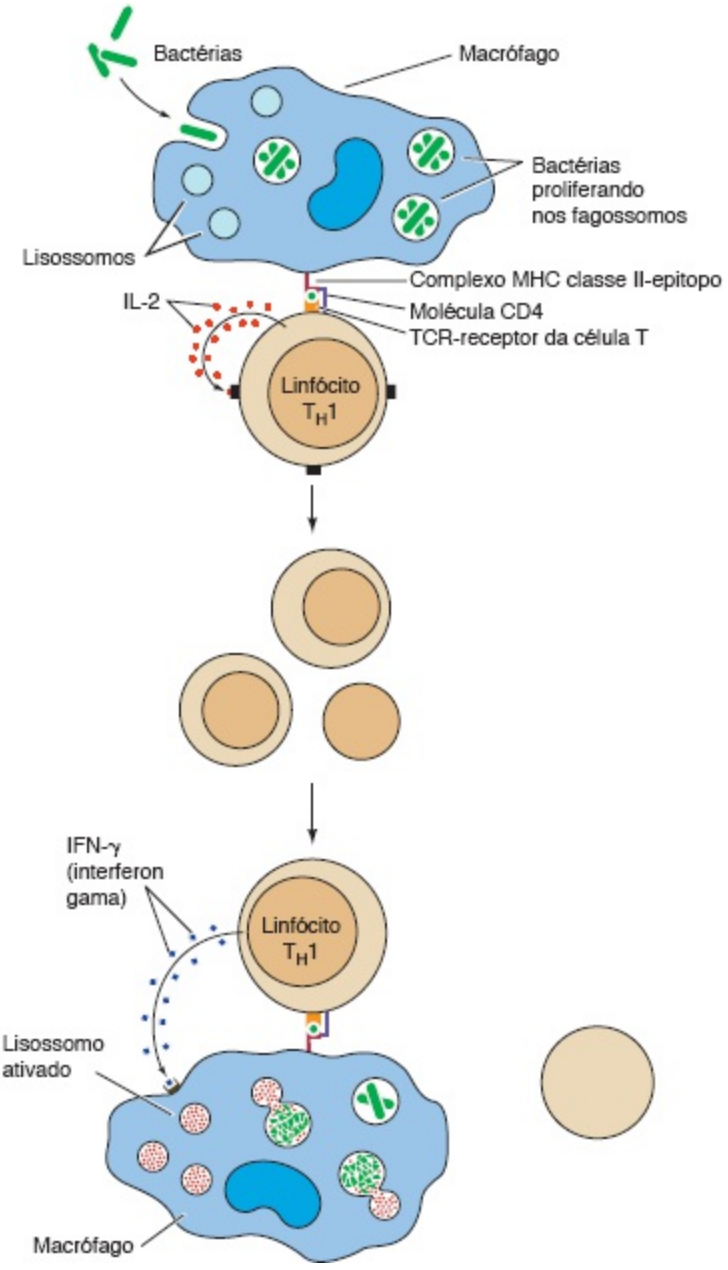


Ilustração 9.5 • Ativação do macrôfago pelas células T_H1

Os macrófagos infectados por bactérias carregam os complexos MHC II-epitopo na sua membrana plasmática, que, caso sejam reconhecidos pela molécula CD4 e pelo TCR das células TH1, ativam essas células, fazendo com que elas liberem IL-2 e expressem receptores de IL-2 na sua membrana plasmática. A ligação da IL-2 aos seus receptores induz a proliferação das células T_H1.

O TCR e as moléculas CD4 das células T_H1 recém-formadas reconhecem e se ligam aos complexos MHC II-epitopo dos macrófagos infectados por bactérias. A ligação ativa as células T_H1, fazendo com que elas liberem interferon gama, uma citocina que estimula os macrófagos a destruírem as bactérias por eles fagocitadas.



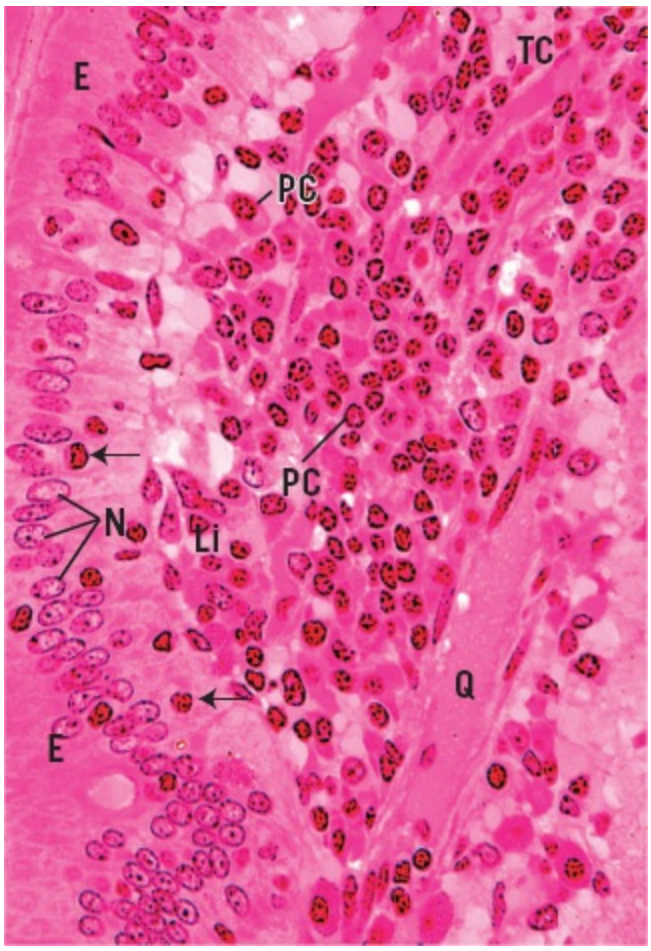


Figura 1 **Infiltrado linfoplasmocitário. Duodeno de macaco. Secção de resina plástica. 540x.**

Em geral, o **tecido conjuntivo** (TC) subjacente aos epitélios úmidos está infiltrado por **linfócitos** (Li) esparsos e por **plasmócitos** (PC), evidentes graças a seus núcleos que lembram a face de um relógio ou roda de carroça. Observe que o **epitélio simples colunar** (E) contém os núcleos (N) das células epiteliais e também núcleos densos e escuros pertencentes a linfócitos (*setas*), alguns dos quais estão migrando da lâmina própria de tecido conjuntivo para o lúmen do duodeno. Observe também a existência de um trecho de um **quilífero** (Q), um vaso linfático preenchido com linfa que se inicia em fundo cego na extremidade das vilosidades intestinais e caracteristicamente encontrado no intestino delgado. Esses vasos podem ser identificados pela ausência das hemácias, embora possam conter leucócitos.



Figura 2 Nódulo linfático. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Esta fotomicrografia mostra um nódulo linfático localizado no intestino. Ele faz parte de um dos conjuntos de nódulos linfáticos conhecidos como **placas de Peyer** (PP) encontrados no íleo. O **lúmen** (L) do intestino delgado é revestido por um **epitélio simples colunar** (E), que tem numerosas **células caliciformes** (CC). Contudo, observe que, na região que recobre o tecido linfoide, o epitélio está modificado para um **epitélio associado a folículo** (*follicle-associated epithelium*, FAE). As células desse epitélio são maiores, são infiltradas por linfócitos e esse trecho não apresenta células caliciformes. Observe que esse nódulo linfático em particular não apresenta centro germinativo, mas é composto de vários tipos de células, distinguidos por núcleos de vários tamanhos e densidades. Esses tipos celulares estão descritos nas Figuras 3 e 4. Embora o nódulo linfático não esteja encapsulado, observe que o infiltrado linfocitário não chega ao **tecido conjuntivo** (TC).

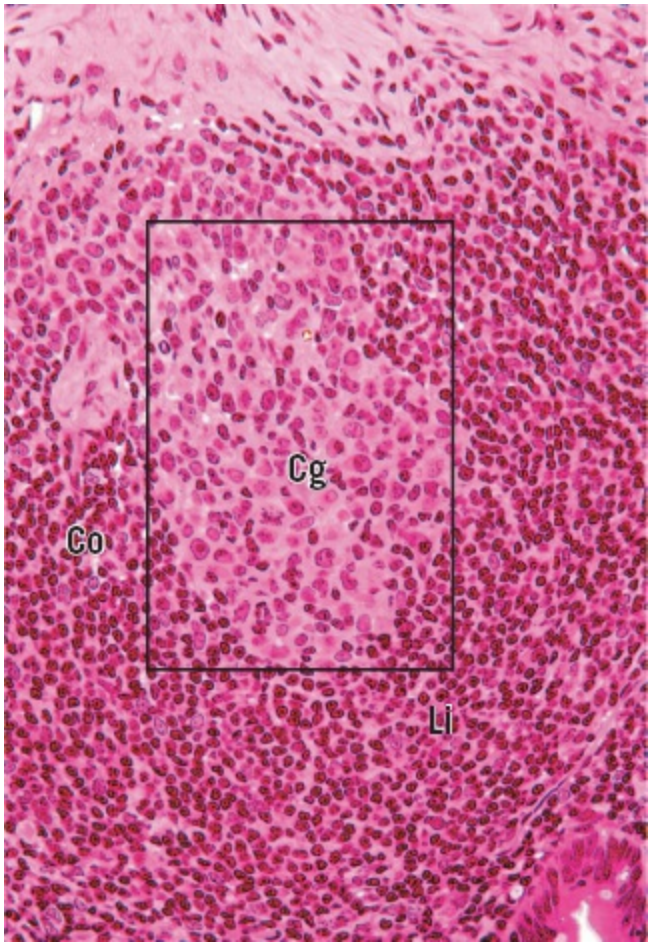


Figura 3 **Nódulo linfático. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.**

Esta imagem é uma ampliação de um nódulo linfático de uma placa de Peyer do íleo do macaco. Observe que o **centro germinativo** (Cg) com coloração mais clara está circundado pela **coroa** (Co) – também chamada de manto –, composta de células de coloração mais escura com uma quantidade limitada de citoplasma ao redor de um núcleo denso. Essas células são pequenos **linfócitos** (Li). Os centros germinativos se formam em resposta a um estímulo antigênico e são constituídos de linfoblastos e precursores de plasmócitos, cujos núcleos se coram muito menos que os dos pequenos linfócitos. A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 4.

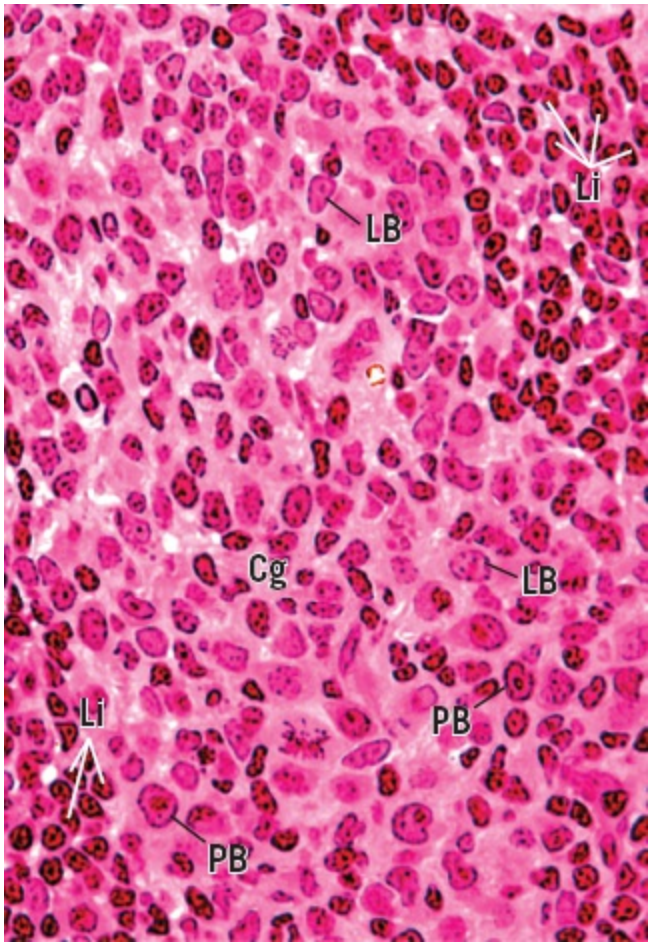


Figura 4 Nódulo linfático. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta imagem é uma ampliação da *área em destaque* na Figura 3. Observe os pequenos **linfócitos** (Li) na periferia do **centro germinativo** (Cg). A atividade desse centro é evidenciada pela existência de figuras mitóticas (setas), assim como os **linfoblastos** (LB) e **plasmoblastos** (**precursores de plasmócitos**) (PB). O centro germinativo é o local de produção dos pequenos linfócitos que migram para a periferia do nódulo linfático para formar a coroa.

Legenda	
CC	Célula caliciforme
Cg	Centro germinativo
Co	Coroa
E	Epitélio simples colunar
FAE	Epitélio associado a folículo
L	Lúmen
LB	Linfoblasto
Li	Linfócito
ML	Músculo liso
N	Núcleo

PB	Plasmoblasto
PC	Plasmócito
PP	Placa de Peyer
Q	Quilífero
TC	Tecido conjuntivo

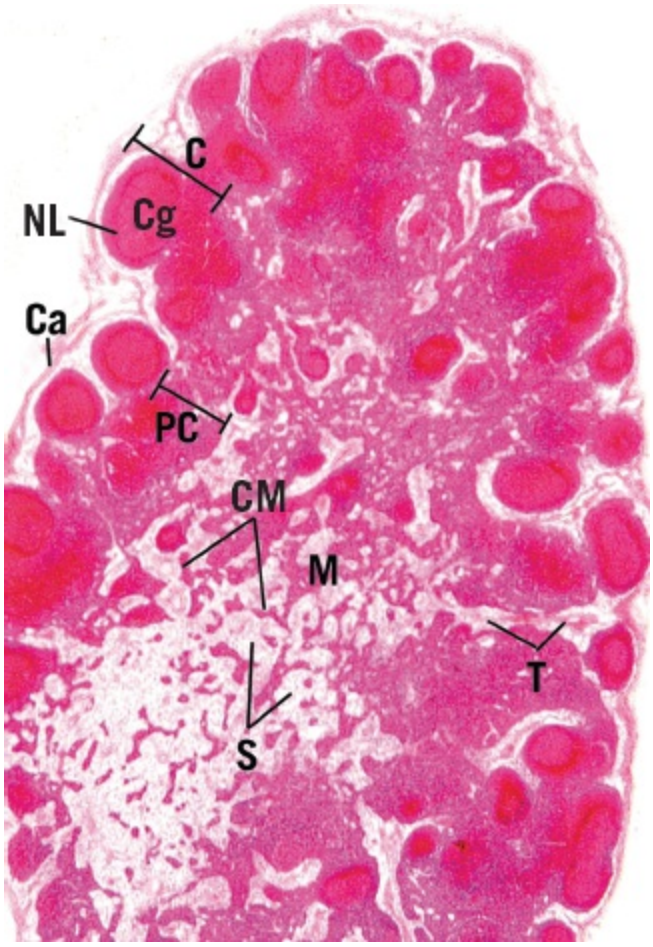


Figura 1 Linfonodo. Secção de parafina. 14x.

Os linfonodos são estruturas com formato de rim com uma superfície convexa e uma superfície côncava (em que se situa o hilo); são revestidos por uma **cápsula** (Ca) de tecido conjuntivo que envia **trabéculas** (T) para o interior do nódulo, subdividindo-o em compartimentos incompletos. A compartimentalização é particularmente proeminente no **córtex** (C), que ocupa a periferia do linfonodo. A região central mais clara é a **medula** (M); a região situada entre a medula e o córtex é denominada **paracortical** (PC). Observe que o córtex apresenta numerosos **nódulos linfáticos** (NL), muitos com **centros germinativos** (Cg). Essa é a região dos linfócitos B, enquanto a paracortical é particularmente rica em linfócitos T. Observe que a medula é composta de **seios medulares** (S), **cordões medulares** (CM) e **trabéculas** (T) de tecido conjuntivo contendo vasos sanguíneos. Os cordões medulares são compostos de linfócitos, macrófagos, células reticulares e plasmócitos. A linfa entra no linfonodo e, à medida que passa pelos seios do córtex e da medula, antígenos são removidos da linfa pela atividade fagocitária dos macrófagos.

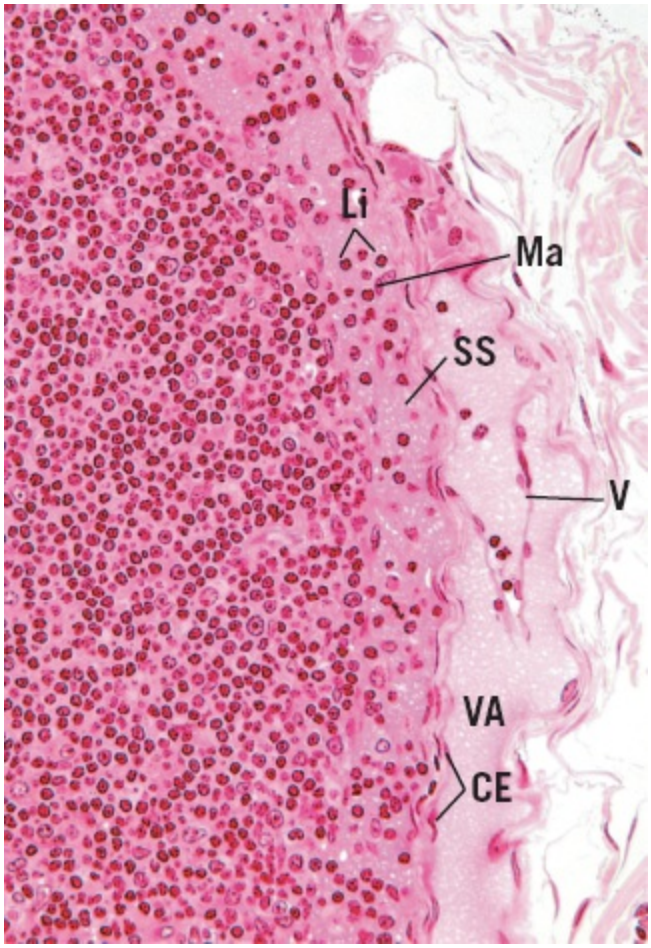


Figura 2 Linfonodo. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

Os **vasos linfáticos aferentes** (VA) entram no linfonodo pela sua superfície convexa; esses vasos contêm **válvulas** (V) que regulam a direção do fluxo. A linfa entra no **seio subcapsular** (SS), que tem numerosos macrófagos (Ma), **linfócitos** (Li) e células transportadoras de antígenos. Esse seio é revestido por **células endoteliais** (CE), que também revestem as delicadas fibras colágenas que atravessam os seios para criar turbulência no fluxo da linfa. A linfa do seio subcapsular entra nos seios corticais (também chamados de seios peritrabeculares) e, em seguida, entra nos seios medulares. Os linfócitos migram para os seios medulares e saem do linfonodo pelos vasos linfáticos eferentes, para entrar na circulação linfática e, finalmente, na circulação geral.

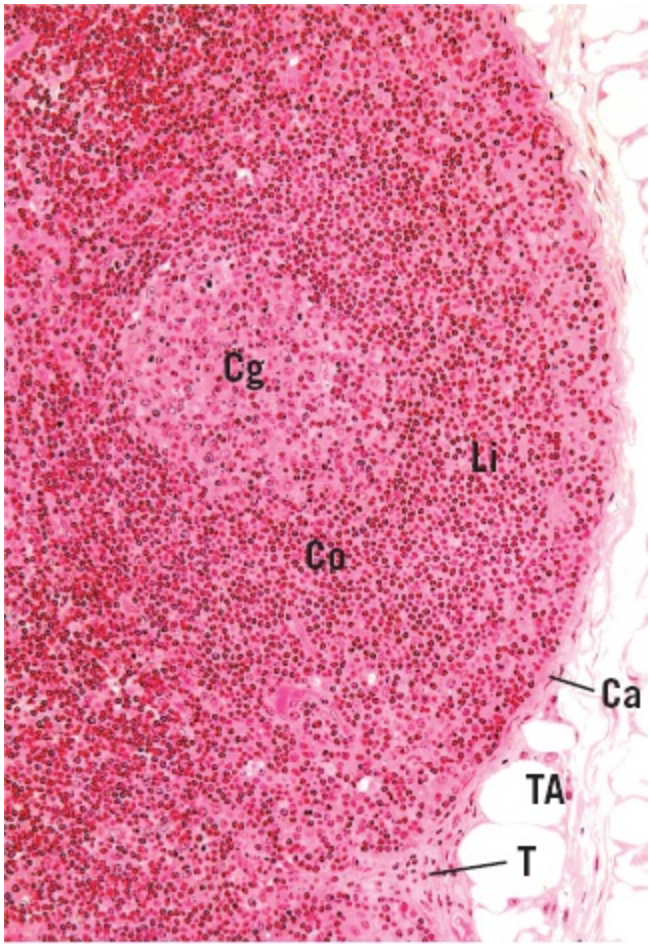


Figura 3 **Linfonodo. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.**

O córtex do linfonodo é composto de numerosos nódulos linfáticos, um deles apresentado nesta fotomicrografia. Observe que, geralmente, o linfonodo está envolvido por **tecido adiposo** (TA). A fina **cápsula** (Ca) do tecido conjuntivo envia trabéculas (T) para o interior do linfonodo. Observe que o nódulo linfático tem uma **coroa** (Co) de coloração mais escura, composta principalmente de **pequenos linfócitos** (Li), cujos núcleos heterocromáticos são responsáveis pelas suas características de coloração. O **centro germinativo** (Cg) contém numerosas células com núcleos claros, que pertencem às células reticulares dendríticas, a precursores de plasmócitos e de linfoblastos.

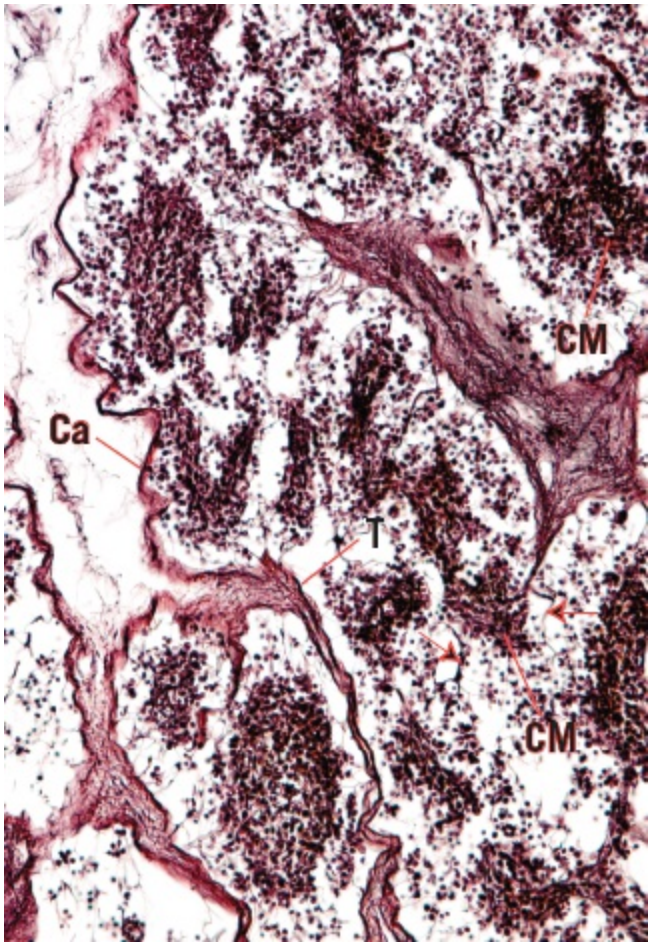


Figura 4 Linfonodo. Humano. Impregnação por prata. Secção de parafina. 132x.

O hilo do linfonodo humano apresenta a **cápsula** (Ca) do tecido conjuntivo denso contendo colágeno, a partir do qual numerosas **trabéculas** (T) entram no linfonodo. Observe que a região do hilo não apresenta nódulos linfáticos, mas é rica em **cordões medulares** (CM); a sustentação básica desses cordões, assim como do linfonodo inteiro, é formada por finas fibras reticulares (*setas*), que estão conectadas aos feixes de fibras colágenas das trabéculas e da cápsula.



Legenda	
C	Córtex
Ca	Cápsula
CE	Célula endotelial

Cg	Centro germinativo
CM	Cordão medular
Co	Coroa
Li	Linfócito
M	Medula
Ma	Macrófago
NL	Nódulo linfático
PC	Paracortical
S	Seio medular
SS	Seio subcapsular
T	Trabécula
TA	Tecido adiposo
V	Válvula
VA	Vaso linfático aferente

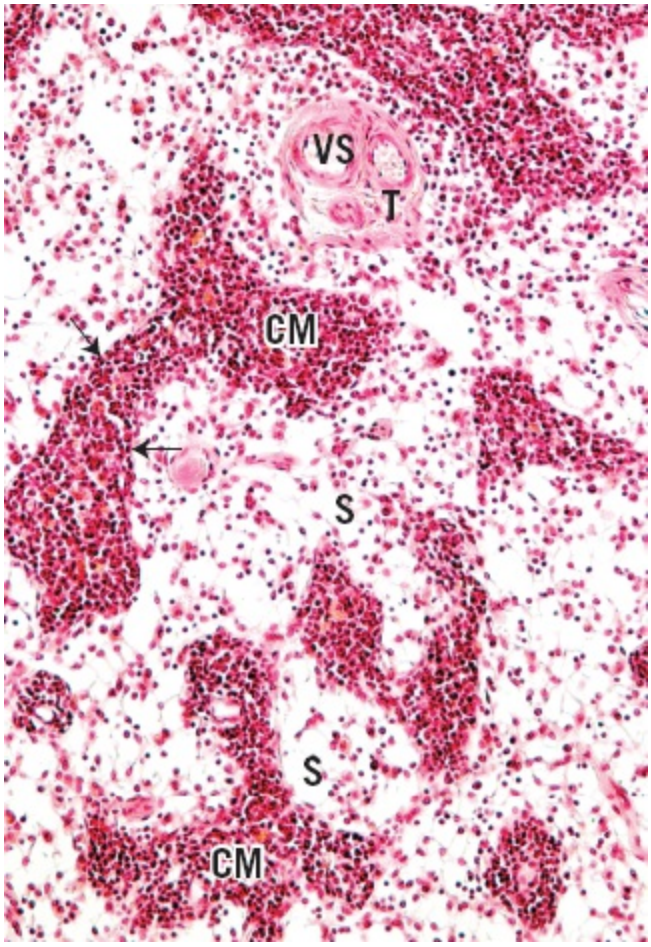


Figura 1 Linfonodo. Secção de parafina. 132x.

A medula do linfonodo é rica em espaços denominados **seios medulares** (S), dotados de revestimento endotelial e que recebem linfa dos seios corticais. Muitos **cordões medulares** (CM) circundam os seios medulares; tais cordões são densamente habitados por macrófagos, pequenos linfócitos e plasmócitos, cujos núcleos (*setas*) se coram intensamente. Tanto linfócitos T como B povoam os cordões medulares, visto que eles estão migrando da paracortical e córtex, respectivamente. Alguns desses linfócitos deixarão o linfonodo por meio dos seios medulares e vasos linfáticos eferentes do hilo. A medula também apresenta **trabéculas** (T) de tecido conjuntivo, elementos do tecido conjuntivo que alojam **vasos sanguíneos** (VS) que entram e deixam o linfonodo na região do hilo.

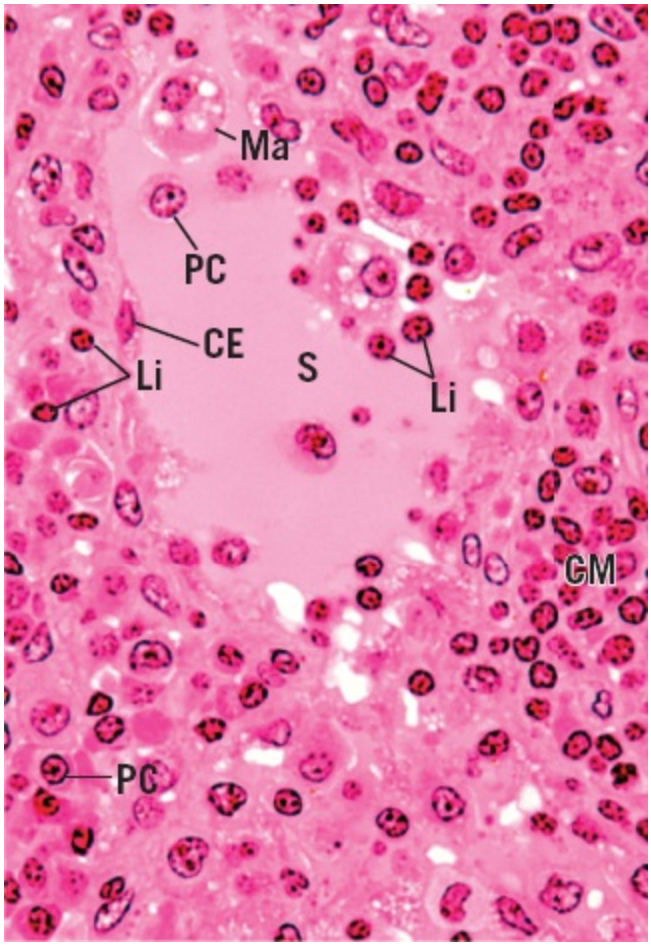


Figura 2 Linfonodo. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Ampliação da medula de um linfonodo, mostrando um **seio medular** (S) e **cordões medulares** (CM) que o circundam. Observe que os cordões medulares são povoados por macrófagos, **plasmócitos** (PC) e pequenos linfócitos (Li). Os seios são revestidos pelo **endotélio** (CE) descontínuo; o lúmen dos seios contém linfa, pequenos **linfócitos** (Li) e **macrófagos** (Ma). A aparência vacuolada desses macrófagos é indicativa de fagocitose ativa.

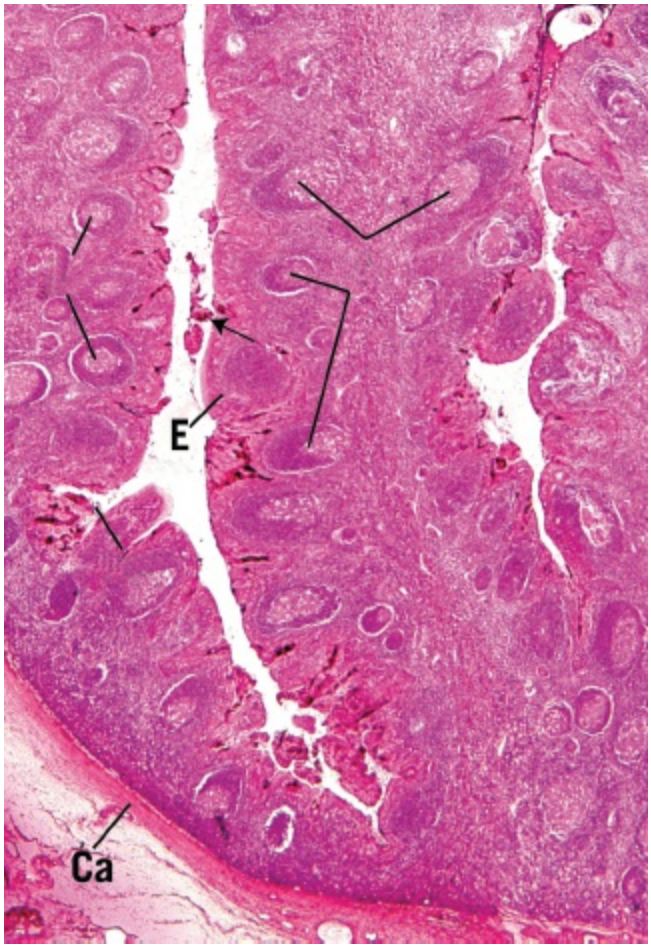


Figura 3 Tonsila palatina. Humano. Secção de parafina. 14x.

A tonsila palatina é um agregado de **nódulos linfáticos** (NL), muitos dos quais contêm **centros germinativos** (Cg). A tonsila palatina é coberta por um **epitélio** (E) estratificado pavimentoso não queratinizado, que reveste as **criptas primárias** (CP) que se invaginam profundamente no interior da tonsila. As **criptas secundárias** (CS) estão frequentemente evidentes, também revestidas pelo mesmo tipo de epitélio. Em geral, as criptas contêm detritos (*seta*) formados por partículas de alimentos decompostos, assim como linfócitos que migram a partir dos nódulos linfáticos pelo epitélio, para entrar nas criptas. A superfície profunda da tonsila palatina (oposta à superfície oral) está revestida por uma **cápsula** (Ca) espessa de tecido conjuntivo.

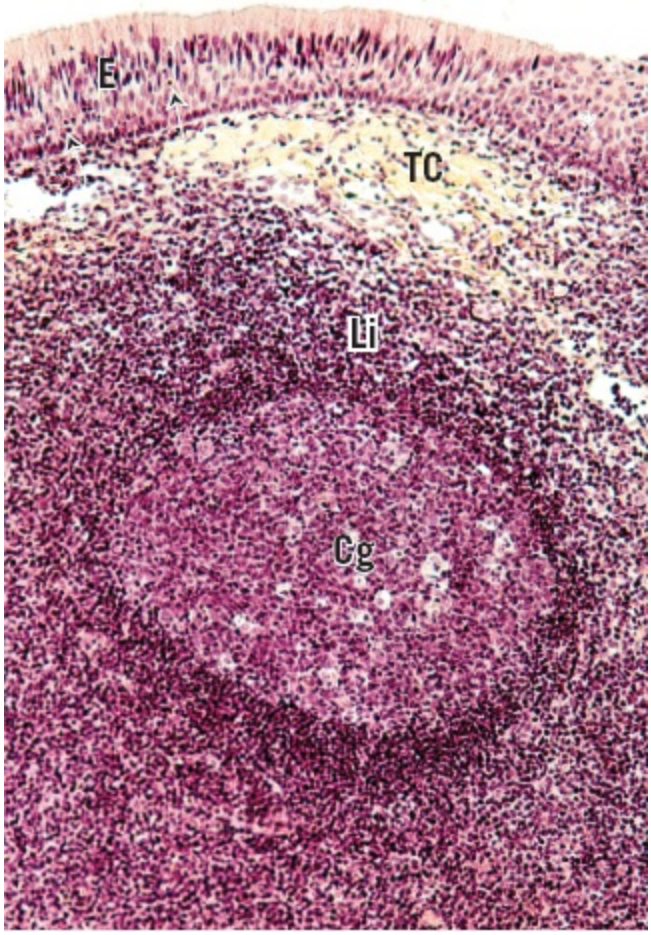
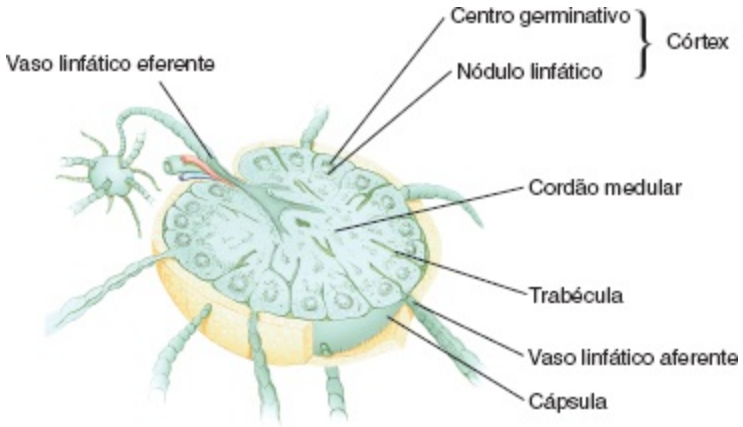


Figura 4 Tonsila faríngea. Humano. Secção de parafina. 132x.

A tonsila faríngea, localizada na nasofaringe, é um agregado frouxo de nódulos linfáticos, muitas vezes apresentando **centros germinativos** (Cg). O revestimento é de **epitélio** (E) pseudoestratificado colunar ciliado, com áreas ocasionais de epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado (*asterisco*). Os nódulos linfáticos estão envolvidos por um **tecido conjuntivo** (TC) frouxo, infiltrado por pequenos **linfócitos** (Li). Observe linfócitos que migram pelo epitélio (*setas*) para alcançar a nasofaringe.



Linfonodo

Legenda	
Ca	Cápsula
CE	Célula endotelial
Cg	Centro germinativo

CM	Cordão medular
CP	Cripta primária
CS	Cripta secundária
E	Epitélio
Li	Linfócito
Ma	Macrófago
NL	Nódulo linfático
PC	Plasmócito
S	Seio medular
T	Trabécula
TC	Tecido conjuntivo
VS	Vaso sanguíneo

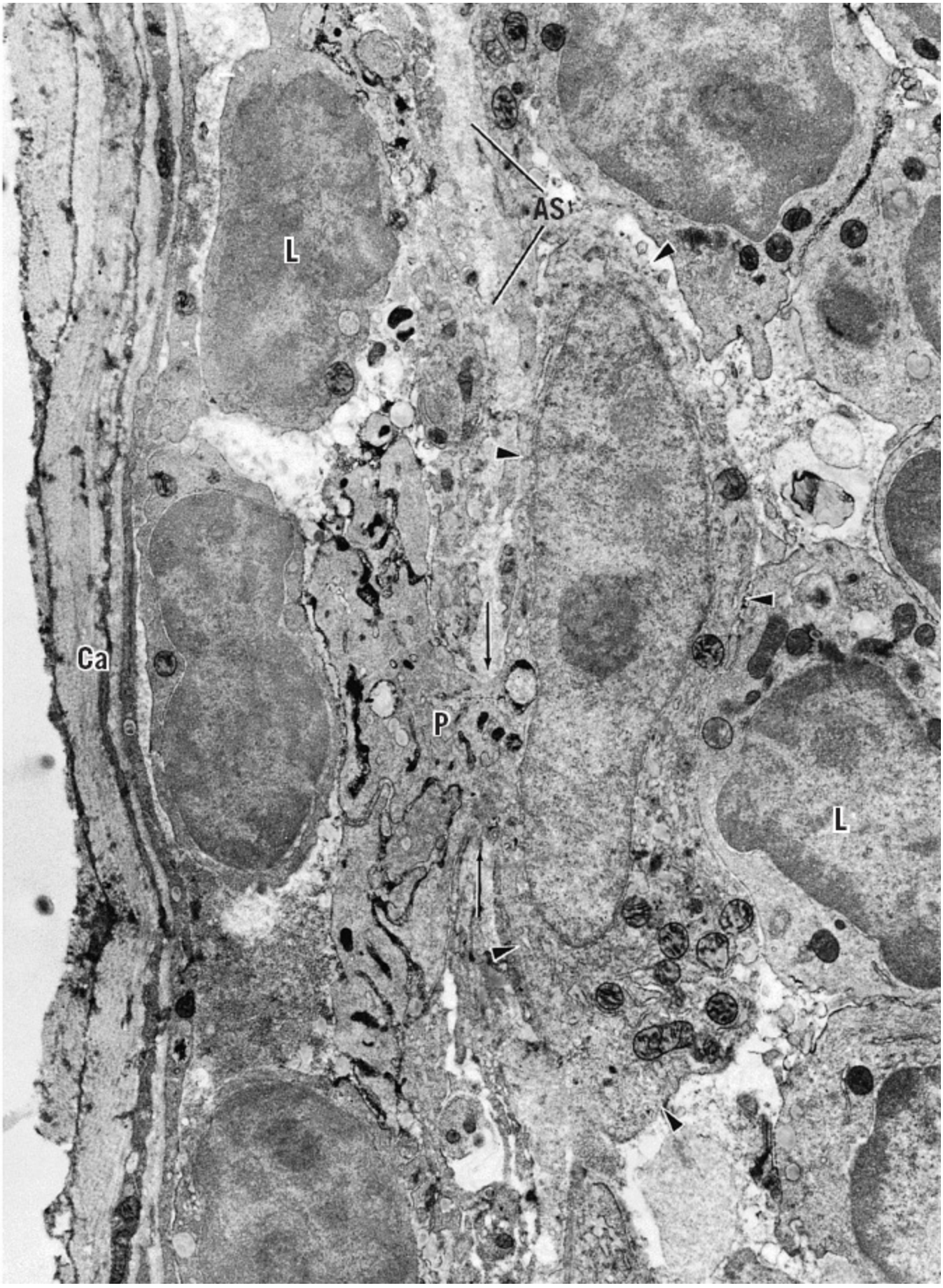
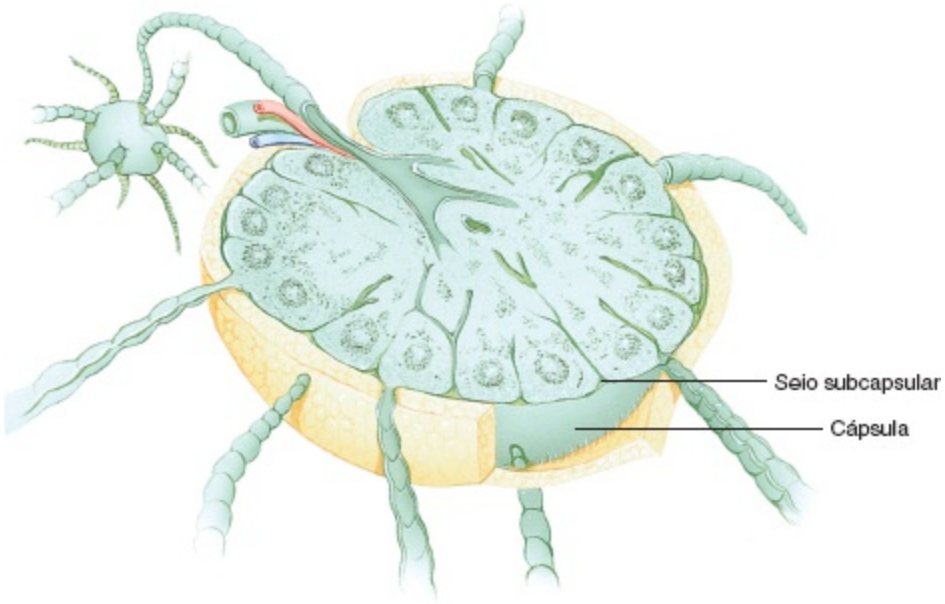


Figura 1 Linfonodo poplíteo. Camundongo. Microscopia eletrônica. 8.608x.

Micrografia eletrônica de um linfonodo de camundongo. Logo abaixo da **cápsula** (Ca), está o seio subcapsular ocupado por três **linfócitos**, um dos quais está marcado pela letra L. Além disso, o seio contém um **prolongamento** (P) de uma célula transportadora (apresentadora) de antígeno, cujo corpo celular (delimitado por *pontas de seta*) e núcleo estão no córtex, porém abaixo do seio. O prolongamento penetra no lúmen do seio subcapsular através de um espaço (*setas*) no revestimento epitelial do assoalho (AS) do seio. Acredita-se que as células transportadoras de antígeno não sejam fagocitárias, apreendam antígenos no local da sua invasão e os transportem para os nódulos linfáticos dos linfonodos, nos quais elas amadurecem para se tornarem as células reticulares dendríticas. (De Szakal A, Homes K, Tew J. Transport of immune complexes from the subcapsular sinus to lymph node follicles on the surface of nonphagocytic cells, including cells with dendritic morphology. J Immunol 1983;131:1714-1717.)



Linfonodo

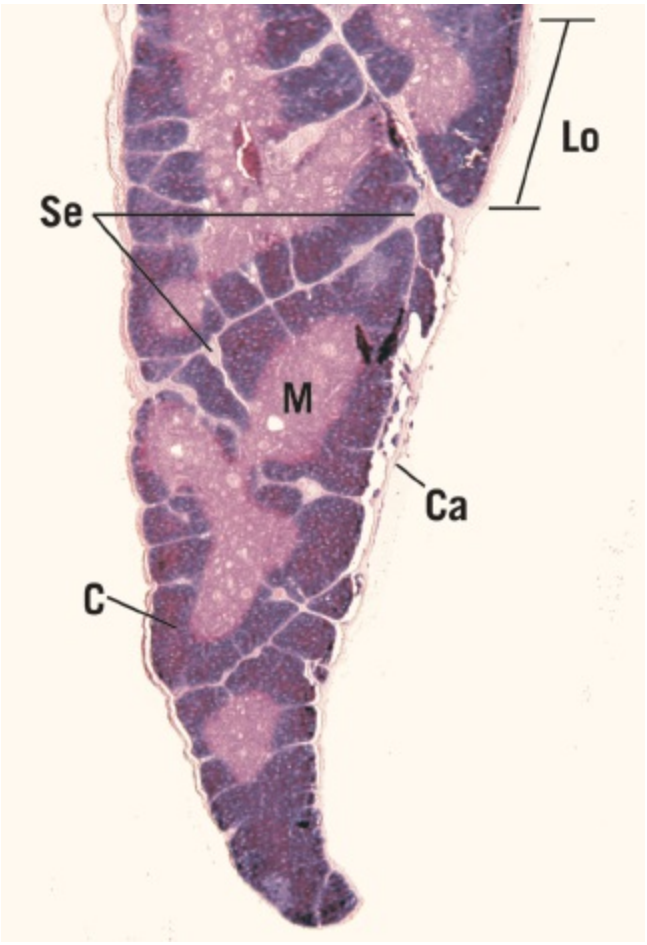


Figura 1 Timo. Humano. Infantil. Secção de parafina. 14x.

Antes da puberdade, o timo é um órgão bastante desenvolvido, no qual é possível observar todas suas características histológicas. Esta fotomicrografia apresenta uma parte de um lobo; este é revestido por uma fina **cápsula** (Ca) de tecido conjuntivo que, por meio de **septos** (Se) de tecido conjuntivo, subdividem de maneira incompleta o órgão em **lóbulos** (Lo). Cada lóbulo tem um **córtex** (C) periférico de coloração mais escura e uma **medula** (M) mais clara. A medula de um lóbulo, no entanto, é contínua com a medula de lóbulos adjacentes; a cápsula e os septos de tecido conjuntivo contêm os vasos sanguíneos que irrigam o órgão. O timo começa a regredir após a puberdade e os septos de tecido conjuntivo são infiltrados por adipócitos.

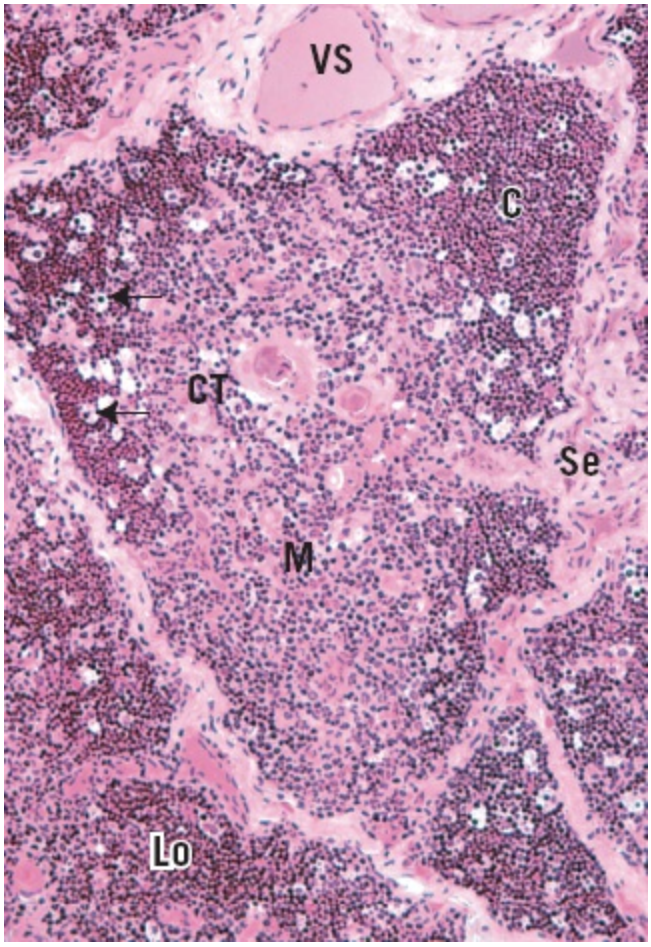


Figura 2 Timo. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

O lóbulo tímico apresentado nesta fotomicrografia parece estar completamente circundado por **septos** (Se) de tecido conjuntivo; no entanto, uma reconstrução tridimensional revelaria que este lóbulo é contínuo com os **lóbulos** (Lo) circundantes. Observe os numerosos **vasos sanguíneos** (VS) nos septos, o **córtex** (C) de coloração mais escura e a **medula** (M) de coloração mais clara. As áreas mais claras caracteristicamente encontradas no córtex correspondem à concentração maior de células reticulares epiteliais e de macrófagos (*setas*). As estruturas de coloração mais escura são os núcleos dos linfócitos T. A medula apresenta os característicos **corpúsculos tímicos** (CT), também denominados corpúsculos de Hassal, assim como vasos sanguíneos, macrófagos e células reticulares epiteliais.

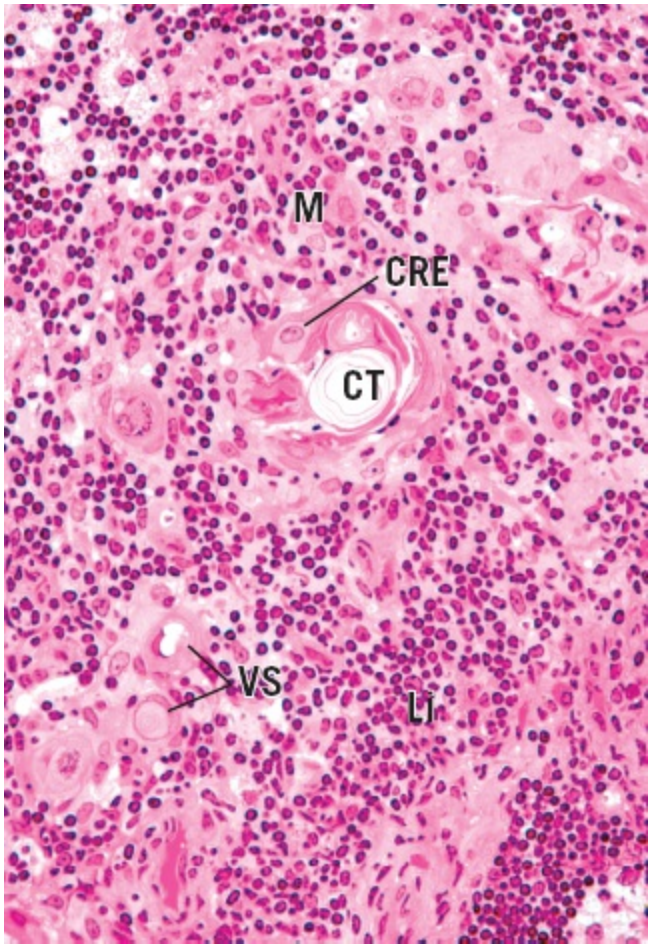


Figura 3 Timo. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

O centro desta fotomicrografia está ocupado pela **medula** (M) do timo, apresentando um grande **corpúsculo tímico** (CT) (**de Hassall**), composto de células reticulares epiteliais organizadas concentricamente. Se houver uma função desta estrutura, ainda é desconhecida. A medula tímica abriga numerosos **vasos sanguíneos** (VS), macrófagos, **linfócitos** (Li) e plasmócitos ocasionais.

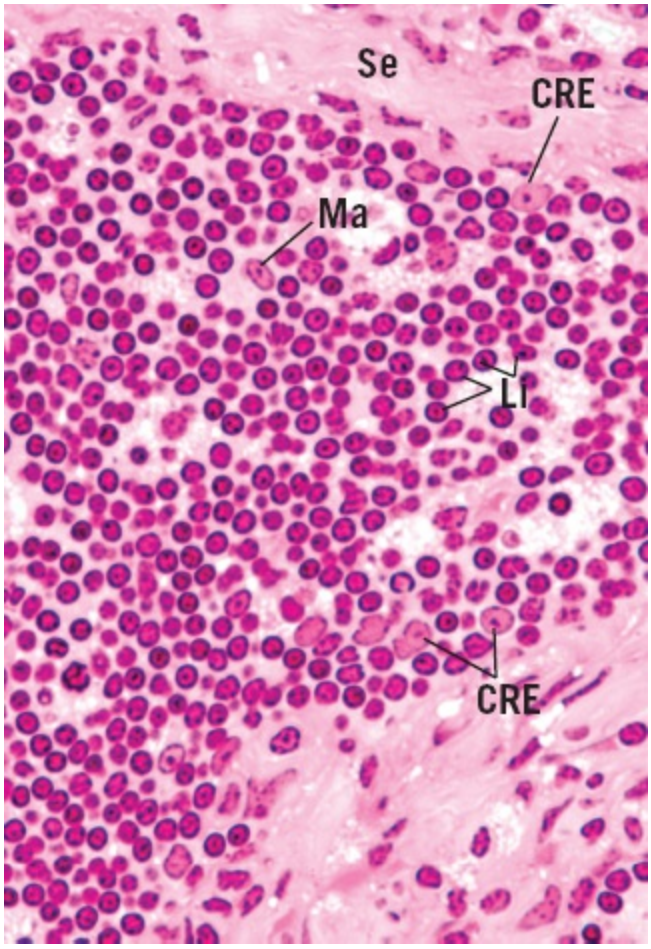
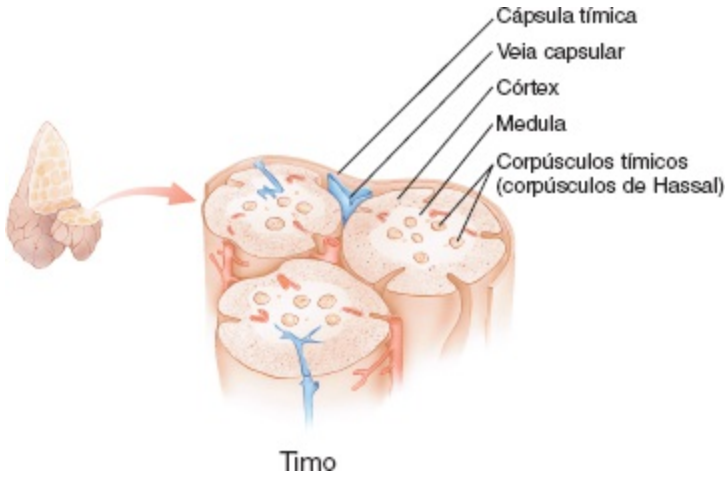


Figura 4 Timo. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

O córtex do timo é delimitado pelos **septos** (Se) do tecido conjuntivo. O conteúdo do córtex está separado dos septos por uma zona de **células reticulares epiteliais** (CRE), identificáveis pelos seus núcleos pálidos. Outras CRE formam um retículo celular, em cujos interstícios os **linfócitos** (Li) se desenvolvem em linfócitos T. Numerosos **macrófagos** (Ma) também são evidentes no córtex. Essas células fagocitam os linfócitos destruídos no timo.



Legenda	
C	Córtex
Ca	Cápsula
CRE	Célula reticular epitelial

CT	Corpúsculo tímico
Li	Linfócito
Lo	Lóbulo
M	Medula
M	Macrófago
Se	Septo
VS	Vaso sanguíneo

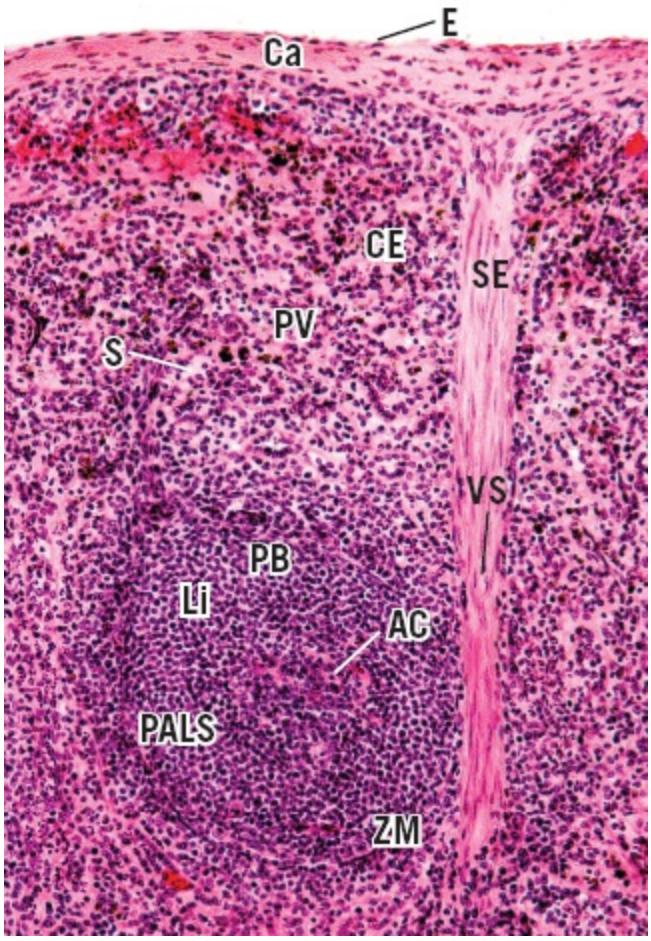


Figura 1 Baço. Humano. Secção de parafina. 132x.

O baço, o maior órgão linfoide, tem uma espessa **cápsula** (Ca) de tecido conjuntivo denso; como ele está dentro da cavidade abdominal, é revestido por um **epitélio** (E) simples pavimentoso – um mesotélio. **Septos** (SE) de tecido conjuntivo derivados da cápsula penetram no baço, transportando os **vasos sanguíneos** (VS) para o interior do órgão. Do ponto de vista histológico, o baço é composto de uma **polpa branca** (PB) e uma **polpa vermelha** (PV). A polpa branca está organizada como bainhas cilíndricas, formadas por várias camadas de **linfócitos** (Li), os quais circundam vasos sanguíneos conhecidos como **artérias centrais** (AC). A polpa vermelha é constituída de **sinusoides** (S), também denominados sinusoides esplênicos, cujos trajetos irregulares percorrem um tecido formado de cordões celulares denominados **cordões esplénicos** (CE). A polpa branca do baço assume duas disposições diferentes; uma delas, representada nesta fotomicrografia, é conhecida como **bainha linfática periarterial** (PALS), composta principalmente de linfócitos T. A região de linfócitos situados na junção da PALS com a polpa vermelha é conhecida como a **zona marginal** (ZM).

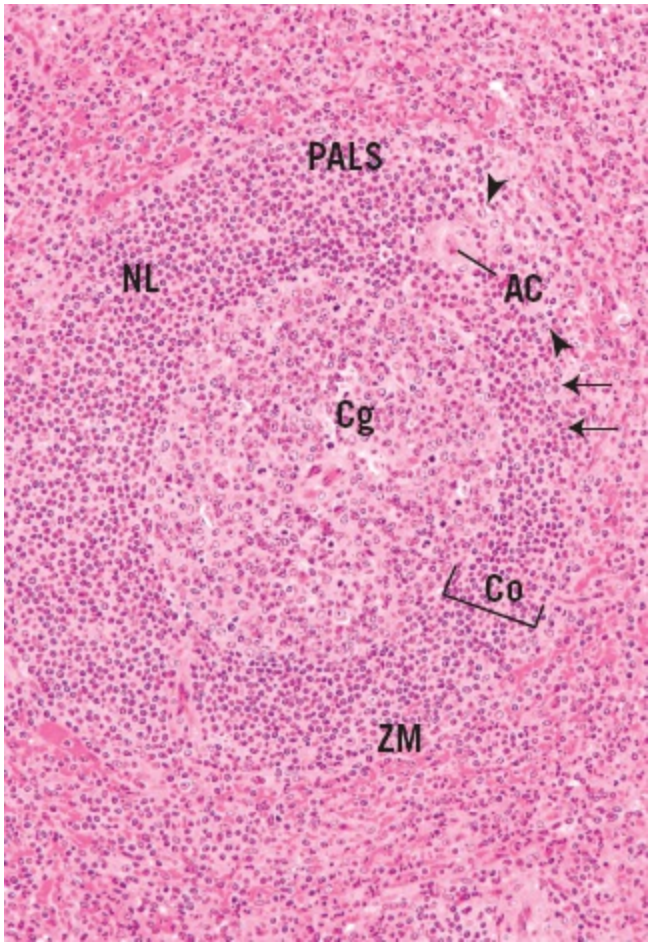


Figura 2 Baço. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

O segundo tipo de disposição das células na polpa branca é representado por grandes acúmulos de linfócitos ao longo de trechos das **bainhas linfáticas periarteriais** (PALS). Esses acúmulos se organizam em nódulos **linfáticos** (NL) que podem conter um **centro germinativo** (Cg) no seu interior, como é o caso do nódulo mostrado.

Como parte das **bainhas linfáticas periarteriais** (PALS), é possível observar o segundo tipo de disposição da polpa branca, a saber, os nódulos **linfáticos** (NL) contendo no seu interior um **centro germinativo** (Cg). Cada nódulo linfático do baço, portanto, organiza-se em torno de uma **artéria central** (AC). Os nódulos são povoados principalmente por **linfócitos B** (*setas*), que são responsáveis pela coloração escura da **coroa** (Co). O centro germinativo é o local de produção ativa dos linfócitos B durante um estímulo antigênico. A **zona marginal** (ZM), também existente em volta dos nódulos linfáticos, é a região em que os linfócitos saem de pequenos capilares e entram nos espaços do tecido conjuntivo do baço. A partir desse ponto, os linfócitos T migram para as PALS, enquanto os linfócitos B se dirigem para os nódulos linfáticos. A zona marginal e a polpa branca são povoadas por numerosos macrófagos e células apresentadoras de antígenos (*pontas de seta*), além dos linfócitos.

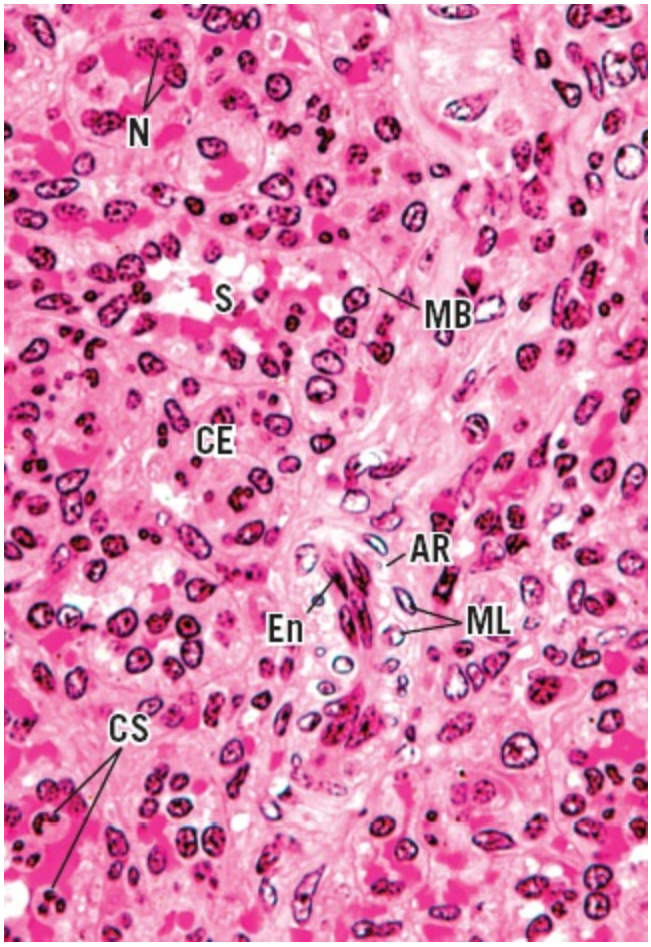


Figura 3 Baço. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

A polpa vermelha do baço é composta de **sinusoides esplénicos** (S) e **cordões esplênicos** (CE). Os sinusoides esplênicos são revestidos por um endotélio descontínuo, o qual é circundado por uma disposição incomum da sua **membrana basal** (MB) que envolve os sinusoides de maneira descontínua; os sinusoides contêm numerosas **células sanguíneas** (CS). Os **núcleos** (N) das células do revestimento dos sinusoides fazem saliência no lúmen. Os espaços entre os sinusoides são ocupados pelos cordões esplênicos, ricos em macrófagos, células reticulares e plasmócitos. O suprimento vascular da polpa vermelha é derivado das artérias peniciladas, que dão origem às **arteríolas** (AR), cujas **células endoteliais** (En) e **células musculares lisas** (ML) estão evidentes no centro deste campo.

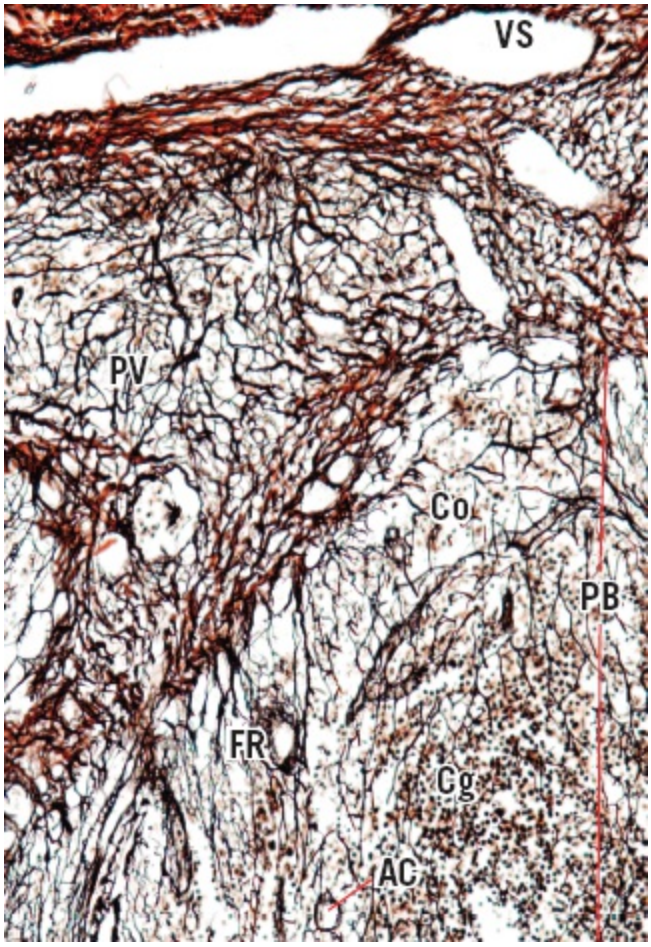
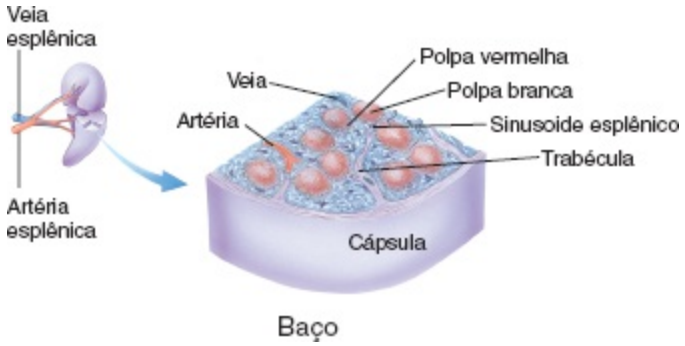


Figura 4 Baço. Humano. Impregnação por prata. Secção de parafina. 132x.

O arcabouço de tecido conjuntivo do baço está demonstrado pelo uso da técnica de impregnação com prata, a qual se precipita ao redor das fibras reticulares. **Vasos sanguíneos** (VS) penetram na intimidade do órgão, percorrendo o interior das trabéculas. A **polpa branca** (PB) e a **polpa vermelha** (PV) estão bastante evidentes. Parte de um nódulo linfático no canto inferior direito mostra um **centro germinativo** (Cg) bem-definido, assim como uma **coroa** (Co). A **artéria central** (AC) também está evidente nesta preparação. As **fibras reticulares** (FR), que formam uma extensa rede por todo tecido esplênico, prendem-se à cápsula e às trabéculas.



Legenda	
AC	Artéria central
AR	Arteríola
Ca	Cápsula
CE	Cordão esplénico

Cg	Centro germinativo
Co	Coroa
CS	Célula sanguínea
E	Epitélio
En	Célula endotelial
FR	Fibra reticular
Li	Linfócito
MB	Membrana basal
ML	Músculo liso
N	Núcleo
NL	Nódulo linfático
PALS	Bainha linfática periarterial
PB	Polpa branca
PV	Polpa vermelha
S	Sinusoide esplénico
SE	Septo
T	Trabécula
VS	Vaso sanguíneo
ZM	Zona marginal



Resumo do capítulo

O tecido linfoide é composto de **tecido linfoide difuso** e **tecido linfoide denso**. A principal célula do tecido linfoide é o **linfócito**, o qual existe em três categorias: **células NK, linfócitos B** e **linfócitos T**. Além disso, **macrófagos, células reticulares, plasmócitos, células dendríticas** e **células apresentadoras de antígeno** executam funções importantes no tecido linfoide.

I. Linfonodo

A. Cápsula

A **cápsula**, em geral circundada por **tecido adiposo**, é composta de **tecido conjuntivo denso modelado** com algumas **fibras elásticas** e **músculo liso**. Os **vasos linfáticos aferentes** entram pela face convexa, os **vasos linfáticos eferentes** e **vasos sanguíneos**, respectivamente, saem e entram pelo **hilo**.

B. Córtex

O córtex de um linfonodo é caracterizado pelos **nódulos linfáticos (folículos linfáticos)**, que contêm uma **coroa** escura, ocupada predominantemente por **linfócitos B** e **centro germinativo** de coloração mais clara, que abriga **linfoblastos B** ativados, **macrófagos** e **células reticulares dendríticas**. As **trabéculas** do tecido conjuntivo subdividem o córtex em compartimentos incompletos. O **seio subcapsular** e os **seios corticais** (ou **peritrabeculares**) contêm **linfócitos, células reticulares** e **macrófagos**.

C. Paracortical

A **paracortical** é a região entre o córtex e a medula, composta de **linfócitos T**. Há **vênulas pós-capilares**, com seu **endotélio cúbico** característico.

D. Medula

A **medula** apresenta **trabéculas** do tecido conjuntivo, **cordões medulares** (compostos por macrófagos, plasmócitos e linfócitos) e os **seios medulares** revestidos por camada descontínua de

células endoteliais. Linfócitos, plasmócitos e **macrófagos** são os tipos celulares comuns no lúmen dos seios medulares. A região do **hilo** se caracteriza pela cápsula espessa e pela ausência de nódulos linfáticos.

E. Fibras reticulares

Com o uso de corantes ou técnicas especiais, como impregnação pela prata, é possível demonstrar que uma grande rede de **fibras reticulares** constitui o arcabouço dos linfonodos.

II. Tonsilas

A. Tonsilas palatinas

1. Epitélio

É coberta por **epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado**, que se invagina para revestir as **criptas da tonsila**. Os **linfócitos** podem migrar através do epitélio.

2. Nódulos linfáticos

Circundam as **criptas** e, em muitos casos, apresentam **centros germinativos**.

3. Cápsula

A **cápsula** de tecido conjuntivo não modelado separa a tonsila da musculatura subjacente da parede da faringe. **Septos**, derivados da cápsula, se estendem para a tonsila.

4. Glândulas

Ausentes.

B. Tonsilas faríngeas

1. Epitélio

Em sua maior parte, o **epitélio pseudoestratificado colunar ciliado** (infiltrado por linfócitos) reveste a superfície livre, assim como as dobras da mucosa que lembram criptas.

2. Nódulos linfáticos

A maioria dos **nódulos linfáticos** contém **centros germinativos**.

3. Cápsula

A **cápsula** delgada, na região profunda da tonsila, emite **septos** para a tonsila.

4. Glândulas

Ductos de **glândulas seromucosas**, abaixo da cápsula, penetram a tonsila para chegar à superfície revestida por epitélio.

C. Tonsilas linguais

1. Epitélio

O **epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado** cobre a tonsila e se estende para as curtas **criptas** superficiais.

2. Nódulos linfáticos

A maioria dos **nódulos linfáticos** contém **centros germinativos**.

3. Cápsula

A **cápsula** é fina e pouco definida.

4. Glândulas

Glândulas seromucosas se abrem na base das **criptas**.

III. Baço

A. Cápsula

A **cápsula**, composta predominantemente de **tecido conjuntivo denso modelado**, é mais espessa na região do **hilo**. A cápsula também tem uma pequena quantidade de **fibras elásticas** e algumas **células de músculo liso**. Ela é coberta por mesotélio (epitélio simples pavimentoso), mas não é circundada por tecido adiposo. As **trabéculas**, que contêm os vasos sanguíneos, se estendem da cápsula para o interior do baço.

B. Polpa branca

A **polpa branca** é composta de **bainhas linfáticas periarteriais** e de **nódulos linfáticos** com centros germinativos. As bainhas linfáticas periarteriais (predominantemente **linfócitos T**) e nódulos linfáticos (predominantemente **linfócitos B**) circundam uma **artéria central** excêntrica.

C. Zona marginal

Existe um acúmulo frouxo de **linfócitos, macrófagos** e **plasmócitos** entre as polpas branca e vermelha. O suprimento vascular dessa zona é fornecido por **alças capilares** derivadas da **artéria central**.

D. Polpa vermelha

A **polpa vermelha** é composta de **cordões esplênicos** e **sinusoides esplênicos**. Os cordões esplênicos são compostos de fibras reticulares delicadas, **células reticulares** estreladas, **plasmócitos, macrófagos** e **células do sangue**. Os **sinusoides** são revestidos por **células endoteliais** alongadas e descontínuas, circundadas por uma **membrana basal** espessa e perfurada, associada a fibras reticulares. Trechos de artérias **peniciladas** podem estar evidentes na polpa vermelha. A vascularização da polpa vermelha é intensa e, além dos sinusoides, contém **artérias peniciladas, elipsoides** e **capilares arteriais terminais**. Não há evidências convincentes para determinar se a circulação na polpa vermelha é aberta ou fechada, embora, em humanos, acredite-se que a circulação aberta seja a mais prevalente.

E. Fibras reticulares

Com o uso de corantes e técnicas especiais, é possível demonstrar uma grande rede de **fibras reticulares**, que constituem o arcabouço do baço.

IV. Timo

A. Cápsula

A **cápsula** delgada é composta de **tecido conjuntivo denso não modelado** (com algumas fibras elásticas). As **trabéculas interlobulares** se estendem a partir da cápsula para subdividir o timo de maneira incompleta em lóbulos.

B. Córtex

O **córtex** não contém nódulos linfáticos nem plasmócitos. Ele é composto de **células reticulares epiteliais** de coloração clara, **macrófagos** e pequenos **linfócitos T (timócitos)** densamente empacotados, com coloração escura, responsáveis pela aparência escura do córtex. As células reticulares epiteliais também circundam os **capilares**, os únicos vasos sanguíneos existentes no córtex.

C. Medula

A **medula**, de coloração mais clara, é contínua de um lóbulo ao outro; é ocupada por **plasmócitos, linfócitos, macrófagos** e **células reticulares epiteliais**. Além disso, os **corpúsculos tímicos (de Hassall)**, constituídos de células reticulares epiteliais em disposição concêntrica, são componentes característicos da medula do timo.

D. Involução

O timo começa a regredir após a puberdade. O **córtex** se torna menos denso porque sua população de linfócitos e células reticulares epiteliais é, gradualmente, substituída por tecido adiposo. Na medula, os **corpúsculos tímicos** se tornam maiores e aparecem em maior quantidade.

E. Fibras reticulares e sinusoides

O timo não contém fibras reticulares nem sinusoides.



10 Sistema Endócrino

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 10.1 Glândula hipófise e seus hormônios
Ilustração 10.2 Glândulas endócrinas
Ilustração 10.3 Inervação simpática das vísceras e da medula da glândula adrenal

Tabelas

Tabela 10.1 Hormônios da hipófise
Tabela 10.2 Hormônios das glândulas tireoide, paratireoides, adrenal e pineal

Pranchas

Prancha 10.1 Hipófise
Figura 1 Hipófise
Figura 2 Hipófise. *Pars anterior*
Figura 3 Hipófise. *Pars anterior*
Prancha 10.2 Hipófise
Figura 1 Hipófise
Figura 2 Hipófise. *Pars intermedia*
Figura 3 Hipófise. *Pars nervosa*
Figura 4 Hipófise. *Pars nervosa*
Prancha 10.3 Tireoide, paratireoide
Figura 1 Tireoide

Figura 2	Tireoide
Figura 3	Tireoide e paratireoide
Figura 4	Paratireoide
Prancha 10.4	Glândula adrenal
Figura 1	Glândula adrenal
Figura 2	Glândula adrenal. Córtex
Figura 3	Glândula adrenal
Figura 4	Glândula adrenal
Prancha 10.5	Glândula adrenal, pineal
Figura 1	Glândula adrenal. Córtex
Figura 2	Glândula adrenal. Medula
Figura 3	Pineal. Humano
Figura 4	Pineal. Humano
Prancha 10.6	Hipófise, microscopia eletrônica
Figura 1	Hipófise. *Pars anterior*
Prancha 10.7	Hipófise, microscopia eletrônica
Figura 1	Glândula hipófise

O sistema endócrino, juntamente com o sistema nervoso, controla a homeostase ao influenciar, coordenar e integrar as atividades fisiológicas do corpo. É composto de várias glândulas, grupos isolados de células dentro de alguns órgãos e células individuais dispersas entre células do corpo. Este capítulo discute apenas a porção do sistema endócrino que constitui as glândulas endócrinas. As ilhotas de Langerhans, as células intersticiais de Leydig, as células responsáveis pela produção de hormônios ovarianos e as células que constituem o sistema neuroendócrino difuso (DNES; do inglês, *diffuse neuroendocrine cells*) são discutidas em capítulos mais adequados.

As **glândulas endócrinas** a serem discutidas são:

- Hipófise (pituitária)
- Tireoide
- Paratireoides
- Glândulas adrenais
- Pineal.

Todas essas glândulas produzem **hormônios**, que são secretados por elas nos espaços do tecido conjuntivo. Existem três tipos de hormônios, de acordo com a distância em que atuam a partir de seu local de secreção:

- Os que atuam nas próprias células que os liberam (**hormônios autócrinos**)
- Os que atuam próximo aos seus locais de secreção (**hormônios parácrinos**)
- Os que entram no sistema vascular e agem em células-alvo distantes do seu local de origem (**hormônios endócrinos**).

Este capítulo descreve os hormônios endócrinos (ver Tabelas 10.1 e 10.2), enquanto os outros capítulos (tecido nervoso, sistema respiratório e sistema digestório) discutem os hormônios autócrinos e parácrinos.

Alguns hormônios (p. ex., **hormônio da tireoide**) têm um efeito generalizado, sendo muitos tipos celulares afetados por eles; outros hormônios (p. ex., **aldosterona**) afetam apenas algumas células específicas.

Os **receptores** localizados na membrana celular ou dentro da célula são específicos para cada hormônio. A ligação de um hormônio ao seu receptor inicia uma sequência de reações que promove resposta peculiar. Graças à especificidade da reação, é necessária apenas uma pequena quantidade de hormônio; alguns hormônios provocam e outros inibem a resposta específica.

Conforme a sua natureza química, reconhecem-se três tipos de hormônios: não esteroides, esteroides e derivados de aminoácidos. Os **hormônios não esteroides (proteínas** e **polipeptídios**) são pequenos peptídios (hormônio antidiurético [ADH] e ocitocina) ou pequenas proteínas (glucagon, insulina, proteínas da hipófise anterior e paratormônio). Os **derivados dos aminoácidos** incluem norepinefrina e hormônio da tireoide. Os **hormônios esteroides e os derivados de ácidos graxos** são sintetizados a partir do colesterol (aldosterona, cortisol, estrógeno, progesterona e testosterona).

Hormônios não esteroides e derivados de aminoácidos

Os hormônios endócrinos não esteroides e os derivados de aminoácidos se ligam a **receptores** localizados na membrana da célula-alvo. Alguns receptores são ligados à proteína G e alguns são catalíticos. A ativação dos receptores inicia uma sequência de reações intracelulares, que incluem alteração do estado de um **canal iônico**, a qual pode ocorrer por dois modos:

- Abrindo-se ou fechando-se o canal
- Ativando-se ou inibindo-se uma **enzima** ou grupo de enzimas associados à face citoplasmática da membrana celular.

Abrir ou fechar um canal iônico possibilitará que determinado íon atravesse ou, ao contrário, impeça o íon em questão de atravessar a membrana celular, alterando, assim, o potencial da membrana. Os neurotransmissores e as **catecolaminas** atuam nos canais iônicos.

Na maioria dos casos, a ligação dos hormônios a seus receptores terá apenas um único efeito, qual seja, a ativação da enzima **adenilato ciclase**. Essa enzima atua na transformação do ATP (adenosina trifosfato) em **cAMP (adenosina monofosfato cíclica, AMP cíclica)**, o principal **segundo**

mensageiro da célula. A AMP cíclica ativa uma sequência específica de enzimas necessária para obter o efeito desejado na célula. Existem alguns poucos hormônios que ativam um composto semelhante, a **guanosina monofosfato cíclica (GMP cíclica)**, que atua de modo parecido.

Alguns hormônios facilitam a abertura dos **canais de cálcio**. Esses íons entram na célula e se ligam à proteína **calmodulina**, alterando sua conformação. A calmodulina alterada é um **segundo mensageiro** que ativa uma sequência de enzimas, produzindo uma resposta específica.

Os **hormônios da tireoide** são incomuns entre os hormônios derivados de aminoácidos e os não esteroides, pois eles entram diretamente no núcleo, no qual se ligam a moléculas receptoras. Os complexos hormônio-receptor controlam as atividades de **operadores** e/ou **promotores**, resultando na transcrição de mRNA. Os mRNA recém-formados entram no citoplasma, onde são traduzidos em proteínas que elevam a atividade metabólica celular.

Hormônios esteroides

Os **hormônios endócrinos esteroides** se difundem para o interior da célula-alvo pela membrana citoplasmática e, uma vez dentro da célula, se ligam a uma **molécula receptora**.

Tabela 10.1 Hormônios da hipófise.

Glândula hipófise				
Região	**Hormônio produzido ou liberado**	**Hormônio liberador**	**Hormônio inibidor**	**Principais funções**
Pars distalis	Hormônio do crescimento (GH, somatotropina)	SRH	Somatostatina	De modo geral, aumenta o metabolismo celular; estimula o fígado a liberar os fatores de crescimento semelhantes à insulina I e II que levam à proliferação da cartilagem e ao crescimento dos ossos longos
	Prolactina	PRH	PIF	Estimula o desenvolvimento da glândula mamária durante a gravidez e a produção de leite após o parto
	Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH, corticotropina)	CRH		Induz a zona fasciculada da adrenal a sintetizar e secretar cortisol e corticosterona e as células da zona reticulada a sintetizar e liberar andrógenos
	Hormônio foliculoestimulante (FSH)	GnRH (LHRH)	Inibina (nos homens)	Promove o desenvolvimento de folículos secundários e de Graaf, assim como a secreção de estrógeno pelas mulheres. Estimula as células de Sertoli a produzirem a proteína ligante de andrógeno *(androgen bindingprotein,* ABP) nos homens
				Nas mulheres, promove ovulação, formação do corpo

	Hormônio luteinizante (LH) (antigamente denominado ICSH no sexo masculino)	GnRH (LHRH)	lúteo, secreção de estrógeno e progesterona; nos homens, promove secreção de testosterona pelas células de Leydig
	Hormônio estimulante da tireoide (TSH, tirotropina)	TRH	Estimula a secreção e a liberação de tri-iodotironina e tiroxina pelas células foliculares da tireoide
Pars nervosa	Ocitocina		Durante o parto, estimula a contração do músculo liso do útero; durante a amamentação, estimula as contrações das células mioepiteliais da glândula mamária
	Hormônio antidiurético (ADH, vasopressina)		Eleva a pressão sanguínea ao induzir a contração do músculo liso vascular, provoca a reabsorção de água nos túbulos coletores do rim

O complexo receptor-hormônio entra no núcleo, procura por uma região específica da molécula de DNA e induz a síntese de mRNA; moléculas recém-formadas de mRNA codificam a formação de enzimas específicas que produzirão o resultado desejado.

A maioria dos hormônios também produz um efeito de retroalimentação negativa, de modo que, além da resposta celular ao hormônio, a produção e/ou a liberação de mais hormônio é inibida.

Hipófise

A **hipófise** (pituitária) é composta de várias regiões: *pars distalis* (também denominada *pars anterior*); *pars tuberalis*, infundíbulo; *pars intermedia;* e *pars nervosa* (as duas últimas são conhecidas como *pars posterior*) (ver Tabela 10.1 e Ilustração 10.1).

Como a hipófise apresenta duas origens embrionárias diferentes – o epitélio do teto faríngeo (teto da boca primitiva) e o assoalho do diencéfalo –, é comum subdividila em duas partes:

- Adeno-hipófise (***pars anterior, pars tuberalis* e *pars intermedia***)
- Neuro-hipófise (***pars nervosa*** e **infundíbulo**)
    - A *pars nervosa* é contínua com a **eminência média** do hipotálamo por meio de um delgado prolongamento de tecido nervoso, o **infundíbulo** ou **pedúnculo da hipófise**.

A hipófise recebe seu **suprimento sanguíneo** a partir das **artérias hipofisárias superiores** direta e esquerda, que irrigam a eminência média, a *pars tuberalis* e o infundíbulo e a partir das **artérias hipofisárias inferiores** direita e esquerda, que irrigam a *pars nervosa.*

Sistema porta-hipofisário: na região da eminência média, as duas artérias hipofisárias superiores originam um **plexo capilar primário**. Várias **veias porta-hipofisárias** drenam o sangue desse plexo capilar primário e o distribuem a um **plexo capilar secundário**, localizado na *pars distalis*. Ambos os plexos capilares são formados de **capilares fenestrados**.

Pars anterior

A ***pars anterior*** é composta de numerosas células parenquimatosas dispostas em cordões espessos separados por calibrosos capilares sinusoides. As células parenquimatosas são classificadas em duas principais categorias: as que têm grânulos que se coram bem, as células cromófilas, e as células que não têm afinidade por corantes, as cromófobas.

Existem dois tipos de **células cromófilas** denominadas **acidófilas e basófilas**. Embora exista controvérsia sobre a caracterização dessas células com relação a sua atividade, é provável que os hormônios produzidos pela *pars anterior* sejam produzidos por células diferentes (ver Tabela 10.1).

Os hormônios que modulam as funções secretoras de outras glândulas endócrinas controladas pela hipófise e as funções de outras estruturas do organismo são: **somatotropina, tirotropina (TSH), hormônio foliculoestimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), prolactina, hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)** e **hormônio estimulante de melanócitos (MSH)**.

Acredita-se que dois tipos de células acidófilas produzam somatotropina e prolactina, enquanto as várias populações de basófilas produzem os hormônios restantes.

É provável, no entanto, que as **cromófobas** não produzam hormônios. Acredita-se que essas células sejam acidófilas e basófilas que liberaram seus grânulos.

Controle da liberação de hormônios pela hipófise anterior

Os axônios dos pequenos neurônios hipofiseotróficos, cujos corpos celulares estão localizados nos núcleos paraventricular e arqueado do hipotálamo, terminam junto aos vasos que constituem o plexo capilar primário.

Esses axônios armazenam hormônios de liberação (hormônio liberador da somatotropina; hormônio liberador da prolactina; hormônio liberador da corticotropina; hormônio liberador de tirotropina; e hormônio liberador da gonadotropina) e os hormônios inibidores (hormônio inibidor da prolactina e somatostatina).

Os hormônios são liberados por esses axônios na região do plexo capilar primário e transportados para o plexo capilar secundário por veias porta-hipofisárias.

Assim, os hormônios ativam (ou inibem) as células cromófilas da adeno-hipófise, levando-as a liberar seus hormônios ou inibindo sua liberação.

Um controle adicional é o mecanismo da retroalimentação negativa direto, de modo que o aumento dos níveis plasmáticos dos vários hormônios da hipófise inibe a liberação de quantidades adicionais dos hormônios pelas células cromófilas.

Pars intermedia

A ***pars intermedia*** não é muito desenvolvida. É possível que a população celular dessa região tenha migrado para a *pars anterior* para produzir **hormônio estimulante do melanócito (MSH)** e **adrenocorticotropina**. É bem provável que um único tipo de **basófila** possa produzir ambos os

hormônios.

Pars nervosa e infundíbulo

O aspecto morfológico da ***pars nervosa*** não aparenta ser muito organizado; constitui-se de **pituícitos**, células de possível caráter neuroglial que podem cumprir uma função de suporte para os numerosos **axônios não mielinizados** da *pars nervosa.*

Esses axônios, cujos corpos celulares estão localizados nos **núcleos supraótico** e **paraventricular** do hipotálamo, chegam até a *pars nervosa* pelo **sistema hipotálamo-hipofisário**.

Esses axônios apresentam terminações axonais expandidas, chamadas de **corpúsculos de Herring**, situadas no interior da *pars nervosa.* Os corpúsculos de Herring contêm dois hormônios – **ocitocina** e **hormônio antidiurético (ADH, vasopressina)** –, fabricados por neurônios do **hipotálamo** e armazenados na *pars nervosa.* Pelo fato de serem produzidos por neurônios, são denominados neurossecreção.

A liberação dessa **neurossecreção** é mediada por impulsos nervosos e lançada no espaço entre os terminais axonais e os capilares fenestrados. Quando o axônio está pronto para liberar seus produtos de secreção, os pituícitos recolhem seus prolongamentos e possibilitam ao produto secretório o acesso direto aos capilares.

Pars tuberalis

A ***pars tuberalis*** é composta de numerosas células cuboides, cuja função é desconhecida.

Tireoide

A **tireoide** é composta de lobos direito e esquerdo, situados sobre a cartilagem tireoide da laringe e a traqueia superior; os lobos estão interconectados por um estreito istmo (ver Tabela 10.2 e Ilustração 10.2). É revestida por uma cápsula de tecido conjuntivo, cujos septos penetram na glândula formando não apenas seu arcabouço de suporte, mas também o trajeto para seu rico suprimento vascular.

As células parenquimatosas da glândula se dispõem em numerosos folículos, constituídos de um **epitélio simples cúbico** revestindo um **lúmen preenchido com coloide**. O coloide, secretado e reabsorvido pelas **células foliculares**, é composto de hormônio da tireoide, ligado a uma grande proteína, e esse complexo é conhecido como **tiroglobulina**. Para sintetizar o hormônio da tireoide:

- **Iodeto** existente no sangue é transportado de maneira ativa para as células foliculares pela sua superfície basal, por meio de **bombas de iodeto**
- O iodeto é oxidado pela **peroxidase da tireoide** existente na membrana da superfície apical da célula e é ligado a resíduos de tirosina das moléculas de tiroglobulina
- Dentro do coloide, os resíduos de tirosina iodados são reorganizados para formar a **tri-**

iodotironina (T_3) e **tiroxina (T_4)**.

Para a liberação de hormônio pela tireoide:

- O **hormônio estimulante da tireoide (TSH)** produzido pela hipófise se liga a receptores existentes na superfície basal da membrana das células foliculares e induz essas células a se tornarem cúbicas altas
- Elas formam **pseudópodos** na sua membrana celular apical, os quais englobam e endocitam o coloide
- As vesículas cheias de coloide se fundem com **lisossomos**. As porções de T_3 e T_4 são removidas da tiroglobulina, e os hormônios são liberados no citosol. Em seguida, são secretados pela superfície basolateral da célula para a rede capilar que envolve os folículos tireoidianos
- O hormônio da tireoide (ver Tabela 10.2) é essencial para regular o metabolismo basal e influenciar a taxa de crescimento e os processos mentais e, de modo geral, estimula o funcionamento das glândulas endócrinas.

A tireoide também tem um tipo adicional de célula secretora, as **células parafoliculares (células claras)**, as quais não têm contato com o material do coloide. Elas fabricam o hormônio **calcitonina** (também chamado tirocalcitonina), que é liberado diretamente para o tecido conjuntivo na vizinhança imediata dos folículos e passa para o interior dos capilares sanguíneos adjacentes aos folículos. A calcitonina (ver Tabela 10.2) ajuda a controlar a concentração de cálcio no sangue ao inibir a reabsorção óssea pelos osteoclastos (ou seja, a calcitonina é liberada quando os níveis de cálcio no sangue estão elevados).

Paratireoides

As **paratireoides** costumam ser quatro e estão incrustadas na fáscia situada na superfície dorsal da tireoide. Elas contêm cápsulas delgadas de tecido conjuntivo, a partir das quais derivam septos que penetram nas glândulas e conduzem o suprimento vascular para seu interior. Existem dois tipos de células parenquimatosas nas glândulas paratireoides dos adultos:

- Numerosas pequenas **células principais**
- Um número menor de grandes células acidófilas, denominadas **oxífilas**.

Em indivíduos mais velhos, é comum encontrar infiltração de tecido adiposo nessas glândulas. A função das oxífilas é desconhecida, enquanto as células principais produzem o **hormônio da paratireoide** (paratormônio, **PTH**, ver Tabela 10.2), o qual é responsável pela manutenção adequada do nível de íons cálcio no sangue.

A concentração dos íons cálcio é muito importante para a função normal das células musculares e nervosas e também no mecanismo de liberação dos neurotransmissores. Queda na concentração de cálcio no sangue ativa um mecanismo de retroalimentação, o qual estimula a secreção das células

principais.

O PTH se liga a receptores nos osteoblastos que liberam o fator estimulante de osteoclasto, seguido de reabsorção óssea e consequente aumento na concentração de íons cálcio no sangue. Nos rins, o PTH evita a perda de cálcio na urina; dessa maneira, os íons retornam para a corrente sanguínea. O PTH também controla indiretamente a absorção de cálcio no intestino, ao modular a produção de vitamina D no rim (essencial para absorção de cálcio).

Os níveis elevados de PTH provocam elevação na concentração plasmática de cálcio; contudo, são necessárias algumas horas para esse nível chegar ao seu pico máximo. A concentração de PTH no sangue também é controlada pelos níveis plasmáticos de cálcio.

A **calcitonina** atua como um antagonista do PTH. Diferentemente do PTH, a calcitonina tem ação rápida e, uma vez que se liga diretamente aos receptores nos osteoclastos, produz redução rápida nos níveis de cálcio no sangue (cerca de 1 h após a sua liberação).

A calcitonina inibe a reabsorção óssea, reduzindo assim os níveis do íon de cálcio no sangue; quando elevados, esses níveis estimulam a liberação de calcitonina.

A ausência das glândulas paratireoides é incompatível com a vida.

Glândulas adrenais

As **glândulas adrenais** (em alguns animais, denominadas glândulas adrenais, devido a sua situação anatômica) são revestidas por uma cápsula de tecido conjuntivo (ver Tabela 10.2 e Ilustrações 10.2 e 10.3). As glândulas apresentam duas origens embrionárias diferentes: o **epitélio mesodérmico** (que dá origem ao **córtex**) e o **neuroectoderma** (que origina a **medula**). O rico suprimento vascular da glândula é conduzido para o seu interior pelas trabéculas do tecido conjuntivo, derivadas da cápsula.

Córtex

O **córtex** é subdividido em três regiões ou zonas concêntricas que secretam hormônios específicos (ver Tabela 10.2). O controle das secreções hormonais é efetuado em grande parte pelo ACTH produzido pela hipófise.

A região mais externa, situada logo abaixo da cápsula, é a **zona glomerulosa**, em que as células estão dispostas em arcos e em grupos esféricos com numerosos capilares circundando-os.

As células da zona glomerulosa secretam **aldosterona**, um mineralocorticoide que atua nas células dos túbulos contorcidos distais do rim, a fim de controlar (juntamente com outros fatores) o balanço hidroeletrolítico do corpo.

A segunda região, a **zona fasciculada**, é a mais espessa. Suas células parenquimatosas, conhecidas como **espongiócitos**, estão dispostas em longos cordões, havendo numerosos capilares entre os cordões. As células da zona fasciculada secretam **cortisol** e **corticosterona**. Esses glicocorticoides regulam o metabolismo dos carboidratos, facilitam o catabolismo das gorduras e proteínas, exibem

atividade anti-inflamatória e inibem a resposta imunológica.

A região mais interna do córtex, a **zona reticulada**, está disposta em cordões anastomosados de células, entremeados por uma rica rede capilar. As células da zona reticulada secretam **andrógenos** fracos que influenciam as características sexuais secundárias masculinas.

Medula

As células parenquimatosas da **medula** são derivadas das células da crista neural. Estão dispostas em cordões curtos e irregulares, circundados por redes capilares. Elas contêm numerosos grânulos que se coram intensamente quando o tecido recém-retirado de um animal é exposto a sais de cromo. Essa reação é chamada de **reação cromafim** e as células são chamadas de **células cromafins**. Existem duas populações de células cromafins que secretam os dois hormônios (ver Tabela 10.2) da medula adrenal:

- **Epinefrina** (adrenalina)
- **Norepinefrina** (noradrenalina).

A secreção dessas duas catecolaminas é regulada diretamente por fibras pré-ganglionares do sistema nervoso simpático, as quais inervam as células cromafins de maneira semelhante à inervação de outros neurônios simpáticos pós-ganglionares do corpo. As células da medula adrenal podem então ser consideradas equivalentes a neurônios simpáticos pós-ganglionares (ver Ilustração 10.3). A liberação de catecolaminas ocorre em situações de estresse físico e psicológico; além disso, grandes **células ganglionares simpáticas pós-ganglionares** dispersas na medula atuam nas células do músculo liso das veias medulares, controlando o fluxo sanguíneo no córtex.

Pineal

A **pineal (epífise)** é uma projeção do teto do diencéfalo (ver Tabela 10.2 e Ilustração 10.2); o tecido conjuntivo que reveste a pineal é constituído de pia-máter, que envia trabéculas e septos para o interior da pineal, subdividindo-o em lóbulos incompletos. Os vasos sanguíneos, junto com fibras nervosas simpáticas pós-ganglionares originadas dos gânglios cervicais superiores, passam por esses elementos do tecido conjuntivo. À medida que as fibras nervosas entram na pineal, elas perdem sua bainha de mielina; o parênquima da pineal é composto de pinealócitos e células neurogliais.

Tabela 10.2 • Hormônios das glândulas tireoide, paratireoides, adrenal e pineal.

Glândula	Hormônio	Fator estimulante	Principais funções
			Promove a transcrição de genes e estimula o metabolismo dos carboidratos e gordura. Aumenta o metabolismo basal, taxas de crescimento, a

Tireoide	Tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3)	Hormônio estimulante da tireoide (TSH)	secreção de glândulas endócrinas, frequência cardíaca e respiratória. Reduz os níveis de colesterol, de fosfolipídios e triglicerídios e reduz o peso do corpo
	Calcitonina (tirocalcitonina)		Reduz os níveis de cálcio no sangue ao suprimir a atividade dos osteoclastos
Paratireoides	Hormônio da paratireoides (paratormônio)		Aumenta os níveis de cálcio no sangue
Glândula adrenal			
Córtex			
Zona glomerulosa	Mineralocorticoides (aldosterona e desoxicorticosterona)	Angiotensina II e hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)	Estimula os túbulos contorcidos distais do rim a reabsorverem sódio e excretarem potássio
Zona fasciculada	Glicocorticoides (cortisol e corticosterona)	ACTH	Controla o metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas; estimula a gliconeogênese; reduz a inflamação e suprime o sistema imunológico
Zona reticulada	Andrógenos (deidroepiandrosterona e androstenediona)	ACTH	Sem efeito significante em um indivíduo saudável
Medula	Catecolaminas (epinefrina e norepinefrina)	Inervação simpática pré-ganglionar e nervos esplâncnicos	Epinefrina: aumenta a pressão sanguínea e a frequência cardíaca; promove a liberação de glicose pelo fígado Norepinefrina: eleva a pressão sanguínea pela vasoconstrição
Pineal (glândula pineal)	Melatonina	Norepinefrina	Influencia o ritmo diário do indivíduo (ritmo circadiano)

Os **pinealócitos** formam junções comunicantes entre si e produzem **melatonina**, a qual é produzida apenas à noite; as **células neurogliais** fornecem o suporte físico e nutricional para os pinealócitos.

A pineal recebe informação indireta da **retina**, que resulta em atividade diferencial da pineal sobre a presença ou não de luz. Dessa maneira, a pineal é importante para o estabelecimento do ritmo circadiano (ciclo de 24 h).

Os espaços extracelulares da pineal contêm um material granuloso calcificado, conhecido como **areia cerebral (*corpora arenacea*)**, cuja importância, se houver, é desconhecida.

Não está claro como a glândula pineal funciona nos humanos, mas ela tem um efeito no controle do ritmo circadiano. Contudo, a melatonina é usada para minimizar o *jet lag* e na regulagem das respostas emocionais relacionadas com a redução da luz do dia durante o inverno, uma condição chamada **distúrbio afetivo sazonal** (depressão do inverno).



Considerações clínicas

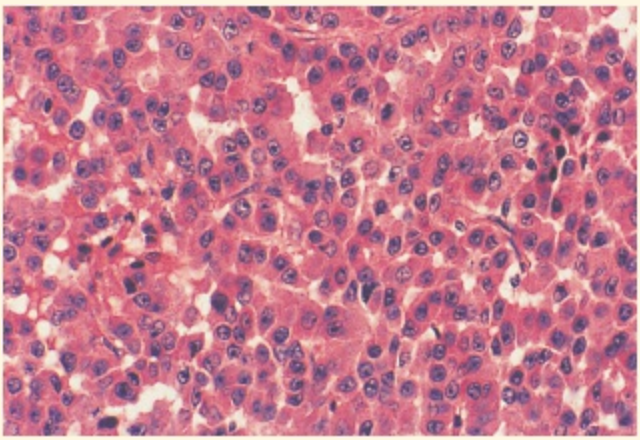
Glândula hipófise

A **galactorreia** é uma doença na qual um homem ou uma mulher (que não esteja amamentando) produzem leite. Nos homens, é frequentemente acompanhada por impotência, cefaleia e perda da visão periférica; nas mulheres, é acompanhada por fogachos, secura vaginal e ciclos menstruais anormais. Em geral, esta doença rara é o resultado de um prolactinoma, um tumor das células produtoras de prolactina da hipófise. Ela é tratada com medicamentos, cirurgia ou ambos.

A **necrose da pituitária pós-parto** é uma condição causada pelo aumento da hipófise, induzido pela gravidez e concomitante aumento na sua vascularização. A elevada vascularização da hipófise aumenta as chances de um acidente vascular como, por exemplo, hemorragia, que resulta na destruição parcial da glândula. A doença pode ser grave o suficiente para produzir a síndrome de Sheehan, que é identificada pela falta de produção de leite, perda de pelos pubianos e das axilas e fadiga.

Adenoma somatotrópico da hipófise

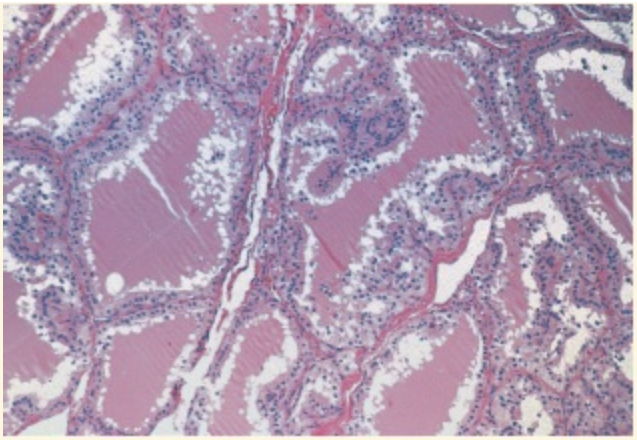
O **adenoma somatotrópico** é um dos tipos de adenomas (tumores benignos) da hipófise, que são mais comuns em adultos que em crianças. Os adenomas somatotrópicos envolvem a proliferação de células acidófilas, que produzem excesso de hormônios de crescimento. Em crianças, resulta no **gigantismo**, ao passo que, nos adultos, resulta em **acromegalia**. Essas acidófilas crescem lentamente e, em geral, não se expandem para fora da sela túrcica. As pessoas que sofrem de acromegalia não tratada apresentam com frequência complicações que aumentam sua chance de falecer por problemas cardiovasculares, vasculares cerebrais e respiratórios. Esses indivíduos também apresentam hipertensão.



Fotomicrografia da hipófise de um paciente com adenoma somatotrófico. Observe que as células do adenoma estão dispostas em faixas e cordões. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008, p. 938.)

Tireoide

A **doença de Graves** é causada pela ligação de anticorpos IgG autoimunes aos receptores de TSH das células da tireoide; em consequência, há estímulo ao aumento da produção do hormônio da tireoide (condição denominada **hipertireoidismo**). Do ponto de vista clínico, a glândula tireoide aumenta e há bócio exoftálmico (protrusão dos globos oculares).



Fotomicrografia da glândula tireoide de um paciente com doença de Graves. Observe hiperplasia das células foliculares, as quais têm formato colunar alto em torno do coloide róseo, que apresenta um aspecto recortado na sua periferia. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008, p. 946.)

Paratireoides

O **hiperparatireoidismo** pode ocorrer devido a um tumor benigno com produção excessiva do hormônio da paratireoide (PTH). Os níveis elevados de PTH circulante provocam aumento na reabsorção óssea, resultando em aumento do nível de cálcio no sangue. Esse cálcio em excesso pode se depositar nas paredes das artérias e nos rins, formando cálculos renais.

Glândula adrenal

A **doença de Addison** é autoimune, embora ela também possa ser consequência de tuberculose; é caracterizada pela produção reduzida de hormônios do córtex da adrenal em decorrência da destruição do córtex adrenal. Sem a administração adequada de hormônios esteroides, pode ter consequências fatais.

A **síndrome poliglandular tipo 2**, um distúrbio hereditário, afeta as glândulas tireoide e adrenal de modo que, em consequência, têm atividade abaixo do normal (embora a tireoide possa se tornar hiperativa). É comum que os pacientes com esta doença desenvolvam diabetes.

Fotomicrografia da glândula adrenal de um paciente com doença de Addison, apresentando fibrose cortical e inflamação, assim como massa de células corticais atróficas. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008, p. 962.)

Ilustração 10.1 • Glândula hipófise e seus hormônios

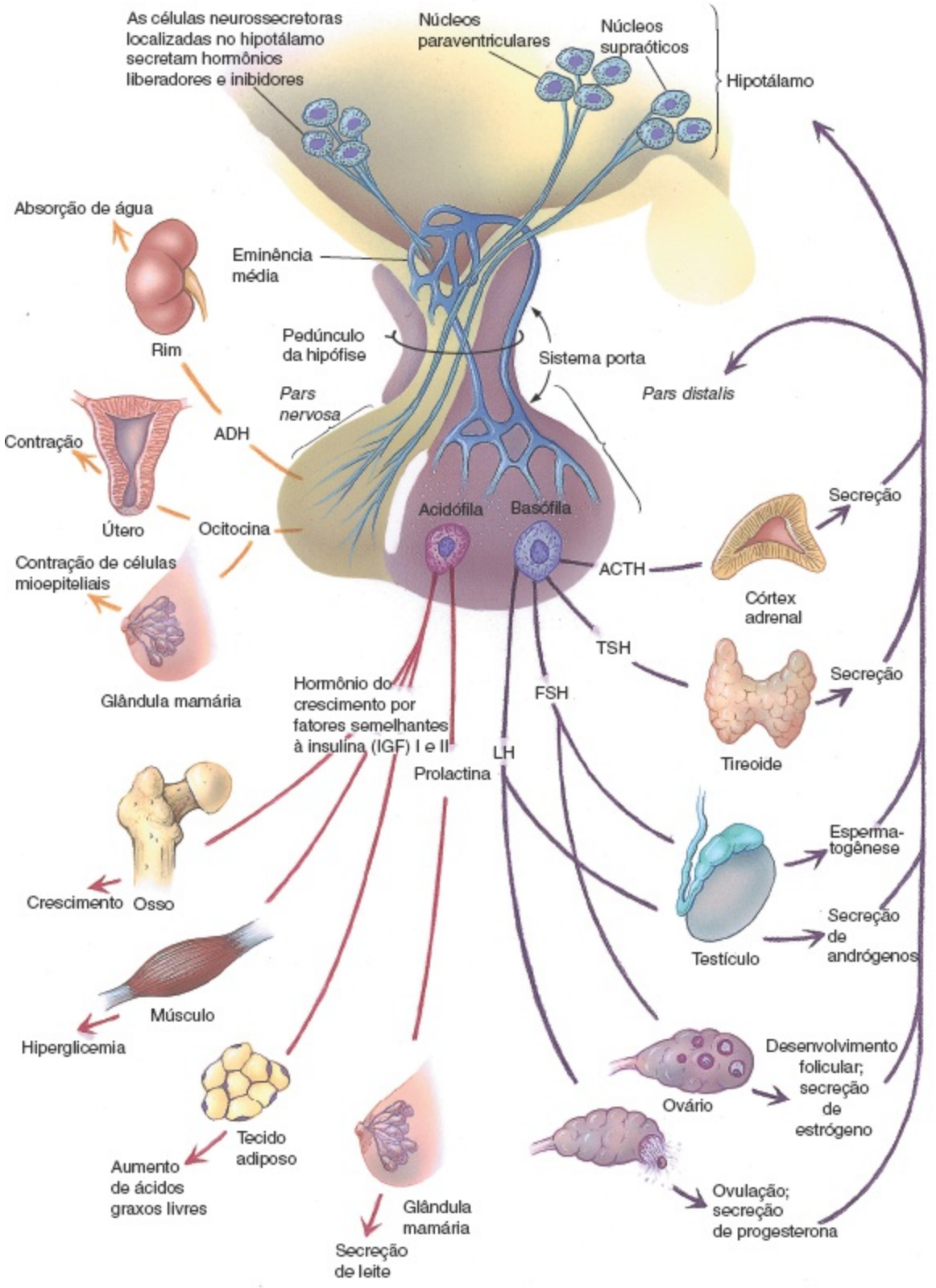


Ilustração 10.2 • Glândulas endócrinas

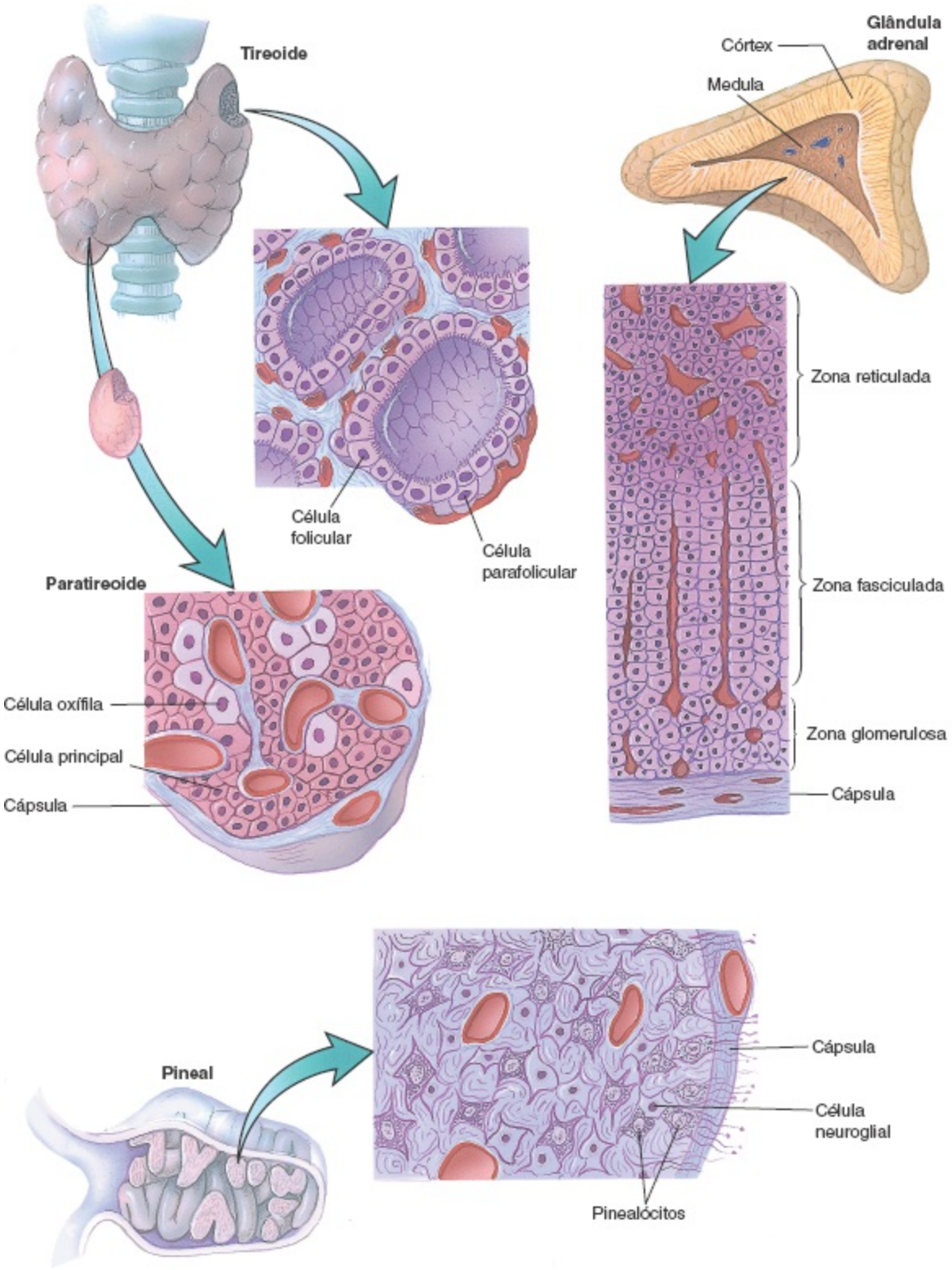
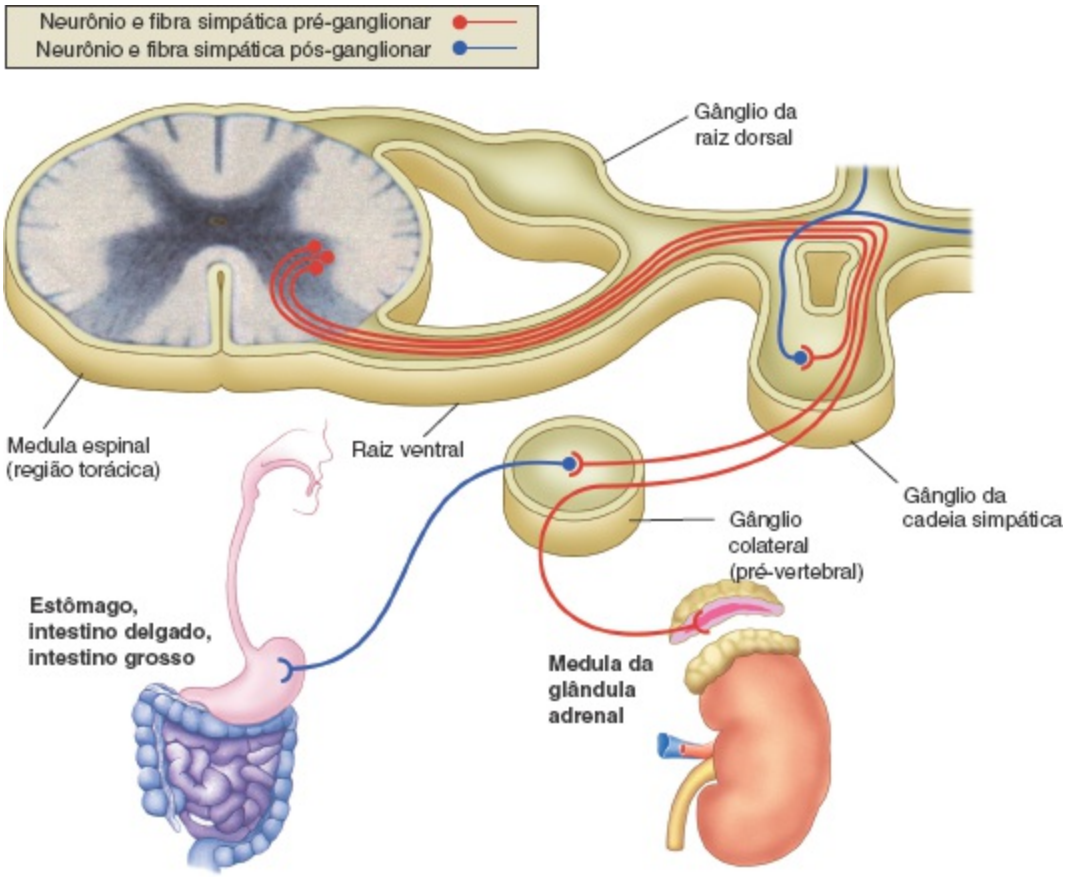


Ilustração 10.3 • Inervção simpâtica das vísceras e da medula da glândula adrenal



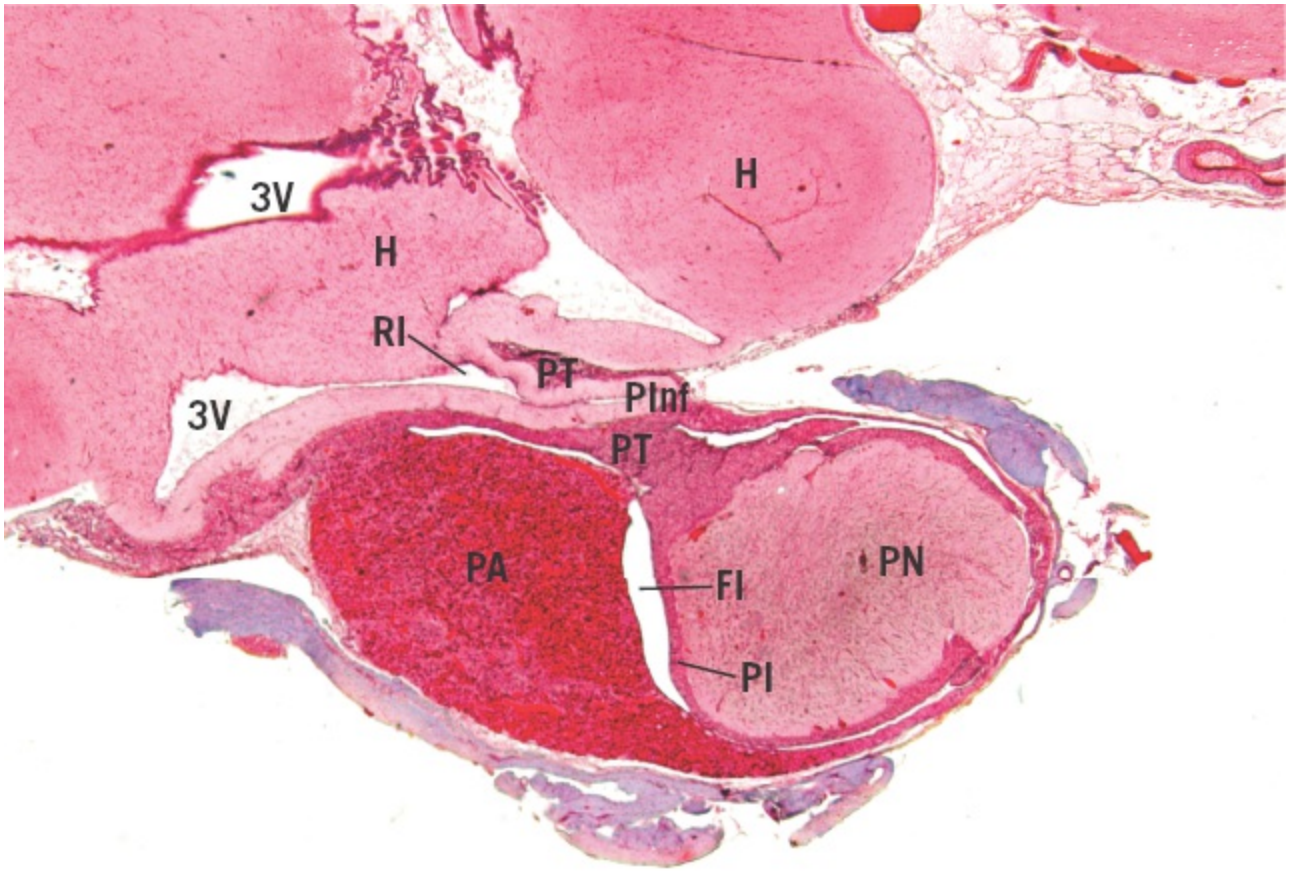


Figura 1 Hipófise. Secção de parafina. 19x.

Esta fotomicrografia de pequeno aumento da hipófise demonstra a relação da glândula com o **hipotálamo** (H), do qual ela é suspensa pelo infundíbulo. O infundíbulo é composto de uma porção nervosa, o **pedúnculo infundibular** (PInf), e pela ***pars tuberalis*** (PT) que envolve o pedúnculo. Observe que o terceiro ventrículo (3V) do cérebro é contínuo com o **recesso do infundíbulo** (RI). A maior porção da hipófise é a ***pars anterior*** (PA), que é glandular e secreta vários hormônios. O componente nervoso da hipófise é a ***pars nervosa*** (PN), que não produz hormônios, mas os armazena e libera; sua semelhança com o cérebro e com o pedúnculo infundibular é bem evidente neste aumento. A ***pars intermedia*** (PI) se situa entre a *pars anterior* e a *pars nervosa*, ponto em que frequentemente se observa um espaço denominado **fenda intraglandular** (FI), que é um remanescente da bolsa de Rathke.

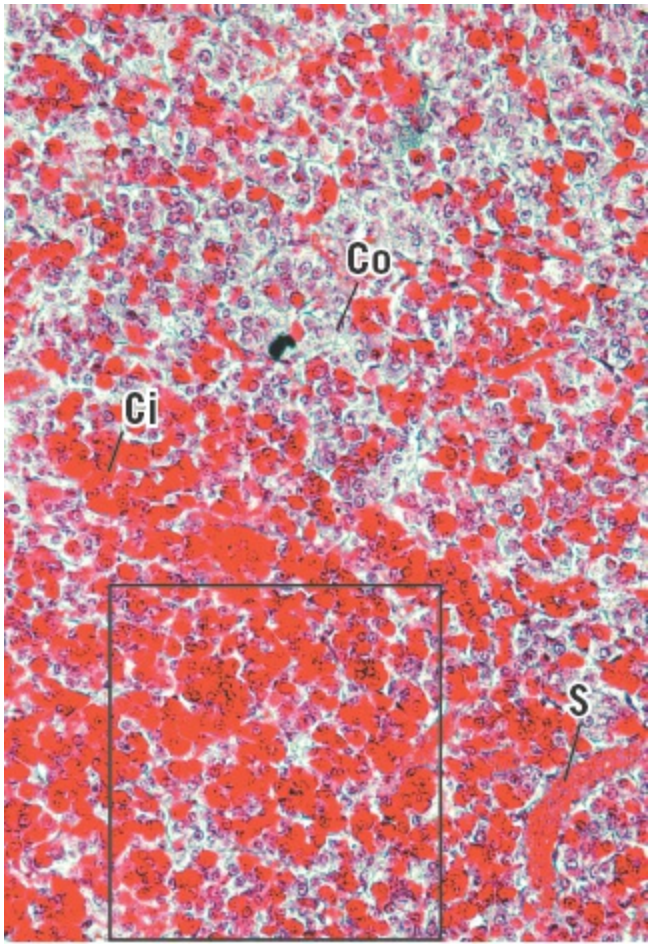


Figura 2 Hipófise. *Pars anterior.* Secção de parafina. 132x.

A *pars anterior* é composta de cordões de células que se ramificam e se anastomosam uns com os outros. Esses cordões são circundados por uma extensa rede capilar; os capilares são **sinusoides** (S) de lúmen amplo e com revestimento endotelial. As células parenquimatosas da hipófise anterior são divididas em dois grupos: **cromófilas** (Ci) e **cromófobas** (Co). A distinção entre cromófilas e cromófobas é bastante evidente com hematoxilina e eosina. As primeiras se coram de azul ou rosa enquanto a última se cora fracamente. A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 3.

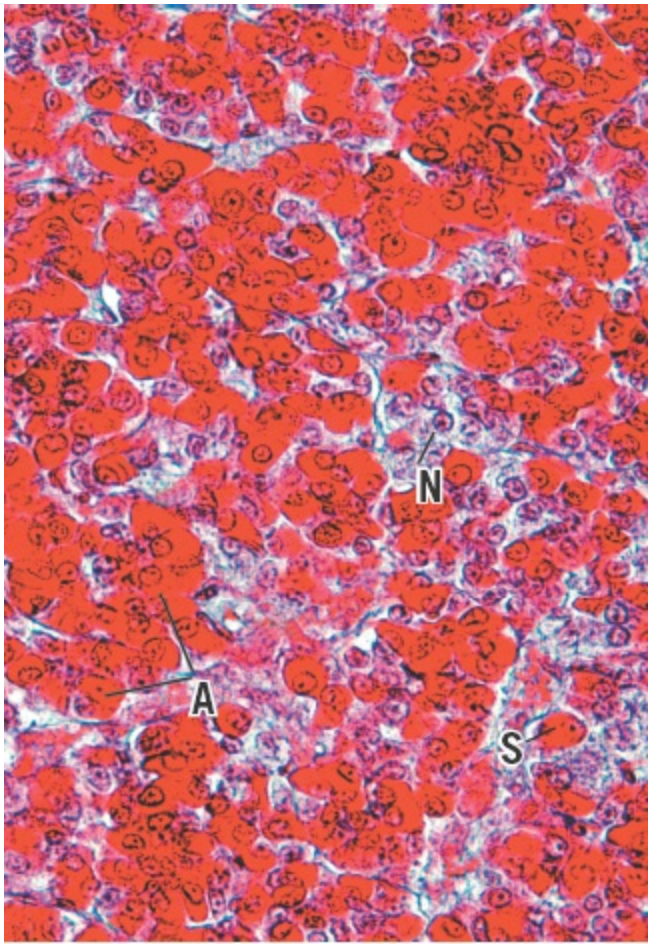
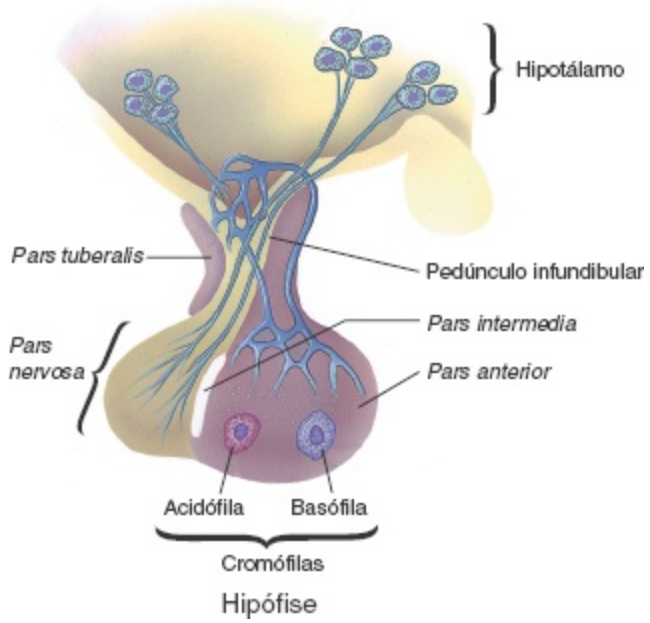


Figura 3 Hipófise. *Pars anterior.* Secção de parafina. 270x.

Esta imagem é uma ampliação da *área em destaque* na Figura 2. As células cromófobas não se coram bem, e apenas seus **núcleos** (N) estão visíveis. Essas células são pequenas e, por esse motivo, não é difícil reconhecer as cromófobas, pois seus núcleos aparecem agrupados. As células cromófilas podem ser classificadas em duas categorias, de acordo com sua afinidade pelos corantes histológicos. Neste campo, predominam amplamente as células **acidófilas** (A), de coloração rosa/vermelho. A distinção entre esses dois tipos de células nas secções coradas com hematoxilina e eosina não é tão aparente como em secções coradas por outros corantes. Observe também a existência de um **sinusoide** (S).



Legenda

A	Acidófilas
Ci	Cromófilas
Co	Cromófobas
FI	Fenda intraglandular
H	Hipotálamo
N	Núcleo
PA	*Pars anterior*
PI	*Pars intermedia*
PInf	Pedúnculo infundibular
PN	*Pars nervosa*
PT	*Pars tuberalis*
RI	Recesso do infundíbulo
S	Sinusoides
3V	Terceiro ventrículo

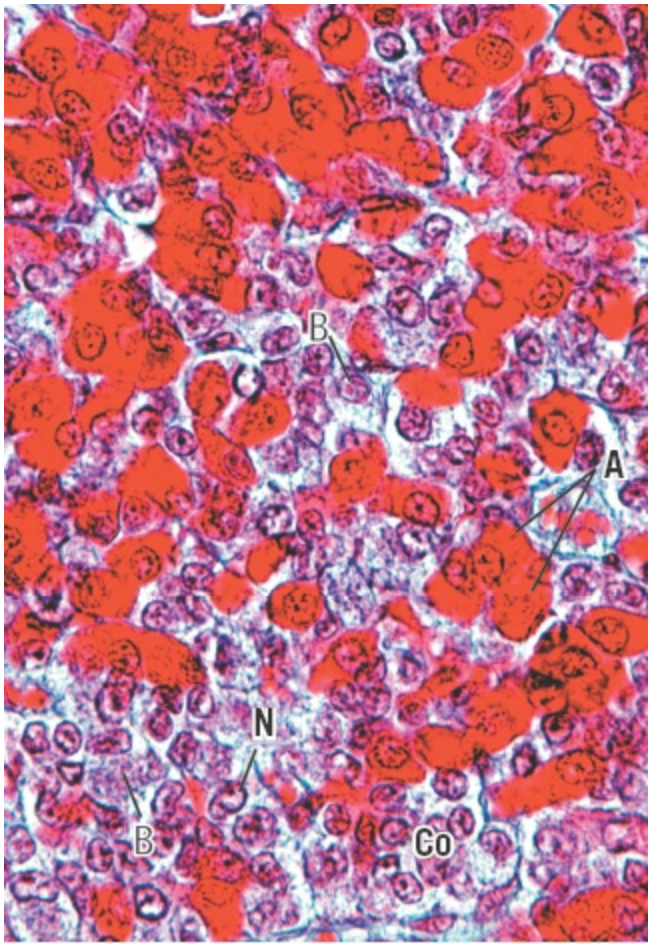


Figura 1 Hipófise. Secção de parafina. 540x.

Em uma secção de hipófise corada com hematoxilina e eosina, não é fácil diferenciar entre as **acidófilas** (A) e **basófilas** (B). Mesmo em uma ampliação, como nesta fotomicrografia, apenas diferenças sutis são observadas. As acidófilas se coram de rosa e são um pouco menores que as basófilas, que se coram de azulpálido. As basófilas aparecem mais escuras que as acidófilas em uma fotomicrografia em preto e branco. É fácil identificar as **cromófobas** (Co), visto que seu citoplasma é pequeno e não se cora. Além disso, os cordões de cromófobas mostram grupos de núcleos (N) agrupados.

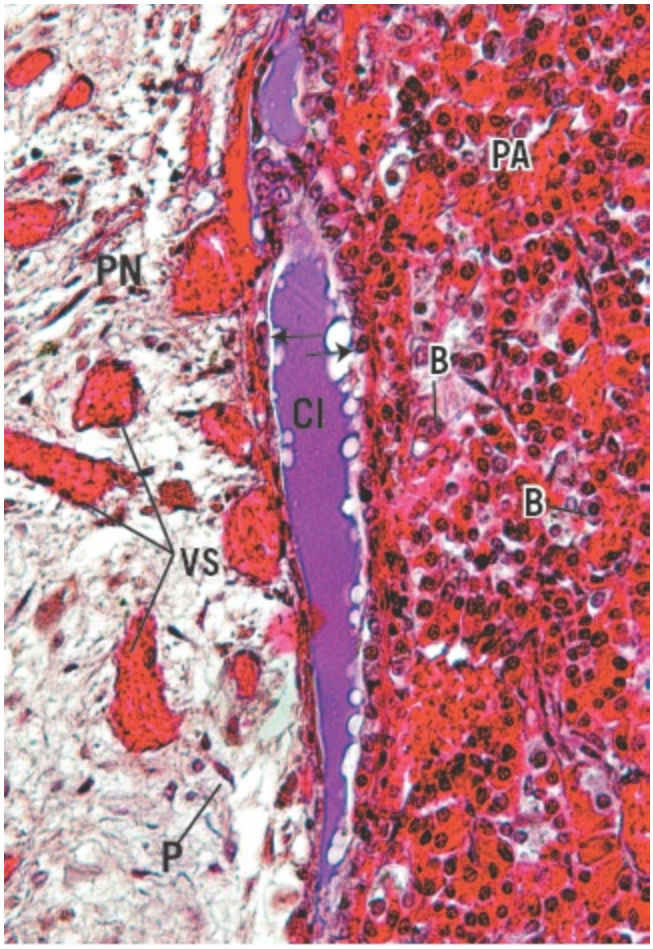


Figura 2 Hipófise. Pars intermedia. Humano. Secção de parafina. 270x.

A *pars intermedia* da hipófise está localizada entre a ***pars anterior*** (PA) e a ***pars nervosa*** (PN). Ela é caracterizada por apresentar células **basófilas** (B) que são menores que as correspondentes encontradas na *pars anterior*. Além disso, a *pars intermedia* contém folículos preenchidos por **coloide** (Cl), revestidos por células pequenas, pálidas, cúbicas baixas (*setas*). Observe que algumas basófilas se estendem para a *pars nervosa*. Numerosos **vasos sanguíneos** (VS) e **pituícitos** (P) estão evidentes nessa área da *pars nervosa*.

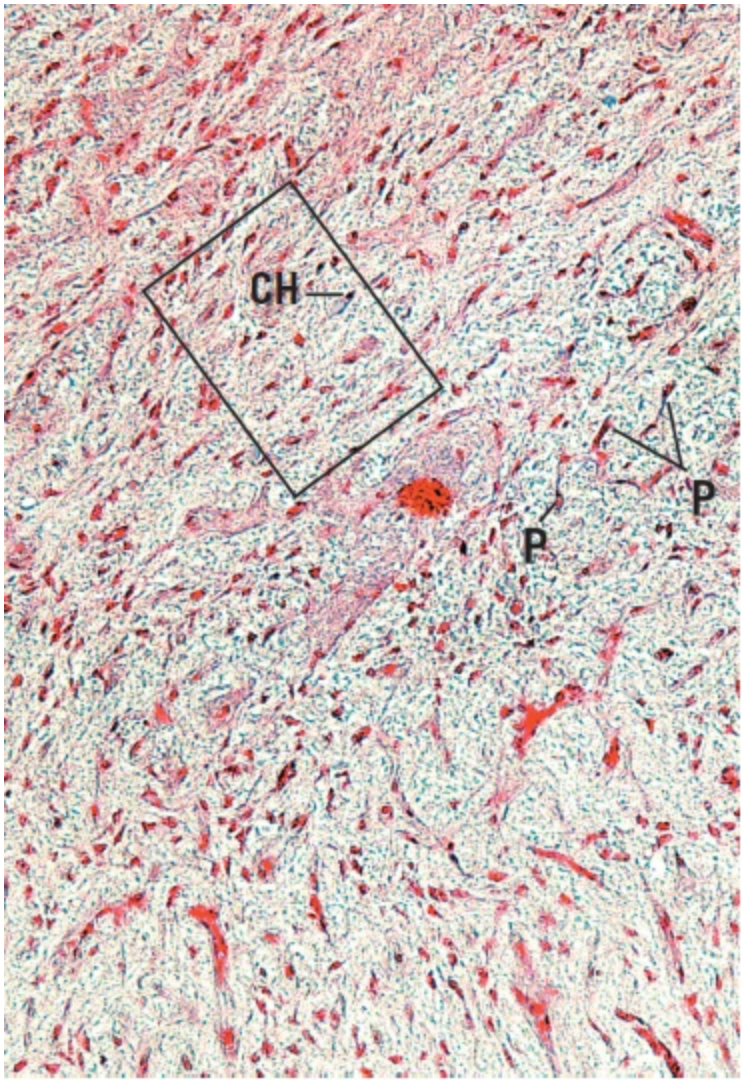


Figura 3 Hipófise. Pars nervosa. Secção de parafina. 132x.

A *pars nervosa* da glândula hipófise é composta de células alongadas com longos prolongamentos, conhecidas como **pituícitos** (P), que provavelmente são células da neuroglia. Essas células, que contêm núcleos mais ou menos ovalados, parecem sustentar numerosas fibras nervosas não mielinizadas originadas do hipotálamo e que passam pelo sistema hipotálamo-hipofisário. Essas fibras nervosas não podem ser diferenciadas do citoplasma dos pituícitos em uma preparação corada com hematoxilina e eosina. As neurossecreções são transportadas ao longo dessas fibras nervosas e são armazenadas em regiões expandidas da terminação das fibras, que são chamadas de **corpúsculos de Herring** (CH). Observe que a *pars nervosa* se assemelha ao tecido nervoso. A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 4.

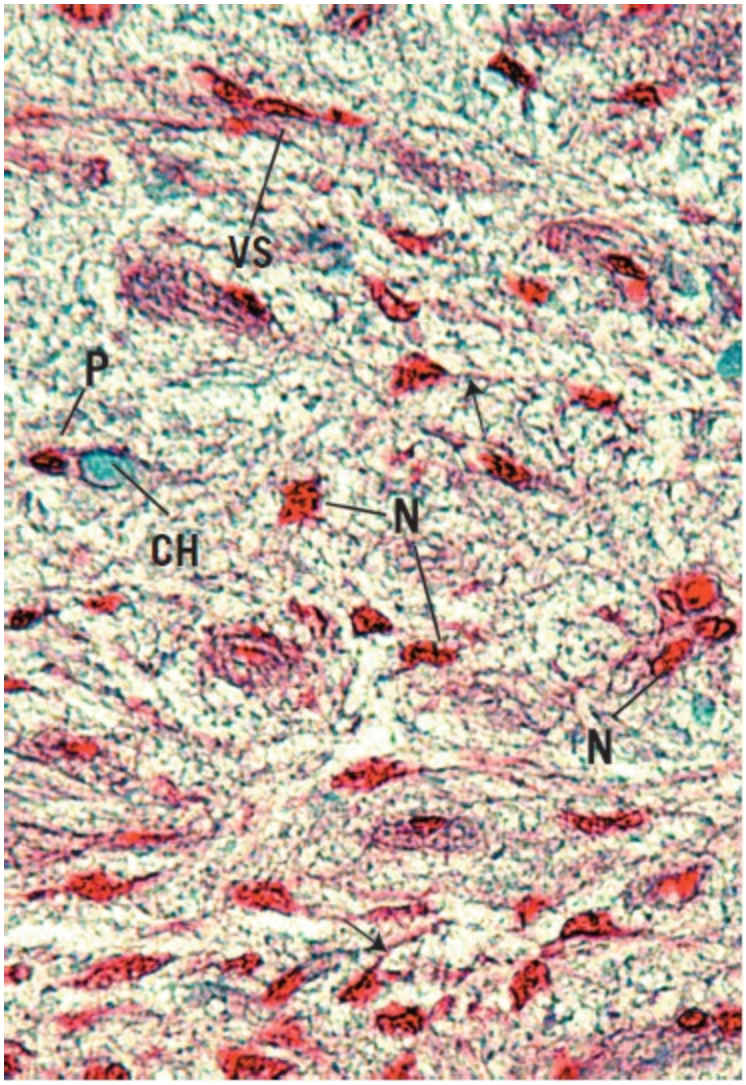
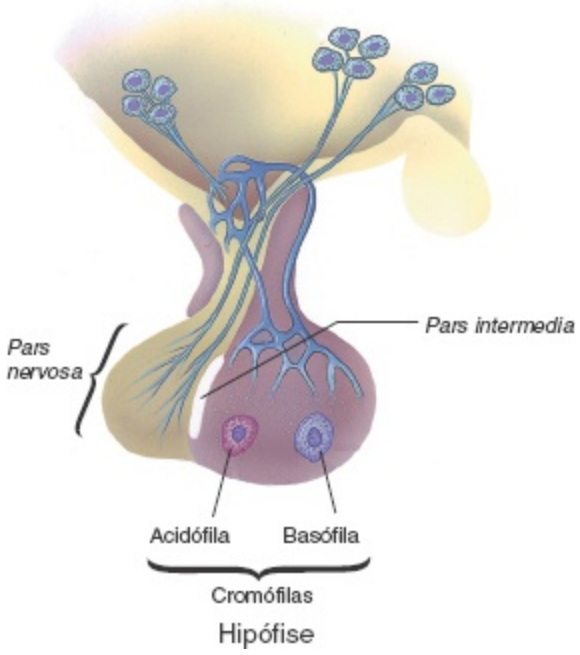


Figura 4 Hipófise. *Pars nervosa.* Secção de parafina. 540x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* na Figura 3. Observe os numerosos **núcleos** (N) ovalados dos **pituícitos** (P). Alguns prolongamentos de pituícitos (*setas*) estão bastante evidentes neste aumento. As fibras nervosas não mielinizadas e os prolongamentos dos pituícitos compõem a rede celular da *pars nervosa*. As regiões terminais expandidas das fibras nervosas, que acumulam neurossecreção, são conhecidas como **corpúsculos de Herring** (CH). Observe também a existência de **vasos sanguíneos** (VS) na *pars nervosa*.



Legenda

A	Acidófilas
B	Basófilas
CH	Corpúsculos de Herring
CI	Coloide
Co	Cromófobas
N	Núcleos
P	Pituícitos
PA	*Pars anterior*
PN	*Pars nervosa*
VS	Vasos sanguíneos

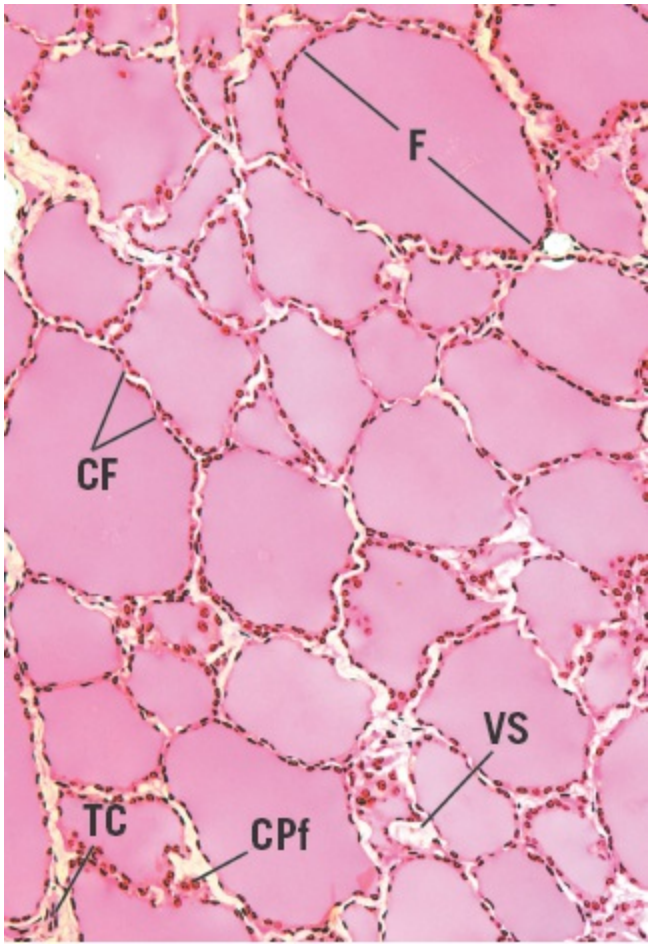


Figura 1 Tireoide. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A cápsula da tireoide envia septos de tecido conjuntivo para o interior da glândula, subdividindo-a em lóbulos incompletos. Esta fotomicrografia apresenta parte de um lóbulo contendo muitos **folículos** (F) de tamanhos variados. Cada folículo é circundado por uma lâmina delicada de **tecido conjuntivo** (TC), que sustenta os folículos e contém **vasos sanguíneos** (VS). Os folículos são compostos de **células foliculares** (CF), cujo formato cúbico baixo indica que as células estão em atividade funcional menos intensa. Essas células são mais altas quanto estão em seu ciclo secretor ativo. Além das células foliculares, outro tipo de célula parenquimatosa é encontrado na glândula tireoide. São células que não estão em contato com o coloide, pois estão localizadas na periferia dos folículos e são conhecidas como **células parafoliculares** (CPf), antigamente também conhecidas como células C. Elas são grandes, apresentam núcleos circulares centrais e o seu citoplasma é mais claro que as células foliculares.

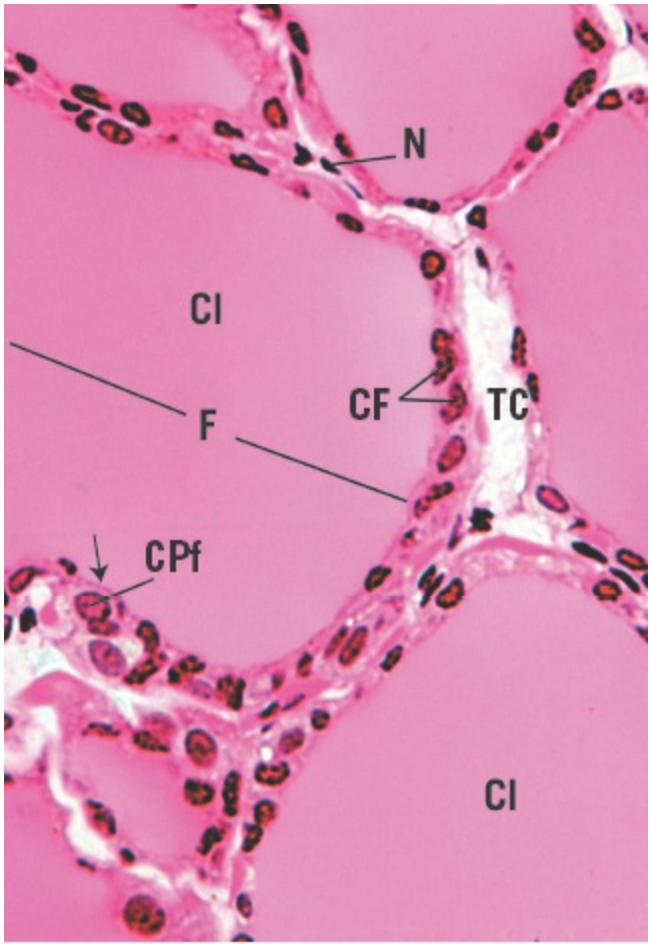


Figura 2 Tireoide. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

O **folículo** (F) tireoidiano apresentado nesta fotomicrografia está circundado por vários outros folículos e por **tecido conjuntivo** (TC) que circunda cada folículo e se situa entre os folículos. Os **núcleos** (N) no tecido conjuntivo podem pertencer a células endoteliais ou do tecido conjuntivo. Como a maioria dos capilares de fragmentos de tireoide processados está colapsada, é difícil identificar as células endoteliais com precisão. As **células foliculares** (CF) podem ser cuboides ou achatadas, indicando nesse segundo caso que estão em baixa atividade secretora de tiroglobulina. Observe que os folículos estão preenchidos com **coloide** (Cl) e note a existência de uma **célula parafolicular** (CPf), que pode ser diferenciada das células foliculares próximas pelo seu citoplasma pálido (*seta*) e núcleo maior.

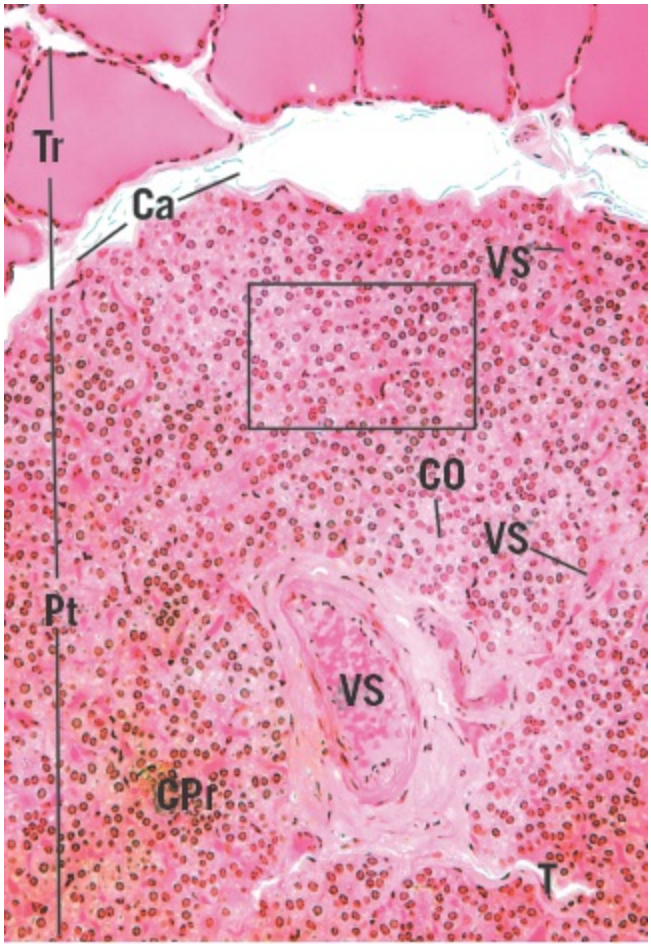


Figura 3 Tireoide e paratireoide. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Embora as **paratireoides** (Pt) e a **tireoide** (Tr) estejam separadas pelas suas respectivas **cápsulas** (Ca), elas se situam muito próximas entre si. A cápsula das paratireoides envia **trabéculas** (T) do tecido conjuntivo, carreando **vasos sanguíneos** (VS) para o interior da glândula. O parênquima da glândula dispõe de dois tipos de células, as **células principais** (CPr) e as **células oxífilas** (CO). As células principais são mais numerosas e têm um citoplasma com coloração mais escura; as células oxífilas se coram mais claramente, costumam ser maiores que as células principais e seus limites celulares estão evidentes. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 4.

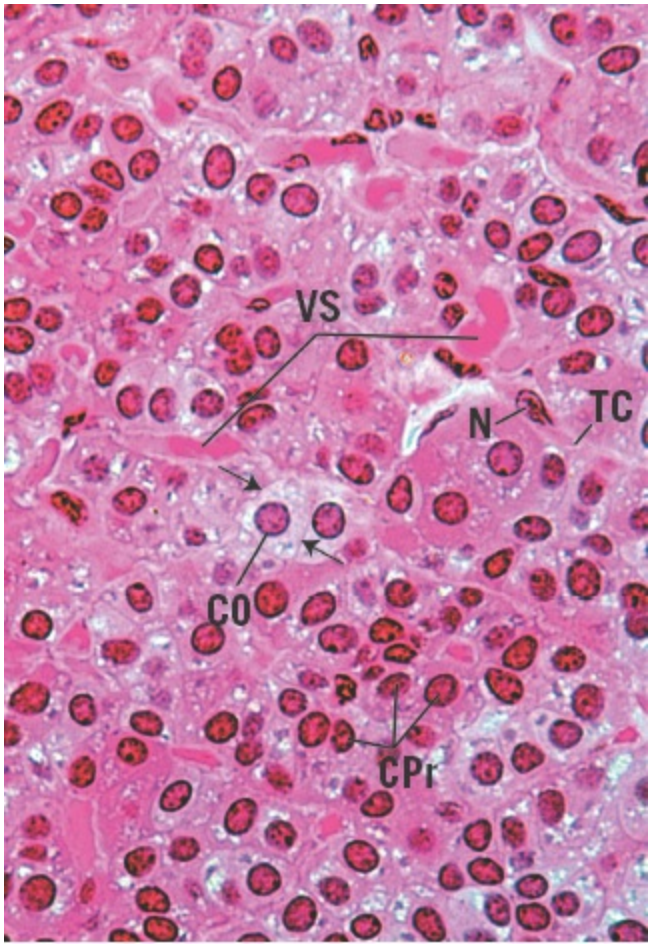


Figura 4 Paratireoide. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta fotomicrografia é de uma região semelhante à *área em destaque* na Figura 3. As **células principais** (CPr) das paratireoides formam pequenos cordões circundados por uma delicada camada de **tecido conjuntivo** (TC) e por **vasos sanguíneos** (VS). Os **núcleos** (N) das células do tecido conjuntivo podem ser identificados facilmente graças a sua aparência alongada. As **células oxífilas** (CO) apresentam citoplasma mais pálido, e os seus limites celulares são frequentemente evidentes (*setas*). As glândulas de indivíduos idosos podem estar infiltradas por adipócitos.



Legenda	
Ca	Cápsula
CF	Células foliculares

Cl	Coloide
CO	Células oxífilas
CPf	Células parafoliculares
CPr	Células principais
F	Folículo
N	Núcleo
Pt	Paratireoide
T	Trabéculas
TC	Tecido conjuntivo
Tr	Tireoide
VS	Vasos sanguíneos

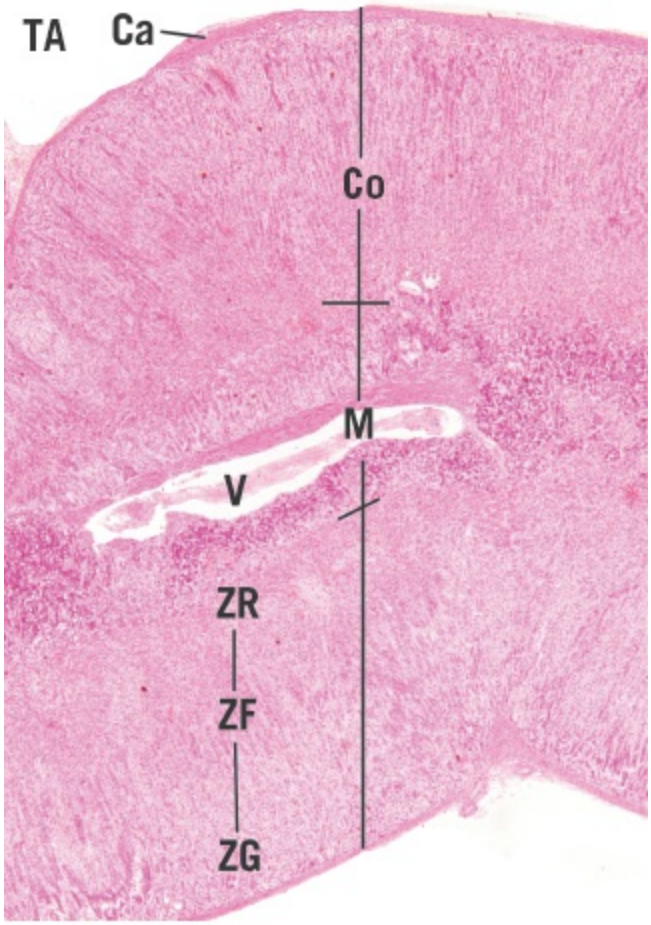


Figura 1 Glândula adrenal. Secção de parafina. 14x.

A glândula adrenal é revestida por uma **cápsula** (Ca) de tecido conjuntivo denso e geralmente está envolvida por **tecido adiposo** (TA). Da cápsula, partem prolongamentos delgados de tecido conjuntivo que carreiam vasos sanguíneos e nervos para o interior da glândula. Como o **córtex** (Co) da glândula adrenal circunda completamente a **medula** (M) achatada, ele aparece duplicado em qualquer secção que passe pelo centro da glândula. O córtex é dividido em três regiões concêntricas: a **zona glomerulosa** (ZG), mais externa; a **zona fasciculada** (ZF), intermediária; e a **zona reticulada** (ZR), mais interna. A medula, que está sempre delimitada pela zona reticulada, contém várias **veias** (V) de grande calibre, que estão sempre envolvidas por quantidade considerável de tecido conjuntivo.

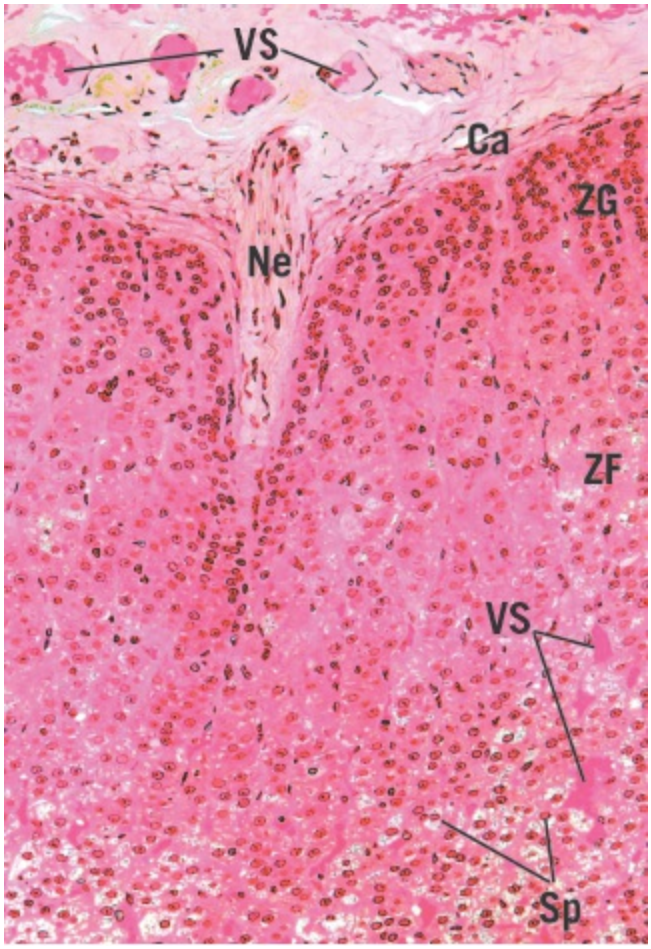


Figura 2 Glândula adrenal. Córtex. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A **cápsula** (Ca) de tecido conjuntivo da glândula adrenal é circundada por tecido adiposo, pelo qual os **vasos sanguíneos** (VS) e **nervos** (Ne) alcançam a glândula. Na **zona glomerulosa** (ZG), as células parenquimatosas do córtex, subjacentes à cápsula, formam grupos ovalados ou circulares ou então cordões em formato de arcos. As células da **zona fasciculada** (ZF) formam longas colunas retilíneas de cordões, orientadas em sentido radial; cada cordão com uma ou duas células de espessura. Essas células são maiores que as células da ZG; apresentam um aspecto vazio, devido à extração de lipídio das numerosas gotículas lipídicas existentes no citoplasma durante o processamento histológico e são chamadas de **espongiócitos** (Sp). O espaço extracelular é bem vascularizado por **vasos sanguíneos** (VS).

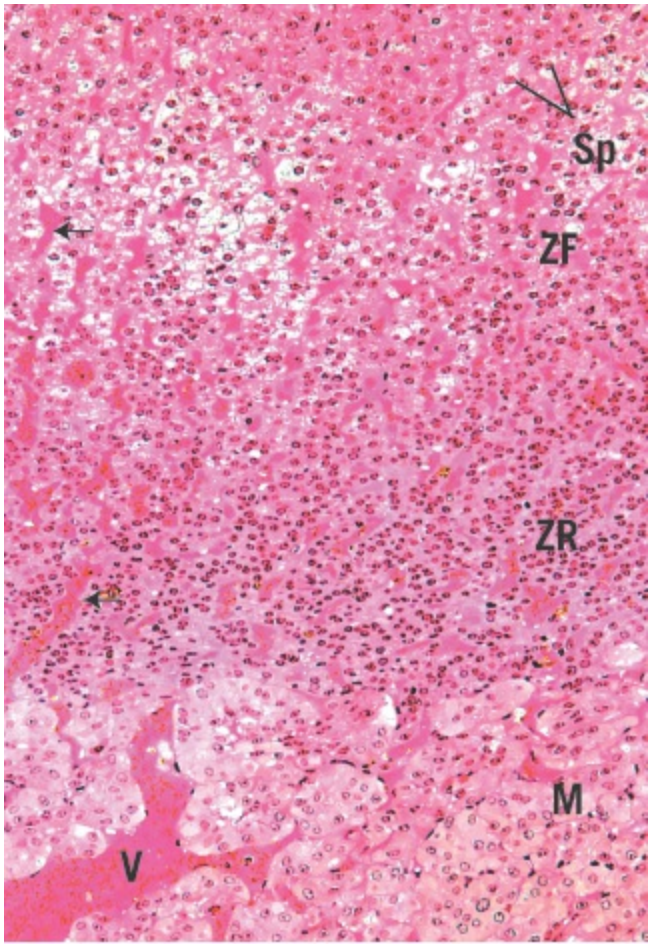


Figura 3 Glândula adrenal. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A disposição colunar dos cordões da **zona fasciculada** (ZF) está bastante evidente devido à disposição dos vasos sanguíneos indicados pelas *setas*. As células na região mais profunda da ZF são menores e aparecem mais densas que os **espongiócitos** (Sp) mais superficiais. As células da **zona reticulada** (ZR) estão dispostas em cordões irregulares, anastomosados, entre os quais há capilares de lúmen dilatado. Os cordões da ZR continuam de maneira quase imperceptível a partir dos cordões da ZF; a ZR é uma região relativamente estreita do córtex. A **medula** (M) está muito evidente, visto que suas células são muito maiores que as da ZR. Além disso, a existência de numerosas **veias** (V) de grande calibre é uma característica da medula adrenal.

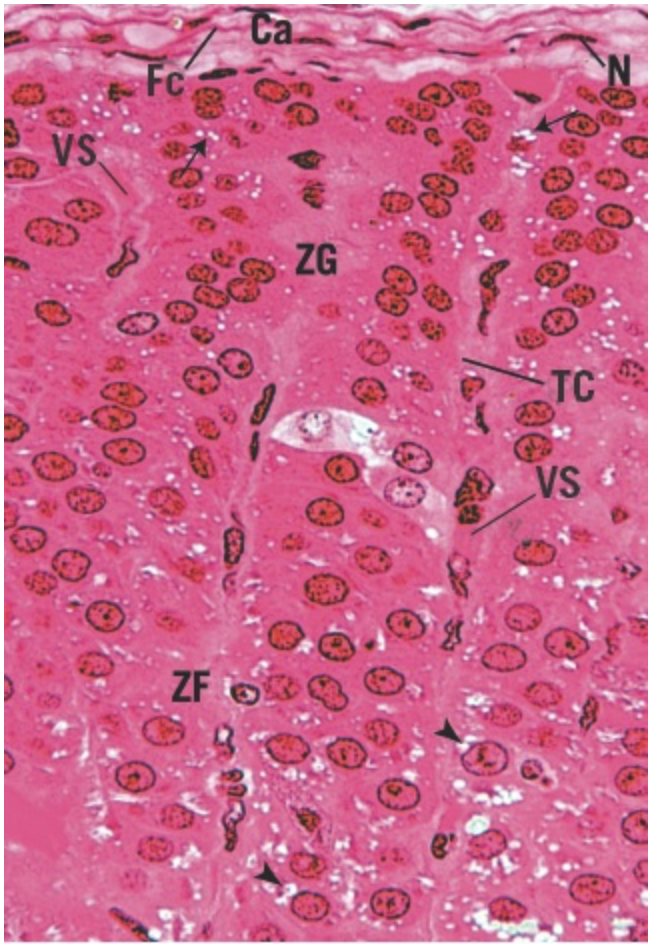
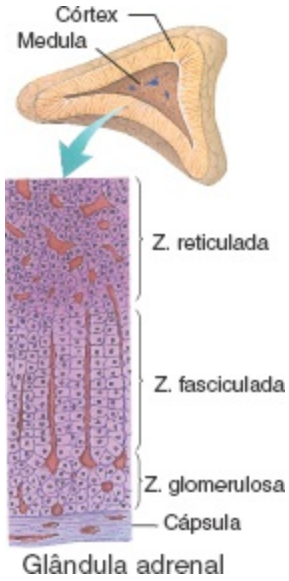


Figura 4 Glândula adrenal. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Na **cápsula** (Ca) da glândula adrenal, são observadas **fibras colágenas** (Fc) e **núcleos** (N) dos fibroblastos. A **zona glomerulosa** (ZG), que ocupa a parte superior desta fotomicrografia, apresenta células relativamente pequenas, contendo alguns poucos vacúolos (*setas*). A parte inferior da fotomicrografia mostra a **zona fasciculada** (ZF), cujas células são maiores e têm uma aparência mais vacuolizada (*pontas de seta*). Observe a existência dos elementos do **tecido conjuntivo** (TC) e os **vasos sanguíneos** (VS) no interstício entre os cordões das células parenquimatosas.



Legenda	
Ca	Cápsula

Co	Córtex
Fc	Fibras colágenas
M	Medula
N	Núcleo
Ne	Nervos
Sp	Espongiócitos
TA	Tecido adiposo
TC	Tecido conjuntivo
V	Veia
VS	Vasos sanguíneos
ZF	Zona fasciculada
ZG	Zona glomerulosa
ZR	Zona reticulada

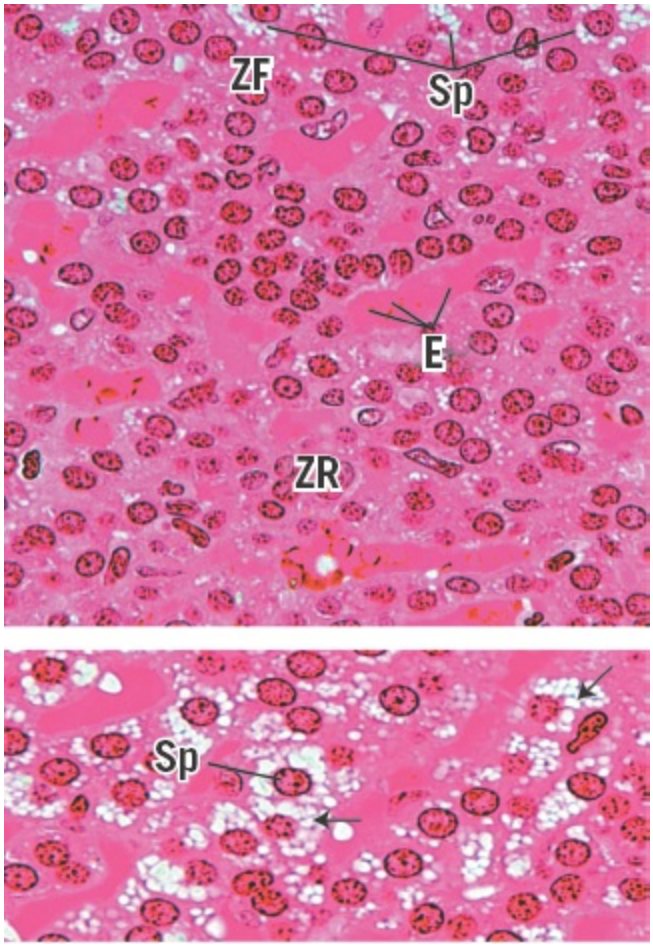


Figura 1 Glândula adrenal. Córtex. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

A parte superior desta fotomicrografia apresenta o limite entre a **zona fasciculada** (ZF) e a **zona reticulada** (ZR). Observe que os **espongiócitos** (Sp) da fasciculada são maiores e mais vacuolizados que as células da zona reticulada. As células parenquimatosas da zona reticulada estão dispostas em cordões anastomosados aleatoriamente. O interstício de ambas as regiões abriga grande capilares contendo **eritrócitos** (E). *Detalhe*. **Zona fasciculada. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.** Os **espongiócitos** (Sp) da zona fasciculada apresentam dois tamanhos diferentes; os espongiócitos do córtex superficial, neste detalhe, são maiores e mais vacuolizados (*setas*) que os espongiócitos profundos, situados perto da zona reticulada.

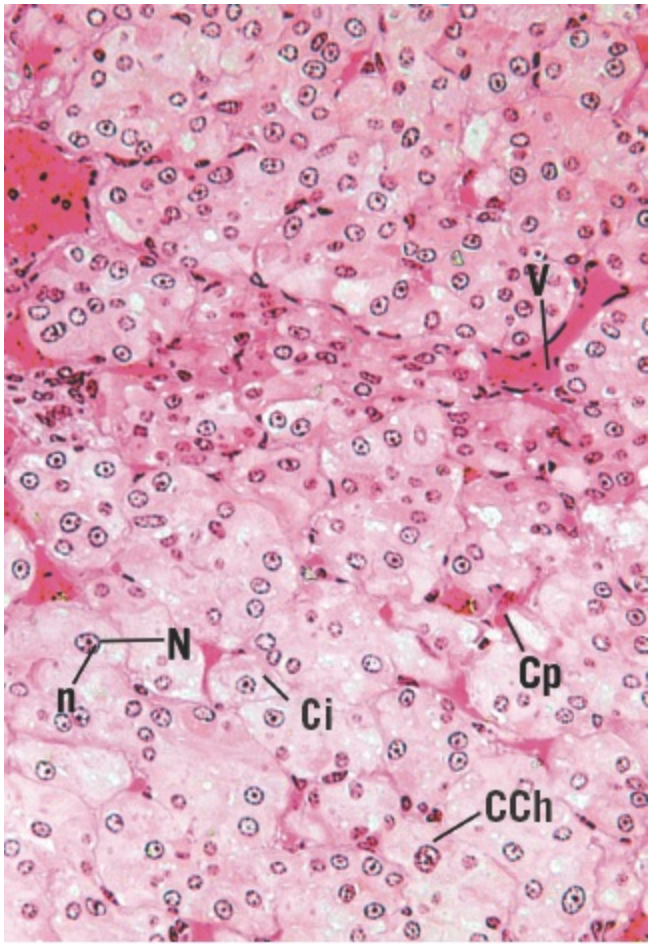


Figura 2 Glândula adrenal. Medula. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

As células da medula adrenal, também chamadas de **células cromafins** (CCh), estão dispostas em grupos circulares ou ovalados ou formando cordões curtos e de arranjo irregular. As células são grandes e de formato arredondado a poliédrico com **citoplasma** (Ci) pálido e **núcleo** (N) vesiculoso, apresentando um único grande **nucléolo** (n). O interstício apresenta **veias** (V) de grande calibre e uma extensa rede **capilar** (Cp). Às vezes, são observadas grandes células ganglionares.

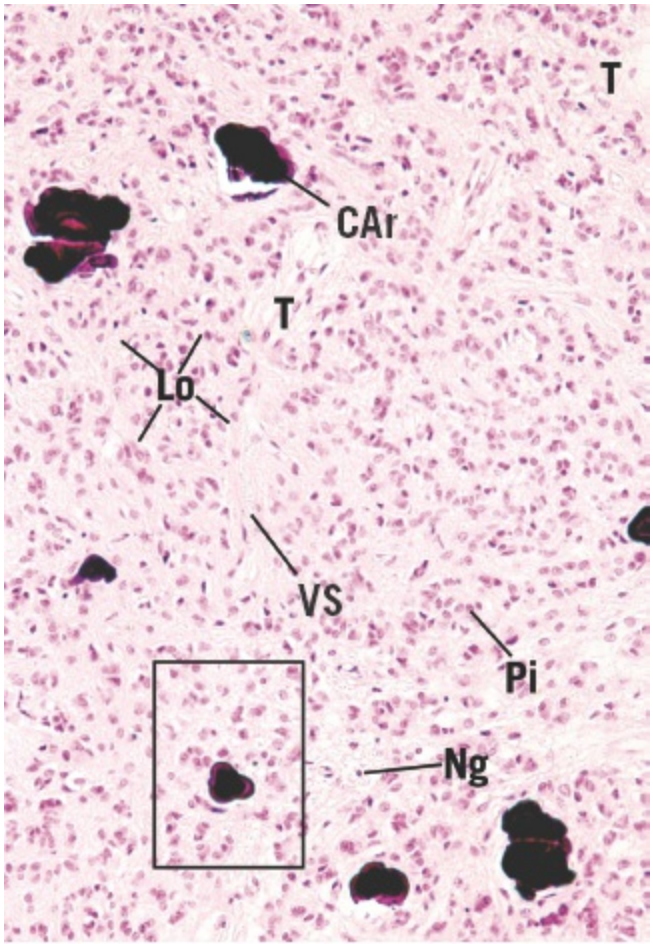


Figura 3 Pineal. Humano. Secção de parafina. 132x.

A pineal (também denominada epífise) é revestida por uma cápsula de tecido conjuntivo, que deriva da pia-máter. A partir dessa cápsula, **trabéculas** (T) de tecido conjuntivo entram na pineal, subdividindo-a em numerosos **lóbulos** (Lo) incompletos. Os nervos e **vasos sanguíneos** (VS) situados nas trabéculas são distribuídos para toda a pineal, fornecendo um rico suprimento vascular. Além das células endoteliais e do tecido conjuntivo, há dois outros tipos de células na pineal: as células parenquimatosas, conhecidas como **pinealócitos** (Pi), e as **células neurogliais de suporte** (Ng). Uma característica da pineal são os depósitos de material calcificado, conhecidos como *corpora arenacea* ou **areia cerebral** (CAr). A *área em destaque* aparece em ampliação na Figura 4.

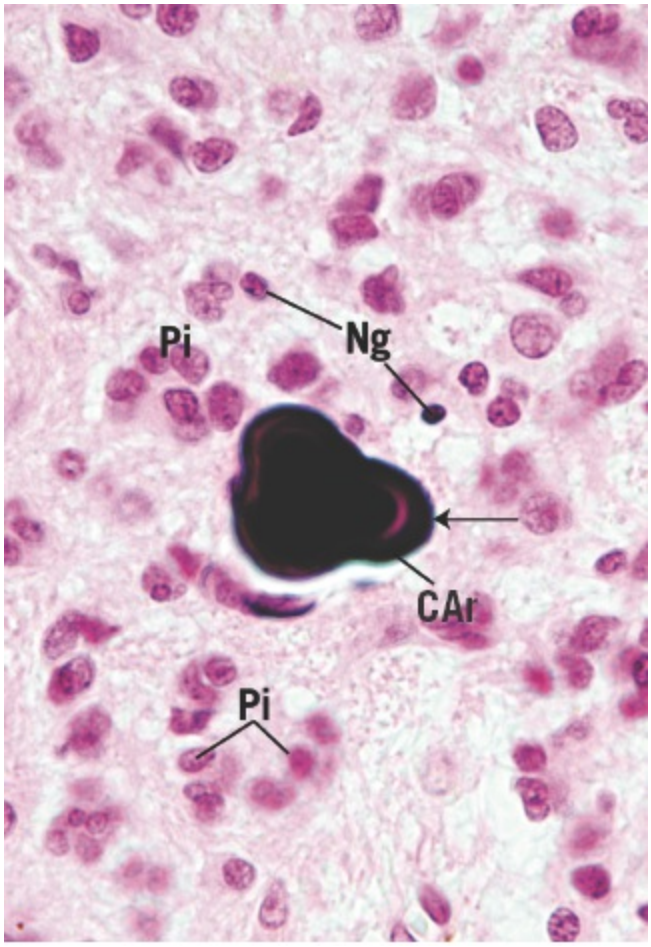
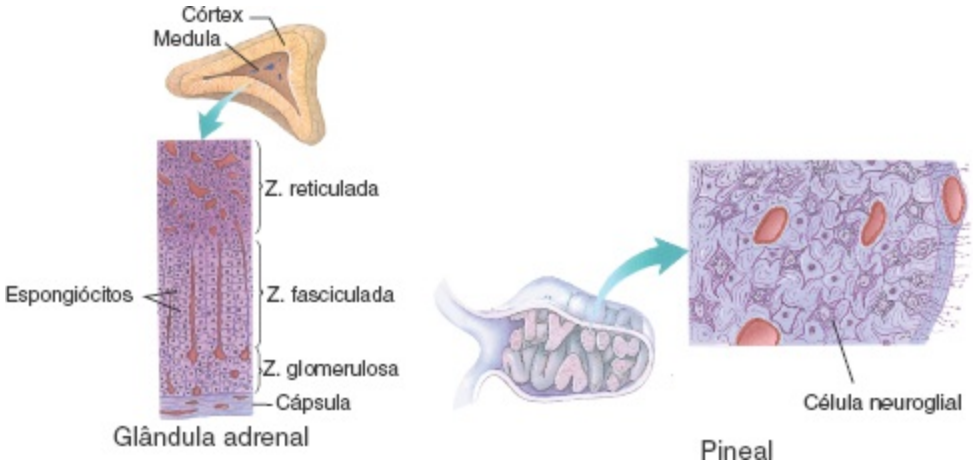


Figura 4 Pineal. Humano. Secção de parafina. 540x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* na Figura 3. Com o uso do corante hematoxilina e eosina, apenas os núcleos dos dois tipos celulares ficam evidentes. Os numerosos núcleos maiores, mais pálidos, pertencem aos **pinealócitos** (Pi); os núcleos menores e mais densos são das **células neurogliais de suporte** (Ng). O fundo pálido é composto pelos longos prolongamentos entrelaçados desses dois tipos celulares; o centro da fotomicrografia está ocupado por **areia cerebral** (CAr). Esses depósitos aumentam em tamanho por justaposição de novas camadas na superfície do material calcificado, como pode ser observado na *seta*.



Legenda	
CAr	Areia cerebral
CCh	Células cromafins

Ci	Citoplasma
Cp	Capilares
E	Eritrócito
Lo	Lóbulos
n	Nucléolo
N	Núcleo
Ng	Células neurogliais
Pi	Pinealócitos
Sp	Espongiócitos
T	Trabéculas
V	Veias
VS	Vasos sanguíneos
ZF	Zona fasciculada
ZR	Zona reticulada

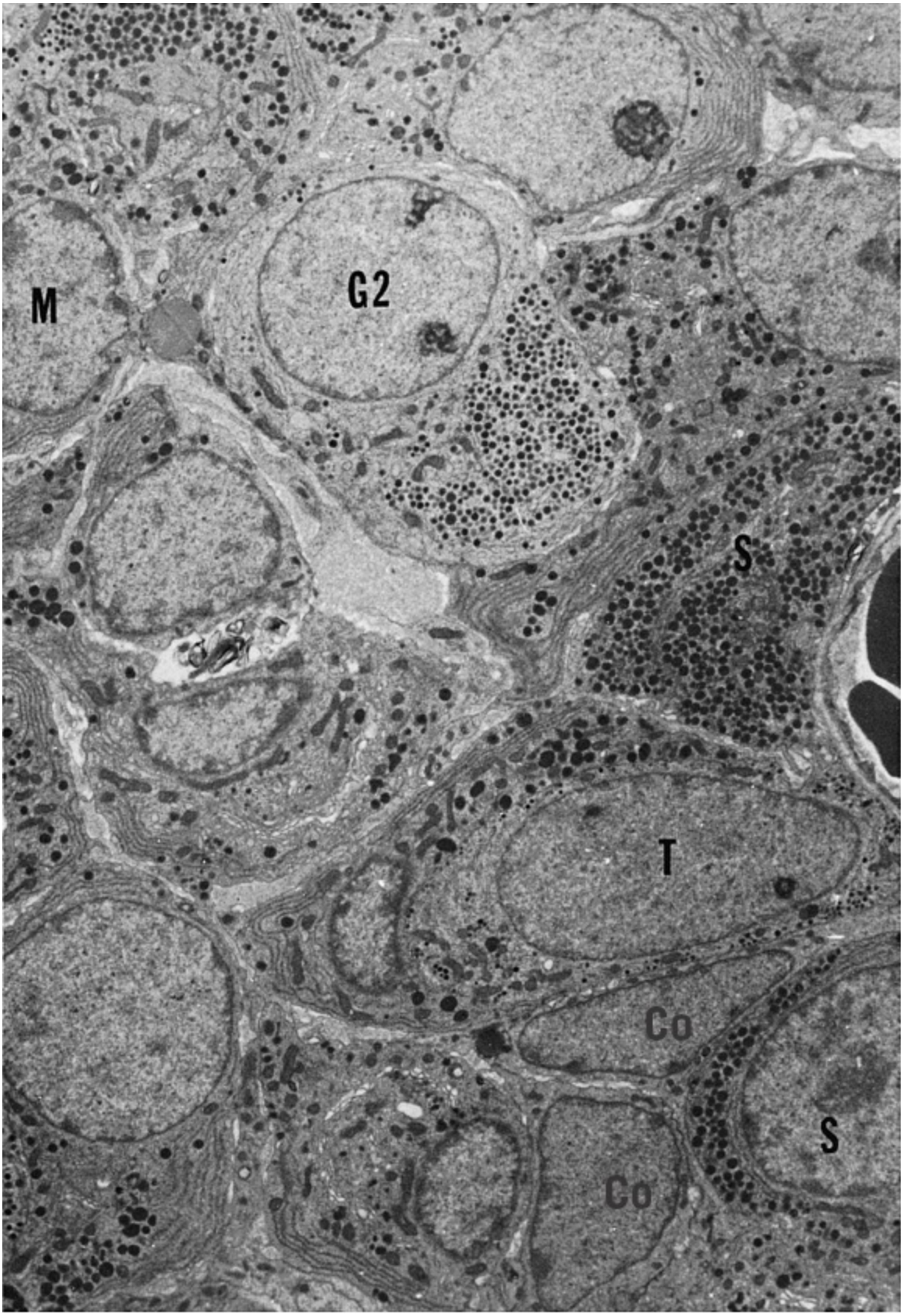


Figura 1 Hipófise. ***Pars anterior.*** Microscopia eletrônica. 4.950x.

Embora exista muita controvérsia sobre a identificação ultra-estrutural correta das células da *pars anterior*, é bem provável que os vários tipos celulares apresentados nesta micrografia eletrônica correspondam às acidófilas, basófilas e cromófobas observadas por microscopia óptica. As acidófilas **são somatotrópicas** (S) e **mamotrópicas** (M), enquanto apenas dois tipos de basófilas estão incluídos

nesta micrografia eletrônica, as **gonadotrópicas tipo II** (G2) e as **tireotrópicas** (T). As **cromófobas** (Co) podem ser reconhecidas pela ausência de grânulos secretores no seu citoplasma. (De Poole M. Cellular distribution within the rat adenohypophysis: a morphometric study. Anat Rec 1982;204:45-53.)



Figura 1 Glândula hipófise. Rato. Microscopia eletrônica. 8.936x.

A *pars distalis* da hipófise do rato abriga vários tipos de células, duas das quais estão representadas aqui. As **gonadotrópicas** (GN), contendo grânulos estão circundadas por **células foliculoestelares** (FE) sem grânulos, cujos prolongamentos estão indicados por *setas*. As funções das células foliculoestrelares não estão definidas, mas acredita-se que sejam de suporte, fagocíticas, regeneradoras ou

secretoras. (De Strokreef JC, Reifel CW, Shin SH. A possible phagocytic role for folliculostellate cells of anterior pituitary following estrogen withdrawal from primed male rats. Cell Tissue Res 1986;243:255-261.)



Resumo do capítulo

As glândulas endócrinas são caracterizadas pela ausência dos ductos e a existência de uma rica rede vascular. Em geral, as células parenquimatosas das glândulas endócrinas estão dispostas em **cordões curtos, folículos** ou aglomerados, embora existam também outros tipos de organização.

I. Hipófise

A **hipófise** é revestida por uma **cápsula de tecido conjuntivo**. A glândula está subdividida em quatro componentes.

A. Pars anterior

1. Tipos de células

a. Cromófilas

1. Acidófilas

Coram-se de rosa com hematoxilina e eosina; são encontradas principalmente no centro da *pars anterior*.

2. Basófilas

Coram-se mais escuro que as acidófilas com hematoxilina e eosina; é mais comum encontrálas na periferia da *pars anterior*.

b. Cromófobas

As **cromófobas** são células menores, cujo citoplasma não contém grânulos, e têm pouca afinidade por corante. Podem ser reconhecidas como grupos de núcleos por toda *pars anterior*.

B. Pars intermedia

A ***pars intermedia*** é rudimentar em humanos. Nela há pequenas células basófilas, assim como **folículos cheios de coloide**.

C. Pars nervosa e pedúnculo infundibular

Ambos têm a aparência de tecido nervoso. As células da ***pars nervosa*** são os **pituícitos**, que se

assemelham a células neurogliais. É provável que eles apoiem as **fibras nervosas não mielinizadas**, cujas porções terminais estão expandidas, visto que elas armazenam **neurossecreções** dentro da *pars nervosa*. Essas regiões terminais expandidas são conhecidas como **corpúsculos de Herring**.

D. Pars tuberalis

A ***pars tuberalis*** é composta de **células cúbicas** dispostas em cordões; elas podem formar pequenos **folículos** preenchidos com coloide.

II. Tireoide

A. Cápsula

A **cápsula** da glândula tireoide é composta de uma delgada camada de **tecido conjuntivo**, cujos **septos** se estendem para o interior da glândula, subdividindo-a em lóbulos.

B. Células parenquimatosas

As **células parenquimatosas** da tireoide formam **folículos preenchidos com coloide**, compostos de:

1. ***Células foliculares*** constituídas por epitélio simples cuboide
2. ***Células parafoliculares*** ou claras, localizadas na periferia dos folículos

C. Tecido conjuntivo

O delicado tecido conjuntivo existente no interior da glândula suporta um rico suprimento vascular.

III. Paratireoides

A. Cápsula

A glândula é revestida por uma delgada **cápsula** de tecido conjuntivo, a partir da qual os **septos** penetram no interior da glândula.

B. Células parenquimatosas

1. Células principais

As **células principais** são numerosas, apresentam grandes núcleos e se organizam em cordões.

2. Oxífilas

As **oxífilas** são maiores, acidófilas e existem em quantidade muito menor que as células principais.

C. Tecido conjuntivo

Os **septos** do tecido conjuntivo, assim como **fibras reticulares** delgadas, suportam um rico suprimento vascular. A **infiltração com gordura** é comum em indivíduos mais idosos.

IV. Glândula adrenal

A **glândula adrenal** é revestida por uma **cápsula** de tecido conjuntivo; a glândula é subdividida em um **córtex** e uma **medula**.

A. Córtex

O **córtex** é dividido em três regiões concêntricas: **zona glomerulosa, zona fasciculada** e **zona reticulada**.

1. Zona glomerulosa

A **zona glomerulosa** está logo abaixo da cápsula; ela contém células colunares dispostas em arcos e grupos esféricos.

2. Zona fasciculada

A zona mais espessa do córtex é a **zona fasciculada**. As células mais ou menos cúbicas (**espongiócitos**) estão dispostas em cordões longos, paralelos. Os **espongiócitos** são muito vacuolizados, exceto os da região mais profunda, que são menores e menos vacuolizados.

3. Zona reticulada

A zona mais interna do córtex é a **zona reticulada;** é composta de pequenas células escuras, formando cordões irregulares e anastomosados. Os capilares existentes entre os cordões apresentam lúmen dilatado.

B. Medula

Em humanos, a **medula** é pequena e é composta de grandes **células cromafins** com grânulos, dispostas em cordões curtos. Além disso, também há grandes **células ganglionares autônomas**. Uma característica da medula é a existência de veias de grande calibre.

V. Pineal

A. Cápsula

A fina **cápsula**, derivada da **pia-máter**, é de tecido conjuntivo. Os **septos** derivados da cápsula dividem a pineal em lóbulos incompletos.

B. Células parenquimatosas

1. Pinealócitos

Os **pinealócitos** são reconhecidos pelo grande tamanho dos seus núcleos.

2. Células neurogliais

As **células neurogliais** contêm núcleos menores, mais densos que os pinealócitos.

3. Areia cerebral

Característicos da pineal, são depósitos calcificados existentes nos espaços extracelulares, conhecidos como **corpos arenosos** ou **areia cerebral**.

11 Tegumento



ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 11.1 Pele e seus derivados
Ilustração 11.2 Pelo, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas

Tabelas

Tabela 11.1 Características da pele espessa e da pele fina
Tabela 11.2 Não queratinócitos da epiderme

Pranchas

Prancha 11.1 Pele espessa
Figura 1 Pele espessa
Figura 2 Pele espessa
Figura 3 Pele espessa
Figura 4 Pele espessa
Prancha 11.2 Pele fina
Figura 1 Pele fina. Humano
Figura 2 Pele fina. Humano
Figura 3 Pele fina. Humano
Prancha 11.3 Folículos pilosos e estruturas associadas, glândulas sudoríparas
Figura 1 Folículo piloso. Secção longitudinal. Humano
Figura 2 Folículo piloso. Secção transversal. Humano
Figura 3 Glândula sebácea. Humano
Figura 4 Glândula sudorípara

Prancha 11.4	Unha, corpúsculos de Pacini e Meissner
Figura 1	Unha. Secção longitudinal
Figura 2	Unha. Seção transversal
Figura 3	Corpúsculo de Meissner
Figura 4	Corpúsculo de Pacini
Prancha 11.5	Glândula sudorípara, microscopia eletrônica
Figura 1	Glândula sudorípara. Secção transversal. Humano

O tegumento, o maior e mais pesado órgão do corpo, é composto pela pele e por seus vários anexos, a saber: glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas, pelos e unhas. A pele cobre todo o corpo e é contínua com algumas membranas mucosas no nível dos lábios, ânus, nariz, bordas das pálpebras e orifícios externos do sistema urogenital. Algumas das muitas funções da pele incluem:

- Proteção contra agressões físicas, químicas e biológicas
- Disponibilização de uma barreira impermeável à água
- Absorção da radiação ultravioleta para a síntese da vitamina D e proteção
- Excreção (p. ex., suor) e termorregulação
- Monitoramento do ambiente externo por meio das suas várias terminações nervosas
- Defesa imunológica do organismo.

Pele

A pele é formada por um **epitélio estratificado pavimentoso queratinizado**, denominado **epiderme**, e por uma camada de tecido conjuntivo mais profunda, a **derme** (ver Ilustração 11.1; observe que as terminações nervosas livres não estão descritas neste diagrama).

A epiderme e a derme são separadas por uma membrana basal. A superfície de contato entre as duas camadas não é lisa, mas caracterizada pela interdigitação entre saliências da epiderme (**cristas epidérmicas**) e saliências da derme (**papilas dérmicas**).

Cada papila dérmica é frequentemente subdividida em duas papilas dérmicas secundárias, separadas entre si por projeções da epiderme mais curtas que as cristas epidérmicas – as projeções interpapilares. As linhas salientes na pele das pontas dos dedos, que constituem as impressões digitais, são o resultado da interdigitação.

Uma camada de tecido conjuntivo, conhecida como hipoderme ou tecido subcutâneo, está interposta entre a pele e as estruturas mais profundas do corpo e não é considerada parte da pele.

A pele pode ser classificada como espessa ou fina, de acordo com a espessura da sua epiderme e derme. Pelo fato de a epiderme ser a camada mais evidente e relevante no estudo microscópico da pele, a epiderme da pele espessa será apresentada aqui. A epiderme pode ser espessa, como a da

sola dos pés ou palma das mãos, ou fina, como no restante do corpo (ver Tabela 11.1).

A **epiderme** da **pele espessa** apresenta cinco camadas definidas: estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato lúcido e estrato córneo.

A **epiderme** da **pele fina** tem três camadas, pois o estrato granuloso e o estrato lúcido estão ausentes como camadas definidas. Contudo, as células individuais das duas camadas ausentes estão na pele fina.

Epiderme da pele espessa

A epiderme é composta de quatro tipos de células: queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel. Aproximadamente 95% das células da epiderme são queratinócitos e sua morfologia é a responsável pelas características das cinco camadas.

Os queratinócitos e as cinco camadas da epiderme

A camada mais profunda da epiderme, o **estrato basal** (anteriormente conhecido como estrato germinativo), é uma camada de células de formato cuboide a colunar. Essas células são responsáveis pela renovação celular por mitoses (em geral, durante o período noturno). As células recém-formadas migram em direção à superfície da epiderme e originam a camada seguinte – a camada mais espessa, chamada estrato espinhoso.

As células cúbicas/colunares do estrato basal estão apoiadas sobre uma **membrana basal** que separa esta camada do tecido conjuntivo da derme. As células do estrato basal formam **hemidesmossomos** com a lâmina basal, e **desmossomos** entre si e com as células mais profundas do estrato espinhoso. As células do estrato basal produzem as proteínas **queratina 5** e **queratina 14**.

O **estrato espinhoso** é formado por várias camadas de células; suas células poliédricas apresentam numerosos prolongamentos de tamanho pequeno (antigamente denominados "pontes" intercelulares) e, por esse motivo, também são chamadas **células espinhosas**. Esses prolongamentos formam desmossomos com prolongamentos das células espinhosas adjacentes. As células espinhosas, principalmente da camada mais profunda do estrato espinhoso, também apresentam atividade mitótica (em geral, à noite).

As células espinhosas produzem **queratina 1** e **queratina 10**, que substituem as queratinas 5 e 14, formadas no estrato basal. As queratinas são **filamentos intermediários** que se reúnem em feixes chamados **tonofilamentos**.

Além de queratina, as células das camadas mais superficiais do estrato espinhoso produzem:

- **Grânulos de querato-hialina**, estruturas não envolvidas por membranas, que são compostos de **trico-hialina** e **filagrina**. Essas duas proteínas, associadas a filamentos intermediários, promovem a **agregação da queratina** por meio de ligações cruzadas entre os filamentos de queratina, unindo-os em espessos feixes de tonofilamentos
- **Grânulos de revestimento de membrana (corpos de Odland** ou **corpos lamelares)**, cujo

conteúdo, rico em lipídios, é composto de ceramidas, fosfolipídios e glicoesfingolipídios.

A migração contínua das células do estrato espinhoso em direção à superfície forma a próxima camada, o **estrato granuloso**. As células dessa camada continuam acumulando **grânulos de querato-hialina**, que acabam por preencher quase totalmente as células, substituindo seus núcleos e organelas. As células do estrato granuloso continuam a produzir **grânulos de revestimento de membrana**.

Tabela 11.1 • Características da pele espessa e da pele fina.

Camadas celulares *(da superfície à camada mais profunda)*	**Pele espessa**	**Pele fina**
Epiderme	É um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado derivado do ectoderma. Há quatro tipos de células na epiderme: queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel	
Estrato córneo	Composto de várias camadas de queratinócitos mortos (células cornificadas), anucleados, achatados que constituem lâminas que são descamadas da superfície. Existem cerca de 50 camadas de queratinócitos na pele mais espessa do corpo (p. ex., sola dos pés)	Somente em torno de cinco camadas de queratinócitos em escamas constituem essa camada na pele mais fina (p. ex., pálpebras)
Estrato lúcido	Queratinócitos pouco corados preenchidos com queratina compõem esta camada delgada e bem-definida. Organelas e núcleos estão ausentes	Essa camada está ausente, mas é provável que existam células esparsas representativas da camada
Estrato granuloso	Apenas três a cinco camadas de queratinócitos nucleados de formato poligonal com um conjunto normal de organelas, além de grânulos de querato-hialina e grânulos de revestimento de membrana	Essa camada está ausente, mas é provável que existam células esparsas representativas da camada
Estrato espinhoso	Esta camada é a mais espessa. É constituída de queratinócitos maduros poligonais (células espinhosas). Tais células ficam presas entre si por pequenas projeções citoplasmáticas ("pontes" intercelulares), cujas extremidades aderem por meio de desmossomos. O citoplasma é rico em tonofilamentos, organelas e grânulos de revestimento de membrana. Células de Langerhans estão nesta camada	A composição celular é a mesma que na pele espessa, mas com número menor de camadas
Estrato basal	Este estrato mais profundo da epiderme, também denominado estrato germinativo, é composto de queratinócitos cúbicos altos, que exibem intensa atividade mitótica e que estão em contato com a lâmina basal. Os queratinócitos dos estratos mais superficiais se originam desta camada e acabam migrando para a superfície, onde descamam. Nessa camada, também existem melanócitos e células de Merkel	Esta camada é muito semelhante na pele fina e na pele espessa
Derme	Localizada abaixo da epiderme e separada desta por uma membrana basal, a derme deriva do mesoderma e é formada, em grande parte, por tecido conjuntivo denso não modelado. Contém capilares, nervos, órgãos sensoriais, folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas, assim como músculos eretores dos pelos. É dividida em duas camadas: uma camada papilar superficial e uma camada reticular mais profunda	
Camada papilar	Formada por tecido conjuntivo frouxo, contém alças capilares e terminações de mecanorreceptores. As papilas dérmicas interdigitam com as cristas epidérmicas da epiderme. As interdigitações são muito pronunciadas na pele espessa	A camada papilar é formada por tecido conjuntivo frouxo, como na pele espessa; no entanto, a sua espessura é bem menor. A altura das interdigitações derme/epiderme também é menor
	É formada de tecido conjuntivo denso não modelado, contendo os componentes regulares do tecido conjuntivo, incluindo células, vasos sanguíneos e linfáticos	A mesma composição da pele espessa, acrescida de glândulas sebáceas e

Camada reticular	Glândulas sudoríparas e nervos cutâneos também estão localizadas nesta camada, e seus ramos se estendem para a camada papilar e para o interior da epiderme	de folículos pilosos, juntamente com seus músculos eretores dos pelos

As células do estrato granuloso aderem entre si por meio de desmossomos. Nas regiões mais superficiais do estrato, formam **junções de oclusão** entre si e com células do estrato lúcido (ou, na ausência do estrato lúcido, com células do estrato córneo). Essas junções de oclusão contêm claudina.

À medida que migram mais superficialmente, as células do estrato granuloso liberam o conteúdo dos seus grânulos de revestimento de membrana para o espaço extracelular. As células passam por **apoptose** e não apresentam mais organelas nem núcleo, sendo consideradas células mortas.

A quarta camada, o **estrato lúcido**, é relativamente fina e, em geral, ausente na pele fina. Quando observada na pele espessa (na pele palmar e plantar) costuma aparecer como uma região translúcida, fina, interposta entre os estratos granuloso e córneo. As células do estrato lúcido não contêm núcleo nem organelas, mas apresentam grande quantidade de tonofibrilas envolvidas por querato-hialina.

A camada mais superficial é o **estrato córneo**, composta de restos de células mortas, também chamadas de **escamas**.

As escamas, como as células do estrato lúcido, estão preenchidas pelo complexo de querato-hialina com queratina, que se deposita na face interna da membrana de cada célula, formando um **envelope celular cornificado**, o qual é reforçado por pelo menos três proteínas: **involucrina, loricrina** e uma **pequena proteína rica em prolina**.

O conteúdo dos corpúsculos de Odland (grânulos de revestimento de membrana) é liberado pelas células do estrato espinhoso e granuloso, formando um **envelope lipídico** extracelular, que impermeabiliza esse espaço, formando uma barreira à prova de água. O conjunto de envelope cornificado e envelope lipídico constitui uma estrutura conhecida como **envelope celular cornificado composto**.

As camadas mais superficiais do estrato córneo sofrem descamação, mantendo a integridade do seu envelope celular cornificado composto. A descamação é contínua e se dá na mesma taxa em que novas células são formadas por atividade mitótica, que ocorre nos estratos basal e espinhoso.

Investigações recentes indicam que os queratinócitos produzem moléculas imunogênicas, e é provável que sejam ativas no processo imunológico. Evidências mostram que essas células também são capazes de produzir várias interleucinas, fatores estimulantes de colônias (CSF), interferons, fatores de necrose tumoral, assim como fatores de crescimento de plaquetas (PDGF) e de fibroblastos (FGF).

Não queratinócitos da epiderme

Existem três tipos de não queratinócitos na epiderme: melanócitos, células de Langerhans e células

de Merkel (Tabela 11.2).

Melanócitos

Os melanoblastos, derivados das células da crista neural, diferenciam-se em **melanócitos**, sob a influência de uma molécula sinalizadora denominada **fator de células-tronco**. Os melanócitos produzem um pigmento escuro chamado **melanina**.

Os **melanócitos** e os **pré-melanócitos** migram para a epiderme durante o desenvolvimento embrionário e se estabelecem no estrato basal em formação; são capazes de formar hemidesmossomos com a lâmina basal. Alguns dos pré-melanócitos se diferenciam em melanócitos, enquanto outros permanecem em um estado não totalmente diferenciado, mesmo no adulto.

Uma vez estabelecidos no seu destino, eles *não* formam desmossomos com as células ao seu redor. Elas emitem longos prolongamentos, chamados **dendritos**, que alcançam o estrato espinhoso.

Pelos seus dendritos, cada melanócito se associa a vários queratinócitos, constituindo as **unidades epidérmico-melânicas**. O número de queratinócitos por melanócito varia nas diversas regiões do corpo, mas é relativamente constante entre as etnias, e os melanócitos constituem aproximadamente 3% das células da epiderme.

Nos adultos, os pré-melanócitos passam pelo ciclo celular para manter sua população, assim como para se diferenciar em melanócitos.

O hormônio α-**MSH** se liga aos **receptores de melanocortina** da membrana celular do melanócitos, ativando uma via de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e estimulando o melanócito a expressar o **fator de transcrição associado à microftalmia (MITF)**. O MITF regula a atividade mitótica dos pré-melanócitos e a formação de melanina, em organelas especializadas dos melanócitos chamadas **melanossomos**.

Existem dois tipos de melanina, a **eumelanina**, um pigmento marromescuro a preto, composto de polímeros de **hidroxindol**, e a **feomelanina**, um composto de tom vermelho a cor de ferrugem, constituído de polímeros de **cisteinil dopa**.

- A eumelanina é encontrada em indivíduos com cabelo escuro
- A feomelanina é encontrada em indivíduos com cabelo ruivo ou louro.

Ambos os tipos de melanina são derivados do aminoácido **tirosina**, que é transportado para o interior de vesículas especializadas, derivadas da rede *trans*-Golgi e que contêm **tirosinase**. Essas vesículas são denominadas **pré-melanossomos** e têm formato oval, medindo cerca de 1,0 por 0,5 μm.

Tabela 11.2 • Não queratinócitos da epiderme.

Células não	Origem	Localização	Características	Função

epiteliais				
Melanócitos	Derivados da crista neural	Migram para o estrato basal durante o desenvolvimento embrionário. Alguns permanecem em estado indiferenciado mesmo na idade adulta (como reserva, para manter a população de melanócitos). Não formam desmossomos com queratinócitos, mas podem formar hemidesmossomos com a lâmina basal	Apresentam longos prolongamentos (denominados dendritos), que chegam ao estrato espinhoso. Os melanócitos têm, no seu citoplasma, melanossomos, organelas em que a melanina é produzida. Cada melanócito se associa a vários queratinócitos, constituindo as unidades epidérmico-melânicas. Representam aproximadamente 3% da população celular da epiderme	Fabricam o pigmento melanina. Os melanossomos localizados no citoplasma são ativados para produzir melanina (eumelanina, em pessoas com cabelo escuro; feomelanina, em pessoas com cabelo ruivo ou louro) Após os melanossomos ficarem preenchidos com melanina, eles são transferidos ao longo dos dendritos, e são liberados para o espaço extracelular. Os queratinócitos do estrato espinhoso fagocitam esses melanossomos cheios de melanina. Os melanossomos migram para região nuclear dos queratinócitos e formam um guarda-chuva de proteção, protegendo o núcleo (e seus cromossomos) da radiação ultravioleta solar. Em seguida, os melanossomos são destruídos por lisossomos dos queratinócitos Os raios UV estimulam a produção de melanina, seu escurecimento e sua endocitose As pessoas de pele clara têm menos melanossomos, que se reúnem ao redor do núcleo, ao passo que, nas pessoas com pele escura, eles são maiores e dispersos por todo o citoplasma. A destruição dos melanossomos é mais lenta na pele mais escura
Células de Langerhans	Originadas na medula óssea	Localizadas principalmente no estrato espinhoso	Apresentam longos prolongamentos e, por isso, são classificadas como células dendríticas (do sistema imunológico). O núcleo contém muitas reentrâncias. O citoplasma apresenta grânulos de Birbeck, vesículas alongadas, cujas extremidades são dilatadas Não formam desmossomos com queratinócitos	São células apresentadoras de antígenos Têm marcadores de superfície e receptores, assim como langerina, uma proteína transmembrana associada aos grânulos de Birbeck. Algumas dessas moléculas facilitam a resposta imunológica contra o organismo responsável pela hanseníase Além disso, fagocitam antígenos que entram na epiderme; depois, migram para os vasos linfáticos localizados na derme e, em seguida, para a região paracortical de um linfonodo. Nesse local, apresentam os antígenos para as células T, ativando uma resposta de hipersensibilidade do tipo tardio
Células de Merkel	Acredita-se que seja um queratinócito modificado, embora sua origem seja desconhecida	Entremeadas com queratinócitos do estrato basal. O local de maior concentração no corpo é nas pontas dos dedos	Formam complexos com terminações nervosas, conhecidos como discos de Merkel	Atuam como mecanorreceptores (receptores de tato) Há evidências de que tenham também função neurossecretora

Dentro dos pré-melanossomos, a **tirosinase** converte a tirosina em **3,4-di-hidroxifenilalanina (DOPA)**, que é transformada em **dopaquinona** e, em seguida, em **melanina** filamentosa.

À medida que a quantidade de melanina aumenta dentro dos pré-melanossomos, sua estrutura filamentosa deixa de ser aparente e as organelas amadurecem, formando estruturas muito mais escuras, conhecidas como **melanossomos**.

Os melanossomos têm a proteína transmembrana **Rab27a** na sua membrana; são transportados para os dendritos dos melanócitos ao longo de **microtúbulos** por meio da proteína motora **quinesina**. A Rab27a se liga à molécula melanofilina (existente no citosol), o que resulta na separação entre melanossomo e a quinesina, facilitando sua fixação à **miosina Va**, a qual transfere o melanossomo para **F-actina**.

Assim, os melanossomos são **transportados** ao longo dos feixes de F-actina para a proximidade da membrana plasmática dos dendritos. A miosina Va se separa da F-actina e torna possível a exocitose do melanossomo para o espaço extracelular.

Os melanossomos, após entrarem no espaço extracelular, são **fagocitados** por queratinócitos do estrato espinhoso. Os melanossomos migram para a região nuclear do queratinócito e formam um guarda-chuva de proteção, protegendo o núcleo (e seus cromossomos) da radiação ultravioleta do sol. Em seguida, os melanossomos são destruídos por ação **lisossômica**.

Os raios ultravioleta aumentam a taxa de escurecimento da melanina e a endocitose dos melanossomos; além disso, potencializam a atividade da tirosinase e, consequentemente, a produção de melanina.

Menos melanócitos estão localizados na face interna das coxas e dos braços e no rosto. A pigmentação da pele está relacionada com a localização da melanina em vez do número de melanócitos. As pessoas de pele clara apresentam menos melanossomos e estes se reúnem ao redor dos núcleos do queratinócitos; ao passo que, nas pessoas de pele escura, os melanossomos são maiores e mais dispersos pelo citoplasma do queratinócito. A destruição dos melanossomos ocorre em uma taxa mais lenta na pele mais escura que na pele mais clara.

Células de Langerhans

As **células de Langerhans** (também chamadas células dendríticas devido aos seus longos prolongamentos) se originam na medula óssea e se localizam principalmente no estrato espinhoso. Elas atuam nas respostas imunológicas como **células apresentadoras de antígenos** (APC). O núcleo dessas células contém numerosas reentrâncias e seu citoplasma apresenta, além das organelas comuns, os **grânulos de Birbeck**, vesículas alongadas, cujas extremidades são dilatadas. As células de Langerhans:

- Não estabelecem desmossomos com as células do estrato espinhoso
- Expressam o marcador de superfície **CD1a** e **MHC I, MHC II, receptores Fc para IgG, receptores C3b** e a proteína transmembrana **langerina**, que está associada aos grânulos de Birbeck. Langerina e CD1a facilitam a defesa imunológica contra *Mycobacterium leprae,* o microrganismo causador da **hanseníase**
- **Fagocitam antígenos** que entram na epiderme, inclusive antígenos não proteicos.

Após uma célula de Langerhans fagocitar um antígeno, ela migra para um vaso linfático da derme, de modo a ser transportada para a região paracortical de um linfonodo próximo. No linfonodo, a

célula de Langerhans apresenta seu antígeno para linfócitos T, a fim de ativar uma **resposta de hipersensibilidade tardia**.

Células de Merkel

As células de Merkel têm origem incerta, embora a maioria dos autores acredite que elas sejam um tipo modificado de queratinócito; estão entremeadas entre as células do estrato basal e são mais abundantes nas pontas dos dedos. Terminações nervosas aferentes se aproximam dessas células, formando complexos, conhecidos como discos de Merkel, que se acredita que atuem como **mecanorreceptores** (receptores de tato). Há evidência de que as células de Merkel também apresentem função neurossecretora.

Derme

A **derme**, localizada logo abaixo da epiderme, é derivada do mesoderma. É composta de **tecido conjuntivo denso não modelado**, contendo principalmente fibras de colágeno tipo I e numerosas fibras elásticas. Ambas auxiliam em fixar a pele à **hipoderme** subjacente.

A derme é subdividida em duas camadas, cujos limites não são muito definidos:

- **Camada papilar** de tecido conjuntivo frouxo, composta de papilas dérmicas primárias e secundárias. É uma região superficial, que se interdigita com as cristas epidérmicas (e projeções interpapilares) da epiderme
- **Camada reticular** mais profunda, constituída de tecido conjuntivo denso não modelado.

As **papilas dérmicas** (assim como as papilas dérmicas secundárias) contêm terminações nervosas encapsuladas como, por exemplo, os **corpúsculos de Meissner**, assim como alças capilares que nutrem a epiderme (que não é vascularizada).

Anexos da pele

Os anexos da pele compreendem os pelos, as glândulas sebáceas, as glândulas sudoríparas e as unhas (ver Ilustração 11.2). Essas estruturas se originam por crescimento de células da epiderme que se invaginam para o interior da derme e hipoderme, mantendo sua conexão com a superfície externa.

Cada **pelo** é composto de uma haste de células cornificadas e uma raiz contida dentro de um folículo piloso; e se associa a uma **glândula sebácea**, cuja **secreção** lipídica é secretada para o colo do folículo piloso (espaço ao redor do pelo, situado um pouco antes de sua saída para o exterior).

Um pequeno feixe de células musculares lisas, o **músculo eretor de pelo**, se prende ao folículo piloso e à face interna da epiderme.

As **glândulas sudoríparas** não estão associadas aos folículos pilosos; são glândulas tubulosas simples, enoveladas, cujas unidades secretoras produzem suor, que é transportado para a superfície da pele por meio de longos ductos. **Células mioepiteliais** envolvem a porção secretora dessas

glândulas.

As **unhas** são estruturas cornificadas que se situam na falange distal de cada dedo da mão e do pé; essas placas cornificadas repousam sobre o leito ungueal e são circundadas lateralmente por paredes ungueais.

A **cutícula (eponíquio)** repousa sobre a **lúnula**, uma área opaca da unha com formato de meialua.

O **hiponíquio** está localizado abaixo da borda livre da unha.



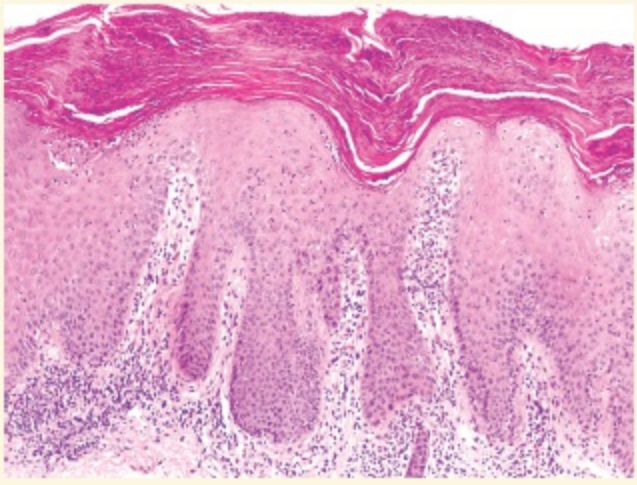
Considerações clínicas

Prurido | Coceira

A sensação de prurido é acompanhada por uma necessidade instintiva, quase incontrolável, de coçar. Existem muitas causas diferentes de coceira, algumas muito simples (como um inseto andando sobre a pele e tocando os folículos pilosos), outras muito graves (como algumas doenças sistêmicas debilitantes, como insuficiência renal ou doenças hepáticas). Se, além da coceira, houver lesões, a causa provável não deve ser o rim nem tampouco o fígado. Infestações parasitárias (por ácaros, sarna etc.), picadas de inseto, toxinas de plantas como a hera venenosa (*poison ivy – Toxicodendron radicans*) e alergias a medicamentos em geral são acompanhados por lesões e exigem intervenção médica. Caso a coceira dure muito tempo, o paciente deve procurar orientação médica. Gravidez e tempo frio e seco também podem causar coceira.

Psoríase vulgar

A **psoríase vulgar** é uma doença relativamente comum, caracterizada por lesões irregulares avermelhadas na pele, localizadas principalmente sobre articulações, região sacral, umbigo e couro cabeludo. Esta doença é produzida pela proliferação aumentada de queratinócitos e uma aceleração do seu ciclo celular, resultando no acúmulo de células no estrato córneo, mas com a ausência de um estrato granuloso e, frequentemente, a existência de infiltrado linfocitário na camada papilar. A doença é cíclica e sua etiologia é desconhecida.



Fotomicrografia de um paciente com psoríase vulgar. Observe que os estratos espinhoso e córneo estão espessados e que o

estrato granuloso está ausente. A camada papilar da derme apresenta uma infiltração linfocitária. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.,* eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed., Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2010, p. 6.)

Eritema multiforme

Os indicativos desta doença são manchas elevadas e avermelhadas da pele, que muitas vezes lembram um alvo, apresentando distribuição simétrica no rosto e extremidades, ocorrendo periodicamente. Mais frequentemente, é causada por infecção pelo vírus de herpes simples (HSV). Em geral, a doença não é acompanhada por coceira; contudo, são comuns lesões caracterizadas por vesículas dolorosas nos lábios e na cavidade bucal. A doença costuma desaparecer sozinha, mas, em casos mais graves, é indicada a intervenção médica.

Verrugas

As verrugas são crescimentos epidérmicos benignos causados pela infecção dos queratinócitos pelo vírus do papiloma; são comuns em crianças, adultos jovens e em pacientes imunossuprimidos.

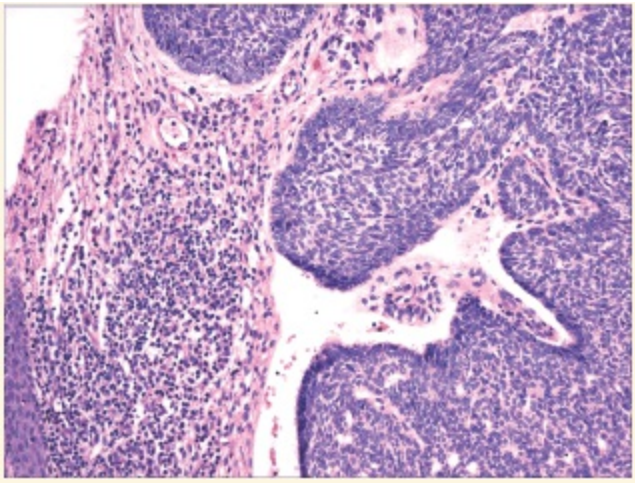
Vitiligo

Trata-se da doença na qual a pele apresenta manchas brancas, causadas pela falta de pigmentação. Os melanócitos da região afetada são destruídos como resultado de uma resposta autoimune. A doença pode aparecer subitamente após uma lesão física ou ser consequência de queimadura solar. Se a área afetada tiver pelos, estes também se tornarão brancos. O vitiligo não provoca consequências físicas, mas pode produzir sequelas psicológicas.

Neoplasias da pele

As três neoplasias mais comuns da pele são o carcinoma basocelular (carcinoma de células basais), carcinoma espinocelular (carcinoma de células escamosas) e melanoma.

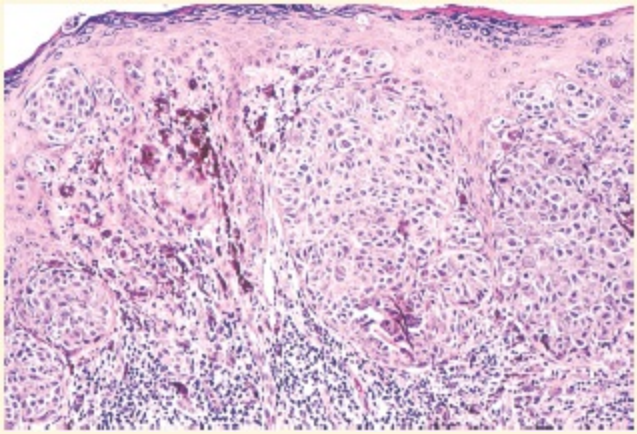
O **carcinoma basocelular**, a neoplasia mais comum no ser humano, se desenvolve no estrato basal em decorrência de danos causados pela radiação ultravioleta. O tipo principal de carcinoma basocelular é o **nódulocístico**, em que pequenas células hipercromáticas formam nódulos esféricos separados do tecido conjuntivo da derme por espaços estreitos. O local mais frequente do carcinoma basocelular é o nariz, aparecendo como pápulas ou nódulos que podem evoluir, formando depressões. A cirurgia é eficiente em 90% dos casos, sem recorrência.



Fotomicrografia de uma secção de paciente com carcinoma basocelular. Observe que a lesão é composta de células basais escuras, densas, que formam nódulos circulares separados do tecido conjuntivo da derme por espaços estreitos. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.,* eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed., Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2010, p. 49.)

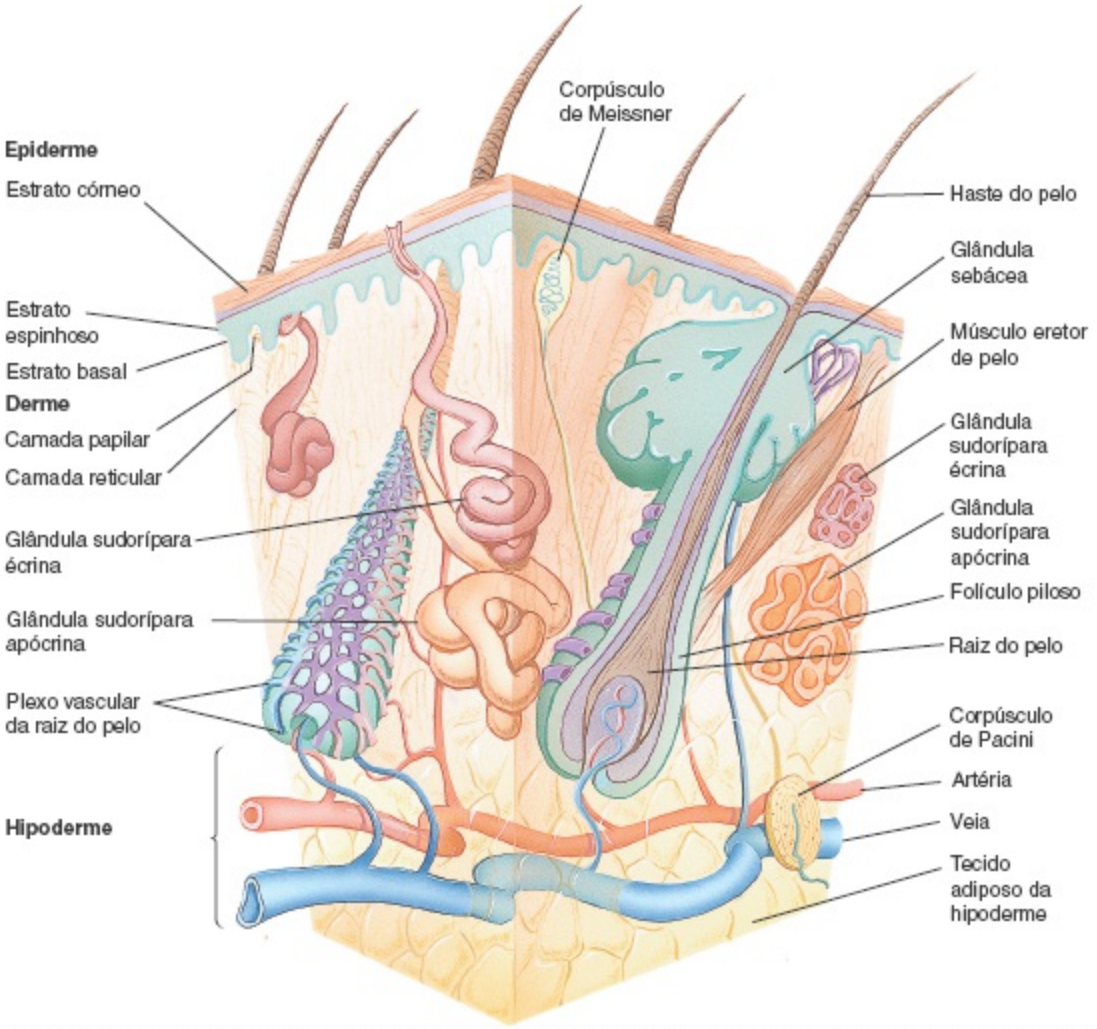
O **carcinoma espinocelular**, a segunda neoplasia mais frequente da pele, é invasivo e metastático. Sua provável etiologia são fatores ambientais, como a radiação ultravioleta e raios X, assim como agentes carcinogênicos químicos, incluindo arsênico. O carcinoma se origina nas células do estrato espinhoso e aparece clinicamente como uma placa de hiperqueratose, escamosa, com invasão profunda dos tecidos subjacentes, frequentemente acompanhada por sangramento. O tratamento de escolha é a cirurgia.

O **melanoma** pode ser uma neoplasia fatal. Ele surge em locais da epiderme em que os melanócitos se tornam ativamente mitóticos, resultando na formação de um nevo displásico. Pode entrar em uma **fase de crescimento radial**, em que os melanócitos invadem a derme e, em seguida, podem entrar na **fase de crescimento vertical**, na qual eles começam a formar tumores na derme e terminam em **um melanoma metastático** disseminado, cujas células entraram no sistema linfático e circulatório para desenvolver metástases em outros sistemas do corpo.



Fotomicrografia de uma secção de paciente com melanoma. Observe que os melanócitos estão invadindo a derme em grande quantidade, indicando que o melanoma está na fase de crescimento vertical. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.,* eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed., Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2010, p. 92.)

Ilustração 11.1 • Pele e seus derivados



A pele e seus anexos – **pelo**, **glândulas sudoríparas** (tanto **écrinas** quanto **apócrinas**), as **glândulas sebáceas** e **unhas** – são também denominados tegumento. A pele pode ser espessa ou fina, de acordo com a espessura da sua epiderme. A epiderme da pele espessa é composta de cinco camadas distintas de **queratinócitos** (estratos basal, espinhoso, granuloso, lúcido e córneo), entremeac com três tipos adicionais de células: **melanócitos**, **células de Merkel** e **células de Langerhans**. A epiderme da pele fina não apresen os estratos granuloso e lúcido, embora as células individuais que constituem essas camadas estejam aí localizadas.

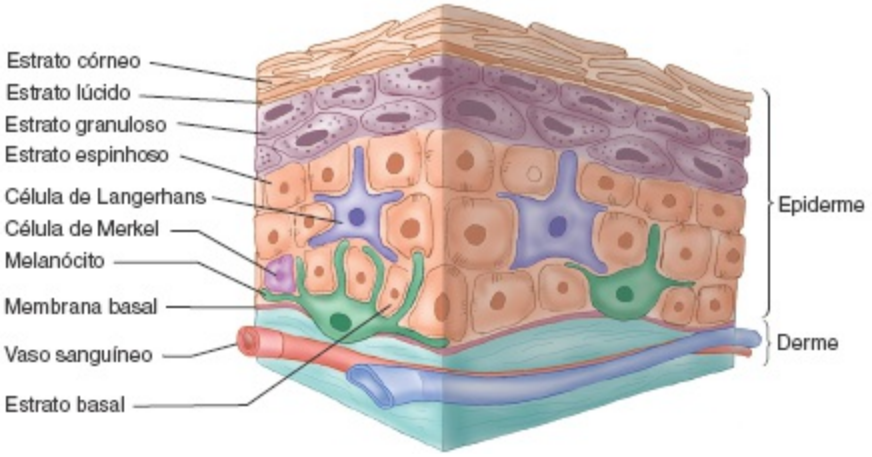
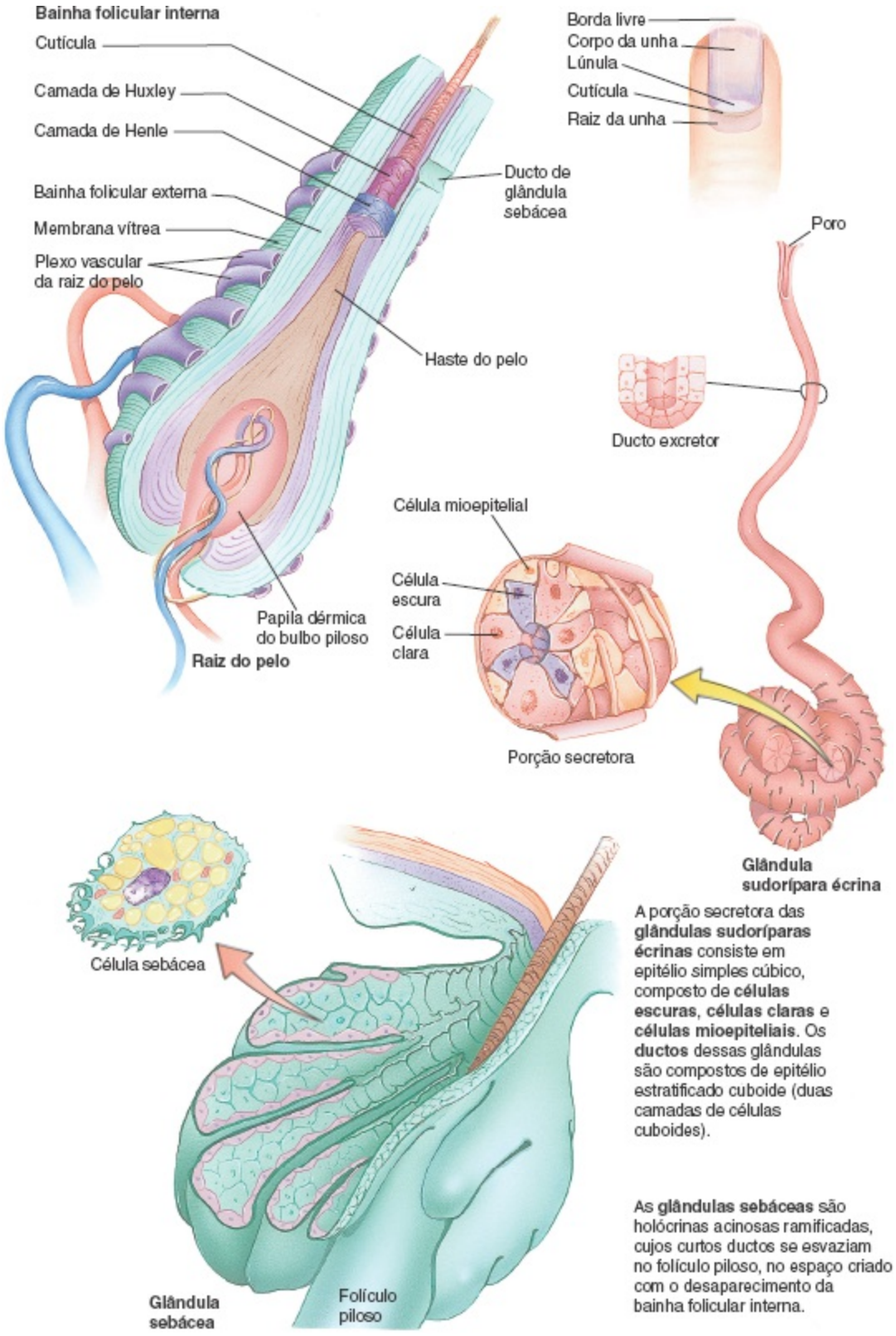


Ilustração 11.2 • Pelo glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas



A porção secretora das **glândulas sudoríparas écrinas** consiste em epitélio simples cúbico, composto de **células escuras**, **células claras** e **células mioepiteliais**. Os **ductos** dessas glândulas são compostos de epitélio estratificado cuboide (duas camadas de células cuboides).

As **glândulas sebáceas** são holócrinas acinosas ramificadas, cujos curtos ductos se esvaziam no folículo piloso, no espaço criado com o desaparecimento da bainha folicular interna.

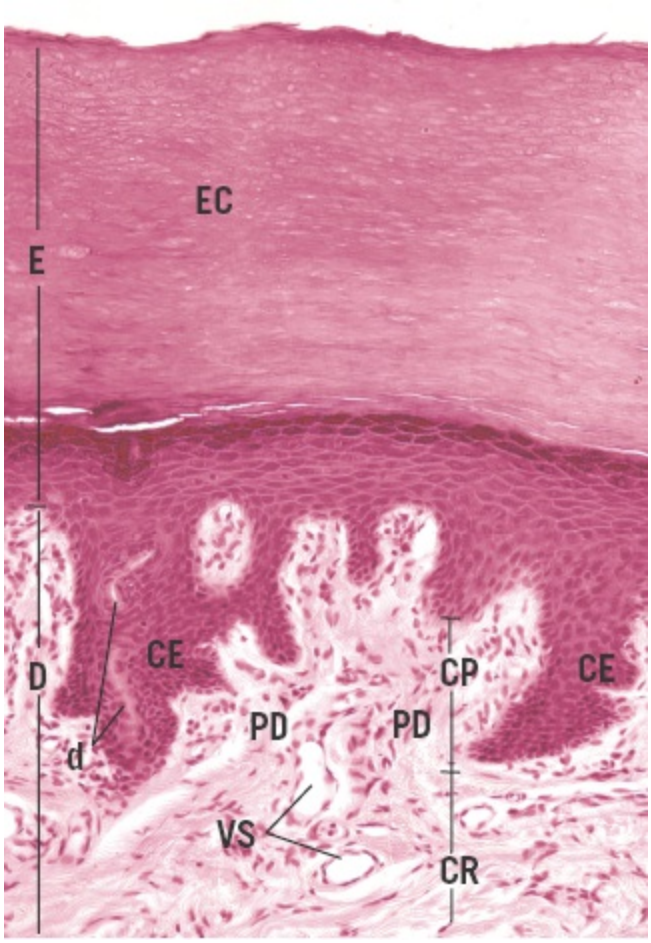


Figura 1 Pele espessa. Secção de parafina. 132x.

A pele é composta pela **epiderme** (E) superficial e pela **derme** (D) mais profunda. A interface entre os dois tecidos é demarcada pela interdigitação entre as **cristas epidérmicas** (CE) e as **papilas dérmicas** (PD). Entre cristas epidérmicas sucessivas estão as projeções interpapilares, de menor comprimento, que dividem cada crista dérmica principal em cristas dérmicas secundárias. Observe que a camada queratinizada, o **estrato córneo** (EC), é muito grossa na pele espessa; além disso, note que o **ducto** (d) da glândula sudorípara penetra na base de uma crista epidérmica. A derme é subdividida em duas regiões: a **camada papilar** (CP), formada pelo tecido conjuntivo frouxo das papilas dérmicas, e a **camada reticular** (CR), mais profunda, de tecido conjuntivo denso. **Vasos sanguíneos** (VS) da camada reticular entram nas papilas dérmicas.

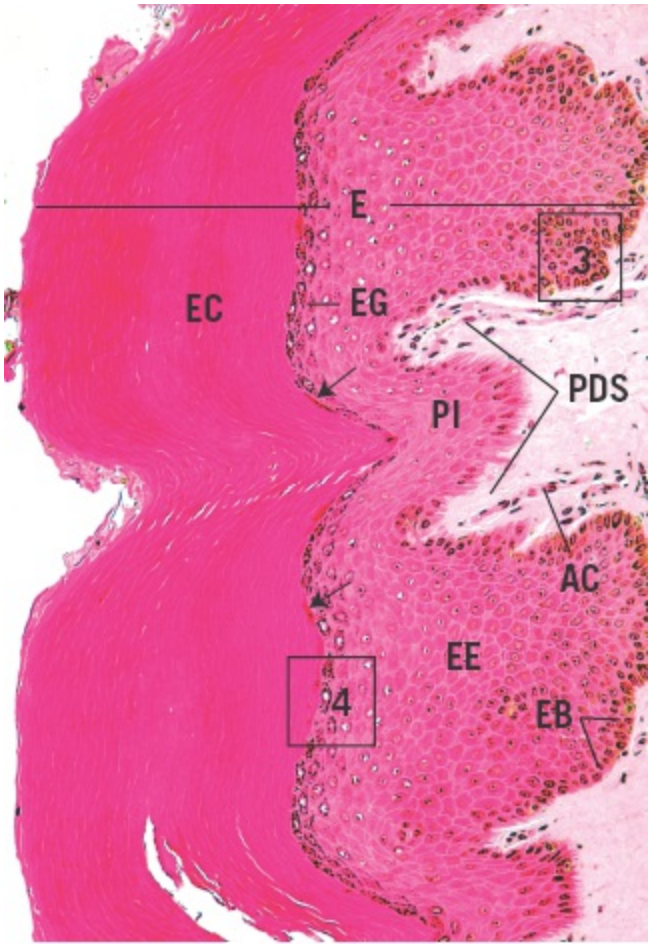


Figura 2 Pele espessa. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Esta fotomicrografia da pele espessa apresenta uma vista semelhante à da Figura 1; contudo, é muito mais fácil delinear as camadas da **epiderme** (E) nesta secção de resina plástica. Observe que as células mortas (escamas) do **estrato córneo** (EC) estão em contato direto com o **estrato granuloso** (EG), cujas células contêm grânulos de querato-hialina. O estrato lúcido não está evidente, embora algumas células de transição (*setas*) possam ser identificadas. A camada celular mais espessa é o **estrato espinhoso** (EE), enquanto o **estrato basal** (EB) consiste em apenas uma única camada de células. Observe que as **papilas dérmicas secundárias** (PDS), a cada lado das **projeções interpapilares** (PI), contêm **alças capilares** (AC). Regiões semelhantes às *áreas em destaque* estão apresentadas nas Figuras 3 e 4 em uma ampliação.



Figura 3 Pele espessa. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta imagem é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* na figura anterior. A **camada papilar** (CP) da derme apresenta **núcleos** (N) das várias células do tecido conjuntivo, assim como a interface entre a derme e o **estrato basal** (EB). Observe que as células desse estrato são cuboides a colunares e, entremeadas entre elas, há algumas células claras, provavelmente **melanócitos** (M) inativos, embora seja importante mencionar que as células de Merkel também aparecem como células claras. As células do **estrato espinhoso** (EE) são poliédricas, com numerosas "pontes" intercelulares, que se interdigitam com as de outras células, e que são responsáveis pela sua aparência espinhosa.

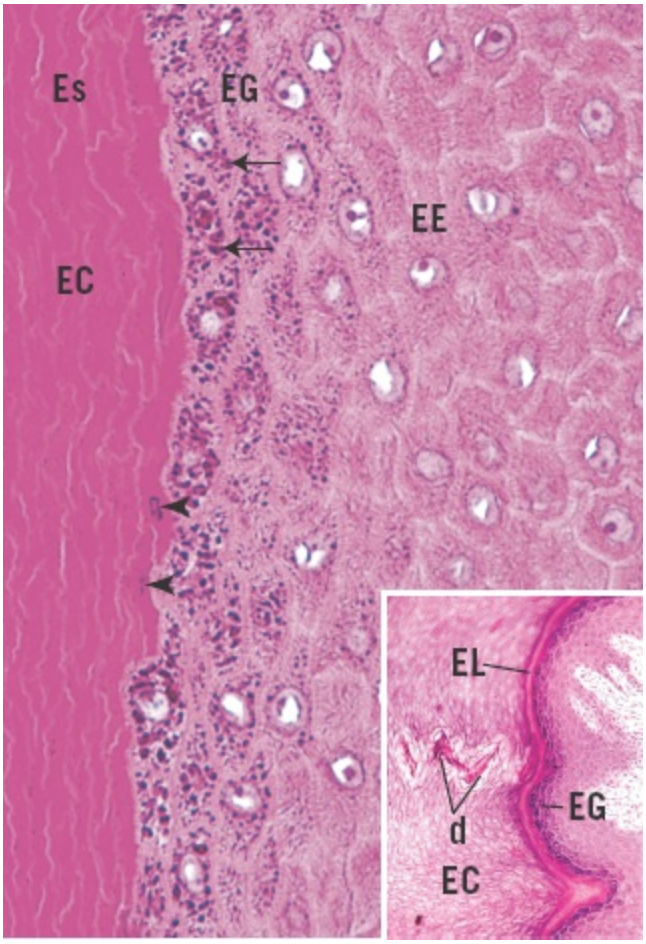


Figura 4 Pele espessa. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta imagem é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* na Figura 2. Observe que as células do **estrato espinhoso** (EE) se tornam cada vez mais achatadas à medida que migram para a superfície. Quando as células alcançam o **estrato granuloso** (EG), acumulam grânulos de querato-hialina (*setas),* que aumentam em quantidade à medida que as células progridem por esta camada. É possível observar algumas células de transição (*pontas de seta*) do estrato lúcido (não muito definido nessa secção), assim como as células do **estrato córneo** (EC), todas transformadas em **escamas** (Es). *Detalhe.* **Pele espessa. Secção de parafina**.132x. Nesta fotomicrografia, está bem evidente o **estrato lúcido** (EL) situado entre o **estrato granuloso** (EG) e o **estrato córneo** (EC). O **ducto** (d) de uma glândula atravessa o estrato córneo.

Legenda	
AC	Alça capilar
CE	Cristas epidérmicas
CP	Camada papilar
CR	Camada reticular
d	Ducto
D	Derme
E	Epiderme
EB	Estrato basal

EC	Estrato córneo
EE	Estrato espinhoso
EG	Estrato granuloso
EL	Estrato lúcido
Es	Escamas
M	Melanócitos
N	Núcleo
PD	Papilas dérmicas
PDS	Papilas dérmicas secundárias
PI	Projeção interpapilar
VS	Vaso sanguíneo

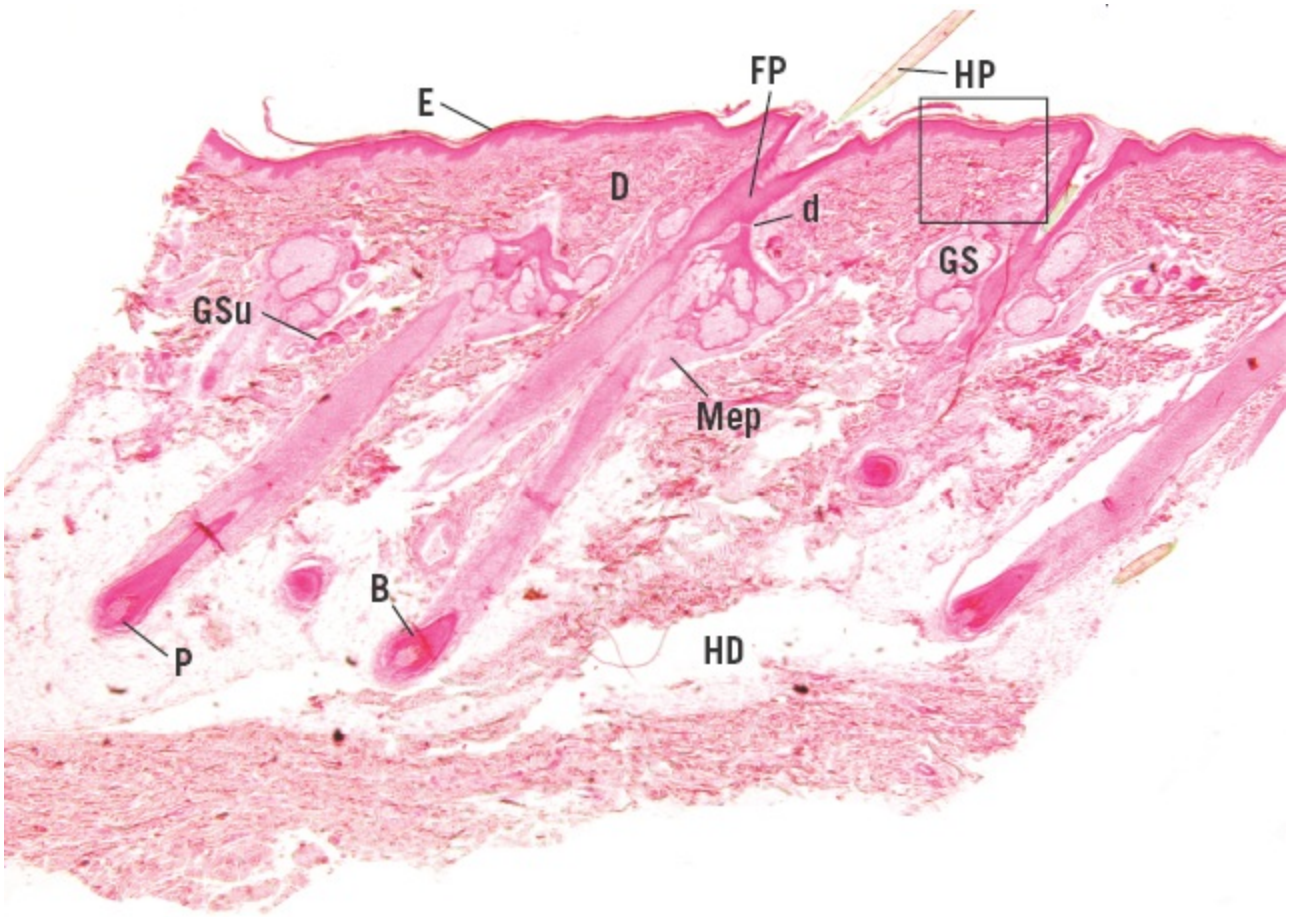


Figura 1 Pele fina. Humano. Secção de parafina. 19x.

A pele fina é composta por uma camada muito delgada de **epiderme** (E) e pela **derme** (D) subjacente. A pele espessa não apresenta folículos pilosos e glândulas sebáceas; no entanto, a maior parte da pele fina contém ambos em grande quantidade. Observe a **haste do pelo** (HP) e os **folículos pilosos** (FP), cujo **bulbo piloso** (B) apresenta uma **papila** (P) de tecido conjuntivo. Uma razoável parte do folículo está situada abaixo da pele, na camada adiposa do tecido conjuntivo que forma a **hipoderme** (HD), que não faz parte do tegumento. As **glândulas sebáceas** (GS) secretam seu produto em **ductos** (d) curtos, que se esvaziam no lúmen do folículo piloso. Feixes de músculo liso, o **músculo eretor de pelo** (Mep), abraçam essas glândulas no seu trajeto entre o folículo piloso e a camada papilar da derme. As **glândulas sudoríparas** (GSu) também estão localizadas na camada reticular da derme. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 2.

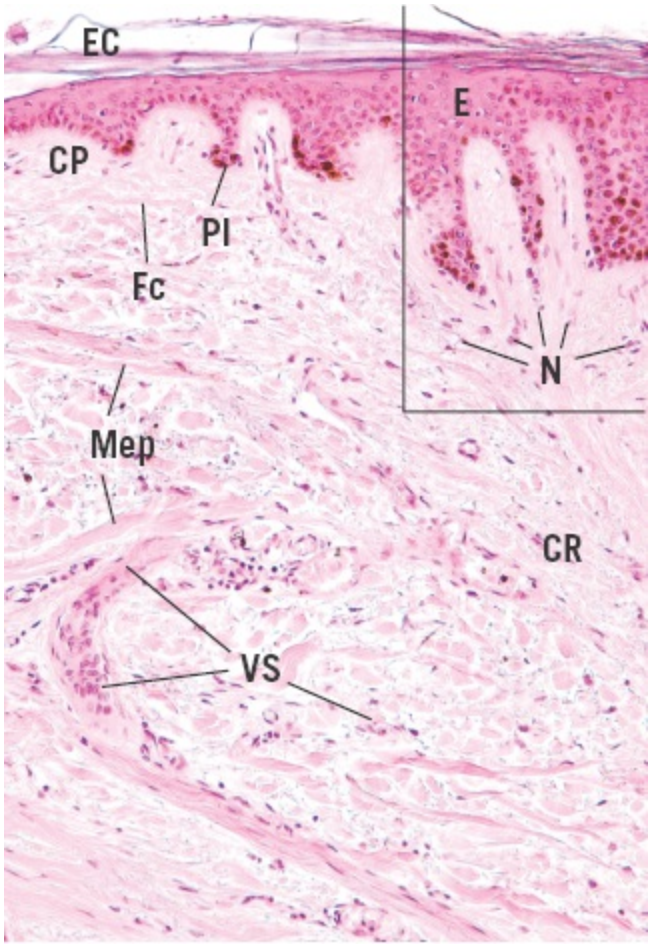
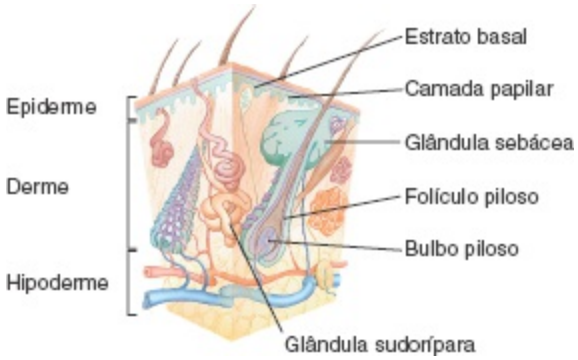


Figura 2 Pele fina. Humano. Secção de parafina. 132x.

Esta imagem é ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* na Figura 1. Observe que a **epiderme** (E) é muito mais fina que a da pele espessa e que o **estrato córneo** (EC) está bem reduzido. É possível observar as cristas epidérmicas e as **projeções interpapilares** (PI). Note que a **camada papilar** (CP) da derme é composta de feixes muito mais delgados de **fibras colágenas** (Fc) que as do tecido conjuntivo denso não modelado da **camada reticular** (CR). A derme é bem vascularizada, como evidenciado pelo grande número de **vasos sanguíneos** (VS), cujos perfis transversais são observados com facilidade. Os numerosos **núcleos** (N) das várias células do tecido conjuntivo indicam a celularidade da derme. Observe também a existência do **músculo eretor de pelo** (Mep), cuja contração eleva o cabelo e é responsável pela aparência da "pele arrepiada". A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 3.



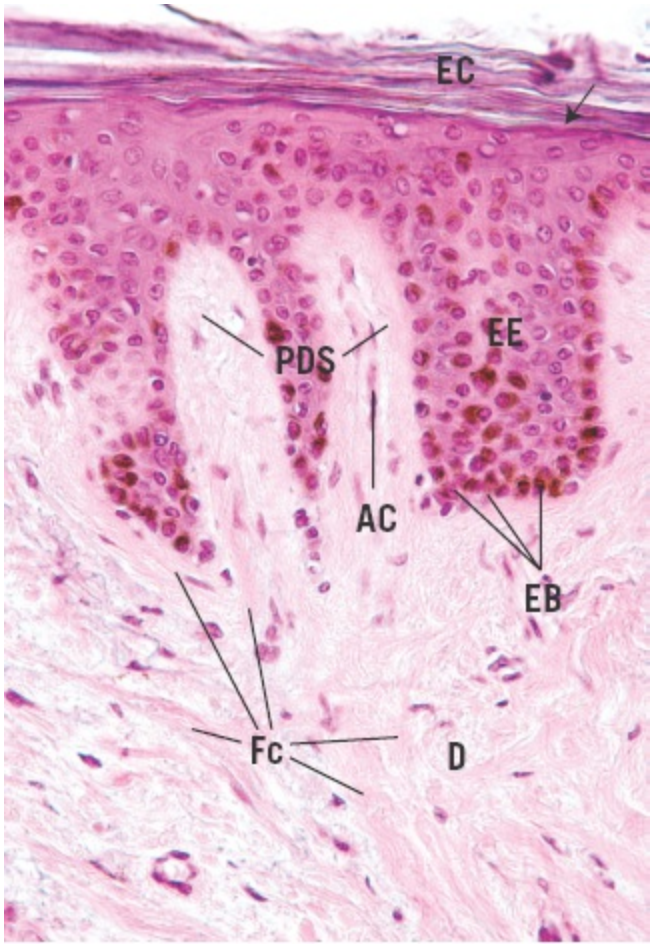


Figura 3 Pele fina. Humano. Secção de parafina. 270x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* na Figura 2. A epiderme da pele fina contém apenas três ou quatro das camadas encontradas na pele espessa. O **estrato basal** (EB) apresenta-se como uma camada única de células cuboides a colunares. Grande parte da epiderme é composta pelas células espinhosas do **estrato espinhoso** (EE), enquanto o estrato granuloso e o estrato lúcido não estão representados como camadas completas. Contudo, células individuais do estrato granuloso (*seta*) e estrato lúcido estão dispersas na interface entre o estrato espinhoso e o **estrato córneo** (EC). A camada papilar da **derme** (D) é ricamente vascularizada por **alças capilares** (AC), que penetram nas **papilas dérmicas secundárias** (PDS). Observe que os feixes de **fibras colágenas** (Fc) da derme se tornam mais espessos à medida que se distanciam da epiderme.

Legenda	
AC	Alças capilares
B	Bulbo piloso
CP	Camada papilar
CR	Camada reticular
d	Ducto
D	Derme
E	Epiderme
EB	Estrato basal

EC	Estrato córneo
EE	Estrato espinhoso
Fc	Fibras colágenas
FP	Folículo piloso
GS	Glândulas sebáceas
GSu	Glândulas sudoríparas
HD	Hipoderme
HP	Haste do pelo
Mep	Músculo eretor de pelo
N	Núcleos
P	Papila
PDS	Papilas dérmicas secundárias
PI	Projeção interpapilar
VS	Vasos sanguíneos

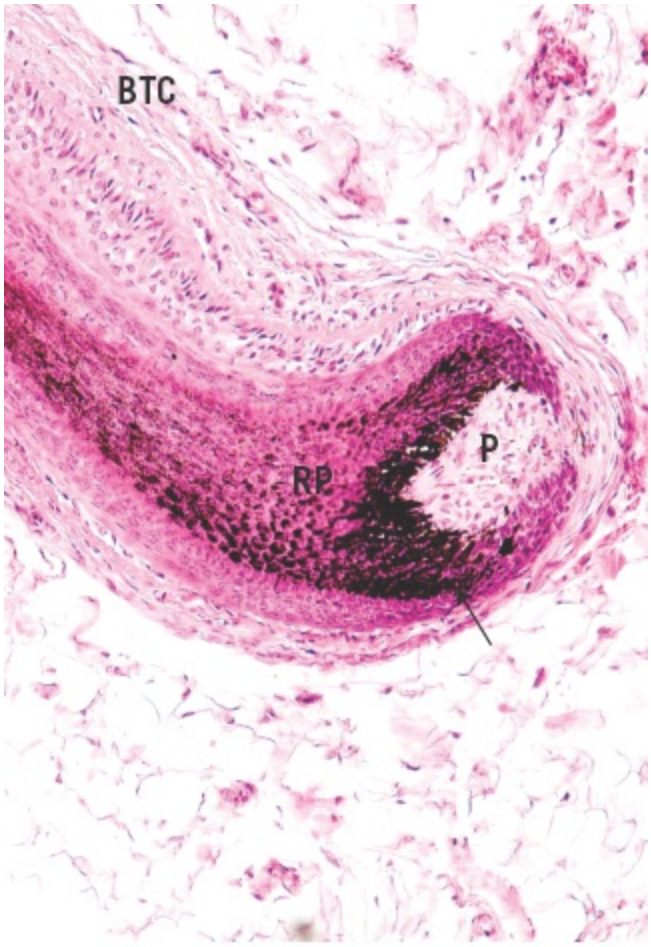


Figura 1 Folículo piloso. Secção longitudinal. Humano. Secção de parafina. 132x.

A porção terminal dilatada do folículo piloso, chamada bulbo piloso, é composta de um tecido conjuntivo – uma **papila** (P) dérmica – envolvida por células do epitélio da **raiz do pelo** (RP). A atividade mitótica responsável pelo crescimento do pelo ocorre na matriz, a partir do qual as várias bainhas concêntricas de células epiteliais emergem para serem envolvidas por uma **bainha de tecido conjuntivo** (BTC). A cor do pelo surge graças ao pigmento intracelular responsável pela aparência escura de algumas células (*seta*).



Figura 2 Folículo piloso. Secção transversal. Humano. Secção de parafina. 132x.

Muitas das camadas envolvidas no crescimento do folículo piloso podem ser observadas nestas secções transversais. A estrutura como um todo é circundada por uma bainha de tecido conjuntivo (BTC), que é separada dos componentes derivados do epitélio por uma membrana basal especializada, a **membrana vítrea interna** (MVI). As células claras poliédricas compõem a **bainha externa da raiz** (BER), que circunda a **bainha interna da raiz** (BIR), cujas células se tornam queratinizadas. Na região do colo do folículo piloso, a bainha interna da raiz se desintegra, formando um espaço no qual desembocam os ductos das glândulas sebáceas e sudoríparas apócrinas. Por meio desse espaço, a secreção das glândulas sebáceas e das sudoríparas apócrinas é levada para a superfície da pele. A **cutícula** (Ct) e o **córtex** (Co) constituem os componentes altamente queratinizados do pelo. A medula, no entanto, não é visível neste aumento. Observe o **músculo eretor de pelo** (Mep).

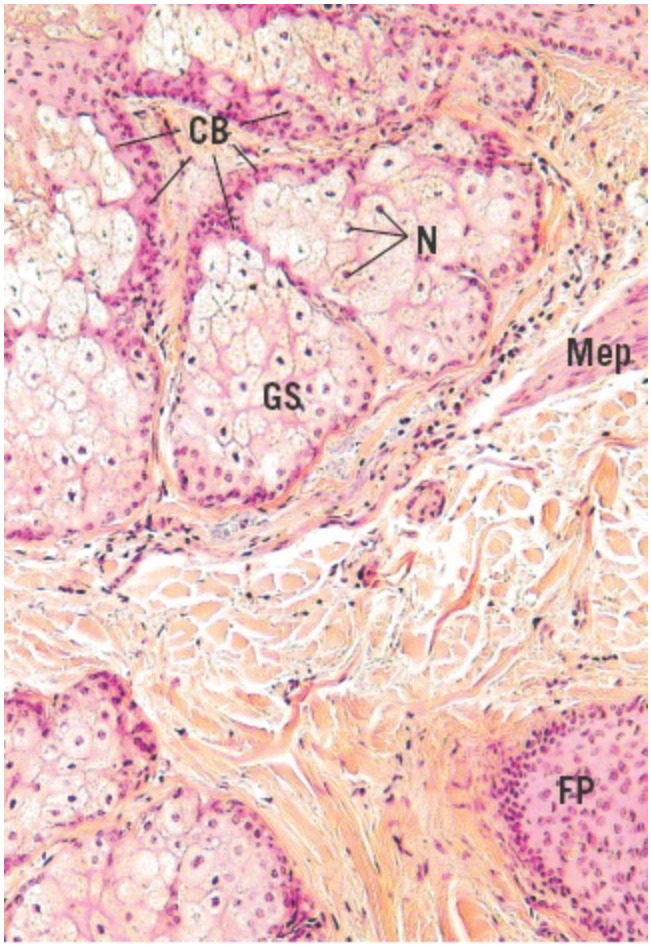


Figura 3 Glândula sebácea. Humano. Secção de parafina. 132x.

As **glândulas sebáceas** (GS) são glândulas acinosas ramificadas holócrinas, que produzem uma secreção lipídica. A secreção dessas glândulas é liberada em torno de um **folículo piloso** (FP), ao qual as glândulas sebáceas estão associadas. As **células basais** (CB), localizadas na periferia da glândula, exibem atividade mitótica para substituir as células mortas que, nas glândulas holócrinas, se tornam o próprio produto secretado. Observe que, à medida que as células acumulam secreção no seu citoplasma, elas degeneram, como é evidenciado pela gradual picnose dos seus **núcleos** (N). Observe o **músculo eretor de pelo** (Mep), que abraça as glândulas sebáceas.

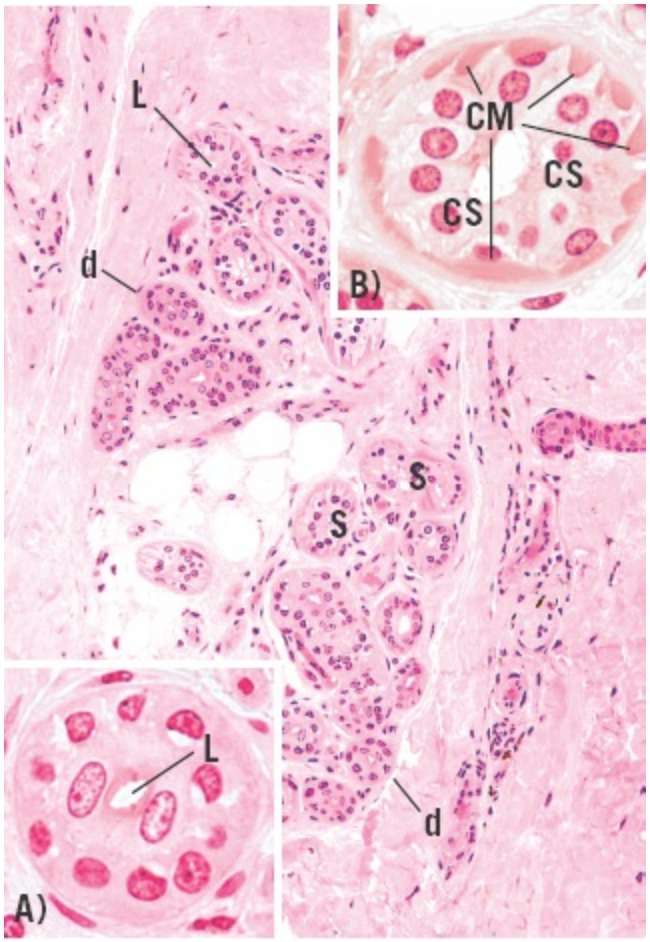
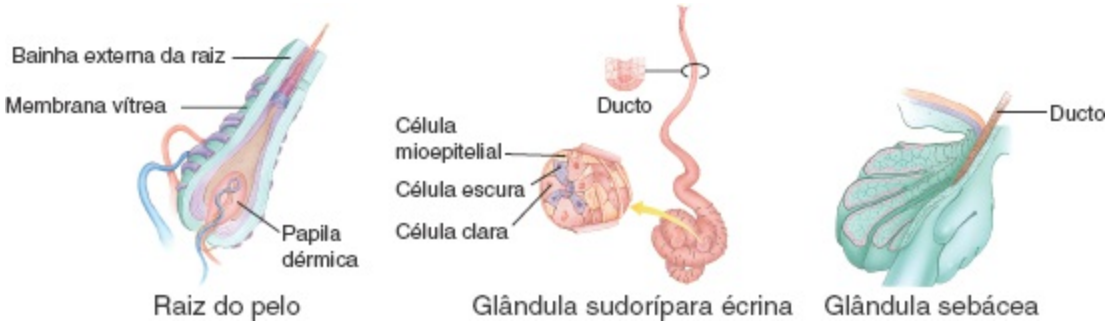


Figura 4 Glândula sudorípara. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A glândula tubular simples enovelada écrina apresenta dois componentes: uma **porção secretora** (S) e um **ducto** (d). A porção secretora da glândula é formada por um epitélio simples cuboide, composto de células secretoras escuras e claras (que não podem ser diferenciadas uma da outra, exceto se forem usados procedimentos especiais). Entre as células claras, existem canalículos intercelulares, mais estreitos que o **lúmen** (L) da glândula. Os **ductos** (d) podem ser reconhecidos com facilidade, pois apresentam coloração mais escura e são formados por epitélio estratificado cuboide. *Detalhes a e b*. **Ducto e unidade secretora. Macaco. Secção de resina plástica**.540x. O ducto está bem evidente, pois seu **lúmen** (L) está envolvido por duas camadas de células cuboides. As **células secretoras** (CS) da glândula sudorípara écrina estão circundadas por **células mioepiteliais** (CM) de coloração mais escura.



Legenda	
BER	Bainha externa da raiz
BIR	Bainha interna da raiz
BTC	Bainha de tecido conjuntivo

CB	Células basais
CM	Células mioepiteliais
Co	Córtex
CS	Célula secretora
Ct	Cutícula
d	Ductos
FP	Folículo piloso
GS	Glândulas sebáceas
L	Lúmen
Mep	Músculo eretor de pelo
MVI	Membrana vítrea interna
N	Núcleo
P	Papila
RP	Raiz do pelo
S	Porção secretora

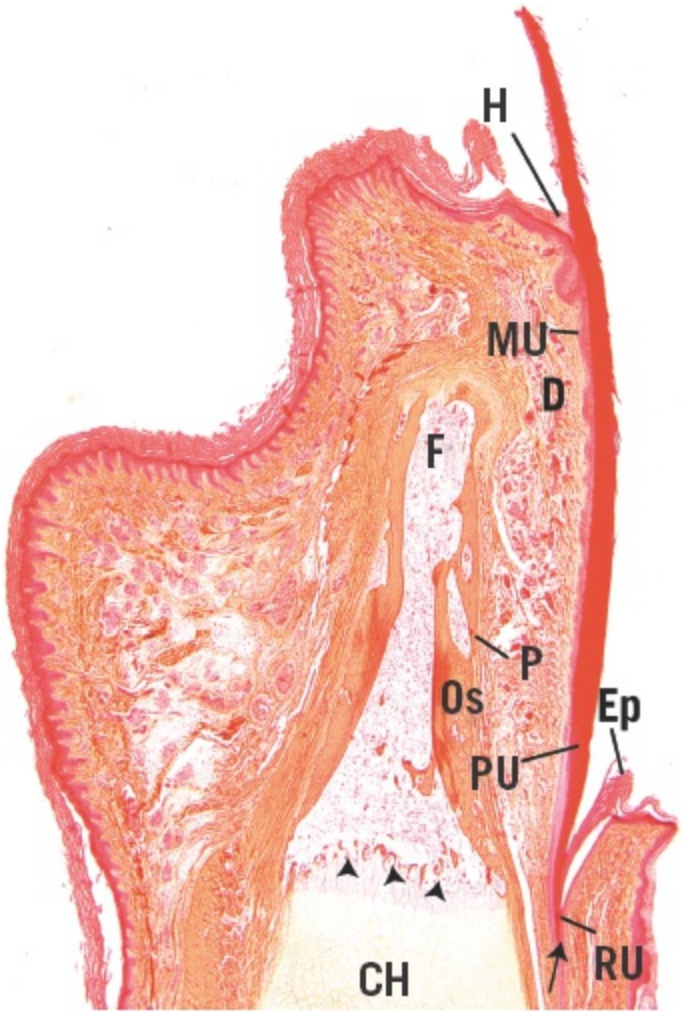


Figura 1 Unha. Secção longitudinal. Secção de parafina. 14x.

A unha é uma estrutura altamente queratinizada, localizada na superfície dorsal da **falange distal** (F) de cada dedo da mão e do pé. A placa córnea da unha – **placa ungueal** (PU) – estende-se até a derme, formando a **raiz da unha** (RU). A epiderme da falange distal forma uma dobra contínua, constituindo o **eponíquio** (Ep) ou cutícula, a **matriz ungueal** (MU) subjacente à placa ungueal e o **hiponíquio** (H). O epitélio (seta) que circunda a raiz da unha é responsável pelo alongamento contínuo da unha. A **derme** (D) entre a matriz ungueal e o **osso** (Os) da falange distal está firmemente aderida à camada fibrosa do **periósteo** (P). Note que este dedo ainda está em desenvolvimento, indicado pela existência da **cartilagem hialina** (CH) e ossificação endocondral (*pontas de seta*).

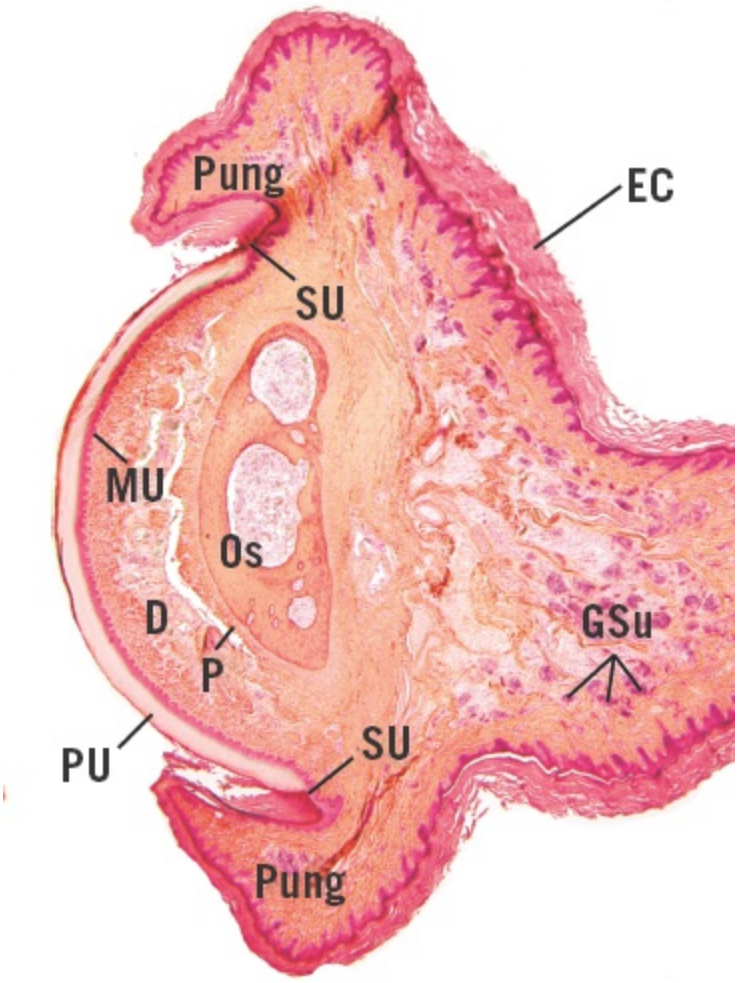


Figura 2 **Unha. Secção transversal. Secção de parafina. 14x.**

A **placa ungueal** (PU) tem um formato convexo em secção transversal. Lateralmente, é circundada por duas **paredes ungueais** (Pung), cujo sulco ocupado por elas é chamado de **sulco ungueal lateral** (SU). A **matriz ungueal** (MU) é análoga às quatro camadas da epiderme, enquanto a placa ungueal representa o estrato córneo. A **derme** (D) que suporta a matriz ungueal está firmemente presa à camada fibrosa do **periósteo** (P) do **osso** (Os) da falange terminal. Observe que a ponta do dedo é coberta por pele espessa, cujo **extrato córneo** (EC) é bastante desenvolvido. As pequenas estruturas de coloração escura na derme são **glândulas sudoríparas** (GSu).

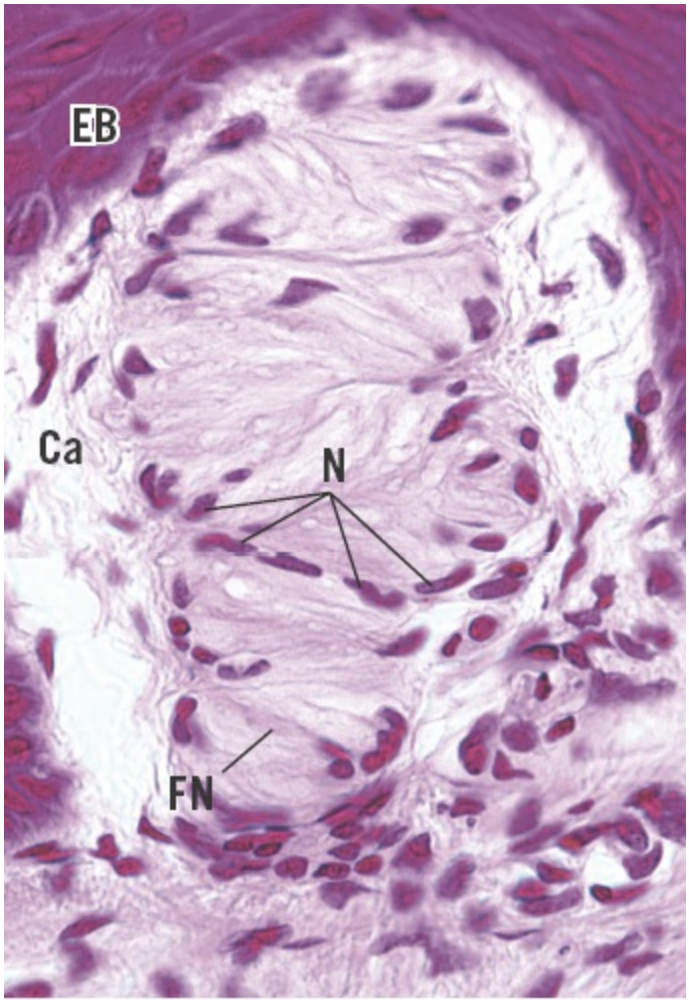


Figura 3 Corpúsculo de Meissner. Secção de parafina. 540x.

Os corpúsculos de Meissner são mecanorreceptores encapsulados, de formato oval, situados nas papilas dérmicas logo abaixo do **estrato basal** (EB). Eles são especialmente frequentes nas áreas genitais, lábios, pontas dos dedos e sola dos pés. Uma **cápsula** (Ca) de tecido conjuntivo envolve o corpúsculo; os **núcleos** (N) no interior do corpúsculo pertencem a células de Schwann achatadas (provavelmente modificadas), que aparecem dispostas horizontalmente. A **fibra nervosa** (FN) aferente atravessa a cápsula e entra pela base, se ramifica e segue um curso tortuoso dentro do corpúsculo.

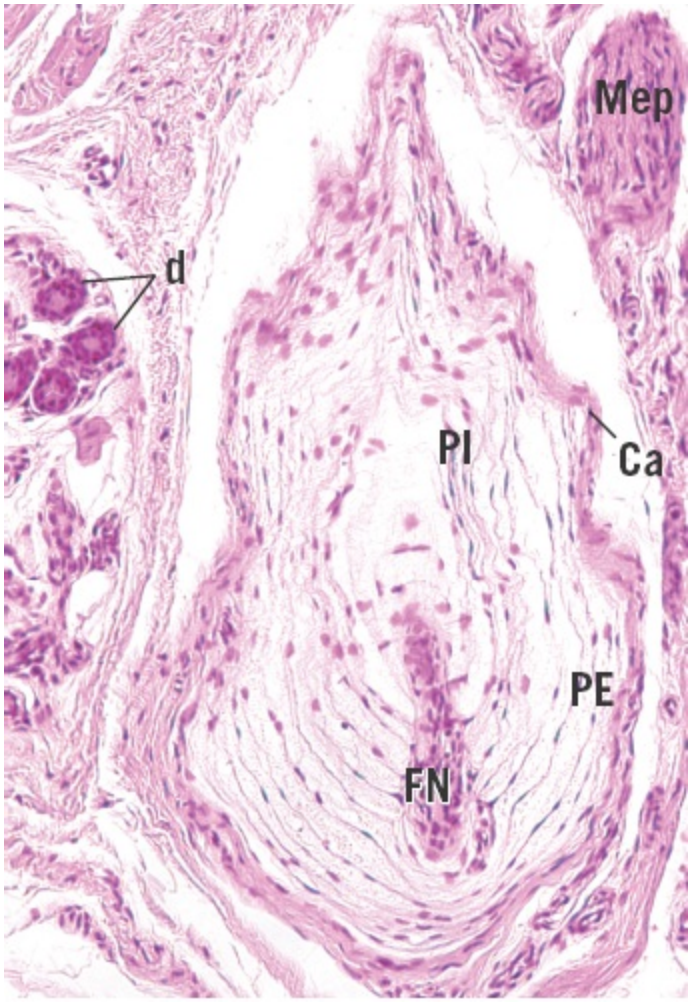
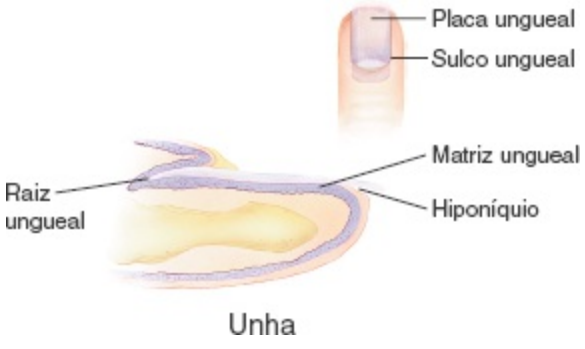


Figura 4 Corpúsculo de Pacini. Secção de parafina. 132x.

Os corpúsculos de Pacini, localizados na derme e hipoderme, são mecanorreceptores; são compostos por uma **região central** formada por uma **porção interna** (PI) e **externa** (PE), assim como por uma **cápsula** (Ca) que circunda toda a região central. A porção interna reveste uma **fibra nervosa aferente** (FN), que perde sua bainha de mielina logo após entrar no corpúsculo. As células da região central são células de Schwann modificadas, enquanto os componentes da cápsula são contínuos com o endoneuro da fibra nervosa aferente. É fácil reconhecer os corpúsculos de Pacini em secções, pois lembram uma cebola cortada. Observe um **músculo eretor de pelo** (Mep) e perfis de **ductos** (d) de uma glândula sudorípara próximos, mas não associados ao corpúsculo de Pacini.



Legenda	
Ca	Cápsula
CH	Cartilagem hialina
d	Ducto

D	Derme
EB	Estrato basal
EC	Estrato córneo
Ep	Eponíquio
F	Falange distal
FN	Fibra nervosa
GSu	Glândulas sudoríparas
H	Hiponíquio
Mep	Músculo eretor de pelo
MU	Matriz ungueal
N	Núcleos
Os	Osso
P	Periósteo
PE	Porção externa
PI	Porção interna
PU	Placa ungueal
Pung	Parede ungueal
RU	Raiz da unha
SU	Sulco ungueal lateral



Figura 1 **Glândula sudorípara. Secção transversal. Humano. Microscopia eletrônica. 5.040x.**

Existem junções de oclusão (*setas*) em três locais da porção secretora das glândulas sudoríparas nos seres humanos: (1) entre as

células claras (C), separando o **lúmen de canalículos intercelulares** (Lc) do espaço intercelular basolateral, (2) entre **células escuras** (Ce), separando o lúmen principal e o espaço intercelular basolateral e (3) entre uma célula clara e uma célula escura, separando o **lúmen** (L) principal e o espaço basointercelular. Observe **grânulos secretores** (GSec) e uma **célula mioepitelial** (CM). (De Briggman JV, Bank HL, Bigelow JB *et al.* Structure of the tight junctions of the human eccrine sweat gland. *Am J Anat* 1981;162:357-368.)



Resumo do capítulo

I. Pele

A. Epiderme

A **epiderme** constitui a região epitelial, superficial, da pele. É composta de quatro tipos de células: **queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans** e **células de Merkel**. Os queratinócitos estão organizados em cinco camadas e os três tipos de células remanescentes estão entremeadas entre eles. As cinco camadas da epiderme são as elencadas a seguir.

1. Estrato basal

Uma camada única de células cuboides a colunares que se apoiam na **membrana basal**. É uma região de divisão celular; contém **melanócitos** e **células de Merkel**.

2. Estrato espinhoso

Composto de muitas camadas de células espinhosas poliédricas que formam **"pontes" intercelulares**. Há também atividade mitótica; contém **células de Langerhans** e prolongamentos dos **melanócitos**.

3. Estrato granuloso

As células tendem a ser achatadas e contêm **grânulos de querato-hialina**. Não forma uma camada distinta na pele fina.

4. Estrato lúcido

Uma camada delgada, translúcida, que também não se encontra na pele fina.

5. Estrato córneo

Composto de células transformadas em **escamas**, preenchidas com **queratina**. As escamas superficiais descamam continuamente.

B. Derme

A **derme** é um **tecido conjuntivo denso não modelado subdividido em duas camadas: papilar e reticular**.

1. Camada papilar

As **papilas dérmicas** e as **papilas dérmicas secundárias** se interdigitam com as **cristas epidérmicas** e **projeções interpapilares** da epiderme. As **fibras colágenas** são delgadas em comparação com as fibras das camadas mais profundas da derme. As papilas dérmicas contêm **alças capilares** e **corpúsculos de Meissner**.

2. Camada reticular

A **camada reticular** da pele é composta de feixes mais espessos de fibras colágenas. Ela apresenta um **plexo vascular** e se interdigita com a **hipoderme** subjacente. Frequentemente, contém **folículos pilosos, glândulas sebáceas** e **glândulas sudoríparas;** também pode haver **bulbos terminais de Krause** e **corpúsculos de Pacini**.

II. ANEXOS

A. Pelos

Os **pelos** se formam por invaginações **epiteliais** que crescem em direção à derme ou hipoderme. São formados por uma **haste** circundada por várias camadas concêntricas de bainhas de células. A extremidade do folículo piloso é dilatada, formando o **bulbo piloso**, composto de uma **papila** de tecido conjuntivo e da **raiz do pelo**. As camadas concêntricas do folículo são:

1. Bainha de tecido conjuntivo

2. Membrana vítrea

Uma membrana basal modificada.

3. Bainha externa da raiz

Composta de algumas camadas de células poliédricas e uma única camada de células colunares.

4. Bainha interna da raiz

Composta de três camadas: **camada de Henle, camada de Huxley** e **cutícula**. A bainha interna da raiz para no colo do folículo, local em que os ductos das glândulas sebáceas se abrem para o folículo piloso, formando um **lúmen** em que sua secreção é liberada.

5. Cutícula do pelo

Composta de células intensamente queratinizadas superpostas entre si.

6. Córtex

O eixo principal do pelo, composto de células intensamente queratinizadas.

7. Medula

Região central do eixo, cujas células contêm queratina mole.

B. Glândulas sebáceas

As **glândulas sebáceas** têm o formato de sáculos associados aos folículos pilosos; são **glândulas alveolares ramificadas holócrinas**, que produzem uma **secreção lipídica**. A secreção é liberada no colo do folículo piloso por **ductos** curtos e largos. As **células basais**, localizadas na periferia do **sáculo**, continuamente recompõem as glândulas sebáceas.

C. Músculo eretor de pelo

Os **músculos eretores de pelo** são feixes de células musculares lisas que se estendem do **folículo piloso para** a **camada papilar** da derme; eles abraçam as glândulas sebáceas. As contrações das fibras musculares elevam o pelo, dão o aspecto de "pele arrepiada", liberam calor e auxiliam na liberação da secreção da glândula sebácea para seu ducto.

D. Glândulas sudoríparas

1. Glândulas sudoríparas

Glândulas **tubulosas simples enoveladas**, cuja porção secretora é composta de um epitélio simples cuboide. É formado por **células escuras** e **células claras**, com **canalículos intercelulares** entre as células. **Células mioepiteliais** circundam a porção secretora.

2. Ductos

Compostos de um epitélio estratificado cuboide (duas camadas de células). As células do ducto são mais escuras e menores que as das porções secretoras; os ductos penetram a base das cristas epidérmicas para liberar o suor para o meio externo.

E. Unha

A **placa córnea (placa ungueal**) repousa sobre a **matriz ungueal**. É circundada lateralmente pelas **paredes ungueais**, cujas bases formam os **sulcos ungueais laterais**. O **eponíquio** (cutícula) se situa sobre a placa ungueal; o **hiponíquio** fica abaixo da margem livre da placa ungueal. A parte posterior da placa ungueal (oposta à borda livre) é a **raiz da unha**, que está sobre a **matriz**, a área responsável pelo crescimento da unha.



12 Sistema Respiratório

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 12.1 Porção condutora do sistema respiratório
Ilustração 12.2 Porção respiratória do sistema respiratório

Tabelas

Tabela 12.1 Tabela de resumo do sistema respiratório
Tabela 12.2 Componentes da barreira hematoaérea

Pranchas

Prancha 12.1 Mucosa olfatória, laringe
Figura 1 Área olfatória. Humano
Figura 2 Epitélio olfatório. Humano
Figura 3 Glândula intraepitelial. Humano
Figura 4 Laringe. Secção longitudinal. Humano
Prancha 12.2 Traqueia
Figura 1 Traqueia. Secção longitudinal
Figura 2 Traqueia. Secção longitudinal
Figura 3 Traqueia. Secção longitudinal
Prancha 12.3 Epitélio respiratório e cílios, microscopia eletrônica
Figura 1 Epitélio da traqueia
Prancha 12.4 Brônquios, bronquíolos

Figura 1	Pulmão
Figura 2	Pulmão. Brônquio intrapulmonar
Figura 3	Pulmão. Bronquíolo
Figura 4	Pulmão. Bronquíolos terminais
Prancha 12.5	Tecido pulmonar
Figura 1	Pulmão. Bronquíolo respiratório
Figura 2	Pulmão. Ducto alveolar
Figura 3	Pulmão. Septo interalveolar
Figura 4	Pulmão. Macrófagos alveolares
Prancha 12.6	Barreira hematoaérea, microscopia eletrônica
Figura 1	Barreira hematoaérea

O sistema respiratório atua na troca de dióxido de carbono pelo oxigênio, o qual é então distribuído para todos os tecidos do corpo. Para realizar essa tarefa, o ar deve ser trazido para a região do sistema respiratório na qual são feitas as trocas de gases. O sistema respiratório é constituído de duas partes:

- **A porção condutora**
- **A porção respiratória.**

Alguns dos ductos mais calibrosos da porção condutora são extrapulmonares, enquanto seus componentes menos calibrosos são intrapulmonares. As porções respiratórias são completamente intrapulmonares. Os diâmetros do lúmen de vários ductos podem ser modificados durante os movimentos respiratórios por células musculares lisas em sua parede (Tabela 12.1).

Porção condutora do sistema respiratório

A região extrapulmonar da porção condutora consiste em cavidades nasais, faringe, laringe, traqueia e brônquios. A região intrapulmonar compreende os brônquios intrapulmonares, bronquíolos e bronquíolos terminais (Ilustração 12.1).

Ductos extrapulmonares

A mucosa dos ductos extrapulmonares modifica o ar inspirado ao umidificar, limpar e ajustar sua temperatura e é composta de:

- **Epitélio pseudoestratificado colunar ciliado** (epitélio respiratório) com numerosas **células caliciformes**
- **Tecido conjuntivo** subjacente contendo muitas **glândulas seromucosas**.

A modulação da temperatura do ar inspirado é feita principalmente na **cavidade nasal** graças à rica vascularização do tecido conjuntivo situado abaixo do seu epitélio respiratório.

Cavidade nasal e olfação

Parte da área da mucosa da cavidade nasal é modificada para atuar na **olfação**, área chamada de **mucosa olfatória**. As glândulas na lâmina própria desta região, conhecidas como **glândulas de Bowman**, produzem uma secreção mucosa líquida que dissolve substâncias odoríferas. As **células olfatórias**, pertencentes ao epitélio olfatório pseudoestratificado colunar, respondem a esses estímulos sensoriais; tais células são **neurônios bipolares**, cujas terminações receptoras são modificadas: **cílios** imóveis se originam de uma **vesícula olfatória** dilatada e se espalham sobre o muco que recobre o epitélio. O axônio de cada célula olfatória surge da extremidade basal da célula, passa pela placa crivosa (ou cribriforme) no teto da cavidade nasal para entrar no assoalho da cavidade craniana e estabelecer sinapse com as **células mitrais** do **bulbo olfatório**. Cada célula olfatória vive por aproximadamente 4 meses.

As **proteínas de ligação de moléculas odoríferas** (proteínas integrais de membrana que são receptores de odores) estão na membrana plasmática dos cílios; são sensíveis a moléculas de grupos específicos de odores, sendo cada uma conhecida como um **odorante**.

Quando um odorante se liga ao seu receptor correspondente, há ativação da enzima **adenilato ciclase**, levando à formação de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), que, por sua vez, facilita a abertura dos canais iônicos.

A abertura do canal iônico resulta em um fluxo de íons para dentro da célula, com subsequente **despolarização** da membrana plasmática, o que **excita** a célula olfatória.

Os potenciais de ação produzidos pela despolarização das células olfatórias são transmitidos, por meio de sinapses, até as células mitrais dos bulbos olfatórios.

Os axônios das células mitrais formam o sistema olfatório, que transmite sinais para a amígdala do tronco cerebral.

O odorante deve cumprir pelo menos duas exigências: ser **volátil** e ser **solúvel em água** e **solúvel em lipídios**, de modo que ele possa:

- Entrar na cavidade nasal (volatilidade)
- Penetrar na mucosa (solubilidade em água).

  Ter acesso à membrana fosfolipídica (solubilidade em lipídios).

Além das células olfatórias, dois outros tipos de células compõem o epitélio olfatório, as células de sustentação (células de suporte) e as células basais. As **células de sustentação** não têm função sensorial, mas produzem um pigmento marrom-amarelado responsável pela coloração da mucosa olfatória; além disso, elas isolam e sustentam as células olfatórias. As **células basais** são pequenas células escuras que repousam na membrana basal e provavelmente se dividem para formar as células de sustentação, olfatórias e mais células basais.

Os **axônios** das **células olfatórias** se reúnem em pequenos feixes nervosos que passam pela placa crivosa do osso etmoide, constituindo o **primeiro nervo craniano**, o **nervo olfatório**. Deve-se observar que os corpos celulares deste nervo estão localizados em uma região vulnerável: o epitélio que reveste a cavidade nasal.

Laringe e traqueia

A porção condutora do sistema respiratório é sustentada por uma estrutura de osso e/ou cartilagem, importantes para manter aberto o lúmen, cujo diâmetro é regulado por músculo liso existente nas suas paredes.

A **laringe** é importante para a fonação e para evitar que alimentos, líquidos e outros objetos estranhos entrem no lúmen da porção condutora.

Tabela 12.1 • Tabela de resumo do sistema respiratório.

Órgão/região	Região	Suporte estrutural	Glândulas	Epitélio	Cílios	Células caliciformes	Caracterísi especiais
Cavidade nasal	Vestibular	Cartilagem hialina	Sebáceas e sudoríparas	Estratificado pavimentoso queratinizado	Ausentes	Ausentes	Vibrissas
	Respiratória	Osso e cartilagem hialina	Seromucosas	Pseudoestratificado colunar ciliado	Sim	Sim	Grande plexo veno
	Olfatória	Conchas nasais (ósseas)	Glândulas de Bowman	Pseudoestratificado colunar ciliado	Sim	Ausentes	Células basais, de sustentação, o e fibras nervos
Faringe	Nasofaringe	Músculo	Seromucosas	Pseudoestratificado colunar ciliado	Sim	Sim	Tonsila faríngea, t auditiva
	Orofaringe	Músculo	Seromucosas	Estratificado pavimentoso não queratinizado	Ausentes	Ausentes	Tonsilas palatinas
Laringe		Cartilagem hialina e elástica	Mucosas e seromucosas	Estratificado pavimentoso não queratinizado e pseudoestratificado colunar ciliado	Sim	Sim	Cordas vocais, epi alguns botões gustativos
Traqueia e brônquios extrapulmonares (primários)		Anéis de cartilagem hialina em formato de C	Mucosas e seromucosas	Pseudoestratificado colunar ciliado	Sim	Sim	Músculo traqueal, elástica
Ductos intrapulmonares	Brônquios secundários	Placas de cartilagem hialina	Seromucosas	Pseudoestratificado colunar ciliado	Sim	Sim	Duas faixas helicoi músculo liso

	Bronquíolos	Músculo liso	Ausentes	Simples colunar a simples cuboide	Sim	Apenas nos maiores	Células de Clara
	Bronquíolos terminais	Músculo liso	Ausentes	Cuboide simples	Alguns	Ausentes	< 0,5 mm de diâm células de Clara
Porção respiratória	Bronquíolos respiratórios	Pequena quantidade de músculo liso	Ausentes	Simples cuboide e simples pavimentoso	Alguns	Ausentes	Alvéolos se abrind suas paredes
	Ducto alveolar	Ausente	Ausentes	Simples pavimentoso	Ausentes	Ausentes	Alvéolos se abrind suas paredes, pneumócitos ti II, macrófagos alveolares
	Alvéolo	Tecido conjuntivo	Ausentes	Simples pavimentoso	Ausentes	Ausentes	Pneumócitos tipos macrófagos alv

Ela é composta de três cartilagens pares e três ímpares, vários músculos extrínsecos e intrínsecos e diversos ligamentos. As ações desses músculos nas cartilagens e nos ligamentos modulam a tensão e o posicionamento das cordas vocais, o que possibilita as variações da altura do som a ser produzido. O lúmen da **laringe** é subdividido em três compartimentos: **vestíbulo, ventrículo** e **espaço infraglótico (ou cavidade infraglótica)**.

A **traqueia**, cujo lúmen é contínuo com o do espaço infraglótico, é suportada por 15 a 20 **anéis** em formato da letra **C**, constituídos de **cartilagem hialina**. A traqueia apresenta três camadas: mucosa, submucosa e adventícia. A camada adventícia abriga os anéis cartilaginosos abertos na face posterior do órgão; os braços do C estão conectados por músculo liso, o **músculo traqueal**. A contração do músculo reduz o lúmen da traqueia, aumentando assim a velocidade do fluxo de ar.

O lúmen da traqueia é revestido por epitélio pseudoestratificado colunar ciliado, também chamado epitélio respiratório, o qual é composto de vários tipos de células: células caliciformes, células ciliadas, células basais, células em escova, células serosas e células produtoras de hormônio pertencentes ao sistema neuroendócrino difuso (DNES).

- As **células caliciformes** constituem cerca de 30% das células epiteliais; são glândulas unicelulares que produzem **mucinogênio**, uma substância liberada na superfície epitelial úmida e que é hidratada para formar a **mucina**. Quando substâncias localizadas no lúmen traqueal se misturam com a mucina, esse material viscoso passa a ser chamado **muco**
- As **células ciliadas** compõem também cerca de 30% da população de células do epitélio respiratório; são células altas, ciliadas, cujos cílios varrem o muco no sentido da laringe
- As **células basais** constituem também aproximadamente 30% da população de células epiteliais; são células com atividade mitótica que atuam na substituição do revestimento epitelial da traqueia
- As **células em escova** formam apenas 3% da população de células do epitélio respiratório; em seu citoplasma, apresentam pequenos grânulos contendo mucinogênio e longas microvilosidades que

alcançam o lúmen da traqueia. Possivelmente, as células em escova desempenham funções neurossensoriais ou, talvez, sejam células caliciformes mortas que liberaram seu mucinogênio

- As **células serosas** são células altas, colunares, cujo citoplasma abriga pequenas vesículas que contêm uma secreção serosa, que ainda não apresenta função conhecida; correspondem a 3% da população de células epiteliais
- As **células do sistema neuroendócrino difuso** constituem 3 a 4% da população de células epiteliais e produzem hormônios polipeptídicos armazenados em pequenos grânulos localizados na região basal de seu citoplasma. Uma vez liberados, esses hormônios podem agir no local (secreção parácrina) ou a distância (secreção endócrina), a fim de regular funções respiratórias. Fibras nervosas frequentemente estabelecem contato com muitas dessas células, para formar estruturas, conhecidas como **corpos neuroepiteliais pulmonares**, os quais monitoram os níveis de O_2 e CO_2 locais e podem alertar o centro respiratório do cérebro para regular a respiração.

A traqueia se ramifica em dois brônquios primários que se dirigem aos pulmões direito e esquerdo.

Região intrapulmonar

A **região intrapulmonar** da porção condutora se inicia pelos **brônquios intrapulmonares** (brônquios secundários), cujas paredes são suportadas por placas irregulares de cartilagem hialina.

Cada brônquio intrapulmonar dá origem a muitos **bronquíolos**, tubos de diâmetro decrescente que não dispõem de um esqueleto cartilaginoso para suporte.

O revestimento epitelial dos bronquíolos maiores é ciliado com algumas células caliciformes, mas as células dos bronquíolos menores são colunares simples, cujas células caliciformes são substituídas por **células de Clara**. Além disso, a espessura das suas paredes também se reduz, acompanhando o diâmetro do lúmen.

O último trecho da porção condutora é representado pelos **bronquíolos terminais**, nos quais a espessura e a complexidade da mucosa são ainda mais simplificadas. A parede dessas vias respiratórias não contém cartilagem. A abertura do seu lúmen é mantida por fibras elásticas que partem da sua periferia e se entrelaçam com fibras elásticas ancoradas em estruturas próximas.

Porção respiratória do sistema respiratório

A porção respiratória do sistema respiratório se inicia em ramificações dos bronquíolos terminais, chamados **bronquíolos respiratórios** (Ilustração 12.2)

- A estrutura dos bronquíolos respiratórios é muito semelhante à dos bronquíolos terminais. Uma grande diferença, no entanto, é o fato que há múltiplas expansões em formato de pequenas bolsas que se abrem em suas paredes perfuradas. Essas bolsas são os **alvéolos pulmonares**, estruturas cujas finas paredes possibilitam as trocas gasosas

- Os bronquíolos respiratórios continuam em condutos denominados **ductos alveolares;** cada ducto alveolar termina em uma região expandida chamada **saco alveolar**, e cada um desses sacos alveolares é composto de vários alvéolos. O epitélio dos sacos alveolares e dos alvéolos é composto de dois tipos de células:
  - **Pneumócitos tipo I** muito delgados, que formam a maior parte do revestimento do alvéolo e do saco alveolar
  - **Pneumócitos tipo II**, que são células produtoras de uma substância **surfactante**, um fosfolipídio que reduz a tensão superficial da superfície alveolar.

Uma rede capilar extremamente rica está associada à porção respiratória dos pulmões; esta deriva das artérias pulmonares e é drenada pelas veias pulmonares.

Os **capilares** revestem a parede de cada alvéolo. Suas células endoteliais são contínuas (não fenestradas), muito delgadas e muito próximas dos pneumócitos tipo I.

Em muitas áreas, as lâminas basais dos pneumócitos tipo I e das células endoteliais se fundem em uma única lâmina basal, formando uma **barreira hematoaérea** muito reduzida, facilitando assim as trocas de gases (Tabela 12.2).

Como o pulmão contém cerca de 300 milhões de alvéolos, cuja superfície total é de aproximadamente 75 m^2, esses pequenos espaços se comprimem uns contra os outros, separados por paredes de espessuras variadas, chamadas **septos interalveolares**. Eventualmente, tais septos apresentam **poros alveolares**, pelos quais o ar pode passar entre os alvéolos.

Os septos mais espessos podem conter componentes de tecido conjuntivo organizados em lâminas tão delgadas como um capilar acompanhado de sua lâmina basal auxiliar ou, caso sejam mais espessas, podem ter fibras colágenas e elásticas, assim como fibras musculares lisas e células do tecido conjuntivo.

Macrófagos conhecidos como **macrófagos alveolares** ou **células da poeira** são observados com frequência nos septos interalveolares. Os macrófagos alveolares são derivados dos **monócitos** e entram nos pulmões pela corrente sanguínea. Nos septos, eles amadurecem e se tornam células fagocitárias extremamente eficientes. Acredita-se que os macrófagos alveolares sejam a célula mais numerosa dentre as células do pulmão, mesmo considerando que 50 milhões desses macrófagos sejam eliminados dos pulmões por dia.

Embora não se saiba se eles migram ativamente para os bronquíolos ou os alcancem pelo fluido intra-alveolar, sabe-se que são transportados a partir dos bronquíolos para a faringe pelo movimento ciliar do epitélio respiratório. Após alcançar a faringe, são expectorados ou engolidos.

Mecanismo de trocas gasosas

Para analisar o mecanismo de trocas gasosas, veja a Ilustração 12.2.

As pressões parciais de O_2 e CO_2 são responsáveis pela captação ou liberação desses gases pelos eritrócitos localizados na corrente sanguínea. Em seu metabolismo, as células do organismo

convertem O_2 em CO_2 e, devido a isso, a pressão parcial de CO_2 é elevada nos tecidos. A cada minuto, aproximadamente 200 mℓ desse gás entram na corrente sanguínea e são transportados da seguinte maneira:

- 20 mℓ se dissolvem no plasma
- 40 mℓ se ligam com a porção de globina da hemoglobina
- 140 mℓ são captados pelos eritrócitos, permanecendo no seu citosol
  - No citosol, a **anidrase carbônica** catalisa a formação de $\mathbf{H_2CO_3}$ a partir de água e $\mathbf{CO_2}$
  - H_2CO_3 se dissocia para formar **H+** e $\mathbf{HCO_3^-}$
    - $\mathbf{HCO_3^-}$ difunde para fora do citosol (para o plasma)
    - Em troca, $\mathbf{Cl^-}$ entra no citosol do eritrócito a partir do plasma.

O inverso ocorre nos alvéolos pulmonares, em que $\mathbf{O_2}$ é captado pelo eritrócito e $\mathbf{CO_2}$ é liberado do seguinte modo:

- Os **íons** $\mathbf{HCO_3^-}$ entram no citosol do eritrócito a partir do plasma e, para manter a neutralidade elétrica, **íons** $\mathbf{Cl^-}$ deixam o seu citosol; portanto, ocorre outra **troca de cloreto**, mas no sentido contrário
- $\mathbf{HCO_3^-}$ se liga a **íons H+** para formar $\mathbf{H_2CO_3}$
- $\mathbf{O_2}$ entra no citosol do eritrócito e se liga à **porção hemo** da hemoglobina
  - H_2CO_3, com a ajuda da enzima anidrase carbônica, forma $\mathbf{H_2O}$ e $\mathbf{CO_2}$
  - $\mathbf{CO_2}$ deixa o eritrócito, entra na corrente sanguínea, entra nos espaços aéreos dos alvéolos e é exalado.

Tabela 12.2 • Componentes da barreira hematoaérea.

Componente endotelial	Componente epitelial e pneumócito	Componente pneumócito
Célula endotelial delgada	Lâminas basais muito próximas ou fusionadas	Pneumócito I muito delgado Surfactante e revestimento líquido do alvéolo

Mecanismo de respiração

O processo de **inspiração** requer energia, de modo que ele depende da contração do **diafragma** e da elevação das **costelas**, aumentando o tamanho da **cavidade torácica**.

A **pleura visceral** adere à superfície dos pulmões e é separada da **pleura parietal** pela cavidade pleural, a qual aumenta de tamanho durante a inspiração, tendo sua pressão diminuída no seu interior.

Pela queda da pressão nas **cavidades pleurais**, a pressão no seu interior se torna menor que a pressão atmosférica no interior dos pulmões. Em consequência, entra ar nos pulmões (cujas **fibras**

elásticas são distendidas), e o volume da cavidade pleural é reduzido.

Diferentemente da inspiração, o processo de **expiração** não requer energia, visto que ele depende do **relaxamento** dos músculos responsáveis pela inspiração.

À medida que os músculos relaxam, o volume da caixa torácica diminui; isso aumenta a pressão no interior do pulmão, que se torna maior que a pressão atmosférica. As **fibras elásticas** esticadas dos pulmões expandidos retornam para o seu **comprimento de repouso;** essas duas forças direcionam o ar para fora dos pulmões.



Considerações clínicas

Doença da membrana hialina

A doença da membrana hialina é observada frequentemente em bebês prematuros que não têm quantidade adequada de surfactante pulmonar. Esta doença é caracterizada por **dificuldade de respiração**, pois a alta tensão superficial na superfície alveolar, causada por níveis inadequados de surfactante, dificulta a expansão dos alvéolos. A administração de glicocorticoides antes do nascimento pode induzir a síntese do surfactante, evitando o surgimento da doença.

Fibrose cística

Embora a fibrose cística (mucoviscidose) possa ser vista primariamente como uma doença dos pulmões, trata-se, na verdade, de uma doença hereditária que altera as secreções de várias glândulas, tais como fígado, pâncreas, glândulas salivares, glândulas sudoríparas e glândulas do sistema reprodutor. No caso dos pulmões, fígado, pâncreas e intestino, as secreções mucosas se tornam anormalmente viscosas. No sistema respiratório, com a progressão da doença, as paredes dos bronquíolos tornam-se espessas e porções do pulmão se tornam colabadas. No tipo mais comum de fibrose cística, os pacientes apresentam duas cópias defeituosas do gene, que codifica a proteína chamada **regulador de condutância transmembrana da fibrose cística** (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, **CTFC**). Em células normais, o CTFC está inserido na membrana celular e funciona como um canal para a saída de íons Cl^- da célula, provocando também a saída de água. A água dilui o muco acumulado fora da célula. O nível normal de viscosidade do muco existente no espaço intercelular ou no interior de um ducto possibilita que ele seja transportado. Em células mutantes, o CTFC defeituoso é destruído pelo sistema de proteassomos da célula ou então está inserido incorretamente na membrana celular, de modo que os íons Cl^- não saem da célula. Consequentemente, água não sai da célula e o muco se torna espesso e anormalmente viscoso, não sendo mais mobilizado. Os pequenos bronquíolos respiratórios e bronquíolos terminais, assim como os componentes mais calibrosos do sistema condutor do sistema respiratório, são obstruídos com o muco. Os pacientes apresentam respiração muito dificultada, infecções frequentes e morrem. Antes do advento dos antibióticos, a maioria das crianças com fibrose cística morria nos primeiros anos de vida; contudo, com o

tratamento atual, a sobrevida média é de 37 anos.

Enfisema

O enfisema é uma doença resultante da **destruição das paredes alveolares** com a subsequente formação de grandes sacos semelhantes a cistos e redução da superfície disponível para as trocas gasosas. O enfisema se caracteriza por **elasticidade diminuída** dos pulmões, que perdem a capacidade de reduzir adequadamente o seu volume durante a expiração. Ele está associado à exposição à **fumaça de cigarro** e a outras substâncias que inibem a a_1-antitripsina. Essa proteína normalmente protege os pulmões da ação da elastase, produzida pelos macrófagos alveolares. O **enfisema pan-acinar** é um tipo de enfisema caracterizado por lesão uniforme de bronquíolos respiratórios, ductos alveolares, sacos alveolares e alvéolos. Os septos alveolares são quase totalmente destruídos, e o tecido pulmonar adquire aparência rendilhada, eventualmente chamada de pulmão com aspecto de "algodão-doce".

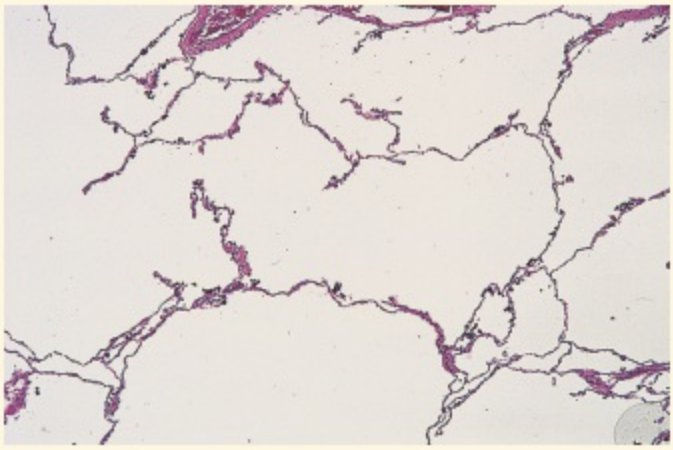


Imagem do pulmão de um paciente com enfisema pan-acinar. Observe os grandes espaços aéreos, a ausência de septos alveolares e o número diminuído de paredes alveolares. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008, p. 515.)

Asma brônquica

A asma brônquica é uma inflamação brônquica crônica com várias causas. Os brônquios se tornam parcial e reversivelmente obstruídos por espasmo das vias respiratórias (**broncoconstrição**), resposta inflamatória induzida por mastócitos e outras células, em resposta a alergênicos e/ou outros estímulos. Além disso, há produção excessiva de muco. Algumas das alterações mais características são a hipertrofia da musculatura lisa brônquica, assim como o aumento das glândulas mucosas de sua parede. Além disso, o epitélio deixa de ser pseudoestratificado ciliado e assume morfologia metaplásica escamosa, com aumento no número de células basais e caliciformes. A lâmina basal também se espessa e a submucosa fica edemaciada e infiltrada por eosinófilos e outros leucócitos. Os ataques de asma variam com os pacientes – em alguns, são quase imperceptíveis; enquanto em outros, a falta de ar é muito evidente e é acompanhada de respiração ruidosa. A maioria das pessoas que sofre de doença asmática usa nebulizadores com broncodilatadores, como albuterol, para aliviar o ataque.

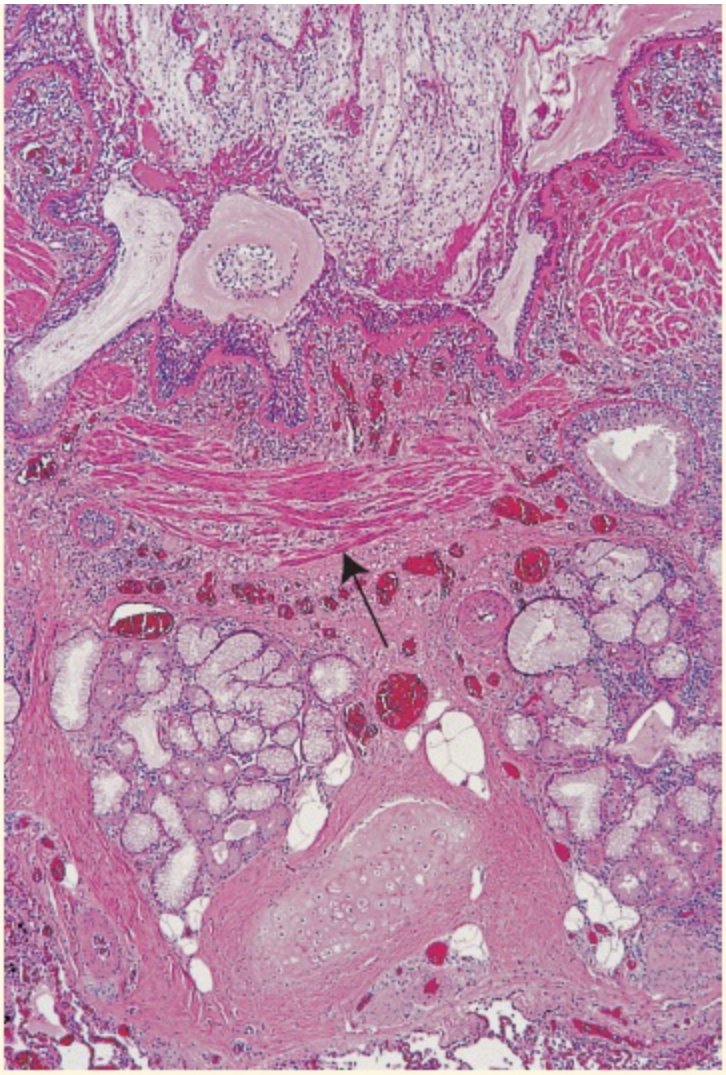


Imagem do pulmão de um paciente que faleceu de asma. Observe que o lúmen do brônquio está obstruído por um tampão mucoso. A *seta* indica a hiperplasia do músculo liso, característica dos casos avançados de asma. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008, p. 518.)

Pneumonia

A **pneumonia** é uma infecção potencialmente letal dos alvéolos e do tecido conjuntivo dos pulmões. Nos EUA, das 2 milhões de pessoas que contraem pneumonia anualmente, cerca de 40.000 a 70.000 morrem. A infecção é mais perigosa em pacientes imunocomprometidos e/ou que sofrem de doenças crônicas. Nos países em desenvolvimento, a pneumonia e a desidratação causada pela diarreia são as duas causas mais importantes de morte. Existem numerosos tipos de pneumonias conforme os agentes causadores – bactérias, vírus ou fungos –, e o organismo patogênico pode ser inalado pelos pulmões ou entrar neles por meio do sistema circulatório. As principais marcas diagnósticas da pneumonia são tosse produtiva, febre, calafrios, respiração superficial, sons estridentes à ausculta e a existência de focos nos pulmões, observados em radiografias do tórax.

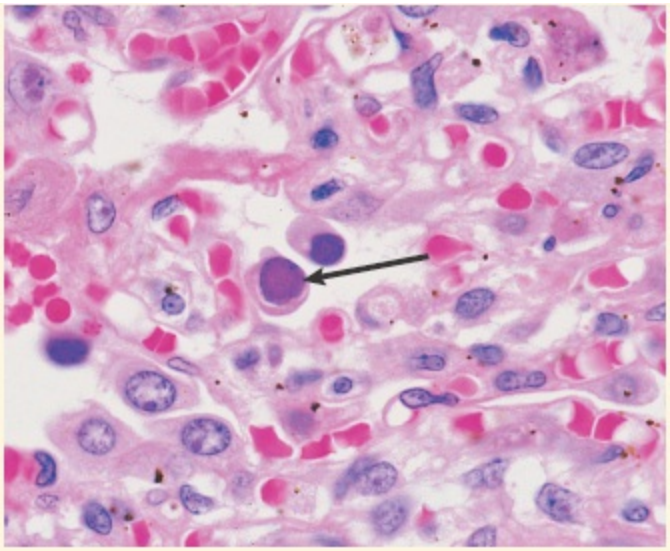


Imagem do pulmão de um paciente com pneumonia por adenovírus. Observe que o lúmen dos alvéolos abriga células com inclusões nucleares basófilas (*seta*). Estas células e são caracterizadas por margem fina de citoplasma circundando o núcleo que abriga a inclusão basófila. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008, p. 502.)

Ilustração 12.1 • Porção condutora do sistema respiratório

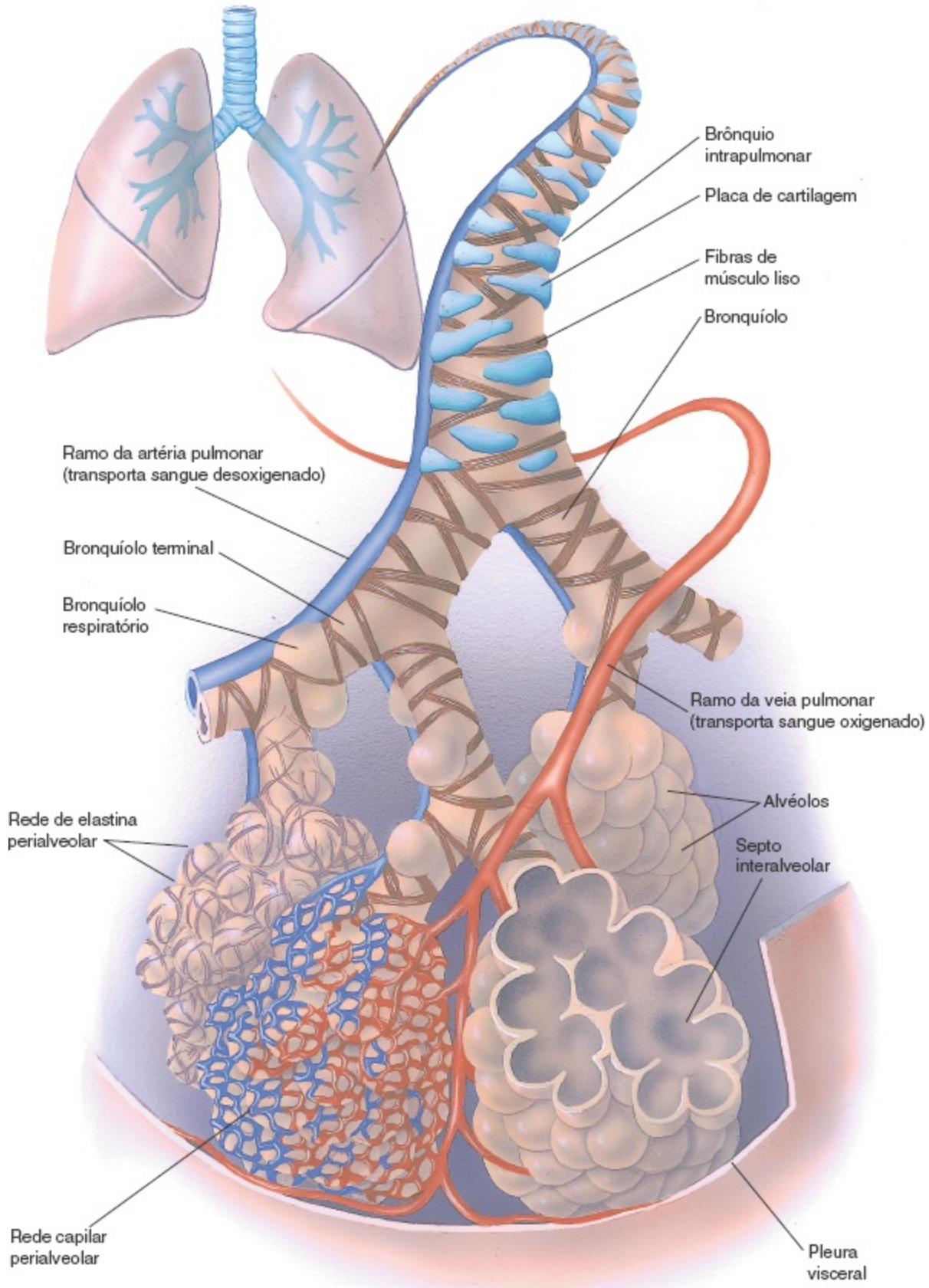
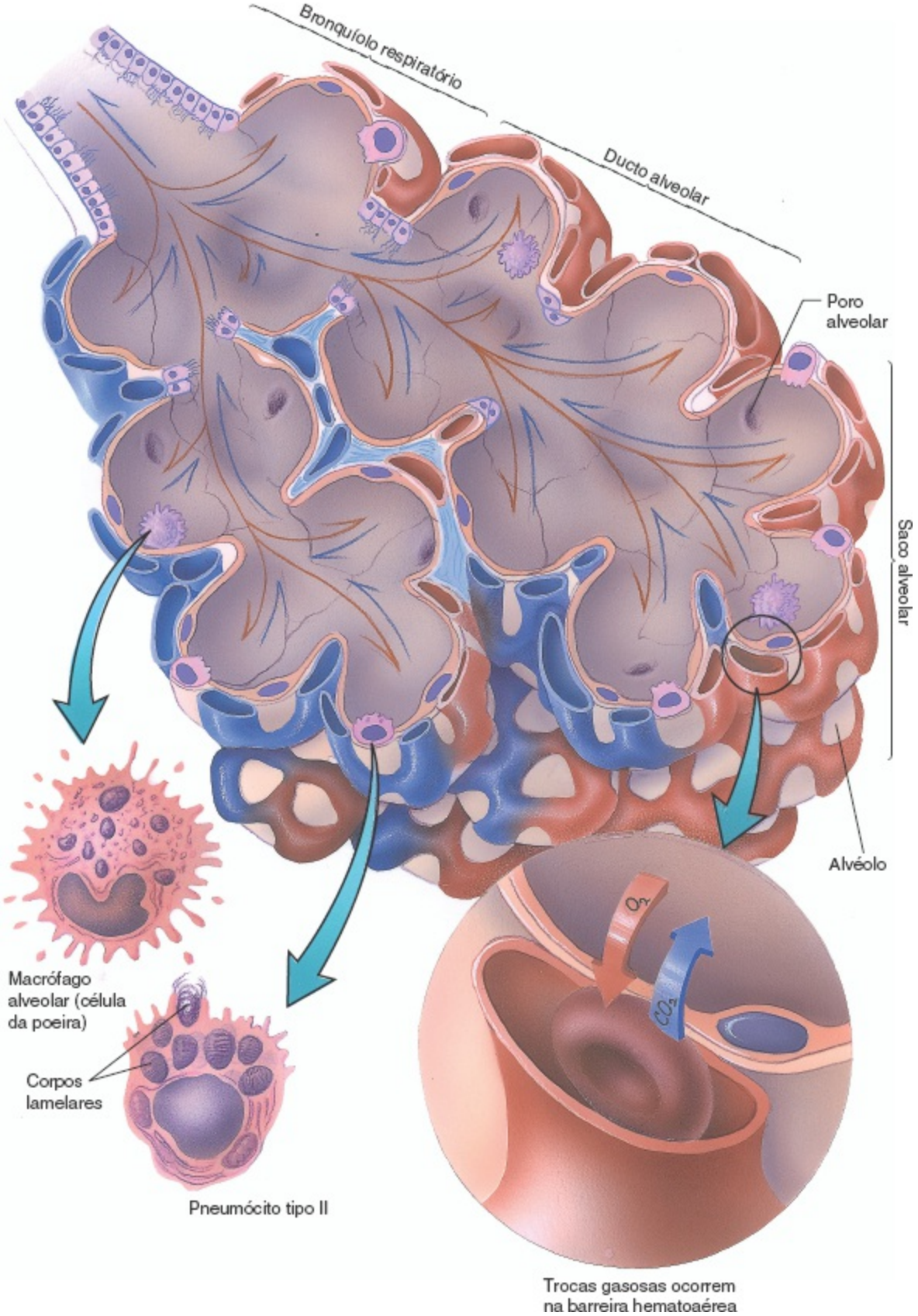


Ilustração 12.2 • Porção respiratório do sistema respiratório



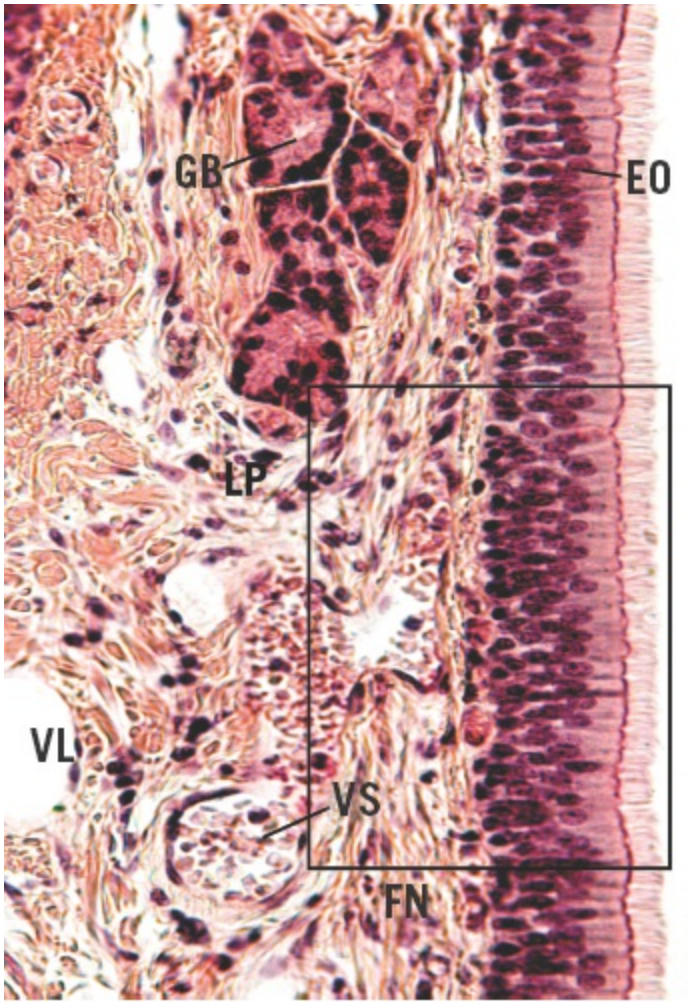


Figura 1 Área olfatória. Humano. Secção de parafina. 270x.

A mucosa olfatória da cavidade nasal é composta de um espesso **epitélio olfatório** (EO) e de uma **lâmina própria** (LP) ricamente dotada de **vasos sanguíneos** (VS), **vasos linfáticos** (VL) e **fibras nervosas** (FN), geralmente organizadas em feixes. A lâmina própria contém as **glândulas de Bowman** (GB), que produzem um muco aquoso, liberado para a superfície ciliada por meio de curtos ductos. A *área em destaque* é apresentada em uma ampliação na Figura 2.

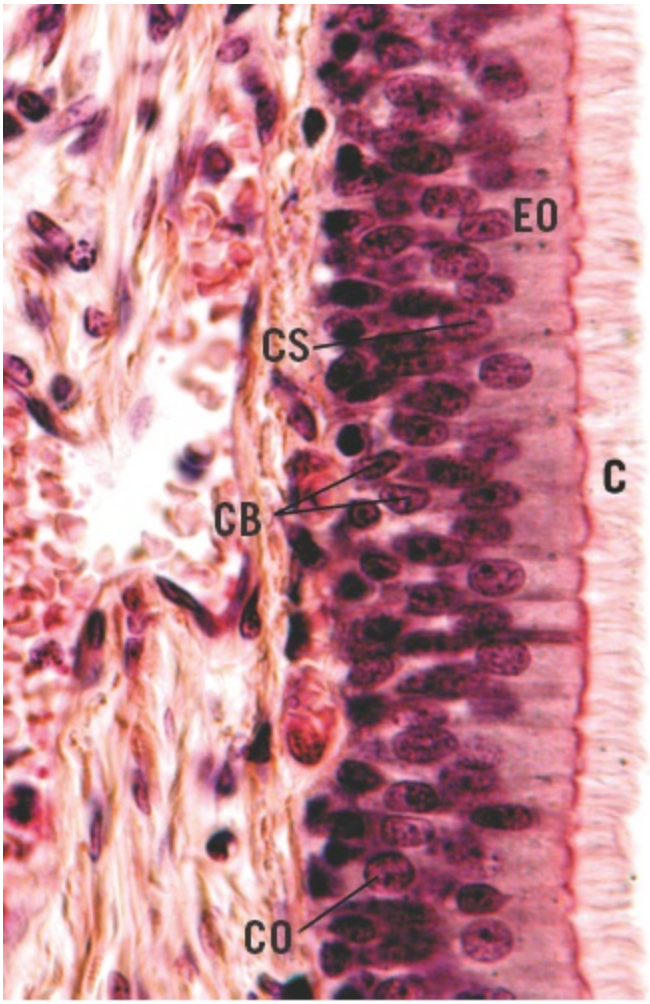


Figura 2 Epitélio olfatório. Humano. Secção de parafina. 540x.

Esta imagem é uma ampliação da *área em destaque* na figura anterior. O **epitélio olfatório** (EO) é pseudoestratificado colunar ciliado, cujos **cílios** (C) são muito evidentes. Embora o tecido corado com hematoxilina e eosina não possibilite a identificação precisa dos vários tipos celulares, a posição dos núcleos torna possível a tentativa de sua identificação. As **células basais** (CB) são curtas e seus núcleos estão próximos à membrana basal; os núcleos das **células olfatórias** (CO) são centrais, enquanto os núcleos das **células de sustentação** (CS) ficam próximos ao ápice da célula.

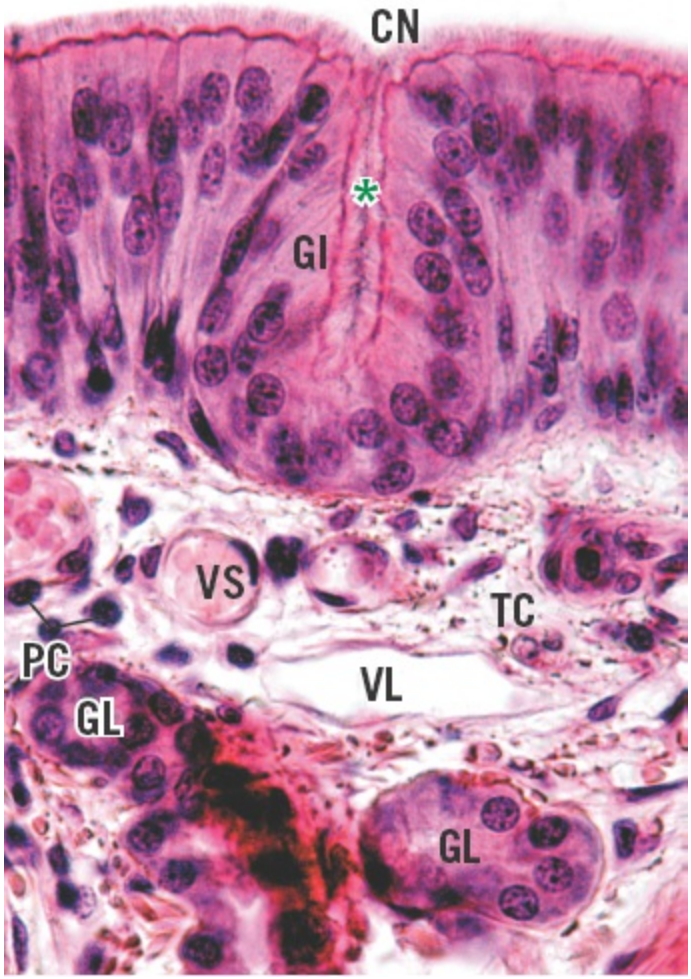


Figura 3 **Glândula intraepitelial. Humano. Secção de parafina. 540x.**

O epitélio da cavidade nasal apresenta ocasionalmente pequenas **glândulas intraepiteliais** (GI). Observe que essas estruturas estão claramente delimitadas pelo epitélio circundante. O produto de secreção é liberado para o delgado espaço (*asterisco*), que é contínuo com a **cavidade nasal** (CN); o **tecido conjuntivo** (TC) subepitelial é ricamente suprido por **vasos sanguíneos** (VS) e **vasos linfáticos** (VL). Observe os **plasmócitos** (PC), frequentes no tecido conjuntivo subepitelial do sistema respiratório; este tecido também contém **glândulas** (GL).

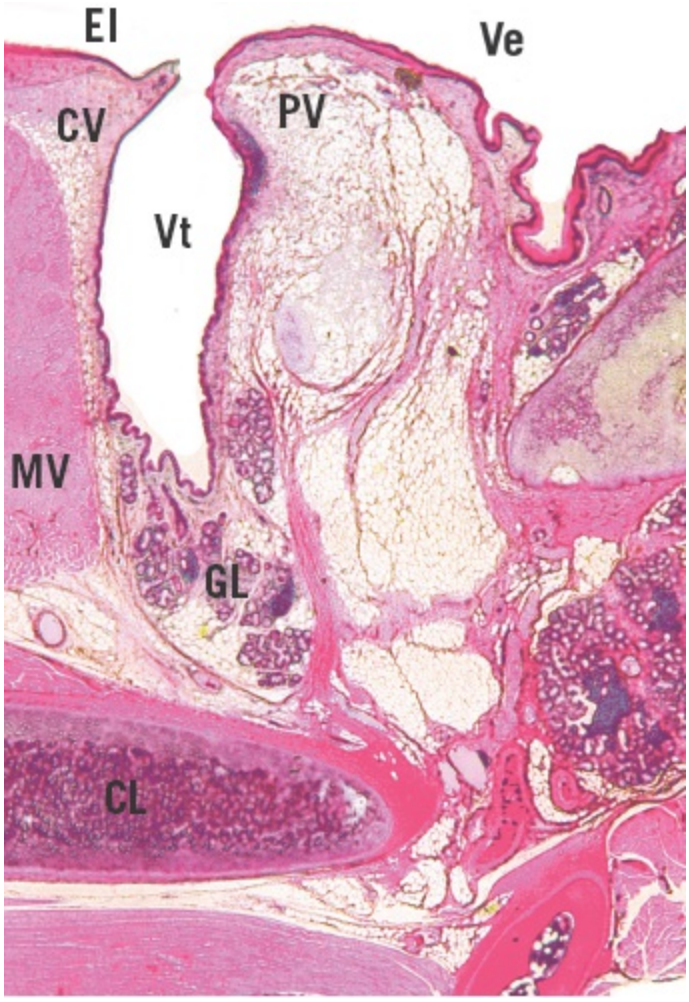


Figura 4 Laringe. Secção longitudinal. Humano. Secção de parafina. 14x.

A metade direita da laringe está apresentada nesta fotomicrografia de pequeno aumento no nível do **ventrículo** (Vt), que é limitado superiormente pelas **pregas ventriculares** (falsas cordas vocais) (PV) e, inferiormente, pelas **cordas vocais** (CV). O espaço acima da prega ventricular é o início do **vestíbulo** (Ve) e o espaço abaixo da prega vocal é o início do **espaço infraglótico** (EI). O **músculo vocal** (MV) controla o ligamento vocal localizado na prega vocal; ácinos de **glândulas** (GL) mucosas e seromucosas estão espalhados por todo o tecido conjuntivo subepitelial. **Cartilagens laríngeas** (CL) são facilmente visualizadas.

Legenda	
C	Cílios
CB	Células basais
CL	Cartilagens laríngeas
CN	Cavidade nasal
CO	Células olfatórias
CV	Cordas vocais
EI	Espaço infraglótico
EO	Epitélio olfatório

FN	Fibras nervosas
GB	Glândulas de Bowman
GI	Glândulas intraepiteliais
GL	Glândulas
LP	Lâmina própria
MV	Músculo vocal
PC	Plasmócitos
PV	Pregas ventriculares (falsas cordas vocais)
TC	Tecido conjuntivo
Ve	Vestíbulo
VL	Vaso linfático
VS	Vasos sanguíneos
Vt	Ventrículo

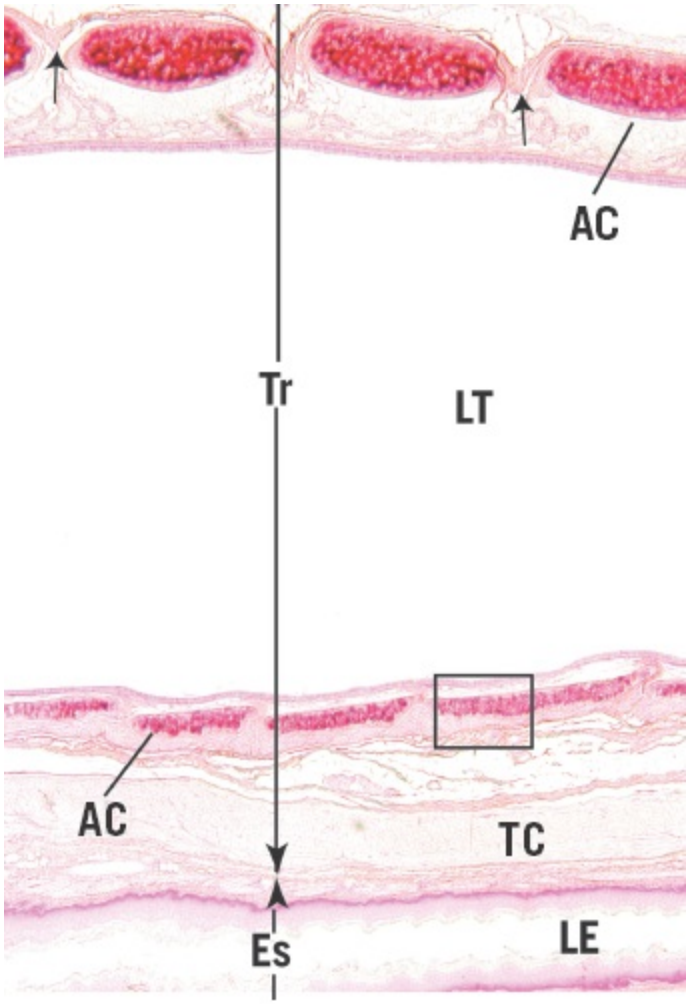


Figura 1 Traqueia. Secção longitudinal. Macaco. Secção de parafina. 20x.

Esta fotomicrografia de pequeno aumento apresenta uma secção longitudinal da **traqueia** (Tr) e do **esôfago** (Es). Observe que o **lúmen da traqueia** (LT) se mantém aberto graças aos **anéis** cartilaginosos descontínuos e **em formato de C** (AC), que participam de sua parede. Os anéis são mais espessos na sua porção anterior e são separados entre si por tecido conjuntivo denso (setas), que continua com o pericôndrio das cartilagens. A camada adventícia da traqueia adere ao esôfago por meio de um **tecido conjuntivo** (TC) frouxo, que frequentemente contém tecido adiposo. Observe que o **lúmen do esôfago** (LE) está colapsado. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 3.

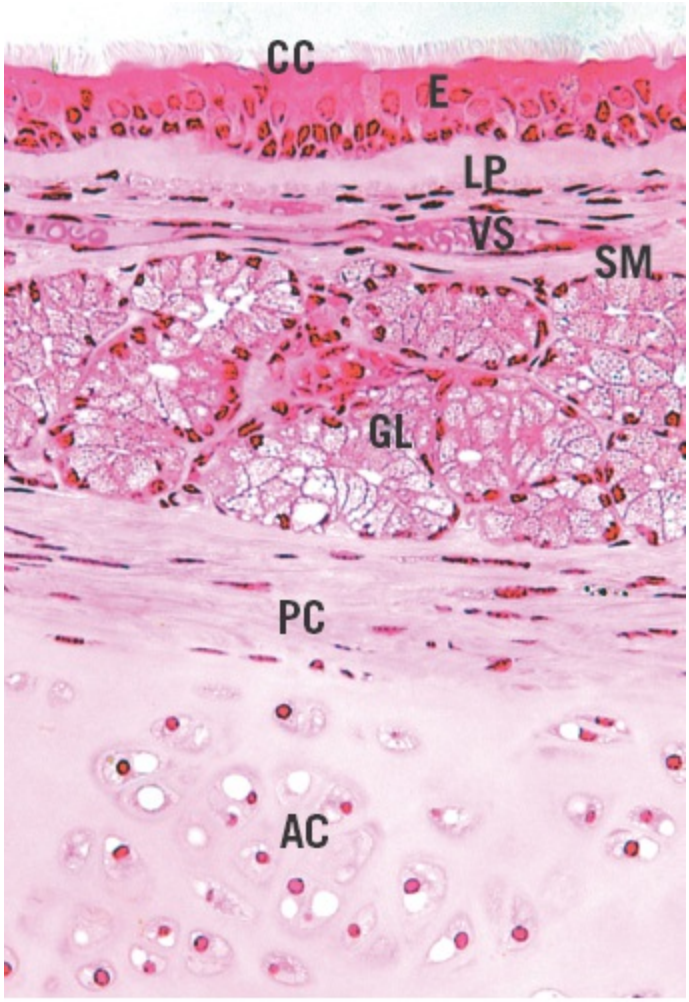


Figura 2 Traqueia. Secção longitudinal. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

A traqueia é revestida por um **epitélio** (E) pseudoestratificado colunar ciliado, que contém numerosas **células caliciformes** (CC), as quais ativamente produzem uma secreção mucosa. **A lâmina própria** (LP) é relativamente fina, enquanto a **submucosa** (SM) é espessa e contém **glândulas mucosas** e **seromucosas** (GL), cuja secreção é liberada para a superfície por ductos que atravessam a lâmina própria. O **pericôndrio** (PC) dos **anéis em formato de C** (AC) de cartilagem hialina se une ao tecido conjuntivo submucoso. Observe uma secção longitudinal de um **vaso sanguíneo** (VS) indicativo da existência de rico suprimento vascular.

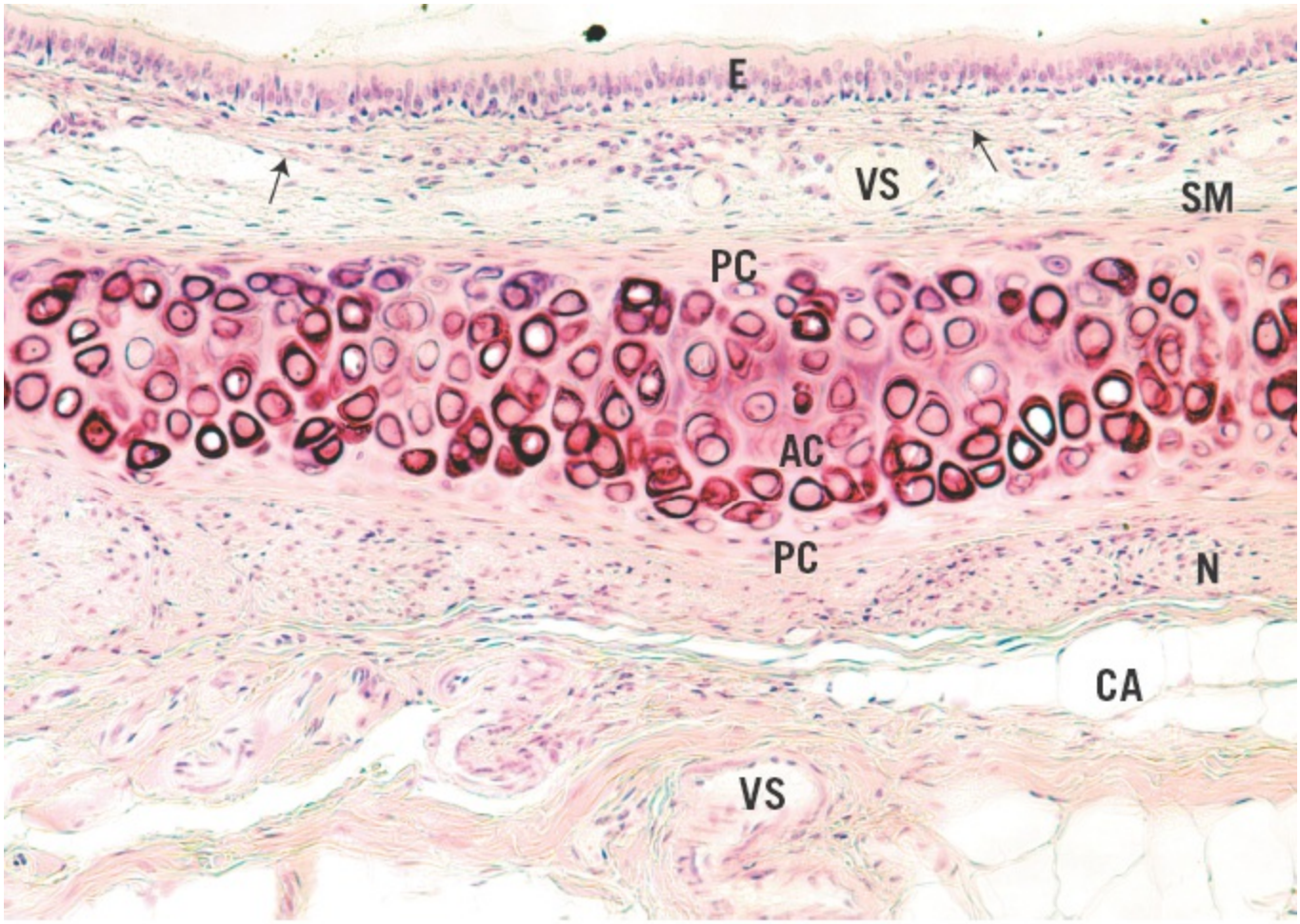
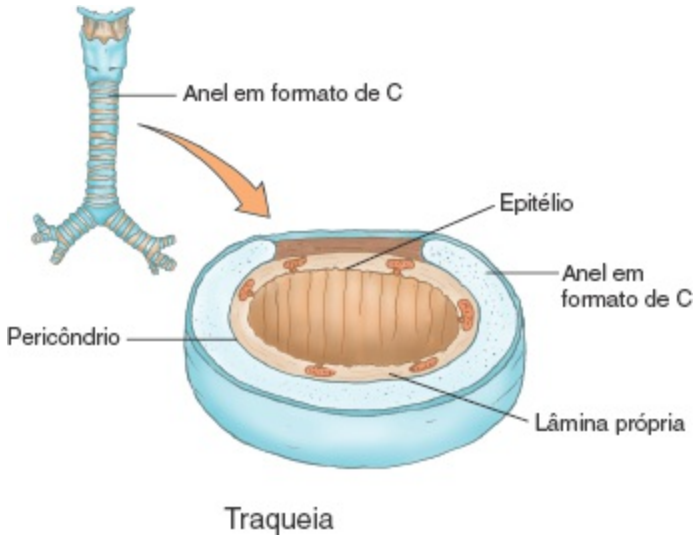


Figura 3 Traqueia. Secção longitudinal. Macaco. Secção de parafina. 200x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 1. O **epitélio** (E) pseudoestratificado colunar ciliado repousa sobre a membrana basal, que o separa da lâmina própria subjacente. A região externa (periférica) da lâmina própria é demarcada por uma lamina elástica (*setas*), abaixo da qual está a **submucosa** (SM), contendo um rico **suprimento vascular** (VS). O **anel em formato de C** (AC), com seu **pericôndrio** (PC), é a camada mais expressiva da parede traqueal. A adventícia da traqueia, que inclui o anel em formato de C, é composta de tecido conjuntivo frouxo, abrigando algumas **células adiposas** (CA), **nervos** (N) e **vasos sanguíneos** (VS). Os feixes de fibras colágenas da adventícia prendem a traqueia às estruturas adjacentes.



Legenda	
AC	Anel em formato de C

CA	Células adiposas
CC	Células caliciformes
E	Epitélio
Es	Esôfago
GL	Glândulas
LE	Lúmen do esôfago
LP	Lâmina própria
LT	Lúmen da traqueia
N	Nervos
PC	Pericôndrio
SM	Submucosa
TC	Tecido conjuntivo
Tr	Traqueia
VS	Vasos sanguíneos

Prancha 12.3 • Epitélio respiratório e cílios, microscopia eletrônica

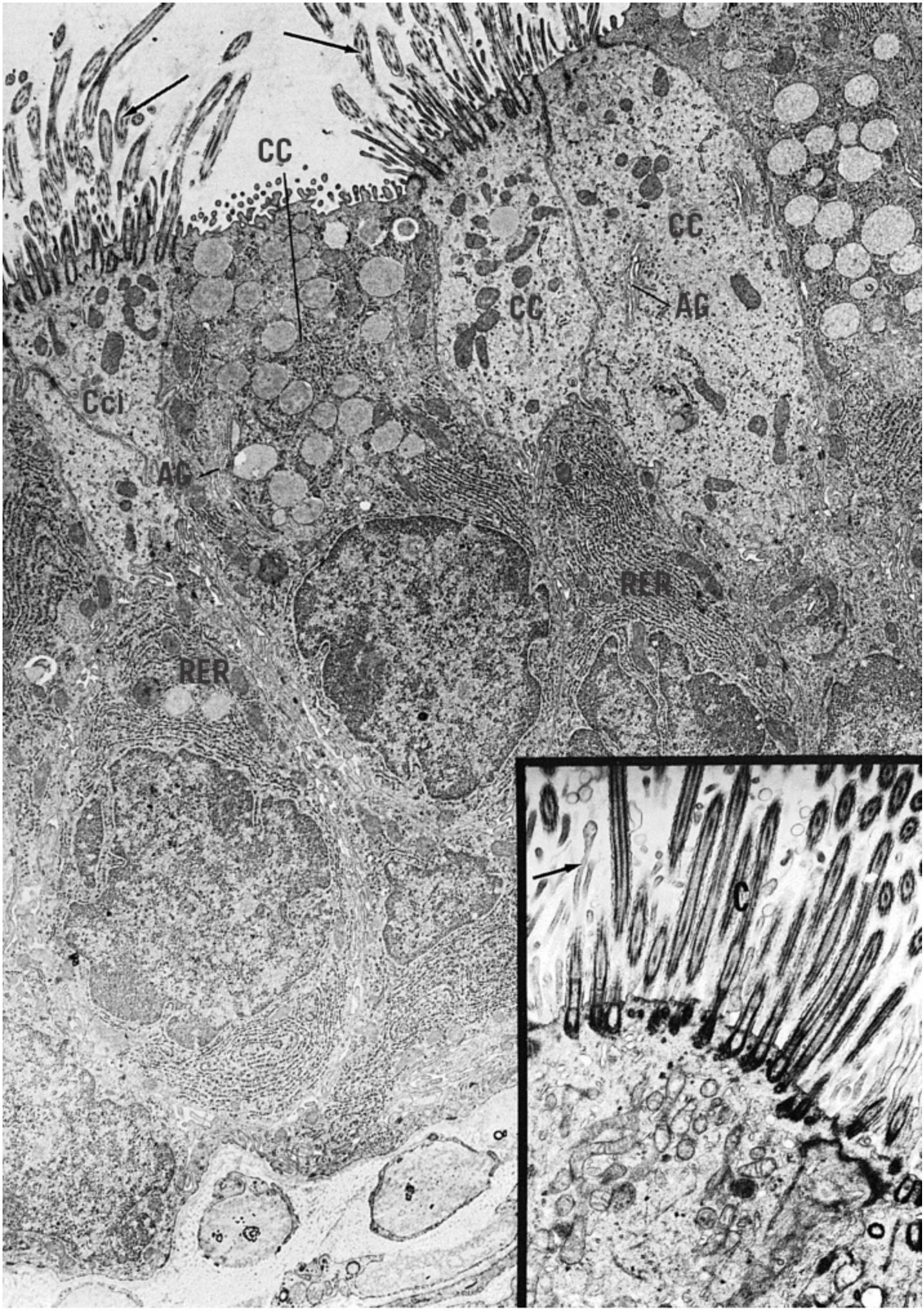

CC
CC
CC
AG
Cci
AG
RER
RER
C

Figura 1 Epitélio da traqueia. Hamster. Microscopia eletrônica. 7.782x.

O epitélio da traqueia do *hamster* apresenta **células caliciformes** (CC) produtoras de muco, assim como **células colunares ciliadas** (Cci), cujos cílios (*setas*) se projetam para o lúmen. Observe que ambos os tipos de células apresentam um **aparelho de Golgi** (AG) desenvolvido, enquanto as células caliciformes são particularmente ricas em **retículo endoplasmático rugoso** (RER). (Cortesia de DR. E. McDowell.). *Detalhe*. **Brônquio. Humano. Microscopia eletrônica**. 7.782x. A região apical da célula epitelial ciliada apresenta **cílios** (C) e microvilosidades (*seta*). (Cortesia de Dr. E. McDowell.)

Legenda	
AG	Aparelho de Golgi
C	Cílios
CC	Célula caliciforme
Cci	Célula colunar ciliada
RER	Retículo endoplasmático rugoso

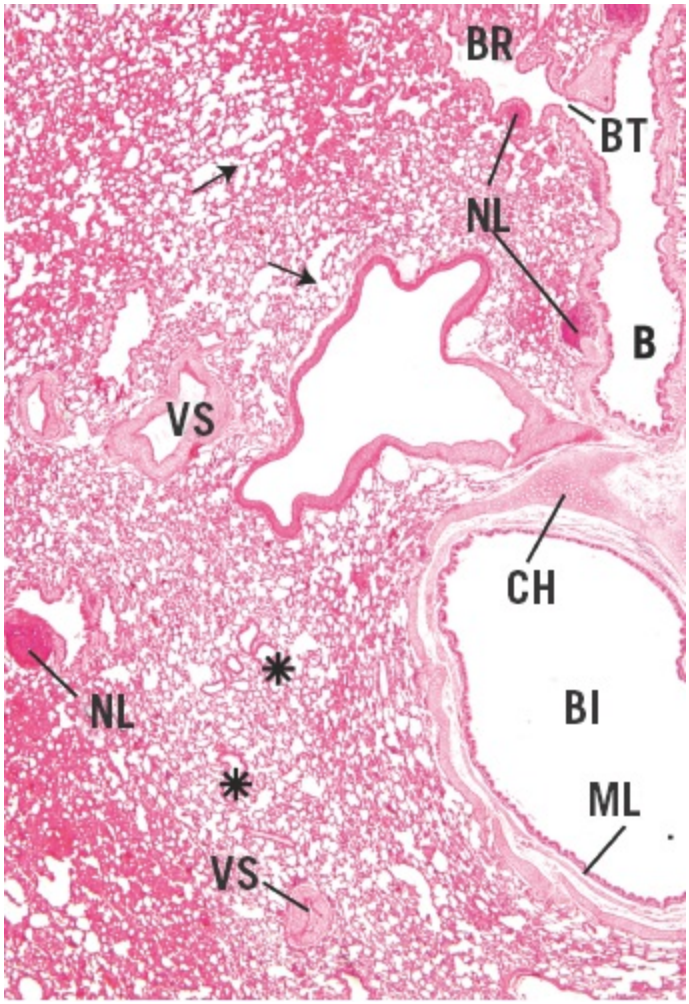


Figura 1 Pulmão. Secção de parafina. 14x.

Esta fotomicrografia de pequeno aumento apresenta uma secção de pulmão. Poderão ser observados os vários ductos e vasos que conduzem ar e sangue que entram e saem do pulmão. Os **brônquios intrapulmonares** (BI) são identificados graças à sua parede espessa, que contém placas de **cartilagem hialina** (CH) e **músculo liso** (ML). As secções longitudinais de um **bronquíolo** (B), **bronquíolo terminal** (BT) e **bronquíolo respiratório** (BR) também estão evidentes. Além disso, bronquíolos menores (*asteriscos*) podem ser observados, mas não é possível confirmar sua identificação com esse aumento. As *setas* apontam para estruturas que provavelmente são ductos alveolares que se comunicam com os sacos alveolares. Podem ser observados vários **vasos sanguíneos** (VS), ramos do sistema circulatório pulmonar; observe que também há **nódulos linfoides** (NL) ao longo da árvore brônquica.

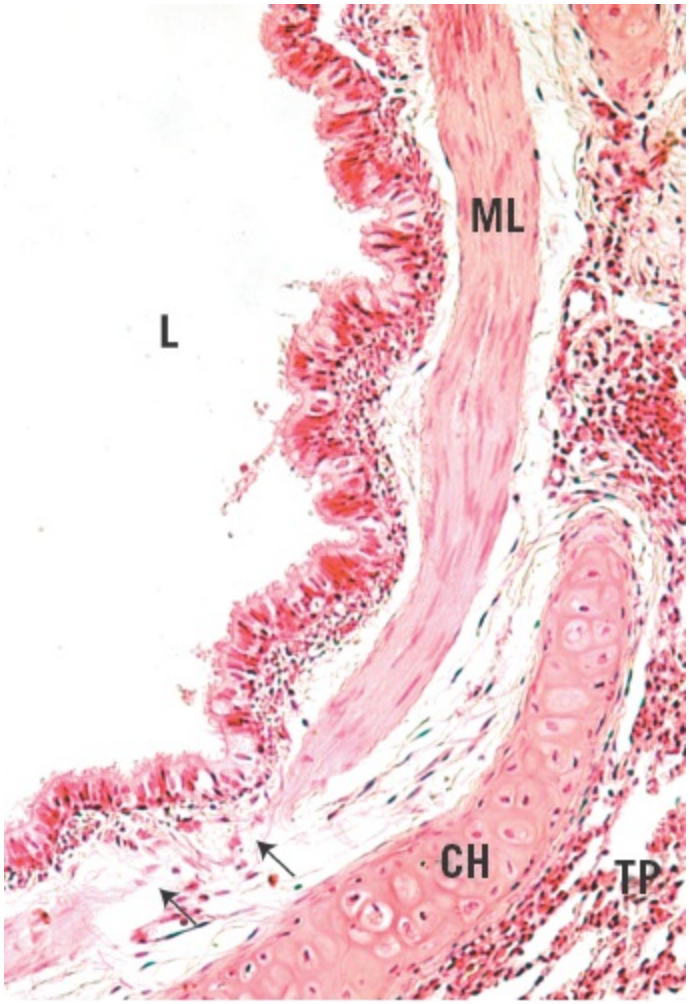


Figura 2 Pulmão. Brônquio intrapulmonar. Secção transversal. Secção de parafina. 132x.

Os brônquios intrapulmonares são ductos aéreos relativamente grandes, cujo **lúmen** (L) é revestido por um típico epitélio respiratório; **músculo liso** (ML) é encontrado abaixo da mucosa e circunda todo ducto. Observe que há lacunas (*setas*) na camada muscular, indicando que existem duas faixas de músculo liso que envolvem o lúmen de modo helicoidal. Placas de **cartilagem hialina** (CH) atuam como suporte estrutural, mantendo o lúmen aberto. O brônquio é circundado por **tecido pulmonar** (TP).

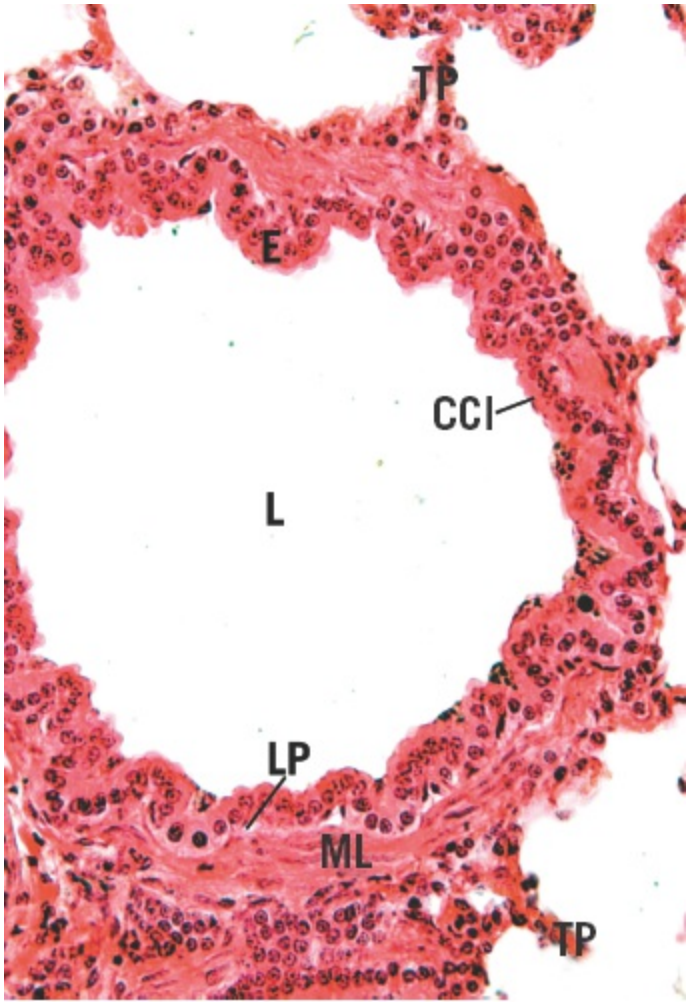


Figura 3 **Pulmão. Bronquíolo. Secção transversal. Secção de parafina. 270x.**

Os bronquíolos mantêm seu **lúmen** (L) aberto sem que seja necessário um suporte cartilaginoso, pois estão presos ao tecido pulmonar circundante por fibras elásticas que irradiam a partir da sua periferia. O lúmen dos bronquíolos é revestido por **epitélio** (E) simples colunar a simples cuboide e, conforme o diâmetro do bronquíolo, entremeado com **células de Clara** (CCl). A **lâmina própria** (LP) é fina e circundada por **músculo liso** (ML) em volta de todo o ducto. Os bronquíolos não contêm glândulas nas suas paredes e são envolvidos por **tecido pulmonar** (TP).

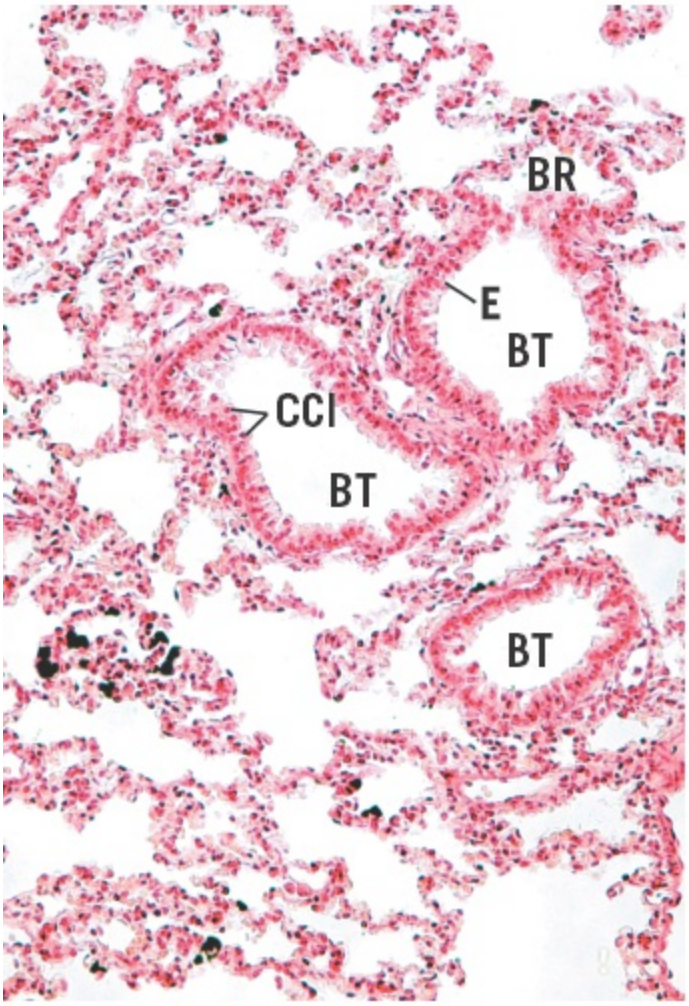
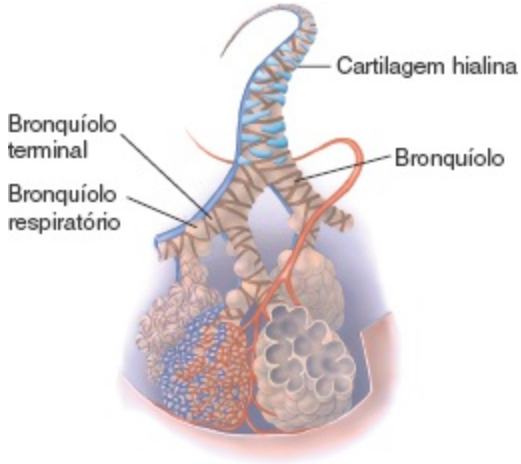


Figura 4 Pulmão. Bronquíolos terminais. Secção transversal. Secção de parafina. 132x.

Os menores bronquíolos da porção condutora são os **bronquíolos terminais** (BT); eles apresentam diâmetros muito pequenos e seu lúmen é revestido com **epitélio** (E) simples cuboide, entremeado por **células de Clara** (CCl). O tecido conjuntivo é uma camada delgada; as camadas de músculo liso estão incompletas e é difícil identificálas neste aumento. Os bronquíolos terminais dão origem aos **bronquíolos respiratórios** (BR), cujas paredes se assemelham às dos bronquíolos terminais; contudo, há alvéolos se abrindo em suas paredes. Observe um **ducto alveolar** (não marcado) no canto direito inferior.



Sistema brônquico e pulmão

Legenda

B	Bronquíolo
BI	Brônquio intrapulmonar
BR	Bronquíolo respiratório
BT	Bronquíolo terminal
CCl	Células de Clara
CH	Cartilagem hialina
E	Epitélio
L	Lúmen
LP	Lâmina própria
ML	Músculo liso
NL	Nódulo linfoide
TP	Tecido pulmonar
VS	Vaso sanguíneo

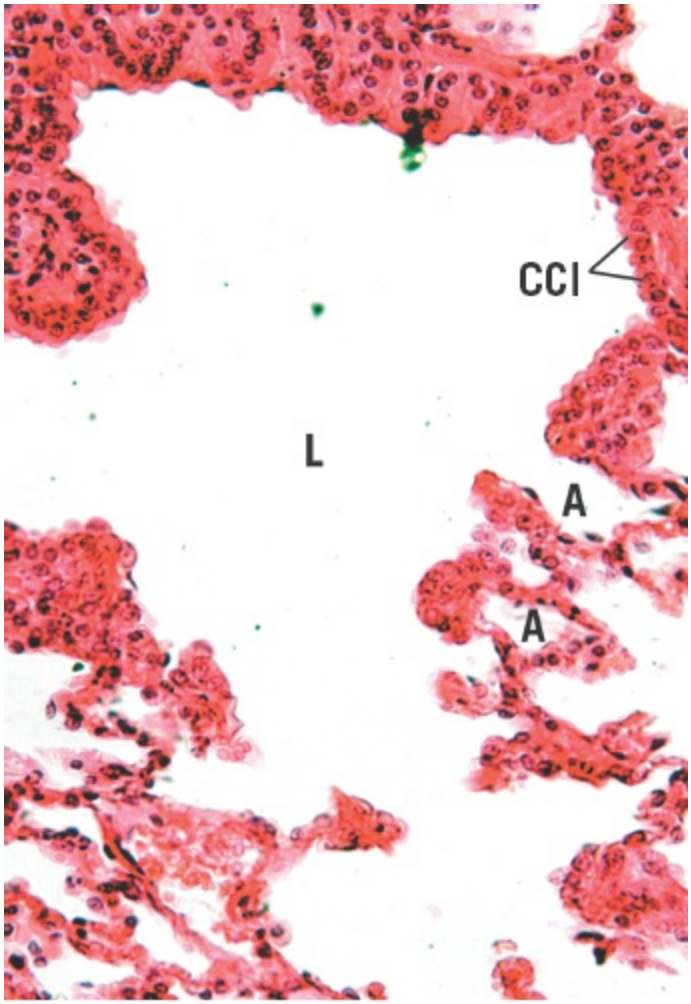


Figura 1 Pulmão. Bronquíolo respiratório. Secção de parafina. 270x.

O bronquíolo respiratório, cujo **lúmen** (L) ocupa a metade superior desta fotomicrografia, apresenta uma parede aparentemente espessa, da qual saem pequenos **alvéolos** (A), nos quais ocorrem as trocas gasosas. A parede do bronquíolo respiratório é composta de um epitélio simples cuboide, formado por algumas células ciliadas e **células de Clara** (CCl). O restante da parede tem uma camada incompleta de músculo liso, circundada por tecido conjuntivo fibroelástico. O exame cuidadoso da imagem revela que a parede do bronquíolo respiratório se dobra sobre si mesma, apresentando uma aparência equivocada de paredes espessas.

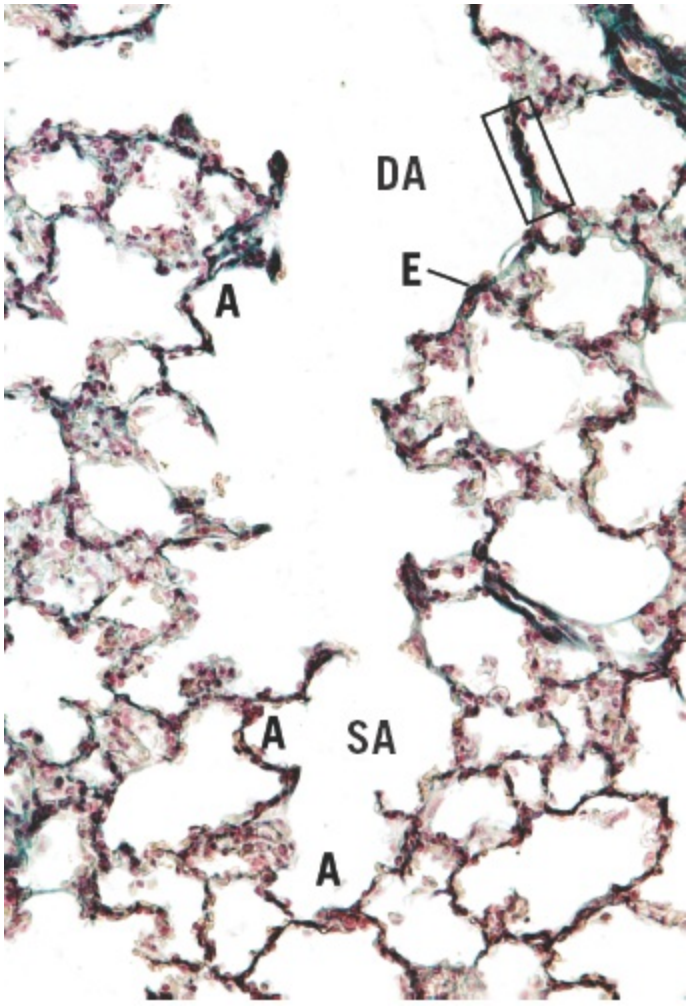


Figura 2 Pulmão. Ducto alveolar. Secção longitudinal. Humano. Secção de parafina. 132x.

Os **ductos alveolares** (DA), diferentemente dos bronquíolos respiratórios, não têm uma parede própria. São revestidos por um **epitélio** (E) simples pavimentoso, composto de células muito delgadas. As paredes dos ductos alveolares apresentam muitas perfurações, pelas quais **alvéolos** (A) se abrem no lúmen dos ductos. Os ductos alveolares terminam em **sacos alveolares** (SA), formados por grupos de alvéolos reunidos ao redor de um espaço aéreo comum. Os alvéolos isolados contêm pequenas células musculares lisas que, atuando como um laço, controlam a abertura para os alvéolos. Tais células são vistas como pequenos botões. Uma região semelhante à *área em destaque* é apresentada em uma ampliação na Figura 3.

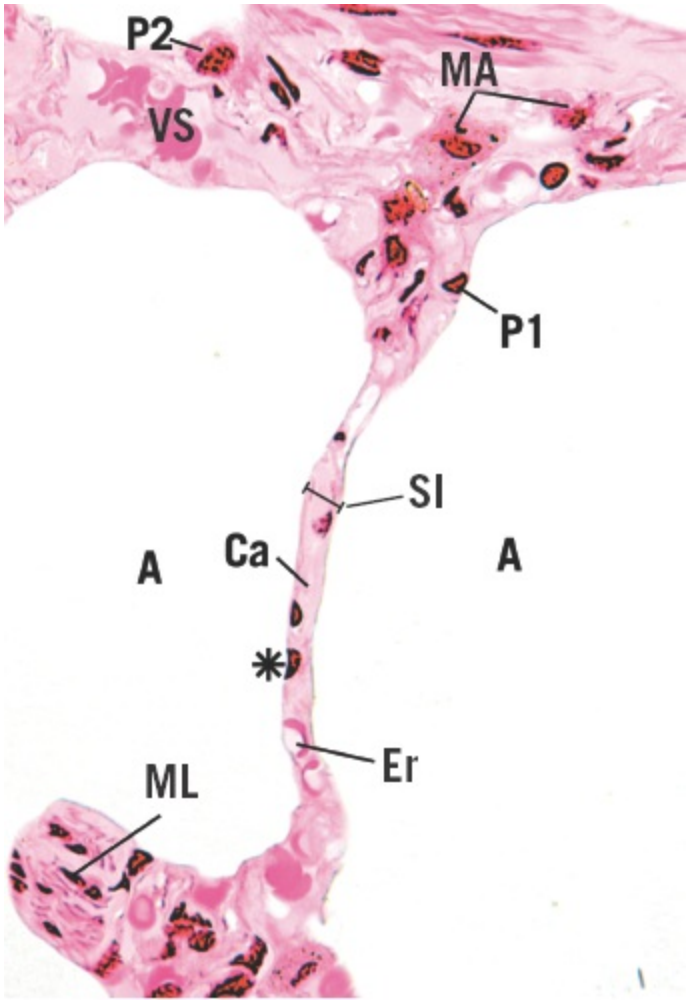


Figura 3 **Pulmão. Septo interalveolar. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.**

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 2. Há dois **alvéolos** (A), caracterizados como espaços vazios separados entre si por um **septo interalveolar** (SI), o qual é constituído de tecido conjuntivo e de **capilares** (Ca) contendo **eritrócitos** (Er). O núcleo (*asterisco*) das células endoteliais dos capilares se destaca na parede do septo. O septo interalveolar, assim como os alvéolos, é revestido por **pneumócitos tipo I** (P1), células epiteliais pavimentosas muito delgadas, entremeadas com **pneumócitos tipo II** (P2). Os septos interalveolares mais espessos abrigam **vasos sanguíneos** (VS) e componentes do tecido conjuntivo, incluindo os macrófagos conhecidos como **macrófagos alveolares** (MA). Observe a existência de **células musculares lisas** (ML) e elementos do tecido conjuntivo nos botões na entrada do alvéolo.

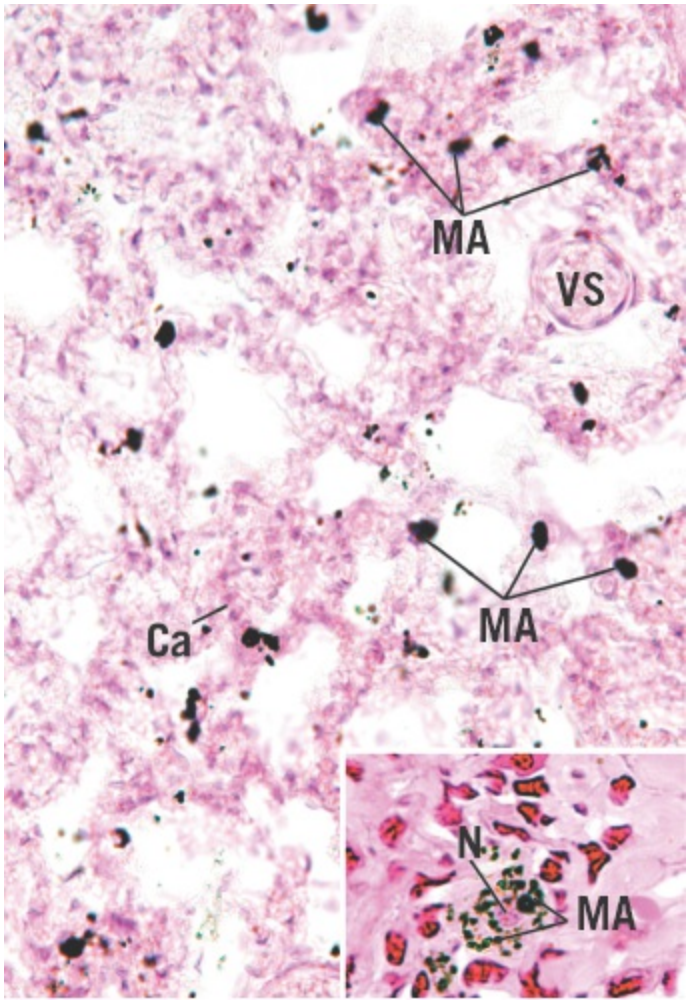


Figura 4 Pulmão. Macrófagos alveolares. Secção de parafina. 270x.

A grande vascularização do pulmão está evidente nesta fotomicrografia, visto que os **vasos sanguíneos** (VS) e os **capilares** (Ca) dos septos interalveolares estão preenchidos com eritrócitos. As manchas escuras dispersas pelo tecido pulmonar são **macrófagos alveolares** (MA) (também denominados células da poeira), os quais fagocitaram partículas escuras. *Detalhe*. **Pulmão. Macrófago alveolar. Macaco. Secção de resina plástica**. 540x. O **núcleo** (N) de um **macrófago alveolar** (MA) está circundado por fagossomos contendo partículas que provavelmente foram fagocitadas do interior de um alvéolo.



Legenda	
A	Alvéolo

Ca	Capilar
CCl	Célula de Clara
DA	Ducto alveolar
E	Epitélio
Er	Eritrócito
L	Lúmen
MA	Macrófago alveolar
ML	Músculo liso
N	Núcleo
P1	Pneumócito tipo I
P2	Pneumócito tipo II
SA	Saco alveolar
SI	Septo interalveolar
VS	Vaso sanguíneo

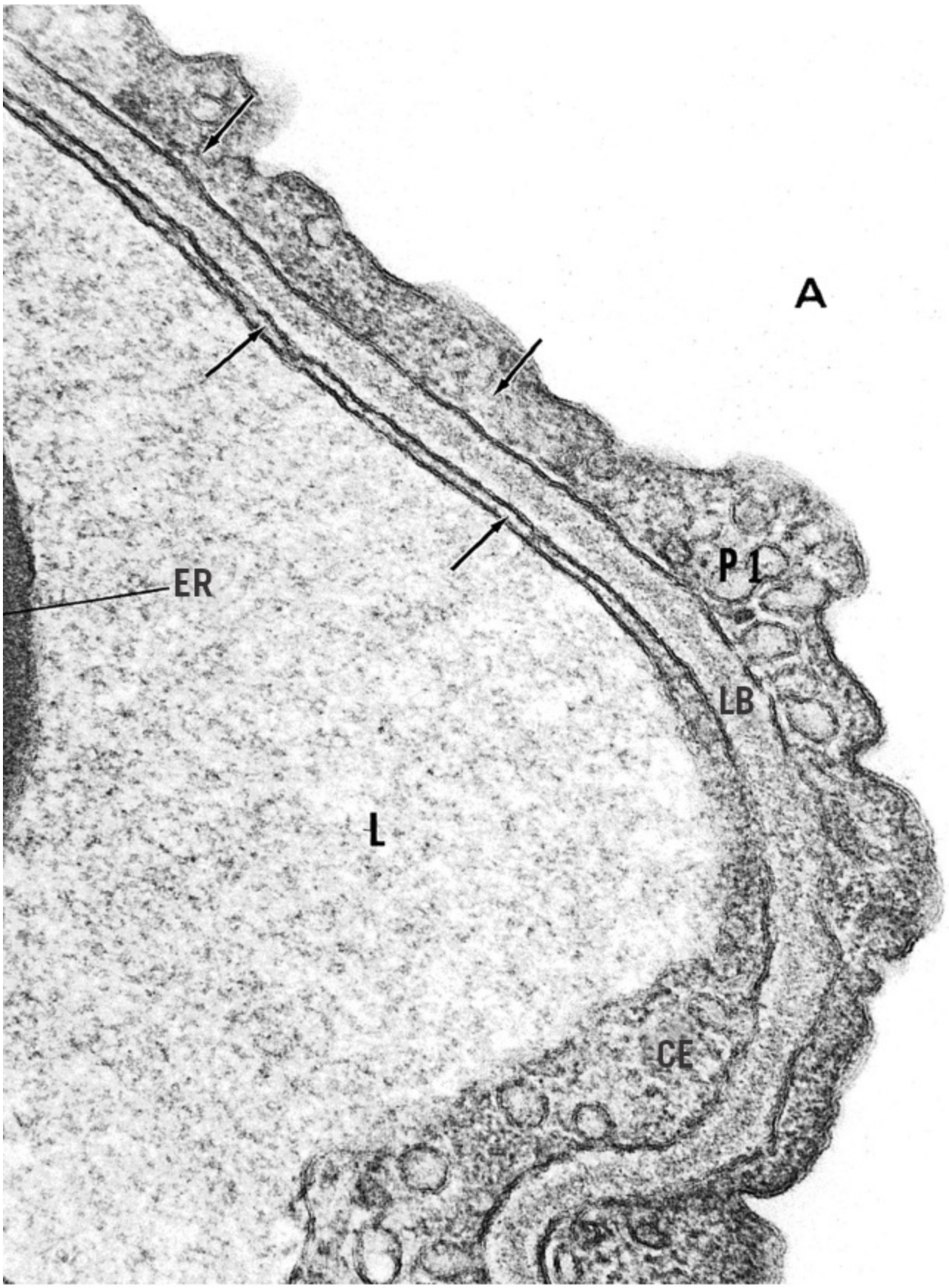


Figura 1 **Barreira hematoaérea. Cão. Microscopia eletrônica. 85.500x.**

A barreira hematoaérea é composta de **células endoteliais** (CE) muito delgadas, **pneumócitos tipo I** (P1) e uma **lâmina basal** (LB) separando ambos os tipos celulares. Observe que o citoplasma (*setas*) de ambos os tipos celulares é muito reduzido, como evidenciado

pela proximidade entre as membranas das superfícies opostas das células. O espaço aéreo do **alvéolo** (A) está vazio, enquanto o **lúmen** (L) do capilar mostra parte de um **eritrócito** (Er). (De DeFouw D. Vesicle numerical densities and cellular attenuation: comparisons between endothelium and epithelium of the alveolar septa in normal dog lungs. Anat Rec 1984;209:77-84.)



Resumo do capítulo

I. Porção condutora

A. Cavidade nasal

1. Região respiratória

A **região respiratória** é revestida por **epitélio respiratório (pseudoestratificado colunar ciliado)**. O tecido conjuntivo subepitelial é muito vascularizado e apresenta glândulas seromucosas.

2. Região olfatória

O epitélio da **região olfatória** é um epitélio espesso, **pseudoestratificado colunar ciliado**, composto de três tipos de células: **células basais, células de sustentação** e **células olfatórias**. A lâmina própria é bem vascularizada e contém **glândulas de Bowman**, que produzem um muco aquoso.

B. Laringe

A **laringe** é revestida por um epitélio respiratório, exceto em algumas regiões que são revestidas por **epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado**. A partir da porção superior para a inferior, o lúmen da laringe apresenta três regiões: **vestíbulo, ventrículo** e **espaço infraglótico**. As **pregas ventriculares** e as **cordas vocais** são as fronteiras superior e inferior do ventrículo, respectivamente. Na laringe, há cartilagens, músculos extrínsecos e intrínsecos, assim como glândulas mucosas e seromucosas.

C. Traqueia

1. Mucosa

A mucosa da traqueia é composta de um **epitélio respiratório** com numerosas células caliciformes, uma **lâmina própria** e uma **lâmina elástica** bem-definida.

2. Submucosa

A **submucosa** abriga **glândulas mucosas** e **seromucosas**.

3. Adventícia

A adventícia é a porção mais espessa da parede traqueal; ela abriga os anéis de cartilagem hialina em formato de C e uma camada espessa de tecido conjuntivo no espaço entre os anéis. Na região dorsal, o **músculo traqueal** (músculo liso) preenche o espaço entre as extremidades livres da cartilagem.

D. Brônquios extrapulmonares

Os **brônquios extrapulmonares** apresentam estrutura histológica semelhante à da traqueia.

E. Brônquios intrapulmonares

Estes e os ductos subsequentes estão completamente circundados por tecido pulmonar.

1. Mucosa

Os **brônquios intrapulmonares** são revestidos por **epitélio respiratório** com **células caliciformes;** o tecido conjuntivo subepitelial não é mais delimitado por lâmina elástica.

2. Músculo

Duas fitas de **músculo liso** estão enroladas como uma hélice ao redor da mucosa.

3. Cartilagem

Os anéis em formato de C são substituídos por placas de **cartilagem hialina** de formato irregular, que circundam a camada de músculo liso. **Tecido conjuntivo denso modelado** interconecta o pericôndrio das placas de cartilagem.

4. Glândulas

Glândulas seromucosas ocupam o tecido conjuntivo entre as placas de cartilagem e o músculo liso; além disso, há nódulos linfoides e ramos das artérias pulmonares.

F. Bronquíolos

Os **bronquíolos** estão revestidos por **epitélio simples colunar ciliado** a **epitélio simples cuboide** entremeado com **células de Clara** não ciliadas; as **células caliciformes** são encontradas apenas nos bronquíolos maiores. A **lâmina própria** não tem glândulas e é circundada por **músculo liso**. As paredes dos bronquíolos não são suportadas por cartilagem; os bronquíolos maiores têm aproximadamente 1 mm de diâmetro.

G. Bronquíolos terminais

Em geral, os **bronquíolos terminais** têm menos de 0,5 mm de diâmetro. O lúmen é revestido por

epitélio simples cuboide (com algumas células ciliadas), entremeado com **células de Clara**. O tecido conjuntivo e o músculo liso da parede dos bronquíolos terminais estão bem reduzidos.

II. Porção respiratória

A. Bronquíolo respiratório

Os **bronquíolos respiratórios** se assemelham aos bronquíolos terminais, mas apresentam evaginações de **alvéolos** nas suas paredes. Esta é a primeira região em que ocorre a troca de gases.

B. Ductos alveolares

Os **ductos alveolares** não contêm paredes próprias. São longos tubos retos, revestidos por **epitélio simples pavimentoso**, e apresentam numerosas evaginações de **alvéolos**. Os ductos alveolares terminam nos sacos alveolares.

C. Sacos alveolares

Os **sacos alveolares** são compostos de grupos de alvéolos agrupados ao redor de um espaço aéreo comum.

D. Alvéolo

O alvéolo é um pequeno espaço aéreo parcialmente circundado por um epitélio muito delgado. Existem dois tipos de células no seu revestimento: **pneumócitos tipo I** (células de revestimento) e **pneumócitos tipo II** (produtoras de surfactante pulmonar). A abertura do alvéolo é controlada por **fibras elásticas**. Os alvéolos são separados uns dos outros por paredes muito vascularizadas, conhecidas como **septos interalveolares**, algumas das quais apresentam **poros alveolares** (comunicações entre os alvéolos). **Macrófagos alveolares** (células da poeira), **fibroblastos** e outros **elementos do tecido conjuntivo** podem ser observados nos septos interalveolares. A barreira **hematoaérea** faz parte do septo interalveolar; a barreira é composta de surfactante, **células endoteliais contínuas, pneumócitos tipo I** e suas **lâminas basais fundidas**.

13 Sistema Digestório | Parte 1



ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 13.1 Dente e desenvolvimento dentário
Ilustração 13.2 Língua e botão gustativo

Tabelas

Tabela 13.1 Resumo da mucosa oral

Pranchas

Prancha 13.1 Lábio
Figura 1 Lábio. Humano
Figura 2 Lábio. Superfície interna. Humano
Figura 3 Lábio. Superfície externa. Humano
Figura 4 Lábio. Zona vermelha. Humano
Prancha 13.2 Dente e polpa
Figura 1 Dente. Humano
Figura 2 Dente. Humano
Figura 3 Polpa. Humano
Figura 4 Polpa. Humano
Prancha 13.3 Ligamento periodontal e gengiva

Figura 1	Ligamento periodontal. Humano
Figura 2	Ligamento periodontal. Humano
Figura 3	Gengiva. Humano
Figura 4	Gengiva. Humano
Prancha 13.4	Desenvolvimento do dente
Figura 1A	Desenvolvimento do dente. Lâmina dentária. Secção frontal
Figura 1B	Desenvolvimento do dente. Fase de botão. Secção frontal
Figura 2	Desenvolvimento do dente. Fase de capuz. Secção frontal
Figura 3	Desenvolvimento do dente. Fase de campânula. Secção frontal
Figura 4	Desenvolvimento do dente. Aposição. Secção frontal
Prancha 13.5	Língua
Figura 1	Língua. Secção longitudinal. Humano
Figura 2	Língua. Secção longitudinal. Humano
Figura 3	Papila circunvalada. Secção transversal
Prancha 13.6	Língua e palato
Figura 1	Papila circunvalada
Figura 2	Botão gustativo
Figura 3	Palato duro. Humano Figura 4 Palato mole. Humano
Prancha 13.7	Dentes e superfície nasal do palato duro
Figura 1	Raízes dos incisivos centrais. Humano
Figura 2	Palato duro. Humano
Figura 3	Palato duro. Humano
Prancha 13.8	Microscopia eletrônica de varredura do esmalte
Figura 1	Esmalte. Humano. Microscopia eletrônica de varredura
Prancha 13.9	Microscopia eletrônica de varredura da dentina
Figura 1	Dentina. Humano. Microscopia eletrônica de varredura

O sistema digestório atua na ingestão, digestão e absorção dos alimentos, assim como na eliminação das partes inutilizáveis dos alimentos; para cumprir tais funções, é organizado em três componentes principais:

- Cavidade oral, em que o alimento é reduzido de tamanho, umidificado, começa a ser digerido e é transportado para o canal alimentar em pequenas porções esféricas, conhecidas como ***bolus***
- Canal alimentar muscular, em cujo lúmen os alimentos ingeridos são convertidos do ponto vista

físico e químico em substâncias absorvíveis

- Porção glandular extramural, situada fora do canal alimentar, que fornece fluidos, enzimas e agentes emulsificantes necessários para que o canal alimentar possa executar suas várias funções.

Cavidade oral e mucosa oral

A **cavidade oral** pode ser subdividida em duas cavidades menores:

- O **vestíbulo**, posicionado mais externamente, é o espaço limitado anterior e lateralmente pelos lábios e bochechas, enquanto seu limite interno é dado pelas arcadas dentárias. Os ductos das glândulas parótidas liberam sua secreção no vestíbulo (Ilustrações 13.1 e 13.2)
- A **cavidade oral propriamente dita** é limitada externamente pelos dentes, inferiormente pelo assoalho da boca e superiormente pelos palatos duro e mole. Posteriormente, essa cavidade é separada da faringe oral por um plano imaginário que passa entre os arcos palatoglossos, de modo imediatamente anterior às tonsilas palatinas.

Tanto a cavidade oral propriamente dita quanto o vestíbulo são revestidos por **epitélio estratificado pavimentoso**, que, nas regiões sujeitas à abrasão, é modificado para **epitélio estratificado pavimentoso queratinizado** (ou **estratificado pavimentoso paraqueratinizado**) (Tabela 13.1).

Mucosa oral

O epitélio e o tecido conjuntivo subjacente constituem a **mucosa oral**. Se o epitélio for queratinizado (ou paraqueratinizado), a mucosa é classificada como mastigatória; se o epitélio não for queratinizado, denomina-se mucosa de revestimento.

A maior parte da cavidade oral é recoberta por **mucosa de revestimento**, com exceção de gengiva, palato duro e superfície dorsal da língua, que são revestidos pela **mucosa mastigatória**.

A cavidade oral tem áreas de **mucosa especializada**, localizadas principalmente na superfície dorsal da língua, embora também se localizem no palato mole e na faringe. Neste tipo de mucosa, estruturas intraepiteliais com formato de barril, chamadas de **botões gustativos**, atuam na percepção do paladar.

Glândulas salivares, palato e tonsilas

Os três pares das glândulas salivares principais – parótidas, sublinguais e submandibulares – liberam suas secreções para a cavidade oral. O palato duro auxilia a língua no preparo do *bolus* e o palato mole (uma estrutura móvel) separa a orofaringe e a nasofaringe, evitando assim a passagem de alimentos e fluidos da cavidade oral para a cavidade nasal.

O tecido conjuntivo subjacente ao epitélio da cavidade oral contém grande quantidade de **glândulas salivares menores** (ou acessórias), que secretam **saliva** de maneira contínua, contribuindo

para a manutenção de um ambiente úmido. A saliva também auxilia no processo de deglutição ao agir como um lubrificante para os alimentos secos e para manter o bolo alimentar unido em massa semissólida.

Além disso, as enzimas existentes na saliva iniciam a digestão dos carboidratos, enquanto os anticorpos secretados protegem o corpo contra antígenos. A entrada para a faringe é protegida contra a invasão de bactérias por meio do **anel linfático (de Waldeyer)**, composto de **tonsilas linguais, faríngeas** e **palatinas**.

Língua, dentes e odontogênese

Os componentes da cavidade oral são: **língua**, estrutura muscular que atua no preparo do bolo alimentar, na gustação e no início da deglutição; **dentes**, utilizados para morder e mastigar o alimento.

Língua

A **língua** é uma estrutura muscular móvel revestida de mucosa, que contém duas regiões: raiz (base) e corpo (Ilustração 13.2):

- A **raiz** ancora a língua no osso hioide, na região posterior da cavidade oral e faringe
- O corpo se move livremente na cavidade oral e sua superfície dorsal (voltada para o palato) é dividida em duas porções: os dois terços anteriores e o terço posterior. O limite entre essas regiões é representado por um sulco em formato de V, o **sulco terminal (V lingual)**, cujo vértice apresenta uma depressão rasa, o **forame cego;** este é um remanescente do **ducto tireo-glosso**, que, durante a embriogênese, forma a glândula tireoide. A superfície dorsal do terço posterior da língua contém criptas que se aprofundam e alcançam o tecido linfoide da submucosa, a **tonsila lingual**.

Tabela 13.1 • Resumo da mucosa oral.

Região da mucosa	Tipo de epitélio	Altura das papilas de tecido conjuntivo	Características especiais
Lábio			
Superfície externa (pele)	Estratificado pavimentoso queratinizado	Média	Pelos, glândulas sebáceas e sudoríparas
Zona vermelha (vermelhão)	Estratificado pavimentoso queratinizado	Alta	Algumas glândulas sebáceas. A zona vermelha precisa ser umidificada pela língua
Superfície vestibular	Mucosa de revestimento	Média	Glândulas salivares mucosas (ou mistas)
Bochecha			

Superfície externa (pele)	Estratificado pavimentoso queratinizado	Média	Pelos, glândulas sebáceas e sudoríparas
Superfície vestibular	Mucosa de revestimento	Média	Glândulas salivares mucosas (ou mistas); grânulos (corpúsculos) de Fordyce
Gengiva			
Marginal e inserida	Mucosa mastigatória	Alta	Firmemente aderida ao periósteo
Sulcular	Mucosa de revestimento	Baixa	
Epitélio juncional	Mucosa de revestimento	Inexistente	Aderido à superfície dos dentes por hemidesmossomos
Col (efípule)	Mucosa de revestimento (epitélio juncional?)	Baixa ou inexistente	
Mucosa alveolar			
	Mucosa de revestimento	Baixa	Algumas glândulas salivares acessórias
Palato duro			
Porção anterior	Mucosa mastigatória	Alta	Acúmulos de tecido adiposo
Porção posterior	Mucosa mastigatória	Alta	Glândulas salivares mucosas
Rafe palatina	Mucosa mastigatória	Alta	Firmemente aderida ao periósteo
Palato mole			
	Mucosa de revestimento	Baixa	Lâmina elástica; glândulas salivares mucosas
Úvula	Mucosa de revestimento	Baixa	Glândulas salivares mucosas
Assoalho da boca			
	Mucosa de revestimento	Baixa	Glândulas salivares mucosas
Língua			
Superfície dorsal	Mucosa especializada		Botões gustativos; papilas linguais, glândulas salivares serosas, mucosas e mistas; tonsilas linguais
Superfície ventral	Mucosa de revestimento	Baixa	Prega franjada

(Reimpressa com permissão de Leslie P. Gartner Essentials of Oral Histology and Embryology, 3rd ed. P. 118, Jen House Publishing Company, Baltimore, MD 1999.)

O dorso da língua é revestido por **mucosa mastigatória**, que apresenta **papilas linguais;** sua superfície ventral é revestida por **mucosa de revestimento**. O interior da língua é formado por dois grupos de músculo esquelético, o **grupo intrínseco** e o **grupo extrínseco**, entremeados por tecido conjuntivo e três pares de glândulas salivares acessórias: **glândulas mucosas posteriores, glândulas de von Ebner** (puramente serosas) e **glândulas de Blandin-Nuhn** (mistas).

Papilas linguais

Os quatro tipos de **papilas linguais** são evaginações da mucosa da superfície dorsal:

- As **papilas filiformes** são as mais numerosas e têm formato cônico, não dispõem de botões gustativos e seu epitélio estratificado pavimentoso é **altamente queratinizado**
- As **papilas fungiformes** têm formato de cogumelo e dispõem de alguns **botões gustativos** na sua superfície livre; o epitélio é estratificado pavimentoso não queratinizado
- As **papilas foliadas** estão localizadas nas faces posterolaterais dos dois terços anteriores da língua. Elas se apresentam como sulcos rasos com botões gustativos durante os primeiros 2 anos de vida, os quais se degeneram após esse período; as glândulas de von Ebner liberam sua secreção nos sulcos
- Aproximadamente 12 **papilas circunvaladas**, imediatamente anteriores ao sulco terminal, contêm numerosos botões gustativos, e cada uma é circundada por um sulco profundo, semelhante ao fosso de castelos medievais; as glândulas de von Ebner liberam sua secreção serosa no fundo dos sulcos.

Botões gustativos

Cada botão gustativo tem formato de barril, é completamente intraepitelial e formado por 60 a 80 células neuroepiteliais fusiformes de quatro tipos: **células basais (tipo IV**), que por divisão repõem células do botão; **células escuras (células tipo I**), que provavelmente surgem a partir das células basais e amadurecem em **células claras (tipo II);** e **células intermediárias (células tipo III**), que sofrem apoptose e morrem.

O ciclo de vida completo dessas células é de cerca de 10 dias a 2 semanas, e elas são continuamente substituídas a partir das células basais. As células do botão são arranjadas compactamente e apresentam uma abertura na superfície epitelial, chamada **poro gustativo** (Ilustração 13.2):

- Na região basal, as células tipos I, II e III formam **sinapses** com terminações nervosas
- Na região apical do botão, há longas microvilosidades conhecidas como **pelos gustativos**, que passam pelo poro gustativo e são expostos ao ambiente úmido da cavidade oral.

Os pelos gustativos contêm dois tipos de **receptores gustativos** (*taste receptors* **TR1** e **TR2**), aos quais se ligam substâncias químicas dissolvidas dos alimentos, conhecidas como **flavorizantes** ou **saborizantes** (*tastants*), resultando na ativação de proteínas G. Como resultado, as células neuroepiteliais são ativadas e liberam neurotransmissores nas suas sinapses com as fibras nervosas; o sistema nervoso central registra o sinal e interpreta o paladar sentido pelo botão gustativo. Cada botão gustativo reconhece uma ou mais das cinco sensações gustativas: azedo, doce, salgado, umami ou amargo.

Dentes

Os seres humanos têm duas séries de dentição. Há 20 **dentes decíduos** na boca de uma criança e, após sua queda, são substituídos pela **dentição permanente**, formada por 20 d**entes que sucedem os decíduos** e 12 d**entes adicionais**, em um total de 32 dentes permanentes. Entre o período dos 6 aos 13 anos de idade, a dentição é mista, de modo que os dentes decíduos e os permanentes existem na boca simultaneamente. O aumento no número de dentes provavelmente depende da maior disponibilidade de espaço na boca do adulto.

Cada dente é composto por uma **coroa**, uma **raiz** e o **colo**, a região entre a coroa e raiz; três componentes calcificados – o **esmalte**, a **dentina** e o **cemento** – formam a estrutura do dente. A dentina está localizada na coroa (dentina coronária) e na raiz (dentina radicular) e envolve a **polpa**, um tecido conjuntivo muito vascularizado e altamente organizado. O esmalte cobre a dentina coronária, o cemento cobre a dentina radicular, e os dois se encontram no colo.

- O **esmalte** é o tecido mais duro do corpo; ele é formado por 96% de matriz inorgânica, composta por cristais de **hidroxiapatita de cálcio**, e 4% de matriz orgânica, consistindo principalmente em proteína **enamelina**. O esmalte é produzido pelas células chamadas **ameloblastos**, os quais não se encontram após a erupção dos dentes na cavidade oral; portanto, o esmalte não pode se reparar
- A **dentina** é o segundo tecido mais duro do corpo; ela é formada por 65 a 70% de matriz inorgânica composta por cristais de **hidroxiapatita de cálcio** e 30 a 35% de **fibras colágenas tipo I**. É elaborada por células chamadas **odontoblastos** que se localizam na polpa e continuam a formar a dentina durante toda a vida do dente
- O **cemento** é formado por 45 a 50% de matriz inorgânica composta por cristais de hidroxiapatita de cálcio e 50 a 55% de fibras colágenas tipo I, glicosaminoglicanos e proteoglicanos; é produzido pelos cementoblastos durante toda a vida do dente. A produção de cemento compensa a erosão do esmalte, mantendo o comprimento do dente adequado para a oclusão
- A **polpa** é um tecido conjuntivo gelatinoso altamente vascularizado, que preenche a **cavidade da polpa** dentária, conhecida como **câmara pulpar**, na coroa do dente, e **canal radicular**, na raiz do dente. A camada periférica da polpa é composta por **odontoblastos;** abaixo destes, existe uma camada acelular (a **zona livre de células** ou **zona pobre em células**), abaixo da qual há uma camada de fibroblastos e células mesenquimais (a **zona rica em células**). O **interior da polpa** contém células regulares do tecido conjuntivo e também abriga vasos sanguíneos, vasos linfáticos e fibras nervosas. Há dois tipos de fibras nervosas na polpa: **autônomas**, que inervam os vasos sanguíneos, e as **sensoriais**, que conduzem a informação de dor.

A raiz de cada dente está alojada em um invólucro ósseo, o **alvéolo**, ao qual se prende por um ligamento de tecido conjuntivo denso modelado, o **ligamento periodontal**. O colo de cada dente é circundado pela gengiva, cujo epitélio forma um colar (o **epitélio juncional**), que adere ao esmalte cervical.

Odontogênese

Para odontogênese, ver Ilustração 13.2.

A **odontogênese**, a formação dos dentes, inicia-se entre a sexta e a sétima semana do desenvolvimento, aparecendo como uma banda epitelial em formato de ferradura, conhecida como **lâmina dental**, que surge a partir do epitélio oral que recobre os processos maxilares e mandibulares. Dez espessamentos epiteliais, conhecidos como **botões dentários**, se formam por lingual de cada lâmina dentária, se aprofundam e penetram no ectomesênquima circundante. As células do ectomesênquima são derivadas da **crista neural**.

Cada uma dessas estruturas, na **fase de botão** dental, desenvolve-se em velocidades diferentes para formar uma estrutura tridimensional, com três camadas epiteliais, a **fase de capuz**. Nessa etapa, ela é formada pelo **órgão de esmalte**, em cuja reentrância as células ectomesenquimais formam a **papila dentária**. O órgão do esmalte e as papilas dentárias constituem o **germe dentário**.

As três camadas do órgão de esmalte são o **epitélio externo** e o **interno** do esmalte, que formam uma borda na sua junção, a **alça cervical**. O espaço que separa entre as duas camadas epiteliais é preenchido com células conhecidas como **retículo estrelado**.

A região côncava formada pelo epitélio interno do esmalte, preenchida com células ectomesenquimais (papila dentária), é responsável pela formação da **dentina** e da **polpa**.

As células ectomesenquimais que circundam o germe dentário se condensam para formar uma cápsula de tecido conjuntivo, o **folículo dentário** (ou **saco dentário**), ao redor do germe dentário em desenvolvimento. O folículo dentário é responsável pela formação do cemento, do ligamento periodontal e do alvéolo ósseo.

Um novo crescimento epitelial se desenvolve a partir da lâmina dentária em direção lingual a partir da cápsula, conhecida como **lâmina sucedânea**. Esta lâmina cresce no interior do ectomesênquima e sua terminação distal formará um broto do dente permanente, o qual dará origem ao substituto permanente do dente decíduo que está em formação.

Um grupo de células derivadas do retículo estrelado forma uma condensação junto ao epitélio interno do esmalte, conhecida como **nó de esmalte**. Tais células sofrerão apoptose durante a fase de capuz ou sobreviverão para o próximo estágio de desenvolvimento dentário.

As células do epitélio interno do esmalte se diferenciarão em ameloblastos, que formarão o **esmalte** do dente.

À medida que o capuz aumenta e forma uma quarta camada de células – o estrato intermediário, localizado entre o retículo estrelado e o epitélio interno do esmalte –, o germe dentário entra na **fase de campânula**.

Caso o nó de esmalte sobreviva até a fase de campânula, o órgão de esmalte se organiza para formar um **dente pré-molar** ou **molar;** se as células do nó de esmalte entrarem em apoptose durante a fase de capuz, o dente em desenvolvimento será **incisivo** ou **canino**.

Durante as etapas avançadas da fase de campânula, a maioria das células periféricas da papila dentária começa a se diferenciar em **odontoblastos**, para iniciar a formação da **dentina**. Em consequência da formação dos odontoblastos, as células do epitélio interno do esmalte se diferenciam em **ameloblastos**, para iniciar a formação do **esmalte**.

Quando o germe dentário forma a dentina e o esmalte, considera-se que a odontogênese avançou para um novo estágio, conhecido como **fase de aposição**, no qual é formada a coroa do dente.

Após o esmalte da coroa estar totalmente formado, a odontogênese entra em uma nova fase, a **formação da raiz dentária**. Esse processo ocorre simultaneamente com a **erupção**, de modo que a raiz (ou as raízes) do dente aumenta(m) na altura, à medida que o dente se desloca no sentido da cavidade oral, e erupciona através do tecido conjuntivo e do epitélio oral. Após alcançar a cavidade oral, o dente continua a erupção a uma taxa rápida, até entrar em contato com o dente oponente na arcada oposta.

É importante compreender que a raiz não empurra o dente para sua posição na cavidade oral; ao contrário, fibroblastos modificados – os **miofibroblastos** do ligamento periodontal em formação – empurram as fibras colágenas presas ao cemento da raiz e "arrastam" o dente em formação para sua posição adequada.

Mecanismos moleculares da odontogênese

A odontogênese é induzida por células da lâmina dentária derivadas do ectoderma, que expressam o **fator potencializador linfoide 1** (LEF-1, *lymphoid enhancer-binding factor-1*), um fator de transcrição, o qual induz as células epiteliais a sintetizar e liberar **proteína morfogênica óssea 4** (BMP-4, *bone morphogenetic protein-4*), ***sonic hedgehog*** (Shh) e **fator de crescimento de fibroblasto-8** (FGF-8, *fibroblast growth factor-8*). Essas moléculas sinalizadoras atuam nas células ectomesenquimais subjacentes, para que elas se diferenciem em tecido odontogênico. Essas células, derivadas da crista neural, começam a expressar **activina** (β**A, BMP-4**, a glicoproteína adesiva **tenascina** e o proteoglicano ligado à membrana **sindecano**. Além disso, elas também expressam vários fatores de transcrição, como, por exemplo, do **Egr-1** (gene de resposta imediata-1), **Msx-1** (genes contendo *homeo-box*) e **Msx-2**. Essa ativação do ectomesênquima resulta na indução da morfologia dentária, de modo que o ectomesênquima determinará, por exemplo, se o dente em desenvolvimento se tornará um molar ou um incisivo.

As moléculas sinalizadoras do ectomesêquima induzem a formação do **nó de esmalte**, que sintetiza e libera suas próprias moléculas sinalizadoras: FGF-8, BMP-2, BMP-4, BMP-7 e Shh. Tais moléculas promovem a diferenciação das células do epitélio interno do esmalte em **ameloblastos** e das células da camada mais periférica da papila dentária em **odontoblastos**.

Como já mencionado, a manutenção contínua do nó de esmalte é responsável pela remodelação do epitélio interno do esmalte, resultando na morfodiferenciação do órgão do esmalte em um molde que será de um dente molar. Caso o nó do esmalte sofra apoptose, a morfodiferenciação é limitada e será

formado um dente incisivo.



Considerações clínicas

Estomatite herpética

A estomatite herpética, uma doença relativamente comum, causada pelo vírus de herpes simples tipo I, é caracterizada por **vesículas** dolorosas que aparecem nos lábios ou próximo a eles. Trata-se de uma doença recorrente, visto que o vírus, na sua fase "adormecida", habita o gânglio trigêmeo; ele é transportado ao longo dos axônios e causa formação das vesículas. Durante o estágio ativo, o paciente é altamente contagioso, pois o vírus está no exsudato claro que vaza das vesículas.

Cáries

As cáries são formadas pela ação de bactérias secretoras de ácido que aderem a defeitos ou irregularidades muito pequenas da superfície do esmalte. Os ácidos formados pelas bactérias descalcificam o esmalte, provocando defeitos maiores, que podem abrigar um número muito maior de bactérias que proliferam. Há então formação de mais ácido e descalcificação de mais esmalte. A lesão causada pela cárie é indolor até alcançar a dentina subjacente. Como a região mais sensível da dentina é a junção amelodentinária, o dente fica sensível a calor, frio, pressão mecânica e doces. A atividade bacteriana contínua, sem a intervenção de um dentista, pode provocar a perda eventual do dente e, eventualmente, deixar sequelas mais graves.

Hemorragia da polpa

O escurecimento de um dente pode ocorrer devido à hemorragia da polpa. Embora a polpa seja frequentemente lesionada de maneira tão grave, sendo impossível salvá-la, é necessário consultar um dentista, pois a descoloração do dente não exige necessariamente um tratamento do canal da raiz.

Gengivite ulcerativa necrosante

A gengivite ulcerativa necrosante é uma doença ulcerativa aguda da gengiva acompanhada de necrose, halitose, aspecto eritematoso e dor de moderada a grave; também podem ocorrer febre e linfadenopatia regional. Em geral, trata-se de uma doença que afeta adultos jovens que, por descuido ou em situações de estresse, deixam de dar atenção à higiene dentária. Frequentemente, *Treponema vincentii* e bactéria fusiforme existem em grande quantidade, sendo os prováveis agentes causadores da doença.

Carcinoma espinocelular

O **carcinoma espinocelular** (um tipo modificado de carcinoma de célula escamosa, em que a aparência histológica das células epiteliais malignas é o de um fuso, semelhante aos fibroblastos) é altamente agressivo e apresenta taxa de sobrevida de apenas 40% após 2 anos. O carcinoma espinocelular é mais comum em homens com mais de 60 anos de idade; na região oral, este tumor costuma ser restrito a gengiva, língua e

lábio inferior. Os agentes causadores mais comuns deste carcinoma são alcoolismo, fumo e má higiene oral. As características diagnósticas incluem inflamação dolorosa, úlceras que não cicatrizam rapidamente e crescimentos, que pode medir até 10 cm de diâmetro.

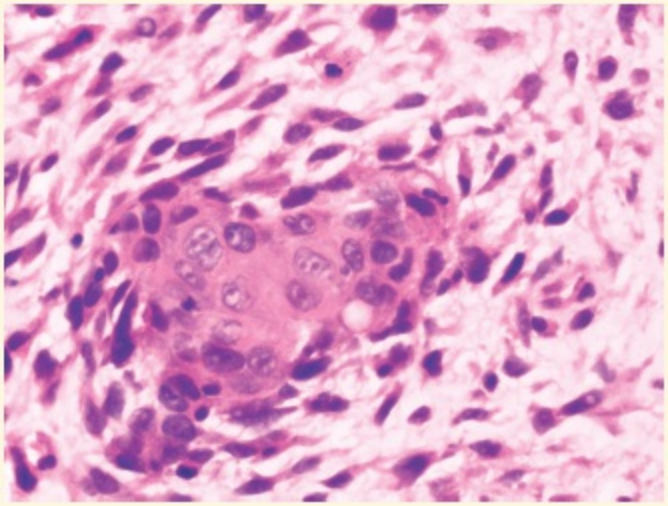


Imagem de microscopia ótica de um paciente com carcinoma espinocelular, apresentando as células malignas epitelioides e com formato de fuso. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010, p. 794.)

Odontomas

Os **odontomas** são hamartomatomas (malformações de desenvolvimento) com aparência maligna, mas que, felizmente, são benignas. São as estruturas semelhantes a tumores mais frequentes dos arcos maxilares e mandibulares e surgem a partir de remanescentes de tecidos odontogênicos embrionários, formando estruturas semelhantes a dentes, que, em muitos casos, estão calcificadas e apresentam disposição aleatória. Em geral, são assintomáticos e descobertos em radiografias obtidas em exames odontológicos de rotina. Os odontomas complexos não apresentam risco à saúde.

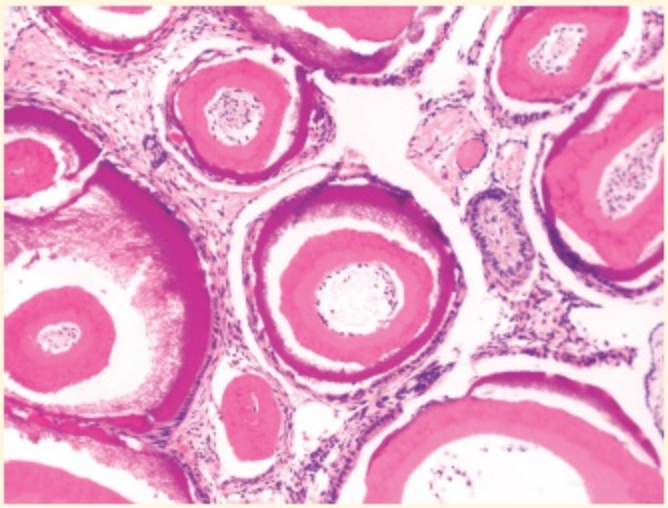
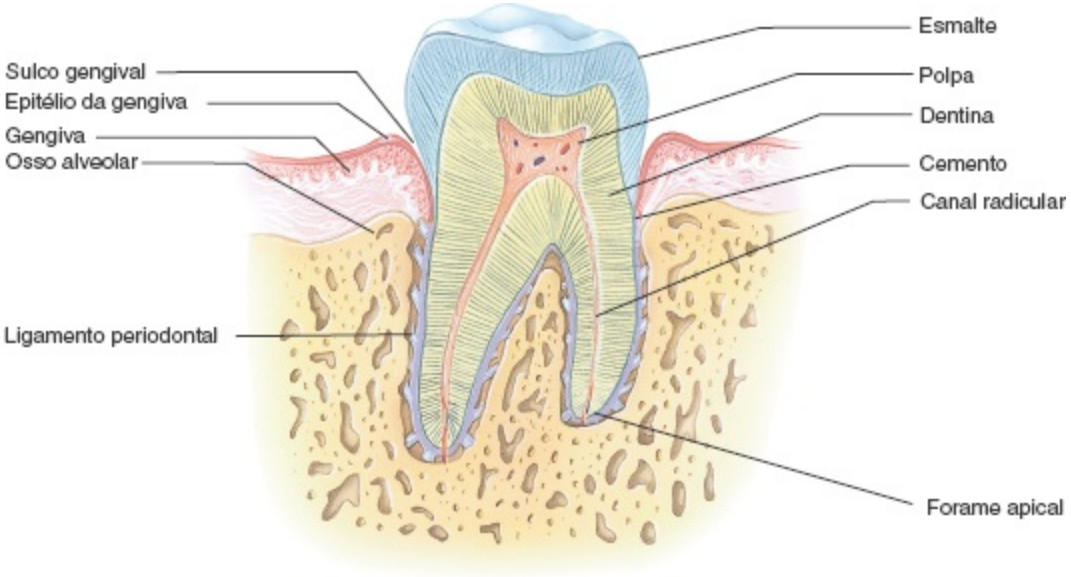


Imagem de microscopia ótica de um paciente com um odontoma complexo, mostrando a existência de dentina, esmalte e tecidos semelhantes à polpa, arranjados de modo aleatório. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010, p. 807.)

Ilustração 13.1 Dente e desenvolvimento dentário



Dente

O dente, composto por coroa e raiz, está suspenso na sua cavidade óssea, o alvéolo, por um ligamento de tecido conjuntivo denso rico em colágeno, o **ligamento periodontal**. A coroa do dente consiste em dois tecidos calcificados, **dentina** e **esmalte**, enquanto a raiz é composta por dentina e **cemento**. A câmara pulpar da coroa e o canal radicular são contínuos e ocupados por um tecido conjuntivo mucoso, a **polpa**, que abriga vasos sanguíneos e linfáticos, fibras nervosas, tecido conjuntivo, assim como **odontoblastos**, as células responsáveis pela manutenção e pelo reparo da dentina. Os vasos e nervos que servem a polpa entram no canal radicular por meio do **forame apical**, uma pequena abertura no ápice da raiz.

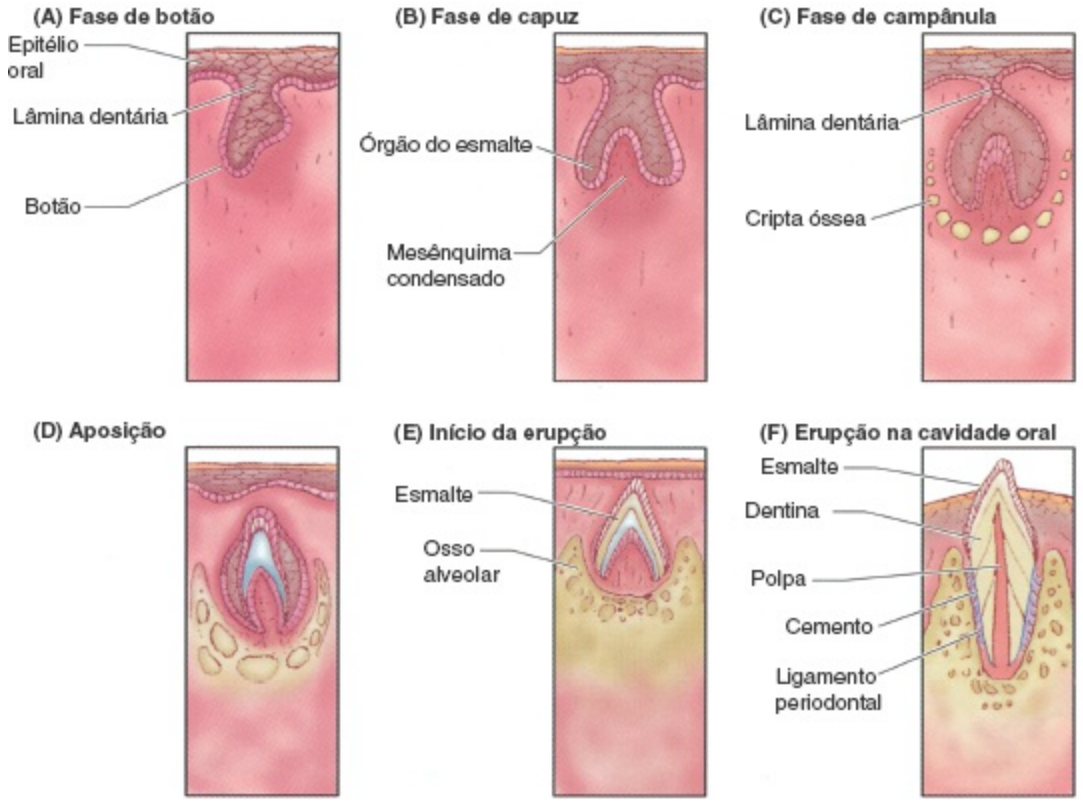
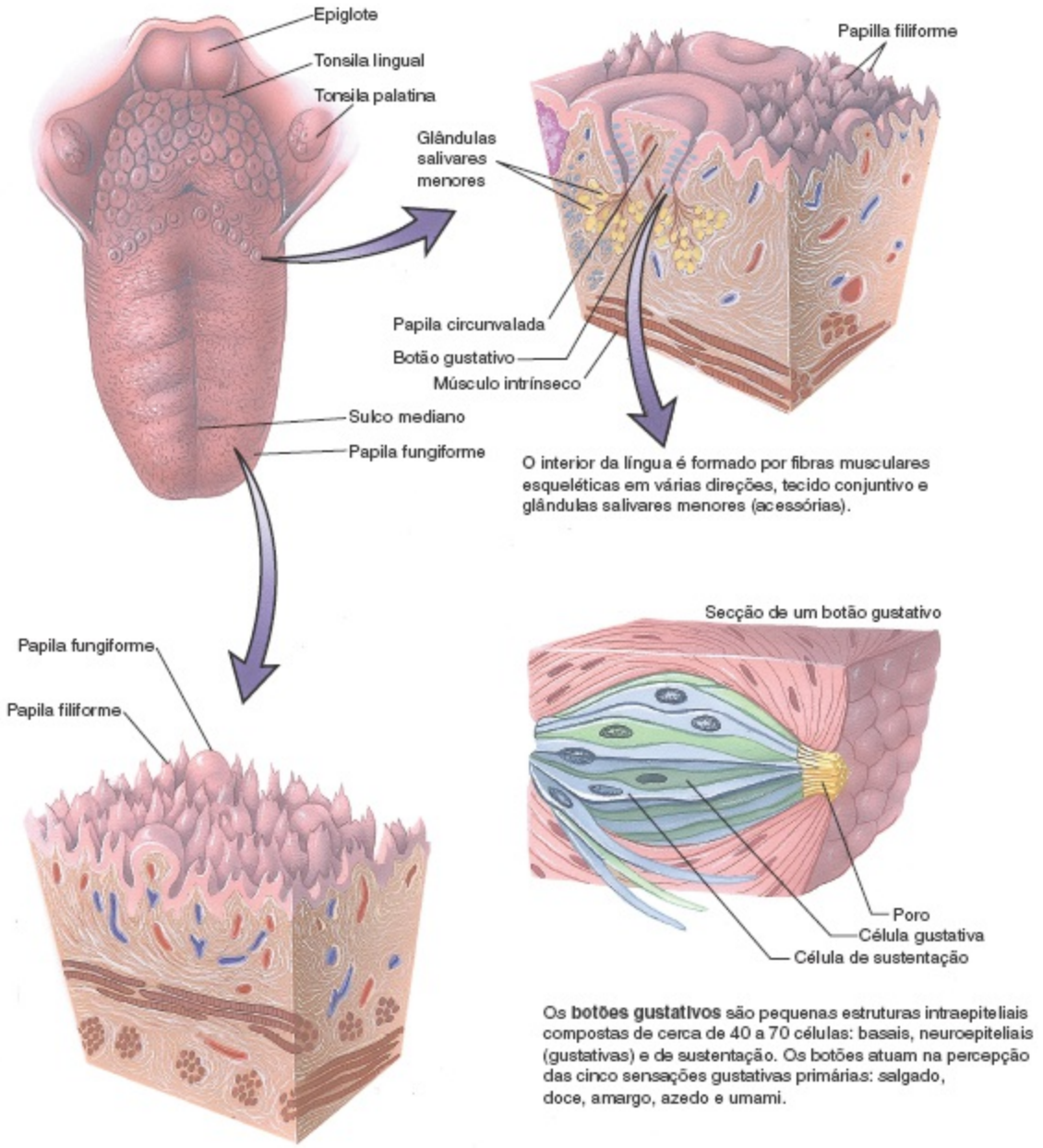


Ilustração 13.2 Língua e botão gustativo



A superfície dorsal da língua é subdividida em uma região anterior (cerca de dois terços), que apresenta quatro tipos de papilas linguais, e um terço posterior, que apresenta as tonsilas linguais. As duas regiões são separadas entre si por uma depressão em formato de V, o sulco terminal. As **papilas filiformes** são curtas, cônicas e altamente queratinizadas. As **papilas fungiformes** têm formato de cogumelo, e a face dorsal de seu epitélio abriga de três a cinco botões gustativos. As papilas circunvaladas, as maiores papilas linguais, são de 6 a 12. Cada **papila circunvalada** está levemente rebaixada em relação à superfície da língua e é circundada por um sulco semelhante aos fossos dos castelos. As paredes laterais desta papila, assim como o revestimento do fosso, abrigam numerosos botões gustativos. As **papilas foliadas** estão localizadas na região lateral da língua.

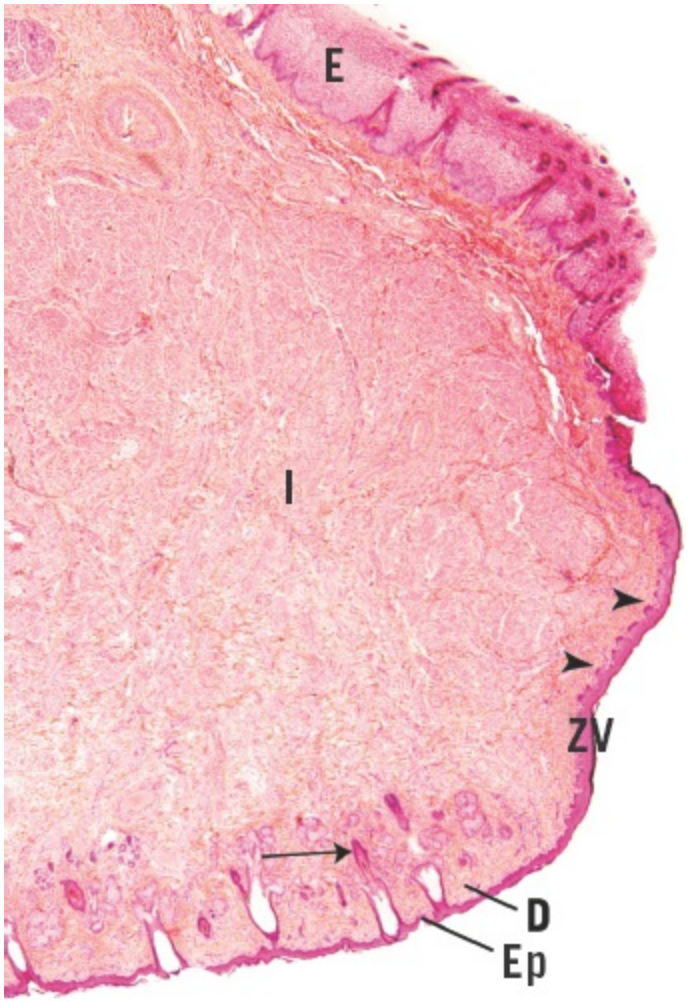


Figura 1 Lábio. Humano. Secção de parafina. 14x.

O lábio humano dispõe de três superfícies e uma região **interior** (I). A superfície externa é coberta por pele, composta por **epiderme** (Ep) e **derme** (D). Os folículos pilosos (*seta*) e as glândulas estão evidentes. A **zona vermelha** (ZV), também denominada vermelhão, é encontrada apenas nos seres humanos. As papilas dérmicas, relativamente altas (*pontas de seta*) levam vasos sanguíneos às proximidades da superfície, a qual passa a ter coloração rosada. A superfície interna é revestida por um **epitélio** (E) úmido, estratificado pavimentoso não queratinizado. O tecido conjuntivo subjacente ao epitélio contém glândulas salivares menores (também chamadas acessórias). A região interior do lábio é composta por músculo esquelético entremeado com tecido conjuntivo, contendo fibras colágenas e elásticas.

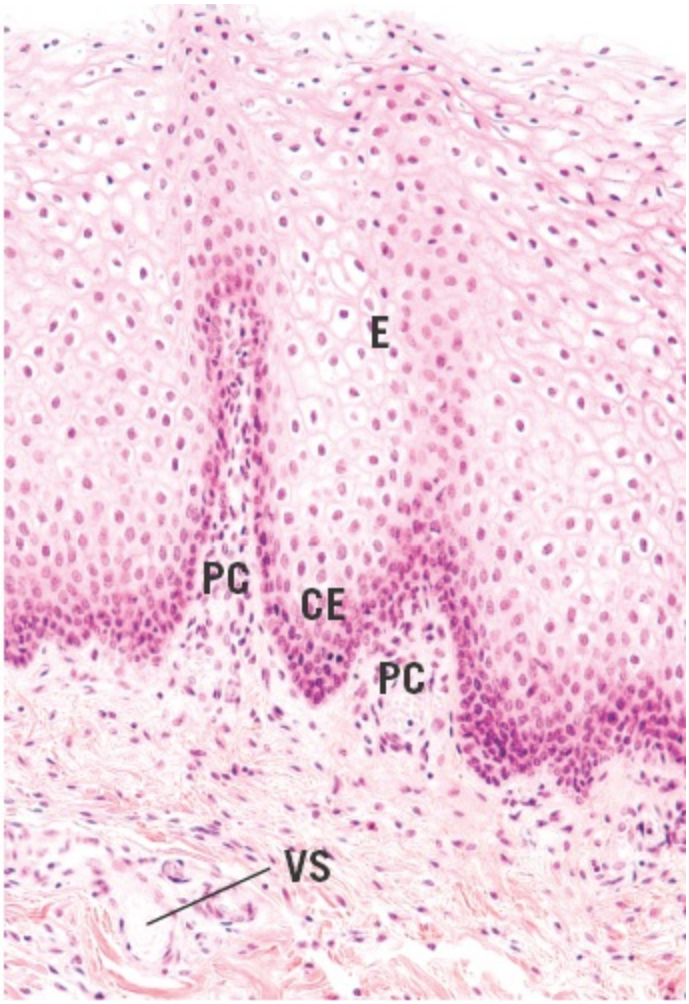


Figura 2 Lábio. Superfície interna. Humano. Secção de parafina. 270x.

A superfície interna do lábio é revestida por uma membrana mucosa, que está constantemente úmida graças à saliva secretada pelas três glândulas salivares principais e pelas numerosas glândulas salivares menores. O espesso **epitélio** (E) é estratificado pavimentoso não queratinizado, com **cristas epiteliais** (CE) profundas que penetram entre as **papilas** de **tecido conjuntivo** (PC). O tecido conjuntivo é do tipo fibroelástico, com um rico **suprimento vascular** (VS).

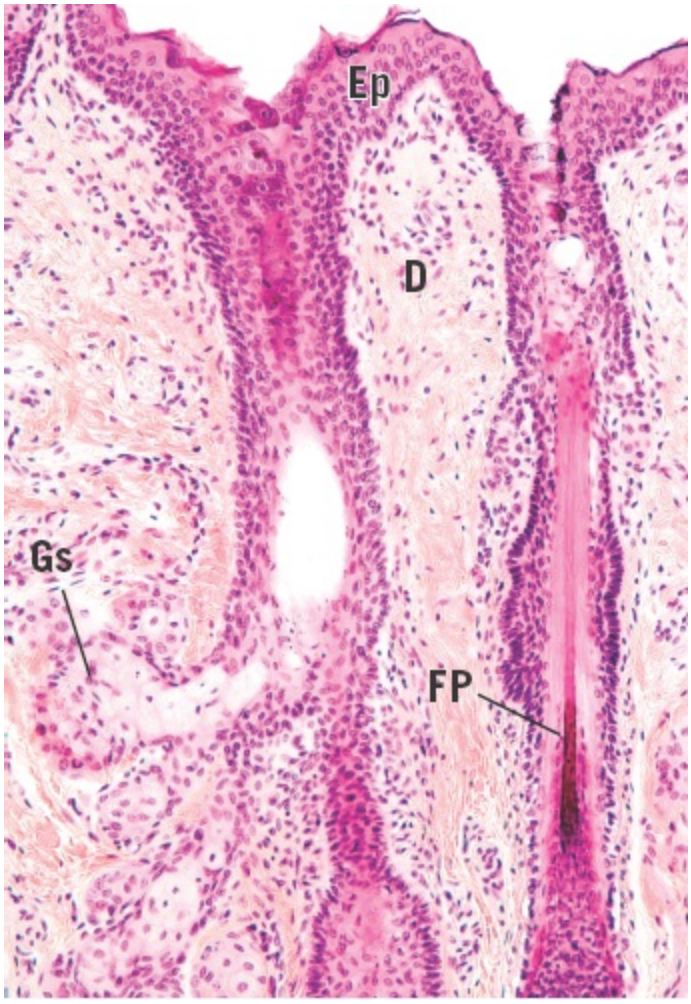


Figura 3 Lábio. Superfície externa. Humano. Secção de parafina. 132x.

A superfície do lábio é coberta por pele fina. A **epiderme** (Ep) e a **derme** (D) apresentam as características regulares da pele fina. Nesta superfície, há numerosos **folículos pilosos** (FP) e **glândulas sebáceas** (Gs), assim como glândulas sudoríparas em grande quantidade.

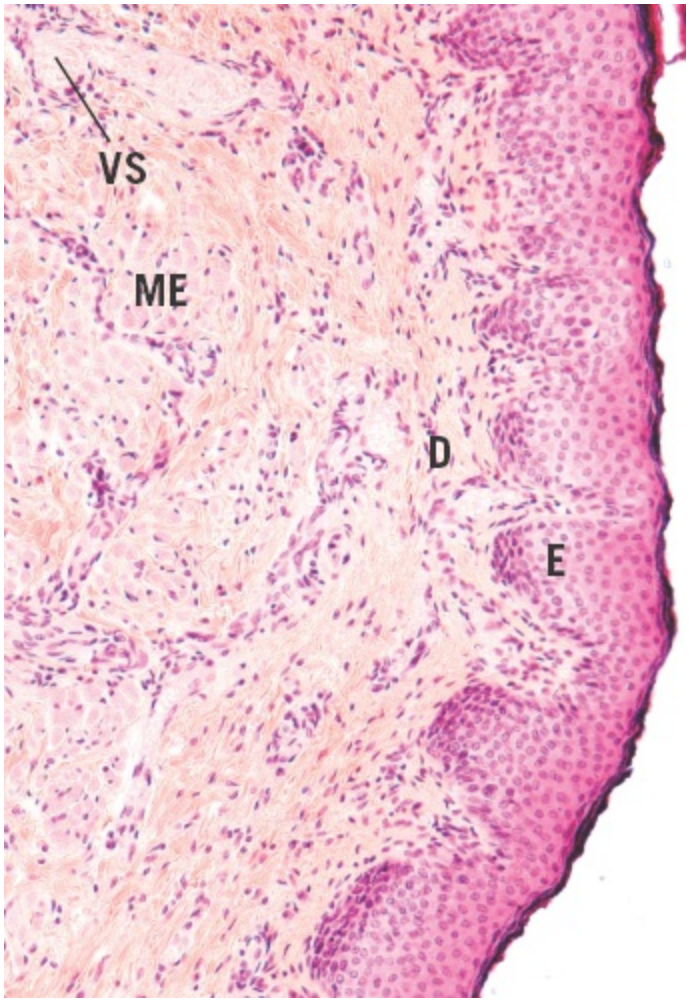
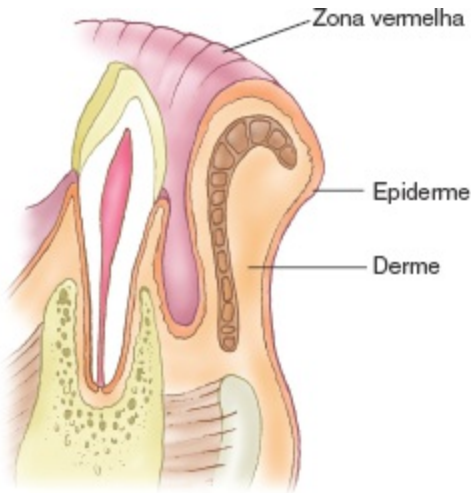


Figura 4 Lábio. Zona vermelha. Humano. Secção de parafina. 132x.

A zona vermelha do lábio é coberta por uma pele modificada, composta de **epitélio** (E) estratificado pavimentoso queratinizado, que forma muitas interdigitações com a **derme** (D) subjacente. Não há folículos pilosos nem glândulas sudoríparas nesta área (embora possam existir glândulas sebáceas ocasionais). Observe os perfis de secções transversais de **fibras musculares esqueléticas** (ME) e o rico **suprimento vascular** (VS) do lábio.



Lábio

Legenda	
CE	Crista epitelial

D	Derme
E	Epitélio
Ep	Epiderme
FP	Folículo piloso
Gs	Glândula sebácea
I	Interior do lábio
ME	Músculo esquelético
PC	Papila de tecido conjuntivo
VS	Suprimento vascular
ZV	Zona vermelha

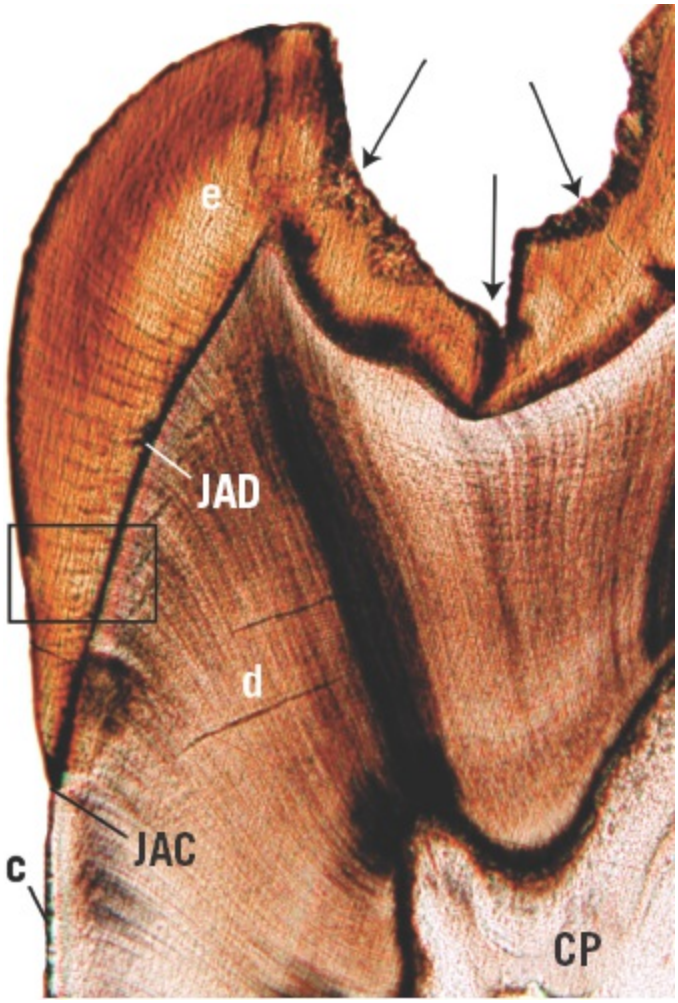


Figura 1 Dente. Humano. Preparação por desgaste. 14x.

O dente consiste em uma coroa, colo e raiz formados por tecidos calcificados, circundando uma câmara pulpar que abriga uma polpa mole, gelatinosa. Nos preparados obtidos por desgaste, permanecem apenas os tecidos rígidos. A coroa é composta por **esmalte** (e) e **dentina** (d), cuja interface é conhecida como a **junção amelodentinária** (JAD); no colo do dente, o esmalte encontra o **cemento** (c), formando a **junção amelocementária** (JAC). O tamanho da câmara da polpa, **câmara pulpar** (CP), diminui à medida que as pessoas envelhecem; as lacunas no esmalte (*setas*) resultam em cárie. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 2.

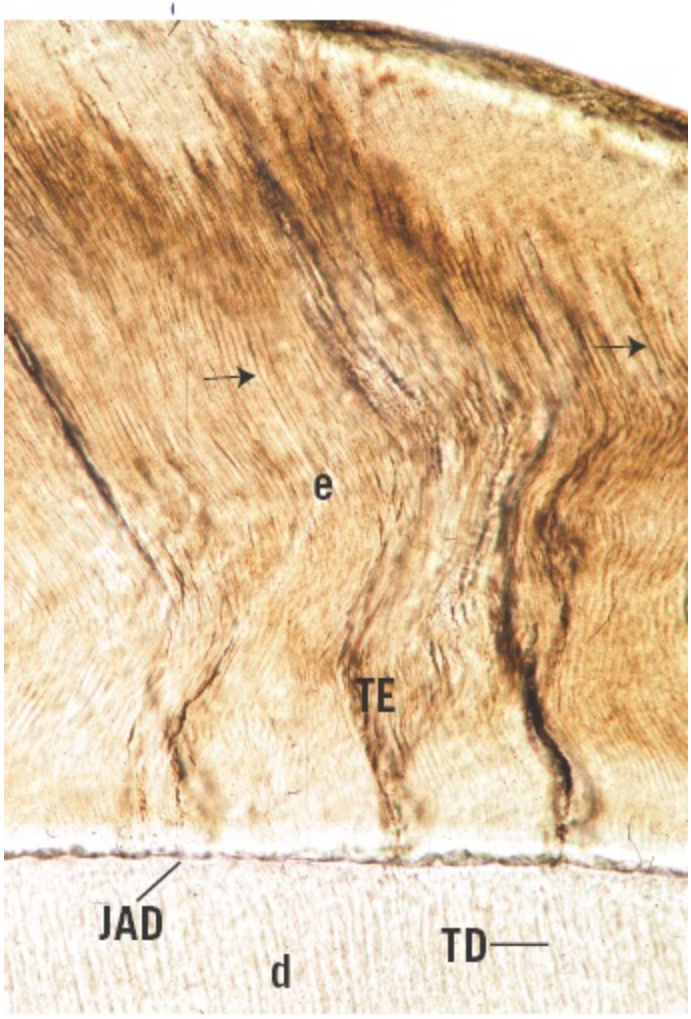


Figura 2 Dente. Humano. Preparação por desgaste. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* na Figura 1. O **esmalte** (e) é composto de bastões denominados prismas do esmalte (*setas*), cada um circundado por uma bainha do prisma. As regiões hipomineralizadas do esmalte têm a aparência de tufos de grama, **tufos de esmalte** (TE), que se estendem a partir da **junção amelodentinária** (JAD) para o esmalte. A **dentina** (d), que não é tão calcificada quanto o esmalte, apresenta longos canais estreitos – os **túbulos dentinários** (TD) –, que, no dente vivo, abrigam prolongamentos de odontoblastos, as células responsáveis pela formação da dentina.

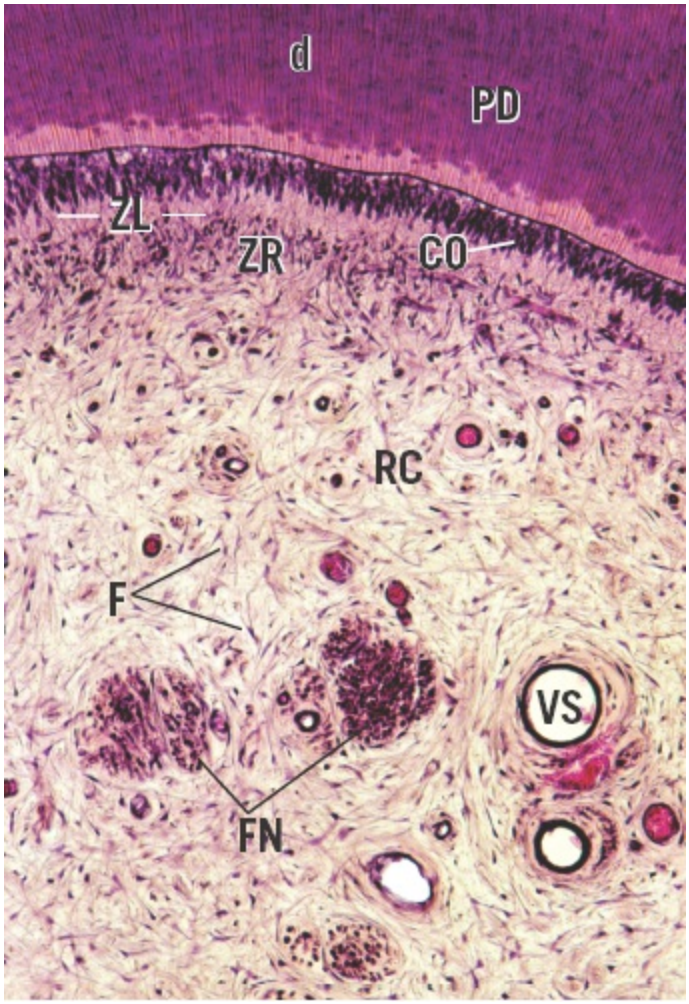


Figura 3 Polpa. Humano. Secção de parafina. 132x.

A polpa é circundada por **dentina** (d), da qual é separada por uma matriz de dentina não calcificada – a **pré-dentina** (PD). Divide-se a polpa em quatro regiões: **camada odontoblástica** (CO), **zona livre de células** (ZL), **zona rica em células** (ZR) e **região central** (RC). A região central da polpa é constituída de **fibroblastos** (F), fibras colágenas delicadas, numerosos **feixes de fibras nervosas** (FN) e **vasos sanguíneos** (VS). Os ramos dessas estruturas neurovasculares alcançam a periferia da polpa, onde irrigam e inervam a zona rica em células e os odontoblastos com capilares sanguíneos e finas fibras nervosas.

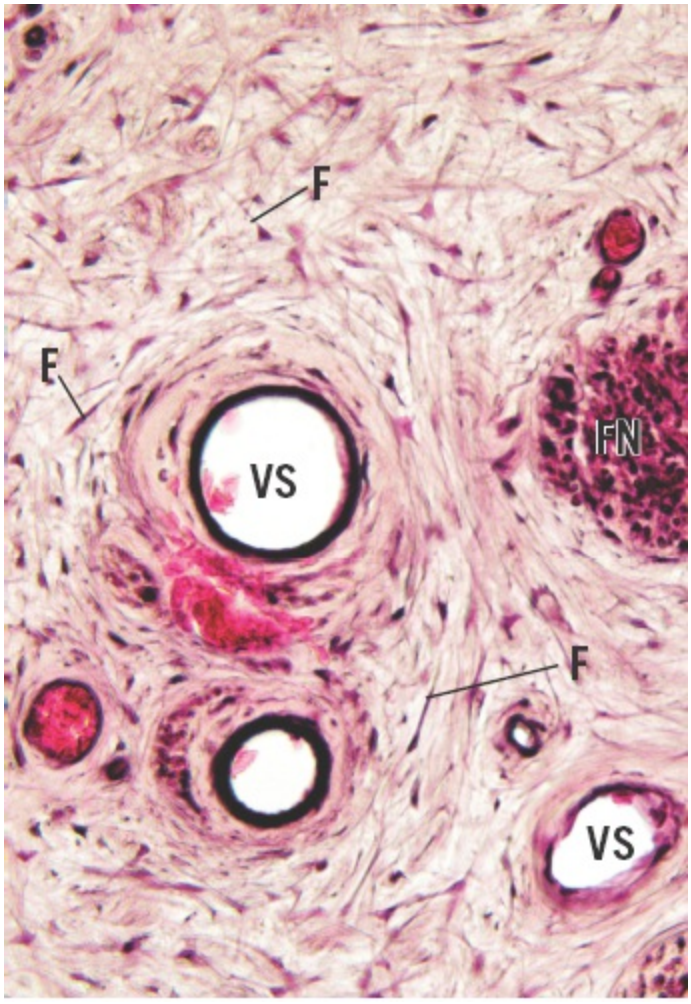
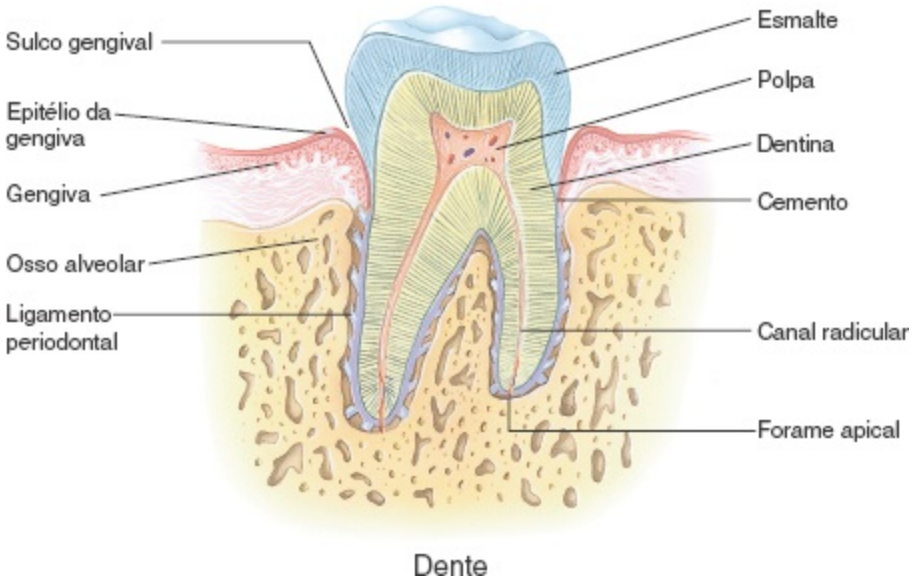


Figura 4 Polpa. Humano. Secção de parafina. 270x.

Esta imagem é uma ampliação do canto inferior direito da Figura 3. Observe os **vasos sanguíneos** (VS) e **feixes de fibras nervosas** (FN), assim como numerosos **fibroblastos** (F), neste tecido conjuntivo gelificado.



Legenda	
c	Cemento
CO	Camada odontoblástica

CP	Câmara pulpar
d	Dentina
e	Esmalte
F	Fibroblasto
FN	Fibra nervosa
JAC	Junção amelocementária
JAD	Junção amelodentinária
PD	Pré-dentina
RC	Região central
TD	Túbulo dentinário
TE	Tufo de esmalte
VS	Vaso sanguíneo
ZL	Zona livre de células
ZR	Zona rica em células

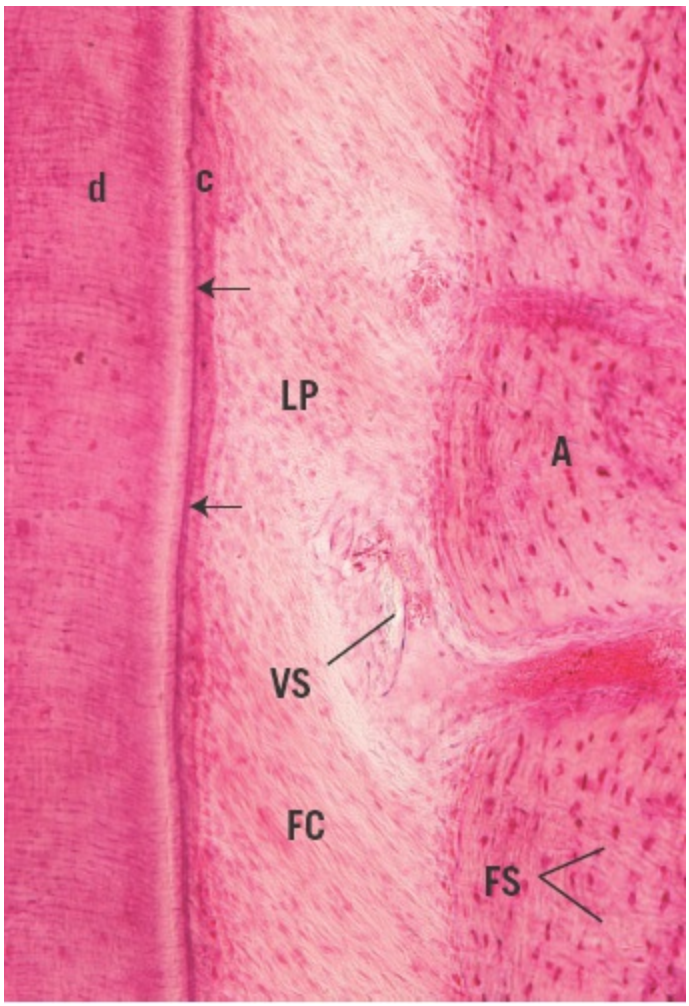


Figura 1 Ligamento periodontal. Humano. Secção de parafina. 132x.

A raiz do dente, formada por **dentina** (d) e **cemento** (c), fica suspensa no seu **alvéolo** (A) ósseo por um tecido conjuntivo denso que constitui o **ligamento periodontal** (LP). Fortes feixes de **fibras colágenas** (FC) do ligamento estão inseridos no osso alveolar pelas **fibras de Sharpey** (FS). **Vasos sanguíneos** (VS) originados do osso entram no ligamento periodontal para nutrilo. A junção cementodentinária (*setas*) está bem evidente. Próximo ao ápice da raiz, o cemento se torna mais espesso e abriga cementócitos.

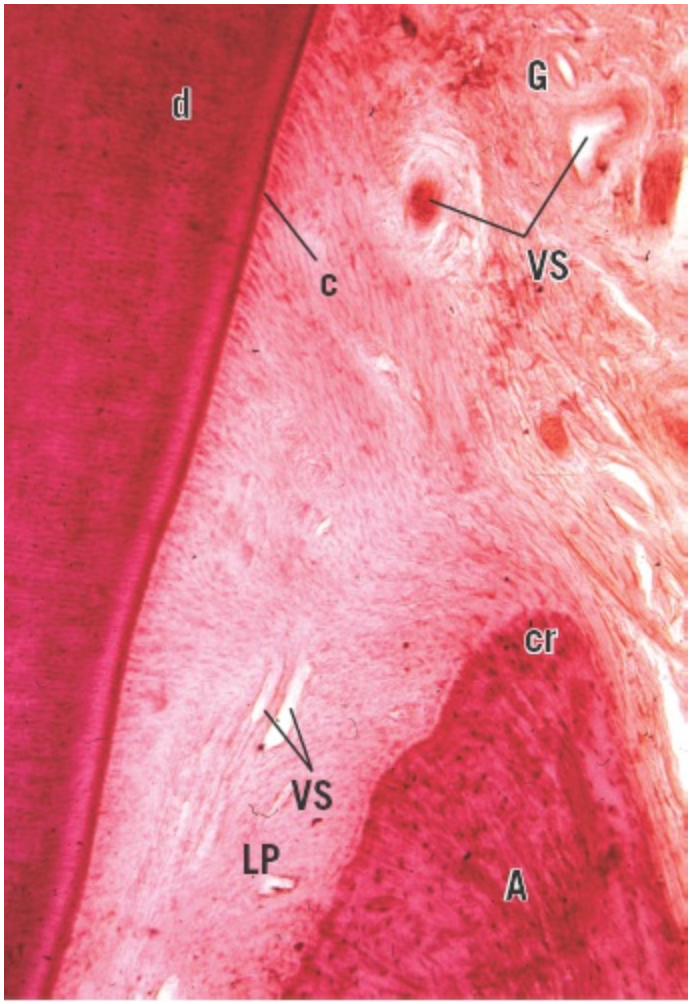


Figura 2 Ligamento periodontal. Humano. Secção de parafina. 270x.

A raiz do dente, formada por **dentina** (d) e **cemento** (c), é suspensa no seu **alvéolo** (A) ósseo por fibras colágenas do **ligamento periodontal** (LP). Observe que esta fotomicrografia foi tirada na região da **crista** (cr) do alvéolo, acima do qual o ligamento periodontal é contínuo com o tecido conjuntivo da **gengiva** (G). Observe que a gengiva e o ligamento periodontal são altamente vascularizados, reconhecido pela abundância de **vasos sanguíneos** (VS).

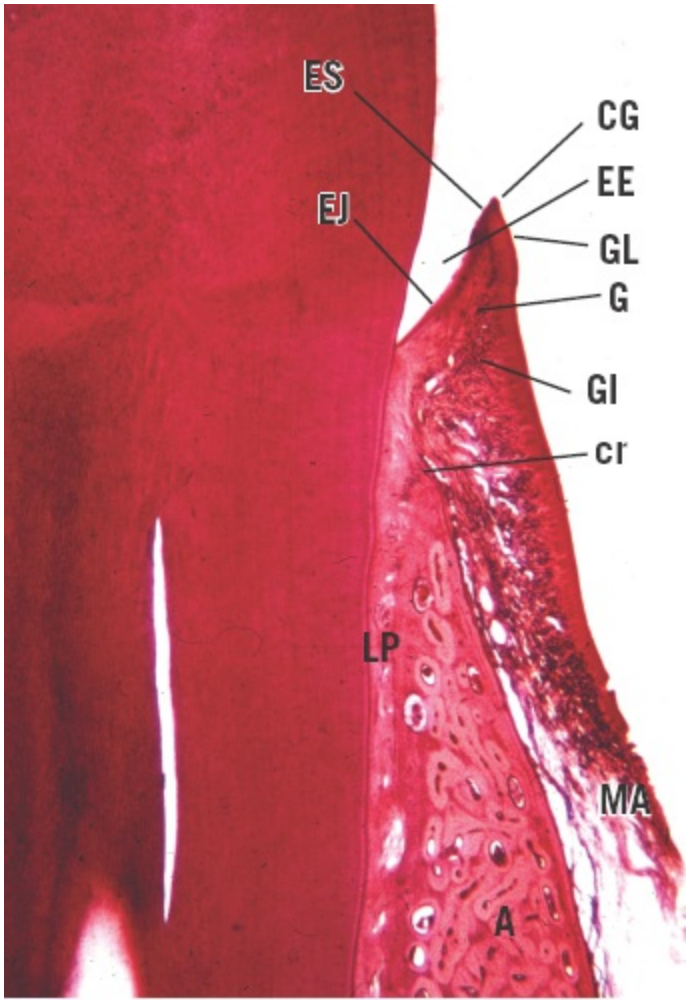


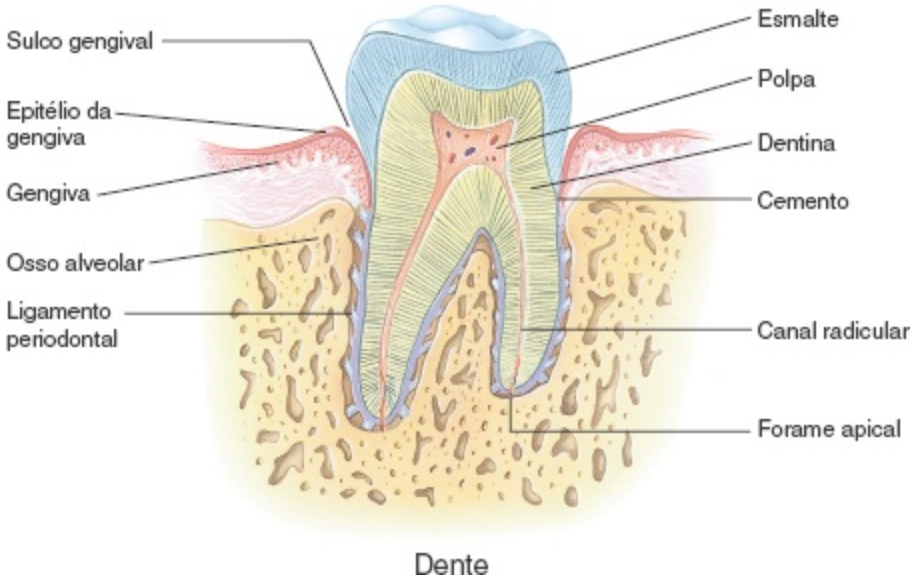
Figura 3 **Gengiva. Humano. Secção de parafina. 14x.**

Esta imagem é uma secção longitudinal de um dente incisivo descalcificado – todos os cristais de hidroxiapatita foram extraídos do dente e do seu **alvéolo** (A). Como o esmalte é composto quase que completamente de hidroxiapatita, apenas o local ocupado antes pelo esmalte, o **espaço do esmalte** (EE), está representado nesta fotomicrografia. A **crista** (cr) óssea alveolar está evidente, assim como o **ligamento periodontal** (LP) e a **gengiva** (G). A **crista gengival** (CG), a **gengiva marginal (livre**) (GL), a **gengiva inserida** (GI), o **epitélio sulcular** (ES), o **epitélio juncional** (EJ) e a **mucosa alveolar** (MA) também estão identificados.



Figura 4 Gengiva. Humano. Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da área da margem gengival da Figura 3. Observe que o espaço do esmalte (EE) está localizado entre a dentina da coroa do dente incisivo e o **epitélio juncional** (EJ). O **epitélio sulcular** (ES) da **gengiva livre** (GL) delimita um espaço conhecido como o **sulco gengival** (SG), que estaria muito evidente se o esmalte ainda estivesse visível nesta fotomicrografia. Observe as interdigitações bem desenvolvidas entre epitélio e tecido conjuntivo (*setas*) na **gengiva livre** (GL) e na **gengiva inserida**, características da existência de intenso atrito nessas regiões da cavidade oral.



Legenda

A	Alvéolo
c	Cemento
CG	Crista gengival
cr	Crista alveolar
d	Dentina
EE	Espaço do esmalte
EJ	Epitélio juncional
ES	Epitélio sulcular
FC	Fibra colágena
FS	Fibra de Sharpey
G	Gengiva
GI	Gengiva inserida
GL	Gengiva livre
LP	Ligamento periodontal
MA	Mucosa alveolar
SG	Sulco gengival
TD	Túbulo dentinário
TE	Tufo de esmalte
VS	Vaso sanguíneo

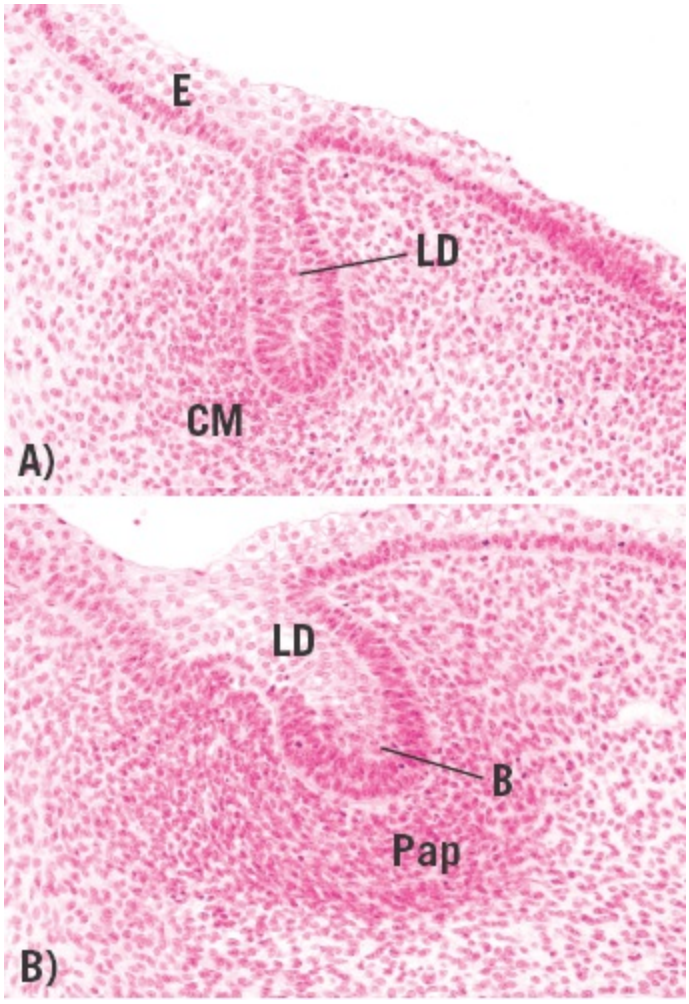


Figura 1A Desenvolvimento do dente. Lâmina dentária. Secção frontal. Porco. Secção de parafina. 132x.

A **lâmina dentária** (LD) é uma banda de tecido epitelial em formato de ferradura que surge a partir do **epitélio oral** (E) e é circundada por **células mesenquimais** (CM). A secção frontal da lâmina dentária, como vista nesta fotomicrografia, tem o formato de um bastão. As células mesenquimais existentes em regiões definidas da extremidade distal da lâmina dentária se tornam circulares e se unem para formar o precursor da papila dentária responsável pela formação da polpa e dentina do dente.

Figura 1B Desenvolvimento do dente. Fase de botão. Secção frontal. Porco. Secção de parafina. 132x.

Em várias localizações definidas ao longo da **lâmina dentária** (LD), aparece um espessamento epitelial – o **botão** (B); cada botão fornecerá as células necessárias para a formação do esmalte de um dente. A **papila dentária** (Pap) forma uma área em formato de meia-lua na região distal do botão.

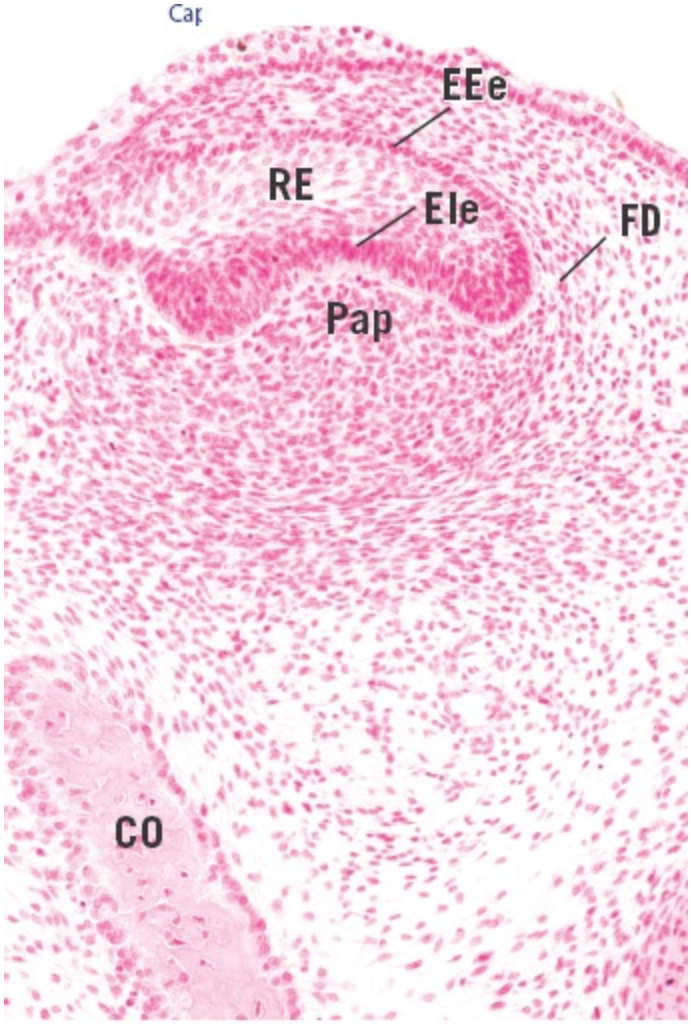


Figura 2 Desenvolvimento do dente. Fase de capuz. Secção frontal. Porco. Secção de parafina. 132x.

O aumento da atividade mitótica transforma o botão em uma estrutura com formato de um capuz. Observe que as três camadas epiteliais do órgão de esmalte podem ser reconhecidas: o **epitélio externo do esmalte** (EEe), o **epitélio interno do esmalte** (EIe) e o **retículo estrelado** (RE) intercalado entre os dois. O epitélio interno do esmalte começou a confinar a **papila dentária** (Pap). Observe que as células mesenquimatosas se tornam alongadas, formando o **folículo** ou **saco dentário** (FD), que irá envolver o órgão de esmalte e a papila dentária; além disso, uma **cripta óssea** (CO) irá envolver o folículo dentário.

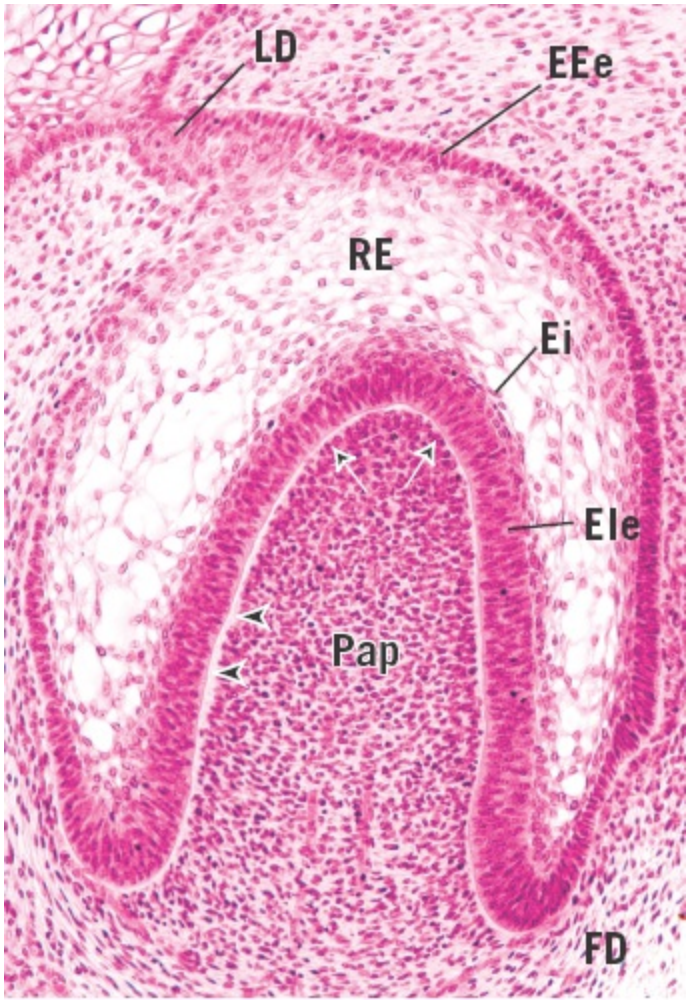


Figura 3 Desenvolvimento do dente. Fase de campânula. Secção frontal. Porco. Secção de parafina. 132x.

À medida que o órgão de esmalte cresce, ele passa a se assemelhar a uma campânula. Esta fase é caracterizada por quatro camadas celulares: **epitélio externo do esmalte** (EEe), **retículo estrelado** (RE), **epitélio interno do esmalte** (EIe) e **estrato intermediário** (Ei). Observe que o órgão de esmalte ainda está conectado à **lâmina dentária** (LD). A **papila dentária** (Pap) é constituída de células mesenquimais esféricas, cuja camada mais periférica (*setas*) se diferenciará para formar os odontoblastos. Observe a espessa membrana basal (*pontas de seta*) entre os futuros odontoblastos e o epitélio interno do esmalte (os futuros ameloblastos). Observe também as células fusiformes do **folículo dentário** (FD).

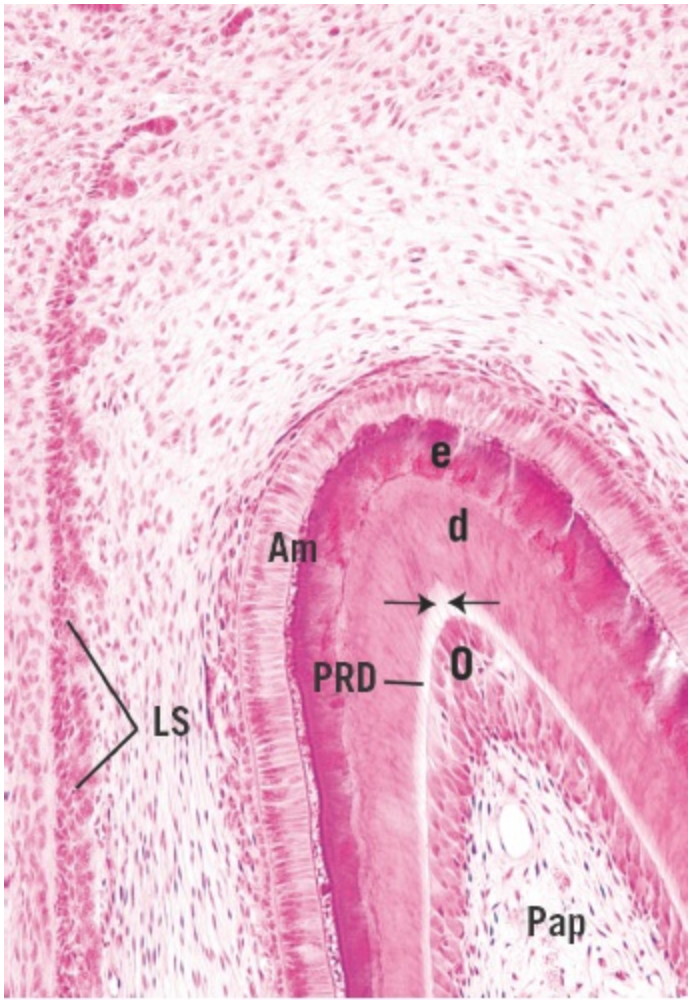
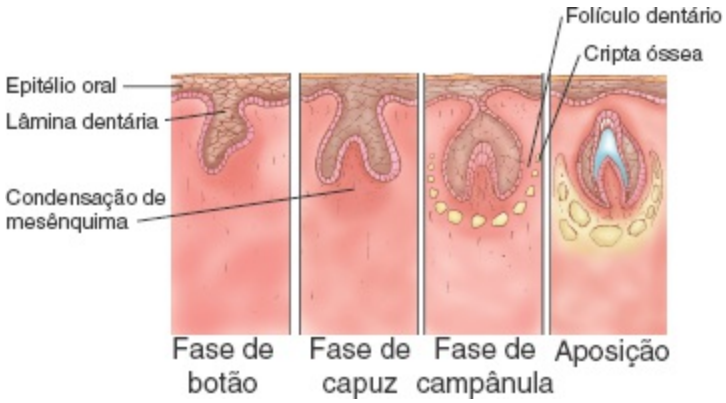


Figura 4 Desenvolvimento do dente. Aposição. Secção frontal. Porco. Secção de parafina. 132x.

A elaboração da **dentina** (d) e do **esmalte** (e) é indicativa da aposição. A dentina é produzida por **odontoblastos** (O), que formam a camada celular mais periférica da **papila dentária** (Pap). Os processos odontoblásticos (*setas*) são vistos nesta fotomicrografia atravessando a **pré-dentina** (PRD). Os **ameloblastos** (Am) são as células colunares muito alongadas que produzem o esmalte. A longa estrutura epitelial localizada à esquerda é a **lâmina sucedânea** (LS), responsável pelo futuro desenvolvimento do dente permanente.



Legenda	
Am	Ameloblasto
B	Botão

CM	Célula mesenquimal
CO	Cripta óssea
d	Dentina
e	Esmalte
E	Epitélio oral
EEe	Epitélio externo do esmalte
Ei	Estrato intermediário
Eie	Epitélio interno do esmalte
FD	Folículo dentário
LD	Lâmina dentária
LS	Lâmina sucedânea
O	Odontoblasto
Pap	Papila dentária
PRD	Pré-dentina
RE	Retículo estrelado

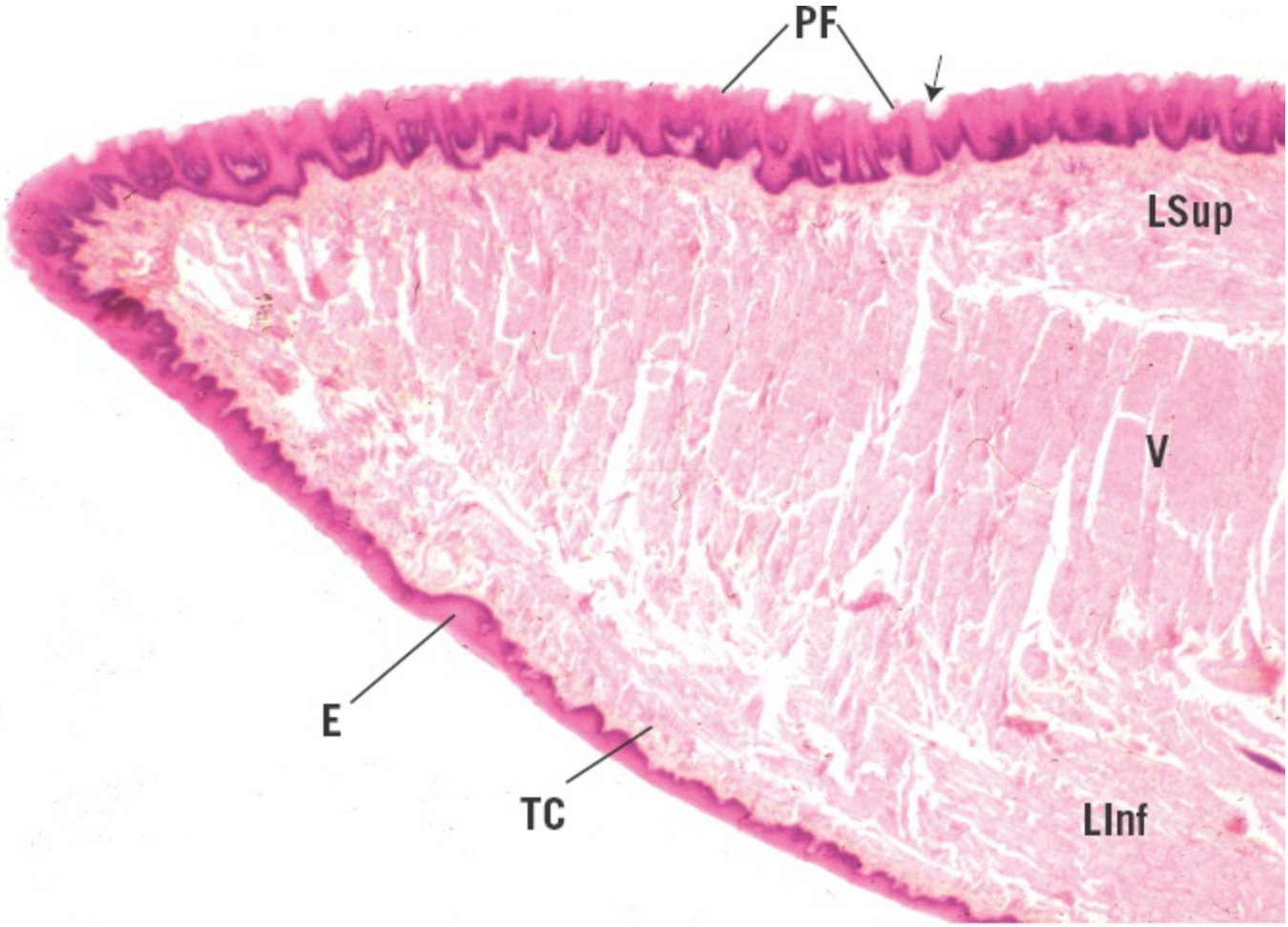


Figura 1 Língua. Secção longitudinal. Humano. Secção de parafina. 20x.

Parte dos dois terços anteriores da língua está apresentada nesta fotomicrografia. Este órgão muscular dispõe de numerosas **papilas filiformes** (PF) na sua superfície dorsal, cujo epitélio estratificado pavimentoso é queratinizado (*seta*). A superfície ventral da língua é revestida por **epitélio** (E) estratificado pavimentoso não queratinizado. Os músculos intrínsecos da língua estão dispostos em quatro camadas: **longitudinal superior** (LSup), **vertical** (V), **longitudinal inferior** (LInf) e **horizontal** (não demonstrado aqui). A mucosa da língua adere firmemente ao perimísio dos músculos intrínsecos da língua pelo **tecido conjuntivo** (TC) subepitelial.

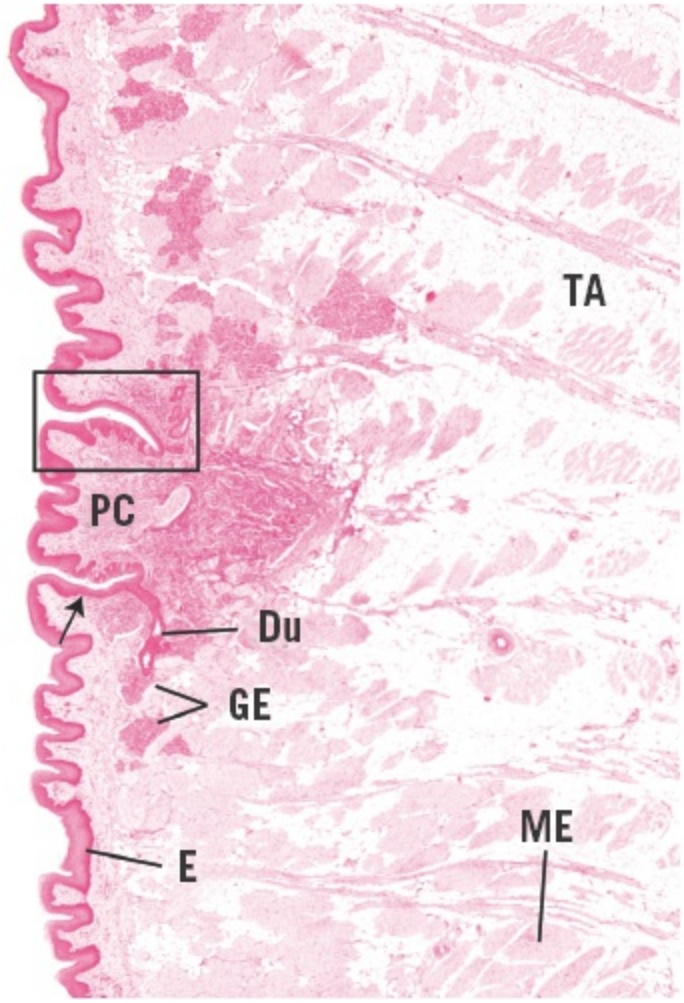


Figura 2 Língua. Secção longitudinal. Humano. Secção de parafina. 14x.

A região posterior dos dois terços anteriores da língua contém **papilas circunvaladas** (PC), as quais são circundadas por um sulco profundo (*seta*), cuja base recebe secreção serosa pelos **ductos** (Du) das **glândulas de von Ebner** (GE). O **epitélio** (E) da papila aloja botões gustativos nas faces laterais da papila, mas não na sua superfície superior. O interior da língua dispõe de **fibras musculares esqueléticas** (ME) dos músculos extrínsecos e intrínsecos da língua, assim como glândulas e **tecido adiposo** (TA). Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 3.

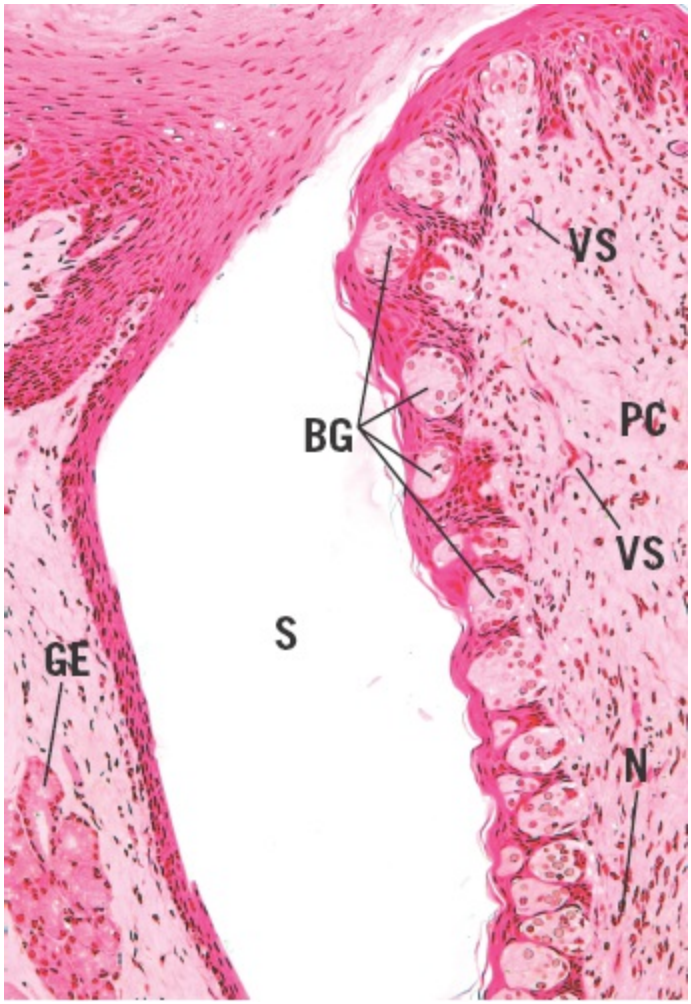
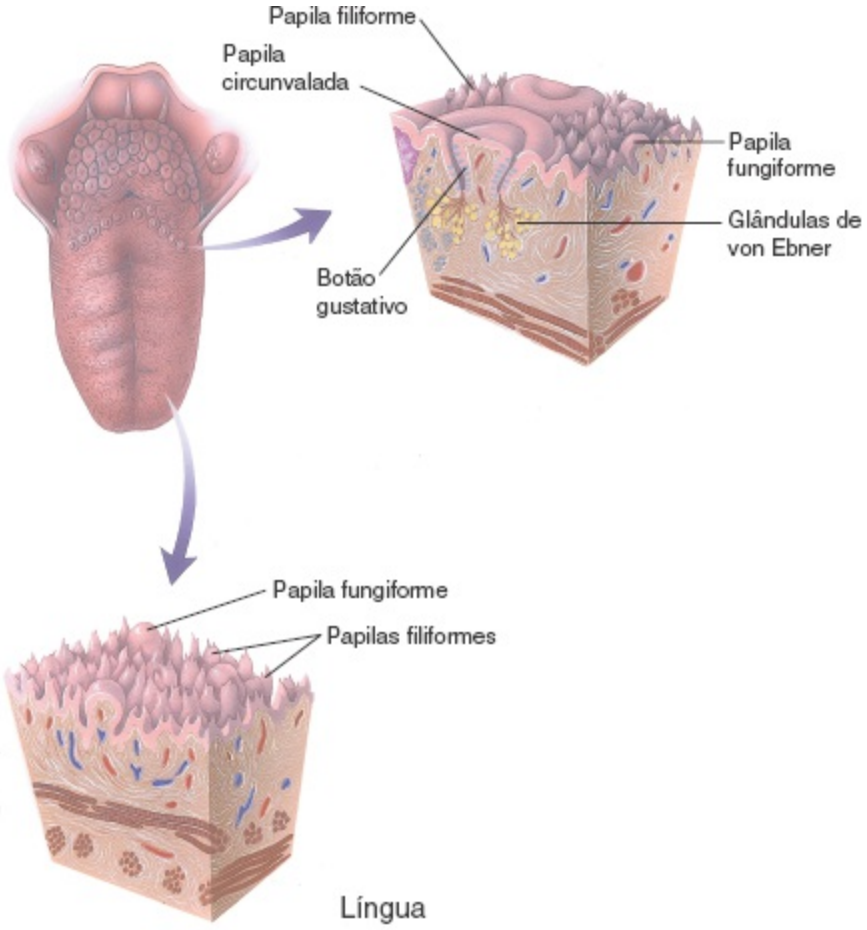


Figura 3 Papila circunvalada. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* na figura anterior, girada em 90°. Observe o **sulco** (S) separando a **papila circunvalada** (PC) da parede do sulco. As **glândulas de von Ebner** (GE) liberam sua secreção serosa para o interior do sulco, cujo conteúdo é monitorado por numerosos **botões gustativos** (BG) intraepiteliais. Observe que os botões gustativos não são encontrados na superfície superior da papila circunvalada, apenas na lateral. O eixo de tecido conjuntivo da papila é rico em **vasos sanguíneos** (VS) e **nervos** (N).



Legenda

BG	Botão gustativo
Du	Ducto
E	Epitélio
GE	Glândulas de von Ebner
LInf	Músculo longitudinal inferior
LSup	Músculo longitudinal superior
Me	Músculo esquelético
N	Nervo
PC	Papila circunvalada
PF	Papila filiforme
S	Sulco
TA	Tecido adiposo
TC	Tecido conjuntivo

V	Músculo vertical
VS	Vaso sanguíneo

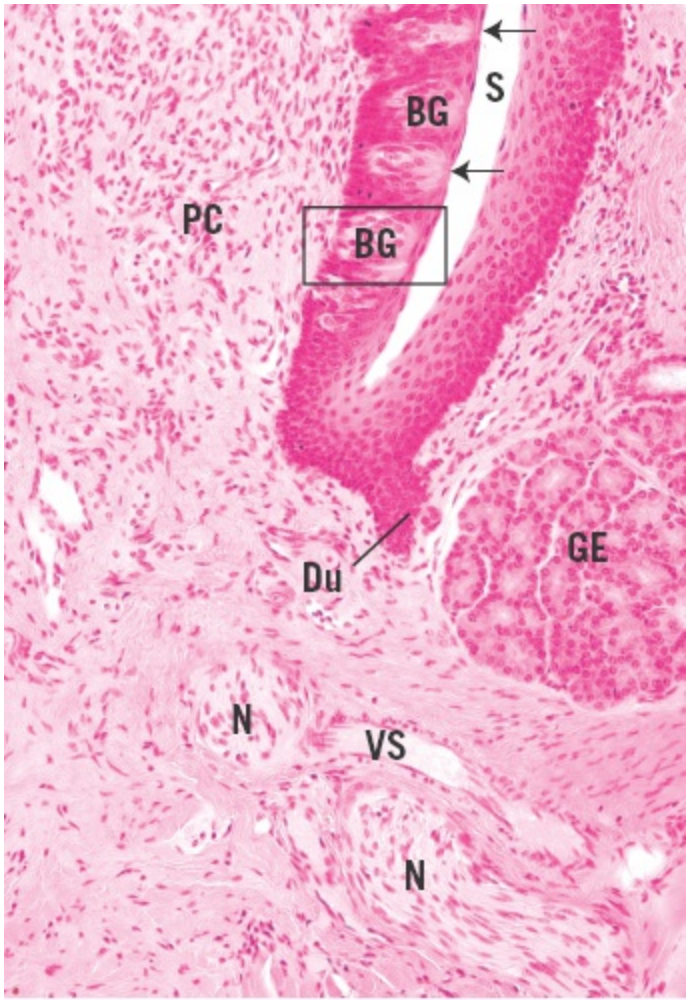


Figura 1 Papila circunvalada. Macaco. Secção de parafina. 132x.

A base da **papila circunvalada** (PC), o **sulco** (S) circundante e as paredes do sulco estão evidentes nesta fotomicrografia. As **glândulas de von Ebner** (GE) liberam suas secreções serosas por meio de curtos **ductos** (Du) para a base do sulco. Observe o rico **suprimento vascular** (VS) e **nervoso** (N) para esta região. Numerosos **botões gustativos** (BG) se situam no epitélio da face lateral da papila. Cada botão gustativo dispõe de um poro gustativo (*setas*), por meio do qual os pelos gustativos (longas microvilosidades) se projetam para o espaço do sulco. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 2.

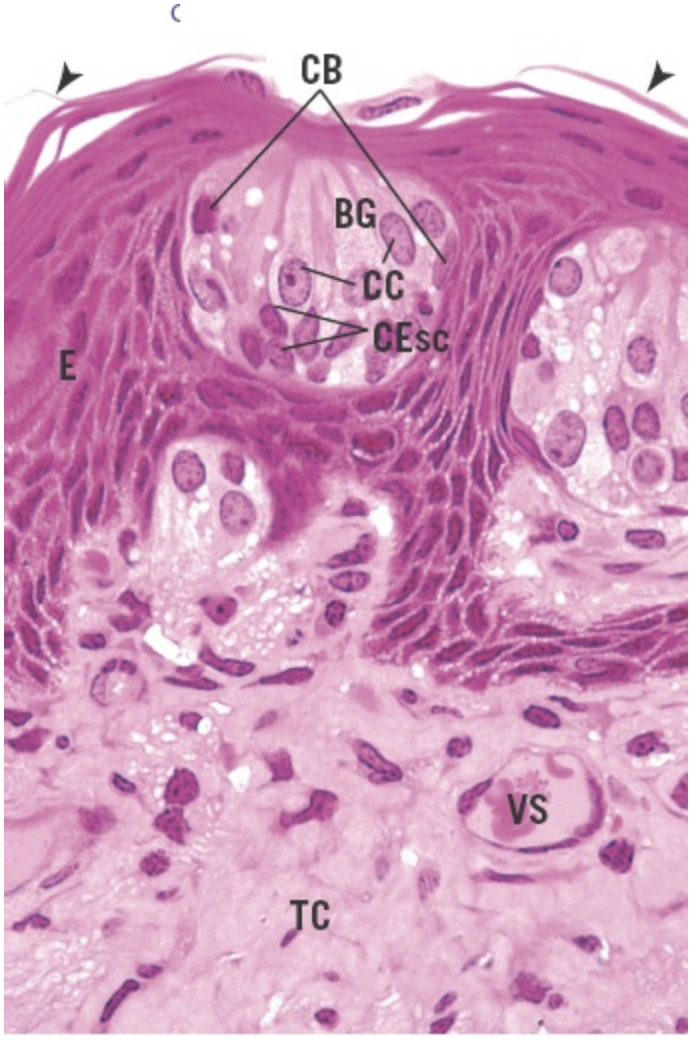


Figura 2 Botão gustativo. Macaco. Secção de parafina. 540x.

Esta imagem é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 1. Observe que o **epitélio** (E) estratificado pavimentoso paraqueratinizado contém células em vias de descamação (*pontas de seta);* os **botões gustativos** (BG) são compostos de quatro tipos de células. Acredita-se que as **células basais** (laterais) (CB) façam a reposição das células do botão, enquanto as **células claras** (CC), as células intermediárias e as **células escuras** (CEsc) sejam gustativas. Observe a existência de **vasos sanguíneos** (VS) no **tecido conjuntivo** (TC) subepitelial.

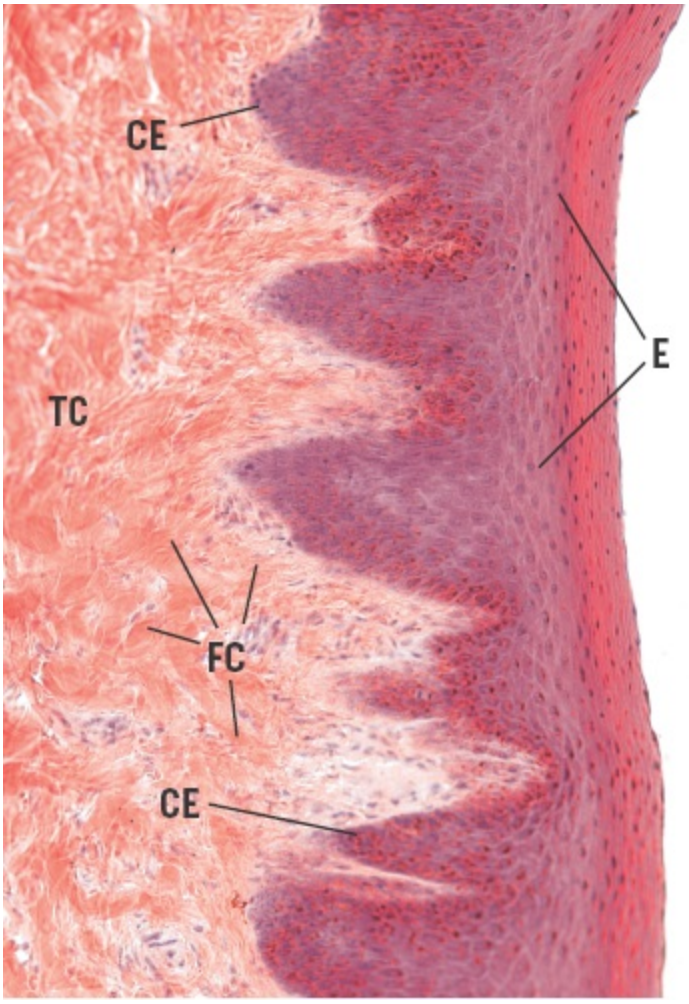


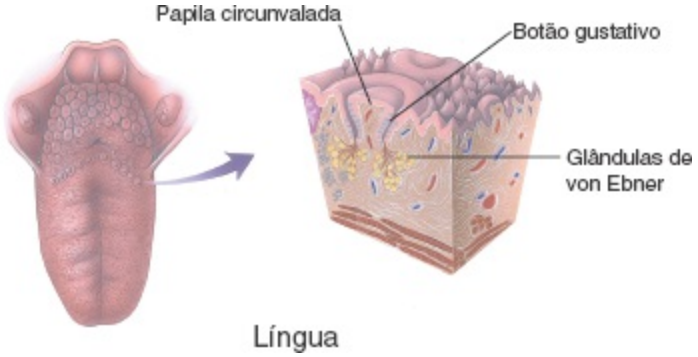
Figura 3 **Palato duro. Humano. Secção de parafina. 132x.**

O palato duro tem uma superfície nasal e uma superfície oral. O epitélio (E) estratificado pavimentoso paraqueratinizado da superfície oral forma invaginações profundas, as **cristas epiteliais** (CE), que se interdigitam com o **tecido conjuntivo** (TC) subepitelial. Espessos feixes de **fibras colágenas** (FC) aderem firmemente a mucosa do palato ao periósteo do osso subjacente; o palato duro também abriga tecido adiposo e glândulas mucosas.



Figura 4 Palato mole. Humano. Secção de parafina. 132x.

A superfície oral do palato mole é revestida por um **epitélio** (E) estratificado pavimentoso não queratinizado, que se interdigita com a **lâmina própria** (Lp) por meio de **cristas epiteliais** (CE) não muito pronunciadas. O palato mole é uma estrutura móvel, comprovado pela existência de **fibras musculares esqueléticas** (ME). O interior do palato mole abriga numerosas **glândulas mucosas** (GM) que liberam seus produtos secretados para a cavidade oral por meio de curtos ductos retos.



Legenda	
BG	Botão gustativo
CB	Célula basal
CC	Célula clara
CE	Crista epitelial

CEsc	Célula escura
Du	Ducto
E	Epitélio
FC	Feixe de fibra colágena
GE	Glândula de von Ebner
GM	Glândula mucosa
Lp	Lâmina própria
ME	Músculo esquelético
N	Nervo
PC	Papila circunvalada
S	Sulco
TC	Tecido conjuntivo
VS	Vaso sanguíneo

Prancha 13.7 • Dentes e superfície nasal do palato duro

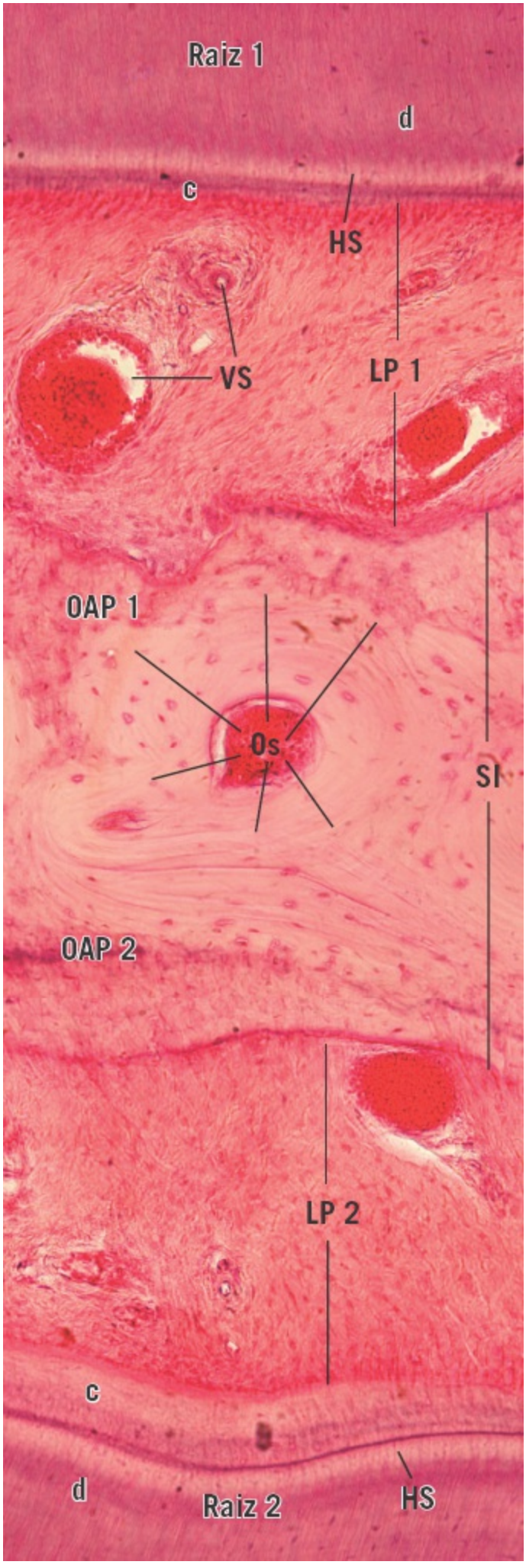

Raiz 1
d
c
HS
VS
LP 1
OAP 1
Os
SI
OAP 2
LP 2
c
d
Raiz 2
HS

Figura 1 Raízes dos incisivos centrais. Humano. Secção de parafina. 132x.

As raízes dos dois incisivos centrais humanos e seus tecidos de sustentação são observados nesta montagem. Observe que a raiz de um incisivo, Raiz 1, está no topo da figura; avançando em direção à parte inferior da imagem – a **camada hialina de Hopewell-Smith** (HS) separa a **dentina** (d) da raiz do **cemento** (c). Observe **vasos sanguíneos** (VS) no **ligamento periodontal** (LP 1), o qual suporta o dente 1 no seu alvéolo. O **septo interdentário** (SI), posicionado entre os dois incisivos e composto por tecido ósseo primário, é formado pela fusão dos **ossos alveolares próprios** (OAP 1 e 2) de cada raiz. Observe **ósteons** (Os) no tecido ósseo primário. O centro dos ósteons se localiza aproximadamente na linha de fusão entre os dois ossos alveolares próprios. O **ligamento periodontal** (LP 2) do outro incisivo está localizado entre o **osso alveolar próprio** (OAP 2) e o cemento desse dente. Sua **dentina** (d) e a **camada hialina de Hopewell-Smith** (HS) da raiz 2 estão evidentes.

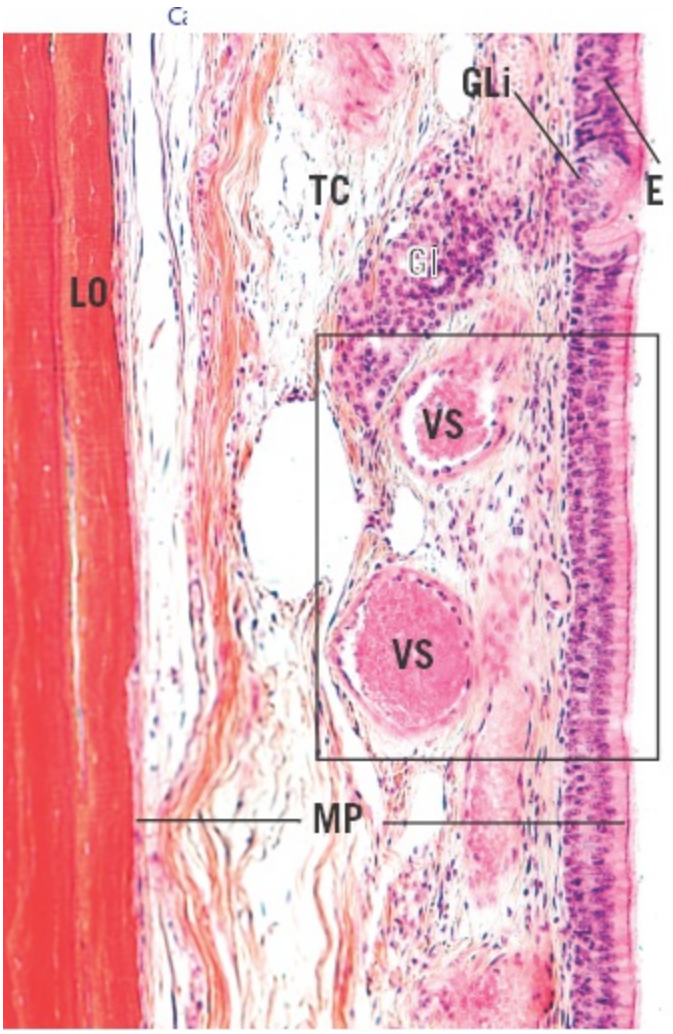


Figura 2 Palato duro. Humano. Secção de parafina. 132x.

O palato duro apresenta uma superfície oral e uma superfície nasal, que está sendo demonstrada na figura. Observe que o **epitélio** (E) pseudoestratificado colunar ciliado apresenta cílios e uma **glândula intraepitelial** (GLi). Observe a existência de **glândulas** (Gl) e **vasos sanguíneos** (VS) no **tecido conjuntivo** (TC) subepitelial. O epitélio e seu tecido conjuntivo subepitelial são coletivamente chamados de **mucoperiósteo** (MP), que está firmemente preso à lâmina **óssea** (LO) do palato duro. Uma ampliação da *área em destaque* é apresentada na Figura 3.

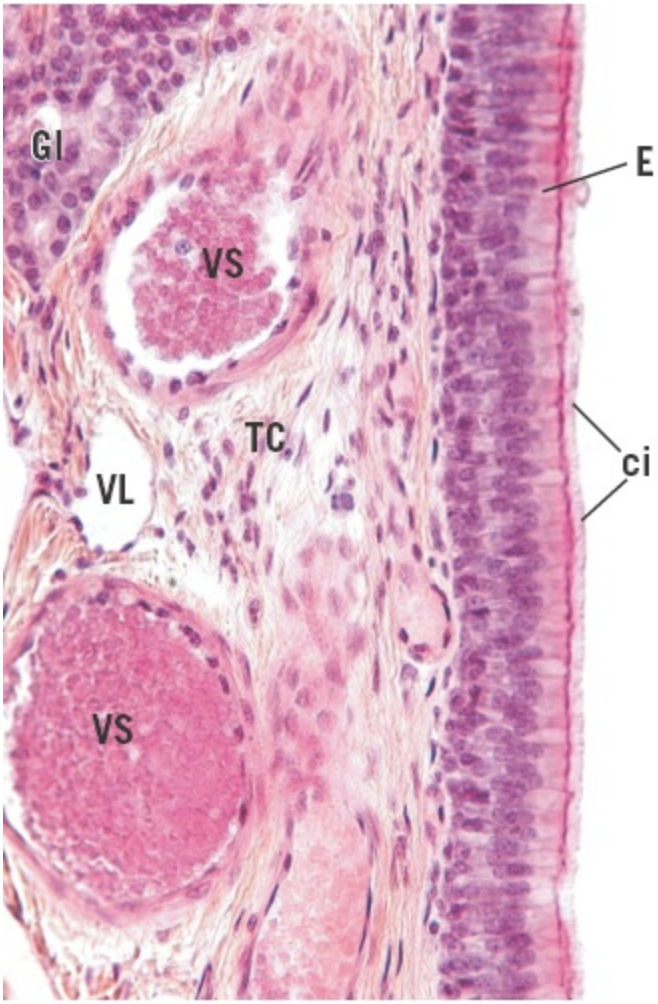


Figura 3 Palato duro. Humano. Secção de parafina. 132x.

Esta imagem é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* na Figura 2. Observe **glândulas** (Gl), **vasos sanguíneos** (VS) e **vasos linfáticos** (VL) no **tecido conjuntivo** (TC) subepitelial. Os espessos feixes de fibras colágenas ligam firmemente a mucosa do palato ao periósteo do osso subjacente. Observe os **cílios** (ci) claramente visíveis no **epitélio** (E) pseudoestratificado colunar ciliado que reveste a superfície nasal do palato duro.

Legenda	
c	Cemento
ci	Cílios
d	Dentina
E	Epitélio
Gl	Glândula
GLi	Glândula intraepitelial
HS	Camada hialina de Hopewell-Smith
LO	Lâmina óssea
LP	Ligamento periodontal

MP	Mucoperiósteo
OAP	Osso alveolar próprio
Os	Ósteon
SI	Septo interdentário
TC	Tecido conjuntivo
VL	Vaso linfático
VS	Vaso sanguíneo

Prancha 13.8 • Microscopia eletrônica de varredura do esmalte

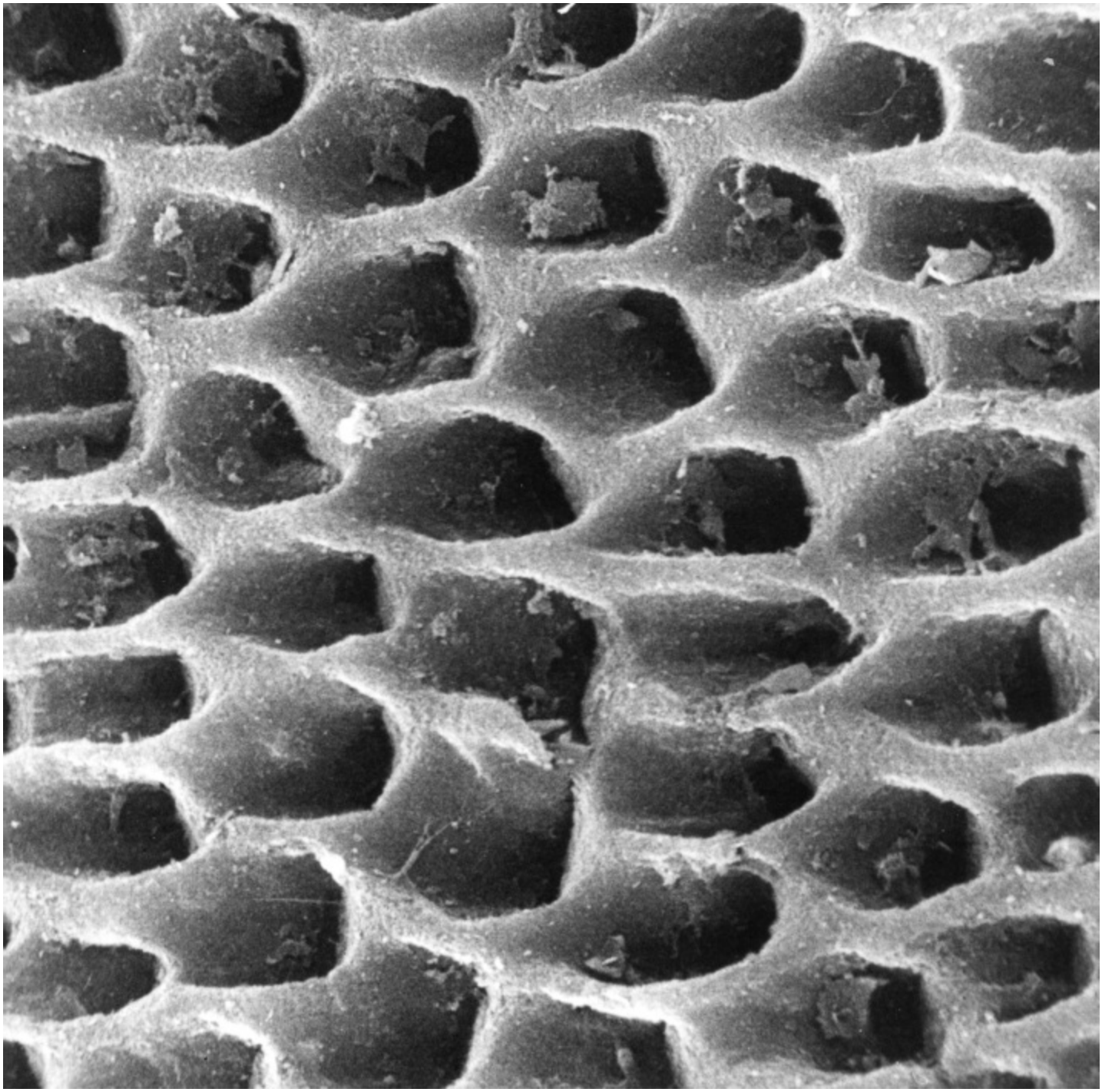


Figura 1 **Esmalte. Humano. Microscopia eletrônica de varredura. 3.150x.**

Esta visão tridimensional de esmalte humano mineralizado em processo de formação apresenta espaços dos prismas de esmalte circundados por esmalte interprismático. Os espaços eram ocupados pelos processos de Tomes dos ameloblastos; à medida que os ameloblastos recuam, tais espaços são preenchidos por secreção sob a forma dos prismas de esmalte. As superfícies curvas dos espaços dos prismas estão voltadas para a superfície de oclusão. Os prismas de esmalte apresentam um formato que se assemelha a um buraco de fechadura. (De Fejerskov O. Human dentition and experimental animals. J Dent Res 1979;58(Special Issue B):725-734.)

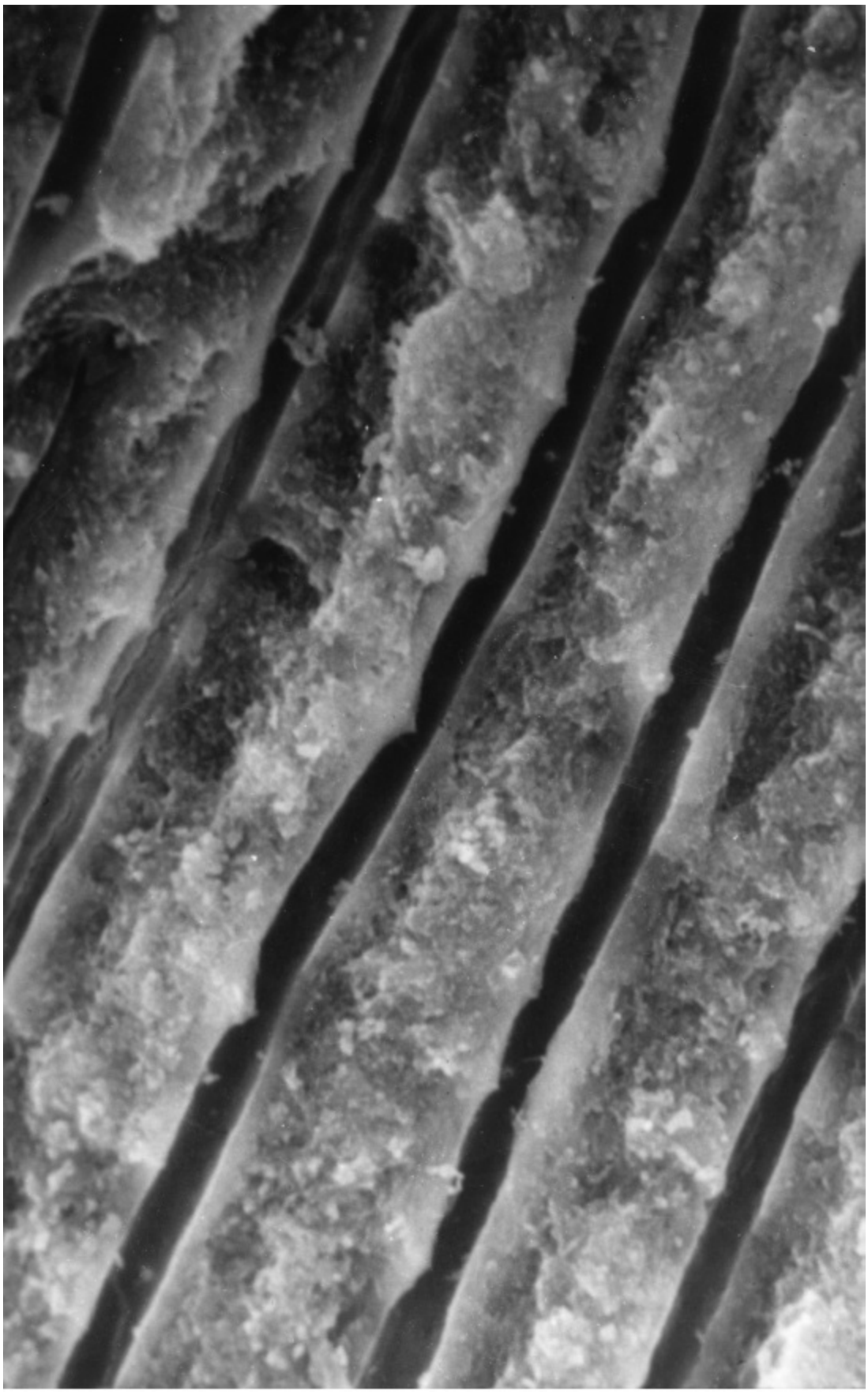


Figura 1 **Dentina. Humano. Microscopia eletrônica de varredura. 3.800x.**

Esta visão tridimensional de dentina humana mineralizada apresenta uma secção longitudinal dos túbulos dentinários. Na dentina viva saudável, os túbulos abrigam os prolongamentos dos odontoblastos que se estendem por pelo menos 1 mm para dentro do túbulo

dentinário. Além disso, alguns dos túbulos também contêm fibras nervosas; todos os túbulos são preenchidos completamente por um fluido extracelular que se origina na polpa do dente. (De Thomas H. The dentin-predentin complex and its permeability: anatomical overview. J Dent Res 1985;64(Special Issue B):607-612.)



Resumo do capítulo

I. Lábios

Os **lábios** controlam o acesso à **cavidade oral** a partir do ambiente externo.

A. Superfície externa

A superfície externa é coberta com **pele** fina e, portanto, tem **folículos pilosos, glândulas sebáceas** e **glândulas sudoríparas**.

B. Zona de transição

A **zona de transição (zona vermelha)** é a área rosada do lábio, também chamada vermelhão; aqui, as papilas de tecido conjuntivo penetram bastante na epiderme. Os folículos pilosos e glândulas sudoríparas estão ausentes, mas é possível encontrar algumas glândulas sebáceas.

C. Mucosa

O lado vestibular do lábio é revestido por um **epitélio úmido** (estratificado pavimentoso não queratinizado) com numerosas **glândulas salivares menores do tipo misto** no tecido conjuntivo subepitelial.

D. Interior do lábio

O interior do lábio contém **músculo esquelético**.

II. Dentes

Os **dentes** são compostos de três tecidos calcificados e um eixo de tecido conjuntivo frouxo: a polpa.

A. Esmalte

O **esmalte** é a substância mais dura no corpo; é produzido pelos **ameloblastos**, células não mais existentes no dente erupcionado. O esmalte encontra-se apenas na coroa.

B. Dentina

A **dentina** é um material calcificado, formado por colágeno, que constitui a parte principal da **coroa** e da **raiz**, e circunda a polpa. A dentina é produzida por **odontoblastos**, cujos longos prolongamentos permanecem em canais, os **túbulos dentinários**, que atravessam a dentina. Os corpos celulares dos odontoblastos formam a região periférica da polpa.

C. Cemento

O **cemento** está localizado na **raiz** do dente, envolvendo a **dentina;** trata-se de um material calcificado constituído de colágeno, produzido por **cementoblastos**, que podem ficar presos no cemento e então são chamados de **cementócitos**.

As fibras do **ligamento periodontal** estão incrustadas no cemento e no osso, assim sustentando o dente na sua **cavidade óssea**, o **alvéolo**.

D. Polpa

A **polpa** é um tipo tecido conjuntivo mucoso com aparência de mesênquima e que ocupa a **câmara pulpar;** apresenta uma grande quantidade de **nervos** e **vasos sanguíneos**.

III. Gengiva

A **gengiva** é a região da mucosa oral que está firmemente aderida próxima ao **colo** do dente e presa ao **osso alveolar**. É coberta por um **epitélio estratificado pavimentoso parcialmente queratinizado (paraqueratinizado**).

O tecido conjuntivo subjacente é densamente constituído de espessos feixes de fibras colágenas.

IV. Língua

A **língua** é um **órgão muscular**, cujos dois terços anteriores têm movimento livre e sua raiz é presa ao assoalho da faringe. O **músculo esquelético** forma o interior da língua, entre o qual grupos de glândulas serosas e seromucosas estão entremeados.

A. Região oral | Dois terços anteriores

A **mucosa** da superfície dorsal dos dois terços anteriores da língua é modificada para formar quatro tipos de papilas linguais.

1. Papilas filiformes

As **papilas filiformes** são longas, delgadas e as mais numerosas. Elas formam uma superfície rugosa (especialmente em animais como os gatos) e estão distribuídas em linhas paralelas ao longo

de toda a superfície; são cobertas por **epitélio estratificado pavimentoso paraqueratinizado**, que reveste um **eixo de tecido conjuntivo** e não dispõem de botões gustativos.

2. Papilas fungiformes

As **papilas fungiformes** têm formato de cogumelos, estão dispersas entre as papilas filiformes e podem ser reconhecidas macroscopicamente pela sua aparência de pontos vermelhos. Apresentam **botões gustativos** ao longo da sua face dorsal.

3. Papilas foliadas

As **papilas foliadas** são vistas como sulcos longitudinais ao longo das faces laterais da língua nas proximidades da região posterior dos dois terços anteriores. Em humanos, seus **botões gustativos** degeneram na infância. **Glândulas serosas de von Ebner** estão associadas a essas papilas.

4. Papilas circunvaladas

As **papilas circunvaladas** são muito grandes e formam uma linha em V no limite das porções anterior e posterior da língua. Cada uma é circundada por um sulco, cujas paredes possuem **botões gustativos** no seu **epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado. Glândulas serosas de von Ebner** se abrem na base do sulco. O interior da papila, constituído de tecido conjuntivo, tem um rico suprimento de nervos e vasos sanguíneos.

B. Região faríngea | Terço posterior

A **mucosa** do terço posterior da língua apresenta numerosos **nódulos linfáticos** que constituem as **tonsilas linguais**.

V. Palato

O **palato**, composto por regiões dura e mole, separa a **cavidade oral** e as cavidades **nasais;** portanto, o palato apresenta uma **face nasal** e uma **face oral**. A superfície **oral** é coberta por **epitélio estratificado pavimentoso (parcialmente queratinizado** no palato duro), enquanto o lado **nasal** é revestido por um **epitélio respiratório**. O **tecido conjuntivo subepitelial** apresenta densas fibras colágenas entremeadas com o **tecido adiposo** e as **glândulas mucosas**. O **interior** do palato duro é formado por uma **lâmina óssea**, enquanto o do palato mole é composto por **músculo esquelético**.

VI. Desenvolvimento do dente

O **desenvolvimento do dente (odontogênese**) pode ser dividido em vários estágios (ver Ilustração 13.1); eles são chamados de acordo com a morfologia e/ou estado funcional do dente em desenvolvimento. A **formação da lâmina dentária** é seguida pelos **estágios de botão, capuz** e **campânula**. A formação da dentina inicia o **estágio de aposição**, seguida pela **formação da raiz** e

erupção. Esses estágios ocorrem nas **dentições primária** (dentes decíduos) e **secundária** (dentes permanentes).

14 Sistema Digestório | Parte 2



ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 14.1 Estômago e intestino delgado
Ilustração 14.2 Intestino grosso

Tabelas

Tabela 14.1 Características histológicas selecionadas do canal alimentar
Tabela 14.2 Principais secreções das células epiteliais do estômago
Tabela 14.3 Hormônios produzidos pelas células do sistema digestório

Pranchas

Prancha 14.1 Esôfago
Figura 1 Esôfago. Secção transversal
Figura 2 Esôfago. Secção transversal. Humano
Figura 3 Esôfago. Secção transversal. Humano
Figura 4 Transição esofagogástrica. Secção longitudinal
Prancha 14.2 Estômago
Figura 1 Transição esofagogástrica. Secção longitudinal
Figura 2 Região do fundo. Secção longitudinal
Figura 3 Região fúndica. Secção longitudinal

Figura 4	Glândulas fúndicas. Secção transversal
Prancha 14.3	Estômago
Figura 1	Região fúndica. Secção transversal
Figura 2	Região fúndica. Secção transversal
Figura 3	Glândulas pilóricas. Secção transversal
Figura 4	Glândulas pilóricas. Secção transversal
Prancha 14.4	Duodeno
Figura 1A	Duodeno. Secção longitudinal
Figura 1B	Duodeno. Epitélio e eixo do vilo
Figura 2	Duodeno. Secção longitudinal
Figura 3A	Duodeno. Secção transversal
Figura 3B	Duodeno. Secção transversal
Prancha 14.5	Jejuno, íleo
Figura 1	Jejuno. Secção transversal
Figura 2	Jejuno. Secção transversal
Figura 3	Íleo. Secção longitudinal. Humano
Figura 4	Íleo. Secção transversal
Prancha 14.6	Cólon, apêndice
Figura 1	Cólon. Secção longitudinal
Figura 2	Cólon. Secção longitudinal
Figura 3	Secção transversal do apêndice
Figura 4	Transição anorretal. Secção longitudinal. Humano
Prancha 14.7	Cólon, microscopia eletrônica
Figura 1	Cólon
Figura 2	Cólon
Prancha 14.8	Cólon, microscopia eletrônica de varredura
Figura 1	Cólon

O **sistema digestório**, também denominado canal alimentar, é uma estrutura tubular oca, com cerca de 9 m de comprimento, que se estende a partir da cavidade oral até o ânus. A parede do sistema digestório apresenta modificações ao longo do seu comprimento para que seja possível o desempenho de suas várias funções na digestão.

A cavidade oral recebe o alimento e, por meio da mastigação e da formação de pequenas alíquotas

(*bolus*), entrega-o para a faringe oral, a partir da qual o alimento entra no esôfago e, em seguida, no estômago.

O conteúdo gástrico é reduzido a um **quimo ácido**, que é transferido em pequenas alíquotas para o intestino delgado, em que ocorre a maior parte da digestão e absorção. O resíduo alimentar liquefeito passa para o intestino grosso, no qual a digestão é completada e a água é reabsorvida; as fezes solidificadas então passam para o reto para serem eliminadas pelo ânus.

As paredes do sistema digestório desde o esôfago até o ânus têm uma organização muito semelhante – quatro camadas concêntricas constituem a parede dessa longa estrutura tubular.

Camadas da parede do sistema digestório

As camadas do **sistema digestório** são: mucosa, submucosa, muscular externa e serosa ou adventícia (dependendo do órgão). Essas camadas são descritas de dentro para fora e elas constituem o plano geral do **sistema digestório**. A composição celular e o plano geral sofrem modificações ao longo do sistema, à medida que este é examinado do esôfago em direção ao ânus (ver Tabela 14.1, que descreve essas alterações).

A camada mais interna do tubo e que circunda diretamente o lúmen é a **mucosa**, formada por três subcamadas concêntricas:

- Um revestimento epitelial úmido com funções de secreção e absorção
- Uma lâmina própria de tecido conjuntivo, contendo glândulas e componentes do sistema circulatório
- Uma muscular da mucosa, geralmente formada por duas camadas delgadas de músculo liso, responsáveis pela motilidade da mucosa.

A **submucosa** é um tecido conjuntivo menos delicado que o da lâmina própria; ela suporta fisicamente a mucosa, que fornece nervos e vasos sanguíneos. Em duas regiões do sistema digestório, a submucosa contém glândulas.

A **muscular externa**, formada por músculo liso, consiste em uma **camada circular interna** e outra **longitudinal externa;** no entanto, em algumas regiões do tubo, a muscular externa pode estar modificada. Embora essas camadas sejam descritas como tendo uma disposição circular ou longitudinal, na verdade, elas estão enroladas ao redor do tubo digestivo, formando hélices apertadas ou frouxas, respectivamente.

Na submucosa e entre as subcamadas da muscular externa, existem plexos nervosos (**de Auerbach** e **de Meissner**). A musculatura externa agita, mistura e impulsiona o conteúdo do lúmen ao longo do sistema digestório por meio de peristaltismo. Assim, à medida que os músculos circulares reduzem o diâmetro do lúmen, evitando que o conteúdo deste se movimente em uma direção proximal (no sentido oral), os músculos longitudinais se contraem para empurrar o conteúdo no sentido distal (na direção anal).

A camada mais externa do sistema digestório é uma **serosa** ou **adventícia**. Os órgãos intraperitoneais do sistema digestório, ou seja, os que são suspensos pelo peritônio, são envolvidos por uma camada **serosa**. Essa estrutura consiste em tecido conjuntivo coberto por um **mesotélio** (epitélio simples pavimentoso), que reduz o atrito durante os movimentos do tubo. Outras regiões do sistema digestório estão firmemente presas às estruturas circundantes por camada de tecido conjuntivo, denominada **camada adventícia**.

Regiões do sistema digestório

Esôfago

O **esôfago** é um curto tubo muscular, cujo lúmen está geralmente colabado, exceto se uma porção de alimento o atravessar em seu deslocamento da faringe para o estômago.

A **mucosa** do esôfago é formada por: **epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado;** lâmina própria, um tecido conjuntivo frouxo que contém **glândulas esofágicas cárdicas** produtoras de muco; e **muscular da mucosa** de músculo liso, com disposição longitudinal.

A submucosa deste órgão é constituída de tecido conjuntivo denso não modelado, contendo fibras colágenas entremeadas com fibras elásticas. Trata-se de uma das duas regiões do sistema digestório que abriga glândulas produtoras de muco na sua submucosa – são as **glândulas esofágicas** (glândulas esofágicas propriamente ditas); o duodeno é o outro órgão que contém glândulas na submucosa.

A **muscular externa** do esôfago é composta de subcamadas **circular interna** e **longitudinal externa**. No terço proximal (superior), são formadas por **músculo esquelético;** no terço médio, por **músculo esquelético** e **músculo liso;** enquanto no terço distal (inferior), somente **músculo liso**.

Estômago

O **estômago** atua na acidificação e na conversão do **bolo** semissólido em um fluido viscoso, o **quimo**, que passa por digestão inicial e é transportado para o **duodeno** em pequenas quantidades.

Tabela 14.1 • Características histológicas selecionadas do canal alimentar.

Região	Epitélio	Lâmina própria	Camadas da muscular da mucosa*	Submucosa	Camadas da muscular externa †
Esôfago	Estratificado pavimentoso	Glândulas esofágicas cárdicas	Longitudinal	TC, glândulas esofágicas	Circular interna, longitudinal externa
Estômago	Simples colunar, sem	Glândulas gástricas	Circular interna, longitudinal externa; dependendo da	TC, sem glândulas	Oblíqua interna, circular intermediária,

	células caliciformes		região, outra circular mais externamente		longitudinal externa
Intestino delgado	Simples colunar, com células caliciformes	Vilosidades, criptas de Lieberkühn, placas de Peyer no íleo (estendendo-se para a submucosa), nódulos linfoides	Circular interna, longitudinal externa	TC com fibras colágenas e elásticas, glândulas de Brunner no duodeno	Circular interna, longitudinal externa
Intestino grosso	Simples colunar, com células caliciformes	Criptas de Lieberkühn (sem células de Paneth), nódulos linfoides	Circular interna, longitudinal externa	TC com fibras colágenas e elásticas, sem glândulas	Circular interna, longitudinal externa modificada para formar as tênias do cólon
Reto	Simples colunar, com células caliciformes	Criptas de Lieberkühn (menor quantidade, mais profundas que no cólon), nódulos linfoides	Circular interna, longitudinal externa	TC com fibras colágenas e elásticas, sem glândulas	Circular interna, longitudinal externa
Canal anal	Simples cuboide/ colunar (proximal), estratificado pavimentoso não queratinizado (distal às válvulas anais), estratificado pavimentoso queratinizado (ânus)	Glândulas sebáceas perianais, nódulos linfoides, colunas retais ou de Morgagni (formadas pela mucosa), folículos pilosos (ânus)	Circular interna, longitudinal externa	TC com fibras colágenas e elásticas, veias de grande calibre, sem glândulas	Circular interna (forma o esfíncter anal interno), longitudinal externo
Apêndice	Simples colunar, com células caliciformes	Criptas de Lieberkühn (curtas), nódulos linfoides (grandes, numerosos, podem se estender para a submucosa)	Circular interna, longitudinal externa	TC com fibras colágenas e elásticas, nódulos linfoides confluentes, sem glândulas, tecido adiposo (ocasional)	Circular interna, longitudinal externa

*A muscular da mucosa é composta unicamente de músculo liso em todo o canal alimentar.
†A muscular externa é composta unicamente de músculo liso em todas as regiões, exceto no esôfago. O terço superior da muscular externa esofágica é inteiramente de músculo esquelético; o terço médio é uma combinação de músculos esquelético e liso; e o terço inferior, somente músculo liso. TC, tecido conjuntivo.

A mucosa gástrica é revestida por um epitélio simples colunar, formado por **células** que produzem uma secreção mucosa, embora não sejam caliciformes. O muco reveste a superfície epitelial e protege a mucosa gástrica do baixo pH e da autodigestão.

A lâmina própria do estômago aloja as **glândulas gástricas;** conforme a região do estômago, elas podem ser denominadas cárdicas, fúndicas ou pilóricas (ver Ilustração 14.1).

A **mucosa** do estômago vazio contém pregas longitudinais. A superfície luminal é revestida por epitélio simples colunar, que apresenta inúmeras e pequenas depressões denominadas **fossetas** ou **fovéolas gástricas**. A porção mais profunda das fossetas gástricas contém orifícios que representam a saída das glândulas gástricas existentes na lâmina própria da mucosa. As **glândulas gástricas** são compostas de **células parietais (células oxínticas), células mucosas do colo, células enteroendócrinas** – que pertencem ao **sistema neuroendócrino difuso** (*diffuse neuroendocrine system*, DNES, antigamente chamado APUD) – e **células-tronco do estômago**. As **glândulas**

fúndicas, além disso, também contêm **células principais (zimogênicas)**.

As **células parietais** vivem por aproximadamente 200 dias antes de serem substituídas por diferenciação das células-tronco. Elas secretam:

- Ácido clorídrico (HCl) nos seus **canalículos intracelulares**. Essas células alteram sua morfologia durante a secreção do HCl, aumentando o número de **microvilosidades** projetadas nos canalículos intracelulares. Acredita-se que tais microvilosidades sejam armazenadas como **estruturas tubulovesiculares**, que margeiam os canalículos intracelulares quando a célula não está secretando HCl. A produção de HCl depende de gastrina, histamina H_2 e acetilcolina M_3, ligando-se aos seus respectivos receptores na superfície basal da célula parietal
- O **fator intrínseco**, uma glicoproteína que se liga à vitamina B_{12} no lúmen do estômago, formando um complexo; este, ao chegar ao íleo, se liga a receptores específicos nas células superficiais absortivas, e a vitamina é absorvida (ver Tabela 14.2).

As **células mucosas do colo** vivem por aproximadamente 6 dias; elas estão localizadas no colo das glândulas gástricas e fabricam *muco solúvel*, que se torna parte do quimo e o lubrifica.

As **células de revestimento superficiais** vivem em torno de 3 a 5 dias e fabricam *muco visível*, que adere ao revestimento do estômago, protegendo-o da autodigestão.

Os vários tipos de **células enteroendócrinas (DNES)** vivem cerca de 60 a 90 dias e produzem hormônios como **gastrina, somatostatina, secretina** e **colecistoquinina**. A Tabela 14.3 apresenta outros hormônios produzidos por todo o sistema digestório.

As **células-tronco do estômago**, localizadas principalmente no colo e no istmo das glândulas gástricas, substituem o revestimento epitelial do estômago e as células das suas glândulas.

As **células principais**, localizadas na base das glândulas fúndicas, vivem cerca de 60 a 90 dias e produzem precursores de enzimas (**pepsina, renina** e **lipase**).

Intestino delgado

O **intestino delgado** é formado por **duodeno, jejuno** e **íleo**. A mucosa de todas as três regiões apresenta **vilosidades intestinais** (também chamadas **vilos**), que são extensões da lâmina própria, cobertas por um epitélio simples colunar, o qual é constituído de células absortivas, células caliciformes e células enteroendócrinas.

As **células caliciformes** produzem **mucinogênio**, o qual é hidratado para formar a **mucina**, que, quando misturada com o material do lúmen do estômago, é denominada **muco**.

As **células enteroendócrinas** liberam vários hormônios (p. ex., **secretina, motilina, neurotensina, colecistoquinina, polipeptídio inibidor gástrico** e **gastrina**) (ver Tabela 14.3 para os hormônios produzidos pelo sistema digestório).

Tabela 14.2 • Principais secreções das células epiteliais do estômago.

Glândulas gástricas do estômago	Vida aproximada das células	Secreções
Células de revestimento	De 3 a 5 dias	Muco visível
Células mucosas do colo	6 dias	Muco solúvel
Células parietais	200 dias	Ácido clorídrico, fator intrínseco
Células principais	De 60 a 90 dias	Pepsina, renina, precursores de lipase
Células enteroendócrinas (do sistema neuroendócrino difuso)	De 60 a 90 dias	Gastrina, somatostatina, secretina, colecistoquinina
Células-tronco do estômago	Atuam na substituição das células do epitélio de revestimento e das glândulas gástricas	

Tabela 14.3 • Hormônios produzidos pelas células do sistema digestório.

Hormônio	Localização	Ação
Colecistoquinina	Intestino delgado	Contração da vesicular biliar; exocitose de enzimas pancreáticas
Polipeptídio inibidor gástrico	Intestino delgado	Inibe a secreção do ácido clorídrico (HCl)
Gastrina	Estômago	Estimula a secreção de HCl e enzimas gástricas
Ghrelina	Estômago	Mantém a pressão intraluminal no estômago constante; provoca sensação de fome; modula a tensão do músculo liso da muscular externa
Glicentina	Estômago; intestino delgado	Estimula a glicogenólise hepática
Glucagon	Estômago; duodeno	Estimula a glicogenólise hepática
Motilina	Intestino delgado	Aumenta o peristaltismo intestinal
Neurotensina	Intestino delgado	Reduz o peristaltismo intestinal; aumenta o fluxo sanguíneo no íleo
Secretina	Intestino delgado	Estimula a secreção de bicarbonato pelo pâncreas
Serotonina	Estômago; intestino delgado; intestino grosso	Aumenta o peristaltismo intestinal
Somatostatina	Estômago; duodeno	Inibe as células enteroendócrinas próximas do local de liberação
Substância P	Estômago; intestino delgado; intestino grosso	Aumenta o peristaltismo intestinal
Fator de crescimento epidérmico humano (urogastrona)	Glândulas duodenais (de Brunner)	Inibe a secreção de HCl; estimula mitose das células epiteliais
Polipeptídio intestinal vasoativo	Estômago; intestino delgado; intestino grosso	Estimula o peristaltismo intestinal; estimula a secreção de íons e água pelo sistema digestório

As **células absortivas** se localizam no epitélio superficial; são colunares e altas e apresentam grande quantidade de microvilosidades na sua superfície apical. O conjunto das microvilosidades constitui a **borda estriada**. As pontas das microvilosidades têm um revestimento espesso de **glicocálice**, rico em **dissacaridases** e **dipeptidases**.

As células absortivas atuam na absorção de açúcares, aminoácidos, ácidos graxos, monoglicerídios, eletrólitos, água e muitas outras substâncias. As células absortivas também participam da defesa imunológica do corpo ao produzirem a **peça secretora**. Esta proteína se liga à cadeia **J** (componente da **imunoglobulina A, IgA**) e protege esta imunoglobulina à medida que ela atravessa a célula epitelial e entra no lúmen intestinal. Os lipídios de cadeias longas, apresentados como **quilomícrons**, entram nos **quilíferos centrais**, os vasos linfáticos que se iniciam em fundo cego próximo à extremidade das vilosidades.

As **criptas de Lieberkühn**, também denominadas **criptas intestinais**, são glândulas tubulosas simples que se abrem na superfície da mucosa, em locais entre as vilosidades. Essas criptas são compostas de células colunares (semelhantes às células absortivas da superfície), caliciformes, células neuroendócrinas, células-tronco intestinais, assim como **células de Paneth**, as quais estão localizadas na base das criptas e abrigam grandes grânulos secretores, que, supõe-se, contêm **lisozima, defensina** e **TNF-α**.

A lâmina própria do íleo abriga grandes acúmulos de nódulos linfoides, as **placas de Peyer**. O epitélio de revestimento que recobre a região das placas de Peyer é constituído de **células M** – dotadas de micropregas –, em vez de epitélio colunar (ver mais adiante).

A submucosa do duodeno tem numerosas glândulas, **glândulas duodenais (de Brunner)**, que produzem um fluido alcalino contendo mucina que protege o revestimento intestinal. Elas também produzem o **fator de crescimento epidérmico humano** (também conhecido como **urogastrona**), um polipeptídio que inibe a produção de HCl e potencializa a divisão das células epiteliais.

Intestino grosso

O **intestino grosso** é subdividido em **ceco, cólon (ascendente, transverso, descendente e sigmoide), reto, canal anal** e **apêndice** (ver Ilustração 14.2); não apresenta vilosidades, mas contém **criptas de Lieberkühn (criptas intestinais)** na sua lâmina própria.

O revestimento epitelial do lúmen e das criptas é formado por **células absortivas** (na superfície), **células caliciformes, células-tronco intestinais** e **células neuroendócrinas** ocasionais. O intestino grosso não tem células de Paneth, com a possível exceção do apêndice; atua na absorção de aminoácidos, lipídios e carboidratos remanescentes, assim como fluidos, eletrólitos e algumas vitaminas, além de ser responsável pela compactação das fezes.

Tecido linfoide associado ao intestino

O lúmen do sistema digestório é rico em antígenos, bactérias e toxinas. Estima-se que o trato intestinal abrigue vários trilhões de microrganismos com um peso total de aproximadamente 2 kg. Como apenas um fino epitélio simples colunar separa esse ambiente da lâmina própria – um tecido conjuntivo muito vascularizado –, esta apresenta muitos elementos linfoides, que incluem:

- Células dispersas (linfócitos B e T, plasmócitos, mastócitos, macrófagos etc.)
- Nódulos linfoides individuais
- **Placas de Peyer**, grandes agrupamentos de nódulos linfoides no íleo.

O revestimento epitelial que recobre os locais em que se acumulam os nódulos linfoides contém as **células M**, as quais endocitam antígenos e os transportam por vesículas revestidas com clatrina para o lado basal da célula, *sem* quebrar os antígenos em epitopos. Os antígenos são liberados para a lâmina própria para captação pelas células apresentadoras de antígeno e pelas células dendríticas.

É interessante observar que a lâmina própria do cólon não contém vasos linfáticos; assim, em geral, os tumores malignos do cólon sofrem metástase em uma taxa muito mais lenta em comparação com outros desses tumores do sistema digestório.

Digestão e absorção

Carboidratos

Amilases na saliva e na secreção pancreática hidrolisam os carboidratos a dissacarídios.

Oligo e **dissacaridases**, encontradas no glicocálice das células absortivas, quebram os oligo e dissacarídios em monossacarídios (glicose e galactose) que são moléculas menores. Estas entram na célula absortiva por transporte ativo usando o chamado transportador de glicose acoplada a sódio (SGLT1). As células, então, liberam a glicose e galactose na lâmina própria, em que esses açúcares entram no sistema circulatório.

Proteínas

As **proteínas**, desnaturadas pelo HCl no lúmen do estômago, são hidrolisadas (pela enzima **pepsina**) em **polipeptídios**, os quais são quebrados em **tri** e **dipeptídios** por proteases das secreções pancreáticas.

As **tri** e **dipeptidases** do glicocálice hidrolisam os dipeptídios em aminoácidos individuais, que entram nas células absortivas de superfície usando o transporte ativo. Os aminoácidos são transferidos para a lâmina própria, onde entram na rede capilar para serem transportados pela circulação.

Lipídios

A **lipase pancreática** quebra os lipídios em **ácidos graxos, monoglicerídios** e **glicerol** dentro do

lúmen do duodeno e do jejuno proximal.

Os sais biliares, liberados pela vesícula biliar, emulsificam os ácidos graxos e monoglicerídios, formando **micelas**, que, junto com o glicerol, se difundem pela membrana das células absortivas. Dentro dessas células, os lipídios são transportados ao **retículo endoplasmático liso** e são reesterificados a **triglicerídios**. No aparelho de Golgi, são cobertos por um revestimento proteico, formando gotículas de lipoproteínas conhecidas como **quilomícrons**.

Os quilomícrons saem dessas células pelas suas membranas basolaterais e entram nos **lactíferos centrais** dos vilos, contribuindo para a formação do **quilo**, o qual entra no sistema vascular linfático, segue até o ducto torácico e, então, entra no sistema venoso na junção da veia jugular interna e a veia braquiocefálica esquerdas.

Os ácidos graxos menores que 12 cadeias de carbono passam pelas células absortivas superficiais sem que sejam reesterificados, e entram nos capilares sanguíneos dos vilos.

Água e íons

A água e os íons são absorvidos pelas células absortivas dos intestinos delgado e grosso.



Considerações clínicas

Doença de Crohn

A doença de Crohn é um tipo de **doença inflamatória intestinal**, uma condição de etiologia desconhecida. Em geral, envolve o intestino delgado e o cólon, mas pode afetar qualquer região do sistema digestório, desde o esôfago até o ânus, assim como estruturas fora do tubo digestivo, tais como pele, rins e laringe. É caracterizada por úlceras irregulares e fístulas profundas na parede intestinal. As manifestações clínicas incluem dor abdominal, diarreia e febre, e elas retornam após períodos de remissão cada vez mais curtos.

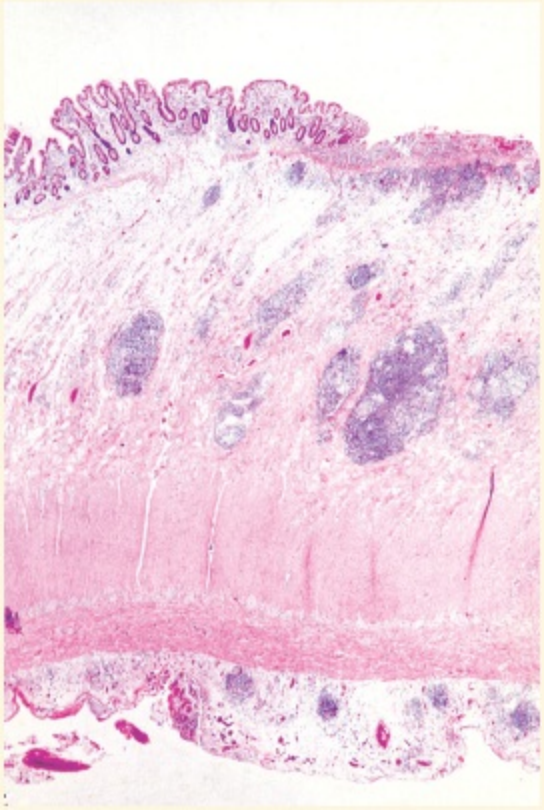


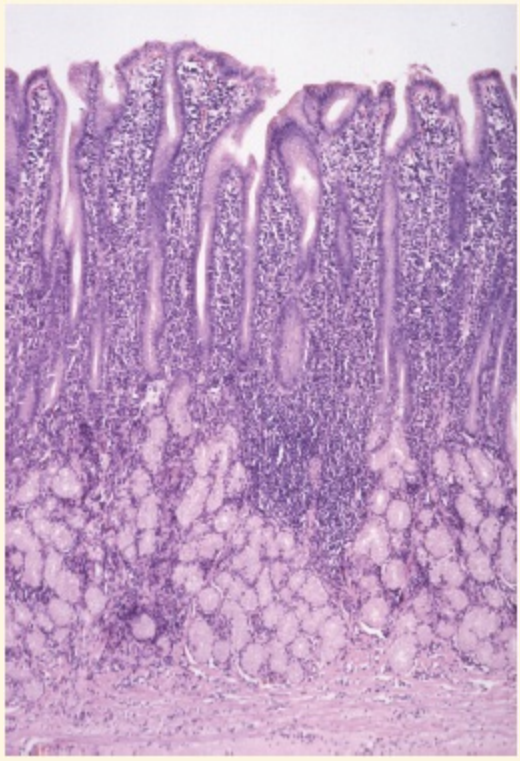
Imagem do cólon de um paciente com doença de Crohn que apresenta ulceração da mucosa, submucosa hipertrofiada com agregados de elementos linfoides, assim como pequenos agregados de elementos linfoides no tecido conjuntivo subseroso adjacente à muscular externa. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 595.)

Síndrome de Mallory-Weiss

Aproximadamente 4 a 6% do sangramento do sistema digestório superior são atribuídos à **síndrome de Mallory-Weiss**, que causa laceração do esôfago inferior ou da região cárdica/fúndica do estômago como resultado do forte vômito ou, às vezes, de soluço insistente. Frequentemente, o sangramento é autolimitante, mas requer intervenção cirúrgica em alguns casos.

Úlceras pépticas

As **úlceras pépticas** são áreas do estômago, mas principalmente do duodeno, que perderam o revestimento epitelial devido à ação do quimo ácido. Mais comumente, as causas são infecções por *Helicobacter pylori* e o uso de ácido acetilsalicílico, corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroidais. É provável que a bactéria *H. pylori* seja capaz de viver no muco do epitélio gástrico pelo fato de formar um envelope protetor de tampão de bicarbonato ao seu redor, o que neutraliza o ambiente ácido. Acredita-se que as cepas dessa bactéria portadoras do gene *cagA* sejam as causadoras das úlceras pépticas. É interessante observar que as pessoas que fumam e/ou ingerem bebidas alcoólicas desenvolvem úlceras pépticas mais frequentemente que os não fumantes e abstêmios. Os sintomas envolvem dor fraca a intensa na linha média das regiões torácica inferior e abdominal superior.



A. Imagem de um paciente com infecção ativa por *H. pylori* ativa que resultou em gastrite crônica, uma condição que pode progredir para úlcera péptica. Observe que a lâmina própria tem intenso infiltrado de linfócitos e plasmócitos.



B. Ampliação das células de revestimento coradas com prata, indicando a existência de *H. pylori*, como pequenos bastões curvos. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 563.)

Síndrome de Zollinger-Ellison

A **síndrome de Zollinger-Ellison** é uma lesão cancerosa das células produtoras de gastrina no estômago,

duodeno ou pâncreas, resultando na produção excessiva de HCl pelas células parietais do estômago e a formação de numerosas úlceras pépticas recorrentes. Elevado nível sanguíneo de gastrina, especialmente após a administração intravenosa de secretina, é um forte indicador desta síndrome.

Colite associada a antibióticos

Antibióticos como ampicilina, cefalosporina e clindamicina frequentemente provocam desequilíbrio na flora bacteriana intestinal, o que possibilita a vigorosa proliferação de *Clostridium difficile* e a consequente infecção por esse microrganismo. As duas principais toxinas (toxina A e toxina B) produzidas por *C. difficile* frequentemente provocam a inflamação do cólon sigmoide. Dependendo da gravidade da doença, o paciente apresenta cólicas abdominais, fezes moles, diarreia sanguinolenta, febre e, em casos extremos, desidratação e perfuração intestinal.

Hérnia de hiato

A hérnia de hiato é uma condição na qual uma região do estômago penetra no **hiato esofágico** do diafragma. Existem dois tipos, a hérnia por deslizamento e a hérnia paraesofágica; na primeira condição, a transição cardioesofágica e a região cárdica do estômago deslizam para dentro e para fora da cavidade torácica. No segundo caso, a transição cardioesofágica permanece no seu local regular abaixo do diafragma, mas uma parte do (ou ocasionalmente todo o) estômago é empurrada para o tórax e se posiciona nas proximidades do esôfago. Geralmente, a hérnia de hiato é assintomática, embora a doença associada ao refluxo ácido seja comum em pacientes afetados por essa doença.

Ilustração 14.1 Estômago e intestino delgado

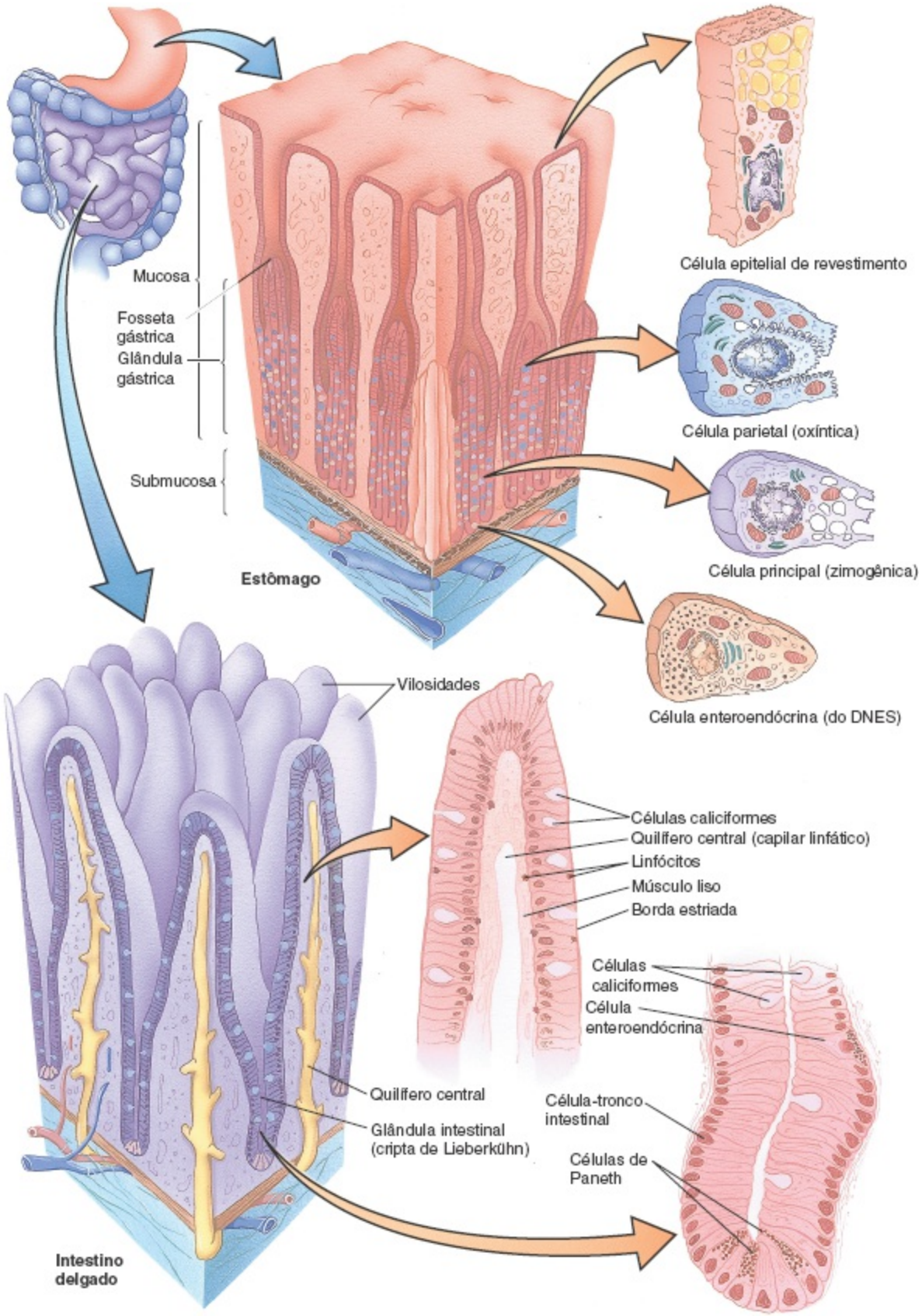
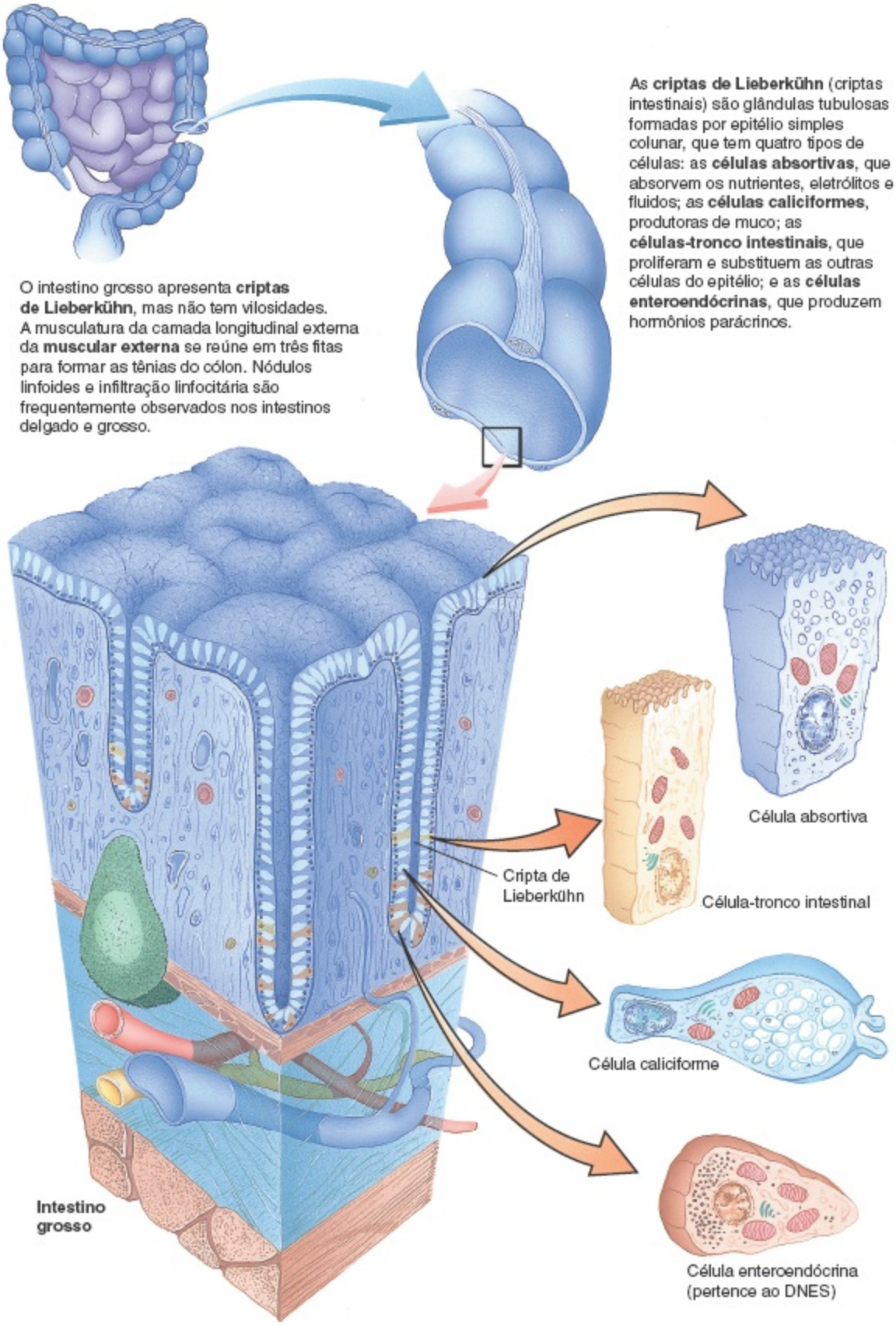


Ilustração 14.2 Intestino grosso



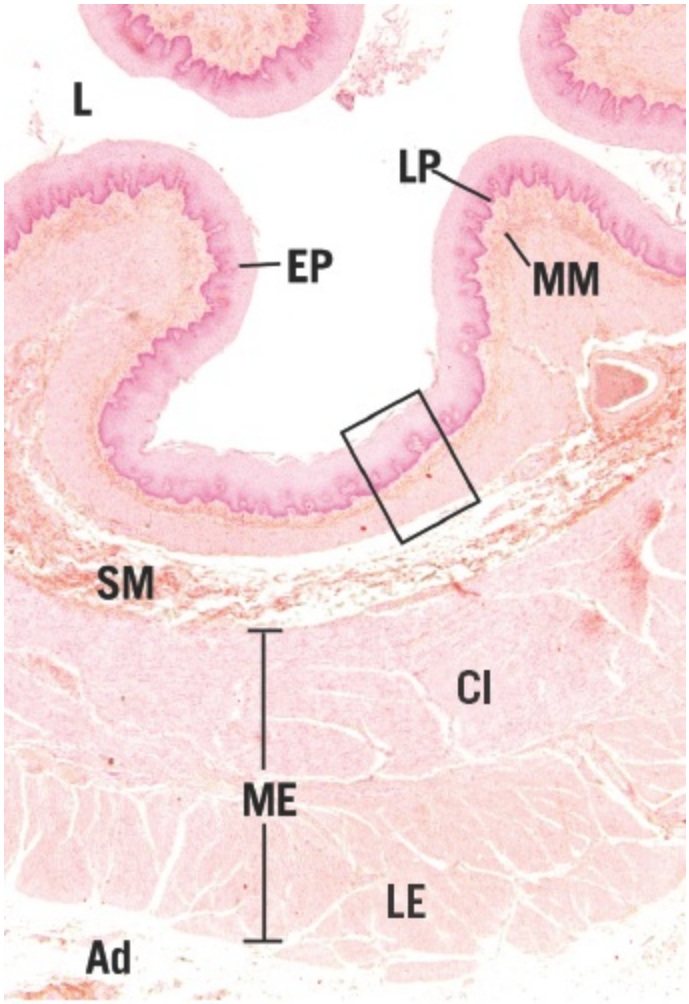


Figura 1 Esôfago. Secção transversal. Secção de parafina. 14x.

Esta fotomicrografia de uma secção transversal do terço inferior do esôfago possibilita observar o modo como o sistema digestório é organizado em suas quatro camadas. O **lúmen** (L) está revestido por uma camada mucosa constituída de **epitélio estratificado pavimentoso** (EP) não queratinizado apoiado sobre uma **lâmina própria** (LP) delgada, que é circundada pela **muscular da mucosa** (MM). A camada **submucosa** (SM) contém glândulas e é circundada pela camada **muscular externa** (ME), formada por uma **subcamada circular interna** (CI) e uma subcamada **longitudinal externa** (LE). A túnica mais externa do esôfago é a camada **adventícia** (Ad) de tecido conjuntivo com fibras colágenas e elásticas. Uma região semelhante à *área em destaque* é apresentada em uma ampliação na Figura 2.

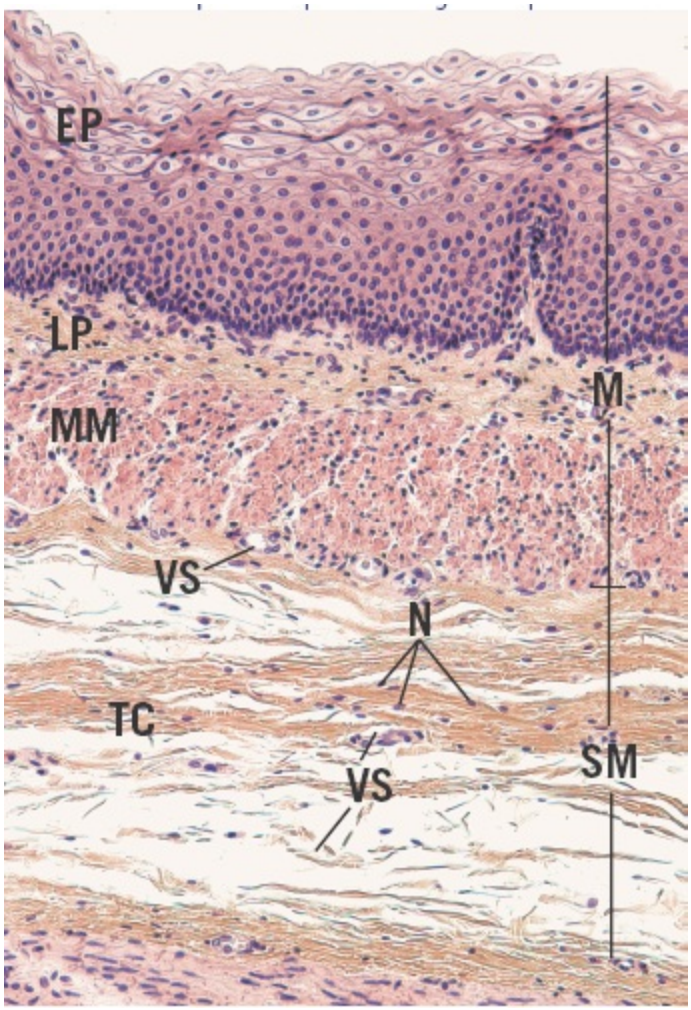


Figura 2 Esôfago. Secção transversal. Humano. Secção de parafina. I32x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* na figura anterior. A **mucosa** (M) do esôfago consiste em um **epitélio estratificado pavimentoso** (EP) não queratinizado; uma camada de tecido conjuntivo frouxo – a **lâmina própria** (LP); e uma camada de músculo liso disposto longitudinalmente – a **muscular da mucosa** (MM). A **submucosa** (SM) é composta por um **tecido conjuntivo** (TC) denso mais grosseiro, que abriga **vasos sanguíneos** (VS) e várias células do tecido conjuntivo, cujos **núcleos** (N) estão evidentes.

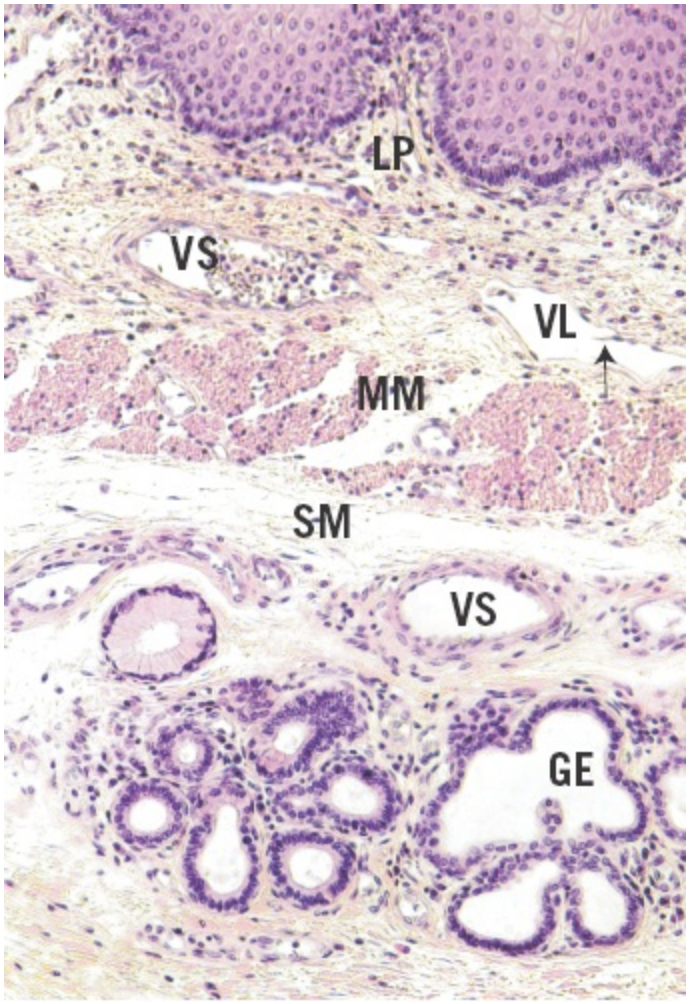


Figura 3 Esôfago. Secção transversal. Humano. Secção de parafina. 132x.

A **lâmina própria** (LP) e a **submucosa** (SM) do esôfago são separadas por feixes de músculo liso orientados longitudinalmente – a **muscular da mucosa** (MM). Observe que a lâmina própria é um tecido conjuntivo muito vascularizado, abrigando numerosos **vasos sanguíneos** (VS) e **vasos linfáticos** (VL) com válvulas (*seta*). A submucosa também apresenta numerosos **vasos sanguíneos** (VS), assim como **glândulas esofágicas** (GE), produtoras de uma secreção mucosa que lubrifica o revestimento do esôfago.

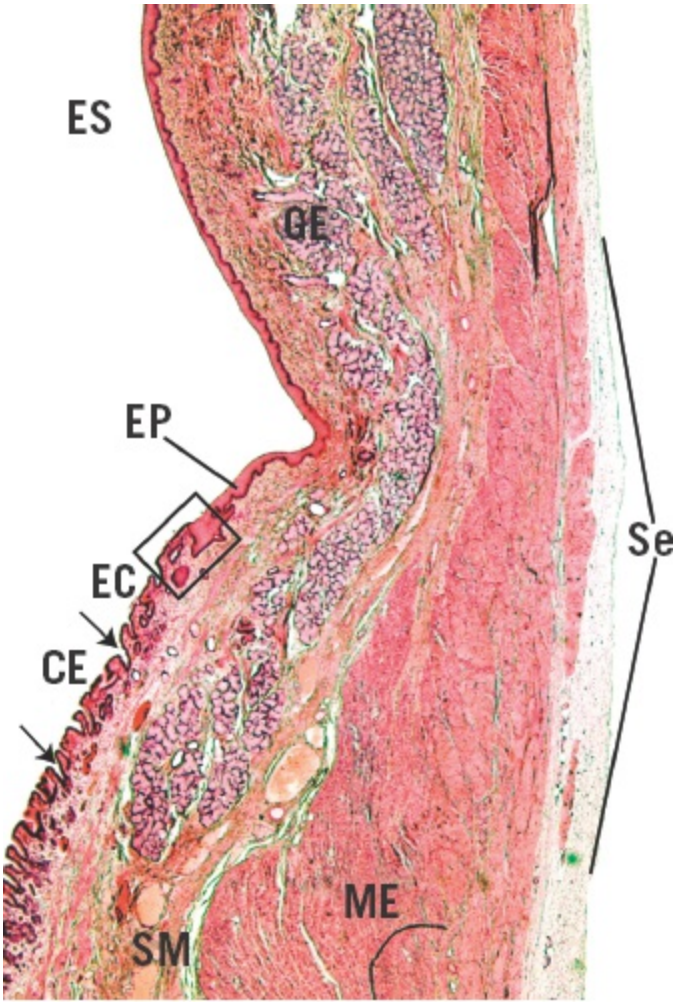


Figura 4 Transição esofagogástrica. Secção longitudinal. Cão. Secção de parafina. 14x.

A transição entre o **esôfago** (ES) e a **cárdia do estômago** (CE) é muito abrupta, indicada pela mudança súbita do **epitélio estratificado pavimentoso** (EP) para o **epitélio simples colunar** (EC) do estômago. Note que as **glândulas esofágicas** (GE) continuam por uma pequena extensão da **submucosa** (SM) do estômago; observe também a existência de fossetas gástricas (*setas*) e a espessura aumentada da **muscular externa** (ME) do estômago comparada com a do esôfago. A túnica mais externa do esôfago, após ultrapassar o diafragma, é uma camada **serosa** (Se) em vez da camada adventícia existente mais acima. A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 1 da próxima prancha.



Legenda	
Ad	Camada adventícia

CE	Região da cárdia do estômago
CI	Circular interna
EC	Epitélio simples colunar
ES	Esôfago
EP	Epitélio estratificado pavimentoso
GE	Glândulas esofágicas
L	Lúmen
LE	Longitudinal externa
LP	Lâmina própria
M	Mucosa
ME	Muscular externa
MM	Muscular da mucosa
N	Núcleo
Se	Serosa
SM	Submucosa
TC	Tecido conjuntivo
VL	Vasos linfáticos
VS	Vasos sanguíneos

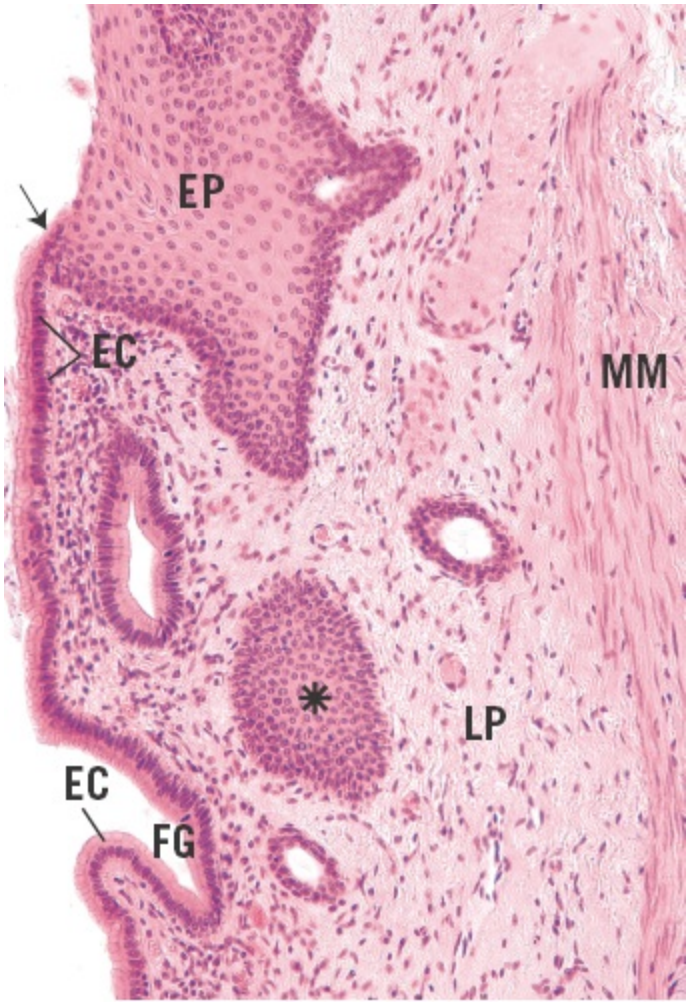


Figura 1 Transição esofagogástrica. Secção longitudinal. Cão. Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* na Figura 4, Prancha 14.1. O **epitélio estratificado pavimentoso** (EP) do esôfago é abruptamente substituído (no local indicado pela *seta*) por **epitélio simples colunar** (EC), cujas células são secretoras de muco, características do estômago. A mucosa apresenta reentrâncias – as **fossetas gástricas** (FG). A estrutura marcada com um *asterisco* não é um nódulo linfoide, mas uma secção tangencial do epitélio esofágico. Observe a **lâmina própria** (LP) e a **muscular da mucosa** (MM).

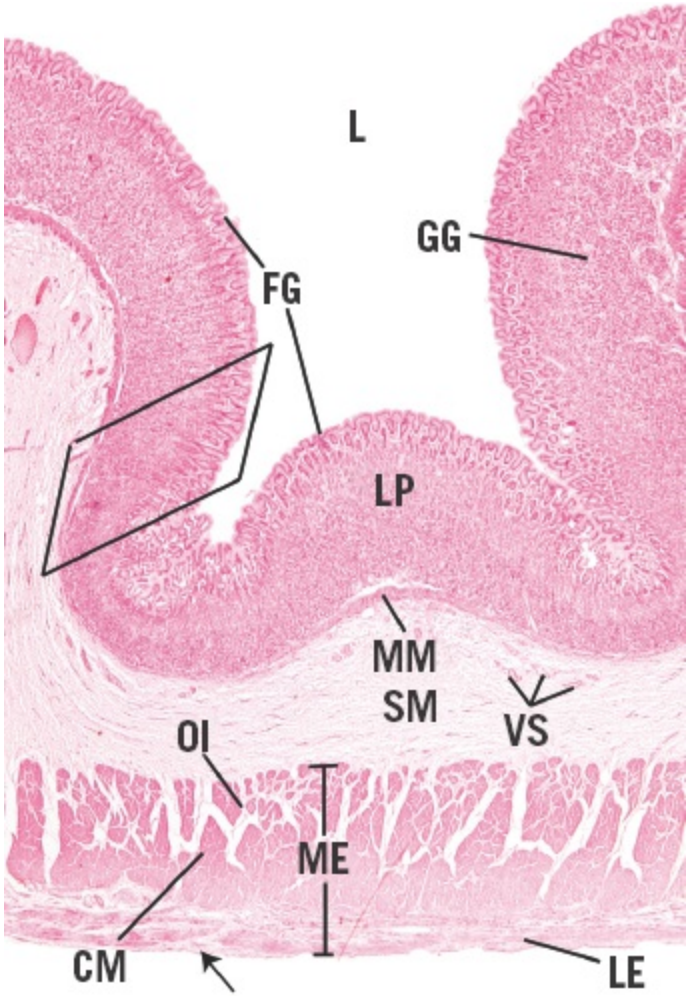


Figura 2 **Estômago. Região do fundo. Secção longitudinal. Secção de parafina. 14x.**

A maioria das características do estômago pode ser analisada nesta fotomicrografia de pequeno aumento. O **lúmen** (L) é revestido por um epitélio simples colunar, abaixo do qual está a **lâmina própria** (LP), que abriga numerosas **glândulas gástricas** (GG). Na região fúndica do estômago, essas glândulas recebem o nome de glândulas fúndicas. Cada glândula gástrica se abre na base de uma **fosseta gástrica** (FG). A **muscular da mucosa** (MM) separa a lâmina própria da camada **submucosa** (SM); esta é um tecido conjuntivo muito **vascularizado** (VS) e forma pregas quando o estômago está vazio. A **muscular externa** (ME) é formada por três camadas de músculo liso não muito delimitadas: **oblíqua interna** (OI), **circular média** (CM) e **longitudinal externa** (LE). A camada serosa (*seta*) é a túnica mais externa do estômago. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 3.

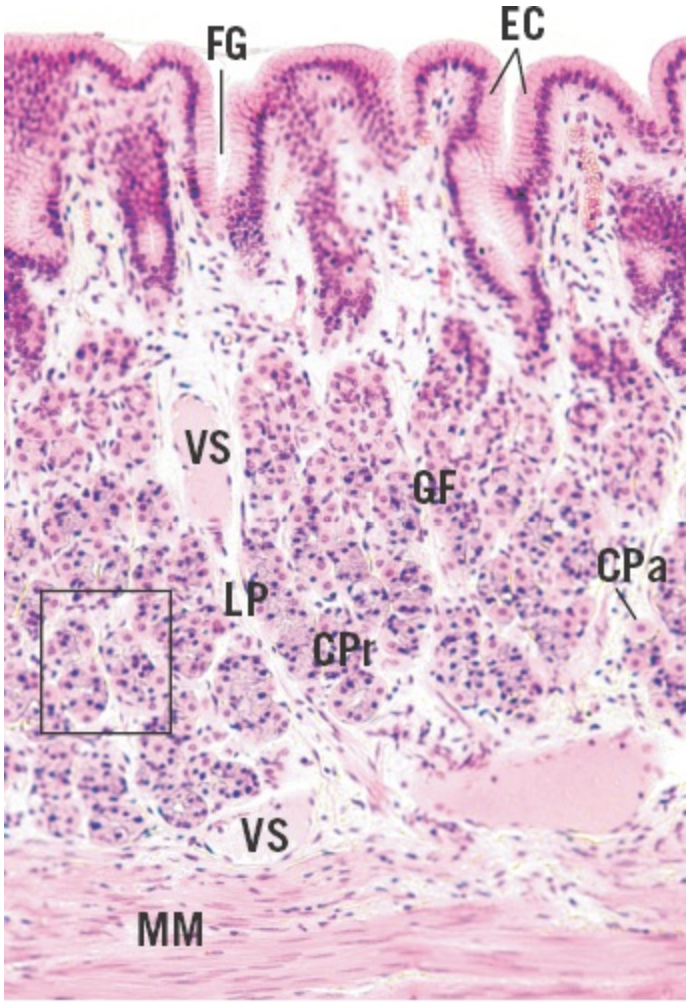


Figura 3 Estômago. Região fúndica. Secção longitudinal. Cão. Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia apresenta uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 2. A mucosa do fundo do estômago contém numerosas **fossetas gástricas** (FG), as quais são revestidas por **epitélio simples colunar** (EC) contínuo com o epitélio de revestimento da mucosa, formado por células secretoras de muco. Na base de cada fosseta, desembocam os istmos de duas a quatro **glândulas fúndicas** (GF). Embora tais glândulas sejam compostas de vários tipos de células, apenas duas – as **células parietais** (CPa) e as **células principais** (CPr) – são facilmente diferenciadas nessa preparação. A **lâmina própria** (LP) é muito **vascularizada** (VS); observe a **muscular da mucosa** (MM) abaixo da lâmina própria. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação (girada a 90°) na Figura 4.

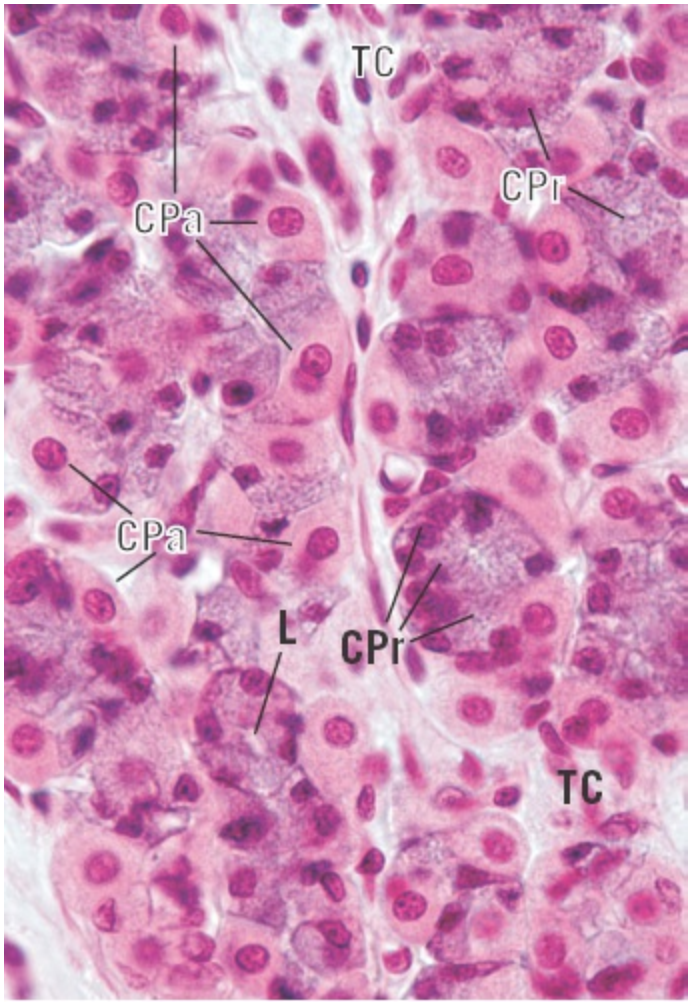
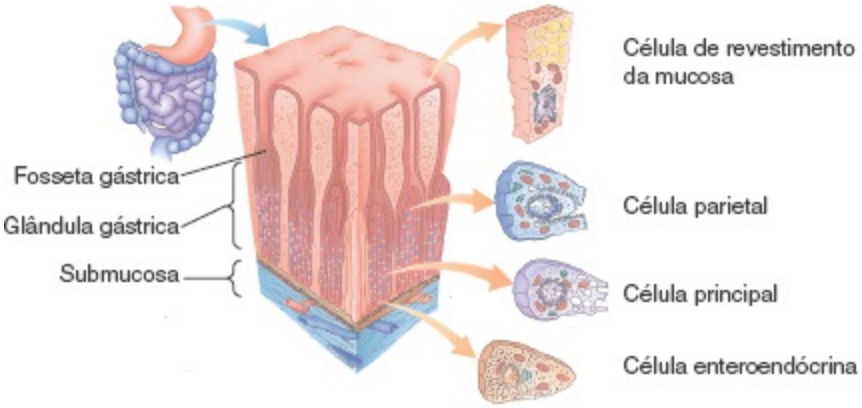


Figura 4 **Estômago. Glândulas fúndicas. Secção transversal. Secção de parafina. 540x.**

Esta fotomicrografia apresenta uma ampliação (girada a 90 °) de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 3. O **lúmen** (L) de várias glândulas pode ser identificado. As **células principais** (CPr) têm aparência granulosa e são muito menores que as **células parietais** (CPa), circulares ou piramidais, coradas em rosa. As células parietais estão localizadas mais na periferia das glândulas. Os espaços deixados entre as glândulas são muito estreitos, pois elas se arranjam compactamente; tais espaços são ocupados por delicadas porções de **tecido conjuntivo** (TC) contendo vasos sanguíneos.



Estômago e suas células

Legenda	
CM	Músculo circular médio

CPa	Células parietais
CPr	Células principais
EC	Epitélio colunar
EP	Epitélio estratificado pavimentoso
FG	Fossetas gástricas
GF	Glândulas fúndicas
GG	Região das glândulas gástricas
L	Lúmen
LE	Músculo longitudinal externo
LP	Lâmina própria
ME	Camada muscular externa
MM	Muscular da mucosa
OI	Músculo oblíquo interno
SM	Submucosa
TC	Tecido conjuntivo
VS	Vasos sanguíneos

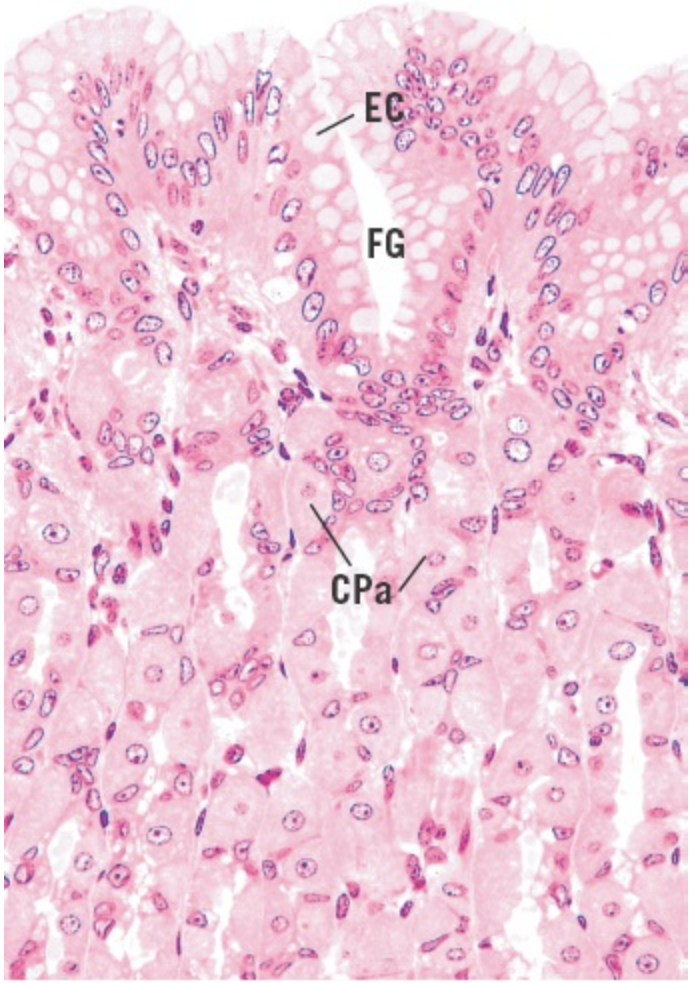


Figura 1 Estômago. Região fúndica. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

As **fossetas gástricas** (FG) da região do fundo do estômago são revestidas por **epitélio simples colunar** (EC) cujas células são produtoras de muco. Em cada fosseta gástrica, abrem-se duas a quatro glândulas fúndicas; essas glândulas tubulosas simples contêm três regiões: istmo, colo e base. O istmo se abre nas fossetas gástricas e é formado por: células-tronco do estômago, responsáveis pela renovação da porção epitelial da mucosa gástrica; células de **epitélio simples colunar** (EC) e **células parietais** (CPa). O colo e a base dessas glândulas são apresentados na Figura 2.

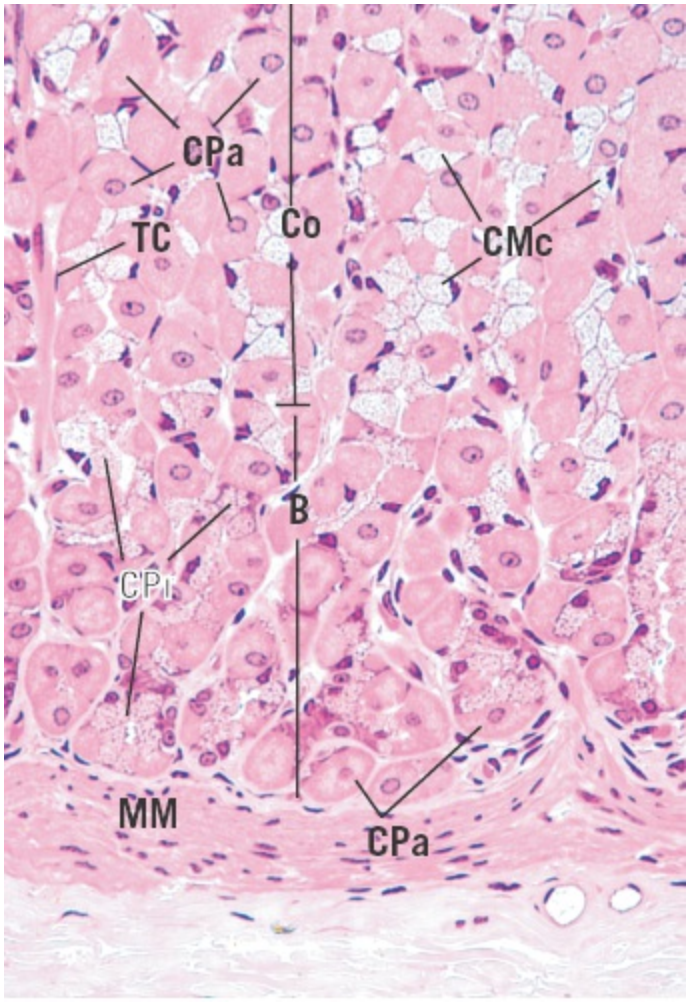


Figura 2 **Estômago. Região fúndica. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.**

O **colo** (Co) e a **base** (B) da glândula fúndica contêm **células parietais** (CPa), grandes e coradas em rosa. O colo também apresenta algumas células imaturas, assim como as **células mucosas do colo** (CMc), produtoras de secreção mucosa. A região da base das glândulas fúndicas tem numerosas **células parietais** (CPa) produtoras de ácido e **células principais** (CPr), que produzem enzimas digestivas; as bases das glândulas se estendem até a **muscular da mucosa** (MM). Observe que a lâmina própria está quase totalmente preenchida com glândulas, separadas por delgados tabiques de **tecido conjuntivo** (TC).

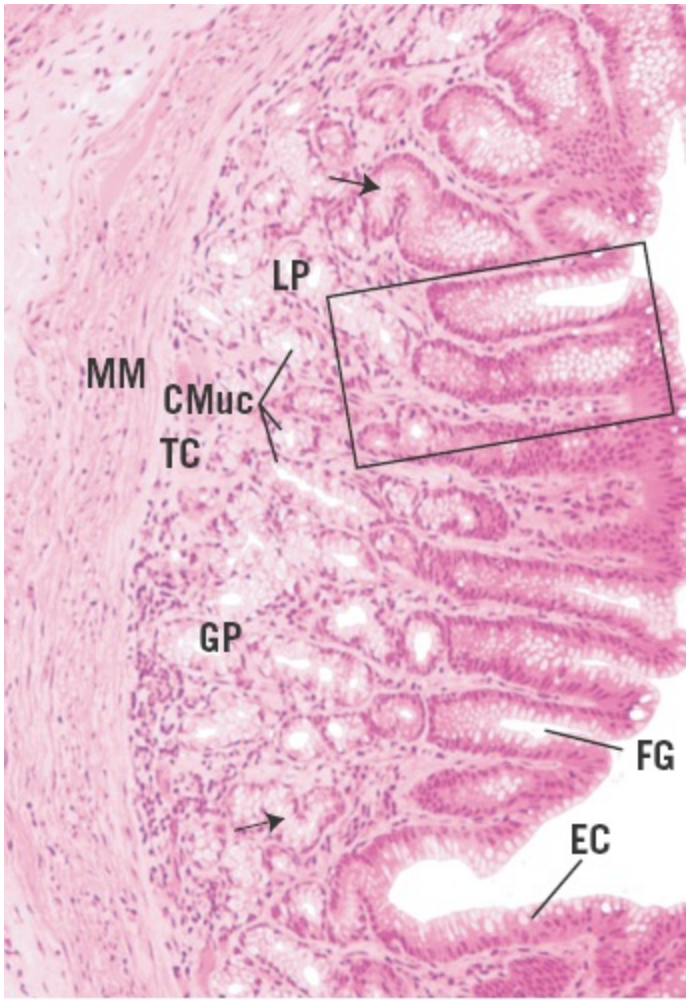


Figura 3 Estômago. Glândulas pilóricas. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A mucosa da região pilórica do estômago apresenta **fossetas gástricas** (FG) que são mais profundas que as das regiões da cárdia e do fundo. As porções mais profundas dessas fossetas são helicoidais (*setas*). Assim como em outras regiões do estômago, o **epitélio simples colunar** (EC) reveste a superfície da mucosa e as fossetas. As **glândulas pilóricas** (GP) são compostas principalmente de **células mucosas** (CMuc). Na **lâmina própria** (LP), observe que as glândulas estão menos compactadas entre si que na região fúndica; em consequência, há uma quantidade maior de **tecido conjuntivo** (TC) entre as glândulas. Observe a existência de duas subcamadas na **muscular da mucosa** (MM). Uma região semelhante à *área em destaque* é apresentada na Figura 4.

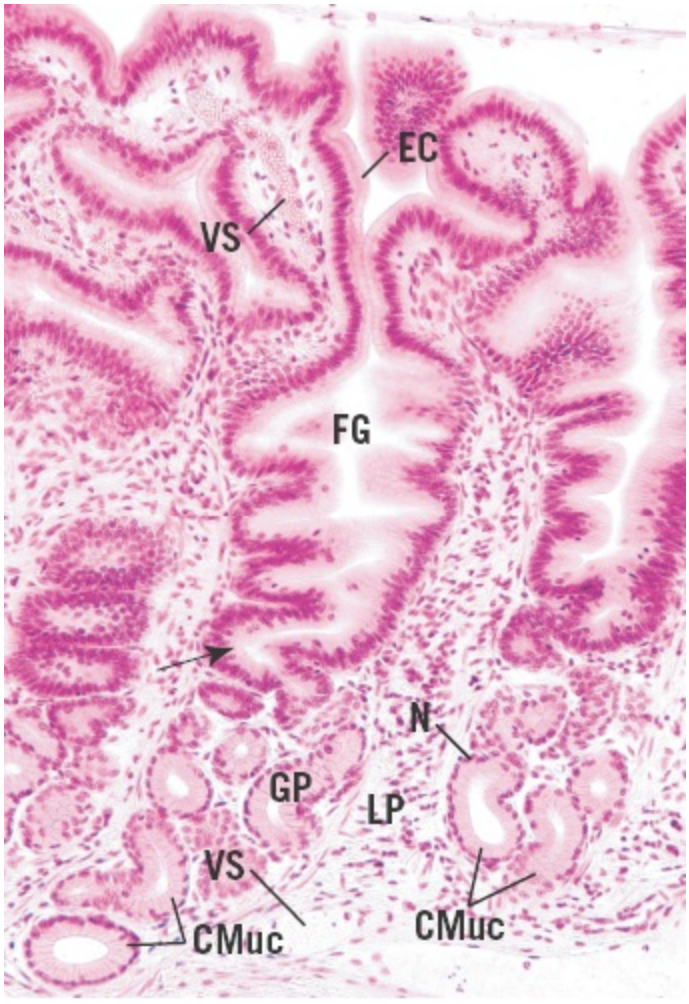
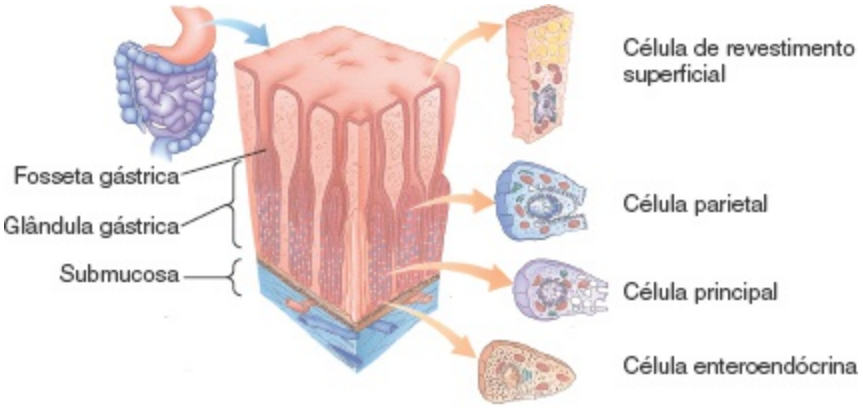


Figura 4 Estômago. Glândulas pilóricas. Secção transversal. Humano. Secção de parafina. 270x.

Esta imagem é uma fotomicrografia de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 3. O **epitélio simples colunar** (EC) da **fosseta gástrica** (FG) é contínuo com o epitélio de revestimento superficial. Além de serem mais profundas que nas regiões fúndica ou cárdica, as fossetas são enroladas (*seta*) do mesmo modo que as **glândulas pilóricas** (GP), que se abrem na base das fossetas. Essas glândulas são formadas por **células secretoras de muco** (CMuc) semelhantes às células mucosas de colo, cujos **núcleos** (N) são achatados contra a membrana celular basal. Observe que as glândulas não estão intimamente empacotadas e que a **lâmina própria** (LP) é muito celularizada e apresenta rico **suprimento vascular** (VS).



Estômago e suas células

Legenda

B	Base
CMc	Células mucosas do colo
CMuc	Células mucosas
Co	Colo
CPa	Células parietais
CPr	Células principais
EC	Epitélio simples colunar
FG	Fossetas gástricas
GP	Glândulas pilóricas
LP	Lâmina própria
MM	Muscular da mucosa
N	Núcleo
TC	Tecido conjuntivo
VS	Vasos sanguíneos

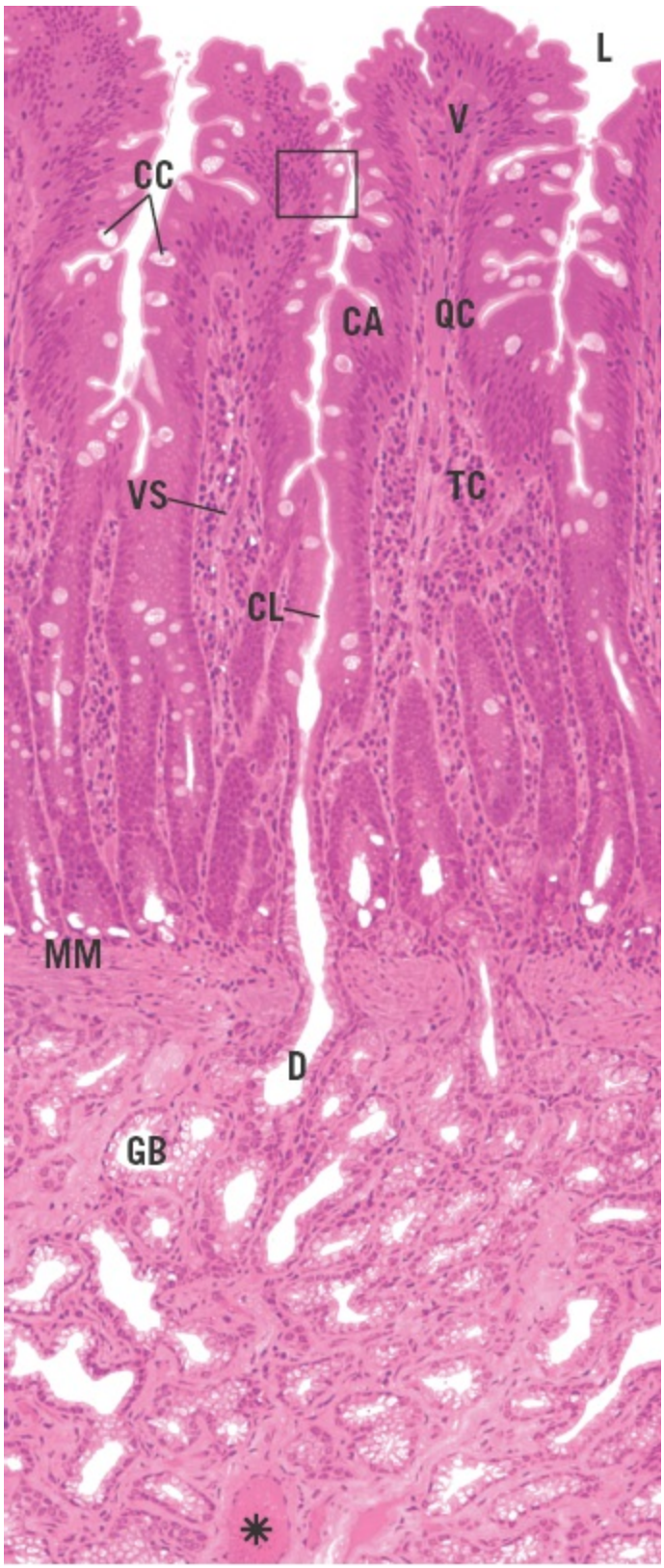


Figura 1A **Duodeno. Secção longitudinal. Macaco. Secção em resina plástica. Montagem. 132x.**

A lâmina própria do duodeno apresenta evaginações semelhantes a dedos, chamadas **vilosidades** ou **vilos** (V) que se projetam para o **lúmen** (L). Os vilos são cobertos por um epitélio simples colunar, que contém **células absortivas** (CA) com uma borda estriada bastante pronunciada. **Células caliciformes** (CC) e células enteroendócrinas estão entremeadas entre as células absortivas. O eixo de **tecido conjuntivo** (TC) (lâmina própria) do vilo contém elementos linfoides e outras células, cujos núcleos se coram muito

intensamente. Os vasos sanguíneos também existem em grande quantidade na lâmina própria, assim como vasos linfáticos que se iniciam em fundo cego, chamados **quilíferos centrais** (QC), identificáveis pelo seu grande tamanho e ausência de eritrócitos. Em muitos casos, esses vasos lácteos estão colapsados. A porção mais profunda da lâmina própria abriga glândulas, as **criptas de Lieberkühn** (CL). As criptas, também chamadas glândulas intestinais, são glândulas tubulosas simples que liberam suas secreções nos espaços intervilares. As bases dessas glândulas alcançam a **muscular da mucosa** (MM), formada por músculo liso disposto em subcamadas circular interna e longitudinal externa; abaixo dessa camada muscular está a submucosa, que, no duodeno, é ocupada por **glândulas de Brunner** (GB) tubulares compostas. Tais glândulas liberam sua secreção mucosa nas criptas de Lieberkühn por meio de **ductos** (D) que atravessam a muscular da mucosa. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 1b.

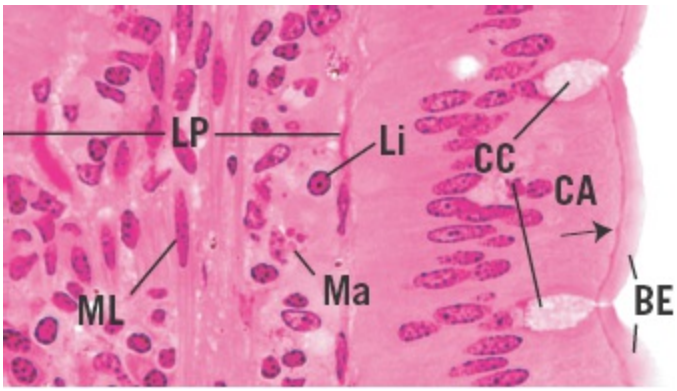


Figura 1B Duodeno. Epitélio e eixo do vilo. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* apresenta o epitélio e parte do eixo de tecido conjuntivo de um vilo. Observe que as **células absortivas** (CA) apresentam uma **borda estriada** (BE), barra terminal (*seta*) e **células caliciformes** (CC); embora também haja células enteroendócrinas, elas constituem apenas uma pequena porcentagem da população de células. A **lâmina própria** (LP), o eixo do vilo, é altamente celularizada, abrigando **linfócitos** (Li), **células musculares lisas** (ML), mastócitos, **macrófagos** (Ma), fibroblastos, dentre outros.

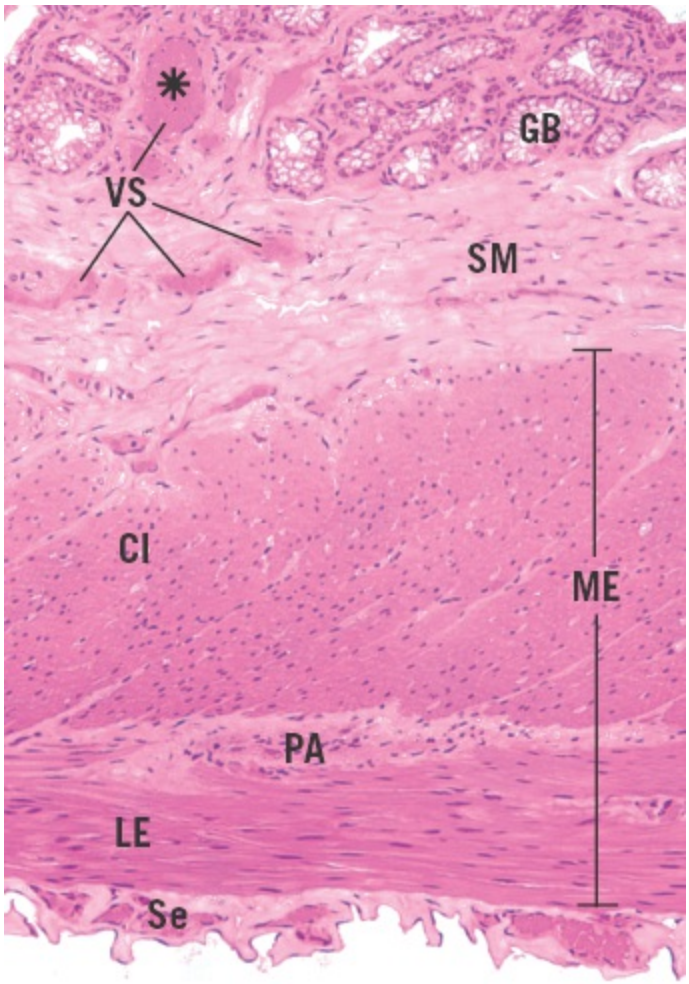


Figura 2 Duodeno. Secção longitudinal. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Esta fotomicrografia é uma continuação da montagem apresentada na Figura 1A (compare os dois *asteriscos* nas duas figuras). Observe que a **submucosa** (SM) é uma estrutura bastante **vascularizada** (VS). Ela é ocupada pelas **glândulas de Brunner** (GB), e também abriga o plexo submucoso (de Meissner). A submucosa se estende até a **muscular externa** (ME), formada por uma **camada de músculo liso circular interna** (CI) e **longitudinal externa** (LE). Observe o **plexo mioentérico (de Auerbach)** (PA) entre estas duas subcamadas de músculo. O duodeno é, em parte, coberto por uma **camada serosa** (Se), cujo mesotélio fornece uma superfície úmida e lisa a esse órgão.

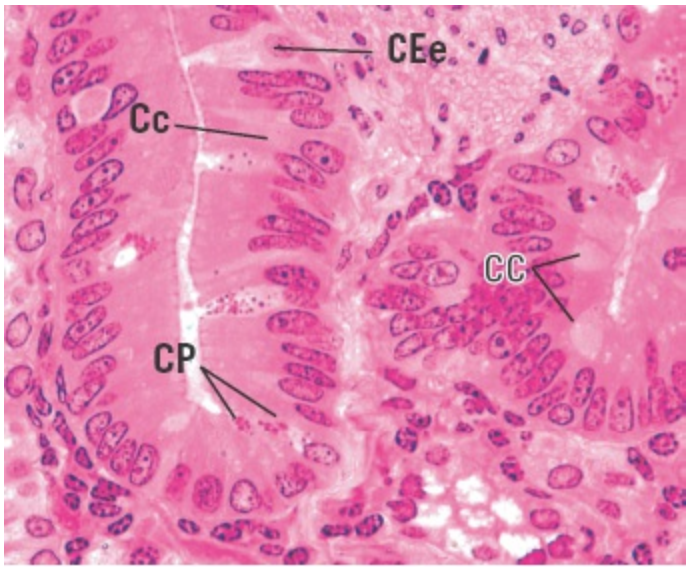


Figura 3A Duodeno. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

As bases das criptas intestinais (de Lieberkühn) apresentam os vários tipos de células que compõem essas glândulas. As **células de Paneth** (CP) podem ser identificadas com facilidade graças aos grandes grânulos no seu citoplasma apical. As **células enteroendócrinas** (CEe) são claras, com finos grânulos localizados na região basal. **Células caliciformes** (CC), **células colunares** (Cc) e células-tronco constituem a população de células remanescentes.

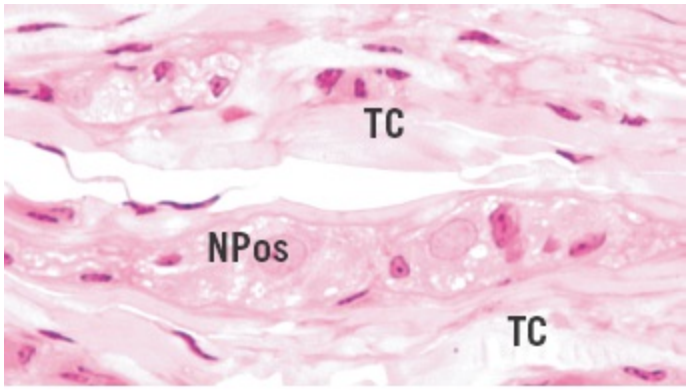


Figura 3B Duodeno. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

A submucosa do trato intestinal apresenta pequenos gânglios parassimpáticos que fazem parte do plexo submucoso de Meissner. Observe os grandes **corpos celulares de neurônios pós-ganglionares** (NPos) circundados por **tecido conjuntivo** (TC).

Legenda	
BE	Borda estriada
CA	Célula absortiva

Cc	Célula epitelial colunar
CC	Célula caliciforme
CEe	Célula enteroendócrina
CI	Músculo circular interno
CL	Cripta de Lieberkühn
CP	Célula de Paneth
D	ducto
GB	Glândulas de Brunner
L	Lúmen
LE	Músculo longitudinal externo
Li	Linfócito
LP	Lâmina própria
Ma	Macrófago
ME	Muscular externa
ML	Célula do músculo liso
MM	Muscular da mucosa
NPos	Neurônio pós-ganglionar
PA	Plexo mioentérico de Auerbach
QC	Quilífero central
Se	Serosa
SM	Submucosa
TC	Tecido conjuntivo
V	Vilo
VS	Vaso sanguíneo

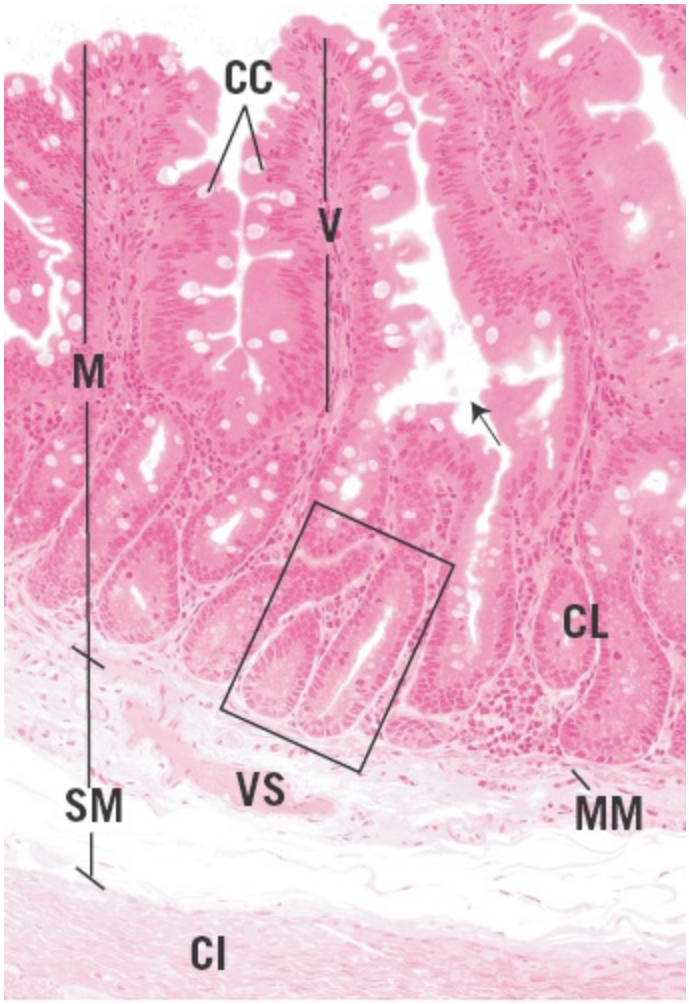


Figura 1 Jejuno. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A **mucosa** (M) e **submucosa** (SM) do jejuno são apresentadas nesta fotomicrografia. As **vilosidades** (V) desta região apresentam mais **células caliciformes** (CC) que as do duodeno. Observe que as **criptas de Lieberkühn** (CL) se abrem em espaços intervilares (*seta*) e que a lâmina própria contém numerosos núcleos densos, sinal de infiltração linfocitária. A delicada **muscular da mucosa** (MM) separa a lâmina própria da submucosa; há grandes **vasos sanguíneos** (VS) na submucosa, que é constituída de tecido conjuntivo. A **camada circular interna** (CI) da muscular externa está evidente na parte inferior da fotomicrografia. A *área em destaque* é apresentada em uma ampliação na Figura 2.

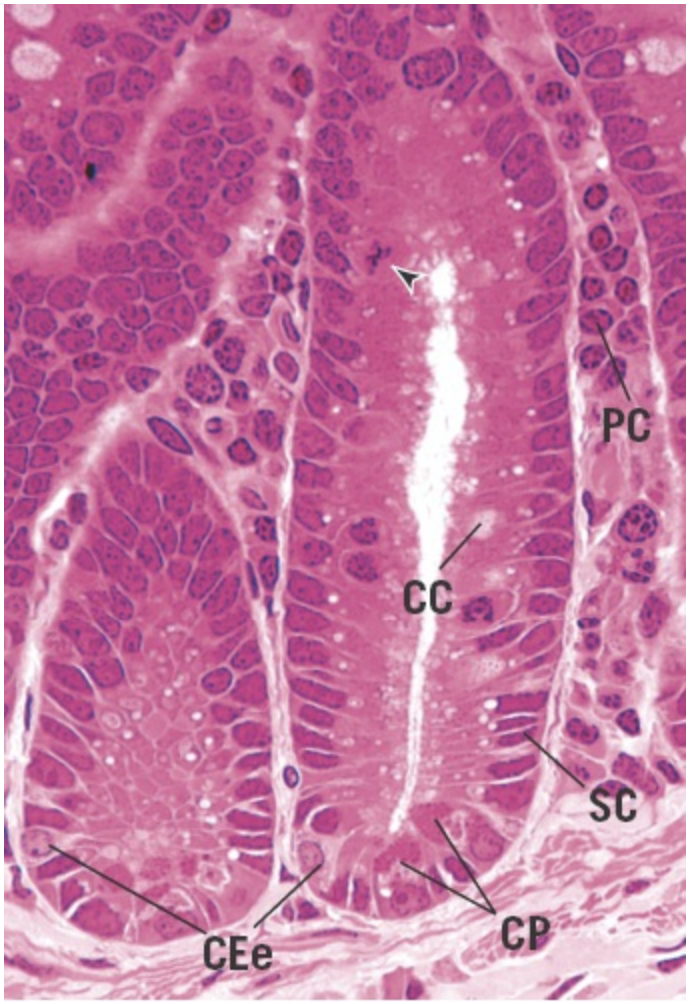


Figura 2 Jejuno. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* da Figura 1. As criptas intestinais (de Lieberkühn) são compostas de vários tipos de células, algumas das quais estão evidentes nesta Figura: **células caliciformes** (CC), secretoras de muco; **células de Paneth** (CP), localizadas na base das criptas, que podem ser identificadas pelos seus grandes grânulos; **células enteroendócrinas** (CEe) claras, com delicados grânulos localizados na região basal. As células-tronco intestinais fazem parte do revestimento das criptas, com grande atividade mitótica e cujas células recém-formadas reconstituem a população celular da cripta e do vilo. A lâmina própria apresenta numerosos **plasmócitos** (PC).

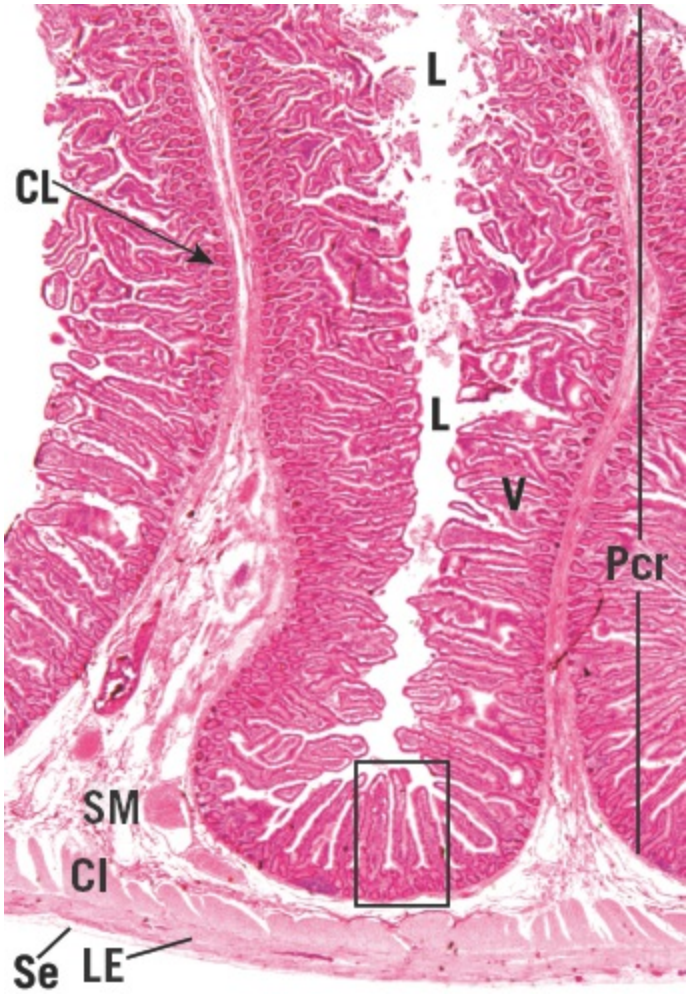


Figura 3 Íleo. Secção longitudinal. Humano. Secção de parafina. 14x.

A parede inteira do íleo está apresentada nesta Figura. **Pregas circulares** (Pcr) circundam parcialmente o lúmen e aumentam bastante a superfície interna do intestino delgado. Observe que o limite da lâmina própria com a **submucosa** (SM) é bastante definido pela muscular da mucosa. Há numerosas **vilosidades** (V) que se projetam no **lúmen** (L); as glândulas tubulosas – **criptas de Lieberkühn** (CL) – liberam suas secreções para os espaços intervilares. A submucosa é adjacente à camada **circular interna** (CI) do músculo externo que, por sua vez, é circundada pela camada **longitudinal externa** (LE). Observe a **camada serosa** (Se) recobrindo o íleo. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 4.

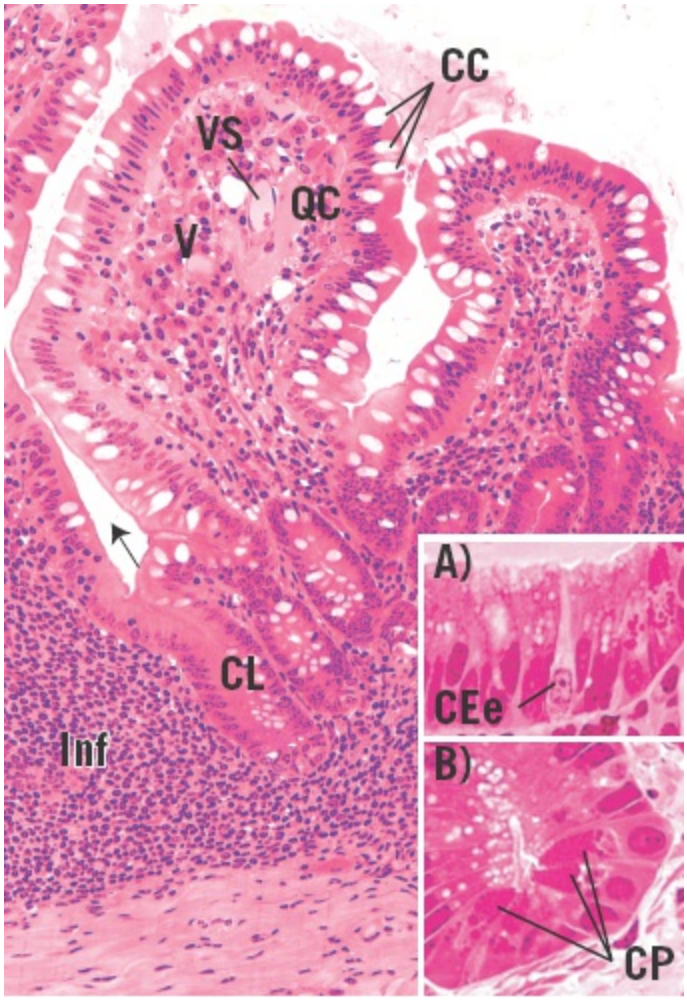


Figura 4 Íleo. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Esta imagem é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 3. Observe que os **vilos** (V) são revestidos por um epitélio simples colunar, formado por células absortivas e por numerosas **células caliciformes** (CC). O eixo do vilo contém **vasos sanguíneos** (VS), assim como um grande vaso linfático conhecido como **quilífero central** (QC). As **criptas de Lieberkühn** (CL) se abrem no lúmen, desembocando nos espaços intervilares (*seta*). Há um grande **infiltrado celular** (Inf) na lâmina própria, constituído principalmente de linfócitos. *Detalhe* a. **Secção longitudinal da cripta de Lieberkühn. Macaco. Secção de resina plástica**. 540x. As criptas de Lieberkühn também contêm **células enteroendócrinas** (CEe), identificadas pela sua aparência clara e delicados grânulos na região basal da célula. *Detalhe b*. **Secção longitudinal da cripta de Lieberkühn. Macaco. Secção de resina plástica**. 540x. A base da cripta de Lieberkühn apresenta células com grandes grânulos – são as **células de Paneth** (CP), que produzem a substância bactericida lisozima, além de outras substâncias.



Legenda

CC	Células caliciformes
CEe	Célula enteroendócrina
CI	Músculo circular interno
CL	Criptas de Lieberkühn
CP	Célula de Paneth
Inf	Infitrado celular
L	Lúmen
LE	Músculo longitudinal externo
M	Mucosa
MM	Muscular da mucosa
PC	Plasmócitos
Pcr	Prega circular
QC	Quilífero central
Se	Serosa
SM	Submucosa
V	Vilosidade
VS	Vasos sanguíneos

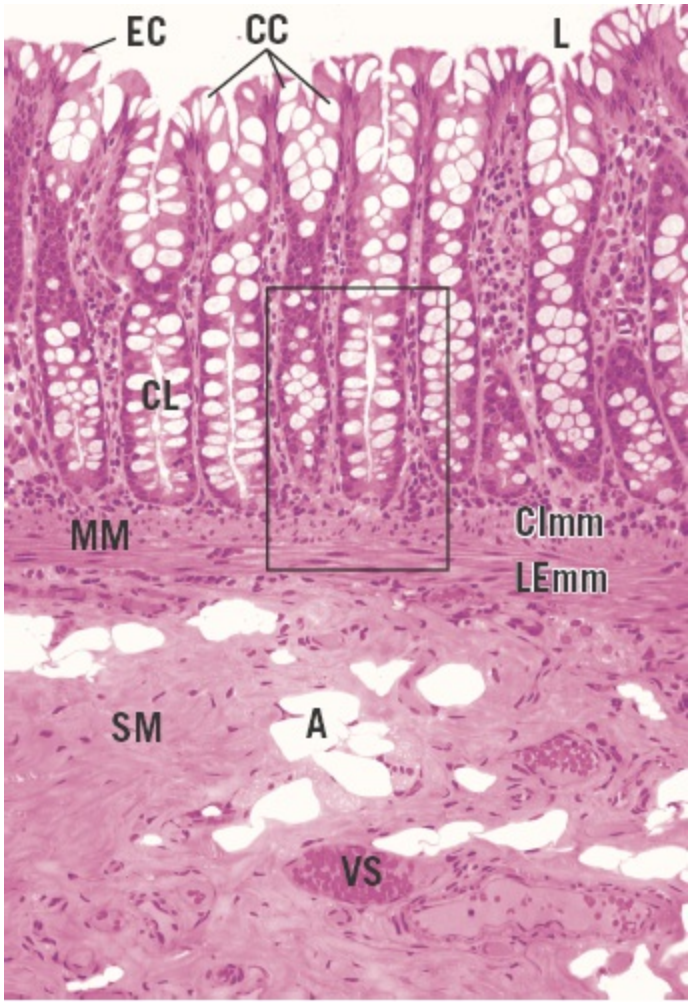


Figura 1 Cólon. Secção longitudinal. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Esta fotomicrografia descreve a mucosa e parte da submucosa do cólon. Observe a ausência de modificações da superfície da mucosa – fossetas e vilosidades – indicando que este órgão não é estômago nem intestino delgado. O **epitélio** que reveste o **lúmen** (L) é o **simples colunar** (EC) com numerosas **células caliciformes** (CC). As glândulas tubulares retas são as **criptas intestinais** ou **criptas de Lieberkühn** (CL), que se estendem até a **muscular da mucosa** (MM). As subcamadas **circular interna** (CImm) e **longitudinal externa** (LEmm) da muscular da mucosa (de músculo liso) estão evidentes. A **submucosa** (SM) é muito **vascularizada** (VS) e abriga numerosas **células adiposas** (A). A *área em destaque* é apresentada em uma ampliação na Figura 2.

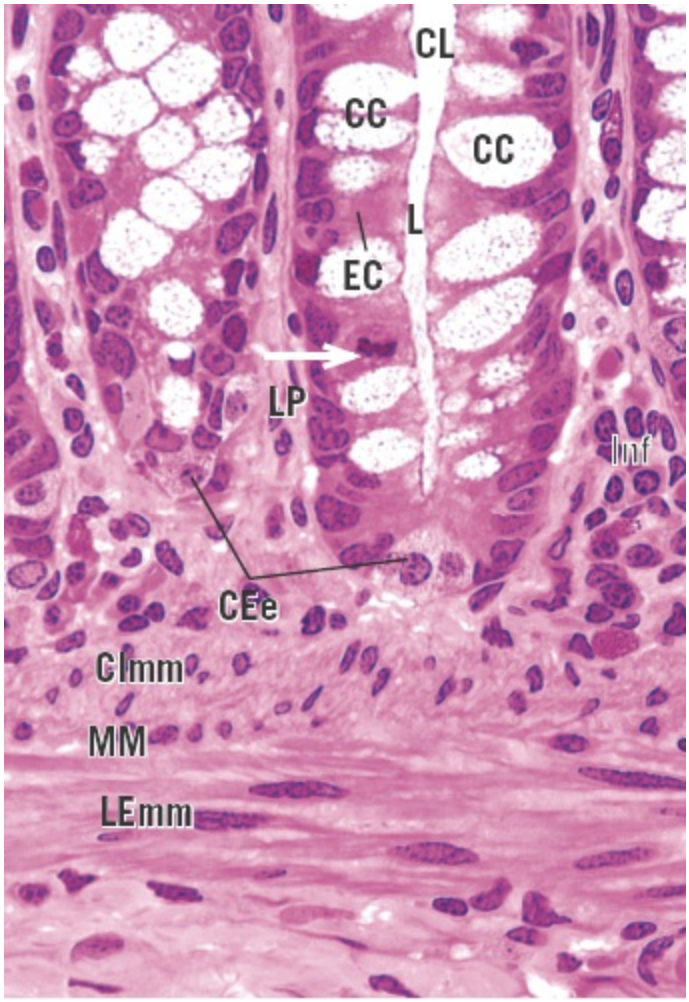


Figura 2 **Cólon. Secção longitudinal. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.**

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* da Figura 1. O revestimento das **criptas de Lieberkühn** (CL) é composto de **epitélio simples colunar** (EC) com numerosas **células caliciformes** (CC), que liberam seu muco no **lúmen** (L) da cripta. Além das caliciformes, há células-tronco que passam por mitose (*seta*) para renovar o revestimento epitelial. As **células enteroendócrinas** (CEe) constituem uma pequena porcentagem da população celular e as células de Paneth não estão no cólon. A **lâmina própria** (LP) é muito celularizada e frequentemente contém **infiltrados** (Inf) de linfócitos, plasmócitos e eosinófilos. As **camadas circular interna** (CImm) e **longitudinal externa** (LEmm) de músculo liso da **muscular da mucosa** (MM) estão evidentes.

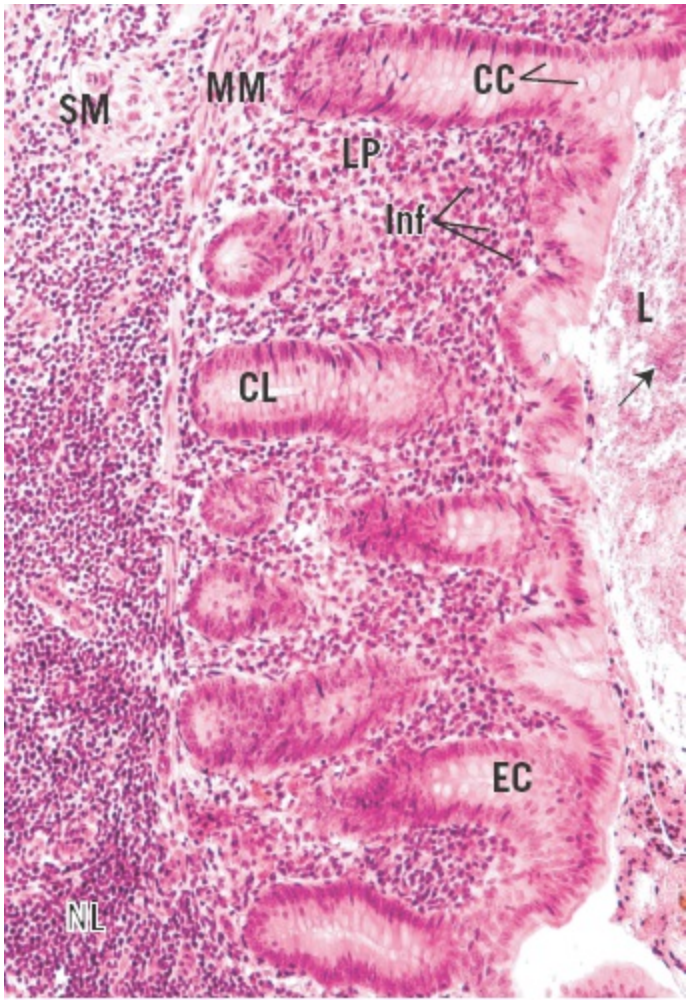


Figura 3 Secção transversal do apêndice. Secção de parafina. 132x.

A secção transversal do apêndice mostra o **lúmen** (L) que, muitas vezes, contém resíduos de células ou alimentos (*seta*). O lúmen é revestido por um **epitélio simples colunar** (EC), com muitas **células caliciformes** (CC); as **criptas de Lieberkühn** (CL) não são tão profundas como as do cólon. A **lâmina própria** (LP) apresenta extensos **infiltrados** (Inf) de eosinófilos, plasmócitos e principalmente de linfócitos, estes associados aos **nódulos linfoides** (NL) da **submucosa** (SM). A **muscular da mucosa** (MM) separa a lâmina própria da submucosa.

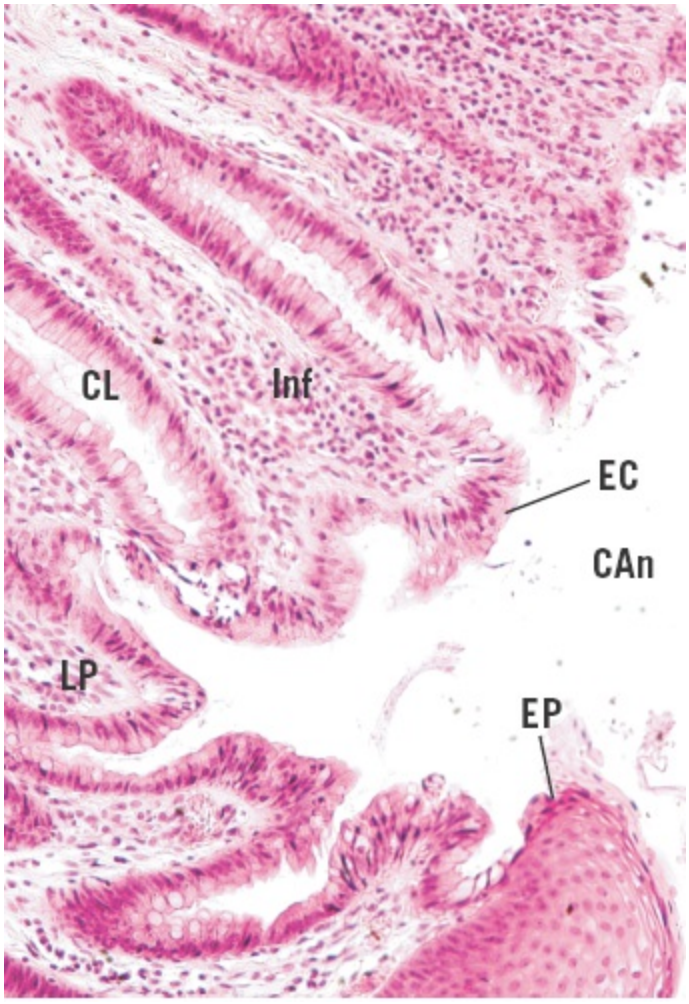
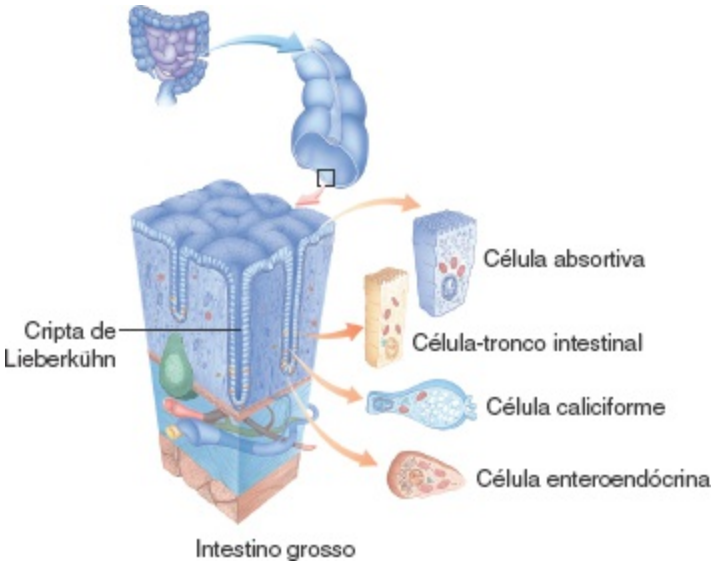


Figura 4 Transição anorretal. Secção longitudinal. Humano. Secção de parafina. 132x.

A transição anorretal apresenta semelhança superficial com a transição esofagogástrica em virtude da abrupta transição do seu epitélio de revestimento. O **epitélio simples colunar** (EC) do reto é substituído pelo **epitélio estratificado pavimentoso** (EP) do **canal anal (CAn)**. As **criptas de Lieberkühn** (CL) do reto são mais curtas que as do cólon. A **lâmina própria** (LP) contém **infiltrado celular** (Inf).



Legenda

A	Célula adiposa
CAn	Canal anal
CC	Célula caliciforme
CEe	Célula enteroendócrina
CImm	Músculo circular interno (muscular da mucosa)
CL	Criptas de Lieberkühn
EC	Epitélio simples colunar
EP	Epitélio estratificado pavimentoso
Inf	Infiltrado linfoplasmocitário e de eosinófilos
L	Lúmen
LEmm	Músculo longitudinal externo (muscular da mucosa)
LP	Lâmina própria
MM	Muscular da mucosa
NL	Nódulo linfoide
SM	Submucosa
VS	Vaso sanguíneo

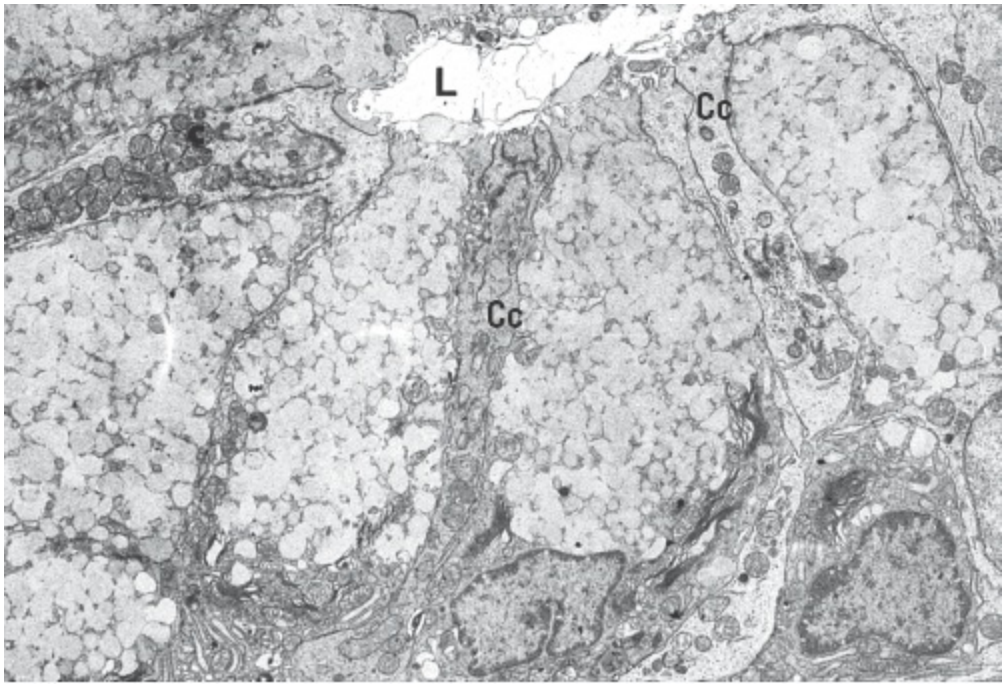


Figura 1 Cólon. Rato. Microscopia eletrônica. 3.780x.

A porção profunda da cripta de Lieberkühn apresenta **células colunares** (Cc) e células profundas da cripta, que produzem uma secreção mucosa que é liberada no **lúmen** (L) da cripta. (De Altmann GG. Morphological observations on mucus-secreting nongoblet cells in the deep crypts of the rat ascending colon. *Am J Anat* 1983;167:95-117.)

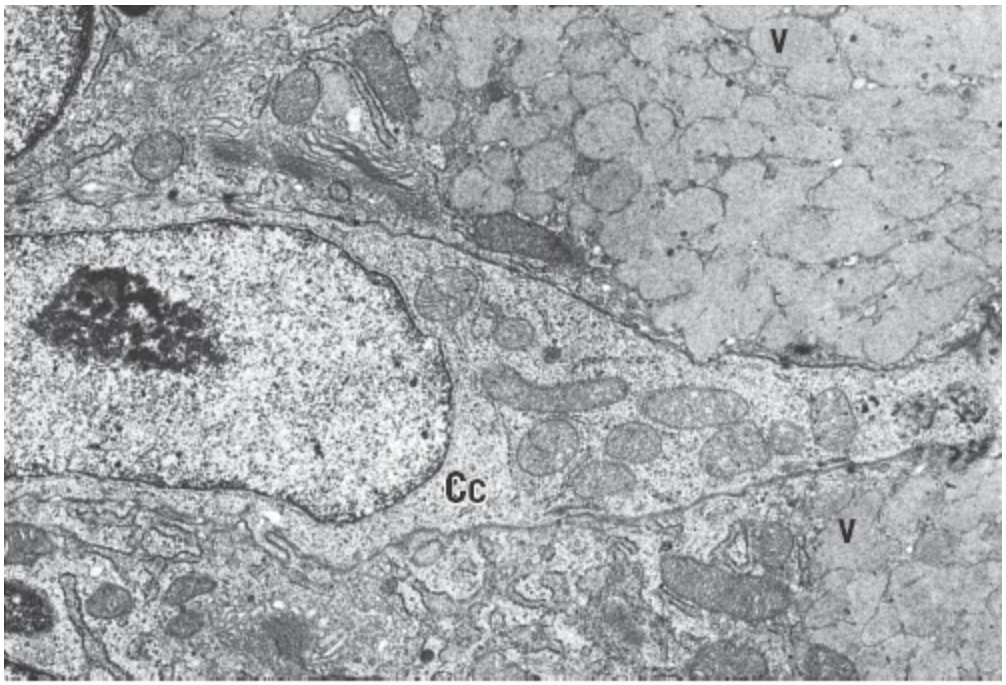


Figura 2 Cólon. Rato. Microscopia eletrônica. 12.600x.

Observadas em uma ampliação, as células profundas da cripta de Lieberkühn apresentam **vacúolos eletrodensos** (v). Muitos vacúolos se reúnem formando perfis vacuolares amorfos. A delgada **célula colunar** (Cc) não contém vacúolos, mas numerosas mitocôndrias e pouco retículo endoplasmático rugoso. O grande núcleo oval e o nucléolo estão bem evidentes. (De Altmann GG. Morphological observations on mucus-secreting nongoblet cells in the deep crypts of the rat ascending colon. *Am J Anat* 1983;167:95-117.)

Prancha 14.8 • Cólon, microscopia eletrônica de varredura

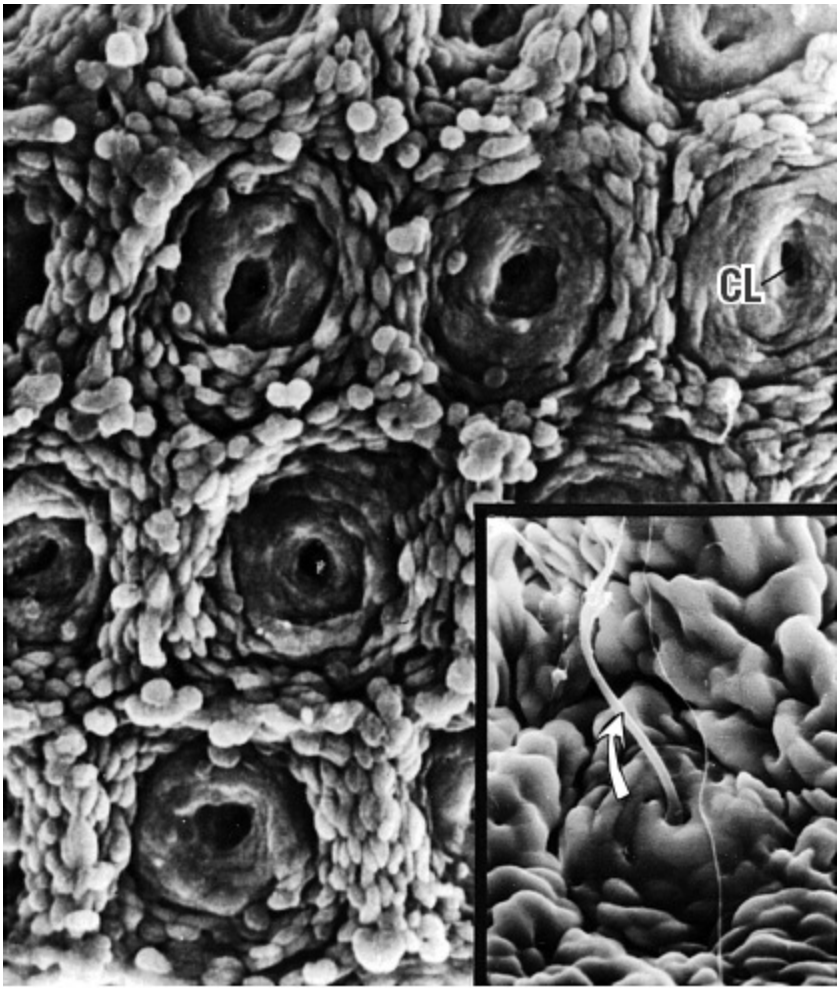
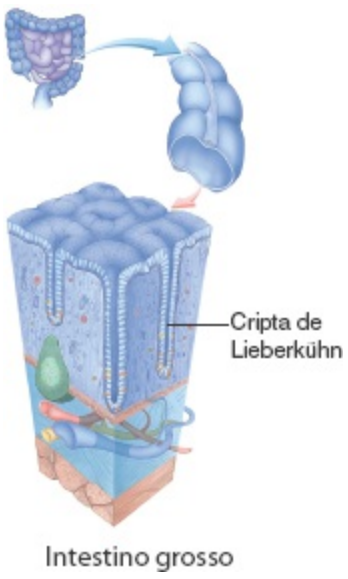


Figura 1 **Cólon. Macaco. Microscopia eletrônica de varredura. 614x.**

Esta micrografia eletrônica de varredura mostra as aberturas das **criptas de Lieberkühn** (CL) e as células que revestem a superfície da mucosa. (De Specian RD, Neutra MR. The surface topography of the colonic crypt in rabbit and monkey. *Am J Anat* 1981;160:461-472.) *Detalhe*. **Cólon. Coelho. Microscopia eletrônica de varredura**. 778x. As aberturas das criptas de Lieberkühn não estão dispostas de maneira tão regular no coelho como no macaco. Observe o muco surgindo da abertura de uma cripta (*seta*). (De Specian RD, Neutra MR. The surface topography of the colonic crypt in rabbit and monkey. *Am J Anat* 1981;160:461-472.)





Resumo do capítulo

I. Esôfago

O **esôfago** é um tubo muscular que libera o alimento da **faringe** para o **estômago**. Assim como o restante do tubo digestivo, o esôfago é formado por quatro camadas concêntricas: **mucosa, submucosa, muscular externa** e **camada adventícia;** em geral, seu **lúmen** está colabado.

A. Mucosa

A mucosa apresenta três subcamadas: **epitélio, lâmina própria** e **muscular da mucosa** e forma pregas longitudinais.

1. Epitélio

O **epitélio** é **estratificado pavimentoso não queratinizado**.

2. Lâmina própria

A **lâmina própria** é um tecido conjuntivo frouxo que, em determinados locais, contém **glândulas esofágicas cárdicas** produtoras de muco.

3. Muscular da mucosa

A **muscular da mucosa** é formada por uma **camada única de músculo liso** orientado no sentido **longitudinal** do tubo.

B. Submucosa

A **submucosa**, constituída de tecido conjuntivo com fibras colágenas e elásticas, forma pregas longitudinais; as **glândulas esofágicas** desta camada produzem uma secreção mucosa. O **plexo submucoso de Meissner** contém células nervosas parassimpáticas pós-ganglionares.

C. Muscular externa

A **muscular externa** é formada por **subcamadas de músculo circular interno** (em hélice apertada) e **longitudinal externo** (em hélice mais aberta). No terço superior do esôfago, elas são formadas por **músculo esquelético;** no terço médio, por **músculo esquelético** e **músculo liso;** no

terço inferior, por **músculo liso**. O **plexo mientérico de Auerbarch** está localizado entre as duas subcamadas de músculo.

D. Camada adventícia

A **camada adventícia** do esôfago é constituída de tecido conjuntivo; abaixo do diafragma, o esôfago é coberto por uma **camada serosa**.

II. Estômago

O **estômago** é uma bolsa que recebe alimento do **esôfago** e libera seu conteúdo, conhecido como quimo, para o **duodeno**. O estômago contém três regiões com características histológicas peculiares: **cárdia, fundo** e **piloro**. A **mucosa** e a **submucosa** do estômago formam **pregas gástricas**, que se desfazem no estômago distendido.

A. Mucosa

A **mucosa** contém **fossetas gástricas**. Na base das fossetas, as **glândulas gástricas** se abrem.

1. Epitélio

O **epitélio simples colunar** não contém células caliciformes; as células que compõem este epitélio se estendem para as fossetas gástricas.

2. Lâmina própria

A **lâmina própria** abriga numerosas **glândulas gástricas**, vasos sanguíneos de pequeno calibre e várias células dos tecidos conjuntivo e **linfoide**.

a. Células das glândulas gástricas

As **glândulas gástricas** são compostas dos seguintes tipos de células: **células parietais (oxínticas), células principais (zimogênicas), células mucosas do colo, células enteroendócrinas** (células do sistema neuroendócrino difuso, DNES) e **células-tronco**. As glândulas da **região cárdica** não apresentam células principais, apenas algumas **células parietais;** assim como as glândulas da **região pilórica**, que são curtas e também não contêm células principais, apenas algumas parietais. As glândulas da **região fúndica** dispõem de todos os cinco tipos de células.

3. Muscular da mucosa

A **muscular da mucosa** é formada por uma **camada de músculo liso circular interna** e uma **longitudinal externa**. Uma terceira camada pode ser encontrada em algumas regiões.

B. Submucosa

A **submucosa** não contém glândulas; apresenta um plexo vascular, assim como o **plexo submucoso de Meissner**.

C. Muscular externa

A **muscular externa** é formada por três camadas de músculo liso: **oblíqua interna, circular média** e **longitudinal externa**. A circular média forma o **esfíncter pilórico;** o **plexo mientérico de Auerbarch** está localizado entre as camadas circular e longitudinal.

D. Camada serosa

O estômago é revestido pela **serosa**, uma camada de tecido conjuntivo coberta por peritônio visceral.

III. Intestino delgado

O **intestino delgado** é formado por três regiões: **duodeno, jejuno** e **íleo**. A **mucosa** do intestino delgado tem projeções, denominadas **vilosidades** ou **vilos**, que alteram sua morfologia e diminuem em altura do duodeno para o íleo. A submucosa forma as **pregas circulares** (válvulas de Kerckring).

A. Mucosa

A **mucosa** apresenta **vilos**, que são projeções da **lâmina própria** cobertas por epitélio.

1. Epitélio

O **epitélio simples colunar** é formado por **células caliciformes, células absortivas superficiais** e **células enteroendócrinas**. O número de células caliciformes aumenta do duodeno para o íleo.

2. Lâmina própria

A **lâmina própria**, formada por tecido conjuntivo frouxo, abriga glândulas denominadas **criptas intestinais** ou **criptas de Lieberkühn**, que se estendem até a muscular da mucosa. As células que compõem essas glândulas são as **caliciformes**, as **colunares** e, principalmente na base das glândulas, as **células de Paneth;** além das **enteroendócrinas** e as **células-tronco**. Também há: vaso linfático que se inicia em fundo cego, **quilífero central, células musculares lisas, vasos linfáticos, nódulos linfoides** solitários e **células linfoides**. Aglomerados de **nódulos linfoides** no íleo (denominados **placas de Peyer**) são revestidos na superfície luminal por **células M**.

3. Muscular da mucosa

A **muscular da mucosa** é formada por uma **camada de músculo liso circular interno** e **longitudinal externo**.

B. Submucosa

A **submucosa** é regular, exceto no **duodeno**, em que há as **glândulas de Brunner**.

C. Muscular externa

A **muscular externa** é composta de camadas regulares de músculo liso **circular interna** e **longitudinal externa**, com o plexo mientérico de Auerbach entre elas.

D. Camada serosa

O duodeno é coberto por **camada serosa** e por **adventícia**, enquanto o jejuno e o íleo são revestidos por camada serosa.

IV. Intestino grosso

O **intestino grosso** é formado por **apêndice, ceco, cólon (ascendente, transverso** e **descendente), reto** e **canal anal**. O apêndice e o canal anal são descritos separadamente e o restante do intestino grosso apresenta características histológicas muito semelhantes.

A. Cólon

1. Mucosa

A **mucosa** não contém pregas especializadas e é mais espessa que a mucosa do intestino delgado.

a. Epitélio

O **epitélio simples colunar** contém células caliciformes e células colunares.

b. Lâmina própria

As **criptas de Lieberkühn** da **lâmina própria** são mais longas que as do intestino delgado; são compostas de numerosas **células caliciformes**, algumas **células enteroendócrinas** e **células-tronco. Nódulos linfoides** são frequentemente encontrados.

c. Muscular da mucosa

A **muscular da mucosa** de **músculo liso** consiste em **camadas circular interna** e **longitudinal externa**.

2. Submucosa

A **submucosa** é semelhante à do jejuno e íleo.

3. Muscular externa

A **muscular externa** de **músculo liso** consiste em **camadas circular interna** e **longitudinal externa**. A camada longitudinal externa é modificada para formar as **tênias do colo** – três faixas de

músculo liso organizadas no sentido longitudinal do tubo, responsáveis pela sequência de pequenas bolsas (haustros) ao longo do tubo. O **plexo de Auerbach** se localiza entre as duas camadas.

4. Camada serosa

O cólon apresenta **camada serosa** e **adventícia;** a serosa contém pequenas bolsas com tecido adiposo, os **apêndices epiploicos**.

B. Apêndice

O **lúmen** do **apêndice** geralmente apresenta formato de estrela, e pode estar obstruído. Um **epitélio simples colunar** reveste a **lâmina própria**, que contém algumas **criptas de Lieberkühn**, embora seja rica em **nódulos linfoides**. A **muscular da mucosa**, a **submucosa** e a **muscular externa** seguem o plano geral do sistema digestório. O apêndice é revestido externamente por uma **serosa**.

C. Reto e canal anal

O **reto** apresenta pregas longitudinais, as **colunas retais (de Morgagni**), que se unem junto ao orifício anal para formar as **válvulas anais**, entre as quais estão os **seios anais**. O epitélio muda do **simples colunar** no reto para **simples cúbico** nas **válvulas anais**, para **estratificado pavimentoso** distal nas válvulas anais e para **epiderme** no orifício do ânus. **Glândulas perianais, folículos pilosos** e **glândulas sebáceas** estão no canal anal. A **submucosa** é rica em vasos sanguíneos; a **muscular externa** forma o esfíncter anal interno e uma **camada adventícia** conecta o ânus às estruturas adjacentes.



15 Glândulas Anexas ao Sistema Digestório | Parte 3

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 15.1 Pâncreas
Ilustração 15.2 Fígado

Tabelas

Tabela 15.1 Enzimas produzidas pelas células acinosas do pâncreas
Tabela 15.2 Hormônios produzidos pelas células das ilhotas de Langerhans
Tabela 15.3 Classes de lipoproteínas

Pranchas

Prancha 15.1 Glândulas salivares
Figura 1 Glândula parótida
Figura 2 Glândula sublingual
Figura 3 Glândula sublingual
Figura 4 Glândula submandibular
Prancha 15.2 Pâncreas
Figura 1 Pâncreas. Humano
Figura 2 Pâncreas. Humano

Figura 3	Pâncreas
Figura 4	Ilhotas de Langerhans
Prancha 15.3	Fígado
Figura 1	Fígado
Figura 2	Fígado
Figura 3	Fígado
Figura 4	Fígado
Prancha 15.4	Fígado, vesícula biliar
Figura 1	Fígado
Figura 2	Fígado
Figura 3	Vesícula biliar. Humano
Figura 4	Vesícula biliar. Humano
Prancha 15.5	Glândula salivar, microscopia eletrônica
Figura 1	Glândula sublingual. Humano
Prancha 15.6	Fígado, microscopia eletrônica
Figura 1	Fígado
Prancha 15.7	Ilhota de Langerhans, microscopia eletrônica
Figura 1	Ilhotas de Langerhans

Externamente às paredes do **sistema digestório**, estão localizadas suas principais **glândulas**, conectadas a seu lúmen por meio de ductos; tais glândulas incluem as glândulas salivares principais, o pâncreas e o fígado.

Glândulas salivares principais

As glândulas salivares principais (ou maiores) são as **parótidas, submandibulares** e **sublinguais**. Elas produzem em torno de 1 ***l*** de saliva por dia, liberada para a cavidade oral, que corresponde a cerca de 95% da secreção diária total de saliva.

Os três pares de glândulas salivares contêm porções secretoras responsáveis pela formação da **saliva primária (saliva isotônica);** esta é modificada por um dos tipos de ductos das glândulas, denominados **ductos estriados**, para formar a **saliva secundária (hipotônica**).

A saliva é, portanto, uma solução **hipotônica**, cujas funções incluem lubrificação e limpeza da cavidade oral e redução da flora bacteriana pela **lisozima, lactoferrina, peroxidases**, por proteínas ricas em histidina e por **imunoglobulina A (IgA**) existentes na sua composição. Além disso, é responsável pela digestão inicial dos carboidratos pela **amilase salivar** e auxilia na percepção do

paladar, ao dissolver as substâncias flavorizantes dos alimentos. A saliva também atua como solução tampão graças ao seu conteúdo de bicarbonato secretado pelas células do ducto estriado.

A glândula parótida produz **secreção serosa**, enquanto as glândulas submandibulares e sublinguais produzem **secreção mista** (uma combinação de saliva serosa e mucosa).

Pâncreas

O **pâncreas** é uma glândula mista, pois apresenta função exócrina e endócrina (ver Ilustração 15.1). Diariamente, o **pâncreas exócrino** produz aproximadamente 1 ***l*** de fluido alcalino, rico em enzimas digestivas e proenzimas, que é liberado para o duodeno pelo ducto pancreático. As **enzimas** são fabricadas pelas células chamadas acinosas ou acinares (ver Tabela 15.1, que lista essas enzimas e sua função), enquanto o **fluido alcalino** é liberado por células centroacinosas e células dos ductos intercalares. O pâncreas, ao contrário das glândulas salivares, não contém ductos estriados.

A liberação das enzimas e do fluido alcalino é intermitente e controlada pelos hormônios **colecistoquinina** e **secretina**, respectivamente; os dois tipos de secreção podem ser liberados independentemente. Esses hormônios são produzidos pelas **células enteroendócrinas**, as quais pertencem ao sistema endócrino difuso (*diffuse neuroendocrine system*, DNES) e são localizadas na mucosa do intestino delgado. A liberação das secreções é controlada também por acetilcolina, liberada por terminações nervosas do sistema nervoso entérico.

O pâncreas **endócrino** é representado por agregados esféricos dispersos no tecido exócrino; por esse motivo, são denominados **ilhotas (de Langerhans)**. Esses agregados são formados por cordões de células endócrinas e são muito vascularizados. Nessas estruturas, há cinco tipos de células (ver Tabela 15.2, Hormônios produzidos pelas células das ilhotas de Langerhans):

- **Células** α – produzem **glucagon**
- **Células** β – produzem **insulina**
- **Células** γ – produzem **somatostatina**
- **Células PP** – secretam o **polipeptídio pancreático**
- **Células G** – produzem **gastrina**.

Fígado

O **fígado** é a maior glândula do corpo e executa inúmeras funções, muitas das quais *não* são glandulares (ver Ilustração 15.2). Acredita-se que as células parenquimatosas do fígado, denominadas **hepatócitos**, tenham um ciclo de vida de aproximadamente 5 meses e sejam capazes de executar cada uma das cerca de 100 diferentes funções do fígado.

Como cada hepatócito é delimitado por **capilares sinusoides**, as células hepáticas podem absorver do sangue materiais tóxicos e subprodutos da digestão, os quais essas células destoxificam e

armazenam para uso futuro.

Os **sinusoides hepáticos** recebem sangue rico em oxigênio dos ramos da **artéria hepática** e sangue rico em nutrientes dos ramos da **veia porta**.

As **células de revestimento desses sinusoides** contêm grandes **fenestras** sem diafragmas e apresentam descontinuidades entre as células vizinhas. Embora as passagens sejam grandes, são pequenas para o trânsito de células do sangue ou plaquetas.

Macrófagos derivados de monócitos, chamados **células de Kupffer**, participam do revestimento dos sinusoides. As **células de Kupffer** participam da remoção de eritrócitos velhos e de muitas outras matérias particuladas indesejáveis da corrente sanguínea.

As **células de armazenamento de lipídios (células de Ito)** estão localizadas no espaço de Disse, o estreito espaço entre as células de revestimento dos sinusoides e os hepatócitos. Acredita-se que as células de Ito atuem no armazenamento de **vitamina A;** no entanto, no caso de cirrose alcoólica, essas células também fabricam o colágeno tipo I, responsável pela fibrose do fígado.

Os hepatócitos se organizam em **placas**, que constituem lóbulos com formato semelhante a hexágonos medindo em torno de 2 mm de comprimento por cerca de 0,7 mm de diâmetro; essas estruturas hexagonais são chamadas de **lóbulos clássicos** (ver Ilustração 15.2).

Tabela 15.1 • Enzimas produzidas pelas células acinosas do pâncreas.*

Enzimas	Função
Tripsinogênio†	Sob a forma de tripsina: converte proenzimas em enzimas ativas, cliva as proteínas do alimentos existentes no quimo
Quimotripsinogênio	Sob a forma de quimotripsina: cliva as proteínas dos alimentos existentes no quimo
Carboxipeptidase	Cliva as ligações peptídicas nas terminações carboxila de proteínas
Aminopeptidase	Cliva as ligações peptídicas nas terminações amino de proteínas
Amilase	Cliva os carboidratos
Lipase	Digere os lipídios, liberando ácidos graxos
DNAse (desoxirribonuclease)	Hidrolisa as ligações fosfodiéster da cadeia principal do DNA
RNase (ribonuclease)	Hidrolisa as ligações fosfodiéster da cadeia principal do RNA
Elastase	Digere fibras elásticas

*Algumas dessas enzimas são proenzimas ativadas pela tripsina no lúmen do duodeno.

†Tripsinogênio e quimotripsinogênio são ativados por enteroquinases existentes nas microvilosidades das células absortivas, formando tripsina e quimotripsina, respectivamente.

Tabela 15.2 • Hormônios produzidos pelas células das ilhotas de Langerhans.

Células (% do total)	Hormônio	Peso molecular (Da)	Função
Célula β (70%)	Insulina	6.000	Reduz o nível de glicose no sangue ao induzir captação, armazenamento e glicólise da glicose; estimula a formação de glicerol; inibe a digestão de lipídios pelos adipócitos
Célula α (20%)	Glucagon	3.500	Aumenta o nível de glicose no sangue, induz a glicogenólise e gliconeogênese
Célula δ_1 (menos que 5%)	Somatostatina	1.640	Inibe a liberação de hormônios por outras células da ilhota de Langerhans, inibe a liberação de enzimas pelas células acinosas do pâncreas, reduz a atividade do músculo liso do sistema digestório e vesícula biliar
Célula Δ_2 (menos que 2%)	Peptídio intestinal vasoativo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP)	3.800	Estimula a glicogenólise; reduz a atividade do músculo liso do sistema digestório, modula o movimento de H_2O e de íons nas células epiteliais do intestino
Célula PP (menos que 1%)	Polipeptídio pancreático	4.200	Inibe a secreção do pâncreas exócrino
Célula G (menos que 1%)	Gastrina	2.000	Induz a produção de HCl pelas células parietais do estômago

Nos locais em que os ápices de três **lóbulos clássicos** adjacentes se encontram, seus delgados componentes de tecido conjuntivo se fundem para formar estruturas denominadas **espaços porta**. Cada espaço porta abriga ramos da artéria hepática, da veia porta, de ducto biliar e de vaso linfático. O centro de cada lóbulo clássico abriga uma veia chamada **veia central**, que recebe sangue de numerosos sinusoides hepáticos, formando o início do sistema de drenagem de sangue. As placas de hepatócitos se irradiam de cada veia central para a periferia de seu lóbulo.

As veias centrais conduzem o sangue a **veias sublobulares**, as quais se fundem com outras dessas mesmas veias, formando veias maiores que depois drenam o sangue para as **veias hepáticas direita** e **esquerda**, transferindo o sangue para a **veia cava inferior**.

Além do lóbulo clássico, foram sugeridos dois outros conceitos para a classificação do fígado em lóbulos: **lóbulo porta**, uma estrutura triangular, cujos três ápices são três veias centrais adjacentes (ver Ilustração 15.2), e **ácino hepático (de Rappaport)**, uma estrutura em formato de losango, cujo longo eixo conecta duas veias centrais adjacentes e o eixo curto conecta dois espaços porta (ver Ilustração 15.2).

Os **lóbulos porta** foram sugeridos, pois, em um lóbulo clássico, o sangue flui em direção ao centro do lóbulo e a bile flui para a periferia do lóbulo; no lóbulo porta, ao contrário, a bile flui para o centro do lóbulo.

O conceito de **ácino hepático** foi desenvolvido para analisar os hepatócitos do ponto de vista do fluxo sanguíneo e do suprimento de oxigênio no lóbulo hepático, visto que ambos estão associados a alterações patológicas no fígado causadas por hipóxia e por toxinas. Cada ácino hepático é subdividido em três zonas, cujos hepatócitos recebem sangue com diferentes graus de oxigenação:

- Zona próxima à veia central (zona 3) – menos oxigenada
- Zona do eixo curto, entre dois espaços porta (zona 1) – mais oxigenada
- Zona 2, a região entre as zonas 1 e 3 – quantidade intermediária de oxigênio.

Função exócrina do fígado

O fígado produz diariamente cerca de 1 *l* de **bile**, que é a sua **secreção exócrina**.

A **bile** é liberada pelos hepatócitos no interior de um sistema de ductos: **canalículos biliares, colangíolos, canais de Hering, ductos biliares interlobulares** e **ductos hepáticos direito** e **esquerdo**, os quais direcionam a bile para o **ducto hepático comum** e, a partir deste ponto, por meio do **ducto cístico** para a **vesícula biliar**, um órgão oco para armazenamento de bile.

A liberação de bile concentrada para o duodeno por meio dos ductos cístico e biliar comum é regulada por hormônios de células enteroendócrinas da mucosa do sistema digestório.

A bile é um fluido levemente viscoso, de cor verde, constituído de água, íons, colesterol, fosfolipídios, glicuronídio da bilirrubina e ácidos biliares.

O **glucuronato da bilirrubina** é um conjugado solúvel em água, formado a partir de **bilirrubina** não solúvel, um produto oriundo da degradação da **hemoglobina** que pode ser tóxico em concentrações excessivas. O **retículo endoplasmático liso (REL)** dos hepatócitos é o local em que ocorre a detoxificação da bilirrubina.

Função endócrina e outras funções do fígado

As funções do fígado são:

- Sintetizar e secretar numerosas **proteínas plasmáticas** e outros componentes do plasma, tais como fibrinogênio, ureia, albumina, protrombina e lipoproteínas
- Produzir proteínas que regulam a transferência e o metabolismo do **ferro**
- **Armazenar** glicogênio e lipídios para liberação durante intervalos entre a ingestão de alimentos
- Sintetizar glicose
- Sintetizar cinco classes de **lipoproteínas** (ver Tabela 15.3)
- Realizar **gliconeogênese** a partir de outras fontes de carboidratos – aminoácidos e lipídios
- **Transportar** IgA para a bile e, subsequentemente, para o lúmen do intestino delgado
- **Destoxificar** vários fármacos, toxinas, produtos do metabolismo e substâncias químicas, processos que ocorrem no **sistema de oxidase de função mista microssomal** do REL ou por **peroxidases** de peroxissomos.

Vesícula biliar

A **vesícula biliar** é um pequeno órgão, com formato de pera, que recebe bile do fígado e armazena

e concentra a bile. Em resposta à **colecistoquinina** liberada pelas células enteroendócrinas do sistema digestório, a contração da vesícula impulsiona a bile para o lúmen do duodeno por meio dos ductos cístico e biliar comum.

A vesícula biliar pode armazenar até cerca de 50 mℓ de **bile**, a qual emulsifica as gorduras, facilitando a ação da enzima **lipase pancreática**.

A lâmina própria da vesícula biliar é revestida por um epitélio simples colunar e forma muitas pregas de trajetos irregulares na vesícula biliar vazia. Essas pregas desaparecem quando a vesícula está distendida.

Ocasionalmente, podem existir glândulas mucosas tubuloalveolares.

Tabela 15.3 • Classes de lipoproteínas.

Classe de lipoproteína	Densidade (g/mℓ)	Características e função
Quilomícrons	< 0,95	Produzidos no intestino delgado e liberados nos quilíferos centrais da lâmina própria sob a forma de glóbulos relativamente grandes (até 500 µm de diâmetro). Compostos de 2% de proteína, 90% de triglicerídeos, 2% de colesterol e 6% de fosfolipídios. A proteína possibilita que o quilomícron seja miscível com meio aquoso do plasma
VLDL	0,95 a 1,006	Produzida pelo fígado e, em extensão muito menor, pelo intestino delgado, é modificada na corrente sanguínea pela adição de proteínas. É muito menor (60 nm de diâmetro) que os quilomícrons. A lipoproteína lipase, uma enzima circulante no sangue, separa os triglicerídeos da VLDL
IDL	1,006 a 1,019	É formada na corrente sanguínea à medida que a lipase lipoproteína remove os triglicerídeos da VLDL. É rica em apolipoproteína E e apresenta cerca de 30 nm de diâmetro
LDL	1,019 a 1,063	São formadas na corrente sanguínea à medida que a IDL perde a apolipoproteína E. Apresentam cerca de 20 nm de diâmetro e têm teor de colesterol relativamente elevado, sendo consideradas as principais causas do acúmulo de placas nos vasos sanguíneos, com subsequente doença cardiovascular, que pode resultar em morte. Parece que a LDL bloqueia o *quorum sensing* de *Staphylococcus aureus*, possibilitando a proliferação excessiva da bactéria
HDL	1,063 a 1,210	É produzida no fígado com aproximadamente 12 nm de diâmetro e tem cerca de 50% de proteína, 40% de triglicerídio e 15% de colesterol. Transporta colesterol para o fígado e para as glândulas que sintetizam hormônios esteroides. HDL pode remover colesterol das placas vasculares; portanto, elevada concentração de HDL no sangue reduz a doença cardiovascular

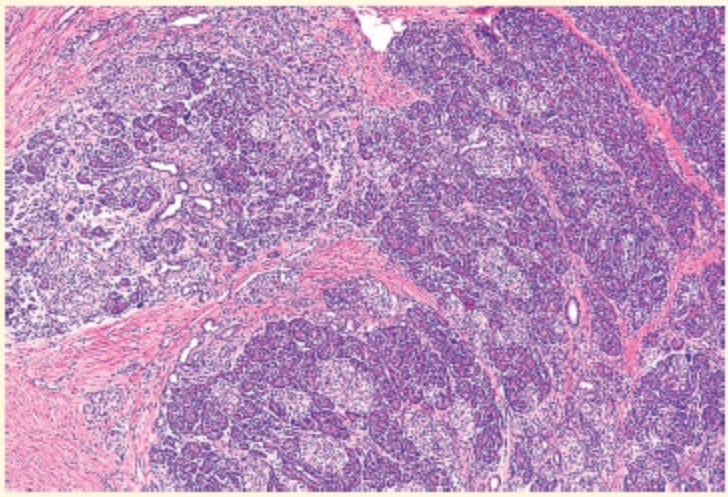
VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LDL, lipoproteína de densidade baixa; HDL, lipoproteína de alta densidade.

Gastrinoma

O gastrinoma é uma doença na qual as **células G** do pâncreas passam por **proliferação excessiva** (frequentemente cancerosa), resultando em **produção excessiva do hormônio gastrina**, o qual se liga às células parietais do estômago, que, em consequência, secretam excessivo ácido clorídrico, resultando na formação de úlceras pépticas no estômago e no duodeno.

Pancreatite crônica

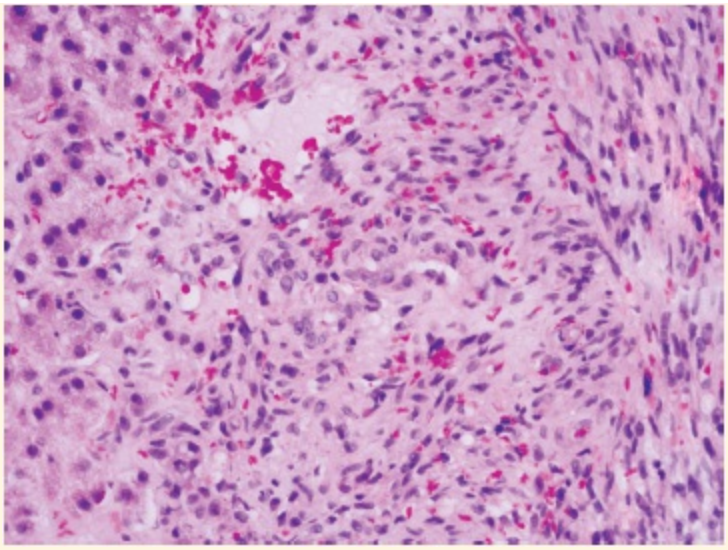
A **pancreatite crônica**, inflamação crônica do pâncreas, é causada por uma gama de fatores genéticos e ambientais. Frequentemente, se deve ao consumo excessivo de álcool e, em frequência menor, à obstrução do ducto pancreático. As células acinosas do pâncreas exócrino podem ser lesadas devido à liberação pelas células do tecido conjuntivo de vários agentes farmacológicos de inflamação. A inflamação crônica induz a formação de colágeno tipos I e III, resultando em fibrose do órgão.



Fotomicrografia de um paciente que sofre de pancreatite crônica. Observe que os elementos do tecido conjuntivo estão hipertrofiados, os ácinos estão em número muito menor que o normal e as ilhotas de Langerhans estão muito próximas umas das outras em virtude da redução da população de células acinosas. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 1438.)

Sarcoma de Kaposi do fígado

O **sarcoma de Kaposi do fígado** ocorre quase exclusivamente em pacientes com quadro de imunossupressão e é observado em até 1/4 da população de pacientes afetados por AIDS. Além disso, foi evidenciado que um herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi também pode ser causador dessa doença. Fígados submetidos à necropsia apresentaram numerosos nódulos escurecidos e de consistência mole, a maioria ocupando o tecido conjuntivo hipertrofiado dos ductos biliares intra-hepáticos.



Fotomicrografia de um paciente com sarcoma de Kaposi do fígado. Observe a existência de hepatócitos relativamente normais no canto superior à esquerda, enquanto boa parte do lado direito apresenta células fusiformes, típicas de células do sarcoma de Kaposi. Uma característica adicional típica desta doença é a existência de eritrócitos extravasados. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's. Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 1584.)

Diabetes tipo I

O diabetes tipo I (**que depende de insulina**) é caracterizado por **polifagia** (fome insaciável), **polidipsia** (sede constante) e **poliúria** (micção em grande quantidade). Em geral, tem início súbito antes dos 20 anos de idade e se caracteriza por lesão e destruição das células beta das ilhotas de Langerhans; resulta em **níveis baixos de insulina plasmática**.

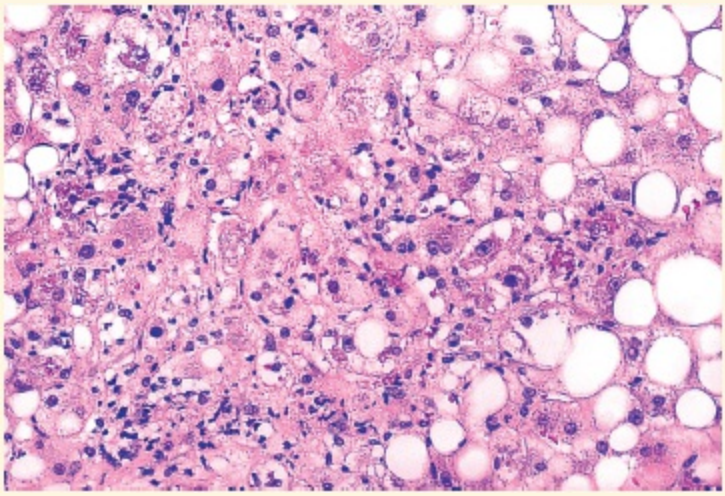
Diabetes tipo II

O diabetes tipo II geralmente ocorre em indivíduos acima de 40 anos de idade e com sobrepeso. Não resulta dos baixos níveis de insulina plasmática e se caracteriza pela **resistência à insulina**, um fator importante na sua patogênese. A resistência à insulina ocorre devido à ligação reduzida da insulina a seus receptores na membrana plasmática e aos defeitos na ação do pós-receptor da insulina. Em muitos casos, o diabetes tipo II é controlado por dieta.

Hepatite

A hepatite é uma inflamação do fígado e, embora possa apresentar várias causas (p. ex., consumo em excesso de álcool e de algumas substâncias psicoativas), a mais comum é um dos cinco tipos de vírus da hepatite, indicados pelas cinco primeiras letras do alfabeto, de A a E. A **hepatite A** é disseminada pela má higiene (rota fecal-oral e água contaminada), assim como por contato sexual; em geral, não apresenta sintomas e o paciente se recupera e se torna um portador. A **hepatite B**, mais grave que a hepatite A, é transmitida pelos fluidos corporais e, no caso dos viciados em drogas, pelo compartilhamento de agulhas. Os pacientes podem se tornar portadores do vírus e em 10% dos casos, a doença se torna crônica, provocando cirrose e câncer do fígado. No passado, a **hepatite C** era transmitida por transfusão de sangue, mas os testes de triagem

erradicaram quase completamente essa rota e ela passou a ser transmitida principalmente pelas agulhas compartilhadas entre viciados em drogas. Cerca de 3/4 das pessoas com o vírus da hepatite C alcançarão o estágio crônico e, destas, 20 a 25% desenvolverão cirrose e câncer hepático. A **hepatite D** também é transmitida pelo compartilhamento de agulhas e é quase sempre acompanhada pela hepatite B (a infecção dupla é uma condição mais grave). A **hepatite E** é disseminada pela via fecal-oral e é responsável por epidemias, principalmente nos países em desenvolvimento. Esse tipo de vírus de hepatite não desenvolve os estados crônicos nem de portador. A vacinação universal é recomendada para proteger a população da hepatite B, com o benefício adicional de proteção contra a hepatite D; no caso de viagem a países em desenvolvimento, onde a hepatite A é prevalente, recomenda-se aos viajantes a vacinação contra esse tipo de hepatite. Não existem vacinas atualmente disponíveis contra as hepatites C ou E.



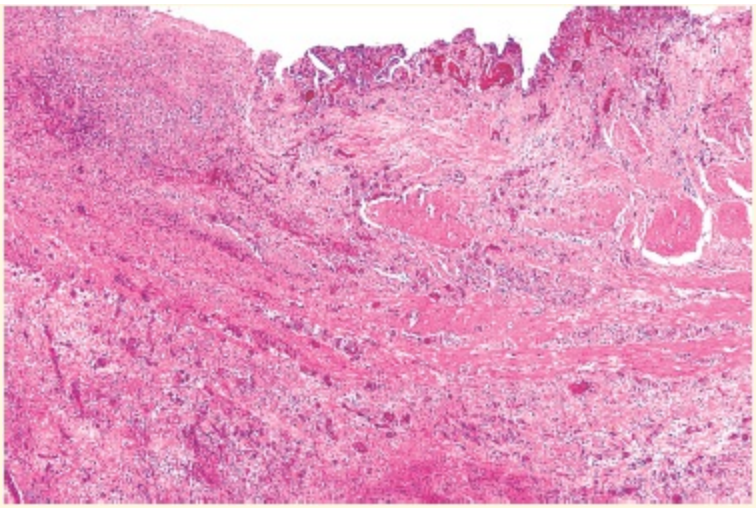
Fotomicrografia de um paciente afetado por hepatite aguda, induzida por álcool. Observe que a secção apresenta alguns dos sinais histopatológicos precoces de hepatite induzida por álcool: alterações adiposas macrovesiculares, degeneração hialina de Mallory e infiltrado por neutrófilos. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 1513.)

Icterícia

A icterícia se caracteriza pelo excesso de bilirrubina no sangue e depósito de **pigmento biliar** na pele e esclerótica dos olhos, resultando em aparência amarelada. Ela pode ser hereditária ou causada por condições patológicas, tais como excesso de destruição dos eritrócitos (**icterícia hemolítica**), disfunção hepática e obstrução das passagens biliares (**icterícia obstrutiva**).

Cálculos biliares

Os cálculos biliares são corpos sólidos formados na vesícula biliar ou no ducto biliar, geralmente resultantes da fusão de cristais de **colesterol;** podem se acumular em quantidade capaz de obstruir o ducto cístico, impedindo seu esvaziamento. A remoção cirúrgica pode ser necessária caso os métodos menos invasivos falhem ao dissolvêlos ou a reduzir seu tamanho. Se a obstrução devido a um cálculo biliar ocorrer de maneira súbita, a vesícula pode progredir rapidamente para uma condição conhecida como **colecistite aguda**.



Fotomicrografia de uma vesícula biliar, cujo ducto cístico foi obstruído por cálculos biliares, resultando em colecistite aguda. Observe que há falta de grande parte do revestimento epitelial da superfície luminal da mucosa e que a lâmina própria está edemaciada. Além disso, a adventícia está mais espessa que o normal. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 1606.)

Ilustração 15.1 Pâncreas

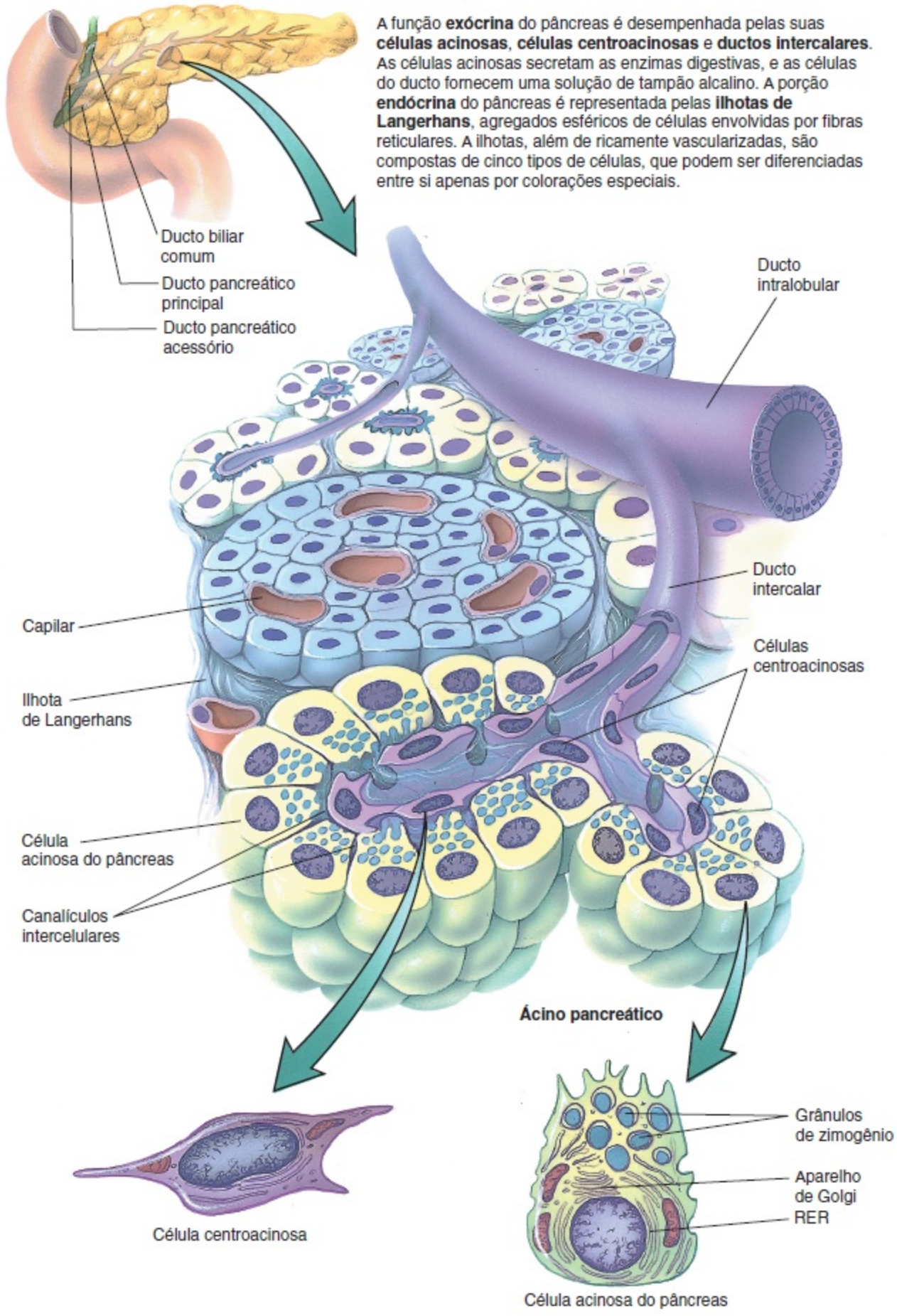
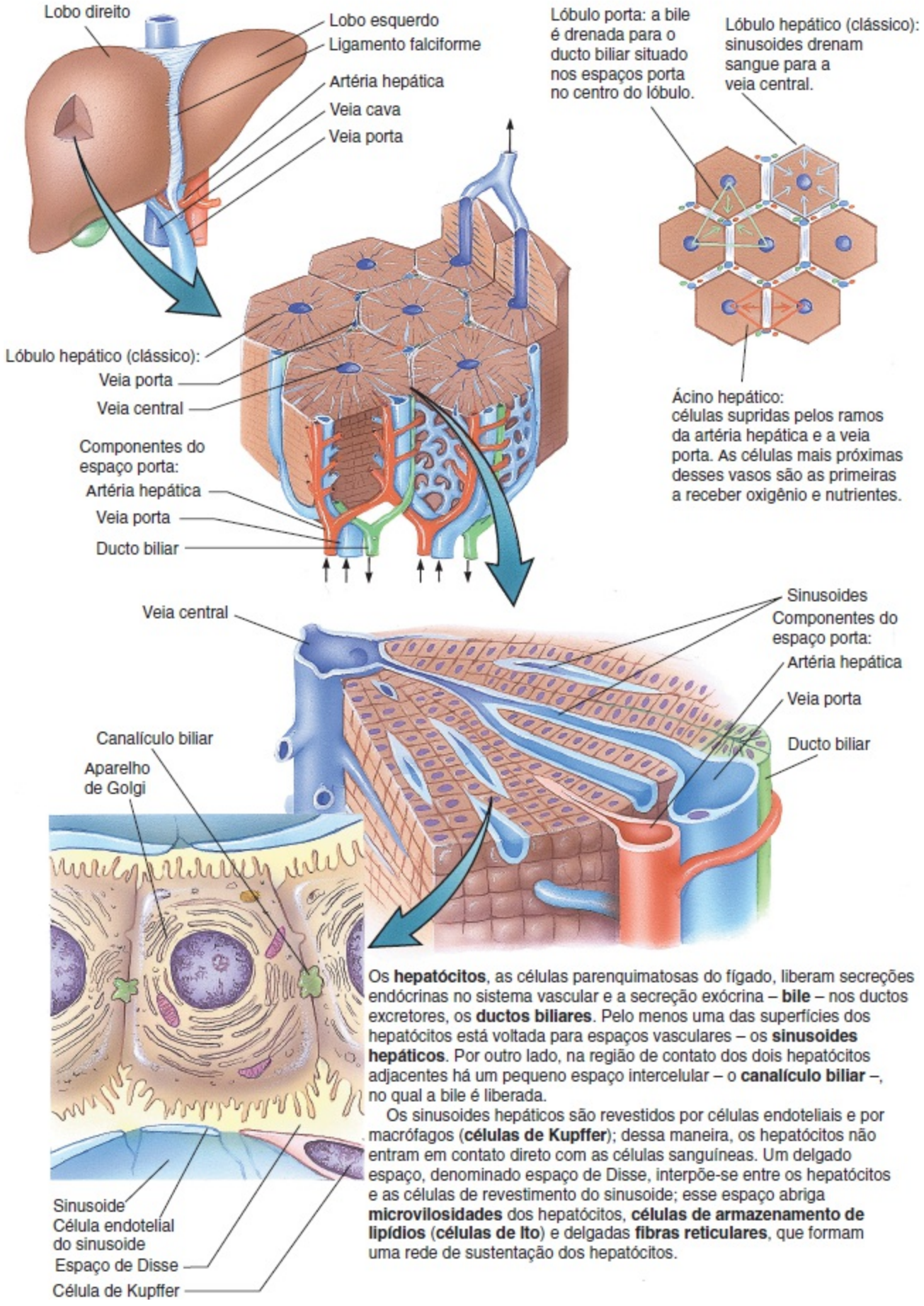


Ilustração 15.2 Fígado



Os **hepatócitos**, as células parenquimatosas do fígado, liberam secreções endócrinas no sistema vascular e a secreção exócrina – **bile** – nos ductos excretores, os **ductos biliares**. Pelo menos uma das superfícies dos hepatócitos está voltada para espaços vasculares – os **sinusoides hepáticos**. Por outro lado, na região de contato dos dois hepatócitos adjacentes há um pequeno espaço intercelular – o **canalículo biliar** –, no qual a bile é liberada.

Os sinusoides hepáticos são revestidos por células endoteliais e por macrófagos (**células de Kupffer**); dessa maneira, os hepatócitos não entram em contato direto com as células sanguíneas. Um delgado espaço, denominado espaço de Disse, interpõe-se entre os hepatócitos e as células de revestimento do sinusoide; esse espaço abriga **microvilosidades** dos hepatócitos, **células de armazenamento de lipídios** (**células de Ito**) e delgadas **fibras reticulares**, que formam uma rede de sustentação dos hepatócitos.

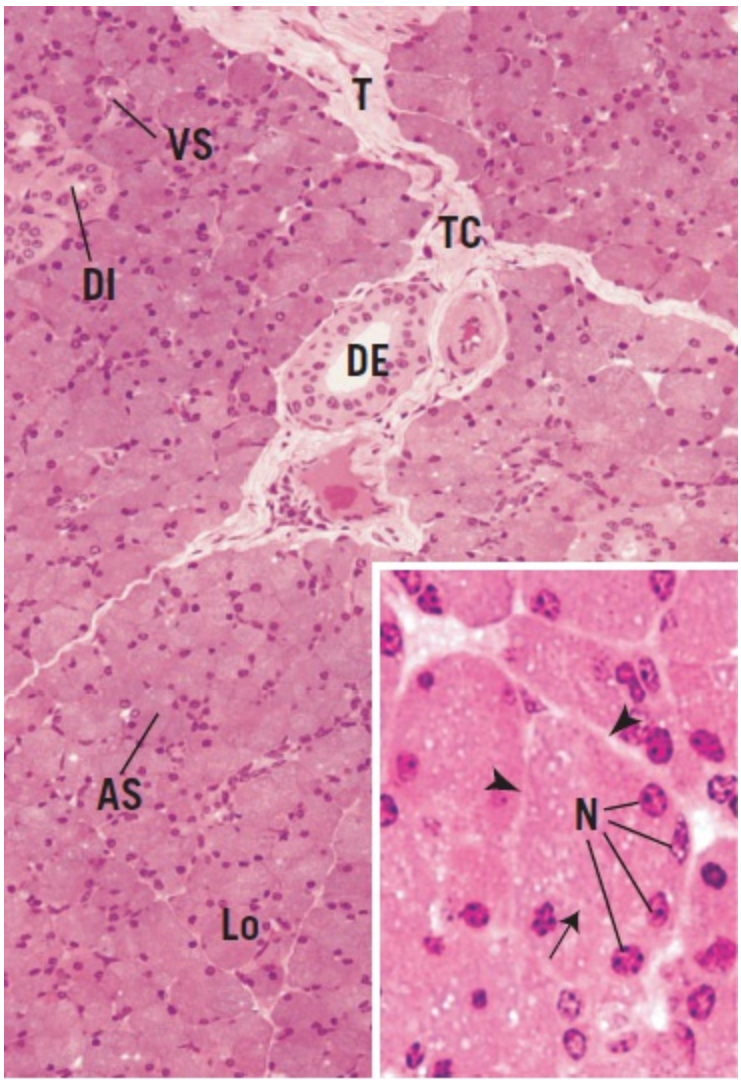


Figura 1 Glândula parótida. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A glândula parótida é exclusivamente serosa, e é revestida por uma cápsula de tecido conjuntivo que envia **trabéculas** (T) para o interior da glândula, subdividindo-a em **lóbulos** (Lo). Delgadas lâminas de tecido conjuntivo penetram nos lóbulos, alojando pequenos **vasos sanguíneos** (VS) e **ductos intralobulares** (DI). Os **ductos extralobulares** (DE), também denominados **interlobulares**, são envolvidos por quantidade maior de **tecido conjuntivo** (TC) e são acompanhados por vasos sanguíneos de maior calibre. Observe que os **ácinos serosos** (AS) estão compactamente alojados dentro de cada lóbulo, quase sem espaço entre si. *Detalhe*. **Glândula parótida. Macaco. Secção de resina plástica**. 540x. Observe que os **núcleos** (N) esféricos dos ácinos serosos se localizam na região basal da célula; não é fácil visualizar os limites laterais das células (*setas*) nem o lúmen dos ácinos. Observe as delgadas lâminas de tecido conjuntivo (*pontas das setas*) em torno de cada ácino.

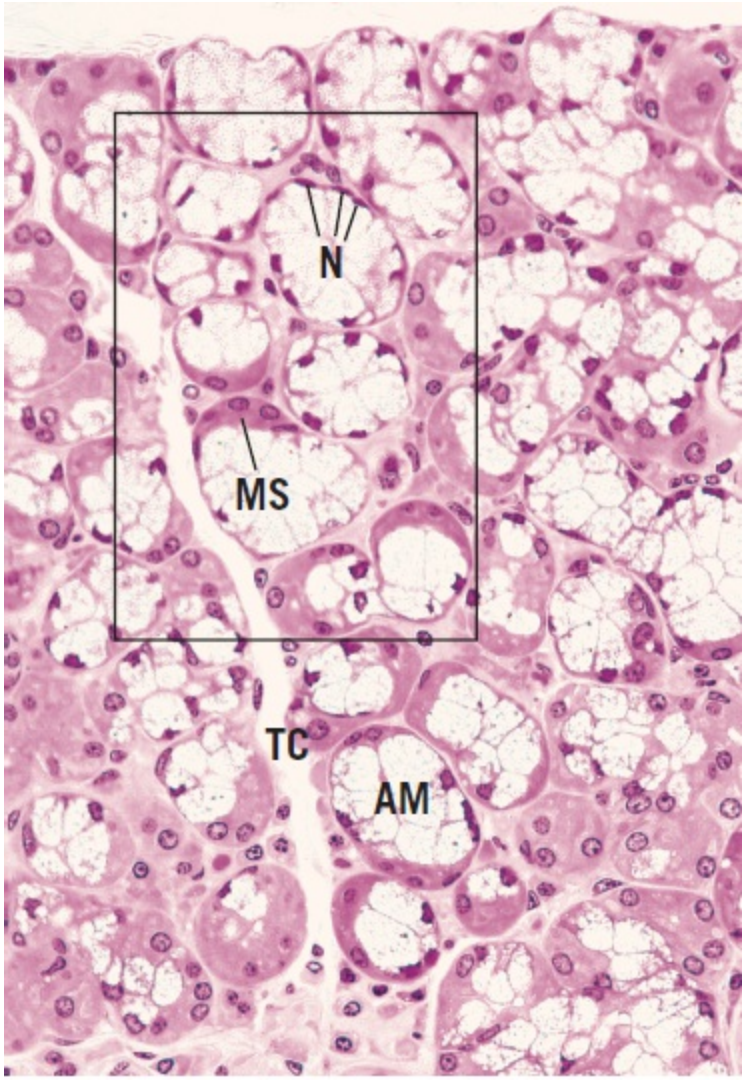


Figura 2 Glândula sublingual. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

A glândula sublingual é mista e produz secreção serosa e secreção mucosa. Os **ácinos mucosos** (AM) apresentam **núcleos** (N) escuros achatados contra a membrana da região basal da célula; além disso, o citoplasma tem aspecto vazio, rendilhado, pois o muco foi parcialmente removido. Muitos ácinos mucosos são cobertos por células serosas organizadas como um crescente – as **meias-luas serosas** (MS) – ou **crescentes serosos**. A glândula sublingual é subdivida em lobos e lóbulos por **septos de tecido conjuntivo** (TC), que atuam na sustentação de nervos, vasos e ductos da glândula. A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 3.

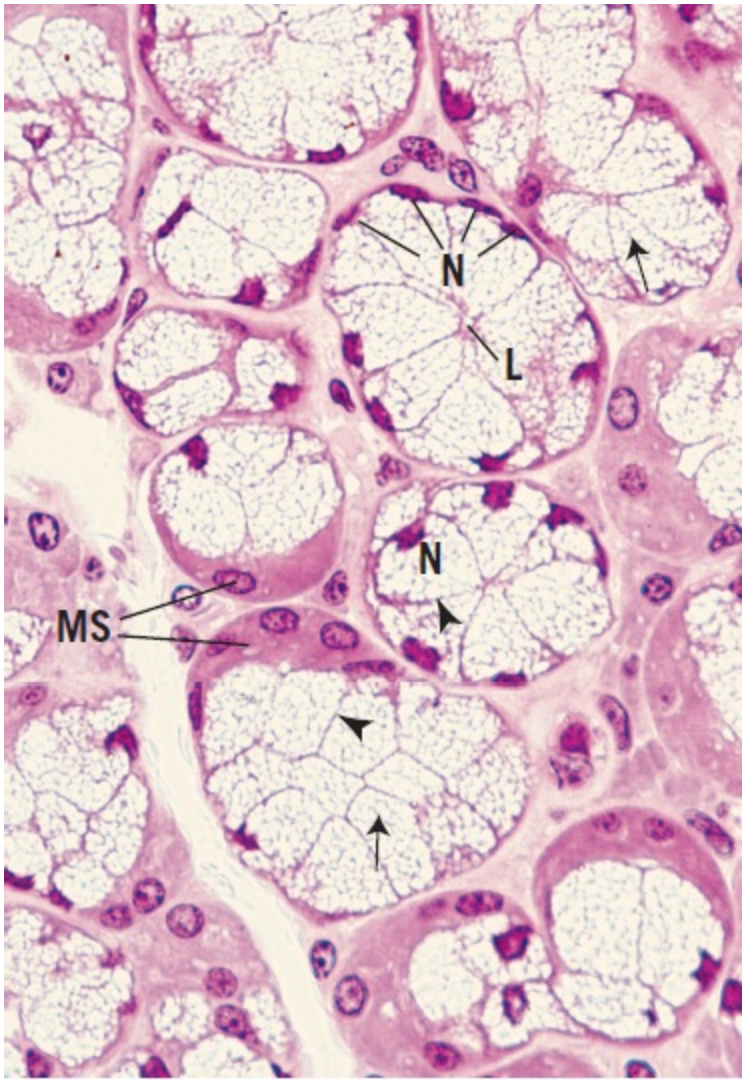


Figura 3 **Glândula sublingual. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.**

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* da Figura 2. Os **núcleos** (N) escuros e achatados dos ácinos mucosos estão evidentes, parecendo pressionados contra a membrana da região basal da célula. Observe que muito do citoplasma é ocupado por pequenas vesículas com mucina (*setas*) e que os limites laterais das células (*pontas de seta*) estão evidentes, assim como o **lúmen** (L), geralmente. As **meias-luas serosas** (MS) são compostas de células produtoras de secreção serosa, cujos **núcleos** (N) têm formato esférico a ovoide. Observe também que não é possível diferenciar os limites laterais das células serosas.

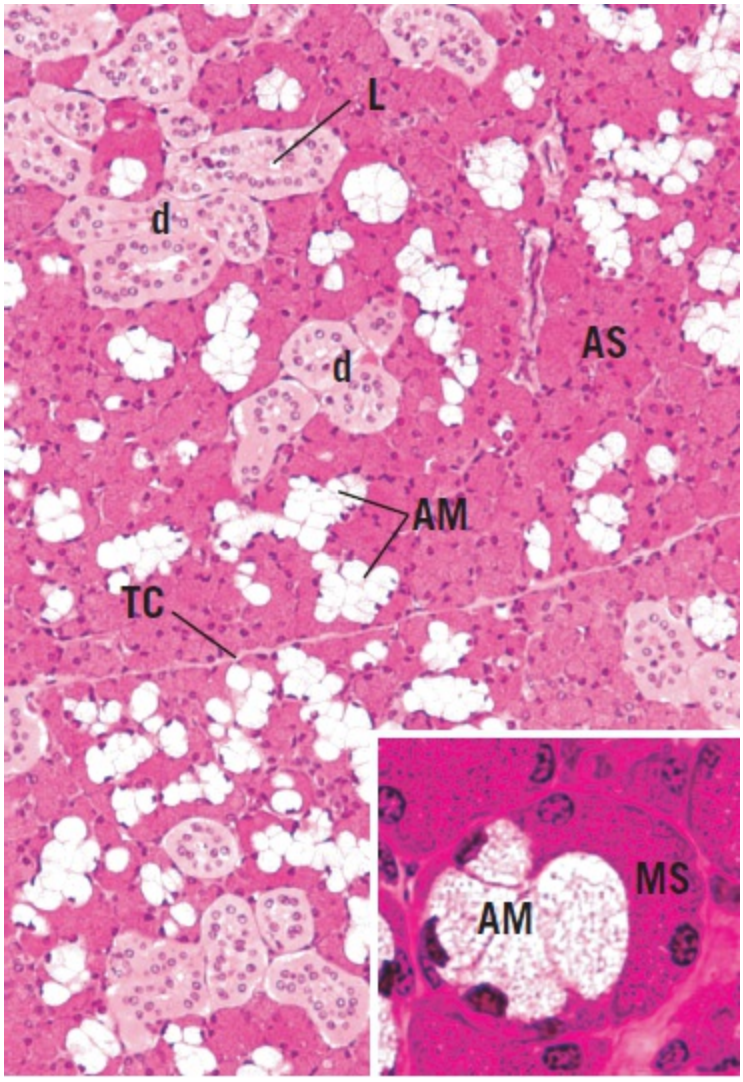
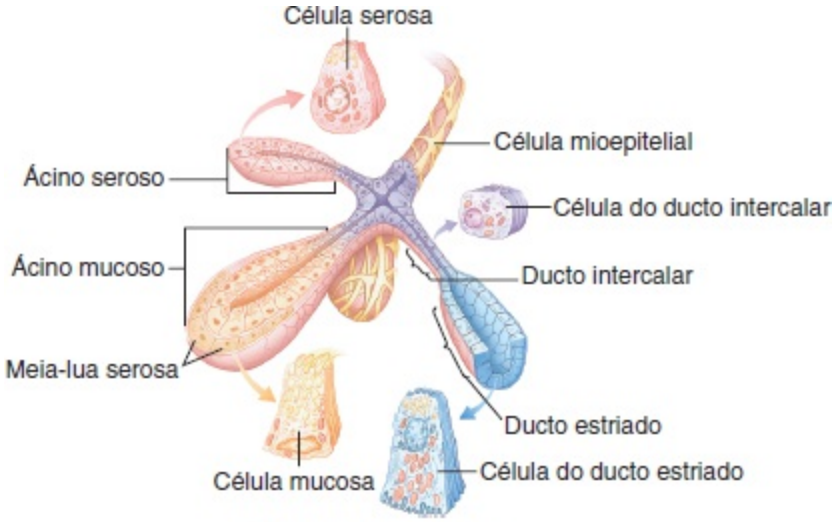


Figura 4 Glândula submandibular. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A glândula submandibular também produz uma secreção mista; contudo, diferentemente da glândula sublingual, os ácinos serosos são predominantes. É fácil distinguir os **ácinos serosos** (AS) dos **ácinos mucosos** (AM), mas a maioria das unidades secretoras mucosas é parcialmente recoberta por meias-luas serosas. Além disso, a glândula submandibular é caracterizada por um extenso sistema de **ductos** (d), identificados pelo seu citoplasma pálido, **lúmen** (L) comparativamente maior e núcleos esféricos. Esta glândula também é subdividida em lobos e lóbulos pelos septos de tecido conjuntivo (TC). *Detalhe*. **Glândula submandibular. Macaco. Secção em resina plástica**. 540x. Observe a aparência granulosa das células que constituem a **meia-lua serosa** (MS), em contraste com o citoplasma de aparência espumosa das células do **ácino mucoso** (AM).



Glândula salivares

Legenda

AM	Ácino mucoso
AS	Ácino seroso
d	Ducto
DE	Ducto extralobular
DI	Ducto intralobular
L	Lúmen
Lo	Lóbulo
MS	Meia-lua serosa
N	Núcleo
T	Trabécula
TC	Tecido conjuntivo
VS	Vaso sanguíneo

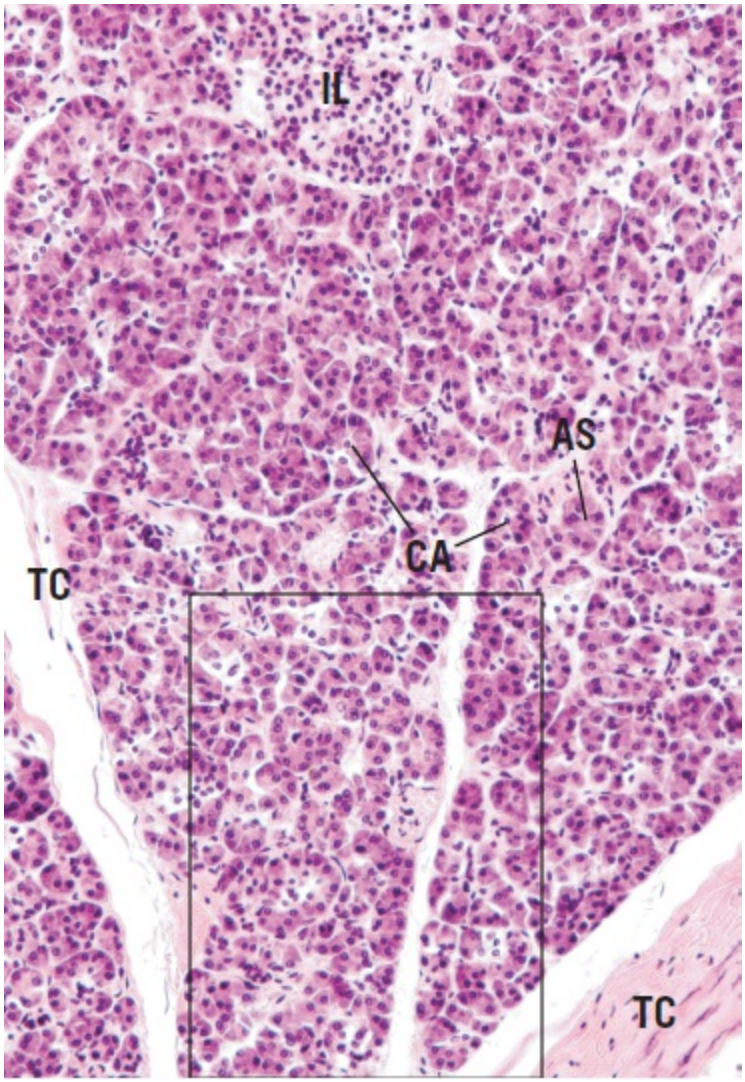


Figura 1 Pâncreas. Humano. Secção de parafina. 132x.

O pâncreas é uma glândula complexa por conter componentes exócrinos e endócrinos. A porção exócrina compreende a parte principal do órgão sob a forma de uma glândula acinosa ou tubuloalveolar composta, que secreta um fluido seroso. A glândula é subdividida em lobos e lóbulos por septos de **tecido conjuntivo** (TC). Cada **ácino seroso** (AS) é constituído de várias células com formato piramidal e núcleos esféricos. As células localizadas no centro do ácino, as **células centroacinosas** (CA), formam os menores ductos desta glândula. A porção endócrina do pâncreas é composta de pequenos grupos esféricos de células, as **ilhotas de Langerhans** (IL). As ilhotas são ricas em capilares e estão dispersas de maneira aleatória entre os ácinos serosos do pâncreas. A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 2.

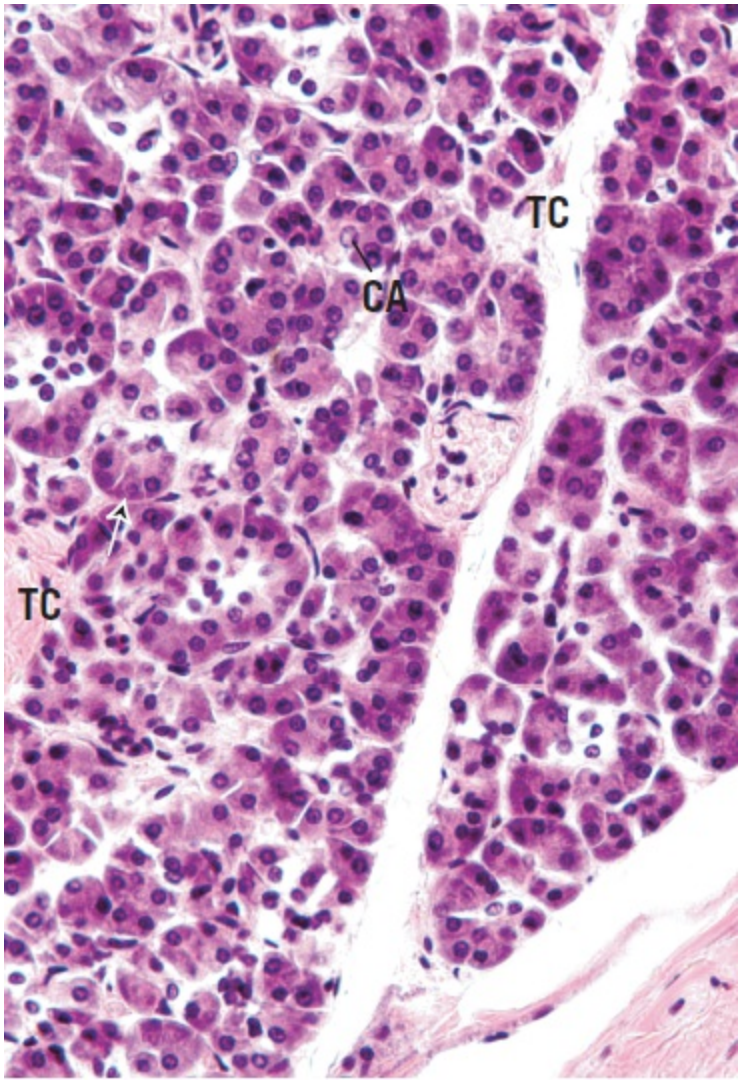


Figura 2 Pâncreas. Humano. Secção de parafina. 270x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* da Figura 1. Observe que os septos de **tecido conjuntivo** (TC), mais evidentes em algumas regiões, são muito delgados nas áreas interlobulares. O formato piramidal ou trapezoidal é bastante evidente (*seta*) em algumas células dos ácinos serosos. Observe também as **células centroacinosas** (CA) localizadas no centro dos ácinos, que representam as menores unidades do sistema de ductos pancreáticos.

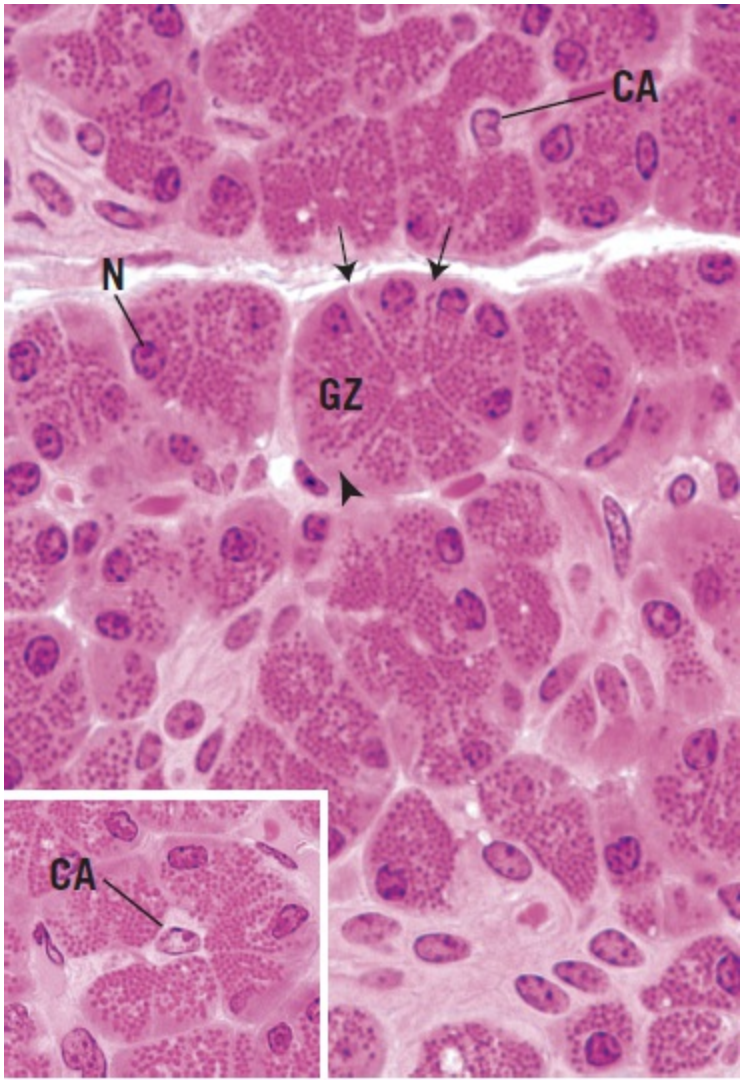


Figura 3 Pâncreas. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

A morfologia do ácino pancreático é mais bem visualizada pelo uso de secções de resina plástica. Em algumas das secções de ácinos, estes se assemelham a uma torta, cujas células individuais (fatias da torta) estão bem-delineadas (*setas*). O **núcleo** (N) de cada célula trapezoidal é esférico e o citoplasma basal (*ponta de seta*) é relativamente homogêneo, enquanto o citoplasma apical é preenchido com **grânulos de zimogênio** (GZ). As **células centroacinosas** (CA) podem ser identificadas pela sua localização, assim como pela aparência pálida dos seus núcleos. *Detalhe*. **Pâncreas. Macaco. Secção de resina plástica**. 540x. Observe a **célula centroacinosa** (CA), cujo núcleo pálido é diferenciado com facilidade dos núcleos das células acinosas circundantes.

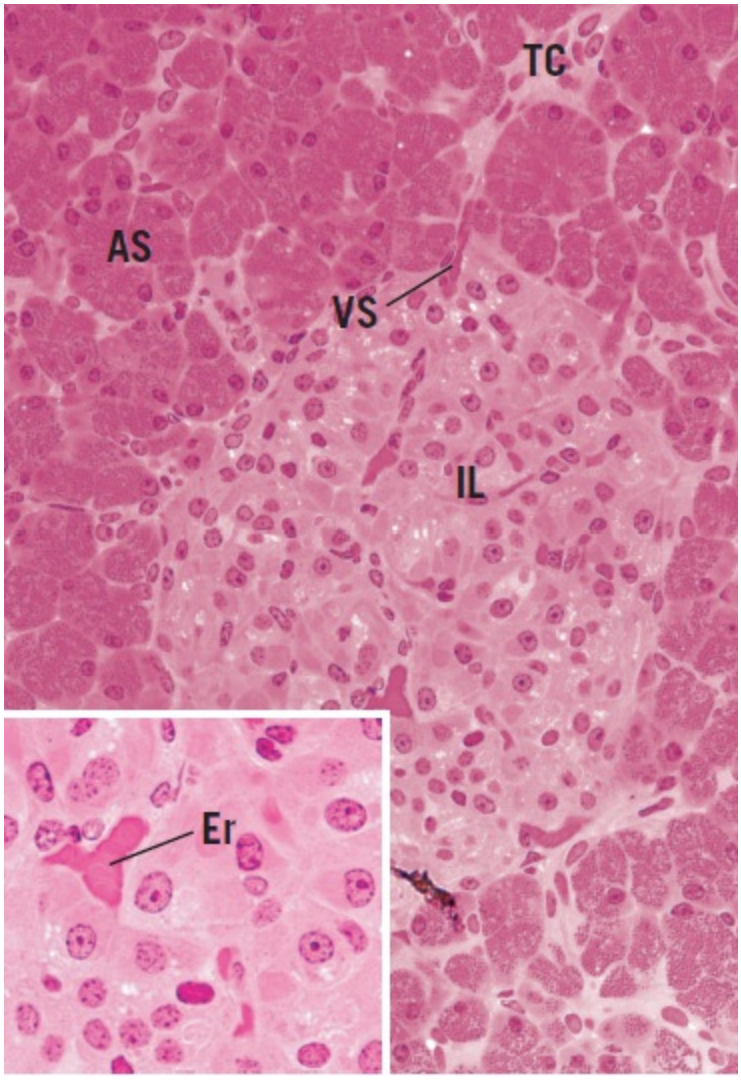
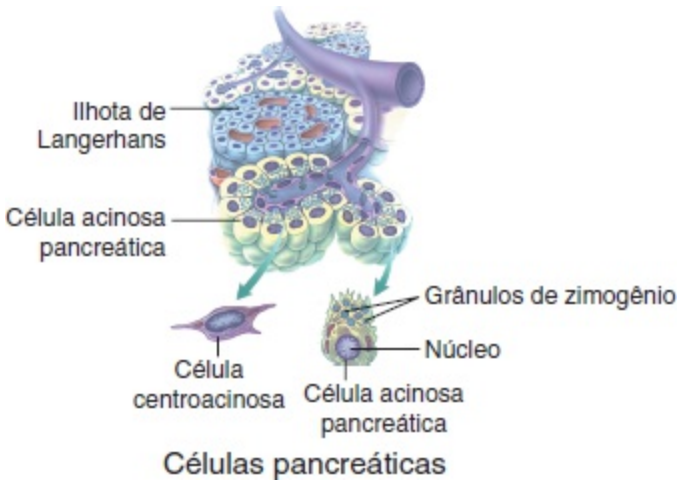


Figura 4 Ilhotas de Langerhans. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

As **ilhotas de Langerhans** (IL), a porção endócrina do pâncreas, são estruturas mais ou menos esféricas, formadas por vários tipos de células. As ilhotas estão dispersas aleatoriamente por toda a porção exócrina da glândula. Cada ilhota é circundada por **ácinos serosos** (AS). As ilhotas recebem seu rico **suprimento sanguíneo** (VS) a partir dos elementos do **tecido conjuntivo** (TC) do pâncreas exócrino. *Detalhe*. **Ilhotas de Langerhans. Macaco. Secção de resina plástica**. 540x. Observe a rica vascularização das ilhotas de Langerhans, como evidenciada pela existência de vasos sanguíneos repletos de **eritrócitos** (Er). Embora cada ilhota seja constituída de células A, B, C, e D, elas somente podem ser diferenciadas entre si pelo uso de colorações especiais. Contudo, deve-se ressaltar que, nos humanos, as células B são as mais populosas e, em geral, localizadas no centro da ilhota, enquanto as células A são encontradas na periferia. No macaco, tal situação é inversa.



Células pancreáticas

Legenda

AS	Ácino seroso
CA	Célula centroacinosa
Ir	Eritrócito
GZ	Grânulo de zimogênio
IL	Ilhotas de Langerhans
N	Núcleo
TC	Tecido conjuntivo
VS	Vaso sanguíneo

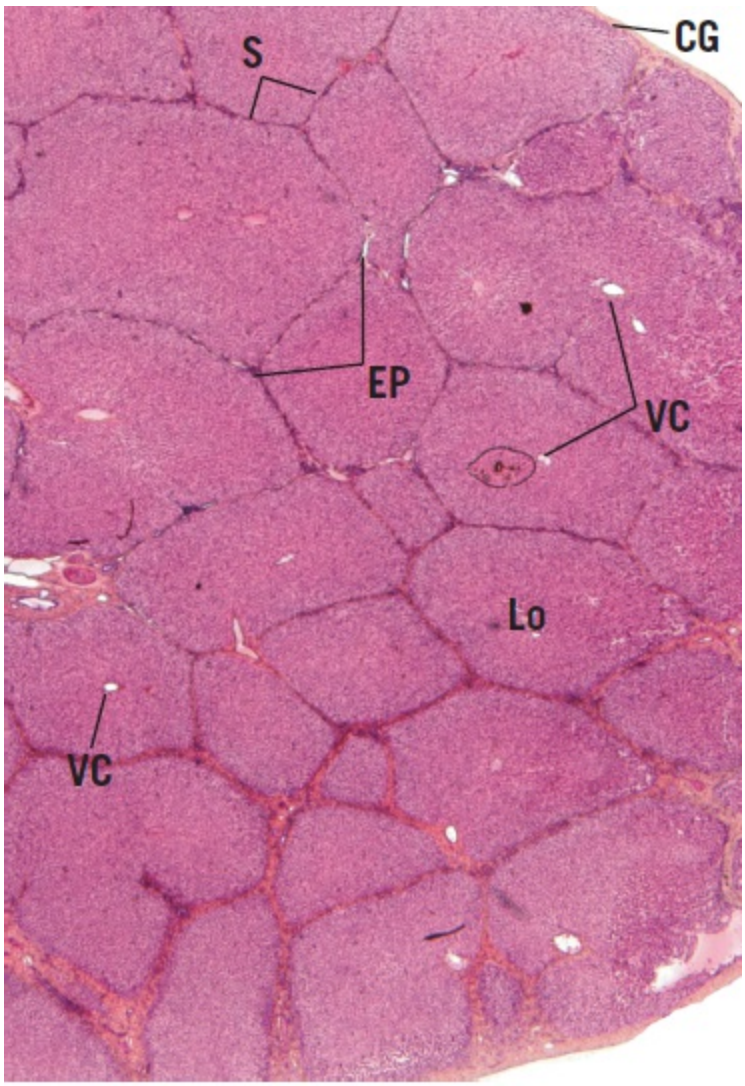


Figura 1 Fígado. Porco. Secção de parafina. 14x.

O fígado é revestido por uma cápsula de tecido conjuntivo, a **cápsula de Glisson** (CG), a partir da qual partem septos de tecido conjuntivo. No porco, os **septos** (S) subdividem o órgão em **lóbulos** (Lo) hepáticos clássicos com forma semelhante a hexágonos. Os vasos sanguíneos, vasos linfáticos e ductos biliares se localizam dentro dos septos de tecido conjuntivo para alcançar os ápices dos lóbulos clássicos, que são conhecidos como **espaços porta** (EP). A bile alcança tais espaços a partir da região central dos lóbulos, enquanto o sangue entra nos lóbulos a partir desses espaços, que se situam na periferia dos lóbulos clássicos. No interior de cada lóbulo, o sangue flui por capilares tortuosos – os sinusoides hepáticos – para chegar à **veia central** (VC) situada no centro do lóbulo clássico.

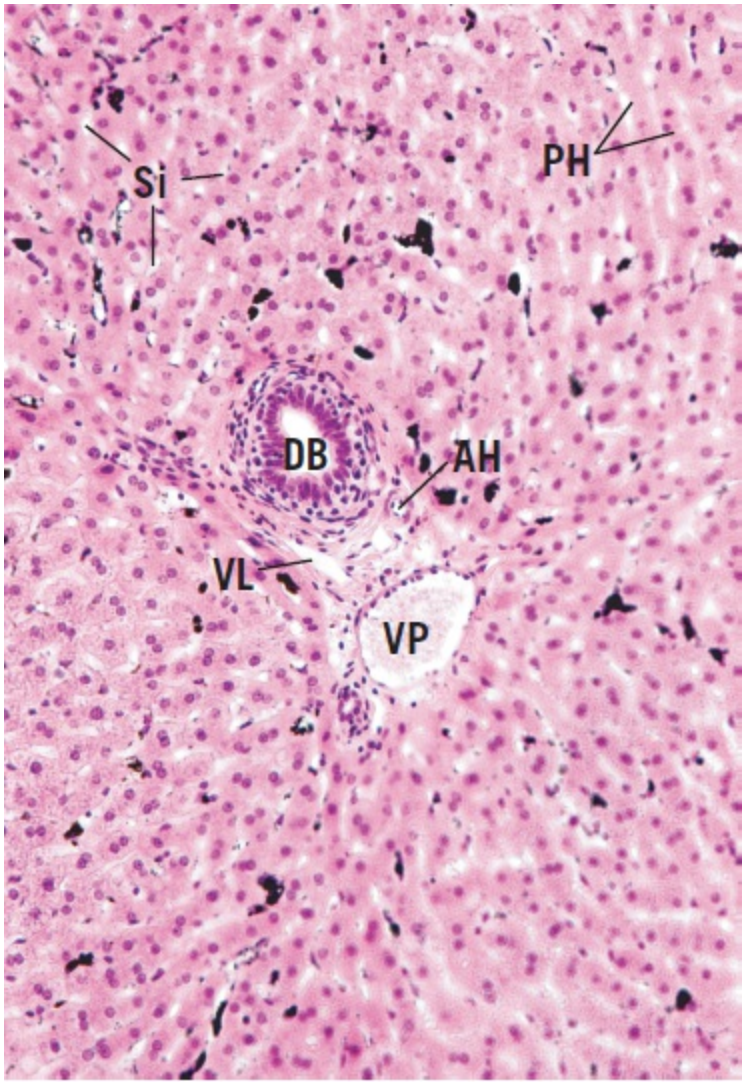


Figura 2 Fígado. Cão. Secção de parafina. 132x.

Os espaços porta dos lóbulos hepáticos abrigam ramos da **artéria hepática** (AH) e da **veia porta** (VP). Observe que a veia é muito maior que a artéria e sua parede é muito fina em comparação com o diâmetro do seu lúmen; além disso, há ramos de **vasos linfáticos** (VL) e de **ductos biliares** (DB) nos espaços porta. Os ductos biliares podem ser identificados pelo seu epitélio cúbico ou colunar. Observe que, diferentemente dos casos do porco, os septos do tecido conjuntivo não demarcam os limites dos lóbulos hepáticos clássicos, embora as várias estruturas dos espaços porta sejam envolvidas por tecido conjuntivo. As **placas de hepatócitos** (PH) e os **sinusoides** (Si) se colocam lado a lado no interior do lóbulo.

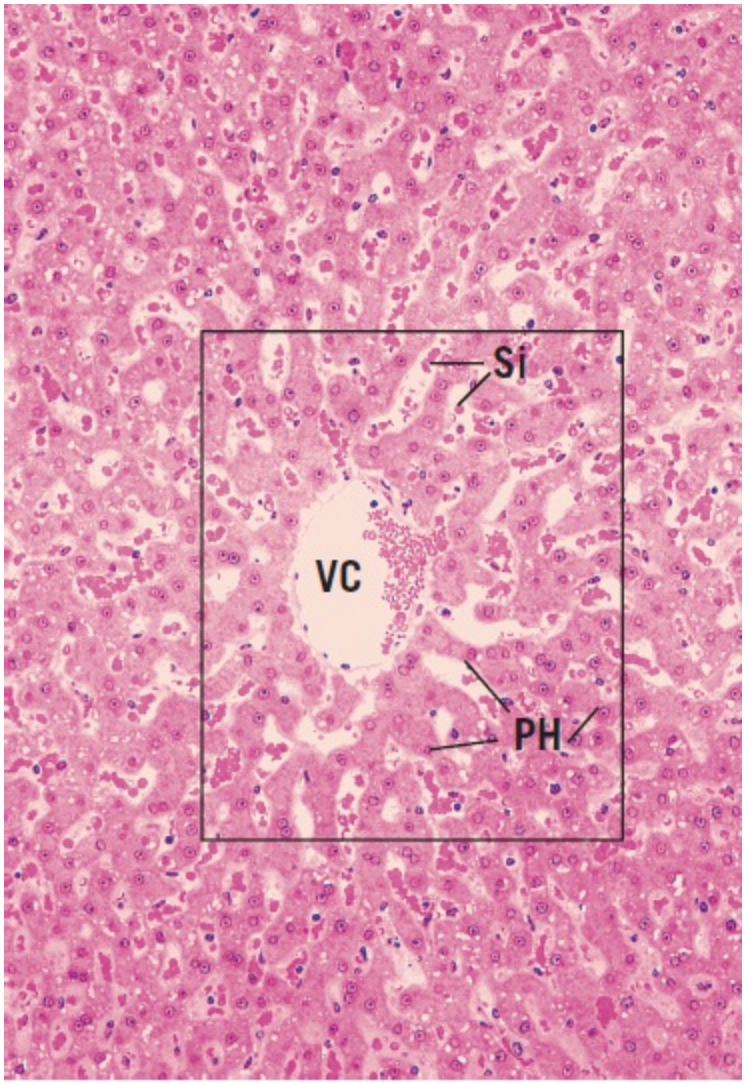


Figura 3 Fígado. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A **veia central** (VC) do lóbulo hepático coleta o sangue dos **sinusoides** (Si) e o encaminha para as veias sublobulares. Como os raios de uma roda, as **placas de hepatócitos** (PH) e os sinusoides parecem se irradiar a partir da veia central. A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 4.

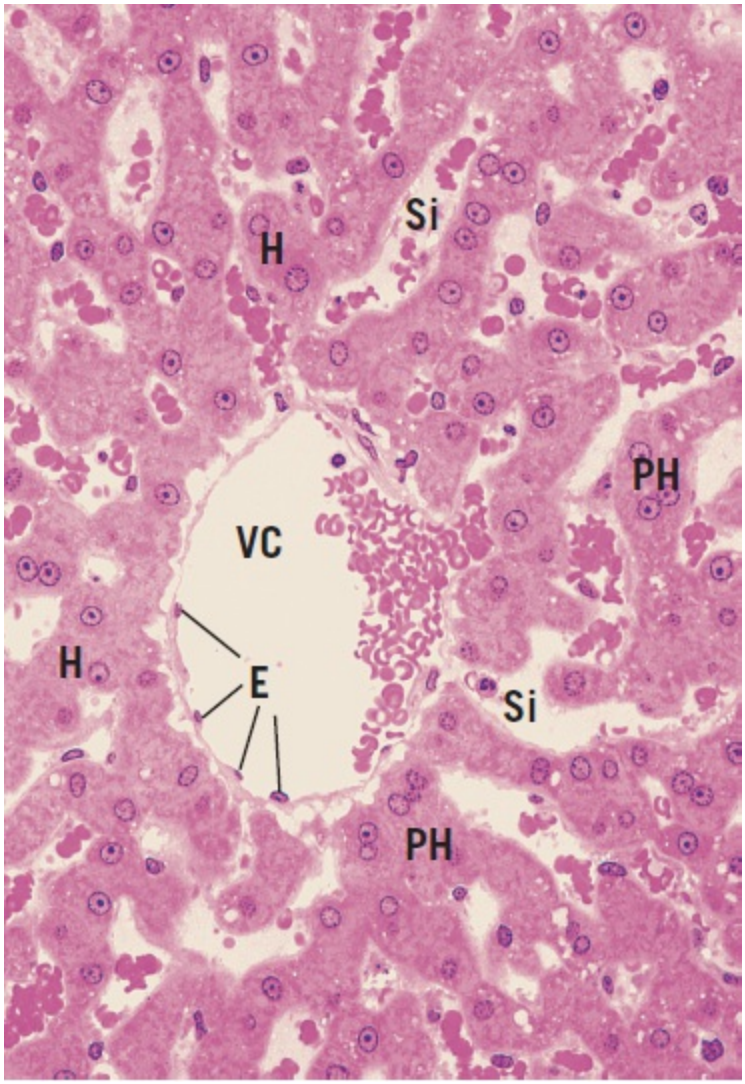
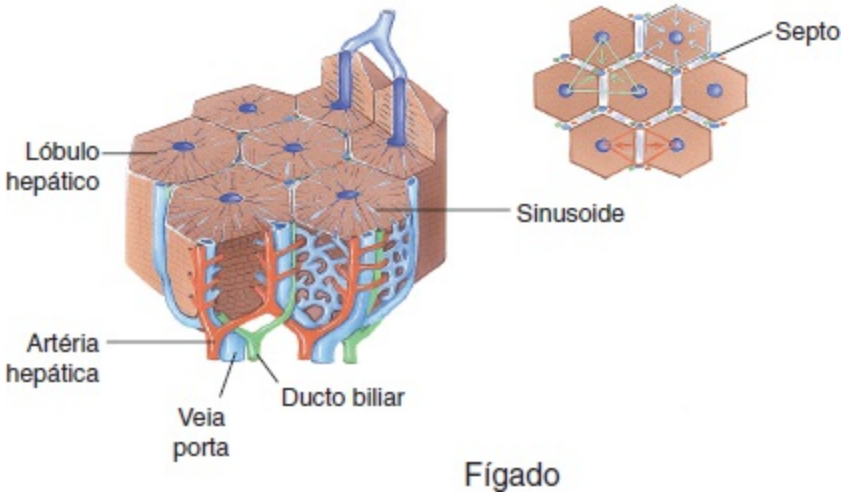


Figura 4 Fígado. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da área em destaque da figura anterior. O lúmen da **veia central** (VC) do lóbulo é revestido por um **epitélio** (E) simples pavimentoso – um endotélio –, que é contínuo com o revestimento endotelial dos **sinusoides** (Si), canais vasculares tortuosos que se comunicam livremente entre si. Observe também que as **placas de hepatócitos** (PH) são compostas de uma a duas camadas de espessura de **hepatócitos** (H) e que cada placa é cercada por sinusoides.



Legenda	
AH	Artéria hepática

CG	Cápsula de Glisson
DB	Ducto biliar
E	Epitélio
EP	Espaço porta
H	Hepatócito
Lo	Lóbulo
PH	Placas de hepatócitos
S	Septos
Si	Sinusoides
VC	Veia central
VL	Vaso linfático
VP	Veia porta

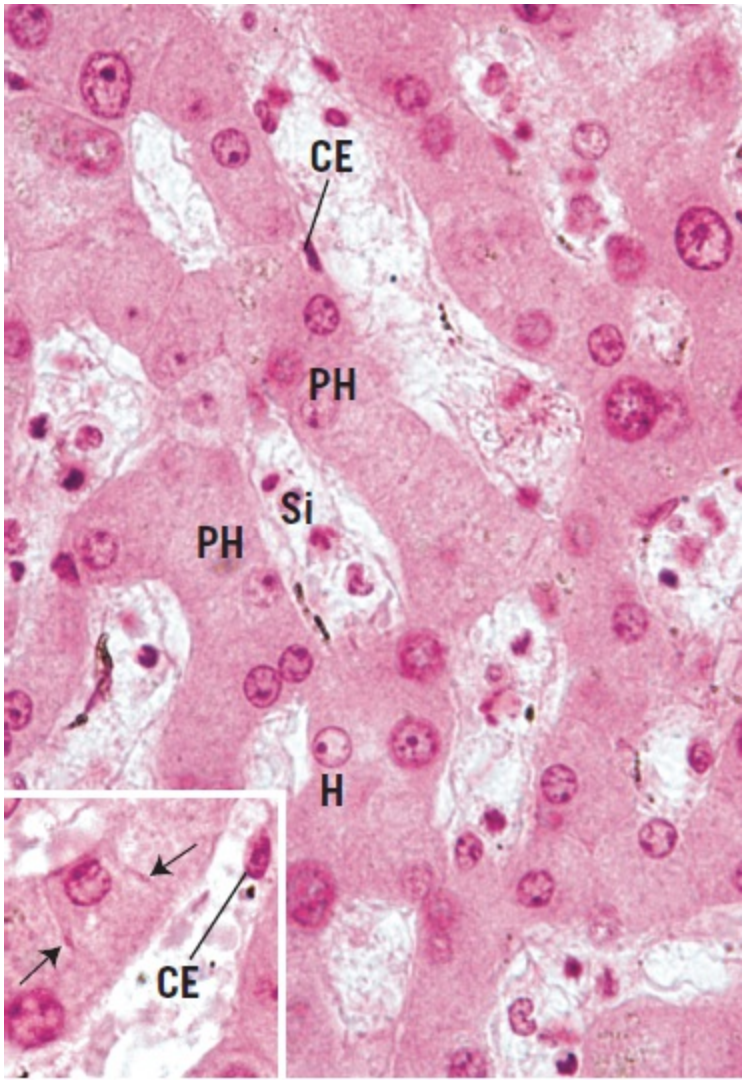


Figura 1 Fígado. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de **placas de hepatócitos** (PH). Observe que os **hepatócitos** (H) têm formato poligonal. Cada hepatócito contém um ou dois núcleos, embora alguns tenham três núcleos. As placas de hepatócitos margeiam os **sinusoides** (Si), os quais são revestidos por **células endoteliais** (CE). Portanto, os hepatócitos não entram em contato direto com as células sanguíneas. O espaço entre as células de revestimento sinusoidais e os hepatócitos – o espaço de Disse – está no limite de resolução da microscopia óptica e é de difícil observação. *Detalhe*. **Fígado. Humano. Secção de parafina**. 540x. Os limites dos hepatócitos estão muito evidentes nesta fotomicrografia. Eventualmente, é possível identificar os pequenos espaços intercelulares (*setas*), que são os canalículos biliares, pelos quais a bile fui para a periferia de cada lóbulo.

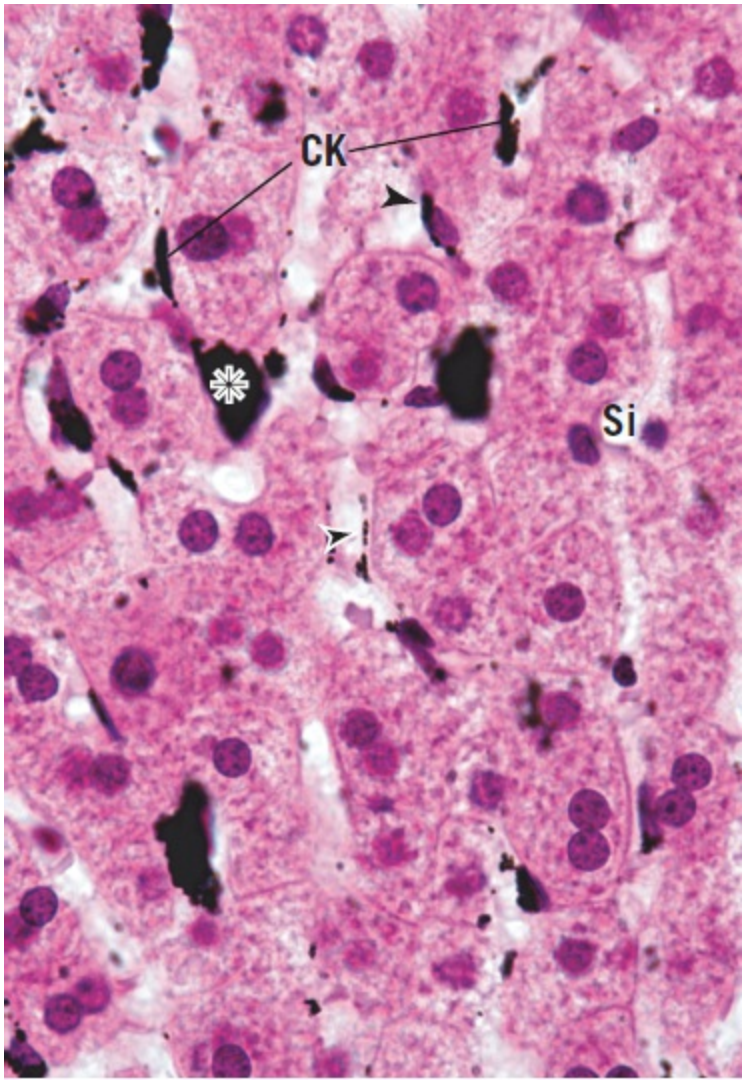


Figura 2 Fígado. Secção de parafina. 540x.

Macrófagos chamados **células de Kupffer** (CK) são encontrados entremeados entre as células endoteliais dos **sinusoides** (Si) hepáticos. Esses macrófagos são maiores que as células endoteliais e podem ser identificados pelo material fagocitado dentro deles. Uma maneira de demonstrar as células de Kupffer é pela injeção intravenosa de tinta nanquim em um animal, como é o caso deste espécime. Algumas células são vistas como grandes manchas pretas, pois estão preenchidas com partículas da tinta fagocitadas (*asterisco*), enquanto outras células apresentam apenas pequenas quantidades do material fagocitado (*pontas de seta*). Observe que grande parte do revestimento dos sinusoides não tem a tinta, indicando que as células endoteliais provavelmente não são fagocitárias.

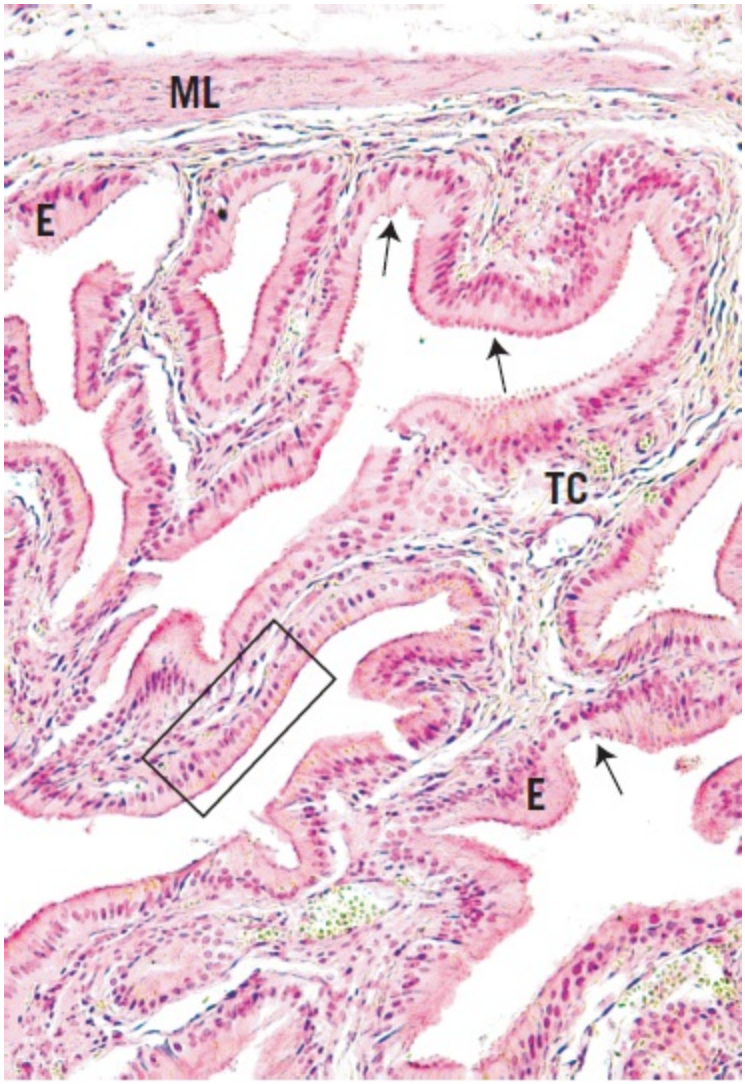


Figura 3 Vesícula biliar. Humano. Secção de parafina. 132x.

A vesícula biliar é um órgão oco, com formato de pera, que atua no armazenamento e na concentração da bile. Sua estrutura histológica é relativamente simples, mas sua aparência pode enganar. A mucosa de uma vesícula biliar vazia, como nesta fotomicrografia, apresenta numerosas pregas (*setas*), o que lhe dá um aspecto glandular. Contudo, a observação mais atenta do **epitélio** (E) demonstra que todas as células do epitélio simples colunar da membrana mucosa são idênticas. Um **tecido conjuntivo** (TC) frouxo – lâmina própria – está subjacente ao epitélio. Observe que a vesícula não apresenta camada muscular da mucosa. O **músculo liso** (ML) que circunda o tecido conjuntivo constitui a camada muscular da vesícula. O revestimento mais externo é uma camada serosa ou uma adventícia, conforme a região da vesícula biliar. Uma região semelhante a *área em destaque* é apresentada na Figura 4.

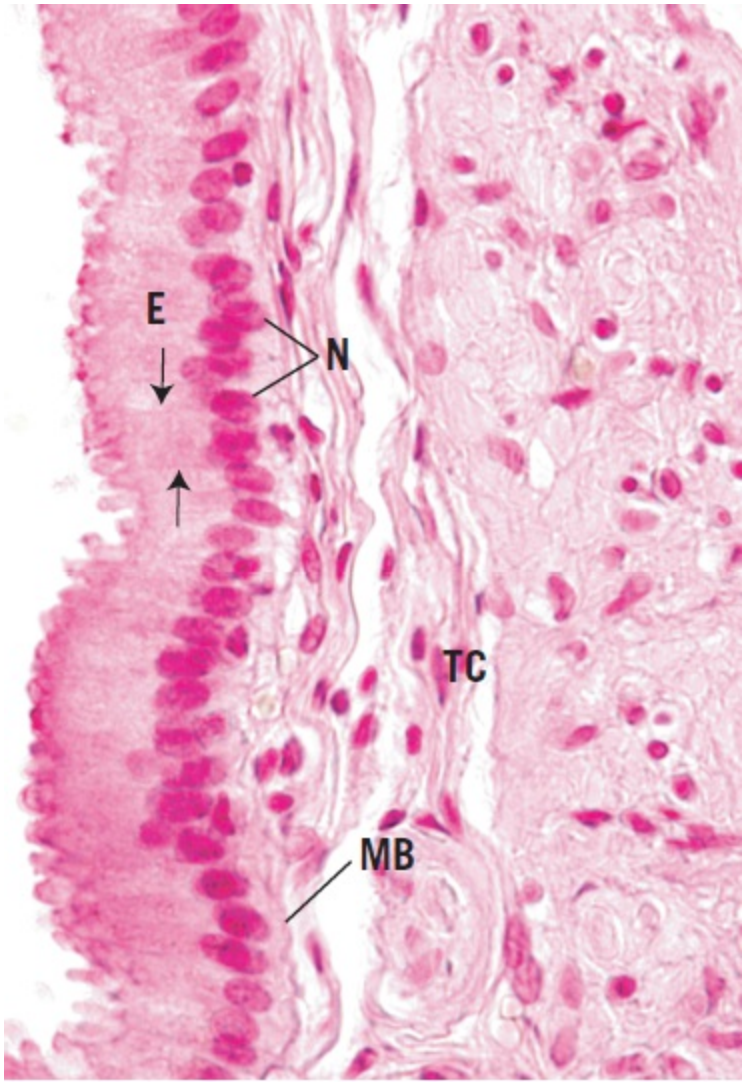
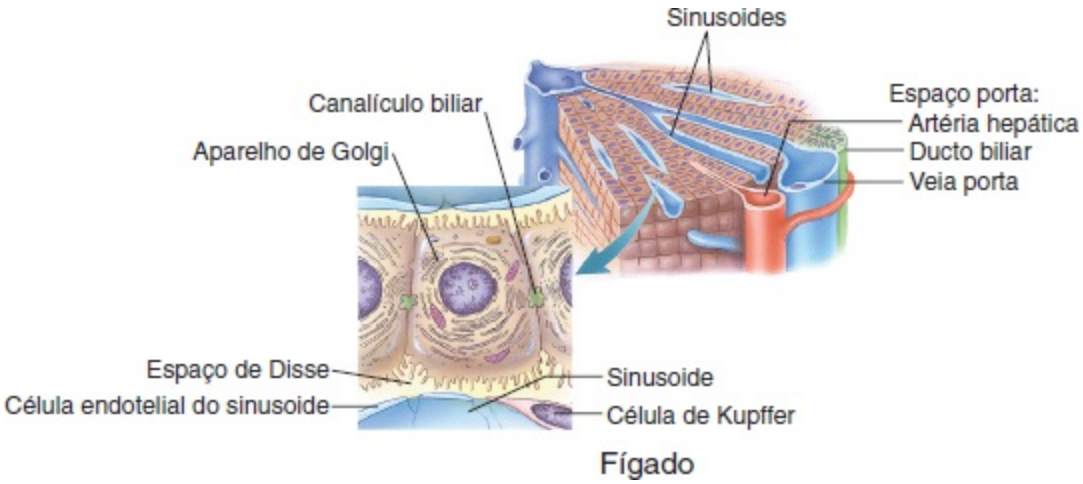


Figura 4 Vesícula biliar. Humano. Secção de parafina. 540x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 3. Observe que o **epitélio** (E) é formado por células colunares altas semelhantes entre si, cujos **núcleos** (N) estão na região basal da célula. Os limites laterais das células estão evidentes em alguns locais (*setas*), enquanto a borda em escova apical nem sempre é visível com facilidade. Observe que uma **membrana basal** (MB) relativamente espessa separa o epitélio do tecido conjuntivo (TC) frouxo subjacente.



Legenda	
CE	Célula endotelial

CK	Célula de Kupffer
E	Epitélio
H	Hepatócito
MB	Membrana basal
ML	Músculo liso
N	Núcleo
PH	Placa de hepatócitos
Si	Sinusoide
TC	Tecido conjuntivo

Prancha 15.5 • Glândula salivar, microscopia eletrônica

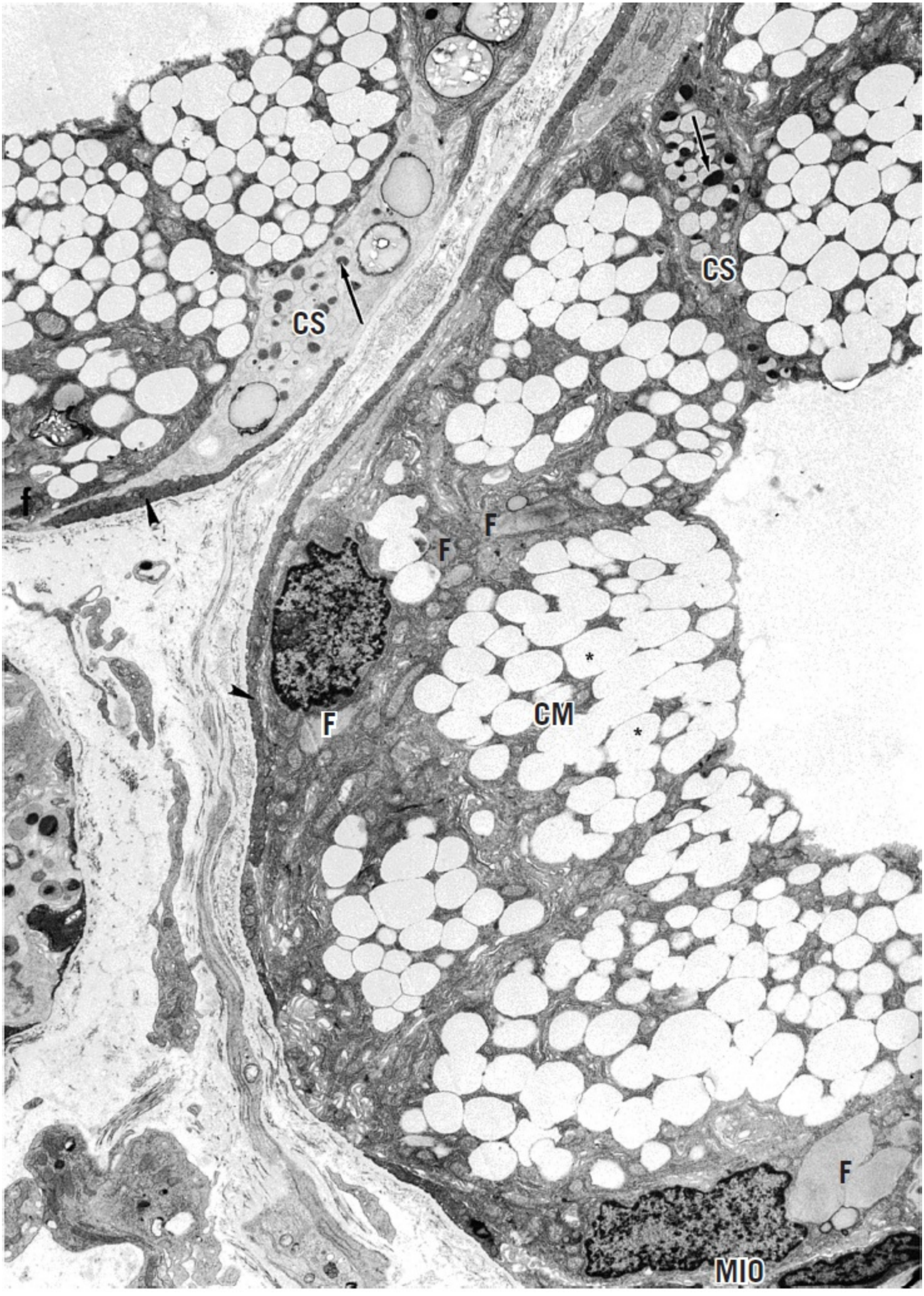
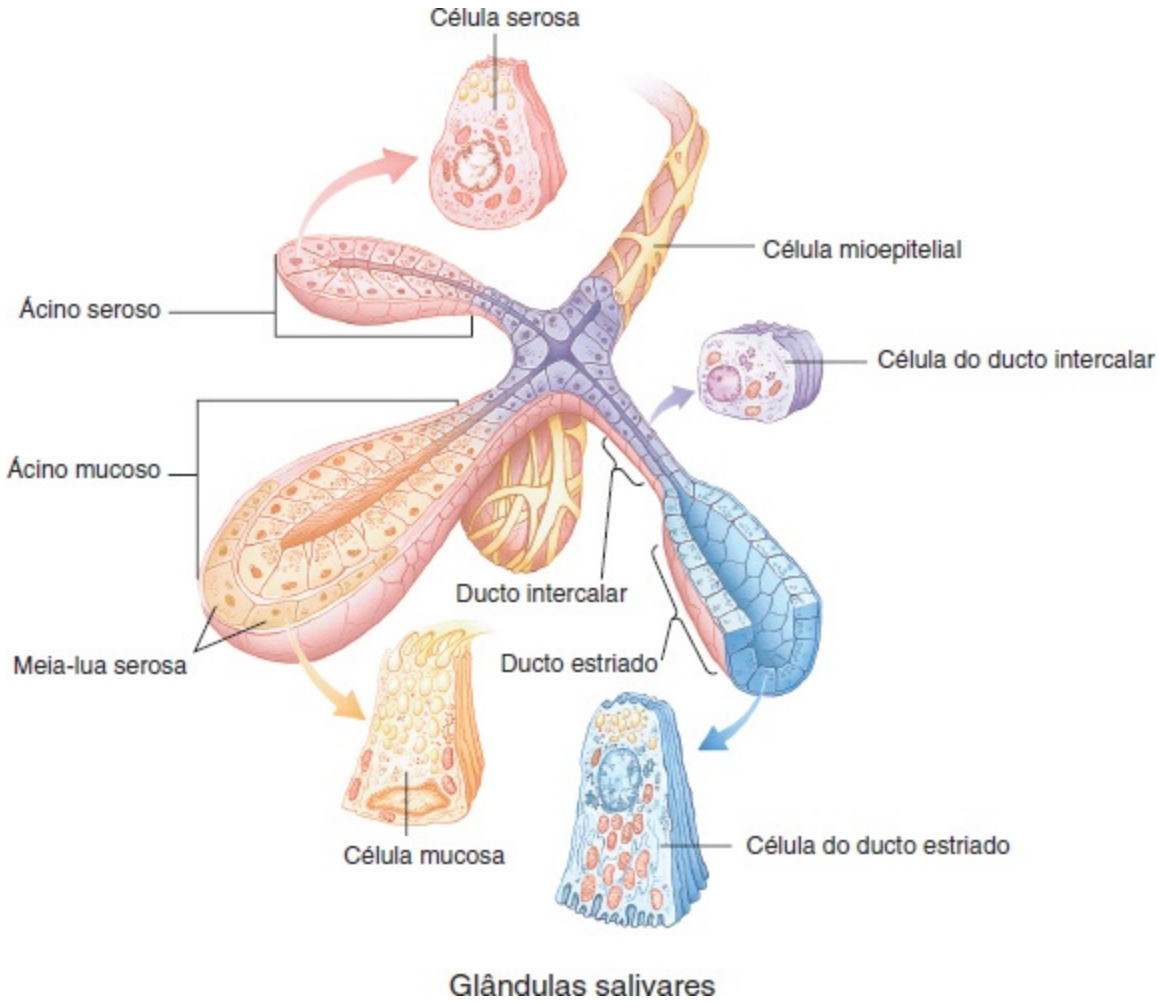

CS
CS
f
F
F
F
CM
F
MIO

Figura 1 Glândula sublingual. Humano. Microscopia eletrônica. 4.050x.

A glândula sublingual humana é composta principalmente de ácinos mucosos cobertos por meias-luas serosas. As **células mucosas** (CM) apresentam numerosos **corpos filamentosos** (F) e grânulos secretores, que parecem estar vazios (*asteriscos*). As **células serosas** (CS) podem ser identificadas pelo seu citoplasma pálido e pela existência de grânulos secretores (*setas*) contendo material eletrodenso. Observe também **células mioepiteliais** (MIO), cujos prolongamentos (*pontas de seta*) circundam o ácino. (Cortesia de Dr. A. Riva.)



Legenda	
CM	Células mucosas
CS	Células serosas
F	Corpos filamentosos
MIO	Células mioepiteliais

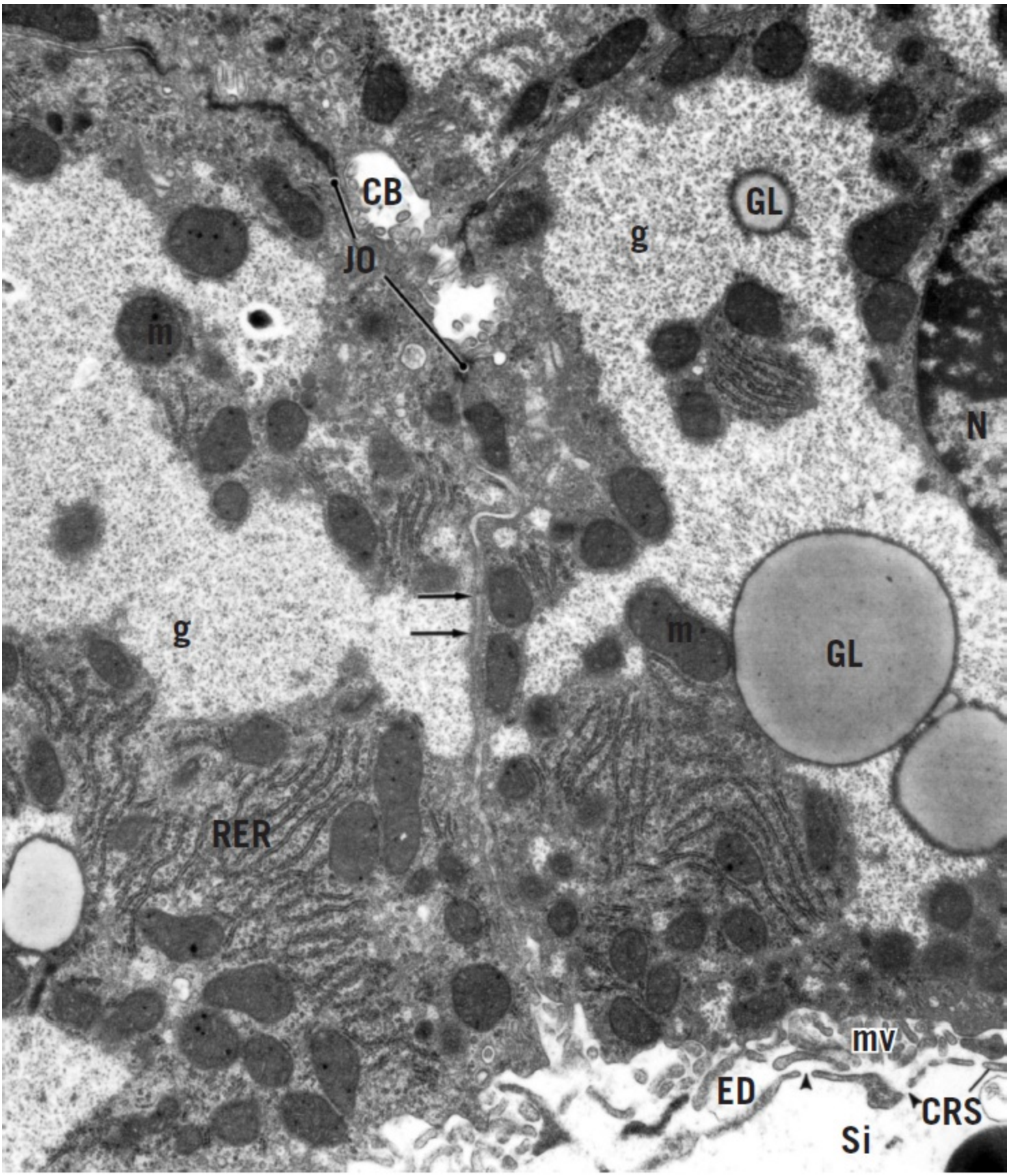


Figura 1 **Fígado. Camundongo. Microscopia eletrônica. 11.255x.**

Nos hepatócitos evidentes nesta micrografia eletrônica, é possível observar duas de suas superfícies: uma margeando um **sinusoide** (Si) e a outra em que dois hepatócitos entram em contato (*setas*). A superfície sinusoidal apresenta **microvilosidades** (mv) que se estendem para o **espaço de Disse** (ED) em direção às **células de revestimento dos sinusoides** (CRS), as quais apresentam numerosas

fenestras (*pontas de seta*). Os contatos entre hepatócitos adjacentes são caracterizados pela existência de **canalículos biliares** (CB), espaços intercelulares isolados por **junções de oclusão** (JO). No citoplasma dos hepatócitos, há numerosas **mitocôndrias** (m), cisternas do **retículo endoplasmático rugoso** (RER), aparelho de Golgi, retículo endoplasmático liso, lisossomos e inclusões como **glicogênio** (g) e **gotículas de lipídio** (GL). O **núcleo** (N) de um dos hepatócitos está evidente.

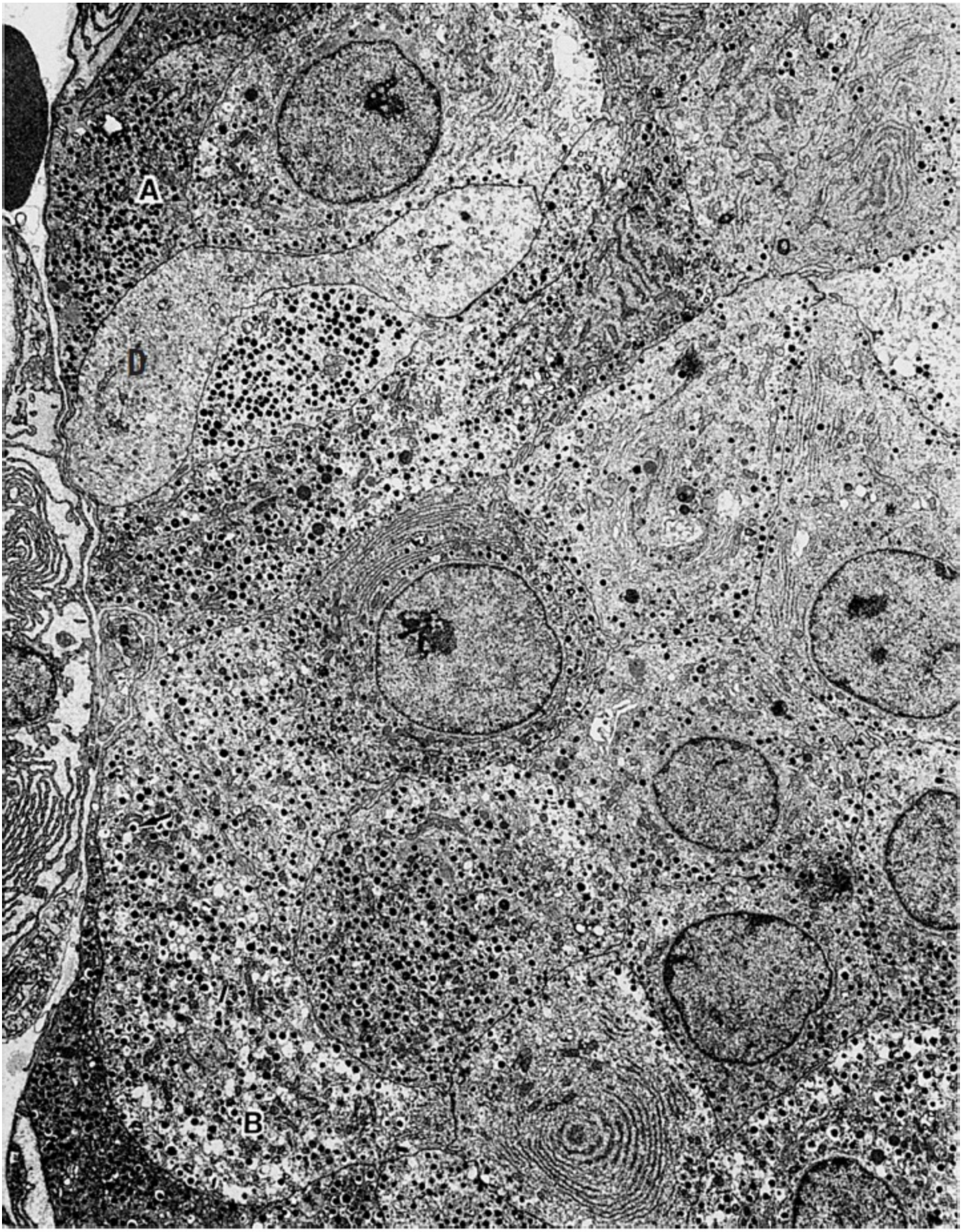


Figura 1 Ilhotas de Langerhans. Coelho. Microscopia eletrônica. 3.578x.

Nesta eletromicrografia, é possível observar três dos tipos de células parenquimatosas das ilhotas de Langerhans. A **célula B** (B) é a mais numerosa e pode ser identificada pela existência de grânulos secretores, cuja porção central eletrodensa é circundada por um halo claro eletrolucente (*seta*). A **célula A** (A), a segunda célula secretora mais numerosa, também abriga muitos grânulos secretores; estes, contudo, não apresentam halo eletrolucente. As **células D** (D) são as menos numerosas e são caracterizadas por grânulos secretores muito menos eletrodensos que os dos outros dois tipos de células. (De Sato T, Herman L. Stereological analysis of normal rabbit pancreatic islets. *Am J Anat* 1981;161:71-84.)



Resumo do capítulo

I. Glândulas salivares principais

Três **glândulas salivares principais** estão associadas à cavidade oral. São as glândulas **parótidas, submandibulares e sublinguais**.

A. Glândula parótida

A **glândula parótida** é uma glândula exclusivamente serosa, **tubuloalveolar composta**. Sua **cápsula** envia **septos** (muitas vezes contendo adipócitos) para o interior da glândula, dividindo-a em **lobos** e **lóbulos**. Os **ácinos serosos**, circundados pelas **células mioepiteliais**, liberam suas secreções para os **ductos intercalares**.

B. Glândula submandibular

Esta **glândula tubuloalveolar** composta é principalmente **serosa**, embora apresente **unidades mucosas** cobertas por **meias-luas serosas**, de modo a liberar uma secreção classificada como mista. Os **ácinos** são circundados por **células mioepiteliais;** a **cápsula** envia **septos** para o interior da glândula, subdividindo-a em **lobos** e **lóbulos**. O sistema de **ductos** é extenso.

C. Glândula sublingual

Trata-se de uma **glândula tubuloalveolar composta**, cuja cápsula não está muito definida. A glândula produz uma secreção **mista**, sendo formada principalmente por **ácinos mucosos**, que são cobertos por **meias-luas serosas** e circundados por **células mioepiteliais**. O sistema de **ductos intralobulares** não é muito extenso.

II. Pâncreas

O **pâncreas exócrino** é uma **glândula serosa acinosa** ou **tubuloalveolar composta**, cuja **cápsula** de tecido conjuntivo envia **septos** que dividem o parênquima em lóbulos. Os **ácinos** apresentam **células centroacinosas**, a porção inicial do sistema de ductos, que conduzem a secreção para **ductos intercalares**, que a levam aos **ductos intralobulares** e então aos **ductos extralobulares** (ou **interlobulares**). O **ducto principal** recebe a secreção dos ductos **extralobulares**. O **pâncreas**

endócrino, com suas **ilhotas de Langerhans** (formadas pelas **células A, B, C** e **D**), está disperso entre os ácinos serosos.

III. Fígado

A. Cápsula

A **cápsula de Glisson** reveste o fígado e envia **septos** para o interior do órgão ao nível do **hilo do fígado**, para subdividir o parênquima em lobos e lóbulos.

B. Lóbulos

1. Lóbulo hepático clássico

Os **lóbulos hepáticos clássicos** têm forma semelhante a hexágonos com **espaços porta** na periferia e uma **veia central** no centro. As **trabéculas (placas)** de células hepáticas se anastomosam. Os **sinusoides** são revestidos por **células endoteliais** e pelas **células de Kupffer** (macrófagos). No **espaço de Disse**, é possível observar as **células armazenadoras de lipídios**. Os **espaços porta** abrigam **ductos biliares, vasos linfáticos** e ramos da **artéria hepática** e da **veia porta** e são circundados por **placas** constituídas de **hepatócitos**. A bile é transportada para a periferia dos lóbulos no interior de **canalículos biliares** que são espaços tubulares entre as células hepáticas para entrar nos **canais de Hering** (e **colangíolos**), para serem liberados nos **ductos biliares** localizados nos espaços porta.

2. Lóbulo porta

As **veias centrais** formam os ápices das secções transversais triangulares dos **lóbulos porta;** portanto, os espaços porta formam os centros desses lóbulos. O lóbulo porta baseia-se no fluxo biliar.

3. Ácino hepático

Em secções, o **ácino hepático** (de Rappaport) é representado por uma área em formato de losango, cujo longo eixo é uma linha entre duas **veias centrais** adjacentes e cujo eixo curto é a linha de interseção entre dois espaços porta adjacentes. O ácino hepático baseia-se no **fluxo sanguíneo**.

IV. Vesícula biliar

A **vesícula biliar** está conectada ao fígado por meio do seu **ducto cístico**, que se une ao **ducto hepático comum**.

A. Epitélio

A vesícula biliar é revestida internamente por um **epitélio simples colunar**.

B. Lâmina própria

A **lâmina própria** forma pregas complexas que desaparecem na vesícula biliar distendida; podem existir os **seios de Rokitansky-Aschoff** (divertículos da mucosa).

C. Muscular externa

A **muscular externa** é formada por uma camada de **músculo liso** com orientação oblíqua.

D. Camada serosa

A **camada adventícia** prende a vesícula biliar à cápsula do fígado, enquanto a **camada serosa** reveste a superfície remanescente.

16 Sistema Urinário

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 16.1 Túbulos renais
Ilustração 16.2 Corpúsculo renal

Tabelas

Tabela 16.1 Localização dos vários componentes do túbulo urinífero
Tabela 16.2 Componentes, localização e função da membrana basal glomerular
Tabela 16.3 Funções das células mesangiais intraglomerulares
Tabela 16.4 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Pranchas

Prancha 16.1 Rim, vista panorâmica e morfologia geral
Figura 1 Rim. Córtex e medula. Humano
Figura 2 Rim. Cápsula
Figura 3 Rim. Córtex. Humano
Figura 4 Rim. Injetado com celoidina colorida
Prancha 16.2 Córtex renal
Figura 1 Rim. Labirinto cortical
Figura 2 Rim. Labirinto cortical
Figura 3 Rim. Labirinto cortical
Figura 4 Rim. Aparelho justaglomerular
Prancha 16.3 Glomérulo, microscopia eletrônica de varredura
Figura 1 Micrografia eletrônica de varredura de um glomérulo apresentando os podócitos com

	seus prolongamentos primários, secundários e as ramificações destes
Prancha 16.4	Corpúsculo renal, microscopia eletrônica
Figura 1	Córtex renal. Corpúsculo renal
Prancha 16.5	Medula renal
Figura 1	Rim. Medula
Figura 2	Rim. Papila. Secção transversal
Figura 3	Rim. Papila. Secção transversal
Figura 4	Rim. Medula. Secção longitudinal
Prancha 16.6	Ureter e bexiga
Figura 1	Ureter. Secção transversal
Figura 2	Ureter. Secção transversal
Figura 3	Bexiga
Figura 4	Bexiga

O sistema urinário, formado pelos rins, ureteres, bexiga e uretra, atua na formação da urina, regulação da pressão sanguínea, do volume de fluido do corpo e do equilíbrio acidobásico e produção e liberação de alguns hormônios.

A unidade funcional do rim é o **túbulo urinífero** (ver Ilustração 16.1), que consiste em duas partes – **néfron** e **túbulo coletor** –, cada um derivado de um primórdio embrionário diferente.

Rim

Os **rins** têm uma borda convexa e uma borda côncava, na qual se situa o **hilo**. Nesse local, entram as artérias e saem o ureter, as veias e os vasos linfáticos. Cada rim tem uma cápsula com duas camadas, uma camada fibrosa externa e uma camada interna, mais celularizada.

A camada fibrosa externa é composta de colágeno tipos I e III e alguns fibroblastos; a camada mais interna contém colágeno tipos I e III e miofibroblastos.

Cada rim é dividido em zona cortical (córtex) e zona medular (medula):

- **A zona cortical** se subdivide em labirinto cortical e raios medulares (ver Tabela 16.1)
  - O **labirinto cortical** é formado pelos corpúsculos renais (glomérulos renais) e pelas porções contorcidas dos túbulos do néfron
  - Cada **raio medular** é uma extensão da medula renal para o interior do córtex; cada raio medular constitui o eixo de um **lóbulo** renal
    - Os 500 ou mais raios medulares são constituídos de porções retas de túbulos contorcidos proximais e distais (porções espessas das alças de Henle), assim como túbulos e ductos

coletores

Tabela 16.1 • Localização dos vários componentes do túbulo urinífero.

Localização	Componentes do túbulo urinífero
Labirinto cortical	Corpúsculo renal (de Malpighi) Parte contorcida do túbulo proximal Parte contorcida do túbulo distal Túbulo coletor arqueado
Raio medular	Parte reta do túbulo proximal Parte reta do túbulo distal Túbulos coletores
Medula	Parte reta do túbulo proximal Parte reta do túbulo distal Ramo delgado descendente e ramo delgado ascendente da alça de Henle Alça de Henle Túbulo e ducto coletor medulares Ducto papilar

- A **medula** é formada por 10 a 18 p**irâmides renais**, cada uma constituindo um **lobo** renal
    - O ápice de cada pirâmide é perfurado por 15 a 20 d**uctos papilares** (ductos de Bellini) na **área crivosa**. As regiões da medula entre as pirâmides renais vizinhas são ocupadas por áreas de tecido cortical, chamadas **colunas renais** (de Bertin).

Para compreender a histofisiologia do rim, é importante analisar o sistema circulatório do órgão. Cada rim é abastecido por uma artéria renal, ramo direto da aorta abdominal. À medida que entra pelo hilo do rim, a artéria renal se subdivide em vários ramos calibrosos, cada um se dividindo para originar duas ou mais artérias interlobares.

As **artérias interlobares** passam entre pirâmides adjacentes em direção ao córtex; na altura da junção corticomedular, dão origem a **artérias arqueadas** (ou **arciformes**), que acompanham a base das pirâmides.

Pequenas **artérias interlobulares** derivadas de artérias arqueadas entram no labirinto cortical em direção à **cápsula renal**, e seu percurso é equidistante dos raios medulares adjacentes. Ao longo do percurso das artérias interlobulares, nascem pequenos ramos, chamados **arteríolas aferentes dos glomérulos**, as quais são envolvidas pela **cápsula de Bowman** e formam um plexo de alças

capilares, conhecido como **glomérulo renal**. O conjunto da cápsula de Bowman e das alças capilares é chamado **corpúsculo renal** (antigamente denominado corpúsculo de Malpighi) (ver Ilustração 16.2).

Arteríolas glomerulares eferentes drenam os glomérulos e, em seguida, formam no córtex inúmeras **redes capilares peritubulares**. Na medula, eles formam as **arteríolas retas**.

O interstício do labirinto cortical e a cápsula do rim são drenados pelas **veias interlobulares;** a maioria destas entra nas **veias arqueadas**, tributárias das **veias interlobares**, cujo sangue é levado às **veias renais**, que o transferem para a veia cava inferior.

Túbulo urinífero

As unidades funcionais do rim são os **túbulos uriníferos** (ver Ilustração 16.1), formados por **néfrons**, e os **túbulos coletores**, cada um desses componentes derivados de primórdios embrionários diferentes.

Néfron

De acordo com a localização dos corpúsculos renais no córtex renal, reconhecem-se basicamente:

- **Néfrons justamedulares**, próximos à junção corticomedular. Suas alças de Henle apresentam longos ramos delgados
- **Néfrons intermediários**, localizados na região intermediária do córtex
- **Néfrons corticais** (ou **subcapsulares**), localizados mais próximo à cápsula renal, apresentam alças de Henle curtas.

São os longos ramos delgados da alça de Henle que auxiliam na determinação de um gradiente de concentração na medula renal, possibilitando a formação de urina hipertônica.

Cápsula de Bowman

O néfron se inicia na **cápsula de Bowman**, uma região invaginada, dilatada e fechada de um túbulo. As células modificadas da **camada interna** (também denominada **camada visceral**), da cápsula de Bowman, são chamadas **podócitos**. Alguns **prolongamentos primários dos podócitos** (também chamados **prolongamentos principais** ou **pedicelos**) enrolam-se em torno dos capilares glomerulares. No entanto, a maioria dos prolongamentos que revestem os capilares glomerulares são **prolongamentos secundários** (pedicelos), menores e mais delgados, originados dos prolongamentos principais.

Os espaços entre os pedículos adjacentes, conhecidos como **fendas de filtração**, são fechados por **diafragmas** muito delgados que se estendem entre os prolongamentos.

Os **capilares glomerulares** são fenestrados, contendo grandes poros (60 a 90 nm de diâmetro) não

fechados por diafragmas (ver Ilustração 16.2). As membranas celulares das células endoteliais contêm canais de aquaporina-1 para possibilitar a passagem rápida de água através das células endoteliais.

Uma espessa **lâmina basal glomerular** (ver Tabela 16.2), produzida pelos podócitos e pelas células endoteliais do capilar, está interposta entra esses dois tipos celulares.

Também existe no glomérulo o tecido intersticial, composto de **células mesangiais intraglomerulares** (ver Tabela 16.3) e **células mesangiais extraglomerulares**, e a matriz extracelular que eles produzem. As células mesangiais intraglomerulares compartilham a lâmina basal dos capilares glomerulares.

Tabela 16.2 • Componentes, localização e função da membrana basal glomerular.

Região da membrana basal	Localização	Componentes	Função
Lâmina rara externa	Adjacente ao podócito	Laminina, fibronectina, entactina e muito rica em sulfato de heparano	Dificulta o movimento de moléculas com carga negativa
Lâmina densa	Entre as duas lâminas raras	Colágeno tipo IV	Filtra o plasma para formar o ultrafiltrado glomerular
Lâmina rara interna	Adjacente ao endotélio do capilar	Laminina, fibronectina, entactina e muito rica em sulfato de heparano	Dificulta o movimento de moléculas com carga negativa

Tabela 16.3 • Funções das células mesangiais intraglomerulares.

Fagocitose da membrana basal glomerular e moléculas presas nesta (69.000 Da ou mais)
Suporte físico aos podócitos e seus prolongamentos primários e secundários
Secreção de citocinas (p. ex., PDGF, IL-1)* para facilitar o reparo dos componentes glomerulares danificados
Elementos contráteis auxiliam na redução do diâmetro do lúmen dos capilares glomerulares para aumentar a taxa de filtração

*PDGF = fator de crescimento derivado de plaqueta; IL-1 = interleucina 1.

O fluido ultrafiltrado dos capilares glomerulares entra no **espaço (urinário) de Bowman** após passar pela **barreira de filtração**, e é drenado pela porção inicial do túbulo contorcido proximal (ver adiante).

Túbulo proximal

O **túbulo proximal** apresenta duas regiões, a porção enovelada (túbulo contorcido proximal) e a

parte reta. O epitélio simples cuboide do túbulo proximal é contínuo com o epitélio simples pavimentoso da camada parietal da cápsula de Bowman.

As células do epitélio simples cúbico do **túbulo contorcido proximal** têm uma **borda em escova** (microvilosidades) muito desenvolvida na sua superfície voltada para o lúmen.

Suas membranas plasmáticas da superfície basal e das superfícies laterais são consideravelmente pregueadas e as membranas laterais formam numerosas interdigitações com as membranas das células adjacentes. O citoplasma contido nas pregas formadas pelas interdigitações da membrana plasmática basal contém muitas mitocôndrias; essa região tem aparência estriada quando visualizada com o microscópio óptico.

A **parte reta** dos túbulos proximais também é chamada de **ramo descendente espesso da alça de Henle**, o qual é histologicamente semelhante à porção contorcida; no entanto, sua borda em escova a torna mais delgada na sua terminação, em que se une ao ramo descendente delgado da alça de Henle.

Alça de Henle

A **alça de Henle** é formada por um epitélio simples pavimentoso e tem três regiões: ramo descendente delgado, alça de Henle e ramo ascendente delgado.

O **ramo descendente delgado da alça de Henle** dos néfrons justaglomerulares alcança os ápices das pirâmides medulares (os ramos dos néfrons intermediários e corticais são mais curtos e não serão discutidos neste capítulo).

A **alça de Henle** propriamente dita fica próxima aos ápices das pirâmides medulares e, com o formato de uma alça, conecta os ramos descentes com os ascendentes delgados da alça de Henle.

O **ramo ascendente delgado da alça de Henle** segue em direção cortical, paralelamente ao ramo descendente delgado.

Os ramos descendentes e ascendentes delgados da alça de Henle são compostos de epitélio simples pavimentoso constituído de células de tipos I a IV. A estrutura das células difere em virtude de sua permeabilidade à água, conteúdo de organelas e complexidade das junções de oclusão. As **células tipo I** estão localizadas apenas nos néfrons corticais, enquanto as **células tipos II, III e IV** localizam-se nos néfrons justaglomerulares.

Túbulo distal

O **túbulo distal** é formado por duas regiões – o túbulo contorcido distal e a parte reta do túbulo distal. Esta exposição acompanha a sequência do néfron, e, como o ramo ascendente delgado da alça de Henle termina na parte reta do túbulo distal, a última porção será discutida inicialmente.

O **ramo ascendente espesso da alça de Henle**, também conhecido como **parte reta do túbulo distal**, é composto de epitélio simples cuboide semelhante ao do **túbulo distal**.

A parte reta do túbulo distal se inicia em um local *muito mais profundo da medula* do que a região

onde termina a parte reta do túbulo proximal. Um fato relevante é que, depois de penetrar no córtex, a parte reta de cada um dos inúmeros túbulos distais se aproxima da arteríola aferente e eferente do mesmo *corpúsculo renal do qual cada um deles se originou.*

As células do túbulo distal que entram em contato com a arteríola glomerular aferente e eferente são modificadas: são células altas e delgadas, cujos núcleos estão muito próximos entre si. Esse local do túbulo distal é chamado **mácula densa** porque se cora mais densamente devido a essa maior concentração de núcleos.

As células da mácula densa se comunicam com as células modificadas do músculo liso das arteríolas aferentes e eferentes – as **células justaglomerulares (JG)**. Juntas, a mácula densa e as células JG formam o **aparelho justaglomerular**. As **células mesangiais extraglomerulares**, células modificadas do tecido intersticial, são, da mesma maneira, consideradas como pertencentes ao aparelho justaglomerular.

O **túbulo contorcido distal** é mais curto que o túbulo contorcido proximal; portanto, existem menos perfis dos túbulos distais em torno dos glomérulos. As células do túbulo contorcido distal lembram as células do parte reta do túbulo distal, mas elas têm microvilosidades curtas.

Túbulos coletores

Os **túbulos coletores** se iniciam nas extremidades dos túbulos contorcidos distais sob forma de **túbulos conectores** ou de **ductos coletores arqueados** ou **arciformes**. Vários túbulos contorcidos distais se unem a cada **túbulo coletor**, composto de um epitélio simples cuboide, no qual os limites laterais das células são muito evidentes com o microscópio óptico.

Os **túbulos coletores corticais** passam pelos raios medulares do córtex para entrar nas pirâmides renais da medula. Após entrarem na medula, eles são chamados **túbulos coletores medulares**, e vários deles se unem para formar os **ductos coletores (ductos papilares** ou **ductos de Belini)**, mais calibrosos e que terminam na área crivosa.

Há dois tipos de células cúbicas no túbulo coletor: as **células principais** de coloração clara e as **células intercaladas** mais escuras.

- As **células principais (células claras)** apresentam cílio único, imóvel, apical, que provavelmente atua como mecanossensor para monitorar o fluxo do fluido ao longo do lúmen do túbulo. As células têm **canais de aquaporina-2** sensíveis ao **hormônio antidiurético (ADH)**, que tornam a célula permeável à água; em sua membrana plasmática, elas também apresentam policistina-1 e policistina-2, sendo esta última possivelmente um canal de cálcio
- As **células intercaladas (células escuras)** estão em menor quantidade e são de dois tipos, A e B:
    - As células tipo A secretam H+ no lúmen do túbulo
    - As células tipo B reabsorvem H+ e secretam HCO_3^-.

A urina formada pelo túbulo urinífero é conduzida pelos **ductos papilares** para os **cálices**

menores; em seguida, vai para os **cálices maiores** e finalmente para a **pelve renal** (todas essas estruturas são intrarrenais).

As passagens excretoras intrarrenais são revestidas por **epitélio de transição** e, na sua parede, apresentam tecido conjuntivo subepitelial fibroelástico, uma túnica de músculo liso com **camadas longitudinal interna** e **circular externa**, assim como uma camada adventícia fibroelástica.

Formação da urina a partir do ultrafiltrado

O fluido resultante da filtração do plasma no glomérulo entra no espaço de Bowman do corpúsculo renal, flui pelos vários componentes do túbulo urinífero para ser modificado e concentrado e sai dos ductos papilares como urina.

Formação do ultrafiltrado

As artérias renais são ramos diretos da aorta abdominal e os dois rins recebem cerca de 20% do volume total de sangue por minuto. A maior parte deste sangue entra nos glomérulos, sendo que aproximadamente 10% do seu volume – 125 m*l*/min – são filtrados para o espaço de Bowman em consequência da elevada pressão hidrostática arterial.

A pressão hidrostática do sangue é contraposta por duas forças: a **pressão coloidosmótica** do sangue e a pressão exercida pelo líquido existente no espaço de Bowman. A **força de filtração** líquida, ou seja, resultante dessas várias forças de sentidos contrários e que efetivamente atua na filtração, é relativamente elevada (cerca de 25 mmHg).

A **barreira de filtração renal** – composta de células endoteliais fenestradas, **lâminas basais** fundidas do podócito e do endotélio capilar e fendas **de filtração** fechadas por **diafragmas** (situadas entre os pedículos) – possibilita a passagem para o espaço de Bowman apenas de água, íons e pequenas moléculas.

A existência do **sulfato de heparano** polianiônico na **lâmina rara** da lâmina basal impede a passagem pela barreira de proteínas grandes e com carga negativa (ver Tabela 16.2). O colágeno tipo IV da **lâmina densa** atua como uma peneira molecular e prende as proteínas maiores que 69.000 Da ou com mais de 7 nm de diâmetro.

Para manter a eficiência do sistema de filtração, as **células mesangiais intraglomerulares:**

- Fagocitam a lâmina densa, que então é renovada pela ação combinada dos podócitos e das células endoteliais
- Produzem a matriz mesangial em torno de si mesmas, e liberam prostaglandinas, interleucina-1 e outras citocinas
- Apresentam propriedades contráteis e, ao contrair o glomérulo, modulam a pressão sanguínea dentro da rede capilar glomerular
- Formam um suporte estrutural para o glomérulo.

O plasma modificado que entra no espaço de Bowman é conhecido como **filtrado glomerular** ou **ultrafiltrado glomerular**.

Funções do túbulo proximal

Em um indivíduo saudável, o **túbulo proximal** reabsorve do ultrafiltrado glomerular cerca de:

- 80% de água, sódio e cloreto
- 100% das proteínas, aminoácidos e glicose.

O material reabsorvido é devolvido para a **rede capilar peritubular** do labirinto cortical para distribuição para o restante do corpo.

O movimento do sódio é feito por meio de um mecanismo de transporte ativo, usando uma **bomba de sódio-potássio** que emprega ATP situado na membrana plasmática da base da célula. Cloreto e água acompanham o movimento do sódio por transporte passivo.

Como os sais e a água são reabsorvidos em concentrações equimolares, a **osmolaridade** do ultrafiltrado **não** é alterada no túbulo proximal, permanecendo a mesma do sangue.

As proteínas endocitadas pelas células dos túbulos são degradadas em aminoácidos, que são liberados para o interstício renal para distribuição para o sistema circulatório.

O túbulo proximal também secreta ácidos orgânicos, bases e outras substâncias no ultrafiltrado glomerular.

Funções dos ramos delgados da alça de Henle

O **ramo descendente delgado da alça de Henle** é completamente permeável à água e sua permeabilidade a sais é limitada; assim, o ultrafiltrado do seu lúmen tentará equilibrar sua osmolaridade com a do interstício renal de seu entorno.

O **ramo ascendente delgado** é praticamente impermeável à água, mas relativamente permeável aos sais; assim, o movimento da água é impedido, mas o do sódio e o do cloreto, não.

O ultrafiltrado manterá a mesma osmolaridade do interstício renal ao seu redor à medida que o gradiente de contração se reduz, enquanto esse ramo se aproxima do córtex.

Funções do túbulo distal

O **parte reta** do túbulo distal (ramo ascendente espesso da alça de Henle) é impermeável à água, mas tem um cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ na superfície luminal de suas células, o qual bombeia sódio e cloreto do lúmen para a célula de maneira ativa.

A bomba ATPase Na^+/K^+ localizada na região basal transfere sódio e cloreto para fora da célula, isto é, para o interstício renal.

Como a água não pode entrar nem deixar o lúmen, o ultrafiltrado se torna **hipo-osmótico** ao

alcançar a região da mácula densa.

As células do **túbulo contorcido distal** têm **receptores para aldosterona**. Por ação desse hormônio, o túbulo contorcido distal reabsorve íons sódio do seu lúmen e secreta íons de hidrogênio, potássio e amônio para o ultrafiltrado existente no seu lúmen, que é então transportado para o túbulo coletor.

Funções do aparelho justaglomerular

Para funções do aparato justaglomerular, consulte a Tabela 16.4.

Acredita-se que as **células da mácula densa** monitorem a osmolaridade e o volume do ultrafiltrado.

Se a osmolaridade e/ou o volume do filtrado diminuírem, as células da mácula densa, por meio das junções comunicantes (*gap*), estimulam as **células justaglomerulares** a liberar sua enzima proteolítica renina para a corrente sanguínea e induzem as células do músculo liso das arteríolas glomerulares aferentes a relaxarem, aumentando assim o fluxo de sangue na rede capilar glomerular.

A **renina** converte o **angiotensinogênio** – uma proteína circulante – em **angiotensina I**, que, por sua vez, é transformada em **angiotensina II** pela **enzima conversora de angiotensina** localizada na superfície luminal dos capilares (em especial nos pulmões).

A angiotensina II é um poderoso vasoconstritor que aumenta a resistência vascular periférica, incluindo a da arteríola glomerular eferente. Isso aumenta a pressão hidrostática glomerular, elevando a taxa de filtração glomerular, e estimula a liberação do mineralocorticoide aldosterona do córtex suprarrenal.

A **aldosterona** se liga a receptores nas células dos túbulos contorcidos distais, estimulando-os a reabsorver sódio (e cloreto) do ultrafiltrado. O aumento da quantidade de sódio no compartimento extracelular em torno dos túbulos leva à retenção de fluido com subsequente elevação na pressão sanguínea.

Concentração de urina no néfron | Sistema contracorrente multiplicador

A concentração da urina ocorre apenas nos néfrons justamedulares, cujos longos ramos delgados da alça de Henle atuam no estabelecimento de um **gradiente de concentração osmótica**. Esse gradiente aumenta gradualmente de cerca de 300 mOsm/*l* no interstício da medula externa para 1.200 mOsm/*l* na papila renal.

Ramo ascendente espesso

O cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ do **ramo ascendente espesso da alça de Henle** transfere os íons cloreto e sódio do lúmen para o interstício renal.

A água *não* pode sair do ramo e, assim, a concentração salina no interstício aumenta.

O suprimento de sódio e cloreto dentro do ramo ascendente espesso diminui à medida que o

filtrado segue na direção do córtex (visto que esses íons são constantemente removidos do lúmen). Portanto, cada vez menos sódio e cloreto estão disponíveis para transporte e, em consequência, no interstício, a concentração salina diminui quanto mais próximo este estiver do córtex.

O gradiente de concentração osmótica da medula interna, abaixo da junção dos ramos ascendentes delgado e espesso da alça de Henle, é controlado pela **ureia** em vez do sódio e cloreto.

Ramo descendente delgado

À medida que o ultrafiltrado desce pelo **ramo descendente delgado da alça de Henle**, ele reage ao crescente gradiente da concentração osmótica no interstício; a água sai e uma quantidade limitada de sais entra no seu lúmen. Em consequência, **ao diminuir o volume** do ultrafiltrado, **aumenta a concentração salina** e o filtrado se torna **hipertônico**.

Ramo ascendente delgado

No **ramo ascendente delgado da alça de Henle**, a água é preservada, mas os sais podem deixar o ultrafiltrado, reduzindo a osmolaridade do filtrado e contribuindo para a manutenção do gradiente de concentração osmótica.

Concentração da urina no túbulo coletor

O ultrafiltrado que entra no túbulo coletor é **hipo-osmótico**. À medida que ele passa pelo túbulo coletor, está sujeito ao crescente gradiente osmótico do interstício renal.

Tabela 16.4 • Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Nível baixo de filtrado glomerular na área da mácula densa da parte reta do túbulo distal	Nível baixo de sódio na área da mácula densa da parte reta do túbulo distal
As células justaglomerulares liberam renina e as fibras musculares lisas das arteríolas glomerulares aferentes relaxam	
A renina cliva angiotensinogênio para formar a angiotensina I	
A enzima conversora de angiotensina transforma angiotensina I em angiotensina II	
A angiotensina II aumenta a resistência vascular periférica, incluindo a da arteríola glomerular eferente	A angiotensina II induz a liberação da aldosterona do córtex suprarrenal
A taxa de filtração glomerular aumenta	A aldosterona estimula a reabsorção adicional de sódio e cloreto do filtrado no túbulo contorcido distal
O volume do filtrado glomerular aumenta	Mais sódio é liberado na corrente sanguínea

Se for liberado **hormônio antidiurético (ADH)** na *pars nervosa* da pituitária, este age nas células dos túbulos coletores que se tornam permeáveis à água, a qual deixa o lúmen do túbulo coletor, aumentando a concentração da urina.

Na ausência de ADH, as células do túbulo coletor são impermeáveis à água e a urina permanece **hipotônica**.

O túbulo coletor também é responsável por possibilitar que **ureia** se difunda para o interstício da **medula interna**. A elevada osmolaridade intersticial dessa região é atribuída à concentração de ureia.

Papel dos vasos retos na concentração de urina | Sistema de troca contracorrente

Os **vasos retos** auxiliam na manutenção do gradiente de concentração osmótica da medula renal, visto que essas alças capilares são completamente permeáveis a sais e água.

Assim, à medida que o sangue passa pelas artérias retas em direção à medula, ele se torna hiperosmótico; contudo, quando ascende pelas veias retas, sua osmolaridade retorna ao normal.

Além disso, é importante observar que as artérias retas carreiam um volume de sangue menor que as veias retas, o que torna possível a remoção de fluido e de sais transportados para o interstício renal pelos túbulos renais.

Vias urinárias extrarrenais

As **vias urinárias** são constituídas de ureteres, bexiga e uretra.

Os ureteres e a bexiga são revestidos por **epitélio de transição;** eles têm uma lâmina própria fibroelástica e duas a três camadas de músculo liso, dispostas como camadas longitudinais internas e circulares externas. Uma terceira camada de músculo, a **camada longitudinal mais externa**, existe no terço inferior do ureter.

O **revestimento epitelial de transição** da **bexiga** e das outras vias urinárias representa uma barreira impermeável à urina.

A membrana plasmática das células mais superficiais do epitélio de transição é mais espessa que a membrana plasmática das outras células do corpo, e é composta por uma estrutura em formato de rede, com elementos organizados como hexágonos.

Além disso, como as células do epitélio de transição devem revestir uma superfície mais extensa à medida que a bexiga se distende, a membrana plasmática é pregueada como um mosaico. O pregueamento ocorre nas **regiões interplacas**, enquanto as regiões espessas de **placas** apresentam **perfis vesiculares**, que provavelmente são desdobrados à medida que a urina se acumula na bexiga.

O tecido conjuntivo subepitelial da bexiga é formado por uma lâmina própria e por uma submucosa.

As três camadas de músculo liso da muscular estão muito entrelaçadas, tornando-as indistinguíveis entre si em algumas áreas.

A uretra masculina é diferente da feminina, não apenas no seu comprimento, mas também na função e no revestimento epitelial.

A lâmina própria de ambos os sexos contém **glândulas mucosas de Littré** e **glândulas intraepiteliais**, que lubrificam o revestimento da uretra, facilitando a passagem da urina para o exterior.

A uretra masculina está descrita no Capítulo 18, *Sistema Reprodutor Masculino*.



Considerações clínicas

Odor e cor da urina

O odor e a cor da urina podem fornecer indicações sobre o quadro de saúde de um indivíduo. A urina normal é incolor ou amarela, se estiver concentrada. Do mesmo modo, a urina diluída apresenta pouco odor, enquanto, na urina concentrada, o odor é pungente. Se a cor da urina for avermelhada, a pessoa pode ter porfiria ou sangue fresco na urina; se a cor for marrom, há a possibilidade de que haja na urina subprodutos da degradação de músculos lesados ou subprodutos da degradação de hemoglobina. Uma coloração escura pode ocorrer por haver pigmento melânico na urina, enquanto a urina turva pode indicar cristais ácidos ou de pus, consequente de infecção do sistema urinário. Além disso, alguns medicamentos podem mudar a cor da urina e o paciente deve ser avisado antecipadamente sobre essa possibilidade. Alterações no odor da urina podem ocorrer devido ao diabetes não controlado (odor doce); odor fétido pode indicar infecção do sistema urinário e, em um paciente jovem, o odor que lembra mofo pode sugerir fenilcetonúria.

Necrose tubular

A necrose tubular pode resultar em **insuficiência renal aguda**. As células dos túbulos renais morrem por intoxicação resultante da exposição a substâncias químicas tóxicas, tais como mercúrio ou tetracloreto de carbono, ou devido a choque cardiovascular grave, que reduz o fluxo de sangue para os rins. Células mortas dos túbulos se desprendem e podem obstruir o lúmen tubular. Caso as lâminas basais permaneçam intactas, mitoses das células epiteliais podem ser capazes de reparar a lesão em menos de 3 semanas.

Glomerulonefrite aguda

A glomerulonefrite aguda frequentemente resulta de uma infecção por *Streptococcus* beta-hemolíticos, localizada em outra região do corpo (p. ex., faringite estrep-tocócica). Os plasmócitos secretam anticorpos que se complexam com os antígenos do *Streptococcus*. Os complexos antígeno-anticorpo insolúveis são filtrados pela lâmina basal colocada entre os podócitos e as células endoteliais do glomérulo. À medida que esse complexo imunológico se acumula na lâmina basal glomerular, as células epiteliais e as mesangiais proliferam. Além disso, leucócitos se acumulam no glomérulo, congestionando e bloqueando este. Adicionalmente, agentes farmacológicos liberados no local da lesão provocam "vazamento" no glomérulo e, em consequência, proteínas, plaquetas e eritrócitos podem entrar no filtrado glomerular. Em geral, após o desaparecimento da infecção aguda, os glomérulos se reparam sozinhos e o rim retorna a sua função normal.

Contudo, em alguns casos, a lesão é extensa e a função renal fica permanentemente comprometida.

Diabetes insípido

O diabetes insípido ocorre por lesão das células do hipotálamo que produzem hormônio antidiurético (ADH). Níveis baixos de ADH interferem na capacidade dos túbulos coletores do rim em concentrar a urina. A perda excessiva de fluido pela formação de quantidade abundante de urina diluída causa **polidipsia** (sede excessiva) e desidratação.

Glomeruloesclerose diabética

O **diabetes melito** provoca patologias vasculares em vasos sanguíneos de todo o corpo, incluindo os da rede capilar glomerular; nestes, aumenta a síntese dos componentes da membrana basal, de modo a interferir na filtração normal. Além disso, a hipercelularidade das células mesangiais também interfere na função da barreira da filtração normal e se instala a esclerose. A microscopia eletrônica demonstra que a lâmina densa da membrana basal glomerular pode aumentar até 10 vezes, ficando ingurgitada com várias proteínas plasmáticas. Nos EUA, aproximadamente 35% dos pacientes com doença renal no estágio terminal sofrem de glomeruloesclerose diabética provocada pelo diabetes melito tipos I e II.

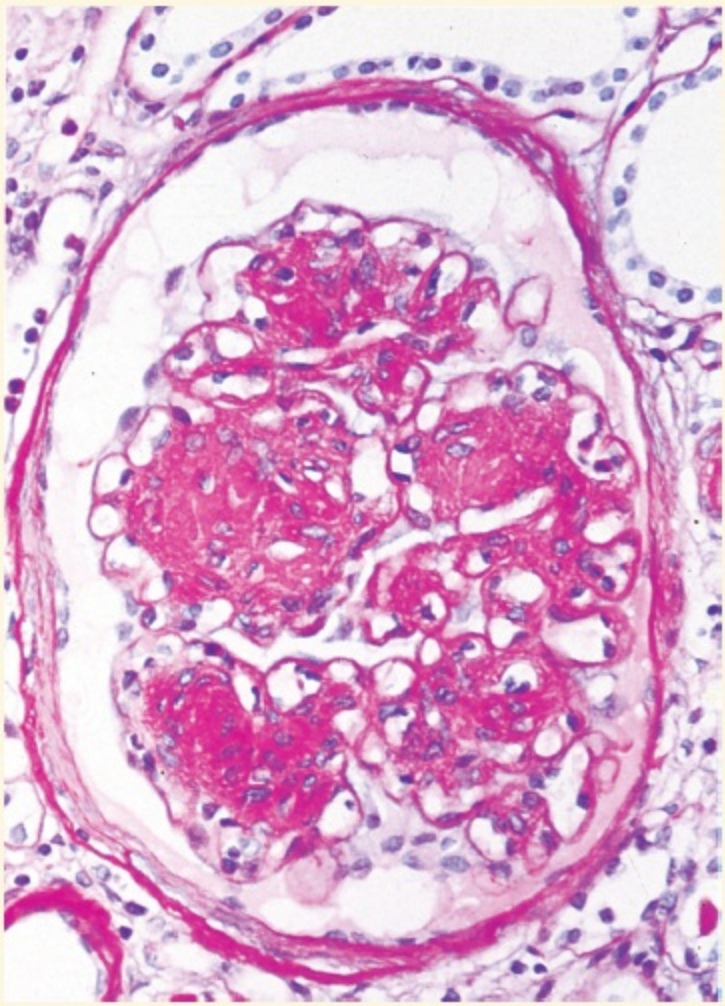


Imagem do rim de um paciente com doença renal no estágio terminal, causada por diabetes melito. Observe o acúmulo de sangue nos capilares glomerulares. A população de células intraglomerulares está aumentada e a membrana basal glomerular apresenta indícios de espessamento. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology.

Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 709.)

Nefropatia por uratos

A **nefropatia por uratos** resulta do depósito de cristais de ácido úrico nos túbulos renais ou no interstício renal, como consequência de níveis elevados de ácido úrico no sangue. Na maioria dos casos, o paciente sofre de gota primária; no entanto, níveis elevados de ácido úrico no sangue também ocorrem em casos de quimioterapia no tratamento contra

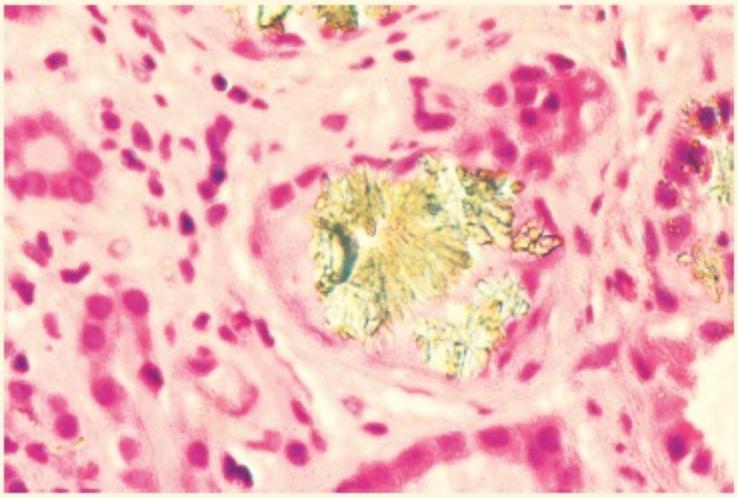


Imagem do rim de um paciente, sendo possível observar o depósito de cristais de ácido úrico no túbulo coletor, indicando que o indivíduo sofre de nefropatia por uratos. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 736.) o câncer, assim como em pacientes com excreção reduzida de ácido úrico, como nos casos de envenenamento por chumbo. Embora, na maioria dos pacientes, a nefropatia por uratos não seja letal, ela pode causar insuficiência renal aguda, com consequências fatais.

Cálculos renais

Em geral, os cálculos renais surgem em decorrência de vários fatores, frequentemente relacionados com elevados níveis de cálcio no sangue. À medida que os rins excretam concentrações elevadas de cálcio e fosfatos, sua existência na urina, em especial sob condições alcalinas, provoca a sua precipitação nos túbulos renais. A adição contínua desses íons na superfície do cristal provoca aumento no seu tamanho, e eles se tornam **cálculos renais**.

Neoplasias do rim

As neoplasias do rim costumam ser tumores sólidos, enquanto os cistos do rim são benignos. O sinal mais comum de câncer renal é **sangue na urina**, embora o sangue possa ser detectável apenas por exame microscópico da urina. Os cânceres renais são acompanhados por dor e febre, mas frequentemente são descobertos pela palpação abdominal durante exames de rotina, quando o médico detecta aumento de volume na região do rim. Como esses tipos de câncer se disseminam de maneira precoce e geralmente para o pulmão, seu prognóstico é ruim.

Carcinoma de bexiga

Anualmente, surgem mais de 50.000 novos casos de carcinomas de células de transição da bexiga nos EUA. Quase 65% dos indivíduos afetados são do sexo masculino e cerca de metade deste grupo é tabagista. O sinal mais evidente do carcinoma de bexiga é sangue na urina e, em segundo lugar, sensação de ardor e dor à micção, assim como aumento na frequência das micções. Embora esses sintomas sejam frequentemente confundidos com cistite, o quadro se torna suspeito quando antibióticos não são capazes de aliviar o problema e a citologia da urina demonstra a existência de células de epitélio de transição cancerosas. Se for detectado precocemente, antes de o carcinoma invadir os tecidos mais profundos, a taxa de sobrevivência pode chegar a 95%. No entanto, caso seja um tumor de divisão rápida, que invada as camadas musculares da bexiga e alcance os linfonodos, a taxa de sobrevida após 5 anos cai para menos de 45%.

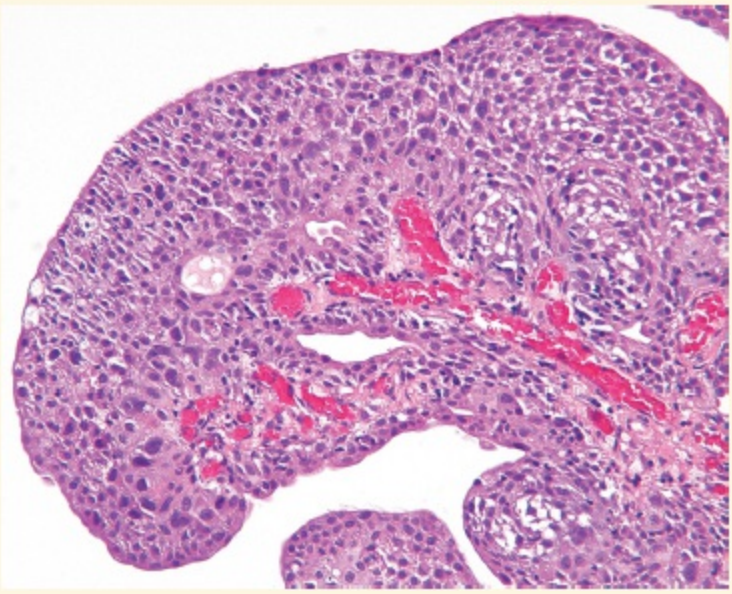
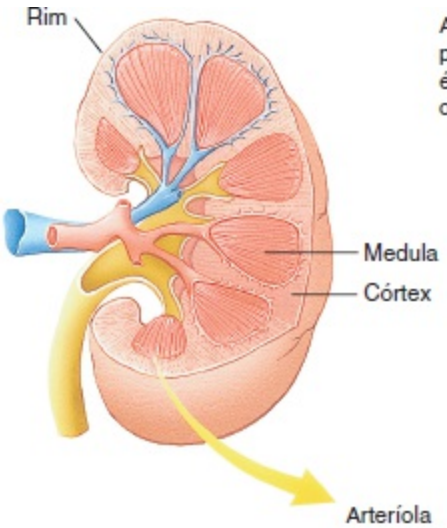
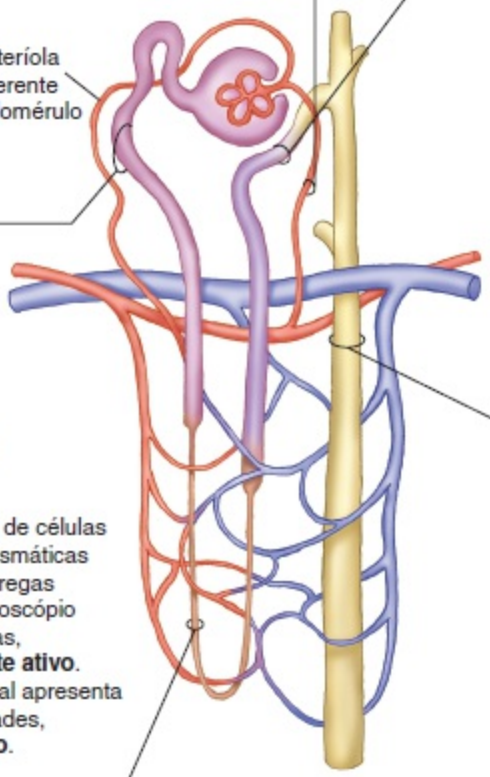


Imagem de uma bexiga com carcinoma urotelial papilar de alto grau. Observe que o epitélio de transição está desorganizado e as células epiteliais individuais apresentam núcleos densos e pleomórficos. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 757.)

Ilustração 16.1 Túbulos renais



A artéria renal entra, e a veia renal e o ureter deixam o rim pelo **hilo**. A **medula**, composta de 10 a 18 **pirâmides renais**, é circundada pelo **córtex**, que contém os **corpúsculos renais**, os **túbulos contorcidos distal e proximal** e os **raios medulares**.



Túbulo contorcido distal



Células epiteliais cuboides com microvilosidades curtas

Os **túbulos distais**, compostos de células cuboides baixas com microvilosidades esparsas e curtas, iniciam-se em uma região mais profunda da medula do que a região final dos túbulos proximais.

Túbulo contorcido proximal



Células epiteliais cuboides com microvilosidades longas

O **túbulo proximal** é composto de células cuboides, cujas membranas plasmáticas basais apresentam profundas pregas (vistas como estriações ao microscópio óptico) que abrigam mitocôndrias, indicativas de intenso **transporte ativo**. Sua membrana plasmática apical apresenta numerosas longas microvilosidades, indicando **absorção** e **secreção**.

Túbulo coletor



Células epiteliais cuboides

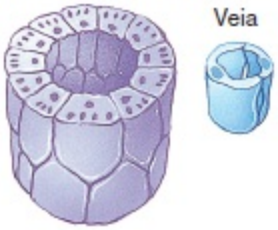
Os **túbulos coletores**, formados por células cuboides, se iniciam nos raios medulares do córtex e terminam na **área crivosa**.

Segmento espesso da alça de Henle

Artéria



Veia



Segmento delgado da alça de Henle



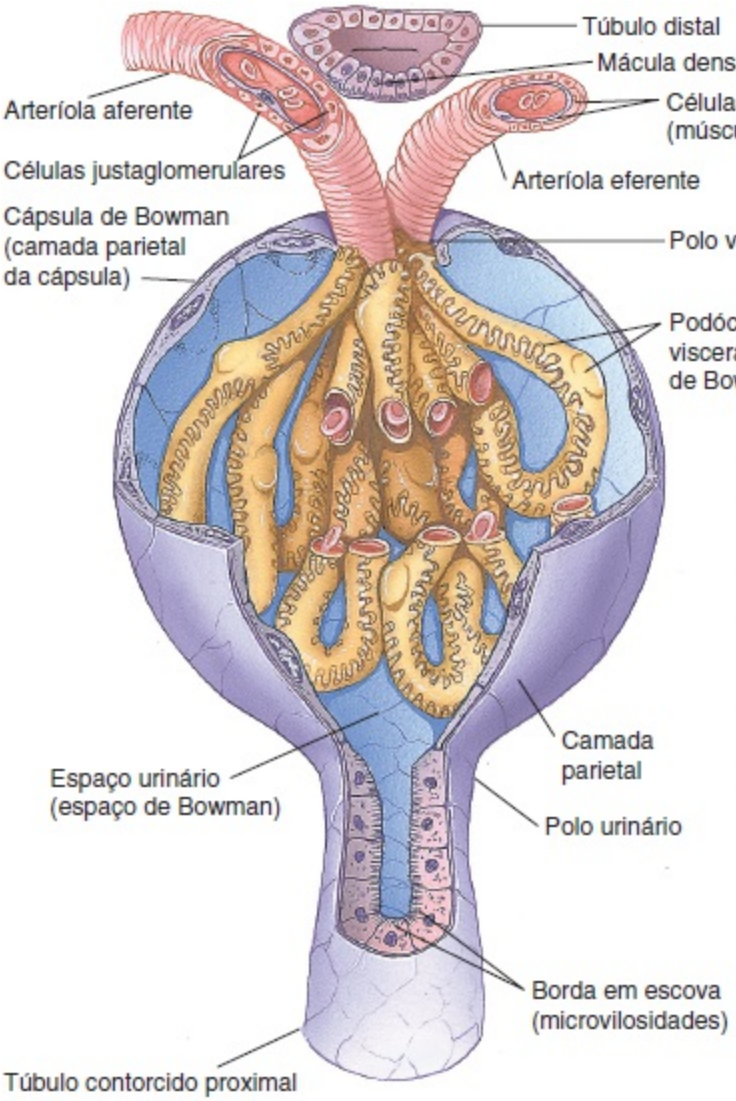
Células epiteliais pavimentosas

Células epiteliais cuboides

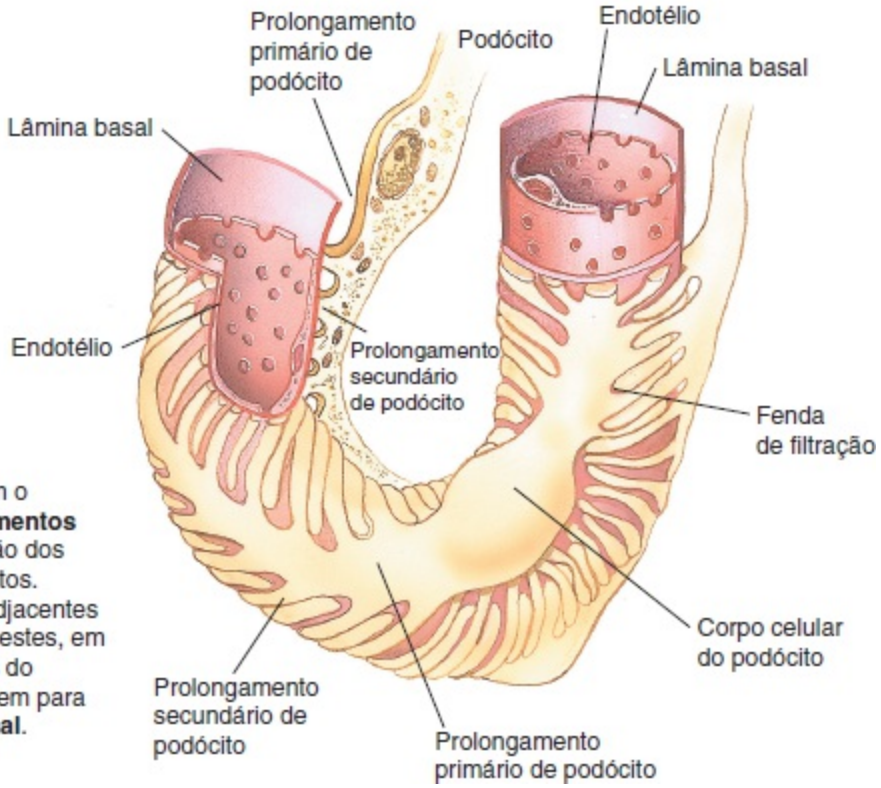
Os **ramos delgados da alça de Henle**, compostos de células pavimentosas, são longos nos néfrons justamedulares e muito curtos nos néfrons corticais.

As **artérias retas** do **vasos retos** são ramos da **arteríola glomerular eferente** dos néfrons justamedulares. No caso dos néfrons corticais, dão origem à **rede capilar peritubular** do córtex.

Ilustração 16.2 Corpúsculo renal



A camada parietal da **cápsula de Bowman** é composta de epitélio simples pavimentoso, enquanto sua camada visceral é modificada para formar os podócitos. O ultrafiltrado entra no **espaço (urinário) de Bowman** e sai do corpúsculo renal no seu polo urinário, pelo túbulo contorcido proximal. A **arteríola glomerular aferente** entra, e a arteríola glomerular eferente sai do corpúsculo renal pelo **polo vascular** – a primeira, suprindo, e a última, drenando o glomérulo. A **mácula densa** do túbulo distal se aproxima das células justaglomerulares das arteríolas glomerulares aferentes (e eferentes).



Os capilares fenestrados que constituem o glomérulo são revestidos por **prolongamentos secundários** que surgem por ramificação dos **prolongamentos primários** dos podócitos. As fendas de filtração entre pedículos adjacentes são fechadas por delgados diafragmas; estes, em associação às **lâminas basais** fundidas do endotélio capilar e do podócito, contribuem para a formação da **barreira de filtração renal**.

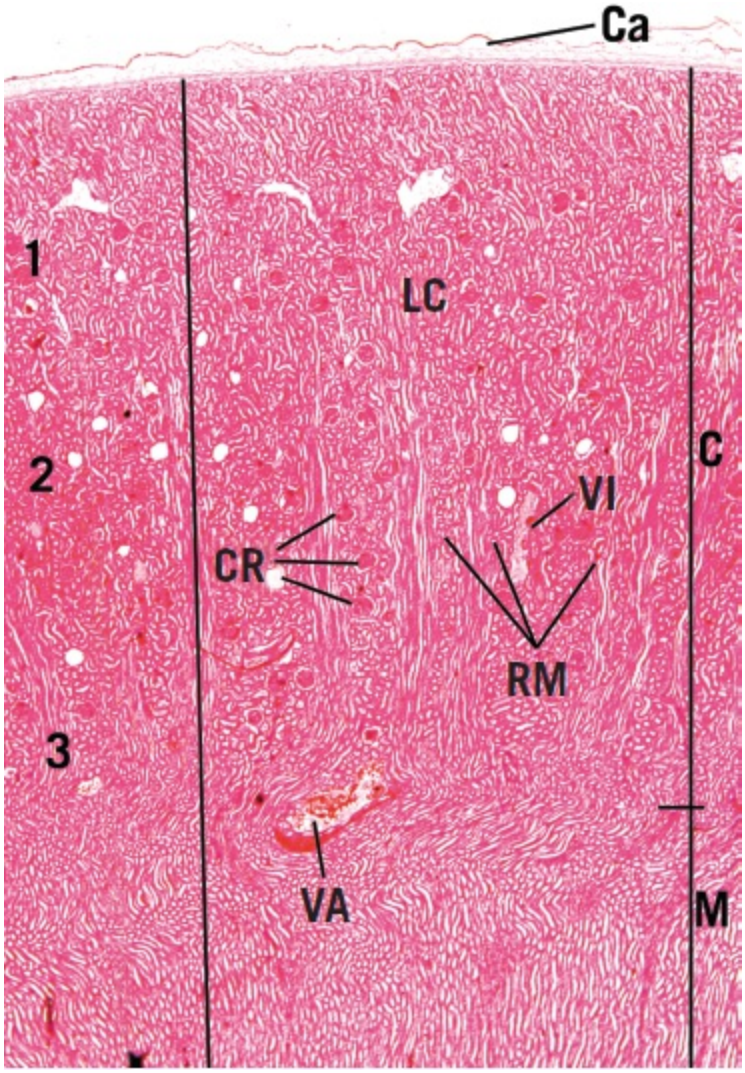


Figura 1 **Rim. Córtex e medula. Humano. Secção de parafina. 14x.**

O córtex e parte da medula do rim podem ser vistos nesta imagem de pequeno aumento destinada a analisar a arquitetura do córtex. A **cápsula** (Ca) aparece como uma linha clara delgada no topo da fotomicrografia; abaixo, a área mais escura, que ocupa a metade superior da fotomicrografia, é o **córtex** (C) e a região inferior mais clara é a **medula** (M). Raios longitudinais vindos da medula parecem invadir o córtex – eles são chamados **raios medulares** (RM). O tecido entre os raios medulares com aspecto retorcido é chamado **labirinto cortical** (LC); ele contém pequenas estruturas circulares de coloração mais escura, os **corpúsculos renais** (CR), que são a porção inicial dos néfrons, e sua localização no córtex é indicativa do seu tempo de desenvolvimento, assim como da sua função. Eles são chamados de **néfrons corticais** (ou subcapsulares) (1), **intermediários** (2) e **justamedulares** (3). Cada raio medular mais a metade do labirinto cortical a cada lado desse raio constituem um lóbulo renal. Os lóbulos se estendem para a medula, mas seus limites não são muito definidos nas secções – as linhas verticais indicam aproximadamente os limites de um lóbulo. Os vasos de maior calibre na junção corticomedular são os **vasos arqueados** ou **arciformes** (VA). Os vasos no labirinto cortical são os **vasos interlobulares** (VI).



Figura 2 Rim. Cápsula. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

O rim é revestido por uma **cápsula** (Ca) composta de tecido conjuntivo denso modelado. As duas camadas da cápsula estão bem evidentes: a **camada externa** é menos corada e contém **fibroblastos** (Fb); a **camada interna** é mais delgada, mais escura e, em vez de fibroblastos, ela tem **miofibroblastos**, cujos núcleos são um pouco mais dilatados que os núcleos fibroblastos. Embora essa estrutura não seja muito vascularizada, ela contém alguns **vasos capsulares** (VC). Observe os numerosos eritrócitos no lúmen desses vasos. A porção mais profunda da cápsula tem uma rica **rede capilar** (RC), que é suprida pelos ramos terminais das artérias interlobulares, e é drenada pelas veias estreladas, tributárias das veias interlobulares. Observe as secções transversais dos **túbulos contorcidos proximais** (TP).

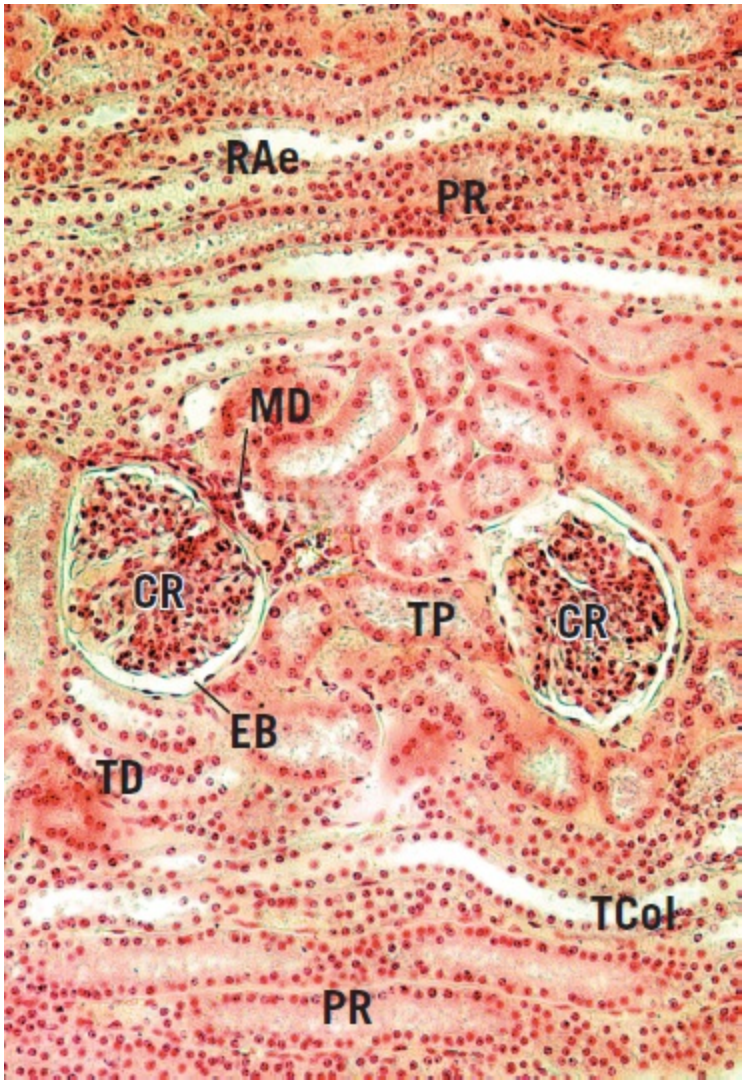


Figura 3 **Rim. Córtex. Humano. Secção de parafina. 132x.**

Há vários componentes do labirinto cortical e partes de dois raios medulares. A orientação desta imagem é perpendicular à da Figura 1. Os dois **corpúsculos renais** (CR) no centro da figura apresentam um pequeno artefato devido à retração tecidual; assim, fica bem ressaltado o **espaço de Bowman** (EB). Os corpúsculos renais são circundados por secções transversais de **túbulos contorcidos proximais** (TP) e **túbulos contorcidos distais** (TD). Uma **mácula densa** (MD) está bem evidente nesta imagem. Como o túbulo contorcido proximal é muito mais longo que a porção contorcida do túbulo distal, o número de perfis de túbulos contorcidos proximais ao redor dos corpúsculos renais supera os perfis de túbulos contorcidos distais em aproximadamente 7 para 1. Nos raios medulares, é possível observar a **porção reta** (PR) de **túbulos proximais**, os **ramos ascendentes espessos** (RAe) da **alça de Henle** e os **túbulos coletores** (TCol).

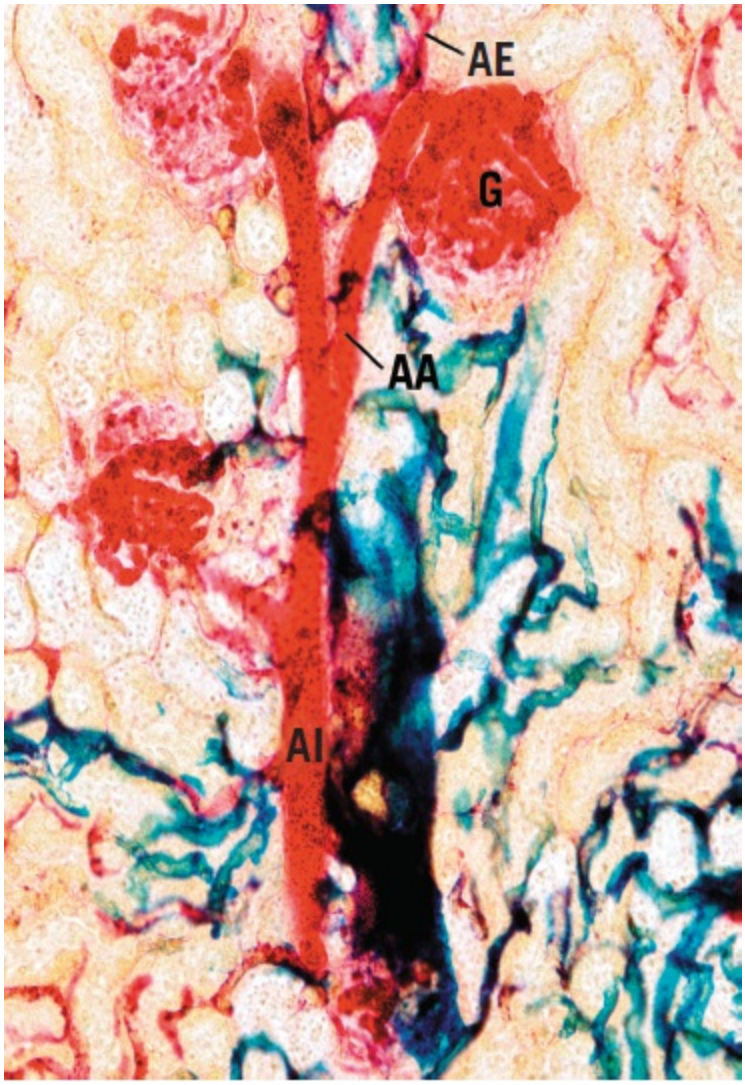
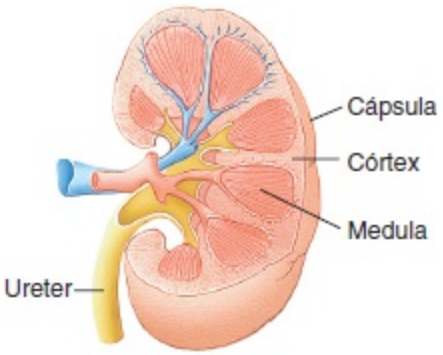


Figura 4 Rim. Injetado com celoidina colorida. Secção de parafina. 132x.

Após injetar celoidina colorida na artéria renal, foi feita secção espessa do rim para demonstrar o suprimento vascular do corpúsculo renal. Cada um desses corpúsculos contém tufos de capilares, em conjunto denominados **glomérulo renal** (G). Cada glomérulo é suprido por uma **arteríola aferente do glomérulo** (AA) e drenado por uma **arteríola eferente do glomérulo** (AE). Observe que o diâmetro total da arteríola aferente é maior que o da arteríola eferente; no entanto, o diâmetro dos dois lumens é quase o mesmo. É importante observar que o glomérulo é uma rede capilar arterial; portanto, a pressão dentro desses vasos é maior que a dos leitos capilares regulares. Isso resulta em pressão de filtração mais eficiente. O vaso de maior calibre um pouco mais abaixo é uma **artéria interlobular** (AI), que dá origem às arteríolas aferentes.



Rim

Legenda

AA	Arteríola aferente
AE	Arteríola eferente
AI	Artéria interlobular
C	Córtex
Ca	Cápsula
CR	Corpúsculo renal
EB	Espaço de Bowman
Fb	Fibroblasto
G	Glomérulo
LC	Labirinto cortical
M	Medula
MD	Mácula densa
PR	Porção reta de túbulo proximal
RAe	Ramo ascendente espesso da alça de Henle
RC	Rede capilar
RM	Raio medular
TCol	Túbulo coletor
TD	Túbulo contorcido distal
TP	Túbulo contorcido proximal
VA	Vaso arqueado
VC	Vaso capsular
VI	Vaso interlobular
1	Néfron cortical
2	Néfron intermediário
3	Néfron justamedular

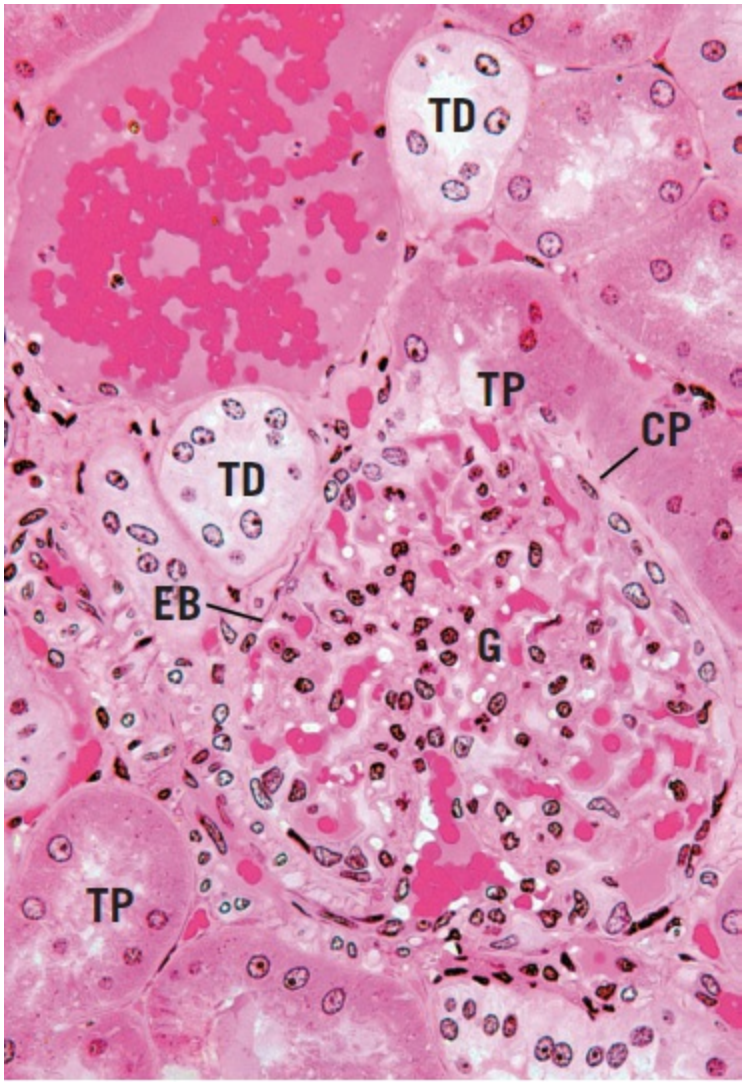


Figura 1 Rim. Labirinto cortical. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

O centro desta fotomicrografia é ocupado por um corpúsculo renal. O polo urinário está na região onde o espaço de Bowman tem continuidade no lúmen da porção contorcida de um **túbulo proximal** (TP), na região superior de glomérulo. O corpúsculo renal é constituído de: **glomérulo** (G), formado por tufos de capilares; camada visceral da cápsula de Bowman – constituída de podócitos –, que é intimamente associada ao glomérulo; **espaço de Bowman** (EB), no qual o ultrafiltrado é coletado após a filtração; **camada parietal** (CP) da cápsula de Bowman, formada por um epitélio simples pavimentoso. Além disso, também estão localizadas no corpúsculo renal as células mesangiais. A maioria dos perfis tubulares que circundam o corpúsculo renal é de secções dos **túbulos proximais** (TP) de coloração mais escura, que superam em número as secções dos **túbulos distais** (TD) de coloração mais clara.

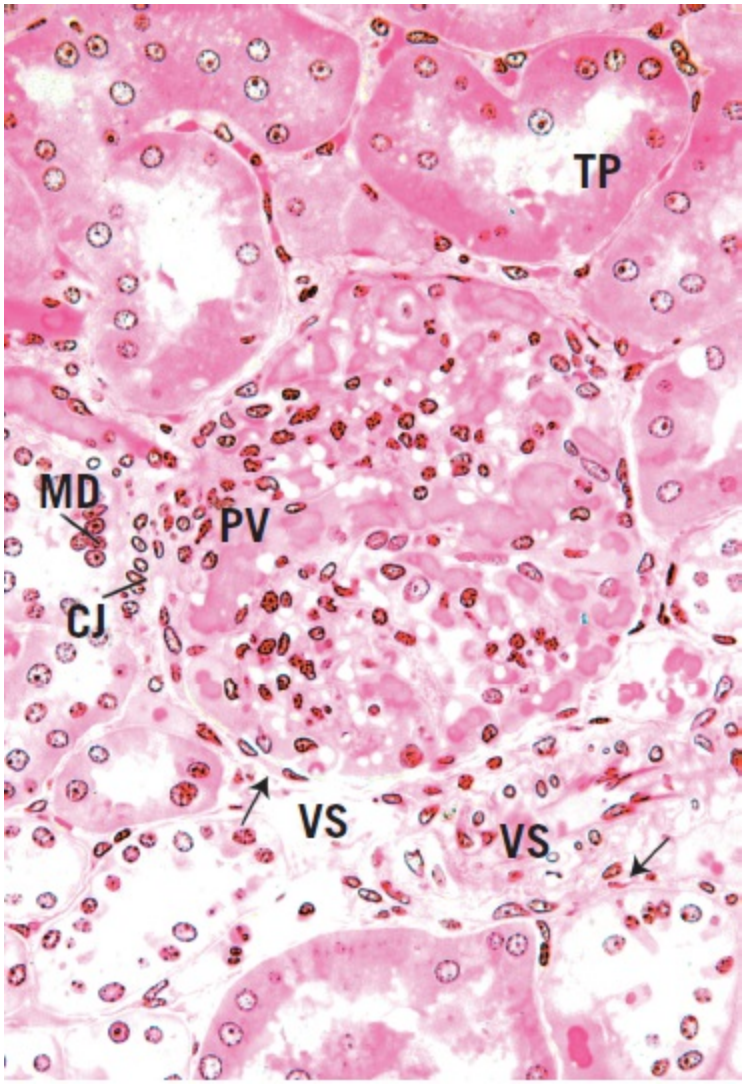


Figura 2 Rim. Labirinto cortical. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

O corpúsculo renal no centro da fotomicrografia apresenta todas as características apontadas na Figura 1; no entanto, em vez do polo urinário, é apresentado o **polo vascular** (PV). Essa é a região em que as arteríolas glomerulares aferentes e eferentes entram e deixam o corpúsculo renal, respectivamente. Algumas das células do músculo liso das arteríolas glomerulares aferentes (e, às vezes, eferentes) são modificadas e contêm grânulos de renina. Essas células modificadas são conhecidas como **células justaglomerulares** (CJ); elas estão associadas à região da **mácula densa** (MD) do túbulo distal. Observe novamente que a maioria dos perfis dos túbulos que circundam o corpúsculo renal pertence à porção contorcida dos **túbulos proximais** (TP), enquanto apenas um ou dois perfis são de túbulos distais. Observe a rica **vascularização** (VS) do córtex renal, assim como a quantidade muito pequena de tecido conjuntivo (*setas*) associado a esses vasos.

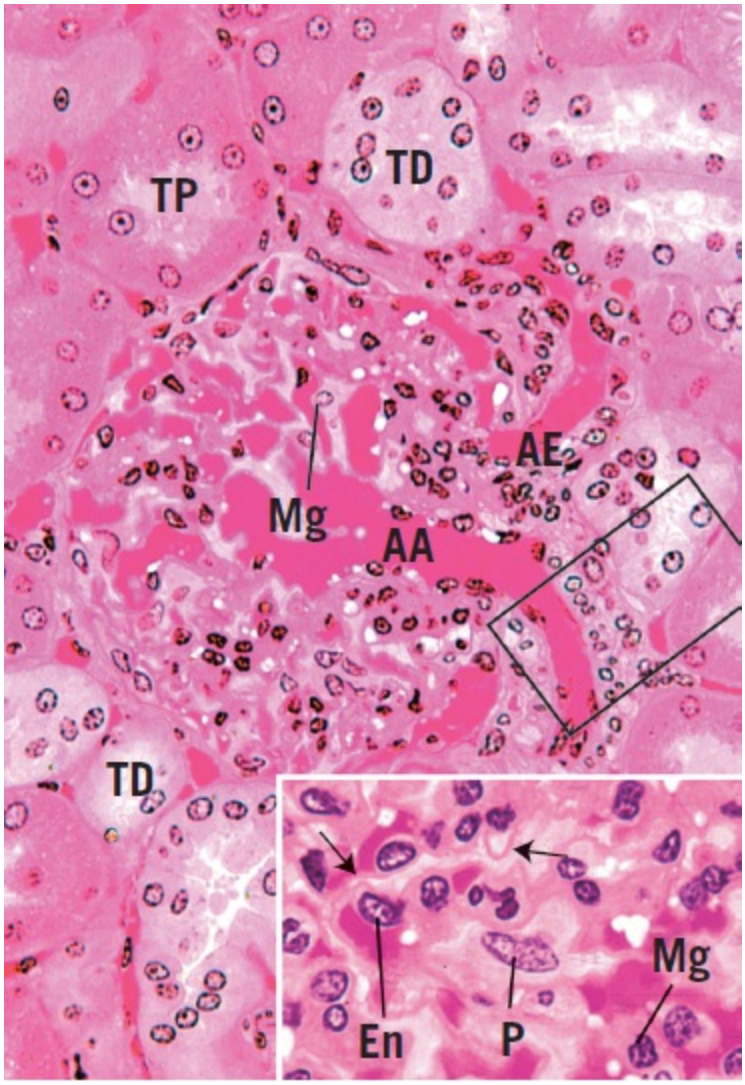


Figura 3 **Rim. Labirinto cortical. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.**

O polo vascular deste corpúsculo renal está muito bem representado. Nessa região, a **arteríola aferente** do **glomérulo** (AA) entra no corpúsculo renal e a **arteríola eferente** (AE) sai, drenando o glomérulo. Observe que esses dois vasos e seus capilares são sustentados pelas **células mesangiais** (Mg). Embora o diâmetro externo da arteríola aferente seja maior que o da arteríola eferente, o diâmetro dos dois lumens é quase o mesmo. O corpúsculo renal é circundado por secções de **túbulos distais** (TD) e **proximais** (TP). A *área em destaque* é apresentada em uma ampliação na Figura 4. *Detalhe*. **Rim. Glomérulo. Macaco. Secção de resina plástica**. 720x. O glomérulo é composto de capilares, cujos núcleos das **células endoteliais** (En) se destacam no lúmen. As células endoteliais são separadas por uma espessa lâmina basal (*setas*) dos **podócitos** (P), que são células da camada visceral da cápsula de Bowman modificadas. As **células mesangiais** (Mg) são os elementos de suporte e de fagocitários do corpúsculo renal.

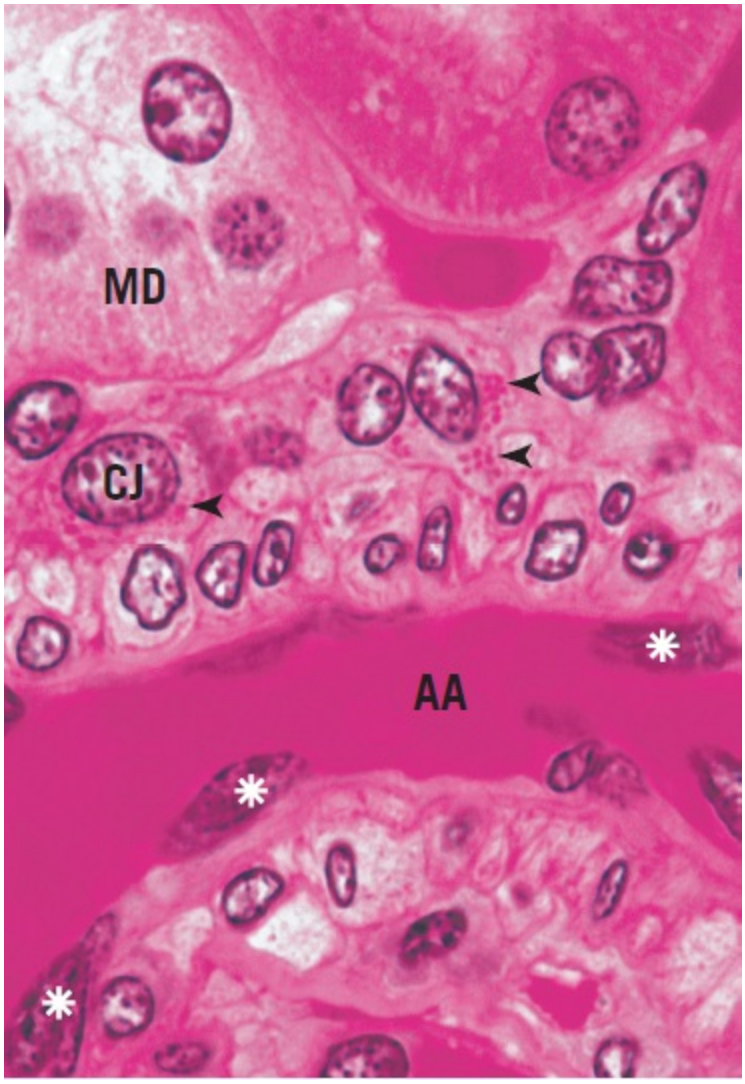
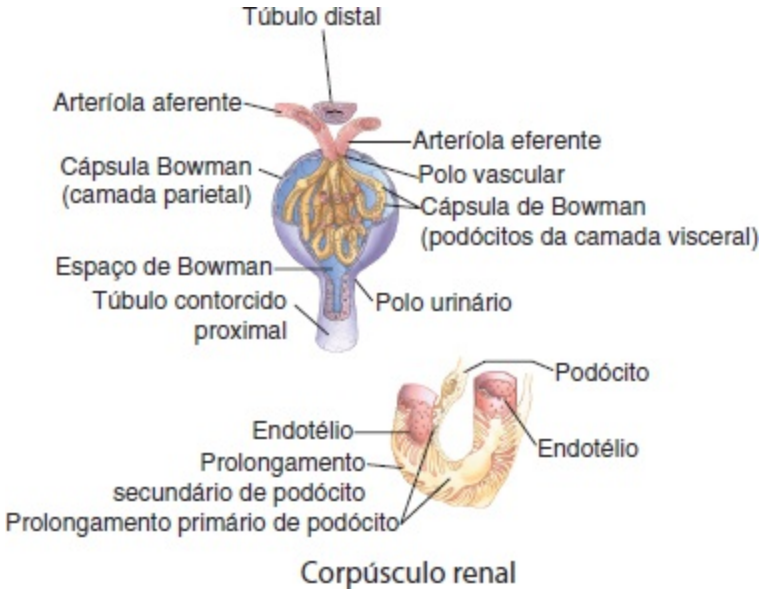


Figura 4 **Rim. Aparelho justaglomerular. Macaco. Secção de resina plástica. 1.325x.**

A *área em destaque* da Figura 3 está aumentada para mostrar o aparelho justaglomerular. Ele é formado pela **mácula densa** (MD) do túbulo distal e pelas **células justaglomerulares** (CJ), células modificadas do músculo liso da **arteríola aferente** (AA). Os grânulos (*pontas de seta*) nas células justaglomerulares contêm a enzima renina. Observe os núcleos (*asteriscos*) das células endoteliais que revestem a arteríola aferente.



Legenda

AA	Arteríola aferente
AE	Arteríola eferente
CJ	Célula justaglomerular
CP	Camada parietal
EB	Espaço de Bowman
En	Célula endotelial
G	Glomérulo
MD	Mácula densa
Mg	Célula mesangial
P	Podócito
PV	Polo vascular
TD	Túbulo distal
TP	Túbulo proximal
VS	Vaso sanguíneo

Prancha 16.3 • Glomérulo, microscopia eletrônica de varredura



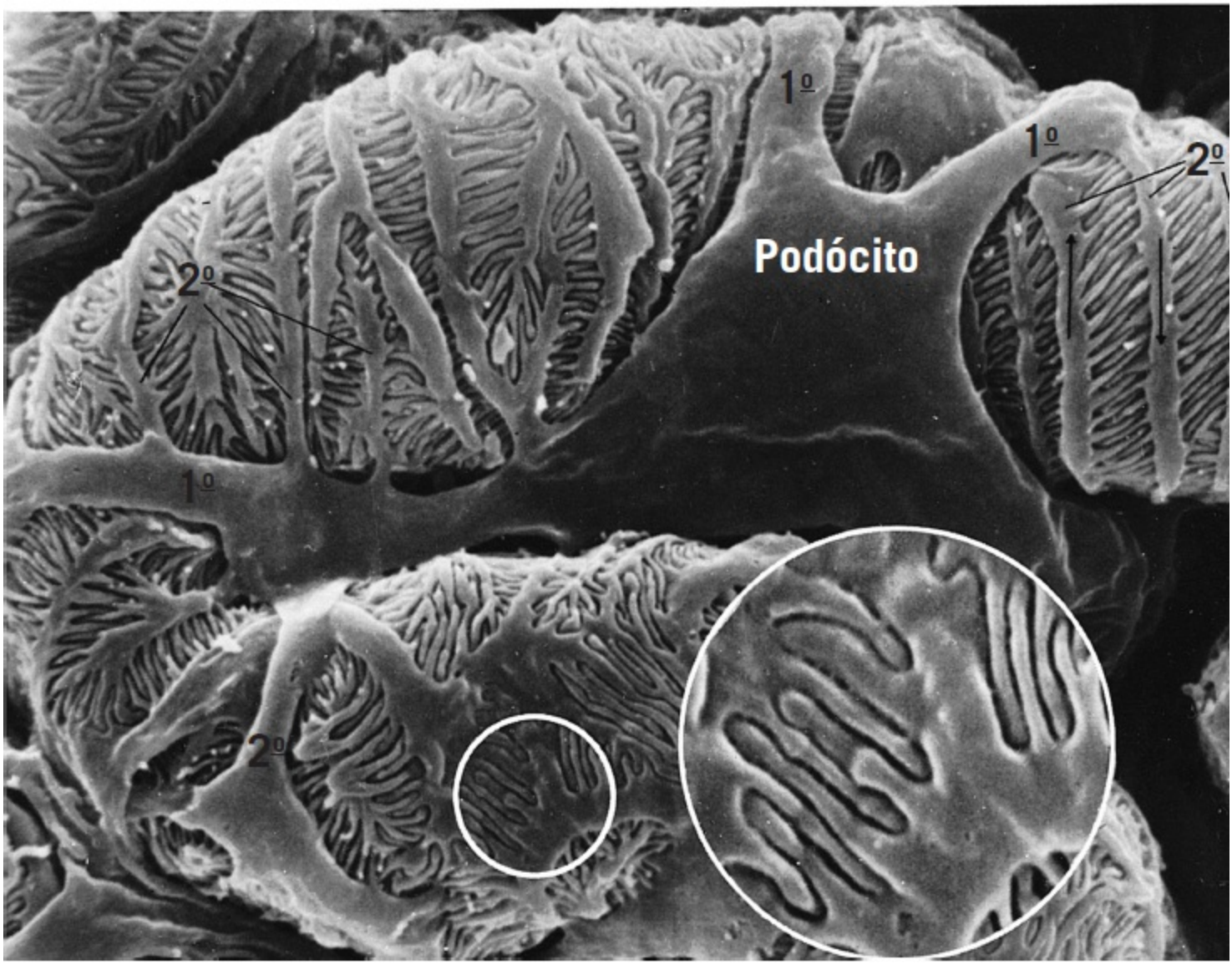


Figura 1 **Micrografia eletrônica de varredura de um glomérulo apresentando os podócitos com seus prolongamentos primários, secundários e as ramificações destes. Superior, 700x; inferior, 4.000x; detalhe, 6.000x. (De Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ. Histology: A Text and Atlas. 2nd ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1989, p. 536.)**

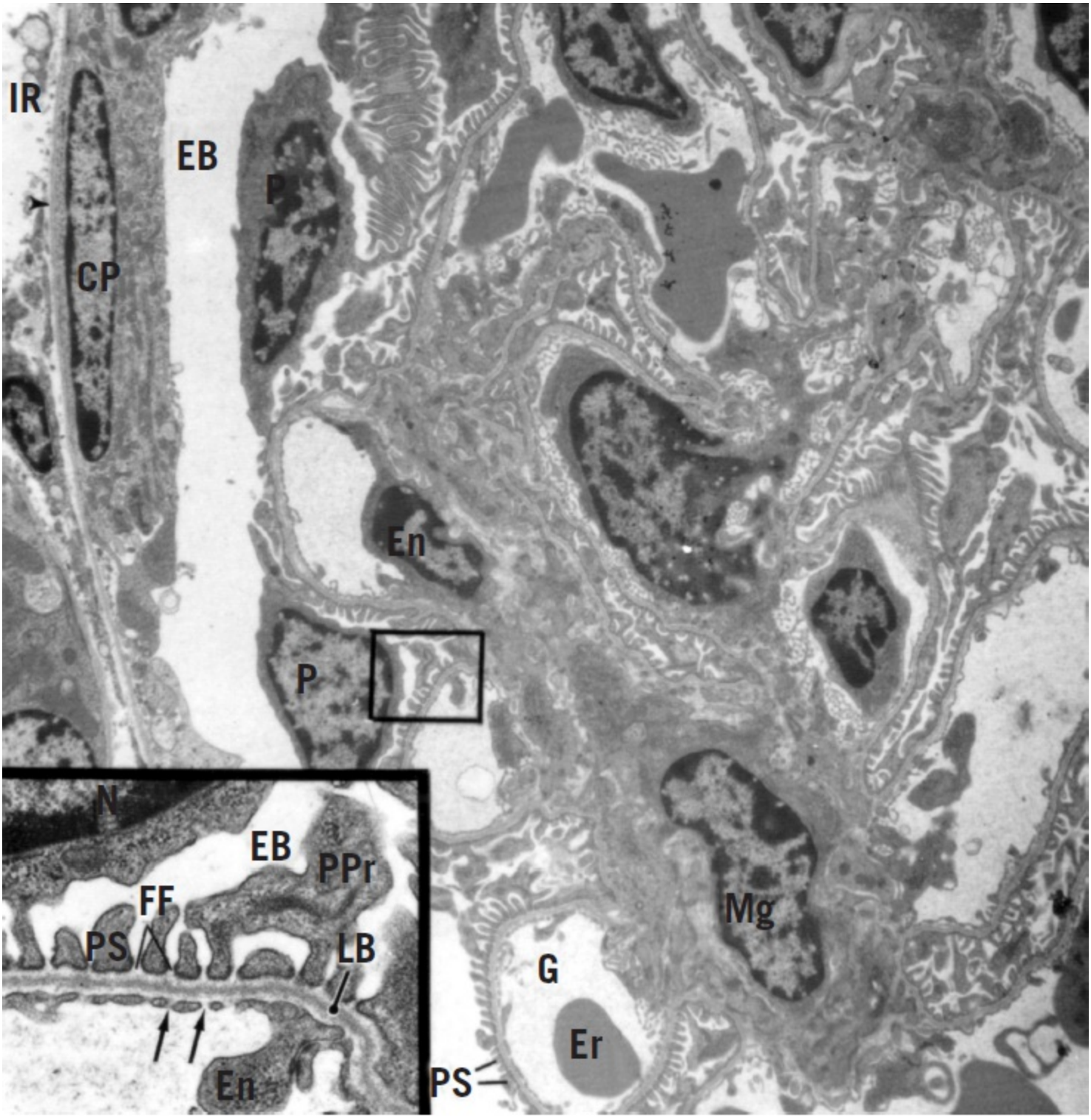


Figura 1 **Córtex renal. Corpúsculo renal. Camundongo. Microscopia eletrônica. 3.780x.**

Vários componentes do corpúsculo renal são apresentados nesta micrografia eletrônica. A lâmina basal (*ponta de seta*) separa o epitélio simples pavimentoso da **camada parietal** (CP) da cápsula de Bowman do **interstício renal** (IR). É possível observar o **espaço de Bowman** (EB), um **podócito** (P), assim como os capilares **glomerulares** (G) e os **prolongamentos de podócitos** (PP) circundantes. As **células mesangiais** (Mg) ocupam o espaço entre os capilares. Vários **eritrócitos** (Er) e **células endoteliais** (En) também estão evidentes. *Detalhe*. **Podócito e capilar glomerular. Camundongo. Microscopia eletrônica**. 6.300**x**. Esta imagem é uma ampliação da *área em destaque*. Observe parte de um podócito com seu **núcleo** (N), **prolongamento principal** (PPr) e **prolongamentos**

secundários (PS). Os pedículos repousam sobre uma **lâmina basal** (LB), que é composta de uma lâmina rara externa, lâmina densa e lâmina rara interna. O **revestimento endotelial** (En) dos capilares glomerulares é fenestrado (*setas*). Os espaços entre os pedículos são **fendas de filtração** (FF) que delimitam o **espaço de Bowman** (EB).

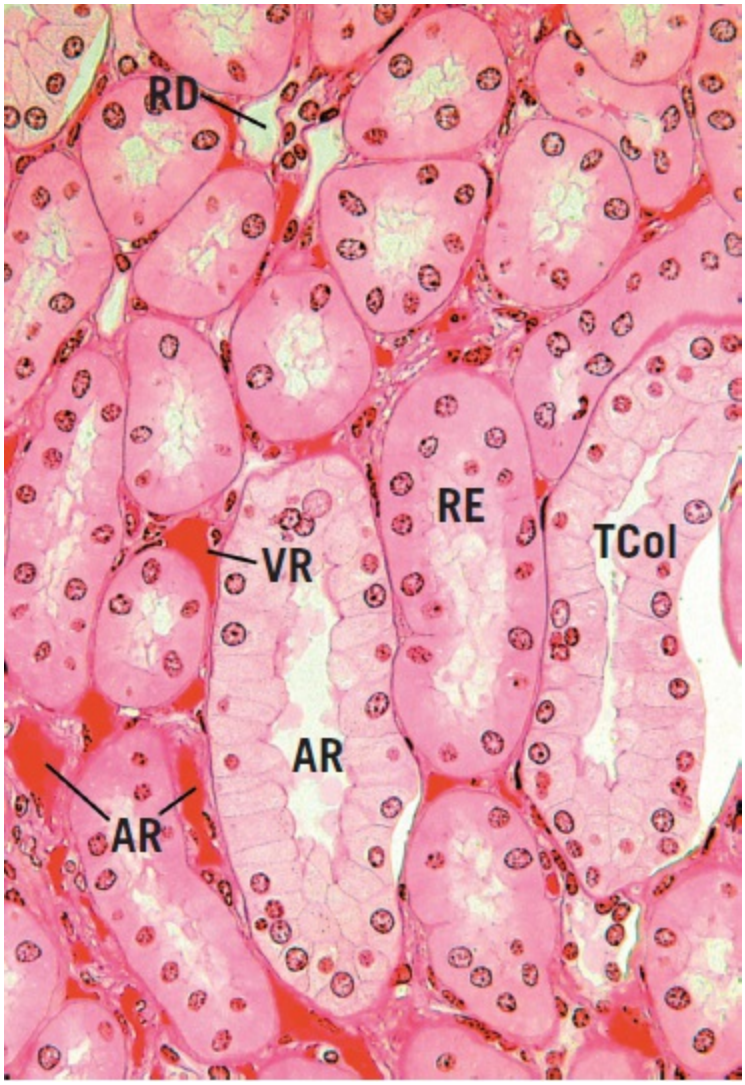


Figura 1 Rim. Medula. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

Esta fotomicrografia da medula renal demonstra as várias estruturas tubulares e vasculares. Os componentes do tecido conjuntivo entre os túbulos e vasos são muito esparsos e constituídos principalmente de fibroblastos, macrófagos e fibras. Os elementos tubulares em maior evidência são os **túbulos coletores** (TCol), identificados pela existência de limites laterais evidentes das suas células cuboides altas. Além disso, notam-se os **ramos espessos** (RE) da **alça de Henle** e os **ramos delgados** (RD) da **alça de Henle**. Muitos elementos vasculares são observados – são os vasos retos, cujos ramos descendentes, de parede mais espessa, são as **arteríolas retas** (AR), e os ramos ascendentes, de parede mais fina, são as **vênulas retas** (VR).

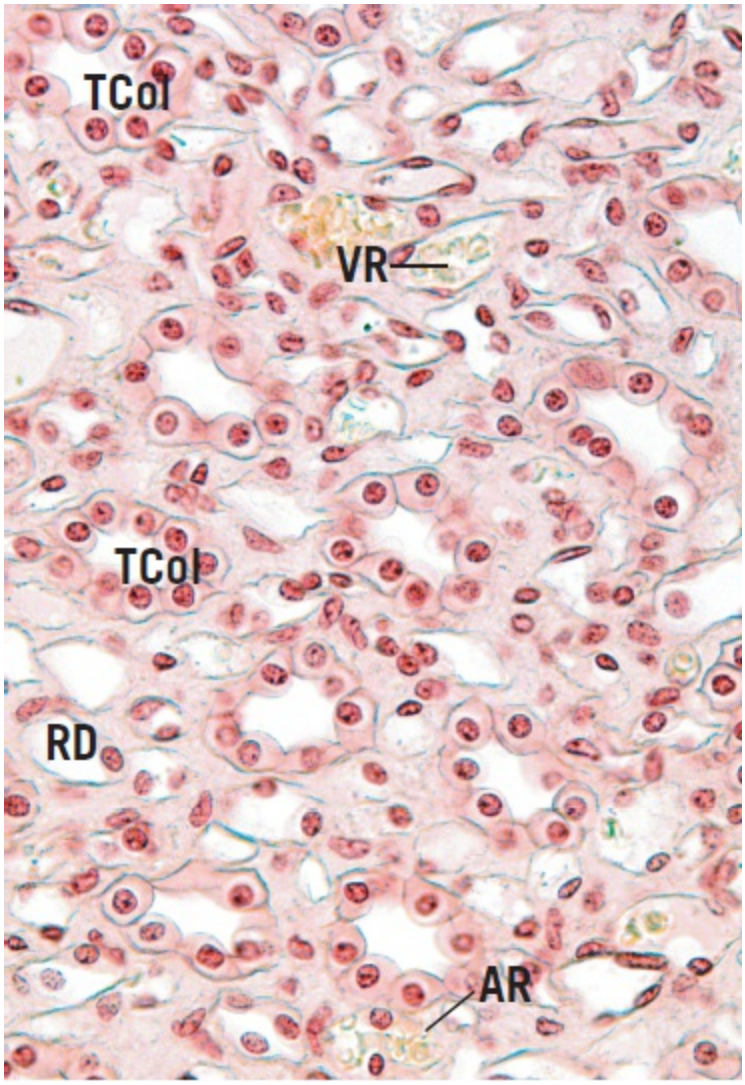


Figura 2 **Rim. Papila. Secção transversal. Humano. Secção de parafina. 270x.**

Os elementos tubulares mais evidentes da papila renal são os **túbulos coletores** (TCol) com suas células cuboides, cujos limites laterais são geralmente evidentes. As numerosas estruturas de parede fina são os **ramos delgados** (RD) da **alça de Henle**, assim como a **arteríolas retas** (AR) e as **vênulas retas** (VR), que podem ser identificadas por sangue no seu lúmen. O escasso tecido conjuntivo pode ser diferenciado no interstício entre os túbulos.

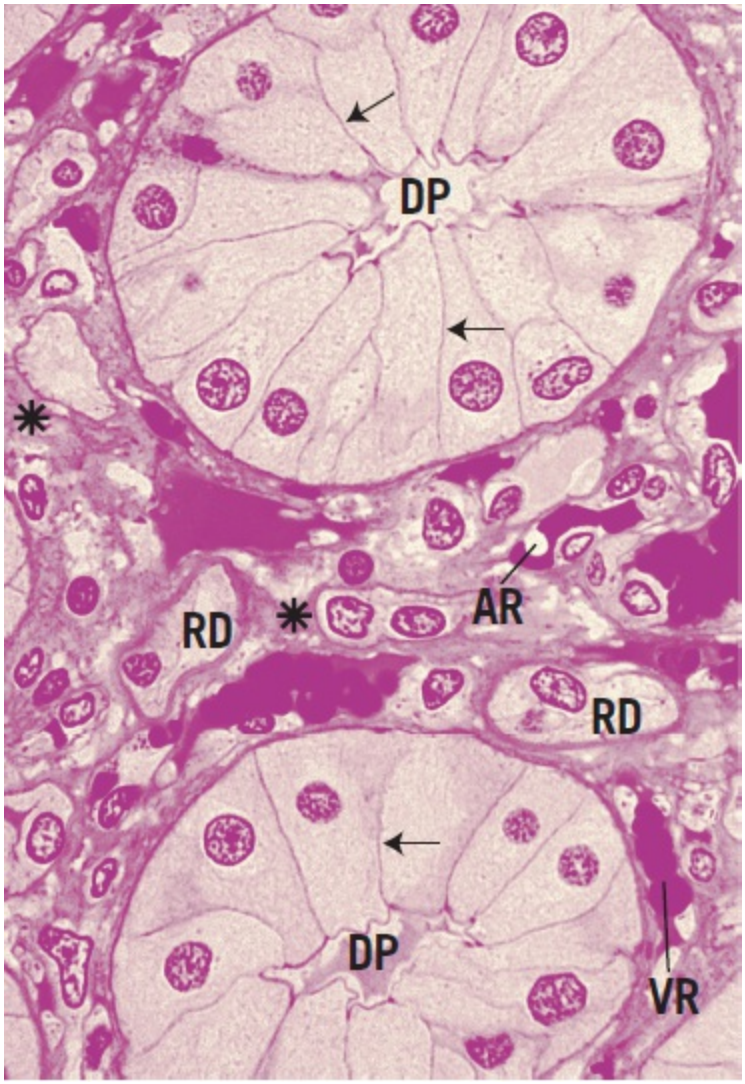


Figura 3 **Rim. Papila. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.**

Na região mais profunda da medula, os túbulos coletores se unem formando estruturas mais calibrosas. Os maiores desses ductos são chamados **ductos papilares** (DP) ou ductos de Bellini, que podem ser identificados pelas suas células altas, colunares, pálidas e seus limites laterais facilmente identificados (*setas*). Esses ductos se abrem nos ápices das papilas renais, nas regiões chamadas áreas crivosas. **Ramos delgados** (RD) da **alça de Henle** estão evidentes. Nessa região, essas estruturas formam as alças de Henle, cujo formato é semelhante a grampos de cabelo. Os ramos ascendentes delgados retornam para subir na medula em direção ao córtex, terminam se tornando mais espessos e formam a parte reta do túbulo distal. Observe as **arteríolas retas** (AR) e as **vênulas retas** (VR), que acompanham os ramos delgados da alça de Henle abaixo da papila renal. Alguns elementos do tecido conjuntivo estão marcados com *asteriscos*.

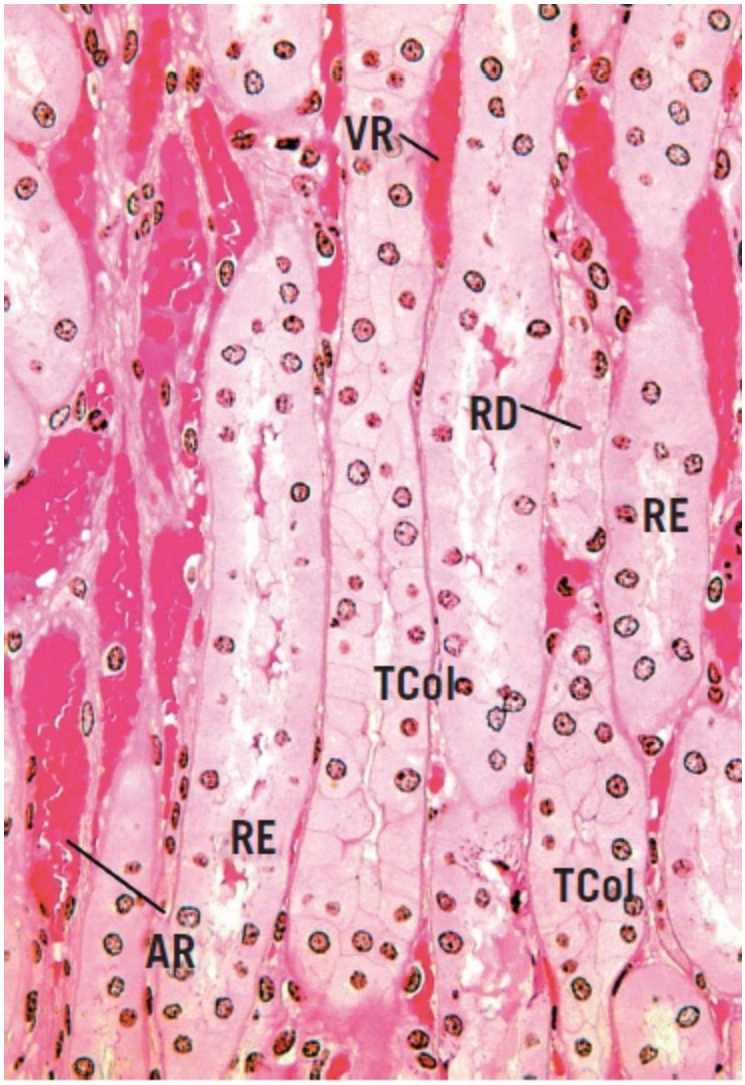
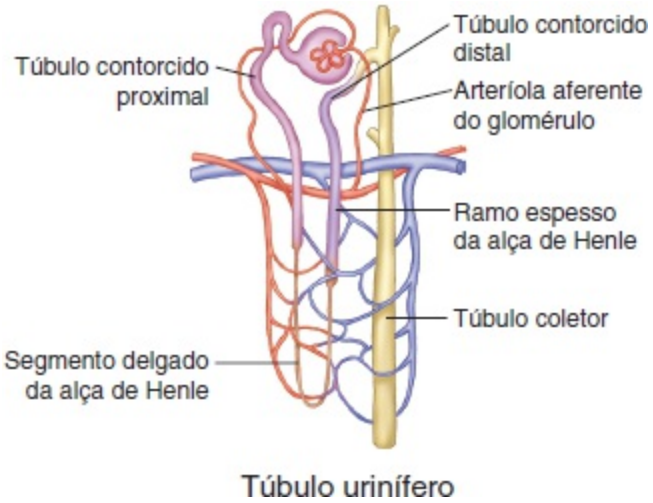


Figura 4 Rim. Medula. Secção longitudinal. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

Esta fotomicrografia é semelhante à Figura 1, com a diferença de que é uma secção longitudinal em vez de uma secção transversal. O centro da figura é ocupado por um **túbulo coletor** (TCol), identificado pelas células cuboides altas, cujos limites laterais são evidentes. O túbulo coletor é ladeado pelos **ramos espessos** (RE) da **alça de Henle**. Os vasos retos estão preenchidos com sangue e a espessura das suas paredes possibilita identificar se eles são **arteríolas retas** (AR) ou **vênulas retas** (VR). Além disso, é possível identificar um **ramo delgado** (RD) da **alça de Henle**.



Legenda

AR	Arteríola reta
DP	Ducto papilar
RD	Ramo delgado da alça de Henle
RE	Ramo espesso da alça de Henle
TCol	Túbulo coletor
VR	Vênula reta

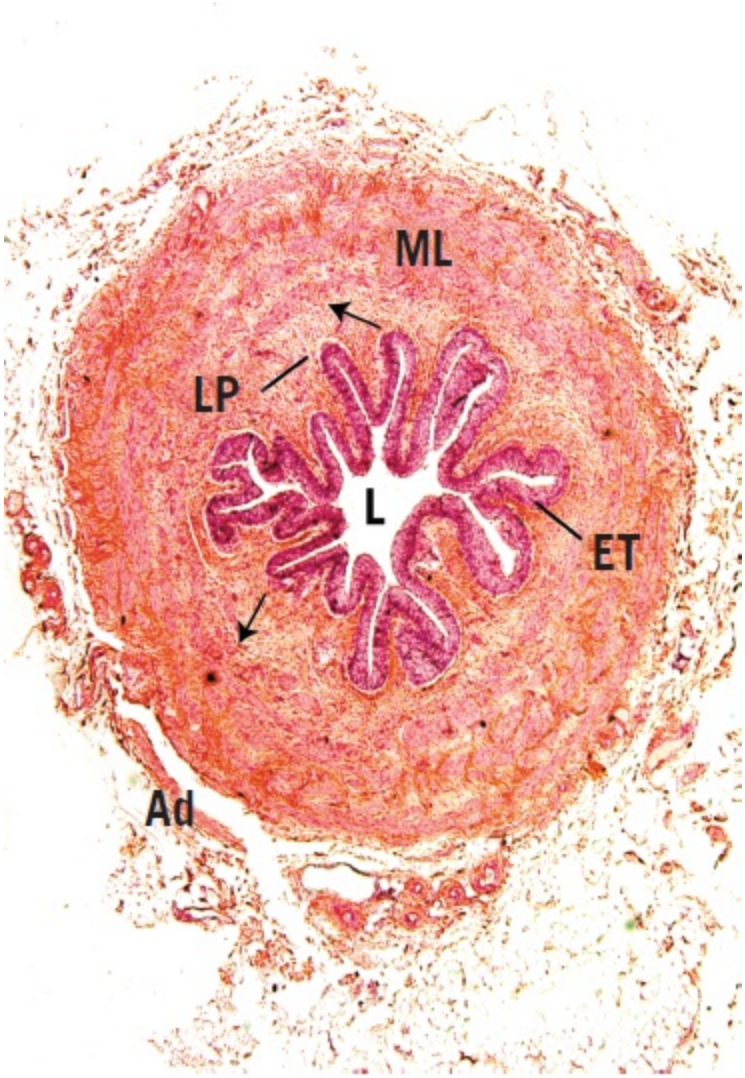


Figura 1 Ureter. Secção transversal. Humano. Secção de parafina. 14x.

Esta fotomicrografia de pequeno aumento do ureter apresenta seu **lúmen** (L) estrelado e o espesso **epitélio de transição** (ET). A interface entre a **lâmina própria** (LP) de tecido conjuntivo e a camada de **músculo liso** (ML) é indicada pelas *setas*. O músculo é circundado por uma **adventícia** (Ad) de tecido conjuntivo denso, que abriga numerosos vasos e fibras nervosas que acompanham o ureter. Dessa maneira, a parede do ureter consiste em mucosa (epitélio e lâmina própria), muscular e adventícia.

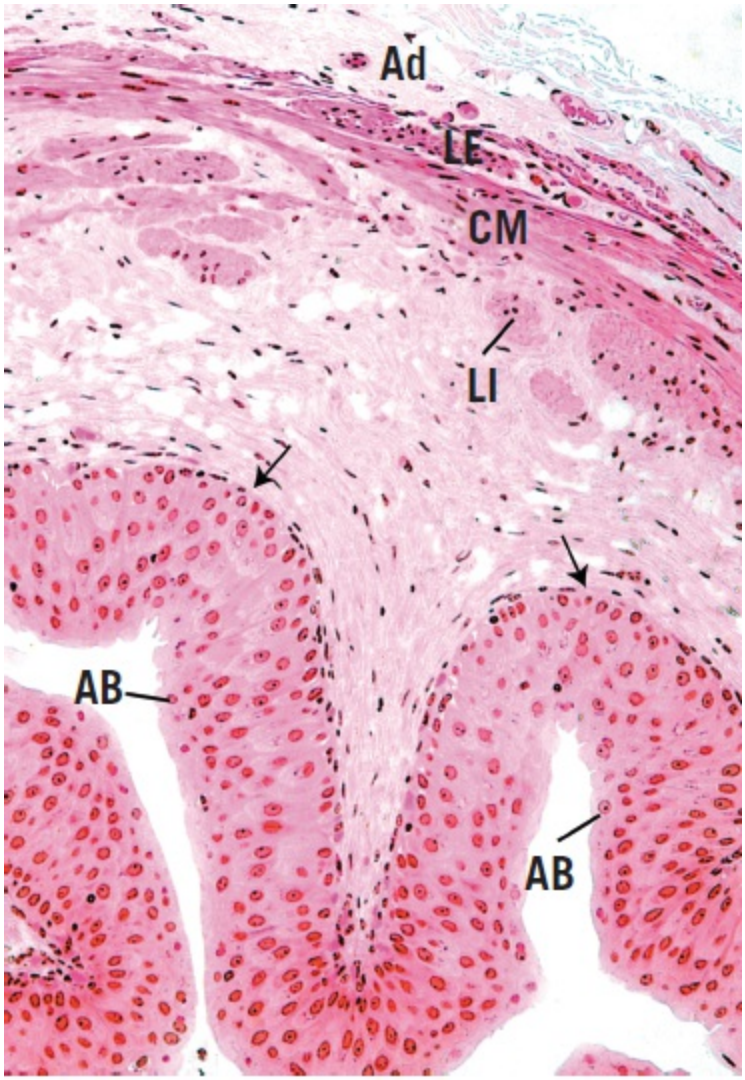


Figura 2 **Ureter. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.**

A mucosa bastante pregueada é revestida por um epitélio de transição espesso, cuja superfície livre contém **células características com formato de abóboda** (AB). A camada basal de células do epitélio está apoiada sobre uma membrana basal (*setas*), que separa o epitélio da lâmina própria. A camada muscular contém três camadas de músculo liso: **longitudinal interna** (LI), **circular média** (CM) e **longitudinal externa** (LE). Essas três camadas não estão sempre presentes – a camada longitudinal externa é encontrada apenas no terço inferior do ureter, ou seja, a porção mais próxima da bexiga. A **adventícia** (Ad) é composta de tecido conjuntivo denso que ancora o ureter na parede posterior da cavidade abdominal e em estruturas adjacentes.

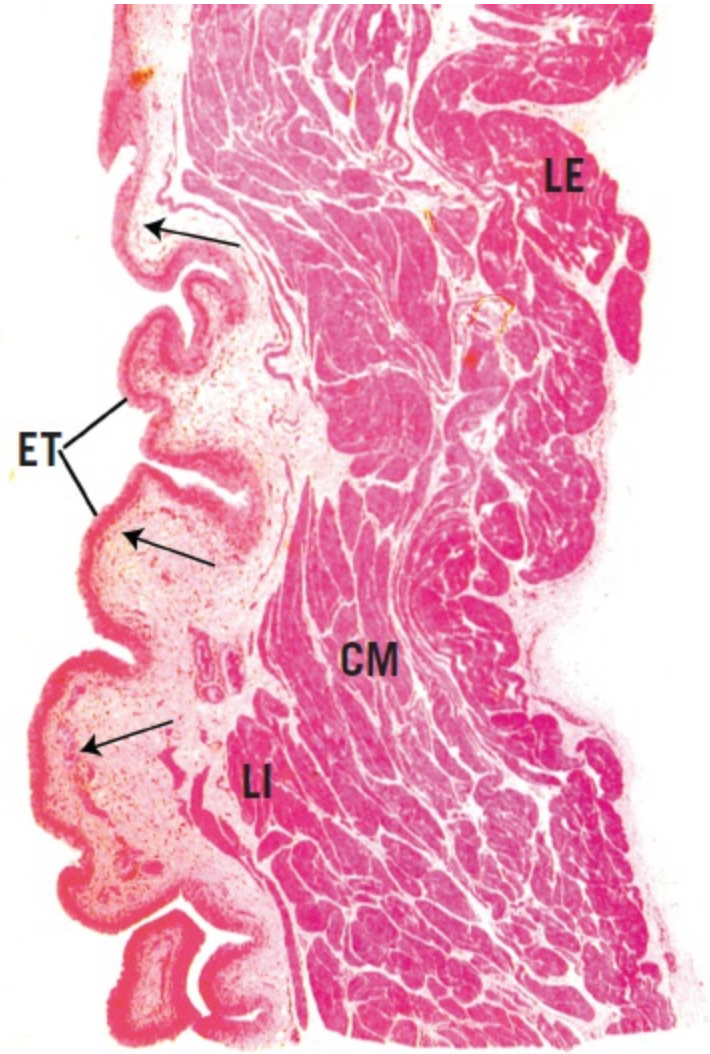


Figura 3 Bexiga. Macaco. Secção de resina plástica. 14x.

A bexiga é um órgão para armazenamento de urina. Como o volume da bexiga se altera com a quantidade de urina armazenada, sua mucosa pode apresentar ou não pregas. Este espécime é de uma bexiga vazia, não distendida; por isso, apresenta numerosas pregas (*setas*). Além disso, o **epitélio de transição** (ET) deste preparado está espesso, ao passo que, na bexiga distendida, o epitélio seria bem mais delgado. A espessa camada muscular é composta de três camadas de músculo liso: **longitudinal interna** (LI), **circular média** (CM) e **longitudinal externa** (LE). As camadas musculares são circundadas por uma adventícia composta de tecido conjuntivo frouxo – como é o caso nesta fotomicrografia – ou por uma serosa, dependendo da região da bexiga.

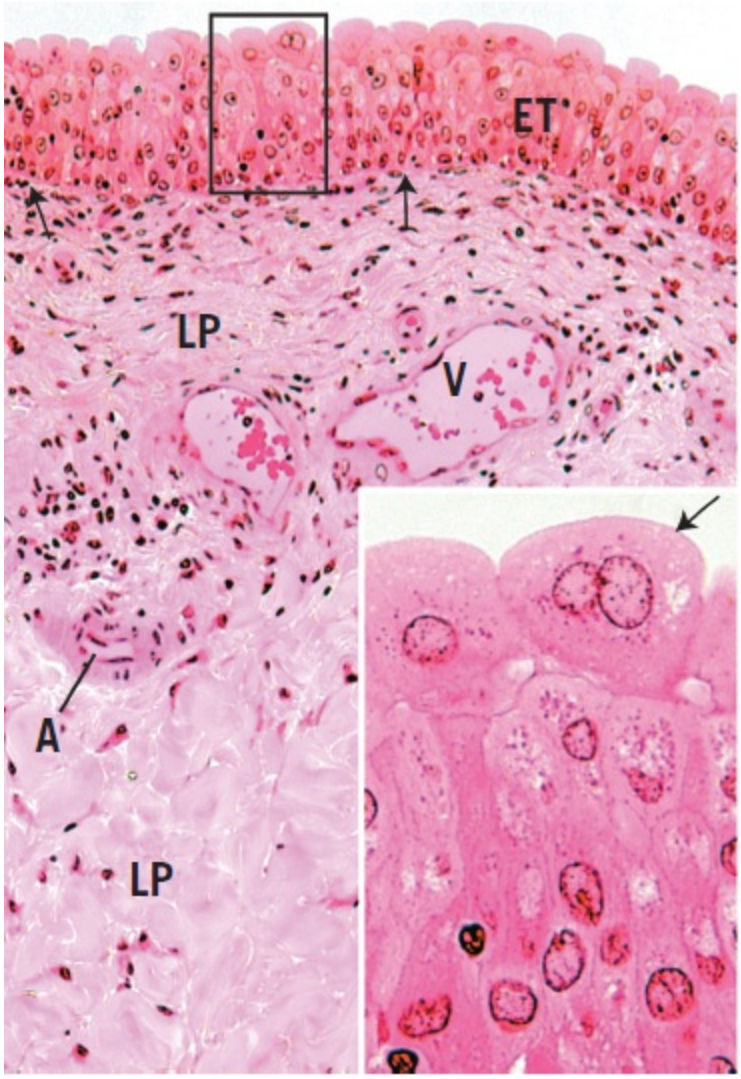


Figura 4 Bexiga. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A bexiga é revestida por **epitélio de transição** (ET), cujas típicas células superficiais com formato de abóboda são bem evidentes. Algumas dessas células são binucleadas. O epitélio é separado do tecido conjuntivo subjacente – **lâmina própria** (LP) – por uma membrana basal (*setas*). A vascularização dessa região é evidenciada pelas numerosas **vênulas** (V) e **arteríolas** (A). Esses vasos contêm ramos menores que suprem a região mais próxima ao epitélio. *Detalhe*. **Epitélio de transição. Macaco. Secção de resina plástica**. 540x. A *área em destaque* do epitélio de transição é apresentada em uma ampliação para demonstrar as grandes células em formato de abóboda (*seta*) na superfície livre do epitélio. Essas células são características da bexiga vazia. Quando esse órgão fica distendido com urina, as células em formato de abóboda se tornam achatadas e o epitélio todo fica mais delgado (passando de cinco a sete para apenas três camadas de células). Observe que algumas células podem ser binucleadas.

Legenda	
A	Arteríola
AB	Célula em abóboda
Ad	Adventícia
CM	Muscular circular média
ET	Epitélio de transição

L	Lúmen
LE	Muscular longitudinal externa
LI	Muscular longitudinal interna
LP	Lâmina própria
ML	Camada de músculo liso
V	Vênula



Resumo do capítulo

I. Rim

A. Cápsula

A **cápsula** é formada por tecido conjuntivo denso modelado com muitas fibras colágenas. Podem ser observados alguns **fibroblastos** e vasos sanguíneos.

B. Córtex

O **córtex** contém partes dos **néfrons** e dos **túbulos coletores** dispostos no **labirinto cortical** e **raios medulares**. Além disso, há também vasos sanguíneos e tecido conjuntivo (**interstício renal**).

1. Labirinto cortical

O **labirinto cortical** é composto de **corpúsculos renais** e secções transversais de **túbulos contorcidos proximais, túbulos contorcidos distais** e a região da **mácula densa** dos **túbulos distais**. Os corpúsculos renais são formados por **células mesangiais, camada parietal** (pavimentosa simples) e **camada visceral** da **cápsula de Bowman** (esta segunda camada, com células modificada para podócitos). Os corpúsculos contêm alças capilares, o **glomérulo**, assim como o **espaço de Bowman**, que recebe o ultrafiltrado glomerular. No polo vascular do glomérulo, penetram ou saem as **arteríolas aferentes** e **eferentes**, respectivamente. O **espaço de Bowman** continua com o **túbulo contorcido proximal** no **polo urinário**. O túbulo é composto de epitélio simples cuboide com uma borda em escova. Os perfis dos **túbulos contorcidos distais** existem em menor quantidade e podem ser identificados pelas células epiteliais cuboides mais pálidas que as dos proximais. A região da **mácula densa** dos túbulos distais está associada às **células justaglomerulares** (músculo liso modificado) das arteríolas glomerulares aferentes (e, às vezes, eferentes).

2. Raios medulares

Os **raios medulares** têm a aparência de tecido medular que se estende para o córtex. Eles são compostos principalmente de **túbulos coletores, parte reta dos túbulos proximais, ramos ascendentes espessos da alça de Henle** e vasos sanguíneos.

C. Medula

A **medula** é composta de **pirâmides renais**, que são delimitadas por **colunas corticais**. As pirâmides renais consistem em: (1) túbulos **coletores**, cujo epitélio simples cuboide apresenta limites laterais definidos; (2) **ramos descendentes espessos da alça de Henle**, cujas células lembram as células dos túbulos proximais; (3) **ramos delgados da alça de Henle**, que lembram capilares, mas sem sangue e (4) **ramos ascendentes espessos da alça de Henle**, cujas células são semelhantes às dos túbulos distais. Além disso, também há numerosos vasos sanguíneos, **vasos retos**, assim como escasso tecido conjuntivo, o **interstício renal**. Os ápices das pirâmides renais são as **papilas renais**, cujas pontas perfuradas são as **áreas crivosas**, em que grandes **ductos coletores (de Bellini)** se abrem para liberar a urina para os **cálices menores**.

D. Pelve

A **pelve renal** recebe a urina dos **cálices menores** e **maiores** e constitui o início do principal ducto excretor do rim. Todos esses componentes são revestidos por **epitélio de transição**. O tecido conjuntivo subepitelial é frouxo e faz limite com a **camada muscular**, composta de **camadas longitudinais internas** e **circulares externas** de **músculo liso**. Uma **camada adventícia** de tecido conjuntivo frouxo circunda a muscular.

II. Vias urinárias extrarrenais

A. Ureter

O **ureter** tem um lúmen estrelado revestido por **epitélio de transição**. A **lâmina própria** é composta de **tecido conjuntivo fibroelástico**. A **camada muscular** é formada por **camadas longitudinais internas** e **circulares externas** de **músculo liso**, e a sua porção mais próxima da bexiga apresenta uma **terceira camada mais externa de músculo liso**. A muscular é envolvida por uma **adventícia** fibroelástica.

B. Bexiga

A **bexiga** se assemelha ao ureter, com a diferença de que é uma estrutura muito maior e seu lúmen não é estrelado, embora a mucosa da bexiga vazia possa apresentar pregas. A **lâmina própria** é fibroelástica e pode conter **glândulas mucosas** junto ao orifício interno da uretra. A **muscular** é composta de três camadas não muito definidas de músculo liso: **longitudinal interna, circular média** e **longitudinal externa**. O revestimento circular de músculo forma o **esfíncter interno** no colo da bexiga. Uma **camada adventícia** ou **serosa** circunda a bexiga, dependendo da região do órgão. A uretra masculina está descrita no Capítulo 18, *Sistema Reprodutor Masculino*.

17



Sistema Reprodutor Feminino

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 17.1 Sistema reprodutor feminino
Ilustração 17.2 Placenta e ciclo hormonal

Tabelas

Tabela 17.1 Características dos folículos ovarianos
Tabela 17.2 Fases do endométrio durante o ciclo menstrual
Tabela 17.3 Componentes da barreira placentária
Tabela 17.4 Principais hormônios e fatores produzidos pelos vários componentes da placenta

Pranchas

Prancha 17.1 Ovário
Figura 1 Ovário
Figura 2 Ovário
Figura 3 Ovário. Folículos primários
Figura 4 Ovário. Folículo secundário
Prancha 17.2 Ovário e corpo lúteo
Figura 1 Ovário. Folículo secundário
Figura 2 Ovário. *Cumulas oophorus*

Figura 3	Ovário. Corpo lúteo
Figura 4	Ovário. Corpo lúteo
Prancha 17.3	Ovário e tuba uterina
Figura 1	Ovário. Corpo lúteo
Figura 2	Ovário. Corpo *albicans*
Figura 3	Tuba uterina. Secção transversal
Figura 4	Tuba uterina. Secção transversal
Prancha 17.4	Tuba uterina, microscopias óptica e eletrônica
Figura 1	Tuba uterina. Secção transversal
Figura 2	Tuba uterina. Secção transversal
Figura 3	Tuba uterina. Epitélio
Prancha 17.5	Útero
Figura 1	Útero. Fase folicular
Figura 2	Útero. Fase folicular
Figura 3	Útero. Fase luteal
Figura 4	Útero. Fase luteal inicial
Prancha 17.6	Útero
Figura 1	Útero. Fase luteal média
Figura 2	Útero. Fase luteal avançada
Figura 3	Útero. Fase menstrual
Figura 4	Útero. Fase menstrual
Prancha 17.7	Placenta e vagina
Figura 1	Placenta. Humano
Figura 2	Placenta. Humano
Figura 3	Vagina. Secção longitudinal
Figura 4	Vagina. Secção longitudinal
Prancha 17.8	Glândula mamária
Figura 1	Glândula mamária, em repouso. Humano
Figura 2	Glândula mamária, em lactação. Humano
Figura 3	Glândula mamária, em lactação. Humano
Figura 4	Glândula mamária. Mamilo. Humano

O sistema reprodutor feminino (ver Ilustração 17.1) é constituído de ovários, ductos genitais, genitália externa e glândulas mamárias, embora, a rigor, tais glândulas não sejam consideradas órgãos genitais. O sistema reprodutor atua na propagação da espécie e está sob controle de um conjunto complexo de fatores hormonais, neurológicos e, pelo menos no humano, psicológicos.

Ovário

Cada **ovário** é uma pequena estrutura em formato de amêndoa, cuja espessa cápsula de tecido conjuntivo, a **túnica albugínea**, é revestida por **epitélio simples pavimentoso ou cuboide**, chamado **epitélio germinativo**. O ovário é dividido em **córtex**, rico em folículos ovarianos, e **medula**, um estroma de tecido conjuntivo muito vascularizado.

- O **córtex**, localizado logo abaixo da túnica albugínea, abriga células germinativas femininas, denominadas **oócitos primários**. Cada um desses oócitos é circundado por uma camada de células epiteliais, chamadas **células foliculares** (cuja origem é controversa), e essas duas estruturas juntas constituem um **folículo ovariano**. As **oogônias** (células germinativas femininas) entram em meiose durante a vida fetal, mas param na prófase da meiose I sob forma de **oócitos primários** e assim permanecem até eventualmente iniciarem seu crescimento (ver mais adiante). Sob a influência inicial de fatores locais e, posteriormente, do **hormônio foliculoestimulante (FSH)**, os folículos crescem, modificam-se e amadurecem. No córtex, há também estroma ovariano, um tecido conjuntivo frouxo, que envolve os folículos. Ele contém células denominadas intersticiais, secretoras de hormônios ovarianos e, de certa maneira, equivalentes às células intersticiais existentes no testículo
- A **medula** é um estroma constituído de tecido conjuntivo frouxo muito vascularizado e rico em fibroblastos.

Folículos ovarianos

Cada **folículo ovariano** passa por vários estágios de crescimento e amadurecimento. A etapa inicial é a do folículo primordial, um folículo quiescente que está "hibernando" desde a vida fetal. Esses folículos, posteriormente, podem passar por várias fases, denominando-se então **folículos em crescimento**, que apresentam quatro estágios: primário unilaminar, primário multilaminar, secundário e, finalmente, o folículo de Graaf (folículo maduro) (ver Tabela 17.1).

O **folículo primordial** é constituído de um **oócito primário**, circundado por uma camada única de células foliculares achatadas.

Após o início do desenvolvimento folicular, as células foliculares se tornam cúbicas e o folículo é chamado de **folículo primário unilaminar**.

Os **folículos primários multilaminares** são formados por um oócito primário circundado por várias camadas de células foliculares. A partir desse estágio, essas células também são chamadas de

células granulosas (ou **células da granulosa**) e esse conjunto de células é denominado **camada granulosa**.

Uma **zona pelúcida**, lâmina acelular composta de pelo menos três glicoproteínas, ZP_1, ZP_2 e ZP_3, que começa a se tornar evidente entre as células foliculares e o oócito primário.

Delgados prolongamentos das células foliculares adjacentes à zona pelúcida, assim como microvilosidades do oócito primário, penetram na zona pelúcida e podem formar **junções comunicantes** entre si.

Tabela 17.1 • Características dos folículos ovarianos.

Estágio do folículo	Diâmetro aproximado do oócito	Células foliculares	Dependência hormonal	Tecas foliculares
Primordial	25 µm	Única camada, pavimentosas	Fatores locais	Não existentes
Primário unilaminar	100 a 120 µm	Única camada, cúbicas	Fatores locais	Não existentes
Primário multilaminar	150 µm	Várias camadas, cúbicas	Fatores locais	Existentes
Secundário ou antral	200 µm	Várias camadas, cúbicas, constituem a camada granulosa; fluido folicular nos espaços extracelulares; início da formação do antro folicular	Hormônio foliculoestimulante (FSH)	Existentes
De Graaf	Maior que 200 µm	Camada granulosa, ***cumulus oophorus, corona radiata,*** grande antro preenchido com líquido folicular	FSH; LH (hormônio luteinizante) desencadeia a ovulação	Existentes

O estroma de tecido conjuntivo se concentra ao redor das células foliculares, mas separa-se delas por uma membrana basal. Essa camada condensada de tecido conjuntivo é chamada **teca folicular** e se desenvolve em duas subcamadas: a **teca interna** adjacente à membrana basal e muito celularizada; e a **teca externa** circundando a teca interna e formada principalmente por fibroblastos e fibras colágenas.

Com o crescimento do folículo, há acúmulo de fluido folicular nos espaços intercelulares das **células foliculares**. Esses espaços se fundem, originando um espaço único, denominado **antro folicular;** nesse ponto, o folículo é denominado **folículo secundário** ou **folículo antral**. Ele apresenta uma **zona pelúcida** desenvolvida, assim como uma membrana basal entre as células foliculares e a **teca interna**.

À medida que o desenvolvimento progride, é alcançado o último estágio, chamado **folículo de Graaf** (ou **folículo maduro**). Essa grande estrutura é caracterizada por grande antro folicular contendo líquido folicular. A parede do antro é a **camada granulosa** formada pelas **células**

granulosas (derivadas das células foliculares existentes nos estágios iniciais).

O ***cumulus oophorus*** faz saliência no antro, sustentando o oócito primário, a zona pelúcida e a ***corona radiata***.

A camada granulosa é separada da teca interna por uma membrana basal; a teca externa se funde de maneira quase imperceptível com o estroma ovariano que circunda o folículo.

Em geral, em cada ciclo menstrual, apenas um folículo, conhecido como **folículo dominante**, chega até o estágio de folículo de Graaf. Esse folículo se rompe principalmente devido à atividade do **hormônio luteinizante (LH)**, liberando o oócito com as células foliculares que o acompanham.

Regulação do desenvolvimento folicular e da ovulação

O desenvolvimento inicial de folículo primordial para o estágio de folículo secundário depende de fatores locais. O desenvolvimento posterior depende dos **hormônios de liberação de gonadotropina (GnRH)** do hipotálamo, que ativam as células gonadotróficas da adeno-hipófise para liberar o **hormônio foliculoestimulante (FSH)** e o **hormônio luteinizante (LH)**.

- O **FSH**, além de induzir os folículos secundários a crescerem até folículos de Graaf, faz com que as células da **teca interna** secretem **andrógenos**. Além disso, o FSH estimula as **células granulosas** a desenvolverem **receptores de LH**. Tais células produzem enzimas necessárias para converter andrógenos em **estrógenos** e secretar **inibina, activina** e **foliculostatina**. Esses hormônios contribuem para a regulação da retroalimentação que controla a liberação de FSH. Quando o estrógeno circulante alcança determinado nível, ele provoca um **pico de liberação de LH**
- O pico de **LH** induz a continuação da meiose I no oócito primário e o início da meiose II no oócito que passou a ser denominado **oócito secundário**. Além disso, o LH desencadeia a **ovulação**. É provável que p**rostaglandinas** produzidas localmente estimulem as células contráteis da teca externa a sofrerem contração, auxiliando na ovulação.

O LH induz a formação do **corpo lúteo** pela transformação da camada granulosa e da teca interna. Isso ocorre após as células granulosas responderem ao FSH para produzir os **receptores de LH**.

Corpo lúteo e corpo albicans

Após o folículo de Graaf perder seu oócito pela ovulação, ele se transformará no **corpo lúteo**, processo que envolve:

- A degradação da membrana basal existente entre a teca interna e a camada granulosa
- O colapso do folículo de Graaf e o aparecimento de pregas no seu interior
- A reabsorção do sangue extravasado pelo descolamento do ovócito e sua substituição por tecido conjuntivo
- A transformação das células da teca interna em **células teca-luteínicas**

- A transformação das células granulosas em **células granuloso-luteínicas**.

A transformação do folículo em corpo lúteo ocorre em virtude de fatores locais como IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina-1), IGF-II, assim como os hormônios LH e prolactina.

O **corpo lúteo** é uma estrutura glandular de coloração amarelada; secreta **progesterona**, um hormônio que suprime a liberação de LH ao inibir o GnRH, e estimula o crescimento do **endométrio** e a secreção de suas glândulas.

Além disso, **estrógeno** (inibidor de FSH) e **relaxina** (que torna a fibrocartilagem da sínfise púbica mais flexível) também são liberados pelo corpo lúteo.

Caso não ocorra gravidez, o corpo lúteo se **atrofia**, um processo chamado **luteólise. A queda dos níveis circulantes** de estrógeno e progesterona possibilitará, novamente, a liberação FSH e LH pela adeno-hipófise. Neste caso, o corpo lúteo é conhecido como **corpo lúteo de menstruação** e se degenera e forma um **corpo *albicans***.

Caso ocorra gravidez, os **sinciciotrofoblastos** da placenta que se desenvolve no jovem embrião liberam **gonadotropina coriônica humana (hCG)**, um hormônio que manterá a placenta em funcionamento até o segundo trimestre de gestação.

Posteriormente, as células placentárias secretam ainda várias outras substâncias, tais como **mamotropina coriônica humana** (facilita a produção de leite e o crescimento), **tirotropina, corticotropina, relaxina** e **estrógeno**.

Alguns meses após o início da gravidez, quando a placenta estiver bem estabelecida, o corpo lúteo, chamado **corpo lúteo de gestação**, não é mais necessário; ele sofre luteólise para formar o **corpo *albicans* de gestação**.

Ductos genitais

Tuba uterina

As **tubas uterinas** são curtos tubos musculares que vão da proximidade do ovário até o lúmen uterino (ver Ilustração 17.1); são subdivididas em quatro regiões:

- **Infundíbulo**, cujas **fímbrias** se aproximam do ovário
- **Ampola**
- **Istmo**
- **Porção intramural**, que atravessa a parede do útero.

A mucosa do tuba uterina, composta de um epitélio simples colunar e uma lâmina própria, é muito pregueada no infundíbulo e na ampola, mas as pregas são reduzidas no istmo e na região intramural. O epitélio simples colunar é formado por dois tipos de células:

- **Colunar ciliada**, cujos cílios batem no sentido do útero para transportar o ovo não fertilizado ou o

zigoto (o ovo fertilizado) para o útero

- **Células secretoras não ciliadas**, também colunares; sua região apical é dilatada e abriga o produto secretado que essas células liberam:
  - **Fatores de capacitação** dos espermatozoides
  - **Fluido rico em nutrientes** que alimenta os espermatozoides e o ovo fertilizado durante seu transporte até o útero.

A mucosa é circundada por um espesso revestimento de músculo liso composto de camadas circulares internas e longitudinais externas pouco definidas, que, por meio de peristaltismo, contribui com o movimento ciliar para impulsionar o ovo fertilizado para o útero. O revestimento muscular do tuba uterina é em grande parte coberto por uma serosa, enquanto sua porção intramural está incrustada no útero e é circundada por tecido conjuntivo uterino.

Útero

O **útero**, uma víscera em formato de pera, é dividido em **fundo, corpo** e **colo**. Esse órgão abriga e dá suporte ao embrião e ao feto em desenvolvimento durante a gravidez.

Fundo e corpo do útero

O útero é coberto por uma serosa e/ou adventícia, apresenta uma camada muscular espessa (chamada **miométrio**) e uma camada mucosa (chamada **endométrio**).

O endométrio é constituído de um epitélio simples cuboide a colunar e de uma lâmina própria com glândulas secretoras. O endométrio tem uma **camada funcional** superficial e uma **camada basal** profunda, cada qual com seu suprimento vascular próprio.

- A **camada basal**, que permanece quase intacta durante a menstruação, é alimentada por **artérias curtas e retas**. Nessa camada estão localizadas as porções mais profundas das **glândulas uterinas**
- A **camada funcional**, alimentada pelas **artérias espirais** (ou **espiraladas**), sofre alterações cíclicas moduladas por hormônios durante o ciclo menstrual de uma mulher entre a pós-puberdade e a pré-menopausa.

As três fases do endométrio durante o ciclo menstrual são: proliferativa, secretora e menstrual (ver Tabela 17.2).

Na **fase folicular (proliferativa** ou **estrogênica**), a superfície livre do endométrio é reepitelizada, e as glândulas, os elementos do tecido conjuntivo e o suprimento vascular do endométrio são restabelecidos.

O **FSH** induz a **fase proliferativa**, o aumento de espessura do endométrio e a renovação do tecido conjuntivo, estruturas glandulares e vasos sanguíneos (**artérias espiraladas**) após o ciclo menstrual.

Na **fase luteal (secretora** ou **progestacional**), que ocorre pouco tempo após a ovulação, as

glândulas crescem e ficam tortuosas; seu lúmen fica cheio de secreção. Além disso, as artérias espiraladas ficam mais enroladas e os fibroblastos do estroma acumulam glicogênio e gordura.

O **LH** induz a **fase secretora**, caracterizada por maior espessamento do endométrio, enrolamento das glândulas endometriais, acúmulo de secreção nas glândulas e maior enrolamento das **artérias espirais**.

A **fase menstrual**, durante a qual a camada funcional do endométrio é descamada, resulta no fluxo menstrual; enquanto a camada basal permanece relativamente inalterada.

Os níveis reduzidos de LH e de progesterona são responsáveis pela **fase menstrual**, que se inicia com a **vasoconstrição** prolongada e intermitente das artérias espirais, com subsequente necrose das paredes dos vasos, assim como do tecido endometrial da camada funcional. Deve-se observar que a camada basal quase não é afetada, visto que ela é alimentada pelas artérias retas.

Durante o relaxamento (entre os eventos de vasoconstrição), as artérias espiraladas se rompem, resultando em **hemorragia**. O sangue extravasado desaloja a camada funcional necrosada, a qual é expulsa, restando apenas a camada basal do endométrio como revestimento da superfície da cavidade uterina.

Durante a gravidez, as células musculares lisas do **miométrio** sofrem **hipertrofia** e **hiperplasia** induzidas por estrógeno, aumentando a espessura da parede muscular do útero. As células do músculo liso aumentam de 50 μm de comprimento no útero não gravídico para 500 mm no útero gravídico. Essas células do músculo liso adquirem **junções comunicantes** que facilitam a coordenação de suas contrações.

Tabela 17.2 • Fases do endométrio durante o ciclo menstrual.

Fases do ciclo	Duração média (d)	Hormônio envolvido	Características do endométrio
Menstrual	3 a 4	Níveis reduzidos de estrógenos e progesterona	As artérias espiraladas são ocluídas, resultando em necrose e descamação da camada funcional do endométrio; as células epiteliais na base das glândulas uterinas (localizadas na camada basal do endométrio) iniciam a reepitelização do endométrio
Proliferativa, folicular ou estrogênica	10	Níveis sanguíneos crescentes de hormônio foliculoestimulante (FSH) e de estrógenos; os níveis sanguíneos de estrógeno, FSH e hormônio luteinizante (LH) têm pico no término da fase proliferativa	A superfície desnudada do endométrio se torna reepitelizada; a camada funcional se torna mais espessa (cerca de 3 mm) e suas artérias espiraladas crescem e começam a se enrolar; as glândulas uterinas são retas e começam a secretar
Secretora, luteal ou progestacional	14	Os níveis de estrógeno aumentam no sangue e os níveis de progesterona no sangue alcançam seu pico; os níveis de FSH e LH no sangue diminuem	As artérias espirais e as glândulas uterinas da camada funcional se tornam muito espiraladas; a camada funcional alcança sua espessura total (cerca de 5 mm); as glândulas uterinas são preenchidas com secreção; as células do estroma iniciam a reação decidual e acumulam glicogênio e lipídios que fornecem nutrientes para o blastocisto que está se implantando no endométrio

Ocitocina e **prostaglandinas** fazem com que o músculo uterino tenha contrações rítmicas, que auxiliam na expulsão do feto durante o parto.

Após o nascimento, a falta de estrógeno é responsável pela **apoptose** de muitas das células do músculo liso, com consequente redução na espessura do miométrio.

Colo uterino

O **colo** (ou cérvice) é a região inferior do útero que se projeta na vagina. O lúmen do colo (canal cervical) é contínuo com o lúmen uterino e com o canal vaginal.

A **parede do colo** é espessa e composta de tecido conjuntivo fibroelástico denso não modelado, que abriga células musculares lisas e glândulas cervicais ramificadas. As **glândulas cervicais** produzem uma secreção serosa que lubrifica a vagina; posteriormente, essas glândulas produzem muco espesso, viscoso, que impede a entrada de espermatozoides e microrganismos no lúmen uterino.

O canal cervical é revestido por **epitélio simples colunar**, cujas células produzem secreção mucosa.

A porção do canal cervical próxima à vagina é revestida por epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado, contínuo com o epitélio vaginal.

No parto, a espessa parede do colo fica mais fina e menos rígida, devido aos efeitos do hormônio **ocitocina**.

Fertilização, implantação e a placenta

Fertilização e implantação

A união do pronúcleo haploide do espermatozoide com o pronúcleo haploide do ovo durante a **fertilização** resulta em uma célula diploide, o **zigoto**. Em geral, a fertilização ocorre na região da **ampola** do tuba uterina.

À medida que o zigoto é transportado pela tuba uterina, ele sofre divisões mitóticas (etapa chamada de **clivagem**), para formar um grupo sólido de células, chamado **mórula**. Após aproximadamente 3 dias da fertilização, a mórula entra no lúmen do útero.

Uma vez dentro do útero, as células da mórula se organizam para formar uma estrutura oca, o **blastocisto**, cuja cavidade cheia de fluido também abriga um pequeno grupo de células, a **massa celular interna (embrioblastos)** responsável pela formação do embrião.

Em torno de 5 a 6 dias após a fertilização, as células da periferia do blastocisto – as **células trofoblásticas** – proliferam e iniciam o processo de **implantação** do embrião no endométrio. A implantação está completa por volta do nono dia.

À medida que as **células trofoblásticas** proliferam, elas formam uma camada celular interna (o

citotrofoblasto) e uma camada sincicial externa (o **sinciciotrofoblasto**).

As células do trofoblasto originarão a **porção embrionária da placenta**. Em resposta à invasão do sinciciotrofoblasto, o endométrio iniciará a formação da **porção materna da placenta**.

Placenta

Durante a gravidez, o endométrio participa da formação da **placenta**, uma estrutura intensamente vascularizada que possibilita a troca de vários materiais entre os sistemas circulatórios materno e fetal (ver Ilustração 17.2). Deve-se enfatizar que a troca ocorre quase sem a mistura do sangue materno e fetal e que a placenta é derivada dos tecidos maternos e fetais. Os papéis do trofoblasto e do endométrio são:

- O sinciciotrofoblasto e o citotrofoblasto contribuem para a formação do **córion**, o precursor da **placa coriônica**, a partir do qual surgirão os vilos ou vilosidades coriônicas
- O **endométrio**, em contato com o córion, modifica-se para formar a **decídua** com suas três regiões:
    - **Decídua basal**, a porção materna ricamente vascularizada da placenta
    - **Decídua capsular**, que envolve o embrião, separando-o do lúmen uterino
    - **Decídua parietal**, o tecido endometrial no restante da parede endometrial.

Os **vilos coriônicos** são inicialmente estruturas delgadas, chamados de **vilos primários;** após serem invadidos por células mesenquimatosas, ficam mais volumosos e são chamados **vilos secundários**.

À medida que a placenta se forma, aparecem grandes espaços vasculares na decídua basal, chamados **lacunas**. Os vilos passam a ser denominados **terciários**, pois contêm capilares sanguíneos fetais no seu interior. Tais vilos se projetam para o interior das lacunas de sangue materno proveniente de arteríolas maternas e drenado por vênulas maternas.

Os vilos crescem e alguns deles entram em contato e se fundem com a decídua basal – são os **vilos de ancoragem** –, enquanto outros vilos não se ancoram na decídua – são os **vilos livres** e **vilos terminais**. Todos os vilos são banhados em sangue materno.

Os leitos capilares fetais dos vilos de ancoragem e dos vilos livres estão localizados próximo ao trofoblasto e, portanto, próximo ao sangue materno das lacunas.

O oxigênio e os nutrientes no sangue materno se difundem pela parede dos vilos para alcançar os capilares fetais. O dióxido de carbono e os resíduos no sangue fetal também se difundem pela parede dos vilos, a fim de alcançar o sangue materno nas lacunas.

A troca de gases e material ocorre pela **barreira placentária**, cujos componentes estão listados na Tabela 17.3. Além desse papel na liberação dos nutrientes e oxigênio para o feto e troca pelos resíduos deste, a placenta também fabrica hormônios e fatores necessários para a manutenção da gravidez e para o parto (ver Tabela 17.4).

Tabela 17.3 • Componentes da barreira placentária.
Células endoteliais do capilar fetal
Lâmina basal do endotélio fetal
Tecido conjuntivo do vilo secundário (até o terceiro mês)
Lâmina basal do citotrofoblasto
Citotrofoblasto (até o terceiro mês)
Sinciciotrofoblasto

Vagina

A **vagina**, uma bainha muscular de 8 a 9 cm de comprimento que se estende do colo do útero para o vestíbulo, é adaptada para a recepção do pênis, durante a cópula, e para a passagem do feto vindo do útero, durante o parto. A parede da vagina é formada por três camadas: mucosa, muscular e adventícia

- A **mucosa** consiste em epitélio estratificado pavimentoso e uma camada de tecido conjuntivo, a lâmina própria. O orifício externo da vagina é parcialmente fechado pelo **hímen**, uma membrana delgada de tecido conjuntivo, coberta por epitélio estratificado pavimentoso nos dois lados
- A **muscular** é constituída principalmente de uma camada longitudinal de músculo liso, entremeada com algumas fibras circulares
- A **adventícia** é um tecido conjuntivo denso que fixa a vagina ao tecido conjuntivo pélvico circundante.

Genitália externa

A **genitália externa**, também chamada de **vulva**, consiste em **grandes lábios, pequenos lábios, clitóris** e **glândulas vestibulares**. Essas estruturas são muito inervadas e funcionam durante o estímulo sexual e a cópula.

Glândulas mamárias

As **glândulas mamárias** são **glândulas sudoríparas** altamente modificadas. Elas são idênticas nos homens e mulheres até o início da puberdade, quando, em decorrência de estímulos hormonais, as mamas se desenvolvem nas mulheres.

A glândula mamária consiste em numerosas glândulas compostas individuais, e cada uma dessas glândulas individuais é considerada um lóbulo da glândula total. Cada lóbulo é drenado por um **ducto galactóforo**, no qual o **leite**, a secreção das glândulas, é transportado para a superfície do

mamilo.

Tabela 17.4 • Principais hormônios e fatores produzidos pelos vários componentes da placenta.

Sinciciotrofoblasto	Citotrofoblasto	Células deciduais
	Hormônio liberador de gonadotropina	
Estrógenos	Hormônio liberador de corticotropina	
Progesterona	Hormônio liberador de tirotropina	Proteínas ligantes do fator de crescimento semelhante à insulina
Gonadotropina coriônica	Hormônio liberador do hormônio de crescimento	Relaxina
Somatotropina coriônica	Inibina	Prolactina
Hormônio de crescimento placentário	Activina	Prostaglandinas
Leptina	Leptina	
	Fatores de crescimento semelhantes à insulina I e II	

A região pigmentada da pele ao redor do mamilo, chamada **aréola**, é rica em glândulas sudoríparas, sebáceas e areolares.

Vários hormônios interagem para promover o desenvolvimento das unidades secretoras da glândula mamária durante a gravidez. As células dos **ductos terminais interlobulares** proliferam para formar os **alvéolos** secretores. Os hormônios envolvidos neste processo são **progesterona, estrógeno** e a **mamotropina coriônica humana**, originada da placenta, e a **prolactina**, originada das **células acidófilas** da adeno-hipófise.

Os alvéolos e os ductos terminais interalveolares são envolvidos por **células mioepiteliais** que se contraem pela ação da ocitocina liberada na neuro-hipófise, em resposta à sucção do mamilo, resultando na expulsão do leite dos alvéolos. Esse mecanismo é chamado **reflexo de ejeção do leite**.

O **leite** é composto de água, proteínas, lipídios e lactose; contudo, nos primeiros dias após o parto, o leite secretado (chamado **colostro**) é diferente, sendo rico em vitaminas, sais minerais, **células linfoides** e proteínas, em especial a **imunoglobulina A**, fornecendo anticorpos para o recém-nascido nos primeiros meses de vida.



Considerações clínicas

Exame de Papanicolaou

O exame de Papanicolaou é realizado como parte de um procedimento ginecológico rotineiro, a fim de

examinar células esfoliadas (descamadas) do revestimento do colo uterino e vagina. A avaliação das células no esfregaço corado possibilita a identificação de condições pré-cancerosas assim como o câncer do colo uterino (câncer cervical). Recomenda-se um exame anual, pois o câncer cervical tem crescimento relativamente lento. O exame é um procedimento indicado graças ao seu bom custo-benefício, que é responsável pela detecção precoce deste tipo de câncer e por salvar vidas das mulheres afetadas.

Gonorreia

A gonorreia é uma infecção bacteriana sexualmente transmissível, causada pelo diplococo Gram-negativo *Neisseria gonorrhoeae*. Mais de um milhão de casos de gonorreia surgem anualmente nos EUA. Esta doença sexualmente transmissível é responsável pela doença inflamatória pélvica e pela salpingite aguda.

Doença inflamatória pélvica

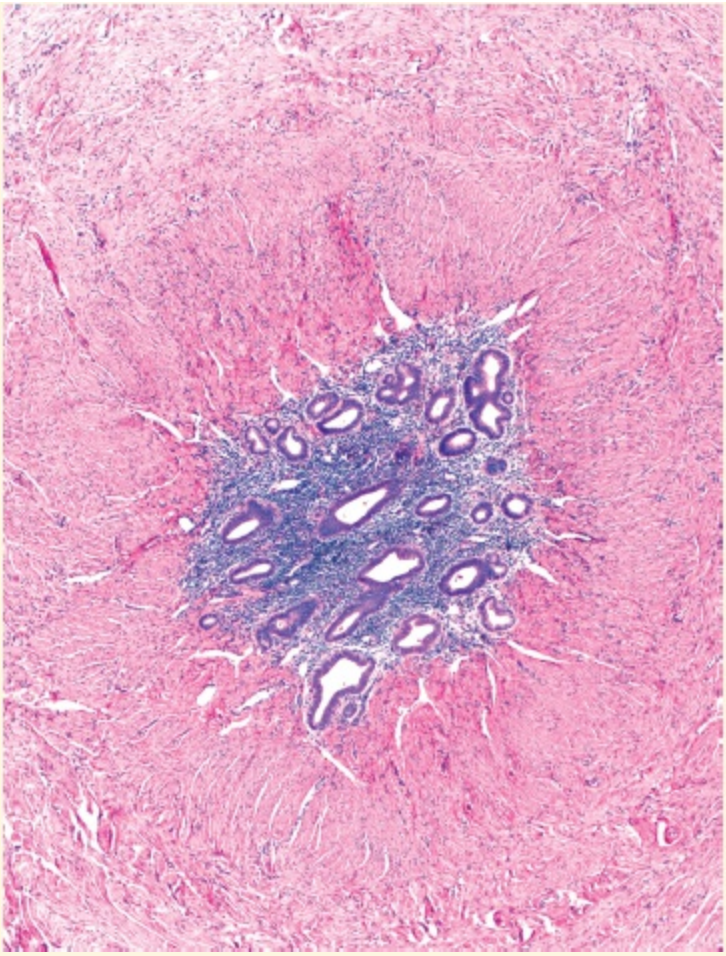
Trata-se de uma infecção do colo uterino, útero, tubas uterinas e/ou ovário e costuma ser sequela de uma infecção microbiana. As mulheres que sofrem dessa infecção exibem dor na região abdominal inferior, febre, secreção vaginal com odor desagradável e episódios de sangramento anormal.

Adenomiose

A adenomiose é uma condição comum, na qual as glândulas endometriais invadem o miométrio e provocam o aumento do útero, que ocasionalmente fica duas ou três vezes seu tamanho normal. Na maioria das mulheres, a adenomiose não provoca sintomas e é descoberta apenas no exame ginecológico. Quando ela passa a ser sintomática, isso ocorre em mulheres entre 35 e 50 anos, que podem sentir dor durante o coito e notam aumento no fluxo menstrual, assim como sangramento entre as menstruações. Embora a condição seja benigna, a histerectomia pode ser indicada quando os sintomas são graves e incontroláveis.

Endometriose

A endometriose é identificada pela existência de tecido endometrial ectópico disperso em vários locais da cavidade peritoneal; em alguns casos, os tecidos podem migrar para áreas fora do peritônio, incluindo olhos e cérebro. Sua etiologia é desconhecida. Em alguns casos, as lesões da endometriose envolvem pequenos cistos aderidos ao peritônio visceral ou parietal, isoladamente ou em pequenos grupos.



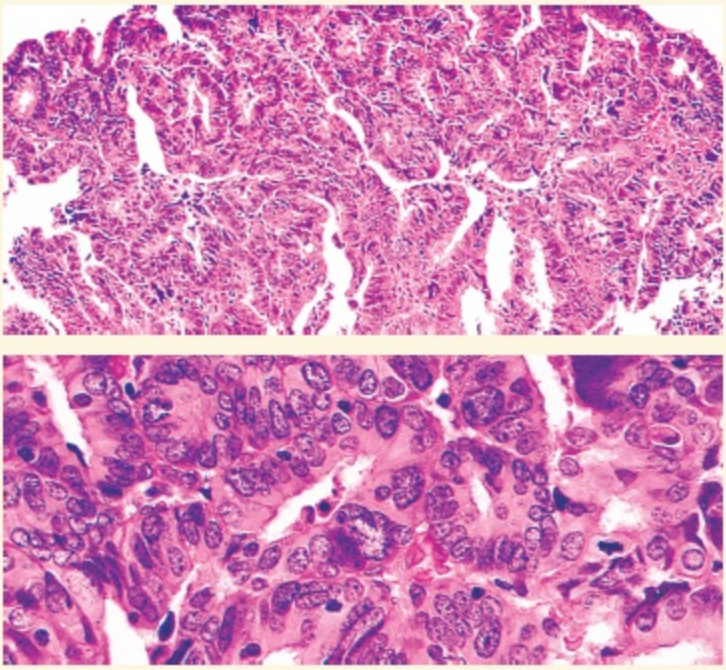
Fotomicrografia de uma tuba uterina de paciente com endometriose. Observe que glândulas e estroma uterinos ocupam o lúmen da tuba uterina. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 2377.)

Carcinoma endometrial

Trata-se de uma neoplasia do endométrio, que geralmente ocorre em mulheres após a menopausa. O tipo mais comum de câncer do endométrio é o adenocarcinoma. Como as células cancerosas não invadem o colo uterino durante os estágios iniciais, o exame de Papanicolaou não é muito eficiente para diagnosticar a doença antes de ela passar para um estágio mais avançado; o principal sinal é o sangramento uterino anormal.

Mola hidatiforme

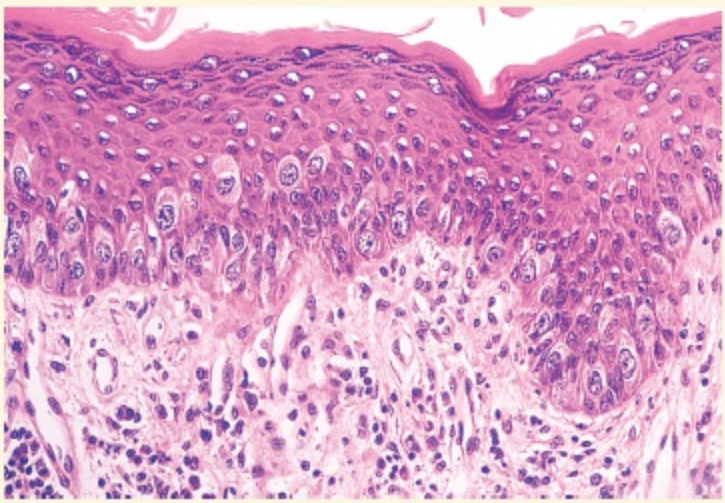
Em alguns casos, um embrião não se desenvolve normalmente e, em vez de se tornar um feto, ele forma uma massa de tecido que inicialmente imita gravidez ou, em algumas pacientes, restos de tecido placentário podem proliferar após o parto. Chamados de mola hidatiforme, esses crescimentos aumentam mais rapidamente que um feto. Quando o médico não escuta batimentos cardíacos e o abdome da paciente cresce mais que o esperado e ela reclama de vômito e fortes náuseas, deve-se suspeitar de mola hidatiforme. Isso é mais evidente em mulheres cujo sangramento vaginal tem aspecto de grumos semelhantes a uvas. Na maioria dos casos, a mola hidatiforme é reabsorvida espont aneamente; apenas em cerca de 20% dos casos, ela se torna invasiva e, em casos muito raros, ela passa a ser maligna e é denominada coriocarcinoma.



Fotomicrografia do útero de uma mulher com carcinoma do endométrio grau 1. **Superior:** observe que as glândulas uterinas estão compactadas, havendo quantidade escassa de tecido conjuntivo entre elas. **Inferior:** as células da glândula estão entremeadas com as células malignas, que apresentam atipia citológica. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 2208.)

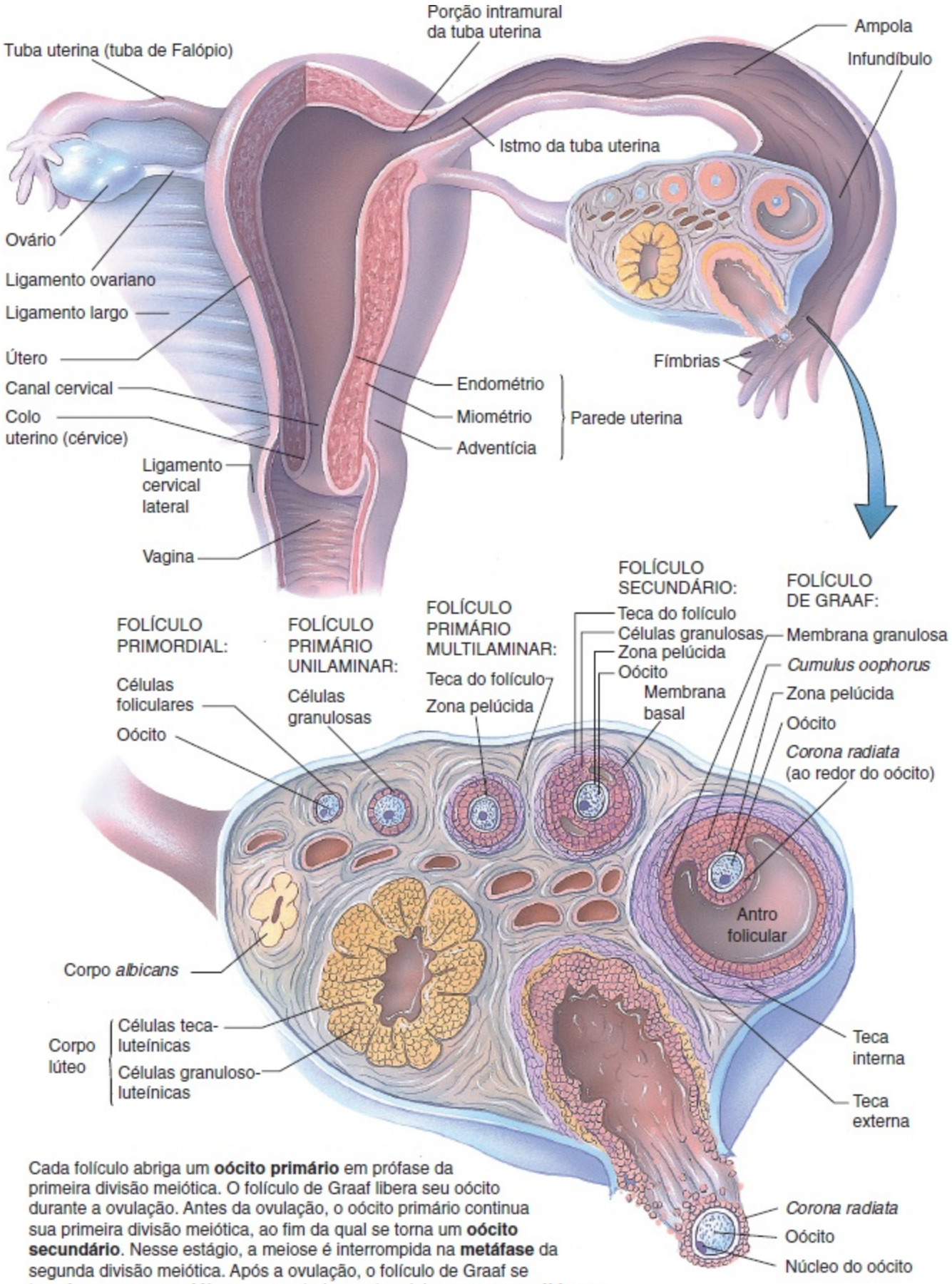
Doença de Paget do mamilo

Em geral, a doença de Paget do mamilo ocorre em mulheres idosas e está associada ao câncer de mama de origem ductal. Inicialmente, a doença se manifesta por eczema ou ulceração no mamilo, frequentemente acompanhado por descarga de fluido do mamilo. Em geral, a paciente não apresenta outros sintomas e, muitas vezes, negligencia a doença.



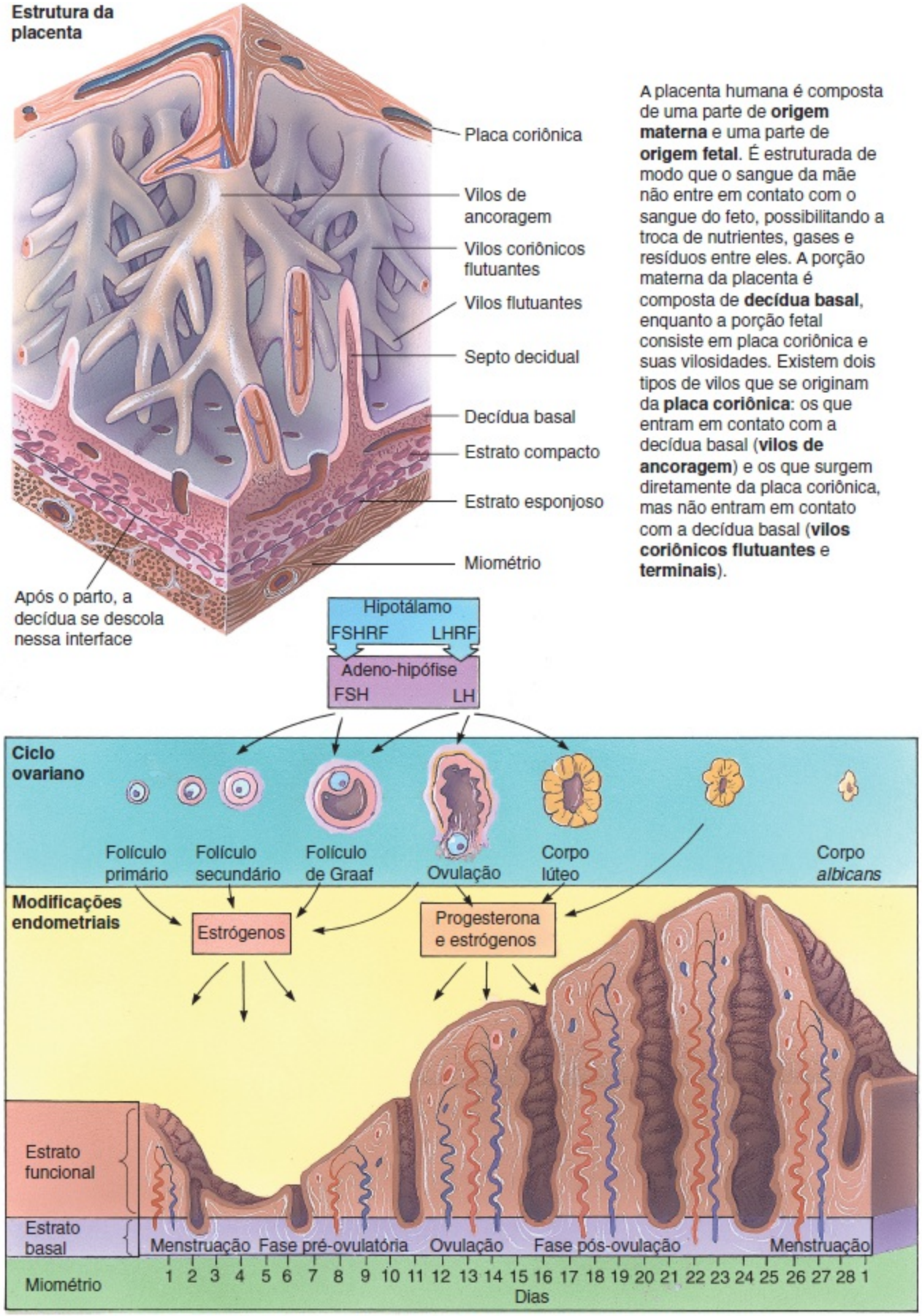
Fotomicrografia do mamilo de uma mulher com doença de Paget do mamilo. Observe as grandes células de Paget por toda a região basal do epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, com citoplasma rosa-claro, núcleos vesiculosos e grande nucléolos. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 293.)

Ilustração 17.1 Sistema reprodutor feminino



Cada folículo abriga um **oócito primário** em prófase da primeira divisão meiótica. O folículo de Graaf libera seu oócito durante a ovulação. Antes da ovulação, o oócito primário continua sua primeira divisão meiótica, ao fim da qual se torna um **oócito secundário**. Nesse estágio, a meiose é interrompida na **metáfase** da segunda divisão meiótica. Após a ovulação, o folículo de Graaf se transforma no **corpo lúteo**, que posteriormente origina um **corpo *albicans***.

Ilustração 17.2 Placenta e ciclo hormonal



A placenta humana é composta de uma parte de **origem materna** e uma parte de **origem fetal**. É estruturada de modo que o sangue da mãe não entre em contato com o sangue do feto, possibilitando a troca de nutrientes, gases e resíduos entre eles. A porção materna da placenta é composta de **decídua basal**, enquanto a porção fetal consiste em placa coriônica e suas vilosidades. Existem dois tipos de vilos que se originam da **placa coriônica**: os que entram em contato com a decídua basal (**vilos de ancoragem**) e os que surgem diretamente da placa coriônica, mas não entram em contato com a decídua basal (**vilos coriônicos flutuantes** e **terminais**).

Os efeitos dos hormônios hipotalâmicos e adeno-hipofisários sobre o córtex ovariano e endométrio.

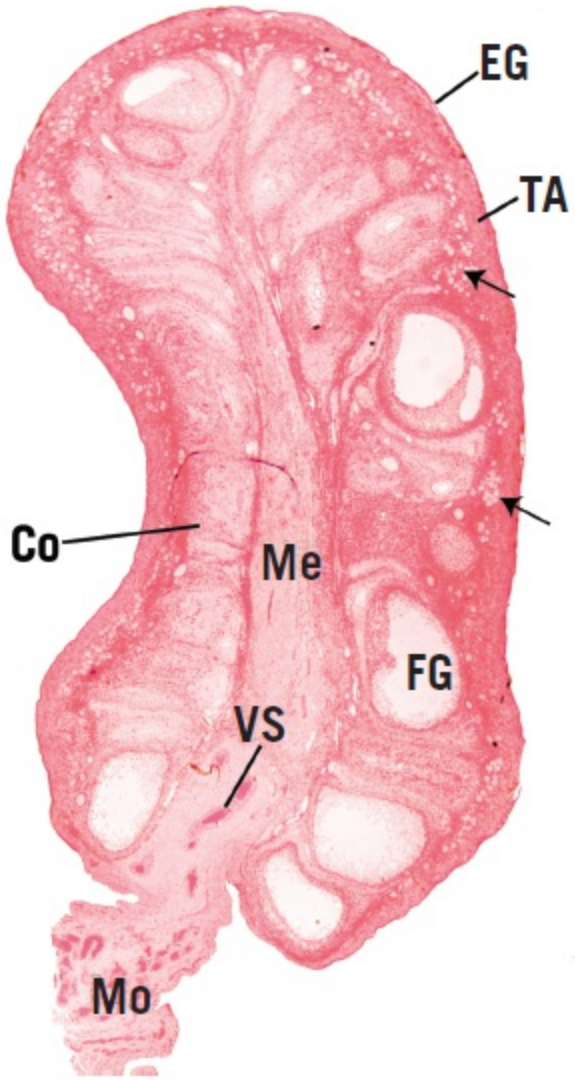


Figura 1 Ovário. Macaco. Secção de resina plástica. 14x.

O ovário é dividido em **medula** (Me) e **córtex** (Co). A medula abriga **vasos sanguíneos** (VS) de grande calibre, dos quais é derivado o suprimento vascular cortical. O córtex do ovário contém numerosos folículos ovarianos, a maioria dos quais é muito pequena (*setas);* alguns poucos folículos em crescimento alcançam o estágio de **folículo de Graaf** (FG). A cápsula espessa de tecido conjuntivo fibroso, a **túnica albugínea** (TA), circunda a camada cortical, envolvida pelo **epitélio germinativo** (EG). O **mesovário** (Mo), além de suspender o ovário, também transporta o suprimento vascular para a medula. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 2.

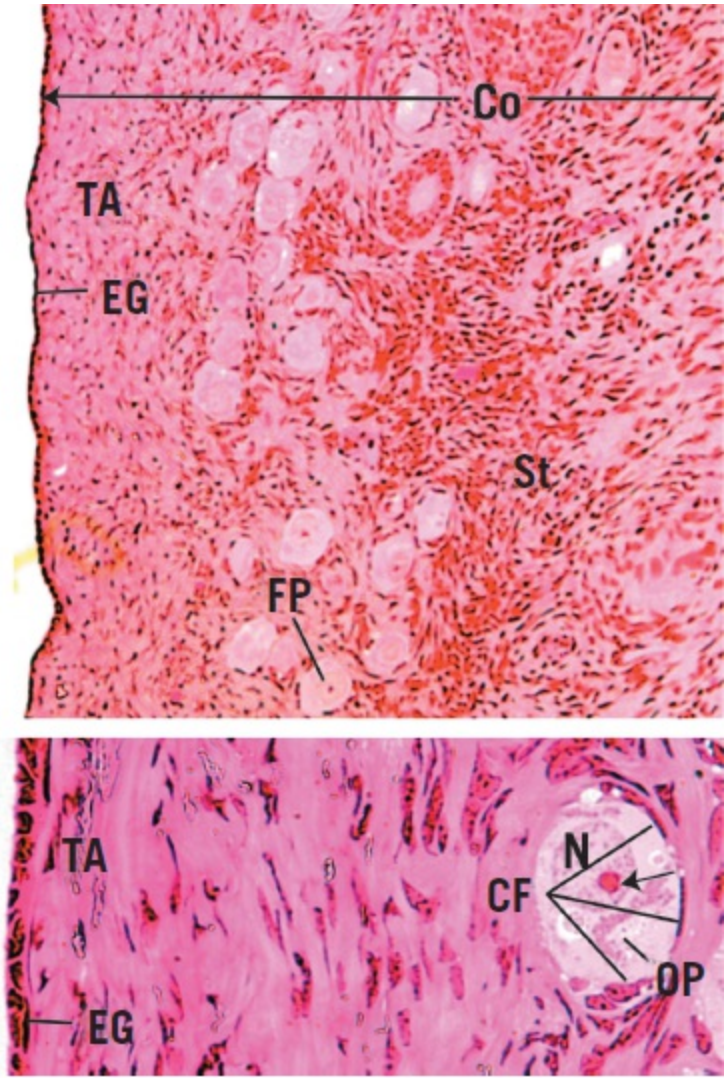


Figura 2 Ovário. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 1. Observe que o **epitélio germinativo** (EG) reveste uma cápsula de tecido conjuntivo denso – a **túnica albugínea** (TA). Esta é a região cortical (Co) e abriga numerosos **folículos primordiais** (FP). Observe que o tecido conjuntivo do ovário – chamado de **estroma** (St) ovariano – é altamente celularizado. *Detalhe*. **Ovário. Córtex. Macaco. Secção de resina plástica**. 540**x**. O folículo primordial é constituído de um **oócito primário** (OP), cujo **núcleo** (N) e **nucléolo** (*seta*) estão evidentes. Observe a camada única de **células foliculares** (CF) pavimentosas que circundam o oócito. A **túnica albugínea** (TA) e o **epitélio germinativo** (EG) também são observados nesta fotomicrografia.

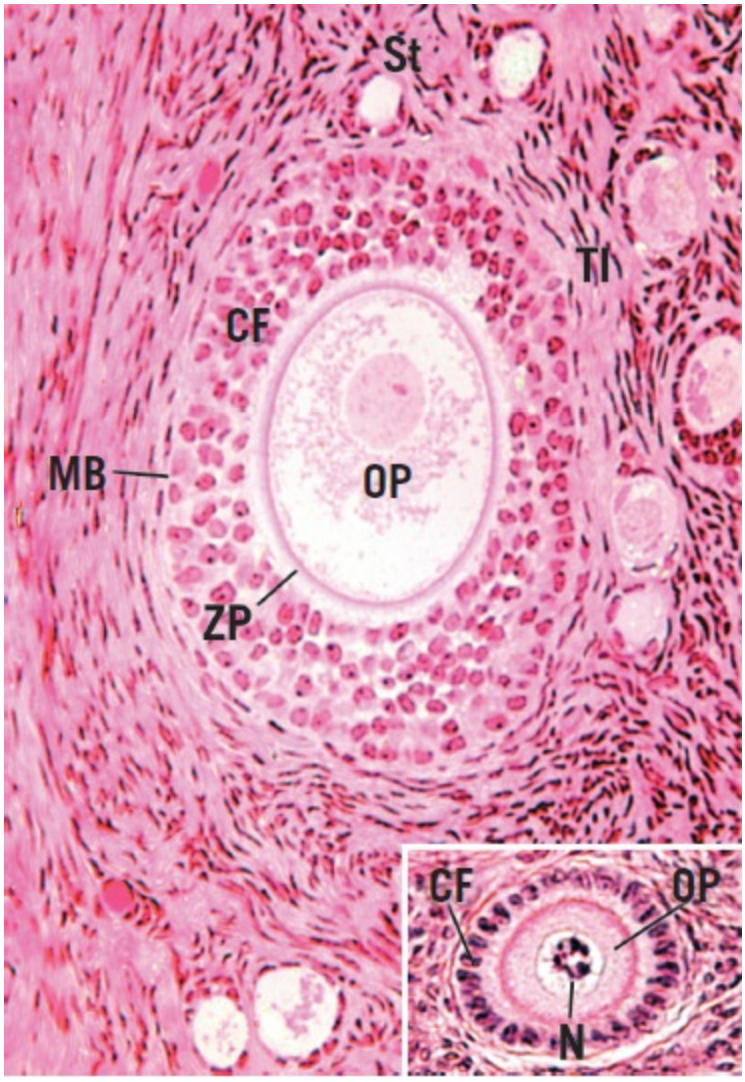


Figura 3 **Ovário. Folículos primários. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.**

Os folículos primários se diferenciam dos folículos primordiais pelo seu tamanho e pela morfologia e número de células foliculares. O folículo primário unilaminar do *detalhe* (270**x**) apresenta uma camada única de **células foliculares** (CF) cúbicas que circundam o **oócito primário** (OP) relativamente pequeno, cujo **núcleo** (N) está bastante evidente. O folículo primário multilaminar da imagem maior apresenta um **oócito primário** (OP) que já aumentou de diâmetro. As **células foliculares** (CF) agora formam uma camada estratificada ao redor do oócito, a qual é separada deste por uma **zona pelúcida** (ZP). O **estroma** (St) se reorganiza ao redor do folículo para formar uma **teca interna** (TI); observe a **membrana basal** (MB) entre as células foliculares e a teca interna.

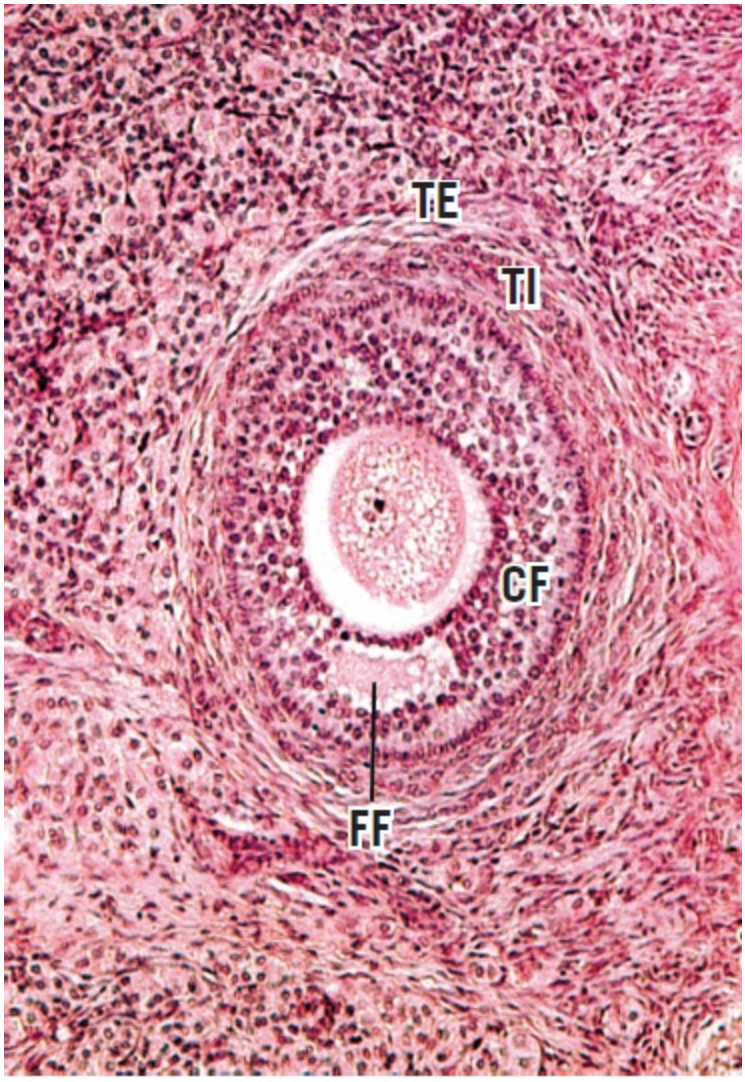
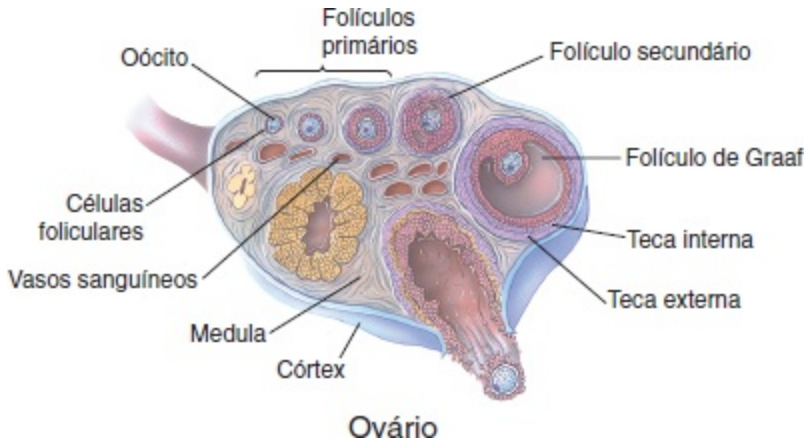


Figura 4 Ovário. Folículo secundário. Coelho. Secção de parafina. 132x.

Os folículos secundários são semelhantes aos folículos primários multilaminares, sendo a principal diferença seu tamanho maior e a existência de uma cavidade do antro já formada ou em formação, como é o caso desta figura. Além disso, a espessura da camada das **células foliculares** (CF) aumentou, apresentando mais camadas. Pequenos acúmulos de **fluido folicular** (FF) nos espaços intercelulares se unem para constituir o antro folicular. O estroma que circunda imediatamente as células foliculares está em reorganização para formar uma **teca interna** (TI) celularizada e uma **teca externa** (TE) mais fibrosa.



Legenda	
CF	Célula folicular

Co	Córtex
EG	Epitélio germinativo
FF	Fluido folicular
FG	Folículo de Graaf
FP	Folículo primordial
MB	Membrana basal
Me	Medula
Mo	Mesovário
N	Núcleo
OP	Oócito primário
St	Estroma
TA	Túnica albugínea
TE	Teca externa
TI	Teca interna
VS	Vaso sanguíneo
ZP	Zona pelúcida

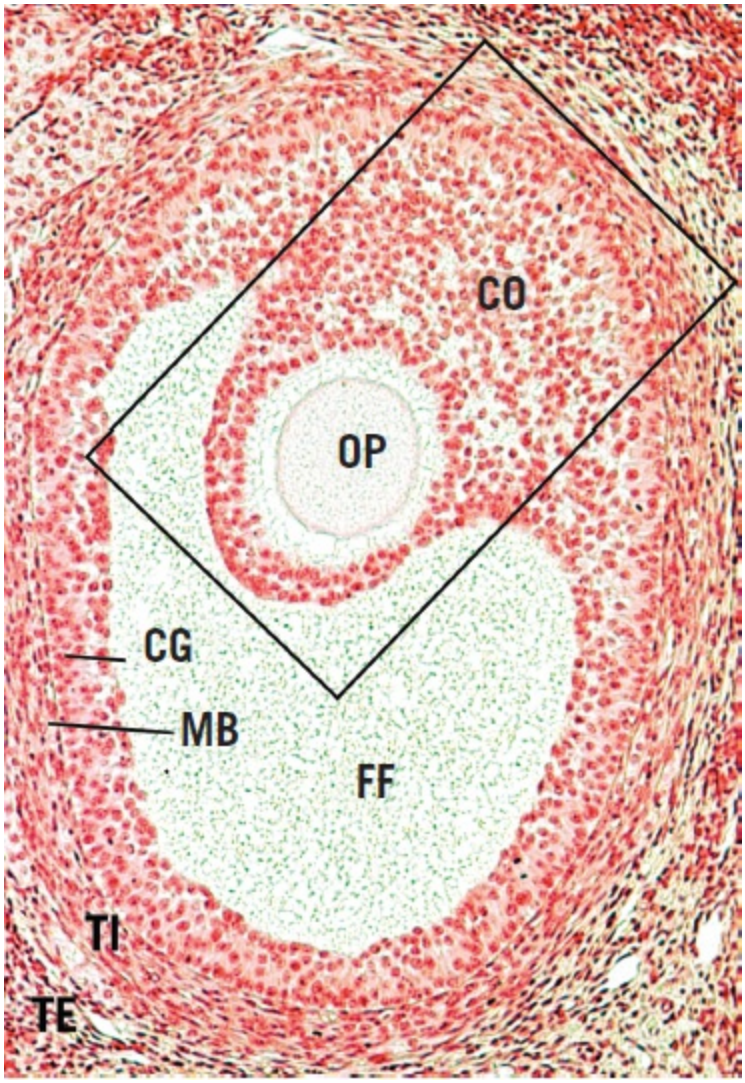


Figura 1 Ovário. Folículo secundário. Secção de parafina. 132x.

O folículo secundário mostrado nesta imagem está bem mais desenvolvido que o apresentado na prancha anterior. O **fluido folicular** (FF) preenche uma cavidade única – o antro folicular que é revestido por uma parede de células granulosas (foliculares) chamada **camada granulosa** (CG). Algumas das células granulosas que circundam o **oócito primário** (OP), projetam-se no antro como um acúmulo celular chamado ***cumulus oophorus*** (CO). Observe a **membrana basal** (MB), que separa as células granulosas da **teca interna** (TI). A **teca externa** (TE) fibrosa continua de maneira quase imperceptível com o estroma circundante. A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 2.

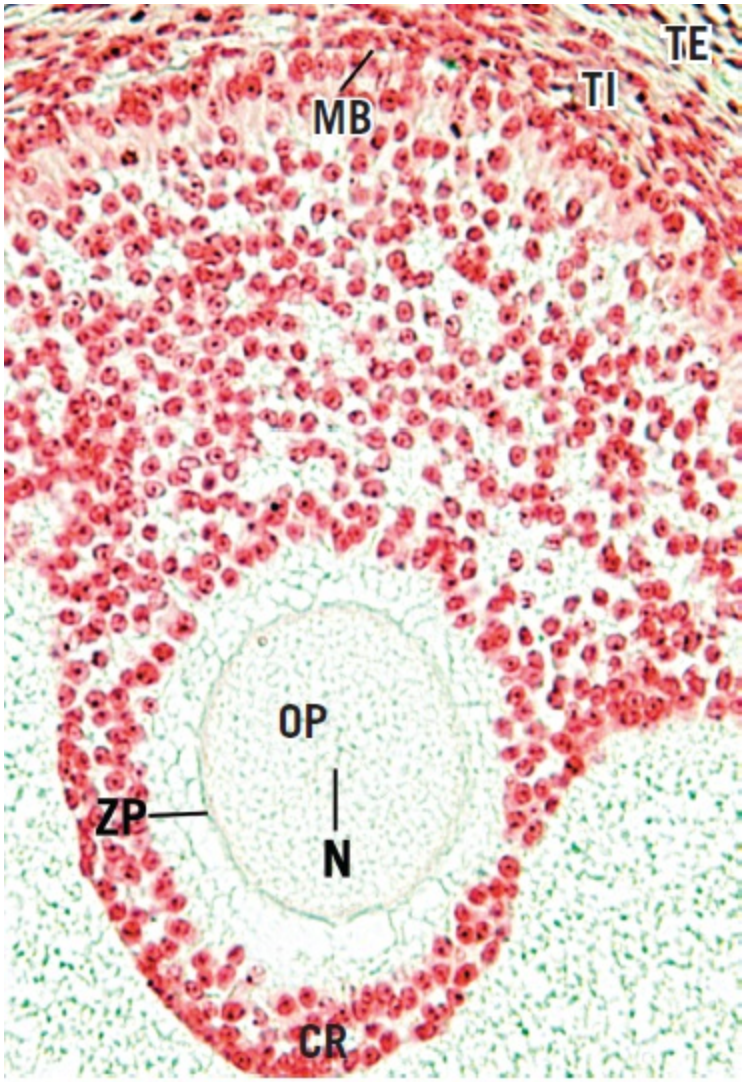


Figura 2 Ovário. *Cumulus oophorus.* Secção de parafina. 270x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* da Figura 1. Observe que o *cumulus oophorus* sustenta o **oócito primário** (OP). A **zona pelúcida** (ZP) circunda o oócito. Prolongamentos das células foliculares circundantes se estendem para essa região de interface. A camada de células foliculares que envolve o oócito primário é chamada de ***corona radiata*** (CR). Observe a **membrana basal** (MB), assim como a **teca interna** (TI) e a **teca externa** (TE).

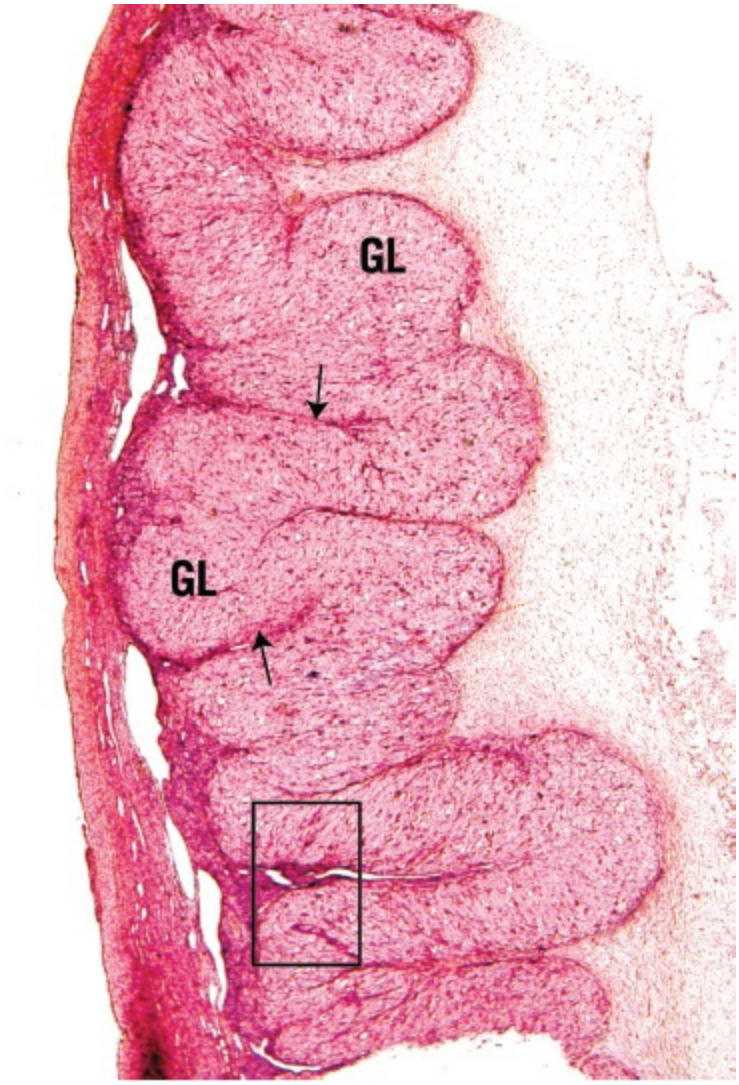


Figura 3 **Ovário. Corpo lúteo. Humano. Secção de parafina. 14x.**

Após a ovulação, o folículo de Graaf é modificado para formar uma estrutura temporária, o corpo hemorrágico, que se transformará no corpo lúteo. As células que constituem a antiga camada granulosa aumentam de volume, seu citoplasma se torna vesiculoso e elas passam a ser chamadas de **células granuloso-luteínicas** (GL). A antiga camada granulosa se torna pregueada e os espaços entre as dobras são ocupados por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e células da teca interna (*setas*). Essas células da teca interna também se modificam, passam a ser secretoras e são chamadas de **células teca-luteínicas**. O restante da cavidade do antro é preenchido com fibrina e exsudato seroso, que serão substituídos por tecido conjuntivo. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 4.

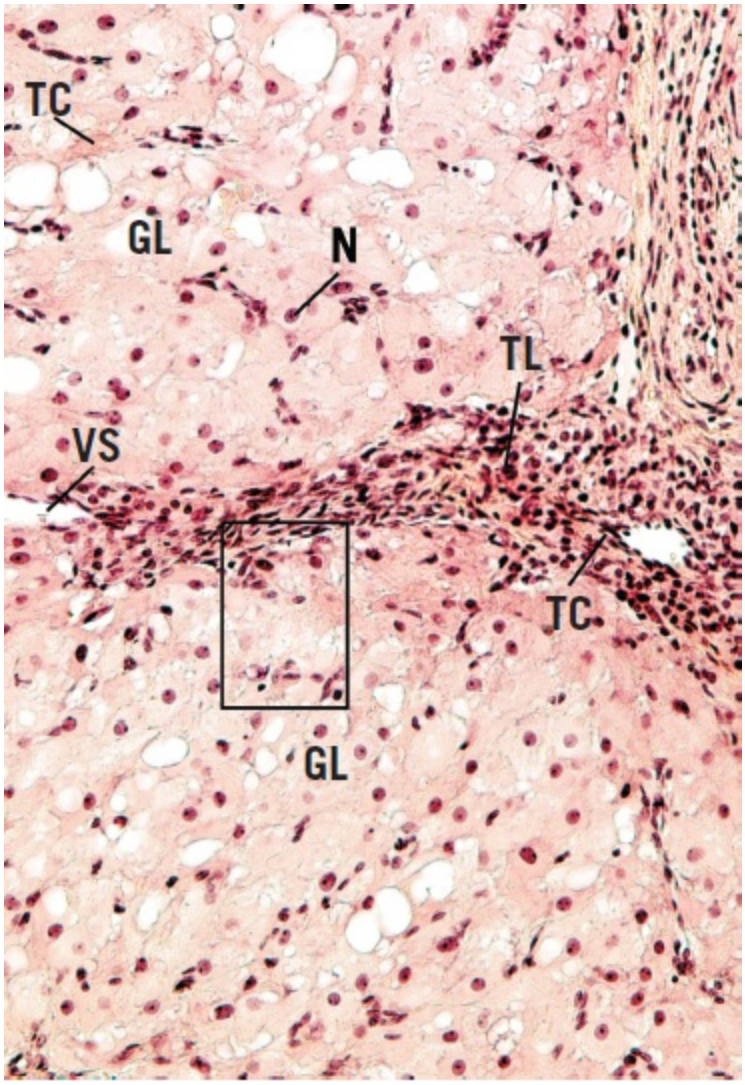
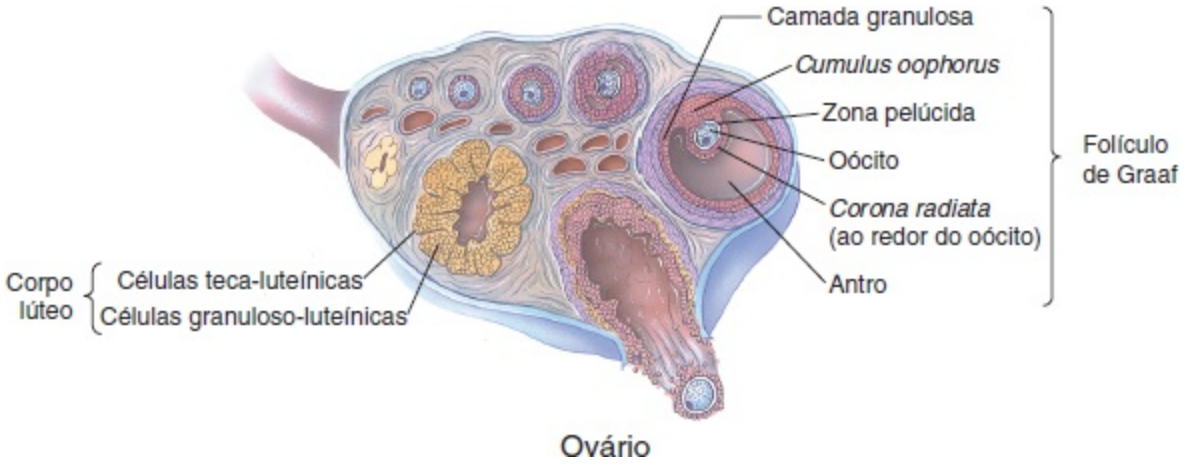


Figura 4 Ovário. Corpo lúteo. Humano. Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 3. As **células granuloso-luteínicas** (GL) do corpo lúteo são facilmente diferenciadas dos componentes do **tecido conjuntivo** (TC), pois apresentam **núcleos** (N) esféricos localizados centralmente. O centro do campo é ocupado por uma dobra que abriga **células teca-luteínicas** (TL) entre numerosos elementos do **tecido conjuntivo** (TC) e **vasos sanguíneos** (VS). Uma região semelhante à *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 1 da próxima prancha.



Legenda	
CG	Camada granulosa

CO	***Cumulus oophorus***
CR	***Corona radiata***
FF	Fluido folicular
GL	Célula granuloso-luteínica
MB	Membrana basal
N	Núcleo
OP	Oócito primário
TC	Tecido conjuntivo
TE	Teca externa
TI	Teca interna
TL	Célula teca-luteínica
VS	Vaso sanguíneo
ZP	Zona pelúcida

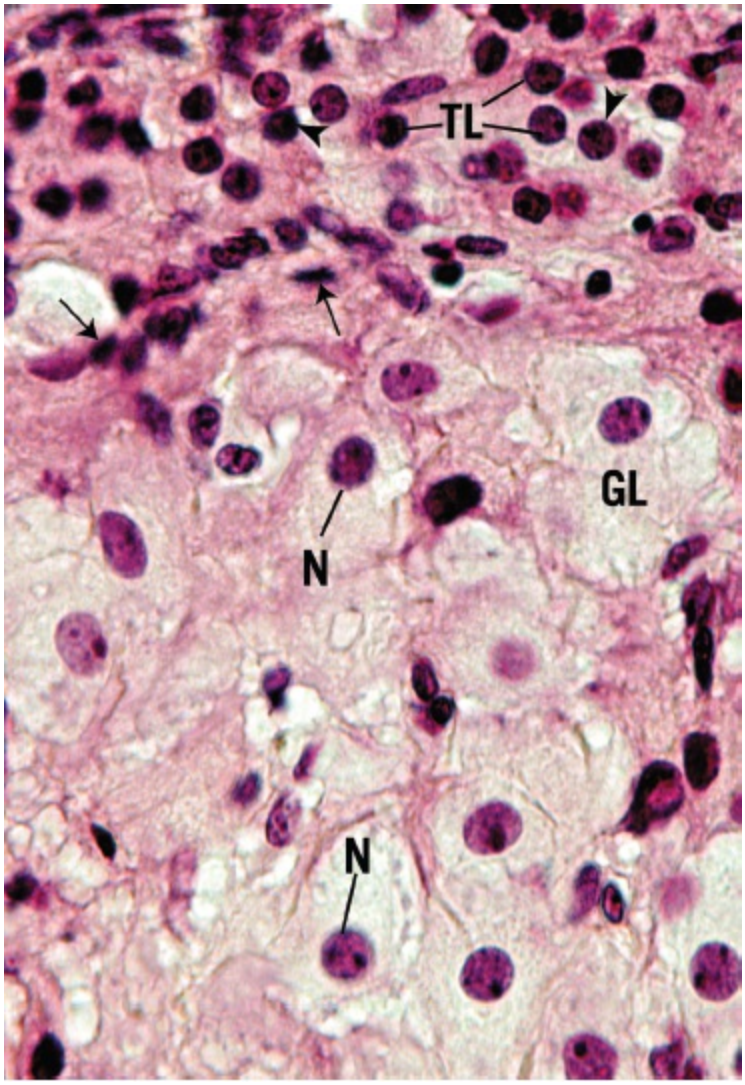


Figura 1 Ovário. Corpo lúteo. Humano. Secção de parafina. 540x.

Esta fotomicrografia é semelhante à *área em destaque* da Figura 4 da prancha anterior. Observe as grandes **células granuloso-luteínicas** (GL), cujo citoplasma parece vesiculoso devido aos espaços ocupados por lipídios no tecido vivo. Observe que os **núcleos** (N) das células GL estão mais distantes entre si que os núcleos das **células teca-luteínicas** (TL). Os núcleos dessas últimas células são menores e se coram mais densamente (*pontas de seta);* os núcleos achatados (*setas*) pertencem a várias células de tecido conjuntivo.

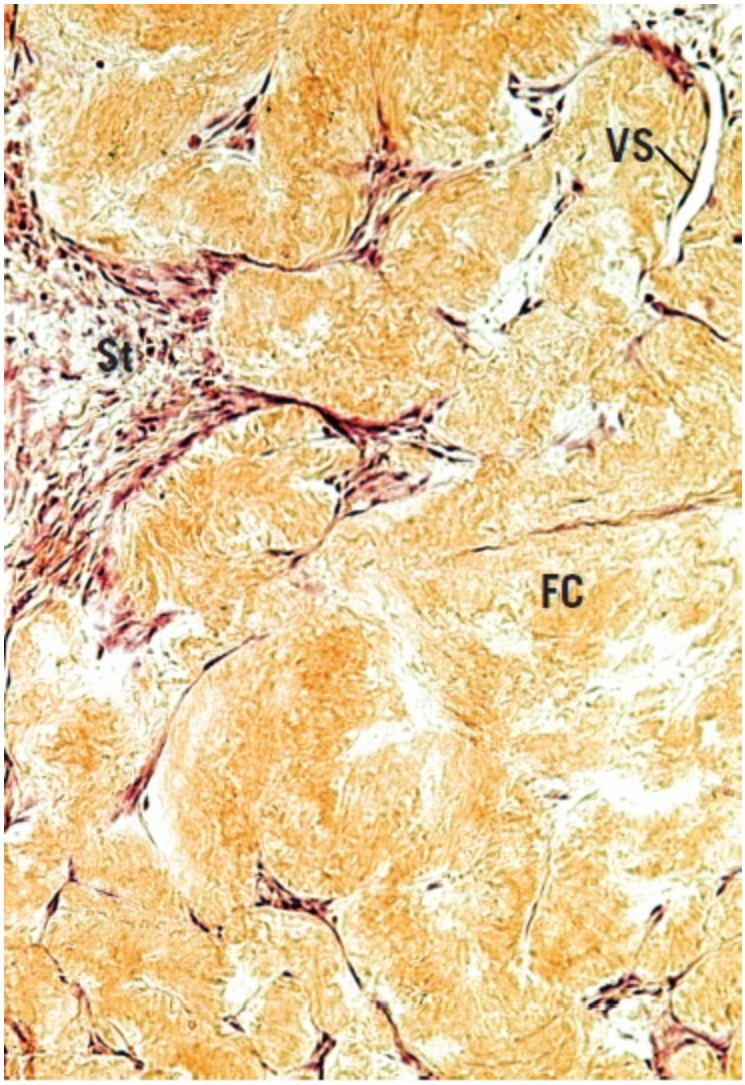


Figura 2 Ovário. Corpo *albicans.* Humano. Secção de parafina. 132x.

À medida que o corpo lúteo regride, suas células degeneram e sofrem autólise. O corpo lúteo é invadido por macrófagos, que fagocitam as células mortas, e por fibroblastos, que depositam grande quantidade de **fibras colágenas** (FC). O rico **suprimento vascular** (VS) que havia anteriormente também regride e todo o corpo *albicans* adquire um aspecto pálido em comparação com a coloração relativamente escura do **estroma** (St) ovariano circundante. Em geral, o corpo *albicans* regride lentamente até se tornar uma pequena cicatriz no córtex ovariano.

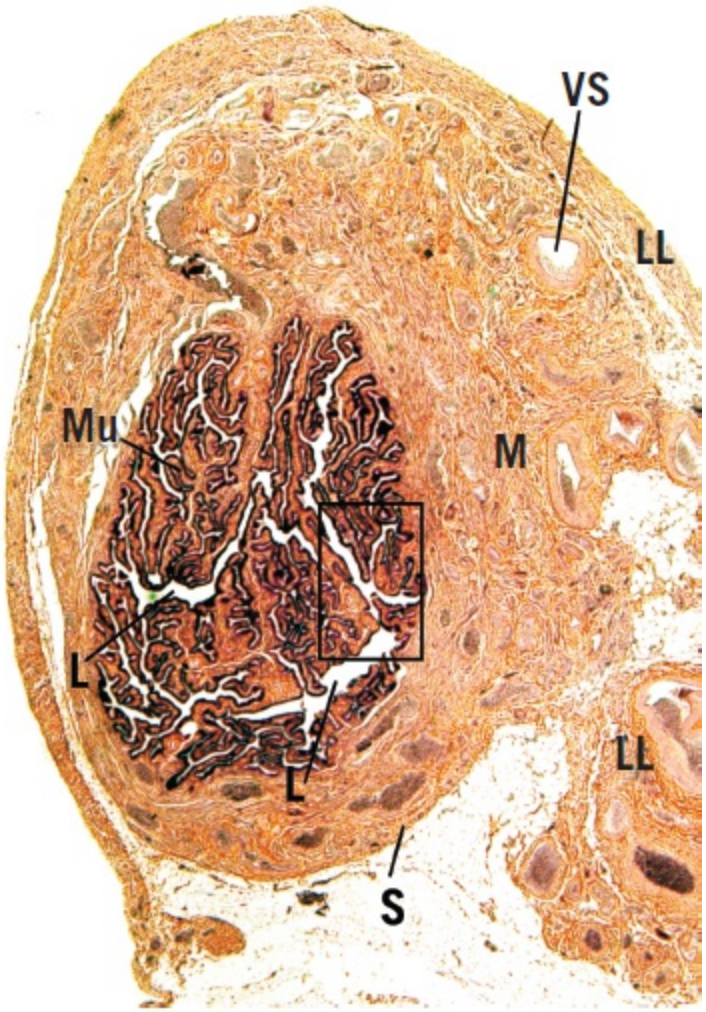


Figura 3 **Tuba uterina. Secção transversal. Humano. Secção de parafina. 14x.**

O tuba uterina, antigamente denominada trompa de Falópio, se estende do ovário até a cavidade uterina. É suspensa pelo **ligamento largo** (LL), que se prende à parede da cavidade abdominal e transporta um rico **suprimento vascular** (VS) para a tuba. A tuba é revestida por uma camada **serosa** (S). A espessa camada **muscular** (M) é composta de subcamada muscular circular interna e longitudinal externa não muito definidas. A **mucosa** (Mu) apresenta muitas pregas longitudinais, especialmente no infundíbulo e na ampola em que o **lúmen** (L) parece dividido em espaços labirínticos. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 4.

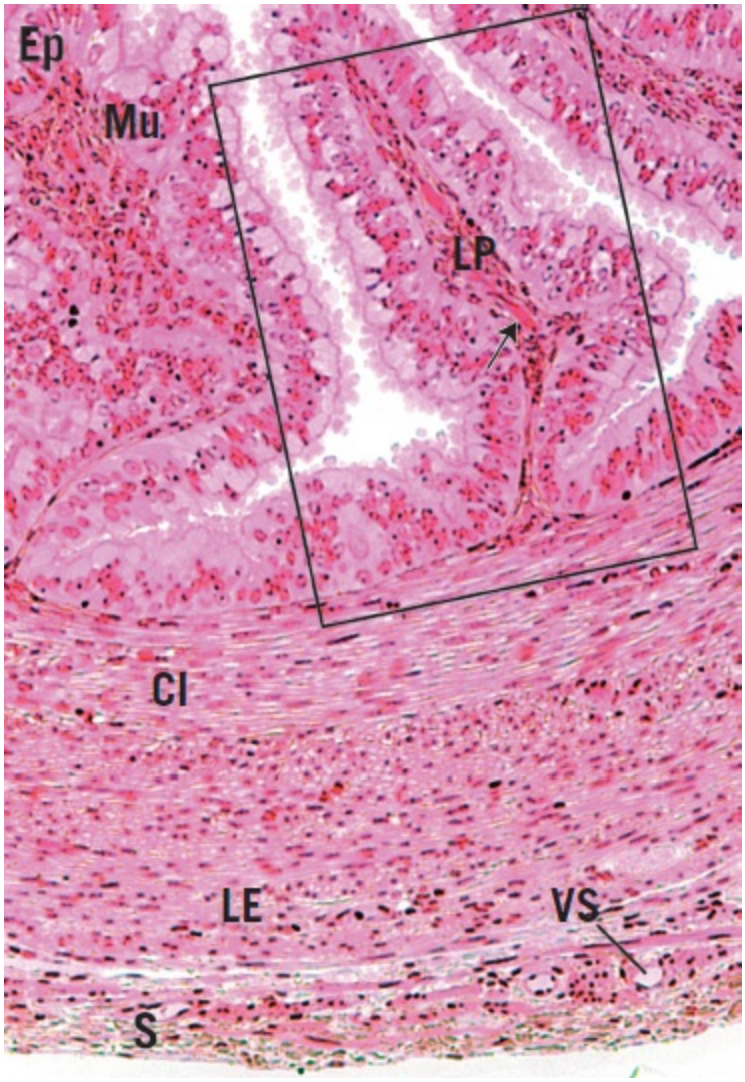
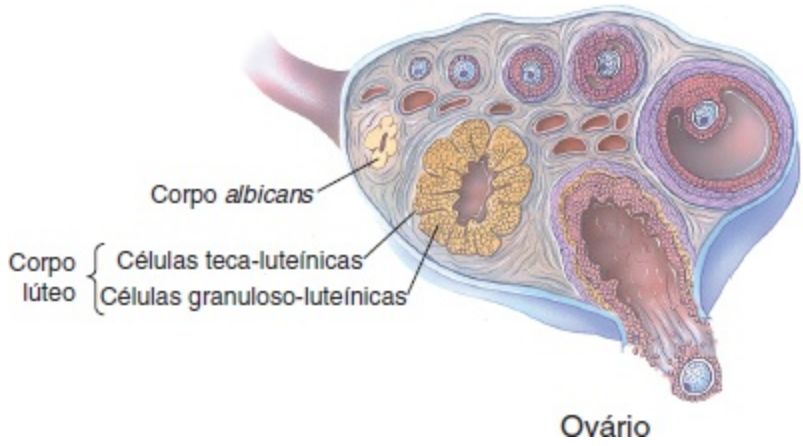


Figura 4 Tuba uterina. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 3. A espessura inteira da parede da tuba uterina é vista na figura. Externamente, há uma camada **serosa** (S) bastante vascularizada (VS), que envolve uma espessa camada muscular, cujas camadas **longitudinal externa** (LE) e **circular interna** (CI) não estão muito definidas. A **mucosa** (Mu) é muito pregueada e é revestida por um **epitélio** (Ep) simples colunar. O tecido conjuntivo frouxo da **lâmina própria** (LP) é muito vascularizado (*setas*). A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 1 da prancha seguinte.



Legenda	
CI	Camada muscular circular interna

Ep	Epitélio
FC	Fibras colágenas
GL	Célula granuloso-luteínica
L	Lúmen
LE	Camada muscular longitudinal externa
LL	Ligamento largo
LP	Lâmina própria
M	Muscular
Mu	Mucosa
N	Núcleo
S	Serosa
St	Estroma
TL	Célula teca-luteínica
VS	Vaso sanguíneo

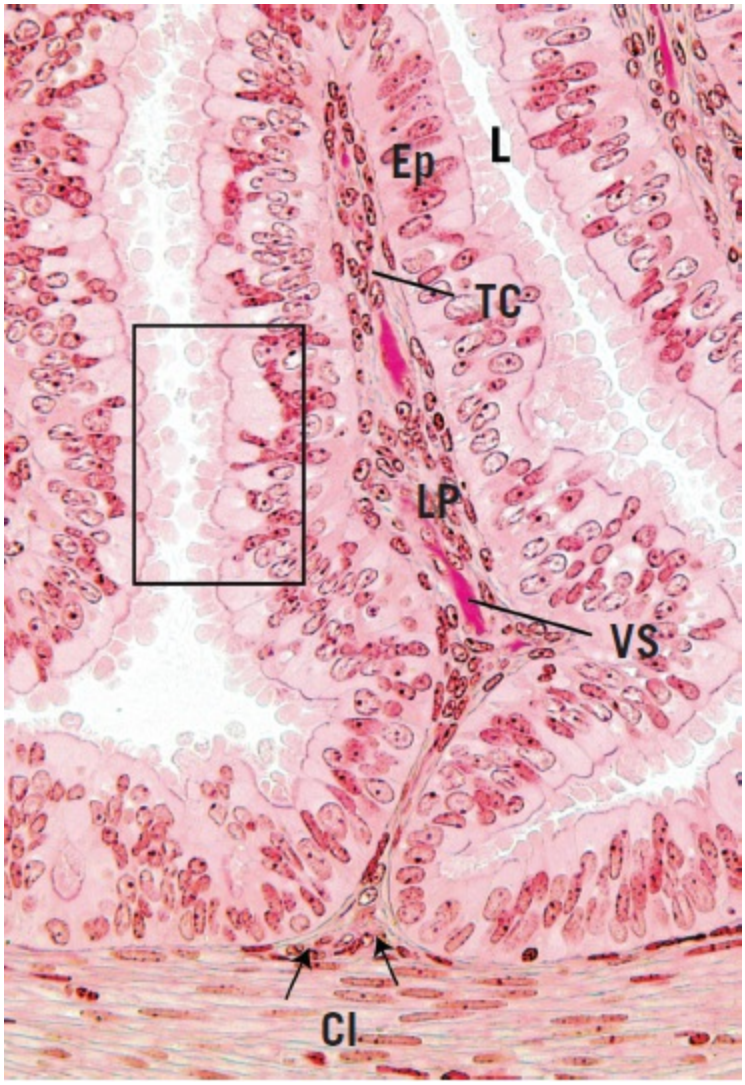


Figura 1 Tuba uterina. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* na Figura 4 da prancha anterior. Observe a **camada muscular circular interna** (CI). A **lâmina própria** (LP) é composta de **tecido conjuntivo** (TC) frouxo, muito celularizado e **vascularizado** (VS). A lâmina própria é muito estreita (*setas*) e constitui o eixo das pregas longitudinais revestidas com **epitélio** (Ep) simples colunar que reveste o **lúmen** (L) labiríntico dessa região da tuba uterina. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 2.

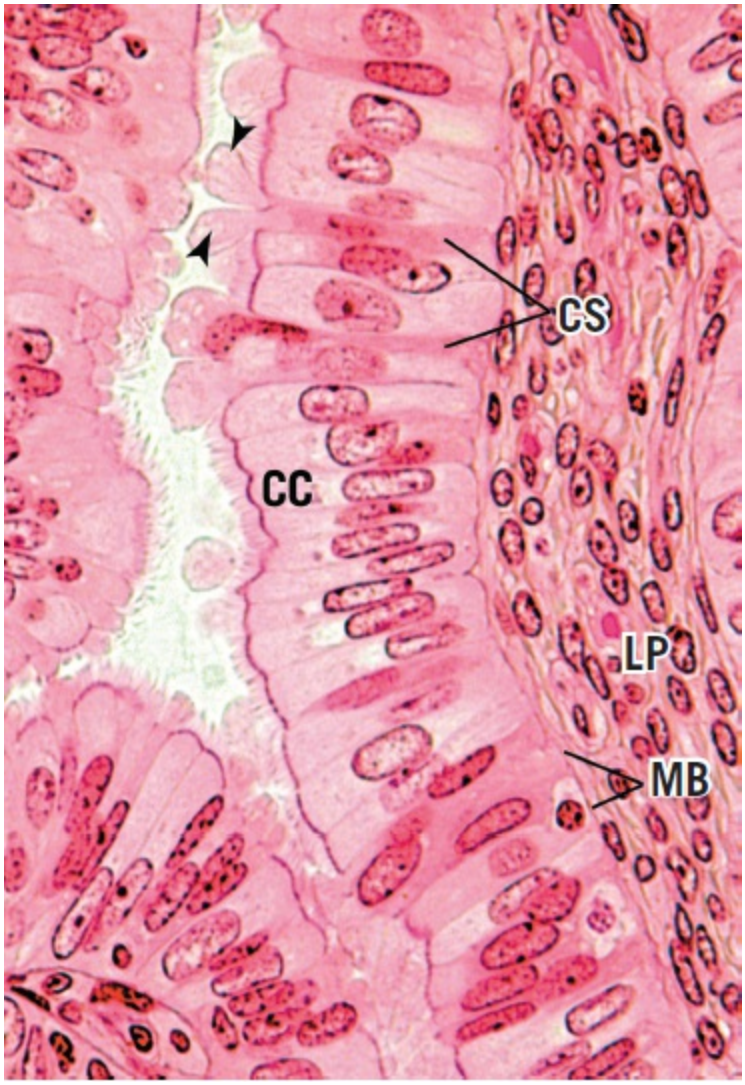


Figura 2 Tuba uterina. Secção transversal. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 1. A **lâmina própria** (LP) é constituída de um tecido conjuntivo frouxo muito celularizado e vascularizado. A **membrana basal** (MB) que separa o tecido conjuntivo do revestimento epitelial está bastante evidente. Observe que o epitélio consiste em dois tipos diferentes de células; um tipo é a **célula secretora** (CS), mais delgada e sem cílios, mas cujas dilatações apicais se destacam acima das células ciliadas. Essas saliências (*pontas de seta*) apresentam material nutritivo para alimentar os gametas. O segundo tipo de célula do epitélio do tuba uterina é a **célula ciliada** (CC), cujos cílios transportam o material nutriente no sentido do lúmen uterino.

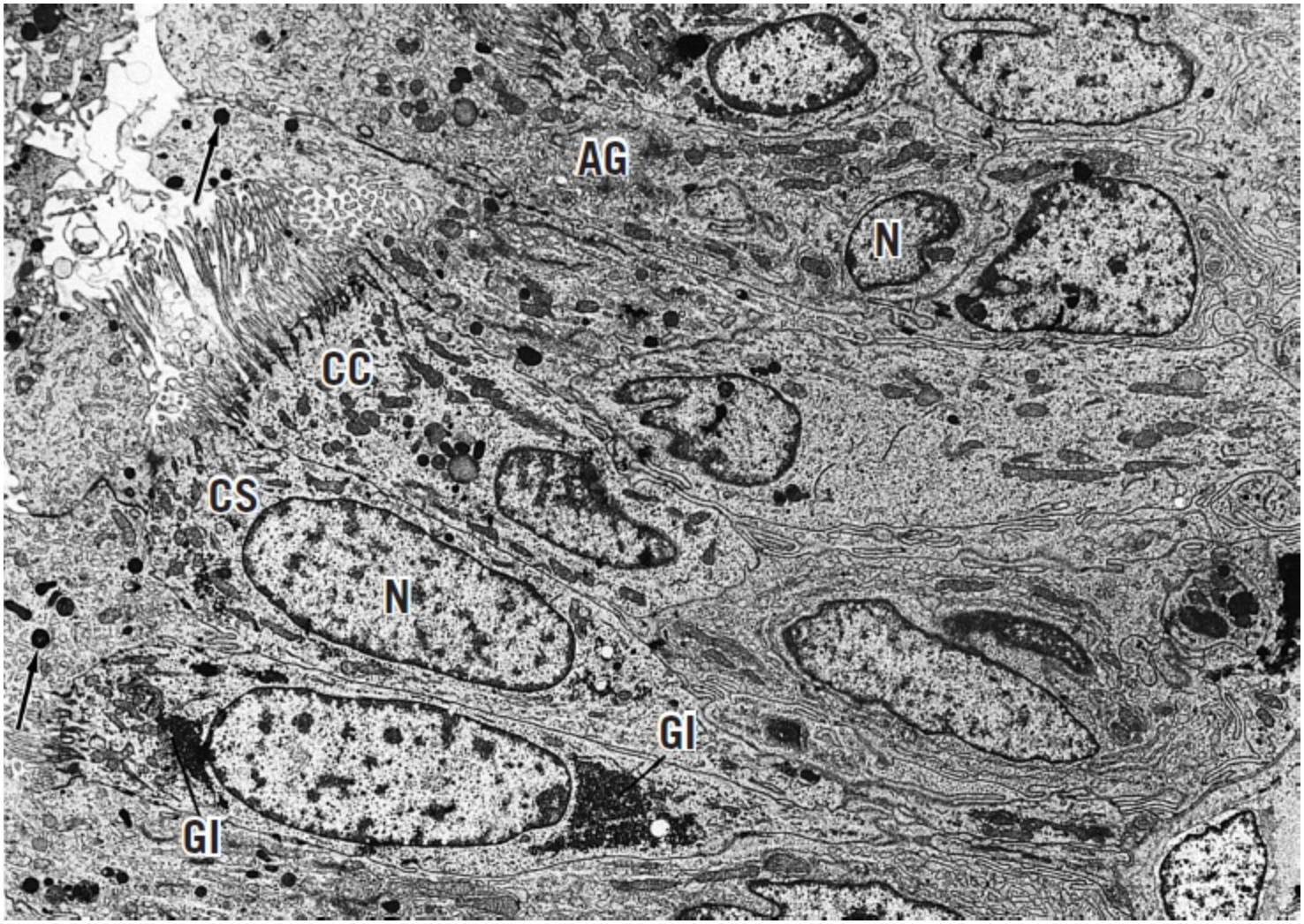


Figura 3 Tuba uterina. Epitélio. Humano. Microscopia eletrônica. 4.553x.

Durante o meio do ciclo menstrual (14º dia), a tuba uterina humana apresenta dois tipos de células epiteliais, a **célula secretora** (CS) não ciliada e a **célula ciliada** (CC). A primeira, pelo fato de ser secretora, apresenta um volumoso **aparelho de Golgi** (AG) localizado na região apical ao **núcleo** (N). Nas extremidades livres dilatadas do ápice dessas células, há produtos secretores eletrodensos (*setas*). Observe também que algumas células ciliadas apresentam grandes acúmulos de **glicogênio** (Gl) em cada polo do núcleo. (De Verhage H, Bareither M, Jaffe R, Akbar M. Cyclic changes in ciliation, secretion and cell height of the oviductal epithelium in women. *Am J Anat* 1979;156:505-522.)

Legenda	
AG	Aparelho de Golgi
CC	Célula ciliada
CI	Camada muscular circular interna
CS	Célula secretora
Ep	Epitélio
Gl	Glicogênio
L	Lúmen

LP	Lâmina própria
MB	Membrana basal
N	Núcleo
TC	Tecido conjuntivo
VS	Vaso sanguíneo

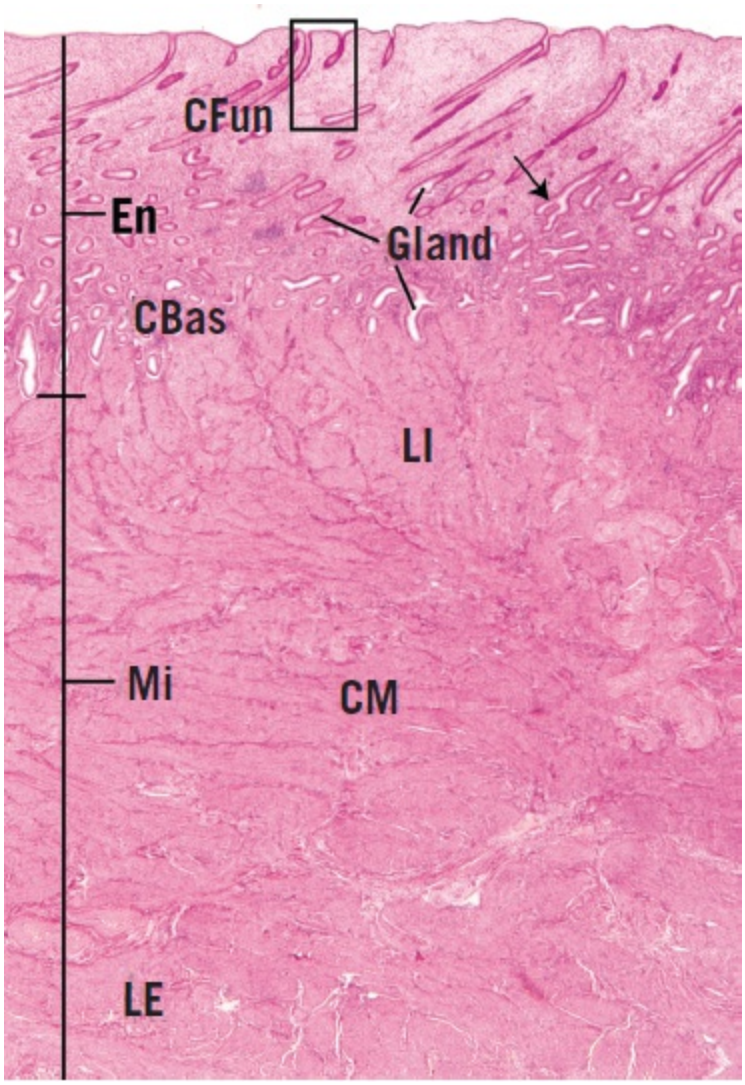


Figura 1 Útero. Fase folicular. Humano. Secção de parafina. 14x.

O útero é um órgão de parede espessa, constituído de três camadas. A camada serosa, externa (ou, em algumas regiões, há uma camada adventícia), é delicada e não está apresentada nesta fotomicrografia. O **miométrio** (Mi) espesso consiste em músculo liso, subdividido em três camadas pouco definidas: **longitudinal externa** (LE), **circular média** (CM) e **longitudinal interna** (LI). O **endométrio** (En) é subdividido em **camada basal** (CBas) e uma **camada funcional** (CFun). A camada funcional tem espessura e constituição variadas e passa por uma sequência de etapas durante o ciclo menstrual. A camada funcional está no processo de reconstrução; suas **glândulas** (Gland) estão em crescimento e são retilíneas. As porções mais profundas de algumas dessas glândulas apresentam ramificações (*seta*). A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 2.

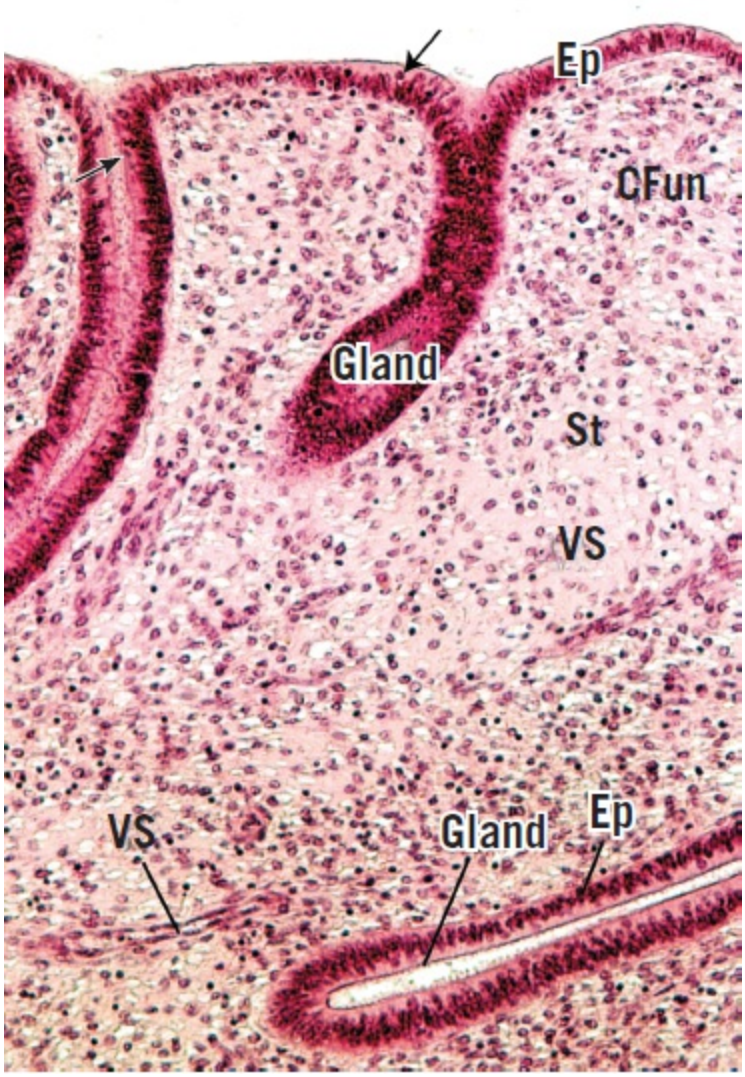


Figura 2 Útero. Fase folicular. Humano. Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* da Figura 1. Observe que a **camada funcional** (CFun) do endométrio é revestida por um **epitélio** (Ep) simples colunar que tem atividade mitótica (*setas*). As **glândulas** (Gland) em crescimento também têm um **epitélio** (Ep) simples colunar, cujas células se dividem ativamente. O **estroma** (St) é muito celularizado, como evidenciado pelos numerosos núcleos das células do tecido conjuntivo visíveis neste campo. Observe também o rico **suprimento vascular** (VS) do estroma do endométrio.

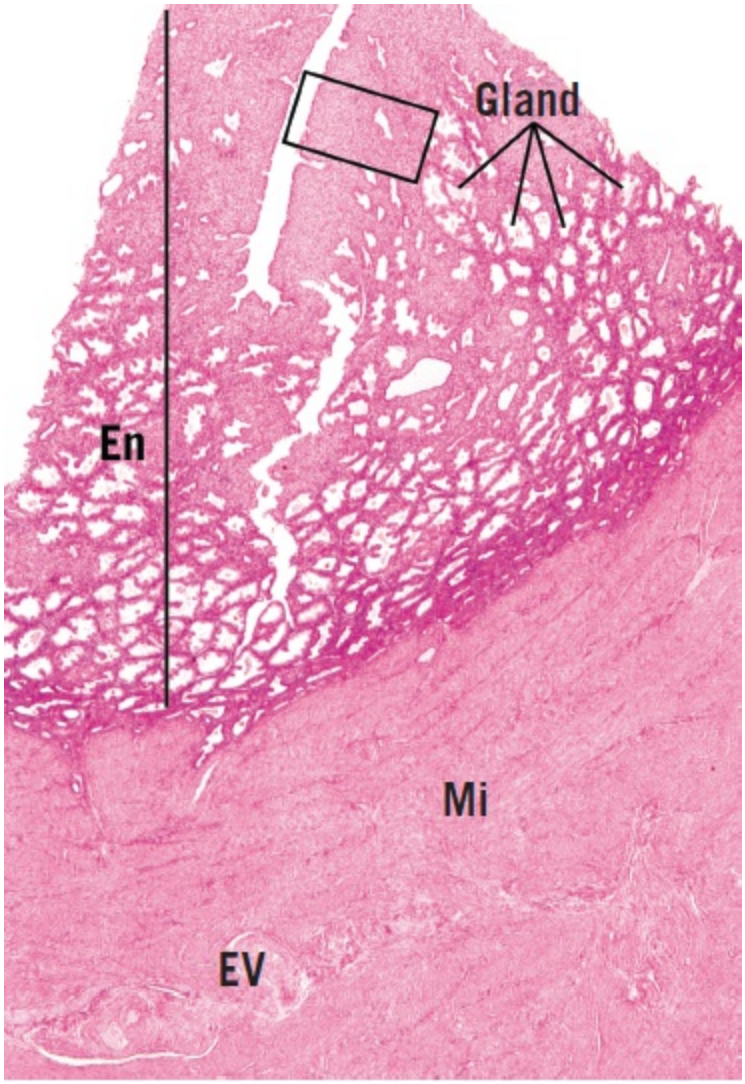


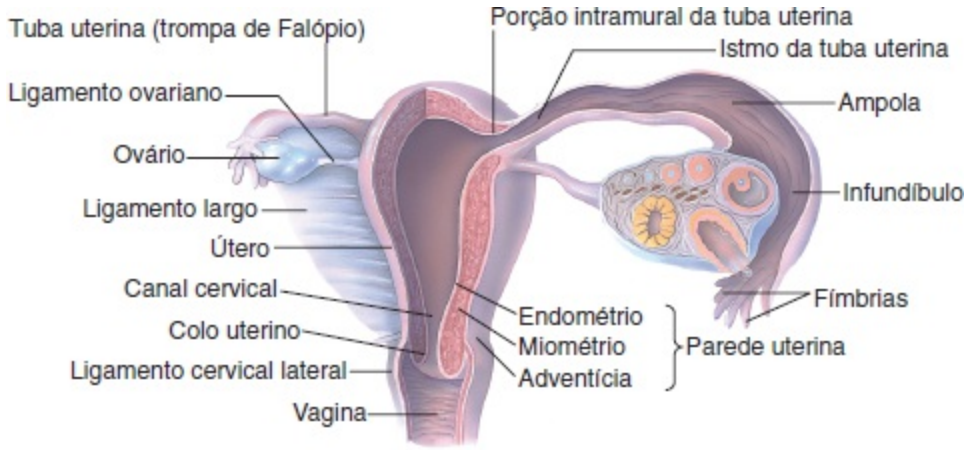
Figura 3 Útero. Fase luteal. Humano. Secção de parafina. 14x.

O **miométrio** (Mi) não se modifica durante as várias fases do endométrio. Observe suas três camadas, em especial a camada circular média de músculo liso, que é muito vascularizada e, portanto, chamada **estrato vascular** (EV). O **endométrio** (En) é rico em **glândulas** (Gland) que se tornam muito tortuosas em antecipação ao blastocisto que será alimentado pelas secreções dessas glândulas antes e após a implantação embrionária. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 4.



Figura 4 Útero. Fase luteal inicial. Humano. Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 3. A camada funcional do endométrio é revestida por **epitélio** (Ep) simples colunar, que separa o **estroma** (St) endometrial do **lúmen** (L) uterino. Observe que as **glândulas** (Gland), também compostas de epitélio simples colunar, são mais abundantes que as glândulas na fase folicular (Figura 2). Essas glândulas são mais tortuosas e mais dilatadas, e seu lúmen tem pequena quantidade de secreção (*seta*).



Sistema reprodutor feminino

Legenda	
CBas	Camada basal

CFun	Camada funcional
CM	Camada muscular circular média
En	Endométrio
Ep	Epitélio
EV	Estrato vascular
Gland	Glândula
L	Lúmen
LE	Camada muscular longitudinal externa
LI	Camada muscular longitudinal interna
Mi	Miométrio
St	Estroma
VS	Vaso sanguíneo



Figura 1 Útero. Fase luteal média. Humano. Secção de parafina. 270x.

Durante a fase luteal média, as **glândulas endometriais** (Gland) tornam-se muito tortuosas e com formato espiralado, e as **células epiteliais colunares** (CE) simples acumulam glicogênio. Durante essa fase do endométrio, o glicogênio está localizado na região basal, deslocando o **núcleo** (N) para o centro da célula. O **estroma** (St) está passando pela reação decidual e as células do tecido conjuntivo aumentam de volume e acumulam lipídios e glicogênio. Uma **artéria espiralada** (AE) está evidente em várias secções transversais sequenciais.

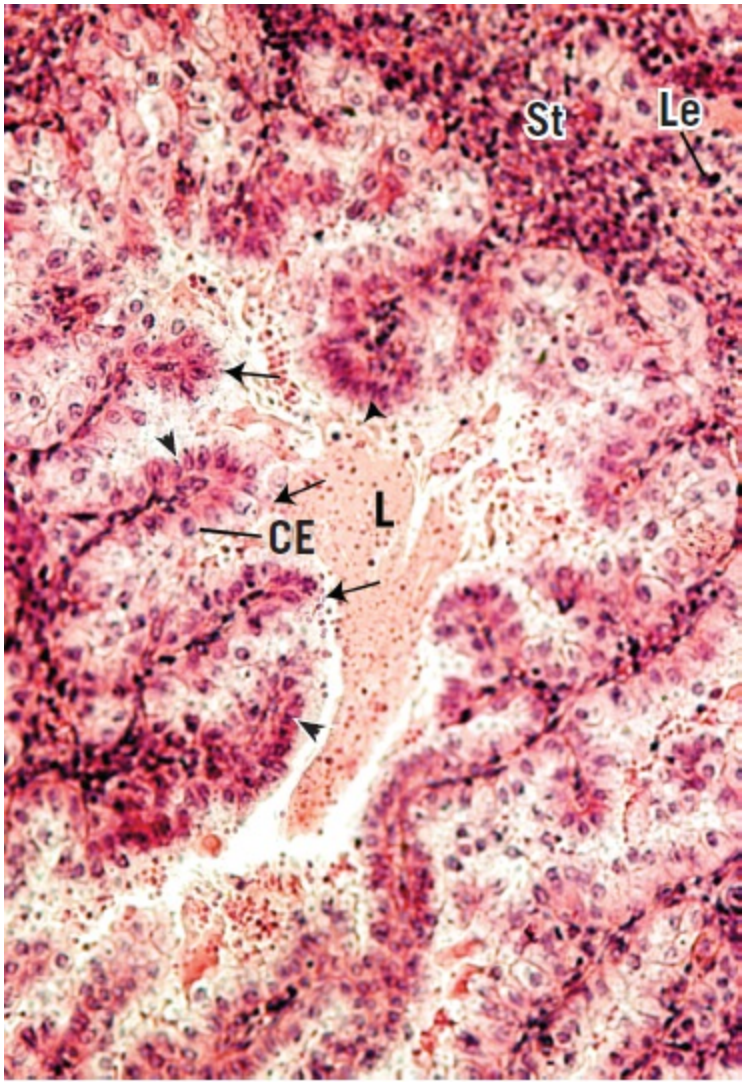


Figura 2 Útero. Fase luteal avançada. Humano. Secção de parafina. 132x.

Durante a fase luteal avançada, as glândulas endometriais assumem um formato característico de escada ou dentes de serra (*setas*). As **células epiteliais colunares** (CE) simples aparecem pálidas e agora o glicogênio está no ápice das células (*pontas de seta*) em vez da base. A localização apical do glicogênio dá aspecto áspero a essas células, rasgado da superfície livre. O **lúmen** (L) das glândulas está cheio de líquido rico em glicogênio. O **estroma** (St) está infiltrado por numerosos **leucócitos** (Le).

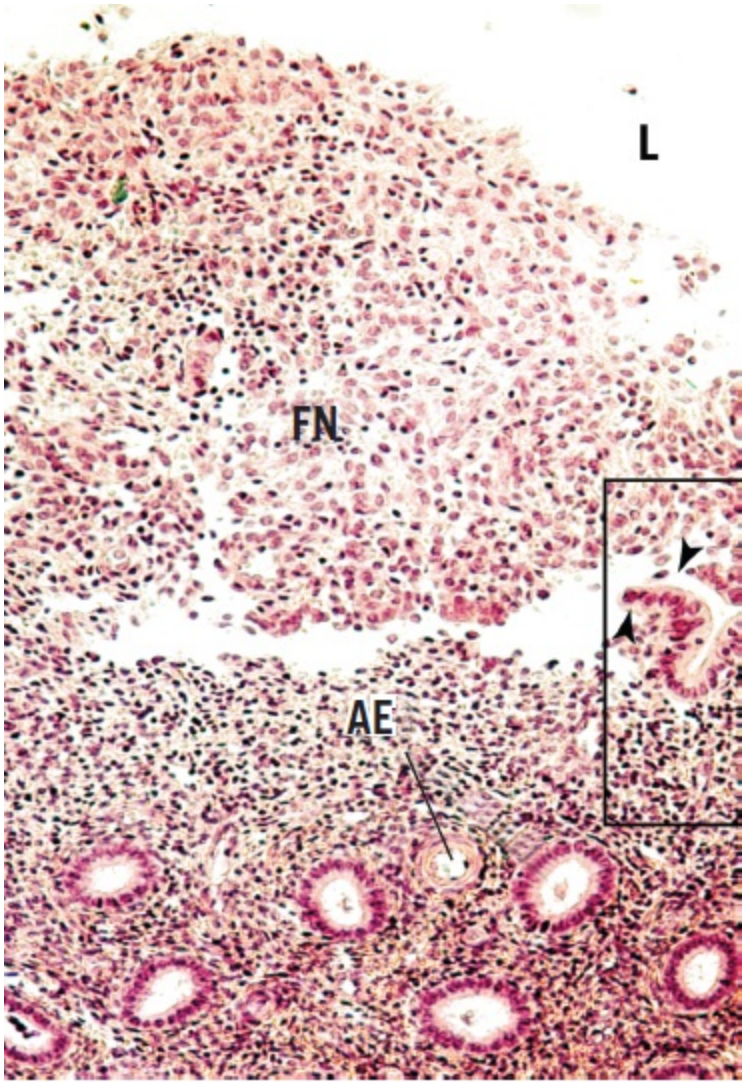


Figura 3 **Útero. Fase menstrual. Humano. Secção de parafina. 132x.**

A fase menstrual do endométrio é caracterizada por constrições e aberturas periódicas das **artérias espiraladas** (AE), resultando em isquemia com subsequente necrose da superfície da camada funcional. Devido a essas contrações espasmódicas, jorros súbitos de sangue arterial descolam **fragmentos necrosados** (FN) da superfície do endométrio, que são eliminados como fluxo menstrual. O estroma endometrial se torna embebido com sangue, aumentando o grau de isquemia e, posteriormente, a camada funcional inteira é descamada. Observe que o revestimento epitelial do lúmen (L) é descontínuo (*pontas de seta*). A *área em destaque* aparece em uma ampliação na Figura 4.

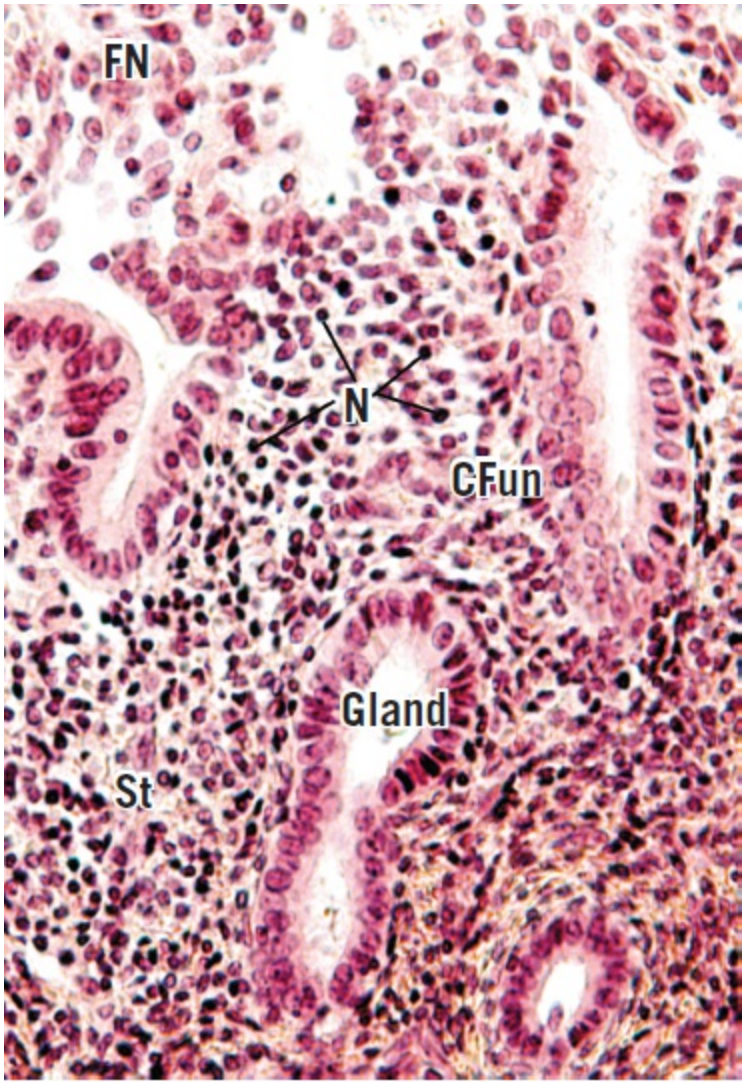
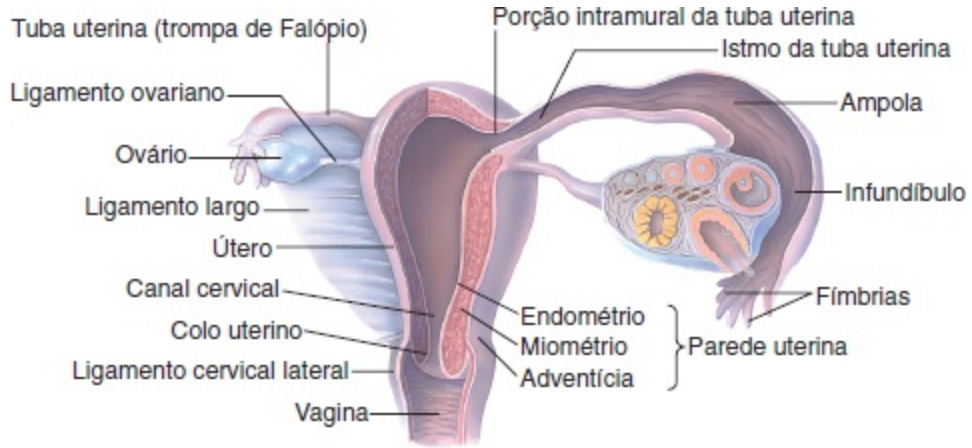


Figura 4 Útero. Fase menstrual. Humano. Secção de parafina. 270x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* da Figura 3. Observe que algumas dessas **glândulas endometriais** (Gland) estão fragmentadas e que um **fragmento necrosado** (FN) foi descolado da **camada funcional** (CFun) do endométrio. O **estroma** (St) está infiltrado por leucócitos, cujos **núcleos** (N) densos mascaram a maioria das células endometriais. Observe que algumas das células endometriais ainda estão aumentadas, indicando a reação decidual.



Sistema reprodutor feminino

Legenda	
AE	Artéria espiralada

CE	Célula epitelial colunar
CFun	Camada funcional
FN	Fragmento necrosado
Gland	Glândula
L	Lúmen
Le	Leucócito
N	Núcleo
St	Estroma

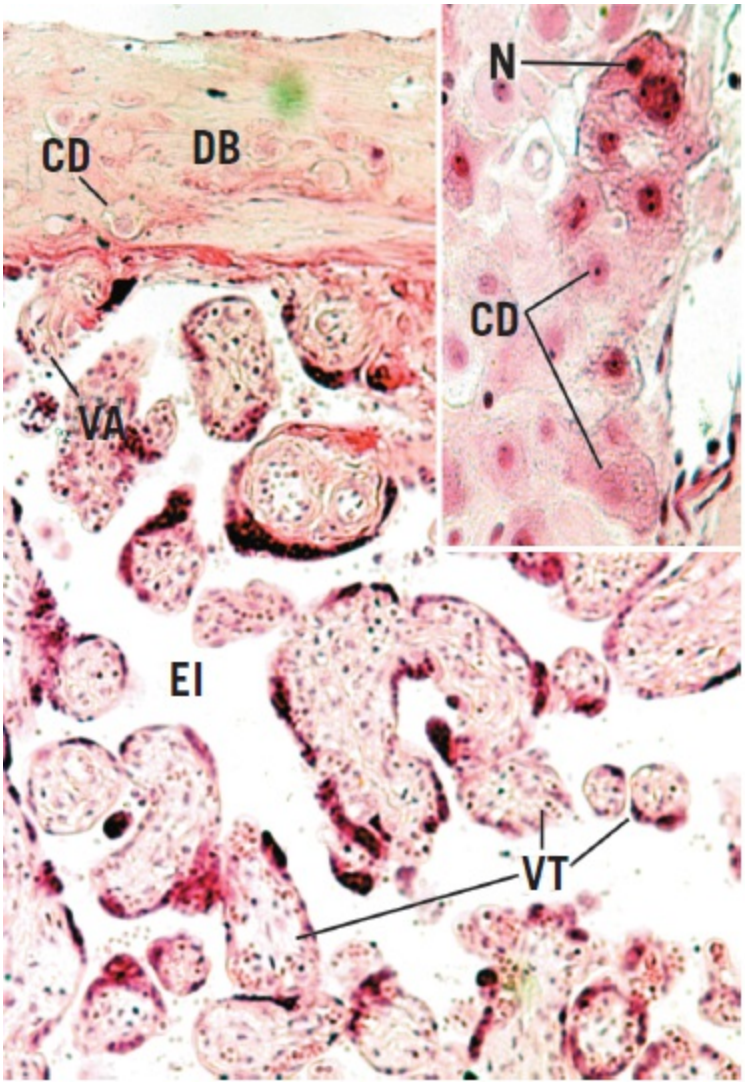


Figura 1 Placenta. Humano. Secção de parafina. 132x.

A placenta humana está intimamente aderida ao endométrio. Na interface entre as duas estruturas, a **decídua basal** (DB) é rica em grupos de grandes **células deciduais** (CD), esféricas a poligonais, cujo citoplasma distendido está cheio de lipídio e glicogênio. Alguns vilos ou vilosidades coriônicas, chamados **vilos de ancoragem** (VA), se prendem à decídua basal, enquanto a extremidade dos outros vilos termina livremente no **espaço interviloso** (EI). Estes são os mais numerosos e são chamados de **vilos terminais** (VT), muitos dos quais são vistos cortados em secções transversais ou oblíquas. Esses vilos se ramificam bastante e, na placenta madura, seu diâmetro é menor que na placenta mais jovem. *Detalhe*. **Placenta. Humano. Secção de parafina**. 270**x**. As **células deciduais** (CD) são esféricas ou poligonais; em geral, seus **núcleos** (N) são centrais e seu citoplasma é vacuolizado devido à extração do glicogênio e lipídios durante o preparo histológico.

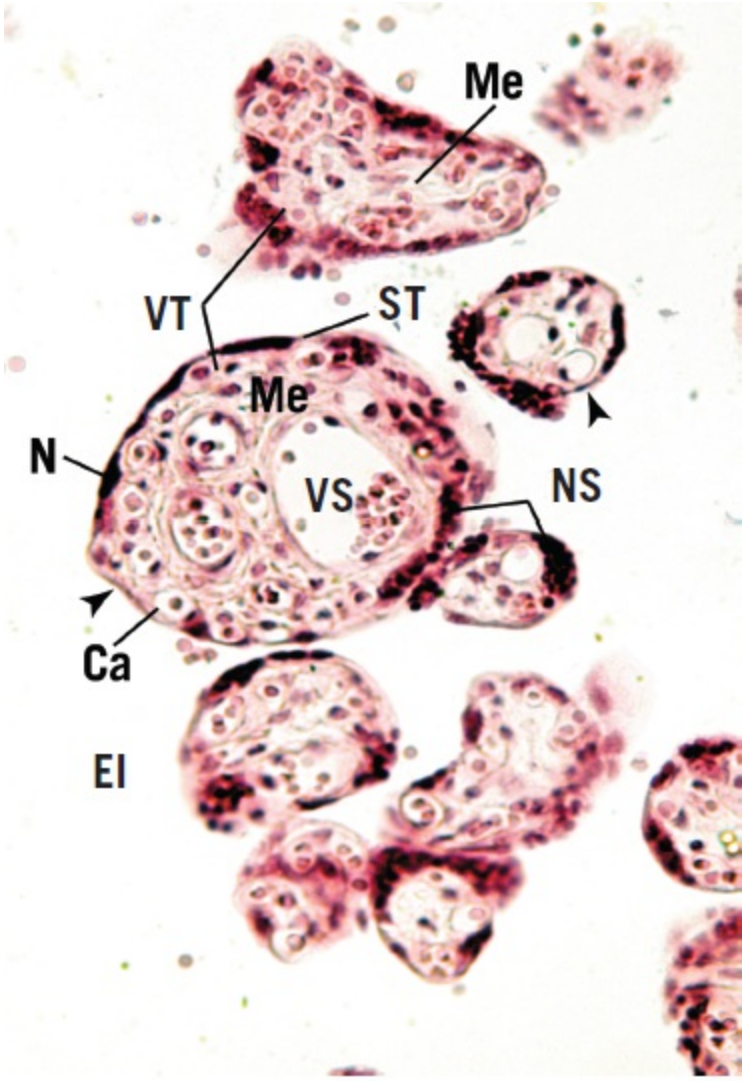


Figura 2 Placenta. Humano. Secção de parafina. 270x.

Os **vilos terminais** (VT) são relativamente simples na placenta madura. Eles ficam no **espaço interviloso** (EI), que é preenchido com sangue materno. Dessa maneira, os vilos – de origem fetal – estão banhados em sangue materno. As células dos vilos atuam como uma barreira placentária, a qual está muito reduzida na placenta madura, como apresentado nesta fotomicrografia. A camada externa do vilo terminal é composta de **sinciciotrofoblasto** (ST), cujos numerosos **núcleos** (N) frequentemente estão agrupados nos **nós sinciciais** (NS). O eixo dos vilos abriga numerosos **capilares** (Ca) fetais, que estão localizados preferencialmente nas regiões do vilo sem núcleos do sinciciotrofoblasto (*pontas de seta*). **Vasos sanguíneos** fetais (VS) de maior calibre também podem estar localizados no eixo dos vilos, circundados por **mesoderma** (Me) fetal. As células que compõem a camada de citotrofoblasto e células fagocíticas de Hofbauer, ambas abundantes na placenta no início da gestação, começam a desaparecer antes da metade da gestação e quase não são vistas no final.

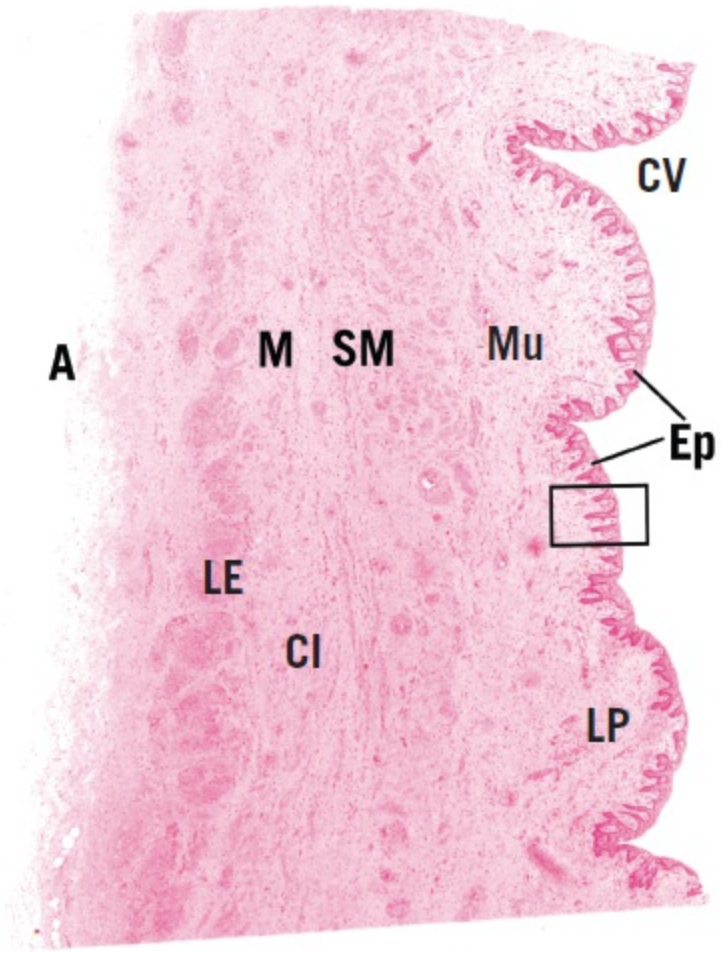


Figura 3 Vagina. Secção longitudinal. Macaco. Secção de resina plástica. 14x.

A vagina é um tubo fibromuscular, cuja cavidade – o **canal vaginal** (CV) – costuma ser colabada e suas paredes estão em contato entre si. Essa parede é composta de quatro camadas: **mucosa** (Mu), **submucosa** (SM), **muscular** (M) e **adventícia** (A). A mucosa consiste em **epitélio** (Ep) e **lâmina própria** (LP) subjacente. A submucosa está abaixo da mucosa e seus numerosos vasos sanguíneos de grande calibre lhe dão a aparência de um tecido erétil. O músculo liso da muscular está disposto em duas camadas, uma **circular interna** (CI) e uma **longitudinal externa** (LE) mais espessa. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 4.

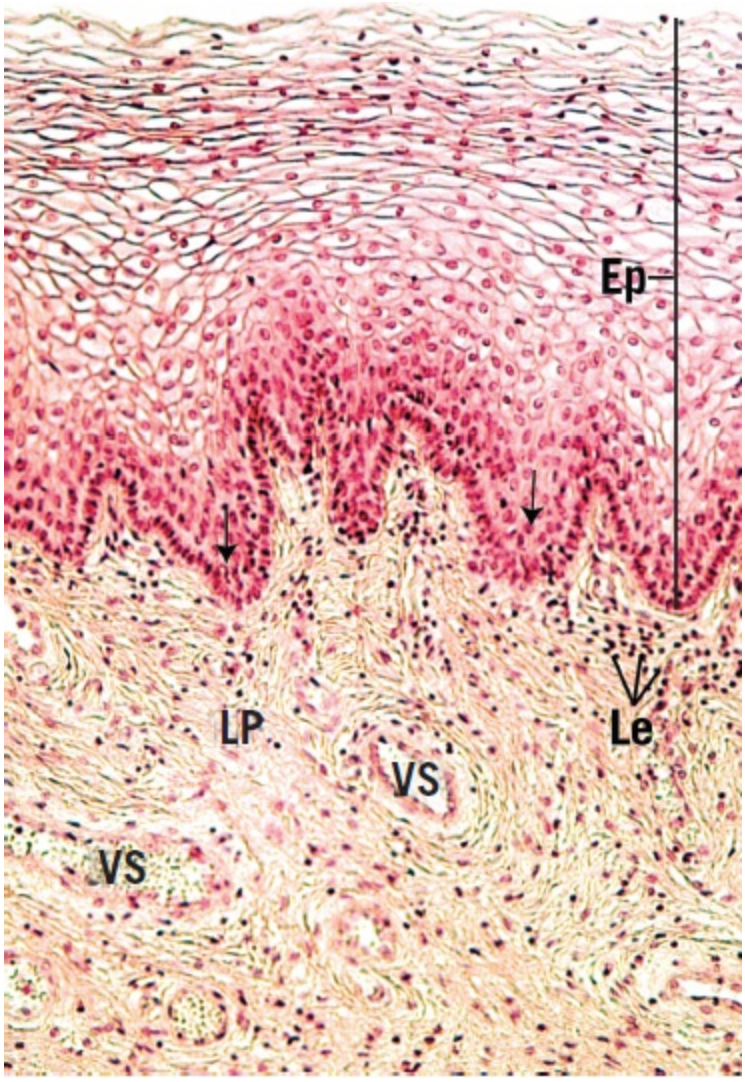
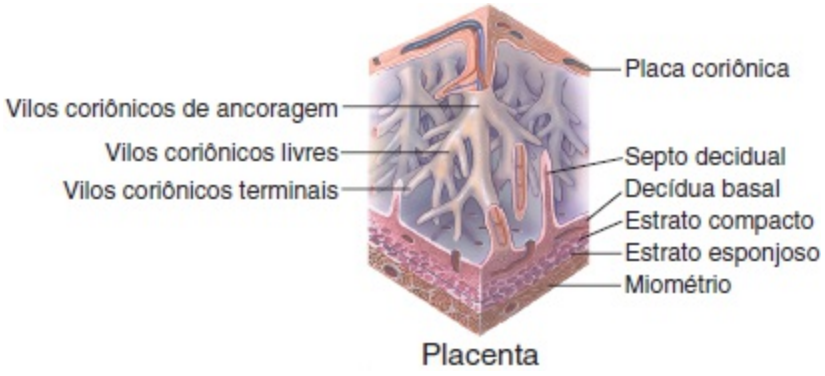


Figura 4 Vagina. Secção longitudinal. Humano. Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* na Figura 3. A maior parte da espessura do **epitélio** (Ep) estratificado pavimentoso não queratinizado da vagina apresenta células cujo citoplasma parece vazio. Isso se deve à extração de lipídios e glicogênio durante a preparação histológica. As células na região mais profunda do epitélio contêm poucas inclusões e, portanto, seu citoplasma aparece preenchido. A **lâmina própria** (LP) é muito rica em **vasos sanguíneos** (VS) e sempre apresenta numerosos **leucócitos** (Le) (*setas*). Finalmente, observe que não há glândulas nem camada muscular da mucosa.



Legenda	
A	Adventícia
Ca	Capilar

CD	Célula decidual
CI	Camada muscular circular interna
CV	Canal vaginal
DB	Decídua basal
EI	Espaço interviloso
Ep	Epitélio
Le	Leucócito
LE	Camada muscular longitudinal externa
LP	Lâmina própria
M	Muscular
Me	Mesoderma
Mu	Mucosa
N	Núcleo
NS	Nó sincicial
SM	Submucosa
ST	Sinciciotrofoblasto
VA	Vilo de ancoragem
VS	Vaso sanguíneo
VT	Vilo terminal

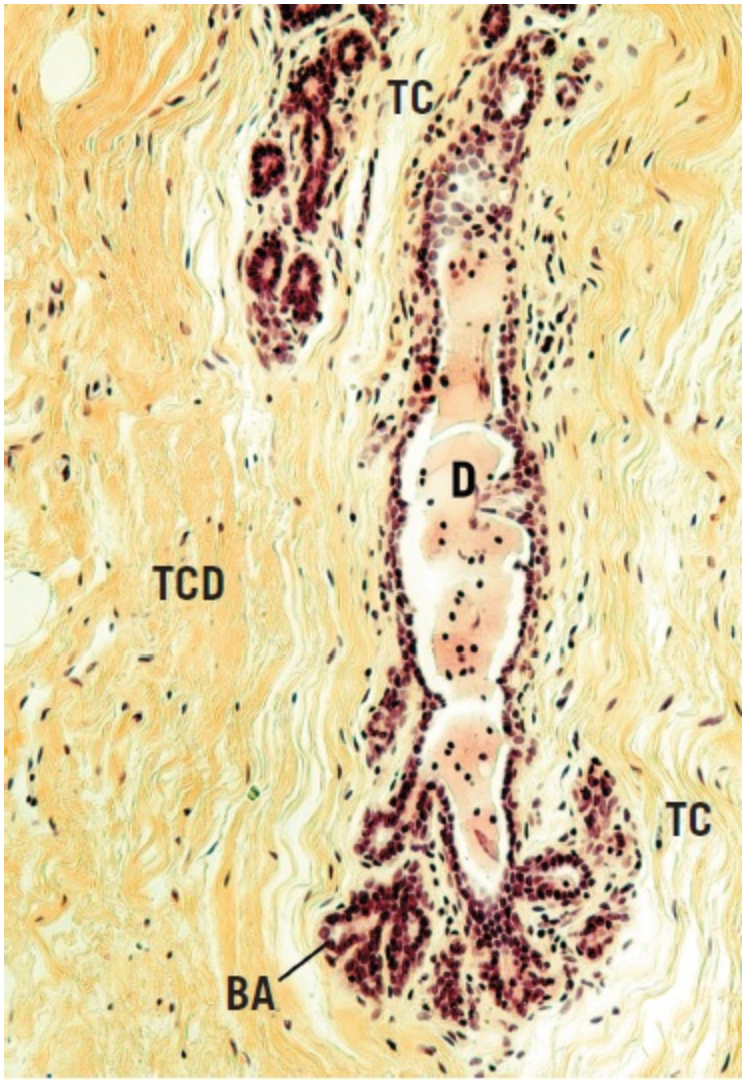


Figura 1 Glândula mamária, em repouso. Humano. Secção de parafina. 132x.

A glândula mamária é uma glândula sudorípara modificada que, no estado de repouso, apresenta **ductos** (D) galactóforos e eventualmente alguns **brotos alveolares** (BA) que se ramificam a partir das extremidades dos ductos. O restante da mama é composto de **tecido conjuntivo denso** (TCD) modelado, entremeado com lóbulos de gordura. Contudo, o **tecido conjuntivo** (TC) é do tipo frouxo na proximidade imediata dos ductos e brotos alveolares. Acredita-se que este TC mais frouxo seja derivado da camada papilar da derme. Compare esta fotomicrografia com a Figura 2.

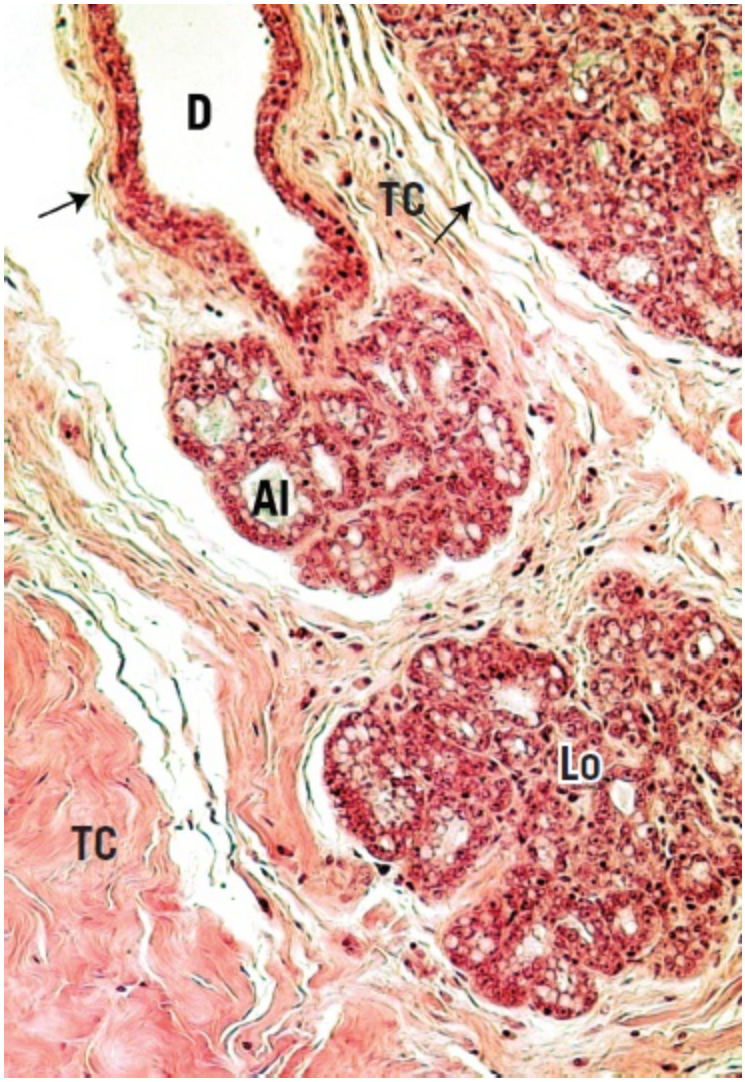


Figura 2 Glândula mamária, em lactação. Humano. Secção de parafina. 132x.

Durante a gravidez, os **ductos** (D) galactóforos da glândula mamária sofrem grande desenvolvimento, pois os brotos alveolares proliferam bastante e formam **lóbulos** (Lo) compostos de numerosos **alvéolos** (Al) e seus respectivos ductos. O **tecido conjuntivo** (TC) interlobular é reduzido em alguns locais a camadas delgadas e, em outros locais, ele mantém sua característica anterior para suportar o peso maior da mama. Observe que o TC na proximidade imediata dos ductos e lóbulos (*setas*) é do tipo frouxo. Compare esta fotomicrografia com a Figura 1.

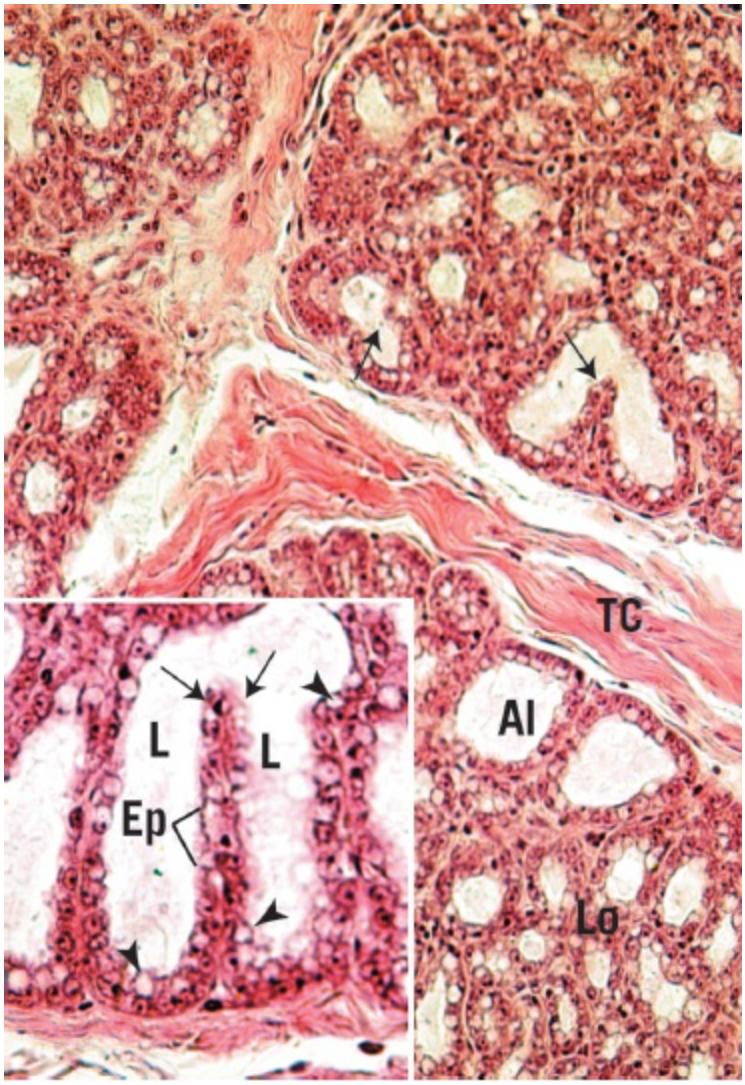


Figura 3 **Glândula mamária, em lactação. Humano. Secção de parafina. 132x.**

A glândula mamária ativa apresenta numerosos **lóbulos** (Lo) contendo **alvéolos** (Al) que estão bastante empacotados, de modo que os componentes do **tecido conjuntivo** (TC) estão muito comprimidos. Esta fotomicrografia ilustra claramente como os componentes da glândula mamária ativa estão dispostos muito concentradamente. Embora esse tecido tenha uma lembrança superficial com o aspecto histológico da glândula tireoide, a existência dos ductos e alvéolos ramificados (*setas*), assim como a falta de material coloidal, deve auxiliar para diagnosticar este tecido como a glândula mamária ativa. *Detalhe*. **Glândula mamária. Ativa. Humano. Secção de parafina**. 270**x**. Observe que, na ramificação (*setas*) desse alvéol o, algumas das **células epiteliais** (Ep) simples cuboides aparecem vacuolizadas (*pontas de seta*). Observe também que o **lúmen** (L) tem produto secretado com conteúdo lipídico (leite).

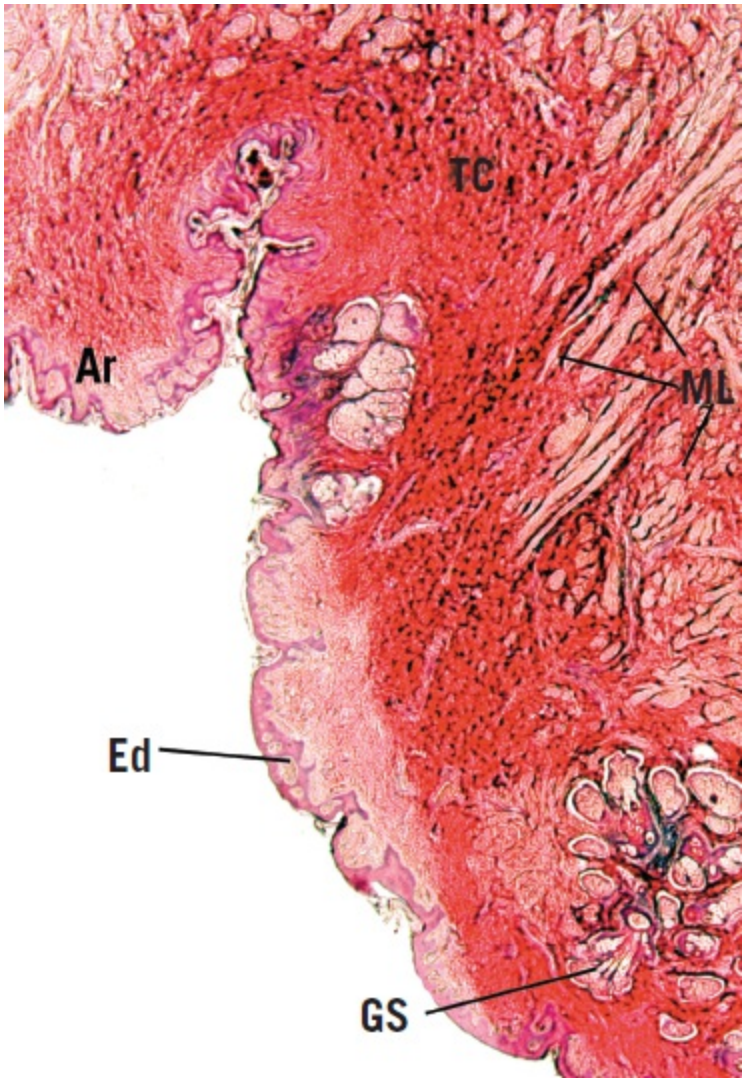


Figura 4 Glândula mamária. Mamilo. Humano. Secção de parafina. 14x.

O grande mamilo de formato cônico da mama é coberto por uma **epiderme** (Ed) fina, composta de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado. Embora o mamilo não tenha pelos nem glândulas sudoríparas, é rico em **glândulas sebáceas** (GS). O seu suporte de **tecido conjuntivo** (TC) denso não modelado apresenta numerosos ductos que penetram na ponta do mamilo para expulsar o leite. Os ductos galactóforos são envolvidos por uma extensa rede de fibras de **músculo liso** (ML), responsáveis pela ereção do mamilo, elevando-o para facilitar a sua sucção. A região que circunda o mamilo é chamada **aréola** (Ar).

Legenda	
Al	Alvéolo
Ar	Aréola
BA	Broto alveolar
D	Ducto
Ed	Epiderme
Ep	Epitélio
GS	Glândula sebácea

L	Lúmen
Lo	Lóbulo
ML	Músculo liso
TC	Tecido conjuntivo
TCD	Tecido conjuntivo denso



Resumo do capítulo

I. Ovário A. Córtex

O córtex do ovário é revestido por um epitélio chamado **epitélio germinativo**. Abaixo deste epitélio simples cuboide a escamoso está a túnica albugínea, a cápsula do tecido conjuntivo do ovário. O restante do tecido conjuntivo ovariano é mais celularizado e é chamado de **estroma ovariano**. O córtex abriga os **folículos** ovarianos em vários estágios do desenvolvimento.

1. Folículos primordiais

Os **folículos primordiais** consistem em um **oócito primário** circundado por uma camada única de **células foliculares (granulosas)** achatadas.

2. Folículos primários

a. Folículos primários unilaminares

São constituídos de um **oócito primário**, circundado por camada única de **células foliculares** cuboides

b. Folículos primários multilaminares

São constituídos de um **oócito primário**, circundado por várias camadas de **células foliculares** cuboides. A **zona pelúcida** é visível. A **teca interna** começa a ser organizada.

3. Folículo secundário ou antral

O **folículo secundário** é diferenciado do folículo primário multilaminar pelo seu tamanho maior, por apresentar **tecas interna** e **externa** estabelecidas e, especialmente, pela existência de **fluido folicular** acumulado em pequenas cavidades formadas pela união dos espaços intercelulares das **células foliculares**. Essas cavidades, pouco a pouco, se fundem para constituir uma cavidade única, o antro folicular.

4. Folículos de Graaf ou maduros

O **folículo de Graaf** é muito grande e apresenta um grande **antro** preenchido com **fluido folicular**. A parede do antro é a **camada granulosa**. Suportando o oócito, há um grupo de células foliculares que constituem o ***cumulus oophorus***. A camada de células foliculares que circundam diretamente o oócito é a ***corona radiata***. Os longos prolongamento apicais dessas células atravessam a **zona pelúcida**. A **teca interna** e a **teca externa** estão bastante desenvolvidas; a teca interna apresenta

numerosas células e capilares, enquanto a teca externa é menos celular e mais fibrosa.

5. Folículos atréticos

Os **folículos atréticos** estão em estágio de involução. Em estágios mais avançados, são caracterizados pela existência de **fibroblastos** no folículo e um oócito degenerado.

B. Medula

A medula do ovário é composta de tecido conjuntivo fibroelástico relativamente frouxo, que abriga um abrangente **suprimento vascular**, incluindo as artérias espiraladas e veias contorcidas.

C. Corpo lúteo

Após a saída do **oócito secundário** com suas células foliculares que o acompanham, o restante do **folículo de Graaf** é parcialmente preenchido com sangue. As células da **camada granulosa** se transformam em grandes **células granuloso-luteínicas**. Além disso, as células da **teca interna** também crescem para se tornar as **células teca-luteínicas**, embora elas permaneçam menores que as **células granuloso-luteínicas**.

D. Corpo *albicans*

O **corpo *albicans*** é um **corpo lúteo** que involuiu e se transformou em uma cicatriz de colágeno; ele passa a ser fibrosado, com alguns **fibroblastos** entre o material intercelular.

II. Ductos genitais

A. Tuba uterina

1. Mucosa

A mucosa da tuba uterina é muito pregueada no **infundíbulo** e na **ampola**. É composta de um tecido conjuntivo celular e frouxo, a **lâmina própria**, e um revestimento de **epitélio simples colunar**. O epitélio é constituído de **células secretoras** e **células ciliadas**.

2. Muscular

O **revestimento muscular** é constituído de uma **camada de músculo liso circular interna** e uma **longitudinal externa**.

3. Serosa

A tuba uterina é revestida por uma **camada serosa**.

B. Útero

1. Endométrio

O **endométrio** é subdividido em **camada basal** e **camada funcional** e é revestido por um **epitélio simples colunar**. A **lâmina própria** varia com as fases do ciclo menstrual.

a. Fase folicular

As **glândulas** são retas e apresentam figuras mitóticas e as artérias espiraladas crescem no sentido da camada funcional.

b. Fase luteal

As **glândulas** se tornam tortuosas e as **artérias espiraladas** são enroladas. O **lúmen** das glândulas acumula **produtos secretados**. Os **fibroblastos** aumentam e acumulam glicogênio.

c. Fase menstrual

A **camada funcional** é descamada e a lâmina própria apresenta sangue extravasado.

2. Miométrio

O **miométrio** é espesso e consiste em três camadas de **músculo liso** pouco delineadas: **longitudinal interna, circular média** e **longitudinal externa**. Durante a gravidez, o miométrio aumenta como resultado da hipertrofia das células musculares existentes e o acúmulo de novas células musculares lisas.

3. Serosa

A maior parte do útero é revestida por uma **camada serosa**, o restante é preso aos tecidos circundantes por uma **camada adventícia**.

C. Placenta

1. Decídua basal

A **decídua basal** é uma porção do endométrio transformado, caracterizada pela existência de grandes **células deciduais**, ricas em glicogênio. As **artérias espiraladas** e as **veias** retas se abrem nos **espaços intervilosos**, semelhantes a um labirinto.

2. Placa coriônica e vilos

A **placa coriônica** é uma região do **saco coriônico** do feto, a partir do qual os **vilos** ou **vilosidades coriônicas** se estendem para os espaços intervilosos da **decídua basal**. Cada vilo tem um eixo de **tecido conjuntivo** originado do mesoderma fetal e contém **capilares** fetais que são contínuos com os vasos umbilicais. O vilo é revestido por **células trofoblásticas**. Durante a primeira metade da gravidez, existem duas camadas de células trofoblásticas, uma camada cúbica interna de **citotrofoblasto** e uma camada externa de **sinciciotrofoblasto**. Apenas o **sinciciotrofoblasto**

permanece durante a segunda metade da gravidez; contudo, o **citotrofoblasto** se mantém nos pontos em que os vilos coriônicos estão ancorados na decídua basal.

D. Vagina

1. Mucosa

A vagina é revestida por um **epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado**. A **lâmina própria**, composta de **tecido conjuntivo fibroelástico**, não contém glândulas; a **mucosa** apresenta pregas longitudinais.

2. Submucosa

A **submucosa** também é formada por um tipo fibroelástico de tecido conjuntivo que abriga numerosos vasos sanguíneos.

3. Muscular

A **muscular** é composta de feixes entrelaçados de fibras de **músculo liso**.

4. Adventícia

A vagina é conectada às estruturas circundantes pela sua **adventícia**.

E. Glândulas mamárias

1. Glândula em repouso

A **glândula em repouso** é constituída principalmente de **tecido conjuntivo denso** entremeado com lóbulos de tecido adiposo e numerosos **ductos**. Em muitos casos, há **brotos alveolares** e **células mioepiteliais** nas terminações em fundo cego dos ductos.

2. Glândula durante a lactação

A **glândula mamária** se torna ativa durante a gravidez e a lactação. Os **alvéolos** expandidos formam numerosos **lóbulos** constituídos de **epitélio simples cuboide**, que lembram a glândula tireoide. No entanto, a existência de **ductos** e **células mioepiteliais** fornece características para sua distinção. Os **alvéolos** e o **lúmen** dos ductos podem conter um produto gorduroso secretado.

3. Aréola e mamilo

A **aréola** é composta de epiderme fina, pigmentada, que apresenta grandes **glândulas apócrinas areolares**. Adicionalmente, também há grandes **glândulas sebáceas** e **sudoríparas**. A **derme** apresenta numerosas **fibras musculares lisas**. O **mamilo** contém vários poros pequenos que representam as terminações dos **seios galactóforos**, reservatórios dilatados na base do mamilo. A

epiderme que reveste o mamilo é fina e a derme tem rico suprimento de **fibras musculares lisas** e **terminações nervosas**. Embora o mamilo não tenha pelos nem glândulas sudoríparas, é rico em **glândulas sebáceas**.

18



Sistema Reprodutor Masculino

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 18.1 Sistema reprodutor masculino
Ilustração 18.2 Espermiogênese

Tabelas

Tabela 18.1 Funções das células de Sertoli

Pranchas

Prancha 18.1 Testículo
Figura 1 Testículo
Figura 2 Testículo. Túbulos seminíferos
Figura 3 Testículo. Túbulo seminífero
Figura 4 Testículo. Túbulo seminífero
Prancha 18.2 Testículo e epidídimo
Figura 1 Testículo. Células intersticiais
Figura 2 Testículo. Rede testicular
Figura 3 Ductos eferentes
Figura 4 Epidídimo
Prancha 18.3 Epidídimo, ducto deferente e vesícula seminal

Figura 1	Ducto do epidídimo
Figura 2	Ducto deferente
Figura 3	Vesícula seminal
Figura 4	Vesícula seminal
Prancha 18.4	Próstata, pênis e uretra
Figura 1	Próstata
Figura 2	Próstata
Figura 3	Pênis. Secção transversal
Figura 4	Uretra
Prancha 18.5	Epidídimo, microscopia eletrônica
Figura 1	Epidídimo

O sistema reprodutor masculino consiste em dois testículos (as gônadas masculinas), um sistema de ductos genitais, glândulas acessórias e o pênis (ver Ilustração 18.1). O sistema reprodutor masculino atua na formação dos espermatozoides, na produção dos hormônios sexuais masculinos e na transferência dos gametas masculinos para o sistema reprodutor feminino.

Testículos

Os **testículos** são estruturas ovais, situadas em um compartimento no interior do escroto ou bolsa testicular. A **túnica albugínea**, a cápsula de tecido conjuntivo fibromuscular do testículo, é espessada na região do **mediastino do testículo**. Septos originados nessa região subdividem cada testículo em aproximadamente 250 compartimentos pequenos e incompletos, chamados **lóbulos testiculares**.

Cada lóbulo abriga de um a quatro **túbulos seminíferos** muito tortuosos, responsáveis pela produção dos **espermatozoides**. O tecido conjuntivo altamente vascularizado, que circunda os túbulos seminíferos, contém as **células intersticiais do testículo (células de Leydig)**.

A parede do túbulo seminífero é formada pelo **epitélio seminífero**, que reveste seu lúmen, e por uma delgada **túnica própria** de tecido conjuntivo, a qual é composta de delgadas fibras colágenas tipo I entremeadas com **fibroblastos** e algumas **células mioides**.

O **epitélio seminífero** é composto de várias camadas de células e é separado da túnica própria por uma membrana basal. As **células basais** desse epitélio, representadas pelas **células de Sertoli** e por três tipos de espermatogônias – **tipo A escura, tipo A pálida** e **tipo B** – estão apoiadas na membrana basal.

As **células de Sertoli** são células de sustentação que formam junções de oclusão entre si e

subdividem o lúmen do túbulo seminífero em um **compartimento basal** e um **compartimento adluminal**. Dessa maneira, é estabelecida uma **barreira hematotesticular** que protege as células germinativas em desenvolvimento e os espermatozoides de uma resposta autoimune (ver Tabela 18.1).

As **espermatogônias** são responsáveis pela espermatogênese.

As células do compartimento adluminal são: **espermatócitos primários, espermatócitos secundários, espermátides** e **espermatozoides**.

Espermatogênese

A **espermatogênese**, o processo de produção dos gametas masculinos haploides, depende de vários hormônios liberados pela adeno-hipófise a partir da puberdade, incluindo o **hormônio luteinizante (LH)**, a **prolactina** e o **hormônio foliculoestimulante (FSH)** (ver Ilustração 18.2). Aproximadamente 300 milhões de espermatozoides são produzidos diariamente no homem adulto.

Tabela 18.1 • Funções das células de Sertoli.

Durante a gestação	Após a puberdade
Sintetizam e liberam o hormônio antimülleriano para suprimir o desenvolvimento do sistema reprodutor feminino e possibilitar o desenvolvimento do sistema reprodutor masculino	Apoio físico e nutricional às células germinativas
	Sintetizam e liberam a transferrina testicular para transferir ferro da transferrina sérica para as células germinativas
	Sintetizam e liberam ABP*
	Criam a barreira hematotesticular
	Fagocitam restos citoplasmáticos perdidos por espermátides durante a espermiogênese
	Sintetizam e liberam inibina
	Produzem secreção rica em frutose, para fornecer nutrientes para os espermatozoides liberados nos ductos genitais masculinos

*Proteína ligante de andrógeno – *androgen-binding protein,* ABP

A **prolactina** induz as células intersticiais de Leydig a expressarem **receptores de LH;** este se liga aos receptores das células de Leydig, o que as estimula a secretarem **testosterona**. O **FSH** induz as **células de Sertoli** a produzirem **adenilato ciclase**, que, por meio de um cAMP intermediário, estimula a produção da **proteína ligante de andrógeno** (*androgen-bindingprotein*, ABP).

A **ABP** se liga à **testosterona** e à **di-hidrotestosterona** (um produto da transformação da testosterona pela enzima **5 α-redutase**), mantendo concentração suficientemente alta desses hormônios no epitélio seminífero, necessária para a espermatogênese.

A **testosterona** inibe a liberação de LH por **retroalimentação negativa**. A **inibina**, produzida pelas células de Sertoli, inibe a liberação de FSH; a **activina**, também produzida pelas células de Sertoli, potencializa a liberação de FSH.

Para que a espermatogênese ocorra normalmente, os testículos precisam ser mantidos a 35°C (que é a temperatura dentro da **bolsa escrotal**), uma temperatura ligeiramente *menor* que a normal do corpo.

São necessários 74 dias para completar a espermatogênese e ela ocorre como um ciclo não sincronizado ao longo da extensão do túbulo seminífero. Esses **ciclos do epitélio seminífero** são observados ao microscópio, sob a forma de diversos agrupamentos de células em diferentes estágios de desenvolvimento e que se repetem ao longo da parede dos túbulos seminíferos.

As células-filhas resultantes das divisões das espermatogônias permanecem conectadas entre si por **pontes intercelulares**, formando um sincício sincronizado que migra como uma unidade para o lúmen do túbulo seminífero.

As três fases da espermatogênese são **espermatocitogênese, meiose** e **espermiogênese**.

A **espermatocitogênese** é um processo que envolve *mitose*, em que as **espermatogônias tipo A pálidas** se dividem para formar dois tipos de espermatogônias: outras espermatogônias tipo A pálidas e espermatogônias **tipo B**. Ambos os tipos de espermatogônias são diploides.

As **espermatogônias tipo A escuras** representam uma população reserva de células que normalmente não sofrem divisão; no entanto, quando se dividem, formam as espermatogônias tipo A pálidas. As espermatogônias tipo B se dividem por mitose para formar **espermatócitos primários** diploides. Todas as espermatogônias estão localizadas no **compartimento basal** dos túbulos seminíferos, enquanto os espermatócitos primários migram para o **compartimento adluminal**.

Na **fase de meiose**, os espermatócitos primários, cujo conteúdo de DNA é 4C, sofrem a primeira divisão meiótica, formando dois **espermatócitos secundários** com conteúdo de DNA de 2C.

Os espermatócitos secundários não replicam seu DNA e iniciam imediatamente a segunda divisão da meiose, cada um originando duas **espermátides haploides**, cada uma com conteúdo N de cromossomos.

A **espermiogênese** é o nome do processo de citodiferenciação das espermátides em espermatozoides e não envolve divisão celular (Ilustração 18.2).

A espermátide perde grande parte do seu citoplasma (que posteriormente é fagocitado pelas células de Sertoli), forma um **grânulo acrossômico**, um longo **cílio** e **fibras densas externas** associadas e uma **grossa bainha fibrosa**.

O **espermatozoide** que é formado e liberado para o lúmen do túbulo seminífero **não é móvel** e é incapaz de fertilizar um óvulo.

Os espermatozoides permanecem imóveis até pouco antes de deixarem o epidídimo; eles somente são capazes de fertilizar após passarem pelo processo chamado **capacitação**, que ocorre no sistema reprodutor feminino.

Ductos genitais

Um sistema de **ductos genitais** transporta os espermatozoides e o componente fluido do sêmen para o exterior.

Os **túbulos seminíferos** são conectados por pequenos **túbulos retos** à **rede testicular**, um conjunto de espaços labirínticos localizados no **mediastino do testículo**.

A partir da rede testicular, os espermatozoides entram em 15 a 20 pequenos **ductos eferentes** que conduzem os espermatozoides para o **epidídimo**. Esse órgão, formado por **cabeça, corpo** e **cauda**, é constituído de um longo ducto retorcido de aproximadamente 5 m de comprimento – o **ducto do epidídimo** ou **ducto epididimário** (Ilustração 18.1).

A parede do ducto do epidídimo é composta de uma capa de **músculo liso** que circunda um tecido conjuntivo frouxo e um **epitélio pseudoestratificado com estereocílios**, o qual reveste o lúmen. O epitélio é separado do tecido conjuntivo por uma membrana basal e é composto de **células basais** curtas e **células principais** altas.

As **células basais** são capazes de se reproduzir e de repor as **células principais**, que se caracterizam por apresentar estereocílios – microvilosidades longas e imóveis. As células principais fagocitam restos citoplasmáticos produzidos durante a espermiogênese, endocitam fluido do lúmen e possivelmente sintetizam e secretam um fator de descapacitação de espermatozoides.

Os espermatozoides se tornam **móveis** na região final do corpo do epidídimo. A cabeça dos espermatozoides acumul a o fator de descapacitação no lúmen do epidídimo, o que evita que eles sejam capazes de fertilizar um ovócito até que o fator seja removido da sua membrana plasmática no trato genital feminino.

O **ducto deferente**, que continua com o ducto do epidídimo, é um tubo muscular espesso, que, fazendo parte do cordão espermático, passa pelo canal inguinal para ganhar acesso à cavidade abdominal.

Pouco antes de alcançar a próstata, a **vesícula seminal** esvazia suas secreções para o ducto deferente, que termina nesse ponto.

A continuação do ducto deferente, denominada **ducto ejaculatório**, passa pelo interior da **próstata** e recebe sua secreção.

Os **ductos ejaculatórios** direito e esquerdo se esvaziam na **uretra**, que transporta a urina e o **sêmen** para o ambiente externo.

A **uretra** apresenta três porções: **uretra prostática, membranosa** e **peniana**. A uretra peniana, que percorre o comprimento do pênis, é envolvida pelo **corpo esponjoso (corpo cavernoso da uretra)**.

Glândulas acessórias

As três **glândulas acessórias** do sistema reprodutor masculino que fornecem o componente fluido do sêmen são as duas **vesículas seminais** e a **próstata**. Além disso, um par de pequenas **glândulas bulbouretrais** libera suas secreções viscosas para a uretra cavernosa (esponjosa), que lubrifica a uretra.

Cada **vesícula seminal** é uma longa e estreita glândula muito enrolada; produz um líquido de cor amarela característica, que representa uma secreção nutritiva para os espermatozoides rica em frutose.

A **próstata** é formada por numerosas glândulas individuais que circundam a parede da uretra prostática e seus inúmeros ductos desembocam na uretra prostática. As glândulas são distribuídas em três regiões da próstata e são classificadas como **glândulas prostáticas mucosas, submucosas** e **externas (principais**), também denominadas glândulas da **zona central, zona de transição e zona periférica**.

A **secreção** da próstata é um fluido esbranquiçado pouco viscoso, que contém **fibrinolisina, ácido cítrico, serina protease, antígeno prostático específico** (*prostate-specific antigen*, PSA) e **fosfatase ácida**.

Cálculos, denominados **concreções prostáticas**, são encontrados com frequência no lúmen das glândulas da próstata.

Pênis

O **pênis**, o órgão masculino da cópula, normalmente fica em estado flácido. Durante o estímulo erótico, três corpos cilíndricos dos tecidos eréteis se tornam distendidos por sangue; a pressão do fluido dentro dos espaços vasculares dos tecidos eréteis aumenta o pênis, tornando-o ereto e rígido. Após a ejaculação ou término do estímulo erótico, ocorre a detumescência e o pênis fica flácido.

Ereção e ejaculação

O **pênis**, durante a **cópula**, libera **sêmen** com espermatozoides no sistema reprodutor feminino; além disso, ele é o órgão excretor da urina. O pênis é coberto por pele e formado por três **corpos eréteis:** dois **corpos cavernosos** e o **corpo esponjoso (corpo cavernoso da uretra**).

Cada corpo erétil contém inúmeros **espaços cavernosos** revestidos por endotélio e é envolvido por uma espessa cápsula de tecido conjuntivo, a **túnica albugínea**.

Os corpos eréteis são supridos pelas **artérias helicinais** que geralmente são conectadas a anastomoses arteriovenosas, mantendo o pênis flácido.

Estímulos parassimpáticos causam vasoconstrição nessas anastomoses, direcionando o sangue para as artérias helicinais e, em seguida, para os espaços cavernosos. Em consequência, os corpos eréteis (especialmente os cavernosos) ficam inchados com sangue e o pênis fica **ereto**.

Após a ejaculação ou na ausência de estimulação continuada, o estímulo parassimpático cessa, o

fluxo sanguíneo das artérias helicinais é diminuído, o sangue lentamente deixa os espaços cavernosos e o pênis fica flácido.

A **ejaculação** é a expulsão forçada do **sêmen** do sistema reprodutor masculino. A força necessária para ejaculação é derivada da contração rítmica das espessas camadas de músculo liso dos **ductos deferentes** e a rápida contração do **músculo bulboesponjoso**.

O material ejaculado contém espermatozoides suspensos no **fluido seminal**. As glândulas acessórias do sistema reprodutor masculino, a **próstata** e as **glândulas bulbouretrais**, assim como as **vesículas seminais** (e até as glândulas de Littré), contribuem para a formação da porção fluida do sêmen.

As secreções das **glândulas bulbouretrais** lubrificam a uretra, enquanto as secreções da próstata auxiliam os espermatozoides a se tornarem móveis ao neutralizarem as secreções ácidas do ducto deferente e do sistema reprodutor feminino.

Aproximadamente 70% da porção fluida do sêmen é composta de secreções das vesículas seminais.



Considerações clínicas

Criptorquidismo

O criptorquidismo é um defeito de desenvolvimento, no qual um ou ambos os testículos não descem para o escroto. Quando nenhum deles desce, ocorre esterilidade, visto que a temperatura normal do corpo inibe a espermatogênese. Em geral, a condição pode ser corrigida com cirurgia; contudo, os espermatozoides do paciente podem ser anormais.

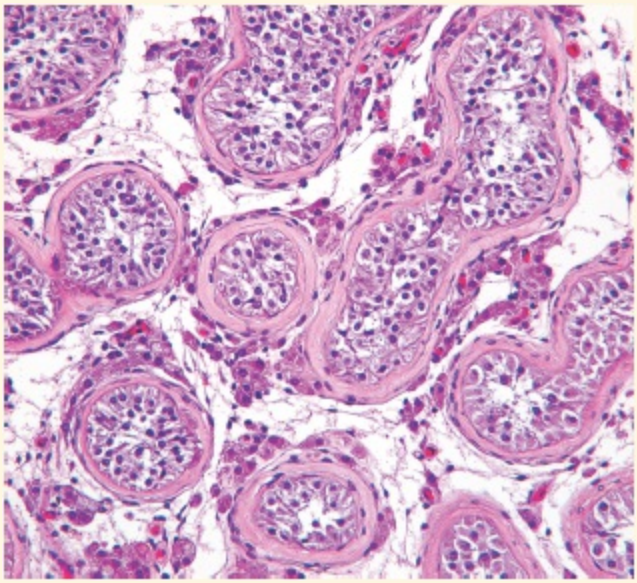


Imagem do testículo de um paciente pós-púbere, demonstrando a ausência de espermatogênese no túbulo seminífero, assim como membrana basal espessa e hialinizada. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology.

Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 763.)

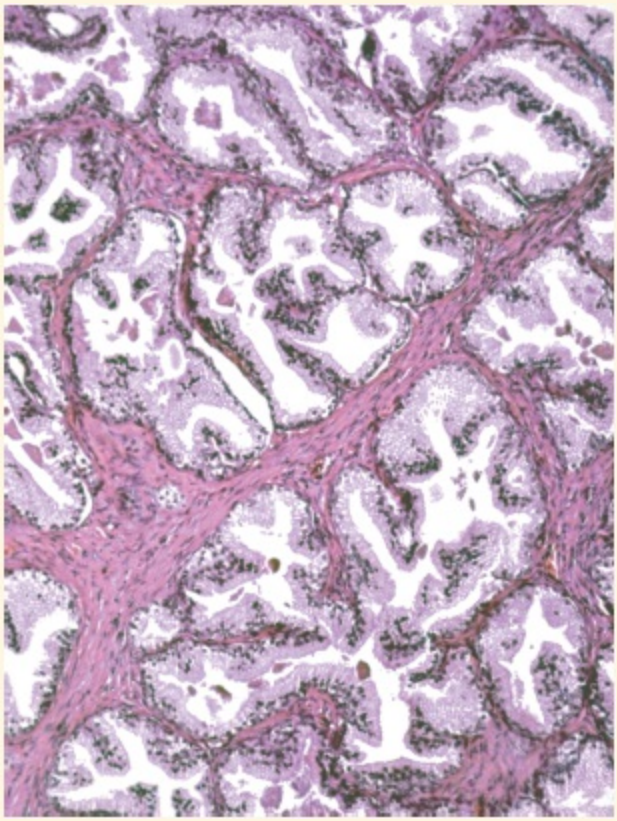
Vasectomia

A vasectomia é um método de esterilização realizado por meio de uma incisão na parede da bolsa escrotal, através da qual o ducto deferente é seccionado.

Um **ejaculado** normal tem aproximadamente 3 m/ de sêmen com 60 a 100 milhões de espermatozoides por m/. Cerca de 20% dos espermatozoides ejaculados são anormais e 25% são imóveis. Um indivíduo que produza menos que 20 milhões de espermatozoides por m/ de ejaculado é considerado **estéril**.

Hipertrofia prostática benigna

A próstata sofre hipertrofia com a idade, resultando na hipertrofia prostática benigna, uma condição que pode reduzir o lúmen uretral, levando à dificuldade para urinar. Aos 50 anos de idade, cerca de 40% da população masculina é afetada e, aos 80 anos, aproximadamente 95% da população masculina é acometida por essa condição.



Fotomicrografia de um paciente com hiperplasia nodular da próstata. Observe que a glândula apresenta hipertrofia das células do epitélio. Pregas ocluem parcialmente o lúmen das glândulas. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 774.)

Adenocarcinoma da próstata

O adenocarcinoma da próstata afeta cerca de 30% da população masculina com mais de 75 anos de idade. Embora esse carcinoma tenha crescimento lento, ele pode sofrer metástase para os ossos. A análise dos níveis do **antígeno prostático específico (PSA**) na corrente sanguínea pode ser usada para diagnóstico precoce

do câncer de próstata e, principalmente, para controle de tratamento. Uma biopsia é necessária para o diagnóstico preciso.

Câncer do testículo

O câncer do testículo afeta principalmente homens com menos de 40 anos. Ele é diagnosticado pela descoberta de um nódulo, por meio de palpação da bolsa escrotal. Em geral, se não estiver associado ao testículo, trata-se de um tumor benigno; do contrário, é maligno. Assim, um tumor encontrado no testículo, doloroso ou não, deve ser examinado por um médico. É comum os indivíduos com câncer de testículo apresentarem níveis elevados de **alfafetoproteína** e **gonadotropina coriônica humana** no sangue.

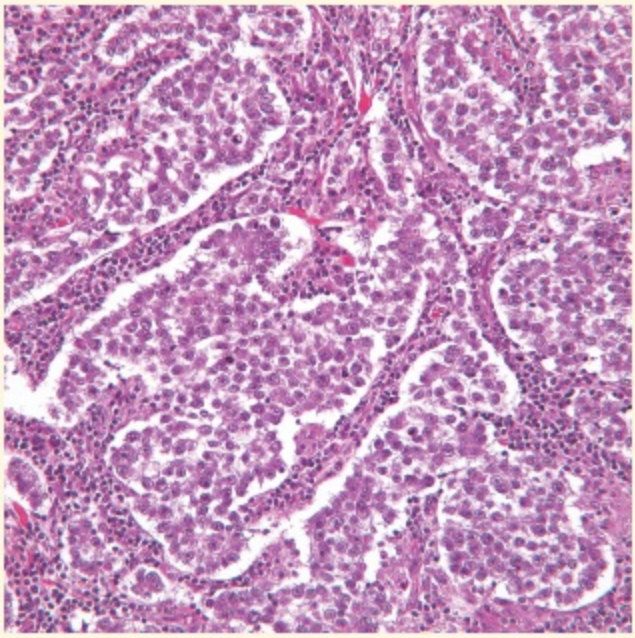


Imagem do testículo de um paciente com um tipo de câncer de testículo chamado seminoma. Observe os grupos de células tumorais com grandes núcleos. Essas células estão separadas por septos de tecido conjuntivo, que tem aspecto muito celularizado devido à infiltração linfocitária. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 769.)

Balanopostite

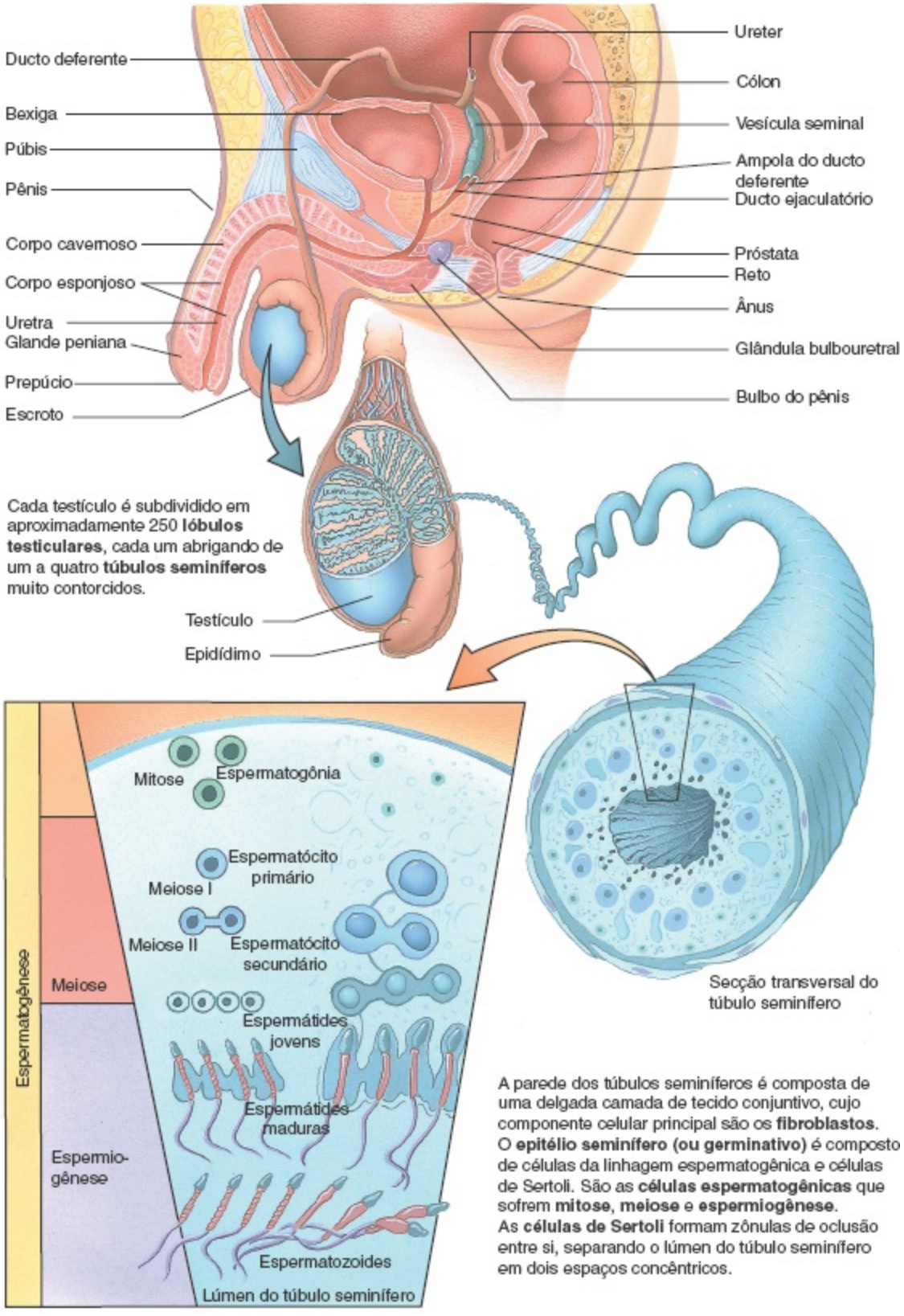
O acúmulo de um exsudato espesso, branco-amarelado, abaixo do prepúcio de homens não circuncisados pode ser um terreno fértil para leveduras e bactérias. Se esse local não for adequadamente higienizado, pode ocorrer inflamação do prepúcio, conhecida como **postite**, assim como a inflamação da glande do pênis, conhecida como **balanite**. Quando ocorrem juntos, o quadro é definido como **balanopostite**. Essa inflamação pode ser acompanhada por eritema, dor e prurido, assim como inchaço da glande e consequente constrição da uretra.

Fimose

A **fimose**, condição na qual o prepúcio não pode ser puxado da glande do pênis, pode ser muito dolorosa e interferir na micção e na atividade sexual. À medida que o pênis fica ereto, o prepúcio não pode se expandir para acomodar a circunferência maior da glande e pode resultar em balanopostite e infecções do sistema

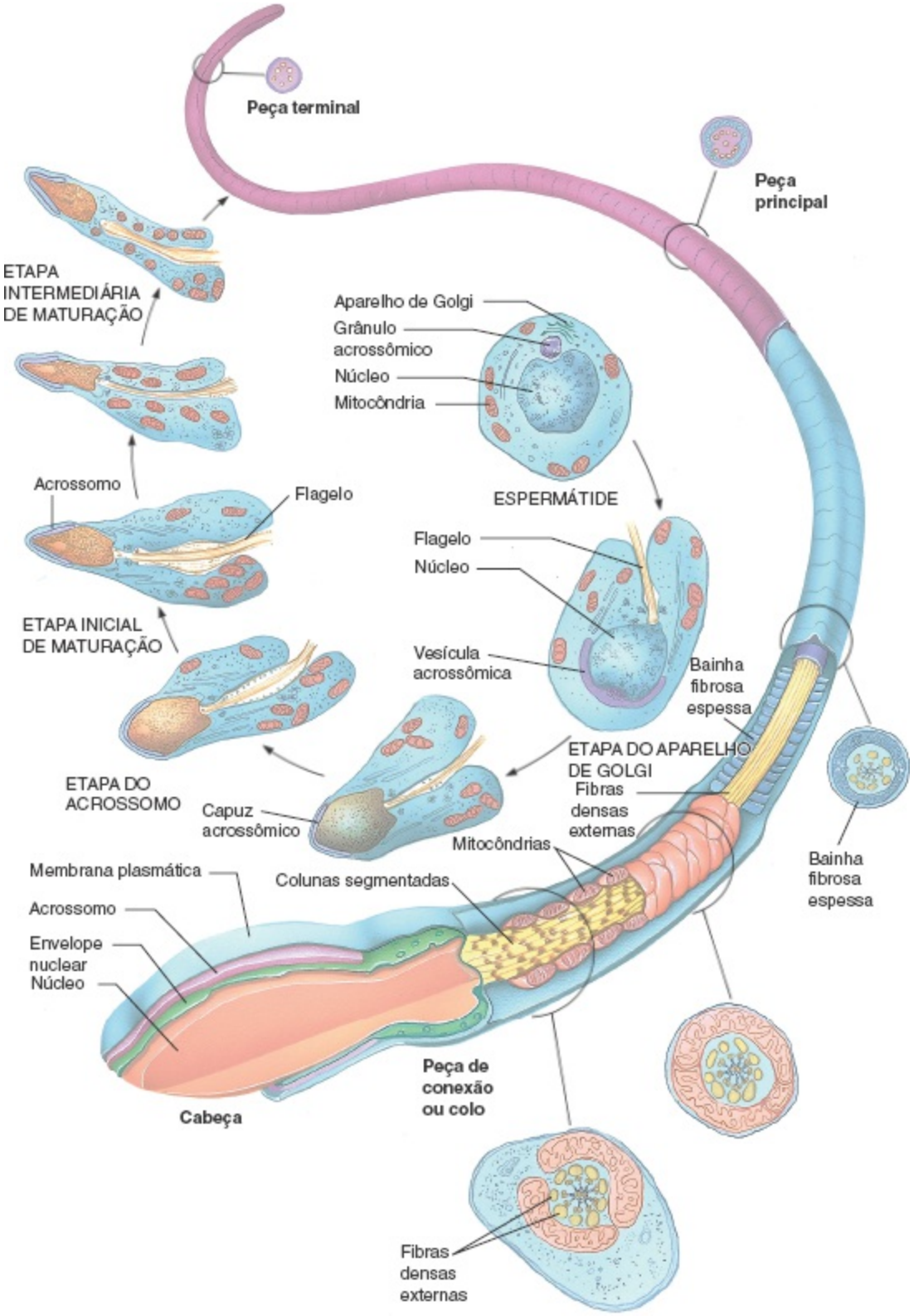
urinário. Em geral, a circuncisão pode aliviar esse quadro.

Ilustração 18.1 Sistema reprodutor masculino



A parede dos túbulos seminíferos é composta de uma delgada camada de tecido conjuntivo, cujo componente celular principal são os **fibroblastos**. O **epitélio seminífero (ou germinativo)** é composto de células da linhagem espermatogênica e células de Sertoli. São as **células espermatogênicas** que sofrem **mitose**, **meiose** e **espermiogênese**. As **células de Sertoli** formam zônulas de oclusão entre si, separando o lúmen do túbulo seminífero em dois espaços concêntricos.

Ilustração 18.2 Espermiogênese



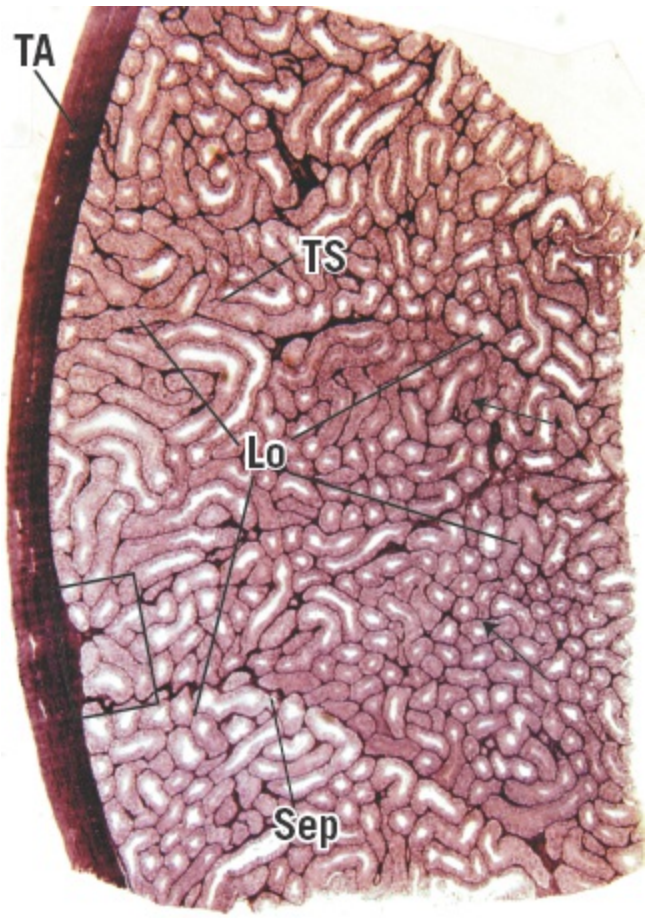


Figura 1 Testículo. Macaco. Secção de resina plástica. 14x.

Esta fotomicrografia de aumento pequeno do testículo apresenta sua espessa **túnica albugínea** (TA) e os delgados **septos** (Sep) que se originam da túnica. As secções dos **túbulos seminíferos** (TS) têm formatos variados pelo fato de serem muito contorcidos. Os **lóbulos** (Lo) estão quase totalmente preenchidos por túbulos seminíferos e o delgado estroma de tecido conjuntivo (*setas*) ocupa o espaço remanescente entre os túbulos. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 2.

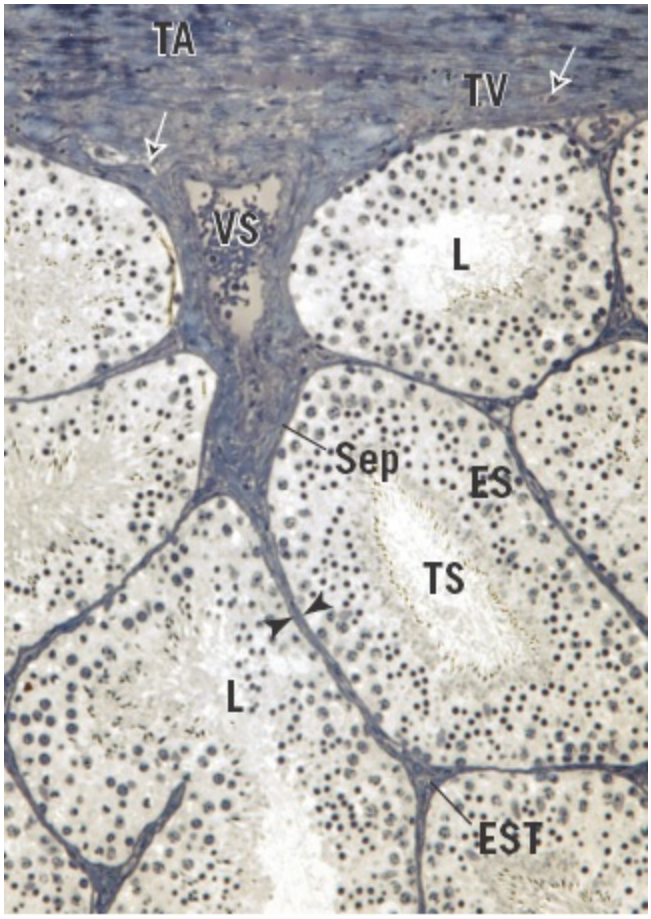


Figura 2 Testículo. Túbulos seminíferos. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* da Figura 1. A **túnica vasculosa** (TV) é uma região muito vascularizada (*setas*) da **túnica albugínea** (TA). **Vasos sanguíneos** (VS) localizados no interior de **septos** (Sep) de tecido conjuntivo penetram nos lóbulos testiculares. As paredes dos **túbulos seminíferos** (TS) estão muito próximas entre si (*pontas de seta*), embora, em algumas regiões, sejam observadas as células do **estroma** (EST). Observe que o **lúmen** (L) do túbulo seminífero é revestido por um **epitélio seminífero** (ES) estratificado.

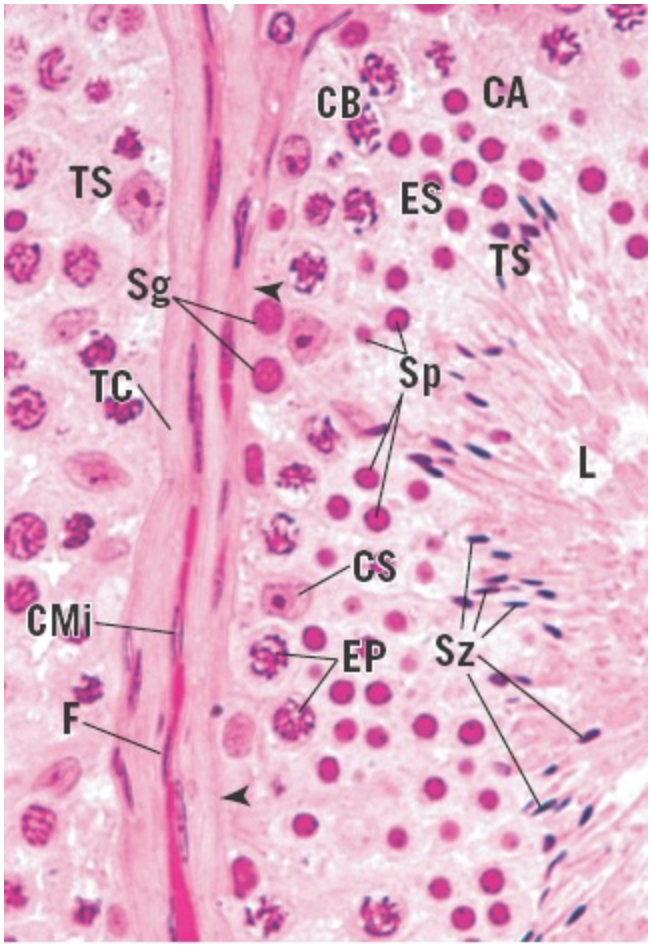


Figura 3 Testículo. Túbulo seminífero. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

As camadas que revestem dois **túbulos seminíferos** (TS) adjacentes estão muito próximas entre si. Nessas paredes, há **tecido conjuntivo** (TC) com **células mioides** (CMi) e **fibroblastos** (F). O **epitélio seminífero** (ES) estratificado está separado do revestimento do túbulo por uma membrana basal (*pontas de seta*). As **espermatogônias** (Sg) e as **células de Sertoli** (CS) estão apoiadas sobre a membrana basal e se situam no **compartimento basal** (CB) do túbulo. Por outro lado, os **espermatócitos primários** (EP), espermatócitos secundários, **espermátides** (Sp) e **espermatozoides** (Sz) estão no **compartimento adluminal** (CA). O **lúmen** (L) do túbulo seminífero contém espermatozoides, assim como restos celulares descartados durante a transformação das espermátides em espermatozoides. Compare as células do epitélio seminífero com as da Figura 4.

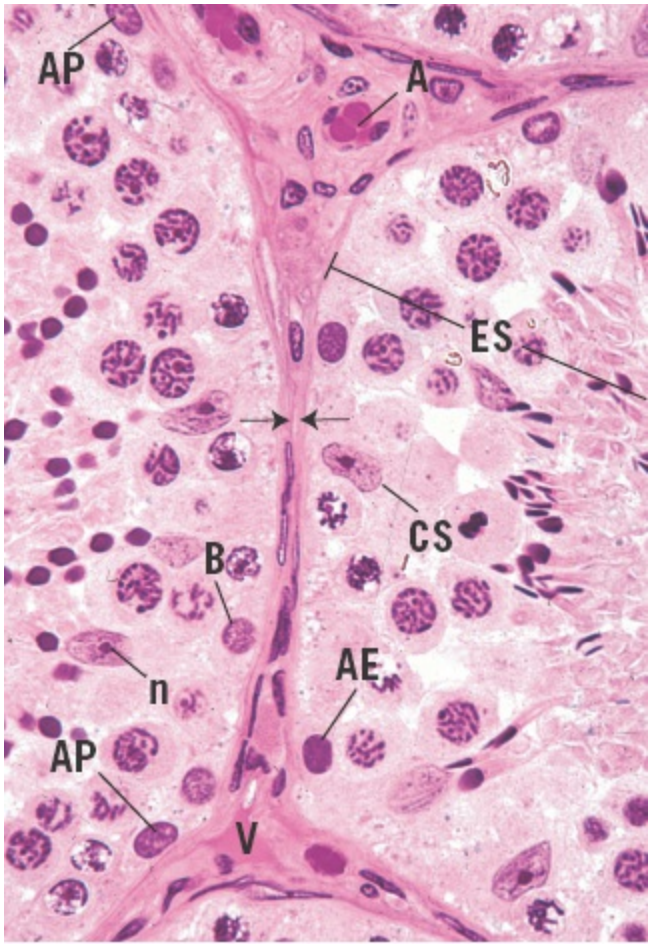
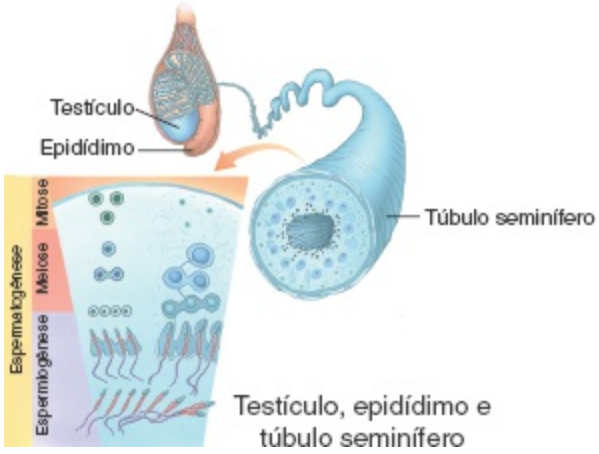


Figura 4 Testículo. Túbulo seminífero. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

As paredes das secções transversais de dois túbulos seminíferos estão muito próximas entre si (*setas*). **Arteríolas** (A) e **vênulas** (V) estão evidentes em vários locais. As **células de Sertoli** (CS) podem ser identificadas pelos seus núcleos pálidos e **nucléolos** (n) bem evidentes. Ao comparar o **epitélio seminífero** (ES) dos túbulos situados à direita e à esquerda desta fotomicrografia, assim como o epitélio seminífero da Figura 3, é possível observar que as composições celulares são distintas, indicando diferentes estágios do ciclo do epitélio seminífero. Observe também os três tipos de espermatogônias, identificados pelas suas características nucleares: **espermatogônias A escuras** (AE), com núcleos escuros e achatados; **espermatogônias A pálidas** (AP), com núcleos pálidos e achatados; e **espermatogônias B** (B), com núcleos esféricos.



Legenda	
A	Arteríola

AE	Espermatogônia A escura
AP	Espermatogônia A pálida
B	Espermatogônia B
CA	Compartimento adluminal
CB	Compartimento basal
CMi	Célula mioide
CS	Célula de Sertoli
EP	Espermatócito primário
ES	Epitélio seminífero
EST	Estroma
F	Fibroblasto
L	Lúmen
Lo	Lóbulo
n	Nucléolo
Sep	Septo
Sg	Espermatogônia
Sp	Espermátide
Sz	Espermatozoides
TA	Túnica albugínea
TC	Tecido conjuntivo
TS	Túbulo seminífero
TV	Túnica vasculosa
V	Vênula
VS	Vaso sanguíneo

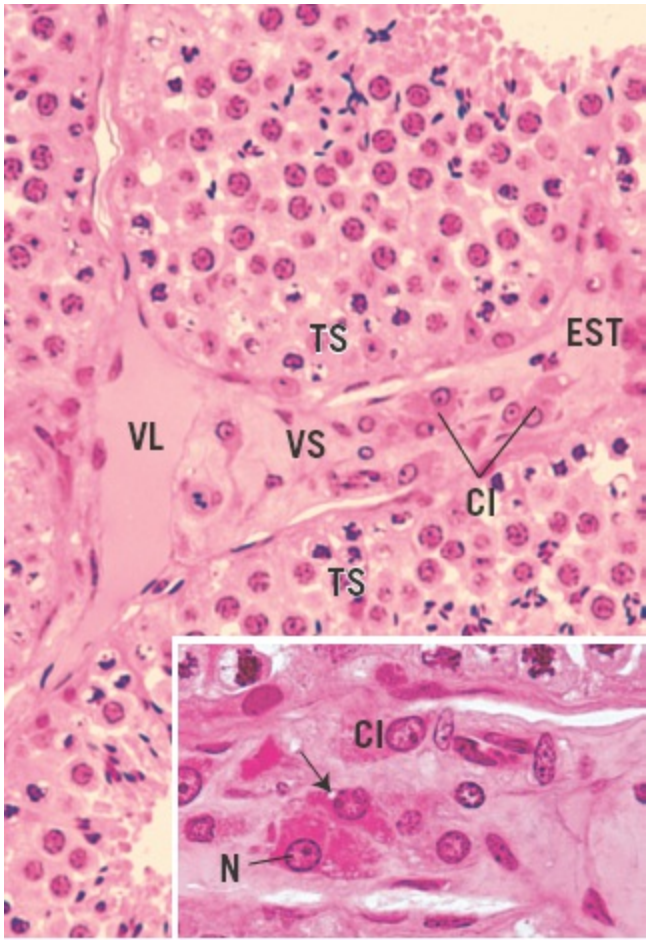


Figura 1 **Testículo. Células intersticiais. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.**

O **estroma** (EST) que circunda os **túbulos seminíferos** (TS) tem rico **suprimento vascular** (VS) assim como abrangente **drenagem linfática** (VL). Boa parte dos elementos vasculares está associada às células endócrinas do testículo – as **células intersticiais** (CI) (**células de Leydig**), que produzem testosterona. *Detalhe*. **Testículo – células intersticiais. Macaco. Secção de resina plástica**. 540x. As **células intersticiais** (CI), organizadas em pequenos grupos, são identificadas pelos seus **núcleos** (N) com formato circular a oval e lipídios (*seta*) dentro do seu citoplasma.

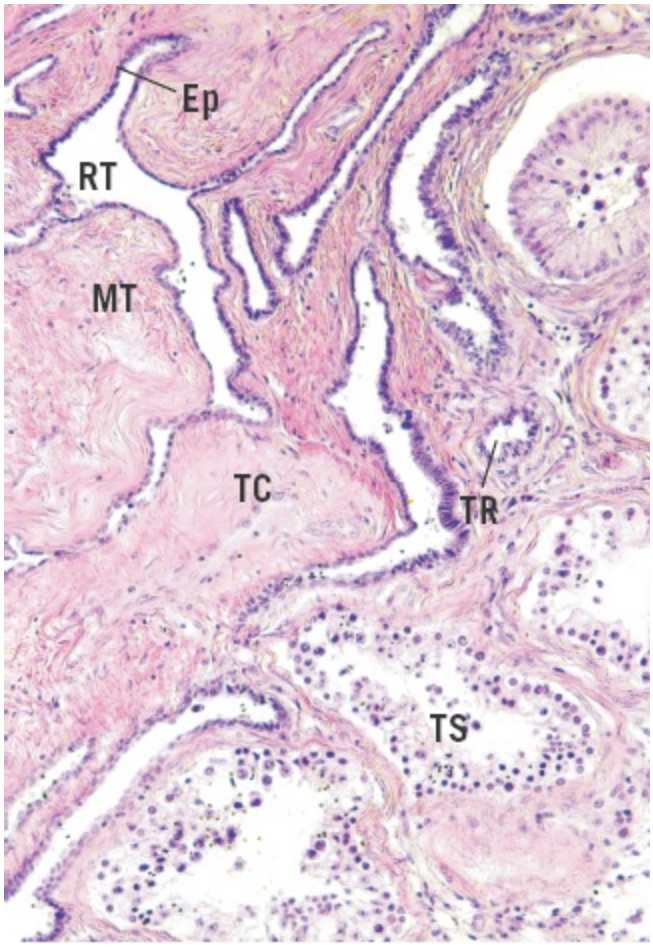


Figura 2 Testículo. Rede testicular. Humano. Secção de parafina. 132x.

A **rede testicular** (RT), localizada no **mediastino do testículo** (MT), é formada por espaços labirínticos anastomosados revestidos por um **epitélio** (Ep) simples cuboide. O **tecido conjuntivo** (TC) denso modelado do mediastino do testículo está evidente, assim como as secções dos **túbulos seminíferos** (TS). Os espermatozoides têm acesso à rede testicular por meio de curtos **túbulos retos** (TR).

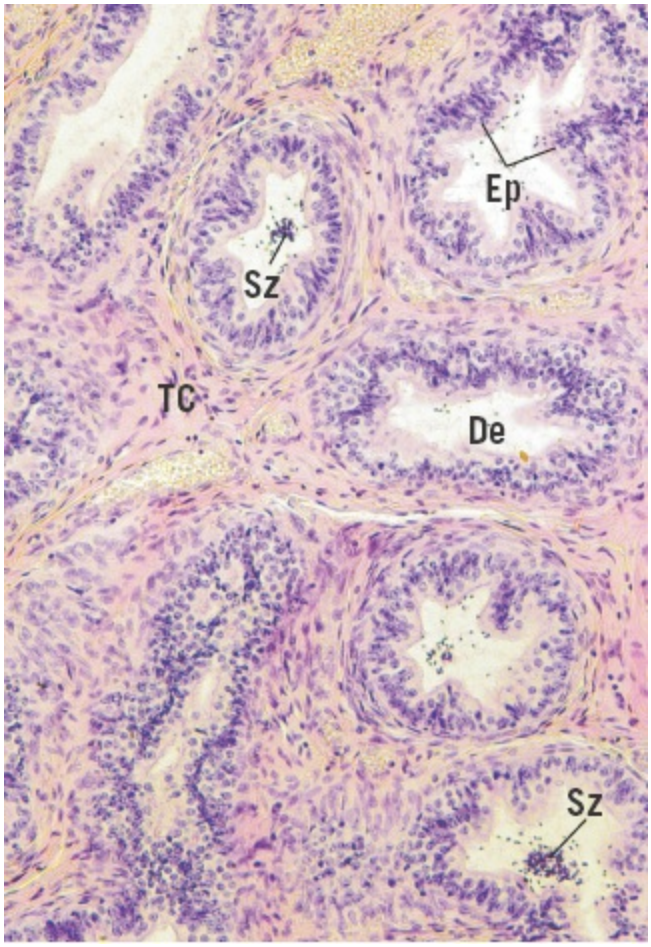


Figura 3 Ductos eferentes. Humano. Secção de parafina. 132x.

A primeira parte do epidídimo, os **ductos ou dúctulos eferentes** (De), recebe os **espermatozoides** (Sz) da rede testicular. O lúmen desses ductos é revestido por um **epitélio** (Ep) simples colunar, composto de células altas e células curtas, que são responsáveis pela aparência pregueada (desigual) característica desses túbulos. A parede de **tecido conjuntivo** (TC) fibroelástico espesso dos ductos abriga numerosas células musculares lisas.

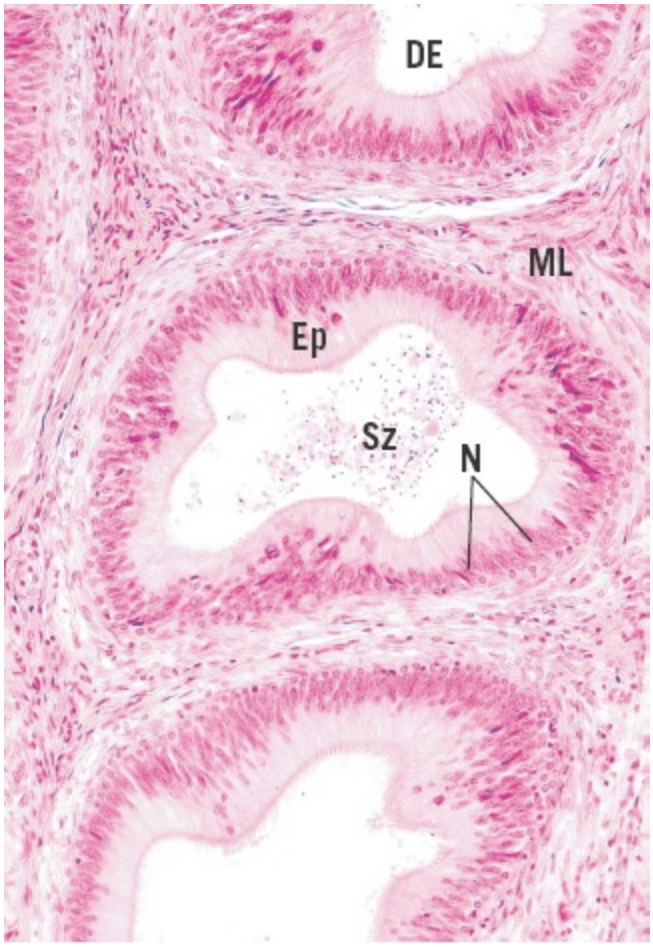
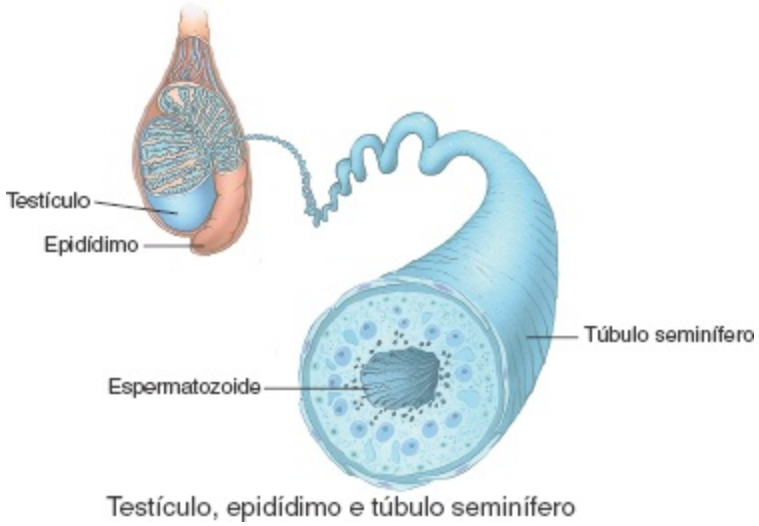


Figura 4 Epidídimo. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

O **ducto do epidídimo** (DE) pode ser diferenciado dos ductos eferentes com relativa facilidade. Observe que existem dois tipos de **núcleos** (N) do **revestimento epitelial** (Ep) pseudoestratificado, esféricos e ovalados, enquanto os núcleos dos ductos eferentes (na Figura 3) são esféricos. Observe que o lúmen contém numerosos **espermatozoides** (Sz) e que o epitélio repousa sobre a lâmina basal. A camada de tecido conjuntivo do ducto do epidídimo pode ser diferenciada da sua camada circular de **músculo liso** (ML).



Testículo, epidídimo e túbulo seminífero

Legenda	
CI	Célula intersticial (de Leydig)
De	Ducto eferente

DE	Ducto do epidídimo
Ep	Epitélio
EST	Estroma
ML	Músculo liso
MT	Mediastino do testículo
N	Núcleo
RT	Rede testicular
Sz	Espermatozoide
TC	Tecido conjuntivo
TR	Túbulo reto
TS	Túbulo seminífero
VL	Vaso linfático
VS	Vaso sanguíneo

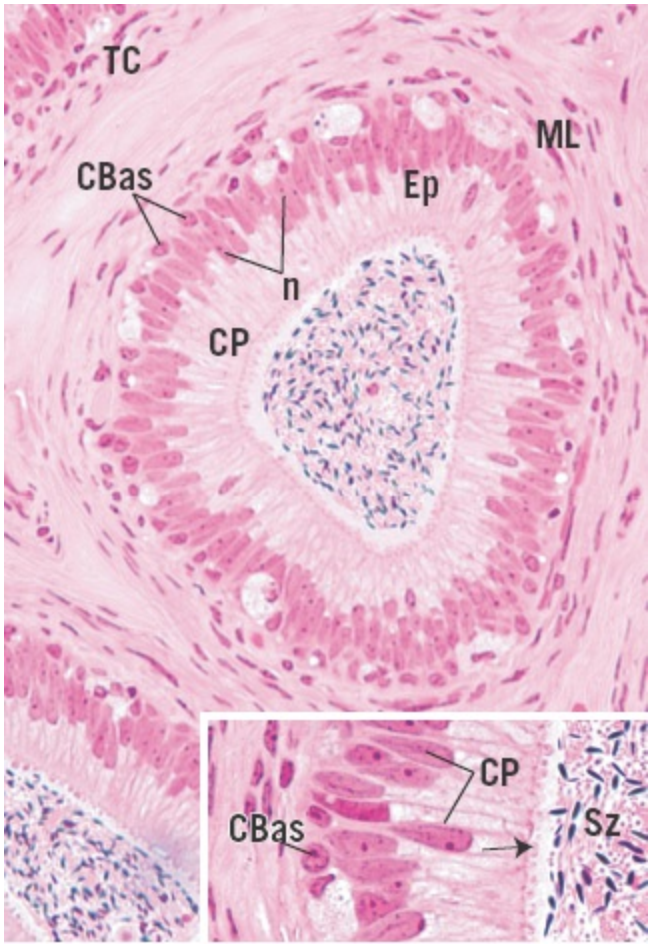


Figura 1 Ducto do epidídimo. Macaco. Secção de resina plástica. 270x.

O **epitélio** (Ep) pseudoestratificado colunar com estereocílios que reveste o lúmen do ducto do epidídimo é constituído de dois tipos de células: **células basais** (CBas) curtas, identificáveis pelos seus núcleos esféricos e **células principais** (CP) colunares altas, cujos núcleos ovais apresentam um ou mais **nucléolos** (n). As células **musculares lisas** (ML) que compõem a parede do epidídimo se organizam em uma disposição circular e são envolvidas por **tecido conjuntivo** (TC). *Detalhe*. **Ducto do epidídimo. Macaco. Secção de resina plástica**. 540x. Observe os núcleos esféricos das **células basais** (CBas) e os núcleos ovais das **células principais** (CP). Os estereocílios (*seta*) frequentemente formam grumos e se estendem para o lúmen preenchido de **espermatozoides** (Sz).

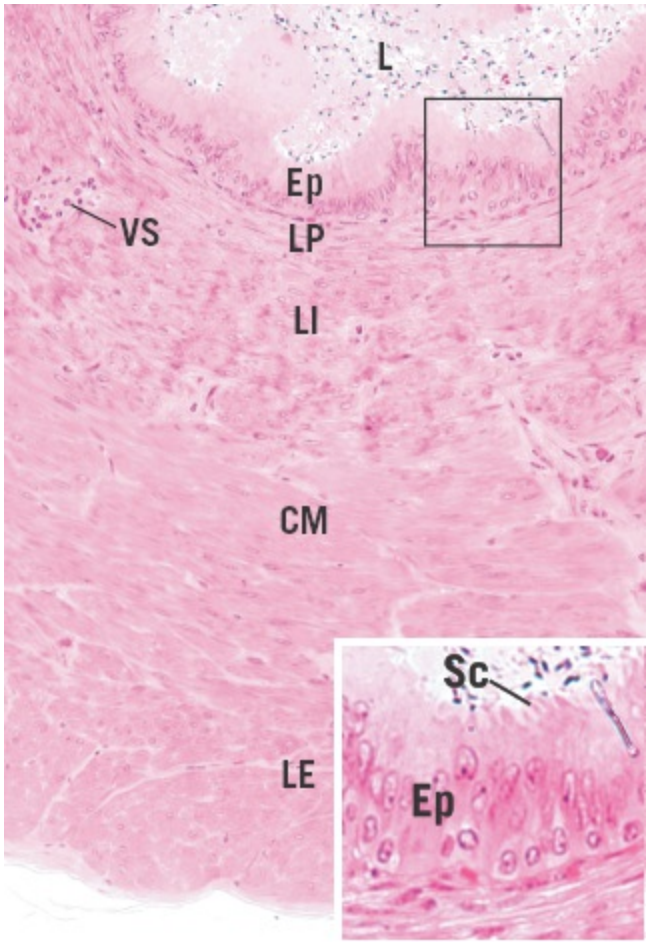


Figura 2 **Ducto deferente. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.**

O ducto deferente ou canal deferente é um tubo muscular de parede espessa que transporta os espermatozoides do ducto do epidídimo para o ducto ejaculatório. O espesso revestimento de músculo liso em três camadas: **longitudinal externa** (LE), **circular média** (CM) e **longitudinal interna** (LI). A **lâmina própria** (LP) fibroelástica recebe seu **suprimento vascular** (VS) a partir dos vasos que atravessam as três camadas musculares. Um **epitélio** (Ep) pseudoestratificado colunar reveste o **lúmen** (L), que contém muitos espermatozoides. *Detalhe*. **Ducto deferente. Macaco. Secção de resina plástica**. 270x. Uma ampliação do **epitélio** (Ep) pseudoestratificado colunar mostra os **estereocílios** (Sc).

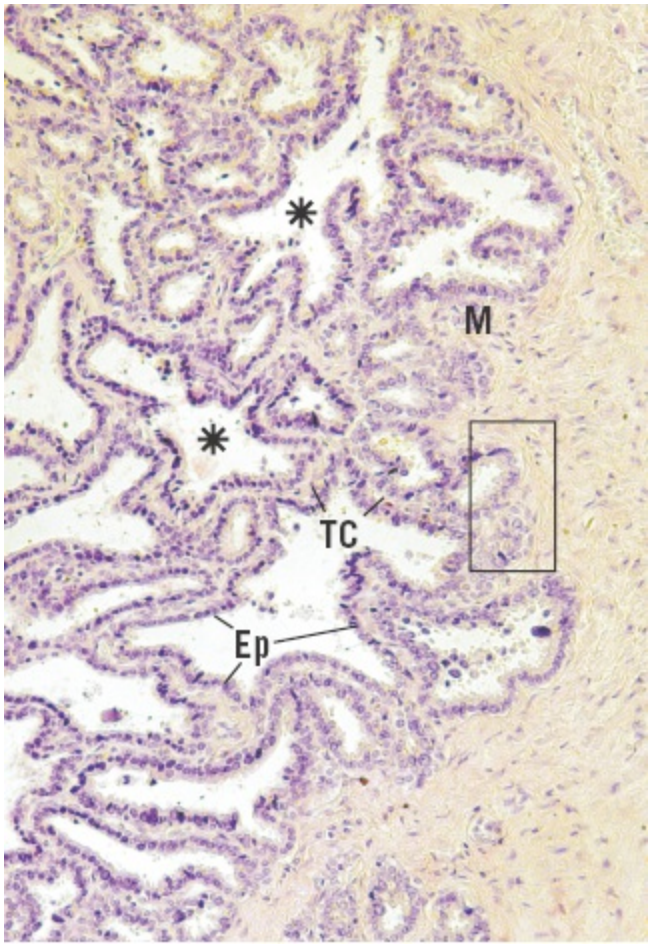


Figura 3 **Vesícula seminal. Humano. Secção de parafina. 132x.**

As duas vesículas seminais são longas glândulas tubulares, cujos ductos se unem ao ducto deferente pouco antes do início dos ductos ejaculatórios. A **mucosa** (M) da vesícula seminal é muito pregueada e é composta de um **epitélio** (Ep) pseudoestratificado, que repousa sobre um delgado eixo de **tecido conjuntivo** (TC). A mucosa se dobra sobre si mesma, separando incompletamente pequenos espaços (*asteriscos*); estes, embora contínuos com o lúmen principal, dão a impressão de serem regiões distintas. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 4.

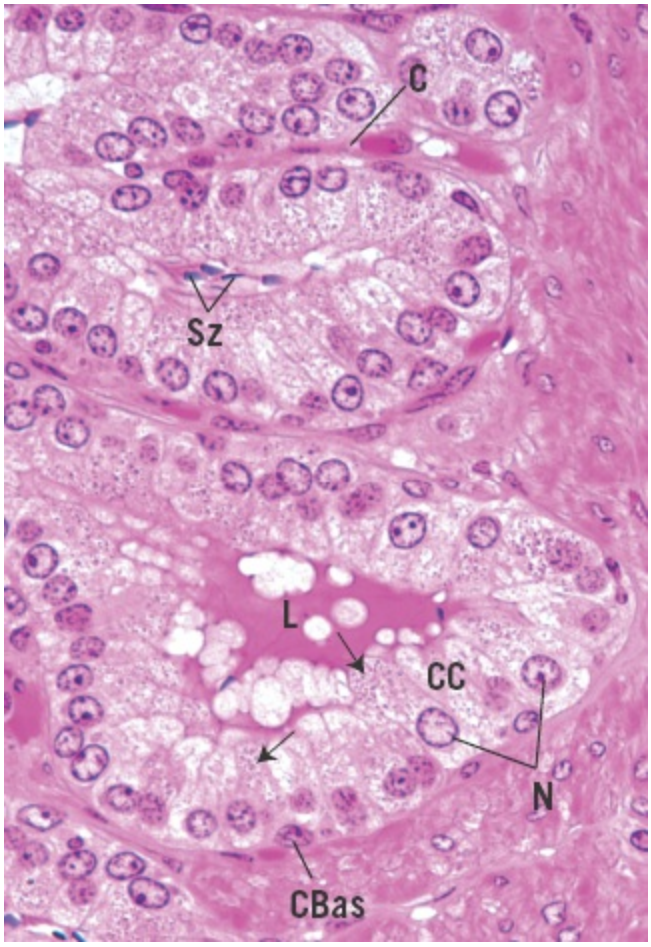


Figura 4 Vesícula seminal. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* na figura anterior. As **células colunares** (CC) altas apresentam **núcleos** (N) esféricos situados na base das células e seu citoplasma tem grânulos secretores (*setas*). As **células basais** (CBas) são curtas e podem atuar na regeneração do epitélio. O produto secretado é liberado para o **lúmen** (L) como um fluido espesso que, nas secções histológicas, apresenta aspecto coagulado. Observe os numerosos **capilares** (C) no eixo de tecido conjuntivo logo abaixo do epitélio. Embora seja possível observar com frequência **espermatozoides** (Sz) no lúmen das vesículas seminais, eles não são armazenados nessa estrutura.



Legenda	
C	Capilar
CBas	Célula basal
CC	Célula colunar
CM	Camada muscular circular média
CP	Célula principal

Ep	Epitélio
L	Lúmen
LE	Camada muscular longitudinal externa
LI	Camada muscular longitudinal interna
LP	Lâmina própria
M	Mucosa
ML	Músculo liso
n	Nucléolos
N	Núcleo
Sc	Estereocílios
Sz	Espermatozoides
TC	Tecido conjuntivo
VS	Vaso sanguíneo

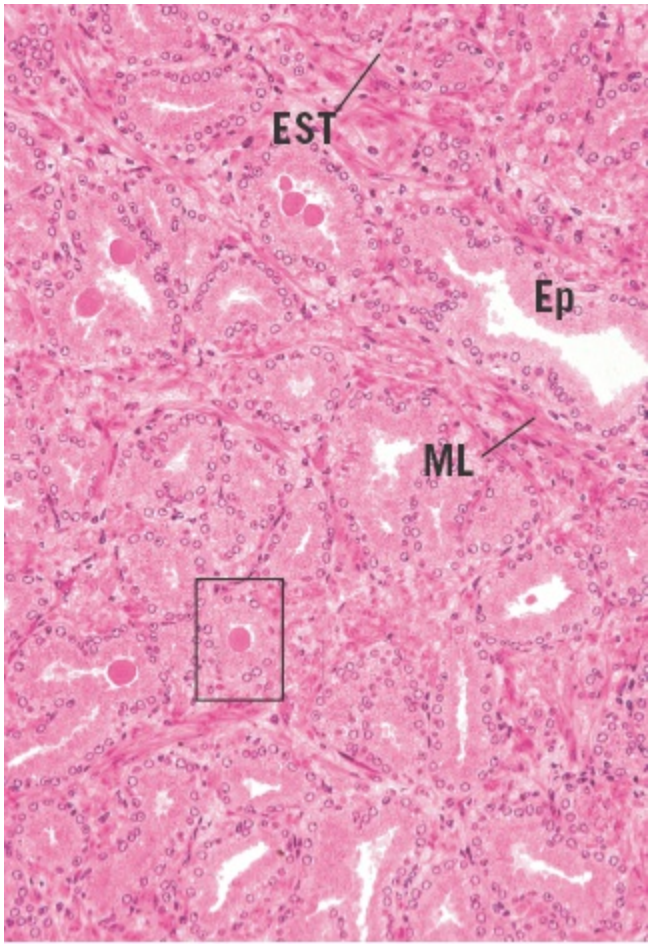


Figura 1 Próstata. Macaco. Secção de resina plástica. 132x.

A próstata, a maior das glândulas acessórias do sistema reprodutor masculino, tem uma espessa cápsula de tecido conjuntivo fibroelástico, que continua com o **estroma** (EST) do órgão. Além do tecido conjuntivo, o estroma contém **fibras musculares lisas** (ML) e vasos sanguíneos. A porção secretora da próstata é composta de glândulas individuais de formatos variados; cada glândula é formada por um **epitélio** (Ep) simples cuboide a colunar baixo, embora possam ser vistas regiões de epitélio pseudoestratificado colunar. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 2.

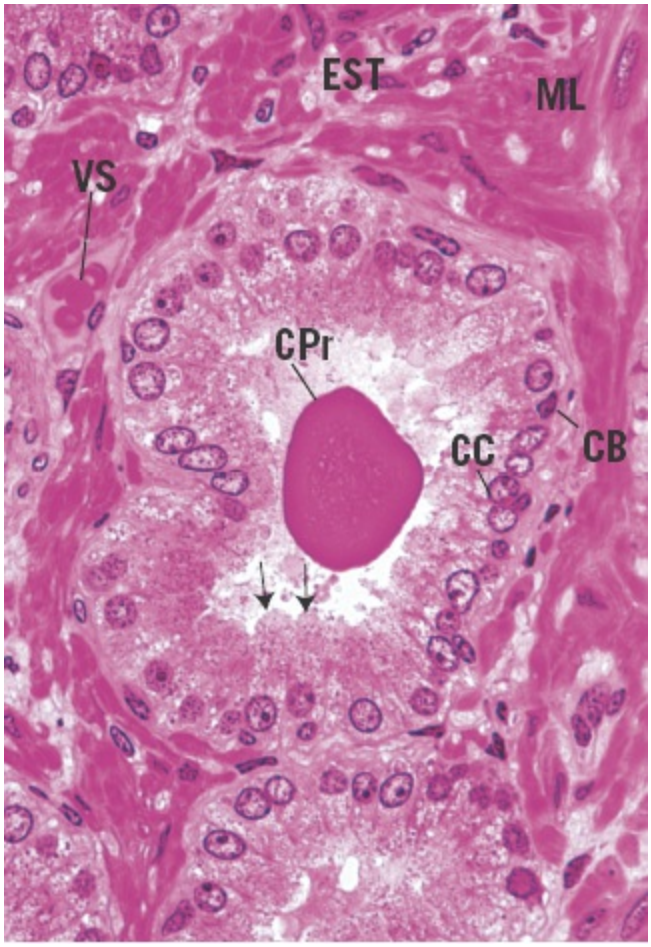


Figura 2 Próstata. Macaco. Secção de resina plástica. 540x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma região semelhante à *área em destaque* na figura anterior. Observe que o **estroma** (EST) de tecido conjuntivo fibroelástico apresenta numerosos **vasos sanguíneos** (VS) e **células musculares lisas** (ML). O epitélio da glândula é composto de **células colunares** (CC), assim como **células basais** (CB) curtas. Os ápices em formato de abóboda (*setas*) de algumas das células colunares se projetam no lúmen. Nesta imagem, observa-se uma **concreção prostática** (CPr) no lúmen de uma das glândulas. Esses cálculos, que podem se calcificar, aumentam de quantidade com a idade.

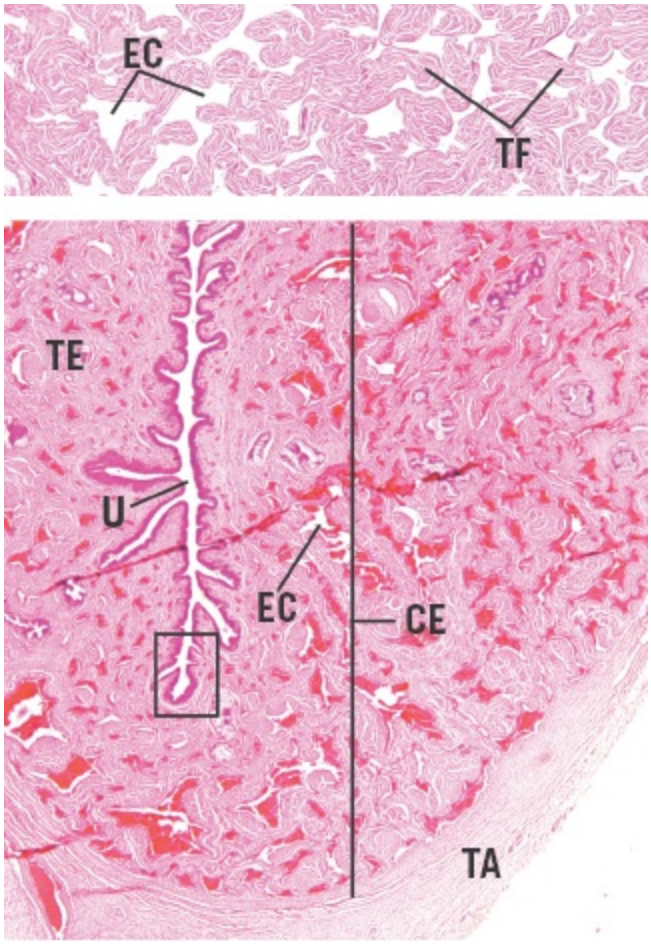


Figura 3 Pênis. Secção transversal. Humano. Secção de parafina. 14x.

O pênis é formado por três corpos eréteis: dois corpos cavernosos e o corpo esponjoso. Na imagem inferior, há uma secção transversal do **corpo esponjoso** (CE); a **uretra** (U) está envolvida pelo **tecido erétil** (TE) do corpo esponjoso. Os **espaços cavernosos** (EC) do tecido erétil têm formatos muito irregulares, contêm sangue e são revestidos por endotélio. O corpo esponjoso é envolvido pela espessa **túnica albugínea** (TA). Os três corpos cavernosos são envolvidos por bainhas de tecido conjuntivo frouxo, ao qual está aderida a pele do pênis – nesse espécimen, a pele foi removida. A *área em destaque* é apresentada em uma ampliação na Figura 4. *Detalhe*. **Pênis. Secção transversal. Humano. Secção de parafina**. 14x. A figura superior mostra que os **espaços cavernosos** (EC) do corpo cavernoso são maiores que os espaços do corpo esponjoso. Além disso, as **trabéculas fibrosas** (TF) são mais finas, fazendo com que, durante a ereção, os corpos cavernosos fiquem mais distendidos que o corpo esponjoso.

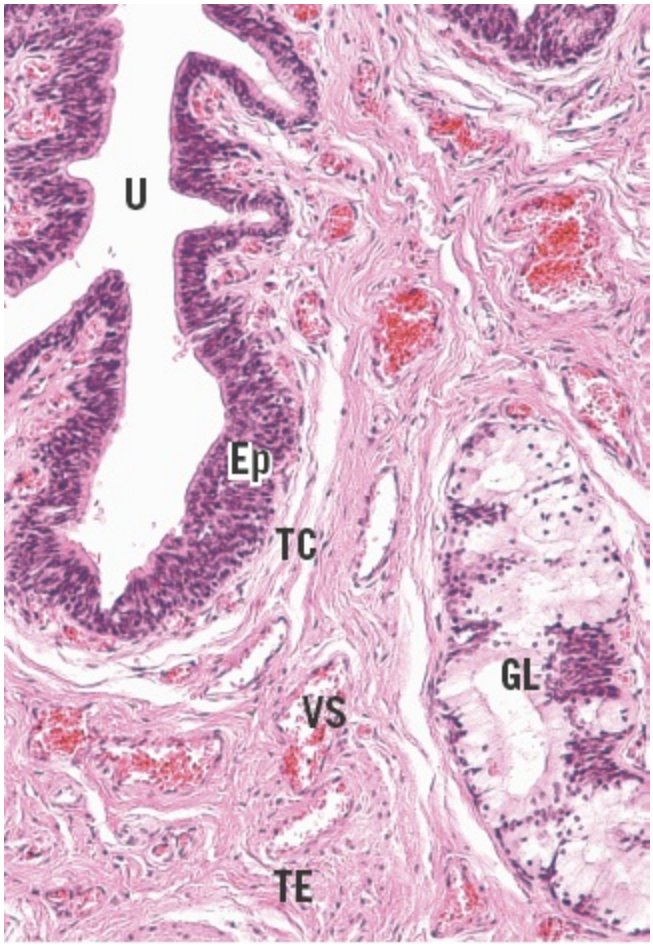
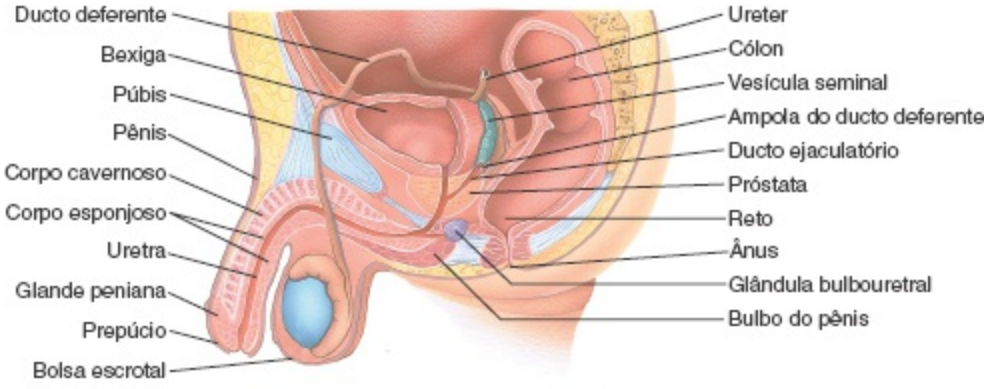


Figura 4 Uretra. Humano. Secção de parafina. 132x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação da *área em destaque* da figura anterior. Observe que a **uretra** (U) peniana é revestida por um **epitélio** (Ep) pseudoestratificado colunar, circundado por uma camada de **tecido conjuntivo** (TC) frouxo, que abriga um rico **suprimento vascular** (VS). Toda a extensão da uretra peniana é envolvida pelo **tecido erétil** (TE) do corpo esponjoso. As **glândulas mucosas de Littré** (GL) liberam seu produto de secreção no lúmen da uretra, lubrificando seu revestimento epitelial.



Sistema reprodutor masculino

Legenda	
CB	Célula basal
CC	Célula colunar
CE	Corpo esponjoso

CPr	Concreção prostática
EC	Espaço cavernoso
Ep	Epitélio
EST	Estroma
GL	Glândula de Littré
ML	Músculo liso
TA	Túnica albugínea
TC	Tecido conjuntivo
TE	Tecido erétil
TF	Trabécula fibrosa
U	Uretra
VS	Vaso sanguíneo



Figura 1 Epidídimo. Camundongo. Microscopia eletrônica. 7.200x.

O revestimento epitelial dos ductos eferentes do coelho é composto de dois tipos de células colunares altas: **células principais** (CP) e **células ciliadas** (CC). Observe que ambos os tipos celulares têm numerosas organelas, como **aparelho de Golgi** (AG), **mitocôndrias** (m) e **retículo endoplasmático rugoso** (*setas*). Além disso, as células principais contêm **corpos densos** (CD), provavelmente um material de secreção. (Cortesia de Dr. R. Jones.)

Legenda

AG	Aparelho de Golgi

CC	Célula ciliada
CD	Corpo denso
CP	Célula principal
m	Mitocôndria



Resumo do capítulo

I. Testículo

A. Cápsula

A **cápsula** de tecido conjuntivo fibromuscular do testículo é chamada **túnica albugínea**, cuja camada vascular interna é a **túnica vasculosa**. A cápsula é mais espessada no mediastino do testículo, em que se originam os septos que subdividem cada testículo em aproximadamente 250 **lóbulos testiculares** incompletos, cada um contendo um a quatro **túbulos seminíferos** envolvidos pelo **estroma** de tecido conjuntivo.

B. Túbulos seminíferos

Cada **túbulo seminífero** é muito contorcido e é formado por uma **túnica própria** fibromuscular, que é separada do **epitélio seminífero** por uma **membrana basal**.

1. Epitélio seminífero

O **epitélio seminífero** é formado por células de sustentação – **células de Sertoli** – e por uma camada estratificada dos **gametas masculinos** em desenvolvimento. As células de Sertoli estabelecem uma barreira hematotesticular ao formar junções de oclusão entre si, subdividindo o túbulo seminífero em **compartimento adluminal e compartimento basal**. O compartimento basal abriga **espermatogônias A (claras** e **escuras), espermatogônias B** e as regiões basais das células de Sertoli. O compartimento adluminal tem as porções apicais das células de Sertoli, **espermatócitos primários, espermatócitos secundários, espermátides** e **espermatozoides**.

2. Túnica própria

A **túnica própria** consiste em tecido conjuntivo frouxo com fibras colágenas, **fibroblastos** e **células mioides**.

C. Estroma

O **estroma** do testículo é um tecido conjuntivo frouxo muito vascularizado que circunda os túbulos seminíferos e que abriga pequenos grupos de grandes células endócrinas vacuolizadas, as **células intersticiais** (de Leydig).

II. Ductos genitais

A. Túbulos retos

Os **túbulos retos** são curtos e, na sua porção inicial, são revestidos por **células semelhantes às células de Sertoli**. Mais adiante, são revestidos por **epitélio simples cuboide**. Os túbulos conectam os túbulos seminíferos à **rede testicular**.

B. Rede testicular

A **rede testicular**, situada no **mediastino do testículo**, é composta de espaços labirínticos revestidos por células cúbicas.

C. Epidídimo

1. Ductos ou dúctulos eferentes

Os **ductos eferentes** compõem a **cabeça do epidídimo**. Seu lúmen é revestido por **epitélio simples colunar** (células altas ciliadas e células baixas não ciliadas). As paredes dos ductos são constituídas de tecido conjuntivo fibroelástico e **fibras musculares lisas**.

2. Ducto do epidídimo

O **ducto do epidídimo** constitui o **corpo** e a **cauda** do **epidídimo**. Seu lúmen é revestido por um **epitélio pseudoestratificado** formado por células **basais** curtas e células **principais** altas, que apresentam **estereocílios** (microvilosidades longas). Uma **membrana basal** separa o epitélio do tecido conjuntivo, o qual abriga **fibras musculares lisas**.

D. Ducto ou canal deferente

O **ducto deferente** ou **canal deferente** tem continuidade com o ducto do epidídimo. O revestimento da **mucosa** de seu estreito **lúmen** é composto de **epitélio pseudoestratificado** com **estereocílios**, envolvido por uma fina **lâmina própria** fibroelástica. O espesso revestimento muscular do deferente é constituído de três camadas de **músculo liso: camada longitudinal interna, camada longitudinal externa** e **camada circular média**. Uma frouxa adventícia fibroelástica circunda a camada muscular longitudinal externa.

III. Glândulas acessórias

A. Vesículas seminais

As vesículas seminais são duas estruturas tubulosas muito contorcidas, que se unem aos ductos deferentes formando dois **ductos ejaculatórios**. A **mucosa** da vesícula seminal é muito pregueada e composta de um epitélio pseudoestratificado apoiado sobre uma **lâmina própria** fibroelástica. O epitélio é constituído de células colunares entremeadas com **células basais** curtas. O revestimento muscular das glândulas é composto de camadas **circular interna** e **longitudinal externa** de músculo liso, que é revestido externamente por uma **adventícia** fibrosa.

B. Próstata

Os dois ductos ejaculatórios se unem à uretra quando essas três estruturas atravessam o tecido da **próstata**. Esta tem uma **cápsula** de tecido conjuntivo fibroelástico e **células musculares lisas;** o **estroma** da glândula é contínuo com a cápsula. O **parênquima** da próstata é composto por numerosas glândulas individuais dispostas em três camadas: **mucosa, submucosa** e **externa (principal**), também denominadas **zona central, zona de transição e zona periférica**. As glândulas desses três locais drenam sua secreção em três sistemas de ductos que deságuam no **seio uretral**. A mucosa pregueada das glândulas é formada por **epitélio simples cuboide** a **colunar** (com regiões de pseudoestratificado colunar), apoiado pelo **estroma** vascular fibroelástico que contém **células musculares lisas**. O lúmen das glândulas dos homens idosos apresenta **concreções prostáticas** esféricas a ovoides, que, muitas vezes, são lameladas e podem ser calcificadas.

C. Glândulas bulbouretrais

Cada **glândula bulbouretral (de Cowper**) tem uma delgada **cápsula** de tecido conjuntivo, cujos septos subdividem a glândula em lóbulos. As **células cúbicas** a **colunares** que revestem o lúmen da glândula apresentam **núcleos** achatados, basais. O **ducto** principal de cada glândula libera seu produto mucoso secretado para a **uretra esponjosa (peniana**).

IV. Pênis

O **pênis**, revestido por pele, apresenta uma cápsula espessa de fibras colágenas, a **túnica albugínea**, que inclui três corpos cilíndricos de **tecido erétil**. Os dois **corpos cavernosos** dorsais estão separados de maneira incompleta um do outro por septos derivados da túnica albugínea. O **corpo esponjoso** (ou **corpo cavernoso da uretra**) envolve a porção da uretra denominada **uretra peniana** ou **uretra esponjosa**. Os espaços vasculares dos tecidos eréteis são revestidos por **endotélio**.

V. Uretra

A uretra masculina é subdividida em três regiões: **uretra prostática, membranosa** e **esponjosa**

(peniana).

A. Epitélio

A **porção prostática** é revestida por **epitélio de transição**, enquanto as **porções membranosa** e **esponjosa** são revestidas por **epitélio pseudoestratificado colunar a estratificado colunar**. A **uretra peniana** apresenta frequentemente regiões de **epitélio estratificado pavimentoso;** há também **células caliciformes** e **glândulas intraepiteliais**.

B. Lâmina própria

A **lâmina própria** é composta de **tecido conjuntivo frouxo** que abriga **fibras elásticas** e **glândulas de Littré**. O **músculo liso**, longitudinal e circular, também é evidente.

ESQUEMA DO CAPÍTULO

Ilustrações

Ilustração 19.1 Olho
Ilustração 19.2 Ouvido

Tabelas

Tabela 19.1 Receptores especializados, sua função e localização
Tabela 19.2 Camadas da retina
Tabela 19.3 Células do órgão espiral de Corti

Pranchas

Prancha 19.1 Olho, córnea, esclera, íris e corpo ciliar
Figura 1 Olho. Córnea
Figura 2 Olho. Esclera
Figura 3 Olho. Íris
Figura 4 Olho. Corpo ciliar
Prancha 19.2 Retina, microscopias óptica e eletrônica de varredura
Figura 1 Olho. Túnicas
Figura 2 Olho. Porção sensitiva da retina
Figura 3 Olho. Bastonetes e cones
Prancha 19.3 Fóvea, cristalino, pálpebra e glândulas lacrimais
Figura 1 Olho. Fóvea central
Figura 2A Olho. Cristalino
Figura 2B Olho. Cristalino
Figura 3 Olho. Pálpebra
Figura 4 Olho. Glândula lacrimal
Prancha 19.4 Ouvido interno
Figura 1 Ouvido interno
Prancha 19.5 Cóclea
Figura 1 Ouvido interno. Cóclea

Prancha 19.6 Órgão espiral de Corti

Figura 1 Ouvido interno. Órgão de Corti

Os órgãos especiais dos sentidos são órgãos especializados na recepção de estímulos externos e incluem os sistemas gustativo, olfatório, visual, auditivo e vestibular. O sistema gustativo, que consiste em botões gustativos, é discutido no Capítulo 13; e o epitélio olfatório é tratado no Capítulo 12. Este capítulo discute a morfologia microscópica dos olhos, envolvidos na recepção de estímulos visuais, e dos ouvidos, envolvidos na recepção de estímulos acústicos e de movimento.

Terminações sensoriais

As terminações sensoriais, responsáveis pela recepção de estímulos dos sentidos, estão localizadas na extremidade de dendritos. Esses receptores especializados (ver Tabela 19.1) estão associados a vias aferentes somáticas e viscerais gerais. Eles são:

- Especializados, para responder a estímulos como pressão, toque, temperatura e dor na superfície externa do corpo (exteroceptores); além disso, estão nos sentidos especiais da visão e audição, assim como olfato e paladar
- Incorporados em músculos e tendões, para perceber a localização do corpo e de partes do corpo no espaço tridimensional (proprioceptores)
- Distribuídos dentro de órgãos, para monitorar suas atividades fazendo parte das vias aferentes viscerais gerais.

Olho

O **olho** é um órgão sensorial, cuja lente – o **cristalino** – focaliza nas células fotossensíveis da **retina** os raios de luz que se originam do ambiente externo (ver Ilustração 19.1). A intensidade, a localização e o comprimento das ondas luminosas são parcialmente processados pela retina, e a informação coletada é transmitida pelo **nervo óptico** para novo processamento e interpretação pelo córtex visual do cérebro, transformados em sensações de imagens coloridas tridimensionais do ambiente externo.

A criação de imagens tridimensionais é possível porque os olhos são separados e seus campos visuais se superpõem em grande parte.

Cada globo ocular, protegido pelas pálpebras, apresenta mobilidade devido aos **músculos esqueléticos extrínsecos** que se inserem na sua túnica fibrosa externa. Esses músculos, além de direcionarem as pupilas para a posição requerida, auxiliam na sustentação do globo ocular no interior de sua órbita óssea.

A parede do globo ocular consiste em três camadas:

- Uma **camada fibrosa** externa, composta de: **esclera** (ou **esclerótica**) opaca e branca, que cobre toda região posterior do globo ocular; **córnea** transparente, que cobre cerca de 1/6 da região anterior do globo ocular. A junção entre a esclera e a córnea é conhecida como o **limbo**
- Uma **túnica vascular** média, também denominada úvea, formada por: **íris** e **corpo ciliar**, na região anterior, e **coroide** (ou **corioide**), na região posterior, muito pigmentada e vascularizada. **Melanócitos** localizados no epitélio e no estroma da íris evitam que a luz passe através da íris, exceto na região da pupila. A **cor do olhos** está relacionada com a quantidade de melanina produzida por esses melanócitos. Uma grande quantidade de melanina gera olhos escuros, enquanto menos melanina gera olhos mais claros. A **musculatura lisa intrínseca**, representada pelo **esfíncter da pupila** e pelos **músculos dilatadores da pupila**, ajusta a abertura da **íris**. O **músculo liso do corpo ciliar** modifica a tensão das fibras da **zônula ciliar**. Essas fibras estão ancoradas no cristalino, suspendendo-o e alterando o seu formato, proporcionando a acomodação necessária para a visão de perto e de longe
- Uma camada mais interna denominada **retina**, constituída de 10 camadas de células responsáveis pela fotorrecepção e produção de impulso nervoso (ver Tabela 19.2). As duas camadas mais profundas (mais externas) da retina são o **epitélio pigmentar da retina** e a **camada de cones e bastonetes**, que são os principais responsáveis pela fotorrecepção. No **epitélio pigmentar da retina**, ocorre **esterificação da vitamina A**, que é transportada para os cones e bastonetes. As células do epitélio **fagocitam** fragmentos desprendidos das extremidades dos cones e bastonetes e **sintetizam melanina**, que absorve a luz após a estimulação dos cones e bastonetes.

Os **bastonetes** são sensíveis à luz de baixa intensidade e contêm, no seu segmento externo, discos achatados contendo **rodopsina**. A rodopsina é formada por uma proteína integral de membrana – a **opsina** – acoplada ao retinal, um derivado aldeídico da **vitamina A**. Quando luz é absorvida pela rodopsina, essa molécula se dissocia em **retinal** e **opsina**, resultando no desequilíbrio da concentração de íons Na^+ no segmento externo. A célula, em consequência, se torna hiperpolarizada e é produzido um potencial elétrico que é transmitido a outros bastonetes por meio de junções comunicantes e, em seguida, ao longo do nervo óptico. Retinal e opsina dissociados se associam novamente e os íons de Na+ retornam a seus níveis, voltando a estabelecer um potencial de repouso normal para este tipo de célula.

Os **cones**, sensíveis à luz de intensidade mais alta, são responsáveis por fornecer **acuidade visual maior**. Os cones são muito mais numerosos que os bastonetes e produzem **iodopsina**, o fotopigmento responsável pela diferenciação das cores. Há três fotopigmentos que são sensíveis à luz vermelha, verde ou azul.

Tabela 19.1 • Receptores especializados, sua função e localização.

Receptor	Tipo	Função e localização
Terminações nervosas peritriquiais	Não encapsulado	Não são mielinizadas e não estão associadas a células de Schwann. A maioria está associada a folículos pilosos e reage ao movimento dos pelos. Fornecem sensação táctil ou de cócegas
Discos de Merkel	Não encapsulado	Mecanorreceptores localizados no estrato basal da epiderme
Corpúsculos de Meissner	Encapsulado	Localizados nas papilas dérmicas da derme e respondem a estímulos tácteis
Corpúsculos de Pacini (corpúsculos de Vater-Pacini)	Encapsulado	Apresentam aspecto de uma cebola, sendo formados por células organizadas em camadas concêntricas em torno de uma terminação nervosa nua (não recoberta por células de Schwann); esses corpúsculos, localizados na hipoderme, mesocólon e mesentérico, respondem à vibração e pressão
Terminações de Ruffini	Encapsulado	São compostas de terminações nervosas muito ramificadas, circundadas por células semelhantes a fibroblastos. Elas respondem a pressão e alongamento e estão localizadas nos leitos das unhas, ligamento periodontal, derme e cápsulas das articulações
Corpúsculos de Krause (bulbos terminais de Krause)	Encapsulado	Cápsulas esféricas contendo terminação nervosa nua; estão localizadas nos tecidos conjuntivos situados logo abaixo dos epitélios, em cápsulas das articulações, peritônio e na derme. Sua função é desconhecida (possivelmente, sensíveis a frio)
Fusos musculares	Encapsulado	Descritos no Capítulo 6 ***(Músculo);*** atuam na propriocepção, respondendo a alterações no comprimento dos músculos
Corpúsculos tendíneos de Golgi	Encapsulado	Descritos no Capítulo 6 ***(Músculo);*** atuam na propriocepção, respondendo a alterações na tensão e nas variações de tensão ao redor de articulações
Termorreceptores	Não encapsulado	Provavelmente delgadas terminações nervosas nuas localizadas na epiderme. Sua morfologia é pouco conhecida
Nociceptores	Não encapsulado	Terminações nervosas nuas ramificadas, localizadas na epiderme. Transmitem sensação de dor após serem estimuladas por extremos de temperatura, por lesão da epiderme e de estruturas subjacentes, assim como por algumas substâncias químicas

O mecanismo de conversão da energia luminosa em potenciais de ação para a transmissão para o cérebro pelo nervo óptico é semelhante ao descrito nos bastonetes.

Os cones e bastonetes são tanto estimulados (ligados) quanto inibidos (desligados) pela luz, ou seja, eles indicam a localização de um pixel de luz e, no caso dos cones, sua cor.

Os dendritos de 10 diferentes tipos de **células bipolares** recebem informações dos cones e bastonetes e então essas informações são transmitidas pelos axônios das células bipolares para camadas específicas da **camada plexiforme interna** da retina.

A continuação da transmissão dos impulsos é monitorada e modulada por um ou mais dos 27 tipos de **células amácrinas**, cujos axônios podem atravessar distâncias muito diferentes (milímetros ou micrômetros) da espessura da retina.

A camada externa da retina contém 12 tipos de **células ganglionares**, cujas interações com as células bipolares e células amácrinas resultam na transmissão de 12 tipos de imagens de movimento. Essas informações são transmitidas pelo nervo óptico para o córtex visual do cérebro para análise, montagem e interpretação.

Um tipo adicional de células ganglionares, que compõem menos de 3% da população dessas células, parece atuar na regulação do ritmo circadiano. Essas células ganglionares têm um pigmento sensível à luz, a **melanopsina**, que responde à luz azul mesmo em pessoas portadoras de alguns tipos de cegueira. Os axônios dessas células ganglionares se projetam para o núcleo supraquiasmático, a região do cérebro responsável pela regulação do ritmo circadiano. Possivelmente, o núcleo supraquiasmático recebe as informações dessas células ganglionares especializadas da retina sobre existência ou não de luz do dia.

Tabela 19.2 • Camadas da retina.

Camada	Descrição
Epitélio pigmentar	Sintetiza melanina que absorve a luz que havia ativado os cones e bastonetes; fagocita fragmentos destacados das extremidades dos cones e bastonetes; esterifica a vitamina A
Camada de cones e bastonetes	Fotossensibilidade; os bastonetes são sensíveis à luz de baixa intensidade e os cones são sensíveis à luz mais intensa e diferenciam cores
Membrana limitante externa	Complexos juncionais formados entre as células fotorreceptoras e as células de Müller (portanto, não é, a rigor, uma membrana)
Camada nuclear externa	Abriga as regiões nucleares dos cones e bastonetes
Camada plexiforme externa	Região de sinapse entre axônios, células fotorreceptoras e dendritos das células horizontais e células bipolares
Camada nuclear interna	Formada pelas regiões nucleares das células de Müller, células bipolares, células amácrinas e células horizontais
Camada plexiforme interna	Região em que ocorrem as sinapses entre os axônios e dendritos das células amácrinas, células bipolares e células ganglionares
Camada de células ganglionares	Região dos corpos celulares dos neurônios multipolares assim como das células neurogliais
Camada de fibras nervosas do nervo óptico	Região em que os axônios não mielinizados das células ganglionares se unem para formar o nervo óptico. Após as fibras ultrapassarem a esclera, elas se tornam mielinizadas
Membrana limitante interna	Composta por prolongamentos terminais expandidos das células de Müller e sua lâmina basal

O **disco óptico** (ou **disco do nervo óptico**) é a região da retina em que o nervo óptico termina no globo ocular; esse local não contém cones nem bastonetes e constitui o que se chama de **ponto cego da retina**, um local em que não há formação de imagem. Essa região também é chamada **papila do nervo óptico**. A região lateral ao ponto cego é a **fóvea** ou **fóvea central**, uma depressão rasa da retina. A fóvea tem principalmente cones, os quais estão empacotados tão densamente que, nesse local, não estão todas as camadas da retina; é a região de maior acuidade visual.

As **estruturas acessórias** do olho incluem a conjuntiva, as pálpebras e as glândulas lacrimais.

A **conjuntiva** é uma membrana mucosa transparente que reveste as pálpebras (internamente) e, nas bordas internas das pálpebras, reflete-se sobre o globo ocular.

As **pálpebras** apresentam glândulas sebáceas modificadas, as **glândulas de Meibomius**, cuja secreção é responsável pela alteração da tensão superficial da lágrima; esta é uma solução aquosa, e, com a secreção dessas glândulas, reduz-se a evaporação da lágrima.

As **glândulas lacrimais** secretam a lágrima, um fluido complexo composto de água, proteínas, sais, peptídios e outras moléculas orgânicas que mantêm a conjuntiva e a córnea úmidas. As **lágrimas** também contêm **lisozima**, uma enzima antibacteriana.

Outros componentes do interior do globo ocular são: **humor aquoso**, um fluido situado nas câmaras posterior e anterior dos olhos; **cristalino; corpo vítreo** (ou humor vítreo), um gel existente no **espaço vítreo** localizado atrás do cristalino. Essas estruturas fazem parte dos meios refrativos do olho. O humor aquoso e o corpo vítreo são também importantes para fornecer nutrientes para o cristalino e para a córnea, estruturas que não são vascularizadas.

Ouvido

O **ouvido** atua na recepção do som, assim como na percepção da orientação da cabeça e, portanto, do corpo em relação à gravidade (ver Ilustração 19.2). Para executar essas duas funções de ouvir e de equilíbrio, o ouvido é subdividido em ouvido externo, médio e interno:

- O **ouvido externo** consiste em **pavilhão da orelha** ou **pina**, uma peça cartilaginosa coberta por pele, e em **meato acústico externo**, com suas porções cartilaginosa externa e óssea interna. O meato é separado do ouvido médio por uma delgada membrana, a **membrana timpânica**
- A **cavidade timpânica** do **ouvido médio** abriga os três **ossículos auditivos** que são conectados em série entre si: **martelo** (externo), **bigorna** (intermediário) e **estribo** (interno). A cavidade está conectada com a **nasofaringe** pela **tuba auditiva** (anteriormente denominada **tuba de Eustáquio**), constituída de cartilagem. A tuba possibilita a equalização da pressão atmosférica nos espaços situados em ambos os lados da membrana timpânica. As ondas sonoras são canalizadas pelo ouvido externo para a **membrana timpânica**, em que as vibrações são amplificadas. Em seguida, as vibrações são transmitidas para a **janela oval** da **cóclea** do ouvido interno pelo movimento dos três ossículos, os quais se interpõem entre a membrana timpânica e a janela oval
- O **labirinto ósseo** é um espaço existente no **ouvido interno**, constituído de **canais semicirculares, vestíbulo** e **cóclea**. O labirinto ósseo contém um fluido denominado **perilinfa**. O **labirinto membranoso** é delimitado por uma delgada membrana de epitélio e tecido conjuntivo que ocupa o interior de todas as subdivisões do labirinto ósseo. O labirinto membranoso contém **endolinfa**. Os movimentos do fluido dentro desse sistema são percebidos por "pelos" na superfície apical das células sensoriais especializadas, existentes dentro do labirinto membranoso e denominadas células pilosas. Os movimentos são convertidos em impulsos elétricos que são transmitidos para o cérebro.

O **sáculo** e o **utrículo**, estruturas especializadas do labirinto membranoso do vestíbulo, contêm

células com "pelos" (ou **células pilosas**), de **tipos I** e **II**. São **células neuroepiteliais** contendo muitos **estereocílios** e um único cílio denominado **cinocílio**. Suas extremidades livres estão em contato com a **membrana otolítica**, que contém cristais de carbonato de cálcio, conhecidos como **otólitos** ou **estatotocônios**.

O **equilíbrio estático** e a **aceleração linear** são reconhecidos pelos movimentos ou pela ausência de movimentos nos estereocílios ou cinocílios dessas células pilosas.

Movimentos da cabeça e, portanto, dos canais semicirculares provocam flexão e curvatura dos estereocílios ou cinocílios. Acima de certo limiar, esse movimento causa despolarização das células pilosas, que, por meio de neurotransmissão, enviam informações para os prolongamentos dos neurônios vestibulares primários localizados no gânglio de Scarpa.

Os **ductos semicirculares**, especializações do labirinto membranoso nos canais semicirculares, contêm **células pilosas neuroepiteliais** localizadas nas **cristas ampolares** (ou **ampulares**), que são as regiões sensoriais das **ampolas**. As terminações livres dessas células pilosas contêm estereocílios incrustados em uma glicoproteína viscosa chamada **cúpula**.

O movimento da endolinfa banhando as cúpulas despolariza as células pilosas, que, por sua vez, alteram a atividade das terminações sinápticas associadas à base das células pilosas. Esse processo é sensível à **aceleração rotacional** em qualquer uma das três direções de orientação dos canais semicirculares. Assim, essas estruturas são responsáveis no vestíbulo pelas sensações de equilíbrio e orientação.

O **saco endolinfático** (terminação do **ducto endolinfático**) apresenta células fagocitárias no seu lúmen, que podem atuar na reabsorção da **endolinfa**.

O **ducto coclear (rampa média**), que contém o **órgão espiral de Corti**, situa-se entre a **rampa** (ou **escala) vestibular** e a **rampa** (ou **escala) timpânica**. Ambas as rampas contêm perilinfa e se comunicam no helicotrema.

A **membrana vestibular** localizada entre a rampa vestibular e o ducto coclear atua na manutenção de um **gradiente iônico elevado** entre a perilinfa e a endolinfa.

O **órgão espiral de Corti** (ver Tabela 19.3), localizado na **membrana basilar**, contém as **células pilosas neuroepiteliais internas** e **externas**, cujas terminações livres estão colocadas na **membrana tectória**. Além disso, há no órgão de Corti várias células de suporte. A vibração sonora da membrana timpânica é transmitida pelos ossículos do ouvido médio até a janela oval. A vibração do ossículo (estribo) apoiado na janela oval se transmite para a perilinfa da rampa timpânica, deslocando a membrana basilar, assim movendo as células pilosas, mas não a membrana tectória.

Flexionar as células pilosas do órgão de Corti faz com que elas liberem neurotransmissor, excitando os **neurônios bipolares** do gânglio espiral, resultando na transmissão do impulso para centros superiores do cérebro.

Embora a membrana basilar vibre em várias frequências, algumas regiões apresentam melhor vibração em frequências específicas (p. ex., ondas sonoras de baixa frequência são detectadas mais

distantes da janela oval). Deve-se notar que sons de alta intensidade, como de *shows* de *rock*, causam muitos distúrbios para o mecanismo da audição, levando de 2 a 3 dias para serem dissipados e cessar o zumbido que pode ter sido criado.

Tabela 19.3 • Células do órgão espiral de Corti.

Células	Função
Células marginais	Sustentam o lado interno do órgão de Corti
Células de Böttcher	Desconhecida
Células de Claudius	Desconhecida
Células de Hensen	Sustentam o lado externo do órgão de Corti
Células pilosas internas	Transdução dos impulsos para os neurônios bipolares do gânglio espiral
Células pilares internas	Formam a parede média do túnel interno e sustentam as células pilosas
Células falângicas internas	Circundam e sustentam as células pilosas internas
Células pilosas externas	Transdução dos impulsos para os neurônios bipolares do gânglio espiral
Células falângicas externas	Sustentam as células pilosas externas e suas fibras nervosas associadas
Células pilares externas	Formam a parede lateral do túnel interno e sustentam as células pilosas



Considerações clínicas

Cor azul dos olhos

Há aproximadamente 6.000 a 10.000 anos, todos os humanos tinham olhos castanhos. Durante esse período, uma pequena mutação em um indivíduo desligou o gene OCA2, o que resultou na sua incapacidade em produzir a proteína P na íris. A proteína P está envolvida na formação da melanina, e a pessoa com essa mutação era capaz de sintetizar a melanina normalmente, exceto na íris. Em consequência, em vez de castanhos, os olhos eram azuis. Acredita-se que todos os indivíduos com olhos azuis são descendentes daquela pessoa.

Miopia e hipermetropia

À medida que a pessoa envelhece, o eixo longitudinal do olho muda, assim como a curvatura da córnea pode ser alterada. O cristalino, em vez de focalizar a imagem na retina, faz o foco na frente da retina (**miopia**) ou atrás dela (**hipermetropia**). Essa condição pode ser corrigida com lentes (óculos ou lentes de contato) ou

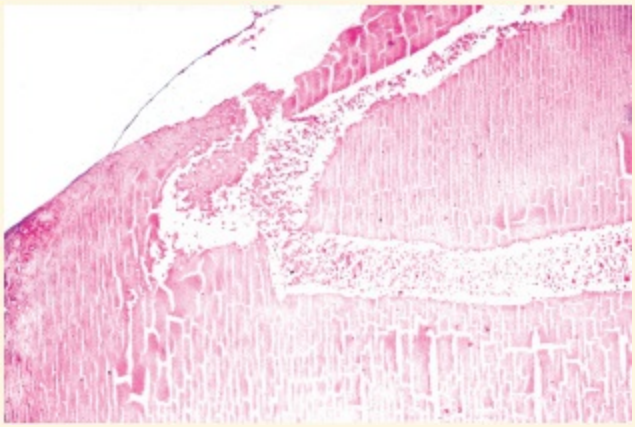
por cirurgia refrativa, para que o cristalino foque a imagem na retina.

Glaucoma

O glaucoma é uma condição de pressão intraocular elevada, causada por uma obstrução que evita que o humor aquoso saia da câmara anterior do olho. Se não for tratada, a pressão danifica o nervo óptico, o que pode causar cegueira.

Catarata

A catarata, uma condição comum com o envelhecimento, é causada pela radiação UV excessiva e por pigmentos e outras substâncias que se acumulam no cristalino, tornando-o opaco e prejudicando a visão. O quadro pode ser corrigido pela retirada do cristalino e sua substituição, por um cristalino artificial (de plástico).



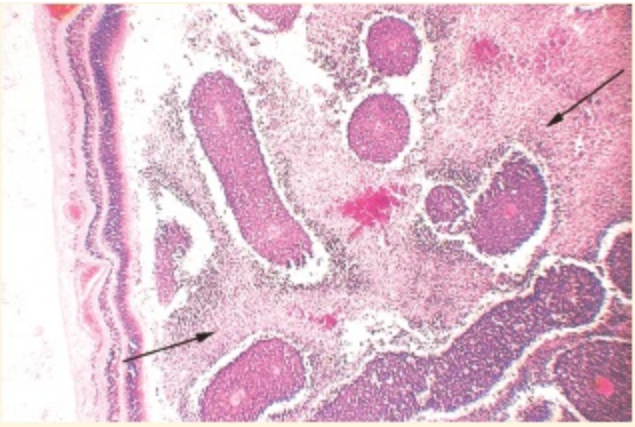
Fotomicrografia do cristalino de um paciente idoso que apresentava catarata associada à idade. Observe a existência de fendas e glóbulos corticais extracelulares. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 981.)

Descolamento de retina

O descolamento da retina pode ser resultado de um trauma, no qual as camadas neurais e pigmentares da retina são separadas, resultando em lesão isquêmica dos neurônios. Este quadro pode provocar cegueira parcial, mas pode ser corrigido com intervenção cirúrgica.

Retinoblastoma

O **retinoblastoma** é uma neoplasia que ocorre em crianças pequenas, geralmente detectado aos 2 anos de idade, embora, eventualmente, o diagnóstico seja feito aos 5 ou 6 anos. Aproximadamente 1/3 dos casos tem componentes familiares, mas não há incidência familiar em cerca de 60%. O tumor tem aspecto branco com regiões de calcificação e focos amarelos de necrose; ele pode se disseminar por meio de células individuais que invadem o nervo óptico, assim como a camada coroide do olho. Para evitar metástase, é necessário remover o globo ocular.



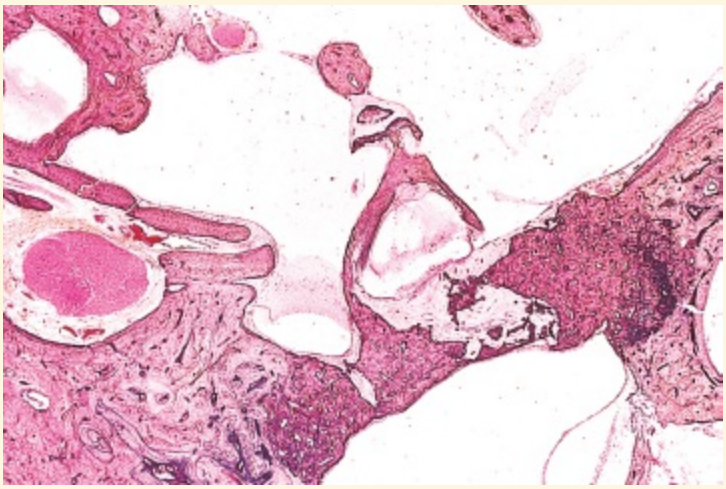
Fotomicrografia de um globo ocular de uma criança com retinoblastoma. Observe a retina relativamente normal no lado esquerdo da imagem. As setas indicam as regiões de necrose em um campo de células tumorais perivasculares. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 982.)

Perda auditiva condutiva

A perda auditiva condutiva pode resultar de uma infecção do ouvido médio (otite média), uma obstrução ou otos-clerose do ouvido médio.

Surdez neurológica

A surdez neurológica resulta de uma lesão da porção coclear do nervo vestibulococlear (nervo craniano VIII); essa condição pode ser a consequência de doença, exposição prolongada a sons em volume alto e/ou fármacos.



Observe que a plataforma do estribo está fixada no osso de aspecto muito esclerótico, que forma o perímetro da janela oval. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 944.)

Doença de Ménière

A doença de Ménière é uma disfunção do ouvido médio, caracterizada por sintomas como perda da audição devido ao acúmu l o excessivo de fluido no ducto endolinfático, tontura, zumbido, náusea e vômitos. Nos casos mais graves, pode ser necessário o tratamento cirúrgico.

Neuroma acústico

O **neuroma acústico** é um tumor benigno, cujas células originais são as de Schwann do nervo vestibulococlear (nervo craniano VIII). Manifesta-se por perda de audição e de equilíbrio, tontura e zumbido. Se o tumor não for tratado precocemente, ele pode envolver outros nervos cranianos próximos.

Ilustração 19.1 Olho

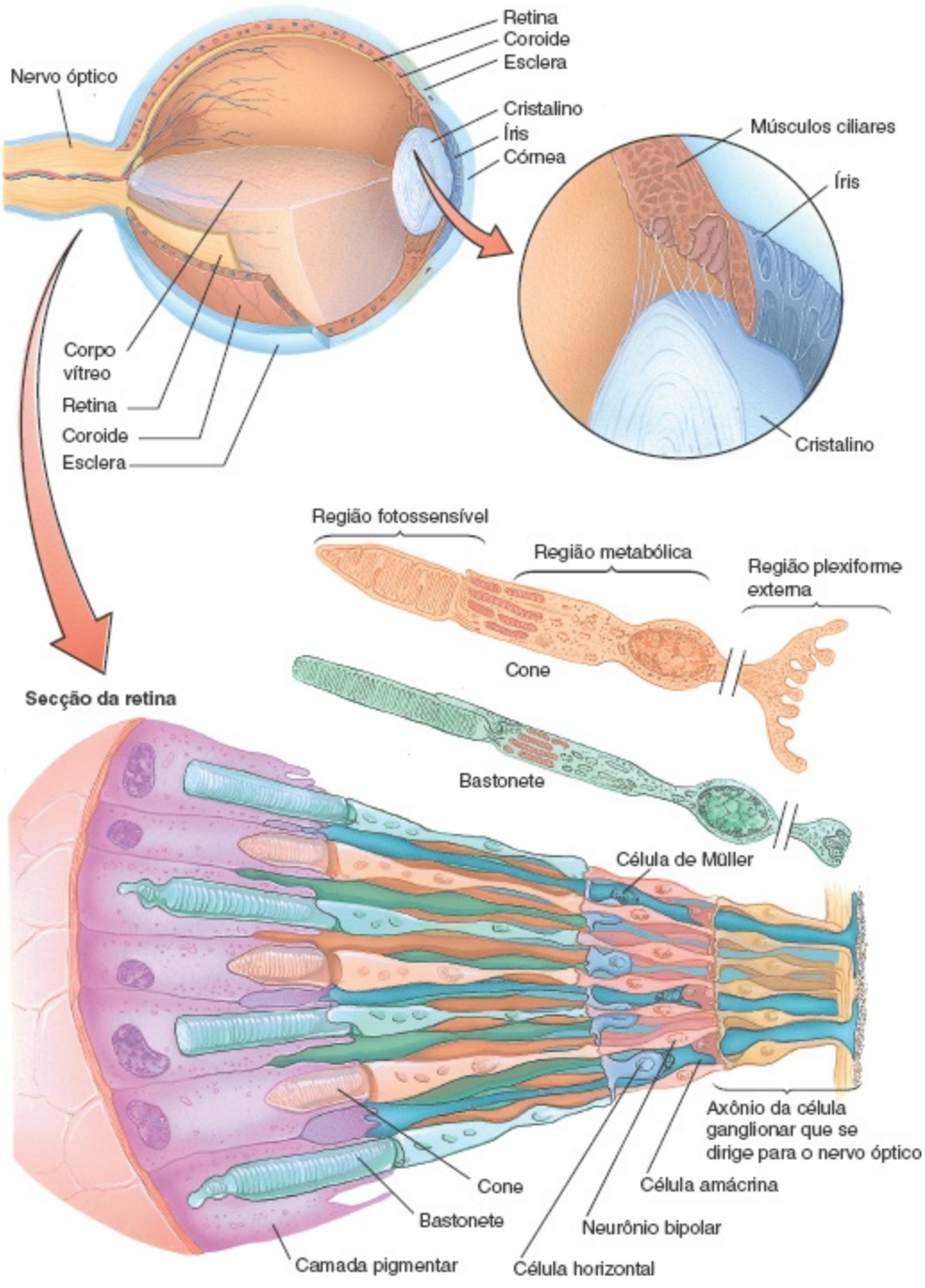
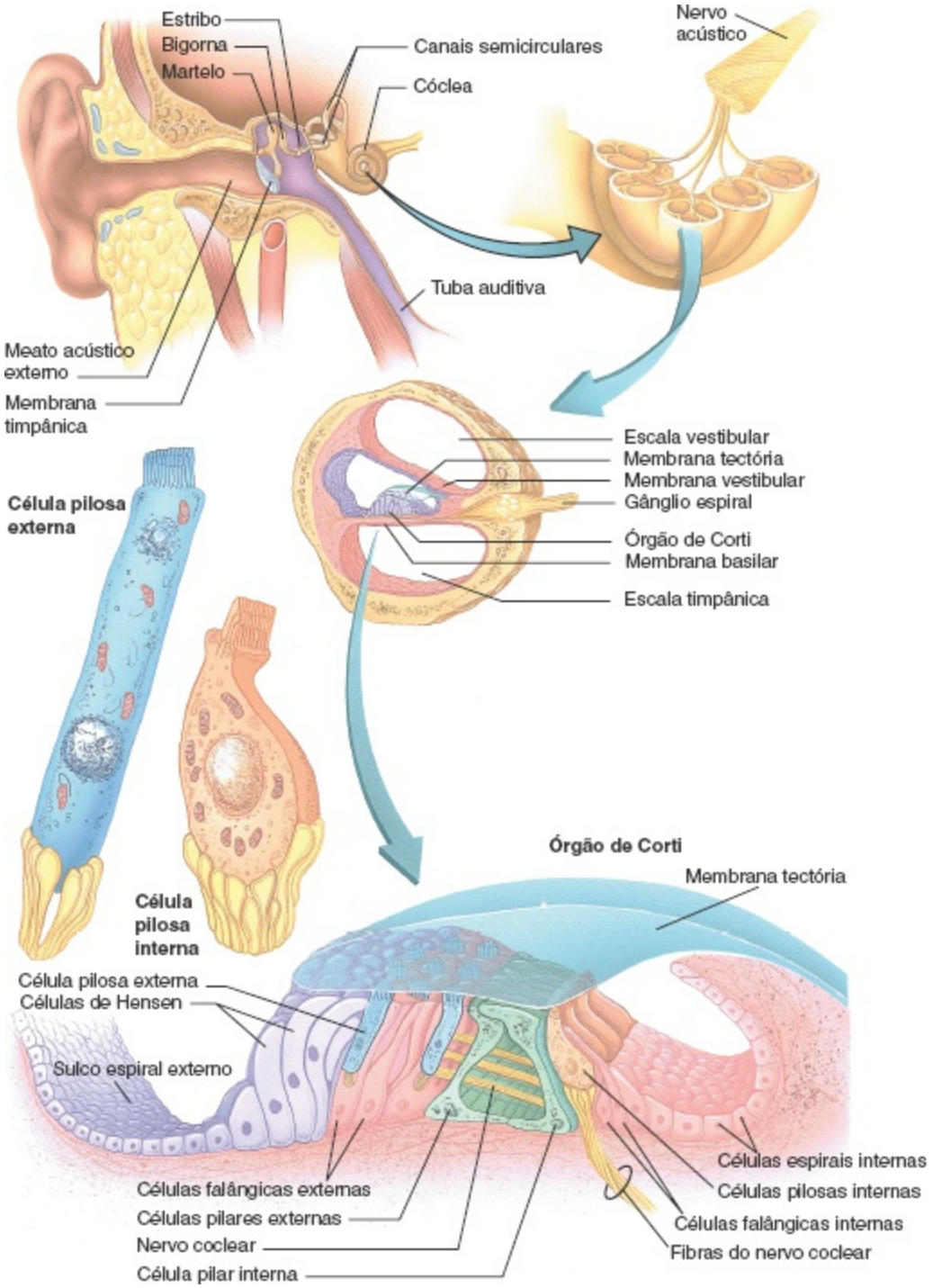


Ilustração 19.2 Ouvido



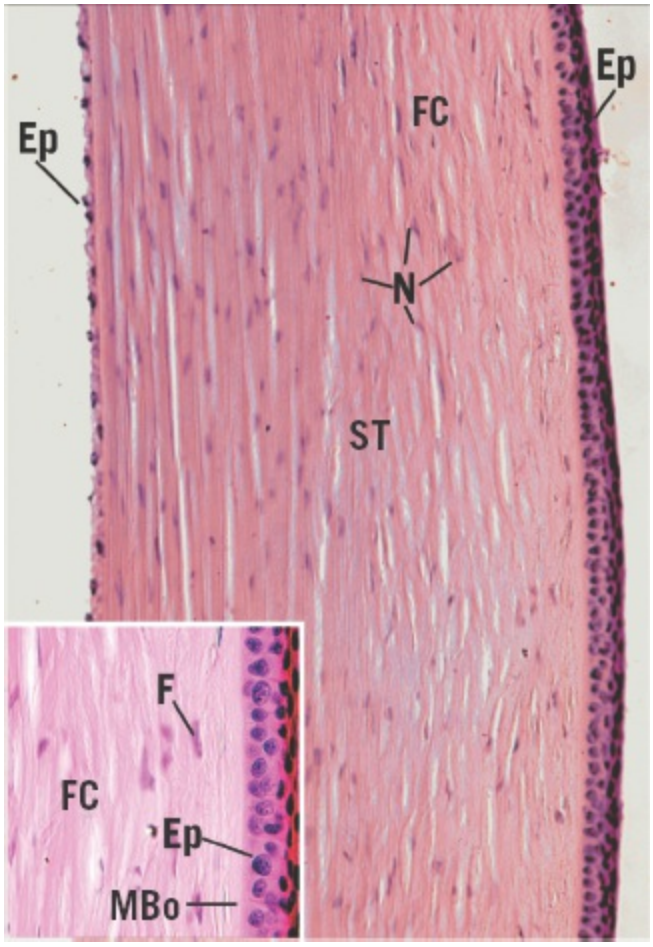


Figura 1 Olho. Córnea. Macaco. Secção de parafina. 132x.

A córnea é uma estrutura transparente, com várias camadas. Sua superfície anterior é revestida por um **epitélio** (Ep) estratificado pavimentoso não queratinizado – do lado direito da imagem. Abaixo do epitélio, há uma delgada membrana acelular, a membrana de Bowman. O interior da córnea, o **estroma** (ST), é composto de **fibras colágenas** (FC) com arranjo regular e fibroblastos entre as fibras, cujos **núcleos** (N) estão bem evidentes. A superfície posterior da córnea – à esquerda na imagem – é revestida por um **epitélio** (Ep) simples pavimentoso a cuboide. Uma delgada membrana acelular – a membrana de Descemet – está localizada entre esse epitélio e o estroma. *Detalhe*. **Córnea. Macaco. Secção de parafina**. 270x. Uma ampliação da superfície anterior da córnea apresenta o **epitélio** (Ep) estratificado pavimentoso, assim como a **membrana de Bowman** (MBo). Observe os feixes regulares de **fibras colágenas** (FC) e **fibroblastos** (F) entre as fibras, sendo que um núcleo de fibroblasto está apontado.

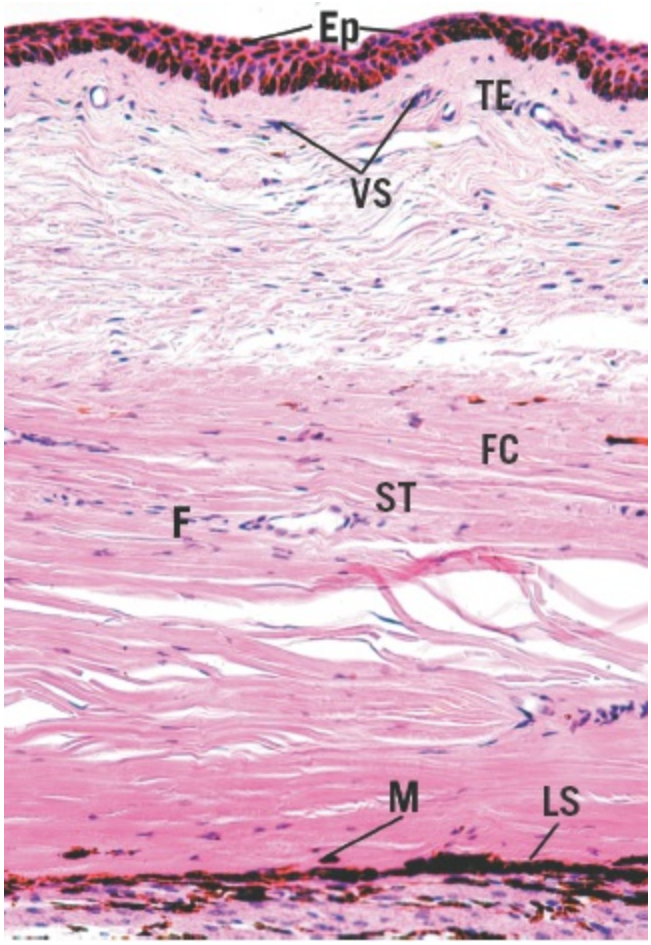


Figura 2 Olho. Esclera. Macaco. Secção de parafina. 132x.

A esclera é semelhante à córnea e contínua com ela, mas não é transparente. Observe que o **epitélio** (Ep) da conjuntiva cobre a superfície anterior da esclera. Abaixo do epitélio está o **tecido episcleral** (TE), cujos pequenos **vasos sanguíneos** (VS) estão evidentes. O **estroma** (ST) é composto de feixes de **fibras colágenas** (FC) espessas, dentre as quais podem ser observados numerosos **fibroblastos** (F). A camada mais profunda da esclera é a **lâmina supracoroide** (LS), cujos **melanócitos** (M) contêm o pigmento escuro melanina, que caracteriza essa camada.

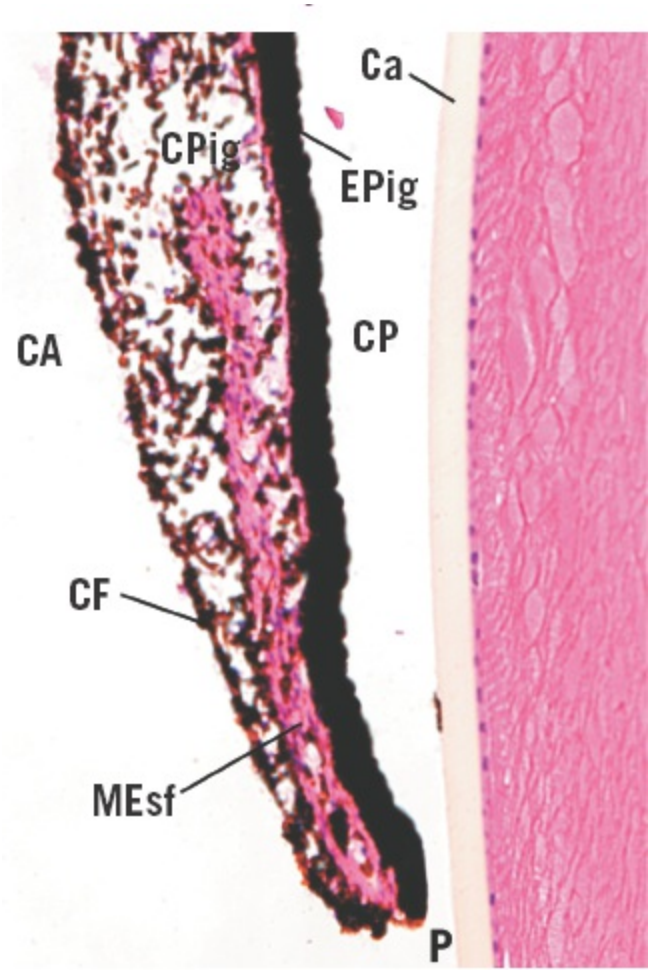


Figura 3 Olho. Íris. Macaco. Secção de parafina. 132x.

A íris é um diafragma pigmentado que contorna e delimita a **pupila** (P) do olho. Ela separa a **câmara anterior** (CA) da **câmara posterior** (CP) do olho. A íris consiste em três camadas: uma camada externa descontínua de melanócitos e fibroblastos; uma **camada fibrosa** (CF) intermediária que abriga **células pigmentares** (CPig) e fibroblastos; e a camada posterior dupla de **epitélio pigmentado** (EPig). Os **músculos do esfíncter** (MEsf) e os músculos dilatadores são compostos, respectivamente, de músculo liso e células mioepiteliais semelhantes ao músculo liso. Deve ser ressaltado que *in vivo*, antes da retirada do espécimen, a região pupilar da íris está em contato com a **cápsula** (Ca) do cristalino.

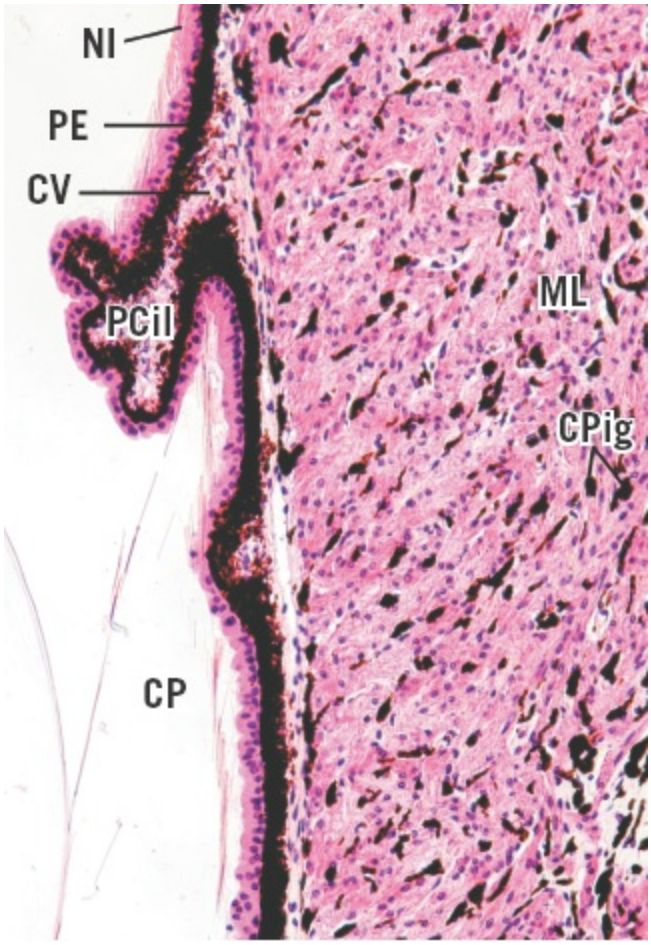
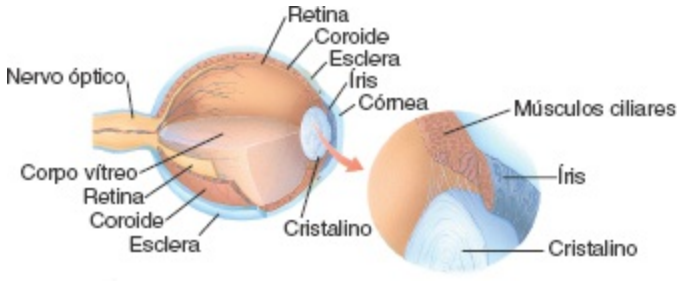


Figura 4 Olho. Corpo ciliar. Macaco. Secção de parafina. 132x.

O corpo ciliar é composto de **processos ciliares** (PCil), que se projetam para a **câmara posterior** (CP) do olho. Nos processos ciliares, ancoram-se os ligamentos suspensores (fibras da zônula), que se estendem para o cristalino. O interior do corpo ciliar é composto de **músculo liso** (ML) disposto mais ou menos em três camadas, o que não está evidente nesta fotomicrografia. Há numerosas **células pigmentares** (CPig) nessa região. Observe que o epitélio do corpo ciliar é formado por duas camadas: um **epitélio pigmentado externo** (PE) e um **não pigmentado interno** (NI). A delgada **camada vascular** (CV) se localiza entre o epitélio e os músculos ciliares. A base ou raiz da íris está ancorada no corpo ciliar.



Olho, músculos ciliares, íris e cristalino

Legenda	
Ca	Cápsula
CA	Câmara anterior
CF	Camada fibrosa
CP	Câmara posterior

CPig	Células pigmentares
Cr	Cristalino
CV	Camada vascular
Ep	Epitélio
EPig	Epitélio pigmentado
F	Fibroblastos
FC	Fibras colágenas
LS	Lâmina supracoroide
M	Melanócitos
MBo	Membrana de Bowman
MEsf	Músculo do esfíncter
ML	Músculo liso
N	Núcleo
NI	Epitélio não pigmentado interno
P	Pupila
PCil	Processos ciliares
PE	Epitélio pigmentado externo
ST	Estroma
TE	Tecido episcleral
VS	Vaso sanguíneo

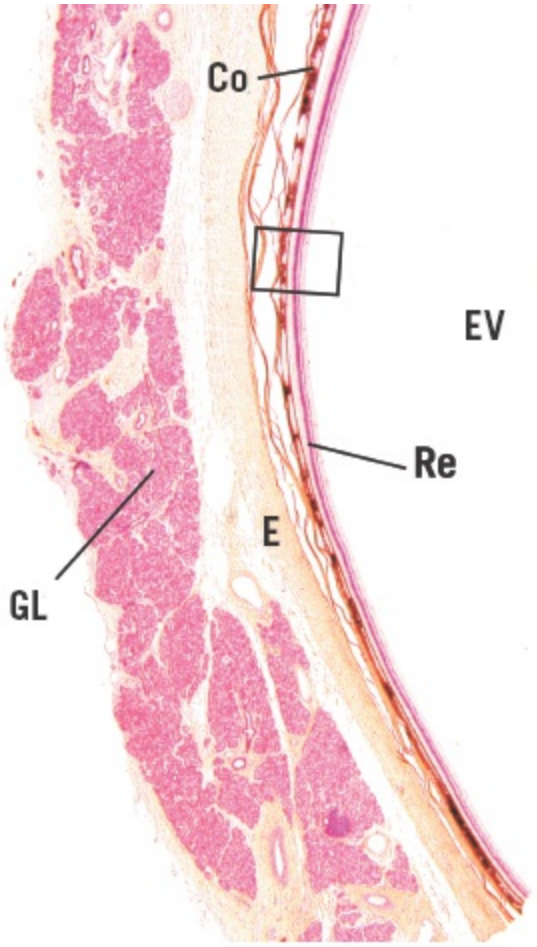


Figura 1 Olho. Túnicas. Macaco. Secção de parafina. 14x.

Esta fotomicrografia de pequeno aumento é uma secção ante-rolateral do globo ocular que passou também pela **glândula lacrimal** (GL). Observe que as três camadas do globo ocular são muito delgadas em relação ao seu diâmetro. A **esclera** (E) é a camada mais externa. A **coroide** (Co) pigmentada e a **retina** (Re) com várias camadas são possíveis de serem reconhecidas, mesmo nesta imagem de pequeno aumento. O **espaço vítreo** (EV) está atrás do cristalino e abriga o corpo vítreo. Uma região semelhante à *área em destaque* está apresentada em uma ampliação na Figura 2.

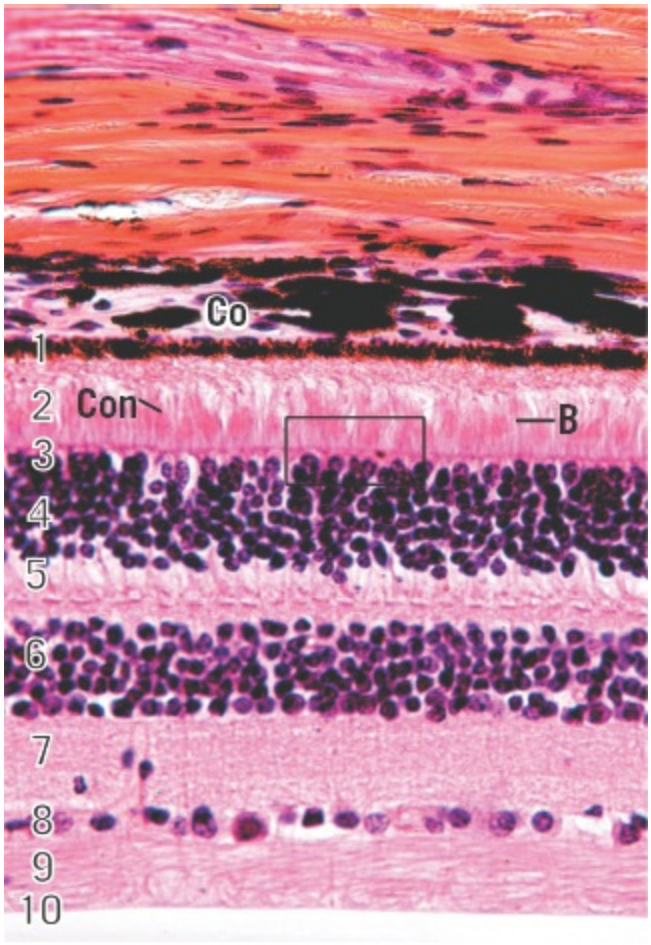


Figura 2 Olho. Porção sensitiva da retina. Humano. Secção de parafina. 270x.

A porção sensitiva da retina é formada por 10 camadas. O **epitélio pigmentado** (1), a camada mais externa, está apoiado na **coroide** (Co), uma camada vascular e pigmentada do olho. Várias regiões dos **bastonetes** (B) e **cones** (Con) caracterizam as próximas quatro camadas. São a **camada de cones e bastonetes** (2), a **membrana limitante externa** (3), a **camada nuclear externa** (4) e a **camada plexiforme externa** (5). A **camada nuclear interna** (6) abriga os corpos celulares de várias células gliais (de Müller) e neurônios. A **camada plexiforme interna** (7) é uma região de sinapses, enquanto a **camada de células ganglionares** (8) abriga os corpos celulares de neurônios multipolares e células da neuroglia associadas. As fibras dessas células ganglionares formam a **camada de fibras do nervo óptico** (9) e depois se dirigem ao sistema nervoso central. A **membrana limitante interna** (10) é composta de prolongamentos expandidos das células de Müller, dispostos ao longo da superfície interna do olho. Uma região semelhante à *área em destaque* é apresentada na Figura 3, em uma micrografia eletrônica de varredura de cones e bastonetes.

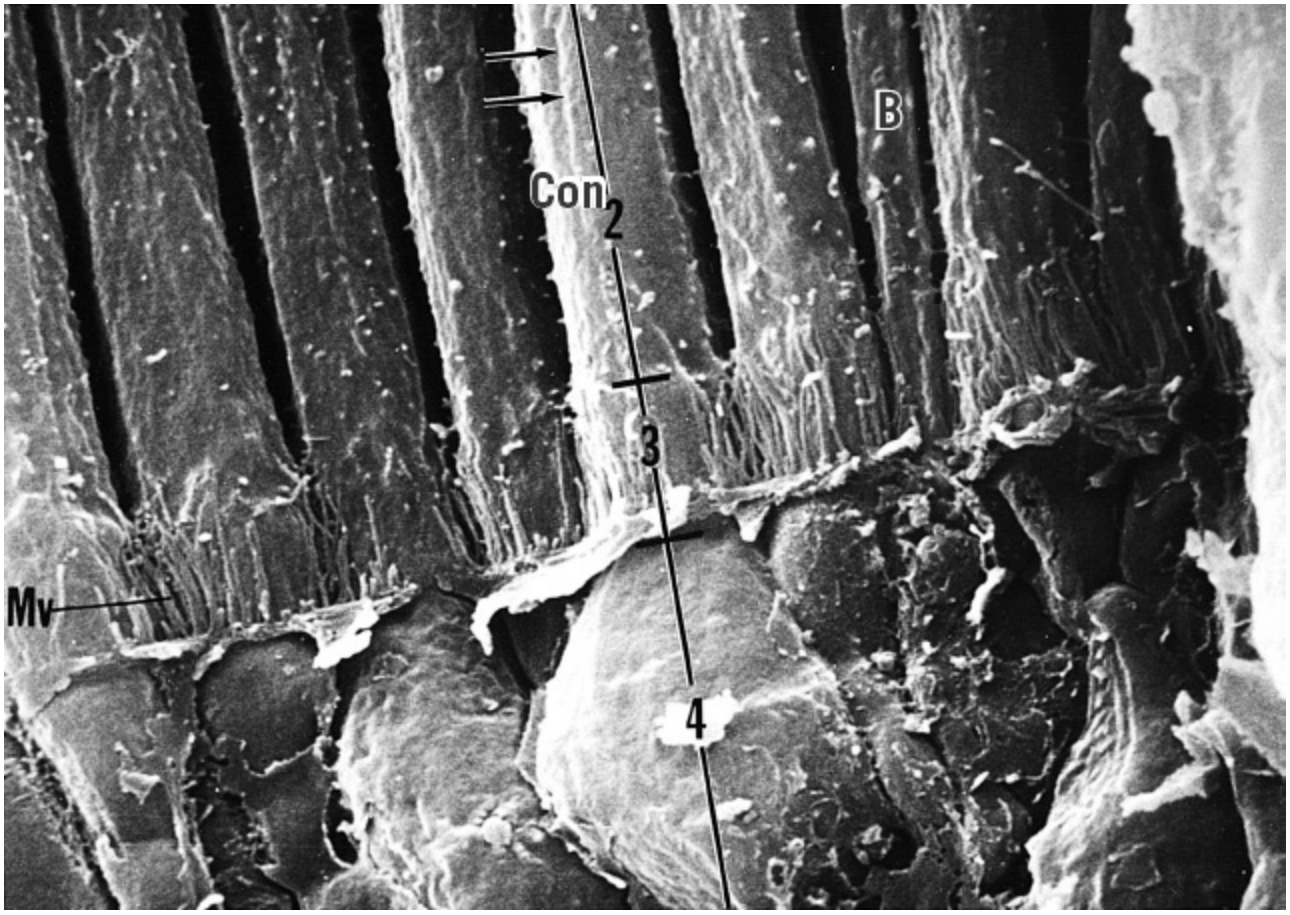
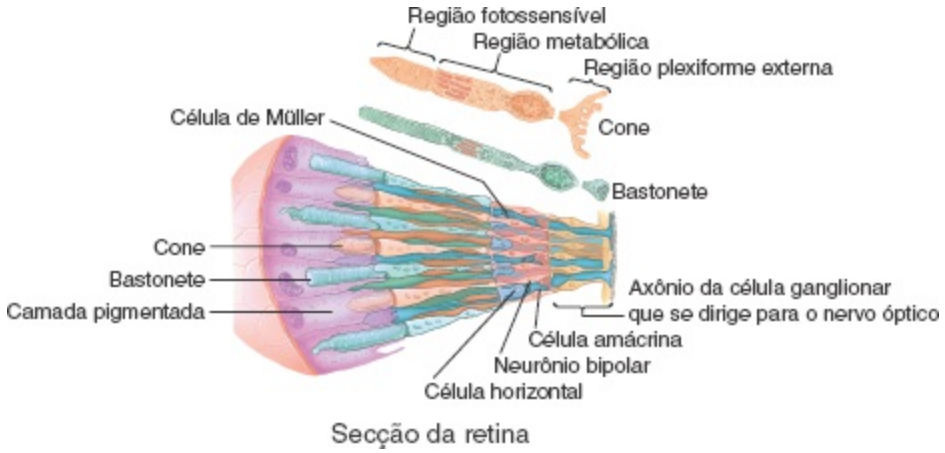


Figura 3 Olho. Bastonetes e cones. Macaco. Microscopia eletrônica de varredura. 6.300x.

Esta micrografia eletrônica de varredura da retina de macaco apresenta porções de vários **cones** (Con) em locais em que são mais espessos, com zona nuclear mais dilatada, e alguns **bastonetes** (B), cujo diâmetro é menor, com uma zona nuclear mais delgada. É possível identificar os segmentos internos da **camada de cones e bastonetes** (2), a **membrana limitante externa** (3) e a **camada nuclear externa** (4). As **microvilosidades** (Mv) observadas na vizinhança da membrana limitante externa pertencem às células de Müller, que se deslocaram durante a preparação da amostra. Observe as cristas longitudinais (*setas*) ao longo da superfície dos segmentos internos. (De Borwein B, Borwein D, Medeiros J, McGowan J. The ultrastructure of monkey foveal photoreceptors, with special reference to the structure, shape, size, and spacing of the foveal cones. *Am J Anat* 1980;159:125-146.)



Legenda	
B	Bastonetes

Co	Coroide
Con	Cones
E	Esclera
EV	Espaço vítreo
GL	Glândula lacrimal
Mv	Microvilosidades
Re	Retina
1	Epitélio pigmentado
2	Camada de bastonetes e cones
3	Membrana limitante externa
4	Camada nuclear externa
5	Camada plexiforme externa
6	Camada nuclear interna
7	Camada plexiforme interna
8	Camada de células ganglionares
9	Camada de fibras do nervo óptico
10	Membrana limitante interna

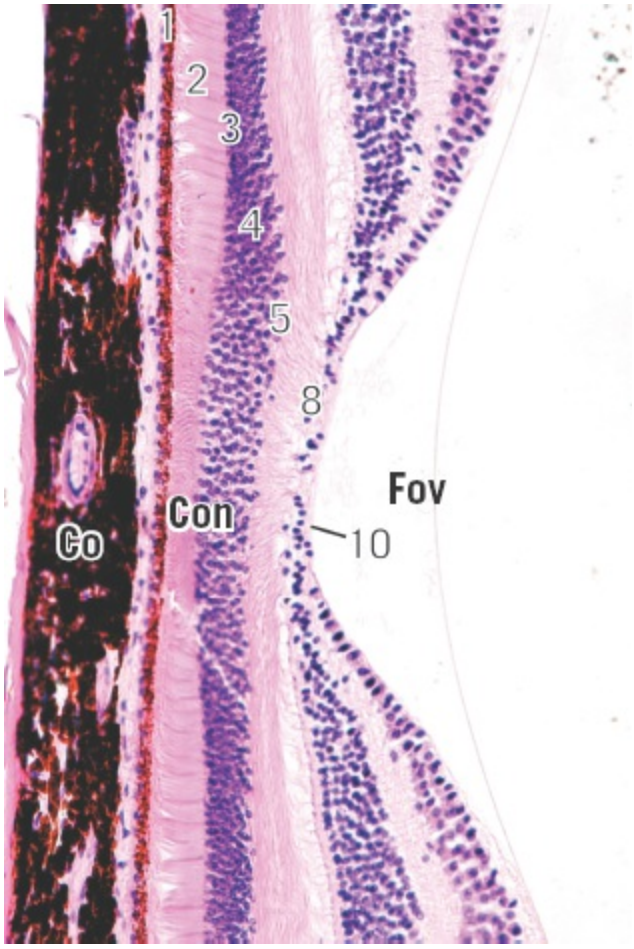


Figura 1 Olho. Fóvea central. Macaco. Secção de parafina. 132x.

A retina tem espessura muito reduzida na **fóvea central** (Fov) da mácula, também chamada mácula lútea. É a região da retina de melhor acuidade visual e as únicas células fotorreceptoras nesta área são os **cones** (Con). As camadas de retina neste local são o **epitélio pigmentado** (1), a **camada de cones** (2), a **membrana limitante externa** (3), a **camada nuclear externa** (4), a **camada plexiforme externa** (5), a **camada de células ganglionares** (8) e a **membrana limitante interna** (10). A **coroide** (Co) bastante vascularizada aparece escura, devido aos numerosos melanócitos.

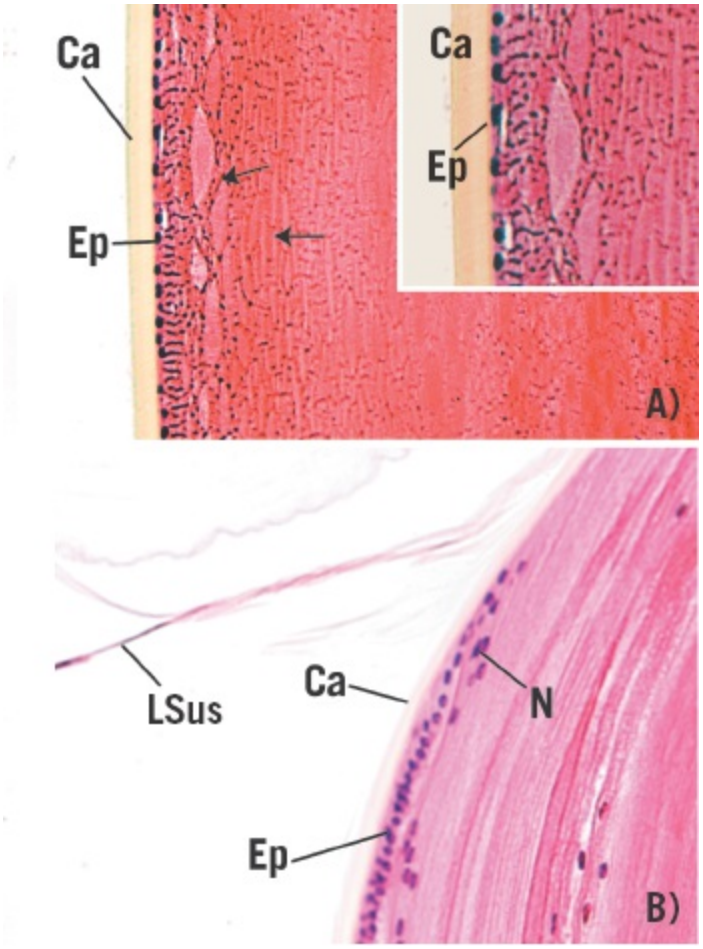


Figura 2A Olho. Cristalino. Macaco. Secção de parafina. 132x.

O cristalino é um disco biconvexo, flexível e transparente, revestido por uma **cápsula** (Ca) homogênea, abaixo da qual está o **epitélio** (Ep) simples cuboide. As fibras (*setas*) que constituem o interior do cristalino são compostas de células de formato hexagonal, dispostas densamente, cujos eixos longitudinais são paralelos à superfície. O cristalino não é vascularizado; por isso, não se observam vasos sanguíneos. *Detalhe*. **Cristalino. Macaco. Secção de parafina**. 270x. Observe a existência da **cápsula** (Ca) homogênea revestindo o **epitélio** (Ep) simples cuboide do cristalino.

Figura 2B Olho. Cristalino. Macaco. Secção de parafina. 132x.

O equador do cristalino (local de união entre a superfície anterior e posterior) contém células mais jovens que ainda apresentam **núcleos** (N) e organelas, mas as perdem à medida que amadurecem. Observe os **ligamentos suspensores** (LSus), a **cápsula** (Ca) e o **epitélio** (Ep) do cristalino.

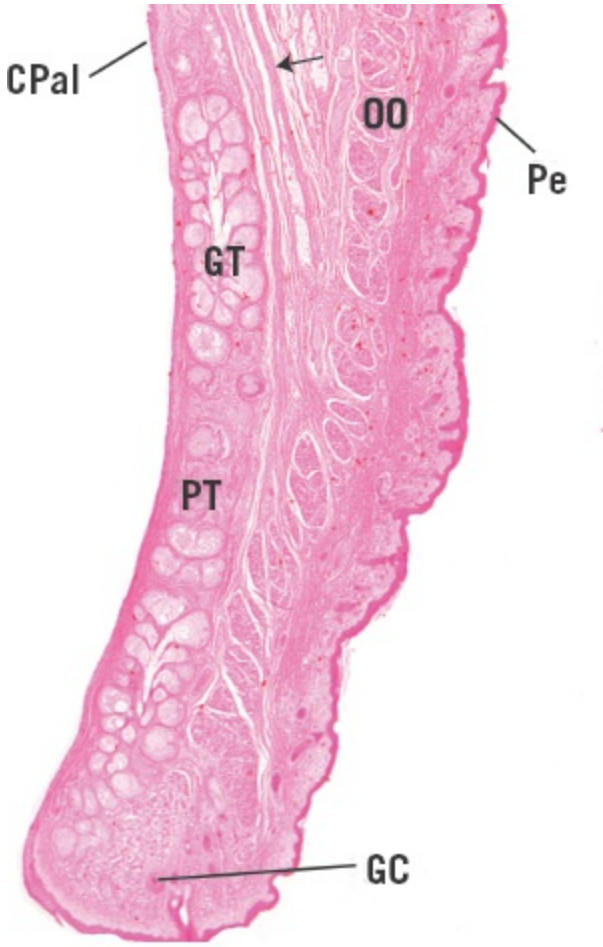


Figura 3 Olho. Pálpebra. Secção de parafina. 14x.

O lado externo da pálpebra é coberto por **pele** (Pe) fina. A superfície interna da pálpebra é revestida por epitélio estratificado colunar, a **conjuntiva da pálpebra** (CPal). O interior da pálpebra é formado por uma espessa camada de tecido conjuntivo, a **placa tarsal** (PT) e por **glândulas tarsais** (GT). Dois músculos esqueléticos estão associados à pálpebra superior, o **músculo orbicular do olho** (OO) circular e o elevador da pálpebra superior, orientado longitudinalmente. Embora o último músculo não esteja nesta fotomicrografia, a sua aponeurose de tecido conjuntivo está evidente (*seta*). Cílios e **glândulas ciliares** (GC) sebáceas estão na borda livre da pálpebra.

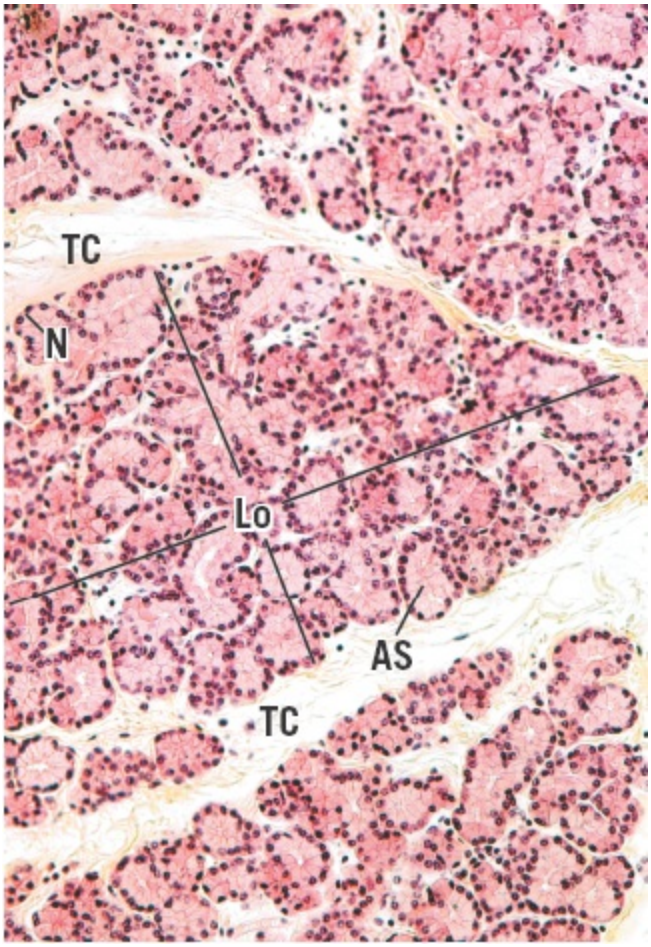
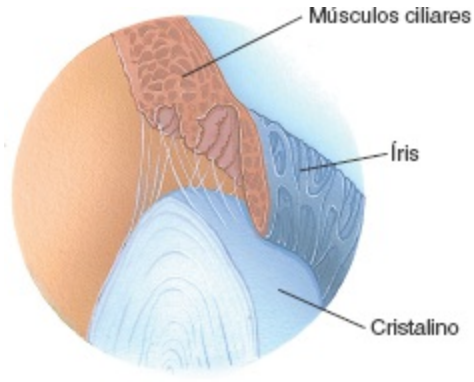


Figura 4 Olho. Glândula lacrimal. Macaco. Secção de parafina. 132x.

As glândulas lacrimais são glândulas tubuloalveolares compostas, separadas em lobos e **lóbulos** (Lo) por **tecido conjuntivo** (TC). Como essas glândulas produzem uma secreção aquosa rica em lisozima, elas são compostas de numerosos **ácinos serosos** (AS), como evidenciado pelos **núcleos** (N) esféricos e basais das células secretoras.



Músculos ciliares, íris e cristalino

Legenda	
AS	Ácino seroso
Ca	Cápsula
Co	Coroide
Con	Cone

CPal	Conjuntiva da pálpebra
Ep	Epitélio
Fov	Fóvea central
GC	Glândula ciliar
GT	Glândula tarsal
Lo	Lóbulo
LSus	Ligamento superior
N	Núcleo
OO	Músculo orbicular do olho
Pe	Pele
PT	Placa tarsal
TC	Tecido conjuntivo
1	Epitélio pigmentado
2	Camada de cones
3	Membrana limitante externa
4	Camada nuclear externa
5	Camada plexiforme externa
8	Camada de células ganglionares
10	Membrana limitante interna

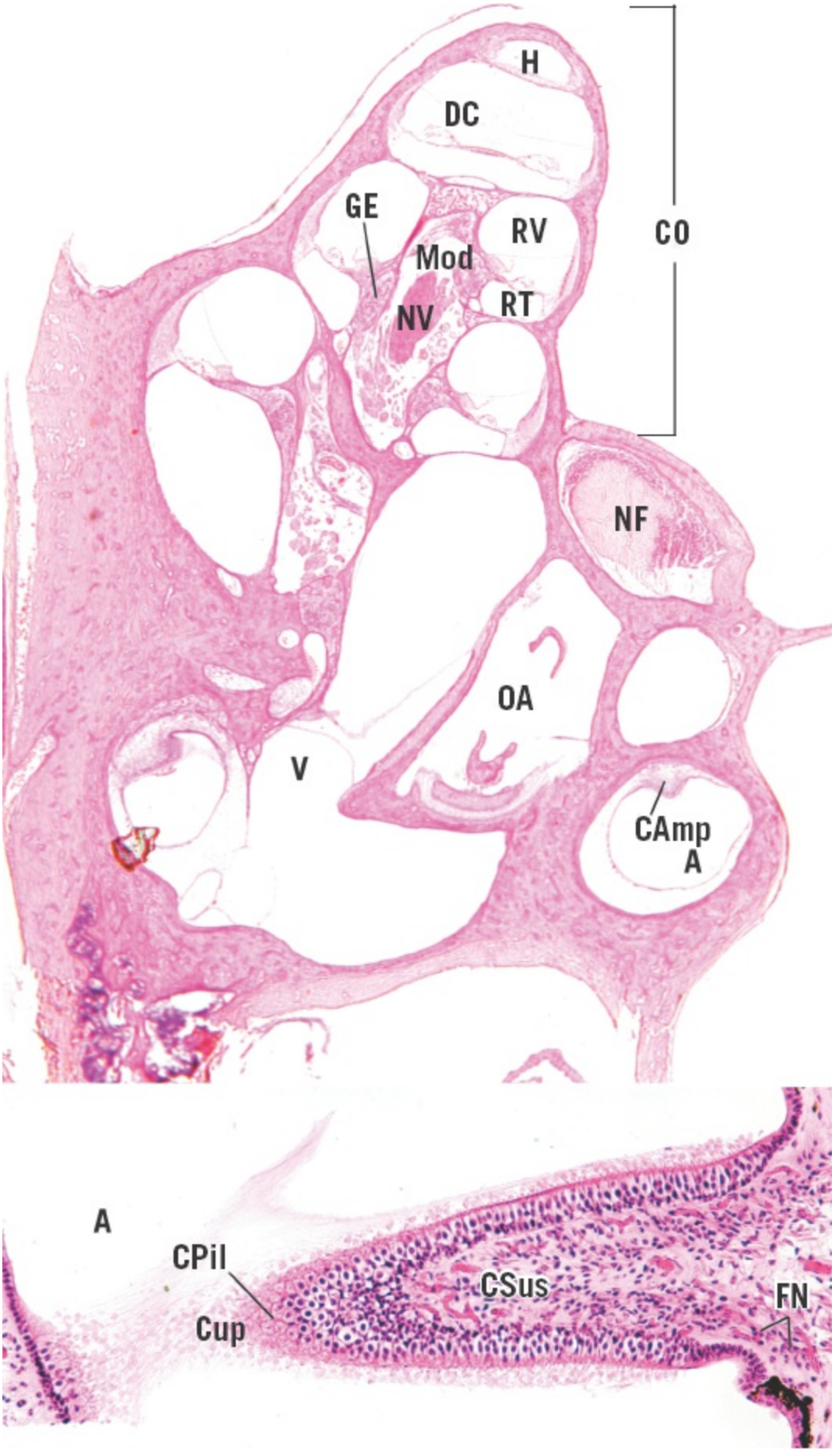
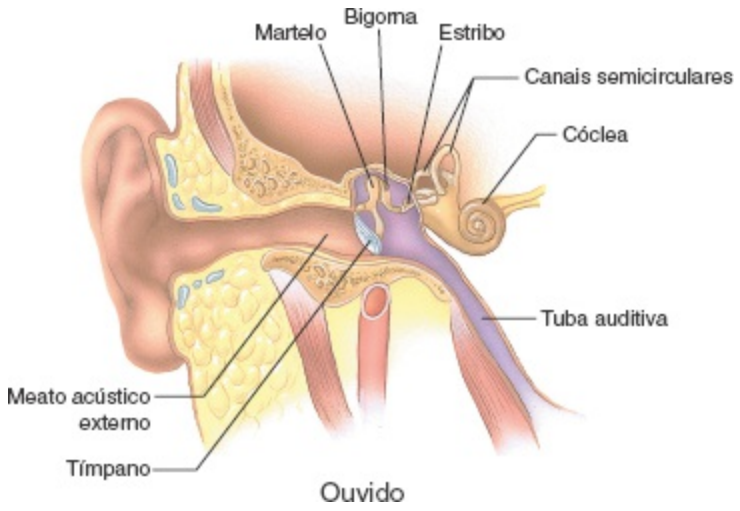


Figura 1 Ouvido interno. Secção de parafina. 21x.

Esta é uma fotomicrografia de pequeno aumento da porção petrosa do osso temporal, apresentando os vários componentes do ouvido interno. A porção superior da imagem contém a **cóclea**, uma espiral óssea oca também chamada caracol, indicada pelo traço vertical identificado com o dístico **CO**. Por ser uma espiral, seu canal central aparece seccionado várias vezes. O osso contém o **ducto coclear** (DC), também denominado **escala média**, que é preenchido por endolinfa. O osso contém também as **escalas** ou **rampas timpânica** (RT) e **vestibular** (RV), que são preenchidas por perilinfa. No ápice da cóclea, está localizado o **helicotrema** (H), uma comunicação entre a escala timpânica e a escala vestibular e por meio da qual a perilinfa de uma rampa tem continuidade com a outra. O órgão espiral de Corti se localiza no interior do ducto coclear. A inervação do órgão de Corti provém do **gânglio espiral** (GE), situado dentro do **modíolo** (Mod), que é o eixo ósseo da espiral. Dois nervos cranianos, **vestibulococlear** (NV) e **facial** (NF), estão evidentes nesta fotomicrografia. É fácil identificar o **vestíbulo** (V), assim como as secções das ampolas (A) dos canais semicirculares contendo a **crista ampular** (CAmp). Finalmente, observe a secção de um dos **ossículos auditivos** (OA) do ouvido médio. *Detalhe*. **Crista ampular. Secção de parafina**. 132x. A **crista ampular** (CAmp) se situa dentro da **ampola** (A) de cada canal semicircular. **Fibras nervosas** (FN) entram no eixo de tecido conjuntivo das cristas e alcançam as **células pilosas** (CPil) neuroepiteliais, que são sustentadas pelas **células sustentaculares** (CSus). Os cinocílios e as microvilosidades das células pilosas se estendem para a **cúpula** (Cup) gelatinosa associada às cristas.



Ouvido

Legenda

A	Ampola
CAmp	Crista ampular
CO	Cóclea
CPil	Célula pilosa
CSus	Célula sustentacular
Cup	Cúpula
DC	Ducto coclear
FN	Fibra nervosa
GE	Gânglio espiral
H	Helicotrema
Mod	Modíolo

NF	Nervo facial
NV	Nervo vestibulococlear
OA	Ossículo auditivo
RT	Rampa timpânica
RV	Rampa vestibular
V	Vestíbulo

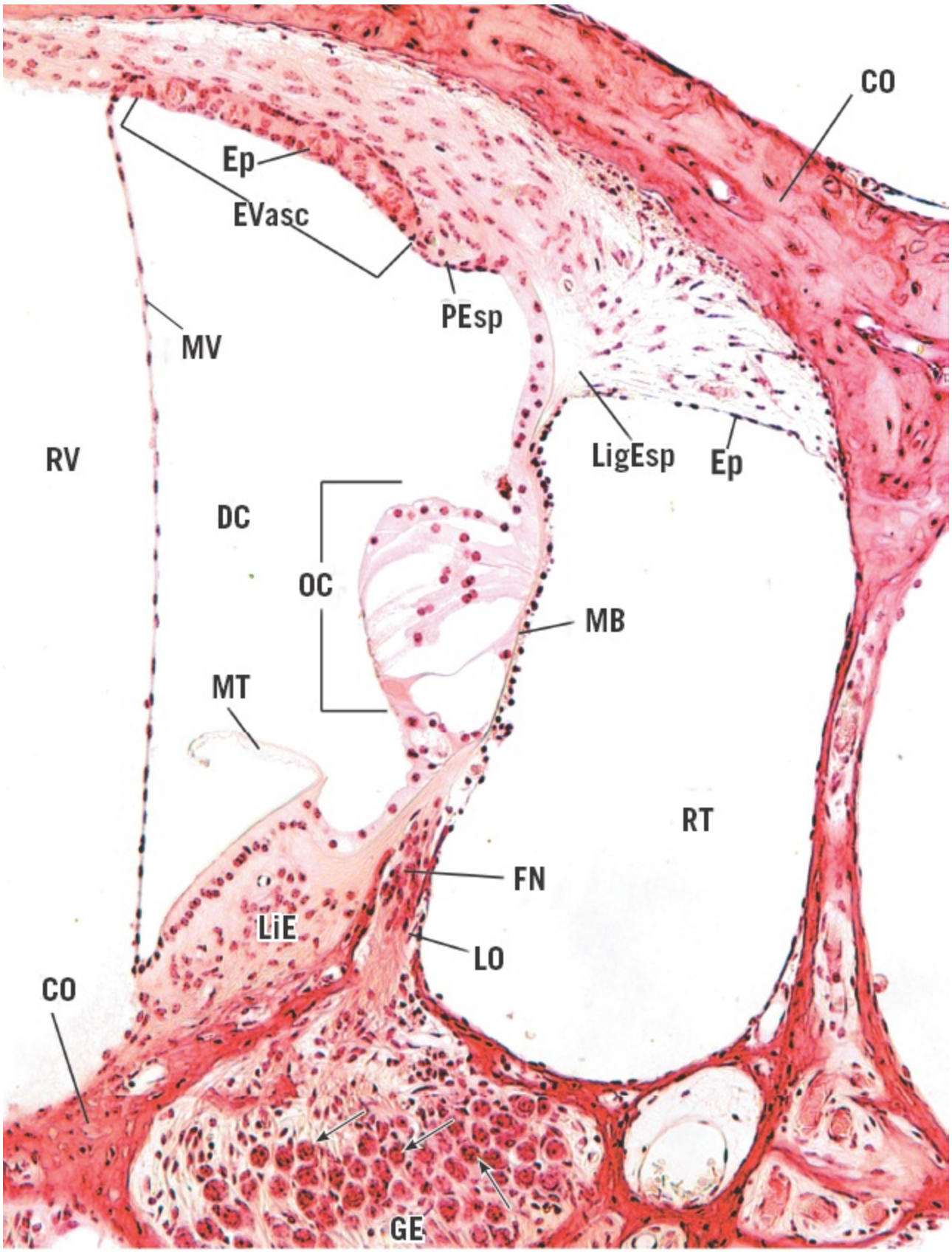
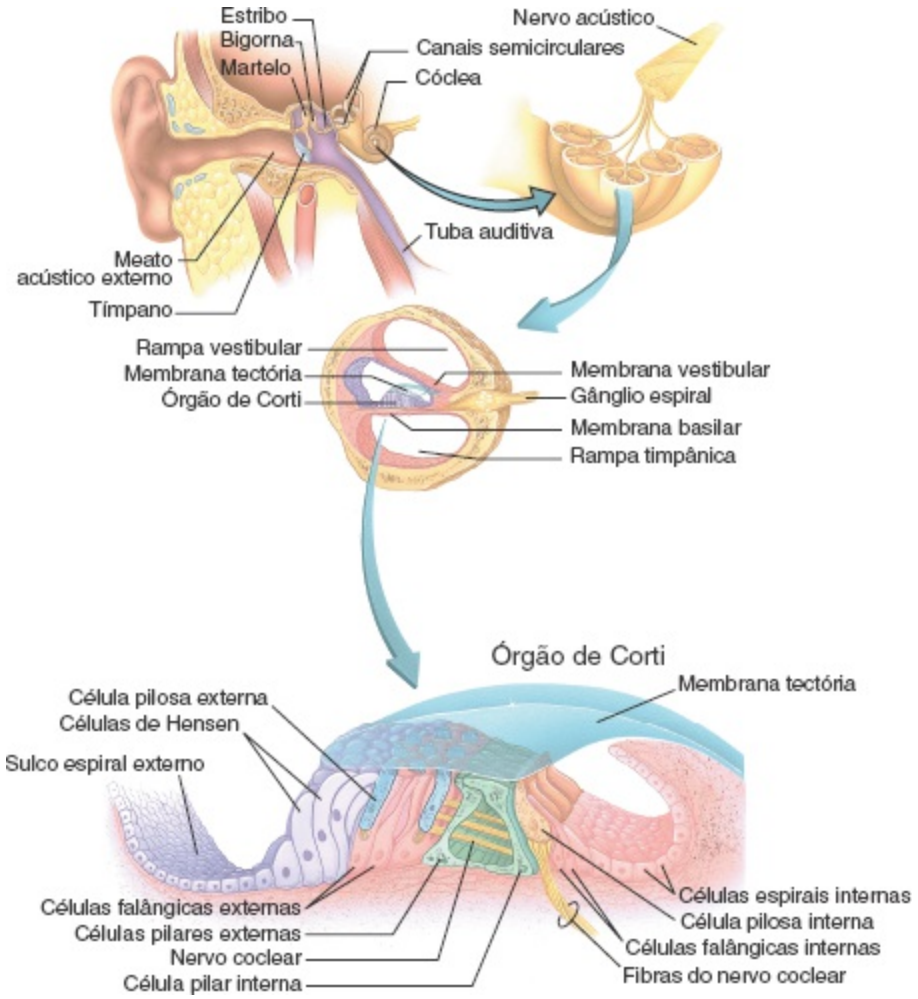


Figura 1 Ouvido interno. Cóclea. Secção de parafina. 211x.

Esta fotomicrografia é uma ampliação de uma secção de uma das voltas da cóclea. A **escala** ou **rampa vestibular** (RV) e a **escala** ou **rampa timpânica** (RT) situadas no interior do osso da **cóclea** (CO) são espaços revestidos por um **epitélio** (Ep). O **ducto coclear** (DC), também denominado **escala média**, é separado da rampa vestibular pela delgada **membrana vestibular** (MV) e separado da

rampa timpânica pela **membrana basilar** (MB). A cóclea óssea é preenchida com perilinfa, e o ducto coclear é preenchido com endolinfa. O **gânglio espiral** (GE) se localiza no modíolo, o eixo ósseo central da cóclea. No gânglio, há grandes corpos celulares (*setas*) dos neurônios sensoriais primários. As **fibras nervosas** (FN) do gânglio espiral atravessam túneis ósseos na **lâmina espiral óssea** (LO) para alcançar as células pilosas do **órgão espiral de Corti** (OC).

O órgão de Corti, responsável pela transdução dos sinais sonoros, é uma entidade extremamente complexa. Sobre a membrana basilar, situa-se uma lâmina de colágeno que se estende do **ligamento espiral** (LigEsp) para o **limbo espiral** (LiE), estruturas que mantêm a membrana basilar tensionada. A **membrana tectória** (MT) está presa ao limpo espiral e repousa sobre o órgão espiral de Corti – neste espécime, no entanto, devido às técnicas de preparação, a membrana tectória está curvada em direção oposta à sua posição regular. Observe a existência da **estria vascular** (EVasc), que se estende a partir da membrana vestibular para a **proeminência espiral** (PEsp). A estria vascular tem um **epitélio** (Ep) pseudoestratificado, composto de células basais escuras e claras que estão intimamente associadas a uma rica rede capilar. Acredita-se que a endolinfa seja produzida por algumas ou por todas essas células. A morfologia do órgão espiral de Corti é apresentada em uma ampliação na Prancha 19.6.



Legenda

CO	Porção óssea da cóclea
DC	Ducto coclear
Ep	Epitélio
EVasc	Estria vascular
FN	Fibra nervosa
GE	Gânglio espiral

LiE	Limbo espiral
LigEsp	Ligamento espiral
LO	Lâmina espiral óssea
MB	Membrana basilar
MT	Membrana tectória
MV	Membrana vestibular
OC	Órgão espiral de Corti
PEsp	Proeminência espiral
RT	Rampa timpânica
RV	Rampa vestibular

Prancha 19.6 • Órgão espiral de Corti

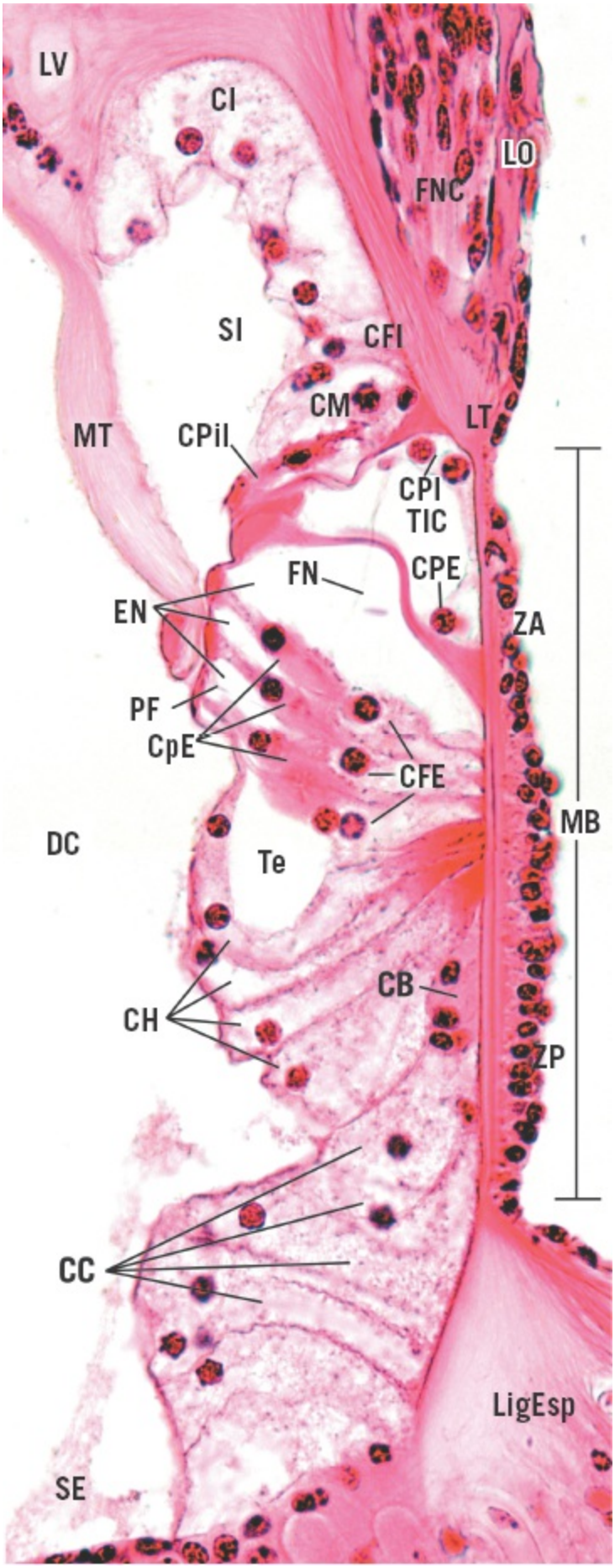
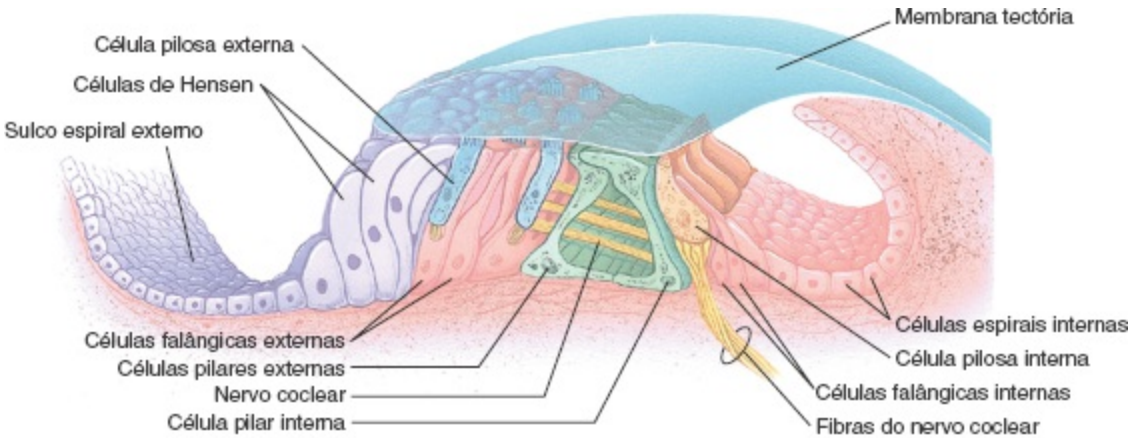


Figura 1 Ouvido interno. Órgão de Corti. Montagem. Secção de parafina. 540x.

O órgão espiral de Corti está apoiado sobre a **membrana basilar** (MB), cujas duas regiões, a **zona pectinada** (ZP) e a **zona arqueada** (ZA), estão delimitadas pela base das **células pilares externas** (CPE). A membrana basilar se estende do **ligamento espiral** (LigEsp) até o **lábio timpânico** (LT) do limbo espiral. A **membrana tectória** (MT) está ancorada ao **lábio vestibular** (LV) do limbo espiral. A membrana tectória forma um teto sobre o **sulco espiral interno** (SI). Observe as **fibras do nervo coclear** (FNC) que atravessam os túneis ósseos da **lâmina espiral óssea** (LO). A parede lateral do sulco espiral interno é formada pela linha única de **células pilosas internas** (CPil), ladeadas pelas **células falângicas internas** (CFI) e **células marginais** (CM). O assoalho do sulco espiral interno é formado por **células do sulco interno** (CI). Prosseguindo no sentido lateral, as **células pilares internas** (CPI) e **células pilares externas** (CPE) formam o **túnel interno de Corti** (TIC). Os **espaços de Nuel** (EN) separam as três filas de **células pilosas externas** (CpE) uma da outra e das células pilares externas. Delgadas **fibras nervosas** (FN) e **prolongamentos falângicos** (PF) atravessam esses espaços. As células pilosas externas são sustentadas pelas **células falângicas externas** (CFE). O espaço entre as **células de Hensen** (CH) e a fila mais externa das células falângicas externas é o **túnel externo** (Te). Lateralmente às células de Hensen, estão as **células de Bõttcher** (CB), de coloração mais escura e situadas mais profundamente, e as **células de Claudius** (CC), maiores e de coloração mais clara, que circundam o **sulco espiral externo** (SE). Observe que o espaço acima do órgão espiral de Corti é o **ducto coclear** (DC), enquanto o espaço abaixo da membrana basilar é a rampa timpânica.



Órgão de Corti

Legenda	
CB	Células de Bõttcher
CC	Células de Claudius
CFE	Células falângicas externas
CFI	Células falângicas internas
CH	Células de Hensen
CI	Células do sulco interno
CM	Células marginais
CpE	Células pilosas externas
CPE	Células pilares externas
CPI	Células pilares internas

CPil	Células pilosas internas
DC	Ducto coclear
EN	Espaços de Nuel
FN	Fibras nervosas
FNC	Fibras do nervo coclear
LigEsp	Ligamento espiral
LO	Lâmina espiral óssea
LT	Lábio timpânico
LV	Lábio vestibular
MB	Membrana basilar
MT	Membrana tectória
PF	Prolongamentos falângicos
SE	Sulco espiral externo
SI	Sulco espiral interno
Te	Túnel externo
TIC	Túnel interno de Corti
ZA	Zona arqueada
ZP	Zona pectinada



Resumo do capítulo

I. Olho

A. Túnica fibrosa

1. Córnea

A **córnea** é formada por cinco camadas. Da região mais superficial até a mais profunda, elas são:

a. Epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado

b. Membrana de Bowman

A camada homogênea mais externa do estroma.

c. Estroma

Um tecido conjuntivo denso modelado e transparente, que abriga **fibroblastos** e algumas **células linfoides**, constitui a maior parte da córnea.

d. Membrana de Descemet

Uma lâmina basal espessa.

e. Endotélio da córnea

Não é um endotélio verdadeiro, trata-se de um **epitélio simples pavimentoso** a **cuboide**.

2. Esclera

A **esclera**, a parte branca do olho, consiste em três camadas: o **tecido episcleral externo**, que abriga vasos sanguíneos; o **estroma** médio, composto de tecido conjuntivo denso modelado; a **lâmina supracoroide**, um tecido conjuntivo frouxo que contém **fibroblastos** e **melanócitos**.

B. Túnica vascular

A **túnica vascular** (também denominada **úvea**) é uma camada vascularizada e pigmentada que abriga feixes de músculo liso. Ela é composta de **membrana coroide, corpo ciliar** e **íris**.

1. Membrana coroide

A **membrana coroide** tem quatro camadas. A **camada supracoroide** é compartilhada com a esclera e contém **fibroblastos** e **melanócitos**. As **camadas vascular** e **corio-capilar** abrigam vasos de grande calibre e capilares, respectivamente. A **membrana vítrea** (de Bruch), interposta entre a coroide e a retina, é formada por lâmina basal, fibras colágenas e fibras elásticas.

2. Corpo ciliar

O **corpo ciliar** é a região da túnica vascular localizada entre a ***ora serrata*** e a íris. O corpo ciliar é composto de numerosos **processos ciliares**, dispostos radialmente e que produzem o **humor aquoso**. Este conjunto compõe a **coroa ciliar**, a partir da qual os **ligamentos suspensores** se estendem para o cristalino. Três camadas de **músculo liso**, com orientação aproximadamente meridiana, radial e circular, atuam na acomodação visual. A **camada vascular** e a **membrana vítrea** da coroide continuam no corpo ciliar. O lado interno do corpo ciliar é revestido pela camada interna não pigmentada e camada externa pigmentada do **epitélio ciliar**.

3. Íris

A **íris**, que separa a **câmara anterior** da **câmara posterior**, é presa ao corpo ciliar ao longo da sua circunferência externa. A borda livre da íris forma a **pupila** do olho. A íris consiste em três camadas: (a) a camada mais externa **de epitélio simples pavimentoso** (frequentemente incompleto), que é continuação do epitélio da córnea; (b) a **camada fibrosa** intermediária, composta de **camada anterior do estroma**, não vascularizada, e **camada geral do estroma**, posterior e vascularizada, que abrigam numerosos **melanócitos** e **fibroblastos;** (c) epitélio **pigmentado** posterior. Os **músculos do esfíncter** e os músculos **dilatadores** da pupila são compostos de células mioepiteliais derivados do epitélio pigmentado.

C. Túnica da retina

A **retina**, a camada mais profunda dentre as três, apresenta as **porções iridiana, ciliar** e **coroide** ou **sensível;** a última é a única região da retina sensível à luz, estendendo-se anteriormente até a ***ora serrata,*** a partir da qual se continua com a porção ciliar.

1. Porção sensível ou coroide da retina

A **porção coroide ou sensível** da retina é composta de 10 camadas.

a. Epitélio pigmentado

O **epitélio pigmentado** está aderido à membrana coroide.

b. Camada de bastonetes e cones

Os **segmentos externo** e **interno** das células fotorreceptores formam a primeira camada; o restante dessas células constitui as próximas três camadas.

c. Membrana limitante externa

A **membrana limitante externa** não é uma membrana de fato; consiste em especializações juncionais entre as células fotorreceptoras e os prolongamentos das **células de Müller** (de suporte).

d. Camada nuclear externa

A **camada nuclear externa** abriga os corpos celulares e os núcleos das células fotorreceptoras. Na **fóvea central** há apenas os cones.

e. Camada plexiforme externa

A **camada plexiforme externa** é a região da formação de sinapses entre os axônios das células fotorreceptoras e os prolongamentos das **células bipolares** e das **células horizontais**.

f. Camada nuclear interna

A camada nuclear interna abriga os corpos celulares das células de Müller, células amácrinas (associativas), células bipolares e células horizontais.

g. Camada plexiforme interna

A **camada plexiforme interna** é a região das **sinapses** entre os **dendritos** das **células ganglionares** e os **axônios** das **células bipolares**. Além disso, os processos das **células de Müller** e das **células amácrinas** também ocorrem nesta camada.

h. Camada de células ganglionares

A **camada de células ganglionares** abriga os **corpos celulares** dos **neurônios multipolares**, que são o elo final na cadeia neuronal da retina. Seus axônios formam o nervo óptico. Além disso, nesta camada, há células da **neuroglia**.

i. Camada de fibras do nervo óptico

A **camada de fibra do nervo óptico** é composta por **axônios não mielinizados** das **células ganglionares** que, reunidos, formam o nervo óptico.

j. Membrana limitante interna

A **membrana limitante interna** é composta por prolongamentos terminais expandidos das **células de Müller**.

2. Porção ciliar e da retina

Na **porção ciliar** e na **porção iridiana**, a retina é reduzida a uma delgada camada epitelial formada por uma camada de células colunares e uma camada de células pigmentadas que revestem o corpo ciliar e a íris.

D. Cristalino

O **cristalino** é um disco biconvexo, flexível e transparente que focaliza na retina os raios luminosos. É constituído de três camadas, uma **cápsula** elástica (a membrana basal), um **epitélio simples cuboide** anterior e as **fibras do cristalino**, células epiteliais modificadas derivadas do **equador** do cristalino (junção entre porção anterior e posterior).

E. Glândula lacrimal

A **glândula lacrimal** é externa ao olho, localizada na parte superolateral da órbita. Trata-se de uma

glândula tubuloalveolar composta, que produz um fluido seroso com pH alcalino, rico em lisozima.

F. Pálpebra

A **pálpebra** é coberta por **pele fina**, no seu lado externo, e pela **conjuntiva**, uma membrana mucosa, no seu lado interno. Uma **placa tarsal** de tecido conjuntivo fibroso, denso e espesso, mantém e reforça a pálpebra. As **glândulas tarsais** estão associadas à placa tarsal, produzindo uma secreção oleosa que é liberada na margem livre da pálpebra. Os músculos que controlam a pálpebra estão localizados no seu interior. Há **glândulas sebáceas** associadas aos cílios; entre os cílios, estão localizadas as glândulas ciliares.

II. Ouvido

A. Ouvido externo

1. Pavilhão auricular

O **pavilhão auricular** (orelha) é revestido por pele fina e sustentado por uma **placa de cartilagem elástica** muito flexível.

2. Meato acústico externo

O **meato acústico externo** é um **tubo cartilaginoso** revestido por pele, contendo **glândulas ceruminosas** e alguns **pelos** delgados. A pele do meato externo é contínua com o revestimento externo da membrana timpânica. A cartilagem é substituída por **osso** na porção mais interna do meato.

3. Membrana timpânica

A **membrana timpânica** é uma membrana fina e retesada que separa o ouvido externo do ouvido médio. No lado externo, é revestida por **epitélio estratificado pavimentoso queratinizado** e, no lado interno, por **epitélio cuboide baixo;** no seu interior, há **fibras colágenas** organizadas em duas camadas.

B. Ouvido médio

O **ouvido médio** é composto de **cavidade timpânica** revestida por **epitélio simples cuboide** e com três **ossículos (martelo, bigorna** e **estribo**). A cavidade timpânica se comunica com a nasofaringe por meio da **tuba auditiva** cartilaginosa e óssea. A parede medial do ouvido médio se comunica com o ouvido interno por meio das **janelas oval (vestibular**) e **circular (coclear**).

C. Ouvido interno

1. Cóclea

A **cóclea** óssea abriga o **ducto coclear** preenchido com endolinfa. Este subdivide a porção da cóclea preenchida com perilinfa em dois espaços: **rampa (escala) vestibular** superior e **rampa (escala) timpânica** inferior.

a. Ducto coclear

O **ducto coclear** abriga o órgão espiral de Corti, que está localizado sobre a membrana basilar. O órgão espiral de Corti é composto de células de Claudius, células de Böttcher e células de Hensen, e todas participam na formação do **túnel externo**, juntamente com as **células pilosas externas** e as **células falângicas externas**. A **membrana tectória** se apoia sobre as células pilosas externas e sobre as **células pilosas internas**, formando o **túnel espiral interno**. A região entre as células pilosas internas e externas é ocupada pelas **células pilares**, que participam na formação do **túnel interno (de Corti)**. A estria vascular constitui a parede externa do ducto coclear; fibras nervosas se dirigem ao gânglio espiral, o qual se situa no modíolo e contém neurônios bipolares.

b. Labirinto membranoso

O **labirinto membranoso** é composto pelo **utrículo, sáculo** e três **canais semicirculares**.

1. Utrículo e sáculo

O **utrículo** e o **sáculo** são preenchidos com **endolinfa** e abrigam as **máculas**. Cada **mácula** é composta de **epitélio simples colunar**, com dois tipos de células – as **células neuroepiteliais pilosas** e as **células de suporte**. A superfície livre da mácula contém a **membrana otolítica**, que abriga pequenas partículas chamadas de **otólitos**.

2. Canais semicirculares

Três **canais semicirculares** estão orientados perpendicularmente entre si. A **ampola** de cada canal tem uma **crista**, uma estrutura semelhante à mácula, formada por **células neuroepiteliais pilosas** e **células de suporte**. Uma **cúpula** gelatinosa está localizada na superfície livre da crista, mas não contém otólitos.



Apêndice

A utilização de microscopia óptica para estudo de células, tecidos e órgãos exige que o material a ser examinado seja seccionado suficientemente fino, para que a luz o atravesse e depois seja coletada pelas lentes do microscópio para alcançar a retina do examinador. Além disso, sempre que possível, o tecido deve ser mantido com suas características naturais, semelhantes às que tinha em vida, caso contrário, o examinador terá uma imagem muito distorcida do tecido. Ao longo dos anos, foram desenvolvidos numerosos processos para garantir que exista semelhança entre a imagem observada com o microscópio e as propriedades do tecido enquanto ele estava vivo. Esses procedimentos incluem fixar, desidratar, clarear, embeber, incluir, seccionar o tecido para obter um corte, montar, corar e adicionar uma cobertura de vidro sobre o corte.

A **fixação** é o uso de métodos químicos ou físicos que inibem a autólise do tecido e evitem alterações da sua morfologia. Para microscopia óptica, o fixador de escolha é uma solução de formalina neutra tamponada, embora muitas outras soluções fixadoras seja comumente usadas.

A **desidratação** e a **clarificação** são obtidas pelo uso de concentrações crescentes de etanol (de 50 a 100%), seguidas por um agente de clarificação como xileno (xilol) ou tolueno para tornar o tecido transparente e miscível com o material que será utilizado para embeber o tecido.

A **embebição** é o processo em que o tecido é embebido com um agente como **parafina** ou um **polímero plástico**, para que se possam fazer secções suficientemente delgadas, a fim de se tornarem transparentes à luz. Os tecidos embebidos em parafina são seccionados em cortes de 5 a 10 μm de espessura, enquanto os tecidos impregnados em plástico podem ser seccionados em cortes mais delgados (≤ 0,1 μm). Vários outros meios de impregnação e técnicas de seccionamento estão disponíveis.

As secções obtidas a partir de blocos de parafina ou plástico são **montadas** em lâminas de vidro revestidas com um material adesivo (p. ex., albumina), para garantir que as secções fiquem aderentes às lâminas.

A **coloração** das secções é necessária porque as densidades ópticas dos vários elementos de tecido são tão semelhantes que eles são indistinguíveis um do outro, caso não sejam tratados com corantes. Como muitos dos corantes usados são miscíveis com água, as secções devem ser tratadas para retirar a parafina (desparafinização) e, em seguida, reidratadas antes que possam ser coradas.

Após a coloração, as secções devem ser desidratadas mais uma vez para possibilitar que elas se tornem preparados permanentes. Isso é feito pela colocação de uma delgada cobertura de vidro – a **lamínula** – sobre a secção, que se adere à lâmina e protege a secção.

Terminologia da coloração

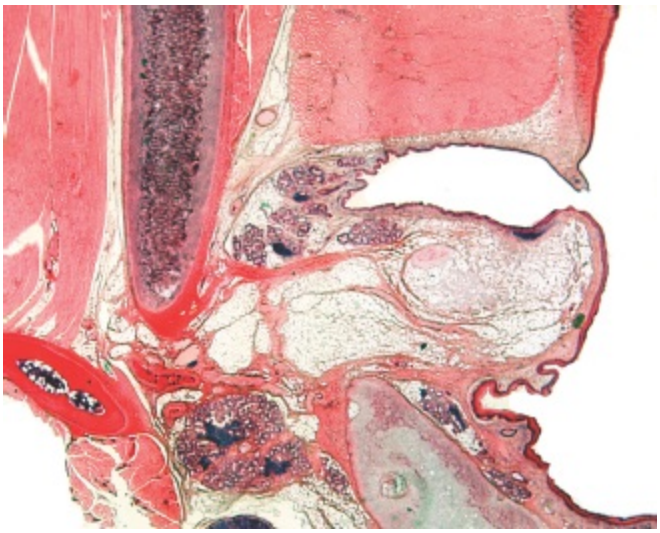
Ao corar as secções histológicas, frequentemente são usadas misturas de corantes capazes de realçar os vários componentes da secção. Muitos corantes são **ácidos (aniônicos)** ou **básicos (catiônicos)** e são atraídos por componentes da célula ou da matriz extracelular, que são, respectivamente, básicos ou ácidos. Dessa maneira, os componentes ácidos das secções como, por exemplo, os ácidos nucleicos, se ligam aos corantes básicos e são chamados de **basófilos**. Os componentes da célula ou da matriz cujo pH é maior que 7 (p. ex., muitas proteínas citoplasmáticas e o colágeno) atraem os corantes ácidos e são chamados **acidófilos**.

Corantes comumente usados em histologia

Embora um grande número de corantes tenha sido desenvolvido para utilização em histologia e histopatologia, apenas aqueles usados mais rotineiramente estão listados neste Apêndice.

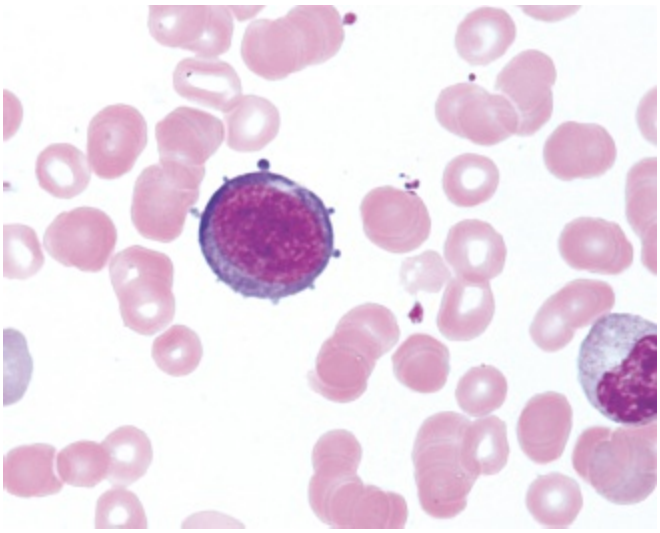
Hematoxilina e eosina

A hematoxilina acompanhada pela eosina é um dos corantes mais usados em preparados histológicos e histopatológicos. Trata-se de um composto que se comporta como corante básico que tinge núcleos, nucléolos e ribossomos em coloração azul a púrpura. A eosina cora os componentes básicos da célula, incluindo miofilamentos do músculo, de rosa a vermelho-claro. Os eritrócitos se coram de laranja a vermelho-claro. Além disso, as proteínas extracelulares da matriz, como o colágeno, também são coradas de rosa a vermelho-claro.



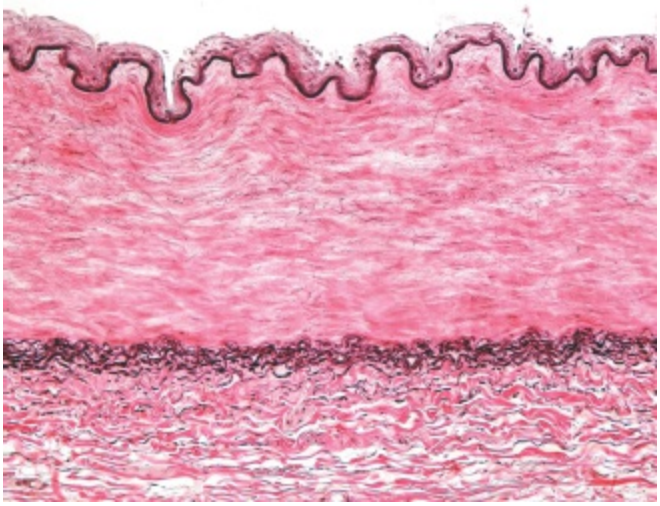
Coloração de Wright

A coloração de Wright e a coloração de Giemsa, semelhante à de Wright, foram desenvolvidas especificamente para corar as células do sangue e da medula óssea. Elas coram os eritrócitos em rosa-salmão; os núcleos dos leucócitos e grânulos de plaquetas, de azul-escuro a púrpura; enquanto os grânulos específicos dos eosinófilos se coram em rosa-salmão e os dos basófilos, em azul-escuro a preto. O citoplasma dos linfócitos e monócitos se cora em azul-claro.



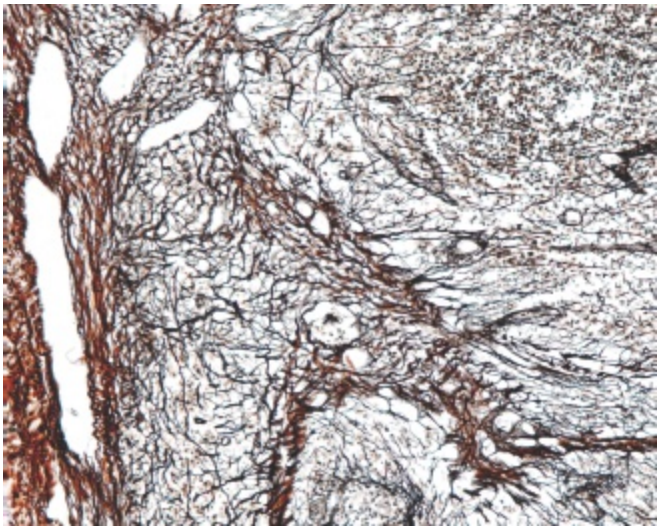
Método de Weigert para fibras elásticas e corante elástico de van Gieson

O método de Weigert e o corante de van Gieson são comumente usados para demonstrar fibras elásticas. Ambos coram as fibras elásticas em azul-escuro a preto. Como os núcleos também se coram de cinza-escuro a preto, é difícil visualizar os fibroblastos presentes entre as fibras elásticas.



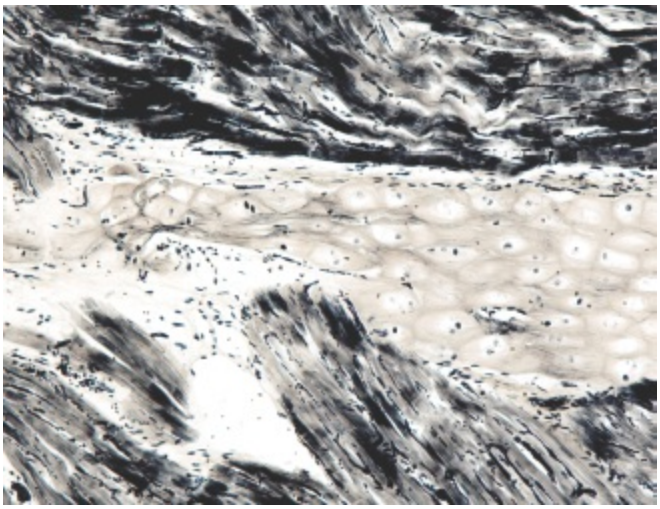
Impregnação por prata

Várias técnicas utilizam soluções de sais de prata, resultando em precipitação de prata metálica na superfície das fibras colágenas muito delgadas, em geral formadas por colágeno tipo III (fibras reticulares), que são reveladas por seu tom marrom-escuro a preto. Algumas células, como as do sistema neuroendócrino, também podem ser demonstradas com essas soluções à base de prata e, por esse motivo, são chamadas de células argentafins ou argirófilas. Por meio dessas técnicas, seus grânulos se coram de marrom a preto.



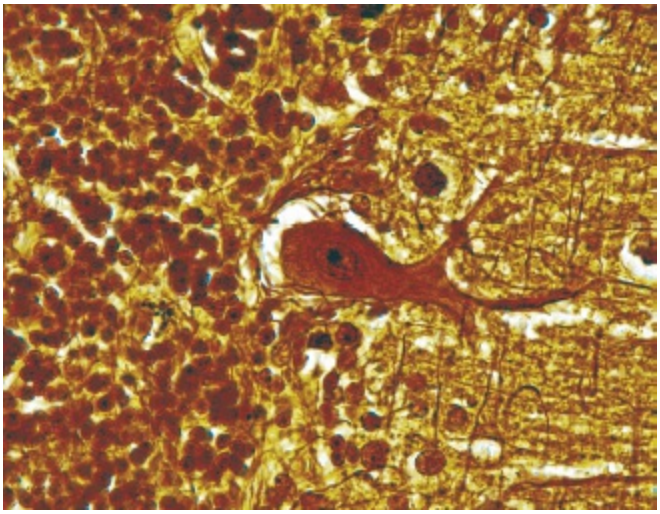
Hematoxilina férrica

O sulfato de amônio férrico é um mordente, substância usada para viabilizar a adesão de outras moléculas ao corte. Associado à hematoxilina, possibilita ótima visualização das membranas das células e complexos das membranas, como barras terminais, estriações transversais dos músculos esquelético e cardíaco, assim como os discos intercalados do músculo cardíaco.



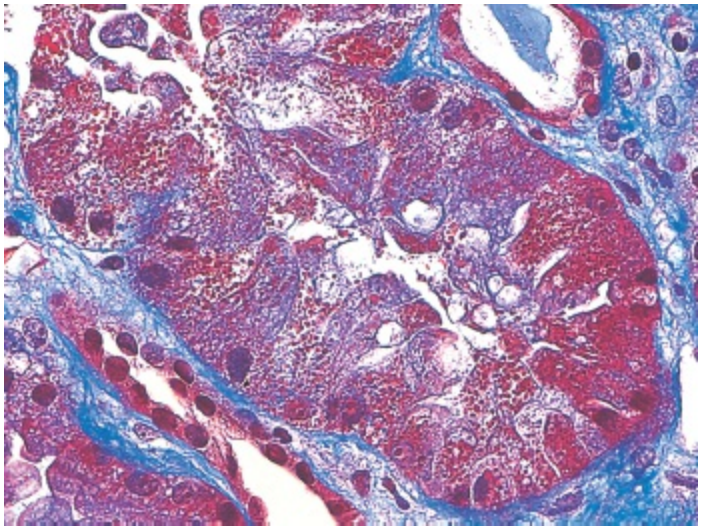
Técnica de prata de Bielschowsky

A técnica de Bielschowsky utiliza sais de prata para permear o tecido e, em seguida, a prata é reduzida de modo a impregnar dendritos e axônios em preto. Os tecidos circundantes se impregnam de amarelo-ouro escuro com um pouco de vermelho no citoplasma, e os nucléolos são pretos.



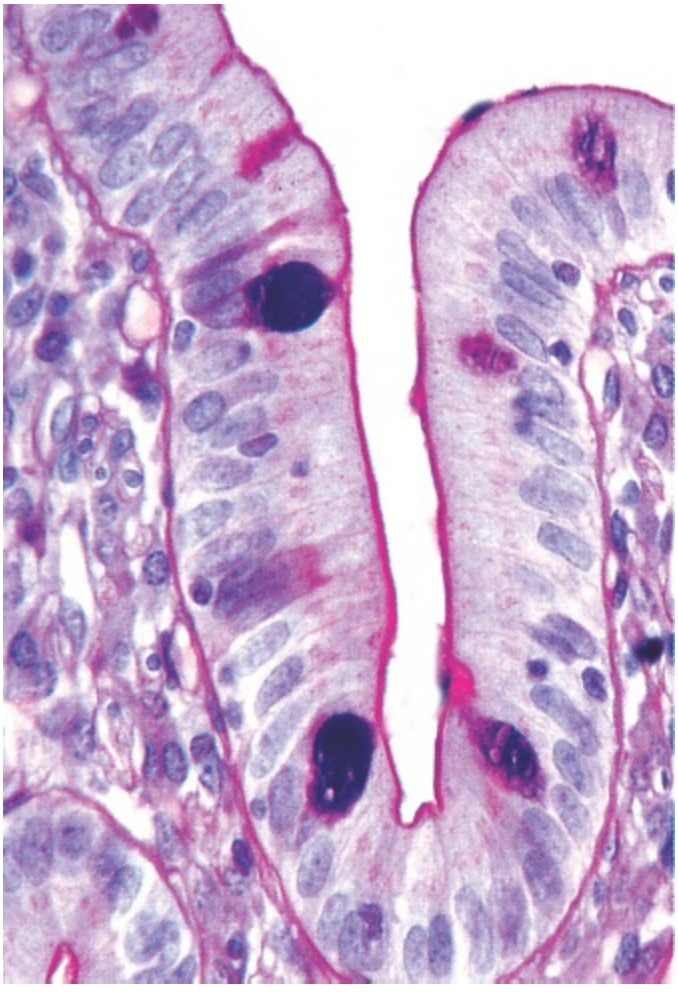
Tricrômico de Masson

Como o nome indica, essa mistura corante resulta em três cores e é usada para diferenciar o colágeno presente no tecido conjuntivo do músculo e de outras células. O colágeno é corado em azul ou verde (dependendo do tipo de mistura corante usada); as células musculares, em vermelho; o citoplasma das células não musculares, em rosa a vermelho-claro; e os núcleos, em cor escura a preta. (Reimpressa com permissão de Mills SE, Carter D *et al.*, eds. Sternberger's Diagnostic Surgical Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. p. 1694.)



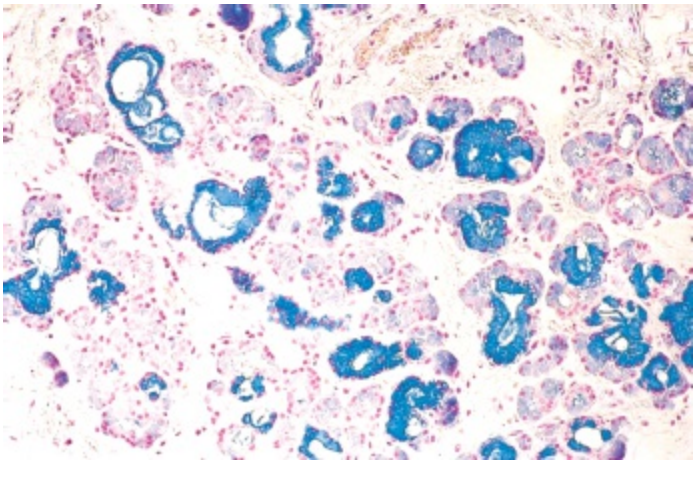
Reação do ácido periódico de Schiff | PAS

A reação PAS (*periodic acid-Schiff*) cora glicogênio, glicoproteínas, mucinas e glicolipídios. Assim, as membranas basais se coram de vermelho-rosado, enquanto as mucinas das células caliciformes e das glândulas salivares mucosas se coram de vermelho-escuro a magenta. (Reimpressa com permissão de Mills SE, ed. Histology for Pathologists, 3rd ed., Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. p. 608.)



Azul de alcian

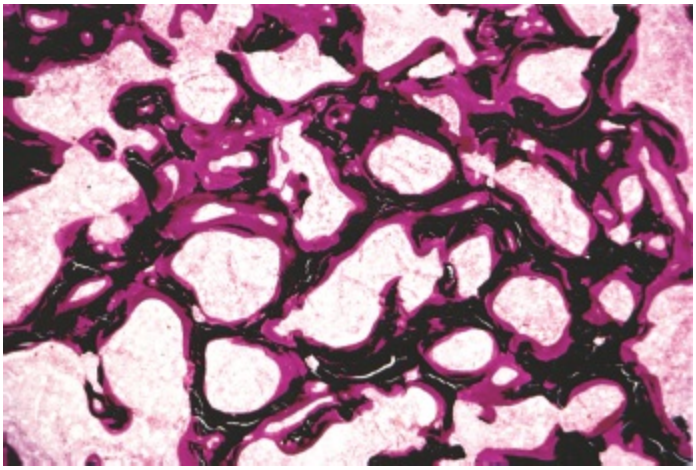
O azul de alcian é usado para corar mucinas, glicoproteínas e a matriz da cartilagem de azul, enquanto o citoplasma se cora de rosa-claro e os núcleos, de vermelho. (Reimpressa com permissão de Mills SE, ed. Histology for Pathologists, 3rd ed., Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. p. 415.)



Técnica de von Kossa

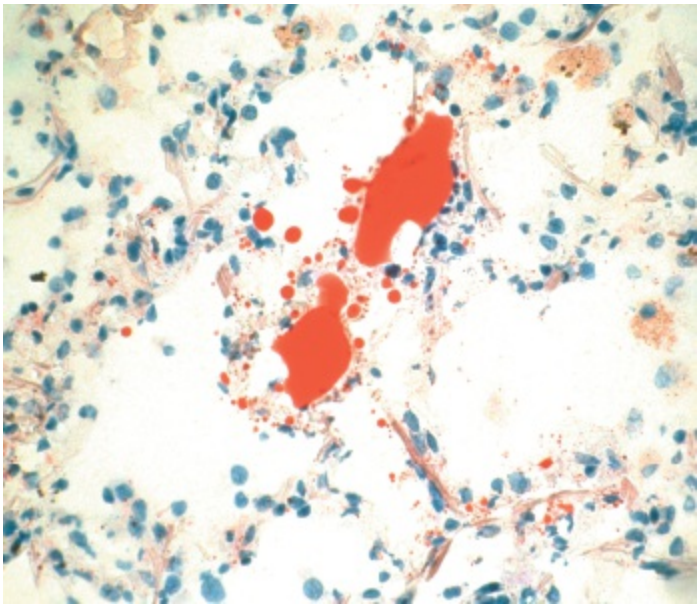
A técnica de von Kossa usa sais de prata, reduzidos quimicamente para demonstrar em preto a presença de fosfatos de cálcio, portanto, locais calcificados. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed.,

Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 1113.)



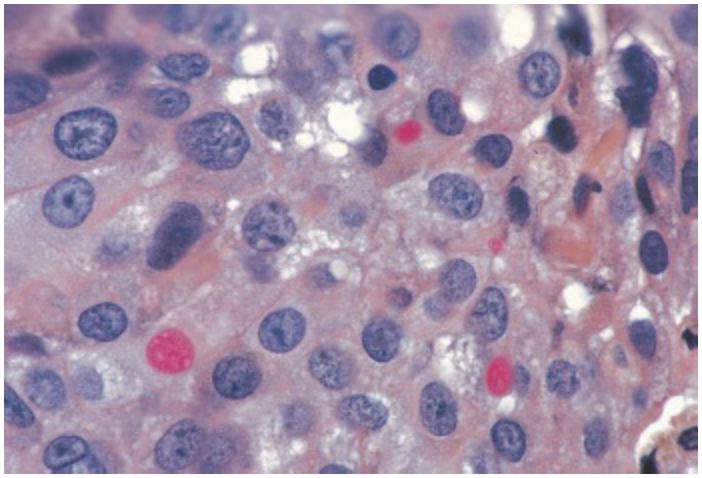
Sudan vermelho

O sudan vermelho é usado para corar lipídios, fosfolipídios, lipoproteínas e triglicerídios, que se coram em vermelho intenso com esse corante. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 239.)



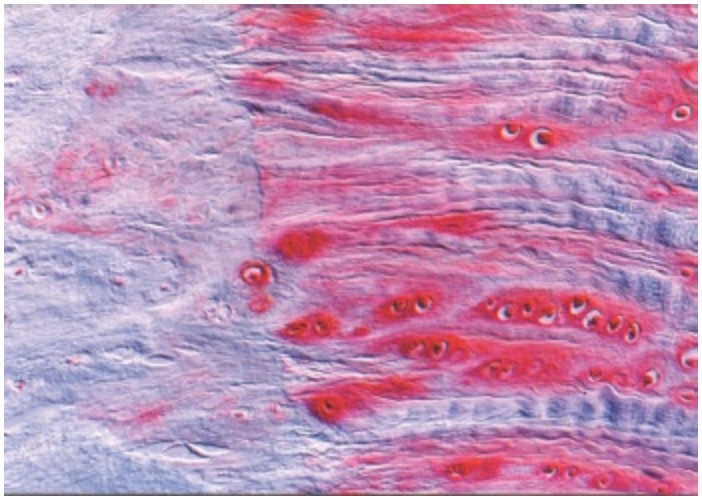
Mucicarmin

Como o nome indica, o corante mucicarmin é usado para localizar a mucina, que se cora de vermelho-escuro. O citoplasma aparece como rosa-salmão claro, os núcleos são corados de preto-azulado, e o tecido conjuntivo é corado de laranja-amarelado. (Reimpressa com permissão de Rubin R, Strayer D *et al.*, eds. Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 541.)



Safranina-O

A safranina-O é usada para localizar os grânulos dos mastócitos, a matriz de cartilagem e a mucina das células caliciformes, e todos se coram de laranja a vermelho. Os núcleos aparecem em azul-escuro a preto. (Reimpressa com permissão de Mills SE, ed. Histology for Pathologists, 3rd ed., Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. p. 111.)



Azul de toluidina

O azul de toluidina é um corante metacromático, isto é, que muda de cor ao se ligar a substâncias específicas como os grânulos dos mastócitos e a matriz da cartilagem; ambos se coram de púrpura-avermelhado. Ele atua como um corante normocromático nos componentes ácidos da célula, como ribossomos e núcleos, que se coram de azul. O azul de toluidina é especialmente útil para corar secções muito delgadas de tecidos impregnados em resina plástica. (Reimpressa com permissão de Mills SE, ed. Histology for Pathologists, 3rd ed., Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. p. 204.)

