A high-magnification microscopic image showing a dense network of neurons. The neurons have dark, irregularly shaped cell bodies (soma) and numerous thin, branching processes (dendrites) that interconnect with other neurons. The background is a light yellowish-green color, likely representing glial cells or extracellular matrix.

# Histologia

Texto, atlas e roteiro de aulas práticas

3<sup>a</sup> edição

Tatiana Montanari

Tatiana Montanari

# Histologia

Texto, atlas e roteiro de aulas práticas

3<sup>a</sup> edição

Porto Alegre  
Edição do autor  
2016

# Histologia

## Texto, atlas e roteiro de aulas práticas

3<sup>a</sup> edição

Tatiana Montanari

Bióloga formada pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),  
Mestre em Biologia Celular pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),  
Doutora em Biologia Celular e Tecidual pela Universidade de São Paulo (USP),  
Pós-doutora em Bioquímica Toxicológica pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),  
Professora Associada do Departamento de Ciências Morfológicas  
do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS

© da autora

3<sup>a</sup> edição 2016

Direitos reservados desta edição: Tatiana Montanari

1<sup>a</sup> edição 2006, Editora da UFRGS

ISBN: 85-7025-874-7

2<sup>a</sup> edição 2013, Tatiana Montanari

ISBN: 978-85-915646-0-6

*Fotografias:* Tatiana Montanari, Griselda da Conceição da Silva, Thaís de Oliveira Plá, Daiene Tórgo Fabretti, Marta Silvana da Motta, Matilde Elena Achaval, Maria Cristina Faccioni-Heuser, Simone Marcuzzo, Fabiana Rigon, Patrícia do Nascimento, Tais Malysz, Francele Valente Piazza e André Luís Ferreira de Meireles

*Ilustrações:* Tatiana Montanari e Eliane de Oliveira Borges

*Navegação:* Eliane de Oliveira Borges

---

#### DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

---

M764h Montanari, Tatiana

Histologia : texto, atlas e roteiro de aulas práticas [recurso eletrônico] / Tatiana Montanari. – 3. ed. – Porto Alegre: Edição do Autor, 2016.

229 p. : digital

Inclui figuras e quadros.

Livro digital de acesso aberto.

Disponível em: <http://www.ufrrgs.br/livrodehisto/>

ISBN: 978-85-915646-3-7

1.Histologia. 2.Histologia humana - Atlas. 3.Histologia humana – Sistemas. 4.Técnicas histológicas. 5.Práticas de histologia. I.Título.

CDU – 611.018(084.4)

# Prefácio

*Histologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas* pretende contribuir para o processo de ensino-aprendizagem de Histologia nos cursos de graduação nas áreas das Ciências Biológicas e da Saúde. Apresenta um texto conciso que agrega os avanços no conhecimento da Biologia celular e molecular à Histologia descritiva tradicional. É ilustrado com fotografias dos tecidos e órgãos observados na microscopia de luz e na microscopia eletrônica de transmissão e de varredura. Inclui relações clínicas e, ao final do capítulo, questionário para revisão do conteúdo. De forma inédita, contém sugestão de lâminas para representação.

A redação deste livro foi iniciada como roteiro de aulas teóricas e práticas da disciplina Histologia Humana, ministrada no Departamento de Ciências Morfológicas da UFRGS, ao longo de vários anos. A inclusão das imagens foi viabilizada pelo recebimento de um fotomicroscópio Olympus do Programa de Modernização da Infraestrutura das Instituições Federais de Ensino Superior e Hospitais Universitários, do Ministério da Educação. Foram fotografadas as lâminas histológicas da disciplina, confeccionadas nos Laboratórios de Histologia e Ultramicrotromia do Departamento. Muitas fotografias foram realizadas com a participação de alunas (citadas no crédito das fotografias) para o estudo extraclasse.

A primeira edição foi publicada pela Editora da UFRGS em 2006 no lançamento da Série Graduação.

Na segunda edição, disponibilizada na rede em 2013, foi acrescentado um capítulo introdutório sobre Célula. Para tanto foram utilizadas eletromicrografias do Mestrado em Biologia celular na UNICAMP, sob orientação da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Heidi Dolder, e contou-se com a colaboração das colegas do Departamento de Ciências Morfológicas Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Matilde Elena Achaval e Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Cristina Faccioni-Heuser. As suas

eletromicrografias e das suas orientadas Patrícia do Nascimento, Tais Malysz e Fabiana Rigon enriqueceram esse e outros capítulos. Ainda foram incluídas, no capítulo de Tecido nervoso, fotomicrografias da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Simone Marcuzzo do Departamento de Ciências Morfológicas e, nos capítulos dos Sistemas digestório, respiratório e urinário, ilustrações realizadas pela Prof.<sup>a</sup> Eliane de Oliveira Borges (Departamento de Fisiologia, UFRGS).

Para a terceira edição, o texto foi revisado e atualizado, quadros comparativos foram elaborados para facilitar a compreensão, as fontes bibliográficas foram apresentadas como notas de rodapé e imagens foram adicionadas. Estas são procedentes da digitalização dos diapositivos de lâminas histológicas do curso de Medicina da UNICAMP, fotografadas durante o Mestrado, e do material realizado no período de docência no Departamento de Ciências Morfológicas da UFRGS. Eletromicrografias da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Cristina Faccioni-Heuser foram incluídas nos capítulos de Célula e Tecido conjuntivo e da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patrícia do Nascimento e da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Matilde Elena Achaval, no capítulo de Sistema circulatório. Agradeço à Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Simone Marcuzzo e aos seus orientados Francele Valente Piazza e André Luís Ferreira de Meireles pela fotografia do neurônio ao microscópico confocal exibida no capítulo de Tecido nervoso.

Esta edição, assim como a anterior, foi disponibilizada na internet, visando fomentar a sua acessibilidade. Espera-se, com o desenvolvimento deste recurso educacional, contribuir para a qualificação do ensino de Histologia e das Ciências Morfológicas.

Tatiana Montanari

Estudar tem que ser mais prazeroso do que penoso.

# Sumário

## Capítulo 1

### **Célula**

- 1 – HISTÓRICO
- 2 – CONCEITO
- 3 – CLASSIFICAÇÃO
- 4 – A MICROSCOPIA COMO MÉTODO DE ESTUDO
- 5 – MORFOLOGIA CELULAR
- 6 – COMPONENTES CELULARES
- 7 – QUESTIONÁRIO

## Capítulo 2

### **Tecido Epitelial**

- 1 – INTRODUÇÃO
- 2 – CARACTERÍSTICAS
- 3 – FUNÇÕES
- 4 – COMPONENTES
- 5 – ESPECIALIZAÇÕES DA SUPERFÍCIE DAS CÉLULAS EPITELIAIS
- 6 – CLASSIFICAÇÃO
- 7 – CÉLULAS EPITELIAIS ESPECIALIZADAS
- 8 – NUTRIÇÃO E INERVAÇÃO
- 9 – QUESTIONÁRIO

## Capítulo 3

### **Tecido Conjuntivo**

- 1 – CARACTERÍSTICAS
- 2 – FUNÇÕES
- 3 – COMPONENTES
- 4 – CLASSIFICAÇÃO
- 5 – QUESTIONÁRIO

## Capítulo 4

### **Tecido Nervoso**

- 1 – INTRODUÇÃO
- 2 – FUNÇÕES
- 3 – COMPONENTES
- 4 – ENDONEURO, PERINEURO E EPINEURO
- 5 – MENINGES
- 6 – QUESTIONÁRIO

## Capítulo 5

### **Tecido Muscular**

- 1 – CARACTERÍSTICAS
- 2 – FUNÇÕES
- 3 – COMPONENTES
- 4 – CLASSIFICAÇÃO
- 5 – EPIMÍSIO, PERIMÍSIO E ENDOMÍSIO
- 6 – QUESTIONÁRIO

## Capítulo 6

### **Sistema Circulatório**

- 1 – SISTEMA VASCULAR SANGUÍNEO
- 2 – SISTEMA VASCULAR LINFÁTICO
- 3 – QUESTIONÁRIO

Capítulo 7

**Sistema Linfático**

- 1 – FUNÇÕES
- 2 – CONSTITUINTES
- 3 – QUESTIONÁRIO

Capítulo 8

**Sistema Digestório**

- 1 – FUNÇÕES
- 2 – CONSTITUINTES
- 3 – QUESTIONÁRIO

Capítulo 9

**Sistema Respiratório**

- 1 – FUNÇÕES
- 2 – CONSTITUINTES
- 3 – QUESTIONÁRIO

Capítulo 10

**Sistema Urinário**

- 1 – FUNÇÕES
- 2 – CONSTITUINTES
- 3 – QUESTIONÁRIO

Capítulo 11

**Sistema Tegumentar**

- 1 – FUNÇÕES
- 2 – CONSTITUINTES
- 3 – QUESTIONÁRIO

Capítulo 12

**Roteiro de aulas práticas**

### 1 – HISTÓRICO

A invenção de lentes de aumento e a sua combinação no microscópio permitiu uma maior compreensão dos constituintes dos organismos.

Em 1590, os irmãos Jansen inventaram o microscópio.<sup>1</sup> Em 1611, Kepler apresentou o projeto de um microscópio composto.<sup>2</sup> Em 1665, o físico e biólogo Robert Hooke analisou fatias de cortiça em um microscópio composto construído por ele. Este aparelho conferia um aumento de 270 vezes. Ele observou compartimentos, os quais designou células (*cell* em inglês, do latim *cella*, que significa câmara, pequeno cômodo).<sup>3,4,5</sup>

O microscopista holandês Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) dedicava-se à fabricação de microscópios e à pesquisa. Colecionou 419 lentes e 247 microscópios. Foi o primeiro a registrar células livres. Em 1674, relatou a descoberta do protozoário; em 1677, do espermatozoide humano, e, em 1683, da bactéria.<sup>6,7,8</sup>

Com a melhoria dos microscópios compostos, Robert Brown, em 1833, descobriu um elemento esférico no centro de uma célula, denominando-o núcleo (do latim *nucleus*, semente de uma noz pequena, a núcula).<sup>9,10</sup>

Em 1838, Schleiden formulou o princípio de que todos os vegetais são constituídos de células. Em

1839, o anatomista e fisiologista alemão Theodor Schwann (1810-1882) estendeu esse princípio para os animais. Assim, foi estabelecida a teoria celular, que afirma que a célula é a menor unidade de vida.<sup>11,12,13</sup>

### 2 – CONCEITO

A *célula* é a menor unidade estrutural e funcional dos organismos. Unidade estrutural porque as células constituem os tecidos e os órgãos, e unidade funcional porque são capazes de exercer as funções básicas da vida, como metabolismo, produção de energia e reprodução.<sup>14,15</sup>

### 3 – CLASSIFICAÇÃO

As células são classificadas em procariontes e eucariontes (do grego *pro*, primeiro; *eu*, verdadeiro, e *karyon*, noz, núcleo).<sup>16</sup> Os procariontes surgiram muito antes dos eucariontes. Há datação de fósseis de procariontes de três bilhões de anos. Os eucariontes apareceram provavelmente há um bilhão de anos.<sup>17</sup>

Os *procariontes* são as células que não possuem envoltório nuclear delimitando o material genético. Não possuem também organelas membranosas e citoesqueleto, de modo que não ocorre o transporte de vesículas envolvidas na entrada (endocitose) e na saída (exocitose) de substâncias. É o caso das bactérias e das algas azuis.<sup>18,19</sup>

As células *eucariontes* possuem envoltório nuclear, formando um núcleo verdadeiro, o que protege o DNA do movimento do citoesqueleto. O

<sup>1</sup> LAGO, S. R.; CARVALHO, C. R. *Biologia: Citológia*. São Paulo: IBEP. pp. 7, 10.

<sup>2</sup> ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Molecular Biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002. p. 550.

<sup>3</sup> GENESER, F. *Histologia: com bases moleculares*. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana/ Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 1.

<sup>4</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p. 3.

<sup>5</sup> LAGO & CARVALHO. *Op. cit.*, pp. 7, 10.

<sup>6</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 550.

<sup>7</sup> LEEUWENHOEK, A. *Observationes D. Anthoni Lewenhoek, de natu è semine genitali animalculis. R. Soc. (Lond.) Philosoph. Trans.*, v. 12, pp. 1040-1046, 1677. Disponível em: <http://rstl.royalsocietypublishing.org/content/12/133-142/1040> [acessado em 29 de maio de 2014]

<sup>8</sup> MORAES, E. G. S. *Espermocitologia: espermocitograma em critério estrito*. 2.ed. Caxias do Sul: Ed. da Universidade de Caxias do Sul, 2007. p. 59.

<sup>9</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 1.

<sup>10</sup> LAGO & CARVALHO. *Op. cit.*, p. 8.

<sup>11</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 1.

<sup>12</sup> LAGO & CARVALHO. *Op. cit.*, p. 8.

<sup>13</sup> MARQUES, M. J. Células de Schwann. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p. 248.

<sup>14</sup> DE ROBERTIS, E. M. F.; HIB, J. *De Robertis Bases da Biologia celular e molecular*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 1.

<sup>15</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 24, 104.

<sup>16</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 7.

<sup>17</sup> DE ROBERTIS & HIB. *Op. cit.*, pp. 3-4.

<sup>18</sup> Ibid.

<sup>19</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Biologia celular e molecular*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. pp. 3-4, 14-15, 296.

citoplasma dos eucariontes, diferente daquele dos procariontes, é subdividido em compartimentos, aumentando a eficiência metabólica, o que permite que atinjam maior tamanho sem prejuízo das suas funções. Essas células são encontradas nos protozoários, fungos, plantas e animais.<sup>20,21</sup>

O Quadro 1.1 resume as principais características diferenciais entre procariontes e eucariontes.

#### 4 – A MICROSCOPIA COMO MÉTODO DE ESTUDO

Os microscópios permitem a observação da célula e da sua estrutura pelo aumento proporcionado através das suas lentes.

##### 4.1 – Constituintes do microscópio de luz

O microscópio de luz (Figura 1.1) é composto por uma *parte mecânica*, que serve de suporte;<sup>22</sup> uma *parte óptica*, que amplia o objeto visualizado, e uma *fonte de iluminação*, que consiste na luz comum, o que justifica o seu nome.

A parte mecânica inclui a base (ou pé), o braço, o tubo (ou canhão), o revólver, a platina (ou mesa), o *chariot* e os diafragmas de campo luminoso e do condensador. O equipamento deve ser segurado pelo braço e pela base para ser transportado. O tubo e o revólver são os locais onde as lentes de aumento são inseridas. A lâmina é colocada sobre a platina para observação e é deslocada pelo *chariot*. Os diafragmas regulam a passagem do feixe luminoso (Figura 1.1).<sup>23</sup>

A parte óptica é constituída por três sistemas de lentes: o *condensador*, as *objetivas* e as *oculares*. O condensador concentra a luz e a projeta como um cone sobre o objeto em estudo. A luz passa por ele e penetra na objetiva. A objetiva projeta uma imagem aumentada do objeto em direção à ocular, a qual amplia a imagem recebida e a projeta para a retina do observador (Figura 1.1).<sup>24</sup>

As objetivas permitem diferentes aumentos do objeto, podendo ser, por exemplo, de 5, 10, 40 e 100x. Elas também diferem na qualidade da imagem devido à sua abertura numérica. Na objetiva de 5x, ela é

<sup>20</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 30.

<sup>21</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Biologia celular e molecular*. *Op. cit.*, pp. 3-5, 14-16, 293, 296.

<sup>22</sup> *Ibid.* p. 22.

<sup>23</sup> BEÇAK, W.; PAULETE, J. *Técnicas de Citologia e Histologia*. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1976. pp. 3, 10.

<sup>24</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Biologia celular e molecular*. *Op. cit.*, p. 22.

0,12; na objetiva de 10x, 0,25; na objetiva de 40x, 0,65, e, na objetiva de 100x, 1,25.<sup>25</sup>

A *abertura numérica* (AN) é calculada multiplicando o índice de refração da substância interposta entre o objeto e a lente objetiva (n) pelo seno do semiângulo do cone de luz captado pela objetiva (u), ou seja,  $AN = n \times \text{sen } u$ .<sup>26,27</sup>

Nas objetivas de 5 a 40x, o ar é esta substância, e o seu índice de refração é igual a 1, mas, na objetiva de 100x, o óleo de imersão deve ser colocado entre a lâmina e a objetiva, e o índice de refração é 1,515, o que aumenta a abertura numérica e consequentemente a qualidade da imagem.<sup>28</sup>

As objetivas trazem inscrições que especificam suas características:<sup>29,30,31</sup>

Ex: Plan 40/ 0,65

$\alpha$  / 0,17

sendo: Plan - objetiva planacromática (objetiva com imagem plana e acromática);

40 - aumento de 40x;

0,65 - valor da abertura numérica;

$\alpha$  - óptica infinita, o que permite que o comprimento do tubo (a distância da rosca da objetiva até a ocular) seja modificado pelo acoplamento de acessórios, como câmara fotográfica ou câmara CCD para monitor. Antigamente, com a óptica comum, o tubo era de 160mm, a distância onde a imagem era formada na ocular;

0,17 - espessura em milímetros da lamínula que deve ser usada sobre a lâmina.

As oculares também variam no aumento que fornecem. O aumento mais usado é o de 10x. Atualmente as oculares são de campo amplo, permitindo um maior campo de visão.

A *ampliação* do objeto é igual ao aumento da objetiva multiplicado pelo aumento da ocular. Entretanto não basta o aumento da imagem, deve haver um discernimento dos detalhes, o que é dado pelo poder de resolução do sistema óptico.<sup>32,33</sup>

<sup>25</sup> CARL ZEISS MICROSCOPY. *Axiostar transmitted-light microscope - operating manual*. Göttingen, 1999. n. B 40-031. p. 1.7.

<sup>26</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 16.

<sup>27</sup> MOELLRING, F. K. *La microscopía desde el principio*. Oberkochen: Carl Zeiss. p. 39.

<sup>28</sup> *Ibid.*

<sup>29</sup> CARL ZEISS MICROSCOPY. *Op. cit.*, p. 1.6.

<sup>30</sup> MELLO, M. L. S.; VIDAL, B. de C. *Práticas de Biologia celular*. São Paulo: Edgar Blücher; Campinas: Fundação de Desenvolvimento da UNICAMP, 1980. pp. 2-3.

<sup>31</sup> MOELLRING. *Op. cit.*, p. 28.

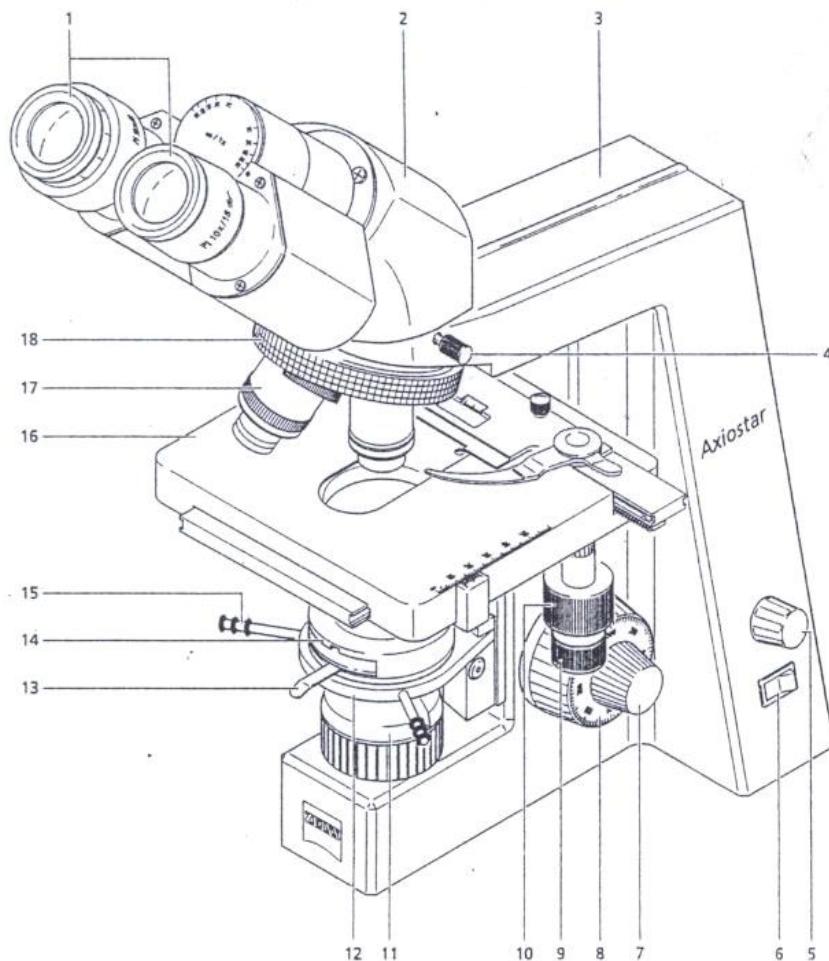
<sup>32</sup> BEÇAK & PAULETE. *Op. cit.*, p. 7.

<sup>33</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica: texto e atlas*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 4.

**Quadro 1.1 - Quadro comparativo entre procariontes e eucariontes.<sup>34,35</sup>**

<b>Procariontes</b>	<b>Eucariontes</b>
Envoltório extracelular: cápsula e parede bacteriana (proteínas e glicosaminoglicanos)	Envoltório extracelular: glicocálix (glicoproteínas, glicolipídios e proteoglicanas) ou parede celular (celulose e pectina)
Abundância de moléculas de lipopolissacarídeo na membrana plasmática, que conferem proteção como a resistência às enzimas hidrolíticas e aos sais biliares das bactérias entéricas	Membrana plasmática constituída por fosfolipídios, colesterol, glicolipídios, glicoproteínas e proteoglicanas
Ausência de organelas membranosas	Presença de organelas membranosas
Moléculas da cadeia respiratória presentes na membrana interna da membrana plasmática	Moléculas da cadeia respiratória situadas na membrana interna das mitocôndrias
Nucleoide: ausência de envoltório nuclear, DNA circular, não associado a proteínas histônicas e que não se condensa em cromossomos	Núcleo: presença de envoltório nuclear, moléculas de DNA lineares, associadas a histonas e que se condensam em cromossomos no momento da divisão
Presença de filamentos circulares de DNA extracromossômicos (plasmídeos)	Não há plasmídeos
Ribossomos livres; coeficiente de sedimentação do ribossomo: 70S (subunidades ribossômicas: 50S+30S)	Ribossomos livres ou associados ao retículo endoplasmático; coeficiente de sedimentação do ribossomo: 80S (subunidades ribossômicas: 60S+40S)
Não há separação entre os processos de duplicação de DNA (replicação), síntese de RNA a partir do DNA (transcrição) e síntese de proteínas a partir do RNA (tradução)	Há separação entre os processos de replicação e transcrição, que ocorrem no núcleo, e a tradução, que acontece no citoplasma
Ausência de citoesqueleto	Presença de citoesqueleto
Não realizam endocitose e exocitose	Realizam endocitose e exocitose
Frequentemente partem da superfície prolongamentos filamentosos: os flagelos e as fímbrias. Os flagelos são estruturas rígidas, constituídas por três espirais da polimerização da proteína flagelina e com um gancho na ponta, que servem para a movimentação da bactéria ao encontro de nutrientes ou afastando-se de substâncias tóxicas. As fímbrias são mais curtas e mais finas que os flagelos e promovem a aderência das bactérias às células hospedeiras ou a transferência de DNA entre duas bactérias durante a conjugação	Não há fímbrias e, naquelas células com flagelo, a sua constituição envolve a polimerização da proteína tubulina
Fissão	Mitose ou meiose

<sup>34</sup> DE ROBERTIS & HIB. *Op. cit.*, pp. 3-5.<sup>35</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Biologia celular e molecular*. *Op. cit.*, pp. 3-5, 16, 293-297, 300, 304, 306.



**Figura 1.1** - Componentes do microscópio de luz: 1 - oculares; 2 - tubo (ou canhão); 3 - braço; 4 - parafuso que fixa o tubo; 5 - botão que regula a intensidade luminosa; 6 - interruptor; 7 - parafuso micrométrico; 8 - parafuso macrométrico; 9 - parafuso do chariot (movimento lateral); 10 - parafuso do chariot (movimento anteroposterior); 11 - diafragma do campo luminoso; 12 - suporte da lente condensadora; 13 - alavancas do diafragma do condensador; 14 - lente condensadora (ou condensador); 15 - parafusos de centralização; 16 - platina (ou mesa); 17 - objetivas, e 18 - revólver. Fonte: Carl Zeiss Microscopy. *Axiostar transmitted-light microscope - operating manual*. Göttingen, 1999. n. B 40-031. p. 1.2. Cortesia Carl Zeiss do Brasil Ltda.

*Resolução* é a menor distância para que dois pontos sejam visualizados separadamente. O limite de resolução ( $d$ ) é calculado dividindo o comprimento de onda ( $\lambda$ ) da luz empregada pela abertura numérica da lente condensadora ( $AN_{cond}$ ) e da objetiva ( $AN_{obj}$ ), isto é,  $d = \lambda / AN_{cond} + AN_{obj}$ .<sup>36</sup>

Embora a iluminação desse tipo de microscópio seja a luz branca, para o cálculo do limite de resolução, usa-se a faixa do verde-amarelo ( $0,55\mu m$ ) para a qual o olho é mais sensível. Considerando 0,9 e 1,25 a abertura numérica da condensadora e da objetiva de 100x, respectivamente, o limite de resolução é, portanto,  $0,25\mu m$  ( $1\mu m = 1mm/1000$ , isto é, um micrômetro corresponde a um milésimo de milímetro).<sup>37,38,39</sup>

O limite de resolução do olho humano é de  $0,2mm$ .<sup>40</sup>

## 4.2 – Preparo do material

Para a formação da imagem ao microscópio de luz, o material biológico deve ser fino e suficiente para a luz atravessá-lo.<sup>41</sup> Podem ser realizados esfregaços de sangue e sêmen, por exemplo. A gota do material é espalhada na lâmina com o auxílio de uma outra lâmina posicionada em ângulo de  $45^\circ$ . Células obtidas por raspagem da mucosa oral ou do

<sup>36</sup> MOELLRING. *Op. cit.*, p. 40.

<sup>37</sup> BEÇAK & PAULETE. *Op. cit.*, p. 8.

<sup>38</sup> MOELLRING. *Op. cit.*, p. 40.

<sup>39</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 2, 13, 15.

<sup>40</sup> *Ibid.* p. 15.

<sup>41</sup> WEISS, L. A Célula. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. pp. 3, 11.

colo uterino no exame de Papanicolaou são espalhadas na lâmina com a própria espátula da coleta. Órgãos ou parte destes, no entanto, devem ser cortados em fatias bem finas.<sup>42,43</sup>

Para a obtenção de *cortes histológicos*, o primeiro passo é fixar o material coletado para evitar a autólise e preservar a morfologia e a composição química do tecido. Fixadores bastante usados são o formol (ou paraformaldeído), o glutaraldeído e misturas fixadoras, como o líquido de Bouin, que é preparado com formol, ácido acético e ácido pírico, onde cada substância tem uma qualidade e corrige o defeito da outra.<sup>44</sup>

O material biológico deve ser endurecido para ser cortado, o que é conseguido incluindo-o em uma substância que se solidifica depois de penetrá-lo, como, por exemplo, a parafina. Para isso o órgão ou um pedaço deste, após a fixação, deve ser desidratado em uma série alcoólica de concentração crescente e diafanizado em xitol. Na estufa, a 50-56°C, ele é impregnado por parafina líquida. Depois é colocado em um molde (uma caixinha de papel, por exemplo), com mais parafina líquida. Como essa última etapa é feita fora da estufa, à temperatura ambiente, a parafina solidifica-se, formando um bloco.<sup>45</sup>

Esse bloco é cortado em um aparelho especial, o micrótomo, em fatias de 5 a 8 $\mu\text{m}$  de espessura.<sup>46</sup> Os cortes são dispostos em lâminas de vidro.

Como os tecidos são geralmente incolores, os histologistas inventaram soluções corantes que têm afinidades diferentes para certas organelas e estruturas, possibilitando a sua localização.<sup>47</sup> Para o material ser corado, a parafina deve ser dissolvida, o que é obtido colocando a lâmina em xitol, e o tecido precisa ser hidratado, já que esses corantes são solúveis em água. A hidratação é conseguida passando a lâmina em uma série alcoólica decrescente e em água. A lâmina é então mergulhada nos corantes.<sup>48</sup>

Uma técnica de coloração muito usada é a *hematoxilina* e *eosina* (HE). A hematoxilina é um corante azul-violeta, rico em cargas positivas (corante catiônico), e a eosina é um corante rosa, rico em cargas negativas (corante aniónico). As cargas

positivas da hematoxilina ligam-se a cargas negativas do tecido, como os grupos fosfato ( $-\text{PO}_4^{2-}$ ) dos ácidos nucleicos, o que faz com que o núcleo da célula fique corado em azul, violeta ou roxo. As cargas negativas da eosina ligam-se a cargas positivas do tecido, como os radicais amino ( $-\text{NH}_3^+$ ) das proteínas básicas do citoplasma, tornando-o rosa ou avermelhado.<sup>49,50,51</sup>

A despeito da definição atual em química para base e ácido (base é a substância capaz de aceitar prótons, e ácido é aquela que doa prótons), tradicionalmente os corantes catiônicos são referidos como básicos, e os aniónicos, como ácidos. Nesse caso, corante básico é aquele capaz de formar uma ligação eletrostática com grupos carregados negativamente no tecido, enquanto o corante ácido forma uma ligação eletrostática com grupos positivos do tecido.<sup>52</sup>

As regiões do tecido coradas pela hematoxilina são ditas basófilas pela afinidade ao corante básico, enquanto aquelas coradas pela eosina são ditas acidófilas ou eosinófilas.<sup>53</sup>

Além da hematoxilina, são corantes básicos (ou seja, catiônicos) comumente usados o azul de metileno, o azul de toluidina, o azul de Alcian (*Alcian blue*) e a fucsina básica. Outros exemplos de corantes ácidos (aniónicos) são o *xylidine ponceau*, o *sirius red*, o *fast green*, o *orange G*, a floxina, o azul de anilina e o verde luz.<sup>54,55</sup>

As moléculas de alguns corantes básicos, como o azul de toluidina, polimerizam-seumas com as outras quando expostas a altas concentrações de poliâniões no tecido. A propriedade de absorção desses agregados difere daquela da molécula individual, modificando a cor exibida. Assim, no caso do azul de toluidina, ao invés de azul, a estrutura cora-se em púrpura. Essa alteração de absorvência é denominada *metacromasia*.<sup>56,57</sup>

Na *citoquímica* ou *histoquímica*, técnicas de coloração evidenciam componentes específicos da célula. A reação do ácido periódico - Schiff (PAS de *periodic acid - Schiff*) é utilizada para corar carboidratos, como o glicogênio e as glicoproteínas.

<sup>49</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 2.

<sup>50</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 14-15.

<sup>51</sup> PADYKULA, H. A. *Histoquímica e citoquímica*. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. pp. 78-79.

<sup>52</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 31.

<sup>53</sup> OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 4.

<sup>54</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, pp. 77-78.

<sup>55</sup> TABOGA, S. R.; VILAMAIOR, P. S. L. *Métodos de estudo da célula*. *Op. cit.*, p. 61.

<sup>56</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 2.

<sup>57</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 6.

<sup>42</sup> BEÇAK & PAULETE. *Op. cit.*, pp. 98-99.

<sup>43</sup> TABOGA, S. R.; VILAMAIOR, P. S. L. *Métodos de estudo da célula*. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A *Célula*. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. pp. 55-57.

<sup>44</sup> BEHMER, O. A.; TOLOSA, E. M. C. de; FREITAS NETO, A. G. de. *Manual de Técnicas para Histologia normal e patológica*. São Paulo: EDART, Ed. da Universidade de São Paulo, 1976. pp. 27-32.

<sup>45</sup> *Ibid.* p. 42.

<sup>46</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 13.

<sup>47</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Biologia celular e molecular*. *Op. cit.*, p.

<sup>22</sup>.

<sup>48</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 2.

Essas substâncias são coradas de vermelho ou magenta, devido ao corante fucsina básica utilizado no preparo do reativo de Shiff. O método de Feulgen, específico para a desoxirribose do DNA, cora de vermelho ou magenta o núcleo (é o mesmo corante do PAS). O azul de Alcian cora glicosaminoglicanos (açúcares ricos em grupos sulfato e carboxila, portanto, com cargas negativas). O Sudan é utilizado para demonstrar lipídios na célula; os cortes são feitos sob congelamento e não envolvem o uso de solventes orgânicos, como o xitol, para não dissolver a gordura.<sup>58,59</sup>

Os corantes ácidos podem ser usados em combinações para colorir de forma seletiva diferentes constituintes. Por exemplo, na técnica de Mallory, o azul de anilina cora o colágeno; a fucsina ácida, o núcleo e o citoplasma, e o orange G, as hemácias.<sup>60</sup>

Para uma maior durabilidade do preparado, ele é desidratado em uma série alcoólica crescente e em xitol, e uma lamínula é colada sobre a lâmina com um meio de montagem, como o bálsamo-do-Canadá sintético. Agora o material está pronto para ser observado ao microscópio de luz.

#### 4.3 – Como usar o microscópio de luz

– retirar a capa do microscópio e guardá-la; verificar se a objetiva de menor aumento (5x) está no caminho óptico, isto é, na direção do orifício da platina (começar sempre com essa objetiva); limpar as lentes com algodão; examinar inicialmente o corte histológico a olho nu; colocar a lâmina com a lamínula voltada para cima sobre a platina, encaixada no *chariot* (carro em francês); ligar a fonte luminosa e regular a intensidade da iluminação;

– deslocando o *chariot* com os seus parafusos, fazer coincidir o material biológico com o centro do orifício da platina; focalizar o material com o parafuso macrométrico e depois com o parafuso micrométrico; ajustar a distância interpupilar, aumentando ou diminuindo a distância entre as oculares; ajustar a dioptria, regulando o foco com o parafuso micrométrico olhando somente pela ocular fixa, depois, com esse olho fechado e o outro aberto, posicionado na ocular regulável, ajustar o foco girando o anel presente no corpo dessa ocular;

O aluno que usa óculos não tem necessidade de

<sup>58</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 32-34.

<sup>59</sup> TABOGA & VILAMAIOR. Métodos de estudo da célula. *Op. cit.*, pp. 62, 64-65.

<sup>60</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 6.

mantê-los se as lentes são somente esféricas, porque o foco do aparelho compensa o defeito dos olhos. Entretanto, no caso de lentes cilíndricas, os óculos devem ser utilizados. Para confirmar se as lentes são desse tipo, observe um objeto segurando os óculos com os braços estendidos, ao girar os óculos do plano horizontal para vertical, a largura do objeto aumentará em detrimento da sua altura.<sup>61</sup>

– para observar em aumentos maiores, trocar a objetiva de 5x para a de 10x girando o revólver e ajustar o foco com o micrométrico; nesse aumento, regular a trajetória dos raios luminosos para se obter uma excelente imagem. Essa técnica foi proposta por August Köhler, em 1893 e é, por isso, referida como *iluminação de Köhler*.<sup>62,63</sup>

A *iluminação de Köhler* consiste em fechar o diafragma de campo luminoso, o que resulta em um ponto de luz; regular a altura do condensador, mexendo o parafuso do condensador até o ponto de luz ser visível com as bordas nítidas (a posição correta do condensador é um pouco abaixo da lâmina); centralizá-lo com os parafusos de centralização do condensador; abrir o diafragma de campo até as suas bordas coincidirem com o limite do campo do microscópio e centralizar novamente, se necessário; abrir o diafragma de campo luminoso o suficiente para as bordas não serem mais vistas, não deve ser aberto em demasia para evitar um excesso de luz no tubo, o que prejudicaria a qualidade da imagem; retirar a ocular fixa, olhar pelo tubo e regular a abertura do diafragma do condensador com a sua alavanca de modo a ter 2/3 do campo iluminados.<sup>64,65</sup> Para evitar a retirada da ocular, pode-se posicionar a alavanca do diafragma do condensador conforme a abertura numérica especificada na objetiva. Assim, para a objetiva de 10x, cuja abertura numérica é 0,25, deve-se abrir o diafragma do condensador em 1/4.

– se a luz estiver muito fraca ou forte, ajustá-la no botão que regula a intensidade de luz. Pouca luz confere uma coloração amarelada à imagem, e luz em excesso pode prejudicar a visão;

– se um aumento de 40x for desejado, girar o revólver posicionando essa objetiva no caminho óptico e ajustar o foco com o micrométrico; abrir o diafragma do condensador segundo a inscrição na objetiva (0,65);

<sup>61</sup> MOELLRING. *Op. cit.*, pp. 13-14.

<sup>62</sup> KÖHLER, A. *Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie [Revista de microscopia científica]*, v. 10, pp. 443-440, 1893.

<sup>63</sup> MOELLRING. *Op. cit.*, p. 45.

<sup>64</sup> CARL ZEISS MICROSCOPY. *Op. cit.*, p. 3.4.

<sup>65</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 12.

- se um aumento de 100x for necessário, girar o revólver de maneira que a objetiva de 40x saia do caminho óptico, mas a de 100x não entre, pingar uma gota de óleo de imersão sobre o preparado e colocar a objetiva de 100x no caminho óptico. Ajustar o foco com o micrométrico. Abrir totalmente o diafragma do condensador (a abertura numérica dessa objetiva é de 1,25). Ao terminar o uso da objetiva de imersão, girar o revólver trocando-a pela de 5x (nunca pela de 40x que encostará no óleo). Limpar o óleo da objetiva e da lâmina com algodão umedecido em álcool;
- se a objetiva de 100x não for usada, após a observação com a objetiva de 40x, retornar a colocar a objetiva de 10x e posteriormente a de 5x no caminho óptico para retirar a lâmina; ajustar o diafragma do condensador para tal abertura;
- guardar a lâmina na caixa, no devido lugar; diminuir a intensidade luminosa e desligar o interruptor; cobrir o microscópio com a sua capa.

#### 4.4 – Outros tipos de microscopia

O microscópio de luz pode conter recursos que permitem uma observação diferenciada.

A *microscopia de polarização* emprega um feixe de luz polarizada que permite estudar certos aspectos da organização molecular do tecido. A luz torna-se polarizada através do filtro polarizador posicionado logo abaixo do condensador. O filtro analisador colocado entre as objetivas e as oculares verifica o efeito das estruturas do tecido sobre o feixe polarizado. O plano de polarização do analisador é perpendicular à direção de vibração da luz polarizada e a absorve, tendo-se um campo escuro. Se, ao atravessar um objeto, a luz polarizada é desviada, de maneira que o plano de luz não fique mais perpendicular ao do analisador, uma imagem brilhante do objeto se forma. Esse é o caso de estruturas cristalinas ou constituídas por moléculas alongadas e paralelas, que dividem o feixe de luz em dois. Um feixe é absorvido pelo analisador, mas o outro, perpendicular ao polarizador, atravessa o analisador e formará a imagem. Essas estruturas são ditas anisotrópicas ou birrefringentes, pois apresentam dois índices de refração diferentes. As estruturas isotrópicas não são vistas, pois não desviam o plano de polarização da luz, e o feixe que passa pelo polarizador chega inalterado ao analisador, onde é retido.<sup>66,67,68</sup>

<sup>66</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Biologia celular e molecular*. Op. cit., pp. 23-24.

<sup>67</sup> MELLO & VIDAL. Op. cit., p. 7.

A *microscopia de contraste de fase* permite observar células vivas, sem coloração. Quanto maior a densidade de um corpo, maior o índice de refração e menor a velocidade da luz que o atravessa. Como as estruturas celulares têm índices diferentes, dão origem a diferenças de fase entre as ondas luminosas emergentes. Dispositivos colocados na lente condensadora e nas objetivas transformam essas diferenças de fase em diferenças de amplitude, resultando uma variação na intensidade luminosa percebida pelo contraste claro e escuro.<sup>69,70</sup>

Na *microscopia de fluorescência*, a luz ultravioleta é usada como radiação excitadora. Por ter menor comprimento de onda (cerca de 0,2μm), possibilita um maior poder de resolução: 0,1μm.<sup>71</sup> Ela permite localizar constituintes celulares fluorescentes ou combinados com corantes fluorescentes diretamente ou através de anticorpos (*imunocitoquímica*).<sup>72</sup>

Na *microscopia confocal*, um feixe de laser varre todos os pontos do plano focal do material biológico. A luz emitida pela preparação atravessa um pequeno orifício e forma uma imagem bidimensional. A série de imagens de diferentes planos focais é utilizada para reconstruir uma imagem tridimensional do objeto em um computador.<sup>73</sup> A resolução é de 0,2 a 0,5μm.<sup>74</sup>

O *microscópio eletrônico de transmissão* (MET) é um equipamento diferente do microscópio de luz. O aquecimento de um filamento de tungstênio (cátodo) emite elétrons, os quais são acelerados devido a uma diferença de potencial de 50 a 100kV entre o cátodo e o ânodo, que é uma placa metálica perfurada, com carga positiva, por onde passam os elétrons. Lentes (bobinas) eletromagnéticas concentram o feixe. A lente condensadora focaliza o feixe no plano do objeto; a lente objetiva forma a imagem do objeto, e as lentes projetoras ampliam a imagem, projetando-a sobre a tela fluorescente (o *ecran*), o filme fotográfico ou a câmera para captura.<sup>75</sup>

Pelo menor comprimento de onda (0,1nm), o feixe de elétrons permite maior poder de resolução que a luz. O limite de resolução do microscópio eletrônico é de 1nm. Um nanômetro é um milésimo de micrômetro (1nm = 1μm/1000) ou um milionésimo de

<sup>68</sup> TABOGA, S. R.; VILAMAIOR, P. S. L. *Microscopias*. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A *Célula*. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. p. 47.

<sup>69</sup> BEÇAK & PAULETE. *Op. cit.*, pp. 11-13.

<sup>70</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Biologia celular e molecular*. Op. cit., p. 24.

<sup>71</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 19.

<sup>72</sup> TABOGA & VILAMAIOR. *Microscopias*. Op. cit., p. 49.

<sup>73</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 19.

<sup>74</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 19.

<sup>75</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 20.

milímetro.<sup>76</sup> Consegue-se aumentos superiores a 500.000 vezes.<sup>77</sup>

Devido ao baixo poder de penetração do feixe de elétrons, os cortes devem ser ultrafinos, com 40 a 80nm. Para tanto o material deve ser incluído em resinas muito mais duras do que a parafina. Antigamente usava-se para esse fim um material plástico, o metacrilato, mas atualmente são usadas resinas epóxi, como Epon, Araldite ou Spur. O bloco é cortado com navalha de vidro ou diamante em um ultramicrótomo.<sup>78,79</sup>

Os elétrons são desviados por porções do objeto que contêm átomos de elevado peso molecular. Essas regiões ficam escuras, são eletrodensas. As partes da amostra através das quais os elétrons passam aparecem claras, são eletrolúcidas. Para aumentar o contraste impregna-se os cortes de tecido com metais pesados, como o ósmio, o chumbo e o urânio.<sup>80</sup>

Cortes semifinos (0,5 a 2µm) podem ser efetuados para serem observados ao microscópio de luz. Os cortes são dispostos em lâminas de vidro e corados geralmente com azul de metileno ou azul de toluidina, corantes tiazínicos que exibem metacromasia. Assim, os componentes do tecido são corados em azul, quando ortocromáticos, e em rosa, quando metacromáticos.<sup>81,82</sup>

As estruturas celulares são melhor visualizadas nos cortes semifinos do que naqueles de parafina. Enquanto, nos cortes de parafina, com 3 a 8µm de espessura, a resolução é raramente inferior a 0,6µm, nos cortes de resina acrílica ou epóxi, com 0,5 a 2µm de espessura, ela se aproxima ao valor teórico do microscópio de luz, que é da ordem de 0,2µm.<sup>83</sup>

No microscópio eletrônico de varredura (*scanning electron microscope*), os elétrons não atravessam o objeto. A preparação é recoberta por uma camada delgada de metal pesado (por exemplo, ouro ou paládio) e bombardeada com feixe de elétrons muito estreitos (10nm de diâmetro), que varrem o material linearmente. Os elétrons refletidos e emitidos são captados por detectores que geram uma imagem tridimensional da superfície da amostra em um monitor. O poder de resolução é de apenas 10nm, mas

<sup>76</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 2, 15, 20.

<sup>77</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 20.

<sup>78</sup> BEÇAK & PAULETE. *Op. cit.*, p. 20.

<sup>79</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 28.

<sup>80</sup> *Ibid.*

<sup>81</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby, 2015. p. 7.

<sup>82</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, pp. 79, 81.

<sup>83</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 5, 7-8.

a nitidez da profundidade da imagem é de até 10 vezes maior àquela obtida com o microscópio de luz.<sup>84,85</sup>

Na *criofratura (freeze-fracture)*, o tecido congelado é fraturado com o golpe de uma navalha e uma réplica da superfície é realizada pela evaporação de platina. O tecido é digerido por uma substância que não ataca a réplica, e ela é observada ao microscópio eletrônico de transmissão. Como a evaporação é oblíqua, nas estruturas salientes, a deposição é maior no lado proximal, ficando este mais escuro, enquanto o lado distal fica mais claro e, nas depressões, ocorre o inverso. Isso ressalta o relevo da superfície. O grão de platina permite uma resolução inferior a 3nm.<sup>86</sup>

## 5 – MORFOLOGIA CELULAR

O tamanho e a forma da célula estão relacionados à sua função e são determinados por fatores extrínsecos e intrínsecos, como, por exemplo, pressões externas, organização do citoesqueleto, quantidade de citoplasma e de organelas e acúmulo de produtos de reserva ou secreção.<sup>87</sup>

As células epiteliais são geralmente poliedrinas, ou seja, com várias faces.<sup>88</sup> Quando a largura e o comprimento da célula são maiores que a sua altura, a célula é dita *pavimentosa*. Quando a altura é igual à largura e ao comprimento, é denominada *cúbica*. Quando a altura da célula é maior que a sua largura e o seu comprimento, a célula é *colunar (cilíndrica ou prismática)*. As células pavimentosas facilitam a passagem de substâncias como ocorre com as células dos vasos sanguíneos (endotélio). As células cúbicas e colunares têm a altura aumentada pela maior presença de organelas para exercer atividade de secreção, absorção ou transporte de íons (Figuras 1.2 e 1.3).<sup>89</sup>

O núcleo geralmente reflete a morfologia da célula, pois seu maior eixo é paralelo ao eixo longitudinal da célula. Como frequentemente não se veem os limites das células (a membrana plasmática é muito fina e não é visível ao microscópio de luz), pode-se ter uma ideia da forma da célula pelo núcleo.<sup>90,91</sup>

<sup>84</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 7, 10.

<sup>85</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 21.

<sup>86</sup> WEISS. *Op. cit.*, p. 12.

<sup>87</sup> HADLER, W. A.; SILVEIRA, S. R. *Histofisiologia dos epitélios*: correlação entre a morfologia e a função dos epitélios. Campinas: Ed. da UNICAMP, 1993. pp. 10, 13, 15.

<sup>88</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Histologia básica*. *Op. cit.*, p. 66.

<sup>89</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 31-34.

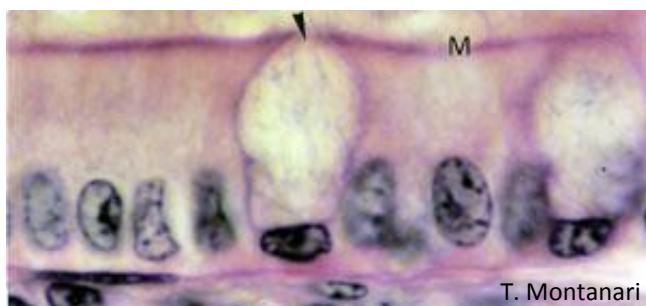
<sup>90</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 43.

<sup>91</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Histologia básica*. *Op. cit.*, p. 67.



**Figura 1.2** - Imagem obtida ao microscópio de luz de células pavimentosas (►) de um vaso sanguíneo e de células cúbicas (►) de um túbulo renal. HE. Objetiva de 100x (1.373x).

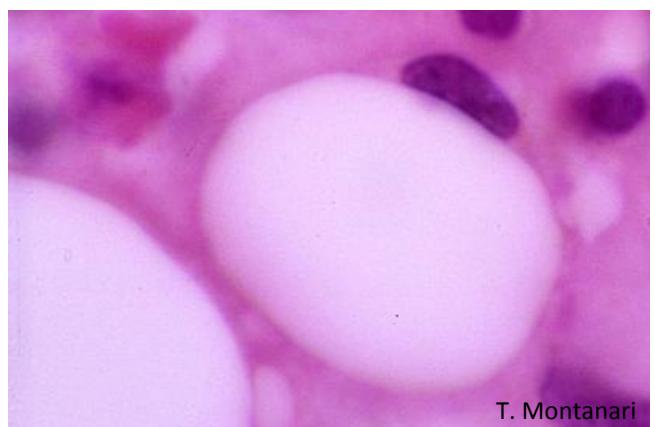
Isso não é válido para células que retêm seus produtos de secreção ou de reserva, porque o núcleo fica comprimido por essas substâncias.<sup>92</sup> É o caso da célula caliciforme do intestino, que sintetiza e armazena glicoproteínas (Figura 1.3).



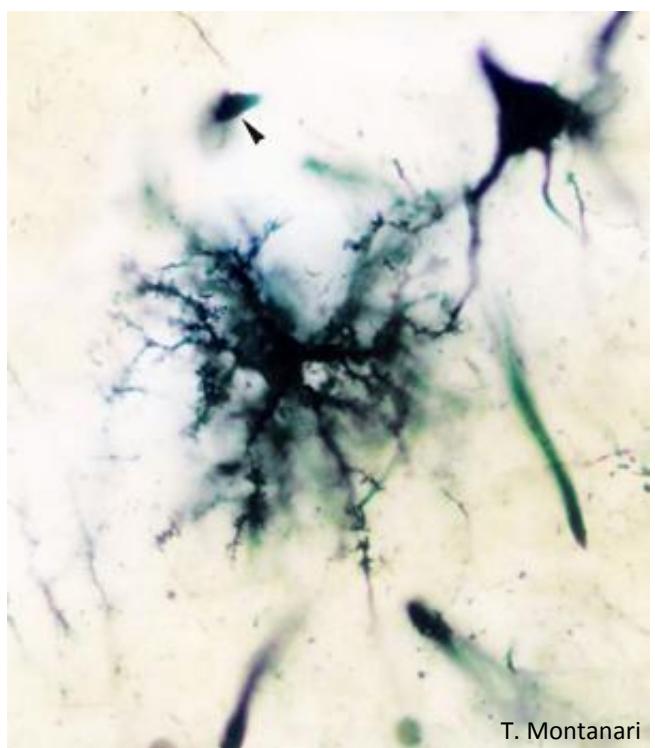
**Figura 1.3** - Fotomicrografia de células colunares e de células caliciformes (►) no intestino. M - microvilos. HE. Objetiva de 100x (1.373x).

No tecido conjuntivo, há uma grande variabilidade de células e consequentemente formas celulares. Ocorre inclusive mudanças na morfologia em um tipo celular conforme o estado funcional e o ambiente. Por exemplo, as células adiposas, inicialmente fusiformes, adquirem uma forma esférica com o armazenamento de lipídios (Figura 1.4) e, no tecido adiposo, por causa da compactação, podem ser poliedricas.<sup>93</sup>

No tecido nervoso, é muito comum células irregulares, com prolongamentos que permitem o contato com outras células (Figura 1.5).<sup>94</sup>



**Figura 1.4** - Célula adiposa. HE. Objetiva de 100x.



**Figura 1.5** - Astrócito (forma estrelada) fazendo contato com os prolongamentos de um neurônio (piramidal). É apontado um oligodendrócito próximo ao prolongamento do neurônio. Cérebro. Método de Golgi. Objetiva de 100x (1.373x).

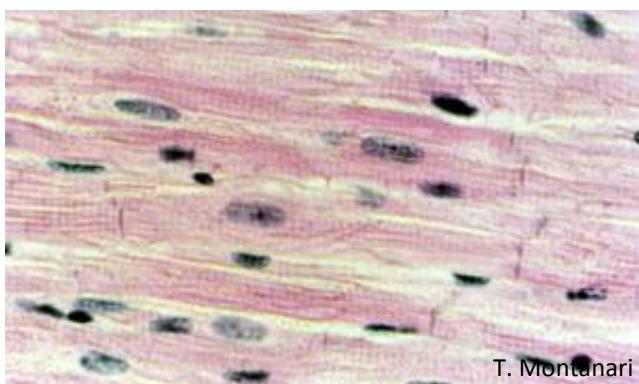
As células musculares têm uma maior constância na morfologia, sendo adaptadas à atividade contrátil. São alongadas: fusiformes ou cilíndricas e, quando se contraem, promovem o encurtamento do tecido (Figura 1.6).<sup>95</sup>

<sup>92</sup> HADLER & SILVEIRA. *Op. cit.*, p. 10.

<sup>93</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 118, 132.

<sup>94</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 2

<sup>95</sup> *Ibid.*



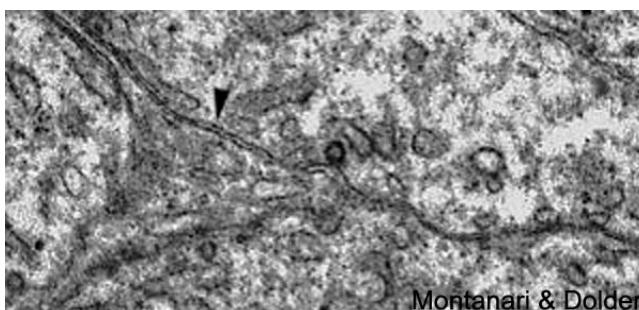
**Figura 1.6** - Corte longitudinal do músculo estriado cardíaco. HE. Objetiva de 40x (550x).

## 6 – COMPONENTES CELULARES

### 6.1 – Membrana celular e citoesqueleto

#### 6.1.1 – Constituição da membrana celular

Delimitando a célula, há a membrana celular (ou plasmática), que mede 9 a 10nm de espessura (nas organelas, a membrana tem cerca de 7nm) e, portanto, não é visível ao microscópio de luz. Ela se apresenta ao microscópio eletrônico como uma estrutura trilaminar: duas linhas escuras separadas por uma linha central clara, o que é designada *unidade de membrana* (Figura 1.7).<sup>96</sup>



**Figura 1.7** - Imagem obtida ao microscópio eletrônico de transmissão de células germinativas vizinhas, mostrando a membrana plasmática com sua aparência trilaminar, denominada unidade de membrana (►). 15.000x.

A membrana celular é uma bicamada lipídica, com proteínas, glicoproteínas, glicolipídios e proteoglicanas inseridas. Esse arranjo recebeu o nome de *modelo mosaico fluido* (Figura 1.8).<sup>97,98</sup>

<sup>96</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 101-103.

<sup>97</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 584, 592-593, 598, 612-613.

Os *fosfolipídios* são o principal componente da bicamada lipídica. Eles são anfipáticos, ou seja, exibem uma porção polar (hidrofílica), a cabeça, e uma porção apolar (hidrofóbica), a cauda, que corresponde a duas cadeias de ácidos graxos, sendo uma delas geralmente insaturada, o que provoca uma pequena dobra na cauda (Figura 1.9). Em meio aquoso, os fosfolipídios organizam-se em duas camadas com a porção hidrofóbica voltada para o interior e a porção hidrofílica para o exterior (Figura 1.8). Cadeias de ácido graxos mais curtas e cadeias insaturadas aumentam a fluidez da membrana.<sup>99</sup>

O *colesterol* é responsável pela estabilidade mecânica da bicamada, devido à interação do seu anel esteroide com as regiões hidrocarbonadas da cauda dos outros lipídios. Essa interação diminui a permeabilidade da bicamada a pequenas moléculas solúveis em água.<sup>100</sup>

As proteínas estão arranjadas assimetricamente na membrana. Podem ser classificadas em: integrais, periféricas, ancoradas à membrana e semi-inseridas. As *proteínas integrais* (ou *transmembranas*) são anfipáticas e estão inseridas na bicamada lipídica, de modo que para sua extração é necessário dissolver a membrana com solventes orgânicos. As *proteínas periféricas* estão ligadas não covalentemente a outras proteínas ou à superfície lipídica e são extraídas por métodos que preservam a integridade da membrana, como variação de pH, eliminação de Ca<sup>2+</sup> e tratamento com EDTA. As *proteínas ancoradas à membrana* são ligadas covalentemente aos fosfolipídios (processos de acilação ou prenilação na face citosólica e âncora de glicofosfatidilinositol na face não citosólica), exigindo métodos drásticos para sua extração. As proteínas semi-inseridas estão posicionadas na parte hidrofóbica da membrana e na parte hidrofílica do citosol (Figura 1.8).<sup>101,102,103</sup>

As proteínas de membrana podem servir como proteínas estruturais, enzimas, ligantes, canais, carreadores e receptores. As proteínas ligantes ancoram o citoesqueleto à matriz extracelular. Os canais e os carreadores permitem a passagem de substâncias. Os receptores geralmente correspondem à porção oligossacarídica das glicoproteínas e dos glicolipídios e ligam-se a hormônios e a outras moléculas que influenciam o funcionamento celular.<sup>104</sup>

A porção glicídica das glicoproteínas, dos glicolipídios e das proteoglicanas da membrana

<sup>98</sup> SANTOS JÚNIOR, A. R. dos; VICENTE, C. P. Biomembranas. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. *A Célula*. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. p. 96.

<sup>99</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 584-585, 588.

<sup>100</sup> *Ibid.* p. 588.

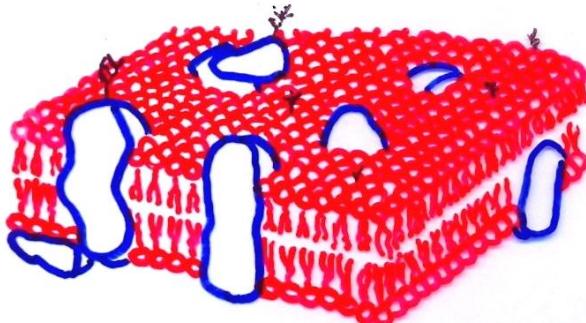
<sup>101</sup> *Ibid.* pp. 594-595.

<sup>102</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 45-46.

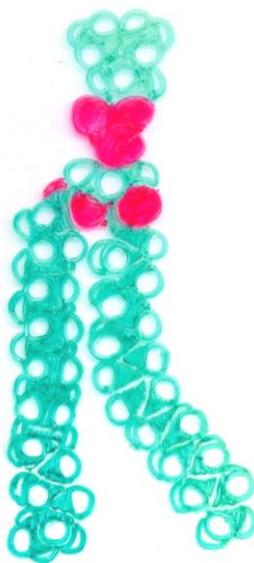
<sup>103</sup> SANTOS JÚNIOR & VICENTE. *Op. cit.*, pp. 102-104.

<sup>104</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 31-32.

plasmática constitui o glicocálix (Figuras 1.8 e 1.10).<sup>105</sup>



**Figura 1.8** - Ilustração da membrana plasmática e do glicocálix. A bicamada lipídica está em vermelho; as proteínas, em azul, e as cadeias glicídicas, em preto. Baseado em Holtzman, E.; Novikoff, A. B. *Células e estrutura celular*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1985. p. 55.

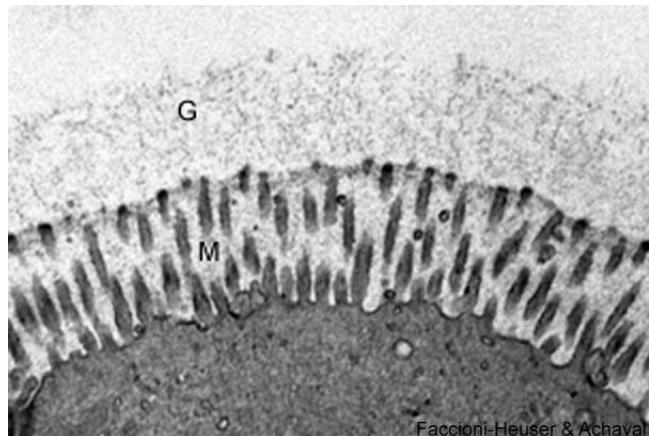


**Figura 1.9** - Representação do fosfolipídio. Baseado em Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. *Molecular Biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002. p. 585.

As proteoglicanas consistem em um eixo central proteico com glicosaminoglicanos covalentemente ligados, como as cerdas de uma escova. Os glicosaminoglicanos são açúcares não ramificados, compostos por duas unidades que se repetem: um aminoácaro (N-acetilglucosamina ou N-acetilgalactosamina), geralmente sulfatado ( $-OSO_3^-$ ), e um ácido urônico (glicurônico ou idurônico), que

<sup>105</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 612-613.

apresenta um grupo carboxila ( $-COO^-$ ).<sup>106</sup>



**Figura 1.10** - Eletromicrografia da superfície de uma célula, onde o glicocálix (G) é visível. M – microvilos. 13.500x. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

O glicocálix tem 10 a 50nm de espessura e carga negativa por causa dos grupos sulfato e carboxila das cadeias glicídicas. Devido a essa carga elétrica, ele atrai cátions, como os íons  $Na^+$ , aumentando a sua disponibilidade para o uso da célula e criando um ambiente hidratado pela atração de água. Glicoproteínas e proteoglicanas secretadas são adsorvidas pelo glicocálix e contribuem para a sua constituição.<sup>107, 108, 109, 110</sup>

Todas as células eucariontes têm glicocálix. Ele protege a célula de danos químicos e físicos e permite o reconhecimento e a adesão das células. Os oligossacarídeos do glicocálix podem atuar como抗ígenos, como o sistema ABO de grupos sanguíneos nas hemácias. Em algumas células, como as do epitélio intestinal, as glicoproteínas do glicocálix têm propriedades enzimáticas.<sup>111,112,113,114</sup>

### 6.1.2 – Transporte celular

Moléculas pequenas e apolares, como, por exemplo,  $O_2$ ,  $CO_2$ , nitrogênio ( $N_2$ ), benzeno e óxido nítrico ( $NO$ ), e moléculas pequenas, polares e não

<sup>106</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 71, 73.

<sup>107</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 612-613.

<sup>108</sup> DE ROBERTIS & HIB. *Op. cit.*, pp. 50-51.

<sup>109</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 16.

<sup>110</sup> SANTOS JÚNIOR & VICENTE. *Op. cit.*, pp. 106, 109.

<sup>111</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 612-613.

<sup>112</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 16, 230, 406.

<sup>113</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 46-47.

<sup>114</sup> SANTOS JÚNIOR & VICENTE. *Op. cit.*, pp. 106-107, 109.

carregadas, como  $\text{H}_2\text{O}$ , ureia, glicerol e etanol, atravessam rapidamente a membrana por *difusão simples*, deslizando entre as moléculas de lipídios a favor do gradiente de concentração.<sup>115,116,117</sup>

Moléculas carregadas, como íons, aminoácidos e nucleotídeos, e moléculas não carregadas maiores, como a glicose e a sacarose, precisam da intermediação de proteínas da membrana para o transporte. Quando esse transporte é a favor do gradiente eletroquímico é denominado *difusão facilitada*.<sup>118</sup>

Como a difusão simples e a difusão facilitada não envolvem o dispêndio de energia, são consideradas situações de *transporte passivo*.<sup>119</sup>

O transporte de substâncias pelas proteínas transportadoras contra um gradiente eletroquímico envolve a quebra de ATP e é denominado *transporte ativo*. É o caso do transporte de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  pela  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  ATPase (ou bomba de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ ).<sup>120</sup>

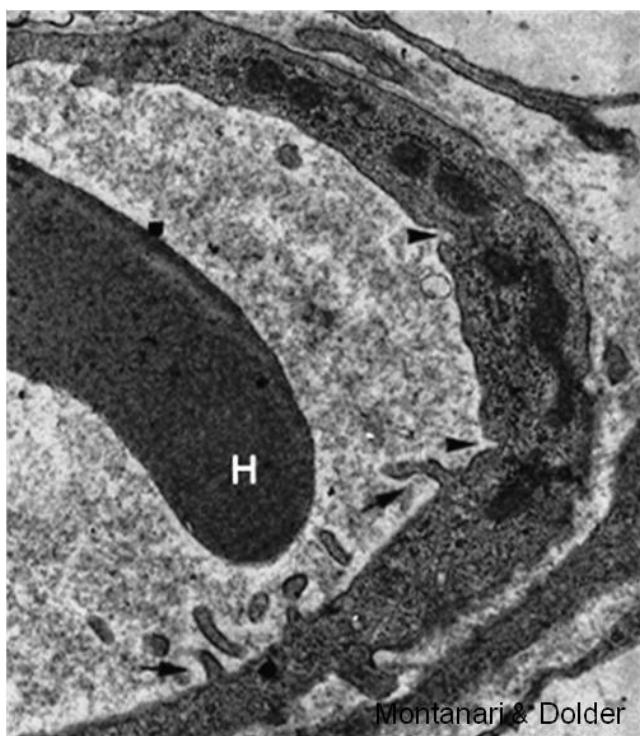
As proteínas transportadoras podem realizar os seguintes tipos de transporte: *uniporte*, quando um único soluto é transportado de um lado da membrana para outro; *simporte*, quando o transporte de um soluto depende do transporte de um segundo na mesma direção, e *antiporte*, quando o transporte de um soluto leva ao transporte de um outro na direção oposta.<sup>121</sup>

A glicose entra na célula do intestino por carreadores localizados na superfície apical em um sistema de transporte simporte com  $\text{Na}^+$ . Ela passa para o fluido extracelular, de onde vai para o sangue, por carreadores nas superfícies laterais e basal que realizam difusão facilitada de modo uniporte. O gradiente de  $\text{Na}^+$  que dirige o transporte da glicose é mantido pela  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  ATPase na membrana plasmática basolateral. Essa proteína mantém a concentração interna de  $\text{Na}^+$  baixa. Para isso, faz um transporte antiporte: há a saída de três  $\text{Na}^+$  da célula e a entrada de dois  $\text{K}^+$ .<sup>122</sup>

A entrada de substâncias na célula com a invaginação da membrana plasmática em vesículas é denominada *endocitose*, enquanto a saída de

substâncias pela fusão de vesículas à membrana é a *exocitose*.<sup>123</sup>

A *pinocitose* (do grego, pínein, beber)<sup>124</sup> ou *endocitose de fase fluida* é a ingestão de fluido e solutos através de vesículas de superfície lisa, com 50 a 80nm de diâmetro, formadas a partir da invaginação da membrana. A *endocitose mediada por receptor* é uma captura seletiva de macromoléculas, que envolve vesículas revestidas com receptores. As cavéolas, que são revestidas pela proteína caveolina, possuem 50 a 100nm, e as vesículas revestidas por clatrina, cerca de 200nm. Muitas cavéolas em células endoteliais (revestimento dos vasos sanguíneos) estão envolvidas na *transcritoze*, processo pelo qual as vesículas derivadas de uma superfície atravessam a célula e liberam o seu conteúdo na outra superfície. Há ainda a *macropinocitose*, onde uma projeção da membrana circunda e internaliza o material (Figuras 1.11 e 1.12).<sup>125,126</sup>



Montanari &amp; Dolder

**Figura 1.11** - Nesse capilar, observam-se cavéolas (►) e macropinocitose (→). H – hemácia. 19.800x.

<sup>115</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 616.

<sup>116</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 20.

<sup>117</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 47.

<sup>118</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 617-618.

<sup>119</sup> *Ibid.*

<sup>120</sup> *Ibid.* pp. 618, 624.

<sup>121</sup> *Ibid.* pp. 620-621.

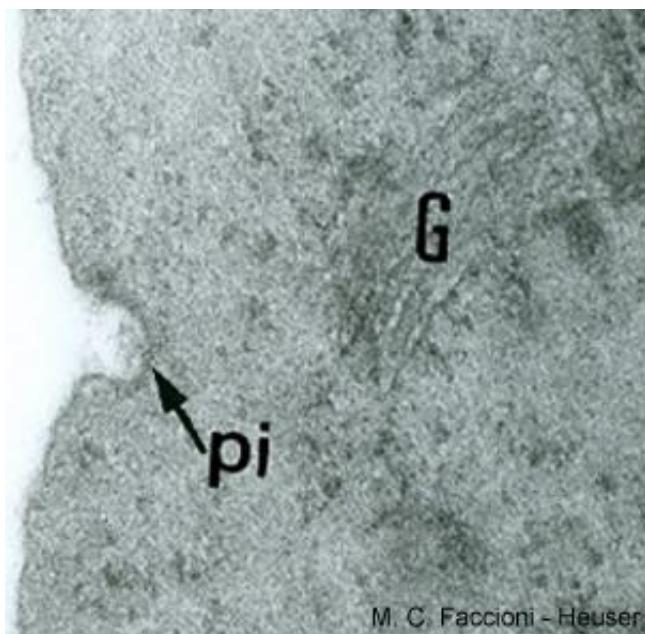
<sup>122</sup> *Ibid.* pp. 621, 623-624.

<sup>123</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 34.

<sup>124</sup> DE ROBERTIS. *Op. cit.*, p. 138.

<sup>125</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 13-17.

<sup>126</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 23.



**Figura 1.12** - Eletromicrografia em aumento maior, mostrando a depressão da membrana plasmática para a pinocitose (pi). G – complexo de Golgi. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser, UFRGS.

A *fagocitose* (do grego, *phageîn*, comer) é a ingestão de partículas maiores, tais como micro-organismos ou restos celulares, através da emissão de pseudópodos e a formação de grandes vesículas (maiores que 250nm), os fagossomos.<sup>127,128</sup>

#### 6.1.3 – Funções da membrana celular

A membrana celular é uma barreira seletiva à passagem de moléculas solúveis em água, capaz de controlar a entrada e a saída de metabólitos. A permeabilidade seletiva da membrana é devida à hidrofobicidade dos componentes lipídicos e do caráter dos seus canais proteicos.

A membrana gera diferenças nas concentrações iônicas entre o interior e o exterior da célula, criando um gradiente, cuja energia potencial é utilizada para dirigir vários processos de transporte, conduzir sinais elétricos e produzir ATP. Ela serve ainda como suporte estrutural para enzimas e receptores e permite a interação entre as células e a fixação da célula à matriz extracelular.<sup>129</sup>

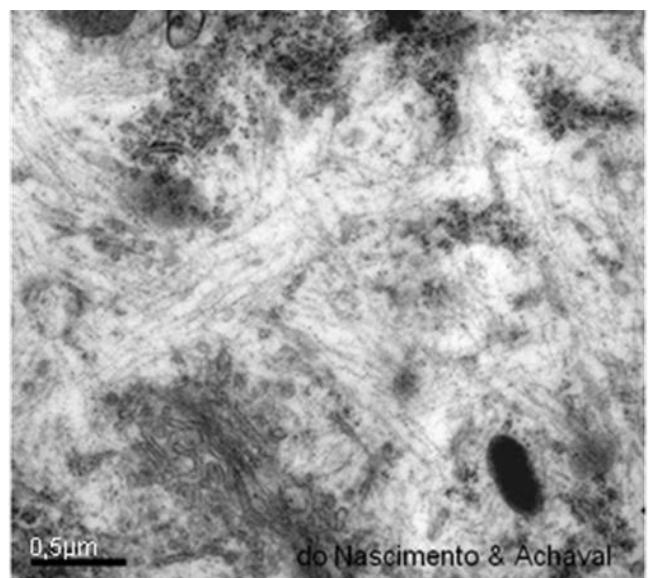
#### 6.1.4 – Constituição do citoesqueleto

<sup>127</sup> DE ROBERTIS. *Op. cit.*, p. 138.

<sup>128</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 35.

<sup>129</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 583-584.

O citoesqueleto é uma complexa rede de filamentos proteicos: os filamentos de actina, os filamentos intermediários, os filamentos de miosina e os microtúbulos (Figura 1.13).<sup>130</sup>



**Figura 1.13** - Eletromicrografia do citoplasma de neurônio, onde se observa o citoesqueleto entre as organelas. Cortesia de Patrícia do Nascimento e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

Os *filamentos de actina* (5 a 9nm de diâmetro) são resultantes da polimerização da proteína actina G (G-globular). Estão por todo o citoplasma, mas são mais concentrados na periferia. Contribuem para a forma celular; sustentam os microvilos e os estereocílios, especializações da superfície celular; permitem o transporte de vesículas na endocitose e na exocitose; participam na adesão das células; posicionam macromoléculas, como o RNAm e complexos enzimáticos; são importantes para a migração celular durante o desenvolvimento embrionário ou em cultura; organizam o anel contrátil, responsável pela citocinese, e constituem os filamentos finos das células musculares, contribuindo na contração.<sup>131,132</sup>

Os *filamentos intermediários* (8 a 10nm de diâmetro) são formados por proteínas fibrosas. Conforme o tipo celular, há citoqueratina, vimentina, desmina, proteína ácida fibrilar glial, periferina ou neurofilamentos. Há ainda as laminas que integram o envoltório nuclear. Os filamentos intermediários são bastante resistentes e estão envolvidos na manutenção

<sup>130</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Histologia básica*. *Op. cit.*, pp. 40-41.

<sup>131</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 908-909, 931, 946, 949, 962.

<sup>132</sup> LINO NETO, J.; GOÉS, R. M.; CARVALHO, H. F. Citoesqueleto. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. *A Célula*. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. pp. 425, 427-432.

da forma da célula e no posicionamento de organelas.<sup>133,134</sup>

A *citoqueratina* é exclusiva das células epiteliais, mas é uma família grande com mais de 50 isoformas. Os filamentos de citoqueratina (também denominados tonofilamentos) podem se agrupar em feixes, as tonofibrilas. Esses filamentos contribuem para a adesão das células e conferem resistência mecânica ao tecido.<sup>135,136</sup>

A *vimentina* é expressa em células de origem mesenquimal, como nas células epiteliais que revestem os vasos sanguíneos (células endoteliais) e as cavidades (células mesoteliais) e nos fibroblastos, que são células do tecido conjuntivo. Ela forma uma rede em volta do núcleo, mantendo sua posição na célula.<sup>137,138</sup>

A *desmina* é encontrada nas células musculares e nas células mioepiteliais.<sup>139</sup>

A *proteína ácida fibrilar glial* (GFAP de *glial fibrillary acidic protein*) é identificada nos astrócitos e nas células de Schwann; a *periferina* ocorre em muitas células do sistema nervoso periférico, e os *neurofilamentos*, nos neurônios.<sup>140</sup>

Há ainda as *laminas*, que estão no nucleoplasma e estão associadas ao envoltório nuclear.<sup>141</sup>

Os *filamentos de miosina* (10 a 15nm de diâmetro) estão presentes nas células musculares, onde pela sua espessura são denominados filamentos grossos (ou espessos). O deslizamento dos filamentos finos ao longo dos filamentos grossos promove a contração muscular. A miosina também ocorre em células não musculares, como, por exemplo, no anel contrátil da citocinese.<sup>142,143</sup>

Os *microtúbulos* (25nm de diâmetro) são estruturas cilíndricas, ocas, constituídas por 13 protofilamentos com as proteínas globulares  $\alpha$  e  $\beta$ -tubulinas.<sup>144</sup> Eles se originam no centro organizador de microtúbulos (MTOC), onde há um par de centrólos envoltos em uma matriz de tubulinas.<sup>145</sup> Os centrólos têm um arranjo de nove trincas periféricas

de microtúbulos. Eles medem 0,2 $\mu\text{m}$  de diâmetro e 0,5 $\mu\text{m}$  de comprimento.<sup>146</sup>

Cada microtúculo possui uma extremidade negativa, que não cresce e que geralmente está embutida no MTOC, e uma extremidade positiva, onde as tubulinas se polimerizam em direção à periferia da célula.<sup>147</sup>

Os microtúbulos mantêm a forma da célula; posicionam organelas e permitem o deslocamento das vesículas, das organelas e dos cromossomos. Nas células epiteliais, centrólos posicionados próximo à superfície servem de base para formar o axonema (nove duplas periféricas e um par central de microtúbulos), que é a estrutura interna dos cílios e do flagelo (Figura 1.14).<sup>148,149</sup>



Montanari & Dolder

**Figura 1.14** - Início da formação do flagelo a partir do centrólio distal da célula germinativa. 63.000x.

A média de vida dos microtúbulos é de cerca de 10 minutos.<sup>150</sup>

Há proteínas que se associam aos filamentos e aos microtúbulos, possibilitando ou inibindo a sua polimerização e promovendo a sua interação com outros componentes da célula ou com a matriz extracelular.

As MAP (de *microtubule-associated proteins*) -1, -2, -3, -4 e - $\tau$  e a TOGp regulam a montagem dos microtúbulos e ancoram-nos a organelas. As MAPs também são responsáveis pela estabilidade dos

<sup>133</sup> DE ROBERTIS. *Op. cit.*, pp. 74-76.

<sup>134</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 67-68.

<sup>135</sup> DE ROBERTIS. *Op. cit.*, pp. 75, 113.

<sup>136</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 67, 504.

<sup>137</sup> HADLER & SILVEIRA. *Op. cit.*, p. 24.

<sup>138</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 68-69.

<sup>139</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 77, 81.

<sup>140</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 66, 68.

<sup>141</sup> *Ibid.*

<sup>142</sup> *Ibid.* pp. 64, 318, 325.

<sup>143</sup> WEISS. *Op. cit.*, pp. 49, 215.

<sup>144</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 909, 914-915.

<sup>145</sup> *Ibid.* pp. 930, 1031.

<sup>146</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 49.

<sup>147</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 61.

<sup>148</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 138-144.

<sup>149</sup> WEISS. *Op. cit.*, pp. 52, 54.

<sup>150</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 47.

microtubúlos dos cílios e do flagelo.<sup>151</sup>

A miosina I conecta os filamentos de actina à membrana e permite o deslocamento de vesículas e organelas. A miosina II interage com os filamentos de actina para promover a contração nas células musculares e não musculares, como as plaquetas, no anel contrátil da citocinese, nas fibras de estresse dos fibroblastos e na trama terminal das células epiteliais. A miosina V desloca as vesículas e organelas ao longo dos filamentos de actina.<sup>152</sup>

As dineínas e as cinesinas movimentam vesículas e organelas ao longo dos microtúbulos, sendo que as dineínas o fazem em direção à extremidade negativa, portanto, no sentido do centro da célula e as cinesinas para a extremidade positiva, ou seja, para a periferia.<sup>153</sup>

### 6.1.5 – Junções celulares

São especializações da membrana plasmática nas faces laterais das células que selam o espaço intercelular, promovem a coesão ou possibilitam a passagem de substâncias de uma célula para outra. São ainda especializações da superfície basal das células que permitem a adesão à matriz extracelular subjacente.

Utilizando a célula epitelial do intestino como exemplo, identificam-se as seguintes estruturas: zônula de oclusão, zônula de adesão, desmossomos, junções comunicantes, interdigitações e hemidesmossomos (Figura 1.15).

A *zônula de oclusão* (ou junção tight; do inglês, estreita) está localizada na porção mais apical das superfícies laterais, como um cinto ao redor da célula (por isso, o termo *zonula*, diminutivo do latim *zona*, cinta) (Figura 1.15). Ela é formada pelas proteínas transmembranas claudinas e ocludinas (do latim *claudere e occludere*, que significam fechar) e, no lado citoplasmático, pelas proteínas ZO-1, ZO-2 e ZO-3, entre outras. Filamentos de actina ancoram-se às proteínas periféricas.<sup>154,155,156,157</sup>

As proteínas transmembranas unem os folhetos externos das membranas celulares vizinhas em vários pontos. Essa fusão impede a passagem de substâncias

maiores que 1,5nm, permitindo somente a difusão de água, íons e pequenas moléculas. Isso delimita compartimentos de composição química diferente.<sup>158</sup>

A permeabilidade da junção pode ser modulada. Por exemplo, a ativação de cotransportadores de  $\text{Na}^+$  e nutrientes pela glicose e por certos aminoácidos induz um aumento da permeabilidade da junção, possibilitando a entrada de nutrientes inclusive por entre as células epiteliais.<sup>159,160</sup>

As zônulas de oclusão também impedem a migração dos componentes da membrana plasmática entre a superfície apical e a superfície basolateral da célula, confinando as proteínas transportadoras. Assim, contribuem para a polaridade da célula.<sup>161</sup>

A *zônula de adesão* está situada em uma faixa circular na célula imediatamente inferior à zônula de oclusão (Figura 1.15). Ela é formada pelas glicoproteínas transmembranas caderinas, que, na presença de  $\text{Ca}^{2+}$ , ligam as membranas vizinhas. Permanece um espaço de 15 a 25nm. Na face interna da membrana plasmática, há as cateninas ( $\alpha$ -catenina,  $\beta$ -catenina e  $\gamma$ -catenina ou placoglobina), a vinculina e a  $\alpha$ -actinina, que interconectam as caderinas aos filamentos de actina.<sup>162</sup>

Além de promover a adesão das células, a zônula de adesão é importante para o estabelecimento de outras junções, para a manutenção da polaridade e para o reconhecimento celular.<sup>163</sup>

Os *desmossomos* (do grego *desmos*, ligação; *soma*, corpo) são estruturas em disco, com 100 a 500nm de comprimento. Na presença de  $\text{Ca}^{2+}$ , as proteínas transmembranas desmogleínas e desmocolinas da família das caderinas unem as membranas vizinhas, permanecendo um espaço intercelular de 25nm. O lado citoplasmático dessas proteínas interage com as placoglobinas, que, por sua vez, se associam às desmoplaquinas. A estas últimas ancoram filamentos de citoqueratina (tonofilamentos) nas células epiteliais, de desmina nas células musculares e de vimentina nas células de origem mesenquimal (Figuras 1.15 e 1.16).<sup>164</sup>

<sup>151</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 62.

<sup>152</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 941-942, 945-946, 949-950, 952, 959-962.

<sup>153</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 62.

<sup>154</sup> COLLARES-BUZATO, C. B. Junções celulares. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A Célula. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. p. 144.

<sup>155</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 129-131.

<sup>156</sup> KIERSZENBAUM, A. L.; TRES, L. L. *Histologia e Biologia celular: uma introdução à Patologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 14.

<sup>157</sup> KÜHNEL, W. *Atlas de Citologia, Histologia e Anatomia microscópica para teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 60.

<sup>158</sup> COLLARES-BUZATO. *Op. cit.*, pp. 142, 144-145.

<sup>159</sup> *Ibid.* p. 147.

<sup>160</sup> TURNER, J. R. Show me the pathway! Regulation of paracellular permeability by  $\text{Na}^+$ -glucose transport. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v. 41, pp. 265-281, 1999.

<sup>161</sup> COLLARES-BUZATO. *Op. cit.*, p. 145.

<sup>162</sup> *Ibid.* pp. 143, 147-148.

<sup>163</sup> *Ibid.* pp. 147-150.

<sup>164</sup> *Ibid.* pp. 150-151.

Os desmossomos permitem a adesão das células, sendo abundantes em tecidos sujeitos a estresse mecânico.<sup>165</sup>

O *pênfigo* é uma doença autoimune, em que o organismo produz anticorpos contra as desmogleínas, desfazendo os desmossomos. Há a formação de bolhas nas mucosas e na pele e perda do líquido tissular, o que pode levar à morte. O tratamento baseia-se na administração de corticosteroides e outros agentes imunossupressores.<sup>166</sup>

As *junções comunicantes* (ou *junções gap*; do inglês, fenda) (Figura 1.15) consistem em canais hidrofílicos formados pelas proteínas transmembranas conexinas. Seis conexinas arranjam-se circularmente resultando no conéxon, que faz correspondência com aquele de outra célula. A luz do canal produzido é bastante estreita: tem 1,5nm de diâmetro, limitando a passagem somente de substâncias menores que 1kD, como íons, monossacarídeos, aminoácidos, nucleotídeos, vitaminas, alguns hormônios e os mensageiros secundários monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) e 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3).<sup>167,168</sup>

Essas substâncias são responsáveis pela comunicação entre as células. Portanto, essas junções promovem o acoplamento elétrico e metabólico, sendo importantes, por exemplo, na sincronização, na diferenciação e na proliferação das células.<sup>169</sup>

As *junções comunicantes* são reguladas, abrindo-se quando o pH intracelular é elevado ou quando a concentração de Ca<sup>2+</sup> é baixa e fechando-se quando o pH diminui e o nível de Ca<sup>2+</sup> aumenta.<sup>170</sup>

As *interdigitações* (*invaginações* ou *pregas basolaterais*) resultam de um imbricamento das superfícies laterais e basais das células vizinhas, que aumenta o seu contato e reforça a sua adesão. Em certas células epiteliais, o pregueamento da membrana basolateral aumenta a superfície para a inserção de proteínas transportadoras, contribuindo para o transporte de líquido e íons (Figura 1.15).<sup>171,172,173</sup>

<sup>165</sup> Ibid. pp. 142, 151-152.

<sup>166</sup> Ibid. pp. 152-153.

<sup>167</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 1074-1075.

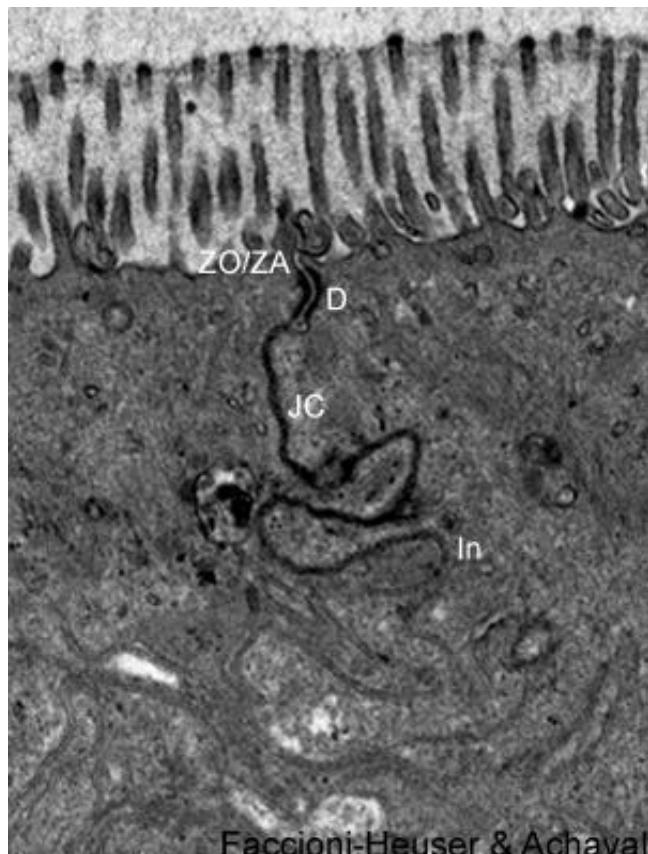
<sup>168</sup> COLLARES-BUZATO. *Op. cit.*, pp. 153-154.

<sup>169</sup> Ibid. pp. 154-155.

<sup>170</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 103.

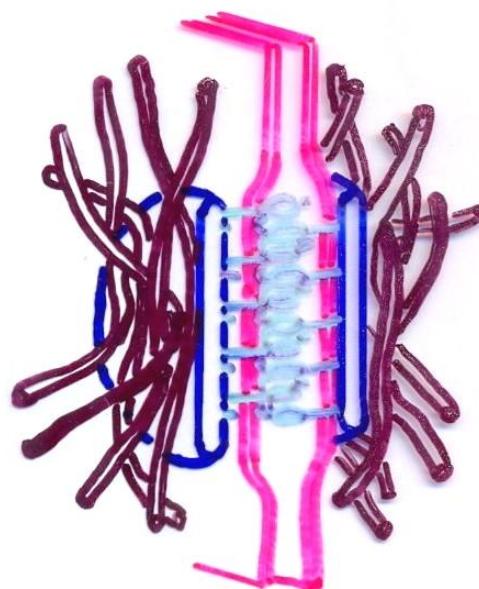
<sup>171</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Histologia básica*. *Op. cit.*, p. 68.

<sup>172</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 44.



Faccioni-Heuser & Achaval

**Figura 1.15** - Eletromicrografia de células vizinhas, onde se observam as junções celulares: zônulas de oclusão e de adesão (ZO/ZA), desmossomo (D), junções comunicantes (JC) e interdigitações (In). O conjunto das zônulas de oclusão e dos desmossomos é denominado complexo unitivo. 21.000x. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser e Matilde Achaval Elena, UFRGS.



**Figura 1.16** - Ilustração do desmossomo. Baseado em Alberts et al., 2002. p. 1073.

<sup>173</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 140, 142.

Os *hemidesmossomos* localizam-se na base das células epiteliais e, como o nome sugere, parecem a metade de um desmossomo. São constituídos pelas proteínas transmembranas integrinas, que se ligam à laminina e ao colágeno do tipo IV da lâmina basal. O lado citoplasmático das integrinas associa-se às proteínas erbina, plectina e BPAG1 (de *bullos pemphigoid antigen 1*, ou seja, antígeno do penfigoide bolhoso 1, também denominada BP230, por ter 230kDa). A erbina medeia a associação da BP230 com a integrina, e a plectina e a BP230 interligam as integrinas com os filamentos de citoqueratina (tonofilamentos). A plectina ainda interage com os filamentos de actina, a miosina II e os microtúbulos. Há ainda a proteína integral BPAG2 (também chamada BP180, por ter 180kDa, ou colágeno do tipo XVII) que deve estabilizar a interação da integrina com o citoesqueleto.<sup>174,175,176</sup>

Essas junções permitem a adesão da célula epitelial à matriz extracelular subjacente, conferindo ao tecido resistência ao estresse mecânico.<sup>177</sup>

Nas *junções de adesão focal*, as integrinas ligam-se a glicoproteínas da matriz extracelular, como a fibronectina e, através da talina, vinculina, paxilina, FAK (*focal adhesion kinase*) e  $\alpha$ -actinina, a feixes de filamentos de actina (fibras de estresse).<sup>178</sup>

A interação da célula com a matriz extracelular, através dessas junções, é importante para vários eventos, como migração, diferenciação, proliferação e inclusive sobrevivência.<sup>179</sup>

O Quadro 1.2 compila os tipos de junções celulares, os seus constituintes e as suas funções.

## 6.2 – Núcleo e ciclo celular

O tamanho e a forma do núcleo variam conforme o tipo celular. Geralmente mede entre 5 e 10 $\mu\text{m}$  e é alongado, ovoide, esférico ou lobulado. O núcleo tem o material genético, o ácido desoxirribonucleico (DNA), o qual está enrolado em proteínas básicas, as histonas, formando a cromatina. Segundo o grau de condensação, ela é classificada em eucromatina (difusa e transcrita) e heterocromatina (condensada e geralmente inativa). O núcleo está presente quando a célula encontra-se na interfase do ciclo celular (Figura

1.17). Durante a divisão, a cromatina condensa-se em cromossomos e a membrana nuclear desintegra-se.<sup>180</sup>

Devido aos grupos fosfato do DNA, o núcleo é basófilo. Com HE, a eucromatina cora-se levemente ou não se evidencia, enquanto a heterocromatina cora-se bem com a hematoxilina (Figura 1.17).<sup>181</sup>



T. Montanari

**Figura 1.17** - Neurônio do gânglio sensorial, onde é possível observar o núcleo claro, eucromático, com alguns grumos de heterocromatina e nucléolo proeminente. HE. Objetiva de 100x (851x).

O comprimento total do DNA é de cerca de 1,8m. A dupla hélice de DNA mede 2nm de espessura. Um segmento de DNA enrola-se em torno de um octâmero de histonas, formando o nucleossomo (10nm), que é a unidade da estrutura da cromatina. O filamento de nucleossomos é espiralado na fibrila de cromatina (30nm). Esse estágio de compactação diminui em cerca de 40 vezes a extensão do DNA. As fibrilas de cromatina formam alças ancoradas no esqueleto proteico da matriz nuclear ou do cromossomo, resultando nas fibras de cromatina, as quais, na eucromatina, exibem um arranjo mais frioso (300nm) e, na heterocromatina, estão firmemente comprimidas (700nm). Durante a divisão celular, sofrem condensação nos cromossomos (1400nm) (Figura 1.18).<sup>182</sup>

<sup>174</sup> COLLARES-BUZATO. *Op. cit.*, pp. 161-162.

<sup>175</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 42.

<sup>176</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 151.

<sup>177</sup> COLLARES-BUZATO. *Op. cit.*, p. 161.

<sup>178</sup> *Ibid.* pp. 157-159.

<sup>179</sup> *Ibid.* pp. 158-161.

<sup>180</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 83-86.

<sup>181</sup> *Ibid.* p. 85.

<sup>182</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 81-83.

**Quadro 1.2 - Quadro comparativo sobre as junções celulares:**

	<b>Proteínas transmembranas</b>	<b>Proteínas do lado citoplasmático</b>	<b>Filamentos associados</b>	<b>Funções</b>
<b>Zônula de oclusão</b>	claudinas e ocludinas	ZO-1, ZO-2, ZO-3 e outras	actina	efeito selador, impede a passagem de substâncias maiores de 1,5nm, polaridade e compartimentalização
<b>Zônula de adesão</b>	caderinas	cateninas ( $\alpha$ -catenina, $\beta$ -catenina e $\gamma$ -catenina ou placoglobina), vinculina e $\alpha$ -actinina	actina	adesão entre as células, estabelecimento de outras junções, polaridade e reconhecimento celular
<b>Desmossomo</b>	caderinas: desmogleínas e desmocolinas	placoglobinas e desmoplaquinas	citoqueratina, desmina ou vimentina	adesão entre as células, estabilidade mecânica
<b>Junções comunicantes</b>	conexinas	---	---	passagem de substâncias até 1,5nm, comunicação entre as células, acoplamento elétrico e metabólico
<b>Hemidesmossomo</b>	integrinas e BPAG2 (BP180 ou colágeno do tipo XVII)	erbina, plectina e BPAG1(ou BP230)	citoqueratina e actina	adesão da célula à matriz extracelular (à laminina e ao colágeno do tipo IV da lâmina basal)
<b>Contato focal</b>	integrinas	vinculina, talina, paxilina, FAK e $\alpha$ -actinina	actina	interação da célula com a matriz extracelular para a migração (p. ex., fibronectina), diferenciação, proliferação e sobrevivência

O núcleo é delimitado pelo *envoltório nuclear* (ou *carioteca*), constituído por duas membranas separadas pelo espaço perinuclear (Figuras 1.17 e 1.19). Cada membrana mede cerca de 6nm, e o espaço entre elas, 10 a 30nm. Em vários pontos, as membranas fundem-se em poros delimitados por complexos proteicos, os *complexos de poro*. Eles medem 100 a 125nm de diâmetro e são constituídos por três conjuntos de anéis proteicos, filamentos citoplasmáticos, um transportador e uma cesta nuclear. Por eles, há o transporte de substâncias entre o núcleo e o citoplasma.<sup>183,184</sup>

A membrana externa do envoltório nuclear é contínua a do retículo endoplasmático e tem ribossomos associados. Essas organelas sintetizam proteínas transmembranas das membranas nucleares. A membrana interna é associada à cromatina e à lâmina nuclear, uma camada de 80 a 100nm constituída principalmente pelos filamentos intermediários laminas A, B e C, arranjados em uma

rede.<sup>185,186</sup> A lâmina nuclear está envolvida na organização nuclear, na regulação do ciclo celular, na diferenciação e na expressão de genes e na replicação e na transcrição do DNA. Serve de suporte para as membranas do envoltório nuclear e para a cromatina. As laminas separam-se durante a mitose, desintegrando o envoltório nuclear, e reúnem-se quando a mitose termina, refazendo-o.<sup>187</sup>

O *nucléolo* é uma área não circundada por membrana, geralmente esférica, com 1 a 3 $\mu$ m de diâmetro, onde ocorre a produção dos ribossomos. Nele o DNA ribossômico (DNAr) é transcrito em RNAr, e este é envolvido por proteínas para formar as subunidades ribossômicas (Figuras 1.17, 1.19 e 1.20).<sup>188</sup>

<sup>183</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 51-52.

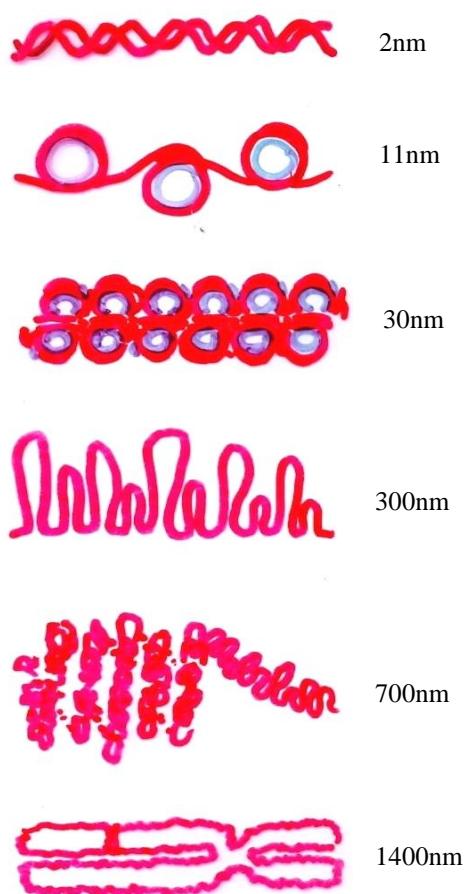
<sup>184</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Histologia básica*. *Op. cit.*, p. 50.

<sup>185</sup> AEBI, U.; COHN, J.; BUHLE, L.; GERACE, L. The nuclear lamina is a meshwork of intermediate-type filaments. *Nature*, v. 323, pp. 560-564, 1986.

<sup>186</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 51-52.

<sup>187</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 87, 89.

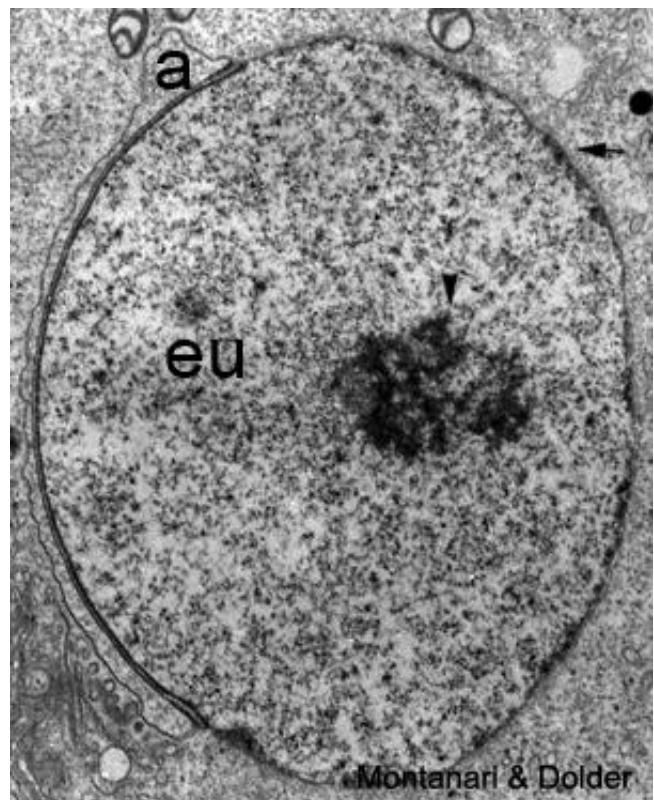
<sup>188</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 19.



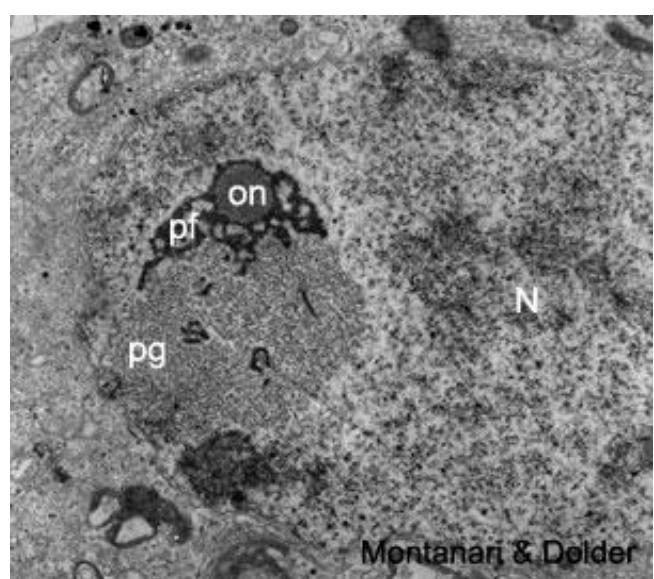
**Figura 1.18** - Ilustração da organização da cromatina e de seus estágios de compactação. Baseado em Alberts et al., 2002. p. 230.

Em HE, o nucléolo cora-se em rosa-azulado, devido à afinidade por corantes ácidos e básicos (Figura 1.17).<sup>189</sup>

Ao microscópio eletrônico, é possível distinguir, no nucléolo, três áreas: a *pars amorpha* (porção amorfa), clara, corresponde às alças de DNA das regiões organizadoras nucleares (NOR de *nucleolar organizer regions*), que codificam o RNAr; a *pars fibrosa* (porção fibrosa), com o DNAr sendo transcrito em RNAr, e a *pars granulosa* (porção granulosa), onde as moléculas de RNAr sofrem o processamento final e se associam às proteínas provenientes do citoplasma para constituir as subunidades ribossômicas (Figura 1.20).<sup>190,191</sup>



**Figura 1.19** - Eletromicrografia de espermátide redonda, mostrando o núcleo com eucromatina (eu) e nucléolo bem desenvolvido (►). É possível observar o envoltório nuclear com sua membrana dupla (→) apesar do acrosoma (a) recobrir parte do núcleo. 10.909x.



**Figura 1.20** - Neste núcleo (N), distinguem-se os componentes do nucléolo: organizador nucleolar (on), *pars fibrosa* (pf) e *pars granulosa* (pg). 10.208x.

<sup>189</sup> Ibid.

<sup>190</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 331.

<sup>191</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 19-20.

No humano, há cinco pares de cromossomos com NOR: cromossomos 13, 14, 15, 21 e 22. Embora sejam 10 NOR, devido à sua fusão, a maioria das células apresenta um único núcleo.<sup>192</sup>

Células inativas possuem núclos pouco definidos, mas células metabolicamente ativas, com intensa síntese proteica apresentam núclos grandes ou múltiplos.<sup>193</sup>

O ciclo celular consiste em duas etapas: a interfase e a mitose, entre as quais a célula se alterna de forma cíclica.<sup>194</sup>

A interfase é dividida em: G1, S e G2. Na fase G1, há o crescimento da célula com intensa síntese de RNA e de proteínas necessárias para a replicação do DNA. Na fase S, há a duplicação do DNA. Na fase G2, há a verificação se o DNA foi duplicado de forma correta e a síntese de RNA e de proteínas essenciais para a divisão celular.<sup>195</sup>

Em células que se dividem rapidamente, a fase G1 demora várias horas; a fase S, aproximadamente 7h e a fase G2, cerca de uma hora. Em células do epitélio do trato gastrointestinal, por exemplo, as fases G1 e S levam 10 a 20h cada, e a fase G2, 1 a 7h.<sup>196</sup>

Células diferenciadas que param de sofrer mitose de forma permanente (p. ex., neurônio) ou temporária (p. ex., linfócito) são consideradas na fase Go ("o" do inglês *outside*, fora do ciclo).<sup>197,198</sup>

A capacidade da célula em iniciar e avançar no ciclo celular é dirigida pelas ciclinas e pelas quinases dependentes de ciclina (CDKs). No início da fase G1, a ciclina D é sintetizada e liga-se à CDK4 e à CDK6. No fim da fase G1, a ciclina E é produzida e liga-se à CDK2. Esses três complexos permitem a progressão para a fase S. A ciclina A liga-se à CDK2 e à CDK1, e a célula sai da fase S e entra na fase G2, induzindo a formação da ciclina B. Essa ciclina liga-se à CDK1, possibilitando a saída da fase G2 e a entrada na fase M. Após executarem a sua função, as ciclinas entram na via ubiquitina-proteassoma para degradação.<sup>199</sup>

Há também pontos de verificação (*checkpoint*) para proteger contra uma transição prematura entre as fases. Eles verificam a realização correta de eventos, como o crescimento celular, a transcrição do DNA e a

segregação dos cromossomos, antes de permitir que a célula prossiga o ciclo celular.<sup>200</sup>

Na mitose (fase M), a célula divide-se em duas, e o material genético duplicado na interfase é repartido entre as células-filhas. A mitose pode ser subdividida em quatro fases: prófase, metáfase, anáfase e telófase.<sup>201</sup>

Na prófase, há a condensação da cromatina em cromossomos. Como ocorreu a duplicação do DNA na interfase, cada cromossomo possui duas cromátides (Figuras 1.21 e 1.22). As cromátides-irmãs estão unidas pelo centrômero, constituído por heterocromatina com sequências de DNA específicas. Aderido a cada uma das faces externas do centrômero, há o cinetócoro, complexo proteico de estrutura discoide, ao qual se fixam os microtúbulos do fuso mitótico. Com a condensação da cromatina, os núclos desaparecem. Finalmente há a desintegração do envoltório nuclear em consequência da fosforilação das laminas, o que rompe a lâmina nuclear.<sup>202, 203</sup>

Na metáfase, os cromossomos, ligados aos microtúbulos do fuso, migram para o equador da célula (Figuras 1.21 e 1.22).<sup>204</sup>

Na anáfase, há a separação das cromátides-irmãs pela degradação das coesinas e a sua migração para os polos da célula através do deslizamento ao longo dos microtúbulos promovido pelas dineínas (Figuras 1.21 e 1.23).<sup>205</sup>

Na telófase, há a descondensação dos cromossomos em cromatina, com reaparecimento do núclos. Com a desfosforilação das laminas, a carioteca é refeita. Há a divisão do citoplasma (citocinese) devido ao anel contrátil de filamentos de actina e moléculas de miosina II, originando duas células-filhas iguais à célula-mãe (Figura 1.21).<sup>206,207</sup>

As células germinativas são ainda capazes de se dividir por meiose (do grego *meiosis*, diminuição), derivando células-filhas haploides.<sup>208</sup> A meiose consiste de duas etapas de divisões, antecedidas somente por uma etapa de duplicação do DNA.<sup>209</sup>

Na primeira meiose, a prófase é bastante longa, dividida nos seguintes estágios: leptóteno, zigóteno,

<sup>192</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Biologia celular e molecular*. Op. cit., p. 159.

<sup>193</sup> LOWE & ANDERSON. Op. cit., pp. 19, 33.

<sup>194</sup> GENESER. Op. cit., p. 95.

<sup>195</sup> GARTNER & HIATT. Op. cit., p. 64.

<sup>196</sup> WEISS. Op. cit., p. 55.

<sup>197</sup> GARTNER & HIATT. Op. cit., p. 63.

<sup>198</sup> ROSS & PAWLINA. Op. cit., pp. 91-92.

<sup>199</sup> GARTNER & HIATT. Op. cit., p. 64.

<sup>200</sup> Ibid.

<sup>201</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Histologia básica*. Op. cit., pp. 56-59.

<sup>202</sup> HAM & CORMACK. Op. cit., pp. 41, 45, 97.

<sup>203</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Histologia básica*. Op. cit., p. 56.

<sup>204</sup> Ibid.

<sup>205</sup> ROSS & PAWLINA. Op. cit., p. 97.

<sup>206</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Histologia básica*. Op. cit., p. 56.

<sup>207</sup> ROSS & PAWLINA. Op. cit., pp. 89, 97.

<sup>208</sup> ALBERTS et al. Op. cit., p. 1130.

<sup>209</sup> ROSS & PAWLINA. Op. cit., pp. 97, 99.

paquíteno, diplóteno e diacinese. No leptóteno, os cromossomos são longos e finos, associados ao envoltório nuclear. No zigóteno, os cromossomos-homólogos pareiam-se através da formação do complexo sinaptonêmico, uma estrutura tripartite que liga os cromossomos um ao outro (Figura 1.21). No paquíteno, inicia a condensação do material genético e ocorre a troca de segmentos entre os cromossomos-homólogos (recombinação gênica ou *crossing-over*). No diplóteno, o complexo sinaptonêmico dissolve-se, e os cromossomos-homólogos tentam se separar, mas ficam unidos nos locais de *crossing-over* (quiasmas). Na diacinese, os cromossomos estão bastante espiralizados, há o desaparecimento dos quiasmas, do nucléolo e da carioteca e há a formação do fuso de microtúbulos.<sup>210,211</sup>

Na *metáfase*, há a disposição dos cromossomos-homólogos no equador da célula. Os cromossomos interagem com os microtúbulos através do cinetócoro, que geralmente está próximo ao centrômero. Na *anáfase*, os cromossomos-homólogos separam-se e migram para os polos opostos da célula. A segregação aleatória de um membro paterno ou materno de cada par contribui para a variabilidade genética. Na *telófase*, há a descondensação dos cromossomos, a reconstituição do envoltório nuclear e a citocinese. São formadas duas células-filhas, com metade do número de cromossomos da célula-mãe, mas cada cromossomo apresenta duas cromátides (Figura 1.21).<sup>212,213</sup>

A segunda meiose assemelha-se à mitose. A *prófase* é mais curta e mais simples do que a prófase da primeira meiose (ou até mesmo ausente). Nela ocorre a condensação da cromatina em cromossomos e o desaparecimento do nucléolo e da carioteca. Na *metáfase*, os cromossomos dispõem-se no equador da célula. Na *anáfase*, as cromátides-irmãs separam-se pela clivagem da coesina pela enzima separase e migram para os polos opostos da célula. Na *telófase*, há a descondensação dos cromossomos, a reorganização do envoltório nuclear e a citocinese das células em outras duas células-filhas, agora realmente haploides, tanto ao que se refere ao número de cromossomos como à quantidade de DNA (Figura 1.21).<sup>214,215</sup>

A meiose reduz a quantidade do material genético

<sup>210</sup> Ibid. pp. 98-99.

<sup>211</sup> WEISS. *Op. cit.*, pp. 70-71.

<sup>212</sup> RECCO-PIMENTEL, S. M.; AGUIAR JÚNIOR, O.; VEIGA-MENONCELLO, A. C. P. Meiose. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. *A Célula*. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. p. 542.

<sup>213</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 98-99.

<sup>214</sup> Ibid. p. 99.

<sup>215</sup> WEISS. *Op. cit.*, pp. 70-71.

dos gametas de diploide para haploide e, com a fusão deles na fertilização, a diploidia da espécie é restabelecida. Proporciona ainda a variabilidade genética através da troca de segmentos entre os cromossomos maternos e paternos no *crossing-over* e da segregação aleatória desses cromossomos nos gametas.<sup>216</sup>

Injúria severa provoca a morte da célula por *necrose*, onde ocorre seu intumescimento e sua ruptura, com liberação das enzimas lisossômicas, causando dano ao tecido e reação inflamatória. Condições fisiológicas normais ou estímulos patológicos brandos induzem a *apoptose*, onde há a diminuição no volume celular, perda da função mitocondrial e alterações nucleares. Estas são: picnose, em que há condensação da cromatina, retraiendo o núcleo em uma massa basófila até um corpo esférico, escuro (Figura 1.24); cariorrexis, onde a clivagem do DNA por endonucleases dependentes de Ca<sup>2+</sup> e Mg<sup>2+</sup> fragmenta o núcleo (Figura 1.25), e cariólise, em que a atividade aumentada da DNAase dissolve o DNA, levando ao desaparecimento do núcleo. Os corpos apoptóticos, com fragmentos do núcleo e do citoplasma, são fagocitados por macrófagos ou por células vizinhas, sem resposta inflamatória.<sup>217,218</sup>

### 6.3 – Lamela anulata (ou lamelas anulares)

São pilhas de membranas com complexos de poro. São comuns em células germinativas e em algumas células tumorais (Figura 1.26).<sup>219</sup>

### 6.4 – Retículo endoplasmático e ribossomos

O retículo endoplasmático foi observado pela primeira vez, em 1897, por Garnier, que o denominou ergastoplasma.<sup>220</sup>

O retículo endoplasmático é constituído por um sistema de membranas em forma de túbulos, vesículas e cisternas. Se os ribossomos estão associados, o retículo endoplasmático é designado *retículo endoplasmático rugoso* (RER) (Figura 1.27). Se não houver ribossomos, é dito *retículo endoplasmático liso* (REL) (Figura 1.28).<sup>221,222</sup>

<sup>216</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 97-98.

<sup>217</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 96-98.

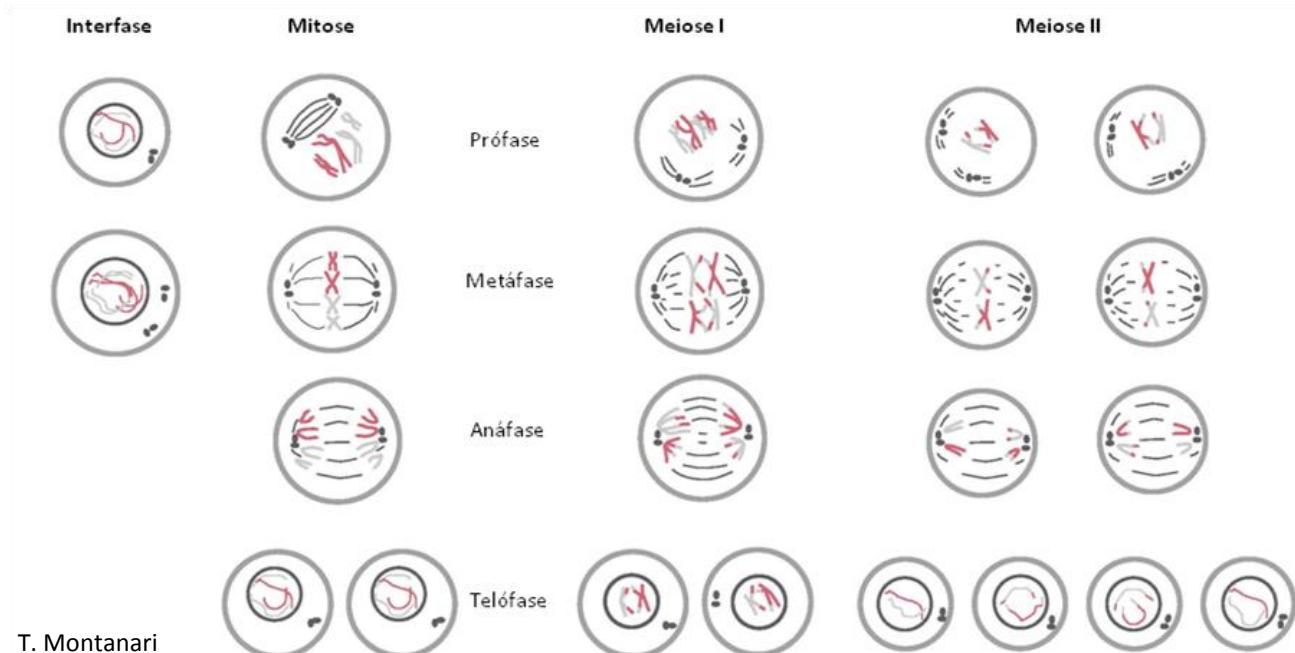
<sup>218</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 80, 99-102.

<sup>219</sup> WEISS. *Op. cit.*, p. 23.

<sup>220</sup> LAGO & CARVALHO. *Op. cit.*, p. 9.

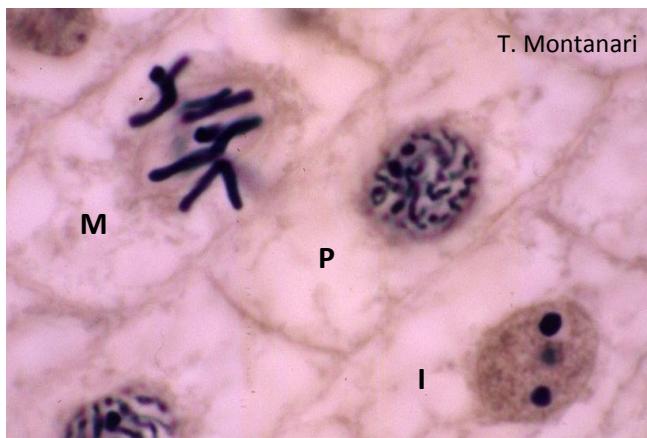
<sup>221</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 48-49, 53.

<sup>222</sup> WEISS. *Op. cit.*, p. 26.

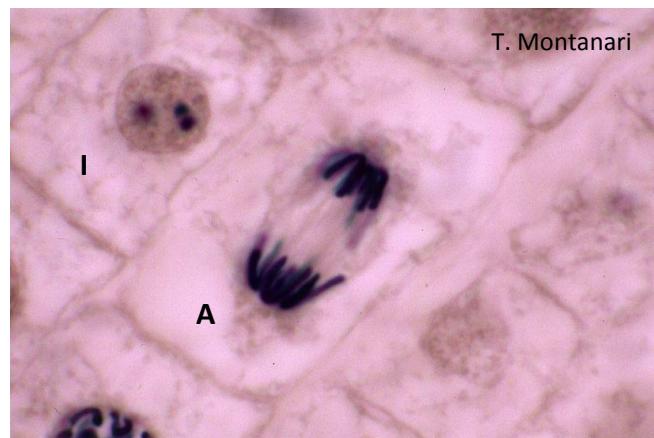


T. Montanari

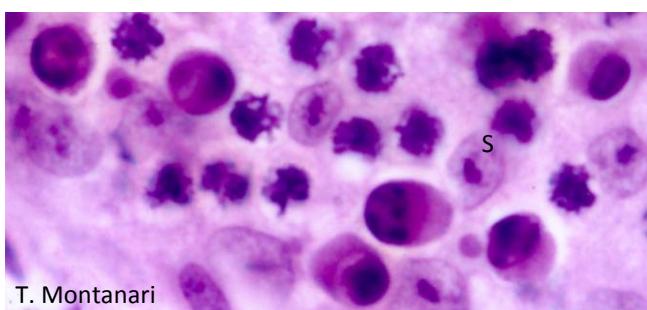
**Figura 1.21** - Esquema comparativo entre a mitose e a meiose. Adaptado de Browder, L. W.; Erickson, C. A.; Jeffery, W. R. *Developmental Biology*. Philadelphia: Saunders College, 1991. p. 25.



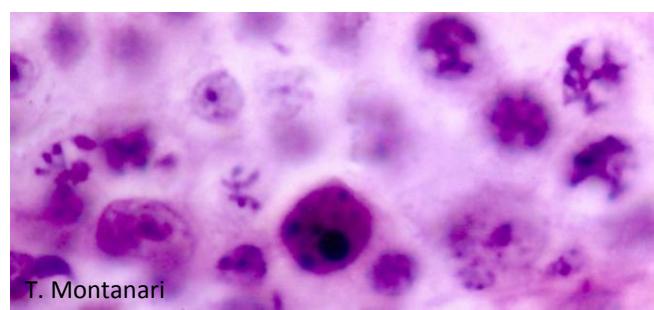
**Figura 1.22** - Fotomicrografia de células em interfase (I) e em mitose: prófase (P) e metáfase (M). Raiz de cebola. Hematoxilina férrea. Objetiva de 100x (1.373x).



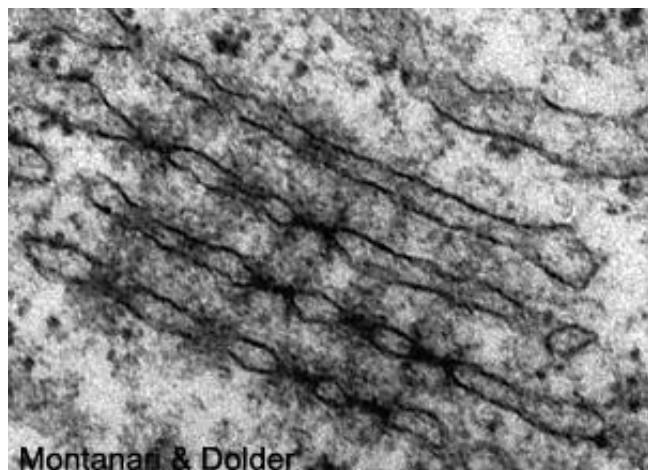
**Figura 1.23** - Além da célula em interfase (I), há uma célula em anáfase (A). Raiz de cebola. Hematoxilina férrea. Objetiva de 100x (1.373x).



**Figura 1.24** - Corte de testículo, com células germinativas em metáfase ou em apoptose. Nas células apoptóticas, notar a posição excêntrica do núcleo, a condensação do material genético junto à carioteca e o surgimento de vacúolos na célula. S - célula de Sertoli. HE. Objetiva de 100x.



**Figura 1.25** - Célula apoptótica com o material genético já fragmentado. HE. Objetiva de 100x.



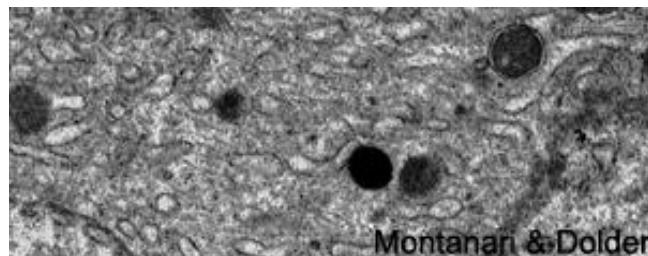
Montanari &amp; Dolder

**Figura 1.26** - Lamela anulata em célula germinativa de camundongo.



Montanari &amp; Dolder

**Figura 1.27** - Retículo endoplasmático rugoso. 22.000x.



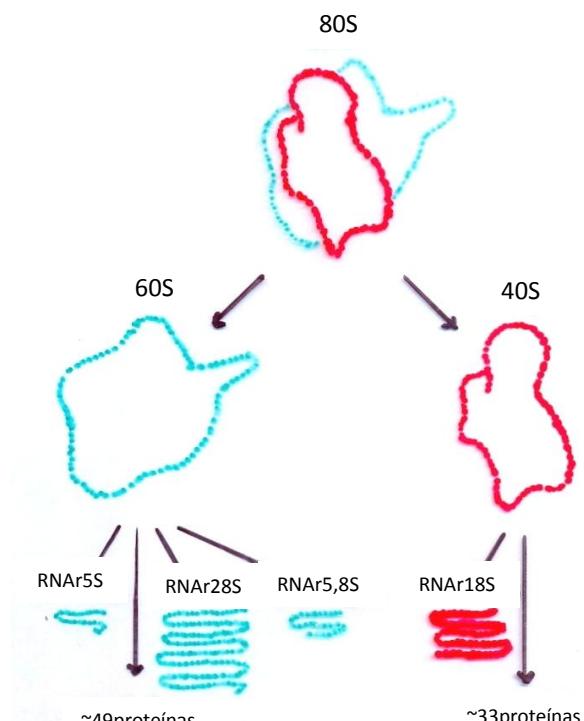
Montanari &amp; Dolder

**Figura 1.28** - Retículo endoplasmático liso. 13.000x.

Os ribossomos são pequenas partículas (12nm de largura e 25nm de comprimento), compostas de proteínas e RNAr. Cada ribossomo é composto por uma subunidade maior e uma subunidade menor, com valores de sedimentação de 60S e 40S, respectivamente (Figura 1.29).<sup>223</sup> Os ribossomos são responsáveis pela síntese de proteínas.<sup>224</sup>

Os ribossomos ficam livres no citoplasma quando sintetizam proteínas do citosol, do núcleo, das mitocôndrias e dos peroxissomos. Eles se associam a uma fita de RNAm, formando grupos em forma de círculos, espirais ou rosetas, denominados *polissomos* ou *poliribossomos*. Quando as proteínas são destinadas para as demais organelas, para o envoltório

nuclear, a membrana celular ou o exterior, os ribossomos estão associados ao retículo endoplasmático.<sup>225,226,227</sup>



**Figura 1.29** - Ilustração das subunidades ribossômicas dos eucariontes. Baseado em Alberts et al., 2002, p. 343.

As células sintetizadoras de proteínas possuem núcleo claro, por causa da cromatina frouxa; nucléolo bem desenvolvido para a produção de ribossomos, e citoplasma basófilo, devido aos grupos fosfato do RNAr (Figuras 1.17 e 1.30).<sup>228</sup>

O retículo endoplasmático liso contém enzimas para a síntese de lipídios, inclusive dos fosfolipídios da membrana celular e dos hormônios esteroides, o metabolismo do glicogênio e a detoxicação de certas drogas, inclusive álcool. Ele está ainda envolvido na formação e na reciclagem da membrana e, em algumas células, no sequestro de Ca<sup>2+</sup>.<sup>229,230</sup>

<sup>225</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 50.

<sup>226</sup> RECCO-PIMENTEL, S. M.; PIMENTEL, E. R.; AUGUSTO, T. M. Ribossomos e síntese proteica. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A Célula. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. p. 317.

<sup>227</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 49-52.

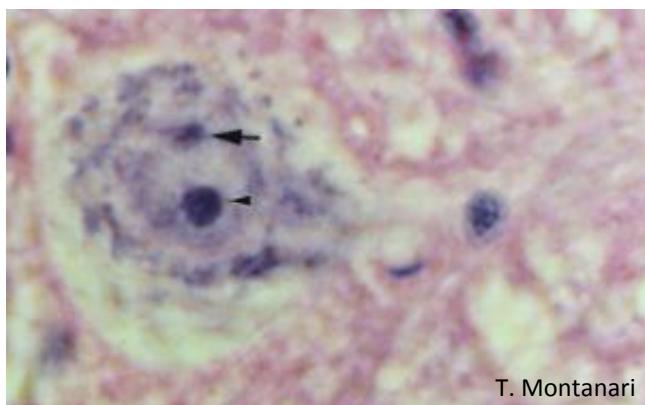
<sup>228</sup> *Ibid.* pp. 52, 81, 84.

<sup>229</sup> *Ibid.* p. 53.

<sup>230</sup> WEISS. *Op. cit.*, p. 26.

<sup>223</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 23.

<sup>224</sup> WEISS. *Op. cit.*, p. 26.



T. Montanari

**Figura 1.30** - O neurônio da medula espinal exibe características de célula sintetizadora de proteínas: núcleo claro, devido à cromatina frouxa, nucléolo proeminente (►) e grânulos basófilos (substância de Nissl) no citoplasma, referentes ao retículo endoplasmático rugoso e aos ribossomos. Cromatina sexual (→). HE. Objetiva de 100x (1.045x).

A abundância nessa organela membranosa confere eosinofilia ao citoplasma das células sintetizadoras de hormônios esteroides, como as células da adrenal (Figura 1.31).<sup>231</sup>



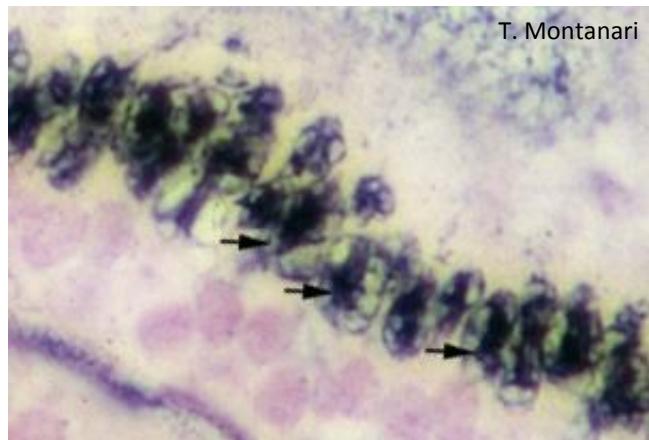
**Figura 1.31** - Células da adrenal, cujo citoplasma eosinófilo se deve à riqueza em retículo endoplasmático liso para a síntese de hormônios esteroides. A vacuolização é resultado da perda das gotículas lipídicas no processamento histológico. HE. Objetiva de 40x (550x).

## 6.5 – Complexo de Golgi

Em 1898, o neuro-histologista italiano Camillo Golgi descobriu essa organela. Ele havia fixado alguns fragmentos de cérebro em uma solução de bicromato e depois impregnado com um sal de prata. Ao examinar os neurônios ao microscópio, observou um material escuro, arranjado em rede, o qual denominou *apparato*

*reticulare interno.*<sup>232,233</sup>

O complexo de Golgi não se cora nos cortes histológicos corados com HE, mas apresenta a capacidade de reduzir os sais de metais, como, por exemplo, os sais de ósmio e de prata (Figura 1.32).<sup>234,235,236</sup>



T. Montanari

**Figura 1.32** - Células do epidídimos, cujo complexo de Golgi (→) é bem desenvolvido para a síntese de glicoproteínas. Impregnação pela prata com núcleo contracorado pelo Feulgen. Objetiva de 100x (1.373x).

A microscopia eletrônica mostra que o Golgi é constituído por um conjunto de três a 10 cisternas achatadas e empilhadas e vesículas. A cisterna mais próxima ao núcleo e ao retículo endoplasmático, situada no lado convexo da organela, é designada face cis (do latim *cis*, deste lado), enquanto a que se localiza na região oposta, voltada para o exterior, no lado côncavo, é a face trans (do latim *trans*, do outro lado). Antes da face cis do Golgi, há a rede cis do Golgi, formada por sáculos e túbulos interconectados que recebem vesículas do retículo endoplasmático e, após a face trans, há a rede trans do Golgi, de onde saem as vesículas de secreção (Figura 1.33).<sup>237</sup>

As proteínas sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso vão para o complexo de Golgi, onde são acrescentados resíduos de açúcares, um processo denominado glicosilação. Elas podem ser ainda sulfatadas, fosforiladas ou sofrerem processamento proteolítico, que as convertem em proteínas ativas. Lipídios também são glicosilados e sulfatados nessa organela. O Golgi realiza o

<sup>232</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 120.

<sup>233</sup> OVALLE & NAIRNEY. *Op. cit.*, p. 17.

<sup>234</sup> BEÇAK & PAULETE. *Op. cit.*, pp. 48-50.

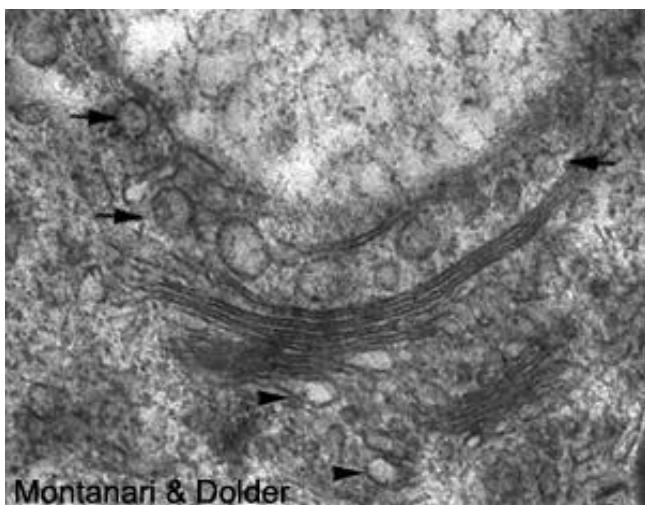
<sup>235</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 56.

<sup>236</sup> WEISS. *Op. cit.*, p. 27.

<sup>237</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 56-57.

<sup>231</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 53.

empacotamento e a distribuição das macromoléculas para a secreção, para a membrana plasmática ou para outras organelas.<sup>238</sup>



**Figura 1.33** - As cisternas do Golgi organizam-se em cis, média e trans. Antes da face cis, há a rede cis do Golgi, que recebe vesículas do retículo endoplasmático (►) e, após a face trans, há a rede trans do Golgi, de onde saem as vesículas de secreção (➡). 33.333x.

## 6.6 – Mitocôndrias

Altmann, no final do século XIX, observou as mitocôndrias em uma grande variedade de células, corando-as seletivamente com fucsina ácida (Figura 1.34). Ele as denominou bioblastos, sugerindo que consistiam em formas elementares de vida que se encontravam presentes em todos os tipos celulares e que, como as bactérias, eram capazes de uma existência independente.<sup>239</sup>

As mitocôndrias evoluíram a partir de procariontes aeróbicos, as bactérias *Eubacterium*, que foram engolfadas por células eucarióticas primitivas.<sup>240</sup>

Essas organelas estão presentes em praticamente todas as células eucarióticas. Não são encontradas nas hemácia e nas células terminais do epitélio da pele. A forma e o tamanho delas variam, podendo ser esféricas, alongadas ou pleomórficas, com 0,5 a 1 $\mu\text{m}$  de diâmetro e 1 a 10 $\mu\text{m}$  de comprimento (Figuras 1.34 a 1.36). Além da morfologia, a quantidade e a localização das mitocôndrias estão relacionadas à

necessidade energética das células, sendo que são abundantes naquelas que demandam energia e são concentradas em regiões na célula onde a energia é requerida (Figuras 1.34 e 1.35). Isso porque produzem ATP através da oxidação de carboidratos, lipídios e aminoácidos.<sup>241,242,243,244</sup>



**Figura 1.34** - Mitocôndrias coradas em um túbulo renal. Altmann. Objetiva de 100x (1.373x).



**Figura 1.35** - As mitocôndrias (bastões azulados) são abundantes no túbulo distal do rim, onde ocorre transporte ativo de íons. Corte semifino corado com azul de toluidina. Objetiva de 100x (1.922x).

<sup>238</sup> BERTACHINI-LOMBELLO, C.; LOURENÇO, L. B.; CARVALHO, H. F. Complexo de Golgi. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A Célula. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. pp. 340-350.

<sup>239</sup> HAM & CORMACK. Op. cit., p. 109.

<sup>240</sup> ROSS & PAWLINA. Op. cit., p. 57.

<sup>241</sup> ALBERTS et al. Op. cit., p. 769.

<sup>242</sup> OVALLE & NAHIRNEY. Op. cit., pp. 12-13.

<sup>243</sup> PIMENTEL, E. R. Mitocôndria. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A Célula. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. pp. 369-372.

<sup>244</sup> ROSS & PAWLINA. Op. cit., pp. 56-59.

As mitocôndrias ainda regulam a concentração de certos íons no citoplasma, um papel que compartilham com o retículo endoplasmático liso.<sup>245</sup>

A mitocôndria apresenta duas membranas, sendo que a membrana interna invagina-se nas cristas. O compartimento entre as duas membranas é o espaço intermembranoso (8 a 10nm de espessura). Limitada pela membrana interna, há a matriz mitocondrial (Figura 1.36).<sup>246</sup>



**Figura 1.36 - Mitocôndrias.** 44.000x.

A membrana mitocondrial externa possui proteínas transmembranas, as porinas, que permitem a passagem de moléculas hidrossolúveis de até 10kD, o que faz com que o espaço intermembranoso tenha um conteúdo semelhante ao citosol.<sup>247</sup> Ela contém enzimas, como a fosfolipase A2, a monoaminoxidase e a acetilcoenzima A sintase.<sup>248</sup>

A membrana mitocondrial interna é praticamente impermeável a íons, elétrons e prótons, devido à riqueza em cardiolipina, um fosfolipídio que exibe quatro cadeias de ácidos graxos.<sup>249</sup> No entanto, há canais iônicos e permeases que permitem a passagem seletiva de íons e moléculas do espaço intermembranoso para a matriz mitocondrial e em sentido inverso.<sup>250</sup>

Nessa membrana, encontram-se as cadeias respiratórias, constituídas por três complexos enzimáticos: o complexo da NADH-desidrogenase, o complexo do citocromo b-c1 e o complexo da citocromo oxidase. Esses complexos formam uma cadeia transportadora de elétrons e funcionam como bombas de H<sup>+</sup>, transportando-os da matriz mitocondrial para o espaço intermembranoso. Assim, é estabelecido um gradiente eletroquímico que fornece energia para

<sup>245</sup> Ibid. pp. 57-58.

<sup>246</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 12.

<sup>247</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 40.

<sup>248</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 57.

<sup>249</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 40.

<sup>250</sup> DE ROBERTIS. *Op. cit.*, p. 163.

produzir ATP através da ATP-sintetase também localizada na membrana mitocondrial interna.<sup>251</sup>

A matriz mitocondrial contém o DNA mitocondrial, ribossomos, RNAt, grânulos que armazenam Ca<sup>2+</sup> e outros cátions, enzimas que participam da β-oxidação dos ácidos graxos e enzimas do ciclo do ácido cítrico (ou ciclo de Krebs).<sup>252</sup>

A glicose e os aminoácidos são degradados no citoplasma a piruvato, o qual entra na mitocôndria e é convertido em acetil-coenzima A (acetil-CoA). A oxidação de ácidos graxos em acetil-CoA ocorre na matriz mitocondrial.<sup>253</sup> A acetil-CoA combina-se com o ácido oxaloacético para formar ácido cítrico, dando início ao ciclo do ácido cítrico. Nesse ciclo, CO<sub>2</sub> é produzido pelas reações de descarboxilação e quatro pares de H<sup>+</sup> são removidos por reações catalisadas por desidrogenases. Os íons H<sup>+</sup> reagem com oxigênio para formar H<sub>2</sub>O.<sup>254</sup> Para cada molécula de piruvato, são geradas 12,5 moléculas de ATP (uma molécula de glicose produz duas moléculas de piruvato).<sup>255</sup>

Em condições aeróbicas, glicólise extramitocondrial, ciclo do ácido cítrico e fosforilação oxidativa originam 30 ou 32 moléculas de ATP por molécula de glicose. Na glicólise, que é anaeróbica, o rendimento líquido é somente duas moléculas de ATP por cada glicose.<sup>256,257</sup>

Por causa da grande quantidade de membranas, as mitocôndrias contribuem para a acidofilia do citoplasma. Devido ao conteúdo fosfolipídico das membranas, essas organelas podem ser coradas em magenta com fucsina ácida (Figura 1.34) ou em violeta-preto pelo método de Regaud. Podem ainda ser identificadas pela presença da citocromo-oxidase através de reações histoquímicas ou pela coloração supravital com verde Janus. A citocromo-oxidase oxida esse corante, e as mitocôndrias coram-se em azul ou verde, enquanto o resto do citoplasma permanece incolor.<sup>258,259,260</sup>

As mitocôndrias são geradas daquelas pré-existentes por fissão. O tempo médio de vida é de aproximadamente 10 dias.<sup>261</sup>

## 6.7 – Lisossomos

<sup>251</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 40.

<sup>252</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 57-58.

<sup>253</sup> PIMENTEL. *Op. cit.*, pp. 372, 374, 382.

<sup>254</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Histologia básica*. *Op. cit.*, p. 30.

<sup>255</sup> PIMENTEL. *Op. cit.*, p. 380.

<sup>256</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 94, 769, 771, 777-778.

<sup>257</sup> PIMENTEL. *Op. cit.*, pp. 380-382.

<sup>258</sup> BEÇAK & PAULETE. *Op. cit.*, pp. 47, 224.

<sup>259</sup> ROSS & PAWLINA. pp. 56-57.

<sup>260</sup> WEISS. *Op. cit.*, p. 37.

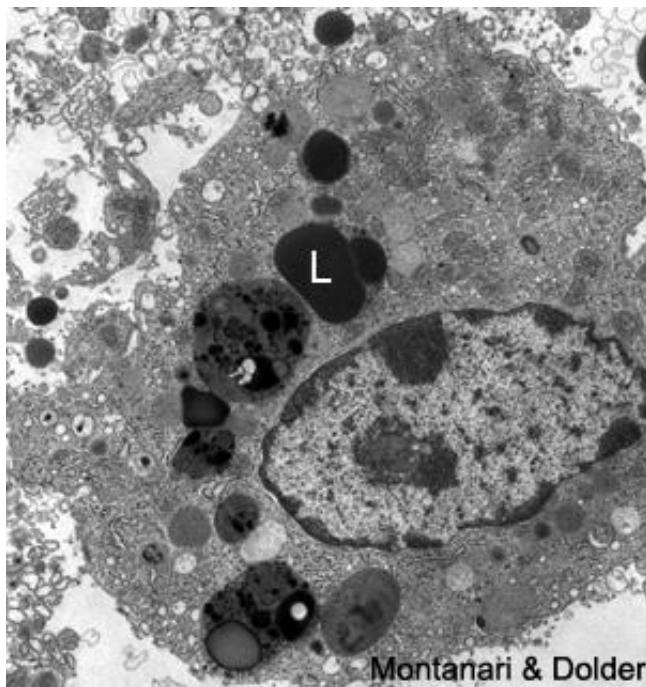
<sup>261</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 41.

O cientista belga Christian Duve postulou, em 1955, a existência dos lisossomos a partir de dados bioquímicos. Ele e seus colaboradores encontraram enzimas hidrolíticas, como a fosfatase ácida, em frações de células hepáticas de ratos, obtidas por centrifugação diferencial.<sup>262,263</sup>

São pequenas organelas membranosas (0,2 a 0,5 $\mu\text{m}$ ) com enzimas hidrolíticas, como, por exemplo, fosfatases, proteases, nucleases, glicosidases, lipases, fosfolipases e sulfatas. Essas enzimas são ativas em pH ácido, e esse pH é mantido por H<sup>+</sup> ATPases que bombeiam H<sup>+</sup> para a organela.<sup>264</sup>

Os lisossomos coram-se por técnicas citoquímicas para a fosfatase ácida.<sup>265</sup>

O material a ser digerido pode ser internalizado pela endocitose no caso de macromoléculas ou pela fagocitose se são partículas grandes ou micro-organismos. Organelas velhas ou em desuso também são digeridas pelos lisossomos, e esse processo é denominado autofagia (Figura 1.37).<sup>266</sup>



**Figura 1.37** - Eletromicrografia de macrófago rico em lisossomos (L). 6.286x.

<sup>262</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 129.

<sup>263</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 20.

<sup>264</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 739-740.

<sup>265</sup> *Ibid.* p. 740.

<sup>266</sup> *Ibid.* pp. 742-743.

Enzimas lisossômicas podem ser liberadas pelas células para realizar digestão extracelular, como é o caso dos osteoclastos na remodelação do osso.<sup>267</sup>

## 6.8 – Peroxisomos

Christian Duve nomeou os peroxissomos em 1965. Pelo trabalho pioneiro na estrutura e função de organelas, com os seus estudos em lisossomos e peroxissomos, ele ganhou o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1974.<sup>268,269</sup>

Os peroxissomos são encontrados em quase todos os tipos celulares, mas são mais comuns nas células do fígado e do rim. São organelas membranosas esféricas ou ovoides, medindo 0,1 a 0,5 $\mu\text{m}$ , com uma matriz granular fina e, em muitas espécies, com um depósito cristalino.<sup>270</sup>

Possuem enzimas da β-oxidação dos ácidos graxos de cadeias longas e muito longas, como a acilcoenzima oxidase, que encurtam as cadeias até o tamanho médio para serem oxidadas nas mitocôndrias. Há também enzimas que oxidam aminoácidos, como a D-aminoácido-oxidase, e que participam da síntese do colesterol e dos ácidos biliares.<sup>271</sup>

Em alguns mamíferos e répteis, a degradação do ácido úrico, resultante do catabolismo das purinas, é catalisada pela urato oxidase, que o converte em alantoína, a qual é excretada. Essa enzima não é encontrada nos primatas, em aves e em alguns répteis, e o ácido úrico é excretado. Enquanto, em aves e répteis, o ácido úrico é o principal excreta, nos primatas, é a ureia, produzida nas mitocôndrias e no citosol.<sup>272</sup>

A urato oxidase geralmente aparece como um cristaloide, denominado nucleoide. Tendo em vista a ausência dessa enzima no ser humano, os peroxissomos de células humanas não apresentam essa estrutura.<sup>273</sup>

Quando da oxidação dos substratos orgânicos nos peroxissomos, há a retirada de átomos de hidrogênio,

<sup>267</sup> AZEREDO-OLIVEIRA, M. T. V.; CARVALHO, H. F. Sistema endossômico-lisossômico. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A *Célula*. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. p. 359.

<sup>268</sup> LOURENÇO, L. B.; FELISBINO, S. L.; CARVALHO, H. F. Peroxisomos. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A *Célula*. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. p. 387.

<sup>269</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 20.

<sup>270</sup> *Ibid.*

<sup>271</sup> LOURENÇO et al. *Op. cit.*, pp. 389-391.

<sup>272</sup> *Ibid.* p. 391.

<sup>273</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 59.

que são combinados com o O<sub>2</sub>, produzindo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peróxido de hidrogênio). Essa substância oxidante é prejudicial à célula e é logo degradada pela enzima catalase em água e oxigênio (2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> → 2H<sub>2</sub>O + O<sub>2</sub>). A catalase pode também utilizar o oxigênio do peróxido de hidrogênio (transformando-o em água) para oxidar diversas substâncias, como o álcool e medicamentos, contribuindo para a detoxicação.<sup>274</sup>

Os peroxissomos podem ser identificados por técnicas citoquímicas para a catalase.<sup>275</sup>

Como as mitocôndrias, os peroxissomos formam-se pela fissão das organelas pré-existentes, com a importação das proteínas do citoplasma e de fosfolipídios da membrana do retículo endoplasmático.<sup>276</sup>

## 6.9 – Proteassomos

São complexos de proteases presentes no citoplasma ou no núcleo que digerem as proteínas marcadas com ubiquitina.<sup>277</sup> Assim, são removidas as enzimas após sua ação, proteínas defeituosas e proteínas codificadas por vírus, que seriam usadas para produzir novos vírus.<sup>278</sup>

O proteassomo tem a forma de barril, sendo constituído por quatro anéis sobrepostos. Nas extremidades, há uma partícula reguladora com ATPase, capaz de reconhecer as proteínas ligadas à ubiquitina. Esta é uma proteína pequena altamente conservada na evolução, ou seja, sua estrutura é praticamente a mesma desde as bactérias até o ser humano; ela se liga a um resíduo de lisina da proteína a ser degradada, e outras moléculas de ubiquitina se prendem à primeira. Esse complexo proteico é reconhecido pela partícula reguladora. A proteína a ser removida é desenrolada pela ATPase, com gasto de energia, e introduzida no proteassomo, onde é degradada em peptídeos de oito aminoácidos, os quais são digeridos por enzimas do citoplasma ou têm outros destinos, como participar da resposta imune. As moléculas de ubiquitina são liberadas pelas partículas reguladoras para serem usadas novamente.<sup>279</sup>

## 7 – QUESTIONÁRIO

- 1) Qual é o conceito de célula?
- 2) Qual é o critério usado para classificar as células em procariontes e eucariontes?
- 3) Quais são os componentes do microscópio de luz e para que servem?
- 4) Qual é o limite de resolução do microscópio de luz? E do microscópio eletrônico de transmissão?
- 5) Como se realiza a iluminação de Köhler?
- 6) Quais são as etapas para a obtenção dos cortes histológicos?
- 7) Usando a técnica de coloração hematoxilina e eosina como exemplo, explique o que são basofilia e acidofilia?
- 8) O que é metacromasia?
- 9) Qual é a técnica de coloração para glicídios e glicoproteínas?
- 10) Quais são os fatores que contribuem para determinar a morfologia celular?
- 11) Dê exemplos de formas de células e relate com a atividade funcional.
- 12) Qual é a constituição da membrana celular?
- 13) O que são proteínas integrais e periféricas?
- 14) O que é o glicocálix? Quais são suas funções?
- 15) Relacionando com os seus constituintes, qual é a importância da membrana celular?
- 16) Quais são as moléculas que atravessam mais fácil e rapidamente a membrana?
- 17) Quais são os tipos de transporte pela membrana?
- 18) Como é denominado o transporte envolvido com a entrada de material na célula? E aquele envolvido com a saída?
- 19) Compare pinocitose e fagocitose.
- 20) Quais são os componentes do citoesqueleto e como atuam?
- 21) Descreva as junções celulares segundo a sua constituição e função.
- 22) O nucléolo é uma organela membranosa? Do que ele é constituído?
- 23) Compare a mitose e a meiose, resumindo os acontecimentos de cada fase.
- 24) Quais são as etapas de modificações nucleares na apoptose?
- 25) Descreva as organelas segundo a sua morfologia, função e exemplo de célula onde são predominantes.

<sup>274</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Histologia básica*. Op. cit., p. 39.

<sup>275</sup> LOURENÇO et al. Op. cit., p. 387.

<sup>276</sup> ALBERTS et al. Op. cit., pp. 686-687, 708-709.

<sup>277</sup> ROSS & PAWLINA. Op. cit., p. 47.

<sup>278</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Histologia básica*. Op. cit., p. 39.

<sup>279</sup> Ibid.

### 1 – INTRODUÇÃO

As células, que são as menores unidades estruturais e funcionais dos seres vivos, agrupam-se em tecidos, e estes, por sua vez, em órgãos. Segundo as características morfológicas e as propriedades funcionais, há quatro tipos básicos de tecidos: o tecido epitelial, o tecido conjuntivo, o tecido muscular e o tecido nervoso.<sup>1</sup> Neste capítulo, o tecido epitelial será abordado.

O termo tecido epitelial foi introduzido pelo anatomista holandês Ruysch no século XVIII.<sup>2</sup>

### 2 – CARACTERÍSTICAS

O epitélio caracteriza-se pela justaposição das células e pela pouca matriz extracelular (Figura 2.1).<sup>3</sup>



**Figura 2.1** - Tecido epitelial. Imagem obtida ao microscópio de luz de células pavimentosas (►) de um vaso sanguíneo e de células cúbicas (►) de um túbulo renal. HE. Objetiva de 100x (1.373x).

### 3 – FUNÇÕES

<sup>1</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia*: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 24, 104.

<sup>2</sup> HAY, E. D. Epitélio. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 93.

<sup>3</sup> OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 30.

A denominação epitélio (do grego *epi* – sobre; *theleo* – papila) refere-se à localização desse tecido sobre o tecido conjuntivo, que comumente forma projeções chamadas papilas.<sup>4</sup>

O revestimento é uma das funções do epitélio. Ele cobre a superfície do corpo, protegendo-o. Reveste os tratos digestório, respiratório e urogenital, as cavidades corporais e os vasos sanguíneos e linfáticos. O epitélio realiza ainda absorção, como nos intestinos, excreção, como nos túbulos renais, e secreção, como nas glândulas.<sup>5</sup> Tipos especiais de epitélios desempenham função sensorial, como o dos órgãos sensoriais, e função germinativa, como o epitélio dos testículos.<sup>6</sup>

### 4 – COMPONENTES

O tecido epitelial é composto pelas células epiteliais e pela matriz extracelular, que consiste na lâmina basal.

As células epiteliais são justapostas, poliedrinas (várias faces), com muito citoplasma, citoesqueleto desenvolvido e polaridade.<sup>7,8</sup>

Elas são justapostas devido à presença de junções celulares e de pouca matriz extracelular.<sup>9</sup> A abundância de citoplasma está relacionada com a intensa atividade bioquímica. Essas células realizam vários processos metabólicos como síntese e secreção.<sup>10</sup> O citoesqueleto contém filamentos de actina, filamentos intermediários de vimentina e de citoqueratina e microtúbulos.<sup>11</sup>

A citoqueratina está presente somente nas células epiteliais. A identificação de citoqueratina e inclusive do

<sup>4</sup> GENESER, F. *Histologia*: com bases moleculares. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana/ Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 125.

<sup>5</sup> *Ibid.*

<sup>6</sup> HAY. *Op. cit.*, p. 93.

<sup>7</sup> HADLER, W. A.; SILVEIRA, S. R. *Histofisiologia dos epitélios*: correlação entre a morfologia e a função dos epitélios. Campinas: Ed. UNICAMP, 1993. pp. 9-11.

<sup>8</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*: texto e atlas. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 66.

<sup>9</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 30.

<sup>10</sup> HADLER & SILVEIRA. *Op. cit.*, p. 10.

<sup>11</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 60, 62-68, 72.

seu tipo por métodos imunocitoquímicos na biopsia de tumores malignos permite o diagnóstico da sua origem epitelial.<sup>12</sup>

A polaridade da célula resulta da diferença na composição química da membrana plasmática e na posição das organelas. A diferença na composição química da membrana plasmática é determinada pela inserção de certas glicoproteínas em regiões específicas da membrana plasmática e por juncções que isolam a superfície apical da basolateral, restringindo o movimento das glicoproteínas na membrana.<sup>13</sup>

A região da célula voltada para a superfície livre é o polo apical, enquanto o lado oposto é o polo basal. O polo apical apresenta canais iônicos, proteínas transportadoras, incluindo H<sup>+</sup> ATPases, e enzimas hidrolíticas. O polo basal contém canais iônicos, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPases e receptores para hormônios e neurotransmissores.<sup>14</sup>

A lâmina basal é uma camada de glicoproteínas (laminina, colágeno do tipo IV e entactina) e proteoglicanas secretadas pelas células epiteliais, que, como o nome diz, se situa na base do tecido. Ela tem 40 a 120nm de espessura e é visível somente ao microscópio eletrônico (Figura 2.2).<sup>15</sup>



**Figura 2.2** - Eletromicrografia de parte de um capilar, onde é indicada a lâmina basal (LB) da célula endotelial. 22.000x.

A laminina tem uma forma de cruz, polimerizando-se nas suas extremidades, na presença de Ca<sup>2+</sup>.<sup>16</sup> Possui sítios de ligação para receptores na célula, que são as integrinas e os distroglicanos, e para os demais

componentes da lâmina basal.<sup>17</sup>

O colágeno é uma glicoproteína em tripla hélice, ou seja, com três cadeias polipeptídicas enroladas umas nas outras. As moléculas de colágeno do tipo IV agregam-se em uma rede.<sup>18</sup>

A entactina e as proteoglicanas, por se ligarem tanto à laminina como ao colágeno do tipo IV, contribuem para a conexão dessas macromoléculas. As cargas negativas dos glicosaminoglicanos atraem cátions, como o Na<sup>+</sup>, que retêm água na lâmina basal, formando um gel.<sup>19</sup>

Geralmente associada à porção inferior da lâmina basal, há uma camada de fibras reticulares (colágeno do tipo III), a lâmina reticular, que é secretada pelo tecido conjuntivo subjacente. A lâmina basal e a lâmina reticular compõem a membrana basal.<sup>20</sup>

A membrana basal é visível ao microscópio de luz (Figura 2.1), principalmente quando são usadas técnicas com afinidade aos glicídios, como a reação do ácido periódico-reativo de Schiff (PAS de *periodic acid-Schiff*) ou a impregnação com prata.<sup>21</sup>

As lâminas basal e reticular mantêm-se unidas pela fibronectina, uma glicoproteína de adesão; pelas fibrilas de ancoragem, de colágeno do tipo VII, e pelas microfibrilas, formadas pela glicoproteína fibrilina. Essas substâncias também são secretadas pelas células do conjuntivo. A membrana basal está ligada à matriz extracelular do tecido conjuntivo pelas fibrilas de ancoragem.<sup>22</sup>

A lâmina basal permite a adesão entre o epitélio e o tecido conjuntivo e é uma barreira de filtração seletiva para as substâncias que se movimentam entre esses dois tecidos. Ela influencia a diferenciação e a proliferação das células epiteliais. Quando as células perdem o contato com a lâmina basal, elas morrem: sofrem apoptose. A lâmina basal serve ainda de apoio para a migração durante o desenvolvimento embrionário e a regeneração.<sup>23,24</sup>

No diabetes, há um espessamento da lâmina basal dos pequenos vasos sanguíneos provocado pelo aumento na produção de colágeno do tipo IV e de laminina.

<sup>12</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby, 2015. p. 53.

<sup>13</sup> HADLER & SILVEIRA. *Op. cit.*, p. 11.

<sup>14</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 96.

<sup>15</sup> ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Molecular Biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002. pp. 1106-1107.

<sup>16</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 145-147.

<sup>17</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 1107-1108.

<sup>18</sup> *Ibid.* pp. 1096-1097.

<sup>19</sup> *Ibid.* pp. 1092, 1094, 1107.

<sup>20</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 146.

<sup>21</sup> *Ibid.*

<sup>22</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 84-85.

<sup>23</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 1106, 1109.

<sup>24</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 61.

Apesar disso, esses capilares são mais permeáveis às proteínas plasmáticas que os capilares normais, devido à diminuição na síntese de proteoglicanas.<sup>25,26</sup>

As células adiposas, as células de Schwann (células do sistema nervoso periférico) e as células musculares também apresentam lâmina basal. Como essas células não possuem uma superfície basal, alguns autores denominam a lâmina basal de lâmina externa.<sup>27</sup>

## 5 – ESPECIALIZAÇÕES DA SUPERFÍCIE DAS CÉLULAS EPITELIAIS

As superfícies apical ou basolateral de muitas células epiteliais são modificadas para o melhor desempenho da sua função.

### 5.1 – Microvilos (ou microvilosidades)

Os microvilos (do latim *villus*, tufo de pelos) são evaginações da superfície apical da célula que aumentam a superfície de absorção. Eles medem 50 a 100nm de diâmetro e 1 a 3 $\mu$ m de comprimento. Pequenos microvilos são encontrados na superfície da maioria das células, mas são mais desenvolvidos nas células absorptivas, como as dos túbulos renais e as do intestino delgado (Figura 2.3), onde são digitiformes e possuem filamentos de actina que lhe dão sustentação (Figura 2.4).<sup>28,29,30</sup>



**Figura 2.3** - Fotomicrografia de células colunares e de células caliciformes (►) no intestino. M - microvilos. HE. Objetiva de 100x (1.373x).

<sup>25</sup> HADLER & SILVEIRA. *Op. cit.*, p. 66.

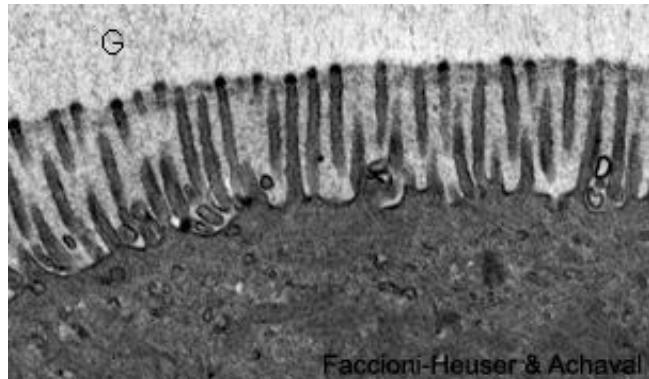
<sup>26</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 295.

<sup>27</sup> *Ibid.* pp. 60-61, 68, 71, 79-80, 99.

<sup>28</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. pp. 106, 147, 179.

<sup>29</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 43-44.

<sup>30</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 115-118.



Faccioni-Heuser & Achaval

**Figura 2.4** - Microvilos observados ao microscópio eletrônico de transmissão. G - glicocálix. 13.500x. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

Os filamentos de actina estão conectados entre si pelas proteínas fimbrina, vilina, fascina e espina e à membrana plasmática pela miosina I e pela calmodulina. Ao entrarem no citoplasma, são estabilizados pela malha de filamentos de actina e espectrina da trama terminal e por filamentos intermediários de citoqueratina.<sup>31,32</sup>

### 5.2 – Estereocílios

Sua denominação está relacionada ao fato de serem imóveis (do grego *stereo*, fixos). São microvilos longos, com 100 a 150nm de diâmetro e até 120 $\mu$ m de comprimento. Assim como os microvilos, possuem filamentos de actina no interior, mas podem ser ramificados. Aumentam a superfície de absorção, como aqueles do trato reprodutor masculino, a exemplo do epidídimo (Figura 2.5), ou são mecanorreceptores sensoriais, como aqueles das células pilosas da orelha interna.<sup>33,34,35</sup>

Os filamentos de actina são ligados uns aos outros pela fimbrina e à membrana plasmática pela ecrina. Eles são ancorados à trama terminal pela  $\alpha$ -actinina. Nos estereocílios das células pilosas auditivas, não há ecrina e  $\alpha$ -actinina, e os filamentos de actina são ligados por espina.<sup>36</sup>

<sup>31</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 93.

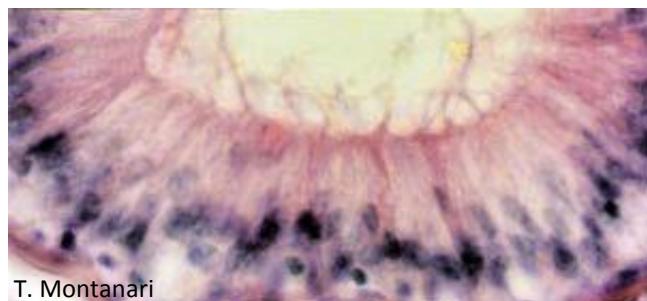
<sup>32</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 116-117.

<sup>33</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 137.

<sup>34</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 28.

<sup>35</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 117-120, 949-950.

<sup>36</sup> *Ibid.* pp. 117, 119.



T. Montanari

**Figura 2.5** - Estereocílios na superfície apical do epitélio do epidídimo. HE. Objetiva de 40x (550x).

### 5.3 – Placas da membrana

São áreas da membrana celular apical do epitélio que reveste o trato urinário, capazes de suportar a osmolaridade da urina, devido à composição diferenciada, com elevada concentração de esfingolipídios e a presença de proteínas exclusivas, as uroplaquinas. São importantes para aumentar a superfície luminal do órgão, já que ficam dobradas para o interior da célula quando a bexiga está vazia e desdobram-se quando a bexiga está cheia.<sup>37,38</sup>

### 5.4 – Pregas basolaterais (invaginações ou interdigitações)

São invaginações das superfícies basal e laterais das células. Ocorrem nas células envolvidas no transporte de líquido e íons, aumentando a superfície para a inserção de proteínas transportadoras. Há uma concentração de mitocôndrias entre as invaginações para fornecer energia ao transporte ativo de íons. A presença das invaginações e das mitocôndrias confere uma aparência estriada à porção basal da célula observada ao microscópio de luz.<sup>39</sup>

As pregas basolaterais são encontradas, por exemplo, nos túbulos renais (Figura 2.6) e nos ductos de glândulas salivares.<sup>40</sup>

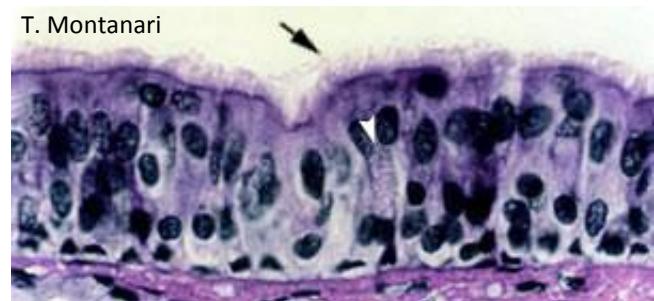
### 5.5 – Cílios

São projeções da superfície apical da célula maiores que os microvilos: cerca de 250nm de diâmetro e 5 a 10µm de comprimento. Possuem

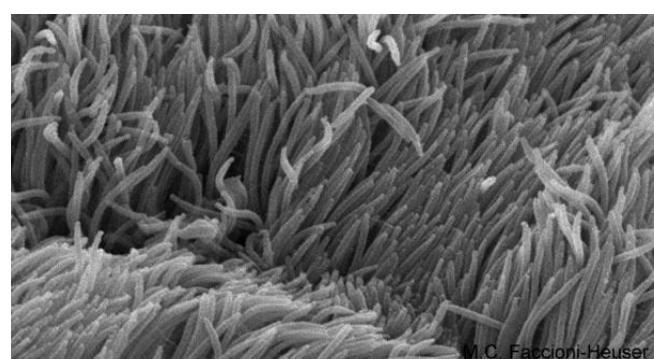
axonema, o que permite o seu movimento, fazendo com que o material na superfície das células seja transportado, como ocorre na traqueia (Figuras 2.7 a 2.10).<sup>41</sup>



**Figura 2.6** - Corte semifino do rim, mostrando um túbulo cujas células possuem microvilos (M), que aumentam a superfície para absorção de substâncias, e invaginações e mitocôndrias (►) para o transporte de íons. Azul de toluidina. Objetiva de 100x (1.373x).



**Figura 2.7** - Fotomicrografia do epitélio da traqueia. As partículas inaladas são capturadas pelo muco produzido pelas células caliciformes (►), e este muco é deslocado pelos cílios (→) em direção à faringe, onde é deglutido. Objetiva de 40x (550x).



**Figura 2.8** - Cílios observados ao microscópio eletrônico de varredura. 8.500x. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser, UFRGS.

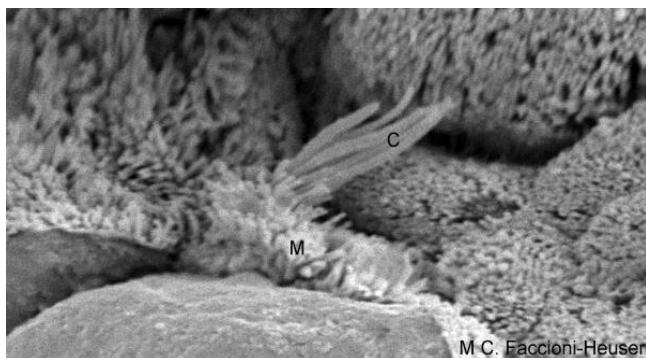
<sup>37</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 44, 49, 310.

<sup>38</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 40.

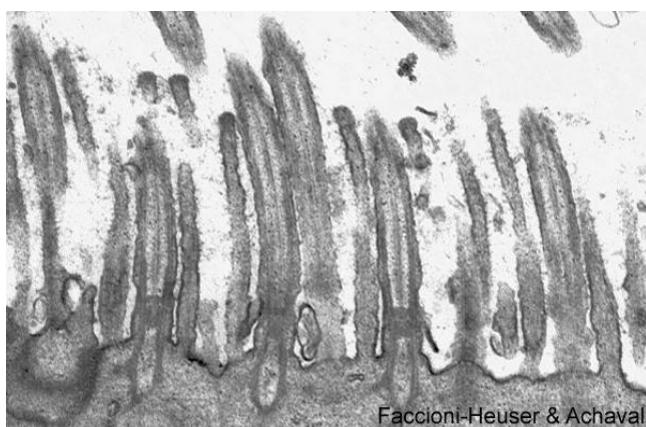
<sup>39</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 44, 48.

<sup>40</sup> *Ibid.*

<sup>41</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 118-123.



**Figura 2.9** - Eletromicrografia de um tufo de cílios (C) e microvilos (M), permitindo comparar o seu tamanho. 9.500x. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser, UFRGS.



**Figura 2.10** - Eletromicrografia de transmissão de cílios, mostrando a estrutura interna de microtúbulos. 23.111x. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

O axonema (Figura 2.11) consiste em nove pares periféricos e em um par central de microtúbulos. Os microtúbulos de cada dupla periférica são adjacentes e um deles compartilha uma porção da parede com o outro. O microtúculo completo, com 13 protofilamentos, é o microtúculo A, e o microtúculo com 10 protofilamentos é o B. Filamentos radiais projetam-se da subunidade A em direção à bainha central que circunda o par central. Projetando-se aos pares, ao longo dos microtúbulos A e em direção aos microtúbulos B das duplas vizinhas, há as proteínas motoras dineínas. Com a ligação de ATP, as dineínas interagem com os microtúbulos B e, com a hidrólise do ATP, elas se deslocam ao longo desses microtúbulos em direção à base do cílio. Como os microtúbulos estão fixos em suas posições pelas proteínas associadas, entre elas, a nexina, que liga as duplas vizinhas, os microtúbulos A não podem deslizar com esse movimento, e as duplas dobram-se, curvando o cílio. Quando os braços da dineína se soltam da subunidade B, o cílio retorna à posição retilínea,

promovendo o movimento de partículas na superfície.<sup>42,43</sup>



**Figura 2.11** - Corte transversal do axonema. 187.500x.

Há células que possuem um único cílio: o cílio primário ou monocílio. Ele tem 250nm de diâmetro e 2 a 3 $\mu$ m de comprimento e exibe um arranjo de microtúbulos 9+0. É imóvel, curvando-se passivamente sob um fluxo de líquido. Serve como antena sensorial, captando estímulos mecânicos, químicos, osmóticos ou luminosos. É encontrado nas células pilosas do aparelho vestibular na orelha interna, nas células dos túbulos renais e nas células da rede testicular.<sup>44</sup>

A formação dos cílios envolve a montagem *de novo* ou a duplicação dos centríolos e a sua migração próximo à superfície apical da célula, onde originam os corpúsculos basais (arranjo de microtúbulos semelhante ao do centríolo: 9+0), os quais derivam os axonemas pela polimerização de tubulinas. Os cílios são montados durante a fase G1 e desmontados antes da fase M.<sup>45</sup>

## 5.6 – Flagelo

Possui estrutura semelhante à do cílio, mas é mais longo (cerca de 55  $\mu$ m) e único na célula. Ocorre no

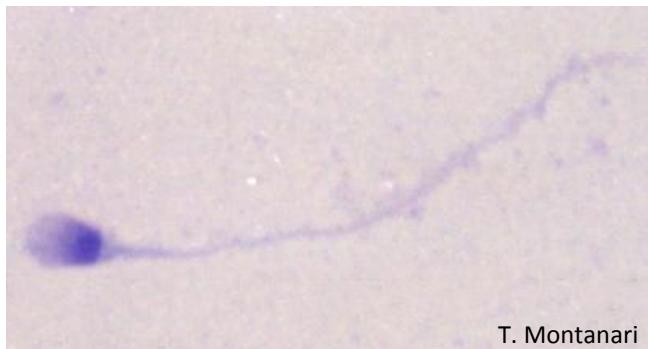
<sup>42</sup> DE ROBERTIS, E. M. F.; HIB, J. *De Robertis Bases da Biologia celular e molecular*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. pp. 82-83.

<sup>43</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 94-95.

<sup>44</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 118, 121, 124-125.

<sup>45</sup> *Ibid.* pp. 70, 72, 74, 76-77.

espermatozoide, sendo responsável pela sua motilidade (Figura 2.12).<sup>46</sup>



T. Montanari

**Figura 2.12** - Fotomicrografia de espermatozoide humano. Giemsa. Objetiva de 100x (1.716x).

A síndrome dos cílios imóveis (ou síndrome de Kartagener, em homenagem ao médico suíço Manes Kartagener) é uma doença autossômica recessiva, onde as dineínas não são sintetizadas normalmente, o que impede o batimento dos cílios e dos flagelos. As pessoas afetadas são suscetíveis a infecções pulmonares, devido à estagnação do muco. Os homens com essa síndrome são estéreis, já que os espermatozoides são imóveis.<sup>47,48</sup>

## 6 – CLASSIFICAÇÃO

Os epitélios são classificados, segundo a sua função, em epitélio de revestimento e epitélio glandular. O epitélio sensorial e o epitélio germinativo podem ser considerados epitélios de revestimento ou classificados como epitélio especial.<sup>49,50</sup>

Nem sempre se pode fazer uma distinção clara entre epitélio de revestimento e epitélio glandular. Por exemplo, o epitélio de revestimento do estômago é constituído somente por células secretoras de muco.<sup>51</sup>

### 6.1 – Epitélio de revestimento

A justaposição das células epiteliais permite a formação de camadas celulares contínuas que revestem superfícies, como a superfície externa do

corpo, a superfície dos órgãos, das cavidades, dos vasos ou dos ductos.<sup>52</sup>

O epitélio de revestimento é classificado segundo a forma das células e o número de camadas celulares.<sup>53</sup>

A morfologia da célula está relacionada à sua função e é determinada por fatores extrínsecos e intrínsecos, como, por exemplo, pressões externas, organização do citoesqueleto, quantidade de citoplasma e de organelas e acúmulo de produtos de reserva ou secreção.<sup>54</sup>

Quando a largura e o comprimento da célula são maiores que a altura, a célula é dita *pavimentosa*. Quando a altura é igual à largura e ao comprimento, ela é denominada *cúbica*. Quando a altura é maior que a largura e o comprimento, a célula é *colunar*, *cilíndrica* ou *prismática* (Figuras 2.1 e 2.3).<sup>55</sup>

As células pavimentosas facilitam a passagem de substâncias como ocorre com as células dos vasos sanguíneos (endotélio). As células cúbicas e as células colunares têm a altura aumentada pela presença de um maior número de organelas para exercer atividade de secreção, de absorção ou de transporte de íons.<sup>56</sup>

Como frequentemente não se veem os limites das células (a membrana plasmática é muito fina e não é visível ao microscópio de luz), pode-se ter uma ideia da forma da célula pelo núcleo, porque seu maior eixo é geralmente paralelo ao eixo longitudinal da célula.<sup>57,58</sup> Isso não é válido para células que retêm seus produtos de secreção, porque o núcleo fica comprimido por essas substâncias.<sup>59</sup> É o caso da célula caliciforme, que sintetiza glicoproteínas (Figuras 2.3 e 2.7).

Se houver somente uma camada de células, o epitélio é dito *simples*. Se houver mais de uma, *estratificado*.<sup>60</sup>

Se as células de um epitélio simples forem pavimentosas, ele é denominado *epitélio simples pavimentoso*, como é o caso do revestimento dos vasos sanguíneos (Figura 2.1); se forem cúbicas, *epitélio simples cúbico*, que constitui, por exemplo, os túbulos renais (Figura 2.1), e se forem colunares

<sup>52</sup> Ibid. pp. 66, 73.

<sup>53</sup> ROSS & PAWLINA. Op. cit., p. 112.

<sup>54</sup> HADLER, W. A.; SILVEIRA, S. R. *Histofisiologia dos epitélios: correlação entre a morfologia e a função dos epitélios*. Campinas: Editora da UNICAMP, 1993. pp. 10, 13, 15.

<sup>55</sup> OVALLE & NAHIRNEY. Op. cit., pp. 33-34.

<sup>56</sup> Ibid. pp. 31-34.

<sup>57</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. Op. cit., p. 67.

<sup>58</sup> GENESER. Op. cit., p. 140.

<sup>59</sup> HADLER & SILVEIRA. Op. cit., p. 10.

<sup>60</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. Op. cit., p. 73.

<sup>46</sup> GENESER. Op. cit., p. 140.

<sup>47</sup> Ibid. p. 139.

<sup>48</sup> LOWE & ANDERSON. Op. cit., p. 46.

<sup>49</sup> DYM, M. O sistema reprodutor masculino. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 828.

<sup>50</sup> HAY. Op. cit., p. 93.

<sup>51</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. Op. cit., pp. 73, 288.

(prismáticas ou cilíndricas), *epitélio simples colunar (prismático ou cilíndrico)*, como o dos intestinos.<sup>61</sup>

A presença da especialização da superfície apical e de outras células no epitélio também é mencionada. Assim, por exemplo, nos intestinos, o epitélio é simples colunar com microvilos e células caliciformes (Figura 2.3).

O epitélio simples pavimentoso dos vasos sanguíneos e dos vasos linfáticos é o endotélio, e o epitélio simples pavimentoso que delimita as cavidades pleural, pericárdica e peritoneal, o mesotélio.<sup>63</sup>

Um tipo especial de epitélio simples é o *epitélio pseudoestratificado*. Todas as células apóiam-se na lámina basal, mas possuem diferentes tamanhos: células baixas, que são as basais, e células mais altas, colunares. Os núcleos estão, portanto, em diferentes alturas, lembrando o epitélio estratificado.<sup>64</sup>

Epitélio pseudoestratificado colunar com estereocílios é encontrado no trato reprodutor masculino, como, por exemplo, no epidídimo (Figura 2.5), e epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes é encontrado nas vias respiratórias, como na traqueia (Figura 2.7).<sup>65</sup>

Há ainda o *epitélio de transição*, que era geralmente considerado estratificado, mas cortes semifinos (0,5 a 1µm de espessura) e a microscopia eletrônica demonstraram a continuidade das células com a lámina basal. Portanto, é um epitélio pseudoestratificado.<sup>66,67</sup>

Nesse tecido, a forma das células e o número de camadas visíveis variam conforme o órgão esteja relaxado ou distendido. No estado relaxado, apresenta uma espessura de quatro a sete células, com células basais cúbicas ou colunares, células intermediárias poliédricas e células superficiais globosas ou em guarda-chuva (Figura 2.13). No estado distendido, são observados dois ou três estratos celulares, e as células superficiais tornam-se pavimentosas. Como reveste o trato urinário, é também denominado urotélio.<sup>68</sup>

Se o epitélio é estratificado, o formato das células da camada mais superficial é que o denominará.<sup>69</sup> Então, se as células forem pavimentosas, tem-se o *epitélio estratificado pavimentoso*, como é o caso no esôfago (Figura 2.14); se cúbicas, o *epitélio estratificado cúbico*, como, por exemplo, o dos ductos das glândulas sudoríparas, e, se colunares, o *epitélio estratificado colunar*, como o dos grandes ductos das glândulas salivares.<sup>70</sup>



T. Montanari

**Figura 2.13** - Epitélio de transição da bexiga. HE. Objetiva de 40x (550x).



T. Montanari

**Figura 2.14** - Epitélio estratificado pavimentoso do esôfago. HE. Objetiva de 40x (550x).

No epitélio estratificado pavimentoso, as células variam na sua forma conforme a sua localização. A camada basal possui um grande número de células, resultante da divisão mitótica, o que faz com que as pressões nas superfícies laterais sejam maiores e as células sejam colunares. Quando as células vão para as camadas superiores, as pressões são igualmente exercidas sobre elas, e a forma é poliédrica. Por estarem afastadas da fonte de nutrição, que consiste nos vasos sanguíneos do tecido conjuntivo subjacente, as células das camadas superficiais são achatadas e relativamente inertes do ponto de vista metabólico.<sup>71,72</sup>

A forma das células e o seu arranjo em camadas estão relacionados com a sua função. O epitélio

<sup>61</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 125-126.

<sup>62</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 113.

<sup>63</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 73.

<sup>64</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 92.

<sup>65</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 35.

<sup>66</sup> KÜHNEL, W. *Atlas de Citoalogia, Histologia e Anatomia microscópica para teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 70.

<sup>67</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 39.

<sup>68</sup> *Ibid.*

<sup>69</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 113.

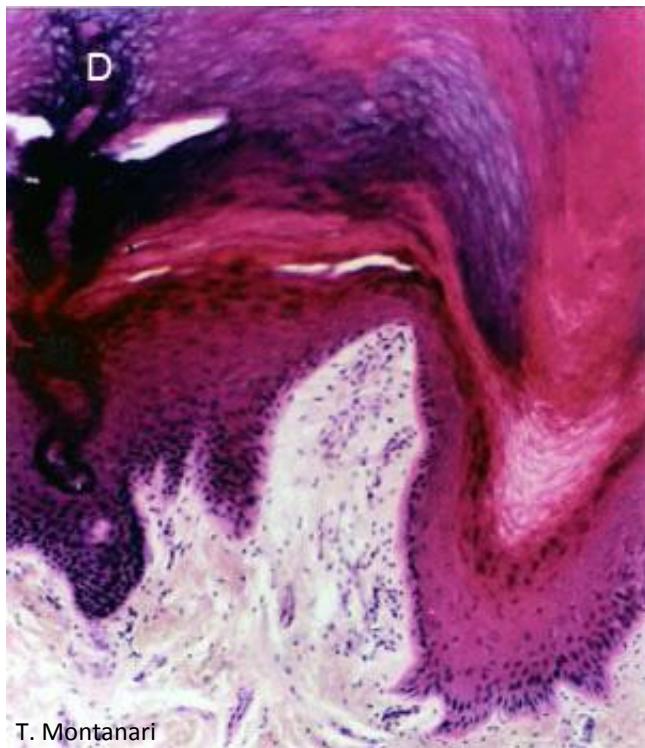
<sup>70</sup> HAY. *Op. cit.*, pp. 95-96.

<sup>71</sup> HADLER & SILVEIRA. *Op. cit.*, p. 10.

<sup>72</sup> HAY. *Op. cit.*, p. 96.

simples pavimentoso, pela sua pequena espessura, facilita a passagem de substâncias e gases. Além da proteção de superfícies úmidas, os epitélios simples cúbico e colunar, incluindo o pseudoestratificado, pela riqueza de organelas e presença de especializações da superfície, realizam absorção, secreção ou transporte de íons. O epitélio de transição pode se distender para acomodar o volume de urina. O epitélio estratificado cúbico e o epitélio estratificado colunar são geralmente regiões de transição entre o epitélio simples cúbico ou colunar e o epitélio estratificado pavimentoso. Eles são mais adequados para resistir a desgastes do que os epitélios simples. O epitélio estratificado pavimentoso suporta o atrito.<sup>73</sup>

O epitélio estratificado pavimentoso pode ser queratinizado, como ocorre na pele (Figura 2.15).<sup>74</sup>



**Figura 2.15** - Epitélio estratificado pavimentoso queratinizado da pele (D - ducto da glândula sudorípara). HE. Objetiva de 10x (137x).

À medida que as células se deslocam para as camadas superiores do epitélio, elas produzem proteínas de citoqueratina com peso molecular maior e proteínas especializadas que interagem com os feixes de filamentos de citoqueratina, resultando na queratina.<sup>75</sup>

<sup>73</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 31-34, 36, 38-39.

<sup>74</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 127-128.

<sup>75</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 51.

A camada superficial de células mortas, queratinizadas confere maior resistência ao atrito e proteção contra a invasão de micro-organismos. Além disso, a presença de fosfolipídios exocitados no espaço intercelular é uma barreira impermeável à água e evita a dessecação.<sup>76,77</sup>

Devido a um agente agressor, o tecido pode ser transformado em outro, o que é denominado *metaplasia*. Por exemplo, em fumantes, o epitélio pseudoestratificado das vias respiratórias pode ser substituído por epitélio estratificado pavimentoso.<sup>78</sup>

## 6.2 – Epitélio glandular

Em alguns epitélios de revestimento, há a presença de células secretoras que são consideradas *glândulas unicelulares*, como as células caliciformes no epitélio dos intestinos e da traqueia (Figuras 2.3 e 2.7).<sup>79</sup>

A necessidade de uma quantidade maior de secreção é suprida por um aumento da área do epitélio secretor com a sua invaginação, o seu enovelamento ou a sua ramificação, formando as *glândulas pluricelulares*.<sup>80</sup> Elas podem ser envolvidas por uma cápsula de tecido conjuntivo que emite septos, dividindo-as em lobos, que, por sua vez, são subdivididos em unidades menores, os lóbulos. Através dos septos, vasos sanguíneos e fibras nervosas penetram na glândula. As células epiteliais constituem o *parênquima* da glândula, enquanto o tecido conjuntivo, o *estroma*.<sup>81</sup>

As glândulas originam-se do epitélio de revestimento pela proliferação de suas células, com invasão do tecido conjuntivo subjacente e posterior diferenciação. Quando as células permanecem conectadas à superfície epitelial, um ducto é formado, e a secreção vai para a superfície através desse ducto. Essa glândula é dita *exócrina*. Quando as células perdem essa conexão, a secreção é liberada para os vasos sanguíneos, e a glândula é *endócrina*.<sup>82</sup>

As glândulas exócrinas podem ser classificadas segundo:

(1) forma da porção secretora em:

<sup>76</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 180-181.

<sup>77</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 49, 51.

<sup>78</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 105.

<sup>79</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 153.

<sup>80</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 49.

<sup>81</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 190-191.

<sup>82</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 141, 148.

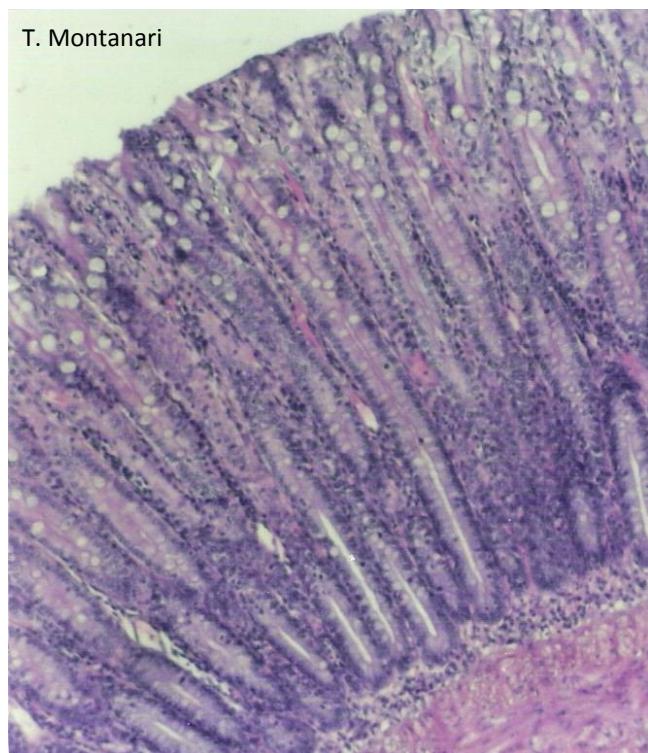
– *tubular*, se ela tiver essa forma, podendo ainda ser reta, como a glândula de Lieberkühn dos intestinos (Figura 2.16) ou enovelada, como a glândula sudorípara (Figura 2.17);<sup>83</sup>

– *acinosa* ou *alveolar* (do latim *acinus*, uva ou bago e *alveolus*, pequeno saco vazio), se for arredondada.<sup>84</sup> A glândula salivar parótida é um exemplo de glândula acinosa,<sup>85</sup> e a glândula sebácea, por ter uma luz maior, é alveolar (Figura 2.17);<sup>86</sup>

– *tubuloacinosa*, quando há os dois tipos de porções secretoras. Ex.: glândulas salivares sublinguais e submandibulares (Figura 2.18);<sup>87</sup>

(2) *ramificação da porção secretora* em:

– *simples*, quando não há ramificação. Ex.: glândula de Lieberkühn (ou intestinal) (Figura 2.16) e glândula sudorípara (Figura 2.17);<sup>88</sup>



**Figura 2.16** - O epitélio que reveste a luz do intestino grosso invagina-se, formando as glândulas de Lieberkühn (ou intestinais), que são glândulas exócrinas tubulares simples retas. HE. Objetiva de 10x (137x).

– *ramificada*, quando há ramificação. Ex.: glândula sebácea (Figura 2.17) e glândula submandibular (Figuras 2.18);<sup>89,90</sup>

<sup>83</sup> Ibid. pp. 144-145.

<sup>84</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 189.

<sup>85</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 42, 274.

<sup>86</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 145.

<sup>87</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 42, 274.

<sup>88</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 144-145.

<sup>89</sup> Ibid.

(3) *ramificação do ducto* em:

– *simples*, quando não há ramificação. Ex.: glândula intestinal (ou de Lieberkühn) (Figura 2.16) e glândula sudorípara (Figura 2.17);<sup>91</sup>

– *composta*, quando há ramificação. Ex.: glândulas salivares;<sup>92</sup>

(4) *tipo de secreção*:

– *serosa* (do latim *serum*, soro)<sup>93</sup>: secreta um fluido aquoso, rico em enzimas. As células serosas possuem um formato piramidal e citoplasma basófilo, devido ao retículo endoplasmático rugoso desenvolvido para a síntese das enzimas, e um núcleo basal, esférico e eucromático, com um ou dois nucléolos. Ex.: glândulas salivares parótidas;<sup>94</sup>

– *mucosa*: secreta o muco, um fluido viscoso, com glicoproteínas. As células apresentam citoplasma claro e vacuolizado, porque os grânulos com essas substâncias geralmente dissolvem-se nas preparações em HE. O núcleo é achataido e comprimido contra a periferia da célula pelas vesículas de secreção. Ex.: glândulas duodenais (ou de Brünner);<sup>95</sup>

– *seromucosa* (ou *mista*): tem células serosas e mucosas. Ex.: glândulas salivares submandibulares (Figura 2.18) e sublinguais;<sup>96</sup>

(5) *liberação da secreção* em:

– *merócrina* (ou *écrina*), em que a secreção é exocitada sem dano à célula.<sup>97</sup> É o caso da maioria das glândulas.<sup>98</sup> Ex.: células caliciformes e células acinosas do pâncreas;<sup>99</sup>

– *apócrina*, em que a secreção e uma parte do citoplasma apical são perdidas. Ex.: glândulas sudoríparas odoríferas, glândulas mamárias, glândulas ceruminosas do meato acústico externo e glândulas de Moll da pálpebra;<sup>100,101</sup>

– *holócrina* (do grego *holos*, tudo),<sup>102</sup> em que a célula morre e é liberada junto com a secreção. Ex.: glândula sebácea (Figura 2.17) e glândulas tarsais (de Meibômio) da pálpebra.<sup>103</sup>

No Quadro 2.1, há um resumo da classificação das glândulas exócrinas.

<sup>90</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 155, 572.

<sup>91</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 144-145.

<sup>92</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 154-155.

<sup>93</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 189.

<sup>94</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 42-44.

<sup>95</sup> Ibid. pp. 42-43, 45, 297.

<sup>96</sup> Ibid. pp. 42-43, 45, 274, 276.

<sup>97</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 79.

<sup>98</sup> HAY. *Op. cit.*, p. 116.

<sup>99</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 192.

<sup>100</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 141, 364-365, 541, 572, 577.

<sup>101</sup> KÜHNEL. *Op. cit.*, pp. 82-83, 360-363.

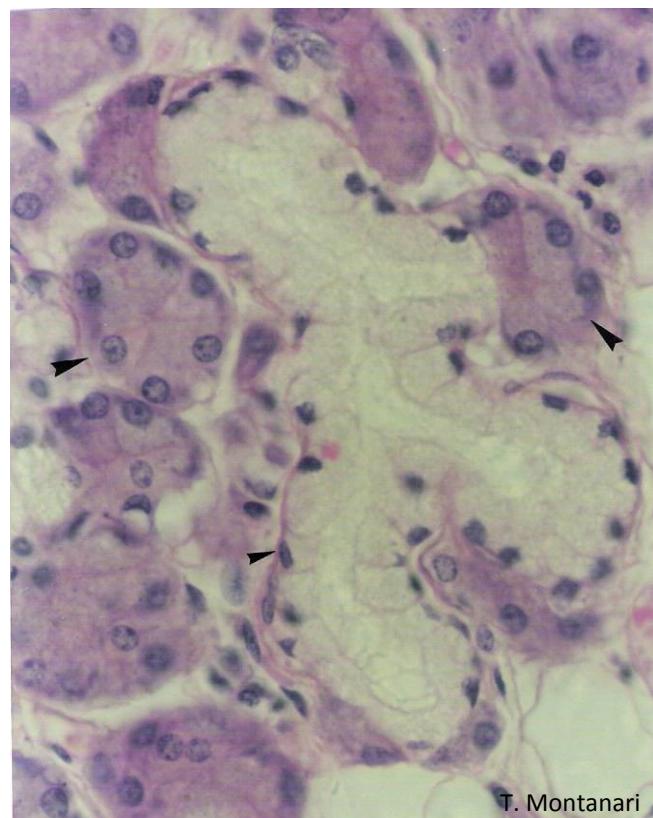
<sup>102</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 192.

<sup>103</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 153.

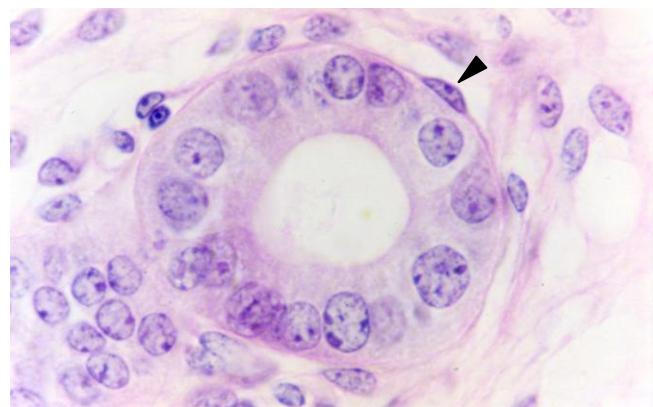


**Figura 2.17** - O epitélio do couro cabeludo invagina-se, formando os folículos pilosos (→), onde se origina o pelo; as glândulas sebáceas, que são glândulas exócrinas alveolares ramificadas holócrinas (►), e as glândulas sudoríparas, que são glândulas exócrinas tubulares simples enoveladas (►). HE. Objetiva de 4x (55x).

Em torno das glândulas exócrinas, entre as células epiteliais e a lâmina basal, há as *células mioepiteliais* (Figura 2.19). Elas são estreladas ou fusiformes, e os prolongamentos se unem por desmossomos. Possuem filamentos de actina e moléculas de miosina, que promovem a sua contração e assim a compressão da glândula e a expulsão da secreção. Há filamentos intermediários de citoqueratina, o que confirma a origem epitelial, e de desmina, presentes também nas células musculares.<sup>104,105</sup>



**Figura 2.18** - A glândula submandibular apresenta células mucosas e serosas. As células mucosas arranjam-se em uma forma tubular (►), enquanto as células serosas arranjam-se em forma arredondada (►). A porção secretora mucosa ramifica-se. É uma glândula tubuloacinosa ramificada seromucosa. HE. Objetiva de 40x (550x).



**Figura 2.19** - Célula mioepitelial (►) em torno da glândula uterina de camundonga. Objetiva de 100x.

<sup>104</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 85-86.

<sup>105</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 82.

**Quadro 2.1 - Classificação das glândulas exócrinas.**

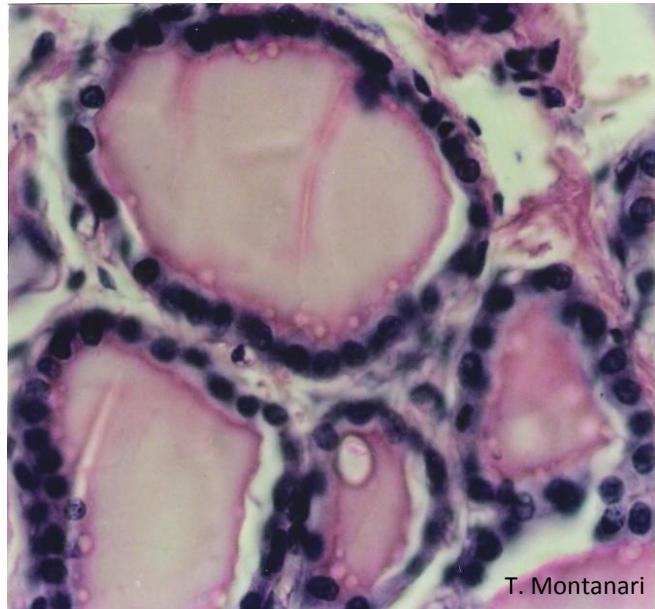
<b>Forma da porção secretora</b>	tubular	reta	Ex.: glândula intestinal (ou de Lieberkühn)
		enovelada	Ex.: glândula sudorípara
	acinosa ou alveolar		Ex.: glândula salivar parótida Ex.: glândula sebácea
<b>Ramificação da porção secretora</b>	simples		Ex.: glândula intestinal, glândula sudorípara
	ramificada		Ex.: glândula sebácea, glândula submandibular
<b>Ramificação do ducto</b>	simples		Ex.: glândula intestinal, glândula sudorípara
	composta		Ex.: glândula salivar parótida
<b>Tipo de secreção</b>	serosa		Ex.: glândula salivar parótida
	mucosa		Ex.: glândula duodenal (ou de Brünner)
	seromucosa		Ex.: glândula salivar submandibular
<b>Liberação da secreção</b>	merócrina		Ex.: glândula salivar submandibular
	apócrina		Ex.: glândula mamária
	holócrina		Ex.: glândula sebácea

As glândulas *endócrinas* são classificadas segundo o arranjo das células epiteliais em:

– *folicular*, quando as células se arranjam em folículos (do latim *folliculus*, pequeno saco),<sup>106</sup> ou seja, vesículas, onde se acumula a secreção. Ex.: tireoide (Figura 2.20);<sup>107</sup>

– *cordonal*, quando as células se dispõem enfileiradas, formando cordões que se anastomosam ao redor de capilares. Ex.: paratireoide (Figura 2.21), adrenal (ou suprarrenal) (Figura 2.22) e adeno-hipófise.<sup>108</sup>

Há órgãos com funções exócrinas e endócrinas, sendo considerados *glândulas mistas*. Por exemplo, o pâncreas é uma glândula exócrina acinosa composta serosa, que libera o suco pancreático no duodeno, e possui as ilhotas de Langerhans, glândulas endócrinas cordonais, secretoras dos hormônios insulina e glucagon para a corrente sanguínea (Figura 2.23).<sup>109</sup>



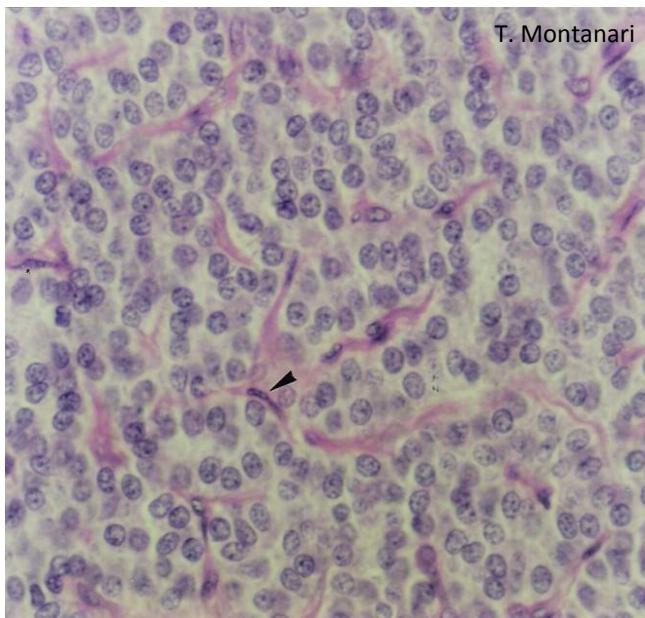
**Figura 2.20** - A tireoide é uma glândula endócrina folicular, já que as células epiteliais formam folículos, onde armazenam os hormônios secretados. Estes posteriormente vão para os vasos sanguíneos do conjuntivo. HE. Objetiva de 40x (550x).

<sup>106</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 147.

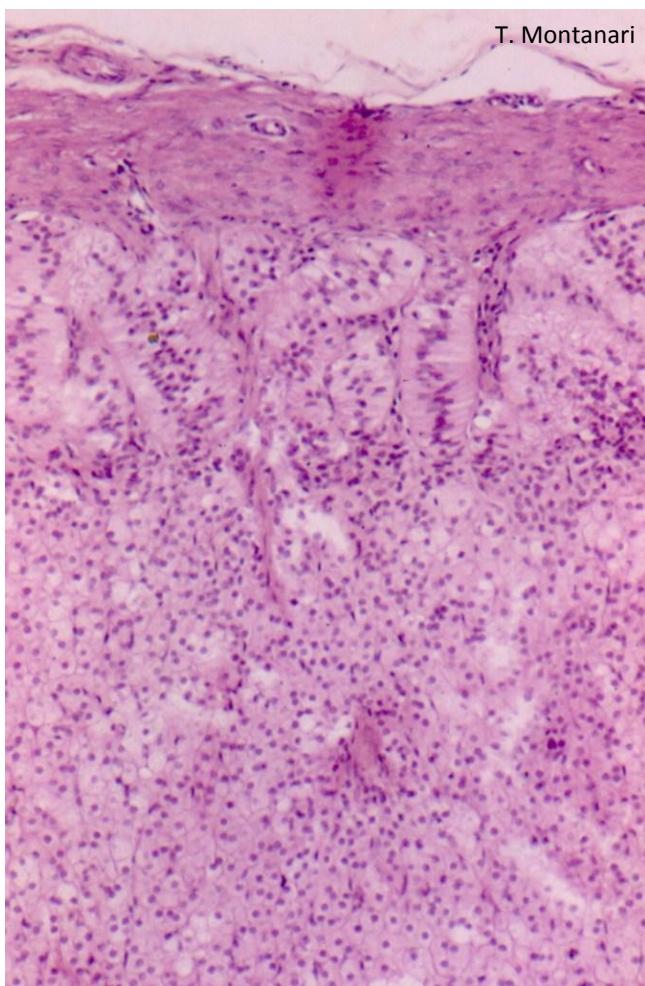
<sup>107</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 77.

<sup>108</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 111.

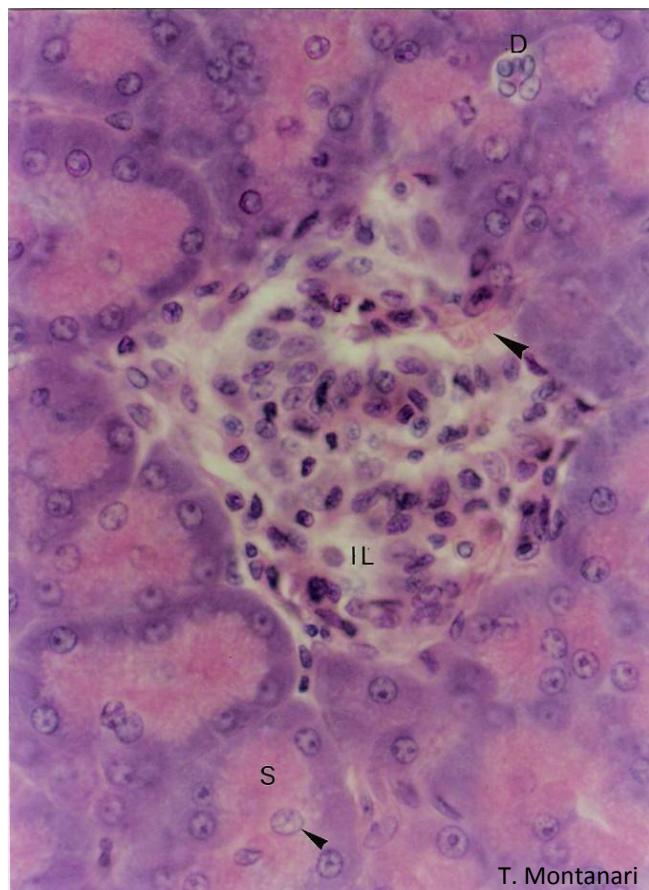
<sup>109</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 77, 79.



**Figura 2.21** - A paratireoide é uma glândula endócrina cordonal, porque as células epiteliais arranjam-se em cordões e secretam hormônios para os vasos sanguíneos (►). HE. Objetiva de 40x (550x).



**Figura 2.22** - A suprarrenal (ou adrenal) é uma glândula endócrina cordonal. Objetiva de 10x.



**Figura 2.23** - O pâncreas é uma glândula mista, constituída pelas ilhotas de Langerhans (IL), cujas células epiteliais, arranjadas em cordões, secretam insulina e glucagon para a corrente sanguínea (►), e pelos ácinos serosos (S) que sintetizam as enzimas digestivas que vão, através de ductos (D), para o duodeno. O núcleo no centro dos ácinos é da célula centroacínosa (►), que pertence ao ducto que penetra na porção secretora. HE. Objetiva de 40x (550x).

## 7 – CÉLULAS EPITELIAIS ESPECIALIZADAS

Há células especializadas em uma atividade funcional e, para executá-la, possuem determinadas organelas mais desenvolvidas do que outras. Estas funções são:

- *síntese de proteínas*, como a célula serosa das glândulas salivares (Figura 2.18) e do pâncreas (Figuras 2.23 e 2.24). Essa célula exibe formato cilíndrico ou piramidal. O núcleo é claro, devido à cromatina frouxa, o que facilita a transcrição do DNA em RNA. O nucléolo é proeminente, já que corresponde à região do DNA transcrito em RNAr, o qual se associa a proteínas, formando as subunidades dos ribossomos. O citoplasma, especialmente na porção basal da célula, é basófilo por causa do retículo endoplasmático rugoso desenvolvido para a tradução do RNA em proteínas. As enzimas sintetizadas são armazenadas em grânulos na porção apical da célula

e, conforme a sua carga elétrica, podem conferir uma coloração basófila ou eosinófila a essa região (Figuras 2.23 e 2.24);<sup>110,111</sup>

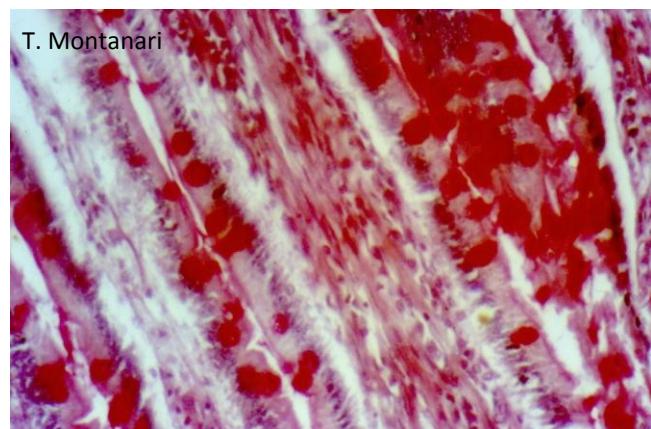


**Figura 2.24** - Representação da célula serosa do pâncreas. Baseado em Junqueira, L. C.; Carneiro, J. *Histologia básica: texto e atlas*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. pp. 34, 84.

– *síntese de glicoproteínas*, como a célula caliciforme dos intestinos (Figura 2.3) e do sistema respiratório (Figura 2.7) e a célula mucosa das glândulas salivares (Figura 2.18). A síntese proteica e o início da glicosilação ocorrem no retículo endoplasmático rugoso, e o restante da glicosilação e o empacotamento das glicoproteínas em vesículas, no Golgi. Portanto, essas duas organelas são as mais desenvolvidas. Os grânulos de secreção comprimem o núcleo na base da célula. Geralmente esse material se dissolve na rotina histológica, e o citoplasma aparece palidamente corado e vacuolizado nos cortes com HE (Figuras 2.3, 2.7 e 2.18).<sup>112</sup> Entretanto com o PAS, ele fica em vermelho ou magenta (Figura 2.25);

– *síntese de lipídios*, como as células da suprarrenal (ou adrenal) (Figuras 2.22 e 2.26). Elas têm muito retículo endoplasmático liso, já que é nessa organela que ocorre a síntese dos hormônios esteroides, e mitocôndrias, que, além de possuírem enzimas envolvidas na síntese, fornecem energia para o processo. A abundância dessas organelas membranosas torna o citoplasma eosinófilo. Muitas gotículas de lipídios com os precursores desses

hormônios estão presentes, conferindo um aspecto vacuolizado ao citoplasma visto ao microscópio de luz (Figuras 2.22 e 2.26);<sup>113,114</sup>



**Figura 2.25** - Células caliciformes no intestino delgado coradas pelo PAS, devido à presença de glicoproteínas. PAS/H. Objetiva de 40x.



**Figura 2.26** - Células da suprarrenal, cujo citoplasma eosinófilo se deve à riqueza em retículo endoplasmático liso e mitocôndrias para a síntese de hormônios esteroides. A vacuolização é resultado da perda das gotículas lipídicas no processamento histológico. HE. Objetiva de 40x (550x).

– *transporte de íons*, como as células dos túbulos renais (Figuras 2.6 e 2.27). A superfície apical da célula é bastante permeável à água, aos eletrólitos e às pequenas moléculas, e a superfície basolateral apresenta invaginações que aumentam a superfície para a localização de proteínas que transportam íons, como o  $\text{Na}^+$ , para fora da célula.<sup>115</sup> As zônulas de oclusão entre as células evitam o retorno dos íons bombeados. Há muitas mitocôndrias entre as invaginações para o fornecimento de energia porque esse transporte é ativo (Figura 2.6).<sup>116</sup> A presença

<sup>110</sup> Ibid. p. 82.

<sup>111</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 42-44.

<sup>112</sup> Ibid. pp. 42-43, 45, 297.

<sup>113</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 86-87.

<sup>114</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 48.

<sup>115</sup> HADLER & SILVEIRA. *Op. cit.*, p. 12.

<sup>116</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 81.

dessas organelas confere um aspecto estriado à base das células coradas com HE.<sup>117</sup>

Muito antes do advento da microscopia eletrônica, a identificação das mitocôndrias já havia sido feita por Altmann usando fucsina ácida (Figura 2.27).<sup>118</sup>



T. Montanari

**Figura 2.27** - Mitocôndrias coradas em um túbulo renal. Altmann. Objetiva de 100x (1.373x).

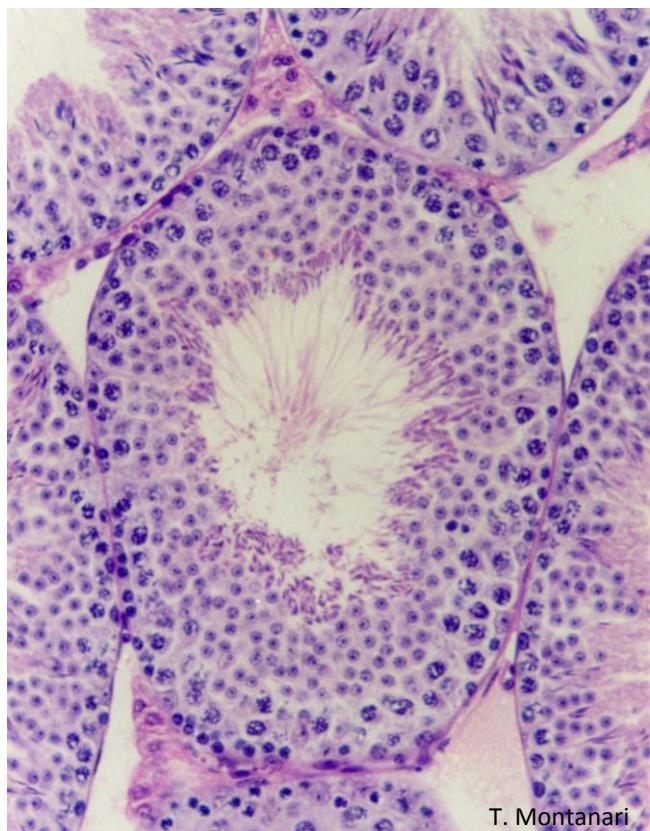
- *sensorial*, como as células olfatórias e as dos corpúsculos gustativos. São células diferenciadas, com terminações nervosas (células neuroepiteliais), que captam os estímulos do ambiente;<sup>119</sup>
- *germinativa*, como as células dos túbulos seminíferos nos testículos que se diferenciam nos espermatozoides (Figura 2.28).<sup>120</sup>

## 8 – NUTRIÇÃO E INERVAÇÃO

Os epitélios não são vascularizados (com exceção de um epitélio estratificado na orelha interna), e sua nutrição é feita por difusão a partir dos vasos sanguíneos que correm no tecido conjuntivo.<sup>121</sup>

Alguns epitélios contêm células neuroepiteliais, permitindo o olfato, a audição, a visão e o gosto, e o

epitélio da pele é inervado por terminações nervosas livres que contribuem para o tato.<sup>122</sup>



T. Montanari

**Figura 2.28** - Corte de testículo, mostrando o epitélio germinativo dos túbulos seminíferos. HE. Objetiva de 40x (550x).

O epitélio regenera-se facilmente, devido à mitose das suas células. A velocidade dessa regeneração, no entanto, varia conforme o tecido. Por exemplo, o epitélio do intestino renova-se entre quatro e seis dias, e o epitélio da pele, em aproximadamente 28 dias.<sup>123</sup>

Os tumores epiteliais benignos são de dois tipos: *papilomas*, que surgem na superfície epitelial, e *adenomas*, oriundos do epitélio glandular. Os tumores epiteliais malignos são: *carcinoma*, que resulta do epitélio superficial, e *adenocarcinoma*, que se origina de um epitélio glandular.<sup>124</sup>

## 9 – QUESTIONÁRIO

- 1) Quais são as características do tecido epitelial?
- 2) Quais são as funções do tecido epitelial?

<sup>117</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 44, 48.

<sup>118</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 109.

<sup>119</sup> HAY. *Op. cit.*, p. 93.

<sup>120</sup> *Ibid.*

<sup>121</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 120, 125, 586.

<sup>122</sup> HAY. *Op. cit.*, p. 93.

<sup>123</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 105.

<sup>124</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 30.

- 3) Quais são os componentes do tecido epitelial? Descreva-os, mencionando os seus constituintes e as suas funções.
- 4) Qual é a proteína do citoesqueleto presente somente nas células epiteliais?
- 5) Descreva as especializações da superfície das células epiteliais, citando suas funções e dê exemplos de onde ocorrem.
- 6) O que é e qual é a causa da síndrome de Kartagener?
- 7) Classifique o tecido epitelial, justifique as denominações e exemplifique sua ocorrência.
- 8) Dê exemplos de células epiteliais especializadas e descreva a sua morfologia.

### 1 – CARACTERÍSTICAS

O tecido conjuntivo caracteriza-se pela grande variedade de células e pela abundância de matriz extracelular.<sup>1,2</sup>

### 2 – FUNÇÕES

O tecido conjuntivo foi assim denominado porque une tecidos, servindo para conexão, sustentação e preenchimento.<sup>3</sup> A composição diferenciada da sua matriz extracelular faz com que absorva impactos, resista à tração ou tenha elasticidade. Pode ser especializado em armazenar gordura, que é utilizada na produção de energia ou calor, ou em armazenar íons, como o Ca<sup>2+</sup>, importante em vários processos metabólicos. Ele é ainda responsável pela defesa do organismo, pela coagulação sanguínea, pela cicatrização e pelo transporte de gases, nutrientes e catabólitos.<sup>4</sup>

### 3 – COMPONENTES

Como os demais tecidos, o tecido conjuntivo é composto por células e por matriz extracelular.<sup>5</sup>

As células do tecido conjuntivo propriamente dito são: as células mesenquimais, os fibroblastos, os plasmócitos, os macrófagos, os mastócitos, as células adiposas e os leucócitos. Há outras células nos tecidos conjuntivos especiais, como condroblastos e condrocitos; células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos; células hematopoéticas, e células sanguíneas.<sup>6</sup> Enquanto as células do tecido

conjuntivo propriamente dito serão descritas a seguir, as células dos tecidos conjuntivos especiais serão abordadas quando esses tipos de conjuntivo forem tratados.

A matriz extracelular varia na sua composição conforme as células presentes no tecido conjuntivo. Geralmente ela é formada por uma parte fibrilar, com as fibras colágenas, as fibras reticulares e/ou as fibras elásticas, e por uma parte não fibrilar, a substância fundamental, com os glicosaminoglicanos, as proteoglicanas e as glicoproteínas. As propriedades da matriz extracelular conferem a cada tipo de tecido conjuntivo suas características funcionais.<sup>7,8</sup>

Além de proporcionar suporte estrutural ao tecido, a matriz extracelular regula o comportamento das células, influenciando sua proliferação, diferenciação, migração, morfologia, atividade funcional e sobrevivência.<sup>9</sup>

#### 3.1 – Células mesenquimais

As células do tecido conjuntivo são derivadas das células mesenquimais, que são células-tronco pluripotentes. O mesênquima é um tecido embrionário proveniente do mesoderma e, na região da cabeça, também da crista neural, de origem ectodérmica.<sup>10</sup>

As células mesenquimais têm um aspecto estrelado ou fusiforme, devido aos prolongamentos. Há junções comunicantes entre os prolongamentos de células vizinhas. O espaço extracelular é ocupado pela abundante substância fundamental e por esparsas fibras reticulares (Figura 3.1).<sup>11,12</sup>

<sup>1</sup> GENESER, F. *Histologia: com bases moleculares*. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana/ Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. pp. 157, 165.

<sup>2</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 105, 164.

<sup>3</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p. 197.

<sup>4</sup> OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. pp. 52, 55, 58-59, 67, 69, 132, 147, 166.

<sup>5</sup> *Ibid.* p. 52.

<sup>6</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 187, 207, 231-235, 276-277, 299.

<sup>7</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 157-158.

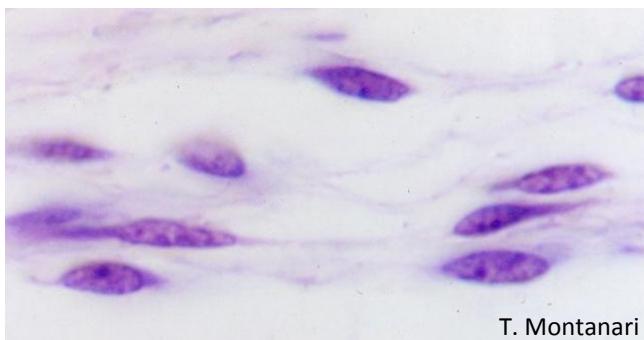
<sup>8</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 164, 168, 181-182.

<sup>9</sup> ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Molecular Biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002. p. 1090.

<sup>10</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 52, 54.

<sup>11</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 210, 212.

<sup>12</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 166.



T. Montanari

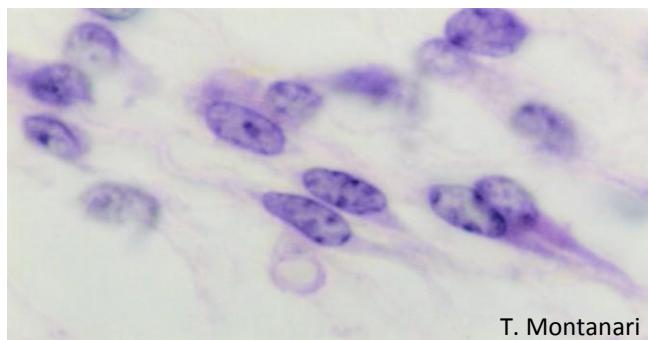
**Figura 3.1** - Mesênquima que derivará o tecido conjuntivo da pele em feto de camundongo. HE. Objetiva de 100x (1.373x).

O tecido conjuntivo do adulto contém uma população pequena de células mesenquimais. Elas estão localizadas, por exemplo, na polpa dentária e ao redor de pequenos vasos sanguíneos, onde são chamadas pericitos.<sup>13,14</sup>

As células mesenquimais são capazes de se transformar em fibroblastos e em miofibroblastos, contribuindo para o reparo do tecido. Produzem citocinas e fatores de crescimento que influenciam a diferenciação de outras células, como células epiteliais e células musculares.<sup>15</sup>

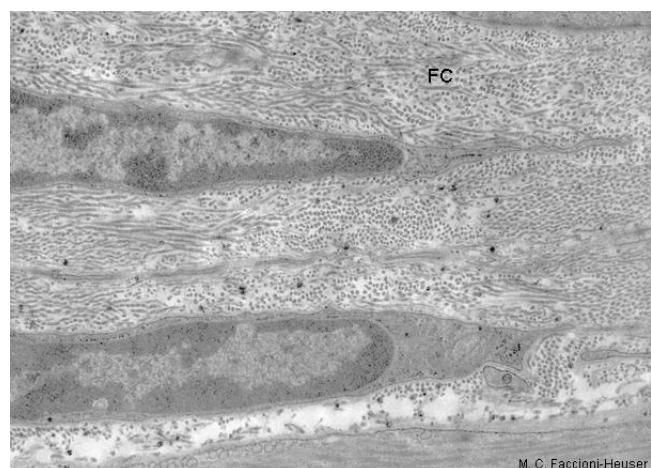
### 3.2 – Fibroblastos

São as células mais comuns no tecido conjuntivo propriamente dito. Os fibroblastos são alongados ou estrelados, com longos prolongamentos, núcleo eucromático e um ou dois nucléolos proeminentes (Figura 3.2).<sup>16</sup> O retículo endoplasmático rugoso e o complexo de Golgi são bem desenvolvidos, pois sintetizam os componentes da matriz extracelular: as fibras colágenas, as fibras reticulares, as fibras elásticas e a substância fundamental (Figura 3.3). Produzem também fatores de crescimento que controlam a proliferação e a diferenciação celular.<sup>17</sup>



T. Montanari

**Figura 3.2** - Fibroblastos. HE. Objetiva de 100x (1.373x).



M. C. Faccioni-Heuser

**Figura 3.3** - Microscopia eletrônica de dois fibroblastos com fibrilas colágenas (FC) depositadas entre eles. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser, UFRGS.

O citoplasma, inclusive nos prolongamentos, é rico em filamentos de vimentina (marcador de origem mesodérmica) e de actina (fibras de estresse). A interação do citoesqueleto com os componentes da matriz extracelular é proporcionada pelas proteínas transmembranas integrinas nas junções de adesão focal. Essas junções permitem a adesão à matriz, o movimento da célula e a transdução de sinais.<sup>18,19</sup>

Nos tecidos embrionários, nos tendões e *in vitro*, os fibroblastos estão conectados por junções comunicantes e de adesão.<sup>20</sup>

Os fibroblastos inativos (fibrócitos) são menores, mais ovoides, com núcleo mais heterocromático e uma menor quantidade de retículo endoplasmático.<sup>21</sup>

<sup>13</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 128.

<sup>14</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 54.

<sup>15</sup> *Ibid.*

<sup>16</sup> *Ibid.* pp. 55, 56.

<sup>17</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica: texto e atlas*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 90.

<sup>18</sup> COLLARES-BUZATO, C. B. Junções celulares. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A *Célula*. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. pp. 157-161.

<sup>19</sup> MORAES, S. G.; JOAZEIRO, P. P. Fibroblasto. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. pp. 24-25.

<sup>20</sup> *Ibid.* pp. 22, 24.

<sup>21</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 117.

Após uma lesão, estimulados pelo fator de crescimento dos fibroblastos (FGF de *fibroblast growth factor*), produzido pelos macrófagos, os fibroblastos proliferam. Eles secretam a matriz extracelular, contribuindo para a cicatrização.<sup>22</sup>

Sob a influência do fator de crescimento de transformação-β1 (TGF-β1 de *transforming growth factor β1*), os fibroblastos diferenciam-se nos miofibroblastos, expressando  $\alpha$ -actina do músculo liso ( $\alpha$ -SMA de *α-smooth muscle actin*).<sup>23</sup> Assim, além da síntese de colágeno, por possuírem filamentos de actina associados à miosina, são capazes de se contrair, retraiendo o tecido cicatricial.<sup>24</sup>

Como as células mioepiteliais e as células musculares lisas, os miofibroblastos possuem desmina.<sup>25</sup> Entretanto diferentemente daquelas, não exibem lâmina externa.<sup>26</sup> Há junções comunicantes no contato dos prolongamentos de células vizinhas.<sup>27</sup>

### 3.3 – Macrófagos

O processo de fagocitose (do grego *phageîn*, comer; *osis*, processo) foi observado pela primeira vez pelo zoólogo e anatomista russo Elie Metchnikoff, em 1882. Ele cravou espinhos de rosa em larvas de estrelas-do-mar e visualizou, no segundo dia, células móveis ao redor do material estranho. Descobriu que os vertebrados possuíam dois tipos de células capazes de reagir contra micro-organismos: os micrófagos (neutrófilos) e os macrófagos.<sup>28,29</sup>

Após os fibroblastos, os macrófagos são as células mais comuns no tecido conjuntivo propriamente dito (Figura 3.4).<sup>30</sup>

Os macrófagos são oriundos dos monócitos que migraram do sangue para o tecido conjuntivo. A transformação de uma célula na outra envolve um maior desenvolvimento do retículo endoplasmático rugoso e do Golgi para a síntese de enzimas lisossômicas, um aumento no número de lisossomos e no tamanho da célula.<sup>31</sup>

<sup>22</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 166.

<sup>23</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 187, 190.

<sup>24</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby, 2015. pp. 63, 81-82.

<sup>25</sup> *Ibid.* pp. 77, 81-82.

<sup>26</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 111, 117.

<sup>27</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 187.

<sup>28</sup> GOLDBERG, B.; RABINOVITCH, M. Tecido conjuntivo. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 121.

<sup>29</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 238.

<sup>30</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 65.

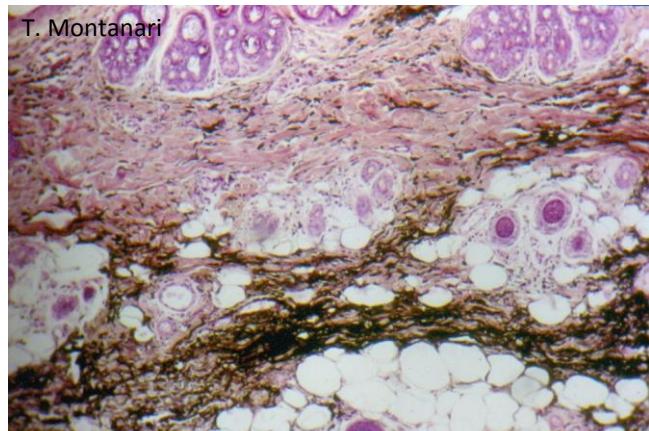
<sup>31</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 93-94.

Os macrófagos têm cerca de 10 a 30 $\mu\text{m}$  de diâmetro. O núcleo é ovoide ou com forma de rim e excêntrico. O citoplasma apresenta retículo endoplasmático rugoso e Golgi bem desenvolvidos e abundância de lisossomos (Figuras 3.5 e 3.6).<sup>32</sup>

A superfície é irregular, com projeções que ajudam no movimento ameboide e na fagocitose. Na membrana, há receptores para IgG, sintetizadas pelos plasmócitos, e para as proteínas do sistema complemento, produzidas inclusive pelos macrófagos. As Ig e o complemento recobrem os micro-organismos e as células, e a ligação dessas substâncias com os receptores atua como um sinal para o macrófago enviar pseudópodos e realizar a fagocitose.<sup>33</sup>

Os macrófagos são capazes de fagocitar e digerir bactérias, restos celulares e substâncias estranhas (Figuras 3.4 a 3.6). Eles secretam colagenase, elastase e enzimas que degradam glicosaminoglicanos, facilitando a migração pela matriz extracelular. Liberam ainda lisozima, que destrói a parede das bactérias.<sup>34,35</sup>

Durante a fagocitose, produzem espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, como o superóxido, o óxido nítrico e o radical hidroxila, que são tóxicos aos micro-organismos.<sup>36</sup>



**Figura 3.4** - Pele de um animal injetado com nanquim, onde se observa a abundância de macrófagos (histiocitos) marcados em preto devido à fagocitose do nanquim. HE. Objetiva de 10x.

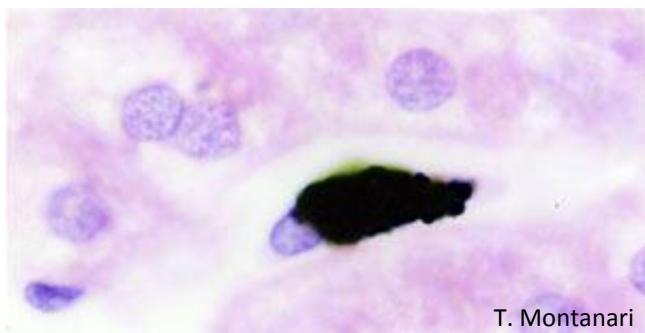
<sup>32</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 125.

<sup>33</sup> GOLDBERG & RABINOVITCH. *Op. cit.*, pp. 121, 123, 126.

<sup>34</sup> *Ibid.* p. 126.

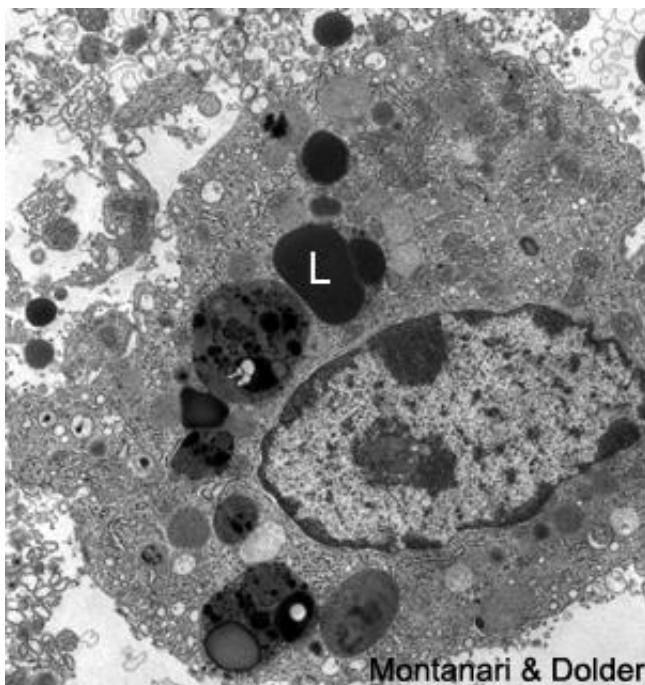
<sup>35</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 188.

<sup>36</sup> GIORGIO, S. Macrófagos. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. pp. 376, 378.



T. Montanari

**Figura 3.5** - Macrófago do fígado (célula de Kupffer) que fagocitou partículas de nanquim. HE. Objetiva de 100x (1.373x).



Montanari & Dolder

**Figura 3.6** - Eletromicrografia de um macrófago. L – lisossomos. 6.286x.

Os抗ígenos da célula fagocitada são demonstrados na superfície das moléculas do complexo de histocompatibilidade principal da classe II (MHC II) aos linfócitos T auxiliares (*helper*), que deflagram a resposta imune. Por isso, os macrófagos são denominados *células apresentadoras de antígeno*.<sup>37</sup>

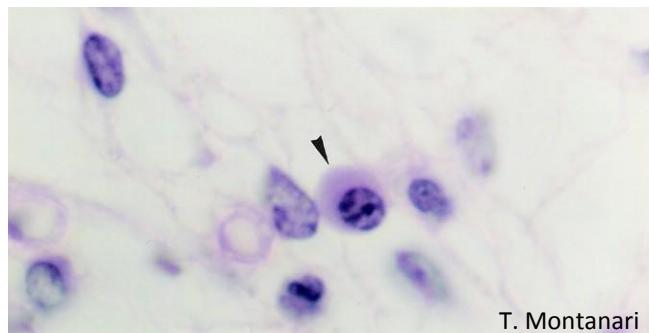
Os macrófagos duram dois a três meses.<sup>38</sup>

Com o objetivo de englobar ou fagocitar uma grande partícula, os macrófagos podem se fundir nas *células gigantes de corpo estranho*.<sup>39</sup>

### 3.4 – Plasmócitos

São mais numerosos no tecido conjuntivo do tubo digestório, nos órgãos linfoides e em áreas de inflamação crônica. Originam-se dos linfócitos B após entrarem em contato com o antígeno e produzem anticorpos, que são as imunoglobulinas (Ig), também denominadas gamaglobulinas.<sup>40</sup>

São células grandes (10 a 20µm de diâmetro), ovoides, com núcleo esférico e excêntrico. O núcleo apresenta nucléolo bem desenvolvido e áreas de heterocromatina alternadas com eucromatina, lembrando raios de roda de carroça. O citoplasma é basófilo, devido à grande quantidade de retículo endoplasmático rugoso. A região justanuclear com o Golgi é clara ao microscópio de luz (Figuras 3.7 e 3.8).<sup>41</sup>



T. Montanari

**Figura 3.7** - Plasmocito (►). HE. Objetiva de 100x (1.373x).



**Figura 3.8** - Ilustração da ultraestrutura de um plasmocito. Baseado em Junqueira, L. C.; Carneiro, J. *Histologia básica: texto e atlas*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. pp. 34, 97.

<sup>37</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 188-189, 295.

<sup>38</sup> GOLDBERG & RABINOVITCH. *Op. cit.*, p. 126.

<sup>39</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 240-241.

<sup>40</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 171, 319-320.

<sup>41</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 63-64.

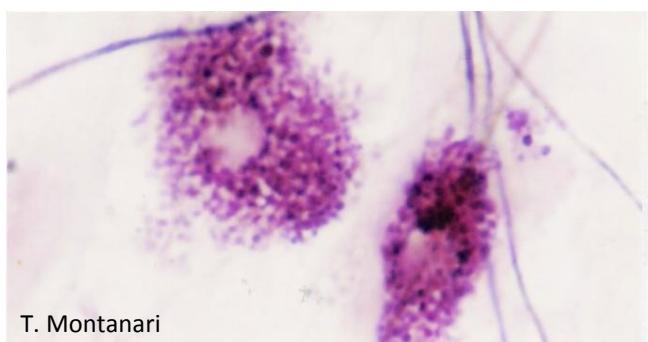
Os plasmócitos têm vida curta: 10 a 30 dias.<sup>42</sup>

### 3.5 – Mastócitos

Os precursores dos mastócitos originam-se na medula óssea, circulam no sangue por um curto período e entram no tecido conjuntivo, onde se diferenciam e duram alguns meses.<sup>43</sup>

Os mastócitos são numerosos no tecido conjuntivo da pele, dos sistemas digestório e respiratório e da cápsula dos órgãos, localizando-se preferencialmente na vizinhança dos vasos sanguíneos.<sup>44,45</sup>

São células grandes (20 a 30 $\mu\text{m}$  de diâmetro), ovoides, com núcleo esférico e central e citoplasma preenchido com grânulos basófilos, de 0,3 a 0,8 $\mu\text{m}$ , que contêm os mediadores químicos da reação alérgica e do processo inflamatório (Figura 3.9).<sup>46,47</sup>



**Figura 3.9 -** Mastócitos. Resorcina-fucsina. Objetiva de 100x (1.373x).

Integrinas promovem a adesão dos mastócitos à matriz extracelular, o que é importante para a diferenciação, a migração, a modulação da resposta biológica e a sobrevivência da célula.<sup>48</sup>

Na superfície dos mastócitos, há receptores para as IgE secretadas pelos plasmócitos. Quando o antígeno liga-se à IgE, provoca a exocitose de histamina e outras substâncias dos grânulos e a síntese de leucotrienos e prostaglandinas a partir da membrana, desencadeando as reações alérgicas designadas *reações de sensibilidade imediata* ou

*anafiláticas*.<sup>49,50</sup> Os mastócitos podem se recuperar da degranulação e sintetizar novos grânulos.<sup>51</sup>

*Anafilaxia* é o aumento da sensibilidade do organismo a uma substância com a qual já estivera em contato. As reações de sensibilidade imediata ou anafiláticas são assim denominadas porque ocorrem poucos minutos após a penetração do antígeno em indivíduos sensibilizados previamente ao mesmo antígeno ou a antígeno muito semelhante. Elas podem ser causadas por medicamentos, alimentos, picadas de insetos, poeira (ácaros) ou pólen, por exemplo, e a resposta pode ser local, como a urticária, a rinite alérgica (febre do feno) e a asma brônquica, ou geral, o choque anafilático, que pode ser fatal.<sup>52,53,54,55</sup>

Componentes dessas substâncias podem atuar como抗ígenos e desencadear uma resposta imunológica com a produção de IgE pelos plasmócitos. Esses anticorpos aderem a receptores na membrana plasmática dos mastócitos do tecido conjuntivo e dos basófilos do sangue. Quando os抗ígenos entram novamente no organismo, ligam-se às IgE presas aos mastócitos e basófilos. A adenilato-ciclase é ativada e converte ATP em AMPc, que libera o Ca<sup>2+</sup> dos sítios intracelulares, aumentando o seu nível no citoplasma, o que promove a degranulação.<sup>56</sup>

Os grânulos dos mastócitos contêm histamina, proteases, aril-sulfatase, o glicosaminoglicano heparina (ou sulfato de condroitina nos mastócitos das mucosas) e os fatores quimiotáticos de neutrófilos e de eosinófilos. A adenilato-ciclase também ativa uma fosfolipase que atua nos fosfolipídios da membrana, formando ácido araquidônico. Este é convertido em leucotrienos, prostaglandinas e tromboxano.<sup>57</sup>

O endotélio das vênulas tem receptores para a histamina, e a sua ligação desfaz as junções de oclusão entre as células, aumentando a permeabilidade vascular. Além das células de defesa, líquido sai do vaso para o conjuntivo, resultando em edema. Pela compressão e pelo estímulo de mediadores químicos sobre as terminações nervosas, há a sensação de prurido e de dor.<sup>58,59,60</sup> Em uma resposta generalizada, a perda de líquido dos vasos provoca uma queda na pressão sanguínea que prejudica a oxigenação dos tecidos e, se o volume de sangue a ser bombeado for insuficiente, causa choque hipovolêmico.<sup>61</sup>

<sup>49</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 122-123.

<sup>50</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 189, 192-195.

<sup>51</sup> JAMUR. *Op. cit.*, pp. 387-388.

<sup>52</sup> GOLDBERG & RABINOVITCH. *Op. cit.*, p. 129.

<sup>53</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 234, 236.

<sup>54</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 85.

<sup>55</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 163.

<sup>56</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 122-123.

<sup>57</sup> *Ibid.* pp. 119-124.

<sup>58</sup> *Ibid.* pp. 123-124.

<sup>59</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 175.

<sup>60</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 193.

<sup>61</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 9.ed. *Op. cit.*, p. 85.

<sup>42</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 197.

<sup>43</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 120.

<sup>44</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 237.

<sup>45</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 192.

<sup>46</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 119.

<sup>47</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 189, 192, 194-195.

<sup>48</sup> JAMUR, M. C. Mastócitos. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p. 385.

O edema da mucosa nasal, promovido pela liberação de histamina na rinite alérgica, é responsável pela dificuldade respiratória. Essa substância ainda estimula a secreção de muco no trato respiratório e, nas crises asmáticas, a contração da musculatura lisa dos brônquios e dos bronquíolos.<sup>62</sup>

Os leucotrienos são muito mais potentes do que a histamina nos efeitos vasodilatador e bronquioconstritor. As prostaglandinas, além de causar broncoespasmo, aumentam a secreção de muco pelo epitélio respiratório. O tromboxano A2 causa agregação plaquetária e é vasoconstritor.<sup>63</sup>

A histamina, os fatores quimiotáticos e as proteases ficam ligados aos glicosaminoglicanos nas vesículas e, depois da exocitose, são imobilizados por essas substâncias, tendo a sua ação restringida e regulada. A imobilização dos fatores quimiotáticos na superfície dos vasos sanguíneos é importante para estimular os leucócitos a deixarem a corrente sanguínea e entrarem no tecido conjuntivo.<sup>64</sup> A heparina é conhecida pelo seu efeito anticoagulante por se ligar à antitrombina III e ao fator plaquetário IV, que inibem determinados fatores de coagulação.<sup>65</sup> Entretanto, ao ser liberada dos mastócitos, é logo inativada, e a coagulação sanguínea permanece normal na reação anafilática.<sup>66</sup>

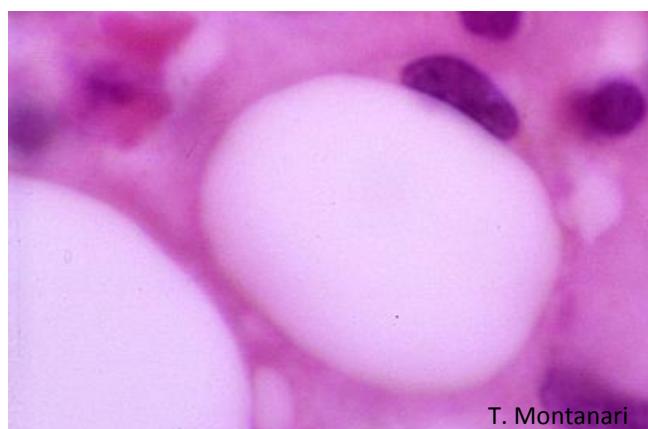
O fator quimiotático de neutrófilos atrai esses leucócitos, e eles sintetizam leucotrienos, contribuindo para o processo inflamatório, e realizam a fagocitose de micro-organismos se estiverem presentes. A histamina e o fator quimiotático de eosinófilos atraem essas células para o local, onde secretam substâncias que inativam a histamina e os leucotrienos. A aril-sulfatase, liberada dos grânulos dos mastócitos e dos basófilos, também inativa os leucotrienos, limitando a resposta inflamatória.<sup>67</sup>

No tratamento da reação anafilática, são usados anti-histamínicos, que se ligam aos receptores para histamina, impedindo a sua ação, e, no caso do choque anafilático, vasoconstritores como a epinefrina.<sup>68</sup>

Os grânulos dos mastócitos coram-se em púrpura com azul de toluidina. Portanto, são metacromáticos. Isso se deve ao grande número de cargas negativas dos glicosaminoglicanos, como a heparina, que, ao se ligarem às cargas positivas do corante, formam um agregado que modifica a absorvência e assim a cor do corante.<sup>69,70</sup>

### 3.6 – Células adiposas

São células esféricas, muito grandes, que armazenam gordura. Seu diâmetro é de cerca de 70µm em pessoas magras e pode atingir 170 a 200µm em pessoas obesas. As gotículas lipídicas coalescem em uma grande vesícula que comprime o núcleo contra a periferia da célula (Figura 3.10).<sup>71</sup> As células adiposas podem ser encontradas em pequenos grupos no tecido conjuntivo ou em grande quantidade, formando um tipo especial de tecido conjuntivo, o tecido adiposo.<sup>72</sup>

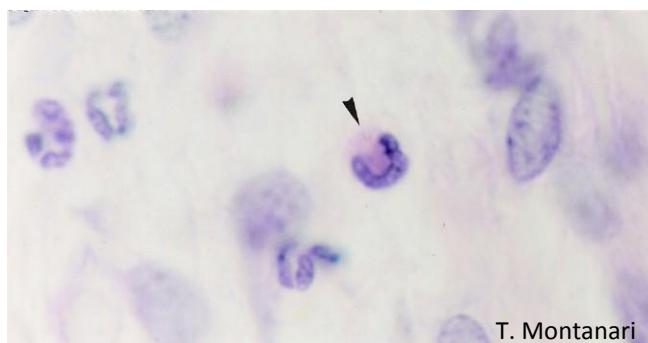


T. Montanari

**Figura 3.10** - Célula adiposa. HE. Objetiva de 100x.

### 3.7 – Leucócitos

A presença dessas células de defesa (Figura 3.11) é maior naqueles locais sujeitos à entrada de agentes patogênicos e substâncias estranhas, como os sistemas digestório e respiratório.<sup>73</sup> Essas células serão descritas posteriormente nos tecidos mieloide e sanguíneo.



T. Montanari

**Figura 3.11** - Leucócitos (►). HE. Objetiva de 100x (1.373x).

<sup>62</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 123-124.

<sup>63</sup> *Ibid.* pp. 122-124.

<sup>64</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 1094.

<sup>65</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 193.

<sup>66</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 9.ed. *Op. cit.*, p. 85.

<sup>67</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 123, 233-235.

<sup>68</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 193, 195.

<sup>69</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 61.

<sup>70</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 6-7, 189.

<sup>71</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 67.

<sup>72</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 194.

<sup>73</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 108-112, 166-168, 174-175, 202-203, 213.

### 3.8 – Fibras colágenas

O colágeno é uma glicoproteína da matriz extracelular, composta de três cadeias polipeptídicas (denominadas cadeias  $\alpha$ ) enroladas em uma configuração helicoidal. A variação na sequência de aminoácidos dessas cadeias levou à descrição de 28 moléculas de colágeno, as quais se apresentam como moléculas individuais ou associadas em redes, fibrilas ou até fibras.<sup>74</sup>

Além dos fibroblastos, outros tipos celulares, como condrócitos, osteoblastos, células epiteliais e musculares, sintetizam os diferentes colágenos.<sup>75</sup>

As fibras colágenas foram assim denominadas porque da sua cocção foi obtida uma gelatina usada como cola (do grego *kolla*, cola; *gennaein*, gerar). São constituídas pelo primeiro colágeno identificado: o colágeno do tipo I.<sup>76</sup>

O colágeno do tipo I é formado por três cadeias polipeptídicas  $\alpha$ , ricas nos aminoácidos glicina, prolina e lisina, sendo que a prolina e a lisina são hidroxiladas, e as hidroxilisinas são ainda glicosiladas pela adição de glicose e galactose. Pontes de hidrogênio entre as hidroxiprolinas unem as cadeias polipeptídicas, que se enrolam umas nas outras em uma tripla hélice. Após a liberação para o meio extracelular, as extremidades amino e carboxila das cadeias  $\alpha$  são clivadas por peptidases, permitindo a polimerização das moléculas de colágeno em fibrilas.<sup>77</sup>

A ligação da proteína chaperona hsp47 impede a agregação prematura dos trímeros dentro da célula e estabiliza a molécula da tríplice hélice.<sup>78</sup>

O TGF- $\beta$  e o fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF de *platelet-derived growth factor*) estimulam a síntese de colágeno pelos fibroblastos, enquanto os glicocorticoides inibem a sua síntese.<sup>79</sup>

A molécula de colágeno mede cerca de 300nm de comprimento e 1,5nm de diâmetro, e ela se associa lateralmente a outra molécula com um deslocamento de 67nm, quase  $\frac{1}{4}$  da molécula. Entre moléculas sucessivas, o intervalo é de 40nm. A associação das moléculas de colágeno em fibrilas é estabilizada por ligações covalentes entre os resíduos de lisina e

hidroxilisina, após a desaminação oxidativa pela lisil-oxidase (Figura 3.12).<sup>80</sup>

As fibrilas colágenas exibem, na microscopia eletrônica, quando coradas negativamente, uma periodicidade de bandas transversais (uma clara e uma escura) de 67nm: a faixa clara corresponde à região de total sobreposição das moléculas de colágeno, enquanto a faixa escura resulta da maior retenção dos metais usados no processamento do material entre as moléculas de colágeno.<sup>81</sup>

Com a coloração convencional positiva, ocorre o inverso, os segmentos claros correspondem aos espaços entre as extremidades das moléculas de colágeno, e os segmentos escuros, às regiões de sobreposição, mais densas (Figura 3.12). As linhas verticais sobre os segmentos claros e escuros são formadas pela ligação dos metais pesados aos resíduos carregados dos aminoácidos polares.<sup>82,83</sup>



Faccioni-Heuser & Achaval

**Figura 3.12** - Eletromicrografia de fibrilas colágenas. 48.461x. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

As fibrilas de colágeno do tipo I (20 a 100nm de diâmetro) agregam-se, por intermédio dos colágenos do tipo XII e XIV e de proteoglicanas, em fibras colágenas (cerca de 2 $\mu$ m de diâmetro, portanto, visíveis ao microscópio de luz), de trajeto ligeiramente ondulado. As fibras podem ainda ser agrupadas em feixes (10 a 20 $\mu$ m de diâmetro).<sup>84,85</sup>

As fibras colágenas são inelásticas e mais resistentes que fios de aço de mesmo diâmetro. Proporcionam ao tecido resistência à tração. Estão presentes, por exemplo, no tendão, na derme, na cápsula dos órgãos, na cartilagem fibrosa e no osso.<sup>86,87</sup>

<sup>74</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 144, 170-175.

<sup>75</sup> *Ibid.* pp. 172-173, 176, 232, 346.

<sup>76</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 159-160.

<sup>77</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 76, 79-80.

<sup>78</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 171.

<sup>79</sup> *Ibid.* pp. 176-177.

<sup>80</sup> GOLDBERG & RABINOVITCH. *Op. cit.*, pp. 132, 134, 137-138.

<sup>81</sup> *Ibid.* pp. 134, 137-138.

<sup>82</sup> *Ibid.* pp. 134, 137.

<sup>83</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 219-220.

<sup>84</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 57.

<sup>85</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 168, 175.

<sup>86</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 75-76, 78, 138.

O ácido ascórbico (vitamina C) é importante para a síntese do colágeno. Ele é cofator das enzimas prolil-hidroxilase e lisil-hidroxilase. Se não houver a hidroxilação da prolina, não há formação da tripla hélice da molécula do colágeno, e as cadeias  $\alpha$  são degradadas. As manifestações clínicas do escorbuto incluem hemorragias pelo rompimento dos vasos sanguíneos, retardo na cicatrização de feridas e perda dos dentes, porque o ligamento periodontal, que fixa o dente no osso alveolar, tem uma renovação rápida de colágeno.<sup>88</sup>

A fresco, as fibras colágenas são brancas. Elas são coradas por corantes ácidos. Com HE, são eosinófilas, por causa do alto conteúdo proteico; no tricrômico de Gomori, coram-se em verde; no tricrômico de Masson, coram-se pelo verde-luz, e, no tricrômico de Mallory, pelo azul de anilina. Elas não têm afinidade pela prata, ficando, na impregnação argêntica, em marrom.<sup>89,90,91</sup>

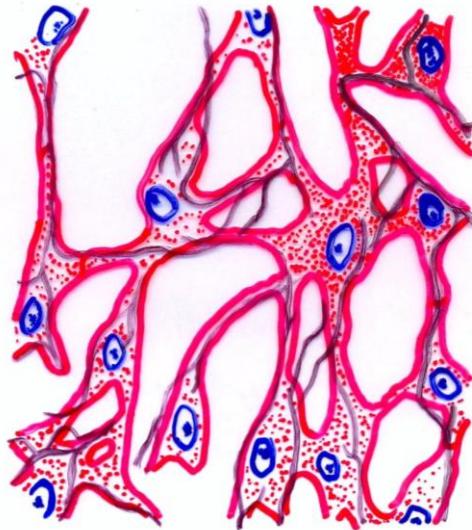
### 3.9 – Fibras reticulares

As fibras reticulares derivam da polimerização do colágeno do tipo III. Cada fibrila tem cerca de 20nm de diâmetro e exibe o padrão de organização em bandas semelhante ao da fibrila de colágeno do tipo I.<sup>92</sup> As fibras reticulares têm 0,5 a 2 $\mu\text{m}$  de diâmetro.<sup>93</sup> Estão dispostas em rede, o que justifica o seu nome (*reticulum* é diminutivo do latim *rete*, rede).<sup>94</sup>

Essas fibras são secretadas pelos fibroblastos, pelos adipócitos, pelas células de Schwann (no sistema nervoso periférico) e pelas células musculares. Como os fibroblastos no tecido linfoide e na medula óssea possuem uma morfologia diferenciada, estrelada e ramificada, devido aos longos prolongamentos, foram chamados células reticulares (Figura 3.13). Elas circundam a fibra com seu citoplasma, isolando-a de outros componentes teciduais.<sup>95,96</sup>

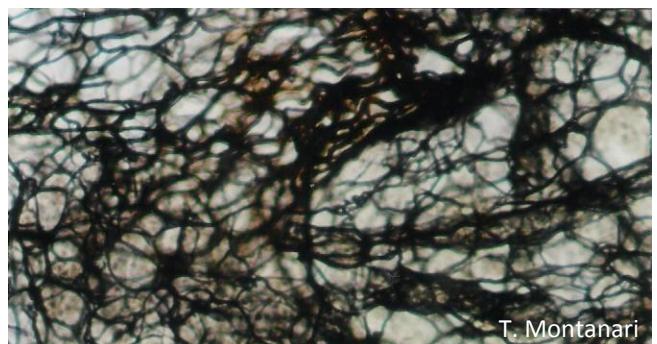
Com HE, as fibras reticulares não se coram; com PAS, coram-se em rosa, e, com impregnação pela prata, como no método de Del Rio Hortega (DRH), ficam enegrecidas (Figura 3.14). A reação positiva ao método

PAS e a argirofilia ocorrem pelo revestimento das fibras reticulares por glicoproteínas e proteoglicanas.<sup>97,98,99</sup>



**Figura 3.13** - Células reticulares e fibras reticulares. Baseado em Junqueira & Carneiro, 2013. p. 117.

As fibras reticulares constituem o arcabouço dos órgãos hematopoéticos e linfoides, como a medula óssea, o baço e os linfonodos (Figura 3.14). Compõem a lâmina reticular da membrana basal e formam uma delicada rede em torno das células adiposas, dos vasos sanguíneos, das fibras nervosas e das células musculares.<sup>100</sup>



**Figura 3.14** - Fibras reticulares do linfonodo. DRH. Objetiva de 40x (550x).

Na cicatrização, as fibras reticulares são as primeiras a serem sintetizadas pelos fibroblastos. Gradualmente são substituídas pelas fibras colágenas, que são mais

<sup>87</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 58.

<sup>88</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 100, 102.

<sup>89</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 198-199.

<sup>90</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 52, 60.

<sup>91</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 166, 168, 177, 213.

<sup>92</sup> *Ibid.* p. 177.

<sup>93</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 104.

<sup>94</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 160.

<sup>95</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 64.

<sup>96</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 178, 265.

<sup>97</sup> BEHMER, O. A; TOLOSA, E. M. C. de; FREITAS NETO, A. G. de. *Manual de Técnicas para Histologia normal e patológica*. São Paulo: EDART, Ed. da Universidade de São Paulo, 1976. p. 125.

<sup>98</sup> GOLDBERG & RABINOVITCH. *Op. cit.*, p. 138.

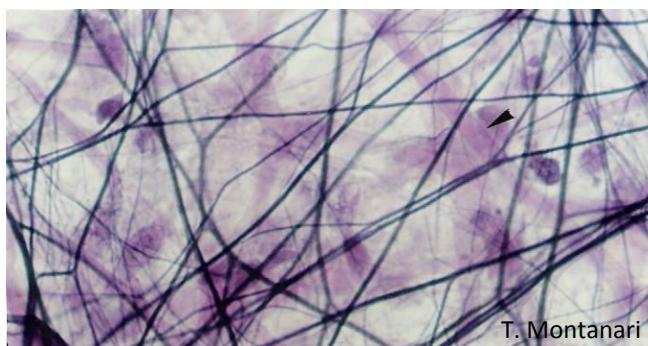
<sup>99</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 199-200.

<sup>100</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 60.

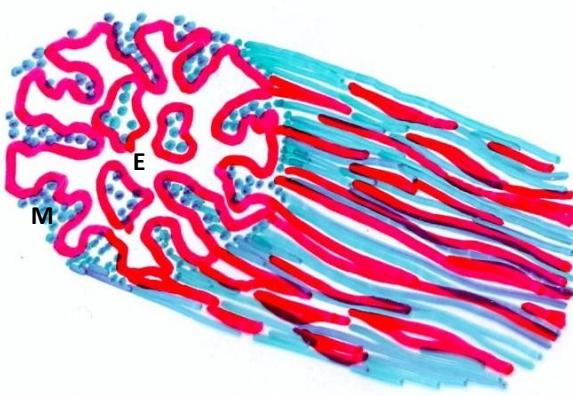
fortes.<sup>101</sup>

### 3.10 – Fibras elásticas

As fibras elásticas são constituídas pela proteína elastina e pelas microfibrilas, cujo principal componente é a glicoproteína fibrilina.<sup>102</sup> As microfibrilas (10 a 12nm de diâmetro) são formadas por primeiro, e a elastina é depositada sobre elas, de modo que, nas fibras maduras, as microfibrilas ficam localizadas no interior e na periferia (Figuras 3.15 a 3.17).<sup>103</sup>



**Figura 3.15** - Distensão do mesentério, mostrando as fibras elásticas e, não especificamente coradas, as fibras colágenas (►). Resorcina-fucsina. Objetiva de 40x (550x).

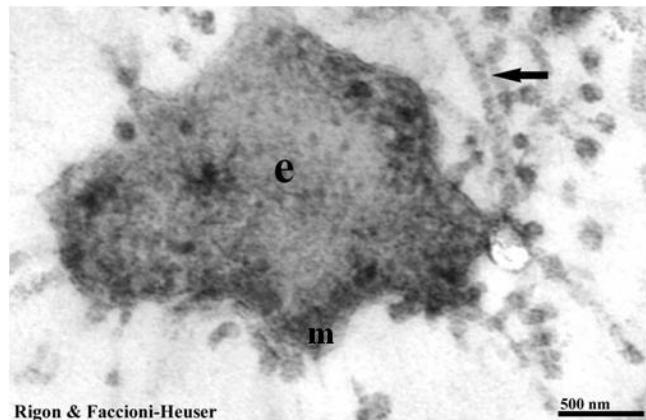


**Figura 3.16** - Ilustração da constituição da fibra elástica pelas microfibrilas (M) e pela elastina (E). Baseado em Lowe, J. S.; Anderson, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 60.

<sup>101</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 178.

<sup>102</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 59.

<sup>103</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 179-181.



Rigon & Faccioni-Heuser

500 nm

**Figura 3.17** - Corte transversal de fibra elástica, onde se observam a elastina (e) e as microfibrilas (m) que a constituem. Fibrila colágena também é apontada. Cortesia de Fabiana Rigon e Maria Cristina Faccioni-Heuser, UFRGS.

As fibras elásticas são produzidas pelos fibroblastos e pelas células musculares lisas da parede dos vasos. A síntese de elastina e de colágeno pode ser simultânea na célula.<sup>104</sup>

A elastina é rica em aminoácidos hidrofóbicos, como glicina, alanina, valina e prolina, apresentando uma conformação enovelada. As moléculas de elastina arranjam-se em fibras ou lâminas, ligando-se covalentemente através da ação da lisil-oxidase.<sup>105,106</sup> Essa enzima, localizada no espaço intercelular, une os grupamentos lisina de quatro moléculas de elastina, formando desmosina e isodesmosina.<sup>107</sup> Quando o tecido é estirado, as moléculas de elastina passam da conformação enovelada para uma forma estendida, aumentando o comprimento da fibra em até 150%.<sup>108</sup>

A fibrilina é composta principalmente por aminoácidos polares. Contém muito menos glicina que a elastina e não possui hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina ou isodesmosina. Apresenta ligações dissulfeto resultantes do elevado conteúdo de aminoácidos cistina.<sup>109,110,111</sup>

A ausência de microfibrilas resulta na formação de lâminas como aquelas encontradas nos vasos sanguíneos.<sup>112</sup>

<sup>104</sup> Ibid. pp. 179, 181, 202.

<sup>105</sup> CARVALHO, H. F. Matriz extracelular. In: CARVALHO, H.F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. *A Célula*. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. pp. 462, 464.

<sup>106</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 59.

<sup>107</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 222.

<sup>108</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 81, 116.

<sup>109</sup> CARVALHO. *Op. cit.*, p. 461.

<sup>110</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 162.

<sup>111</sup> GOLDBERG & RABINOVITCH. *Op. cit.*, p. 140.

<sup>112</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 179, 181.

A variação na proporção entre microfibrilas e elastina levou à classificação de três tipos de fibras: as fibras oxitalânicas, compostas exclusivamente de microfibrilas (portanto, não possuem elasticidade, mas resistem à tração; estão presentes, por exemplo, no ligamento periodontal); as fibras elaunícas, com mais microfibrilas do que elastina, e as fibras elásticas, onde há uma quantidade menor de microfibrilas e maior de elastina. O desenvolvimento das fibras elásticas passa pelos estágios de fibras oxitalânicas e eulanínicas.<sup>113</sup>

As fibras elásticas possuem 0,2 a 1,0 µm de diâmetro, sendo mais finas que as fibras colágenas.<sup>114,115</sup> Conferem elasticidade ao tecido. Elas são, pelo menos, cinco vezes mais distensíveis do que um elástico de borracha com a mesma área.<sup>116</sup> Estão presentes no mesentério (Figura 3.15), na derme, nos ligamentos elásticos, nas artérias, na cartilagem elástica, nos pulmões e na bexiga.<sup>117</sup>

A fresco, as fibras elásticas são amareladas; com HE, são refráteis e eosinófilas; com orceína, adquirem uma coloração marrom avermelhada, e, com resorcina-fucsina, coram-se em violeta escuro (Figura 3.15).<sup>118,119</sup>

### 3.11 – Substância Fundamental

É composta pelos glicosaminoglicanos, proteoglicanas e glicoproteínas secretados pelos fibroblastos.<sup>120</sup>

Os glicosaminoglicanos são açúcares não ramificados, compostos por duas unidades que se repetem: um aminoácucar (N-acetilglucosamina ou N-acetilgalactosamina), geralmente sulfatado (-OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>), e um ácido urônico (glucurônico ou idurônico), que apresenta um grupo carboxila (-COO<sup>-</sup>). As proteoglicanas consistem em um eixo central proteico com glicosaminoglicanos ligados covalentemente, como cerdas de uma escova.<sup>121</sup>

Os glicosaminoglicanos encontrados são o ácido hialurônico, o sulfato de condroitina, o sulfato de dermatana, o sulfato de heparana, a heparina e o sulfato de queratana.<sup>122</sup>

O ácido hialurônico é o único que não é sulfatado e que não participa da formação de proteoglicanas. Sua síntese ocorre na membrana plasmática, enquanto os demais glicosaminoglicanos são sintetizados no aparelho de Golgi.<sup>123</sup> A síntese das proteoglicanas envolve o retículo endoplasmático rugoso, com a elaboração da parte proteica e o início da adição de cadeias glicídicas, e o Golgi, com a glicosilação e a sulfatação. O ácido hialurônico associa-se às proteoglicanas através de proteínas de ligação, resultando em grandes agregados.<sup>124</sup>

As cargas negativas dos glicosaminoglicanos atraem cátions, especialmente íons Na<sup>+</sup>, os quais atraem água. A maior parte da água presente no tecido conjuntivo encontra-se ligada aos glicosaminoglicanos (água de hidratação ou de solvatação), dando à substância fundamental uma consistência de gel. A presença de água permite a difusão de oxigênio e nutrientes a partir dos capilares e impede a deformação do tecido por forças compressivas.<sup>125,126,127,128</sup>

O ácido hialurônico torna o tecido conjuntivo viscoso, dificultando o movimento de micro-organismos e metástases. Para facilitar a invasão, algumas bactérias, como o *Staphylococcus aureus*, secretam hialuronidase, que degrada esse glicosaminoglicano.<sup>129</sup>

As proteoglicanas têm ainda um papel na sinalização celular. Elas se ligam a fatores de crescimento, aumentando ou inibindo a sua atividade.<sup>130</sup>

As glicoproteínas estão geralmente relacionadas com a adesão dos componentes da matriz extracelular entre si ou com as células.<sup>131</sup> A fibronectina é a glicoproteína de adesão mais abundante no tecido conjuntivo.<sup>132</sup>

<sup>113</sup> CARVALHO. *Op. cit.*, pp. 459-461.

<sup>114</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 161.

<sup>115</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 178.

<sup>116</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 1102.

<sup>117</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 59.

<sup>118</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 161.

<sup>119</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 137.

<sup>120</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 90, 108.

<sup>121</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 71, 73.

<sup>122</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 56.

<sup>123</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 72.

<sup>124</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 109.

<sup>125</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 1092-1094.

<sup>126</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 71.

<sup>127</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 109, 202-204.

<sup>128</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 55-56.

<sup>129</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 74.

<sup>130</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 1094.

<sup>131</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 74-75, 115.

<sup>132</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 185.

A fibronectina possui sítios para ligação de colágeno, heparina e receptores na membrana celular, que são as integrinas. Estas, por sua vez, se ligam aos filamentos de actina do citoesqueleto, permitindo uma influência mútua entre a célula e a matriz extracelular.<sup>133</sup>

Através das moléculas de adesão, a matriz extracelular ancora as células, permite a migração, estimula a proliferação, regula a diferenciação celular e influencia a transmissão de informações pela membrana plasmática.<sup>134</sup>

Os glicosaminoglicanos e as proteoglicanas, devido aos grupos aniônicos, são corados por corantes catiônicos, como a hematoxilina, o azul de Alcian e o azul de toluidina, sendo que este último os cora metacromaticamente em púrpura. As glicoproteínas são coradas em magenta pelo PAS.<sup>135</sup>

Geralmente nas preparações de rotina coradas com HE, a substância fundamental é perdida durante a fixação e a desidratação, resultando um fundo vazio. Para melhor preservá-la, é necessário realizar os cortes sob congelamento.<sup>136</sup>

#### 4 – CLASSIFICAÇÃO

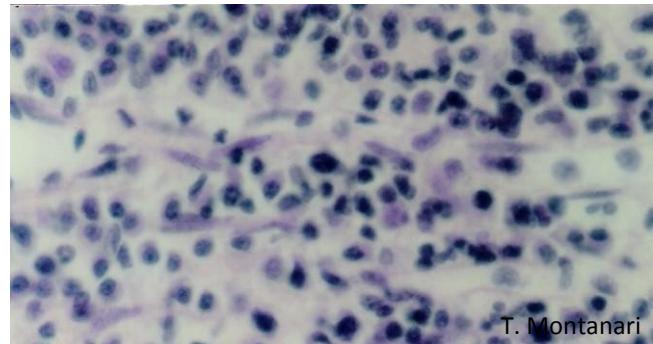
Segundo a composição de células e de matriz extracelular, o tecido conjuntivo é classificado em:

- tecido conjuntivo frouxo
- tecido conjuntivo denso
  - modelado
  - não modelado
- tecido elástico
- tecido reticular (ou linfoide)
- tecido mucoso
- tecido adiposo
- tecido cartilaginoso
- tecido ósseo
- tecido mieloide (ou hematopoético)
- tecido sanguíneo.

#### 4.1 – Tecido conjuntivo frouxo

##### 4.1.1 – Componentes

O tecido conjuntivo frouxo apresenta abundância em células: células mesenquimais, fibroblastos, macrófagos, mastócitos, plasmócitos, leucócitos e células adiposas, e riqueza em matriz extracelular: fibras colágenas, elásticas e reticulares e substância fundamental. Não há predomínio de qualquer dos componentes ou há predomínio de células (Figura 3.18). As fibras dispõem-se frouxamente, de maneira que o tecido fica flexível. É pouco resistente às trações.<sup>137,138,139</sup>



T. Montanari

**Figura 3.18** - Tecido conjuntivo frouxo do intestino. HE. Objetiva de 40x (550x).

##### 4.1.2 – Funções e ocorrência

O tecido conjuntivo frouxo é encontrado subjacente ao epitélio, servindo de apoio para esse tecido; preenche os espaços entre órgãos, tecidos e unidades secretoras de glândulas; inerva e nutre órgãos e tecidos avascularizados, como o epitélio; armazena água e eletrólitos atraídos pelos glicosaminoglicanos, e tem um papel na defesa, pois contém macrófagos, mastócitos, plasmócitos e leucócitos e uma matriz extracelular viscosa, de difícil penetração pelos organismos invasores.<sup>140,141,142</sup>

##### 4.1.3 – Nutrição e inervação

O tecido conjuntivo contém vasos sanguíneos e linfáticos e pequenas fibras nervosas.<sup>143</sup>

#### 4.2 – Tecido conjuntivo denso

<sup>133</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 59-60.

<sup>134</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 181, 185.

<sup>135</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 203.

<sup>136</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 181-182.

<sup>137</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 114.

<sup>138</sup> OVALLE & NAIRNEY. *Op. cit.*, p. 53.

<sup>139</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 105, 164-167, 198, 202, 262.

<sup>140</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 74, 113, 128-129.

<sup>141</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 210.

<sup>142</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 105, 167.

<sup>143</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 129.

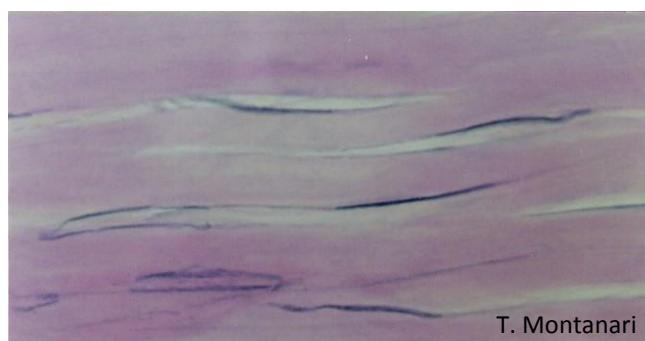
#### 4.2.1 – Componentes

Este tecido é rico em fibras colágenas. Fibras elásticas e substância fundamental estão também presentes, porém em quantidades menores. As células são esparsas, e o principal tipo existente é o fibroblasto, produtor das fibras.<sup>144</sup>

#### 4.2.2 – Classificação e ocorrência

- Tecido conjuntivo denso modelado

As fibras colágenas estão paralelas, organizadas assim pelos fibroblastos em resposta à tração exercida em um determinado sentido. Ex.: em tendões (Figura 3.19), que inserem os músculos aos ossos, e ligamentos, que unem os ossos entre si.<sup>145,146</sup>

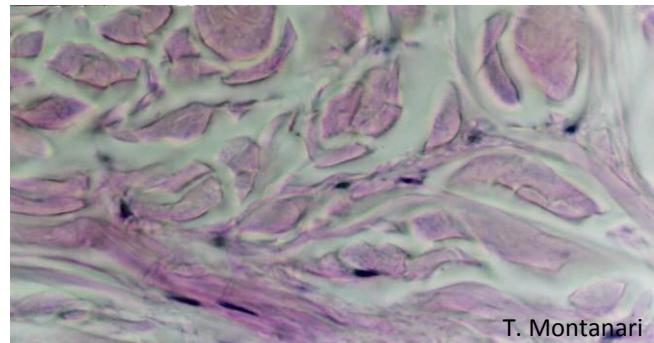


T. Montanari

**Figura 3.19** - Corte do tecido conjuntivo denso modelado do tendão, onde são visualizados fibrócitos e fibras colágenas abundantes e paralelas. HE. Objetiva de 40x (550x).

- Tecido conjuntivo denso não modelado

As fibras colágenas foram dispostas pelos fibroblastos em diferentes direções, dando ao tecido resistência às trações exercidas em qualquer sentido.<sup>147</sup> Ex.: na derme (Figura 3.20), em cápsulas de órgãos e na submucosa do sistema digestório.<sup>148</sup>



T. Montanari

**Figura 3.20** - Corte do tecido conjuntivo denso não modelado da derme, onde são observados os feixes de fibras colágenas em diferentes direções e núcleos de fibroblastos. HE. Objetiva de 40x (550x).

#### 4.2.3 – Funções

O tecido conjuntivo denso dá resistência às forças de tração e ao estiramento; envolve órgãos, glândulas e outros tecidos, formando cápsulas e envoltórios; penetra o seu interior, dando sustentação e levando vasos e nervos, e é responsável pela cicatrização.<sup>149,150</sup>

#### 4.2.4 – Nutrição

Enquanto o tecido conjuntivo denso não modelado é vascularizado, o tecido conjuntivo denso modelado do tendão não possui vasos sanguíneos e recebe os nutrientes por difusão do tecido conjuntivo denso não modelado que o penetra e o circunda.<sup>151</sup>

Os mediadores químicos produzidos pelo tecido lesado atraem neutrófilos e macrófagos que fagocitam as células mortas. Pelo estímulo de fatores de crescimento, as células mesenquimais próximas aos pequenos vasos diferenciam-se em fibroblastos, os quais proliferam e secretam matriz extracelular e ainda se transformam em miofibroblastos.<sup>152</sup>

Quando o dano ao tecido conjuntivo é substancial, ocorre a *cicatrização*, que inicia como uma resposta inflamatória promovida pelos neutrófilos nas margens da incisão. Além dos neutrófilos, os macrófagos fagocitam o tecido morto. As células epiteliais sofrem mitoses e restabelecem a continuidade do revestimento. Há a formação intensa de capilares a partir daqueles existentes, permitindo a migração das células de defesa para o local e dando suporte metabólico ao processo.

<sup>144</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 105, 167, 202.

<sup>145</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 114.

<sup>146</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 167, 200.

<sup>147</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 114.

<sup>148</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 53.

<sup>149</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 346.

<sup>150</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 63-64.

<sup>151</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 200-201.

<sup>152</sup> *Ibid.* pp. 196, 289-290.

<sup>153,154</sup>

Os fibroblastos proliferam, sintetizam a matriz extracelular, principalmente o colágeno, e alinham as suas fibras na direção do estresse tensional.<sup>155</sup> A retração da cicatriz, com a consequente redução na extensão, é promovida pelos miofibroblastos.<sup>156</sup>

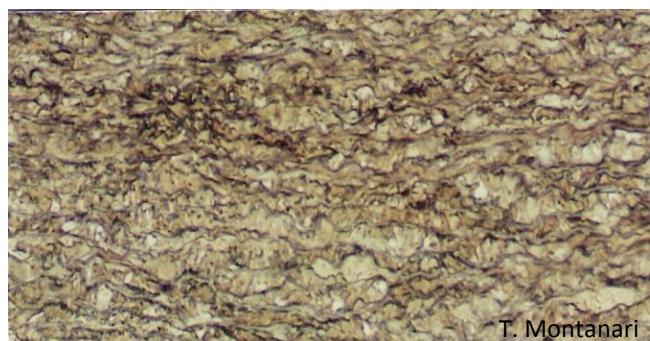
Durante a segunda semana de cicatrização, os elementos celulares diminuem, inclusive com a apoptose dos miofibroblastos.<sup>157</sup>

Afrodescendentes têm predisposição a um acúmulo excessivo de colágeno durante a cicatrização, formando uma elevação conhecida como queiloide.<sup>158</sup>

### 4.3 – Tecido elástico

#### 4.3.1 – Componentes e ocorrência

É constituído pelas fibras (ou lâminas) elásticas, secretadas pelos fibroblastos e, nos vasos sanguíneos, pelas células musculares lisas. Ex.: nos ligamentos amarelos da coluna vertebral, no ligamento nucal do pescoço, no ligamento suspensor do pênis e nas artérias de grande calibre (Figura 3.21).<sup>159,160</sup>



**Figura 3.21** - Tecido elástico da aorta. Orceína. Objetiva de 10x (137x).

#### 4.3.2 – Função

Confere elasticidade a esses ligamentos e às artérias, cedendo à força aplicada (no caso das

<sup>153</sup> *Ibid.* pp. 190, 289-290.

<sup>154</sup> STEVENS, A.; LOWE, J. *Patologia*. 2.ed. São Paulo: Manole, 1998. pp. 69-72.

<sup>155</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 1099, 1101-1102.

<sup>156</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 63.

<sup>157</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 190.

<sup>158</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 76.

<sup>159</sup> *Ibid.* p. 130.

<sup>160</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 179, 181, 202-203.

artérias, a pressão do sangue proveniente do coração) e depois retornando à sua forma original.<sup>161</sup>

### 4.4 – Tecido reticular (ou tecido linfoide)

#### 4.4.1 – Componentes e ocorrência

Este tecido contém uma grande quantidade de fibras reticulares, sintetizadas pelas células reticulares. Além dessas células, há células de defesa, como os macrófagos, os linfócitos e os plasmócitos. Ex.: na medula óssea, no baço e nos linfonodos (Figura 3.22).<sup>162,163</sup>



**Figura 3.22** - Tecido reticular do linfonodo. DRH. Objetiva de 4x (55x).

#### 4.4.2 – Função

O tecido reticular constitui o arcabouço de órgãos que variam no volume, como os órgãos linfoides e hematopoéticos, graças ao pequeno diâmetro e ao arranjo frioso das fibras reticulares. A estrutura trabeculada formada permite a circulação de células e fluido pelos espaços.<sup>164</sup>

### 4.5 – Tecido mucoso

#### 4.5.1 – Componentes e ocorrência

Há um predomínio da substância fundamental, especialmente de ácido hialurônico, o que dá uma consistência gelatinosa. As células assemelham-se às

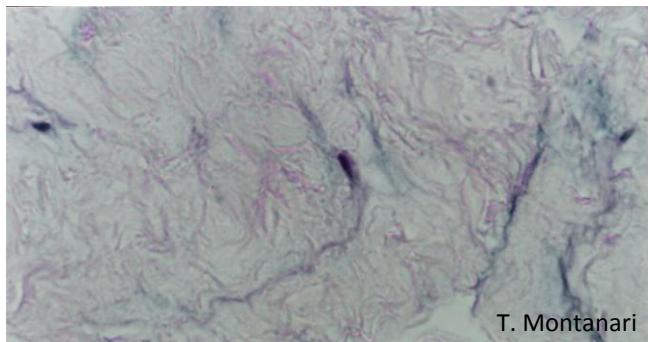
<sup>161</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 162.

<sup>162</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 227, 279.

<sup>163</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 60.

<sup>164</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 107, 116.

células mesenquimais. Ex.: no cordão umbilical (Figura 3.23) e na polpa dentária jovem.<sup>165,166,167</sup>



T. Montanari

**Figura 3.23** - Tecido mucoso do cordão umbilical, com células mesenquimais e substância fundamental em abundância. HE. Objetiva de 40x (550x).

## 4.6 – Tecido adiposo

### 4.6.1 – Componentes

É composto pelas células adiposas (Figura 3.10) e pela matriz extracelular, que consiste na lâmina externa e nas fibras reticulares.<sup>168</sup>

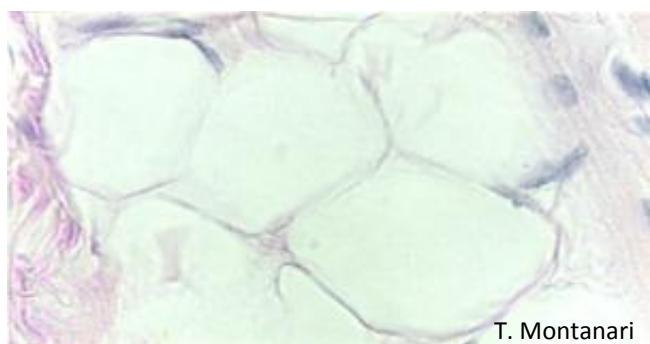
### 4.6.2 – Classificação, funções e ocorrência

#### – Tecido adiposo unilocular

Suas células são muito grandes. Seu diâmetro é de cerca de 70 $\mu\text{m}$  em pessoas magras e pode atingir 170 a 200 $\mu\text{m}$  em pessoas obesas. São esféricas quando isoladas, mas tornam-se poliedrinas pela compressão recíproca. As várias gotículas lipídicas coalescem em uma grande vesícula que comprime o núcleo contra a periferia da célula (Figuras 3.10 e 3.24).<sup>169</sup>

Como o álcool e o xanol usados na confecção das lâminas histológicas coradas com HE removem a gordura, é visualizado somente o local onde ela era armazenada nas células adiposas (Figuras 3.10 e 3.24). As gorduras podem ser evidenciadas pela fixação e coloração com tetróxido de ósmio ou pela fixação em formol, microtomia sob congelação e coloração dos

cortes com corantes do tipo Sudan, sem o uso de solventes orgânicos, como o xanol.<sup>170</sup>



T. Montanari

**Figura 3.24** - Tecido adiposo unilocular. HE. Objetiva de 40x (550x).

As células adiposas contêm numerosas vesículas de pinocitose, que internalizam os lipídios provenientes da alimentação, trazidos pela corrente sanguínea.<sup>171</sup> A reesterificação em triglicerídeos ocorre no retículo endoplasmático liso.<sup>172</sup> Quando necessário, os triglicerídeos são hidrolisados em ácidos graxos e glicerol, os quais são liberados para a corrente sanguínea.<sup>173</sup>

Nos capilares sanguíneos situados em volta dos adipócitos, ligada à superfície do endotélio, há a lipase lipoproteica, que hidrolisa os quilomicrons e as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL de *very low density lipoproteins*).<sup>174</sup> Os quilomicrons são partículas provenientes do intestino, com 90% de triglycerídeos (ésteres de ácidos graxos e glicerol) e o restante de colesterol, fosfolipídios e proteínas. As VLDL são oriundas do fígado e, quando hidrolisadas, liberam ácidos graxos e glicerol. São esses elementos que entram nas células adiposas e são reesterificados no retículo endoplasmático liso em triglycerídeos para o armazenamento.<sup>175,176</sup>

Os triglycerídeos são a forma mais concentrada de armazenamento de energia no ser humano. A sua densidade energética é de 9cal/g, enquanto a de carboidratos e proteínas é de 4cal/g.<sup>177</sup>

Os vasos sanguíneos, além de oxigênio, nutrientes e lipídios, levam para as células hormônios que regulam a captação dos precursores e/ou a liberação dos lipídios, como, por exemplo, a insulina, a noradrenalina, os glicocorticoides, o hormônio do crescimento e os

<sup>165</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 178.

<sup>166</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 117.

<sup>167</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 166.

<sup>168</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 68.

<sup>169</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 67.

<sup>170</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 33-34, 167.

<sup>171</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 68.

<sup>172</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 68.

<sup>173</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 119.

<sup>174</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 121-122.

<sup>175</sup> *Ibid.*

<sup>176</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 68.

<sup>177</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 262.

hormônios da tireoide.<sup>178</sup> Ainda transportam o hormônio proteico leptina, produzido pelas células adiposas em quantidades proporcionais ao seu tamanho e que atua sobre as células do hipotálamo, diminuindo o apetite.<sup>179</sup>

A insulina estimula a captação da glicose pelas células adiposas. Dentro da célula, a glicólise produz grande quantidade de  $\alpha$ -glicerofosfato, que toma parte na síntese dos triglicerídeos. A insulina inibe a atividade da lipase do tecido adiposo e consequentemente a hidrólise dos triglicerídeos.<sup>180</sup>

Durante o exercício, a adrenalina e a noradrenalina são liberadas pela adrenal e ativam a lipase do tecido adiposo. Há a hidrólise dos triglicerídeos em ácidos graxos e glicerol que são liberados para a corrente sanguínea.<sup>181</sup>

A cor desse tecido varia entre o branco e o amarelo-escuro, dependendo do acúmulo de carotenos provenientes da dieta.<sup>182</sup>

O tecido adiposo unilocular constitui praticamente todo o tecido adiposo do adulto. Ocorre subjacente à pele, na hipoderme, onde evita a perda excessiva de calor (isolamento térmico) e absorve impactos, especialmente na palma das mãos, na planta dos pés e nas nádegas. Preenche os espaços entre tecidos e órgãos, contribuindo para mantê-los em suas posições.<sup>183,184</sup>

#### – Tecido adiposo multilocular

As células são menores que as do tecido adiposo unilocular, medindo até 60 $\mu$ m. São geralmente poligonais, com núcleo central, muitas mitocôndrias e pequenas gotículas de lipídios. A denominação multilocular está relacionada com a presença de várias gotículas lipídicas.<sup>185</sup>

A cor parda ou castanha desse tecido, quando observado macroscopicamente, é dada pela rica vascularização e pelos citocromos das mitocôndrias.<sup>186</sup>

O tecido adiposo multilocular é especializado na produção de calor (termogênese sem tremores). Ele é mobilizado se o indivíduo é exposto ao frio.<sup>187</sup>

Receptores sensoriais na pele enviam sinais ao centro cerebral de regulação da temperatura, que, por sua vez, envia impulsos nervosos a essas células adiposas. O neurotransmissor noradrenalina ativa a enzima que quebra os triglicerídeos, e a oxidação dos ácidos graxos ocorre nas mitocôndrias.<sup>188</sup>

Nesse tecido adiposo, a membrana interna das mitocôndrias possui poros transportadores de prótons, as termogeninas (ou UCP-1 de *uncoupling protein 1*, ou seja, proteína não acopladora 1), que permitem o fluxo dos prótons acumulados no espaço intermembranoso durante o transporte de elétrons para a matriz, dissipando a energia potencial como calor. O sangue contido na rede capilar do tecido é aquecido, e o calor é distribuído pelo corpo.<sup>189</sup>

Esse tecido está presente em grande quantidade nos animais hibernantes e nos fetos e recém-nascidos de humanos. No adulto, é restrito a determinadas áreas, como a região do pescoço, os ombros, a parte superior das costas, em torno dos rins, da aorta e do mediastino.<sup>190,191,192</sup>

#### 4.6.3 – Nutrição e inervação

Vasos sanguíneos e nervos penetram em ambos tipos de tecido adiposo, através de septos de tecido conjuntivo frouxo. As fibras nervosas terminam na parede dos vasos sanguíneos no tecido adiposo unilocular e junto aos vasos sanguíneos e às células adiposas no tecido adiposo multilocular.<sup>193,194</sup>

#### 4.6.4 – Origem

As células adiposas surgem das células mesenquimais no quinto mês de vida fetal. Elas se diferenciam em lipoblastos, os quais proliferam. Os lipoblastos assemelham-se a fibroblastos, já que são alongados com múltiplos prolongamentos. Com o acúmulo das gotículas lipídicas, eles adquirem uma forma oval e posteriormente esférica (Figura 3.25). Depois de diferenciadas, as células adiposas não se dividem. Não desaparecem depois de formadas.<sup>195,196</sup>

<sup>178</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 69.

<sup>179</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 1303-1304.

<sup>180</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 184.

<sup>181</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 119.

<sup>182</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 120.

<sup>183</sup> *Ibid.*

<sup>184</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 22.

<sup>185</sup> *Ibid.* pp. 67, 69.

<sup>186</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 224.

<sup>187</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 69.

<sup>188</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 132.

<sup>189</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 123.

<sup>190</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 227.

<sup>191</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 69.

<sup>192</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 268, 270-272, 274.

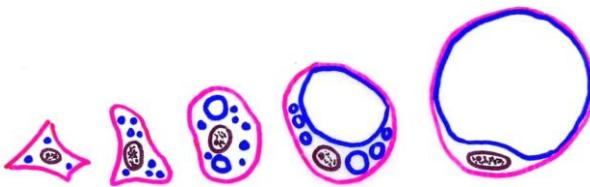
<sup>193</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 130, 131.

<sup>194</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 223, 227.

<sup>195</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 181-182, 184.

<sup>196</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 264-265.

No adulto, em determinadas situações ou locais, como na medula óssea, elas podem surgir dos fibroblastos.<sup>197,198</sup>



**Figura 3.25** – Desenvolvimento da célula adiposa unilocular a partir do lipoblasto, originado da célula mesenquimal. Baseado em Junqueira, L. C.; Carneiro, J. *Histologia básica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 101.

O fator de transcrição receptor gama peroxissômico ativado por proliferação (PPAR $\gamma$ ) e o receptor de retinóide X (RXR) regulam a diferenciação das células mesenquimais em lipoblastos e destes em células adiposas uniloculares.<sup>199</sup>

Quando a proteína dedo de zinco conhecida como domínio PR 16 (PRDM16) é ativada, as células mesenquimais sintetizam vários membros da família do coativador do PPAR $\gamma$ -1 (PGC-1) dos fatores de transcrição. Esses fatores regulam a expressão dos genes que controlam a diferenciação nas células adiposas multiloculares, como, por exemplo, UCP-1, que codifica a proteína não acopladora (UCP-1) ou termogenina.<sup>200</sup>

A obesidade (do latim, *obesus*, gordura) decorre da proliferação acentuada dos precursores dos adipócitos (forma hipercelular ou hiperplásica) e/ou do aumento no volume das células adiposas (forma hipertrófica), ambas situações causadas por um excesso de alimentação.<sup>201</sup>

O indivíduo é considerado obeso quando a porcentagem de gordura excede a porcentagem média para a idade e o sexo. Índice de massa corporal (IMC = peso/altura<sup>2</sup>) de aproximadamente 25kg/m<sup>2</sup> é normal, mas acima de 27kg/m<sup>2</sup> indica excesso de peso, o que representa risco para a saúde, podendo gerar doenças cardiovasculares, diabetes e câncer.<sup>202</sup>

## 4.7 – Tecido cartilaginoso

### 4.7.1 – Componentes

As células são os condroblastos e os condrócitos. O sufixo *blast* indica que a célula está crescendo ou secretando matriz extracelular ativamente, enquanto o sufixo *cito* indica a célula diferenciada, em baixa atividade de síntese.<sup>203</sup>

Os *condroblastos* são células alongadas (Figura 3.26), com pequenas projeções que aumentam a superfície, facilitando as trocas com o meio.<sup>204</sup> Possuem núcleo grande, com nucléolo proeminente e citoplasma basófilo, devido ao retículo endoplasmático rugoso desenvolvido por sintetizar as proteínas da matriz, ou claro e vacuolizado pela presença de glicogênio e lipídios.<sup>205</sup>

Os *condrócitos* são mais esféricos, mas a sua superfície também é irregular. Medem 10 a 30 $\mu\text{m}$  de diâmetro. Exibem núcleo ovoide, predominantemente eucromático, retículo endoplasmático rugoso e Golgi bem desenvolvidos, implicados na síntese proteica e glicídica. Há poucas mitocôndrias, o que reflete a obtenção de energia a partir da glicólise anaeróbica. Possuem ainda gotículas lipídicas e agregados de glicogênio. Como sofrem retração durante o processo histológico, eles se afastam da matriz cartilaginosa, e este espaço é a lacuna (Figura 3.26).<sup>206,207</sup>

A *matriz cartilaginosa* consiste em fibras colágenas (colágeno do tipo II), fibras elásticas e/ou fibras colágenas (colágeno do tipo I), agregados de proteoglicanas e ácido hialurônico e glicoproteínas de adesão.<sup>208</sup>

As fibras colágenas, assim como as fibras colágenas, resistem à tensão.<sup>209</sup> As cargas negativas dos glicosaminoglicanos, por atraírem Na<sup>+</sup>, tornam a matriz bastante hidratada, fazendo com que suporte a compressão.<sup>210</sup> As glicoproteínas de adesão ligam as células aos componentes da matriz. A condronectina, por exemplo, possui sítios de ligação para as integrinas, os glicosaminoglicanos e o colágeno do tipo II.<sup>211</sup>

### 4.7.2 – Origem e crescimento

<sup>203</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 63.

<sup>204</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 127-128.

<sup>205</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 63, 66.

<sup>206</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 136.

<sup>207</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 134, 138.

<sup>208</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 133, 136.

<sup>209</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 204.

<sup>210</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 1092.

<sup>211</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 136.

<sup>197</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 1301.

<sup>198</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 117.

<sup>199</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 263.

<sup>200</sup> *Ibid.* pp. 265, 270-271.

<sup>201</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 184.

<sup>202</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 269.

As células mesenquimais tornam-se arredondadas e diferenciam-se em condroblastos, que sofrem mitoses e secretam a matriz cartilaginosa. Quando os condroblastos são circundados pela matriz e diminuem a sua síntese, são chamados condrócitos. Eles ainda são capazes de se dividir, de modo a se ter um grupo de duas, quatro ou mais células em uma lacuna, o grupo isógeno (Figura 3.26). À medida que mais matriz é depositada, os condrócitos afastam-se uns dos outros, proporcionando o crescimento da cartilagem a partir de seu interior: o *crescimento intersticial*. Com o aumento da rigidez da matriz pelas interações entre as fibrilas colágenas e os glicosaminoglicanos, esse tipo de crescimento deixa de ser viável. Há, no entanto, nos ossos longos, uma região de cartilagem, o disco epifisário, onde o crescimento intersticial ocorre até os 20 anos do indivíduo.<sup>212</sup>

As células mesenquimais na periferia da cartilagem em desenvolvimento originam os fibroblastos, que constituem um tecido conjuntivo denso modelado.<sup>213</sup> Essa região é denominada pericôndrio (do grego, *peri*, ao redor; *chondros*, cartilagem) (Figura 3.26).<sup>214</sup> Os fibroblastos mais internos diferenciam-se em condroblastos, que produzem a matriz cartilaginosa e assim promovem o *crescimento aposicional* da cartilagem.<sup>215</sup> Os condroblastos estão próximos ao pericôndrio em lacunas ovais, achatadas, no sentido paralelo à superfície. Os condrócitos localizam-se mais profundamente na cartilagem, em lacunas mais arredondadas.<sup>216</sup>

A diferenciação das células mesenquimais ou dos fibroblastos em condroblastos é desencadeada pela expressão de SOX-9. A expressão desse fator de transcrição coincide com a síntese de colágeno do tipo II.<sup>217</sup> Os condrócitos secretam metaloproteinases que degradam a matriz, permitindo a sua expansão.<sup>218</sup>

#### 4.7.3 – Classificação, ocorrência e funções

##### – Cartilagem hialina

A cartilagem hialina (do grego *hyalos*, vidro) caracteriza-se pela presença de uma matriz homogênea e vítreia, já que as fibrilas de colágeno (colágeno do tipo II) não são visíveis ao microscópio de luz. Elas são muito finas (20nm de diâmetro), não se agregam em fibras e têm o mesmo índice de refração do resto da matriz. Fibras colágenas (colágeno do tipo I) não estão presentes, mas há colágenos dos tipos VI, IX, X e XI. É rica na substância fundamental e em água (60 a 80%), sendo que a maior parte desta está ligada aos glicosaminoglicanos, o que dá consistência de gel rígido à matriz.<sup>219,220</sup>

O colágeno do tipo VI é encontrado na periferia dos condrócitos e ajuda a adesão das células à matriz. O colágeno do tipo IX localiza-se na superfície das fibrilas de colágeno e facilita a interação com as proteoglicanas e com outros componentes. O colágeno do tipo X organiza as fibrilas colágenas em uma rede tridimensional, que é importante para a função mecânica. O colágeno do tipo XI regula o tamanho das fibrilas colágenas.<sup>221</sup>

A cartilagem hialina é geralmente envolvida pelo pericôndrio (Figura 3.26). Ele não está presente nos locais em que a cartilagem forma uma superfície livre, como nas cartilagens articulares, e nos locais em que a cartilagem entra em contato direto com o osso.<sup>222</sup>

A cartilagem hialina é firme, flexível e tem grande resistência ao desgaste. Ela é o primeiro esqueleto do feto, tendo a vantagem de, além de servir de suporte, crescer rapidamente. Nas crianças e nos adolescentes, constitui os discos epifisários entre a diáfise e a epífise dos ossos longos, que são os locais de crescimento do osso em comprimento. Nas articulações dos ossos longos, a cartilagem hialina diminui a superfície de fricção e amortece impactos. É ainda encontrada no nariz, na laringe (cartilagens tireoide, cricoide e aritenoide), na traqueia e nos brônquios, mantendo essas vias abertas para a passagem do ar.<sup>223,224,225,226,227</sup>

A fresco, a cartilagem hialina tem um aspecto branco perolado, ligeiramente transparente. Com HE, o pericôndrio e a matriz próxima, por causa do colágeno,

<sup>219</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 208-211.

<sup>220</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 205-207, 216.

<sup>221</sup> *Ibid.* pp. 175, 206.

<sup>222</sup> *Ibid.* p. 209.

<sup>223</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 133, 136.

<sup>224</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 208, 211.

<sup>225</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 348.

<sup>226</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 132-133.

<sup>227</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 204, 209, 212, 216.

<sup>212</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 128-129, 141.

<sup>213</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 131.

<sup>214</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 349.

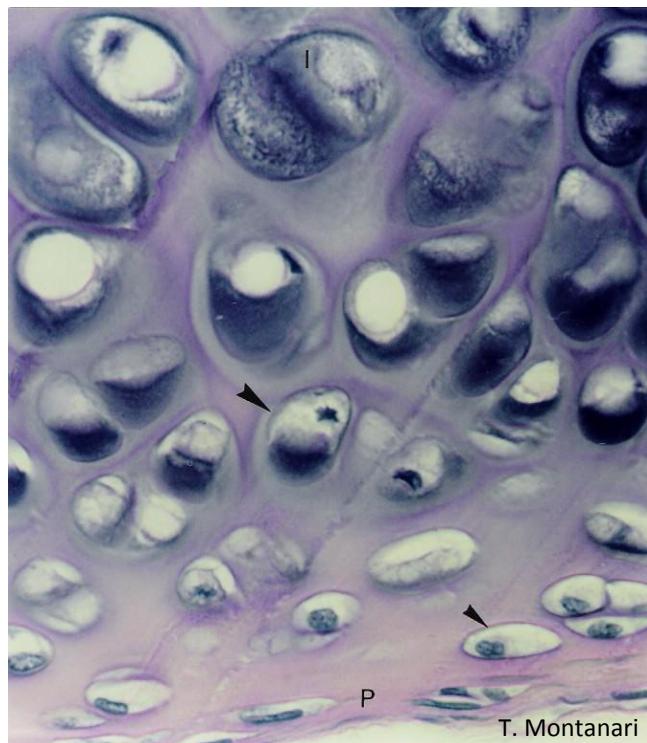
<sup>215</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 213.

<sup>216</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 209.

<sup>217</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 213.

<sup>218</sup> *Ibid.* p. 207.

são eosinófilos, enquanto a matriz em torno dos condrócitos, devido aos glicosaminoglicanos, é basófila (Figura 3.26). Devido à carga negativa desses açúcares, a matriz é metacromática com azul de toluidina. Com PAS, as glicoproteínas da matriz são coradas (Figura 3.27).<sup>228,229,230</sup>



**Figura 3.26** - Cartilagem hialina da traqueia, onde se observam o pericôndrio (P) com fibroblastos, os condroblastos (►), os condrócitos (►), os grupos isógenos (I) e a matriz cartilaginosa. HE. Objetiva de 40x (550x).



**Figura 3.27** - Cartilagem hialina da traqueia. PAS. Objetiva 10x.

<sup>228</sup> BÉLANGER, L. F. Os tecidos esqueléticos. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 172.

<sup>229</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 349, 351.

<sup>230</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 134.

A *osteoartrite* ocorre em articulações como as dos quadris, joelhos, vértebras, mãos e pés. Os condrócitos produzem interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), que inibem a produção de colágeno do tipo II e de proteoglicanas e estimulam a síntese de metaloproteinases, as quais degradam a cartilagem articular. A quantidade de proteoglicanas diminui com o envelhecimento, o que acarreta a perda da capacidade de reter água e consequentemente de resistir à compressão. A fricção das superfícies ósseas descobertas provoca um edema doloroso da articulação.<sup>231,232</sup>

A *artrite reumatoide* é uma doença autoimune que causa lesão na membrana sinovial e na cartilagem articular. A membrana sinovial espessa-se e infiltra-se por células do sistema imune, e a cartilagem articular lesada é substituída por tecido conjuntivo denso.<sup>233</sup>

#### - Cartilagem elástica

A cartilagem elástica também possui pericôndrio. Além das fibras de colágeno (colágeno do tipo II) e da substância fundamental, a matriz cartilaginosa contém fibras elásticas, o que lhe dá mais flexibilidade. Está presente na orelha (no pavilhão auricular, na parede do canal auditivo externo e na tuba auditiva) e na laringe (epiglote, cartilagens corniculata e cuneiforme) (Figuras 3.28 e 3.29).<sup>234,235</sup>

A fresco, a cartilagem elástica é amarelada. Com HE, as fibras elásticas são refráteis e eosinófilas; com resorcina-fucsina, coram-se em violeta escuro; com orceína, coram-se em marrom avermelhado (Figura 3.28), e, com hematoxilina de Verhoeff, em preto (Figura 3.29).<sup>236,237,238</sup>

Diferente da cartilagem hialina, a cartilagem elástica não se calcifica com o envelhecimento.<sup>239</sup>

#### - Cartilagem fibrosa

Como está associada ao tecido conjuntivo denso, não há pericôndrio. Os condrócitos originam-se dos

<sup>231</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 261.

<sup>232</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 205.

<sup>233</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 261.

<sup>234</sup> *Ibid.* pp. 66-67.

<sup>235</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 210-212, 220-221.

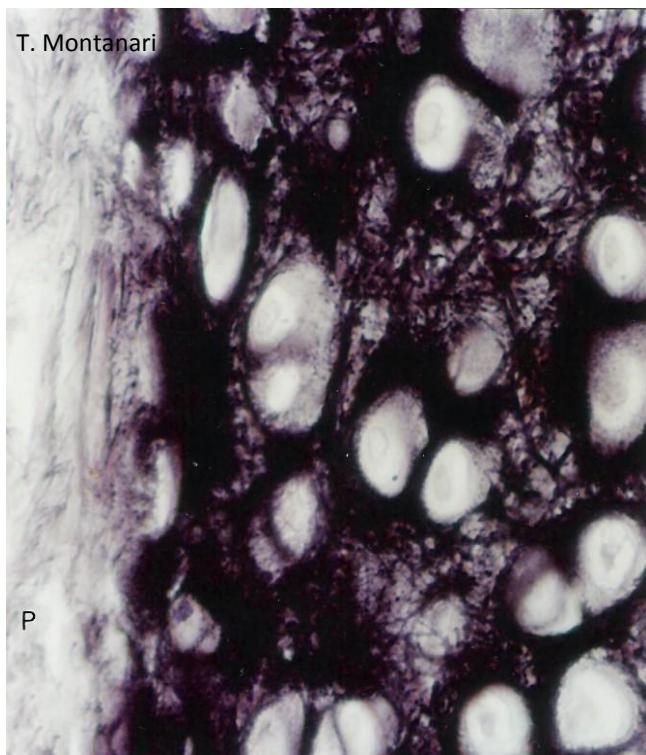
<sup>236</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 161.

<sup>237</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 137.

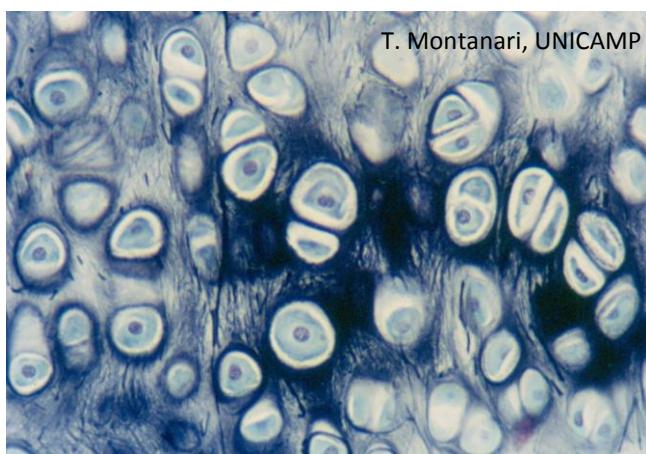
<sup>238</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 178-179, 202, 210-211.

<sup>239</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 137.

fibroblastos. A matriz contém fibras colágenas (colágeno do tipo I), além das fibrilas colágenas (colágeno do tipo II) e da substância fundamental. Os condrócitos podem estar enfileirados entre as fibras colágenas (Figura 3.30).<sup>240</sup>



**Figura 3.28** - Cartilagem elástica do pavilhão auditivo. Há pericôndrio (P). Orceína. Objetiva de 40x (550x).

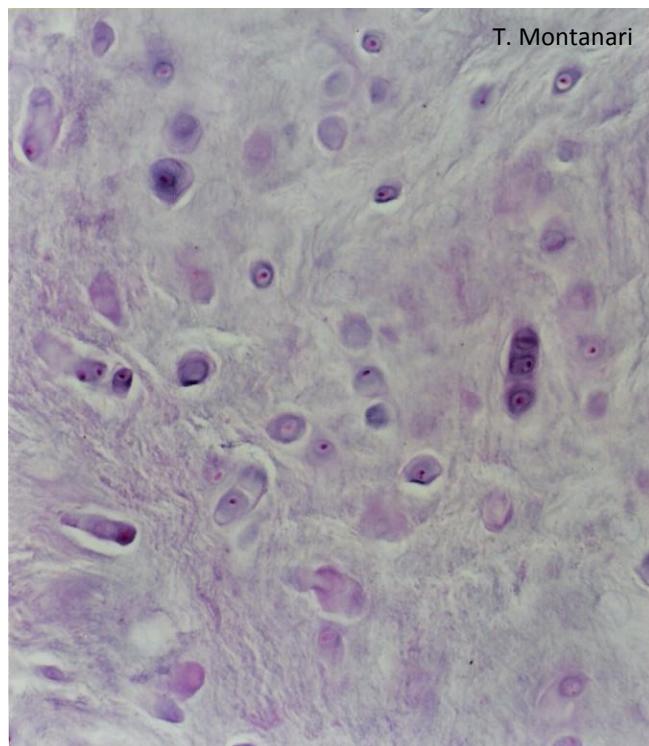


**Figura 3.29** - Cartilagem elástica da epiglote. Hematoxilina de Verhoeff. Objetiva de 40x.

Com HE, as fibras colágenas coram-se com a eosina, e os glicosaminoglicanos, com a hematoxilina (Figura 3.30).<sup>241</sup>

<sup>240</sup> Ibid. p. 136.

<sup>241</sup> Ibid.



**Figura 3.30** - Cartilagem fibrosa da inserção do tendão no osso. HE. Objetiva de 40x (550x).

A presença das fibras colágenas faz com que a cartilagem fibrosa resista à tração e à deformação sob estresse. Ela é encontrada nas articulações temporomandibulares, esternoclaviculares e dos ombros, na inserção de alguns tendões nos ossos, no anel fibroso dos discos intervertebrais, na sínfise púbica e nos meniscos das articulações dos joelhos.<sup>242,243</sup>

A relação entre o colágeno do tipo I e do tipo II na cartilagem fibrosa modifica-se com a idade. Nos idosos, há mais colágeno do tipo II.<sup>244</sup>

#### 4.7.4 – Nutrição e inervação

A cartilagem é desprovida de vasos sanguíneos e linfáticos e de nervos, embora vasos sanguíneos possam atravessá-la. Os gases e nutrientes difundem-se dos vasos do tecido conjuntivo vizinho ou do líquido sinovial das articulações.<sup>245</sup> Os condrócitos estão adaptados à baixa tensão de oxigênio (por exemplo, realizam glicólise, que é anaeróbica) e mais do que isso: a baixa tensão de oxigênio provoca

<sup>242</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 133, 135, 137-138.

<sup>243</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 210-212, 222.

<sup>244</sup> Ibid. p. 211.

<sup>245</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 126.

diferenciação das células mesenquimais em condroblastos.<sup>246</sup>

Quando a lesão da cartilagem é pequena, o reparo é possível pela diferenciação dos condroblastos a partir do pericôndrio (crescimento aposicional) ou por mitoses dos condrócitos (crescimento intersticial). Quando a área lesada é maior, os fibroblastos vizinhos produzem uma cicatriz de tecido conjuntivo denso.<sup>247</sup>

O desenvolvimento de vasos sanguíneos no local de cicatrização pode estimular o surgimento de tecido ósseo ao invés da cartilagem.<sup>248</sup>

## 4.8 – Tecido ósseo

É caracterizado pela rigidez e dureza, mas é dinâmico, adaptando-se às demandas impostas ao organismo durante o seu crescimento.<sup>249</sup>

### 4.8.1 – Funções

Além da sustentação, os ossos, associados aos músculos, possibilitam o movimento do corpo. Alojam a medula óssea e os órgãos vitais, protegendo-os. Armazenam íons, como o cálcio e o fosfato, contribuindo para a homeostase dos seus níveis sanguíneos.<sup>250</sup>

### 4.8.2 – Componentes

As células do tecido ósseo são: as células osteoprogenitoras, os osteoblastos, os osteócitos e os osteoclastos.<sup>251</sup> As células osteoprogenitoras, os osteoblastos e os osteócitos são variações funcionais do mesmo tipo celular.

As células osteoprogenitoras são derivadas das células mesenquimais e dão origem aos osteoblastos. São fusiformes, com núcleo ovoide ou alongado, eucromático e com nucléolo(s) proeminente(s). Elas se situam na superfície da matriz óssea (Figuras 3.31 e 3.32).<sup>252,253</sup>

<sup>246</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 134, 138.

<sup>247</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 129.

<sup>248</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 214-215.

<sup>249</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 246.

<sup>250</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 147.

<sup>251</sup> *Ibid.* p. 145.

<sup>252</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 140-141.

<sup>253</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 248-249.

As células mesenquimais diferenciam-se em células osteoprogenitoras expressando o fator de ligação central  $\infty$ -1 (Cbfa1). Esse fator de transcrição promove a expressão de genes característicos do fenótipo do osteoblasto.<sup>254</sup>

As células osteoprogenitoras sofrem divisão mitótica e, sob a influência da família de proteínas morfogenéticas ósseas (BMP de *bone morphogenetic proteins*) e do fator de crescimento de transformação- $\beta$  (TGF- $\beta$  de *transforming growth factor- $\beta$* ), diferenciam-se em osteoblastos, mas, em situações de pouca oxigenação, podem originar condroblastos.<sup>255</sup>

Os *osteoblastos* produzem a matriz óssea e, por isso, são observados adjacentes a ela. Ficam dispostos lado a lado, em comunicação uns com os outros por junções *gap* nos seus prolongamentos. Sua forma é cúbica ou poligonal quando em atividade sintética e alongada quando inativos. Medem 15 a 30 $\mu\text{m}$  de diâmetro. O núcleo é excêntrico, eucromático e com nucléolo proeminente. Devido ao retículo endoplasmático rugoso bem desenvolvido, o citoplasma é basófilo. O complexo de Golgi é volumoso, e há muitas vesículas com glicoproteínas, dando uma aparência vacuolizada a essa região da célula (Figura 3.31).<sup>256,257,258,259</sup>

Os osteoblastos sintetizam o componente orgânico da matriz óssea, o *osteoid*, o qual consiste em fibras colágenas (colágeno do tipo I), proteoglicanas, glicosaminoglicanos e glicoproteínas de adesão. Eles ainda participam da mineralização da matriz óssea.<sup>260,261</sup>

Os osteoblastos realizam a exocitose de vesículas ricas nos íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ), nas enzimas fosfatase alcalina e pirofosfatase e em outras substâncias. As vesículas da matriz apresentam bombas de  $\text{Ca}^{2+}$ , concentrando esse íon. Os cristais de hidroxiapatita [ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ] formados rompem a membrana e são depositados entre as fibras colágenas, atuando como ninhos de cristalização e promovendo a calcificação da matriz ao redor.<sup>262,263</sup>

<sup>254</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 231, 241.

<sup>255</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 140.

<sup>256</sup> *Ibid.* pp. 140-142.

<sup>257</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 248-250.

<sup>258</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 144-145, 150.

<sup>259</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 231-233.

<sup>260</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 140, 142, 154.

<sup>261</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 250, 252-253.

<sup>262</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 154.

<sup>263</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 252-253.

Os osteoblastos também secretam enzimas que degradam o osteoide, permitindo a atividade dos osteoclastos sobre a matriz mineralizada.<sup>264</sup>

Após os osteoblastos serem aprisionados pela matriz óssea são denominados *osteócitos*. Os espaços por eles ocupados são as lacunas (Figuras 3.31 e 3.32). Os osteócitos possuem núcleo eucromático, retículo endoplasmático rugoso e Golgi, envolvidos na manutenção da matriz. Estão em comunicação uns com os outros através das junções *gap* nos prolongamentos. As fendas na matriz óssea onde estão os prolongamentos são os canalículos.<sup>265</sup>

Os osteócitos podem sintetizar matriz, bem como participar da sua degradação. Essas atividades ajudam a manter a homeostase do cálcio.<sup>266</sup>

Os osteócitos respondem às forças mecânicas aplicadas ao osso. Por exemplo, a ausência de peso ou redução na carga leva à expressão do RNAm de metaloproteinases da matriz, as quais degradam o colágeno, e até mesmo à alteração do mecanismo apoptótico. A morte dos osteócitos resulta em reabsorção da matriz óssea.<sup>267</sup>

Os precursores dos osteoclastos são originados na medula óssea e podem ser também detectados em circulação no sangue. Pertencem à linhagem de monócitos-macrófagos. Migram para os sítios de reabsorção óssea, onde se fundem, por intermédio da E-caderina, em *osteoclastos*, células gigantes, multinucleadas (2 a 100 núcleos).<sup>268</sup> A maioria dos osteoclastos deve ter menos de 10 núcleos.<sup>269</sup> Eles medem 40 a mais de 100µm de diâmetro. A superfície em contato com a matriz óssea é bastante irregular, com uma borda pregueada, o que aumenta a área de absorção. Na membrana, há integrinas, as quais realizam a adesão à matriz extracelular, e bombas de H<sup>+</sup>, que acidificam o ambiente. A superfície óssea onde se situam os osteoclastos, devido à erosão, geralmente apresenta uma depressão.<sup>270</sup> O citoplasma do osteoclasto jovem é basófilo, mas depois se torna bem acidófilo. Há abundância de mitocôndrias e lisossomos (Figuras 3.31 e 3.32).<sup>271</sup>

<sup>264</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 142.

<sup>265</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 225, 233-234.

<sup>266</sup> *Ibid.* pp. 233-234.

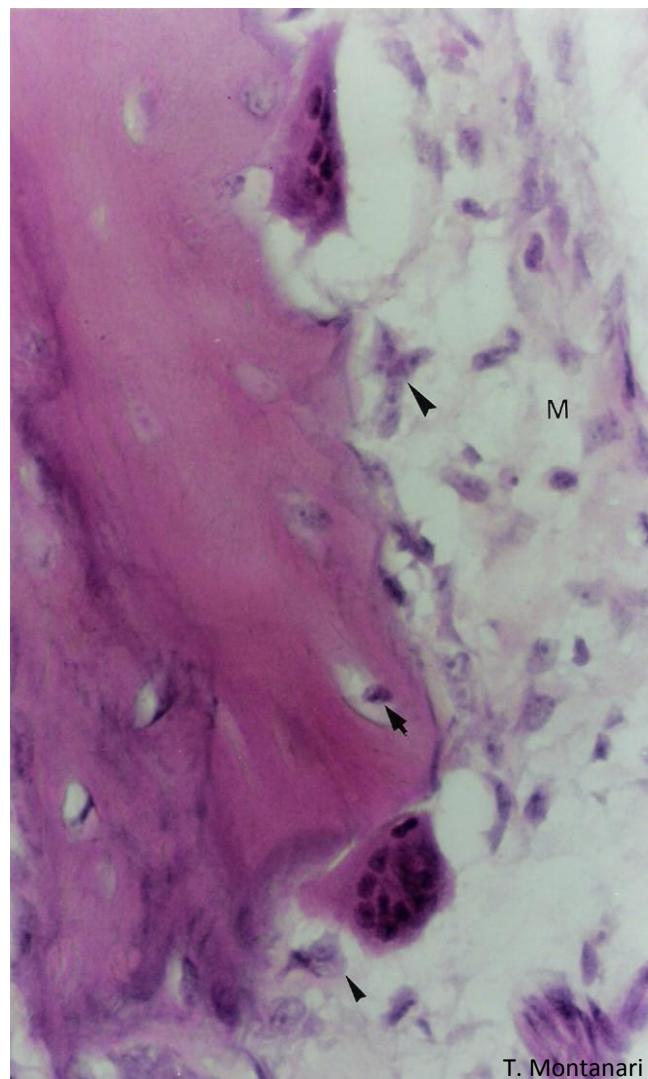
<sup>267</sup> *Ibid.*

<sup>268</sup> ROODMAN, G. D. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocrine Reviews*, v. 17, n. 4, pp. 308-332, 1996.

<sup>269</sup> PIPER, K.; BOYDE, A.; JONES, S. J. The relationship between the number of nuclei of an osteoclast and its resorptive capability in vitro. *Anatomy and Embryology*, v. 186, n. 4, pp. 291-299, 1992.

<sup>270</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 144, 152.

<sup>271</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 218.



**Figura 3.31** - Corte da mandíbula em formação a partir do mesênquima (M). As células osteoprogenitoras (►) diferenciam-se em osteoblastos (►), que produzem a matriz óssea. Circundados por ela, são os osteócitos (►). Dois osteoclastos realizam reabsorção óssea. HE. Objetiva de 40x (550x).

A diferenciação das células precursoras da linhagem de granulócitos/monócitos em osteoclastos é promovida por fatores secretados pelo estroma da medula óssea, como o fator estimulador da colônia de monócitos (CFS-M de *macrophage colony-stimulating factor*), o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-11).<sup>272</sup> Os precursores dos osteoclastos expressam dois fatores de transcrição importantes: c-fos e NF<sub>k</sub>B. Depois é expresso, na superfície, o receptor ativador do fator nuclear κ B (RANK), o qual interage com a molécula ligante do RANK (RANKL), presente na superfície do estroma. O mecanismo de sinalização RANK-RANKL é essencial para a diferenciação e a maturação do osteoclasto.<sup>273</sup>

O marcador fenotípico mais precoce expresso pelas

<sup>272</sup> ROODMAN. *Op. cit.*

<sup>273</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 235-237.

células da linhagem de osteoclasto é a metaloproteinase da matriz 9) (MMP-9). Posteriormente as células precursoras mononucleadas expressam altos níveis de fosfatase ácida resistente a tartarato (TRAP de *tartrate-resistant acid phosphatase*), anidrase carbônica e *pp60c-src*, uma tirosina quinase. Essas enzimas são importantes para a degradação da matriz. Há ainda a expressão dos receptores para vitronectina (membro da família das integrinas) e para calcitonina.<sup>274</sup>

A membrana celular dos osteoblastos contém receptores para o paratormônio, o qual é secretado pelas paratireoides quando os níveis de cálcio no sangue caem. Com a ligação desse hormônio, os osteoblastos deixam de produzir a matriz óssea e sintetizam fatores, como o M-CSF, interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-11) e o ligante da osteoprotegerina (OPGL), que fazem com que os precursores dos osteoclastos proliferem e se diferenciem.<sup>275,276</sup>

O próprio paratormônio atua sobre os precursores dos osteoclastos estimulando a sua diferenciação e fusão.<sup>277</sup> Os osteoclastos reabsorvem a matriz óssea liberando o cálcio para o sangue.<sup>278</sup>

Os osteoclastos contêm receptores para a calcitonina, secretada pelas células parafoliculares da tireoide quando os níveis séricos de cálcio estão elevados. A calcitonina estimula a atividade da adenilato-ciclase, a qual gera um acúmulo de AMPc que resulta na imobilização dos osteoclastos e na sua contração para longe da superfície do osso, assim não ocorre a reabsorção óssea. Esse hormônio também inibe a formação dos osteoclastos.<sup>279</sup>

Além de sofrerem a influência dos fatores sintetizados pelas células do estroma da medula óssea e pelos osteoblastos, os osteoclastos também secretam fatores estimuladores, como a IL-1, a IL-6 e o fator que estimula o osteoclasto-1 (OSF-1 de *osteoclast stimulatory factor-1*) e fatores inibidores da proliferação e da fusão dos seus precursores, como o TGF-β, regulando a sua atividade na reabsorção óssea e/ou o surgimento de novos osteoclastos.<sup>280</sup>

Os osteoclastos reabsorvem a matriz óssea da seguinte maneira: a enzima anidrase carbônica catalisa a produção intracelular de ácido carbônico ( $H_2CO_3$ ) a partir do  $CO_2$  e da  $H_2O$ . O ácido carbônico é instável e dissocia-se no interior das células em íons  $H^+$  e bicarbonato,  $HCO_3^-$ . Os íons bicarbonato, acompanhados de íons  $Na^+$ , atravessam a membrana do osteoclasto e entram nos capilares vizinhos. Os íons  $H^+$  são transportados ativamente por bombas na borda

pregueada para o local onde o osteoclasto está aderido ao osso, diminuindo o pH. Íons  $Cl^-$  seguem passivamente esses íons. O componente inorgânico da matriz é dissolvido à medida que o ambiente se torna ácido. As enzimas lisossômicas são liberadas e digerem a parte orgânica da matriz óssea descalcificada. Os minerais e os produtos de degradação das glicoproteínas são endocitados pelos osteoclastos e depois liberados nos capilares.<sup>281</sup>

Além da liberação de cálcio para o sangue, a reabsorção óssea remodela o osso, fazendo com que os componentes da matriz alinhem-se para resistir ao estiramento e à compressão.<sup>282</sup>

A remodelação do tecido ósseo da arcada dentária pelo aparelho ortodôntico permite a movimentação dos dentes a fim de corrigir a má-oclusão.<sup>283</sup>

Quando concluem a reabsorção óssea, os osteoclastos sofrem apoptose.<sup>284</sup>

A ligação do estrogênio a receptores nos osteoblastos ativa a secreção da matriz óssea e suprime a síntese de IL-6 e IL-1, estimuladores da proliferação e da fusão dos osteoclastos.<sup>285</sup> Portanto, com a diminuição do estrogênio na menopausa, há uma produção acentuada de osteoclastos, e a reabsorção óssea é maior do que a deposição pelos osteoblastos, levando à *osteoporose*.<sup>286</sup>

Um grupo de medicamentos chamados de bifosfonatos reduz a incidência de fraturas causadas pela osteoporose.<sup>287</sup> Eles são derivados de pirofosfatas. Inibem a reabsorção óssea e promovem a apoptose dos osteoclastos.<sup>288</sup>

A *matriz óssea* consiste em uma parte orgânica, o osteoide, com fibras colágenas (colágeno do tipo I), proteoglicanas, glicosaminoglicanos (ácido hialurônico) e glicoproteínas de adesão (vitronectina, osteocalcina, osteopontina e sialoproteína óssea), e uma parte inorgânica, com cálcio, fosfato, bicarbonato, citrato, magnésio, sódio e potássio. A

<sup>274</sup> ROODMAN. *Op. cit.*

<sup>275</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 142, 157.

<sup>276</sup> ROODMAN. *Op. cit.*

<sup>277</sup> *Ibid.*

<sup>278</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 256.

<sup>279</sup> ROODMAN. *Op. cit.*

<sup>280</sup> *Ibid.*

<sup>281</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 144.

<sup>282</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 253.

<sup>283</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 138.

<sup>284</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 238.

<sup>285</sup> ROODMAN. *Op. cit.*

<sup>286</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 157.

<sup>287</sup> *Ibid.*

<sup>288</sup> ROODMAN. *Op. cit.*

parte orgânica perfaz cerca de 35%, enquanto a parte inorgânica, 65% da matriz.<sup>289</sup>

Há também colágenos do tipo III, V, XI e XIII.<sup>290</sup>

As fibras colágenas conferem resistência à tração. As proteoglicanas e os glicosaminoglicanos suportam a compressão, ligam-se a fatores de crescimento e podem inibir a mineralização. As glicoproteínas de adesão associam-se às células e aos componentes da matriz extracelular. O cálcio e o fosfato são os íons mais abundantes e estão principalmente na forma de cristais de hidroxiapatita. Esses cristais são responsáveis pela dureza e rigidez do osso.<sup>291,292,293</sup>

O tecido ósseo armazena cerca de 99% do cálcio do corpo. Esse íon é importante para vários processos biológicos, como permeabilidade da membrana, adesão celular, coagulação sanguínea, transmissão do impulso nervoso e contração muscular.<sup>294</sup>

A vitamina D estimula a síntese da osteocalcina e da osteopontina. A deficiência de vitamina D provoca o *raquitismo* nas crianças e a *osteomalacia* nos adultos. Sem a vitamina D, a mucosa intestinal não consegue absorver cálcio, levando à formação de uma matriz óssea pouco calcificada. Crianças com raquitismo apresentam ossos deformados, particularmente das pernas, porque não resistem ao próprio peso. No adulto, o tecido ósseo formado na remodelação óssea não se calcifica de modo adequado.<sup>295</sup>

#### 4.8.3 – Tipos de ossificação

A ossificação pode ser intramembranosa ou endocondral.

Na *ossificação intramembranosa*, as células mesenquimais diferenciam-se em células osteoprogenitoras, e estas, em osteoblastos, que produzem a matriz óssea. Os osteoblastos aprisionados na matriz passam a ser denominados osteócitos (Figuras 3.31 e 3.32). Os osteoclastos remodelam o osso conforme as tensões mecânicas

locais. Entre as trabéculas de matriz óssea, surgem do mesênquima tecido mieloide e vasos sanguíneos.<sup>296</sup>

As células osteoprogenitoras e os osteoblastos dipostos na superfície da matriz óssea compõem o *endósteo*, importante para a manutenção e o reparo do tecido (Figura 3.32). A parte periférica do mesênquima que não sofre ossificação passa a constituir o *periósteo*, cuja porção externa é de tecido conjuntivo denso não modelado e a interna, de células osteoprogenitoras, servindo de fonte de osteoblastos para o crescimento e o reparo do osso.<sup>297,298</sup>

Esse tipo de ossificação forma os ossos chatos do crânio, a maior parte da clavícula e a parede cortical dos ossos longos e curtos. As fontanelas nos ossos frontal e parietais ("moleira") do recém-nascido é uma área de membrana conjuntiva ainda não ossificada.<sup>299,300,301</sup>

A *ossificação endocondral* ocorre sobre um modelo cartilaginoso e é responsável pela formação dos ossos curtos e longos. Esse tipo de ossificação inicia na clavícula entre a quinta e a sexta semana de vida embrionária e nos ossos longos, entre a sétima e a oitava semana. A cartilagem hialina origina-se do mesênquima e assume a forma aproximada do futuro osso. No caso de um osso longo, isso inclui a haste (a diáfise) e as expansões em cada extremidade (as epífises).<sup>302,303</sup>

Na diáfise, o pericôndrio transforma-se em periôsteo, com células osteoprogenitoras que se diferenciam em osteoblastos. Estes produzem um colar ósseo ao redor da diáfise (ossificação intramembranosa), que evita a difusão de nutrientes para o centro do molde de cartilagem, causando a morte dos condrócitos e resultando na cavidade medular. Os osteoclastos perfuram o colar ósseo, e vasos sanguíneos e nervos entram na diáfise. As células osteoprogenitoras trazidas pelo sangue estabelecem o centro primário de ossificação. O tecido ósseo substitui a cartilagem calcificada do modelo original. A diáfise aumenta em diâmetro pela deposição de matriz óssea na superfície externa e pela sua reabsorção na superfície interna. A remodelação pelos osteoclastos produz uma rede de trabéculas ósseas no centro da diáfise.<sup>304,305</sup>

<sup>289</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 139-140.

<sup>290</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 224.

<sup>291</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 140.

<sup>292</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 144.

<sup>293</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 224-225, 248.

<sup>294</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 138, 156.

<sup>295</sup> Ibid. pp. 140, 158.

<sup>296</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 251, 253, 256-257.

<sup>297</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 135-136.

<sup>298</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 148.

<sup>299</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 148.

<sup>300</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 220.

<sup>301</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 256-257.

<sup>302</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 226.

<sup>303</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 256-258.

<sup>304</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 150-151.

<sup>305</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 257-258.

Próximo ao nascimento, os vasos sanguíneos penetram as epífises, levando as células osteoprogenitoras, e têm-se os centros secundários de ossificação. A cartilagem das epífises, com exceção da superfície articular, é substituída pelo tecido ósseo.<sup>306</sup>

Durante a infância e a adolescência, os ossos longos continuam a crescer em comprimento e em largura.<sup>307</sup>

O aumento em comprimento deve-se a uma placa de cartilagem em proliferação na junção entre a epífise e a diáfise: o *disco epifisário*. Nele a região de cartilagem hialina junto à epífise é dita *zona de cartilagem em repouso*, e aquela onde os condróцитos dividem-se é a *zona de cartilagem em proliferação* (ou *seriada*). Essa é uma região onde ocorre o crescimento intersticial da cartilagem. Os condróцитos acumulam glicogênio e lipídios, tornando-se volumosos na *zona de cartilagem hipertrófica*. Eles sintetizam fosfatase alcalina, que promove a calcificação da cartilagem. Com a deposição de fosfato de cálcio na matriz, os condróцитos sofrem apoptose, deixando cavidades vazias: é a *zona de cartilagem calcificada*. Tais espaços são invadidos por células da medula óssea, incluindo os precursores de células osteoprogenitoras. Essas células colocam-se sobre os tabiques de matriz cartilaginosa calcificada (basófila, isto é, roxa com HE), diferenciam-se em osteoblastos e produzem a matriz óssea (acidófila, isto é, rosa com HE). Essa região é a *zona de ossificação* (Figura 3.33).<sup>308,309,310</sup>

A invasão vascular é promovida pela liberação do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF de *vascular endothelial growth factor*) pelos condróцитos hipertróficos. Com os vasos chegam fatores indutores da apoptose desses condróцитos.<sup>311</sup>

Por volta dos 20 anos de idade, a proliferação dos condróцитos cessa. A cartilagem do disco epifisário é substituída por uma mistura de cartilagem e osso calcificados, que é reabsorvida pelos osteoclastos.<sup>312</sup> A substituição da cartilagem epifisária por tecido ósseo é influenciada pelos hormônios sexuais testosterona e estrógeno.<sup>313</sup> Portanto, o indivíduo que sofre uma

maturidade sexual precoce interrompe o seu crescimento em altura mais cedo.<sup>314</sup>

O aumento na circunferência da diáfise é promovido pela formação de tecido ósseo na superfície externa. Como a reabsorção não é tão ativa na superfície interna, essa camada de osso espessa-se, o que é importante para suportar o aumento do peso corporal e da atividade física.<sup>315</sup>

#### 4.8.4 – Classificação

Segundo a sua constituição, o tecido ósseo pode ser classificado em primário ou secundário.

O *tecido ósseo primário* é o primeiro a ser elaborado, sendo substituído pelo secundário. Possui maior quantidade de células e de substância fundamental, é pouco mineralizado, e as fibras colágenas não apresentam uma organização definida, o que tornam esse osso mais fraco. No adulto, persiste próximo às suturas dos ossos do crânio, nos alvéolos dentários, em alguns pontos de inserção dos tendões e nos locais de reparo ósseo.<sup>316,317</sup>

O *tecido ósseo secundário* tem menos substância fundamental, é mais calcificado, e as fibras colágenas estão dispostas paralelamente, em lâminas (lamelas), tornando a matriz resistente.<sup>318,319</sup>

Devido à maior quantidade de substância fundamental, o tecido ósseo primário cora-se mais com hematoxilina, enquanto o tecido ósseo secundário, com menos substância fundamental, mais calcificado e com mais fibras colágenas, cora-se com a eosina.<sup>320,321,322</sup>

No tecido ósseo secundário, as lamelas podem ser depositadas em camadas concêntricas a partir da periferia das trabéculas ósseas até alcançar o vaso sanguíneo, formando o sistema de Havers (ou ósteon). As fibras colágenas de cada lamela são paralelas, mas orientadas quase perpendicularmente em relação às fibras das lamelas adjacentes.<sup>323</sup>

<sup>306</sup> Ibid.

<sup>307</sup> Ibid. p. 257.

<sup>308</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 402-403.

<sup>309</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 141-142.

<sup>310</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 257-258.

<sup>311</sup> ARROTÉIA, K. F.; PERERA, L. A. V. Osteoblastos. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p. 38.

<sup>312</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 152-153.

<sup>313</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 145.

<sup>314</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 158.

<sup>315</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 257, 259.

<sup>316</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 136, 139.

<sup>317</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 229-231.

<sup>318</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 137.

<sup>319</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 231.

<sup>320</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 137.

<sup>321</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 145, 148, 151.

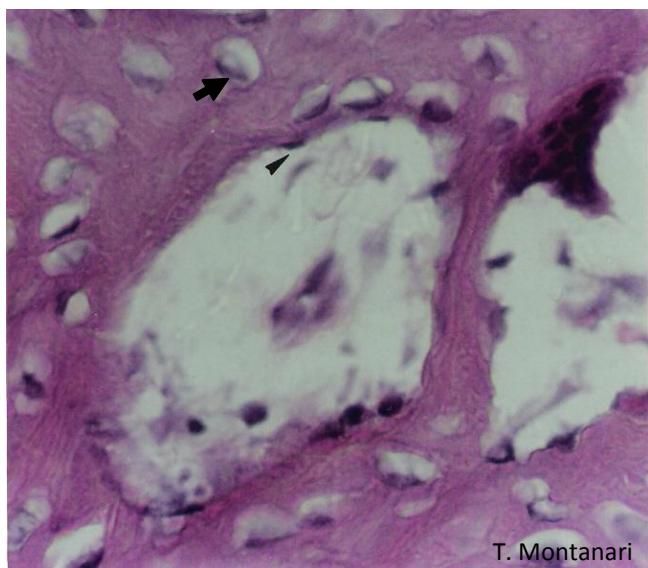
<sup>322</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 231.

<sup>323</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 147.

O sistema de Havers é então um cilindro com várias lamelas ósseas concêntricas (quatro a 20) e um canal central, o canal de Havers, que contém vasos sanguíneos (uma arteríola e uma vênula ou somente um capilar) e nervos. Os canais de Havers possuem 20 a 100 $\mu\text{m}$  de diâmetro. Eles são canais longitudinais, isto é, correm ao longo do eixo maior do osso e se comunicam entre si, com a cavidade medular e com a superfície externa do osso, por meio de canais transversais ou oblíquos, os canais de Volkmann. Diferentemente dos canais de Havers, os canais de Volkmann não são circundados por lamelas concêntricas. Assim como a superfície das trabéculas ósseas, os canais de Havers e de Volkmann são revestidos pelo endósteo.<sup>324,325</sup>

Segundo o seu aspecto estrutural, o tecido ósseo pode ser denominado esponjoso ou compacto.

O *osso esponjoso* (ou *trabecular*) é encontrado no interior dos ossos e é constituído por trabéculas de matriz óssea, cujos espaços são preenchidos pela medula óssea. A rede trabecular é organizada de maneira a resistir às tensões físicas aplicadas sobre o osso, atuando como um sistema de vigas internas (Figura 3.32).<sup>326</sup>

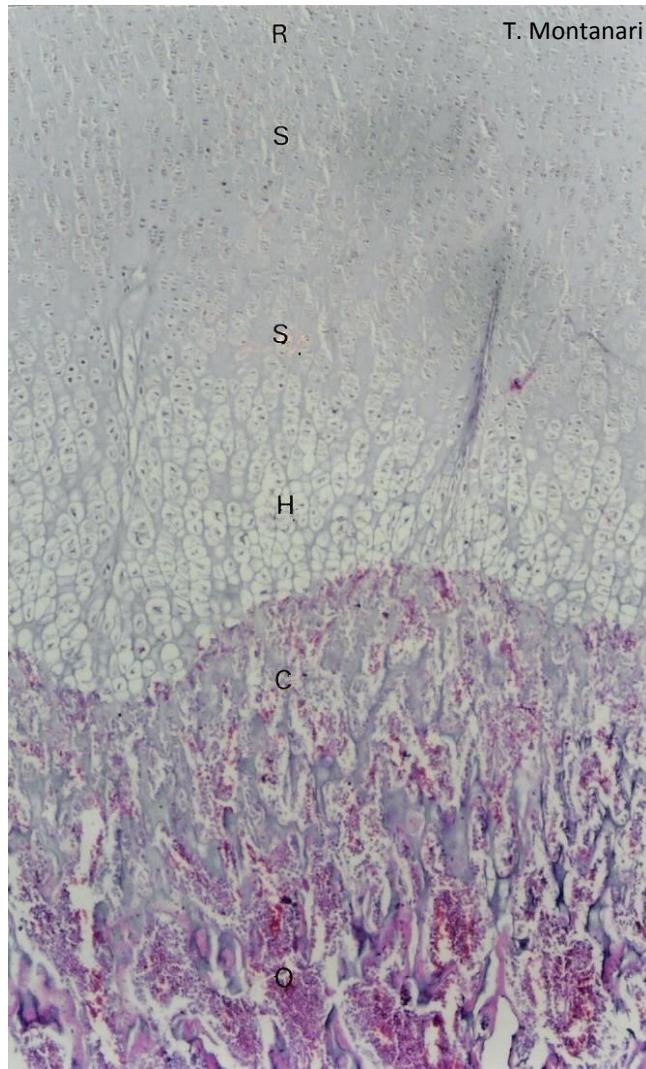


**Figura 3.32** - Corte de osso esponjoso descalcificado. O endósteo (►), constituído por células osteoprogenitoras e osteoblastos, reveste a superfície interna das trabéculas ósseas. Os osteócitos (→) são observados nas lacunas, circundados pela matriz óssea, e o osteoclasto encontra-se na cavidade medular, adjacente à matriz. HE. Objetiva de 40x (550x).

<sup>324</sup> Ibid. pp. 147-148.

<sup>325</sup> ROSS & PAWLINA. Op. cit., pp. 227-229, 252-253.

<sup>326</sup> LOWE & ANDERSON. Op. cit., pp. 247-248.



**Figura 3.33** - Zonas do disco epifisário: cartilagem em repouso (R), cartilagem seriada (S) ou em proliferação, cartilagem hipertrófica (H), cartilagem calcificada (C) e ossificação (O). HE. Objetiva de 4x (55x).

O *osso compacto* (ou *cortical*) está na periferia dos ossos e forma um envoltório resistente à deformação. Ele tem uma aparência macroscópica densa, mas, ao microscópio de luz, são observados os sistemas de Havers, com o canal de Havers e as lamelas concêntricas de matriz óssea, e os canais de Volkmann (Figura 3.34). Os osteócitos localizam-se entre as lamelas e comunicam-se por junções *gap* nos prolongamentos. Os espaços na matriz óssea deixados pelos osteócitos são as lacunas, e aqueles devido aos seus prolongamentos, os canalículos (Figuras 3.34 e 3.35). Os espaços entre os sistemas de Havers são preenchidos pelas lamelas intersticiais, remanescentes da remodelação óssea (Figura 3.34). As lamelas circumferenciais internas encontram-se na parte interna do osso, junto ao canal medular, o qual é revestido pelo endósteo, e as lamelas circumferenciais

externas, na periferia do osso, próximas ao periôsteo.<sup>327,328</sup>



**Figura 3.34** - Fragmento de osso compacto, mostrando sistemas de Havers (SH), canais de Havers (H), canais de Volkmann (V) e lacunas (►). Método de Shmirl. Objetiva de 10x (137x).



**Figura 3.35** - Sistema de Havers. É possível observar os canalículos irradiando-se das lacunas para as vizinhas e para o canal de Havers. Método de Shmirl. Objetiva de 40x (550x).

#### 4.8.5 – Nutrição

O sangue entra no tecido ósseo a partir da cavidade medular e sai pelas veias do periôsteo. Os canais de Volkman são a principal via de entrada. Vasos sanguíneos menores entram nos canais de Havers, que contêm uma arteriola e uma vênula ou um único capilar. Um suprimento sanguíneo menor para as porções externas do osso compacto é formado pelos ramos das artérias periosteais.<sup>329</sup>

Como não há difusão de substâncias pela matriz calcificada, os osteócitos, através dos seus prolongamentos, captam os nutrientes dos vasos sanguíneos que correm nos canais. Aqueles mais distantes recebem íons e pequenas moléculas dessas células pelas junções comunicantes entre os prolongamentos.<sup>330</sup>

Em uma *fratura*, os vasos sanguíneos também são danificados, e a hemorragia localizada gera um coágulo que posteriormente será removido pelos macrófagos. Dentro de 48h da lesão, as células osteoprogenitoras do periôsteo, do endósteo e da medula óssea diferenciam-se em osteoblastos, que produzem matriz óssea em torno das extremidades do osso rompido, formando o calo ósseo em uma semana.<sup>331</sup> Ele mantém os fragmentos ósseos unidos temporariamente.<sup>332</sup>

Devido à baixa oxigenação, já que o leito vascular foi danificado e ainda não foi refeito, muitas células osteoprogenitoras diferenciam-se em condroblastos, e matriz cartilaginosa é depositada na porção externa do calo. Assim, além da ossificação intramembranosa, que ocorre graças às células osteoprogenitoras do periôsteo e do endósteo, ocorre ossificação endocondral nessa área de cartilagem.<sup>333</sup>

O tecido ósseo inicial é o primário. Os osteoclastos removem o excesso de material nas superfícies do osso e reconstruem a cavidade medular. Por alguns meses, o calo e os fragmentos ósseos são remodelados conforme as forças mecânicas aplicadas: pressões levam à reabsorção, enquanto a tração resulta em mais síntese. O tecido ósseo primário é substituído pelo secundário.<sup>334</sup>

Lâminas histológicas de osso podem ser obtidas por descalcificação ou por desgaste.

Na *descalcificação*, a peça macroscópica com o tecido ósseo é colocada em uma solução ácida para

<sup>329</sup> *Ibid.* p. 229.

<sup>330</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 213, 218.

<sup>331</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 155.

<sup>332</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 249.

<sup>333</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 156.

<sup>334</sup> *Ibid.* pp. 138, 156.

<sup>327</sup> *Ibid.* pp. 247-249, 251.

<sup>328</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 225-228, 233, 252-253.

retirar os sais de cálcio.<sup>335</sup> O osso fica mole de maneira a permitir que a peça, após incluída em parafina, seja cortada no micrótomo. Os cortes são dispostos em lâminas de vidro e corados, por exemplo, com HE. A matriz óssea, devido à presença de fibras colágenas, cora-se fortemente pela eosina.<sup>336</sup> Além da matriz, as células podem ser observadas (Figuras 3.31 e 3.32).

Pelo método de desgaste (*método de Shmorl*), pedaços de osso compacto são lixados até uma espessura bastante fina que permita a passagem da luz do microscópio para a formação da imagem. Esses fragmentos são colocados em lâminas de vidro e, embora não corados, a presença de ar nos canais de Havers e de Volkmann, nas lacunas e nos canalículos desvia a luz, tornando essas estruturas escuras.<sup>337</sup> O contraste pode ser aumentado abaixando a lente condensadora (Figuras 3.34 e 3.35).

## 4.9 – Tecido mieloide ou tecido hematopoético

### 4.9.1 – Ocorrência e função

É denominado tecido mieloide por se localizar na medula óssea (do grego *mielos*, medula) e tecido hematopoético por realizar a hematopose (do grego *hemato*, sangue; *poiein*, produzir), ou seja, produzir as células sanguíneas.<sup>338</sup> A medula óssea é encontrada no canal medular dos ossos longos e nas cavidades dos ossos esponjosos.<sup>339</sup> Porém, anterior ao surgimento dos ossos e, portanto, da medula óssea, já há hematopose.

Na terceira semana de desenvolvimento, os vasos sanguíneos começam a se organizar no mesoderma extraembrionário do saco vitelino, do córion e do pedúnculo do embrião e no mesoderma intraembrionário (exceto o mesoderma pré-cordal e a notocorda). Eles surgem a partir da confluência de ilhotas sanguíneas, com células denominadas hemangioblastos. No saco vitelino, *Indian hedgehog*, secretado pelo endoderma extraembrionário, estimula o mesoderma extraembrionário a produzir BMP-4, que desencadeia a formação das ilhotas sanguíneas. As células periféricas na ilhota diferenciam-se nas células endoteliais, respondendo a Hoxa-3, e as células internas, nas hemácias, sob a influência de Runx-1. As células da ilhota podem ainda derivar as células musculares lisas dos vasos.<sup>340</sup>

<sup>335</sup> Ibid. p. 139.

<sup>336</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 145, 148, 151.

<sup>337</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 132.

<sup>338</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 279.

<sup>339</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 238.

<sup>340</sup> CARLSON, B. M. *Human Embryology and Developmental Biology*. 5.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. pp. 107, 109, 408.

Nas primeiras seis semanas de desenvolvimento, os eritrócitos em circulação são principalmente derivados do saco vitelino. Entretanto são células primitivas: grandes e nucleadas.<sup>341</sup>

A hematopose intraembrionária inicia no fim da quarta semana, em ilhotas no mesoderma lateral esplâncnico associado com a parede ventral da aorta dorsal (grupos para-aórticos) e logo depois na região AGM (de *aorta/ genital ridge/ mesonephros* – aorta/gônada/ mesonefro). Células-tronco hematopoéticas dessa região migram, através do sangue, para o saco vitelino, a placenta e o fígado, assim como aquelas do saco vitelino e da placenta vão para o fígado. Da sexta à oitava semana, o fígado substitui o saco vitelino como principal fonte de hemácias. Os eritrócitos do fígado são anucleados, com uma vida curta (50 a 70 dias) e com hemoglobina fetal, que tem uma afinidade maior pelo oxigênio do que a forma adulta.<sup>342</sup>

Genes das famílias *Hoxa* e *Hoxb* regulam a proliferação das células-tronco hematopoéticas, e BMP-4, *Indian hedgehog* e Wnt estimulam e mantêm a atividade dessas células.<sup>343</sup>

No saco vitelino e nos sítios embrionários de hematopose, as células endoteliais retêm por um curto período a capacidade hematopoética. Na região AGM, a sinalização de óxido nítrico, resultante do estresse causado pelo fluxo sanguíneo sobre as células endoteliais, pode induzir sua transformação em células-tronco hematopoéticas.<sup>344</sup>

No fim do período embrionário, células-tronco hematopoéticas colonizam o baço, e, do terceiro ao quinto mês, esse órgão e o fígado são os principais sítios de hematopose. Mais tarde, o baço torna-se infiltrado por linfócitos.<sup>345</sup>

O fígado continua a produzir eritrócitos até o início do período neonatal, mas sua contribuição começa a declinar no sexto mês, quando a medula óssea assume a atividade hematopoética. Essa mudança é controlada pelo cortisol secretado pelo córtex da adrenal do feto. Na ausência desse hormônio, a hematopose permanece confinada ao fígado. A medula óssea produz eritrócitos anucleados, com hemoglobina do tipo adulto.<sup>346</sup>

A medula óssea do recém-nascido é chamada medula óssea vermelha, por causa do grande número de eritrócitos formados. Entretanto, com o avançar da idade, a maior parte da medula não é mais ativa e é rica em células adiposas, sendo designada medula óssea amarela. Em torno dos 20 anos, o canal medular dos ossos longos possui somente medula óssea

<sup>341</sup> Ibid. pp. 408-410.

<sup>342</sup> Ibid. pp. 409-411.

<sup>343</sup> Ibid. p. 410.

<sup>344</sup> Ibid. p. 409.

<sup>345</sup> Ibid. p. 344.

<sup>346</sup> Ibid. pp. 409-410.

amarela.<sup>347</sup> A medula óssea vermelha no adulto ocupa os ossos do crânio, as clavículas, as vértebras, as costelas, o esterno e a pelve.<sup>348</sup>

Em certos casos, como em hemorragias ou em certas leucemias, a atividade hematopoética é retomada pela medula óssea amarela e, se necessário, pelo fígado e pelo baço (*hemocitose extramedular*).<sup>349</sup>

#### 4.9.2 – Componentes

As células do tecido mieloide são: células hematopoéticas, células mesenquimais, fibroblastos, células reticulares, células adiposas, macrófagos, plasmócitos e mastócitos. As células hematopoéticas derivam as células sanguíneas. As células mesenquimais, os fibroblastos e as células reticulares compõem o estroma da medula óssea. As células mesenquimais são células-tronco não hematopoéticas. Os fibroblastos produzem as fibras colágenas que sustentam os vasos sanguíneos. As células reticulares sintetizam as fibras reticulares, as quais junto com os prolongamentos das células formam uma rede de sustentação para as células hematopoéticas. Pelo acúmulo de lipídios, elas se transformam nas células adiposas. As células reticulares são responsáveis ainda, juntamente com os macrófagos e outras células do estroma do tecido mieloide, pela secreção de fatores que estimulam a proliferação e a diferenciação das células hematopoéticas.<sup>350,351,352,353,354</sup>

Enquanto as células hematopoéticas, por formarem as células sanguíneas, são utilizadas nos transplantes de medula óssea, as células mesenquimais, por serem capazes de se diferenciar em fibroblastos, células adiposas, condroblastos e osteoblastos, são importantes na medicina regenerativa.<sup>355,356</sup>

A matriz extracelular consiste de fibras reticulares (colágeno do tipo III), fibras colágenas (colágeno do tipo I), glicoproteínas de adesão, como laminina,

fibronectina e hemonectina, que facilitam a adesão das células hematopoéticas ao estroma da medula, e glicosaminoglicanos e proteoglicanas, que podem se ligar aos fatores hematopoéticos.<sup>357,358</sup>

Em 1891, Romanowsky usou uma mistura de eosina e azul de metileno para corar sangue. A combinação mostrou-se mais adequada do que o uso dos corantes separadamente. Ele conseguiu corar os parasitas da malária nas hemácias, feito importante para o diagnóstico dessa doença. Parte do parasita foi corada com uma tonalidade violeta que não podia ser atribuída diretamente à eosina ou ao azul de metileno, mas devia ser resultante da formação de um novo corante.<sup>359</sup>

Os esfregaços de medula óssea e de sangue são corados pelas misturas tipo Romanowsky, como Giemsa (May-Grünwald-Giemsa), Leishman e Wright, que possuem eosina, azul de metileno e azures, resultantes da oxidação do azul de metileno. A eosina é um corante ácido e cora em rosa os componentes básicos (acidófilos). O azul de metileno é um corante básico e cora em azul os componentes ácidos (basófilos). Os azures são corantes básicos, mas exibem metacromasia, conferindo uma coloração púrpura aos grânulos que coram (azurófilos).<sup>360,361,362,363</sup>

#### 4.9.3 – Hematopoese

As células sanguíneas surgem de um antecessor comum, a *célula-tronco hematopoética pluripotente*.<sup>364</sup>

A célula-tronco hematopoética expressa proteínas marcadoras de superfície como CD34 e CD90.<sup>365</sup>

A célula-tronco hematopoética, sob a influência de fatores do meio, sofre mitoses sucessivas, e as células-filhas seguem um caminho de diferenciação em uma determinada célula sanguínea ou até mesmo em outros tipos celulares, como os precursores dos mastócitos e dos osteoclastos. Assim, a medula óssea apresenta microrregiões, onde predomina um tipo de célula

<sup>347</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 242-243.

<sup>348</sup> WEISS, L. Medula óssea. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 409.

<sup>349</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 244, 251.

<sup>350</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 1301.

<sup>351</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 242-243.

<sup>352</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 292-294.

<sup>353</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 105, 117.

<sup>354</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 197, 309.

<sup>355</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 1301.

<sup>356</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 105.

<sup>357</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 239.

<sup>358</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 117-118.

<sup>359</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 279.

<sup>360</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 225-226.

<sup>361</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 187.

<sup>362</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 219.

<sup>363</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 278-279.

<sup>364</sup> *Ibid.* p. 298.

<sup>365</sup> *Ibid.*

sanguínea em diversas fases de maturação, que foram denominadas colônias nos estudos experimentais.<sup>366,367,368</sup>

A célula-tronco hematopoética, ao se dividir, origina, além de uma célula semelhante a ela, um tipo de célula com uma potencialidade mais limitada: o *progenitor mieloide* (ou CFU-S, CFU de *colony-forming unit*, unidade formadora de colônia, e S de *spleen*, baço, porque os experimentos que a identificaram utilizaram esse órgão) ou o *progenitor linfóide* (ou CFU-L, de *colony-forming unit lymphoid*).<sup>369,370,371</sup>

A divisão mitótica da CFU-S origina diferentes CFU: a CFU-E/Meg que deriva a CFU-E (responsável pela linhagem eritrocítica) e a CFU-Meg (precursora dos megacariócitos, formadores das plaquetas); a CFU-GM que deriva a CFU-G (responsável pela linhagem de neutrófilos) e a CFU-M (produtora dos monócitos); a CFU-Ba (responsável pelos basófilos) e a CFU-Eo (precursora dos eosinófilos). A CFU-L origina os linfócitos B, os linfócitos T e as células NK (*natural killer*).<sup>372</sup> As CFU, bem como as suas células-filhas, possuem uma intensa atividade mitótica.<sup>373</sup>

A hematopoiese é regulada por fatores de crescimento e citocinas secretados pelas células da medula óssea ou de outros órgãos. Essas substâncias, geralmente glicoproteínas, induzem a mitose, a diferenciação, a atividade funcional e a sobrevivência das células hematopoéticas.<sup>374,375</sup> Há a expressão de receptores específicos nas células hematopoéticas, permitindo que esses fatores atuem.<sup>376</sup>

As células reticulares do estroma da medula óssea sintetizam o fator da célula-tronco (*stem cell factor* ou *steel factor*), que fica inserido na membrana e, com o contato da célula-tronco hematopoética pluripotente, faz com que ela sofra mitoses e inicie a hematopoiese. A célula-tronco hematopoética origina o *progenitor mieloide* (ou CFU-S) ou, com a influência da IL-7, secretada possivelmente pelas células reticulares, o *progenitor linfóide* (ou CFU-L).<sup>377</sup>

Com a divisão mitótica da CFU-S e a influência de

<sup>366</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 280-281.

<sup>367</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 96, 133, 234-235, 239.

<sup>368</sup> WEISS, L. O ciclo vital dos glóbulos sanguíneos. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 386.

<sup>369</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 410.

<sup>370</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 234-235.

<sup>371</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 298-300.

<sup>372</sup> *Ibid.* pp. 299-300.

<sup>373</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 235.

<sup>374</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 246-248, 251-252.

<sup>375</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 235-236.

<sup>376</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 198.

<sup>377</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 244, 247-248.

fatores, como IL-1, IL-3, IL-6 e CSF-GM (CSF de *colony-stimulating factor* – fator que estimula a colônia, G de granulócito e M de macrófago), produzidos por monócitos, macrófagos, células endoteliais, linfócitos, fibroblastos e células reticulares, diferentes CFU são formadas.<sup>378,379</sup>

A CFU-S (ou progenitor mieloide), por influência da eritropoetina, da IL-3 e da IL-4, diferencia-se na progenitora de eritrócitos e megacariócitos (CFU-E/Meg). Sob a influência do fator de transcrição GATA-1, essa célula se transforma na CFU-E.<sup>380</sup>

O desenvolvimento da CFU-GM requer a expressão de alto nível do fator de transcrição PU.1. A progressão da CFU-GM em CFU-M depende da presença continuada de PU.1 e Egr-1 e é estimulada pela IL-3 e pelo CSF-GM.<sup>381</sup>

A eritropoiese depende da *eritropoetina*, uma glicoproteína sintetizada no rim (85%) e no fígado (15%) e da IL-9, produzida pelos linfócitos T.<sup>382</sup>

Outras interleucinas de linfócitos T influenciam a formação de basófilos e mastócitos (IL-4), eosinófilos (IL-5), neutrófilos e monócitos (IL-3). CSF-G e CSF-M, secretados pelos macrófagos e pelas células endoteliais, promovem a mitose e a diferenciação da CFU-G e da CFU-M, respectivamente.<sup>383,384</sup>

*Trombopoetina*, que é produzida no fígado, nos rins, no baço e na própria medula óssea, promove a maturação dos megacariócitos e o consequente aumento de plaquetas.<sup>385</sup>

Membros da família Ikaros dos fatores de transcrição são importantes na diferenciação da célula-tronco hematopoética pluripotente em CFU-L. A progénie dessa unidade formadora da colônia que expressa o fator de transcrição GATA-3 é destinada a se tornar linfócito T, enquanto Pax-5 ativa os genes para a diferenciação dos linfócitos B.<sup>386</sup>

Durante o processo de transformação das células precursoras em células sanguíneas maduras, há a aquisição das características estruturais necessárias para o desempenho da sua função. Assim, na formação das hemácias, há a síntese de hemoglobina e a transformação da célula em um corpúsculo que oferece o máximo de superfície para as trocas de oxigênio. Na formação dos megacariócitos, há a síntese dos fatores coagulantes e de membranas para as plaquetas. Na formação dos leucócitos, há a

<sup>378</sup> *Ibid.* pp. 247-248.

<sup>379</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 304-305, 307.

<sup>380</sup> *Ibid.* p. 302.

<sup>381</sup> *Ibid.* pp. 300, 307.

<sup>382</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 247, 252.

<sup>383</sup> *Ibid.* pp. 247, 254.

<sup>384</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 304-305.

<sup>385</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 238, 249.

<sup>386</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 308.

produção de enzimas lisossômicas e outras substâncias envolvidas na defesa do organismo.<sup>387</sup>

### – Eritropoese

Quando a quantidade de eritrócitos no sangue diminui, o rim produz uma alta concentração de eritropoetina que, na presença de IL-3, IL-9 e GM-CSF, induz a CFU-S a se diferenciar em BFU-E (*erythroid burst-forming unit*, ou seja, unidade formadora explosiva de eritrócitos). Esta sofre muitas mitoses, gerando um grande número de CFU-E. A CFU-E necessita de certa concentração de eritropoetina não somente para sobreviver, mas para formar o proeritroblasto.<sup>388,389</sup>

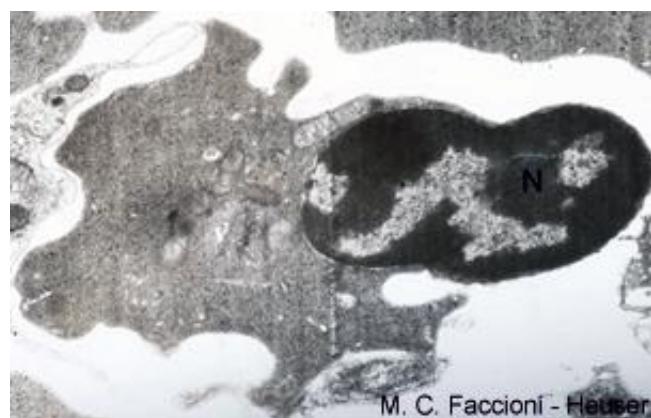
O *proeritroblasto* tem 15 a 30 $\mu\text{m}$  de diâmetro. Seu núcleo é grande, esférico, central e com cromatina frouxa e um ou dois nucléolos. O citoplasma tem abundância de ribossomos e é, portanto, basófilo. Nessa célula, pelo estímulo da eritropoetina, há a síntese do RNAm para a globina, a parte proteica da hemoglobina, e o início da sua tradução. O ferro é trazido pela transferrina, proteína plasmática que se liga a receptores na membrana e é endocitada.<sup>390,391,392</sup>

A deficiência em  $\text{O}_2$  nos tecidos, provocada por hemorragia ou deslocamento para altitudes elevadas, estimula a secreção de eritropoetina, aumentando a eritropoese.<sup>393</sup>

O proeritroblasto divide-se várias vezes e origina os *eritroblastos basófilos* (10-18 $\mu\text{m}$ ), os *eritroblastos policromáticos* (10-12 $\mu\text{m}$ ) e os *eritroblastos ortocromáticos* (8-10 $\mu\text{m}$ ) sucessivamente. O citoplasma basófilo, devido à riqueza de ribossomos, torna-se eosinófilo, por causa do acúmulo de hemoglobina. A cromatina condensa-se, e o núcleo picnótico é extruso da célula (Figura 3.36). O núcleo eliminado com um pouco de citoplasma e outras organelas é fagocitado pelos macrófagos, em cujas profundas reentrâncias se inseriam as células.<sup>394,395</sup>

Os eritrócitos entram na circulação através dos capilares presentes na medula óssea. Cerca de 1 a 2%

das células recém-formadas contêm ribossomos residuais, os quais exibem um padrão reticular com azul de cresil. Essas células são denominadas *reticulócitos* (Figura 3.37). Após um dia no sangue, como os polissomos não são renovados devido à ausência do núcleo, tornam-se eritrócitos, com somente hemoglobina no citoplasma.<sup>396,397</sup>



M. C. Faccioni - Heuser

**Figura 3.36** - Eritroblasto ortocromático sofrendo extrusão do núcleo para formar o eritrócito. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser, UFRGS.



M. C. Faccioni - Heuser

**Figura 3.37** - Reticulócito. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser, UFRGS.

Utiliza-se a contagem de reticulócitos para avaliar a atividade eritropoética. Quando essa atividade está aumentada em demasia, o número de reticulócitos no sangue circulante é alto, situação denominada *reticulocitose*. Na anemia hemolítica, em que a vida

<sup>387</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 240.

<sup>388</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 411.

<sup>389</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 252.

<sup>390</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 411.

<sup>391</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 239, 241, 248.

<sup>392</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 159, 168-170.

<sup>393</sup> *Ibid.* p. 170.

<sup>394</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 119.

<sup>395</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 303.

<sup>396</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 241.

<sup>397</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 170.

média dos eritrócitos está muito diminuída e a eritropoese é intensificada para compensar a rápida destruição dos eritrócitos, os reticulócitos podem representar até quase 50% dos glóbulos vermelhos circulantes.<sup>398</sup>

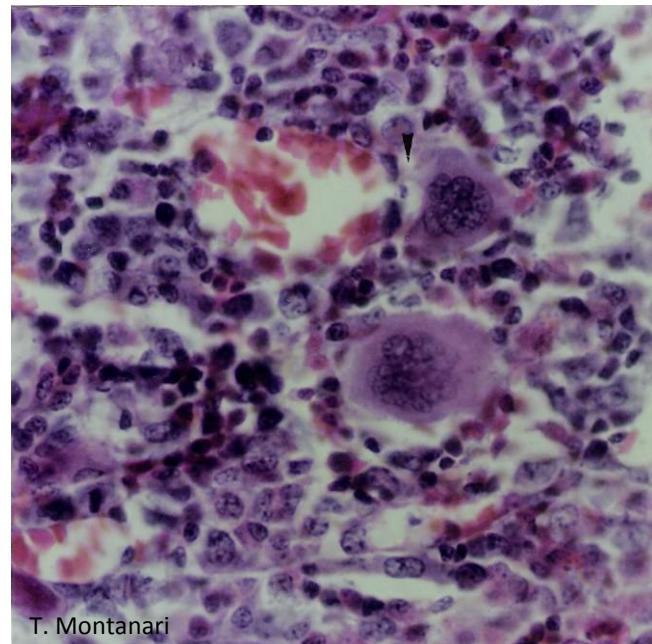
O eritrócito (ou hemácia) mede 7 a 8 $\mu\text{m}$  de diâmetro e é uma célula anucleada, com forma bicôncava, o que aumenta a área de superfície para as trocas de gases. Pela concentração de hemoglobina, é eosinófila. Dura cerca de 120 dias e é eliminada pelos macrófagos do baço, da medula óssea e do fígado.<sup>399</sup>

#### – Formação das plaquetas

A CFU-Meg dá surgimento ao *megacarioblasto*, com 15 a 50 $\mu\text{m}$  de diâmetro, núcleo ovoide ou em rim, numerosos nucléolos e citoplasma basófilo, devido ao retículo endoplasmático rugoso bem desenvolvido para a produção dos fatores de coagulação e de outras proteínas. O retículo endoplasmático liso também é proeminente e sintetizará as membranas dos canais de demarcação.<sup>400</sup>

O megacarioblasto sofre endorreduplicação, tornando-se poliploide (até 64n), o que aumenta o seu tamanho e o do seu núcleo. Diferencia-se em megacariócito, que é uma célula com 30 a 100 $\mu\text{m}$  de diâmetro, núcleo lobulado e citoplasma levemente basófilo ou eosinófilo, devido à perda progressiva de ribossomos e à riqueza de membranas.<sup>401,402</sup>

Os megacariócitos ficam próximos aos capilares sanguíneos e emitem por entre as células endoteliais prolongamentos que se fragmentam pela confluência dos canais de demarcação, originando as *plaquetas* (2 a 4  $\mu\text{m}$ ) (Figuras 3.38 e 3.39). O citoplasma restante e o núcleo dos megacariócitos degeneram e são fagocitados pelos macrófagos. A vida média das plaquetas na corrente sanguínea é de cerca de 10 dias.<sup>403,404</sup>



**Figura 3.38** - Entre as diversas células hematopoéticas, destacam-se pelo grande tamanho dois megacariócitos. É indicado o prolongamento de um deles penetrando o capilar para a liberação das plaquetas. HE. Objetiva de 40x (550x).



**Figura 3.39** - Megacariócito, outras células hematopoéticas e células adiposas na medula óssea. HE. Objetiva de 100x.

#### – Granulocitopoese

A CFU-Eo, a CFU-Ba e a CFU-G originam os *mieloblastos*, com 12 a 18 $\mu\text{m}$  de diâmetro, citoplasma escasso, basófilo, devido aos ribossomos, corando-se em azul-escuro, e núcleo grande, esférico, com cromatina fraca e um ou dois nucléolos. Ao sofrer a mitose, resultam nos *promielócitos*, os quais têm 15 a 25 $\mu\text{m}$ , citoplasma basófilo, com alguns grânulos azurófilos, e núcleo esférico ou com uma reentrância. Os promielócitos dividem-se nos *mielócitos*, com 15 a 18 $\mu\text{m}$  de diâmetro, citoplasma levemente basófilo e núcleo excêntrico, esférico ou em forma de rim. Além

<sup>398</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 200.

<sup>399</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 279-280, 282, 298, 304.

<sup>400</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 247-248.

<sup>401</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 202.

<sup>402</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 120-121.

<sup>403</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 238, 255.

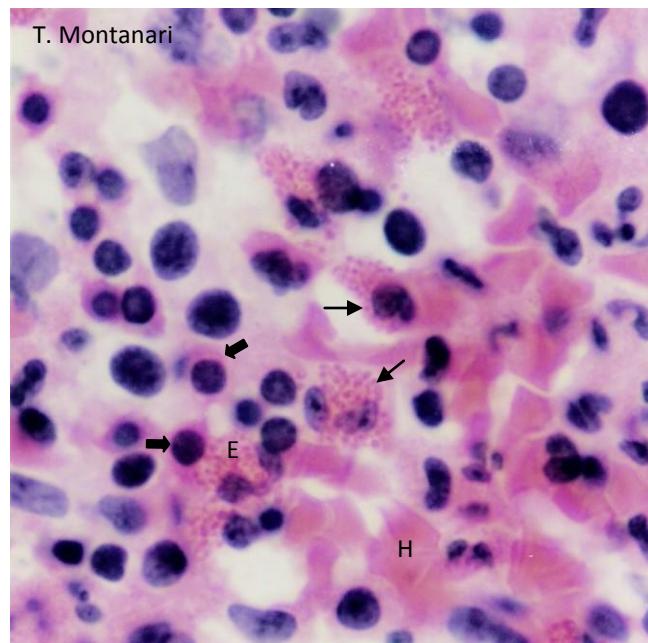
<sup>404</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 202.

dos grânulos azurófilos, há os grânulos específicos, isto é, aqueles que se coram pela eosina, pelo azul de metileno (corante básico) ou exibem menor afinidade por esses corantes, tendo-se o *mielócito eosinófilo*, o *mielócito basófilo* e o *mielócito neutrófilo*, respectivamente. No estágio seguinte de maturação, no *metamielócito* (12 $\mu\text{m}$ ), o núcleo tem uma chanfradura profunda que indica o início da lobulação. Na linhagem formadora de neutrófilos, reconhece-se ainda uma célula com o núcleo em forma de um bastão recurvado, o *bastonete* (10 $\mu\text{m}$ ), enquanto o neutrófilo maduro, com o núcleo segmentado em lóbulos, é referido nos hemogramas como *segmentado*. Conforme os grânulos específicos presentes no citoplasma e a forma do núcleo, os leucócitos granulócitos maduros são classificados em: *eosinófilo*, *basófilo* e *neutrófilo* (Figura 3.40).<sup>405,406,407,408,409</sup>

A porcentagem de bastonetes na circulação é baixa: 0 a 3%, mas é aumentada nas infecções agudas e crônicas.<sup>410</sup>

Os *eosinófilos* medem 12 a 15 $\mu\text{m}$  de diâmetro e exibem citoplasma com grânulos azurófilos e com grânulos específicos (eosinófilos), corados em rosa-escuro, e núcleo bilobulado (Figura 3.40). Os *basófilos* têm 10 a 14 $\mu\text{m}$  de diâmetro, grânulos azurófilos, grânulos específicos (basófilos), corados em azul-escuro, e núcleo bilobulado ou retorcido, em forma de S. Os *neutrófilos* possuem 9 a 12 $\mu\text{m}$  de diâmetro, citoplasma levemente eosinófilo, com grânulos azurófilos (lisossomos), em púrpura, e com grânulos específicos, em rosa-claro, e núcleo com três a cinco lóbulos.<sup>411,412</sup>

Os leucócitos vão para a corrente sanguínea, onde permanecem por 8 a 12h, e entram no tecido conjuntivo, onde desempenham a sua ação.<sup>413</sup> Os eosinófilos limitam o processo alérgico, fagocitam o complexo antígeno-anticorpo e destroem parasitas; os basófilos participam das reações anafiláticas, e os neutrófilos fagocitam bactérias e células mortas.<sup>414</sup>



**Figura 3.40** - São indicados, nessa imagem do tecido mieloide, metamielócitos eosinofílicos (→), precursores dos eosinófilos (E), e eritroblastos ortocromáticos (■), que formarão as hemácias (H). HE. Objetiva de 100x (1.373x).

Nas *leucemias*, há a proliferação anormal dos precursores dos leucócitos, o que faz com que muitas dessas células anormais sejam lançadas ao sangue. Há geralmente produção exacerbada de um tipo celular e redução das outras células sanguíneas. Por isso, os pacientes, frequentemente, têm anemia, sangramentos espontâneos e pouca resistência às infecções.<sup>415,416</sup>

#### – Monocitopose

A CFU-M (ou *monoblasto*), por divisão celular, origina o *promonócito*, com 16 a 18 $\mu\text{m}$  de diâmetro, citoplasma basófilo, rico em retículo endoplasmático rugoso e grânulos azurófilos, que são lisossomos, e núcleo excêntrico, em forma de rim e com cromatina fruxa.<sup>417</sup> Os promonócitos dividem-se nos *monócitos*, com 12 a 20 $\mu\text{m}$  de diâmetro, citoplasma basófilo (azul-acinzentado), com grânulos azurófilos, ou seja, lisossomos, e núcleo excêntrico, ovoide, em forma de rim ou ferradura.<sup>418</sup>

Os monócitos entram na circulação sanguínea, onde permanecem por até três dias, e vão para o tecido conjuntivo, onde se diferenciam em

<sup>405</sup> Ibid. p. 187.

<sup>406</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 237, 241-245.

<sup>407</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 119-120.

<sup>408</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 161, 171.

<sup>409</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 278-279, 283-285, 290-292, 302, 304-306, 316-317.

<sup>410</sup> Ibid. p. 306.

<sup>411</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 231-236.

<sup>412</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 159, 161-163.

<sup>413</sup> WEISS. O ciclo vital dos glóbulos sanguíneos. *Op. cit.*, p. 398.

<sup>414</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 108-110.

<sup>415</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 246.

<sup>416</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 113, 115.

<sup>417</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 255.

<sup>418</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 165.

*macrófagos*, não sendo mais capazes de entrar na circulação.<sup>419</sup>

#### – Linfopoesse

A CFU-L divide-se na medula óssea para formar as células progenitoras dos linfócitos B (CFU-LiB) ou dos linfócitos T (CFU-LiT). Nas aves, a CFU-LiB migra para um divertículo anexo ao intestino, a *bursa de Fabricius* (ou bolsa de Fabrício), onde se divide várias vezes, originando os *linfócitos B* (B de *bursa*). Nos mamíferos, isso ocorre na própria medula óssea. A CFU-LiT sofre mitoses, formando *linfócitos T imuno-incompetentes*, que entram na corrente sanguínea e vão para o timo, onde proliferam, sofrem maturação e expressam glicoproteínas da membrana específicas, os marcadores de superfície, tornando-se imunocompetentes.<sup>420</sup>

Tanto os linfócitos B como os linfócitos T imunocompetentes vão para os órgãos linfoideos e proliferam, formando clones dessas células, que são capazes de reconhecer e responder aos抗ígenos pré-determinados pelas suas precursoras.<sup>421</sup>

À medida que as células da linhagem linfocítica amadurecem, diminuem de volume, e sua cromatina condensa-se. Os linfócitos podem ser pequenos, com 6 a 10 $\mu\text{m}$ , ou grandes, com 11 a 16 $\mu\text{m}$ . Eles possuem citoplasma escasso, azul-acinzentado, com ribossomos e grânulos azurófilos (lisossomos) e um núcleo esférico e escuro.<sup>422,423</sup>

Os linfócitos B vão para a corrente sanguínea e para o tecido conjuntivo de diversos órgãos e, principalmente, para os órgãos linfoideos, onde, ao contato com o antígeno, se diferenciam em plasmócitos e sintetizam imunoglobulinas, os anticorpos. Os linfócitos T podem eliminar células estranhas e alteradas por vírus, promover ou suprimir a resposta imunológica (células T citotóxicas, auxiliares ou supressoras, respectivamente).<sup>424</sup>

Na medula óssea, são produzidas também as células NK (de *natural killer*), linfócitos que desempenham uma atividade citotóxica contra células tumorais e células infectadas por vírus. Elas têm cerca de 15 $\mu\text{m}$  de diâmetro, grânulos citoplasmáticos grandes e núcleo em forma de rim.<sup>425</sup>

<sup>419</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 110, 111, 120.

<sup>420</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 255-256.

<sup>421</sup> *Ibid.* pp. 238, 256.

<sup>422</sup> *Ibid.* p. 238.

<sup>423</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 165.

<sup>424</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 238.

<sup>425</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 293, 309.

## 4.10 – Tecido sanguíneo

### 4.10.1 – Funções

Por circular pelo corpo, o sangue é o veículo ideal para o transporte dos gases, como o O<sub>2</sub> e o CO<sub>2</sub>, os nutrientes absorvidos pelas células do sistema digestório, os catabólitos excretados pelas células, os hormônios, os eletrólitos, o calor e as células de defesa. Com o transporte de calor, contribui para a regulação da temperatura corporal e, com o transporte de substâncias, como proteínas e eletrólitos, mantém o equilíbrio osmótico e ácido-básico.<sup>426</sup>

### 4.10.2 – Componentes

Em um adulto, o volume do sangue é de aproximadamente 5L. O tecido sanguíneo é constituído pelas células sanguíneas: os eritrócitos (hemácias ou glóbulos vermelhos), as plaquetas, os leucócitos (ou glóbulos brancos), que são os neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos, e pelo plasma, um líquido com compostos orgânicos e inorgânicos.<sup>427</sup>

Em um tubo de hematócrito, após a centrifugação do sangue com anticoagulante, formam-se três camadas: a camada inferior perfaz 35 a 50% do volume sanguíneo, apresenta uma cor avermelhada e é constituída pelos eritrócitos (do grego *erythros*, vermelho); a delgada camada acima é branca-acinzentada, representa 1% do volume sanguíneo e contém as plaquetas e os leucócitos (do grego *leukos*, branco), e o líquido translúcido amarelo na parte superior é o plasma.<sup>428,429,430</sup>

O Quadro 3.1 exibe a quantidade das células no sangue de pessoa saudável.

Os *eritrócitos* (ou *hemácias*) são anucleados nos mamíferos e, no humano, têm a forma de disco bicôncavo com 7 a 8 $\mu\text{m}$  de diâmetro (Figuras 3.41 e 3.42). A forma bicôncava, promovida pelo citoesqueleto, aumenta a área de superfície para as trocas de gases. O citoesqueleto também permite a

<sup>426</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 225.

<sup>427</sup> *Ibid.* pp. 225-226, 231.

<sup>428</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 186.

<sup>429</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 218.

<sup>430</sup> WEISS, L. O sangue. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 363.

deformação da célula para passar pelos estreitos capilares.<sup>431,432,433</sup>

**Quadro 3.1 - Valores de referência de hemograma de pessoa acima de 16 anos:**<sup>434</sup>

<b>Eritrócitos</b>	♀ 3.900.000 - 5.000.000 /mm <sup>3</sup> ♂ 4.300.000 - 5.700.000 /mm <sup>3</sup>
<b>Plaquetas</b>	140.000 - 450.000 /mm <sup>3</sup>
<b>Leucócitos</b>	3.500 - 10.500 /mm <sup>3</sup>
<b>Neutrófilos</b>	1.700 - 8.000 /mm <sup>3</sup>
<b>Linfócitos</b>	900 - 2.900 /mm <sup>3</sup>
<b>Monócitos</b>	300 - 900 /mm <sup>3</sup>
<b>Eosinófilos</b>	50 - 500 /mm <sup>3</sup>
<b>Basófilos</b>	0 - 100 /mm <sup>3</sup>

As hemácias de aves, répteis e anfíbios são ovoides e nucleadas.<sup>435</sup>

A superfície das hemácias apresenta cadeias de carboidratos que são especificamente herdadas e atuam como抗ígenos. A presença (ou ausência) dos抗ígenos A e B determinam os quatro grupos sanguíneos principais: A, B, AB e O. Há ainda o fator sanguíneo Rh, assim denominado porque foi identificado no macaco *Rhesus*. Ele comporta vários抗ígenos, sendo três (C, D e E) bastante comuns na população humana, e o indivíduo que possui um deles é considerado Rh<sup>+</sup>.<sup>436</sup>

Devido à riqueza em hemoglobina, uma proteína básica, os eritrócitos são acidófilos, corando-se pela eosina (Figura 3.41).<sup>437</sup>

A hemoglobina é formada por quatro cadeias polipeptídicas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e/ou  $\delta$ ), cada uma delas ligada covalentemente a um grupo heme, com um radical Fe<sup>2+</sup> (ferroso), o qual se liga a uma molécula de O<sub>2</sub>. Quando as hemácias alcançam os tecidos, onde a pressão de O<sub>2</sub> é

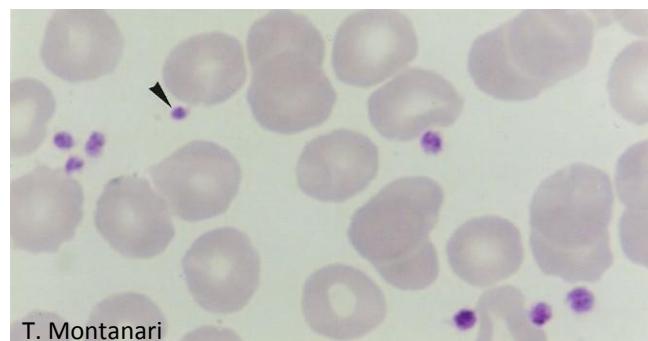
baixa, elas liberam o O<sub>2</sub>.<sup>438,439,440</sup>

O CO<sub>2</sub> pode se ligar à hemoglobina, mas a maior parte é transportada dos tecidos para os pulmões, dissolvida no plasma, inclusive como bicarbonato.<sup>441</sup> A enzima anidrase carbônica facilita a formação do ácido carbônico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) a partir de CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O. Esse ácido dissocia-se e forma bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) e H<sup>+</sup>, e o bicarbonato intracelular é trocado pelo Cl<sup>-</sup> extracelular pela proteína da membrana banda 3.<sup>442</sup>

A *anemia falciforme* é uma doença autossômica recessiva, causada pela mutação de um nucleotídeo no gene para a cadeia  $\beta$  da globina: o código GAA para ácido glutâmico é modificado para GUA, código da valina. A hemoglobina com a valina incorporada ao invés do ácido glutâmico (HbS), quando desoxigenada, polimeriza-se, fazendo com que o eritrócito adquira um aspecto de foice. Esse eritrócito não tem flexibilidade, é frágil e tem vida curta. O sangue é mais viscoso, e o seu fluxo pelos capilares é prejudicado, com consequente hipoxia (deficiência de O<sub>2</sub>) dos tecidos e até mesmo coagulação sanguínea.<sup>443,444</sup>

Essa doença prevalece entre os afrodescendentes, cujos antepassados viviam em regiões onde a malária era endêmica.<sup>445</sup>

As *plaquetas* resultam da fragmentação do citoplasma dos megacariócitos, são pequenas (2,0 a 4,0  $\mu$ m de diâmetro) e anucleadas (Figuras 3.41 e 3.42).<sup>446</sup>



**Figura 3.41 - Hemácias e plaquetas (►) em um esfregaço sanguíneo. Giemsa. Objetiva de 100x (1.373x).**

<sup>431</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 246.

<sup>432</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 279-280, 282.

<sup>433</sup> WEISS. *O sangue*. *Op. cit.*, p. 370.

<sup>434</sup> LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS ALFA. Caxias do Sul, RS. Acessado em 06 de abril de 2015.

<sup>435</sup> SAAD, S. Hemácias. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p. 357.

<sup>436</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 230.

<sup>437</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 220.

<sup>438</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 227-228.

<sup>439</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 193.

<sup>440</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 218.

<sup>441</sup> *Ibid.* p. 220.

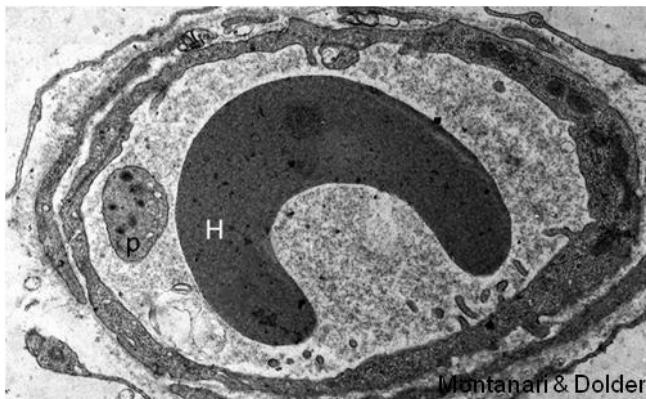
<sup>442</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 226-227.

<sup>443</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 221.

<sup>444</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 160.

<sup>445</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 229.

<sup>446</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 159, 166.



**Figura 3.42** - Eletromicrografia do corte transversal de um capilar com hemácia (H) e plaqueta (p) na sua luz. 8.171x.

As plaquetas têm um glicocálix espesso, com moléculas importantes para a adesão, e invaginações da membrana que aumentam a superfície e facilitam a liberação de substâncias. Na periferia, há filamentos de actina e moléculas de miosina, envolvidos na projeção de filopódios, no movimento da célula, na extrusão dos grânulos e na retração do coágulo. Há ainda um feixe de microtúbulos que mantém a forma ovoide. Abaixo da faixa marginal de microtúbulos e espalhado pelo citoplasma está o sistema tubular denso, consistindo em túbulos delgados membranosos com um material eletrodenso, que armazena cálcio.<sup>447,448,449,450,451</sup>

As plaquetas possuem os grânulos  $\alpha$ , com os fatores de coagulação, o fator de crescimento derivado de plaquetas e glicoproteínas de adesão, e os grânulos  $\delta$ , com cálcio, ADP, ATP, histamina, pirofosfatase e serotonina. Esta última não é sintetizada pelas plaquetas, mas é absorvida do plasma. Contêm também glicogênio, lisossomos, peroxissomos e outras organelas.<sup>452,453</sup>

As plaquetas estão envolvidas na coagulação sanguínea.<sup>454</sup>

A quantidade de plaquetas abaixo da normal é referida como *trombocitopenia*. Pode ser causada pela diminuição na sua produção ou pelo aumento na sua remoção. A produção é afetada por mutações no gene da trombopoetina, no gene que codifica seu receptor (c-Mpl) ou em genes que codificam fatores de transcrição envolvidos na megacariopose. Nas leucemias e no seu

tratamento com radiação e quimioterapia, a formação das plaquetas é prejudicada. Em doenças virais, como o HIV, e autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, há destruição das plaquetas. Na trombocitopenia, ocorrem sangramentos espontâneos, os quais são notados, na pele, como pequenas máculas púrpuras ou grandes manchas semelhantes a equimoses.<sup>455,456,457</sup>

Os *leucócitos* podem ser classificados em granulócitos, devido à presença de grânulos específicos, e agranulócitos, pela sua ausência. Os leucócitos granulócitos são os neutrófilos, os eosinófilos e os basófilos. Os leucócitos agranulócitos são os linfócitos e os monócitos.<sup>458</sup>

Os *neutrófilos* possuem 9 a 12 $\mu\text{m}$  de diâmetro, citoplasma levemente eosinófilo, com grânulos azurófilos (lisossomos), em púrpura, e grânulos específicos, em rosa-claro, e núcleo com três a cinco lóbulos (Figura 3.43).<sup>459,460</sup>

Nas pessoas do sexo feminino, há um pequeno apêndice em forma de baqueta de tambor no núcleo. Consiste em um dos cromossomos X bastante condensado e, consequentemente, inativo. É chamado de cromatina sexual ou corpúsculo de Barr (Figura 3.43).<sup>461</sup>



**Figura 3.43** - Neutrófilo com cromatina sexual (►). Giemsa. Objetiva de 100x (1.373x).

Os grânulos azurófilos (ou primários) contêm fosfatase ácida e outras enzimas hidrolíticas, mieloperoxidase, lisozima, as proteínas catiônicas defensinas e o peptídio antimicrobiano catelicidina. Os grânulos específicos (ou secundários) possuem

<sup>455</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 113, 115.

<sup>456</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 166.

<sup>457</sup> VASCONCELOS, L. A. B. A.; CARVALHO, H. F. Megacariócitos e plaquetas. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. pp. 440-442.

<sup>458</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 283.

<sup>459</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 231-233.

<sup>460</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 159, 161.

<sup>461</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 231.

<sup>447</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 190.

<sup>448</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 231.

<sup>449</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 114-115.

<sup>450</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 166.

<sup>451</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 295-297.

<sup>452</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 240, 242.

<sup>453</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 113-114.

<sup>454</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 231.

fosfatase alcalina, colagenase do tipo IV, lactoferrina e lisozima. Os grânulos terciários contêm enzimas que degradam a matriz extracelular, como gelatinases e colagenases, e glicoproteínas que se inserem na membrana e devem promover a adesão da célula. Há ainda glicogênio para o metabolismo anaeróbico.<sup>462,463,464,465</sup>

Os neutrófilos constituem a primeira linha de defesa contra a invasão de micro-organismos. Eles fagocitam bactérias, fungos e células mortas.<sup>466,467</sup>

Os neutrófilos possuem receptores para IgG e para o complemento. São dotados de movimento ameboide através dos pseudópodos e são atraídos por fatores quimiotáticos, como componentes do complemento, substâncias das células mortas e polissacarídeos derivados das bactérias. A ligação dos fatores quimiotáticos à membrana plasmática ativa a liberação do conteúdo dos grânulos terciários: a gelatinase degrada a lâmina basal do endotélio, facilitando a movimento dos neutrófilos para o tecido conjuntivo, e as glicoproteínas são inseridas na membrana plasmática, promovendo a adesão celular.<sup>468,469</sup>

Através dos pseudópodos, os neutrófilos realizam a fagocitose, internalizando o micro-organismo. Há a produção do ânion superóxido ( $O_2^-$ ) e do peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) na membrana do fagossomo. Ácido hipocloroso (HOCl) é produzido a partir do  $H_2O_2$  e do íon  $Cl^-$  pela ação da mieloperoxidase do grânulo específico. Esses oxidantes e a lactoferrina e a lisozima dos grânulos específicos são responsáveis pela morte das bactérias fagocitadas. A lactoferrina é uma proteína ávida por ferro e, como esse mineral é importante para a nutrição das bactérias, sua remoção prejudica o seu metabolismo. A lisozima ataca os peptidoglicanos da parede de bactérias gram-positivas.<sup>470,471,472,473</sup>

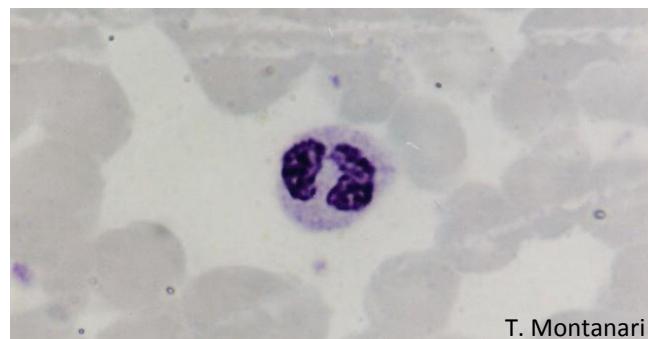
Bombas de prótons localizadas na membrana dos fagossomas acidificam o seu interior, tornando o pH mais adequado para as enzimas lisossômicas provenientes da fusão dos grânulos azurófilos atuarem e realizarem a digestão dos restos celulares.<sup>474</sup>

Os neutrófilos também sintetizam leucotrienos, que ajudam no início do processo inflamatório.<sup>475</sup>

Os neutrófilos morrem logo após a fagocitose, já que

esse processo depende de energia e consome a reserva de glicogênio. Suas enzimas lisossômicas são liberadas para o espaço extracelular, causando a liquefação do tecido adjacente. O acúmulo de líquido tissular, bactérias e neutrófilos mortos é o *pus*. Ele é amarelo-esverdeado,<sup>476,477</sup> por causa do pigmento heme da mieloperoxidase.<sup>478</sup>

Os *eosinófilos* medem 12 a 15 $\mu$ m de diâmetro. O citoplasma exibe grânulos azurófilos e grânulos específicos (eosinófilos), sendo que estes últimos são bastante refráteis e corados em rosa-escuro. O núcleo é bilobulado (Figuras 3.44 e 3.45).<sup>479,480</sup>



T. Montanari

**Figura 3.44** - Eosinófilo. Giemsa. Objetiva de 100x (1.373x).

Os grânulos azurófilos contêm fosfatase ácida, arilsulfatase e outras enzimas hidrolíticas e, portanto, são lisossomos. Os grânulos eosinófilos são ovoides e maiores do que os grânulos azurófilos. Ao microscópio eletrônico, é possível observar um cristaloide eletrodenso, o *internum*, circundado por uma matriz menos eletrodensa, o *externum* (Figura 3.45). O *internum* consiste na proteína básica principal, rica no aminoácido arginina, que, pela carga positiva, confere eosinofilia aos grânulos. O *externum* contém fosfatase ácida,  $\beta$ -glicuronidase, colagenase, fosfolipase, arilsulfatase, histaminase, peroxidase eosinofílica e as ribonucleases proteína catiônica eosinofílica e neurotoxina derivada de eosinófilos. Esses grânulos são também considerados lisossomos.<sup>481,482,483,484,485,486</sup>

<sup>462</sup> *Ibid.* pp. 231-232.

<sup>463</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 221, 223.

<sup>464</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 108-110.

<sup>465</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 283-288.

<sup>466</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 224.

<sup>467</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 108-110.

<sup>468</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 233.

<sup>469</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 109-110.

<sup>470</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 233.

<sup>471</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 226.

<sup>472</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 109.

<sup>473</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 286-288.

<sup>474</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 226.

<sup>475</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 233-234.

<sup>476</sup> *Ibid.* p. 233.

<sup>477</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 109-110.

<sup>478</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 288-289.

<sup>479</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 232, 235.

<sup>480</sup> OVALLE & NAIRNEY. *Op. cit.*, pp. 159, 162.

<sup>481</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 232, 234-235.

<sup>482</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 270.

<sup>483</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 221, 224-225.

<sup>484</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 111.

<sup>485</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 290-291.

<sup>486</sup> WEISS. *O sangue*. *Op. cit.*, p. 370.

Os eosinófilos limitam o processo alérgico, fagocitam o complexo antígeno-anticorpo e destroem parasitas.<sup>487</sup>



**Figura 3.45** - Ilustração da ultraestrutura do eosinófilo. Baseado em Junqueira & Carneiro, 2013. p. 34.

Os eosinófilos possuem receptores para os componentes do complemento, IgE, IgA e IgG. São dotados de movimento ameboide e concentram-se nas áreas de reação alérgica e inflamação, atraídos pela histamina, pelos leucotrienos e pelos fatores quimiotáticos de eosinófilos produzidos pelos mastócitos e basófilos. São também atraídos por produtos bacterianos, linfócitos ativados e componentes do complemento.<sup>488,489,490,491</sup>

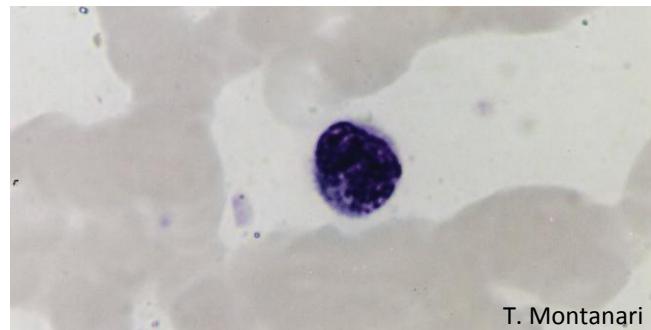
Os eosinófilos liberam aril-sulfatase e histaminase, que destroem os leucotrienos e a histamina, e o fator inibidor derivado do eosinófilo, provavelmente composto pelas prostaglandinas E1 e E2, que deve inibir a exocitose dos mastócitos. Assim, limitam os processos alérgico e inflamatório.<sup>492,493</sup>

As células do conjuntivo vizinhas a complexos antígeno-anticorpo liberam histamina e IL-5, estimulando a formação dos eosinófilos. Eles fagocitam os complexos antígeno-anticorpo, destruindo-os no sistema endolisossômico, o que envolve também os grânulos azurófilos.<sup>494,495</sup>

A liberação da proteína básica principal e da proteína catiônica eosinofílica na superfície do parasita forma poros, facilitando o acesso de superóxido e

peróxido de hidrogênio que promovem a sua morte.<sup>496</sup>

Os *basófilos* possuem 10 a 14 $\mu\text{m}$  de diâmetro, citoplasma com grânulos azurófilos e com grânulos específicos (basófilos) e núcleo bilobulado ou retorcido, em forma de S. Os grânulos basófilos são corados em azul-escuro e frequentemente obscurecem o núcleo (Figura 3.46).<sup>497,498</sup>



T. Montanari

**Figura 3.46** - Basófilo. Giemsa. Objetiva de 100x (1.373x).

Os grânulos azurófilos são lisossomos e contêm hidrolases ácidas semelhantes a de outros leucócitos. Os grânulos basófilos contêm histamina, peroxidase, proteases neutras, fatores quimiotáticos de eosinófilos e de neutrófilos e os glicosaminoglicanos sulfato de condroitina, sulfato de heparana e heparina. A carga negativa dos grupos sulfato dos glicosaminoglicanos confere basofilia metacromática aos grânulos específicos.<sup>499,500,501</sup>

Os basófilos participam das reações alérgicas.<sup>502</sup>

A membrana plasmática dos basófilos, como a dos mastócitos, possui receptores para IgE. O antígeno ao se ligar à IgE provoca a extrusão dos grânulos de maneira semelhante ao que ocorre com os mastócitos, desencadeando a reação anafilática descrita anteriormente.<sup>503</sup>

Os *monócitos* são as maiores células do sangue (12 a 20 $\mu\text{m}$ ). O citoplasma é vacuolizado e basófilo, corando-se em azul-acinzentado. O núcleo é excêntrico, em forma ovoide, de rim ou ferradura, conforme o seu

<sup>487</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 232, 235.

<sup>488</sup> *Ibid.* pp. 232, 234-235.

<sup>489</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 226.

<sup>490</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 110.

<sup>491</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 291.

<sup>492</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 110.

<sup>493</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 291.

<sup>494</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 235.

<sup>495</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 291.

<sup>496</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 235.

<sup>497</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 221, 226.

<sup>498</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 159, 163.

<sup>499</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 232, 236.

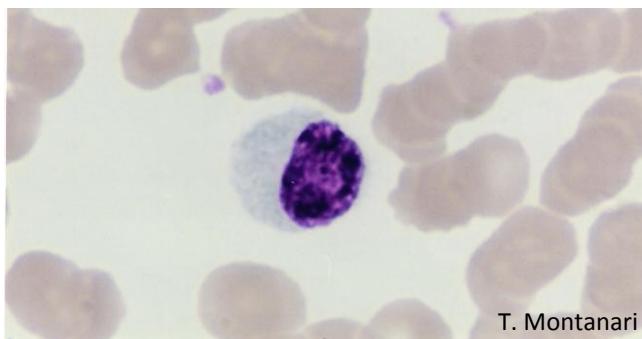
<sup>500</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 292.

<sup>501</sup> WEISS. O sangue. *Op. cit.*, pp. 370, 376.

<sup>502</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 163.

<sup>503</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 226.

amadurecimento. A cromatina aparece em arranjo mais frouxo do que nos linfócitos, sendo o núcleo mais claro (Figura 3.47). Há grânulos azurófilos, que são lisossomos e contêm fosfatase ácida, aril-sulfatase e peroxidase.<sup>504,505</sup>



**Figura 3.47** - Monócito. Giemsa. Objetiva de 100x (1.373x).

Os monócitos diferenciam-se em macrófagos, que fagocitam células mortas, bactérias e substâncias estranhas.<sup>506</sup>

Os *linfócitos* são, entre os leucócitos, os de menor tamanho: 6 a 10 $\mu$ m. Entretanto há uma pequena porcentagem de linfócitos maiores, com 11 a 16 $\mu$ m de diâmetro. O citoplasma é escasso e, devido aos ribossomos livres, apresenta leve basofilia e é azul-claro. Grânulos azurófilos (lisossomos) são ocasionalmente observados. O núcleo é esférico, mas, às vezes, tem uma sutil indentação. Por causa da cromatina bastante condensada, o núcleo é escuro (Figura 3.48).<sup>507,508,509,510</sup>



**Figura 3.48** - Linfócito. Giemsa. Objetiva de 100x (1.373x).

Os linfócitos B diferenciam-se em plasmócitos e sintetizam imunoglobulinas, os anticorpos (*imunidade de base humoral*). Os linfócitos T podem eliminar células estranhas, neoplásicas ou alteradas por vírus (*imunidade de base celular*). São denominados linfócitos T citotóxicos (ou *killer*). Há ainda linfócitos T que são responsáveis pelo desenvolvimento ou pela supressão de respostas imunológicas mediadas humoral ou celularmente. Aqueles que a promovem são os linfócitos T auxiliares (ou *helper*), e aqueles que a suprimem são os linfócitos supressores. Eles atuam pela liberação de citocinas, como interleucinas e interferon. As células NK (*natural killer*) destroem células infectadas por vírus ou parasitas e células tumorais, sem prévia estimulação, ou seja, possuem uma resposta inata, diferente dos linfócitos T, cuja resposta é adquirida.<sup>511,512</sup>

#### – Plasma

É uma solução aquosa com proteínas (7%), sais inorgânicos (0,9%), aminoácidos, vitaminas, hormônios e glicose.<sup>513</sup>

A maioria das proteínas plasmáticas é sintetizada no fígado, como: albumina,  $\alpha$ - e  $\beta$ -globulinas, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e as proteínas da coagulação, como protrombina e fibrinogênio. A albumina é a proteína mais abundante, tendo um papel importante na manutenção da pressão osmótica do sangue. A albumina, as  $\alpha$ - e  $\beta$ -globulinas e as lipoproteínas são proteínas transportadoras. Há ainda, no plasma, anticorpos produzidos pelos plasmócitos, as  $\gamma$ -globulinas (ou imunoglobulinas).<sup>514,515</sup>

Quando o endotélio é lesado, há a adsorção de proteínas do plasma sobre o colágeno subjacente e há a adesão das plaquetas, formando um tampão plaquetário. A serotonina liberada pelas plaquetas promove a contração do músculo liso dos vasos, e o ADP e o cálcio aumentam a agregação de plaquetas.<sup>516,517</sup>

Fatores do plasma sanguíneo, dos vasos lesados e das próprias plaquetas promovem a interação sequencial (em cascata) de cerca de 16 proteínas plasmáticas, levando à conversão da protrombina em trombina e, por meio desta, à polimerização de moléculas de fibrinogênio em fibrina, que aprisiona eritrócitos,

<sup>504</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 236-237.

<sup>505</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 159, 165.

<sup>506</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 237.

<sup>507</sup> *Ibid.* p. 238.

<sup>508</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 159, 164.

<sup>509</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 292-293, 312-313.

<sup>510</sup> WEISS. *O sangue*. *Op. cit.*, pp. 366-367.

<sup>511</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 238, 279-282, 286-289, 291-294.

<sup>512</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 255-257.

<sup>513</sup> *Ibid.* p. 219.

<sup>514</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 226-227.

<sup>515</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 219.

<sup>516</sup> *Ibid.* p. 232.

<sup>517</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 295-296.

leucócitos e plaquetas, resultando no *coágulo sanguíneo*.<sup>518,519</sup>

A saída de substâncias orgânicas e inorgânicas do plasma para integrar o coágulo forma um líquido levemente amarelado, o *soro*.<sup>520</sup>

Inicialmente o coágulo faz grande saliência para o interior do vaso, mas logo se contrai graças à ação da actina, da miosina e do ATP das plaquetas. Protegido pelo coágulo, o endotélio é refeito. O coágulo é removido pelas enzimas liberadas pelos lisossomos das plaquetas e pela enzima plasmina, formada pela ativação do plasminogênio, presente no plasma, por ativadores produzidos pelo endotélio.<sup>521</sup>

Geralmente os tumores do tecido conjuntivo assemelham-se às células de origem e contêm matriz extracelular especializada: por exemplo, os tumores de fibroblastos sintetizam colágeno e os tumores de condrócitos produzem substância fundamental.<sup>522</sup>

As denominações dadas aos tumores benignos do tecido conjuntivo são formadas pela adição do sufixo *oma* ao prefixo baseado no tecido de origem: tecido fibroso (denso) – *fibroma*, tecido adiposo – *lipoma*, cartilagem – *condroma* e osso – *osteoma*. As denominações dos tumores malignos utilizam o sufixo *sarcoma*: tecido fibroso – *fibrossarcoma*, tecido adiposo – *lipossarcoma*, cartilagem – *condrossarcoma* e osso – *osteossarcoma*.<sup>523</sup>

8) Compare os diferentes tipos de cartilagem e mencione a sua localização.

9) Como a cartilagem pode crescer?

10) Qual é a relação da cartilagem com o crescimento em altura do indivíduo? Qual é o nome da ossificação que ocorre sobre um molde de cartilagem?

11) Como a "moleira" do recém-nascido se ossifica? Qual é o nome desse tipo de ossificação?

12) O que são osso compacto e osso esponjoso? Dê exemplos de sua localização.

13) Qual é a localização do tecido mieloide?

14) Quais são os seus componentes?

15) Como são produzidos os eritrócitos, os leucócitos e as plaquetas? Mencione o nome das células hematopoéticas envolvidas e as modificações que sofram para originar as células sanguíneas maduras.

16) Compare as células sanguíneas segundo a quantidade, a morfologia e a(s) função(ões). Inclua, na descrição da morfologia, a composição dos grânulos presentes nos leucócitos.

17) Qual é a composição do plasma?

## 5 – QUESTIONÁRIO

- 1) Descreva as células do conjuntivo e mencione suas funções.
- 2) Em que situações uma reação alérgica pode ocorrer? No que consiste essa reação?
- 3) Quais são os componentes da matriz extracelular do tecido conjuntivo, do que são formados e qual é o papel de cada um deles no tecido?
- 4) O que é o escorbuto e por que ele ocorre?
- 5) Classifique o tecido conjuntivo e mencione a composição, a função e a localização dos diferentes tipos.
- 6) Compare o tecido adiposo unilocular e o tecido adiposo multilocular.
- 7) Por que o tecido cartilaginoso absorve impactos?

<sup>518</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 193.

<sup>519</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 232.

<sup>520</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 226.

<sup>521</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 232.

<sup>522</sup> STEVENS, A.; LOWE, J. *Histologia humana*. São Paulo: Manole, 1995. p. 56.

<sup>523</sup> *Ibid.*

### 1 – INTRODUÇÃO

O tecido nervoso encontra-se distribuído pelo organismo, mas está interligado, resultando no sistema nervoso. Forma órgãos como o encéfalo e a medula espinal, que compõem o *sistema nervoso central* (SNC). O tecido nervoso localizado além do sistema nervoso central é denominado *sistema nervoso periférico* (SNP) e é constituído por aglomerados de neurônios, os gânglios nervosos, e por feixes de prolongamentos dos neurônios, os nervos.<sup>1</sup>

### 2 – FUNÇÕES

O tecido nervoso recebe informações do meio ambiente através dos sentidos (visão, audição, olfato, gosto e tato) e do meio interno, como temperatura, estiramento e níveis de substâncias. Processa essas informações e elabora uma resposta que pode resultar em ações, como a contração muscular e a secreção de glândulas, em sensações, como dor e prazer, ou em informações cognitivas, como o pensamento, o aprendizado e a criatividade. Ele é ainda capaz de armazenar essas informações para uso posterior: é a memória.

### 3 – COMPONENTES

O tecido nervoso apresenta abundância e variedade de células, mas é pobre em matriz extracelular.<sup>2</sup>

Os *neurônios* são responsáveis pela transmissão da informação através da diferença de potencial elétrico na sua membrana, enquanto as demais células, as *células da neuróglia* (ou *glia*), sustentam-nos e podem participar da atividade neuronal ou da defesa. No SNC, essas células são os astrócitos, os oligodendrócitos, as células da microglía e as células

ependimárias. No SNP, são as células-satélites e as células de Schwann.<sup>3</sup>

A matriz extracelular deve constituir 10 a 20% do volume do encéfalo. Não há fibras, mas há glicosaminoglicanos (ácido hialurônico, sulfato de condroitina e sulfato de heparana), que conferem uma estrutura de gel ao líquido tissular, permitindo a difusão entre capilares e células.<sup>4</sup>

Em 1872, o anatomista italiano Camillo Golgi (1843-1926) aceitou o emprego em um hospital como cirurgião, mas, devido ao seu interesse pela pesquisa, montou um laboratório histológico em sua cozinha, onde trabalhava à noite. Ele fixou fragmentos de tecido nervoso em uma solução de bicromato de potássio por um longo período e depois os mergulhou em nitrito de prata. A prata impregnou algumas células, destacando-as contra um fundo claro. A sua *reazione nera* (reação negra) corava adequadamente as células do tecido nervoso, permitindo o seu estudo. Ele próprio descreveu uma célula glial do cerebelo, um astrócito modificado atualmente denominado célula do tipo radial de Bergmann.<sup>5,6,7,8</sup>

O neuro-histologista espanhol Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), usando o método de Golgi e o método de ouro-cloreto mercúrico (ouro-sublimado), detalhou a citoarquitetura do tecido nervoso: os neurônios e os astrócitos. Pelo trabalho pioneiro no sistema nervoso, Golgi e Cajal dividiram o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1906.<sup>9,10,11,12</sup>

Estudante de Cajal, Pio del Rio Hortega (1882-1945) desenvolveu sua própria coloração. À base de carbonato de prata, corava seletivamente a glia, e ele descobriu os

<sup>3</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 150, 157-160.

<sup>4</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p. 485.

<sup>5</sup> BARRADAS, P. C.; CAVALCANTE, L. A.; GOMES, F. C. A.; LIMA, F. R. S.; MOURA-NETO, V.; TRENTIN, A. G. As células da glia. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células*: uma abordagem multidisciplinar. Barueri: Manole, 2005. p. 265.

<sup>6</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 477.

<sup>7</sup> JONES, E. G.; COWAN, W. M. Tecido nervoso. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 269.

<sup>8</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 112.

<sup>9</sup> BARRADAS et al. *Op. cit.*, p. 265.

<sup>10</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 477.

<sup>11</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 112.

<sup>12</sup> RAMÓN Y CAJAL, S. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. 1909-1911. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1952, 1955.

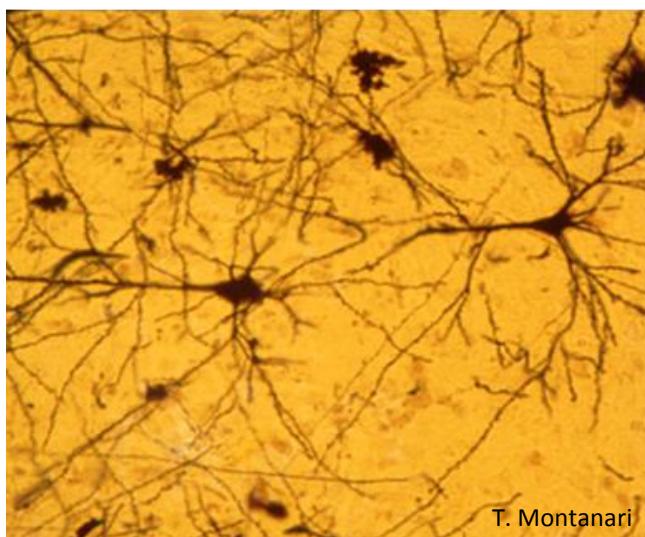
<sup>1</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*: texto e atlas. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. pp. 150, 167-168.

<sup>2</sup> OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 121.

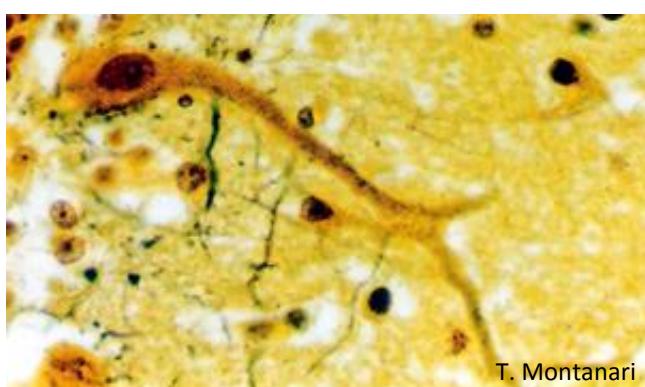
oligodendrócitos e as células microgliais.<sup>13,14</sup>

### 3.1 – Neurônios

Os neurônios possuem um corpo celular (5 a 150 $\mu$ m) com o núcleo e outras organelas e do qual partem os prolongamentos, que são os dendritos e o axônio. A forma do corpo celular varia conforme a localização e a atividade funcional do neurônio, podendo ser piramidal (Figura 4.1), estrelada, fusiforme, piriforme (Figura 4.2) ou esférica (Figura 4.3).<sup>15,16</sup>



**Figura 4.1** - Neurônios piramidais do cérebro. Impregnação pela prata pelo método de Golgi. Objetiva de 40x (550x).



**Figura 4.2** - Célula de Purkinje do cerebelo. Método de Cajal-Castro. Objetiva de 40x (550x).

<sup>13</sup> BARRADAS et al. *Op. cit.*, p. 265.

<sup>14</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 112.

<sup>15</sup> LENT, R.; UZIEL, D.; FURTADO, D. A. Neurônios. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. pp. 232-234.

<sup>16</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 107, 120-121.

O núcleo é grande, esférico ou ovoide e claro, por causa da cromatina frouxa, com um e, às vezes, dois ou três nucléolos proeminentes (Figura 4.3). Nos neurônios do sexo feminino, pode ser observado, associado ao nucléolo ou à face interna da membrana nuclear, um corpúsculo que corresponde à cromatina sexual, ou seja, ao cromossomo X heterocromático. Como foi descrito primeiramente por Barr, é também denominado corpúsculo de Barr.<sup>17</sup>

O retículo endoplasmático rugoso é bem desenvolvido e há abundância de ribossomos livres, o que confere basofilia ao citoplasma, inclusive na forma de grânulos. Antes do advento da microscopia eletrônica e, portanto, da compreensão do que significavam, esses grânulos basófilos foram denominados *corpúsculos de Nissl* (Figuras 4.3 e 4.4).<sup>18</sup>



**Figura 4.3** - Neurônio pseudounipolar do gânglio sensorial. HE. Objetiva de 100x (851x).

A denominação de corpúsculos de Nissl deve-se ao neurologista alemão Franz Nissl, que os descreveu no início do século XX, usando os corantes de anilina no estudo do sistema nervoso.<sup>19,20</sup>

O núcleo eucromático, o nucléolo proeminente e a abundância de retículo endoplasmático rugoso e ribossomas estão relacionados com a intensa atividade da célula na síntese proteica.<sup>21</sup> Além das proteínas necessárias para manter a sua estrutura e o seu

<sup>17</sup> JONES & COWAN. *Op. cit.*, p. 250.

<sup>18</sup> *Ibid.*

<sup>19</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 463.

<sup>20</sup> JONES & COWAN. *Op. cit.*, p. 250.

<sup>21</sup> *Ibid.*

metabolismo, o neurônio produz neurotransmissores peptídicos.<sup>22,23</sup>

O Golgi, também implicado na síntese dessas substâncias e no seu acondicionamento, é volumoso e localiza-se geralmente próximo ao núcleo (Figura 4.4).<sup>24</sup> O retículo endoplasmático liso é abundante e, logo abaixo da membrana plasmática, forma as cisternas hipolemais que sequestram  $\text{Ca}^{2+}$  e contêm proteínas.<sup>25</sup> As mitocôndrias, presentes por todo o neurônio, estão relacionadas com a elevada necessidade energética, especialmente para os gradientes eletroquímicos do impulso nervoso.<sup>26</sup>

Os lisossomos são numerosos devido à intensa renovação da membrana plasmática e de outros componentes celulares (Figura 4.4).<sup>27</sup> Com o envelhecimento, corpúsculos residuais contendo lipofuscina, um pigmento castanho-amarelado, concentram-se, o que pode comprimir as organelas e o núcleo, afetando as suas atividades.<sup>28,29</sup>

Gotículas lipídicas podem ser encontradas e representam uma reserva de energia ou, em grande número, podem ser decorrentes de uma falha no metabolismo lipídico. Pigmentos contendo ferro podem ser observados em certos neurônios do SNC e também se acumulam com a idade. Grânulos de melanina de coloração marrom-escura a negra estão presentes em certos neurônios do SNC e do SNP.<sup>30</sup>

Como a diidroxifenilalanina (DOPA) é precursora da melanina e dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina, tem sido sugerido que a melanina seja um subproduto da síntese desses neurotransmissores.<sup>31</sup>

A dopamina é responsável pela coordenação e fluidez de movimentos. A destruição dos neurônios com essa substância (neurônios que contêm melanina e constituem a substância negra e os núcleos da base do cérebro) resulta na *doença de Parkinson*, a qual se caracteriza por tremores, movimentos lentos e rigidez muscular.<sup>32,33</sup>

<sup>22</sup> GENESER, F. *Histologia: com bases moleculares*. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana/ Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 269.

<sup>23</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby, 2015. p. 84.

<sup>24</sup> JONES & COWAN. *Op. cit.*, p. 250.

<sup>25</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 191.

<sup>26</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 84.

<sup>27</sup> *Ibid.*

<sup>28</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 193.

<sup>29</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 465.

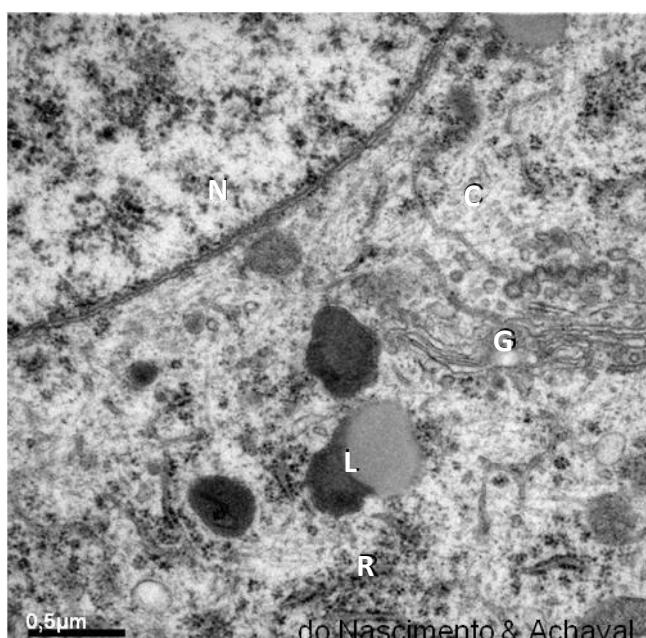
<sup>30</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 193.

<sup>31</sup> *Ibid.*

<sup>32</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 103.

<sup>33</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 366.

O citoesqueleto (Figura 4.4) é constituído por filamentos de actina, filamentos intermediários (neurofilamentos), microtúbulos e proteínas motoras, como a dineína e a cinesina. Ele é bastante organizado e mantém o formato da célula, sustenta os prolongamentos e permite o transporte de organelas e substâncias.<sup>34,35</sup>



**Figura 4.4** - Eletromicrografia de neurônio pseudounipolar, onde se observam parte do núcleo (N) e do citoplasma, com retículo endoplasmático rugoso (R), Golgi (G), lisossomos (L) e citoesqueleto (C) bem desenvolvidos. Cortesia de Patrícia do Nascimento e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

Como as moléculas de cinesina migram em direção à extremidade positiva dos microtúbulos, elas possibilitam o movimento de vesículas e organelas do corpo celular para a extremidade do axônio (transporte anterógrado), enquanto as dineínas, que migram para a extremidade negativa dos microtúbulos, realizam o transporte da extremidade do axônio para o corpo celular (transporte retrógrado). Dessa maneira, a toxina do tétano e os vírus da raiva e do herpes simples são levados do axônio para o corpo do neurônio.<sup>36,37</sup>

Os *dendritos* (do grego *dendrites*, referente a árvores)<sup>38</sup> são as terminações aferentes, isto é, recebem os estímulos do meio ambiente, de células epiteliais sensoriais ou de outros neurônios.<sup>39</sup> Eles se

<sup>34</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 261, 263, 265.

<sup>35</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 85.

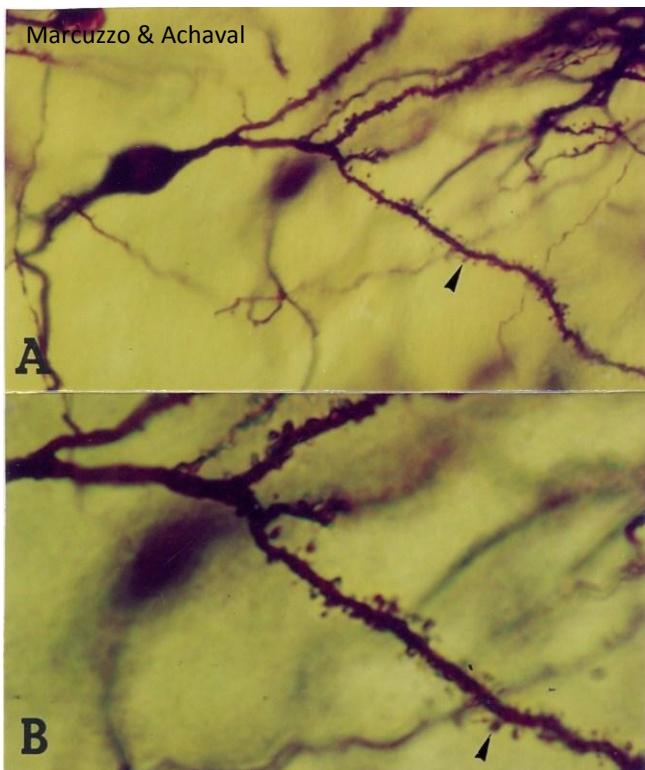
<sup>36</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 196-197.

<sup>37</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 62-63, 371-372.

<sup>38</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 260.

<sup>39</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 151.

ramificam, afilando até as extremidades e exibem pequenas expansões bulbosas, as espículas dendríticas, onde ocorre o contato com outros neurônios (Figuras 4.5 e 4.6).<sup>40</sup>



**Figura 4.5** - Espículas dendríticas. Método de Golgi. A – objetiva de 40x (416x); B – objetiva de 100x (1040x). Cortesia de Simone Marcuzzo e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

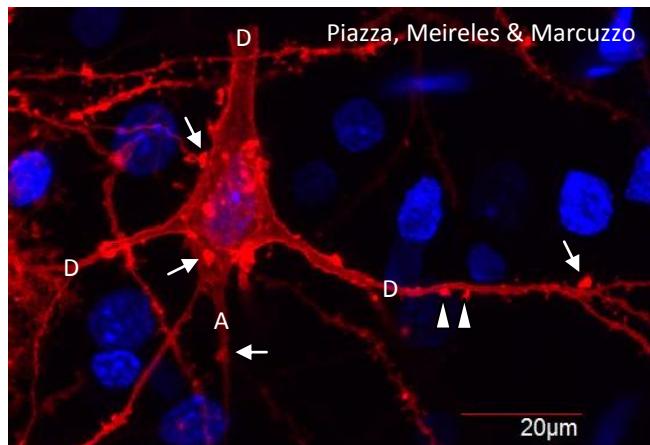
Há uma perda de *espículas dendríticas* com a idade e com a deficiência nutricional.<sup>41</sup>

O *axônio* (do grego *axon*, eixo)<sup>42</sup> é um prolongamento eferente do neurônio. Ele conduz os impulsos a outro neurônio, a células musculares ou glandulares. Ele é geralmente mais delgado e bem mais longo que os dendritos e tem um diâmetro constante (Figura 4.6). Conforme o neurônio, o axônio pode medir de 1 a 20 $\mu\text{m}$  de diâmetro e de 1mm a 1,5m de comprimento.<sup>43,44,45</sup>

A espessura do axônio está diretamente relacionada à velocidade de condução. Isso pode ser explicado pela lei

de Ohm, que postula que a resistência elétrica de um condutor varia inversamente com seu diâmetro.<sup>46</sup>

Ao longo do seu trajeto, o axônio pode emitir ramos colaterais. A porção final do axônio é o telodendro. Ele se ramifica e se dilata nas extremidades, onde há o contato com a célula seguinte (botões sinápticos) (Figura 4.6).<sup>47</sup>



**Figura 4.6** - Microscopia confocal de neurônio piramidal do córtex motor de rato, onde são indicados dendritos (D), axônio (A), espículas dendríticas (►) e botões sinápticos (→). Dupla marcação fluorescente, com o DNA corado em azul com DAPI (*4',6-diamidino-2-phenylindole*) (laser com 405nm de comprimento) e a membrana corada em vermelho com DiIC18(3) (*1,1'-dioctadecyl-3,3,3'3'-tetramethylindocarbocyanine perchlorate*) (laser com 555nm de comprimento). Objetiva de 60x e zoom de 2x. Cortesia de Francele Valente Piazza, André Luís Ferreira de Meireles e Simone Marcuzzo, UFRGS.

O axônio é ainda distinguido dos dendritos por não possuir retículo endoplasmático rugoso, não exibindo os grânulos basófilos. A região do corpo celular onde nasce o axônio, o cone de implantação, é também desprovida dos corpúsculos de Nissl e é rica em microtúbulos e neurofilamentos (Figura 4.7).<sup>48,49</sup>

No axônio, há a proteína associada a microtúbulos MAP-3, enquanto, no corpo celular e nos dendritos, há MAP-2.<sup>50</sup>

<sup>40</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 194.

<sup>41</sup> *Ibid.*

<sup>42</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 260.

<sup>43</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 465.

<sup>44</sup> JONES & COWAN. *Op. cit.*, pp. 245, 249, 257.

<sup>45</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 107.

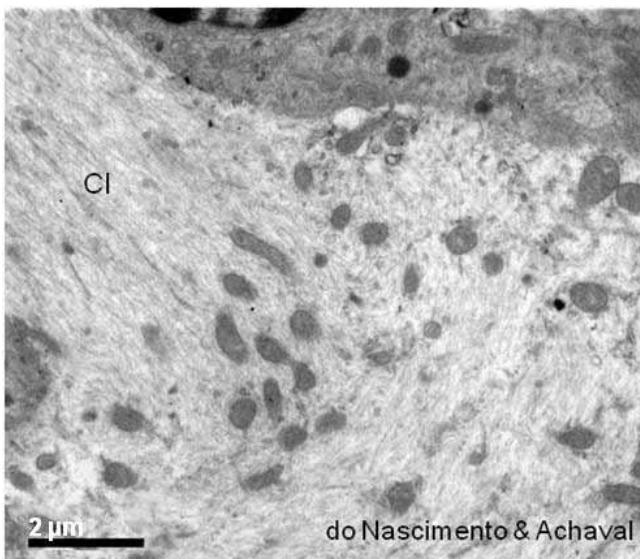
<sup>46</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 469.

<sup>47</sup> JONES & COWAN. *Op. cit.*, pp. 245, 258.

<sup>48</sup> *Ibid.* pp. 245, 254.

<sup>49</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 366.

<sup>50</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 194.



**Figura 4.7** - Eletromicrografia do cone de implantação (CI) de neurônio pseudounipolar, onde é possível notar a ausência do retículo endoplasmático rugoso e a abundância de neurofilamentos. Cortesia de Patrícia do Nascimento e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

Em alguns neurônios, o corpo celular e a extremidade proximal do axônio podem possuir uma capacidade sensorial, e, em outros, os dendritos podem transmitir impulsos.<sup>51</sup>

No SNC, há uma segregação entre os corpos celulares dos neurônios e os seus prolongamentos, de modo que duas porções distintas sejam reconhecidas macroscopicamente: a *substância cinzenta*, onde se situam os corpos celulares dos neurônios e parte dos seus prolongamentos e as células da glia, e a *substância branca*, que contém somente os prolongamentos dos neurônios e as células da glia (Figuras 4.8 a 4.12). A presença da mielina, um material lipídico esbranquiçado que envolve o axônio, é responsável pela coloração branca.<sup>52</sup>

De acordo com o número de prolongamentos, os neurônios podem ser classificados em:

- *neurônios bipolares*, que apresentam dois prolongamentos, um dendrite e um axônio. Ocorrem, por exemplo, na retina, na mucosa olfatória e nos gânglios coclear e vestibular;<sup>53</sup>
- *neurônios pseudounipolares*, os quais surgem na vida embrionária como neurônios bipolares, mas os dois prolongamentos fundem-se próximo ao corpo celular. As arborizações terminais do ramo periférico recebem estímulos, funcionando como dendritos, e esses estímulos, sem passar pelo corpo celular,

transitam pelo prolongamento que se dirige para o SNC, funcionando como axônio. Ocorrem nos gânglios sensoriais cranianos e espinais (Figuras 4.3 e 4.13);<sup>54</sup>

- *neurônios multipolares*, que apresentam mais de dois prolongamentos celulares. É a maioria dos neurônios. Estão presentes no cérebro (Figuras 4.1 e 4.8), no cerebelo (Figuras 4.2 e 4.10) e na medula espinal (Figuras 4.11 e 4.12).<sup>55</sup>

Segundo a sua função, os neurônios são classificados em:

- *neurônios sensoriais* (afferentes), que recebem estímulos sensoriais do meio ambiente e do próprio organismo e os conduzem ao SNC para o processamento.<sup>56,57</sup> São neurônios pseudounipolares (Figuras 4.3 e 4.13);<sup>58</sup>
- *interneurônios*, que estão localizados no SNC e estabelecem conexões entre os neurônios.<sup>59</sup> Podem ser neurônios bipolares<sup>60</sup> ou multipolares.<sup>61</sup>
- *neurônios motores* (eferentes), que se originam no SNC e conduzem os impulsos para outros neurônios, glândulas ou músculos. São neurônios multipolares (Figuras 4.11 e 4.12).<sup>62</sup>

A *esclerose lateral amiotrófica* (ELA) é uma doença neuromuscular progressiva, causada pela morte dos neurônios motores do córtex cerebral, do tronco encefálico e da medula espinhal. A perda do controle nervoso dos músculos esqueléticos leva à sua degeneração e atrofia.<sup>63,64</sup>

Em certas regiões do cérebro, como o bulbo olfatório e o giro denteado do hipocampo, há células-tronco neurais capazes de se dividir e de gerar novos neurônios, repondo células danificadas. As células-tronco neurais são caracterizadas pela expressão do filamento intermediário nestina, que é utilizada para identificá-las por métodos histoquímicos.<sup>65</sup>

<sup>54</sup> Ibid.

<sup>55</sup> Ibid. pp. 151-152, 154, 163.

<sup>56</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 197.

<sup>57</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 151.

<sup>58</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 84, 86.

<sup>59</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 197.

<sup>60</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 84, 86.

<sup>61</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 362.

<sup>62</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 197.

<sup>63</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 86.

<sup>64</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 123.

<sup>65</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 364-365.

<sup>51</sup> Ibid. pp. 191, 194.

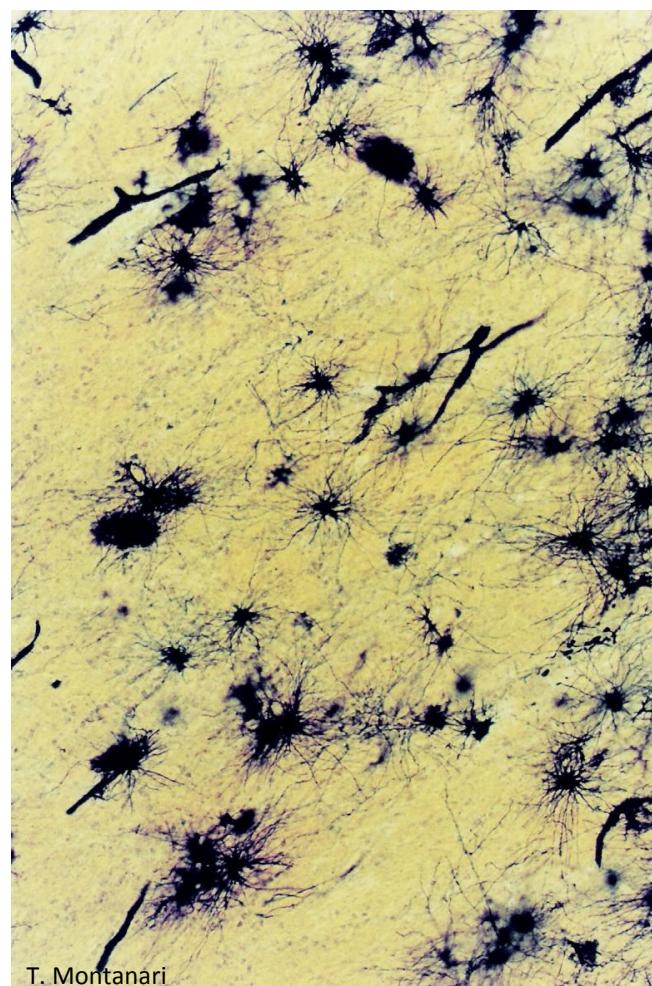
<sup>52</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 150.

<sup>53</sup> Ibid. p. 151.



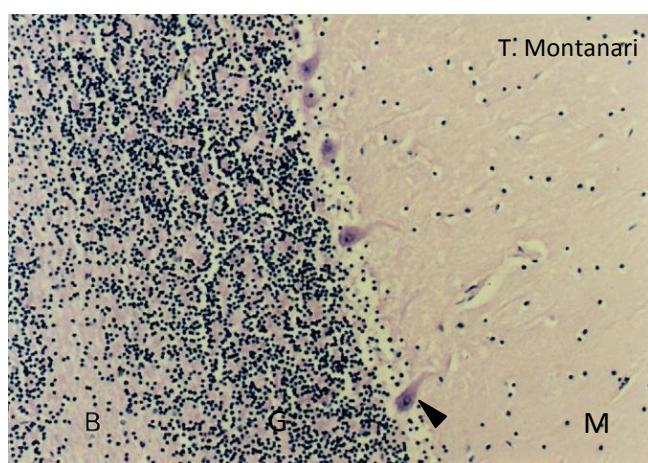
T. Montanari

**Figura 4.8** - O córtex do cérebro é de substância cinzenta: estão presentes os corpos dos neurônios, além das células da glia, como os astrócitos protoplasmáticos (►). Método de Golgi. Objetiva de 10x.



T. Montanari

**Figura 4.9** - A substância branca, posicionada internamente no cérebro, não possui corpos de neurônios e tem astrócitos fibrosos. Método de Golgi. Objetiva de 10x.



**Figura 4.10** - O córtex do cerebelo é de substância cinzenta e tem três camadas: camada molecular (M), que é a mais externa e contém poucos neurônios; camada de células de Purkinje (►), as quais são neurônios multipolares, cujos dendritos se projetam para a camada molecular, e camada granulosa (G), com neurônios multipolares, os menores neurônios do corpo. B - substância branca. HE. Objetiva de 10x (137x).

A denominação célula de Purkinje é em homenagem ao fisiologista tcheco Johannes Purkinje que as descreveu em 1837.<sup>66</sup>

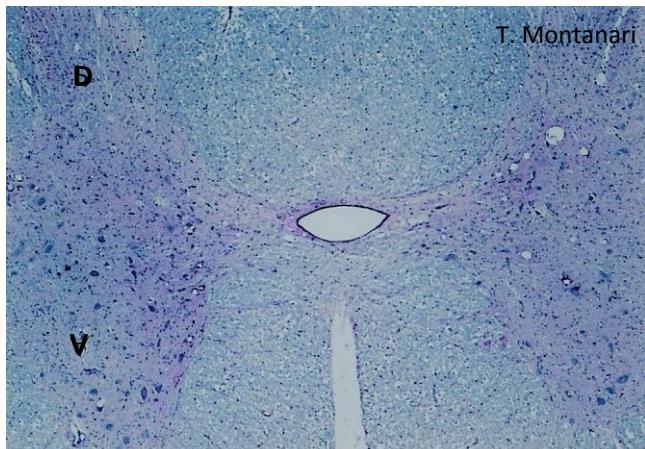
Os neurônios formam uma rede de conexões capaz de captar informações dos receptores sensoriais, processar essas informações, originar uma memória e gerar os sinais apropriados para as células efetoras.<sup>67</sup>

Os locais de contato entre dois neurônios ou entre um neurônio e a célula efetora, como uma célula glandular ou uma célula muscular, são as *sinapses* (do grego *synapsis*, conexão). Quando o axônio de um neurônio faz contato com o dendrito de outro neurônio, tem-se a sinapse axodendrítica; quando o axônio contacta o corpo celular, a sinapse axossomática, e, quando o contato é entre axônios, a sinapse axoaxônica (Figura 4.6). A sinapse entre um

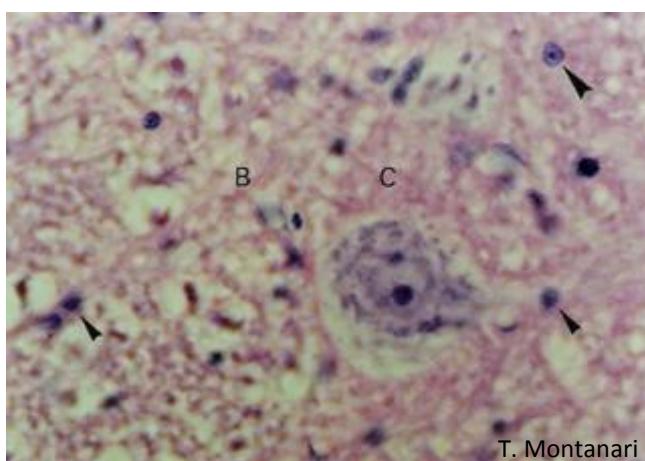
<sup>66</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 478.

<sup>67</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 84.

neurônio e uma célula muscular é a *junção neuromuscular* (ou *placa motora*) (Figura 4.14). O terminal pré-sináptico é comumente o de um axônio, mas pode ocorrer sinapse dendrodendrítica entre dendritos, e sinapse dendrossomática entre espículas dendríticas e o corpo celular de outro neurônio.<sup>68,69</sup>



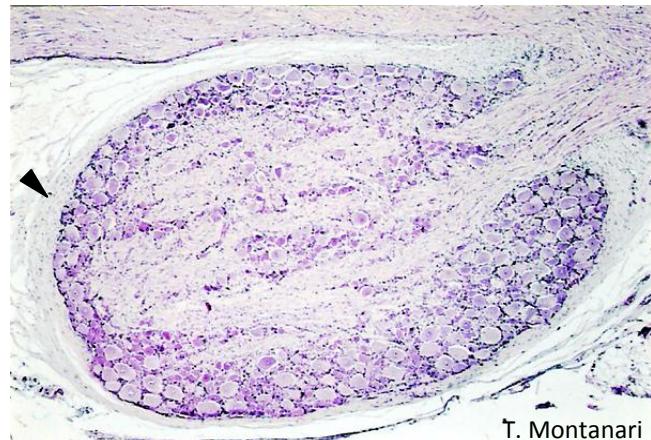
**Figura 4.11** - Na medula espinhal, a substância cinzenta localiza-se internamente, em forma de H ou borboleta. Nos cornos dorsais (D) (ou posteriores), entram os axônios dos neurônios situados nos gânglios sensoriais, que captam estímulos do ambiente externo ou interno. Os cornos ventrais (V) (ou anteriores) contêm neurônios multipolares, motores, cujos axônios conduzem os impulsos para os músculos. No centro, há o canal medular (ou ependimário). HE. Objetiva de 4x (34x).



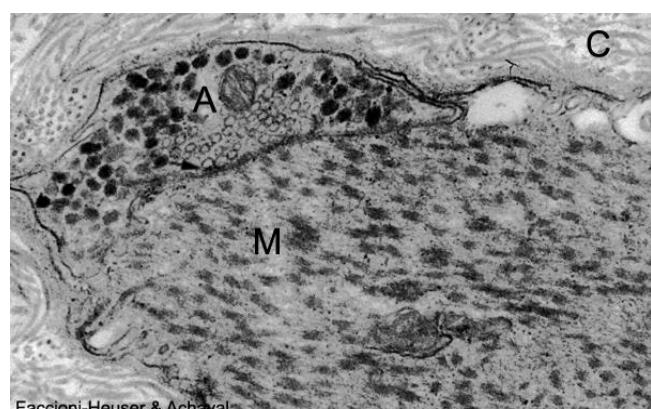
**Figura 4.12** - Substância cinzenta (C) e substância branca (B) da medula espinhal. O neurônio é volumoso para manter o longo axônio. Além do nucléolo proeminente, é possível visualizar a cromatina sexual no núcleo. O citoplasma é rico na substância de Nissl. Núcleos de astrócito (►) e oligodendrócitos (►) são indicados. A substância branca contém os axônios envoltos pela bainha de mielina produzida pelos oligodendrócitos, resultando nas fibras nervosas. HE. Objetiva de 40x (550x).

<sup>68</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 454, 474-476.

<sup>69</sup> JONES & COWAN. *Op. cit.*, pp. 264-265.



**Figura 4.13** - Gânglio sensorial. Possui uma cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado (►). Os corpos dos neurônios pseudounipolares predominam na zona cortical, e as fibras nervosas, formadas pelo prolongamento dos neurônios envolto pelas células de Schwann, situam-se na zona medular. Elas captam estímulos dos ambientes interno e externo e os enviam para o cérebro pelos nervos cranianos ou para a medula espinhal pelos nervos espinais. HE. Objetiva de 4x (34x).



**Figura 4.14** - Eletromicrografia de junção neuromuscular: as vesículas do axônio (A) fusionam-se na fenda sináptica (►), liberando os neurotransmissores para modular a contração da célula muscular (M). C - fibras colágenas. 32.000x. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

As sinapses que envolvem a passagem de íons são ditas elétricas, e aquelas com a liberação de mediadores químicos são as sinapses químicas.<sup>70</sup>

Nas *sinapses elétricas*, os íons são transmitidos de uma célula à outra por junções comunicantes. Essas sinapses são comuns nos invertebrados, mas não em mamíferos. Elas estão presentes no córtex e no tronco cerebrais e na retina.<sup>71,72</sup>

<sup>70</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 367-368.

<sup>71</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 205.

<sup>72</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 368.

Nas *sinapses químicas*, quando a despolarização da membrana alcança a porção terminal do axônio, o *botão sináptico*, canais de  $\text{Ca}^{2+}$  abrem-se, e a entrada desses íons provoca a fusão das vesículas sinápticas à membrana celular (membrana pré-sináptica) e a consequente exocitose dos neurotransmissores em um pequeno espaço (20 a 30nm) entre as duas células, a *fenda sináptica*. Eles se difundem e se aderem a receptores associados a canais iônicos na membrana da outra célula (membrana pós-sináptica). Há a abertura dos canais, e a passagem de certos íons despolariza a membrana dessa célula. As moléculas sinalizadoras podem ainda se ligar a receptores associados a proteínas G ou receptores do tipo quinases, que ativam um segundo mensageiro.<sup>73</sup>

Nos mamíferos, a concentração de  $\text{K}^+$  é maior no interior da célula, enquanto a de  $\text{Na}^+$  e de  $\text{Cl}^-$  é maior no exterior. O íon  $\text{Na}^+$ , por ser osmoticamente ativo, não deve se acumular na célula, e bombas de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  realizam o transporte ativo de três íons  $\text{Na}^+$  para fora da célula, enquanto dois íons  $\text{K}^+$  são levados para dentro. Os íons  $\text{K}^+$  saem da célula pelos canais vazantes de  $\text{K}^+$ , mas há poucos canais de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  abertos para o retorno desses íons. Então o exterior da célula é mais positivo do que o interior.<sup>74</sup>

Essa diferença de carga elétrica entre as faces interna e externa da membrana plasmática faz com que as células sejam polarizadas eletricamente em -70mV (potencial de repouso).<sup>75</sup>

Esse potencial através da membrana é geralmente constante na maioria das células, mas, nos neurônios e nas células musculares, ele pode sofrer modificações, fazendo com que essas células sejam capazes de conduzir um sinal elétrico.<sup>76</sup>

A estimulação de um neurônio causa a abertura de canais de  $\text{Na}^+$  em uma pequena região da membrana, levando a um influxo de  $\text{Na}^+$  que despolariza a membrana, isto é, o interior torna-se mais positivo (+30 mV) do que o exterior (potencial de ação). Os canais de  $\text{Na}^+$  fecham-se durante 1 a 2mseg e, nesse período, não podem abrir: é o período refratário. Os canais de  $\text{K}^+$  controlados pela voltagem abrem-se, e, com a saída dos íons  $\text{K}^+$ , o potencial de repouso da membrana é recuperado. Eles então se fecham, e o período refratário termina.<sup>77,78</sup>

A despolarização da membrana, que ocorre graças à abertura dos canais de  $\text{Na}^+$ , difunde-se passivamente por uma curta distância e dispara a abertura de canais adjacentes. Dessa forma, a onda de despolarização (o *impulso nervoso*) é conduzida ao longo do axônio.<sup>79</sup>

Quando alcança a porção terminal, o botão sináptico, promove a exocitose de mediadores químicos, os neurotransmissores.<sup>80</sup>

Os neurotransmissores podem ser aminas, como acetilcolina, adrenalina (ou epinefrina), noradrenalina (ou norepinefrina), dopamina e serotonina (ou 5-hidroxitriptamina); aminoácidos, como glutamato, aspartato, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) e glicina; peptídeos, como encefalina,  $\beta$ -endorfina, neuropeptídeo Y, dinorfina, substância P e neurotensina; purinas, como o ATP, e gases, como NO (e possivelmente CO). Os peptídeos são sintetizados no retículo endoplasmático rugoso do corpo celular e chegam ao botão sináptico por transporte anterógrado. Os demais neurotransmissores são sintetizados no terminal axônico.<sup>81,82</sup>

Conforme o tipo de neurotransmissor liberado, diferentes respostas ocorrem na célula-alvo. Por exemplo, acetilcolina e glutamato despolarizam a célula efetora ao se ligarem aos receptores e desencadearem a abertura dos canais de  $\text{Na}^+$  (efeito excitatório). GABA e glicina abrem os canais de  $\text{Cl}^-$  (ou de outros ânions), de modo que a membrana pós-sináptica fica mais negativa, e essa hiperpolarização inibe a despolarização (efeito inibitório). Monoaminas, como dopamina e serotonina, e pequenos neuropeptídios geram mensageiros secundários, como AMPc, que modificam a sensibilidade da célula à despolarização (neuromodulação). Como os axônios podem ser excitadores, inibidores ou moduladores, o neurônio-alvo integra os estímulos para gerar a resposta.<sup>83,84</sup>

Após exercer sua função, os neurotransmissores são recapturados ou degradados por enzimas.<sup>85</sup>

### 3.2 – Astrócitos

São as maiores e mais numerosas células da glia do SNC. Apresentam uma morfologia estrelada, devido aos prolongamentos, o que dá origem ao seu nome (do grego *astron*, estrela). Possuem um núcleo grande, ovoide ou ligeiramente irregular, com cromatina fraca e nucléolo central (Figura 4.12). O citoplasma contém a proteína ácida fibrilar glial (GFAP de *glial fibrillary acidic protein*), um filamento intermediário exclusivo dessas células no SNC. Os astrócitos comunicam-se uns com os outros por junções gap. Exibem lâmina basal.<sup>86,87,88</sup>

<sup>80</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 155-156.

<sup>81</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 269.

<sup>82</sup> LENT et al. *Op. cit.*, p. 241.

<sup>83</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 87, 89.

<sup>84</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 370.

<sup>85</sup> *Ibid.* p. 371.

<sup>86</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 460.

<sup>87</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 92-93, 102.

<sup>88</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 112-114.

<sup>73</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 205, 208.

<sup>74</sup> *Ibid.* p. 203.

<sup>75</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 383.

<sup>76</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 203.

<sup>77</sup> *Ibid.* pp. 203-204.

<sup>78</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 383.

<sup>79</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 204.

A forma estrelada dos astrócitos não é evidente nos cortes corados por HE, sendo necessário o uso de métodos especiais, como a impregnação por prata pelo método de Golgi ou a imunoperoxidase, mostrando a GFAP.<sup>89,90</sup>

Segundo a quantidade e o comprimento dos prolongamentos, os astrócitos são classificados em *protoplasmáticos* ou *fibrosos*. Os primeiros apresentam muitos prolongamentos, mas curtos e espessos, com poucos feixes de GFAP. Os segundos exibem menos prolongamentos, os quais são mais longos, ricos em GFAP. Trata-se de um único tipo de célula, com variações morfológicas determinadas pela localização: os astrócitos protoplasmáticos são encontrados na substância cinzenta, e os astrócitos fibrosos, na substância branca (Figuras 4.8 a 4.9 e 4.15 a 4.16).<sup>91</sup>

Os astrócitos fornecem suporte físico e metabólico aos neurônios do SNC e contribuem para a manutenção da homeostase.<sup>92,93</sup>

Os astrócitos secretam interleucinas e fatores de crescimento, como o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de necrose tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ ), que são importantes para a morfogênese dos neurônios vizinhos, para a diferenciação dos astrócitos e para a resposta dessas células a eventos traumáticos ou patológicos.<sup>94</sup>

As extremidades dos prolongamentos dos astrócitos circundam os vasos sanguíneos como placas achadas, os pés vasculares (Figura 4.16). Através deles, nutrientes são levados para os neurônios e neurotransmissores e íons em excesso, como o K<sup>+</sup> decorrente da intensa atividade neuronal, são retirados do fluido extracelular.<sup>95</sup> Os pés vasculares modificam a estrutura do endotélio, tornando-o bastante impermeável: praticamente não ocorre pinocitose, não há poros e estabelecem-se junções de oclusão e uma lâmina basal contínua.<sup>96,97</sup>

O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O e pequenas substâncias lipossolúveis,

como álcool e esteroides, difundem-se pelas células endoteliais ou entre elas. Glicose, aminoácidos, certas vitaminas, nucleosídeos e íons necessitam de proteínas transportadoras. Macromoléculas (maiores de 500Da) presentes no sangue são impedidas de entrar no tecido nervoso pelos capilares envoltos pelos prolongamentos dos astrócitos (*barreira hematoencefálica*).<sup>98,99</sup>

A glândula pineal, a hipófise posterior e partes do hipotálamo não apresentam essa barreira e contêm capilares bastante permeáveis.<sup>100</sup>

Na superfície do cérebro, os prolongamentos dos astrócitos protoplasmáticos formam uma camada, a glia limitante, uma barreira relativamente impermeável.<sup>101</sup>

### 3.3 – Oligodendrócitos

Estão localizados na substância cinzenta e na substância branca do SNC. São menores do que os astrócitos e com poucos prolongamentos (Figura 4.15), o que está relacionado com a sua denominação (do grego *oligos*, poucos).<sup>102</sup> Ao microscópio eletrônico, observam-se retículo endoplasmático rugoso, ribossomos e mitocôndrias em abundância e ainda a presença de Golgi e de microtúbulos, mas não há filamentos intermediários, nem lâmina basal.<sup>103</sup>

Com HE, são reconhecidos pelo núcleo esférico e heterocromático, com um halo claro ao redor (Figura 4.12), fruto da sua fragilidade pelos poucos elementos do citoesqueleto. Com a impregnação pela prata, percebe-se que são menores do que os astrócitos e possuem finos prolongamentos (Figura 4.15). Pode ser realizada uma coloração imuncitoquímica para proteínas relacionadas com a mielina, como a proteína básica da mielina.<sup>104,105,106</sup>

<sup>89</sup> JONES & COWAN. *Op. cit.*, pp. 266-269.

<sup>90</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 92-93.

<sup>91</sup> JONES & COWAN. *Op. cit.*, p. 267.

<sup>92</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 112.

<sup>93</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 376.

<sup>94</sup> BARRADAS et al. *Op. cit.*, p. 268.

<sup>95</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 219.

<sup>96</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 93, 97.

<sup>97</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 378, 394-395.

<sup>98</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 219.

<sup>99</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 395.

<sup>100</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 115.

<sup>101</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 378.

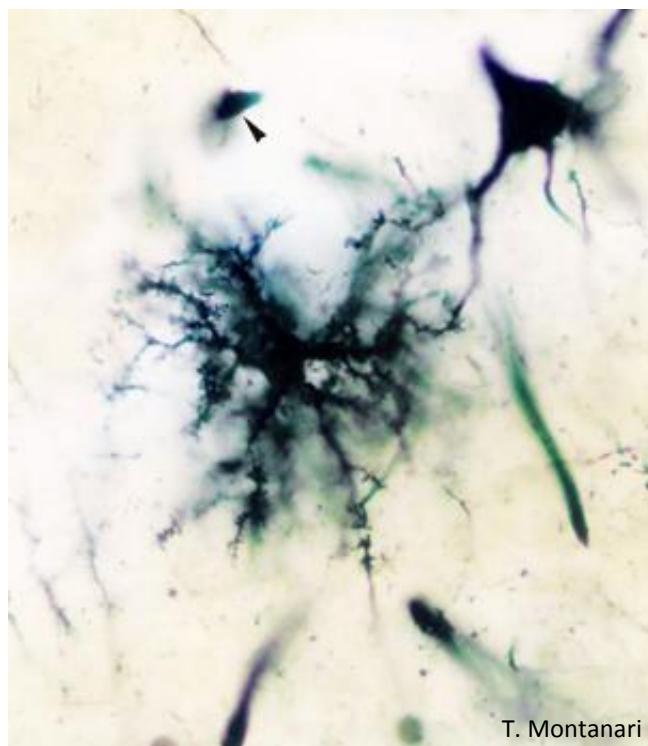
<sup>102</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 274.

<sup>103</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 117.

<sup>104</sup> JONES & COWAN. *Op. cit.*, pp. 267-268, 271-272.

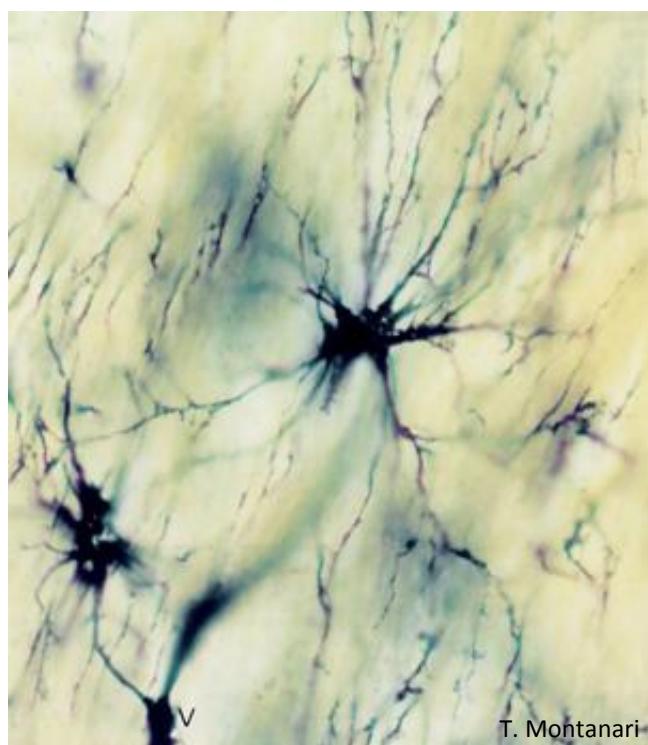
<sup>105</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 93-94.

<sup>106</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 117.



T. Montanari

**Figura 4.15** - Astrócito protoplasmático fazendo contato com os dendritos de um neurônio. Um oligodendrócito é apontado. Método de Golgi. Objetiva de 100x (1.373x).



T. Montanari

**Figura 4.16** - Dois astrócitos fibrosos, sendo que o prolongamento de um deles envolve um vaso sanguíneo (V). Método de Golgi. Objetiva de 100x (1.373x).

Na substância cinzenta, os oligodendrócitos estão próximos aos corpos celulares dos neurônios. Há uma interdependência no metabolismo dessas células: quando um estímulo provoca alteração química no neurônio, modificações químicas também ocorrem no oligodendrócito.<sup>107</sup>

Os oligodendrócitos ajudam a controlar o pH extracelular através da enzima anidrase carbônica.<sup>108</sup>

Na substância branca, os oligodendrócitos, através de seus prolongamentos, envolvem segmentos de vários axônios (até 60).<sup>109</sup> Quanto maior o calibre do axônio, mais voltas do prolongamento são dadas. O citoplasma é empurrado para o corpo da célula, ficando praticamente somente a membrana plasmática em torno do axônio. A camada envoltória é a *bainha de mielina*.<sup>110</sup>

A membrana plasmática da bainha de mielina é constituída por 70% de lipídios e 30% de proteínas, enquanto as outras membranas possuem 35% de lipídios e 65% de proteínas. Os lipídios consistem em fosfolipídios, glicolipídios (p. ex., galactocerebrosídio) e principalmente colesterol. Entre as proteínas, citam-se a proteína básica da mielina, uma proteína citosólica ligada à membrana, e a proteína proteolipídica, uma proteína transmembrana específica do SNC. A interação homofílica da proteína proteolipídica estabiliza as membranas vizinhas.<sup>111,112,113,114</sup>

A mielina, devido ao conteúdo lipídico, é dissolvida pelos solventes usados no processamento histológico, mas pode ser preservada quando o material biológico é fixado pelo tetróxido de ósmio.<sup>115,116</sup>

O axônio e a bainha envoltória constituem a *fibra nervosa*. Axônios de pequeno diâmetro são envolvidos por uma única dobra da célula da glia, sem

<sup>107</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 138.

<sup>108</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 117.

<sup>109</sup> *Ibid.*

<sup>110</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 166.

<sup>111</sup> KIERSZENBAUM, A. L.; TRES, L. L. *Histologia e Biologia celular: uma introdução à Patologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 239.

<sup>112</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 90-91.

<sup>113</sup> MARQUES, M. J. Células de Schwann. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. pp. 250-251.

<sup>114</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 116.

<sup>115</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 278-279.

<sup>116</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 124-125, 127.

a formação de mielina, e as fibras nervosas são ditas *amielinicas*. Axônios mais calibrosos são circundados por uma dobra da célula envoltória em espiral, a bainha de mielina, e as fibras são *mielinicas*.<sup>117</sup>

O envolvimento por mielina não é contínuo ao longo do axônio. Ocorre em pequenos segmentos de 1 a 2mm. Entre estes, há uma área nua do axônio, o *nódulo de Ranvier*, de cerca de 1µm, onde há uma alta densidade de canais de Na<sup>+</sup>. O nódulo de Ranvier é coberto pelos pés terminais dos astrócitos, sem uma lâmina basal associada. A porção do axônio com bainha de mielina entre dois nódulos é o *internódulo*.<sup>118,119</sup>

O nódulo de Ranvier foi reconhecido pelo médico francês Louis-Antoine Ranvier (1835-1922) em 1876, denominando-o, na ocasião, “estrangulamento anular do tubo”.<sup>120</sup>

Como a mielina funciona como um isolante, as alterações da polaridade da membrana acontecem somente nos nódulos de Ranvier. Portanto, o impulso “salta” de um nódulo de Ranvier para outro (condução saltatória), sendo extremamente rápida e gastando menos energia. A condução é mais rápida nos axônios com maior diâmetro e com mais mielina.<sup>121</sup>

A *esclerose múltipla* é uma doença autoimune, na qual há uma suscetibilidade genética e é desencadeada por uma infecção viral.<sup>122</sup> O principal alvo é a proteína mielinica básica, e há ainda a destruição dos oligodendrócitos. A desmielinização em regiões do SNC tem consequências neurológicas, como distúrbios visuais, perda da sensibilidade cutânea e da coordenação muscular.<sup>123</sup>

As fibras nervosas agrupam-se em feixes, resultando nos tratos no SNC.<sup>124</sup>

### 3.4 – Células microgliais

São as menores células da glia. Estão presentes na substância cinzenta e na substância branca do SNC.

<sup>117</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 166.

<sup>118</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 90-92.

<sup>119</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 127.

<sup>120</sup> *Ibid.*

<sup>121</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 9.ed. *Op. cit.*, pp. 140, 151.

<sup>122</sup> BARRADAS et al. *Op. cit.*, p. 275.

<sup>123</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 374.

<sup>124</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, pp. 166-167.

São macrófagos especializados: atuam como células dendríticas apresentadoras de抗ígenos, secretam citocinas e removem restos celulares. De modo semelhante aos macrófagos, os seus precursores (progenitores de granulócito/monócito) originam-se na medula óssea.<sup>125,126</sup>

O corpo celular é alongado, e há prolongamentos ramificados e com espículas. O núcleo tem forma de bastão ou vírgula e cromatina condensada. Entre as organelas, há uma predominância de lisossomos.<sup>127,128</sup>

Com HE, é possível visualizar somente o núcleo, sendo necessária a impregnação argêntica, como o método do carbonato de prata fraco de del Rio Hortega, ou a imunocitoquímica para a marcação da célula microglial inteira.<sup>129,130</sup>

Como são as únicas células gliais de origem mesenquimal, as células da micróglia possuem o filamento intermediário vimentina, o que pode ser útil para a identificação por métodos imunocitoquímicos.<sup>131</sup>

Prolongamentos dos neurônios podem ser regenerados, mas lesões no corpo celular provocam a morte do neurônio. Como o neurônio exerce uma influência trófica sobre a célula com qual faz sinapse, especialmente as células musculares e glandulares, a sua morte pode levar a célula-efetora à atrofia.<sup>132</sup>

A sobrevivência do oligodendrócito depende de sinais provenientes do axônio. Se perder o contato com o axônio sofre apoptose.<sup>133</sup>

No SNC, quando os neurônios morrem, eles são removidos pelas células microgliais e por macrófagos, e a área lesada é reparada pela proliferação dos astrócitos (*glioses*).<sup>134,135</sup>

Os circuitos neuronais são capazes de se reorganizar após uma lesão, recuperando a atividade perdida (*plasticidade neuronal*). Novas sinapses são estabelecidas com o crescimento dos prolongamentos de neurônios, estimulados por fatores de crescimento, as neurotrofinas, produzidas por neurônios, pelas células da glia e pelas células-alvo.<sup>136</sup>

<sup>125</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 200.

<sup>126</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 382-384.

<sup>127</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 94, 102.

<sup>128</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 383.

<sup>129</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 484.

<sup>130</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 94.

<sup>131</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 384.

<sup>132</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 223.

<sup>133</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 396.

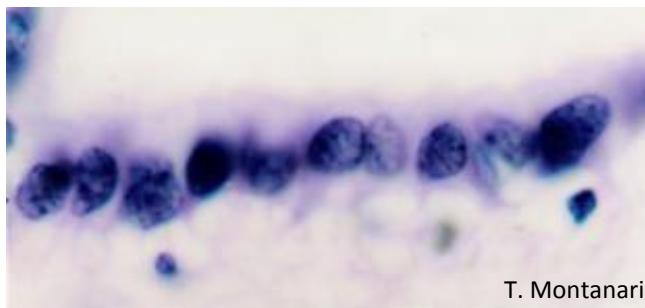
<sup>134</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 223.

<sup>135</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 94.

<sup>136</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 223-224.

### 3.5 – Células ependimárias

São células cúbicas ou colunares, com microvilos e, muitas delas, com cílios. O núcleo é ovoide, basal e com cromatina condensada. Elas se colocam lado a lado e unem-se por desmossomos, lembrando um tecido epitelial, mas não se apóiam sobre uma lâmina basal. Possuem prolongamentos que se colocam no interior do tecido nervoso, mesclando-se com os prolongamentos dos astrócitos subjacentes. O epêndima reveste as cavidades cerebrais (ventrículos) e o canal central da medula espinal (Figuras 4.11 e 4.17).<sup>137</sup>



**Figura 4.17** - Células ependimárias. HE. Objetiva de 100x (1.373x).

As células ependimárias que revestem os ventrículos são modificadas e formam o epitélio dos plexos coroides. Elas possuem microvilos, pregas basais, numerosas mitocôndrias, zônulas de oclusão e lâmina basal. Transportam água, íons e proteínas, produzindo o líquido cerebroespinal.<sup>138,139</sup>

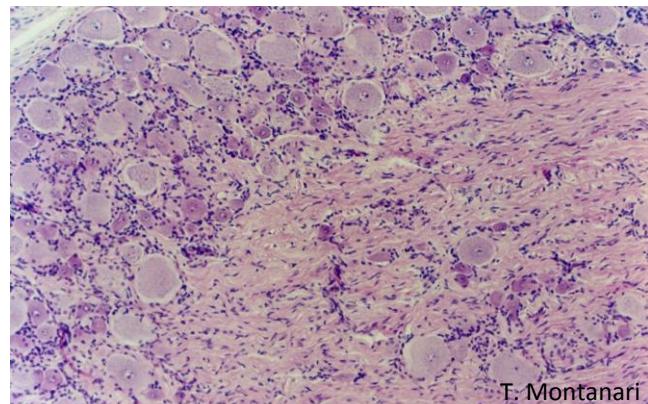
### 3.6 – Células satélites e células de Schwann

Estas células estão localizadas no SNP.<sup>140</sup>

As células satélites estão ao redor dos corpos dos neurônios nos gânglios nervosos (Figuras 4.3, 4.18 a 4.20). São pequenas, achatadas, com núcleo escuro, heterocromático. Possuem GFAP, junções gap e uma lâmina basal na face externa. Elas mantêm um microambiente controlado em torno do neurônio, permitindo isolamento elétrico e uma via para trocas metabólicas. Aquelas dos gânglios autônomos do intestino podem ainda participar na neurotransmissão

e ajudar a coordenar as atividades dos sistemas nervoso e imune.<sup>141,142</sup>

As células de Schwann são alongadas, com núcleo também alongado, Golgi pouco desenvolvido e poucas mitocôndrias. Contêm GFAP e são circundadas pela lâmina externa. Não possuem prolongamentos e com seu próprio corpo, dando até mais de 50 voltas, envolvem o axônio e formam a *fibras nervosas mielinica* (Figuras 4.18 e 4.21 a 4.23).<sup>143,144</sup>



**Figura 4.18** - Na zona cortical do gânglio sensorial, há os corpos dos neurônios pseudounipolares circundados pelas células satélites. Na zona medular, há as fibras nervosas, ou seja, o prolongamento dos neurônios envolto pelas células de Schwann. Entre os elementos nervosos, há fibroblastos e fibras colágenas. HE. Objetiva de 10x.

Theodor Schwann (1810-1822), anatomista e fisiologista alemão, foi professor de anatomia em Louvain. Estabeleceu a teoria celular.<sup>145</sup>

Filogeneticamente a mielinização pelas células de Schwann é um processo mais antigo que aquela realizada pelos oligodendrócitos. Os peixes elasmobrânquios (p. ex., tubarões) foram os primeiros a apresentar bainha de mielina primitiva. Subindo na escala filogenética, as formas primitivas de mielinização e as células que fazem esse processo confinam-se ao SNP, e os oligodendrócitos passam a ser as células mielinizantes no SNC. Como um oligodendrócito mieliniza vários axônios, a diminuição no número de células necessárias para a mielinização levou a uma economia de espaço físico, importante para o desenvolvimento de um sistema nervoso mais complexo e versátil.<sup>146</sup>

<sup>137</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 93-96, 103.

<sup>138</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 200, 217, 219-220.

<sup>139</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 291-292.

<sup>140</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 201.

<sup>141</sup> OVALLE & NAIRNEY. *Op. cit.*, p. 129.

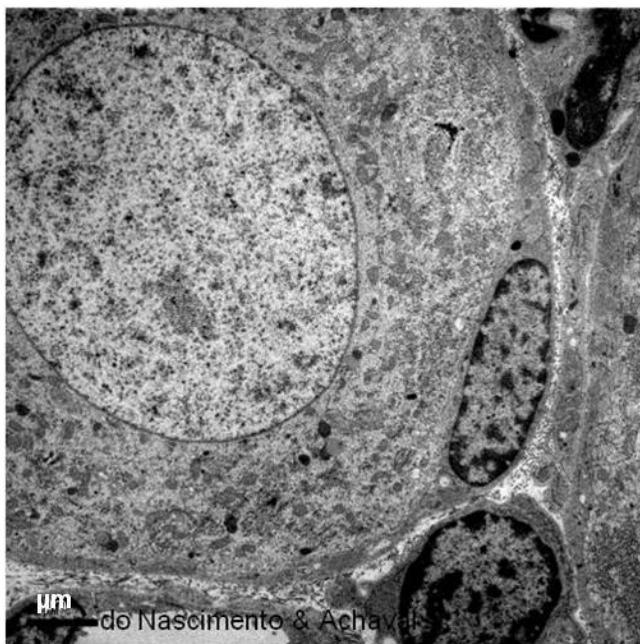
<sup>142</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 66, 376.

<sup>143</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 199, 202.

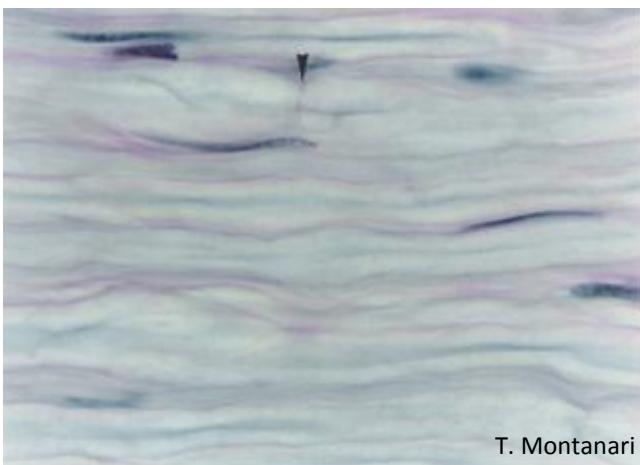
<sup>144</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 66.

<sup>145</sup> MARQUES. *Op. cit.*, p. 248.

<sup>146</sup> Ibid. pp. 248-249.



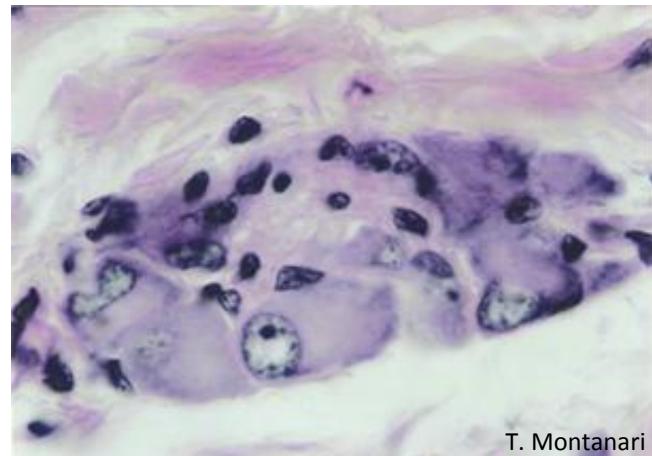
**Figura 4.19** - Neurônio pseudounipolar com célula satélite adjacente na microscopia eletrônica. Cortesia de Patrícia do Nascimento e Matilde Achaval, UFRGS.



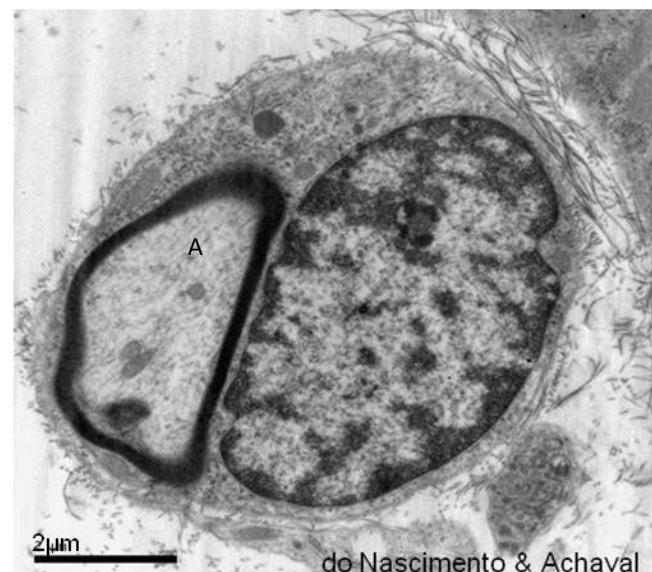
**Figura 4.21** - Fibras nervosas de um nervo em corte longitudinal. É possível observar os axônios envoltos pela bainha de mielina, núcleos de células de Schwann e nódulos de Ranvier (►). HE. Objetiva de 100x (851x).

A mielina no SNP contém mais esfingolipídios e menos cerebrosídeos, sulfatídeos e proteína básica da mielina que aquela no SNC.<sup>147</sup>

A compactação da bainha de mielina é promovida pelas proteínas transmembranas proteína zero (P0) e proteína periférica mielinica de 22KDa (PMP22). A espessura da bainha é regulada pelo fator de crescimento neurregulina (Ngr1), uma proteína transmembrana do axônio que age sobre as células de Schwann.<sup>148</sup>



**Figura 4.20** - Gânglio intramural do intestino. Apresenta neurônios multipolares e poucas células satélites. HE. Objetiva de 100x (851x).



**Figura 4.22** - Eletromicrografia da célula de Schwann circundando o axônio (A), em corte transversal. Cortesia de Patrícia do Nascimento e Matilde Achaval, UFRGS.

O aprisionamento de certa quantidade do citoplasma das células de Schwann pela mielina forma as incisuras de Schmidt-Lantermann. Ao microscópio de luz, aparecem como fendas oblíquas de formato cônico na bainha de mielina de cada internodo.<sup>149</sup>

Enquanto, no SNC, os axônios estão expostos nos nódulos de Ranvier, no SNP, eles estão parcialmente revestidos por projeções de citoplasma das células de Schwann adjacentes.<sup>150</sup>

Os axônios de pequeno diâmetro (menores que 1 μm)<sup>151</sup> invaginam-se em recessos da célula de

<sup>147</sup> Ibid. pp. 251, 254.

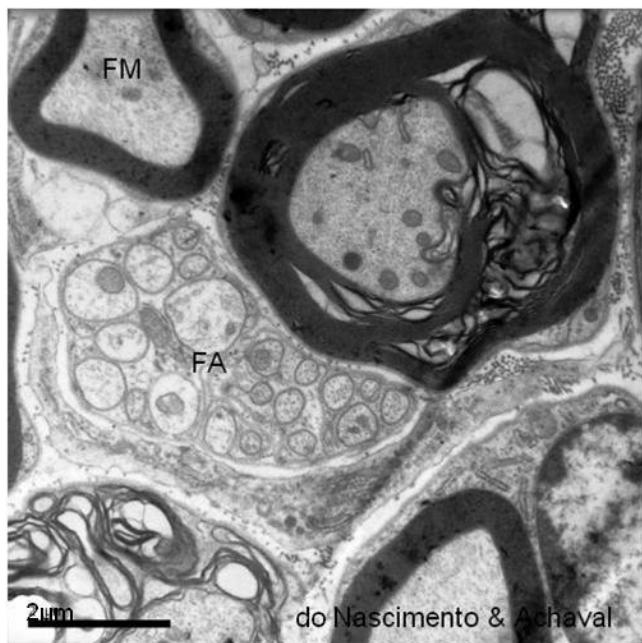
<sup>148</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 373-375.

<sup>149</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 201.

<sup>150</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 92.

<sup>151</sup> MARQUES. *Op. cit.*, p. 256.

Schwann, e não há formação da bainha de mielina, tendo-se as *fibras nervosas amielínicas* (Figura 4.23). Neste caso, uma única célula pode envolver mais de um axônio.<sup>152</sup> As células de Schwann unem-se lateralmente, e não existem nódulos de Ranvier. Os canais de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> estão distribuídos uniformemente ao longo do comprimento da fibra. O impulso nervoso é conduzido lentamente por uma onda progressiva de alteração da permeabilidade da membrana.<sup>153,154</sup>



**Figura 4.23** - Eletromicrografia de fibras nervosas de um rato com diabetes induzido experimentalmente. Notam-se fibras amielínicas (FA), fibras mielínicas (FM) e fibra mielínica alterada. Cortesia de Patrícia do Nascimento e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

O agrupamento das fibras nervosas em feixes no sistema nervoso periférico é denominado *nervo*. Devido à cor da mielina e ao colágeno, os nervos são esbranquiçados, exceto os raros nervos com somente fibras amielínicas.<sup>155</sup>

Os nervos estabelecem comunicação entre os centros nervosos, os órgãos da sensibilidade e os efetores, como músculos e glândulas. As fibras que levam as informações obtidas no meio ambiente e no interior do corpo para o SNC são aferentes, e aquelas que conduzem impulsos do SNC para os órgãos efetores são eferentes. Os nervos que possuem apenas fibras aferentes são chamados de sensoriais, e aqueles com fibras eferentes, motores. A maioria dos nervos,

contudo, tem fibras dos dois tipos, e esses nervos são mistos.<sup>156</sup>

Depois de um corte no nervo, os axônios e a mielina degeneram e são fagocitados pelas células de Schwann e por macrófagos. As células de Schwann proliferam, formando um cordão celular. O axônio cresce e ramifica-se. Somente aquele axônio que penetra o cordão de células de Schwann tem sucesso e alcançará o órgão-efetor. Quando é grande o espaço entre os cotos proximal e distal ou quando este último é perdido, como ocorre na amputação, os axônios crescem a esmo, resultando em uma dilatação dolorosa, o *neuroma de amputação*.<sup>157,158</sup>

#### 4 – ENDONEURO, PERINEURO E EPINEURO

O *endoneuro* envolve cada fibra nervosa (Figura 4.24) e consiste em fibras reticulares, sintetizadas pelas células de Schwann, fibrilas colágenas, glicosaminoglicanos e fibroblastos esparsos. Podem ser encontrados ainda macrófagos e mastócitos.<sup>159</sup>

O *perineuro* contorna cada fascículo (do latim *fasciculus*, feixe) de fibras nervosas.<sup>160</sup> É formado por várias camadas concêntricas de fibroblastos modificados (Figura 4.24). Eles possuem lâmina basal e filamentos de actina associados à membrana plasmática, possibilitando a sua contração. Ligam-se por junções de oclusão, o que protege os axônios de agentes nocivos e de mudanças bruscas na composição iônica.<sup>161</sup> Entre as células, há fibrilas colágenas e elásticas esparsas.<sup>162</sup>

O *epineuro* é a camada que reveste o nervo e preenche os espaços entre os feixes de fibras nervosas. É constituído por tecido conjuntivo denso não modelado, cujas fibras colágenas estão orientadas para suportar o estiramento do feixe nervoso, e tecido conjuntivo fróxido, podendo incluir células adiposas e a artéria muscular principal, que irriga o tronco nervoso (Figura 4.25).<sup>163,164</sup>

<sup>156</sup> Ibid.

<sup>157</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 9.ed. *Op. cit.*, p. 152.

<sup>158</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 385, 396.

<sup>159</sup> Ibid. p. 385.

<sup>160</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 491.

<sup>161</sup> KOMURO, T. Re-evaluation of fibroblasts and fibroblast-like cells. *Anatomy and Embryology*, v. 182, n. 2, pp. 103-112, 1990.

<sup>162</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 210.

<sup>163</sup> Ibid.

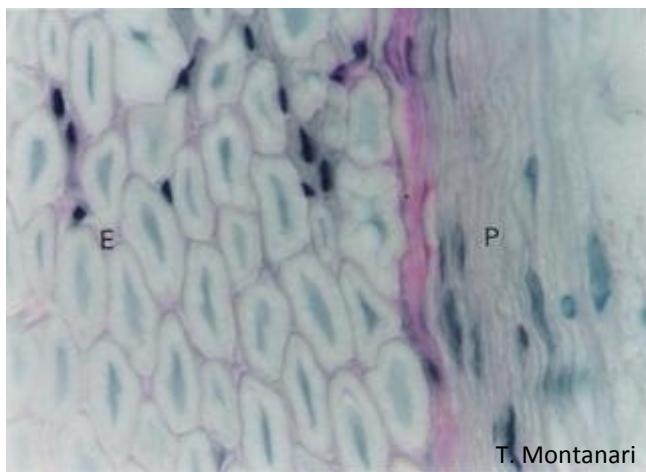
<sup>164</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 98-99.

<sup>152</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 202.

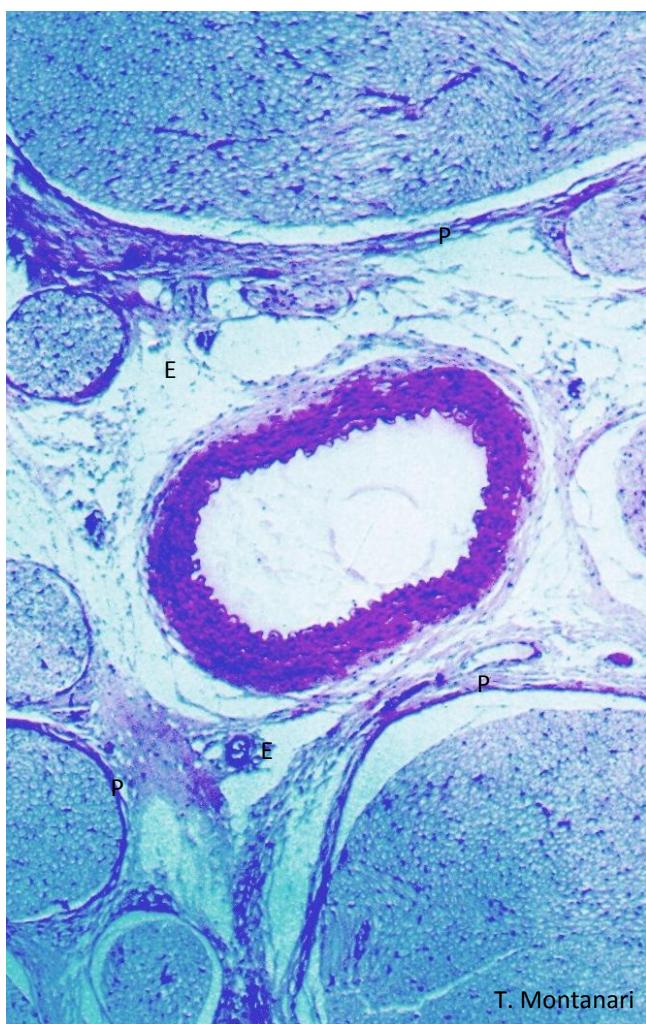
<sup>153</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 9.ed. *Op. cit.*, p. 149.

<sup>154</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 383.

<sup>155</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 167.



**Figura 4.24** - Corte transversal de um nervo mostrando o endoneuro (E) e o perineuro (P). HE. Objetiva de 100x (851x).



**Figura 4.25** - Corte transversal de um nervo, onde são indicados o perineuro (P), ao redor de fascículos nervosos, e o epineuro (E), formando o envoltório mais externo. No centro, no epineuro, há a artéria muscular principal. Objetiva de 3,2x.

## 5 – MENINGES

O SNC é circundado por três camadas protetoras de tecido conjuntivo, as meninges (do grego *meninx*, membrana), que são: a pia-máter, a aracnoide e a dura-máter.<sup>165</sup>

A *pia-máter* (do latim, *pia*, macio; *mater*, mãe)<sup>166</sup> é a meninge mais interna, localizando-se sobre a glia limitante, a camada de prolongamentos de astrócitos que recobre o tecido nervoso.<sup>167</sup> Como seu nome sugere, é uma membrana delicada.<sup>168</sup> Ela consiste em uma camada de células epiteliais pavimentosas de origem mesenquimatosa, as células meningoteliais, e em tecido conjuntivo frouxo bastante vascularizado. Ela envolve os vasos sanguíneos ao entrarem no tecido nervoso, resultando nos espaços perivasculares, mas desaparece antes que eles se transformem em capilares.<sup>169,170</sup> A *pia-máter* continua-se com o perineuro dos fascículos nervosos.<sup>171</sup> Pregas da *pia-máter* revestidas pelo epêndima formam os plexos coroides do terceiro e do quarto ventrículos e dos ventrículos laterais.<sup>172</sup>

A *aracnoide* (do grego, *arachnoeides*, semelhante a uma teia de aranha)<sup>173</sup> é composta por tecido conjuntivo denso avascularizado (embora vasos sanguíneos a atravessem) e por células meningoteliais nas superfícies. A região vizinha à *pia-máter* é trabeculada, e as cavidades correspondem ao espaço subaracnóideo, por onde entram e saem as principais artérias e veias do cérebro. A aracnoide apresenta, em certos locais, expansões que perfuram a *dura-máter* e vão terminar em seios venosos: são as vilosidades aracnoideas.<sup>174,175</sup>

A *dura-máter* (do latim, *dura*, duro; *mater*, mãe)<sup>176</sup>, a meninge mais externa, é uma camada espessa e resistente.<sup>177</sup> No crânio, está adjacente ao periosteio e, na medula espinhal, está separada do periosteio das vértebras pelo espaço epidural, que contém tecido conjuntivo frouxo com células adiposas e um plexo venoso. É constituída por tecido conjuntivo denso modelado e pelas células meningoteliais na superfície interna e, no caso da

<sup>165</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 485.

<sup>166</sup> *Ibid.* p. 486.

<sup>167</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 104.

<sup>168</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 486.

<sup>169</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 164.

<sup>170</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 95-96, 98.

<sup>171</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 104.

<sup>172</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 219.

<sup>173</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 486.

<sup>174</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 162.

<sup>175</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 95-96, 98.

<sup>176</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 486.

<sup>177</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 104.

coluna vertebral, também na superfície externa.<sup>178,179,180</sup>

O líquido cerebrospinal, produzido pelas células ependimárias dos plexos coroides, circula pelos ventrículos cerebrais, pelo espaço subaracnóideo, pelos espaços perivasculares e pelo canal central da medula espinal. Ele permite a difusão dos metabólitos e protege o SNC contra traumatismos ao formar uma camada líquida no espaço subaracnóideo. É reabsorvido pelas células das vilosidades aracnóideas e retorna à corrente sanguínea, nos seios venosos da dura-máter. No SNC, não há vasos linfáticos.<sup>181</sup>

## 6 – QUESTIONÁRIO

- 1) Quais são as funções do tecido nervoso?
- 2) Descreva as células do tecido nervoso quanto à sua morfologia, função e localização.
- 3) Como são formadas as fibras nervosas?
- 4) O que são e onde são encontrados os gânglios nervosos?
- 5) Como se dá a transmissão do impulso nervoso?

<sup>178</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 162.

<sup>179</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 95-96.

<sup>180</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 104.

<sup>181</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. 12.ed. *Op. cit.*, p. 165.

### 1 – CARACTERÍSTICAS

O tecido muscular possui células alongadas e ricas em filamentos contráteis.<sup>1</sup>

### 2 – FUNÇÕES

A contração do tecido muscular promove o movimento de estruturas ligadas a ele, como os ossos, e, consequentemente, do corpo. Permite ainda o movimento, pelo organismo, de substâncias e líquidos, como o alimento, o sangue e a linfa.

### 3 – COMPONENTES

As células musculares são alongadas, por isso são também chamadas fibras musculares. Elas são ricas nos filamentos de actina e de miosina, responsáveis pela sua contração. A actina (Figura 5.1) e algumas proteínas associadas compõem filamentos de cerca de 7nm de diâmetro, os filamentos finos, enquanto a miosina II (Figura 5.2) forma filamentos com 15nm de diâmetro, os filamentos espessos. Os filamentos finos medem 1μm de comprimento, e os espessos, 1,5μm.<sup>2</sup>



**Figura 5.1** - A polimerização de monômeros de actina-G forma a actina-F, ou seja, o filamento de actina. Baseado em Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. *Molecular Biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002. p. 916.

A miosina II mede 2 a 3nm de diâmetro e 150nm de comprimento. Tem uma porção alongada, em bastão, denominada cauda, formada por duas cadeias polipeptídicas em  $\alpha$ -hélice, enroladas uma na outra e, na extremidade, duas porções globulares, que correspondem às cabeças, com atividade ATPase. Além de se ligar ao ATP, a cabeça possui sítio de ligação para a actina. Entre a cabeça e a cauda, há uma região flexível que funciona como dobradiça, proporcionando a mudança conformacional necessária à função motora. A cada cabeça aderem duas cadeias leves, com papel estrutural na estabilização da miosina (Figura 5.2).<sup>3,4,5,6</sup>



**Figura 5.2** - Molécula de miosina II. Baseado em Alberts et al., 2002. p. 950.

As células musculares possuem ainda filamentos intermediários de desmina, também presentes em outras células contráteis, como as células mioepiteliais e os miofibroblastos.<sup>7</sup>

A matriz extracelular consiste na lâmina basal (ou externa) e nas fibras reticulares. As células musculares lisas secretam colágeno, elastina, proteoglicanas e fatores de crescimento, sendo que alguns desses elementos ajudam na adesão entre as células.<sup>8</sup>

### 4 – CLASSIFICAÇÃO

<sup>3</sup> Ibid. pp. 169-170.

<sup>4</sup> GENESER, F. *Histologia: com bases moleculares*. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana/ Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. pp. 249-250.

<sup>5</sup> LINO NETO, J.; GÓES, R. M.; CARVALHO, H. F. Citoesqueleto. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. *A Célula*. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. p. 430.

<sup>6</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 324-325.

<sup>7</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby, 2015. pp. 77, 81-82.

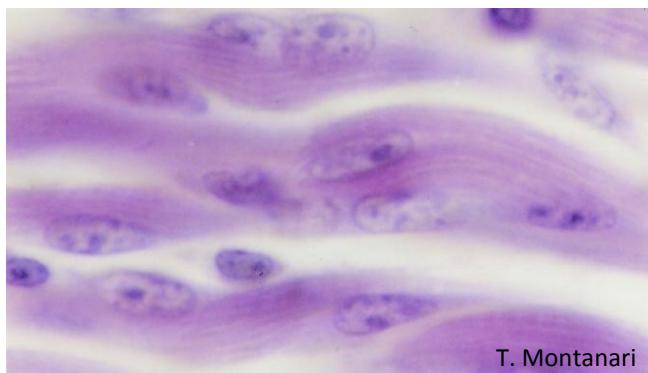
<sup>8</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 184-185.

<sup>1</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica: texto e atlas*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 178.

<sup>2</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. pp. 161, 167.

#### 4.1 – Músculo estriado esquelético

As células deste músculo são originadas da fusão de centenas de células precursoras, os mioblastos (Figura 5.3), o que as tornam grandes e alongadas, de formato cilíndrico, com um diâmetro de 10 a 100 $\mu\text{m}$  e até 30cm de comprimento, e multinucleadas, sendo que os núcleos ficam em posição periférica (Figuras 5.4 e 5.5).<sup>9</sup>



T. Montanari

**Figura 5.3** - Fusão dos mioblastos para formar o músculo estriado esquelético. HE. Objetiva de 100x (1.373x).

As células musculares esqueléticas do adulto não se dividem. No entanto, é possível a formação de novas células no processo de reparo após lesão ou de hipertrofia decorrente do exercício intenso, através da divisão e fusão de mioblastos quiescentes, as células satélites. Elas são fusiformes, mononucleadas, com o núcleo escuro e menor do que aquele da célula muscular. Estão posicionadas entre a lâmina basal e a membrana plasmática dessa célula.<sup>10,11</sup>

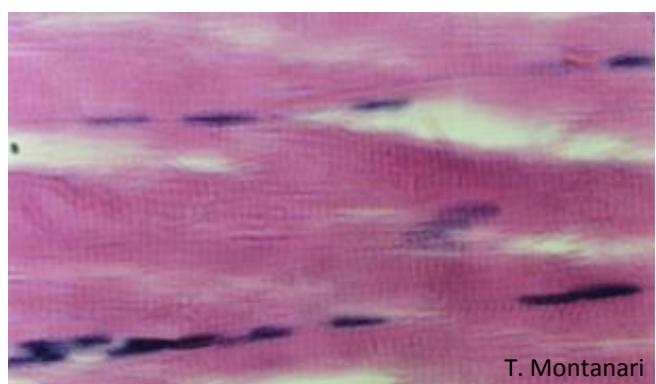
As células do músculo estriado esquelético possuem filamentos de actina e de miosina em abundância, e a sua organização faz com que se observem estriações transversais ao microscópio de luz, o que conferiu o nome estriado ao tecido (Figuras 5.4 e 5.5). O termo esquelético é devido à sua localização, já que está ligado ao esqueleto. Esse músculo está sob controle voluntário.<sup>12</sup>

As células possuem uma pequena quantidade de retículo endoplasmático rugoso e ribossomos.<sup>13</sup> O retículo endoplasmático liso (geralmente chamado de retículo sarcoplasmático) é bem desenvolvido e

armazena íons Ca<sup>2+</sup>, importantes para o processo de contração.<sup>14,15</sup> As mitocôndrias são numerosas e fornecem energia ao processo.<sup>16</sup> Para a obtenção da energia, armazenam glicogênio e gotículas lipídicas.<sup>17</sup> Elas contêm ainda pigmentos de mioglobina, que são proteínas transportadoras de oxigênio semelhantes à hemoglobina, mas menores do que esta.<sup>18</sup>

Os filamentos contráteis de actina e miosina são abundantes e envoltos por invaginações da membrana plasmática, pelas cisternas do retículo sarcoplasmático e pelas mitocôndrias, resultando nas miofibrilas, dispostas longitudinalmente nas células e com 1 a 2 $\mu\text{m}$  de diâmetro.<sup>19</sup>

Os filamentos finos e espessos dispõem-se de tal maneira que bandas claras e escuras alternam-se ao longo da fibra muscular. As bandas claras contêm somente filamentos finos e, como são isotrópicas ao microscópio de polarização, foram denominadas *bandas I*. As bandas escuras possuem filamentos finos e espessos e, por serem anisotrópicas ao microscópio de polarização foram chamadas *bandas A* (Figuras 5.4 e 5.5). Portanto, ao microscópio de polarização, as bandas I, que não alteram o plano da luz polarizada, ficam escuras, e as bandas A, devido ao arranjo paralelo de subunidades assimétricas, são birrefringentes, ou seja, alteram a luz polarizada em dois planos, aparecendo claras e brilhantes.<sup>20,21</sup>



T. Montanari

**Figura 5.4** - Corte longitudinal do músculo estriado esquelético. HE. Objetiva de 40x (550x).

No centro da banda I, há uma linha escura, a *linha Z* (de *Zwischenscheibe*, linha intermédia em

<sup>14</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 165.

<sup>15</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 243.

<sup>16</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 71.

<sup>17</sup> OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 75.

<sup>18</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 162.

<sup>19</sup> *Ibid.* p. 164.

<sup>20</sup> GAUTHIER, G. F. Tecido muscular. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. pp. 214-215.

<sup>21</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 322.

<sup>9</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 178.

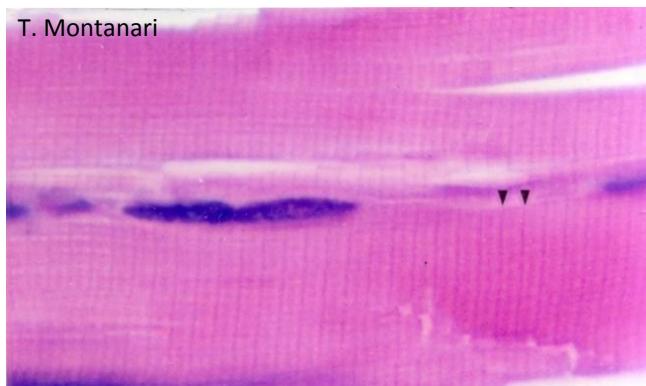
<sup>10</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 243.

<sup>11</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 198.

<sup>12</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p. 508.

<sup>13</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 191.

alemão). As linhas Z delimitam a unidade repetitiva das miofibrilas, o *sarcômero*, que apresenta a metade de duas bandas I e uma banda A central e mede 2,5 µm de comprimento no músculo em repouso (Figuras 5.5 e 5.6).<sup>22</sup>



**Figura 5.5** - Sarcômeros delimitados pelas linhas Z (►) no músculo estriado esquelético. HE. Objetiva de 100x (1.373x).

Ao microscópio eletrônico, reconhece-se, no centro da banda A, uma região mais clara, a *banda H* (do alemão *hell*, claro), onde somente filamentos de miosina são encontrados. No centro dessa banda, há uma faixa escura, a *linha M* (do alemão *Mitte*, meio) (Figura 5.6).<sup>23,24</sup>

O filamento fino, no músculo estriado, é constituído pela polimerização da actina G em actina F, associada à tropomiosina e à troponina. Cada molécula de actina G tem um sítio de ligação para a miosina.<sup>25</sup> A tropomiosina é uma molécula em forma de bastão, com 2nm de diâmetro e 41nm de comprimento, constituída por duas cadeias polipeptídicas em  $\alpha$ -hélice, que se enrolam uma na outra. As moléculas de tropomiosina unem-se pelas extremidades, estendendo-se ao redor do filamento de actina.<sup>26,27</sup> A troponina é constituída por três polipeptídeos: troponina C, que se liga ao Ca<sup>2+</sup>, a troponina T, que se liga à tropomiosina, e a troponina I, que se une à actina e inibe a sua interação com a miosina.<sup>28</sup>

<sup>22</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 74-75.

<sup>23</sup> IRMEN, F. *Langenscheidts Taschenwörterbuch*. Berlim: Langenscheidt, 1995. pp. 873, 965.

<sup>24</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 322-323, 325.

<sup>25</sup> *Ibid.* pp. 323-324.

<sup>26</sup> DAL PAI-SILVA, M.; DAL PAI, V.; CARVALHO, R. F. Célula muscular estriada esquelética. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p. 85.

<sup>27</sup> VASCONCELOS, L. A. B. A.; CARVALHO, H. F. Célula muscular lisa. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p. 71.

<sup>28</sup> ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Molecular Biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002. p. 965.

Cada filamento espesso é composto por 200 a 300 moléculas de miosina II.<sup>29</sup> Metade das moléculas de miosina apresenta as cabeças em direção a uma extremidade do filamento, e a outra metade, em direção à extremidade oposta. Na região mediana, não há cabeças, somente caudas. Essa região corresponde à banda H. As cabeças dispõem-se em um padrão helicoidal, formando seis filas longitudinais. Cada fila de cabeças está alinhada com um filamento de actina, de modo que seis filamentos finos circundam um filamento espesso nas laterais da banda A.<sup>30</sup>

A linha Z contém as proteínas  $\alpha$ -actinina e CapZ, as quais ancoram e evitam a despolimerização dos filamentos de actina na sua extremidade positiva. A despolimerização na extremidade negativa é impedida pela tropomodulina. O comprimento do filamento fino é determinado pela nebulina. A ancoragem dos filamentos de miosina à linha Z é realizada pela titina, uma proteína com característica elástica que muda o seu comprimento quando a célula contrai ou relaxa.<sup>31</sup> Ainda na linha Z, há os filamentos intermediários de desmina e de vimentina, ligando as miofibrilas adjacentes.<sup>32</sup>

A linha M possui miomesina, proteína C e outras proteínas que interligam os filamentos de miosina, mantendo seu arranjo em forma de grade.<sup>33</sup> Há ainda a creatina quinase, uma enzima que catalisa a transferência de um grupo fosfato da fosfocreatina para o ADP, resultando no ATP utilizado nas contrações musculares.<sup>34</sup> Esta enzima é encontrada também na forma solúvel, no citoplasma.<sup>35</sup>

A distrofina é uma proteína do citoesqueleto ligada à face citoplasmática da membrana, que ancora os filamentos de actina à membrana celular e, através das proteínas transmembranas dystroglicanas e sarcoglicanas, à laminina da lâmina externa.<sup>36,37,38</sup>

A distrofina é codificada por um gene no braço curto do cromossomo X.<sup>39</sup> Mutações nesse gene prejudicam a expressão da distrofina, causando a *distrofia muscular de Duchenne*, que é herdada como um traço recessivo ligado ao cromossomo X. A sua incidência é de 1:3.500 indivíduos do sexo masculino.<sup>40</sup> A ausência dessa proteína leva à degeneração das fibras musculares, que são substituídas por tecido conjuntivo denso. Os indivíduos apresentam uma fraqueza muscular

<sup>29</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 169.

<sup>30</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 524-525.

<sup>31</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, pp. 963-964.

<sup>32</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 165.

<sup>33</sup> *Ibid.* p. 167.

<sup>34</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 183.

<sup>35</sup> KIERSZENBAUM, A. L.; TRES, L. L. *Histologia e Biologia celular: uma introdução à Patologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 212.

<sup>36</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 165.

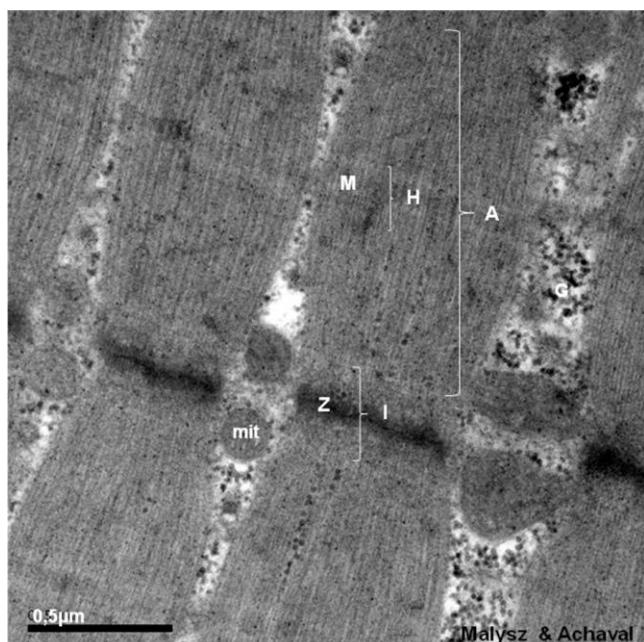
<sup>37</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 75.

<sup>38</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 325, 327.

<sup>39</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 75.

<sup>40</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 325, 327.

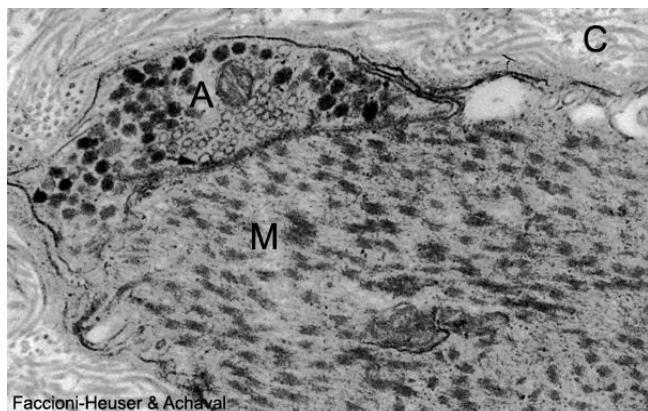
progressiva e ocorre o óbito no início da vida adulta.<sup>41</sup>



**Figura 5.6** - Eletromicrografia do músculo estriado esquelético, onde são indicadas as bandas A, I e H e as linhas M e Z. Ainda são assinaladas as mitocôndrias (mit) e o glicogênio (G). Cortesia de Tais Malysz e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

A contração das fibras musculares esqueléticas é estimulada por terminações das fibras nervosas motoras. Próximo à superfície da célula muscular, o axônio perde a bainha de mielina e dilata-se, formando a junção neuromuscular (ou placa motora). O impulso nervoso é transmitido com a liberação de acetilcolina do terminal axônico. Essa substância difunde-se através da fenda sináptica e prende-se a receptores na membrana da célula muscular, tornando-a permeável ao  $\text{Na}^+$ , o que resulta na despolarização da membrana (Figura 5.7).<sup>42</sup>

Como o axônio pode se ramificar, a precisão do movimento depende do menor número de fibras musculares inervadas por ele. Por exemplo, cada neurônio motor inerva cerca de três células dos músculos oculares, enquanto, nos músculos das pernas, mais de 100 células são inervadas por um neurônio. O neurônio motor e a(s) fibra(s) muscular(es) inervada(s) constituem uma *unidade motora*.<sup>43,44,45</sup>



**Figura 5.7** - Imagem ao microscópio eletrônico da junção neuromuscular: as vesículas do axônio (A) fusionam-se na fenda sináptica (→), liberando os neurotransmissores para modular a contração da célula muscular (M). C – fibras colágenas. 32.000x. Cortesia de Maria Cristina Faccioni-Heuser e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

Para evitar que um único estímulo desencadeie respostas múltiplas, a acetilcolinesterase, localizada na lâmina basal que reveste as fendas sinápticas, degrada a acetilcolina em acetato e colina, permitindo assim o restabelecimento do potencial de repouso. A colina é transportada de volta para o axônio e será usada para a síntese de acetilcolina.<sup>46</sup>

Na *miastenia grave*, são produzidos anticorpos que se ligam aos receptores para acetilcolina, impedindo a ligação desse neurotransmissor e, por conseguinte, a despolarização da membrana das células musculares. Há uma debilidade generalizada pela atrofia dos músculos. A administração de medicamentos que inibem a acetilcolinesterase potencializa a ação da acetilcolina, permitindo a sua ligação aos receptores não bloqueados por anticorpos.<sup>47</sup>

A membrana plasmática leva a despolarização para o interior da célula através de invaginações que envolvem as junções das bandas A e I nos mamíferos ou a região do disco Z nos peixes e nos anfíbios.<sup>48</sup> Essas invaginações compõem o sistema de túbulos transversais (ou túbulos T). Em cada lado do túbulo T, há uma expansão do retículo sarcoplasmático, a cisterna terminal. O conjunto de um túbulo T e duas expansões do retículo sarcoplasmático é conhecido como tríade.<sup>49</sup>

Na tríade, a despolarização dos túbulos T é transmitida ao retículo sarcoplasmático, promovendo

<sup>41</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 242.

<sup>42</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 189-190.

<sup>43</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 173

<sup>44</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 190.

<sup>45</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 332.

<sup>46</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 174-175.

<sup>47</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 243.

<sup>48</sup> DAL PAI-SILVA et al. *Op. cit.*, p. 86.

<sup>49</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 186.

a abertura dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  com a consequente saída desse íon para o citoplasma.<sup>50</sup> Quando a subunidade troponina C se liga a quatro íons de  $\text{Ca}^{2+}$ , a troponina sofre uma mudança conformacional, empurrando a tropomiosina para dentro do sulco do filamento de actina, liberando o sítio de ligação da actina à miosina.<sup>51</sup>

A quebra de ATP faz com que a cabeça e parte da cauda da miosina II dobrem-se, levando junto a actina. A ligação e a quebra de outra molécula de ATP promovem a dissociação entre a actina e a miosina. O ciclo de ligação e dissociação repete-se várias vezes, promovendo o deslizamento dos filamentos finos e espessos uns em relação aos outros.<sup>52</sup>

A energia que pode ser mobilizada com mais facilidade é a proveniente das ligações fosfato do ATP e da fosfocreatina acumulados na célula, a partir dos ácidos graxos e da glicose. Quando o músculo exerce atividade intensa, pode haver insuficiência de oxigênio, e a célula recorre à glicólise anaeróbica, com produção de ácido láctico, cujo excesso pode causar cãibras.<sup>53</sup>

Na contração muscular, há o encurtamento dos sarcômeros e assim de toda a fibra, devido à maior sobreposição dos filamentos de actina aos de miosina. As bandas I e H tornam-se mais estreitas, enquanto a banda A não altera a sua extensão.<sup>54</sup> Assim, o sarcômero, que media 2 a 3 $\mu\text{m}$  no músculo relaxado, pode ser reduzido até 1 $\mu\text{m}$ .<sup>55</sup>

O relaxamento do músculo ocorre quando cessa o impulso nervoso, e os íons  $\text{Ca}^{2+}$  são retirados do citoplasma, através de  $\text{Ca}^{2+}$  ATPases, para o retículo sarcoplasmático, onde se ligam à proteína calsequestrina. Com os níveis citosólicos de  $\text{Ca}^{2+}$  reduzidos, a troponina C perde aqueles ligados, e a troponina leva a tropomiosina a inibir o sítio de ligação da actina à miosina.<sup>56</sup>

Se não for fornecido ATP para a dissociação entre a actina e a miosina e para o recolhimento dos íons  $\text{Ca}^{2+}$  para o retículo sarcoplasmático, o músculo estriado esquelético mantém-se contraído, por isso a rigidez muscular após a morte, chamada de *rigor mortis*.<sup>57</sup>

Com HE, devido às proteínas contráteis, o citoplasma cora-se fortemente pela eosina. Faixas claras e escuras alternadas são observadas posicionadas transversalmente no sentido longitudinal da célula e correspondem as bandas I e A, respectivamente (Figuras 5.4 e 5.5). As bandas I são divididas pelas delgadas linhas Z, enquanto no interior da banda A, conforme o corte e em um sarcômero relaxado, é possível observar a banda H mais clara. Nos cortes transversais, o citoplasma aparece com aspecto pontilhado, por causa das miofibrilas.<sup>58</sup> Com um corante catiônico, as bandas A e as linhas Z são basófilas (escuras), e as bandas I e H, claras.<sup>59</sup>

## 4.2 – Músculo estriado cardíaco

Este tecido também apresenta estriações devido ao arranjo dos filamentos contráteis, mas localiza-se no coração. É formado por células cilíndricas (10 a 20 $\mu\text{m}$  de diâmetro e 80 a 100 $\mu\text{m}$  de comprimento), ramificadas, com um ou dois núcleos em posição central ou próxima (Figuras 5.8 e 5.9).<sup>60,61</sup>

Quase metade do volume celular é ocupada por mitocôndrias, o que reflete a dependência do metabolismo aeróbico e a necessidade contínua de ATP. Glicogênio e gotículas lipídicas formam o suprimento energético. Como o consumo de oxigênio é alto, há uma abundante quantidade de mioglobina. O retículo endoplasmático é relativamente esparso. Como as células têm vida longa, com o avançar da idade, acumulam lipofucsina.<sup>62,63</sup>

Os filamentos contráteis de actina e miosina são arranjados nas miofibrilas pelas invaginações da membrana plasmática, pelas cisternas do retículo sarcoplasmático e pelas numerosas mitocôndrias dispostas longitudinalmente.<sup>64</sup>

Ao microscópio de luz, além das estriações devido ao arranjo dos filamentos contráteis, este músculo exibe os *discos intercalares*, linhas retas ou em escada, posicionadas na linha Z, mas mais espessas do que esta (Figuras 5.8 e 5.9). Eles correspondem a complexos juncionais, sendo constituídos por interdigitações, junções de adesão e desmossomos, que impedem a separação das células com o batimento cardíaco, e junções comunicantes, que, ao permitir a passagem de íons de uma célula à outra, promovem a

<sup>50</sup> Ibid. pp. 186, 190.

<sup>51</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 965.

<sup>52</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 186, 189.

<sup>53</sup> Ibid. p. 191.

<sup>54</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 164.

<sup>55</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 323.

<sup>56</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 172.

<sup>57</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 189.

<sup>58</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 76-77.

<sup>59</sup> GAUTHIER. *Op. cit.*, p. 214.

<sup>60</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 89-92.

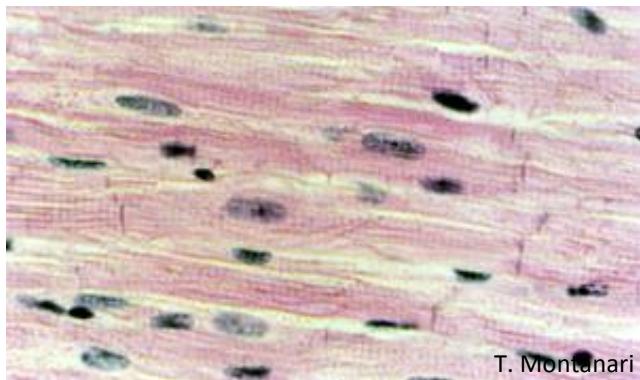
<sup>61</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 345.

<sup>62</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 181, 183.

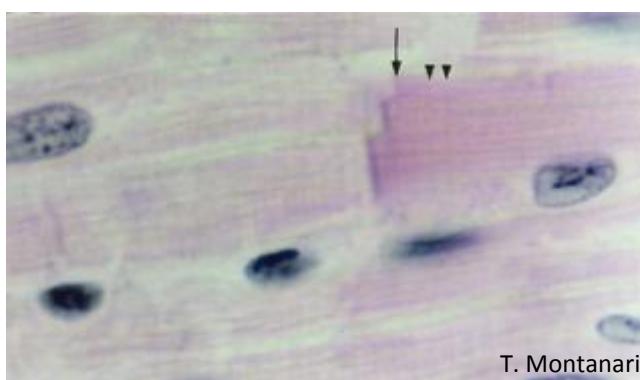
<sup>63</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 89, 91-92.

<sup>64</sup> Ibid. pp. 91-92.

rápida propagação da despolarização da membrana e a sincronização da contração das células.<sup>65,66</sup>



**Figura 5.8** - Corte longitudinal do músculo estriado cardíaco. HE. Objetiva de 40x (550x).



**Figura 5.9** - Sarcômeros delimitados pelas linhas Z (►) no músculo estriado cardíaco. Na junção entre as células, observa-se o disco intercalar (→). HE. Objetiva de 100x (1.373x).

Assim como ocorre nas células epiteliais, os filamentos de actina ancoram-se nas junções de adesão, e os filamentos intermediários, nos desmossomos. Entretanto, nas células musculares, os filamentos intermediários são de desmina.<sup>67,68,69</sup>

As células musculares dos átrios são um pouco menores que as dos ventrículos e armazenam grânulos contendo o peptídio natriurético atrial. Essa substância diminui a capacidade dos túbulos renais reabsorverem sódio e água, reduzindo a pressão arterial.<sup>70</sup>

O músculo estriado cardíaco apresenta contração involuntária. Há células especializadas na geração e condução do estímulo cardíaco, conectadas por junções comunicantes. As células do nodo sinoatrial

(marcapasso) despolarizam-se espontaneamente 70 vezes por minuto, criando um impulso que se espalha para o nodo atrioventricular e para o feixe atrioventricular e assim para todo o coração. O coração recebe nervos do sistema nervoso autônomo que formam plexos na base do órgão, influenciando o ritmo cardíaco: a inervação parassimpática (nervo vago) diminui os batimentos cardíacos, enquanto a estimulação do simpático acelera.<sup>71,72,73</sup>

A membrana plasmática leva a despolarização para o interior da célula através de invaginações (túbulo T) que se situam na linha Z. Devido à associação de um túbulo T com somente uma expansão lateral do retículo sarcoplasmático, no músculo estriado cardíaco, há diádes, ao invés de tríades. O túbulo T tem um diâmetro 2,5 vezes maior do que aquele da célula muscular esquelética e é revestido por lâmina externa, que, por ser carregada negativamente, armazena  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>74</sup>

Como o retículo endoplasmático é pouco desenvolvido, é necessária a contribuição de fontes extracelulares desse íon para a contração. No momento da despolarização, o  $\text{Ca}^{2+}$  entra pelos túbulos T, cuja abertura é relativamente larga. Há ainda canais de sódio-cálcio.<sup>75</sup>

Como no músculo estriado esquelético, o  $\text{Ca}^{2+}$  liga-se à troponina, fazendo com que sofra mudança conformacional e libere o sítio de ligação da actina à miosina. A quebra de ATP promove o dobramento parcial da miosina, levando junto a actina. A ligação e a quebra de outra molécula de ATP provocam a dissociação entre a actina e a miosina. O ciclo de ligação e dissociação repete-se várias vezes, ocorrendo o deslizamento dos filamentos finos e espessos uns em relação aos outros, de modo que há o encurtamento dos sarcômeros e assim de toda a fibra.<sup>76,77</sup>

Sem  $\text{Ca}^{2+}$  no meio extracelular, o músculo cardíaco para de se contrair em um minuto, enquanto o músculo esquelético pode continuar a se contrair por horas.<sup>78</sup>

Há células-tronco (Sca-1 e c-kit positivas) no músculo cardíaco. Entretanto elas não são capazes de proliferar e regenerar grandes áreas de tecido danificado, por exemplo, em um infarto, e as lesões do coração são reparadas pela proliferação dos fibroblastos, que formam

<sup>71</sup> Ibid. pp. 274-275.

<sup>72</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 532.

<sup>73</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 214-215.

<sup>74</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 183.

<sup>75</sup> Ibid.

<sup>76</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 186, 189.

<sup>77</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 73-74, 77.

<sup>78</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 183.

<sup>65</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 255.

<sup>66</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 77-78.

<sup>67</sup> Ibid. pp. 73, 77-78, 82.

<sup>68</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 93.

<sup>69</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 325, 336.

<sup>70</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 181.

uma cicatriz de tecido conjuntivo denso. Estudos são desenvolvidos para o uso das células-tronco cardíacas na clínica.<sup>79,80</sup>

Com HE, o citoplasma cora-se pela eosina. Posicionadas transversalmente no sentido longitudinal da célula, há faixas claras e escuras alternadas, devido às bandas I e A, e linhas mais coradas, retas ou em escada que correspondem aos discos intercalares (Figuras 5.8 e 5.9).<sup>81</sup>

### 4.3 – Músculo liso

As células são fusiformes, com 3 a 10 $\mu\text{m}$  de diâmetro (na região mais larga, onde está o núcleo) e comprimento variado, sendo 20 $\mu\text{m}$  nos pequenos vasos sanguíneos, 200 $\mu\text{m}$  no intestino e 500 $\mu\text{m}$  no útero gravídico. O núcleo é central, alongado (Figuras 5.10 e 5.11) ou, quando as células estão contraídas, pregueado, em formato de saca-rolhas. O citoplasma perinuclear contém retículo endoplasmático rugoso, ribossomos livres, Golgi, retículo endoplasmático liso, mitocôndrias e glicogênio.<sup>82,83</sup>

Vesículas endocíticas, as cavéolas (do latim *caveolae*, pequena vesícula)<sup>84</sup>, são frequentemente observadas (Figura 5.11). Elas podem estar relacionadas com a intensa pinocitose para a entrada de íons Ca<sup>2+</sup>.<sup>85</sup>

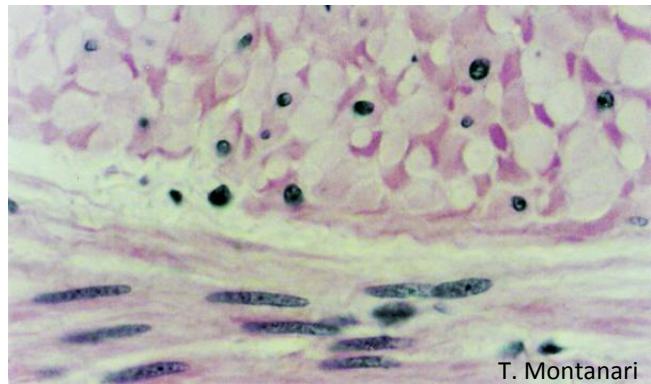
A disposição dos feixes de filamentos contráteis em diferentes planos faz com que as células não apresentem estriações, por isso a denominação de músculo liso (Figuras 5.10 e 5.11). A contração desse músculo é involuntária e lenta, controlada pelo sistema nervoso autônomo.<sup>86</sup>

A actina e a miosina II do músculo liso são isoformas diferentes daquelas do músculo estriado.<sup>87</sup>

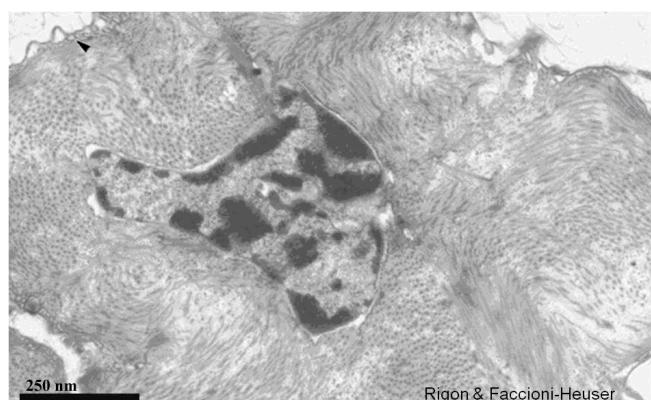
Os filamentos finos contêm actina, a isoforma da tropomiosina do músculo liso, caldesmona e calponina. Não há troponina. A posição da tropomiosina no filamento de actina é regulada pela fosforilação das cabeças da miosina. A caldesmona e a calponina bloqueiam o local de ligação da actina com a miosina. A

ação delas é dependente de Ca<sup>2+</sup> e também é controlada pela fosforilação das cabeças de miosina.<sup>88</sup>

As moléculas de miosina II estão orientadas em uma direção em um dos lados do filamento espesso e na direção oposta no outro lado e não há uma zona central sem cabeças. Isso possibilita que os filamentos finos sejam tracionados por toda a extensão dos filamentos espessos.<sup>89</sup>



**Figura 5.10** - Cortes transversal e longitudinal do músculo liso. HE. Objetiva de 40x (550x).



**Figura 5.11** - Microscopia eletrônica de célula muscular lisa com filamentos contráteis dispostos em diferentes planos. Cavéolas são apontadas. Cortesia de Fabiana Rigon e Maria Cristina Faccioni-Heuser, UFRGS.

Os filamentos de actina, de miosina, de desmina e, no caso das células musculares de vasos, de vimentina cruzam a célula e inserem-se em pontos de ancoragem na membrana celular ou mesmo no citoplasma, designados corpos densos. A tensão produzida pela contração é transmitida através dos corpos densos para a lámina basal, permitindo que as células musculares lisas atuem como uma unidade.<sup>90,91</sup>

<sup>79</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 198.

<sup>80</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 76-77, 160-161.

<sup>81</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 89.

<sup>82</sup> *Ibid.* p. 96.

<sup>83</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 339-340, 342, 345-346, 358.

<sup>84</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 540.

<sup>85</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 193.

<sup>86</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 509, 539.

<sup>87</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 79.

<sup>88</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 340-341.

<sup>89</sup> *Ibid.* pp. 341-342.

<sup>90</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 71, 77, 80.

<sup>91</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 340, 342-343.

Os corpos densos contêm  $\alpha$ -actinina, responsável pela ligação dos filamentos de actina, e outras proteínas associadas ao disco Z.<sup>92</sup>

No músculo liso, não há placas motoras. No tecido conjuntivo entre as células musculares, as terminações axônicas formam dilatações e liberam os neurotransmissores acetilcolina ou norepinefrina, que geralmente têm ação antagônica, estimulando ou deprimindo a atividade contrátil do músculo. As junções comunicantes permitem a transmissão da despolarização da membrana entre as células.<sup>93</sup>

A despolarização, o estiramento da célula e a depleção dos estoques internos de  $Ca^{2+}$  ativam os canais de  $Ca^{2+}$  da membrana, e a estimulação por agonistas, que agem sobre receptores acoplados a proteínas G, ativa os canais de  $Ca^{2+}$  do retículo endoplasmático, aumentando os níveis desse íon no citoplasma.<sup>94</sup>

Os íons de  $Ca^{2+}$  ligam-se à proteína calmodulina (quatro íons de  $Ca^{2+}$  por molécula de calmodulina), e o complexo cálcio-calmodulina ativa a quinase da cadeia leve de miosina, que fosforila a cadeia leve da miosina. A fosforilação provoca uma mudança na conformação da miosina e permite que ela se ligue à actina. Na presença de ATP, a cabeça de miosina inclina-se, produzindo a contração. Quando ela é desfosforilada, a cabeça da miosina dissocia-se da actina.<sup>95</sup>

Como os filamentos contráteis estão intercruzados nas células, o seu deslizamento faz com que elas se encurtem e se tornem globulares, reduzindo o diâmetro da luz do órgão.<sup>96</sup>

A diminuição do nível de  $Ca^{2+}$  no citoplasma resulta na dissociação do complexo cálcio-calmodulina, causando a inativação da quinase da cadeia leve da miosina. A subsequente desfosforilação das cadeias leves de miosina pela fosfatase da cadeia leve de miosina faz com que a miosina não possa se ligar à actina, tendo-se o relaxamento do músculo.<sup>97</sup>

A fosforilação ocorre lentamente, o que faz com que a contração do músculo liso demore mais que a dos músculos esquelético e cardíaco. Diferente das células dos músculos estriados esquelético e cardíaco, onde a resposta de contração é sempre do tipo "tudo

ou nada", as células do músculo liso podem sofrer contração parcial.<sup>98</sup>

As células musculares lisas podem se dividir, o que permite o reparo do tecido lesado e o aumento de órgãos, como o útero durante a gravidez.<sup>99</sup> Células musculares lisas podem se diferenciar de células mesenquimais vizinhas a vasos sanguíneos.<sup>100</sup>

Com HE, o citoplasma cora-se uniformemente com eosina, por causa das concentrações de actina e miosina, adquirindo uma cor rosa (Figura 5.10).<sup>101,102</sup> A coloração de hematoxilina férrica evidencia a presença dos corpos densos.<sup>103</sup>

## 5 – EPIMÍSIO, PERIMÍSIO E ENDOMÍSIO

O músculo estriado esquelético é envolvido por tecido conjuntivo denso não modelado, o *epimísio*. Este envia septos de tecido conjuntivo frioso, o *perimísio*, dividindo-o em feixes (ou fascículos) de fibras musculares e levando vasos sanguíneos e linfáticos e nervos. Cada célula muscular é envolvida pela lámina basal, por fibras reticulares e uma pequena quantidade de tecido conjuntivo frioso, que formam o *endomísio*. Ele ancora as fibras musculares entre si e contém capilares sanguíneos e axônios.<sup>104</sup>

Os componentes do tecido conjuntivo mantêm as células musculares unidas, permitindo que a força de contração gerada individualmente atue sobre todo o músculo e seja transmitida a outras estruturas, como tendões, ligamentos e ossos.<sup>105</sup>

Devido à presença de vasos sanguíneos e nervos, o tecido conjuntivo leva nutrição e inervação ao músculo. A rica vascularização está relacionada com a alta demanda de oxigênio e energia para a contração.<sup>106</sup>

O músculo estriado cardíaco e o músculo liso apresentam bainhas de tecido conjuntivo, com vasos sanguíneos e nervos, sem a definição de um epimísio e de um perimísio. Entretanto possuem endomísio, sendo constituído, no músculo cardíaco, pela lámina

<sup>98</sup> Ibid. pp. 186-187.

<sup>99</sup> Ibid. p. 188.

<sup>100</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 346.

<sup>101</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 79.

<sup>102</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 339, 358.

<sup>103</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 185.

<sup>104</sup> Ibid. pp. 162-164.

<sup>105</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 179.

<sup>106</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 81.

<sup>92</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 187.

<sup>93</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 193, 198.

<sup>94</sup> VASCONCELOS & CARVALHO. *Op. cit.*, pp. 76-78.

<sup>95</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 343-344.

<sup>96</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 79-81.

<sup>97</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 187.

basal e por tecido conjuntivo frouxo ricamente vascularizado e, no músculo liso, pela lâmina basal e pelas fibras reticulares.<sup>107,108,109,110</sup>

## 6 – QUESTIONÁRIO

- 1) Compare os diferentes tipos de tecido muscular quanto à morfologia, função e capacidade de regeneração.
- 2) Por que as células do músculo esquelético e do músculo cardíaco aparecem estriadas ao microscópio?
- 3) Como se dá a contração muscular?

---

<sup>107</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 163, 180, 184-185.

<sup>108</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 237.

<sup>109</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 191.

<sup>110</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 77-80, 154.

O sistema circulatório é composto pelo sistema vascular sanguíneo e pelo sistema vascular linfático.<sup>1</sup>

### 1 – SISTEMA VASCULAR SANGUÍNEO

#### 1.1 – Funções

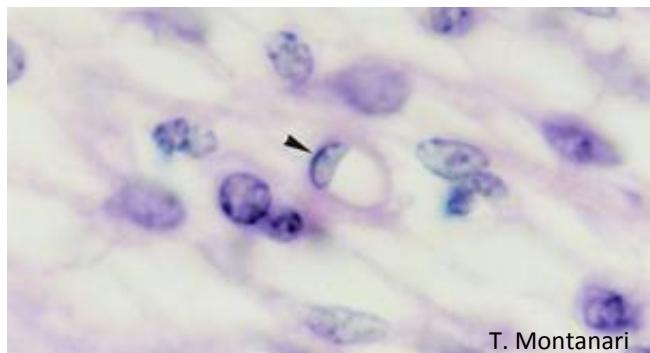
Esse sistema transporta o sangue pelos tecidos, levando oxigênio, nutrientes, hormônios, fatores de coagulação, células de defesa e calor. Gás carbônico e catabólitos produzidos pelas células são recolhidos e conduzidos aos locais onde são eliminados. Assim, contribui para a homeostase e o funcionamento do organismo.<sup>2,3</sup>

#### 1.2 – Constituintes

Os constituintes do sistema cardiovascular são: o *coração*, órgão responsável pela propulsão do sangue; as *artérias*, vasos eferentes, isto é, que levam o sangue do coração para os órgãos e os tecidos, conduzindo O<sub>2</sub> e nutrientes na circulação sistêmica, mas sangue desoxigenado na circulação pulmonar; os *capilares*, túbulos delgados em cujas paredes ocorre o intercâmbio metabólico entre o sangue e os tecidos, e as *veias*, vasos aferentes, que levam o sangue de volta ao coração, trazendo CO<sub>2</sub> e dejetos dos tecidos na circulação sistêmica e sangue oxigenado na circulação pulmonar.<sup>4,5,6,7</sup>

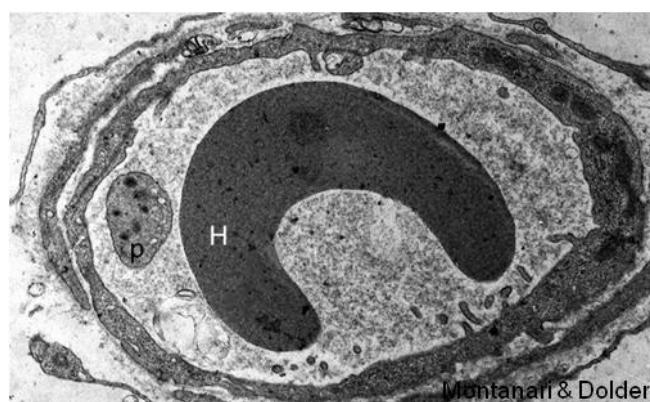
##### 1.2.1 – Capilares

Consistem em uma camada de células endoteliais, o endotélio (epitélio simples pavimentoso), em forma de tubo, com pequeno calibre: uma a três células em corte transversal (Figuras 6.1 e 6.2). Ao redor das células endoteliais, compartilhando a mesma lâmina basal, há os pericitos, de origem mesenquimatosa como as células endoteliais. Eles possuem núcleo alongado, prolongamentos citoplasmáticos e junções comunicantes com as células endoteliais. Filamentos de actina e de miosina promovem a sua contração, regulando o fluxo sanguíneo.<sup>8,9,10</sup>



T. Montanari

Figura 6.1 - Capilar (►). HE. 1.373x.



Montanari & Dolder

Figura 6.2 - Eletromicrografia do corte transversal de um capilar com hemácia (H) e plaqueta (p) na sua luz. 8.171x.

<sup>1</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 179.

<sup>2</sup> Ibid.

<sup>3</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby, 2015. p. 143.

<sup>4</sup> GENESER, F. *Histologia: com bases moleculares*. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana/ Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. pp. 299-300, 308, 311.

<sup>5</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 179.

<sup>6</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 143-144.

<sup>7</sup> OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. pp. 174, 178, 181.

<sup>8</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. pp. 267-268.

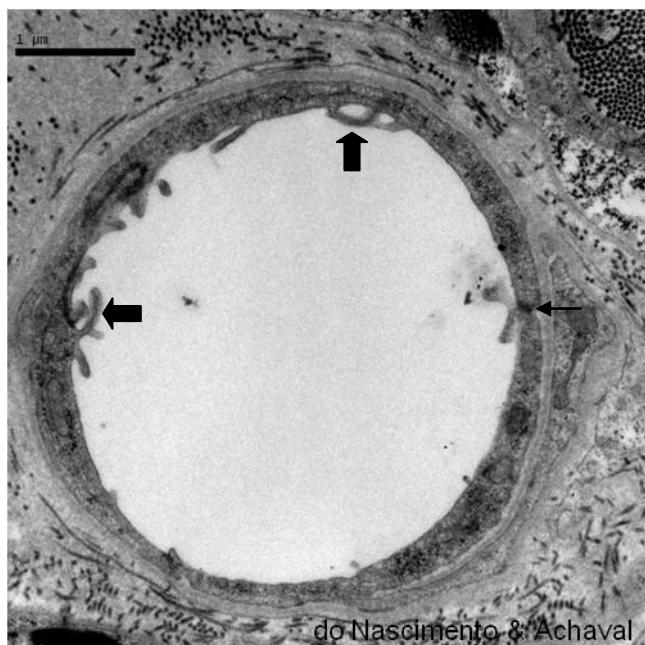
<sup>9</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 305-306.

<sup>10</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 179-180.

Após uma lesão, os pericitos podem se diferenciar em células endoteliais, fibroblastos ou células musculares lisas.<sup>11</sup>

Quanto à continuidade da parede endotelial, distinguem-se três tipos de capilares: contínuo, fenestrado e sinusóide.<sup>12</sup>

Nos *capilares contínuos*, o espaço intercelular é vedado pelas junções de oclusão, e a entrada de substâncias ocorre principalmente por pinocitose (Figuras 6.3 e 6.4). Esses capilares localizam-se nos tecidos conjuntivo, muscular e nervoso. Neste último, estabelecem a barreira hematoencefálica ao evitar a passagem de macromoléculas.<sup>13,14</sup>



**Figura 6.3** - Eletromicrografia de capilar contínuo no tecido nervoso, onde são indicadas junções de oclusão (↔) e projeções de macropinocitose (◀). Cortesia de Patrícia do Nascimento e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

Nos *capilares fenestrados*, as células endoteliais estão unidas por junções de oclusão, mas, além das vesículas de pinocitose, apresentam poros (ou fenestras, do latim *fenestrae*, janelas), geralmente recobertos por um diafragma mais delgado que a membrana plasmática, facilitando a difusão de metabólitos (Figura 6.5). Esse tipo de capilar é encontrado em órgãos onde há intensa troca de

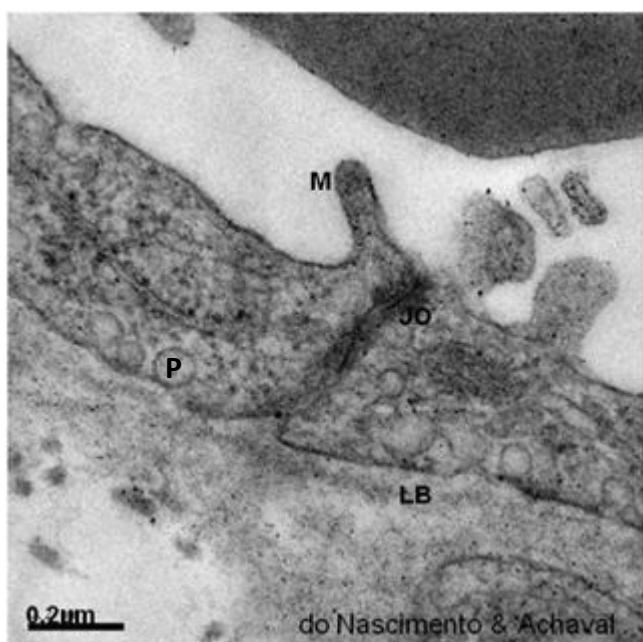
<sup>11</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 190.

<sup>12</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 180.

<sup>13</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 268.

<sup>14</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia*: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 394-395, 432-433.

substâncias entre as células e o sangue, como nas glândulas endócrinas, nos rins, nos intestinos e em determinadas regiões do sistema nervoso (glândula pineal, hipófise posterior, partes do hipotálamo e plexo coroide).<sup>15,16,17,18,19</sup>



**Figura 6.4** - Segmento do capilar contínuo, mostrando junções de oclusão (JO), projeção de macropinocitose (M), vesículas de pinocitose (P) e lámina basal (LB). Cortesia de Patrícia do Nascimento e Matilde Achaval Elena, UFRGS.

Os *capilares sinusoides* têm trajeto tortuoso (sinuoso) e calibre aumentado, sendo o diâmetro interno de 30 a 40 μm (nos outros capilares, era de 8 a 10 μm). Além de poros sem diafragma, há amplos espaços entre as células endoteliais, e a lámina basal é descontínua. Há macrófagos em torno da parede (Figura 6.6). O trajeto tortuoso reduz a velocidade da circulação sanguínea e as demais características desse capilar possibilitam um intenso intercâmbio de substâncias entre o sangue e os tecidos e a entrada ou a saída de células sanguíneas. Esses capilares estão presentes no fígado e em órgãos hematopoéticos, como na medula óssea e no baço.<sup>20,21,22</sup>

<sup>15</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. pp. 567-568.

<sup>16</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 180.

<sup>17</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 115.

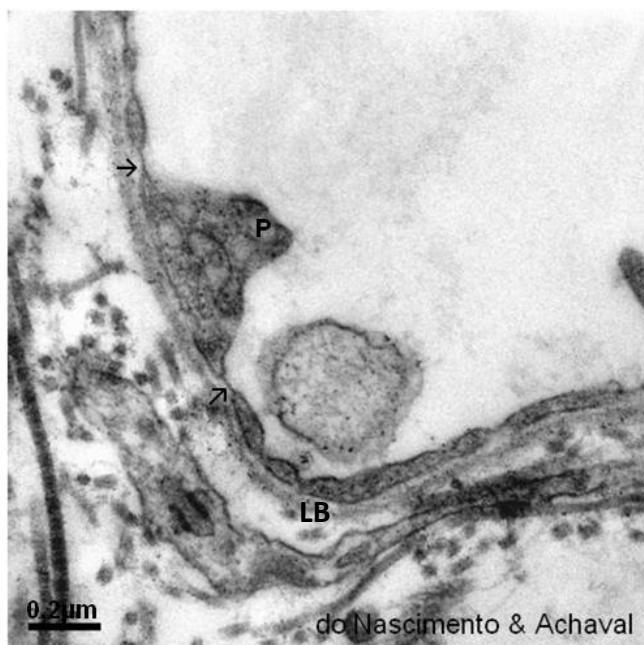
<sup>18</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 432-434.

<sup>19</sup> SIMIONESCU, N.; SIMIONESCU, M. O sistema cardiovascular. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. pp. 332, 335.

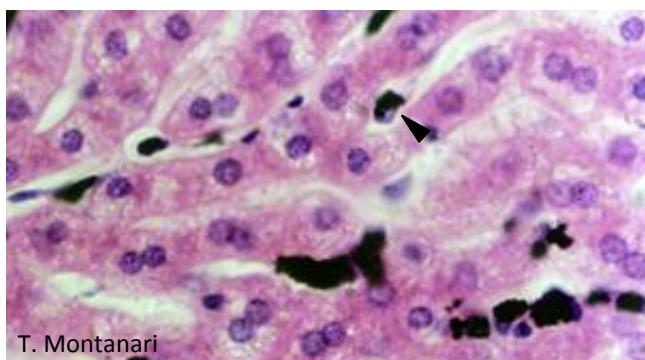
<sup>20</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 305.

<sup>21</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 565.

<sup>22</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 179, 181.



**Figura 6.5** - Eletromicrografia da parede de capilar fenestrado, onde são visíveis fenestras (→), vesículas de pinocitose (P) e lâmina basal (LB). Cortesia de Patrícia do Nascimento e Matilde Achaval Elena, UFRGS.



**Figura 6.6** - Capilares sinusoides no fígado de um coelho injetado com nanquim. Os macrófagos são identificados por terem fagocitado partículas de nanquim (►). HE. 550x.

### 1.2.2 – Artérias e Veias

Os vasos sanguíneos são formados pelas túnicas íntima, média e adventícia, que, de forma generalizada, podem assim ser descritas:

– **túnica íntima**, constituída pelo endotélio, pela camada subendotelial de tecido conjuntivo frouxo com células musculares ocasionais e pela lâmina elástica interna, de material elástico;<sup>23</sup>

As células endoteliais formam uma superfície lisa,

diminuindo a fricção do fluxo sanguíneo. Essa superfície tem propriedades anticoagulantes e antitrombogênicas, relacionadas com a secreção do fator ativador de plasminogênio, a trombomodulina, o glicosaminoglicano sulfato de heparana, o derivado de prostaglandina prostaciclina ( $PGI_2$ ) e o óxido nítrico (NO). A  $PGI_2$  e o NO ainda induzem o relaxamento das células musculares lisas.<sup>24,25,26</sup>

Em condições patológicas, as células endoteliais produzem fatores trombogênicos, incluindo o fator tecidual, o fator de von Willebrand e o fator ativador de plaquetas.<sup>27</sup>

– **túnica média**, que possui tecido elástico ou tecido muscular liso. O tecido elástico é composto por várias lâminas elásticas, produzidas por células musculares lisas. As lâminas elásticas são fenestradas, permitindo a difusão dos nutrientes. As células musculares lisas, organizadas em espiral, aparecem dispostas circularmente no corte do vaso. Há ainda, secretadas pelas células musculares, fibras colágenas, reticulares e elásticas, proteoglicanas e glicoproteínas. Pode haver a presença da lâmina elástica externa, de material elástico;<sup>28,29,30,31</sup>

A perda da elasticidade da túnica média da artéria pode gerar um *aneurisma*: o vaso permanece dilatado, e a pressão diastólica diminui. A artéria pode se romper, tendo-se hemorragia e, frequentemente, sendo fatal.<sup>32</sup>

– **túnica adventícia**, composta por tecido conjuntivo denso não modelado e tecido conjuntivo frouxo, o qual se continua com o conjuntivo frouxo do órgão onde o vaso está inserido. Possui fibras colágenas e elásticas e proteoglicanas sintetizadas pelos fibroblastos. Pode conter feixes musculares dispostos longitudinalmente. Há a presença de nervos, capilares linfáticos e pequenos vasos sanguíneos, denominados *vasa vasorum*, isto é, vasos dos vasos, que desempenham função nutridora.<sup>33,34,35,36</sup>

<sup>24</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 306.

<sup>25</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 420, 422-424.

<sup>26</sup> STEVENS, A.; LOWE, J. *Patologia*. São Paulo: Manole, 1998. p. 123.

<sup>27</sup> ZANESCO, A.; ANTUNES, E. Células endoteliais. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p. 185.

<sup>28</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 300, 302, 309.

<sup>29</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 557-561, 564, 571-572.

<sup>30</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 183-185.

<sup>31</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 419, 427, 429-430.

<sup>32</sup> STEVENS, A.; LOWE, J. *Histologia humana*. São Paulo: Manole, 1995. p. 115.

<sup>33</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 300-302, 309.

<sup>34</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 183, 185.

<sup>35</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 419-420, 429-431, 437, 444.

<sup>23</sup> SIMIONESCU & SIMIONESCU. *Op. cit.*, pp. 315, 324-325, 329, 340, 342, 351.

Os vasos são nutridos pela difusão de metabólitos do sangue que passa na sua luz, mas as túnica média e adventícia dos vasos de grande calibre, especialmente das veias, onde corre sangue venoso, não são alcançadas, por isso a importância dos *vasa vasorum*.<sup>37</sup>

Devido à pressão sistólica, a túnica íntima das artérias próximas ao coração, com o tempo, lesa-se, espessando-se pela infiltração com material lipídico e pela deposição de fibras colágenas (*ateroma*). A lesão pode atingir a túnica média, com destruição do tecido elástico e/ou das células musculares e substituição por colágeno. O espessamento e enrijecimento da parede das artérias constituem a *arteriosclerose* ou, em consequência do ateroma, a *aterosclerose*.<sup>38,39,40</sup>

O ateroma prejudica o fluxo do sangue e contribui para a formação de *trombos*. Estes resultam da agregação plaquetária sobre a superfície lesada e podem obstruir o vaso, causando necrose (*infarto*) do tecido. Um fragmento do trombo pode entrar na circulação e obstruir pequenos vasos (*embolia*), como as arteríolas do cérebro.<sup>41,42</sup>

Conforme o calibre dos vasos ou se são do ramo arterial ou venoso, alguns constituintes das camadas podem estar ausentes ou variar na sua espessura e composição, o que é especificado no Quadro 6.1 (Figuras 6.7 a 6.13).

As *vênulas pós-capilares* (10 a 25 µm) respondem a agentes farmacológicos, como a histamina e a serotonina, e permitem a passagem de substâncias e de leucócitos.<sup>43,44</sup> A migração dos leucócitos pelo vaso envolve as proteínas transmembranas selectinas e integrinas.<sup>45</sup>

A túnica média muscular das artérias de médio calibre (Figuras 6.9 e 6.10) controla o afluxo de sangue aos vários órgãos, enquanto as numerosas lâminas elásticas nas artérias de grande calibre (Figura 6.11) suportam a elevada pressão do sangue proveniente do

coração. Essas artérias, em virtude do material elástico, cedem e retornam ao calibre normal.<sup>46,47</sup>

Em alguns animais, mas não nos seres humanos, há músculo estriado cardíaco na túnica média e/ou na túnica adventícia das veias cavas superior e inferior e das veias pulmonares, próximo da junção com o coração.<sup>48,49</sup>

Em comparação com as artérias de diâmetro externo semelhante, as veias apresentam a parede mais delgada, geralmente colapsada nos cortes histológicos, devido à pequena quantidade de material elástico e à camada muscular pouco desenvolvida (Figuras 6.9 a 6.10 e 6.12 a 6.13).<sup>50</sup>

Como as veias nos braços e nas pernas transportam o sangue contra a gravidade, elas possuem válvulas, pregas da túnica íntima de tecido conjuntivo, com fibras elásticas, revestidas por endotélio. Elas são apontadas na direção do coração e impedem o refluxo do sangue.<sup>51,52</sup>

As *varizes* são veias anormalmente dilatadas e tortuosas, por causa da incompetência das válvulas, da degeneração da parede do vaso ou da perda do tônus muscular. A contração do músculo estriado esquelético sobre as paredes das veias é importante para impulsionar o sangue.<sup>53,54</sup>

### 1.2.3 – Coração

O coração tem quatro câmaras: o átrio direito, que recebe sangue desoxigenado da circulação sistêmica; o ventrículo direito, que recebe sangue do átrio direito e o bombeia para os pulmões, onde é oxigenado; o átrio esquerdo, que recebe sangue dos pulmões e o envia para o ventrículo esquerdo, que, por sua vez, o bombeia para a circulação sistêmica.<sup>55,56,57</sup>

<sup>36</sup> SIMIONESCU & SIMIONESCU. *Op. cit.*, pp. 324-325, 331, 340-341, 349, 351.

<sup>37</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 183-184.

<sup>38</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 146, 148.

<sup>39</sup> STEVENS & LOWE. *Histologia humana*. *Op. cit.*, p. 116.

<sup>40</sup> STEVENS & LOWE. *Patologia*. *Op. cit.*, pp. 129-131.

<sup>41</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 148.

<sup>42</sup> STEVENS & LOWE. *Patologia*. *Op. cit.*, pp. 126-127, 132.

<sup>43</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 272.

<sup>44</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 150.

<sup>45</sup> ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Molecular Biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002. pp. 1085-1086, 1286-1287.

<sup>46</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 185.

<sup>47</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 178.

<sup>48</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 420, 437.

<sup>49</sup> SIMIONESCU & SIMIONESCU. *Op. cit.*, p. 351.

<sup>50</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 308-309.

<sup>51</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 187.

<sup>52</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 151-152.

<sup>53</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 273.

<sup>54</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 187.

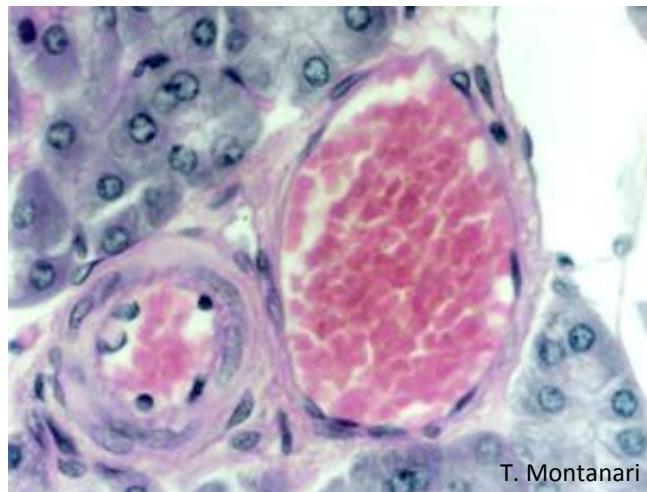
<sup>55</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 311.

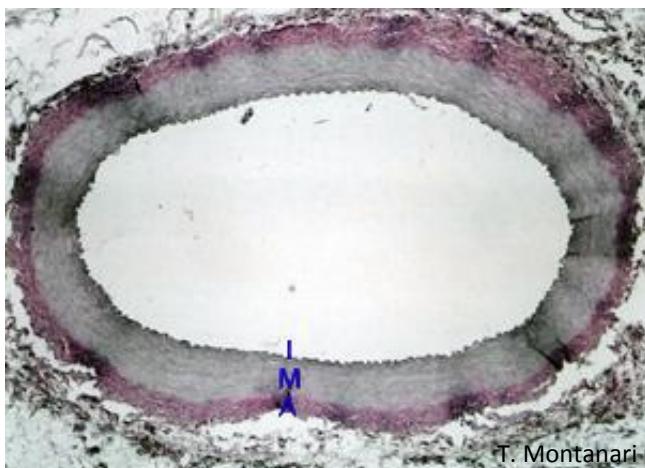
<sup>56</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 412, 442.

<sup>57</sup> STEVENS & LOWE. *Histologia humana*. *Op. cit.*, p. 104.

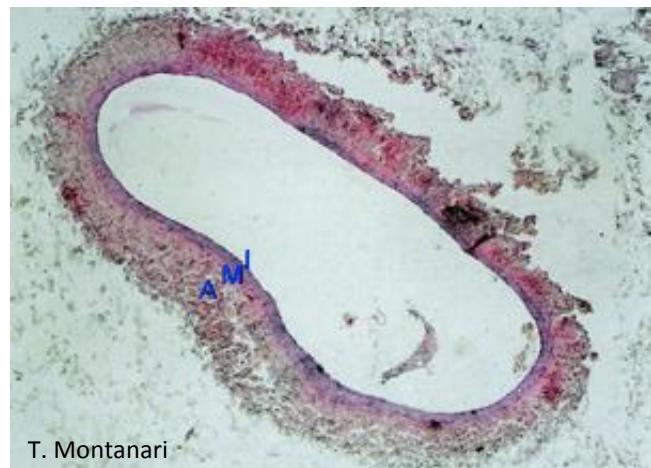
**Quadro 6.1** - Constituintes dos ramos arteriais e venosos.<sup>58,59,60,61,62</sup>

	Túnica Íntima			Túnica Média		Túnica Adventícia
	endotélio	camada subendotelial	lâmina elástica interna		lâmina elástica externa	
<b>Arteriola</b> (30 a 400µm)	presente	ausente	ausente ou presente	1 a 3 camadas de células musculares	ausente	insignificante
<b>Artéria de médio calibre (ou muscular)</b> (500µm a 1cm) ex.: artéria femoral	presente	presente	presente	3 a 40 camadas de células musculares, fibras reticulares e elásticas, proteoglicanas	presente	presente, com <i>vasa vasorum</i>
<b>Artéria de grande calibre (ou elástica)</b> (>1cm) ex.: aorta e seus grandes ramos	presente	presente, rica em fibras elásticas	presente	tecido elástico (40 a 70 lâminas elásticas), células musculares, fibras reticulares e colágenas, proteoglicanas e glicoproteínas	presente	presente, com <i>vasa vasorum</i>
<b>Vênula</b> (10 a 100µm)	presente	ausente	ausente	com pericitos ou com 1 ou 2 camadas de células musculares	ausente	presente
<b>Veia de médio calibre</b> (1 a 10mm) ex.: veia safena	presente	presente	ausente	células musculares, fibras colágenas e elásticas	ausente	espessa, com <i>vasa vasorum</i>
<b>Veia de grande calibre</b> (1 a 4cm) ex.: veias cava superior e inferior	presente	presente	presente	pouco desenvolvida, com células musculares, fibras colágenas e elásticas	ausente	espessa, com feixes musculares longitudinais, fibras colágenas, fibras elásticas e <i>vasa vasorum</i>

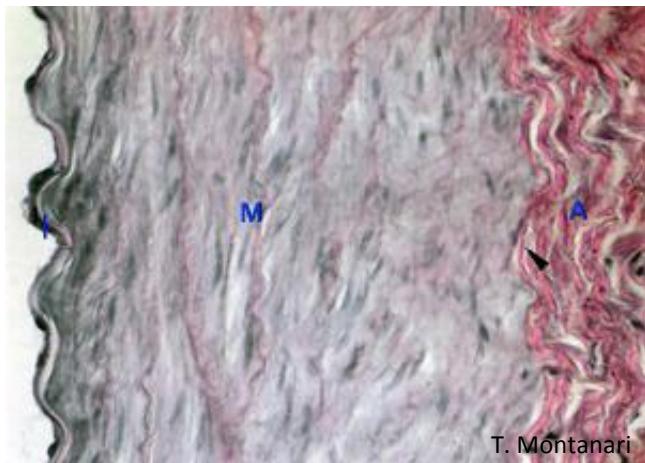
**Figura 6.7** - Arteriola e vênula. HE. 550x.**Figura 6.8** - Corte longitudinal de arteriola, cujas células endoteliais estão dispostas longitudinalmente e as células musculares da túnica média (►) estão cortadas transversalmente. HE. 550x.<sup>58</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 260, 262, 271-273.<sup>59</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 183-185, 187.<sup>60</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 143-144, 146-151.<sup>61</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 178.<sup>62</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 425-427, 429, 435-439.



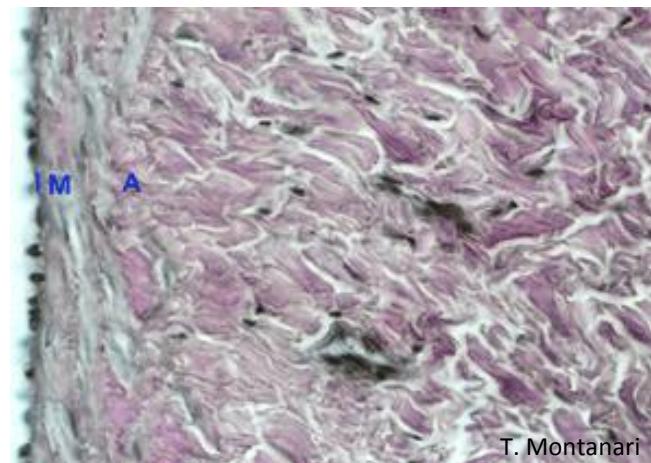
**Figura 6.9** - Artéria de médio calibre, constituída pelas túnicas íntima (I), média (M) e adventícia (A). HE. 34x.



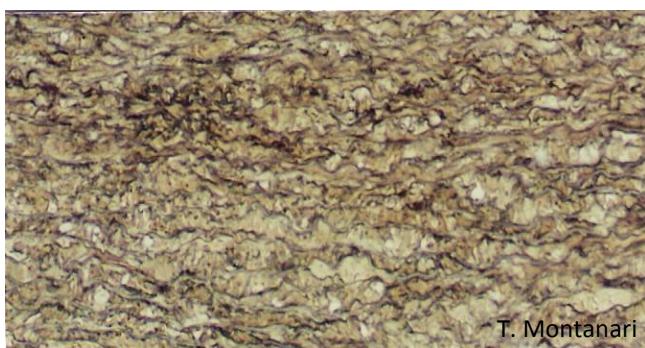
**Figura 6.12** - Veia de médio calibre, composta pelas túnicas íntima (I), média (M) e adventícia (A). HE. 34x.



**Figura 6.10** - Aumento maior das túnicas da artéria, onde é possível observar as células endoteliais e a lâmina elástica interna da tunica íntima (I), o músculo liso, as fibras elásticas e a lâmina elástica externa (►) na tunica média (M) e parte da tunica adventícia (A), ainda com material elástico. HE. 340x.



**Figura 6.13** - Aumento maior das túnicas da veia: endotélio na tunica íntima (I), músculo liso na tunica média (M) e feixes de colágeno na tunica adventícia (A). HE. 340x.



**Figura 6.11** - Tecido elástico da tunica média da aorta. Orceína. 137x.

Devido à origem embriológica a partir de dois vasos que se fusionam, o coração apresenta três túnicas semelhantes às dos vasos: o endocárdio, o miocárdio e o epicárdio.<sup>63,64</sup>

O *endocárdio* é constituído pelo endotélio, em contato com o sangue, pela camada subendotelial de tecido conjuntivo denso, com fibras elásticas e células musculares lisas e pela camada subendocárdica de tecido conjuntivo frouxo, que contém pequenos vasos sanguíneos, nervos e, nos ventrículos, ramos do sistema condutor.<sup>65,66</sup>

O *miocárdio*, de músculo estriado cardíaco, é responsável pelo bombeamento do sangue. Na junção da veia cava superior com o átrio direito, há o nodo

<sup>63</sup> LARSEN, W. J. *Human Embryology*. New York: Churchill Livingstone, 1993. p. 133.

<sup>64</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 175.

<sup>65</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 153.

<sup>66</sup> SIMIONESCU & SIMIONESCU. *Op. cit.*, pp. 313, 352-353.

sinoatrial, cujas células sofrem cerca de 70 despolarizações por minuto. As despolarizações propagam-se por feixes específicos de músculo atrial até o nodo atrioventricular, e daí para os ventrículos, através do feixe atrioventricular. Essas estruturas consistem em células musculares cardíacas especializadas, pobres em filamentos contráteis. O coração contraí-se, batendo cerca de 70 vezes por minuto, mas essa frequência pode ser alterada em situações emocionais ou no exercício pela influência do sistema nervoso autônomo. Tanto o parassimpático como o simpático formam plexos na base do coração. A inervação parassimpática (vagal) diminui a frequência cardíaca, enquanto a estimulação dos nervos simpáticos aumenta-a.<sup>67,68,69,70</sup>

Entre as células do miocárdio, há terminações nervosas livres relacionadas com a sensibilidade à dor, por isso, a percepção de dor quando há deficiência de oxigênio pela obstrução parcial das artérias coronárias (*angina*) ou no infarto.<sup>71</sup>

Nos átrios e no septo interventricular, há células musculares que secretam polipeptídeos, como o *peptídio natriurético atrial*, que atua sobre os rins e as adrenais, contribuindo para o controle hídrico e eletrolítico e, consequentemente, para regular a pressão sanguínea.<sup>72,73</sup>

Nos átrios, por causa do fluxo turbulento do sangue, o endocárdio é espesso, enquanto, nos ventrículos, o miocárdio é mais desenvolvido para a propulsão do sangue para fora do coração.<sup>74</sup>

O *epicárdio* (pericárdio visceral) consiste em uma serosa: tecido conjuntivo frouxo coberto por epitélio simples pavimentoso, o mesotélio. O tecido conjuntivo frouxo contém fibras elásticas, vasos sanguíneos e linfáticos e fibras nervosas. Nessa camada, pode se acumular tecido adiposo em torno das artérias coronárias e das veias que irrigam a parede cardíaca.<sup>75,76,77</sup>

<sup>67</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 274-275.

<sup>68</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 189.

<sup>69</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 157-158.

<sup>70</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 416-417.

<sup>71</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 190.

<sup>72</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 181, 275.

<sup>73</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 154.

<sup>74</sup> *Ibid.* pp. 154-155.

<sup>75</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 311.

<sup>76</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 555.

<sup>77</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 153-154, 162.

O pericárdio visceral e o pericárdio parietal, também de mesotélio, delimitam a cavidade pericárdica, preenchida por um fluido seroso, que evita o atrito das superfícies e permite o livre movimento do coração durante as contrações.<sup>78</sup>

O coração possui uma porção central de tecido conjuntivo denso não modelado, com algumas regiões de cartilagem fibrosa: é o esqueleto fibroso que, além da sustentação estrutural, permite a inserção do músculo cardíaco e age como um isolante elétrico ao impedir o fluxo livre de impulsos elétricos entre os átrios e ventrículos.<sup>79,80,81</sup>

Para o direcionamento do fluxo sanguíneo, o coração apresenta válvulas, formadas por uma porção central de tecido conjuntivo denso, extensão do esqueleto fibroso, recoberta por tecido elástico e revestida por endotélio. Assim, o sangue é impedido de retornar para os átrios durante a contração dos ventrículos e de retornar aos ventrículos após a sua saída.<sup>82</sup>

## 2 – SISTEMA VASCULAR LINFÁTICO

### 2.1 – Funções

Esse sistema recolhe o líquido tecidual gerado em nível dos capilares e das vênulas e o devolve ao sangue nas grandes veias perto do coração. Esse líquido, a *linfa*, é claro e incolor e corre em uma direção: dos órgãos para o coração. Permite a circulação dos linfócitos e de imunoglobulinas. Transporta os lipídios absorvidos no intestino delgado. A linfa que drena do intestino é de aspecto leitoso devido ao seu alto teor de lipídios e é chamada quilo.<sup>83,84</sup>

### 2.2 – Constituintes

O sistema vascular linfático inicia-se no tecido conjuntivo como túbulos de fundo cego, os *capilares linfáticos* (Figura 6.14). Eles medem 10 a 50µm de largura e são constituídos pelo endotélio, com espaços entre as células e com uma lâmina basal descontínua,

<sup>78</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 555.

<sup>79</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 275.

<sup>80</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 188.

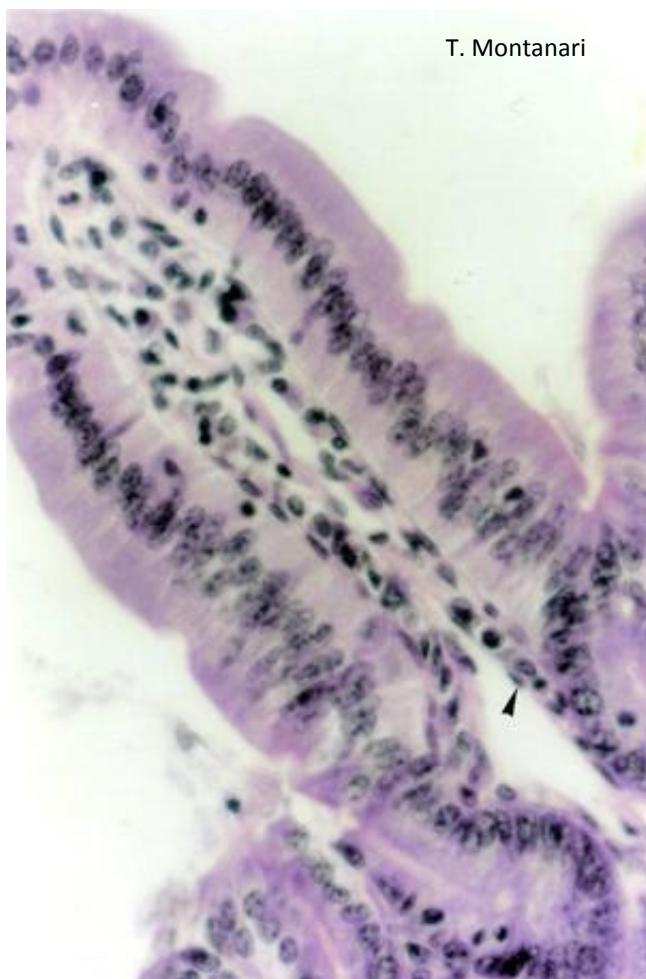
<sup>81</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 412-413.

<sup>82</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 155-157.

<sup>83</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 179, 190.

<sup>84</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 152.

o que permite a entrada de líquido e moléculas do fluido intersticial, inclusive proteínas e triglicerídeos, além de células, como os linfócitos.<sup>85,86,87</sup>



T. Montanari

**Figura 6.14** - Capilar linfático (►) no tecido conjuntivo do intestino delgado. HE. 550x.

Os capilares linfáticos anastomosam-se em vasos de maior calibre, os *vasos linfáticos*, semelhantes histologicamente às vênulas e às veias de médio calibre, inclusive com válvulas para evitar o refluxo da linfa. Há linfonodos interpostos no trajeto que filtram a linfa e adicionam os linfócitos.<sup>88,89,90</sup>

Os vasos linfáticos terminam em dois grandes troncos: o ducto torácico e o ducto linfático principal direito, que desembocam nas veias próximas ao coração. Assim, a linfa entra na corrente sanguínea.

Os *ductos linfáticos* são estruturalmente semelhantes às veias de grande calibre.<sup>91</sup>

As células cancerosas podem entrar nos capilares linfáticos e, ao serem transportadas pela linfa, podem ser retidas no linfonodo que está no trajeto, onde se multiplicam e produzem tumores secundários. Isso é comum no câncer de mama, sendo importante a palpação e a biopsia dos linfonodos axilares como parte do exame para o seu diagnóstico.<sup>92</sup>

### 3 – QUESTIONÁRIO

- 1) Descreva os tipos de capilares quanto à sua estrutura, importância funcional e ocorrência.
- 2) Compare os vasos arteriais e venosos de diferentes calibres segundo à sua constituição e espessura.
- 3) Relacione o papel das artérias de médio e de grande calibres no organismo com a composição da sua túnica média.
- 4) O que são e para que servem as valvas presentes nas veias e nos vasos linfáticos?
- 5) Quais são as funções do sistema vascular linfático?

<sup>85</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 179, 190.

<sup>86</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 152.

<sup>87</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 193.

<sup>88</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 276.

<sup>89</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 179, 190.

<sup>90</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 152.

<sup>91</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 190-191.

<sup>92</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 153.

### 1 – FUNÇÕES

As células do sistema linfático protegem o organismo contra macromoléculas estranhas, vírus, bactérias e outros patógenos e eliminam células alteradas e células do sangue envelhecidas ou danificadas.<sup>1</sup>

### 2 – CONSTITUINTES

O sistema linfático é constituído pelo tecido linfoide (ou reticular), um tipo especial de tecido conjuntivo rico em células reticulares e em células de defesa, como os linfócitos, os plasmócitos e os macrófagos. As células reticulares formam um arcabouço de sustentação para as células de defesa, através da união dos seus prolongamentos e da produção das fibras reticulares, a matriz extracelular do tecido.<sup>2,3</sup>

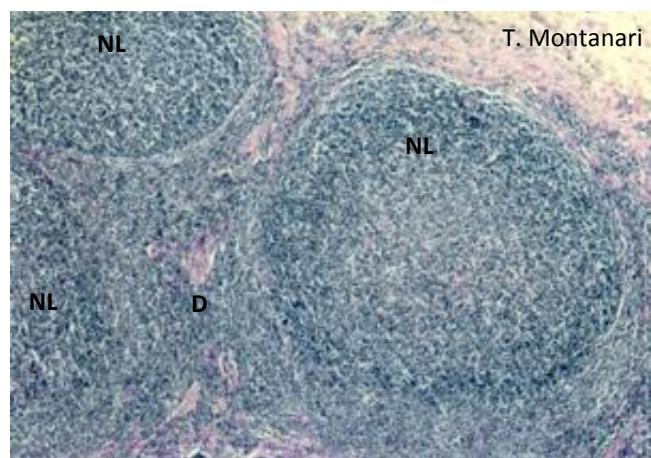
O tecido linfoide está presente em locais sujeitos à invasão de substâncias patogênicas e de micro-organismos, como, por exemplo, no tecido conjuntivo do tubo digestório, das vias respiratórias e do trato urogenital (tecido linfoide associado a mucosas). É o principal constituinte dos órgãos linfoides, os quais estão envolvidos na produção dos linfócitos e na resposta imunológica.<sup>4,5,6</sup>

O tecido linfoide pode ser *difuso* ou *nodular*. Este último corresponde aos *nódulos linfáticos* (ou folículos linfáticos), estruturas esféricas, com cerca de 1mm de diâmetro, constituídas por células reticulares, linfócitos, plasmócitos e macrófagos, incluindo as

células foliculares dendríticas e as células dendríticas apresentadoras de抗ígenos (Figura 7.1).<sup>7,8,9,10</sup>

As células foliculares dendríticas retêm, na superfície das projeções,抗ígenos, os quais são reconhecidos pelos linfócitos B. As células dendríticas apresentadoras de抗ígenos, por sua vez, fagocitam os抗ígenos e expõem os fragmentos na superfície, apresentando-os aos linfócitos T.<sup>11,12</sup>

Como os linfócitos B apresentam pouco citoplasma e núcleo escuro, devido à cromatina condensada, os nódulos linfáticos coram-se acentuadamente com a hematoxilina. O seu interior pode ser menos corado por causa dos linfócitos ativados, em proliferação, que exibem mais citoplasma e núcleo claro. Essa região é o centro germinativo (Figura 7.1).<sup>13</sup>



**Figura 7.1** - Tecido linfoide nodular (nódulos linfáticos – NL) e tecido linfoide difuso (D) no conjuntivo do íleo. HE. Objetiva de 4x (55x).

<sup>1</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. pp. 279, 282-284, 289, 301, 305-307.

<sup>2</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. pp. 56-57, 132.

<sup>3</sup> OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. pp. 60, 196, 198-201, 204-205.

<sup>4</sup> GENESER, F. *Histologia: com bases moleculares*. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana/ Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. pp. 318, 348.

<sup>5</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p. 323.

<sup>6</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 450-451, 468-471.

<sup>7</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 318-319, 337-340, 343-345, 348.

<sup>8</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 323.

<sup>9</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 123, 128-129, 132-136.

<sup>10</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 450-451, 468-471.

<sup>11</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica: texto e atlas*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. pp. 258, 267-268.

<sup>12</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 123, 128-129, 134-135.

<sup>13</sup> Ibid. pp. 133-135.

São aglomerados de tecido linfoide nodular sob o epitélio da cavidade oral e da faringe, parcialmente encapsulados, que protegem o organismo contra a entrada de抗igenos junto com o ar ou com os alimentos. Como resposta de defesa, há a proliferação dos linfócitos B e a sua diferenciação em plasmócitos, os quais produzem imunoglobulinas.<sup>14,15</sup>

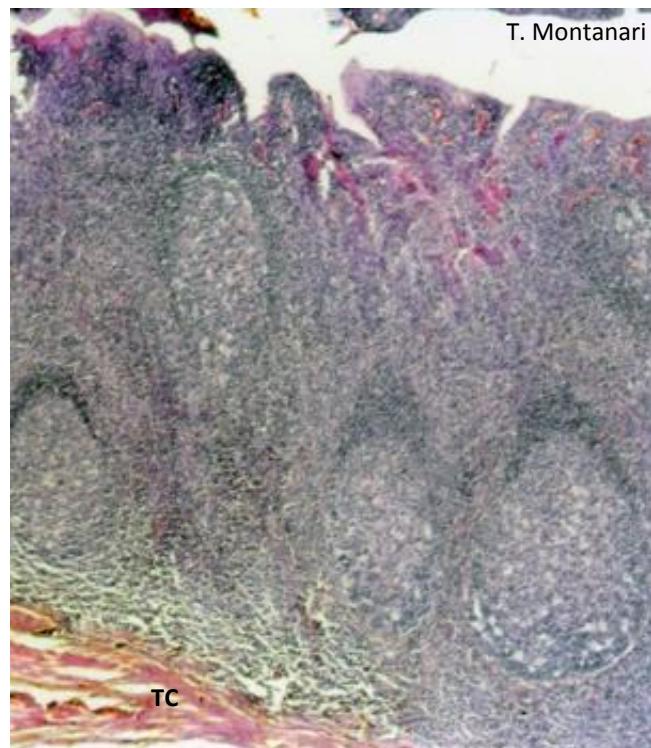
As *tonsilas linguais*, situadas no terço posterior da língua, são numerosas e com pequeno diâmetro. São recobertas por epitélio estratificado pavimentoso, que forma uma cripta em cada tonsila. Ductos de glândulas salivares mucosas drenam para a base das criptas.<sup>16,17</sup>

Há um par de *tonsilas palatinas* entre a cavidade oral e a faringe. Elas possuem uma forma de amêndoas, com 1,0 a 2,5cm de diâmetro. O epitélio estratificado pavimentoso invagina-se, resultando em 10 a 20 criptas. A infiltração linfocitária pode dificultar o reconhecimento do epitélio. Subjacente ao tecido linfoide nodular, há a cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado (Figuras 7.2 e 7.3). Externamente, próximo à base dessas tonsilas, há glândulas mucosas.<sup>18,19</sup>

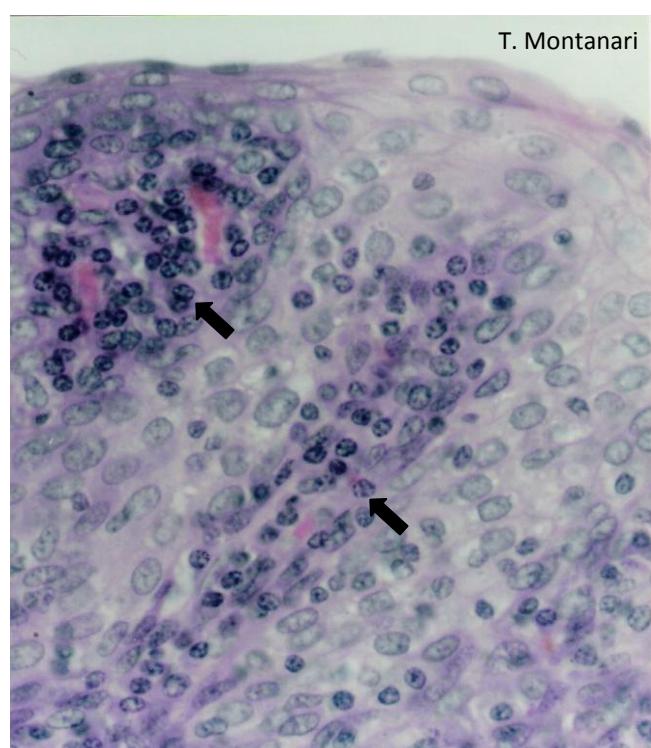
Podem se acumular células epiteliais descamadas, linfócitos e bactérias nas criptas. Nas *amigdalites*, esses acúmulos aparecem como pontos purulentos.<sup>20</sup>

A *tonsila faríngea* é única e localiza-se no teto da porção nasal da faringe. Apresenta epitélio pseudoestratificado colunar ciliado, embora áreas de epitélio estratificado pavimentoso possam ocorrer. Não tem criptas, mas pregas rasas, as dobras, onde desembocam os ductos de glândulas seromucosas. A cápsula é mais fina que a das tonsilas palatinas.<sup>21</sup>

A tonsila faríngea inflamada e hipertrofiada é chamada *adenoides*.<sup>22,23</sup>



**Figura 7.2** - Tonsila palatina, onde podem ser observadas as criptas de epitélio estratificado pavimentoso, o tecido linfoide subjacente com nódulos linfáticos e a cápsula de tecido conjuntivo (TC). HE. Objetiva de 4x (55x).



**Figura 7.3** - Epitélio estratificado pavimentoso da tonsila palatina infiltrado por linfócitos (←). HE. Objetiva de 40x (550x).

<sup>14</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 276-277.

<sup>15</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 203.

<sup>16</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 308.

<sup>17</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 277-278.

<sup>18</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 307-308.

<sup>19</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 203-204.

<sup>20</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 277.

<sup>21</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 308.

<sup>22</sup> *Ibid.*

<sup>23</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 203.

## 2.2 – Linfonodos

São numerosos, cerca de 500 a 600 espalhados pelo corpo, interpostos no trajeto dos vasos linfáticos. Geralmente são encontrados em grupo ou em cadeia. Ocorrem, por exemplo, no pescoço, nas axilas e nas virilhas. São órgãos pequenos (1 a 20mm), ovoides, com uma reentrância, o hilo.<sup>24,25,26</sup>

No lado convexo do órgão, entram os vasos linfáticos aferentes, e, no lado côncavo, no hilo, penetram a(s) artéria(s) e os nervos e saem as veias e o vaso linfático eferente. A linfa percorre um caminho unidirecional, por causa das válvulas dos vasos linfáticos.<sup>27,28</sup>

O linfonodo é envolvido por uma cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado, contínua ao tecido circundante, inclusive com tecido adiposo unilocular. A cápsula é mais espessa no hilo. Ela emite trabéculas para o interior do órgão, levando vasos sanguíneos. O arcabouço de sustentação do linfonodo é constituído pelas trabéculas ricas em fibras colágenas e pela trama de fibras reticulares do tecido linfoide (Figuras 7.4 e 7.5).<sup>29,30,31</sup>

O parênquima do linfonodo é dividido em: córtex, que é periférico, e medula, em posição central e junto ao hilo. O córtex pode ser subdividido em: córtex superficial, mais externo, e em córtex profundo (ou paracôrte), subjacente ao anterior (Figura 7.4).<sup>32,33</sup>

Em cortes corados com hematoxilina e eosina, o córtex, devido à maior concentração de linfócitos, é mais basófilo, e a medula é mais clara e eosinófila (Figura 7.4).<sup>34</sup>

A zona cortical contém tecido linfoide nodular, ou seja, nódulos linfáticos e, entre eles, tecido linfoide difuso. Nos nódulos linfáticos, há principalmente linfócitos B, mas há também uma pequena população de linfócitos T, macrófagos e células foliculares dendríticas. Subjacente à cápsula e ao redor das trabéculas, há o seio subcapsular e os seios corticais (ou peritrabeculares), respectivamente (Figura 7.4).

<sup>24</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 297.

<sup>25</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 266.

<sup>26</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 199.

<sup>27</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 267, 270.

<sup>28</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 132-133.

<sup>29</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 298.

<sup>30</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 132-133.

<sup>31</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 199-201.

<sup>32</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 267.

<sup>33</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 471-473.

<sup>34</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 337.

Os seios linfáticos são espaços por onde circula a linfa, delimitados por endotélio geralmente descontínuo e sem lámina basal, o que facilita o trânsito de macrófagos e linfócitos.<sup>35,36,37,38</sup>

A zona paracortical é subjacente à zona cortical e é constituída por tecido linfoide difuso, rico em linfócitos T (Figura 7.4), mas contém ainda linfócitos B, macrófagos e células apresentadoras de抗ígenos. Possui as vénulas de endotélio alto (vénulas pós-capilares com epitélio simples cúbico), onde ocorre a recirculação dos linfócitos.<sup>39,40</sup>

Os linfócitos “rolam” sobre o endotélio das vénulas de endotélio alto, graças à interação entre as L-selectinas da sua superfície e as adressinas das células endoteliais. Eles aderem firmemente ao endotélio pela união entre as integrinas da sua membrana e as moléculas de adesão celular do tipo ICAM das células endoteliais. Realizam então diapedese, passando do sangue para o tecido linfoide.<sup>41,42,43</sup>

Na zona medular, há os cordões medulares, de tecido linfoide difuso, com linfócitos B, plasmócitos e uma grande quantidade de macrófagos. A linfa corre pelos seios medulares (Figura 7.4).<sup>44,45</sup>

Os vasos linfáticos aferentes drenam para o seio subcapilar, e deste a linfa corre pelos seios peritrabeculares e pelos nódulos linfáticos para os seios medulares, que desembocam no vaso linfático eferente no hilo. A circulação da linfa é lenta, favorecendo a fagocitose de macromoléculas, células estranhas e micro-organismos pelos macrófagos. Os抗ígenos podem ser retidos na superfície das células dendríticas foliculares dos nódulos linfáticos e reconhecidos pelos linfócitos B ou, após a fagocitose, serem expostos na superfície das células dendríticas apresentadoras de抗ígenos do paracôrte e apresentados aos linfócitos T. A interação entre os linfócitos B e os linfócitos T é importante para a proliferação dos linfócitos B e a diferenciação em

<sup>35</sup> *Ibid.* pp. 337-340.

<sup>36</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 326-330.

<sup>37</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 133-136.

<sup>38</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 199-201.

<sup>39</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 339.

<sup>40</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 133-136.

<sup>41</sup> ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Molecular Biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002. pp. 1085-1086.

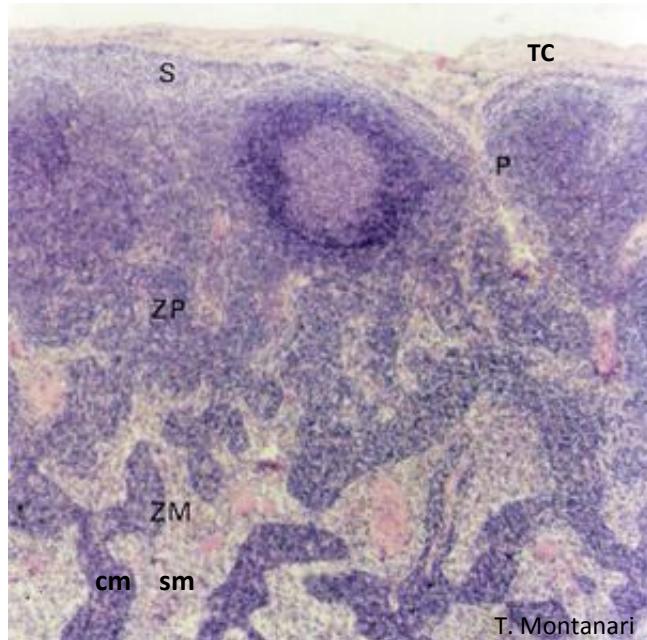
<sup>42</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 300.

<sup>43</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 326.

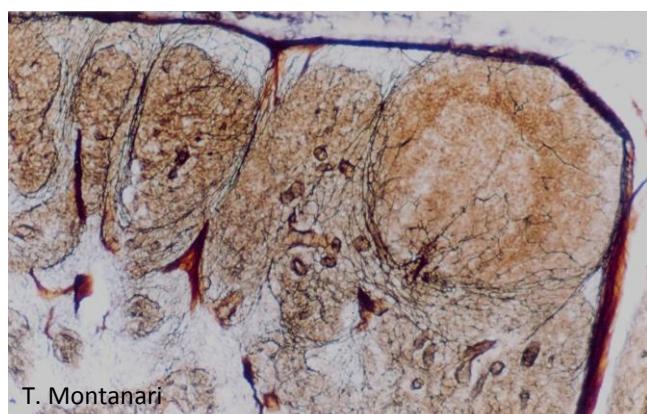
<sup>44</sup> *Ibid.* p. 340.

<sup>45</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 133, 135-136.

plasmócitos. Estes migram para os cordões medulares e secretam anticorpos para a linfa eferente.<sup>46,47</sup>



**Figura 7.4** - Corte de linfonodo recoberto pela cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado (TC), que emite trabéculas para o interior. Na zona cortical superficial, há o seio subcapsular (S), os seios peritrabeculares (P) e os nódulos linfáticos. Subjacente há a zona paracortical (ZP), sem nódulos linfáticos, e a zona medular (ZM), onde são vistos os cordões medulares (cm) e os seios medulares (sm). HE. Objetiva de 4x (55x).



**Figura 7.5** - Corte de linfonodo, onde as fibras reticulares estão enegrecidas pela impregnação com prata. DRH. Objetiva de 10x.

Quando ocorre a resposta imunitária a um antígeno, a proliferação de linfócitos B e macrófagos provoca o aumento do tamanho do linfonodo (*linfadenopatia*), de

modo que ele é palpável ao toque.<sup>48,49</sup> Popularmente o linfonodo hipertrofiado é chamado de **íngua**.

### 2.3 – Baço

O baço situa-se no peritônio, no quadrante superior esquerdo do abdômen, atrás do estômago, imediatamente abaixo do diafragma. Tem a forma e o tamanho de um punho fechado (4x8x12cm) e pesa 180 a 250g no adulto, sendo o maior órgão linfoide do organismo.<sup>50,51,52,53</sup>

O baço humano e do cão possui uma conformação ovoide, mas o baço dos coelhos, ratos e camundongos apresenta uma forma de tira.<sup>54</sup>

O baço possui uma superfície convexa e outra côncava, o hilo. É revestido pelo mesotélio da serosa, contínuo ao peritônio. Subjacente há uma cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado, que é mais espessa no hilo. Ela emite trabéculas, principalmente no hilo, por onde entram a artéria esplênica e os nervos e saem a veia esplênica e os vasos linfáticos.<sup>55,56,57</sup>

Na espécie humana e em coelhos, a cápsula do baço apresenta algumas células musculares lisas, mas, no baço de cavalo, boi, cão e gato, a cápsula é rica em músculo liso, e sua contração provoca a expulsão do sangue acumulado no órgão.<sup>58,59</sup>

O tecido linfoide apresenta uma trama de células reticulares e fibras reticulares, que sustenta as células de defesa: linfócitos, plasmócitos, macrófagos, células dendríticas apresentadoras de抗ígenos e células dendríticas foliculares.<sup>60,61,62</sup>

<sup>48</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 298.

<sup>49</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 199.

<sup>50</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 300.

<sup>51</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 343.

<sup>52</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 335.

<sup>53</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 209.

<sup>54</sup> WEISS, L. O baço. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 480.

<sup>55</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 300-301.

<sup>56</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 270-271.

<sup>57</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 209-210.

<sup>58</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 271.

<sup>59</sup> WEISS. O baço. *Op. cit.*, pp. 480, 482.

<sup>60</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 343-347.

<sup>61</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 209-212.

<sup>62</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 481, 484.

<sup>46</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 267-270.

<sup>47</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 131-133, 136.

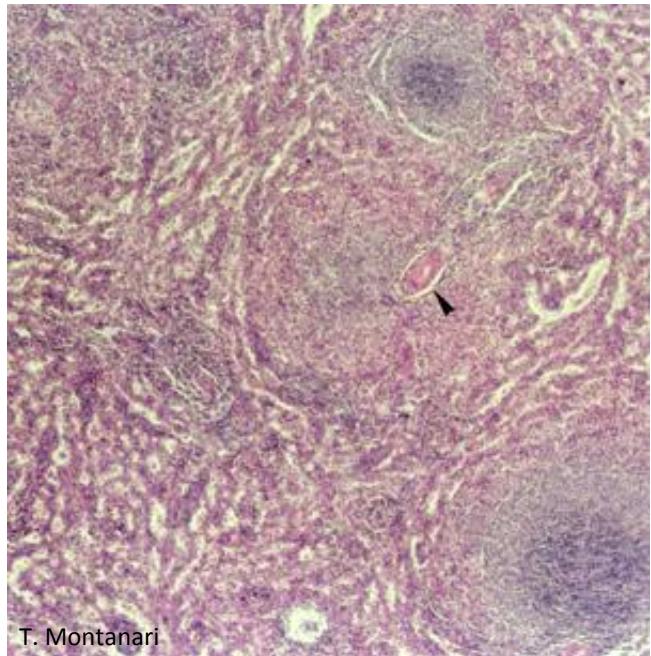
O parênquima do baço (polpa esplênica) divide-se em: polpa branca, que corresponde aos nódulos linfáticos, e em polpa vermelha, com os cordões esplênicos (ou de Billroth), estruturas alongadas de tecido linfoide, e os seios esplênicos, que são capilares sinusoides (Figura 7.6).<sup>63</sup>

Em cortes frescos ou fixados, observados a olho nu, as regiões com nódulos linfáticos são pontos esbranquiçados, enquanto o tecido circundante, ricamente vascularizado, é vermelho-escuro, por isso as denominações polpa branca e polpa vermelha.<sup>64</sup>

Pela cápsula do hilo entra a artéria esplênica, que se divide e cujos ramos correm pelas trabéculas. As artérias trabeculares originam as artérias centrais, as quais são envolvidas por uma bainha de linfócitos que pode se espessar em um nódulo linfático (Figura 7.6). A bainha é rica em linfócitos T, e o nódulo, em linfócitos B. Essas arteríolas geralmente situam-se em posição excêntrica nos nódulos linfáticos, mas são denominadas arteríolas centrais por serem ramos das artérias centrais, que foram assim designadas pela localização central na bainha linfocitária. Na polpa vermelha, elas se ramificam nas arteríolas peniciladas, e estas terminam nos capilares embainhados (ou com elipsoides), que apresentam uma bainha de macrófagos.<sup>65,66</sup>

A presença de uma arteríola no nódulo linfático permite o diagnóstico histológico do baço.<sup>67,68</sup>

O sangue é lançado nos espaços intercelulares dos cordões esplênicos (circulação aberta), onde as células de defesa removem os抗ígenos presentes e produzem anticorpos a estas substâncias. Os macrófagos fagocitam também células sanguíneas alteradas ou velhas, especialmente as hemácias (hemocaterese) e as plaquetas.<sup>69,70,71,72,73</sup>



T. Montanari

**Figura 7.6** - Corte de baço, onde podem ser observadas a polpa branca, que consiste em nódulos linfáticos, e a polpa vermelha, onde o tecido linfoide forma os cordões esplênicos. Entre estes, há os capilares sinusoides. No nódulo linfático, a arteríola central é apontada. HE. Objetiva de 40x (55x).

As hemácias velhas perdem os resíduos de ácido siálico das macromoléculas de superfície, expondo resíduos de galactose, que induzem a sua fagocitose. A hemoglobina é degradada nas suas porções heme e globina, e a fração globina, em aminoácidos que vão para o sangue. Da porção heme, o ferro é levado à medula óssea pela transferrina e utilizado para formar novas hemácias, enquanto o restante é transformado em bilirrubina, que também vai para a corrente sanguínea. É captada pelas células do fígado e excretada como parte da bile.<sup>74</sup>

O sangue é coletado pelos capilares sinusoides, graças ao espaço entre as células endoteliais e a lámina basal descontínua. Os capilares sinusoides confluem nas veias da polpa vermelha, as quais penetram nas trabéculas. As veias trabeculares desembocam na veia esplênica que sai pelo hilo e é uma tributária da veia porta hepática.<sup>75,76,77</sup>

<sup>63</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 270, 272, 274.

<sup>64</sup> *Ibid.* pp. 271-272.

<sup>65</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 343-347.

<sup>66</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 272-274.

<sup>67</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 210-211.

<sup>68</sup> WEISS. O baço. *Op. cit.*, pp. 460, 468.

<sup>69</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 305-306.

<sup>70</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 335, 342.

<sup>71</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 275-276.

<sup>72</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 481-485.

<sup>73</sup> WEISS. O baço. *Op. cit.*, pp. 482-484.

<sup>74</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 305-306.

<sup>75</sup> *Ibid.* pp. 302-305.

<sup>76</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 273-274.

<sup>77</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 481-484.

Em alguns animais, como o rato e o cão, parte do sangue dos capilares embainhados passa diretamente para os seios esplênicos (circulação fechada).<sup>78</sup>

A extração do baço (*esplenectomia*) é necessária quando ele é rompido depois de traumatismo abdominal; em algumas doenças, como o linfoma, e como parte de uma cirurgia de grande vulto, como a remoção do estômago devido ao câncer. As consequências dessa retirada estão relacionadas com as funções desse órgão. Geralmente há um aumento das plaquetas e de eritrócitos deformados nos esfregaços sanguíneos, apesar dos eritrócitos velhos serem também fagocitados pelos macrófagos do fígado e da medula óssea. Septicemias bacterianas podem ocorrer, sendo importante a imunização contra o *Streptococcus pneumoniae*.<sup>79,80</sup>

## 2.4 – Timo

É um órgão bilobado, de formato piramidal e achatado, situado no mediastino do tórax, em posição dorsal à parte superior do esterno e ventral aos grandes vasos do coração e à traqueia. Seu peso varia ao longo da vida, sendo 12-15g no recém-nascido, 30-40g na puberdade e 16-6g na velhice.<sup>81,82</sup>

O timo atinge seu peso máximo na puberdade, involvendo a partir desse período, possivelmente por causa dos hormônios sexuais. Grande parte do tecido linfoide é substituída por tecido adiposo e fibroso, e de órgão grande e arredondado, torna-se pequeno e enrugado, dificilmente reconhecível no tecido adiposo do mediastino superior. Entretanto continua funcional na vida adulta.<sup>83,84</sup>

O timo é envolvido por uma cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado, da qual partem trabéculas para o interior, dividindo-o em lóbulos, os quais exibem forma poliédrica e 0,5 a 2mm de diâmetro. A cápsula e as trabéculas contêm vasos sanguíneos, vasos linfáticos (eferentes) e nervos.<sup>85,86,87</sup>

<sup>78</sup> Ibid. p. 484.

<sup>79</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 307.

<sup>80</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 138.

<sup>81</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 205-208.

<sup>82</sup> WEISS, L. O timo. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. pp. 422, 433.

<sup>83</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 322.

<sup>84</sup> WEISS. O timo. *Op. cit.*, pp. 422-423, 431, 433.

<sup>85</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 294-295.

<sup>86</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 332.

<sup>87</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 476-477.

Cada lóbulo tem uma parte periférica, a zona cortical, e uma parte central, mais clara, a zona medular. No córtex, há uma grande quantidade de linfócitos T em proliferação e maturação. Há ainda macrófagos, células dendríticas apresentadoras de抗ígenos e as células reticulares epiteliais. Na medula, há linfócitos T imunocompetentes, macrófagos, células dendríticas apresentadoras de抗ígenos e abundância de células reticulares epiteliais, inclusive com a organização dos corpúsculos tímicos (ou de Hassall) (Figuras 7.7 e 7.8).<sup>88,89,90</sup>

As células reticulares epiteliais possuem uma origem embriológica diferente daquela das células reticulares e não sintetizam fibras reticulares. Há seis tipos de células reticulares epiteliais: três delas no córtex e três na medula. São células achatadas ou estreladas, com muitos prolongamentos, citoplasma eosinófilo e núcleo ovoide, eucromático, com um ou dois nucléolos proeminentes (Figura 7.8). Elas possuem filamentos de citoqueratina e lâmina basal. Alguns tipos celulares ligam-se por junções de oclusão, evitando a passagem de macromoléculas, enquanto outras células se unem por desmossomos nos prolongamentos, fazendo um arcabouço de sustentação que acomoda os linfócitos T em desenvolvimento. Na medula, há uma população de células reticulares epiteliais que constituem os corpúsculos tímicos (ou de Hassall). Eles podem ser formados por uma única célula ou por várias células arranjadas concentricamente e unidas por desmossomos. As células apresentam vacúolos e grânulos basófilos de querato-hialina, e, no centro do corpúsculo, há células degeneradas e uma massa queratinizada, até mesmo calcificada, bastante eosinófila. Os corpúsculos tímicos podem medir 20 a 150µm de diâmetro (Figuras 7.7 e 7.8). As células reticulares epiteliais secretam substâncias que regulam a proliferação, a diferenciação e a maturação dos linfócitos T.<sup>91,92,93,94,95,96</sup>

O médico inglês A. H. Hassall descreveu os corpúsculos tímicos na década de 1840.<sup>97</sup>

<sup>88</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 332-334.

<sup>89</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 261-262.

<sup>90</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 205-208.

<sup>91</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 333-335, 337.

<sup>92</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 261, 263-265.

<sup>93</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 130-131.

<sup>94</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 205-208.

<sup>95</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 477-481.

<sup>96</sup> WEISS. O timo. *Op. cit.*, pp. 425, 428-429.

<sup>97</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 208.

A zona cortical cora-se intensamente com a hematoxilina pela maior concentração de linfócitos T, enquanto a medula é mais eosinófila, porque a população de linfócitos é menor e há um grande número de células epiteliais reticulares, inclusive como corpúsculos tímicos (Figuras 7.7 e 7.8).<sup>98,99</sup>

Sob a cápsula e ao redor das trabéculas e da túnica adventícia dos vasos, as células reticulares epiteliais do tipo I formam uma camada contínua através da ligação pelas zônulas de oclusão. Elas ainda envolvem os capilares contínuos do córtex, contribuindo para a barreira hematotímica. Isso isola o parênquima do órgão, protegendo os linfócitos T em desenvolvimento de macromoléculas estranhas.<sup>100,101</sup>

No córtex, as células reticulares epiteliais do tipo II têm uma forma estrelada, com longos prolongamentos, os quais se unem por desmossomos, formando um arcabouço que sustenta os linfócitos T imaturos. Elas promovem a proliferação e a diferenciação dos linfócitos T através da secreção de citocinas e da apresentação a抗ígenos. Ainda induzem a apoptose dos linfócitos que não se tornaram capazes de reconhecer os抗ígenos.<sup>102</sup><sup>103,104,105</sup>

As células reticulares epiteliais do tipo III e do tipo IV estão localizadas no limite corticomedular e, pela ligação por zônulas de oclusão, criam uma barreira funcional entre as duas regiões do lóbulo.<sup>106</sup>

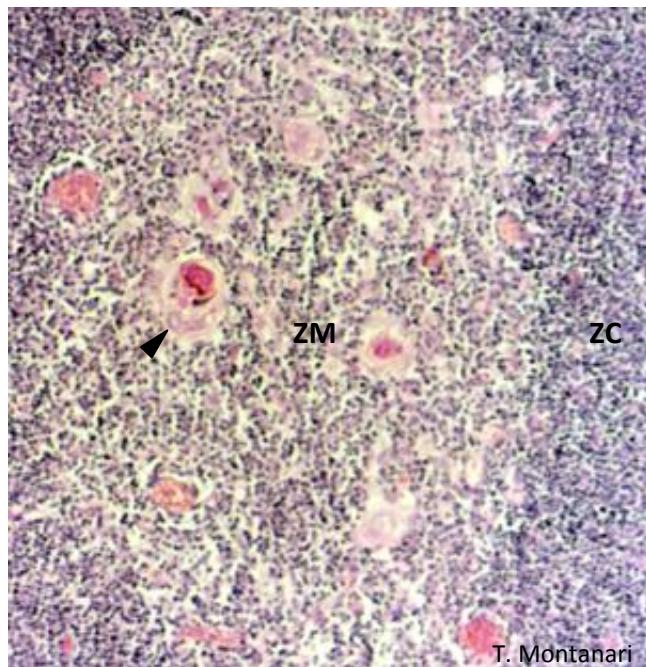
As células reticulares epiteliais do tipo V localizam-se na medula. Assim como as células reticulares epiteliais do tipo II, são unidas por desmossomos nos prolongamentos e formam um arcabouço para os linfócitos T (Figura 7.8). Contribuem para a maturação dos linfócitos T com a secreção de citocinas e a apresentação de抗ígenos. Induzem a apoptose dos linfócitos T que reconhecem抗ígenos do próprio organismo, e os restos celulares são fagocitados pelos macrófagos. Os linfócitos T que reconhecem抗ígenos estranhos ao organismo entram nos vasos sanguíneos e linfáticos e colonizam outros tecidos e órgãos linfoideos.<sup>107,108,109</sup>

Ainda na medula, há as células reticulares epiteliais do tipo VI, que constituem os corpúsculos tímicos (Figuras 7.7 e 7.8). Elas são arranjadas concentricamente e unidas por desmossomos. Apesar da presença de células degeneradas, queratinizadas e até mesmo

calcificadas, são funcionalmente ativos, produzindo citocinas, como a timopoetina e as interleucinas IL-4 e IL-7, que agem na diferenciação dos linfócitos T.<sup>110,111,112,113</sup>

Nem todos os linfócitos T que reconhecem抗ígenos próprios são eliminados, já que determinadas moléculas do organismo não são encontradas no timo. Eles não atuam porque se ligam a células dendríticas não ativadas por micro-organismos ou pela inibição de citocinas, como o TGF-β, produzidas por linfócitos T supressores. Algumas vezes, no entanto, podem escapar dessa supressão e causar doenças autoimunes.<sup>114</sup>

Os corpúsculos tímicos são bem desenvolvidos em seres humanos e porquinhos-da-Índia, mas são pequenos em ratos e camundongos.<sup>115</sup>



**Figura 7.7** - Zona cortical (ZC) e zona medular (ZM) de um lóbulo do timo. Notar a concentração de linfócitos T no córtex e a presença dos corpúsculos de Hassall (►) na medula. HE. Objetiva de 10x (137x).

<sup>98</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 295-296.

<sup>99</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 476-478.

<sup>100</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 295-297.

<sup>101</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 477, 479-480.

<sup>102</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 295-297.

<sup>103</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 333-334, 336-337.

<sup>104</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 130-131.

<sup>105</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 477-478, 480-481.

<sup>106</sup> Ibid. pp. 477-478, 480.

<sup>107</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 333, 336-337.

<sup>108</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 131.

<sup>109</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 478, 480-481.

<sup>110</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 130-131.

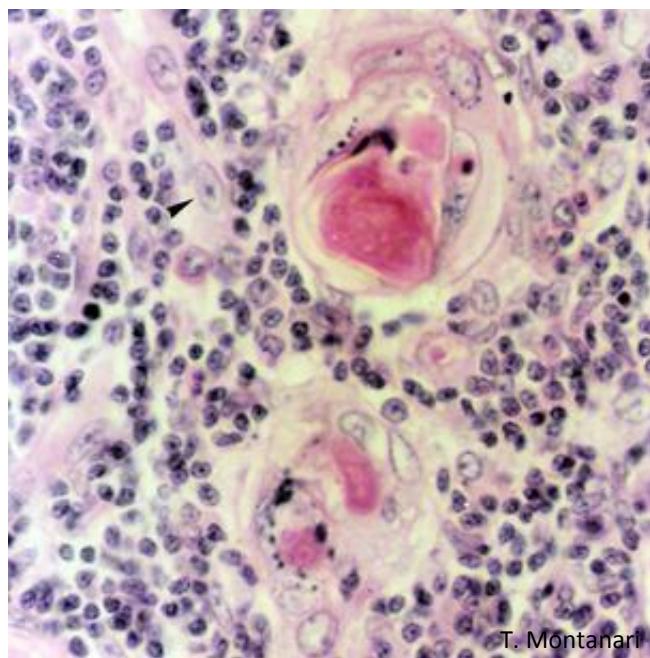
<sup>111</sup> OVALLE & NAIRNEY. *Op. cit.*, p. 208.

<sup>112</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 478-480.

<sup>113</sup> WEISS. O timo. *Op. cit.*, pp. 425, 429.

<sup>114</sup> ALBERTS et al. *Op. cit.*, p. 1409.

<sup>115</sup> WEISS. O timo. *Op. cit.*, pp. 429, 433.



**Figura 7.8** - Zona medular do timo, onde há, além dos linfócitos T, células reticulares epiteliais do tipo V (►) e corpúsculos de Hassall, formados pelas células reticulares epiteliais do tipo VI. HE. Objetiva de 40x (550x).

Para o diagnóstico histológico, a presença de corpúsculos de Hassall e a ausência de nódulos linfáticos são características diferenciais do timo em relação aos demais órgãos linfoides.<sup>116</sup>

A *timectomia* compromete a produção dos linfócitos T, reduzindo a capacidade do sistema imune responder a novos抗ígenos e, se realizada em recém-nascidos, levando à atrofia dos outros órgãos linfoides, o que acarreta infecções recorrentes.<sup>117,118,119,120</sup>

### 3 – QUESTIONÁRIO

- 1) Quais são os componentes do tecido linfoide?
- 2) Como o tecido linfoide pode ser classificado?
- 3) Compare os diferentes órgãos linfoides quanto à localização, função, constituição e morfologia, salientando as principais características que permitem o diagnóstico histológico.

<sup>116</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 205, 208.

<sup>117</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 335.

<sup>118</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 321-322.

<sup>119</sup> STEVENS, A.; LOWE, J. *Histologia humana*. São Paulo: Manole, 1995. p. 86.

<sup>120</sup> WEISS. O timo. *Op. cit.*, pp. 434-437.

### 1 – FUNÇÕES

O sistema digestório degrada o alimento em moléculas pequenas, absorvíveis pelas células, que são usadas no desenvolvimento e na manutenção do organismo e nas suas necessidades energéticas.<sup>1</sup>

### 2 – CONSTITUINTES

O sistema digestório é constituído pela cavidade oral, pela faringe, pelo tubo digestório (esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e canal anal) e seus anexos (pâncreas, fígado e vesícula biliar) (Figura 8.1).<sup>2</sup>

#### 2.1 – Cavidade oral

O início da degradação do alimento ocorre na cavidade oral (Figura 8.1), onde os dentes o tritam, transformando-o em pedaços menores; a saliva o umedece, lubrifica e inicia a digestão, e a língua mistura os fragmentos com a saliva, formando o bolo alimentar, e promove a sua deglutição.<sup>3,4</sup>

Por causa do atrito do alimento, a cavidade oral é revestida por epitélio estratificado pavimentoso. A gengiva, as regiões das bochechas mordidas devido à dentição mal-ajustada e o palato duro, submetido ao atrito da língua na deglutição, são queratinizados. No tecido conjuntivo subjacente ao epitélio, há glândulas salivares que secretam um fluido seroso e mucoso. O palato duro possui uma placa óssea e é, portanto, uma estrutura rígida capaz de suportar a pressão da língua. A modificação do tamanho e da forma da cavidade oral e a movimentação do alimento ocorrem graças ao músculo estriado esquelético.<sup>5,6</sup>

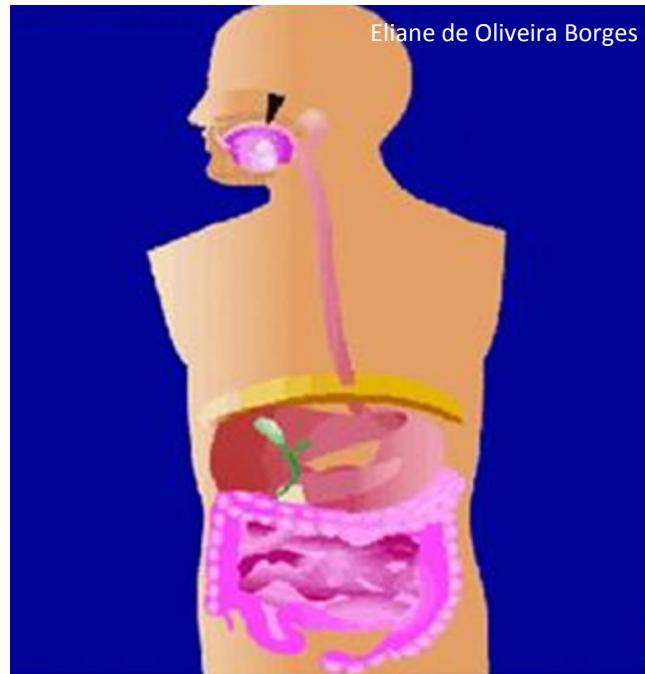
<sup>1</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*: texto e atlas. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 280.

<sup>2</sup> OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 264.

<sup>3</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. pp. 373, 419, 421.

<sup>4</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 280, 312.

<sup>5</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. pp. 607-608, 623.



**Figura 8.1** - Ilustração do sistema digestório, onde a cavidade oral é apontada. Fonte: Montanari, T.; Borges, E. O. *Museu virtual do corpo humano*. Porto Alegre: UFRGS, 2010. Disponível em <http://www.ufrgs.br/museuvirtual>

##### 2.1.1 – Dentes

São estruturas duras e mineralizadas, inseridas na maxila e na mandíbula. Os dentes incisivos e caninos são pontiagudos e cortam o alimento em pedaços de tamanho médio, enquanto os pré-molares e molares possuem superfícies mais largas e achatadas, triturando os pedaços de tamanho médio em fragmentos menores.<sup>7</sup>

##### 2.1.2 – Glândulas salivares

A saliva é uma solução aquosa, com enzimas, glicoproteínas, eletrólitos e imunoglobulinas. Seu pH

<sup>6</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby, 2015. pp. 186-188, 197.

<sup>7</sup> *Ibid.* pp. 190-191.

é de 6,4 a 7,4. No ser humano, a sua secreção é de cerca de 1L por dia.<sup>8,9</sup>

Há pequenas glândulas salivares espalhadas no tecido conjuntivo da cavidade oral, inclusive na língua, mas elas secretam somente 5% da produção diária. A maior parte da saliva é gerada por três grandes pares de glândulas salivares: as parótidas, as submandibulares e as sublinguais.<sup>10</sup>

As *glândulas parótidas* (20-30g) possuem uma forma achatada e estão situadas abaixo e na frente da orelha, e o ducto de cada glândula desemboca em frente ao segundo molar superior. Elas são responsáveis por 30% da saliva. As *glândulas submandibulares* (12-15g) são ovoides e estão sob o assoalho da boca, com os ductos abrindo-se ao lado do frênuo da língua. Produzem 60% da saliva. As *glândulas sublinguais* (2-3g) possuem forma de amêndoas e estão sob o assoalho da boca, anteriormente às submandibulares, e seus ductos (10-12) abrem-se nos ductos destas glândulas ou junto a eles. Secretam cerca de 5% da saliva.<sup>11,12,13,14</sup>

As glândulas salivares maiores estão envolvidas por uma cápsula de tecido conjuntivo denso que emite septos de tecido conjuntivo denso ou frouxo, dividindo o parênquima (epitélio glandular) em lobos e lóbulos. O estroma de tecido conjuntivo serve de arcabouço estrutural e conduz vasos sanguíneos, nervos e ductos.<sup>15,16</sup>

As glândulas apresentam uma porção secretora, que produz as substâncias que compõem a saliva, e uma porção condutora, que leva a secreção para a cavidade oral. A porção secretora pode conter células serosas e/ou mucosas.<sup>17</sup>

As *células serosas* possuem uma forma piramidal, com citoplasma basófilo, por causa da abundância de retículo endoplasmático rugoso para a síntese proteica. O núcleo é esférico e basal. Os grânulos de secreção podem ser visualizados no citoplasma. Essas células produzem uma solução aquosa com enzimas (amilase, lipase e lisozima), lactoferrina e IgA secretora (IgAS). A amilase e a lipase iniciam a digestão dos carboidratos e dos lipídios na cavidade

oral, continuando-a no estômago. A lisozima e a lactoferrina são bactericidas, e a IgAS inativa os抗ígenos. As células serosas arranjam-se em porções secretoras arredondadas (acinosas), cujo corte transversal é visualizado como *ácinos serosos* (Figuras 8.2 e 8.3).<sup>18,19,20,21</sup>

As *células mucosas* têm uma forma cúbica ou piramidal, citoplasma palidamente corado, devido às vesículas de glicoproteínas, e núcleo achatado, comprimido contra a periferia pelas vesículas. As glicoproteínas constituem o muco que lubrifica o bolo alimentar. As células mucosas formam porções secretoras tubulares, que podem se ramificar e geralmente são delimitadas na extremidade por células serosas, resultando em glândulas tubuloacinosas. Os cortes transversais dessas porções secretoras mostram células mucosas envoltas por uma meia-lua serosa: são os *ácinos mistos* (Figuras 8.3 e 8.4).<sup>22,23</sup>

As glândulas parótidas são constituídas somente por células serosas e assim são glândulas exócrinas acinosas compostas serosas (Figura 8.2). As glândulas submandibulares e sublinguais, com células mucosas e serosas, são exócrinas tubuloacinosas compostas ramificadas seromucosas. Nas submandibulares, há ácinos serosos e mistos, portanto, predomínio de células serosas, enquanto, nas sublinguais, as células serosas se limitam a fazer parte dos ácinos mistos, predominando as células mucosas (Figuras 8.3 e 8.4).<sup>24,25</sup>

Em torno da porção secretora, há células mioepiteliais, cuja contração ajuda na expulsão da secreção.<sup>26</sup>

A porção condutora consiste nos ductos intercalares, estriados e interlobulares (ou excretores).<sup>27,28</sup>

Os *ductos intercalares* são de epitélio simples pavimentoso ou cúbico (Figura 8.2). As células do ducto possuem atividade de anidrase carbônica, e elas adicionam íons  $\text{HCO}_3^-$  ao fluido seroso. Por outro lado, há a absorção de íons  $\text{Cl}^-$ . Ao redor desses ductos, há células mioepiteliais.<sup>29,30,31</sup>

<sup>8</sup> GENESER, F. *Histologia: com bases moleculares*. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana/ Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 374.

<sup>9</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 274.

<sup>10</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 421-422.

<sup>11</sup> *Ibid.* p. 422.

<sup>12</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 376-377.

<sup>13</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 197-198.

<sup>14</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 557, 561-562.

<sup>15</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 274-276.

<sup>16</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 557, 572.

<sup>17</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 312.

<sup>18</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 419, 422.

<sup>19</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 79, 82, 281, 312-315.

<sup>20</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 197.

<sup>21</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 154, 558-559, 564, 574-575.

<sup>22</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 79-80, 83, 312-315.

<sup>23</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 154, 558-559, 572-573, 576.

<sup>24</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 312-315.

<sup>25</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 154-155, 562-563, 572-577.

<sup>26</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 197.

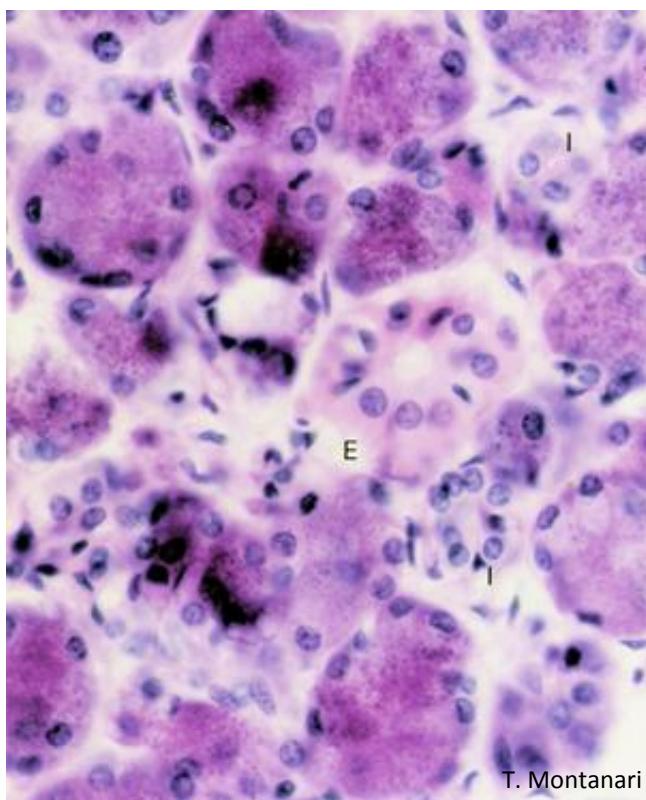
<sup>27</sup> PADYKULA, H. A. O trato digestivo. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. pp. 552-554.

<sup>28</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 560.

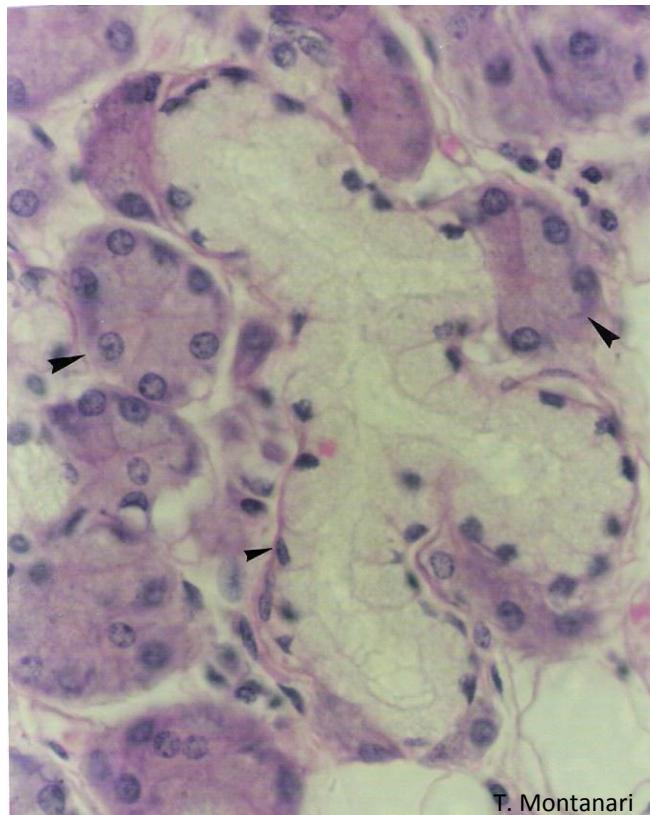
<sup>29</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 275-276.

<sup>30</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, pp. 552, 554.

Os ductos intercalares continuam como *ductos estriados*, de epitélio simples colunar. O citoplasma é eosinófilo, e o núcleo é esférico e central. Há microvilos curtos na superfície apical. A porção basal é preenchida com invaginações e mitocôndrias, o que confere um aspecto estriado a essa região (Figuras 8.2 e 8.4). As  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  ATPases das invaginações realizam o transporte ativo desses íons, utilizando a energia produzida pelas mitocôndrias. Íons de  $\text{Na}^+$  são removidos da saliva, e é adicionada, em troca, uma quantidade menor de  $\text{K}^+$ , tornando a saliva hipotônica. Através da anidrase carbônica presente no citoplasma, íons  $\text{HCO}_3^-$  são gerados, e eles são excretados para a saliva. Não há células mioepiteliais ao redor desses ductos.<sup>32,33,34</sup>



**Figura 8.2** - Corte da parótida (glândula exócrina acinosa composta serosa). Os ácinos serosos exibem citoplasma basófilo, salpicado de grânulos de zimogênio, e núcleos esféricos e basais. Os ductos intercalares (I) têm epitélio simples cúbico, com núcleos próximos uns dos outros, e o ducto estriado (E), epitélio simples colunar, com citoplasma bastante eosinófilo. HE. Objetiva de 40x (550x).



**Figura 8.3** - A submandibular é classificada como glândula exócrina tubuloacinosa composta ramificada seromucosa. As células mucosas (►) possuem forma piramidal ou cúbica, citoplasma palidamente corado e núcleo achatado, enquanto as células serosas (►) têm forma piramidal, citoplasma basófilo e núcleo esférico. As células mucosas arranjam-se em túbulos, que se ramificam, e as células serosas formam porções arredondadas, ou seja, acinosas, resultando no ácido seroso ou na meia-lua serosa. HE. Objetiva de 40x (550x).

A elevada concentração de íons de bicarbonato na saliva promove o tamponamento do conteúdo da cavidade oral.<sup>35</sup>

Os ductos intercalares e estriados estão situados no interior dos lóbulos e são, portanto, intralobulares. Os ductos estriados confluem nos *ductos interlobulares* (ou *excretores*), que estão entre os lóbulos, nos septos de tecido conjuntivo. Esses ductos são constituídos por epitélio estratificado cúbico, colunar ou, próximo à cavidade oral, pavimentoso (Figura 8.5).<sup>36</sup>

<sup>31</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 560.

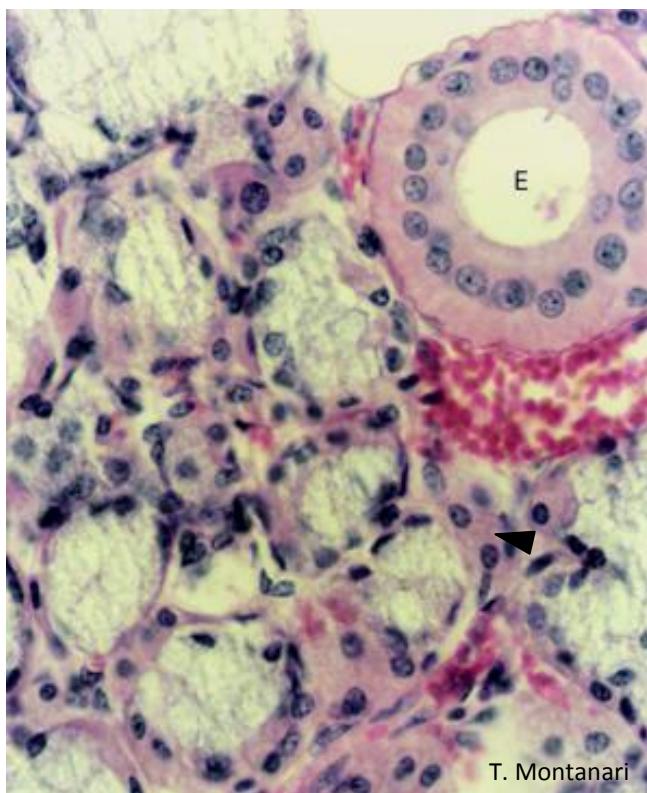
<sup>32</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 275-277.

<sup>33</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, pp. 552-553.

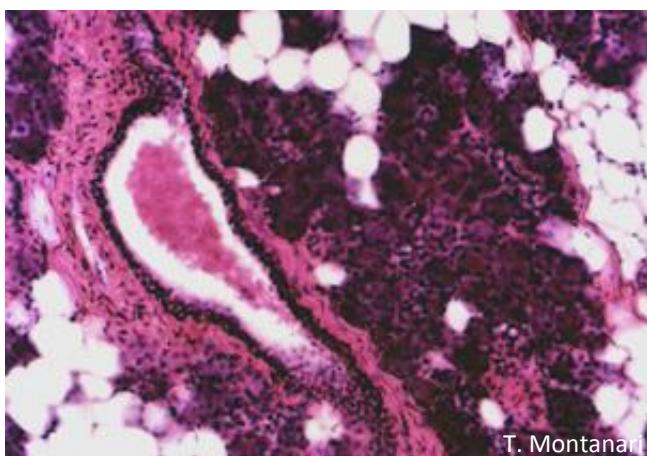
<sup>34</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 560-561, 572-575.

<sup>35</sup> *Ibid.* pp. 563, 576.

<sup>36</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 312-313.



**Figura 8.4** - Corte da sublingual, que é uma glândula exócrina tubuloacinosa composta ramificada seromucosa. Observam-se os ácinos mistos, formados pelas células mucosas e a meia-lua serosa (►), e o ducto estriado (E), de epitélio simples colunar, com citoplasma eosinófilo, estriações na região basal, por causa das invaginações e das mitocôndrias, e núcleos esféricos e centrais. HE. Objetiva de 40x (550x).

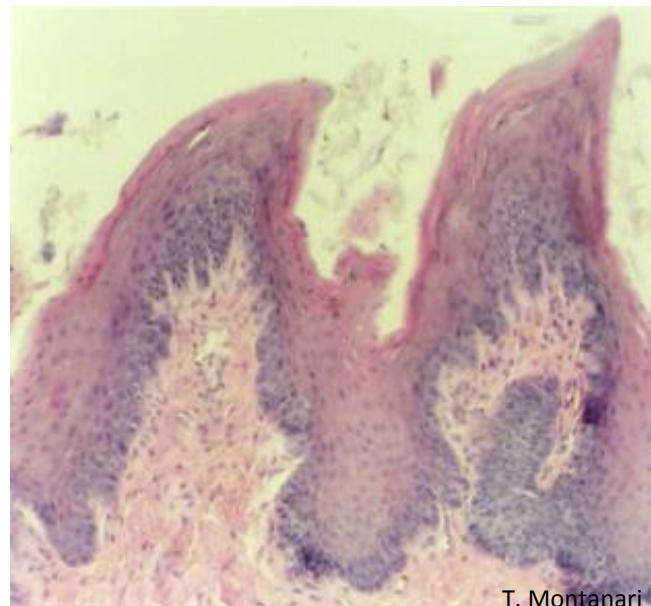


**Figura 8.5** - Corte de parótida, onde é visível o ducto interlobular de epitélio estratificado colunar no septo de tecido conjuntivo. Células adiposas estão entre os ácinos serosos. HE. Objetiva de 10x (137x).

### 2.1.3 – Língua

A língua participa dos processos de mastigação, gustação, deglutição e fala.<sup>37</sup> É revestida por epitélio estratificado pavimentoso, e a superfície dorsal, a qual está em contato com o palato duro na deglutição, na fala e no repouso, é queratinizada. A face superior da língua é irregular, devido a saliências do epitélio e do tecido conjuntivo frioso subjacente: as papilas linguais.<sup>38,39</sup>

As *papilas filiformes* (do latim *filiu*, fio)<sup>40</sup> são as mais numerosas e cobrem a superfície anterior da língua. São pontiagudas, com a extremidade voltada posteriormente. São queratinizadas e não contêm corpúsculos gustativos (Figura 8.6). Possuem um papel mecânico, ajudando a raspar o alimento de uma superfície e aumentando a fricção na mastigação.<sup>41,42,43,44</sup>



**Figura 8.6** - Papilas filiformes. HE. Objetiva de 10x (137x).

As *papilas fungiformes* estão situadas entre as papilas filiformes e são visíveis a olho nu como pontos vermelhos, devido à menor queratinização do epitélio e à rica vascularização do tecido conjuntivo subjacente. Possuem a parte apical mais dilatada que a base, lembrando um cogumelo (Figura 8.7). Há

<sup>37</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 268.

<sup>38</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 188.

<sup>39</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 539, 568.

<sup>40</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 608.

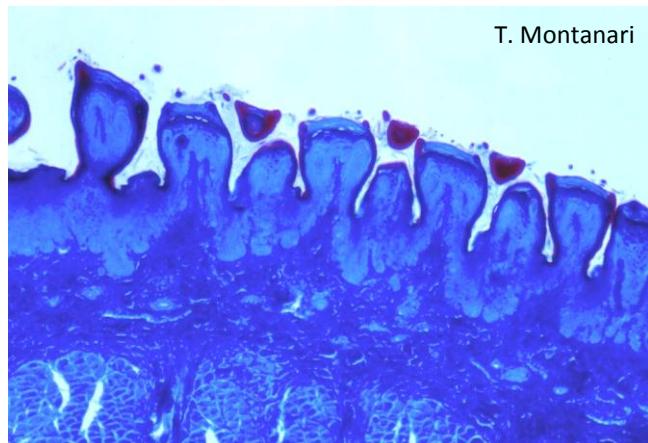
<sup>41</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 384.

<sup>42</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 188-189.

<sup>43</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 269.

<sup>44</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 539-540, 568-570.

corpúsculos gustativos na superfície dorsal. Eles detectam os sabores doce, salgado e azedo.<sup>45</sup>

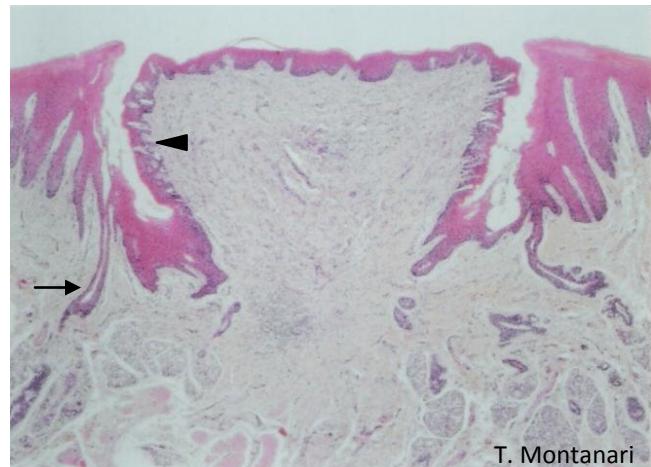


**Figura 8.7** - Papilas fungiformes. Tricrômico de Masson. Objetiva de 3,2x.

Em pequeno número na língua humana, há as *papilas foliadas*. Elas estão situadas nas bordas laterais, posteriormente, uma ao lado da outra. Ductos de glândulas serosas desembocam entre elas. O epitélio é não queratinizado, e há muitos corpúsculos gustativos nas paredes laterais, mas eles são funcionais somente até o segundo ou terceiro ano de vida.<sup>46,47</sup>

No coelho, as papilas foliadas são abundantes, sendo o principal órgão do paladar.<sup>48</sup>

No V lingual, há oito a 12 *papilas circunvaladas*. São papilas grandes, com 1 a 1,5mm de altura e 1 a 3mm de largura. São assim denominadas porque são circundadas por um sulco, resultante da invaginação do epitélio. Na superfície dorsal, a papila pode ser ligeiramente queratinizada e, nas paredes laterais, contém botões gustativos. No sulco, desembocam os ductos de glândulas salivares linguais serosas, cuja secreção remove os resíduos e permite que os corpúsculos gustativos respondam a novos estímulos (Figura 8.8). Eles percebem os sabores amargo e umami.<sup>49,50</sup>



**Figura 8.8** - Papila circunvalada, sendo apontados um botão gustativo (◀) e o ducto (→) da glândula salivar serosa, que desemboca no sulco ao redor da papila. HE. Objetiva de 4x (34x).

O sabor umami (do japonês, delicioso) está relacionado a certos aminoácidos, como, por exemplo, o L-glutamato e o aspartato. Ele é comum no aspargo, tomate, queijo e carne. O glutamato monossódico, utilizado para realçar o sabor, estimula os receptores umami.<sup>51</sup>

Os corpúsculos gustativos são estruturas ovoides, com 30-40µm de largura e 70-80µm de comprimento, ocupando a espessura do epitélio. Eles são constituídos pelas células neuroepiteliais, células de sustentação e células basais. As células neuroepiteliais e as células de sustentação são alongadas, de coloração clara, e as células basais são pequenas e arredondadas. A superfície apical das células neuroepiteliais e das células de sustentação apresenta microvilos e faz face a um pequeno orifício no epitélio, o poro gustativo (Figura 8.9). As células neuroepiteliais são as células receptoras do paladar. Elas fazem sinapse com as fibras nervosas sensoriais aferentes dos nervos facial, glossofaríngeo ou vago (nervos cranianos VII, IX e X, respectivamente). As células basais são células-tronco e originam as demais. A renovação das células do corpúsculo gustativo é de cerca de 10 dias.<sup>52,53,54</sup>

<sup>45</sup> Ibid. pp. 539-540, 543-544, 568-570.

<sup>46</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 385.

<sup>47</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 539-540, 568, 570-571.

<sup>48</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, p. 547.

<sup>49</sup> Ibid. pp. 546-547.

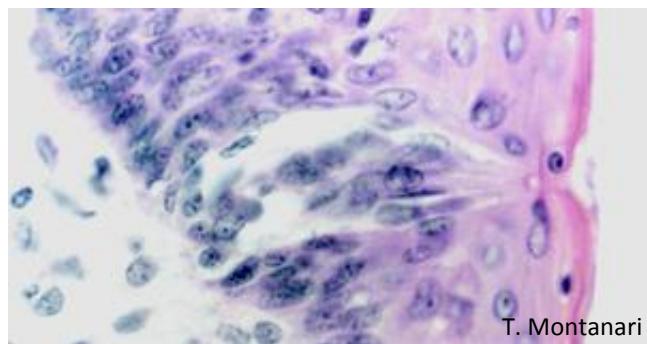
<sup>50</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 539-540, 543, 568, 570.

<sup>51</sup> Ibid. pp. 542-543.

<sup>52</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 385-386.

<sup>53</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 188-190.

<sup>54</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 540-541, 544, 570-571.



**Figura 8.9** - Corpúsculo gustativo. HE. Objetiva de 40x (550x).

Os corpúsculos gustativos da língua reconhecem os sabores básicos. A apreciação de sabores mais refinados depende do epitélio olfatório. Por isso, a perda do paladar quando a pessoa está resfriada, com congestão nasal.<sup>55</sup>

Entre o tecido conjuntivo da língua, há feixes de músculo estriado esquelético, responsáveis pelo seu movimento; tecido adiposo, que preenche os espaços, e glândulas salivares serosas e mucosas. No terço posterior da língua, há as tonsilas linguais.<sup>56,57</sup>

## 2.2 – Faringe

É comum ao sistema digestório e ao sistema respiratório e é revestida por epitélio estratificado pavimentoso na porção oral e epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes na porção nasal.<sup>58,59</sup>

O epitélio estratificado pavimentoso protege a faringe do atrito sofrido com a passagem do bolo alimentar. No tecido conjuntivo denso subjacente, há glândulas salivares, que produzem muco lubrificante. Os músculos longitudinais e constrictores da faringe, de músculo estriado esquelético, promovem a deglutição.<sup>60,61,62</sup>

A presença de tecido linfoide subjacente ao epitélio em determinadas regiões da faringe forma as tonsilas. Na nasofaringe, há a tonsila faríngea e, na

junção da cavidade oral com a faringe, as tonsilas palatinas.<sup>63</sup>

## 2.3 – Tubo digestório

### 2.3.1 – Estrutura geral

O tubo digestório tem quatro túnicas (camadas): mucosa, submucosa, muscular e serosa ou adventícia.<sup>64</sup>

A mucosa é constituída por epitélio, lámina própria, de tecido conjuntivo frouxo, e muscular da mucosa, de músculo liso. Conforme a região do tubo digestório, o epitélio pode ser estratificado pavimentoso, com função protetora, ou simples colunar, com diferentes tipos celulares para a absorção ou a secreção de substâncias. A lámina própria pode conter glândulas e tecido linfoide. A muscular da mucosa geralmente consiste em uma subcamada interna circular e uma subcamada externa longitudinal de músculo liso. Ela promove o movimento da mucosa, aumentando o contato com o alimento.<sup>65,66</sup>

A submucosa é de tecido conjuntivo denso não modelado. Pode ter glândulas e tecido linfoide. Contém o plexo nervoso submucoso (ou de Meissner), com gânglios do sistema nervoso autônomo, cujos neurônios são multipolares e motores. Eles controlam o movimento da muscular da mucosa, a secreção das glândulas e o fluxo sanguíneo.<sup>67,68,69</sup>

A camada muscular pode ser de músculo estriado esquelético ou de músculo liso, dependendo do órgão. Devido à organização das células musculares lisas são observadas geralmente duas subcamadas: a circular (interna) e a longitudinal (externa). As células musculares arranjam-se em espiral, sendo que ela é mais compacta na circular e mais alongada na longitudinal. Entre as duas subcamadas, há um pouco de tecido conjuntivo com o plexo nervoso mioentérico (ou de Auerbach). Ele tem gânglios do sistema nervoso autônomo, com neurônios multipolares e motores. Esse plexo nervoso coordena o peristaltismo, uma onda de contração que se move distalmente e consiste em constrição e encurtamento. A contração da camada circular diminui a luz, comprimindo e misturando o conteúdo, e a contração da camada

<sup>55</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 386.

<sup>56</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 188-191.

<sup>57</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 268.

<sup>58</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 283.

<sup>59</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, p. 555.

<sup>60</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 624, 628.

<sup>61</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 283.

<sup>62</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 198.

<sup>63</sup> *Ibid.*

<sup>64</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, p. 556.

<sup>65</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 625-627.

<sup>66</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 280-281.

<sup>67</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 387, 389.

<sup>68</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 151, 168, 171-172, 280-281.

<sup>69</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 389, 579, 581.

longitudinal encurta o tubo, propelindo o material que está na luz.<sup>70,71,72,73,74</sup>

O espessamento do músculo circular em algumas áreas resulta nos esfínteres, que impedem a passagem do conteúdo luminal com a sua contração.<sup>75</sup>

A serosa ou a adventícia é o revestimento externo. A serosa (peritônio visceral) é formada por tecido conjuntivo frouxo e mesotélio (epitélio simples pavimentoso). A adventícia corresponde ao tecido conjuntivo frouxo comum a outro órgão.<sup>76</sup>

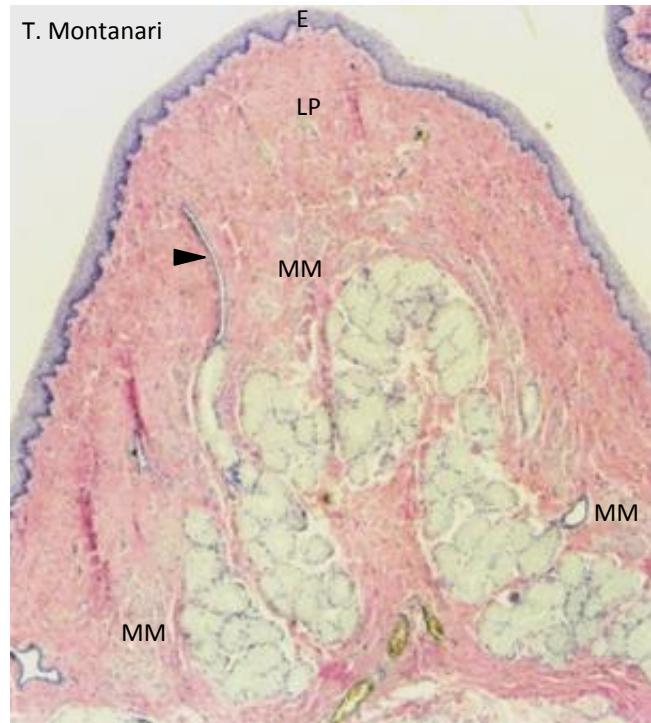
### 2.3.2 – Esôfago

É um tubo com cerca de 25cm de comprimento, que transporta o bolo alimentar da faringe para o estômago (Figura 8.1).<sup>77</sup>

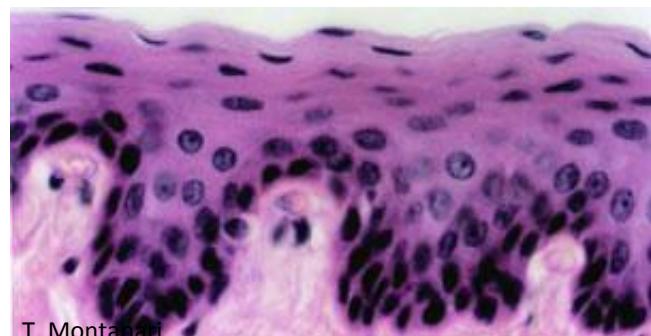
A luz do esôfago encontra-se geralmente colapsada devido às pregas longitudinais, formadas pela mucosa e pela submucosa com a contração da camada muscular circular (Figura 8.10). Durante a deglutição, o esôfago distende-se, e essas pregas desaparecem.<sup>78,79</sup>

Como há atrito do bolo alimentar na sua superfície, ele é revestido por epitélio estratificado pavimentoso. Para diminuir esse atrito, o epitélio é lubrificado por um muco produzido pelas glândulas esofágicas da submucosa. Essas glândulas são tubuloacinosas compostas seromucosas. A porção serosa é pequena e produz lisozima e pepsinogênio. Essas glândulas abrem-se na superfície epitelial através de um ducto de epitélio estratificado cúbico ou pavimentoso (Figuras 8.10 e 8.11).<sup>80,81,82</sup>

Nos primatas, o epitélio do esôfago é não queratinizado, mas, em algumas espécies de mamíferos, especialmente os herbívoros, ele é queratinizado.<sup>83,84</sup>



**Figura 8.10** - Prega do esôfago. A mucosa é constituída por epitélio estratificado pavimentoso (E), lámina própria (LP) de tecido conjuntivo frouxo e muscular da mucosa (MM) de músculo liso. Na submucosa, há as glândulas esofágicas. O ducto da glândula é apontado. HE. Objetiva de 4x (55x).



**Figura 8.11** - Epitélio estratificado pavimentoso do esôfago. HE. Objetiva de 40x (550x).

Na mucosa da região inferior do esôfago, há ainda as glândulas cárdicas esofágicas, assim denominadas por serem semelhantes às da região cardíaca do estômago. São glândulas tubulares ramificadas mucosas, cuja secreção protege a parede do esôfago de um refluxo de suco gástrico.<sup>85,86</sup>

O tipo de músculo da camada muscular varia segundo a localização: na porção superior do esôfago, há músculo estriado esquelético; na porção média, uma mistura de músculo estriado esquelético e músculo liso, e, na porção inferior, músculo liso.

<sup>70</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 627.

<sup>71</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 151, 168, 171-172, 281.

<sup>72</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 203.

<sup>73</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, p. 556.

<sup>74</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 581, 583, 616-617.

<sup>75</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 203.

<sup>76</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 281.

<sup>77</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 389.

<sup>78</sup> *Ibid.*

<sup>79</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 384-385.

<sup>80</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 390.

<sup>81</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 279-280.

<sup>82</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 580, 582-583, 616-617.

<sup>83</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 628.

<sup>84</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, p. 560.

<sup>85</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 385, 387.

<sup>86</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 583-584, 591.

Devido à inervação do músculo estriado esquelético, ele exibe contração involuntária. Assim, a deglutição é iniciada na cavidade oral sob controle voluntário, mas continua-se pela faringe e pelo esôfago involuntariamente, por um reflexo autônomo. O peristaltismo da camada muscular é responsável pelo movimento do bolo alimentar para o estômago. Entretanto os componentes fluidos e semifluidos passam à porção inferior do esôfago por queda livre em consequência da força da gravidade quando a pessoa está de pé.<sup>87,88,89</sup>

Entre o esôfago e o estômago, há o esfíncter gastroesofágico que impede o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago.<sup>90</sup>

Delimitando o esôfago, há a adventícia, cujo tecido conjuntivo é comum à traqueia e às demais estruturas do pescoço e do mediastino, ou a serosa quando ele é livre por 1 a 2cm após entrar na cavidade abdominal.<sup>91,92</sup>

O epitélio do esôfago é protegido de um refluxo do suco gástrico pela arquitetura anatômica da junção gastroesofágica, pelo esfíncter gastroesofágico e pela secreção mucosa das glândulas cardíacas esofágicas. Contudo, o sistema não é perfeito, podendo ocorrer a ulceração do esôfago, especialmente na junção com o estômago, onde o epitélio estratificado pavimentoso muda para simples colunar.<sup>93,94</sup>

### 2.3.3 – Estômago

É uma porção dilatada do tubo digestório, onde o bolo alimentar é macerado e parcialmente digerido em uma pasta, o quimo (do grego *chymos*, suco).<sup>95,96</sup> Em adultos, comporta 1,5L e, quando distendido, 3L.<sup>97</sup>

Anatomicamente, é dividido em: cardia, fundo, corpo e piloro. O cardia estende-se a partir da junção gastroesofágica por 2 a 3cm. O fundo é uma região em cúpula, por cima de um plano horizontal no cardia, geralmente preenchida com gases. O corpo situa-se abaixo dessa linha, ocupa a maior parte do estômago e é onde se forma o quimo. O piloro é uma região

<sup>87</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 385, 387.

<sup>88</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 628.

<sup>89</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 278, 281.

<sup>90</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 200, 203.

<sup>91</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 281.

<sup>92</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 582-583.

<sup>93</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 387.

<sup>94</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 200.

<sup>95</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 387.

<sup>96</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 186, 204.

<sup>97</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 287.

afunilada, corresponde ao terço inferior e controla a liberação do quimo para o duodeno.<sup>98,99,100,101</sup>

A mucosa e a submucosa formam pregas longitudinais, denominadas rugas. Elas se distendem quando o estômago está cheio. O epitélio é simples colunar, constituído pelas *células mucosas superficiais*. Seu citoplasma apical é repleto de vesículas de glicoproteínas, o que o torna palidamente corado com HE, mas muito corado com PAS. O núcleo é oval e basal (Figuras 8.12 a 8.14). O muco liberado é viscoso, semelhante a um gel e fica aderido ao epitélio; é rico em bicarbonato, contribuindo para a sua alcalinização. Ele protege o epitélio dos efeitos corrosivos do suco gástrico.<sup>102,103,104,105</sup>

Nos ruminantes e porcos, uma parte do estômago é revestida com epitélio estratificado pavimentoso.<sup>106</sup>

O epitélio invagina-se resultando nas fossetas gástricas, também com as células mucosas superficiais (Figuras 8.12 a 8.14), e nas glândulas, cujos tipos celulares variam conforme a região do estômago.<sup>107</sup>

As fossetas são mais rasas na região cardíaca e mais profundas na região pilórica.<sup>108</sup> As glândulas cardíacas e pilóricas são tubulares ramificadas mucosas (Figura 8.12).<sup>109</sup>

O corpo e o fundo são semelhantes histologicamente, e as glândulas são denominadas gástricas ou fúndicas. Elas são glândulas tubulares ramificadas. Cerca de três a sete glândulas desembocam no fundo de cada fosseta. As glândulas apresentam as células-tronco, as células mucosas do colo, as células oxínticas (ou parietais), as células zimogênicas (ou principais) e as células enteroendócrinas.<sup>110,111</sup>

<sup>98</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 391.

<sup>99</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 387-388.

<sup>100</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 208.

<sup>101</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 584.

<sup>102</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 388.

<sup>103</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 204-205, 210.

<sup>104</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 287-289.

<sup>105</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 584-588, 620-623.

<sup>106</sup> *Ibid.* p. 618.

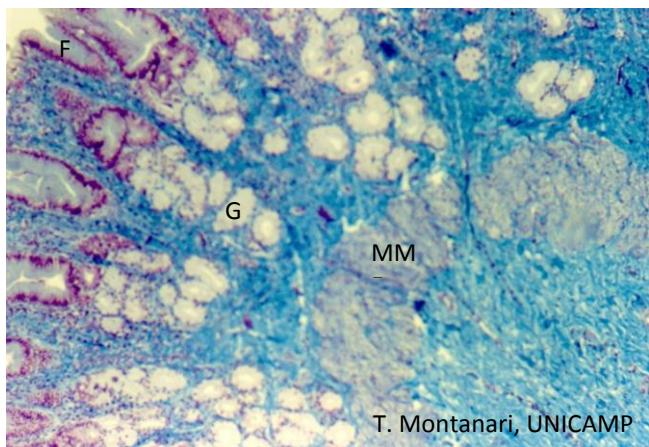
<sup>107</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 287-289.

<sup>108</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 399.

<sup>109</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 585, 591, 596, 618-620.

<sup>110</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 287-290.

<sup>111</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 585, 587-588, 620-623.



**Figura 8.12** - Mucosa do cardia do estômago (F – fóveolas gástricas; G – glândulas cardíacas, e MM – muscular da mucosa). Tricrômico de Masson. Objetiva de 10x.

As *células-tronco* estão situadas principalmente na parte superior da glândula. São pequenas, colunares, com núcleo ovoide, basal e com nucléolo proeminente. Proliferam e migram, originando as demais células.<sup>112,113</sup>

As células mucosas superficiais são renovadas em três a cinco dias; as células mucosas do colo sobrevivem cinco a sete dias; as células parietais duram 150 a 200 dias, e as células principais e as células enteroendócrinas, cerca de 60 a 90 dias.<sup>114,115</sup>

As *células mucosas do colo* localizam-se na região superior das glândulas. São menores do que as células mucosas superficiais e mais cúbicas. O citoplasma mostra-se claro, vacuolizado com HE, mas cora-se moderadamente com PAS. O núcleo é basal, esférico ou achatado, comprimido pelas vesículas de secreção. O muco produzido é solúvel e mistura-se ao quimo, diminuindo seu atrito (Figuras 8.13 e 8.14).<sup>116,117,118,119,120,121</sup>

As *células oxínticas* (ou *parietais*) predominam na metade superior da glândula. São grandes (20-25µm) e arredondadas, com núcleo esférico e central. O citoplasma é eosinófilo, devido à abundância de mitocôndrias. Pode exibir um aspecto vacuolizado,

por causa dos canalículos intracelulares, invaginações profundas da superfície apical com microvilos (Figuras 8.13 e 8.16). A riqueza em superfície celular e em mitocôndrias está relacionada ao transporte de íons para a produção de ácido clorídrico.<sup>122,123,124</sup>

$\text{CO}_2$ , proveniente dos capilares do tecido conjuntivo subjacente, liga-se à  $\text{H}_2\text{O}$  na célula oxíntica, por intermédio da anidrase carbônica, resultando em ácido carbônico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). Este se dissocia no íon  $\text{H}^+$  e no íon bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ). O último retorna ao sangue por proteínas transportadoras antiporte com  $\text{Cl}^-$ , presentes nas invaginações da membrana plasmática basal.  $\text{H}^+$ - $\text{K}^+$  ATPases da membrana dos microvilos bombeiam  $\text{H}^+$  para a luz do canalículo, enquanto transferem o íon  $\text{K}^+$  para dentro da célula. Proteínas carreadoras, utilizando ATP como energia, bombeiam os íons  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  para o canalículo intracelular. Na luz do estômago, os íons  $\text{H}^+$  e  $\text{Cl}^-$  associam-se como  $\text{HCl}$ .<sup>125,126,127</sup>

O ácido clorídrico do suco gástrico esteriliza o alimento, diminuindo a chance de infecção intestinal. Comprometimento da secreção ácida está associada a maior incidência de diarreia.<sup>128</sup>

As células oxínticas sintetizam o fator intrínseco. Esse fator liga-se à vitamina  $\text{B}_{12}$ , e o complexo é absorvido no intestino delgado. Essa vitamina age como coenzima na replicação celular e na hematopoiese.<sup>129</sup>

Como o fator intrínseco é uma glicoproteína, as células oxínticas coram-se levemente pelo PAS (Figura 8.14).<sup>130,131</sup>

As *células zimogênicas* (ou *principais*) são mais abundantes na metade inferior das glândulas. São menores que as células oxínticas. Possuem uma forma colunar ou cúbica, com citoplasma basófilo, por causa do retículo endoplasmático rugoso bem desenvolvido, ou claro, vacuolizado pela perda dos grânulos de

<sup>122</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 395-396.

<sup>123</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 205-207.

<sup>124</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 290-291.

<sup>125</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 403.

<sup>126</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 291.

<sup>127</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 589-591.

<sup>128</sup> COLLARES-BUZATO, C. B.; ARANA, S. Célula oxíntica. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p. 115.

<sup>129</sup> *Ibid.* pp. 115-116.

<sup>130</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 632.

<sup>131</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 206.

<sup>112</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 207.

<sup>113</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, p. 569.

<sup>114</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 395.

<sup>115</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 591, 593-594, 622.

<sup>116</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 392-395.

<sup>117</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 390-391.

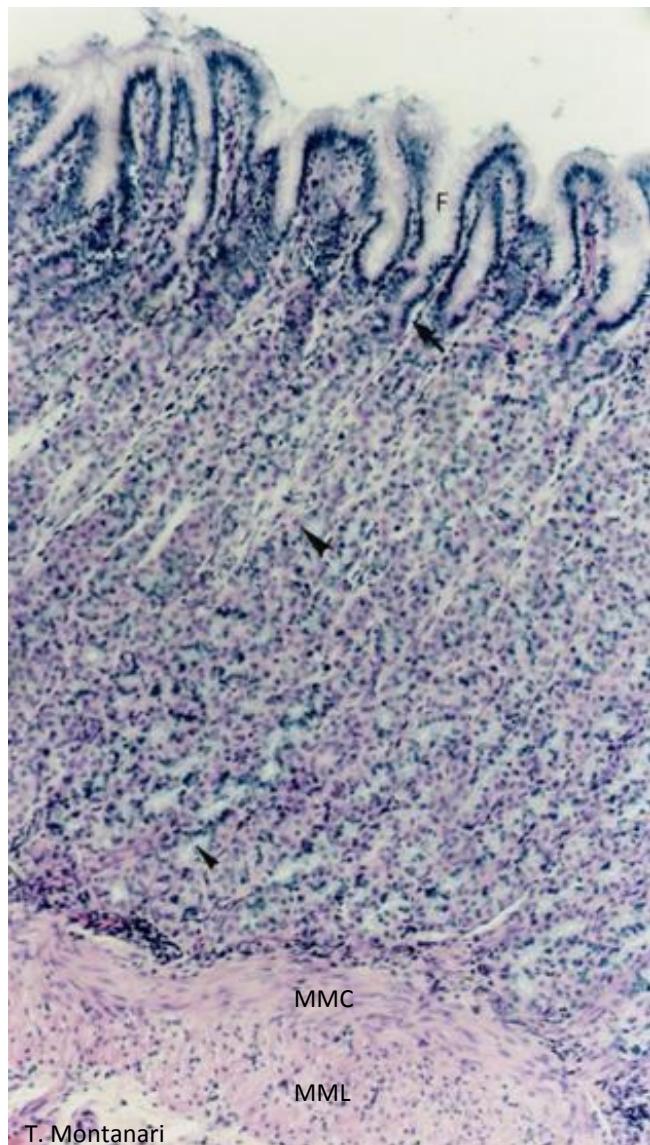
<sup>118</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 632.

<sup>119</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 288-289.

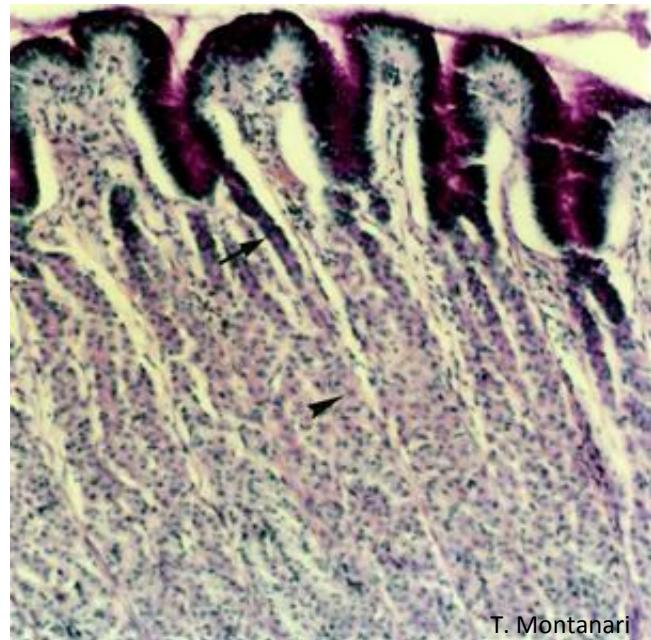
<sup>120</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, pp. 562, 564.

<sup>121</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 587-588, 622-623.

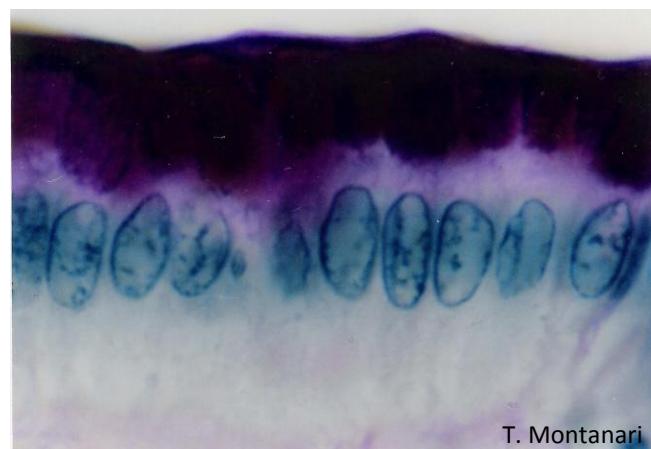
secreção na preparação da lâmina. O núcleo é esférico e basal (Figuras 8.13 e 8.16). Produzem pepsinogênio, que, no pH ácido da luz do estômago, é ativada em pepsina. Ela fragmenta as proteínas.<sup>132,133</sup>



**Figura 8.13** - Mucosa da região do corpo do estômago. O epitélio simples colunar, de células mucosas superficiais, invagina-se, formando as fossetas (F), também com essas células, e as glândulas, com as células mucosas do colo (➡), as células oxínticas (►) e as células zimogênicas (►). A lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo situa-se sob o epitélio de revestimento, entre e sob as glândulas. A muscular da mucosa é espessa (MMC – subcamada circular; MML – subcamada longitudinal). HE. Objetiva de 10x (137x).



**Figura 8.14** - As células mucosas superficiais e as células mucosas do colo (➡) são identificadas pela coloração magenta das glicoproteínas. O muco secretado é visto sobre a superfície epitelial. As células oxínticas (►) também estão coradas por causa da síntese do fator intrínseco. PAS/H. Objetiva de 10x (137x).



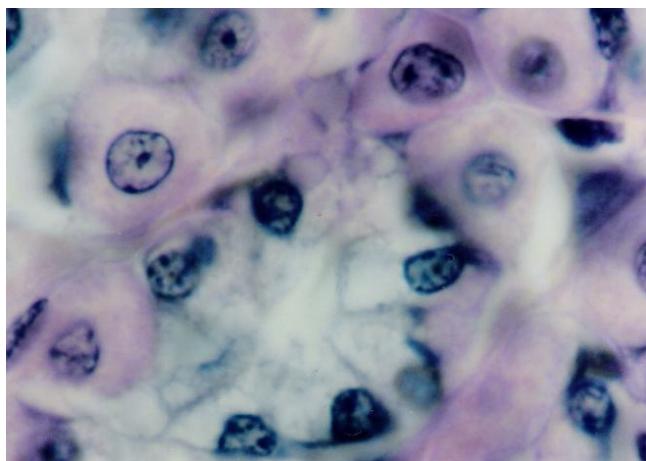
**Figura 8.15** - Células mucosas superficiais. PAS/H. Objetiva de 100x (1.373x).

Em cobaias e na maioria dos vertebrados não mamíferos, há um único tipo celular envolvido na secreção de ácido clorídrico e de pepsinogênio: é a *célula oxinticopéptica*.<sup>134</sup>

<sup>132</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 389.

<sup>133</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 290, 292.

<sup>134</sup> COLLARES-BUZATO & ARANA. *Op. cit.*, pp. 112-113.



**Figura 8.16** - Células oxínticas e zimogênicas. HE. Objetiva de 100x (1.373x).

As *células enteroendócrinas* são mais frequentes na base das glândulas. São pequenas, em forma de garrafa, com o ápice luminal estreito e a região basal larga, repleta de grânulos, ou arredondadas, quando não alcançam a superfície. O citoplasma é geralmente claro, porque as vesículas de secreção são perdidas durante a rotina histológica. O núcleo é esférico e central. Sintetizam histamina, que estimula a produção de ácido clorídrico; somatostatina, que inibe a liberação de gastrina e a secreção de ácido clorídrico, e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), que inibe a contração do músculo liso.<sup>135,136,137,138</sup>

A muscular da mucosa (Figuras 8.12 e 8.13) comprime as glândulas do estômago, auxiliando na liberação da secreção. A camada muscular promove a agitação necessária para a mistura do alimento com as secreções da mucosa gástrica. Para isso, além das subcamadas circular e longitudinal de músculo liso, pode haver uma subcamada oblíqua, disposta internamente. Entre o estômago e o intestino delgado, a subcamada circular espessa-se no esfíncter pilórico, que impede a passagem do alimento até que ele seja convertido em quimo e força este para o intestino delgado.<sup>139,140</sup>

O estômago é delimitado pela serosa, exceto em uma pequena região na parte posterior, próxima ao cárdo, onde há adventícia.<sup>141</sup>

### 2.3.4 – Intestino delgado

<sup>135</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 391-394.

<sup>136</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 640, 644.

<sup>137</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 207-208, 281.

<sup>138</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 591, 593-595.

<sup>139</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 186, 203-204.

<sup>140</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 594-595.

<sup>141</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 393.

É um tubo bastante longo, com cerca de 6m e é dividido em três regiões: duodeno (cerca de 25cm), jejunum (cerca de 2,5m) e íleo (cerca de 3,5m). Nele a digestão é finalizada, e ocorre a absorção de nutrientes eletrolíticos e água.<sup>142,143</sup>

A digestão é realizada pelas enzimas provenientes do pâncreas, que são despejadas no duodeno, e pelas enzimas presentes na membrana das células intestinais. Assim, os peptídios, os polissacarídeos e os triglicerídeos são degradados em suas unidades.<sup>144,145</sup>

O intestino delgado apresenta várias adaptações que aumentam a superfície de absorção: a mucosa e a submucosa formam pregas, com até 8mm de altura e 5cm de comprimento; o epitélio e o conjuntivo projetam-se nos vilos (ou vilosidades), que medem 0,5 a 1,5mm, e as células epiteliais possuem microvilos, de 1 a 3µm de comprimento (Figuras 8.17 e 8.18).<sup>146</sup><sup>147</sup>

A doença celíaca é uma inflamação imunomediada devida à sensibilidade ao glúten, a proteína do trigo. Há a destruição dos vilos, e a não absorção dos nutrientes provoca diarreia e perda de peso. Quando o glúten é excluído da dieta, os vilos são refeitos.<sup>148</sup>

O epitélio evagina-se nos vilos e invagina-se em glândulas tubulares simples retas, as glândulas intestinais (ou de Lieberkühn). O epitélio do intestino é simples colunar com microvilos e células caliciformes (Figuras 8.17 e 8.18). Há ainda as células enteroendócrinas e, na base das glândulas, as células de Paneth (Figura 8.19) e as células-tronco.<sup>149,150</sup>

As células epiteliais com microvilos são chamadas *enterócitos*. São células colunares, com 25µm de altura e 8 a 10µm de largura. O núcleo é ovoide e basal (Figura 8.18). O glicocálix contém várias enzimas, como peptidases, dissacaridases (lactase, sacarase e maltase), lipases e fosfatase alcalina. Essas células finalizam a digestão e realizam a absorção dos nutrientes.<sup>151,152,153</sup>

<sup>142</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 636

<sup>143</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 595-596, 626, 628, 630.

<sup>144</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, p. 569.

<sup>145</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 596, 598-599.

<sup>146</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 404.

<sup>147</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 115-118, 580, 596-597, 600-601, 626-631.

<sup>148</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 210-211.

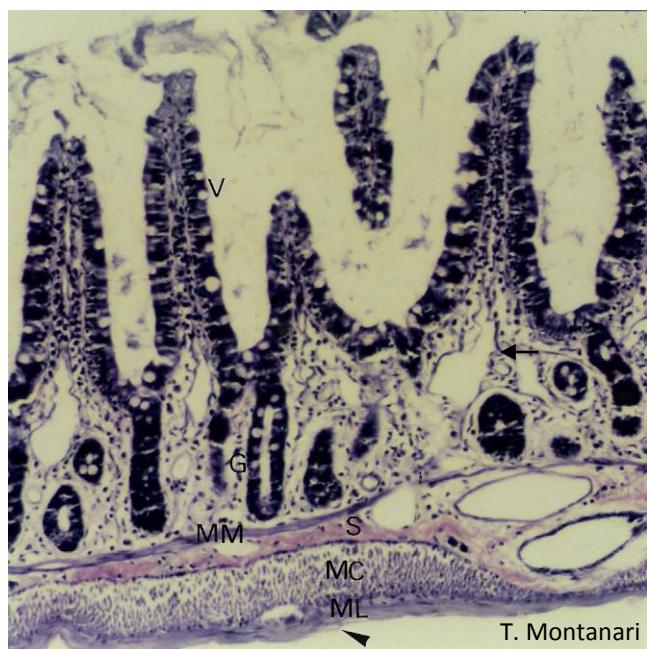
<sup>149</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, p. 569.

<sup>150</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 597, 601-602, 606, 608, 626-631.

<sup>151</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 211.

<sup>152</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 300-301.

<sup>153</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 596-600.



**Figura 8.17** - Jejuno de rato, onde as túnica são facilmente reconhecidas, bem como os vilos (V) e as glândulas intestinais (ou de Lieberkühn) (G). A mucosa consiste em epitélio simples colunar com microvilos e células caliciformes, lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo e muscular da mucosa (MM). Subjacente há a submucosa (S), a muscular com a subcamada circular (MC) e a subcamada longitudinal (ML) e a serosa (►). O capilar linfático (↔) foi indicado na lâmina própria. HE. Objetiva de 10x (137x).

Os aminoácidos e os monossacarídeos são transportados ativamente, e aqueles que não são aproveitados no próprio enterócito vão para a corrente sanguínea e são levados para o fígado pela veia porta. Os monoglicerídeos, os ácidos graxos e o glicerol entram nas células por difusão passiva ou com auxílio de proteínas transportadoras. Os ácidos graxos de cadeias curtas (<12C) e o glicerol vão para a corrente sanguínea e então para o fígado, onde são processados. Os monoglicerídeos e os ácidos graxos de cadeias longas são esterificados em triglicerídeos no retículo endoplasmático liso. No Golgi, eles se ligam a proteínas, constituindo os quilomícrons.<sup>154,155,156,157</sup>

Os quilomícrons saem para o espaço intercelular e vão para o tecido conjuntivo, onde entram nos capilares linfáticos (Figura 8.17). São transportados pela linfa até os ductos linfáticos desembocarem nas grandes veias, passando então para o sangue.<sup>158</sup> Nos capilares do tecido adiposo, os quilomícrons são degradados pela lipase lipoproteica, e os ácidos graxos difundem-se para as células adiposas, onde são reesterificados em

triglycerídeos.<sup>159</sup> Os quilomícrons também são levados para o fígado pela artéria hepática.<sup>160</sup>

As *células caliciformes* produzem glicoproteínas, que compõem um muco, o qual lubrifica a luz intestinal (Figura 8.18).<sup>161</sup>

As *células enteroendócrinas* são morfológicamente semelhantes àquelas do estômago. Secretam vários hormônios peptídicos, como enteroglucagon, somastostatina, colecistoquinina, serotonina, secretina, gastrina, motilina e VIP.<sup>162,163</sup>

As *células de Paneth* possuem núcleo basal e grandes grânulos de secreção eosinófilos (Figura 8.19), que correspondem à lisozima e às defensinas. Estas, por romperem a membrana dos micro-organismos, controlam a flora intestinal.<sup>164,165</sup>

As *células-tronco* originam as células mencionadas.<sup>166</sup>

Os enterócitos são substituídos a cada cinco a seis dias. As células caliciformes sobrevivem dois a quatro dias, apresentando um ou dois ciclos de secreção. As células de Paneth e as células enteroendócrinas duram cerca de 30 dias.<sup>167,168</sup>

A lâmina própria é de tecido conjuntivo frouxo. Há capilares sanguíneos do tipo fenestrado e, em cada vilo, um capilar linfático central, com terminação cega, onde entram os nutrientes absorvidos (Figuras 8.17 e 8.18). Células musculares lisas da muscular da mucosa penetram nos vilos e acompanham o capilar linfático. Sua contração deve impulsionar a linfa do capilar linfático para a rede de vasos linfáticos na submucosa. Células de defesa estão presentes, podendo formar inclusive nódulos linfáticos.<sup>169,170,171,172</sup>

<sup>154</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 412-413.

<sup>155</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 297, 301.

<sup>156</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, pp. 580-581.

<sup>157</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 598-599.

<sup>158</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 398.

<sup>159</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 121-122.

<sup>160</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 438.

<sup>161</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 297.

<sup>162</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 213, 281.

<sup>163</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 591, 593-595, 603-604.

<sup>164</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 212, 213.

<sup>165</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, p. 574.

<sup>166</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 608, 630.

<sup>167</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 302-303.

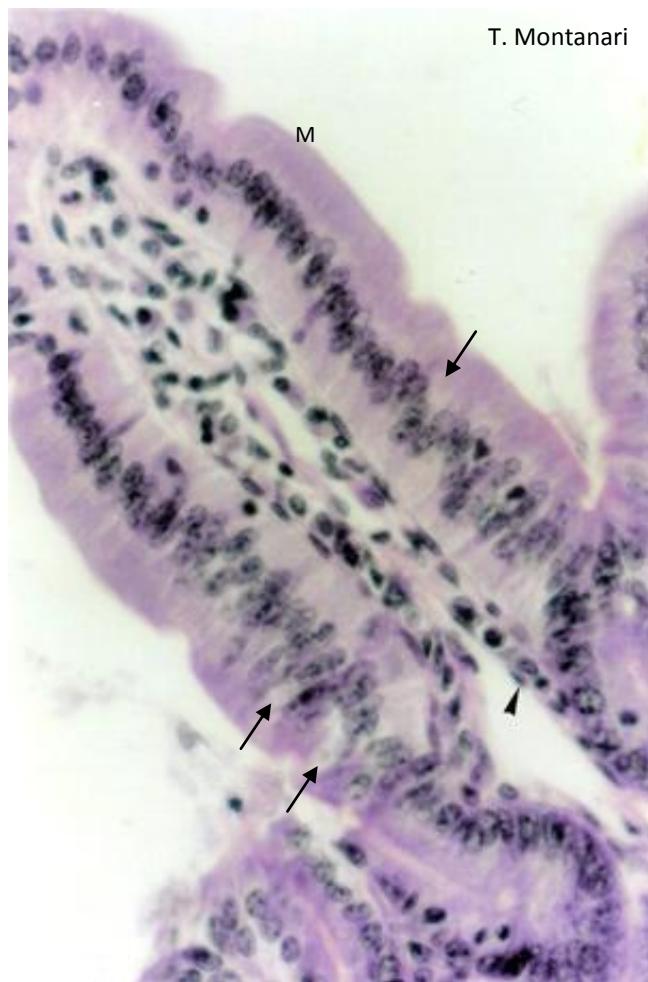
<sup>168</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 608, 610.

<sup>169</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 404, 406, 409, 412.

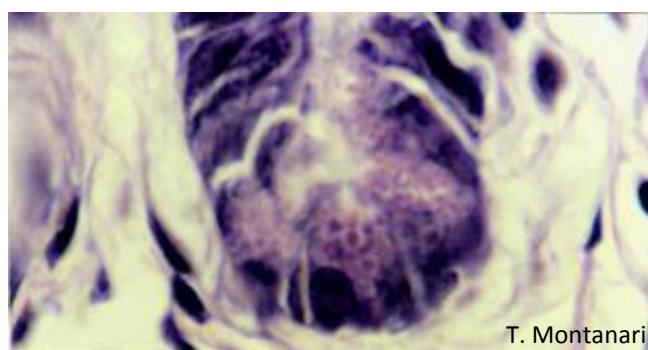
<sup>170</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 625-626, 643-644.

<sup>171</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, p. 557.

<sup>172</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 597, 601-602.

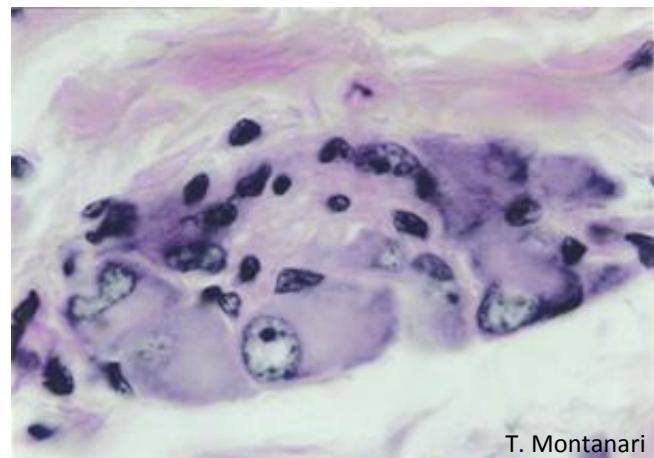


**Figura 8.18** - Víloto do intestino delgado de camundongo. O revestimento é proporcionado pelo epitélio simples colunar com microvilos (M) e células caliciformes (→). Subjacente há a lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo, onde é apontado o capilar linfático (►). HE. 550x.



**Figura 8.19** - Células de Paneth na base da glândula de Lieberkühn de jejuno de rato. HE. Objetiva de 100x (1.373x).

A submucosa é de tecido conjuntivo denso não modelado. Há vasos sanguíneos e linfáticos, e o plexo nervoso submucoso (ou de Meissner) (Figuras 8.17 e 8.20).<sup>173</sup>



**Figura 8.20** - Gânglio do plexo nervoso submucoso (ou de Meissner), com neurônios multipolares, circundados por células satélites. HE. Objetiva de 100x (851x).

Na submucosa do duodeno, há as glândulas duodenais (ou de Brünner), que são glândulas tubulares ramificadas mucosas. Elas atravessam a muscular da mucosa e a lâmina própria, e os ductos abrem-se na base das glândulas de Lieberkühn ou entre as vilosidades (Figura 8.21).<sup>174</sup>

A secreção das glândulas duodenais contém glicoproteínas e íons bicarbonato e, portanto, tem um pH alcalino (8,1 a 9,3). Ela protege a mucosa contra a acidez do quimo e permite o pH ideal para a ação das enzimas pancreáticas.<sup>175</sup> É também produzida urogastrona (fator de crescimento epidérmico humano), um peptídeo que inibe a liberação de ácido clorídrico pelo estômago.<sup>176</sup>

Essas glândulas não estão presentes no jejun e no íleo (Figuras 8.22 e 8.23).<sup>177</sup>

Na submucosa do duodeno e do jejun, pode haver alguns nódulos linfáticos, mas, no íleo, no lado do tubo oposto à fixação do mesentério, eles são abundantes, e o seu conjunto foi denominado placas de Peyer (Figura 8.23). Elas contam geralmente com 20 a 30 nódulos linfáticos, mas podem alcançar 300 nódulos na puberdade. Medem 1 a 12cm de comprimento e 1 a 2,5cm de largura. Expandem a

<sup>173</sup> Ibid. p. 581.

<sup>174</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 408.

<sup>175</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 607, 626.

<sup>176</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 408.

<sup>177</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 638.

lâmina própria, fudem a muscular da mucosa e estendem-se para o interior da submucosa.<sup>178,179,180,181</sup>

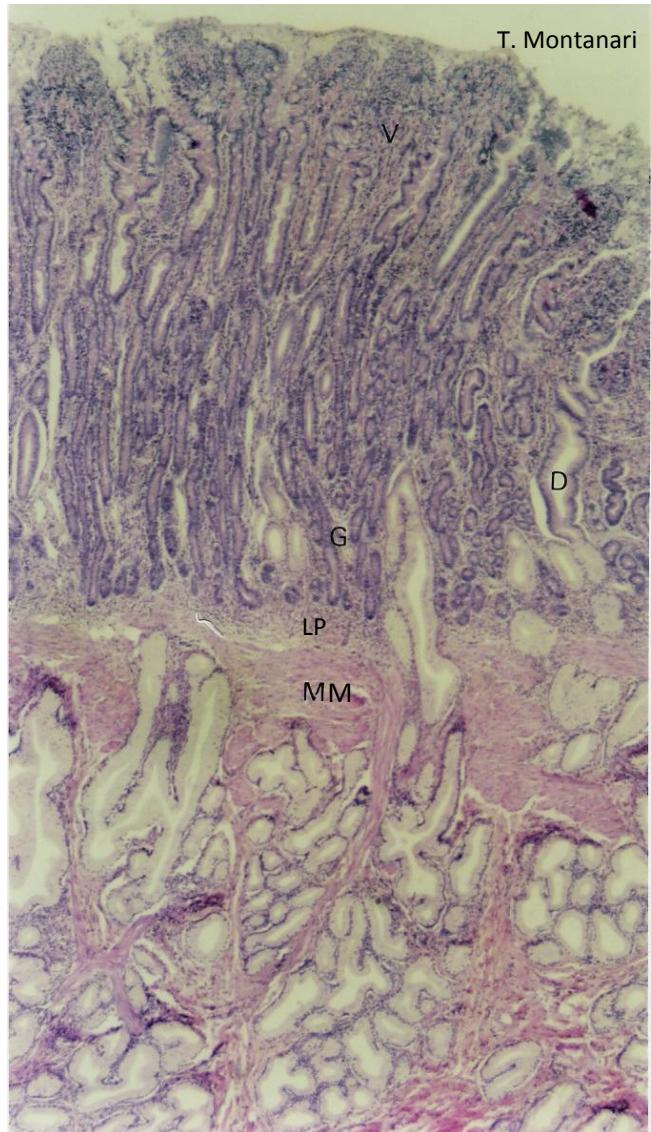
As glândulas de Brünner são encontradas somente no duodeno, e as placas de Peyer, no ileo, o que permite o diagnóstico histológico diferencial entre duodeno, jejuno e ileo (Figuras 8.21 a 8.23).<sup>182</sup>

Recobrindo as placas de Peyer, há as *células M* (*M* de *microfold*, microprega em inglês), enterócitos modificados, com forma cúbica, micropregas na superfície apical e invaginações na superfície basal, com a lâmina basal descontínua. Capturam抗ígenos da luz do intestino por endocitose e transportam-nos para os macrófagos e os linfócitos T situados entre as invaginações. As células de defesa desencadeiam a resposta imunológica.<sup>183,184</sup>

A camada muscular é constituída por duas subcamadas de músculo liso: a circular (interna) e a longitudinal (externa) (Figura 8.17, 8.22 e 8.24). Entre essas duas subcamadas, há o plexo nervoso mioentérico (ou de Auerbach), que controla o peristaltismo (Figura 8.22).<sup>185</sup>

Na lâmina histológica, a observação das subcamadas musculares permite determinar o plano de corte do órgão. No corte transversal do tubo digestório, as células musculares da camada interna circular são dispostas longitudinalmente, e as células da camada externa longitudinal são cortadas transversalmente. No corte longitudinal, as células da camada circular são cortadas transversalmente, e aquelas da camada longitudinal, longitudinalmente (Figuras 8.17 e 8.24).<sup>186</sup>

Entre o intestino delgado e o intestino grosso, há a valva ileocecal, um esfínter que retarda a passagem do quimo do ileo para o ceco e impede o refluxo do conteúdo do intestino grosso para o intestino delgado.<sup>187,188</sup>



**Figura 8.21** - Corte de duodeno, onde são observados: vilos (V) e glândulas intestinais (ou de Lieberkühn) (G), evaginações e invaginações do epitélio, respectivamente; lâmina própria (LP) de tecido conjuntivo frouxo no interior dos vilos e entre e sob as glândulas; muscular da mucosa (MM), e glândulas de Brünner na submucosa, com os ductos (D) abrindo-se entre ou nas glândulas intestinais. HE. Objetiva de 4x (55x).

Parte do duodeno é revestida pela adventícia, e o restante do intestino delgado é delimitado pela serosa (Figuras 8.17 e 8.22).<sup>189</sup>

<sup>178</sup> Ibid. p. 645.

<sup>179</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 214.

<sup>180</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, p. 577.

<sup>181</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 580, 597, 602, 630-631.

<sup>182</sup> Ibid. pp. 581, 597, 602, 607, 626-631.

<sup>183</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 300-301.

<sup>184</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 597, 604-605, 630.

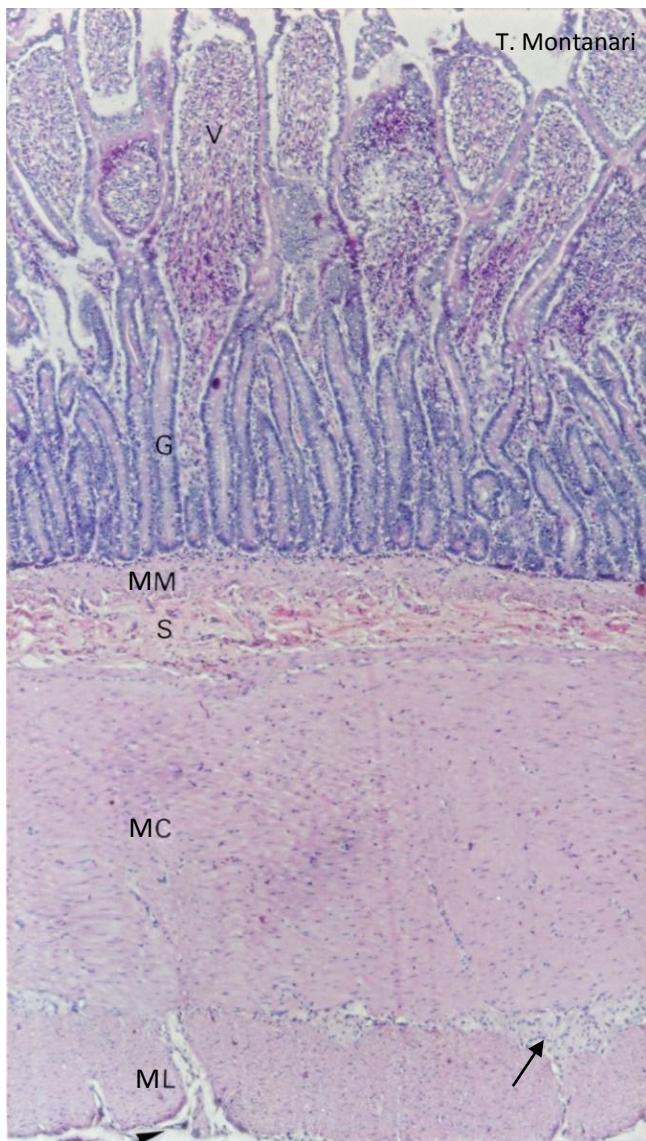
<sup>185</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 627, 645.

<sup>186</sup> Ibid. p. 627.

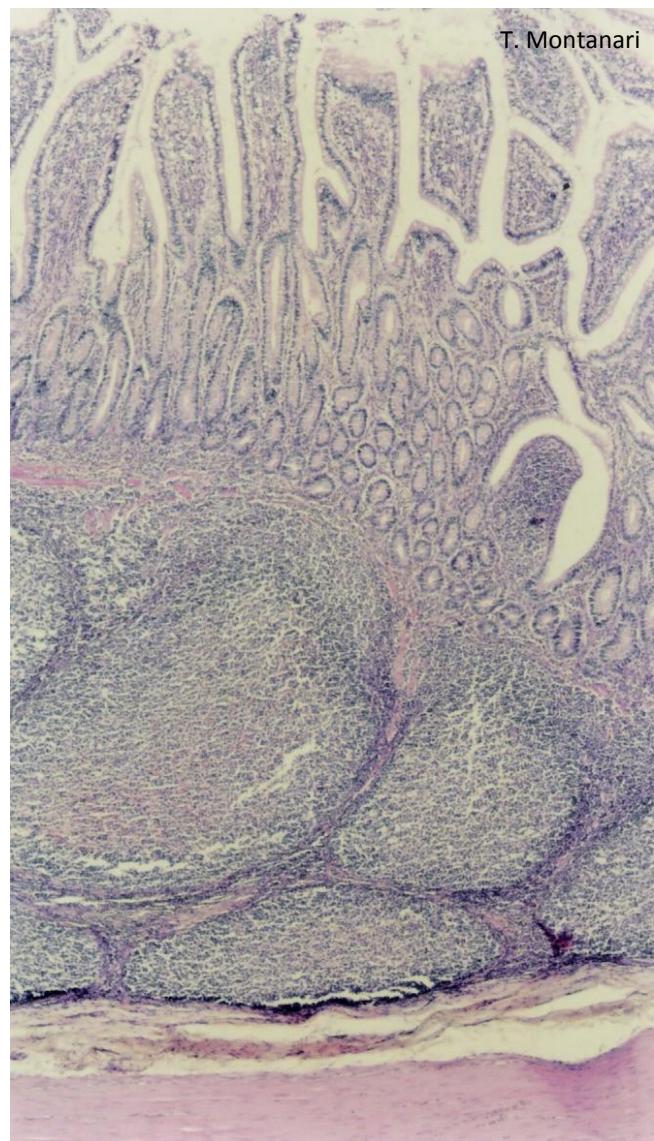
<sup>187</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 413.

<sup>188</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 203.

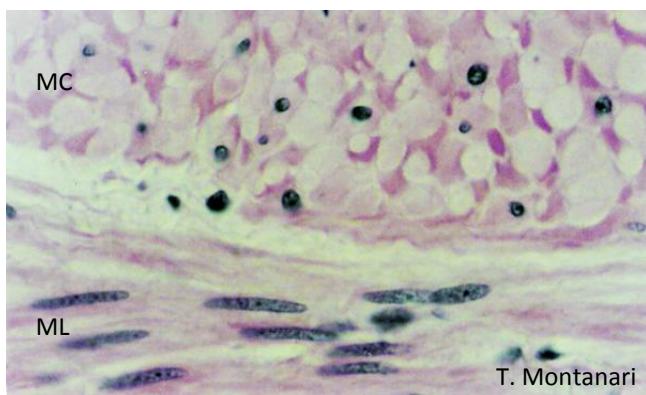
<sup>189</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 409.



**Figura 8.22** - Corte de jejuno, onde são indicados: vilos (V), glândulas intestinais (ou de Lieberkühn) (G), muscular da mucosa (MM), submucosa (S), muscular com camadas circular (MC) e longitudinal (ML) e plexo nervoso mioentérico (→), e serosa (►). HE. Objetiva de 4x (55x).



**Figura 8.23** - Corte de íleo, que possui as placas de Peyer na submucosa. HE. Objetiva de 4x (55x).



**Figura 8.24** - Camada muscular do intestino delgado: as células musculares lisas foram cortadas transversalmente na subcamada circular (MC) e longitudinalmente na subcamada longitudinal (ML). HE. Objetiva de 40x (550x).

Possui cerca de 1,5m de comprimento e 6,5cm de diâmetro. É subdividido em: ceco, apêndice (divertículo vermiciforme do ceco), colo (ou cólon) ascendente, transverso, descendente e sigmoide e reto (Figura 8.1).<sup>190,191</sup>

No intestino grosso, não há vilosidades, mas o epitélio invagina-se nas glândulas intestinais (ou de Lieberkühn), que são glândulas exócrinas tubulares simples retas (Figura 8.25). O epitélio é simples colunar com microvilos e células caliciformes (Figura 8.26). Ele contém ainda células-tronco e células

<sup>190</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 215, 218.

<sup>191</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 304, 306.

enteroendócrinas. No ceco e no apêndice, há também as células de Paneth.<sup>192,193</sup>

No intestino grosso, ocorre a absorção de água e de sais inorgânicos, levando à formação do bolo fecal. Para isso, as células colunares apresentam microvilos na superfície apical e  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  ATPases nas membranas laterais. As células caliciformes estão em grande número, e o muco contribui para a compactação do bolo fecal e facilita o deslizamento deste, lubrificando a superfície epitelial.<sup>194,195</sup>

Nódulos linfáticos são encontrados na lâmina própria e na submucosa, principalmente no apêndice de crianças.<sup>196</sup> A riqueza em tecido linfóide está relacionada ao acúmulo de bactérias.<sup>197</sup>

A muscular da mucosa consiste de duas subcamadas: uma circular e outra longitudinal (Figura 8.25). A camada muscular apresenta também uma subcamada circular e uma subcamada longitudinal. Esta última, no ceco e no colo, espessa-se em três faixas equidistantes, as têniás do colo (do latim *taenia*, faixa), que podem ser visualizadas ao nível macroscópico. O tônus constante das têniás forma pregas no intestino, chamadas saculações.<sup>198,199,200,201</sup>

O ceco, o apêndice e parte do colo são recobertos pela serosa. O restante do colo e o reto possuem adventícia.<sup>202</sup>

### 2.3.6 – Canal anal

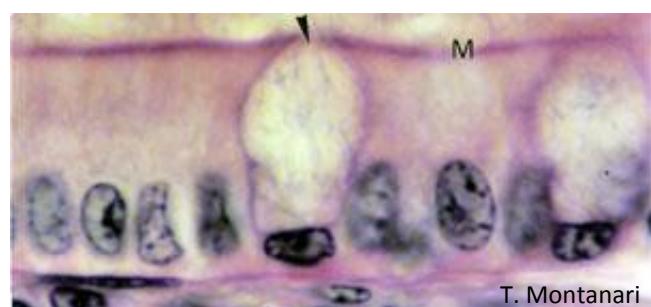
É um tubo de 3 a 4cm de comprimento, que transporta do reto para o exterior os resíduos do alimento ingerido, ou seja, as fezes.<sup>203</sup>

Na porção superior, o canal anal tem uma mucosa semelhante à do reto, com epitélio simples colunar com microvilos e células caliciformes e glândulas de Lieberkühn. O epitélio passa a ser estratificado colunar ou cúbico e depois pavimentoso. As glândulas anais (glândulas tubulares ramificadas mucosas) abrem-se na junção retoanal. A pele perianal apresenta epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas

sudoríparas apócrinas. Estas últimas são as glândulas circum-anais.<sup>204,205</sup>



**Figura 8.25** - Mucosa do intestino grosso, onde são observadas as glândulas intestinais (ou de Lieberkühn), que são glândulas exócrinas tubulares simples retas; a lâmina própria (LP) de tecido conjuntivo frouxo, e a muscular da mucosa, com as subcamadas circular (MMC) e longitudinal (MML). HE. Objetiva de 10x (137x).



**Figura 8.26** - Fotomicrografia do epitélio simples colunar com microvilos (M) e células caliciformes (►) do intestino grosso. HE. Objetiva de 100x (1.373x).

<sup>192</sup> Ibid. p. 305.

<sup>193</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 609-610, 632-633.

<sup>194</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 413, 415.

<sup>195</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 215-217.

<sup>196</sup> Ibid. pp. 217-218.

<sup>197</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 307.

<sup>198</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 415.

<sup>199</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 401.

<sup>200</sup> PADYKULA. *Op. cit.*, pp. 581-582.

<sup>201</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 580-581, 609, 611, 632-633.

<sup>202</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 305, 307-308.

<sup>203</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 201.

Em alguns animais, a secreção das glândulas circum-anais age como atrativo sexual.<sup>206</sup>

<sup>204</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 401, 416.

<sup>205</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 612, 614-615, 636-637.

<sup>206</sup> Ibid. p. 612.

Há dois plexos venosos na submucosa do canal anal: o plexo hemorroidário interno na extremidade superior e o plexo hemorroidário externo na extremidade inferior.<sup>207</sup>

O diâmetro do canal anal é controlado pelos esfínteres anais interno e externo. O primeiro é um espessamento da subcamada circular de músculo liso e responde à distensão do reservatório retal. O segundo é composto por músculo estriado esquelético do assoalho pélvico e está sob controle voluntário.<sup>208</sup>

É delimitado pela adventícia.<sup>209</sup>

## 2.4 – Anexos do tubo digestório

São o pâncreas, o fígado e a vesícula biliar, cujos ductos confluem e desembocam no duodeno.<sup>210</sup>

### 2.4.1 – Pâncreas

É um órgão alongado, com 20-25cm de comprimento, 5cm de largura e 1-2cm de espessura. Pesa 100-150g. É dividido anatomicamente em: cabeça, corpo e cauda. A cabeça situa-se na curvatura do duodeno, o corpo cruza a linha média do abdômen e a cauda estende-se na direção do baço.<sup>211,212,213</sup>

O pâncreas é envolvido por peritônio e por uma cápsula de tecido conjuntivo frioso ou moderadamente denso, que envia septos para o seu interior, dividindo-o em lóbulos. É uma glândula mista, com uma porção endócrina, as ilhotas pancreáticas (ou de Langerhans), que secretam hormônios para a corrente sanguínea, e uma porção exócrina, composta por células serosas, que produzem enzimas digestivas a serem liberadas no duodeno.<sup>214,215</sup>

Langerhans descobriu as ilhotas no pâncreas em 1869, quando ainda era estudante de medicina.<sup>216</sup>

As *ilhotas pancreáticas* (ou *de Langerhans*) são *glândulas endócrinas cordonais*. Elas medem geralmente 100 a 200µm de diâmetro. As células são poligonais ou esféricas, com núcleo eucromático e citoplasma rosa pálido com HE, contrastando com os ácinos serosos ao redor (Figura 8.27). Secretam insulina, glucagon e outros hormônios para os capilares fenestrados.<sup>217,218</sup>

As células A (ou α) estão na periferia da ilhota, perfazem cerca de 20% das células e secretam glucagon, que age principalmente sobre os hepatócitos, ativando as enzimas responsáveis pela degradação do glicogênio em glicose (glicogenólise) e pela síntese de glicose a partir de lipídios e aminoácidos (gliconeogênese). É, portanto, é um hormônio hiperglicemiante.<sup>219,220</sup>

As células B (ou β) são as mais abundantes (aproximadamente 70%), secretam insulina e amilina. A insulina possibilita a entrada da glicose nas células, diminuindo os seus níveis no sangue, por isso, é um hormônio hipoglicemiante. A amilina é um peptídio que modula a ação da insulina.<sup>221,222</sup>

As células D e D1 representam 5% da população celular. As células D produzem somatostatina, que inibe a secreção exócrina e endócrina do pâncreas e reduz as contrações musculares do tubo digestório e da vesícula biliar. As células D1 liberam VIP, que induz a glicogenólise e regula o tônus e a motilidade intestinal.<sup>223</sup>

As células PP (ou F) compõem 1% das células da ilhota e sintetizam o polipeptídeo pancreático. Ele inibe as secreções exócrinas do pâncreas e, no estômago, estimula a liberação de enzimas pelas células principais e de HCl pelas células parietais.<sup>224</sup>

As células G (1%) produzem gastrina, que estimula a secreção de HCl pelo estômago.<sup>225</sup>

As células epsilon (0,5 a 1%) sintetizam grelina, que estimula o apetite por ação no hipotálamo e a liberação de hormônio de crescimento na adeno-hipófise.<sup>226</sup>

Após a fixação com Zenker-formol e a coloração pelo método de Mallory-Azan, as células A coram-se em vermelho; as células B, em laranja-acastanhado, e as células D, em azul.<sup>227</sup> No tricrômico de Gomori, as células A coram-se em rosa, e as células B, em azul.<sup>228</sup>

<sup>207</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 201.

<sup>208</sup> *Ibid.* pp. 186, 201.

<sup>209</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 401.

<sup>210</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 638, 654, 657-658.

<sup>211</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 424.

<sup>212</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 404.

<sup>213</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 657-658, 674.

<sup>214</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 652.

<sup>215</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 658-659, 674.

<sup>216</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 771.

<sup>217</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 399-401.

<sup>218</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 238-240, 329.

<sup>219</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 427-428.

<sup>220</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 225, 279-280.

<sup>221</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 401.

<sup>222</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 279.

<sup>223</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 427-428.

<sup>224</sup> *Ibid.* pp. 426-429.

<sup>225</sup> *Ibid.* pp. 426-428.

<sup>226</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 401.

<sup>227</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 661-663.

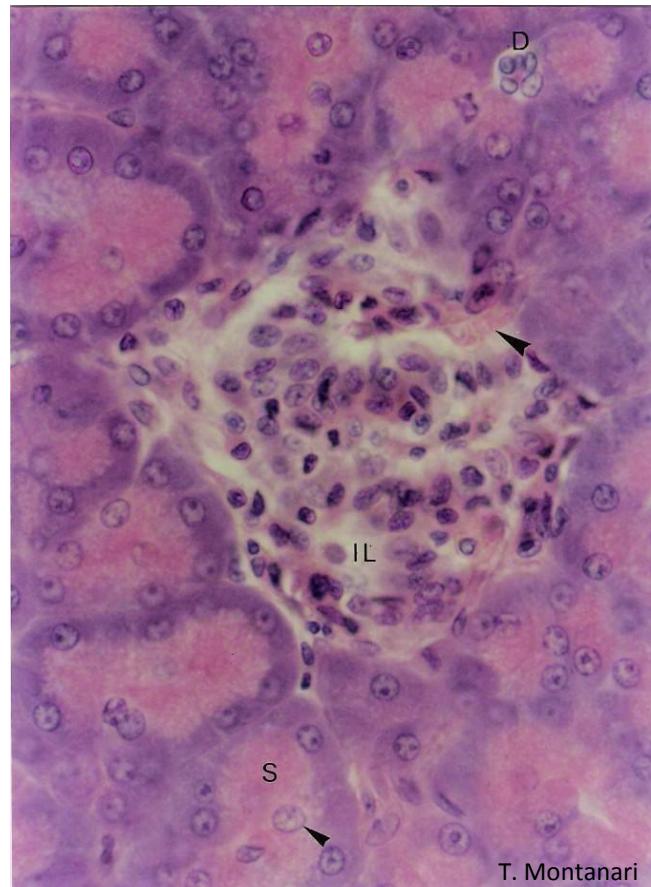
A porção exócrina é uma *glândula acinosa composta serosa*. As células serosas sintetizam precursores de enzimas digestivas, então possuem retículo endoplasmático rugoso bem desenvolvido na porção basal do citoplasma. As proenzimas são armazenadas em grânulos (os grânulos de zimogênio) na porção apical da célula. Elas são liberadas, através de ductos, para o duodeno, onde são ativadas.<sup>229,230</sup>

Nos cortes corados com HE, a porção basal da célula serosa é basófila, devido à abundância de retículo endoplasmático rugoso, enquanto a porção apical, com os grânulos de zimogênio, é eosinófila.<sup>231</sup>

Os ductos intercalares são de epitélio simples pavimentoso ou cúbico baixo. Como eles iniciam no interior dos ácinos, são visualizadas células palidamente coradas no centro do ácido: são as *células centroacinasas* (Figura 8.27). Os ductos intercalares, inclusive as células centroacinasas, produzem um líquido seroso alcalino, rico em bicarbonato, que contribui para neutralizar o quimo ácido que chega ao duodeno.<sup>232,233</sup>

Os ductos intercalares continuam como ductos intralobulares (que não são estriados) de epitélio simples cúbico ou colunar. Nos septos de tecido conjuntivo, entre os lóbulos, são os ductos interlobulares de epitélio simples colunar com células caliciformes ocasionais. Estes confluem no ducto pancreático principal, cujo epitélio é simples colunar com células caliciformes. Ele corre longitudinalmente no pâncreas e se une ao ducto biliar comum (ou ducto colédoco), desembocando no duodeno.<sup>234,235,236</sup>

Pela presença dos ácinos serosos, o pâncreas é semelhante à parótida. Entretanto pode se realizar o diagnóstico histológico pela observação das ilhotas de Langerhans e das células centroacinasas e pela ausência dos ductos estriados.<sup>237</sup>



T. Montanari

**Figura 8.27** - Corte de pâncreas. A ilhotas de Langerhans (IL) é uma glândula endócrina cordonal, que secreta insulina e glucagon para a corrente sanguínea (►). Os ácinos serosos (S) sintetizam enzimas, que vão, através de ductos, para o duodeno (D - ducto intercalar). Os núcleos no centro dos ácinos são de células centroacinasas (►). HE. Objetiva de 40x (550x).

O epitélio do duodeno e do jejunum secreta dois hormônios que atuam sobre a porção exócrina do pâncreas: a secretina e a colecistoquinina. A secretina atua sobre as células dos ductos intercalares, permitindo a secreção de um fluido rico em bicarbonato. A colecistoquinina estimula a exocitose das enzimas pelas células serosas.<sup>238</sup>

#### 2.4.2 – Fígado

Situase no quadrante superior direito da cavidade abdominal, logo abaixo do diafragma e tem o formato de cunha (Figura 8.1). Pesa 1,5kg no adulto. É envolvido pelo peritônio, exceto onde se adere ao diafragma e a outros órgãos, e por uma cápsula de tecido conjuntivo denso modelado. A cápsula é mais espessa no hilo (a porta do fígado), por onde o tecido

<sup>228</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 399-400.

<sup>229</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 424-425.

<sup>230</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 214-215.

<sup>231</sup> *Ibid.* p. 214.

<sup>232</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 425.

<sup>233</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 658-661, 674-675.

<sup>234</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 655.

<sup>235</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 214-215.

<sup>236</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 657-658, 660-661, 674-675.

<sup>237</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 316.

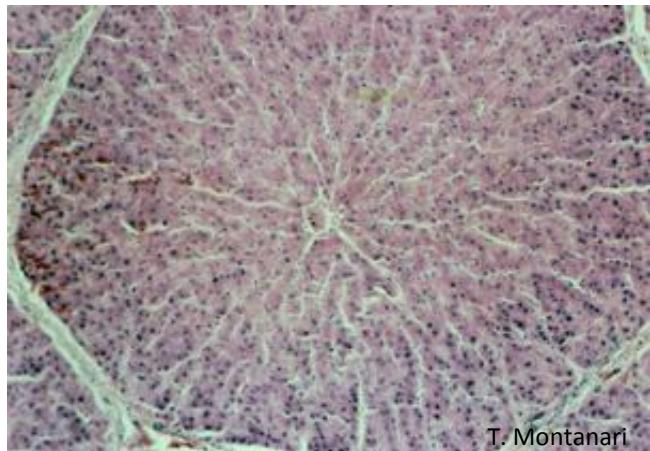
<sup>238</sup> *Ibid.* pp. 317-318.

conjuntivo penetra no órgão, conduzindo a artéria hepática e a veia porta, que entram, e os vasos linfáticos e os ductos hepáticos direito e esquerdo, que saem. A artéria hepática traz sangue oxigenado e com os quilomícrons. A veia porta traz sangue venoso dos intestinos, do pâncreas e do baço, portanto, rico em nutrientes, em hormônios pancreáticos e em produtos da degradação da hemoglobina. Os ductos hepáticos retiram a bile do fígado. O sangue sai através das veias hepáticas localizadas na região posterior do fígado. Essas veias drenam para a veia cava inferior.<sup>239,240,241,242,243</sup>

As células epiteliais, os hepatócitos, dispõem-se enfileirados, como placas orientadas radialmente e arranjadas em um prisma de aproximadamente 1mm de diâmetro e 2mm de comprimento: o lóbulo hepático. Em certos animais, como no porco, os lóbulos são separados por uma faixa de tecido conjuntivo (Figura 8.28). Na espécie humana, os vários lóbulos encostam-se uns nos outros em quase toda a sua extensão, ficando o tecido conjuntivo restrito aos cantos dos lóbulos hepáticos, os espaços porta.<sup>244,245</sup>

No tecido conjuntivo frouxo ou denso não modelado dos espaços porta, são encontrados os vasos sanguíneos interlobulares (uma arteríola, ramificação da artéria hepática, e uma vênula, ramificação da veia porta), vasos linfáticos e um ducto biliar. Este último é revestido por epitélio simples cúbico ou colunar e conduz a bile produzida pelos hepatócitos para os ductos hepáticos direito e esquerdo (Figura 8.29).<sup>246,247</sup>

Os vasos interlobulares ramificam-se em vasos distribuidores que circundam os lóbulos. Os vasos distribuidores e parte dos vasos interlobulares abrem-se nos capilares sinusoides situados entre as placas de hepatócitos. Pelas características desses capilares, como espaços entre as células endoteliais, presença de fenestradas e lámina basal descontínua, a passagem de macromoléculas do interior do capilar para os hepatócitos é facilitada. Os sinusoides hepáticos desembocam na vênula hepática terminal (antigamente denominada veia centrolobular ou central) (Figuras 8.28 e 8.30).<sup>248,249</sup>



**Figura 8.28** - Lóbulo hepático de porco, que é delimitado por tecido conjuntivo. Nos cantos dos lóbulos (espaços porta), há ramos da artéria hepática e da veia porta, cujo sangue corre para os capilares sinusoides, situados entre as placas de hepatócitos, e entra na vênula hepática terminal (ou centrolobular). HE. Objetiva de 10x (85x).



**Figura 8.29** - Espaço porta, com arteríola (a), vênula (v), ducto biliar (d) e vaso linfático (vv). HE. Objetiva de 20x (275x).

As vénulas hepáticas terminais (ou veias centrolobulares) correm longitudinalmente pelos lóbulos hepáticos e conectam-se perpendicularmente com as veias sublobulares (ou intercaladas) na base dos lóbulos. Estas penetram nas trabéculas de conjuntivo do estroma, onde se unem em veias de maior calibre até constituírem as veias hepáticas, que desembocam na veia cava inferior.<sup>250</sup>

Os hepatócitos têm forma poliédrica e medem 20 a 30µm de diâmetro. Possuem um núcleo central, esférico, eucromático e com nucléolos proeminentes. Podem ser binucleados ou poliploides. Eles contêm abundante retículo endoplasmático rugoso e retículo

<sup>239</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 429-430, 435.

<sup>240</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 318-320.

<sup>241</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 225.

<sup>242</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 312, 314, 318.

<sup>243</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 638, 642.

<sup>244</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 318-320.

<sup>245</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 314.

<sup>246</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 319-321, 323, 325.

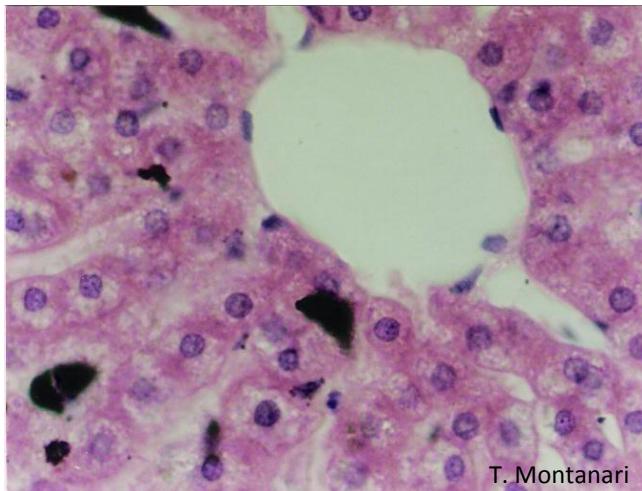
<sup>247</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 314-315, 323.

<sup>248</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 319-323.

<sup>249</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 642-643, 646, 670-671.

<sup>250</sup> JONES, A. L.; SPRING-MILLS, E. O fígado e a vesicular biliar. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. pp. 589, 603.

endoplasmático liso. A riqueza em mitocôndrias faz com que o citoplasma seja eosinófilo, e a presença dos grânulos de glicogênio e das gotículas lipídicas confere-lhe um aspecto vacuolizado (Figuras 8.30 e 8.31).<sup>251,252,253</sup>



**Figura 8.30** - Capilares sinusoides entre as placas de hepatócitos desembocando na vênula hepática terminal (ou centrolobular). HE. Objetiva de 40x (550x).

Quando encostados uns aos outros, os hepatócitos delimitam um pequeno tubo, com 1 a 2 µm de diâmetro, o canalículo biliar, por onde são liberados os componentes da bile. Entre a superfície do hepatócito e o capilar sinusoidal, há um espaço estreito, com fibras reticulares e plasma, denominado espaço perisinusoidal (ou de Disse) (Figura 8.31). A membrana dos hepatócitos na região que limita o canalículo biliar e no espaço de Disse apresenta microvilos, o que aumenta a superfície, favorecendo o transporte de substâncias.<sup>254</sup>

Os hepatócitos são células muito ativas metabolicamente, por isso a abundância e a variedade de organelas.<sup>255</sup> Neles ocorrem o processamento e o armazenamento dos nutrientes absorvidos no intestino delgado, a detoxicação, a síntese das proteínas plasmáticas e da bile.<sup>256</sup>

As substâncias absorvidas no intestino delgado são metabolizadas nos hepatócitos. A glicose é armazenada como grânulos de glicogênio. Estes se situam próximos ao retículo endoplasmático liso, que possui a glicose-6-fosfatase para a glicogenólise. Os peroxissomos estão

envolvidos na gliconeogênese. Os quilomícrons são degradados em ácidos graxos e glicerol, e os ácidos graxos são utilizados para sintetizar fosfolipídios e colesterol ou oxidados em acetil-CoA. Os peroxissomos encurtam as cadeias de ácidos graxos longos (acima de 18C), e as mitocôndrias realizam a β-oxidação das cadeias médias e curtas. Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso e no retículo endoplasmático liso e acumuladas temporariamente no citoplasma como gotículas lipídicas. Vitaminas D e B<sub>12</sub> são armazenadas. Os lisossomos estocam ferro como ferritina. Os aminoácidos são oxidados e degradados nos peroxissomos, onde também se dá o catabolismo das purinas. A amônia produzida na desaminação dos aminoácidos é convertida em ureia nas mitocôndrias e no citosol.<sup>257,258,259,260,261,262</sup>

Substâncias tóxicas são eliminadas nos hepatócitos. Os peroxissomos oxidam substratos, como o álcool, e o retículo endoplasmático liso realiza a detoxicação através de processos de oxidação, metilação e conjugação. Este último consiste na ligação dos compostos a radicais solúveis em água, como sulfato e glicuronato, possibilitando a eliminação dessas substâncias na urina ou na bile. O retículo endoplasmático liso sofre uma grande proliferação em resposta a uma droga, como, por exemplo, o fenobarbital. Quando a administração é interrompida, os lisossomos digerem a organela em excesso.<sup>263,264,265</sup>

Os hepatócitos possuem uma abundância de ribossomos livres e um retículo endoplasmático rugoso bem desenvolvido para a síntese de proteínas para o uso interno e para exportação, como as proteínas plasmáticas: albumina, fibrinogênio, protrombina e várias globulinas.<sup>266,267</sup>

Os hepatócitos sintetizam a bile, que é uma secreção alcalina, constituída principalmente por água, ácidos biliares e bilirrubina. Os ácidos biliares são produzidos nos peroxissomos e no retículo endoplasmático liso, a partir do ácido cólico, um produto do metabolismo do colesterol. O ácido cólico é conjugado com os aminoácidos taurina e glicina, formando os ácidos taurocólico e glicocólico. Como são moléculas anfipáticas, eles emulsificam os lipídios no tubo

<sup>257</sup> BERTACHINI-LOMBELLO, C.; CARVALHO, H. F. Retículo endoplasmático. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A Célula. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. pp. 325, 327, 334.

<sup>258</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 436-439.

<sup>259</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 673.

<sup>260</sup> LOURENÇO, L. B.; FELISBINO, S. L.; CARVALHO, H. F. Peroxisomos. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A Célula. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. pp. 389-391.

<sup>261</sup> PIMENTEL, E. R. Mitocôndria. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. A Célula. 3.ed. Barueri: Manole, 2013. pp. 382-384.

<sup>262</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 650-651.

<sup>263</sup> ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Molecular Biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002. p. 742.

<sup>264</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 39, 325, 327.

<sup>265</sup> LOURENÇO et al. *Op. cit.*, p. 389.

<sup>266</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 418.

<sup>267</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 320.

<sup>251</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 434, 436.

<sup>252</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 80, 415-416.

<sup>253</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 227-229.

<sup>254</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 430, 433-435.

<sup>255</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 228.

<sup>256</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 318, 325, 327-329.

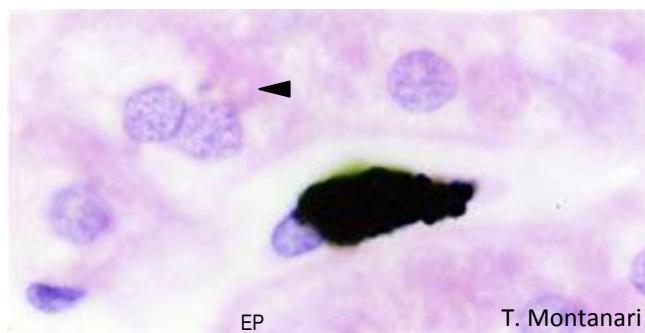
digestório, facilitando a sua hidrólise pela lipase e a sua absorção. A maior parte dos ácidos biliares (90%) é reabsorvida no ileo, e os hepatócitos realizam o seu transporte do sangue para o canalículo biliar. O restante é degradado no intestino ou perdido nas fezes. A bilirrubina é um pigmento verde-amarelo, insolúvel em água, resultante da degradação da hemoglobina na fagocitose das hemácias velhas pelos macrófagos do baço, da medula óssea ou do fígado. Ela é captada pelo hepatócito e, graças à enzima glicuroniltransferase, presente no retículo endoplasmático liso, é conjugada com o ácido glicurônico e transformada em glicuronato de bilirrubina, solúvel em água. O glicuronato de bilirrubina é secretado para o canalículo biliar e excretado na bile. Na luz intestinal, é reduzido por bactérias intestinais a urobilinogênio. A maior parte dessa substância é eliminada nas fezes, conferindo sua cor, mas uma quantidade menor é reabsorvida e será posteriormente excretada com a bile.<sup>268,269,270,271,272,273</sup>

Dos canalículos biliares, a bile é dirigida para os díctulos biliares, que são revestidos por epitélio simples cúbico e estão entre os hepatócitos. Os díctulos biliares desembocam nos ductos biliares de epitélio simples cúbico ou colunar, situados nos espaços porta e, portanto, com uma bainha de tecido conjuntivo (Figura 8.29).<sup>274</sup> As células epiteliais dos díctulos e dos ductos biliares secretam um líquido rico em bicarbonato, que, junto com o suco pancreático, neutraliza o quimo que entra no duodeno.<sup>275</sup>

Os ductos biliares fundem-se nos ductos hepáticos direito e esquerdo, que saem do fígado e confluem no ducto hepático comum. A bile entra na vesícula biliar pelo ducto cístico, um ramo lateral do ducto hepático comum.<sup>276,277</sup>

A linfa origina-se no espaço perissinusoidal e é drenada para os vasos linfáticos do espaço porta (Figura 8.29).<sup>278</sup> A linfa move-se em vasos progressivamente maiores, saindo pelos vasos linfáticos no hilo hepático e entrando posteriormente no ducto torácico.<sup>279</sup>

No fígado, além dos hepatócitos, estão presentes as células estreladas hepáticas e os macrófagos. As *células estreladas hepáticas* (ou *células de Ito*) estão situadas no espaço de Disse, armazenam vitamina A em gotículas lipídicas e produzem fatores de crescimento e componentes da matriz extracelular, como as fibras reticulares. Os *macrófagos* (ou *células de Kupffer*) fazem parte do revestimento dos sinusoides e fagocitam hemácias velhas, bactérias, vírus e material particulado presente no sangue (Figura 8.31).<sup>280,281,282</sup>



**Figura 8.31** - Macrófago (célula de Kupffer) que fagocitou partículas de nanquim em um capilar sinusoidal. Entre hepatócitos, é apontado um canalículo biliar e, entre os hepatócitos e o sinusóide, há o espaço perissinusoidal (EP). HE. Objetiva de 100x (1.373x).

Os hepatócitos duram cerca de 150 dias, mas, em caso de lesão, proliferam intensamente, regenerando o órgão.<sup>283</sup>

O dano hepático crônico, causado, por exemplo, pelo álcool ou pelo vírus da hepatite B ou C, pode resultar em *cirrose*. Há uma necrose hepatocelular de longa duração, e o processo inflamatório estimula a secreção de fatores de crescimento pelas células recrutadas na resposta inflamatória, pelas células de Kupffer ou até mesmo pelos hepatócitos. Esses fatores induzem a diferenciação das células estreladas hepáticas em miofibroblastos, os quais produzem colágeno do tipo I. O fígado exibe nódulos de hepatócitos regenerados separados por feixes de fibras colágenas. Essa fibrose desorganiza a arquitetura hepática e pode obstruir o fluxo sanguíneo no sistema portal, gerando hipertensão portal.<sup>284</sup>

<sup>268</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 437-438.

<sup>269</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 421.

<sup>270</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 674.

<sup>271</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 325, 327-329.

<sup>272</sup> LOURENÇO et al. *Op. cit.*, pp. 390-391.

<sup>273</sup> STEVENS, A.; LOWE, J. *Histologia*. São Paulo: Manole, 1995. p. 182.

<sup>274</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 325.

<sup>275</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 434.

<sup>276</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 325, 330.

<sup>277</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 233-235.

<sup>278</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 316.

<sup>279</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 648.

<sup>280</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 432-433, 437, 440.

<sup>281</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 320, 329.

<sup>282</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 321-322.

<sup>283</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 440.

<sup>284</sup> STEVENS, A.; LOWE, J. *Patologia*. 2.ed. São Paulo: Manole, 1998. pp. 247-252, 254-257, 259-260.

### 2.4.3 – Vesícula biliar

É um órgão oco, piriforme, com 3 a 5cm de diâmetro e 10cm de comprimento e capacidade para 50mL, situado na superfície inferior do fígado. Divide-se anatomicamente em: colo, o qual se une ao ducto cístico; corpo, que é a maior parte, e fundo, a extremidade cega.<sup>285</sup>

A bile produzida no fígado é armazenada e concentrada na vesícula biliar. A mucosa forma pregas quando o órgão está vazio. O epitélio é simples colunar com microvilos (Figuras 8.32 a 8.34). Estes aumentam a superfície para a absorção de água e eletrólitos. A água e os íons  $\text{Cl}^-$  acompanham os íons  $\text{Na}^+$  transportados ativamente pelas  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  ATPases presentes na membrana basolateral. Dos espaços intercelulares, os íons entram nos capilares fenestrados e nas vênulas do tecido conjuntivo frioso da lâmina própria.<sup>286,287</sup>

Cortes transversais das partes profundas das pregas lembram glândulas (Figuras 8.32 e 8.33). As glândulas são restritas ao colo. Elas são glândulas mucosas, cuja secreção lubrifica a luz dessa região.<sup>288,289,290</sup>

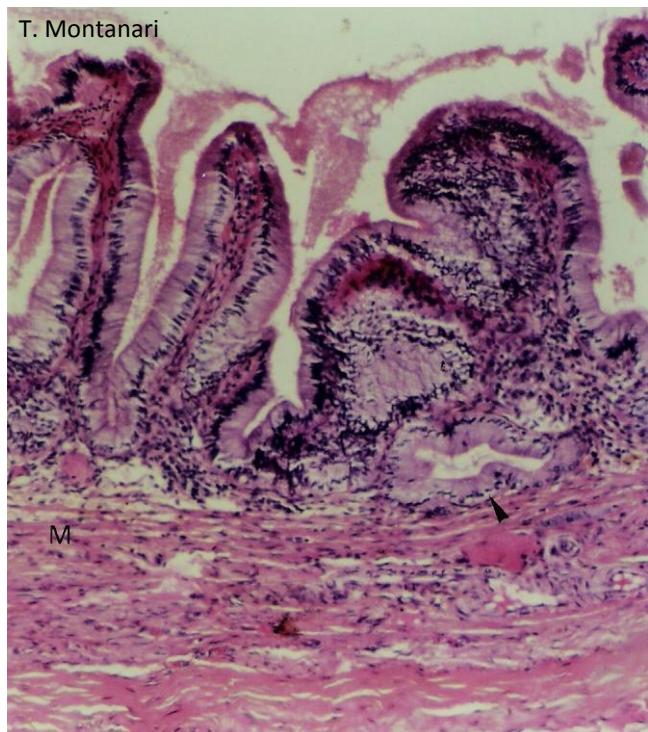
A túnica muscular é constituída por feixes entrelaçados de músculo liso, com fibras colágenas e elásticas.<sup>291</sup> Subjacente há tecido conjuntivo denso não modelado contínuo à cápsula do fígado (adventícia) ou recoberto por mesotélio (serosa ou peritônio visceral) (Figura 8.32).<sup>292,293</sup>

A bile sai da vesícula biliar pelo ducto cístico e é liberada no duodeno pelo ducto biliar comum (ou colédoco), que se continua ao ducto hepático comum.<sup>294,295</sup> O ducto biliar comum apresenta um esfíncter que regula o fluxo da bile para o duodeno.<sup>296</sup>

A bile promove a emulsificação dos lipídios, facilitando a digestão pelas lipases e sua absorção.<sup>297</sup>



**Figura 8.32** - Corte de vesícula biliar. São visíveis as pregas da mucosa, constituída por epitélio simples colunar com microvilos e lâmina própria de tecido conjuntivo frioso. Os recessos correspondem à parte profunda da prega (►). Subjacente à mucosa há a camada muscular (M) e a serosa (S). HE. Objetiva de 3,2x.



**Figura 8.33** - Vesícula biliar, cuja mucosa forma pregas. O que parece ser uma glândula (►) é um corte transversal da parte profunda de uma prega. Subjacente à mucosa há a muscular de músculo liso (M) entremeada com tecido conjuntivo. HE. Objetiva de 10x (137x).

<sup>285</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 325.

<sup>286</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 440-442.

<sup>287</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 654-657, 672-673.

<sup>288</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 440-441.

<sup>289</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 677-678.

<sup>290</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 672-673.

<sup>291</sup> *Ibid.* pp. 655, 672-673.

<sup>292</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 234-235.

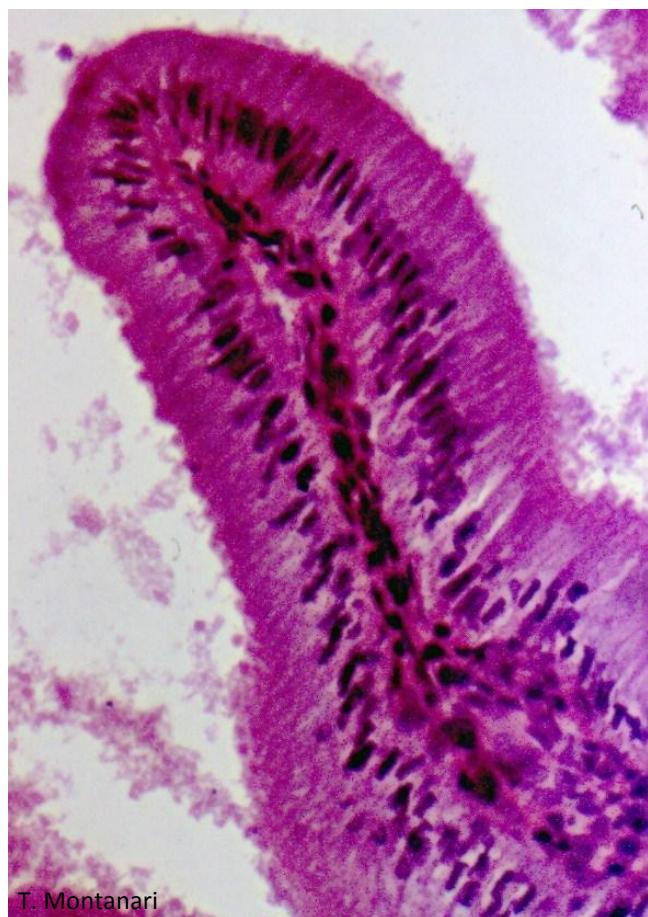
<sup>293</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 325-326.

<sup>294</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 233-235.

<sup>295</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 325.

<sup>296</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 330.

<sup>297</sup> *Ibid.* p. 329.



T. Montanari

**Figura 8.34** - Prega da mucosa da vesícula biliar, mostrando o epitélio simples colunar com microvilos. HE. Objetiva de 10x.

Os cálculos biliares são constituídos de colesterol e/ou bilirrubinato de cálcio.<sup>298</sup> Se ficarem retidos no ducto cístico, a vesícula biliar contrai-se com intensidade para tentar vencer a obstrução, e a musculatura espessa-se. A estagnação da bile leva à infecção, com dor e febre. Se ele ficar preso no ducto biliar comum, impede o fluxo da bile para o duodeno, e a bile acumulada nos canalículos biliares entra na corrente sanguínea, através dos capilares sinusoides, resultando em icterícia. Sem os ácidos biliares no duodeno, a degradação da gordura é prejudicada, e, devido à ausência da bilirrubina, as fezes ficam claras.<sup>299</sup>

### 3 – QUESTIONÁRIO

- 1) Qual é o tipo de epitélio que reveste a cavidade oral, a língua, a faringe e o esôfago? Por quê?
- 2) Descreva as maiores glândulas salivares segundo a sua morfologia e a secreção que realizam.

- 3) O que são as papilas linguais? Caracterize-as morfológica e funcionalmente.
- 4) Compare a histologia do esôfago, do duodeno, do jejunoo, do íleo e do intestino grosso.
- 5) Justifique a presença de glândulas mucosas no esôfago e no duodeno.
- 6) O que são fossetas gástricas e qual é o tipo de célula que as constituem? Qual é a importância da sua secreção?
- 7) Relacione a coloração das células oxínticas e das células zimogênicas pela hematoxilina e eosina com a sua morfologia e secreção.
- 8) Quais são as funções do intestino delgado e quais são as características da mucosa e das células epiteliais relacionadas com elas?
- 9) Por que a presença de microvilosidades e de células caliciformes no epitélio do intestino grosso?
- 10) Justifique a presença de nódulos linfáticos no íleo e no intestino grosso.
- 11) Quais são as substâncias que o pâncreas produz (nomeie as estruturas que as produzem) e para onde são secretadas?
- 12) Descreva a histologia do fígado?
- 13) Relacione as funções do hepatócito com as organelas responsáveis?
- 14) Como a vesícula biliar concentra a bile?

<sup>298</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 442.  
<sup>299</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 236.

### 1 – FUNÇÕES

O sistema respiratório permite o transporte do O<sub>2</sub> para o sangue, a fim de ser distribuído para as células, e a retirada do CO<sub>2</sub>, dejetado do metabolismo celular, do sangue para o exterior. Ele está envolvido na fala e nele ocorre ainda o olfato e, implicado com este, a percepção de sabores mais apurados.<sup>1</sup>

### 2 – CONSTITUINTES

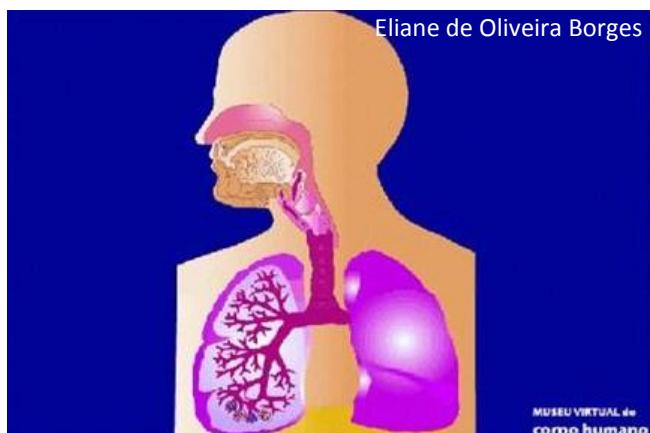
O sistema respiratório pode ser dividido em uma porção condutora, que conduz o ar para os locais onde se dão as trocas gasosas, e uma porção respiratória, onde ocorre a troca de gases entre o ar e o sangue. A porção condutora é formada por: cavidades nasais, faringe, laringe, traqueia, brônquios, bronquíolos e bronquíolos terminais. A porção respiratória consiste em: bronquíolos respiratórios, ductos alveolares, sacos alveolares e alvéolos (Figura 9.1).<sup>2,3</sup>

#### 2.1 – Cavidade nasal

A cavidade nasal é dividida em metades simétricas pelo septo nasal.<sup>4</sup> Ela contém o vestíbulo, a área olfatória e a área respiratória (Figura 9.1).<sup>5</sup>

O *vestíbulo* corresponde ao segmento inicial da cavidade nasal (1,5cm), situado na parte externa do nariz e comunica-se com o exterior através das narinas. Seu epitélio é estratificado pavimentoso, sendo queratinizado na porção anterior, contínua à epiderme da face. A presença de pelos (vibrissas) e a secreção de glândulas sebáceas protege contra a

entrada de poeira. A cartilagem hialina dá sustentação.<sup>6,7,8,9</sup>



**Figura 9.1** - Ilustração do sistema respiratório. Fonte: Montanari, T.; Borges, E. O. *Museu virtual do corpo humano*. Porto Alegre: UFRGS, 2010. Disponível em <http://www.ufrgs.br/museuvirtual>

No teto da cavidade nasal e na parte superior das paredes laterais e do septo nasal, há a *área olfatória*. O epitélio é pseudoestratificado colunar, constituído pelas células olfatórias, células de sustentação, células em escova e células basais. As células olfatórias são neurônios bipolares, com o dendrito voltado para a superfície e o axônio penetrando o tecido conjuntivo e dirigindo-se para o sistema nervoso central. Os axônios das células olfatórias formam o nervo olfatório (nervo craniano I). As células de sustentação são colunares e com microvilos. Além do suporte físico, secretam proteínas de ligação aos odorantes. As células em escova são também colunares e com microvilos, mas a superfície basal está em contato sináptico com fibras nervosas do nervo trigêmeo (nervo craniano V). Elas parecem estar envolvidas na transdução da sensação geral da mucosa. As células basais são pequenas e arredondadas. São células-

<sup>1</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby, 2015. p. 166.

<sup>2</sup> OVALLE, W. K.; NAIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 334.

<sup>3</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia*: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 676-677, 690.

<sup>4</sup> SOROKIN, S. P. O sistema respiratório. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 645.

<sup>5</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*: texto e atlas. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 337.

<sup>6</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. pp. 351-353.

<sup>7</sup> GENESER, F. *Histologia*: com bases moleculares. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana / Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 423.

<sup>8</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p. 683.

<sup>9</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 677-678.

tronco e originam as células olfatórias e as células de sustentação.<sup>10,11</sup>

A secreção serosa das glândulas olfatórias (ou de Bowman) dissolve as substâncias odoríferas para permitir sua percepção pelas células olfatórias; contém IgA, lactoferrina, lisozima e proteínas de ligação a odorantes, e, pelo fluxo contínuo, remove os compostos que estimularam o olfato, mantendo os receptores aptos para novos estímulos.<sup>12,13,14,15</sup>

A maior parte da cavidade nasal é a *área respiratória* e é assim denominada porque o seu epitélio é típico do sistema respiratório, ou seja, pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes. O muco secretado pelas células caliciformes aprisiona as partículas inaladas e é deslocado pelo batimento dos cílios para a faringe, onde é deglutido ou expectorado.<sup>16,17</sup>

A área superficial é aumentada pelas conchas nasais e pelos seios paranasais. As conchas nasais (superior, média e inferior) são projeções ósseas das paredes laterais da cavidade nasal, e os seios paranasais são cavidades nos ossos da face que se comunicam com a cavidade nasal por uma série de orifícios. Ambas estruturas são revestidas pelo epitélio do tipo respiratório, ou seja, pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes. O muco dos seios paranasais é drenado para a cavidade nasal pela atividade ciliar.<sup>18,19,20,21</sup>

O tecido conjuntivo da cavidade nasal e dos seios paranasais é ricamente vascularizado, permitindo a umidificação e o aquecimento do ar. Possui glândulas seromucosas, cuja secreção serosa contribui para a umidificação e contém enzimas, como a amilase ou a lisozima, e a secreção mucosa suplementa aquela das células caliciformes para capturar o material inalado.<sup>22</sup>

Na lâmina própria da cavidade nasal, há muitas células de defesa, sendo os eosinófilos abundantes nas pessoas com rinite alérgica.<sup>23</sup>

<sup>10</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 168-170.

<sup>11</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 679-682.

<sup>12</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 355.

<sup>13</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 424-425.

<sup>14</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 168.

<sup>15</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 682, 700.

<sup>16</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 334-335, 337.

<sup>17</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 166-167.

<sup>18</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 685.

<sup>19</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 337-338.

<sup>20</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 166, 168, 171.

<sup>21</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 677-678, 682.

<sup>22</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 166-167, 171, 175.

<sup>23</sup> *Ibid.* p. 166.

A lâmina própria da cavidade nasal adere-se ao pericôndrio ou ao periosteio subjacente. As paredes cartilaginosas e ósseas proporcionam rigidez durante a inspiração.<sup>24</sup>

## 2.2 – Faringe

Posterior à cavidade nasal, há a nasofaringe, cujo epitélio é pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes. Sob este, há a tonsila faríngea. As células do tecido linfoide examinam抗ígenos inalados e desencadeiam a resposta imunológica. O ar também passa pela orofaringe, que, pelo atrito do alimento, é revestida por epitélio estratificado pavimentoso.<sup>25,26</sup>

## 2.3 – Laringe

É um tubo com cerca de 4cm de diâmetro e 4 a 5cm de comprimento, que impede a entrada de alimentos e líquido para o sistema respiratório e permite a produção de sons.<sup>27,28,29</sup>

Seu epitélio é pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes e, na superfície lingual e na metade superior da superfície laríngea da epiglote, que fazem contato com o bolo alimentar na sua passagem para o esôfago, e nas pregas vocais, que sofrem o atrito da corrente do ar durante a fala, é estratificado pavimentoso.<sup>30,31,32,33</sup>

A lâmina própria da laringe, exceto nas pregas vocais, contém glândulas seromucosas.<sup>34</sup> Subjacente há peças de cartilagem hialina (tireoide, cricoide e parte inferior das aritenoides) e de cartilagem elástica (epiglote, parte superior das aritenoides e cartilagens corniculadas e cuneiformes). As cartilagens mantêm a laringe aberta, permitindo a passagem do ar e, em virtude da ação dos músculos intrínsecos e extrínsecos da laringe, de músculo estriado esquelético, podem se mover, impedindo a entrada de alimento durante a deglutição.<sup>35,36,37</sup>

<sup>24</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 335.

<sup>25</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 624-625.

<sup>26</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 167-168, 198.

<sup>27</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 357.

<sup>28</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 425.

<sup>29</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 170.

<sup>30</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 687-688.

<sup>31</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 170-172.

<sup>32</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 337-338.

<sup>33</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 682-683, 702-703.

<sup>34</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 338.

<sup>35</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 357.

<sup>36</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 170-172.

As pregas vocais também se movimentam graças ao músculo estriado esquelético: o músculo vocal, que se liga aos músculos intrínsecos da laringe. E há ainda, entre o epitélio e o músculo vocal, o ligamento vocal, de tecido elástico, contribuindo para a sua ação.<sup>38</sup>

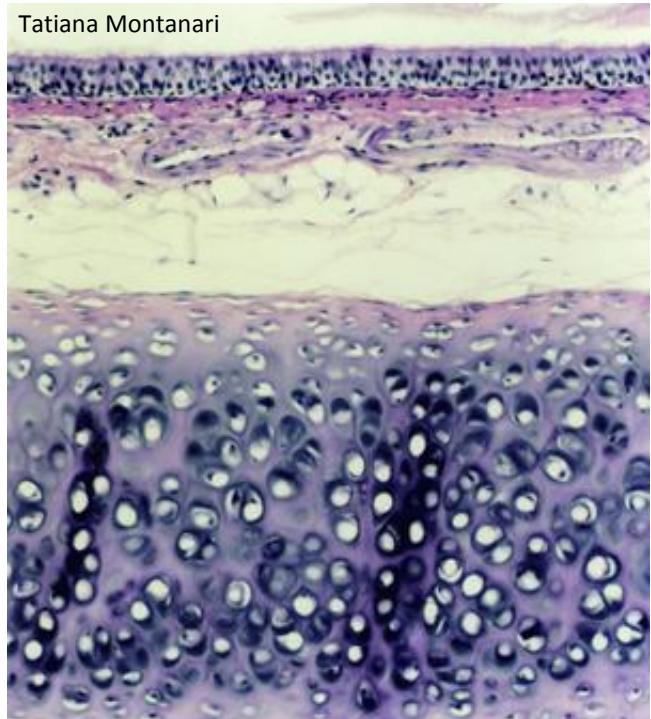
## 2.4 – Traqueia

É um tubo com 10 a 12cm de comprimento e 2 a 3cm de diâmetro.<sup>39,40</sup>

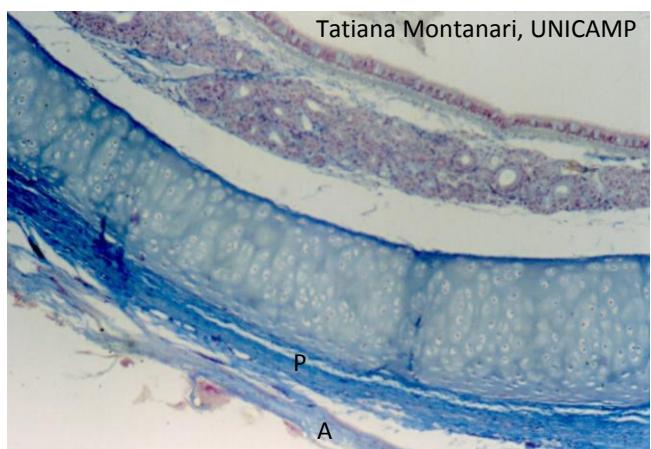
É revestida por epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes. O tecido conjuntivo subjacente é ricamente vascularizado, o que umidifica e aquece o ar. Tem glândulas mucosas e seromucosas, e a secreção das células caliciformes e das glândulas forma um tubo mucoso, que é deslocado em direção à faringe pelo batimento ciliar, retirando as partículas inspiradas (Figuras 9.2 a 9.4). Os cílios não alcançam a camada de muco, porque interposto entre eles há o fluido seroso.<sup>41,42</sup>

A traqueia apresenta 16 a 20 peças de cartilagem hialina (Figuras 9.2 a 9.3) em C, com as extremidades unidas por músculo liso. Os anéis cartilaginosos evitam o colapso da parede. A contração do músculo diminui a luz, aumentando a velocidade do fluxo de ar, o que é importante para expulsar partículas estranhas no reflexo da tosse.<sup>43,44</sup>

A traqueia é envolvida pela adventícia (Figura 9.3): tecido conjuntivo frouxo, rico em células adiposas, comum aos órgãos vizinhos, como o esôfago e a tireoide.<sup>45,46,47</sup>



**Figura 9.2** - Corte da traqueia, mostrando o muco sobre a superfície luminal, o epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes, o tecido conjuntivo com muitos vasos sanguíneos e células adiposas e a cartilagem hialina. HE. Objetiva de 10x (137x).



**Figura 9.3** - Fotomicrografia da traqueia, onde são visualizados: o epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes; o tecido conjuntivo com glândulas seromucosas; a cartilagem hialina com pericôndrio bem desenvolvido na face externa (P), e a adventícia (A). Tricrômico de Masson. Objetiva de 10x.

<sup>37</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 682.

<sup>38</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 170-172.

<sup>39</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 358.

<sup>40</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 172-173.

<sup>41</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 355, 358-360.

<sup>42</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 338.

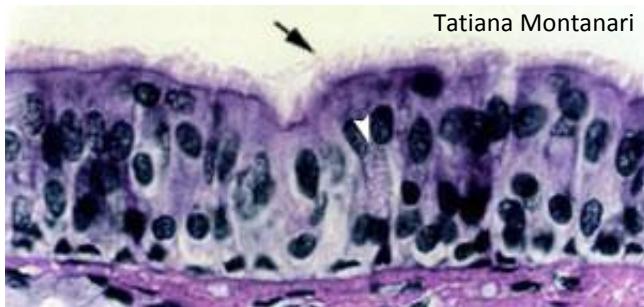
<sup>43</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 358, 360.

<sup>44</sup> SOROKIN. *Op. cit.*, pp. 655, 657.

<sup>45</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 360.

<sup>46</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 173.

<sup>47</sup> SOROKIN. *Op. cit.*, p. 658.



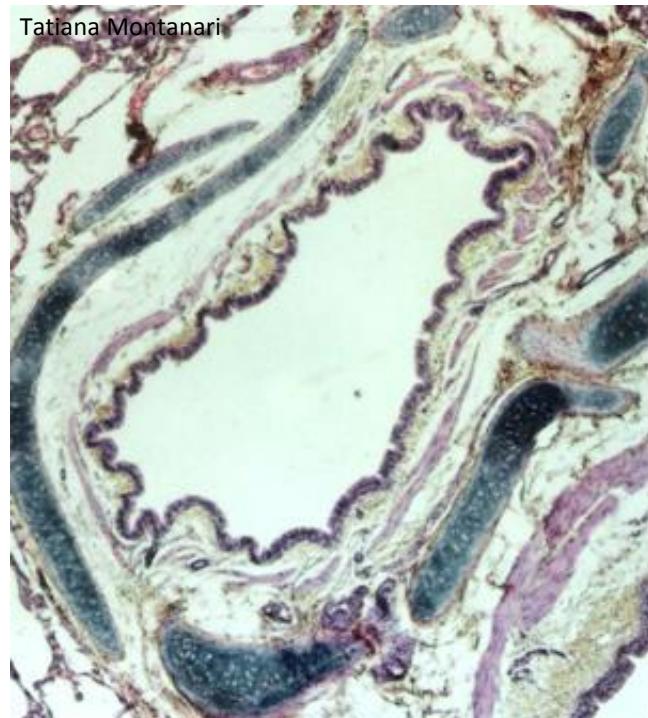
**Figura 9.4** - Epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes da traqueia. As partículas inaladas são capturadas pelo muco das células caliciformes (►), e esse muco é deslocado pelos cílios (→) em direção à faringe. HE. Objetiva de 40x (550x).

## 2.5 – Brônquios

A traqueia bifurca-se nos brônquios primários (ou principais), que, ao entrarem nos pulmões, ramificam-se em três brônquios secundários (ou lobares) no pulmão direito e dois no esquerdo: um para cada lobo pulmonar. Eles se ramificam nos brônquios terciários (ou segmentares): 10 deles no pulmão direito e oito no pulmão esquerdo.<sup>48,49</sup>

O epitélio é pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes. No tecido conjuntivo subjacente, há glândulas seromucosas, e as células de defesa podem se acumular em nódulos linfáticos. Nos brônquios extrapulmonares, assim como na traqueia, a cartilagem hialina é em forma de C, e o músculo liso está localizado posteriormente, entre as extremidades da cartilagem. Nos brônquios intrapulmonares, a cartilagem é irregular, o que faz com que, no corte histológico, sejam visualizados pedaços de cartilagem, e o músculo liso está disposto internamente à cartilagem (Figuras 9.5 e 9.6).<sup>50,51,52</sup>

Além de transportar o ar, a árvore brônquica aquece-o pela presença de vasos sanguíneos na sua proximidade, umidifica-o pela secreção serosa das glândulas e limpa-no através do muco das células caliciformes e das glândulas e o movimento dos cílios.<sup>53</sup>



**Figura 9.5** - Brônquio intrapulmonar. HE. Objetiva de 4x (55x).



**Figura 9.6** - Aumento maior do brônquio, mostrando: o epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes, glândulas (G) no conjuntivo subjacente, o músculo liso e a cartilagem hialina. HE. Objetiva de 10x.

## 2.6 – Bronquiólos

A ramificação dos brônquios terciários resulta nos bronquiólos (primários).<sup>54</sup> Cada bronquiolo ramifica geralmente em cinco a sete bronquiólos terminais.<sup>55</sup> Cada um destes origina, por sua vez, dois bronquiólos respiratórios.<sup>56</sup> Distalmente há uma simplificação das

<sup>48</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 173.

<sup>49</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 688-689.

<sup>50</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 430.

<sup>51</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 691-692.

<sup>52</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 173-175.

<sup>53</sup> *Ibid.* pp. 166, 175.

<sup>54</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 361-362.

<sup>55</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 695.

<sup>56</sup> SOROKIN. *Op. cit.*, p. 669.

estruturas constituintes, uma diminuição da altura do epitélio e uma redução no tamanho da luz.<sup>57</sup>

Os *bronquíolos* têm menos do que 1mm de diâmetro. O epitélio é simples colunar ou cúbico ciliado e com células caliciformes ocasionais. Não há glândulas, nem cartilagem, mas o músculo liso é espesso (Figura 9.7).<sup>58,59</sup>

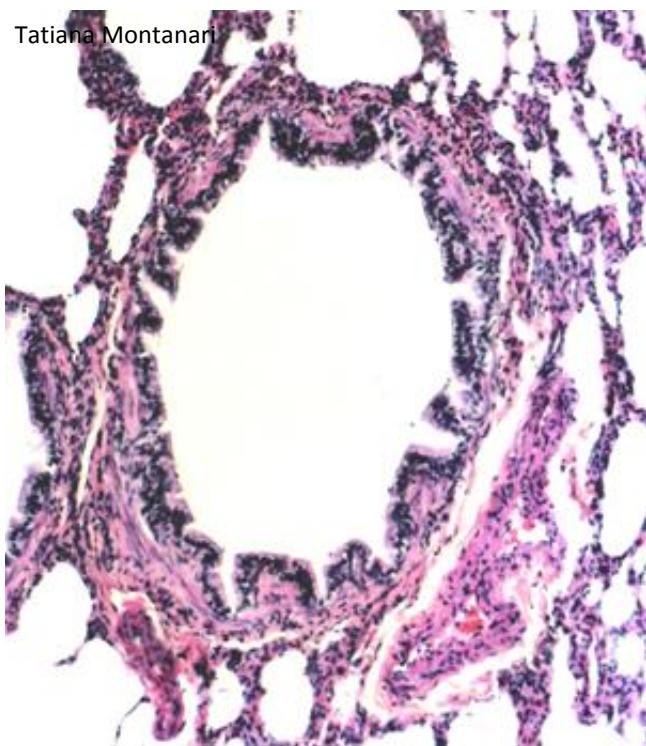
Os *bronquíolos terminais* (Figura 9.8) têm diâmetro menor de 0,5mm. São de epitélio simples cúbico ciliado, com células de Clara. Essas células não são ciliadas; possuem retículo endoplasmático rugoso, retículo endoplasmático liso e mitocôndrias em abundância, e exibem um ápice em forma de cúpula, com grânulos de secreção. Produzem um agente tensoativo lipoproteico, que reduz a tensão superficial dos bronquíolos, evitando o seu colabamento. Os bronquíolos terminais apresentam uma delgada camada de tecido conjuntivo com fibras elásticas e uma a duas camadas de células musculares lisas.<sup>60,61,62</sup>

Nos *bronquíolos respiratórios*, o epitélio é simples cúbico ciliado, com células de Clara, interrompido por células pavimentosas (Figura 9.8), que correspondem aos alvéolos e permitem as trocas gasosas. O epitélio é circundado por tecido conjuntivo e músculo liso.<sup>63,64</sup>

Nos pulmões, o sangue oxigenado e com nutrientes entra com as artérias brônquicas, ramos da aorta torácica, e o sangue a ser oxigenado, trazido do ventrículo direito, entra com as artérias pulmonares. Elas se ramificam, acompanhando a árvore brônquica (Figura 9.7) e originam capilares brônquicos fenestrados e capilares pulmonares contínuos no nível dos bronquíolos respiratórios, onde se anastomosam. O sangue na rede capilar da porção respiratória torna-se oxigenado. Os capilares confluem em vênulas e veias pulmonares, as quais levam o sangue oxigenado para o átrio esquerdo a fim de ser distribuído para os tecidos.<sup>65,66,67</sup>

Da sua origem no anel da valva pulmonar até a junção brônquica/bronquiolar, a artéria pulmonar é uma artéria elástica. Acompanhando os bronquíolos, o bronquíolo terminal e o bronquíolo respiratório, a artéria pulmonar é uma artéria muscular. Como o

sistema arterial e venoso pulmonar é um sistema de baixa pressão (a pressão sistólica da artéria pulmonar é 25mmHg), a estrutura desses vasos difere daquela encontrada na circulação sistêmica, sendo suas paredes mais finas (Figura 9.7).<sup>68</sup>



**Figura 9.7** - Bronquiolo e, ao redor, alvéolos e um ramo da artéria pulmonar. HE. Objetiva de 10x (137x).

## 2.7 – Ductos alveolares, sacos alveolares e alvéolos

Cada bronquiolo respiratório ramifica-se em dois a dez *ductos alveolares*. Eles são condutos constituídos por alvéolos, portanto, de epitélio simples pavimentoso, circundados por fibras reticulares e elásticas e por células musculares lisas. O músculo liso termina nos ductos alveolares. Cada ducto alveolar desemboca em dois ou três *sacos alveolares*, também de alvéolos.<sup>69,70,71,72</sup>

<sup>57</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 175.

<sup>58</sup> *Ibid.*

<sup>59</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 689-691.

<sup>60</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 362-363.

<sup>61</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 175-176.

<sup>62</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 690-691.

<sup>63</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 431.

<sup>64</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 344-345, 348.

<sup>65</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 371.

<sup>66</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 143-144, 179, 181-182.

<sup>67</sup> SOROKIN. *Op. cit.*, p. 685.

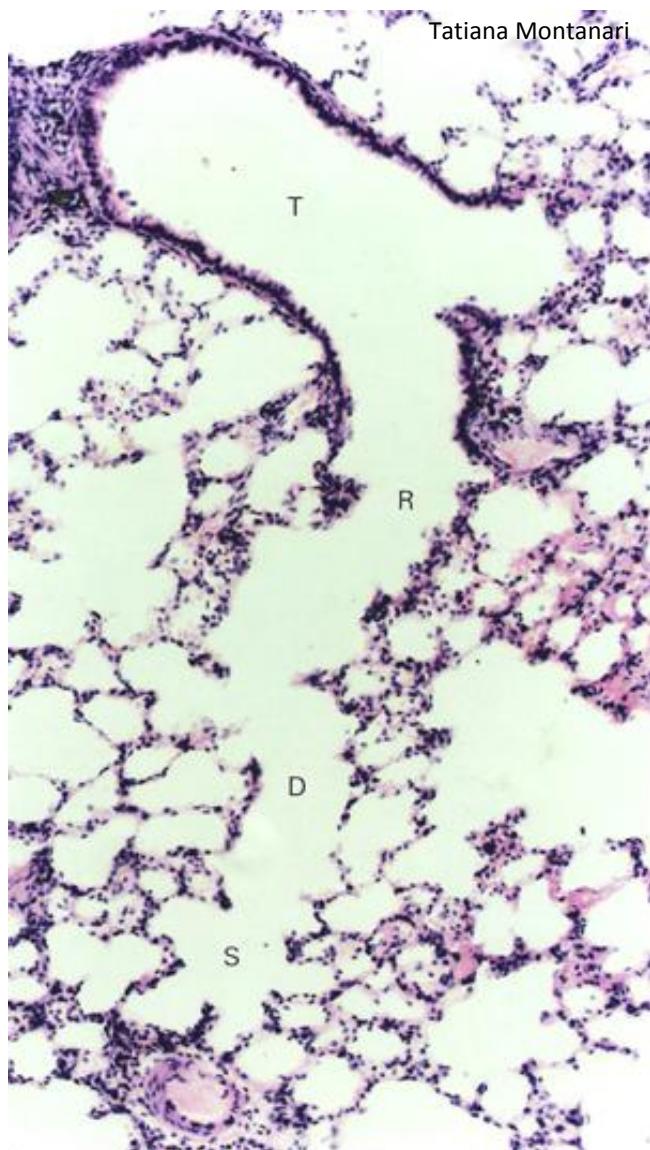
<sup>68</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 179-180.

<sup>69</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 343.

<sup>70</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 176.

<sup>71</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 345, 348.

<sup>72</sup> SOROKIN. *Op. cit.*, pp. 669, 676.



**Figura 9.8** - Bronquíolo terminal (T), com epitélio simples cúbico; bronquíolo respiratório (R), ainda de epitélio simples cúbico, mas já com alvéolos; ducto alveolar (D) e saco alveolar (S), constituídos por alvéolos. HE. Objetiva de 10x (137x).

O *alvéolo* é um espaço delimitado por epitélio simples pavimentoso, formado pelos pneumócitos do tipo I e do tipo II. Os *pneumócitos do tipo I* são células pavimentosas, cuja pequena espessura facilita a difusão do O<sub>2</sub> para o sangue. Estão unidas por junções de oclusão, o que evita a passagem de fluido extracelular para a luz do alvéolo. Os *pneumócitos do tipo II* são células cúbicas, com núcleo esférico e citoplasma vacuolizado ao microscópio de luz, devido à presença de corpos lamelares com o surfactante pulmonar, um complexo lipoproteíco (fosfolipídios, glicosaminoglicanos e proteínas), que é exocitado da célula e recobre a superfície dos alvéolos, diminuindo

a tensão superficial, o que facilita a expansão na inspiração e evita o seu colabamento na expiração.<sup>73,74</sup>

Os pneumócitos do tipo II são capazes de se dividir e de se diferenciar em pneumócitos do tipo I, o que é importante para recuperar o parênquima pulmonar em caso de dano.<sup>75</sup>

A região formada pelos pneumócitos de dois alvéolos adjacentes com o delgado tecido conjuntivo interposto é o septo interalveolar. No tecido conjuntivo, são encontrados fibroblastos, macrófagos, mastócitos, fibras reticulares e elásticas, substância fundamental e capilares. As fibras reticulares dão sustentação ao parênquima pulmonar, e as fibras elásticas permitem a expansão dos pulmões durante a inspiração e, com a sua retração, ajudam a expelir o ar dos alvéolos.<sup>76,77,78</sup>

As trocas gasosas ocorrem nos locais onde o septo interalveolar é bastante estreito (menos de 2μm de largura), restrito aos pneumócitos do tipo I e o capilar, os quais estão tão próximos que as suas lâminas basais se fundem. O O<sub>2</sub> presente no alvéolo difunde-se para o sangue, atravessando o pneumócito do tipo I e a sua lâmina basal e a lâmina basal e o endotélio do capilar (barreira hematoaérea). No sangue, o O<sub>2</sub> liga-se à hemoglobina do eritrócito. O CO<sub>2</sub> presente no sangue pode ser eliminado do organismo fazendo o caminho inverso, e do alvéolo será levado ao exterior pelas vias respiratórias.<sup>79,80,81</sup>

Frequentemente os alvéolos comunicam-se por meio de orifícios na parede alveolar: os poros alveolares. Eles devem equilibrar as diferenças de pressão.<sup>82</sup>

Os *macrófagos alveolares* migram entre os pneumócitos tipo I e entram na luz do alvéolo, onde fagocitam material particulado, bactérias e o surfactante em excesso e secretam enzimas, como lisozima, colagenase, elastase e hidrolases ácidas. Depois da fagocitose, os macrófagos aderem ao muco e são empurrados pelos cílios para a faringe e são eliminados pela deglutição ou expectoração; entram nos bronquíolos respiratórios e terminais, onde

<sup>73</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 365-368.

<sup>74</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 176-177.

<sup>75</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 350.

<sup>76</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 353, 364-366, 369.

<sup>77</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 343, 345-346.

<sup>78</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 178-179.

<sup>79</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 366, 369.

<sup>80</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 178-179.

<sup>81</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 348-349.

<sup>82</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 431, 433.

passam para os vasos linfáticos e então para os linfonodos, ou podem ainda retornar ao tecido conjuntivo do septo interalveolar e permanecer por toda a vida no indivíduo.<sup>83,84</sup>

### 3 – QUESTIONÁRIO

- 1) No trajeto do ar pela porção condutora do sistema respiratório, como ele é limpo de impurezas, aquecido e umedecido?
- 2) Quais são as regiões da cavidade nasal? Descreva a sua histologia?
- 3) Por que a laringe, a traqueia e os brônquios têm peças cartilaginosas?
- 4) Compare histologicamente o brônquio e o bronquiolo.
- 5) Compare histologicamente o bronquiolo terminal, o bronquiolo respiratório e o ducto alveolar?
- 6) Qual é o tipo de epitélio dos alvéolos e dos capilares para facilitar as trocas gasosas entre a luz do alvéolo e o sangue?
- 7) Qual é a substância que facilita a expansão dos alvéolos durante a inspiração e evita que eles colabem durante a expiração? Ela é secretada por qual célula?

---

<sup>83</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 178-179.

<sup>84</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 695.

## 1 – FUNÇÕES

O sistema urinário retira do organismo, através da urina, as substâncias em excesso e os produtos residuais do metabolismo, contribuindo para a manutenção da homeostase, ou seja, da composição química do meio interno.<sup>1</sup>

## 2 – CONSTITUINTES

A urina é produzida nos rins, passa pelos ureteres até a bexiga, onde é armazenada, e é lançada ao exterior por meio da uretra (Figura 10.1).<sup>2</sup>

### 2.1 – Rins

Estão localizados no espaço retroperitoneal da parede abdominal posterior, cada um do lado da coluna vertebral, na altura da 12<sup>a</sup> vértebra torácica à terceira vértebra lombar, sendo o rim direito ligeiramente mais inferior, por causa da posição do fígado (Figura 10.1). Cada rim pesa cerca de 150g e mede 10-12cm de comprimento, 4-6,5cm de largura e 2-3cm de espessura.<sup>3,4,5</sup>

Os rins são envolvidos por tecido adiposo, o qual confere proteção contra choques. Possuem uma cápsula de tecido conjuntivo denso, com muitos miofibroblastos na porção interna. Exibem uma borda lateral convexa e uma borda medial côncava, na qual se situa o hilo. Neste entram e saem os vasos sanguíneos e linfáticos e os nervos e emerge a pelve renal, a parte superior e expandida do ureter.<sup>6,7,8</sup>

<sup>1</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 368

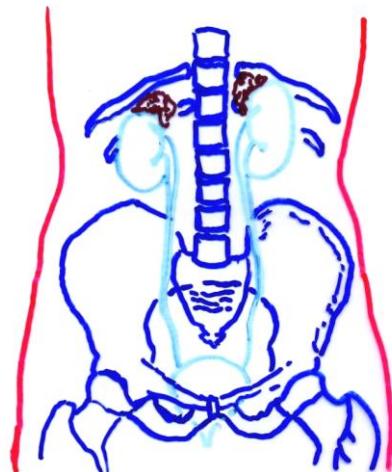
<sup>2</sup> Ibid.

<sup>3</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 443.

<sup>4</sup> GENESER, F. *Histologia: com bases moleculares*. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana/ Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 439.

<sup>5</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 711, 740.

<sup>6</sup> BULGER, R. E. O sistema urinário. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 700.



**Figura 10.1** - Representação do sistema urinário (em verde). Baseado em Snell, R. S. *Histologia clínica*. Rio de Janeiro: Discos CBS, Interamericana, 1985. p. 413.

Os rins podem ser divididos em: córtex e medula. O córtex possui estruturas vasculares, os corpúsculos renais (ou de Malpighi), onde o sangue é filtrado. O fluido formado percorre um sistema tubular nas regiões cortical e medular, onde sofre modificações e torna-se a urina. Os túbulos da medula, devido ao seu arranjo e à diferença de comprimento, constituem estruturas cônicas, as pirâmides medulares. A base da pirâmide medular situa-se no limite corticomedular, e o ápice (papila) é voltado para o hilo. Uma pirâmide medular e o tecido cortical adjacente constituem um lobo renal. O rim humano possui seis a 18 pirâmides medulares, sendo, portanto, multilobado. Os ductos coletores da urina abrem-se na extremidade da papila, formando a área crivosa ou cribiforme (do latim *cibrum, coador*). Cada papila projeta-se em um cálice menor. Os cálices menores unem-se em dois a quatro cálices maiores, que, por sua vez, desembocam na pelve renal (Figura 10.2).<sup>9,10,11</sup>

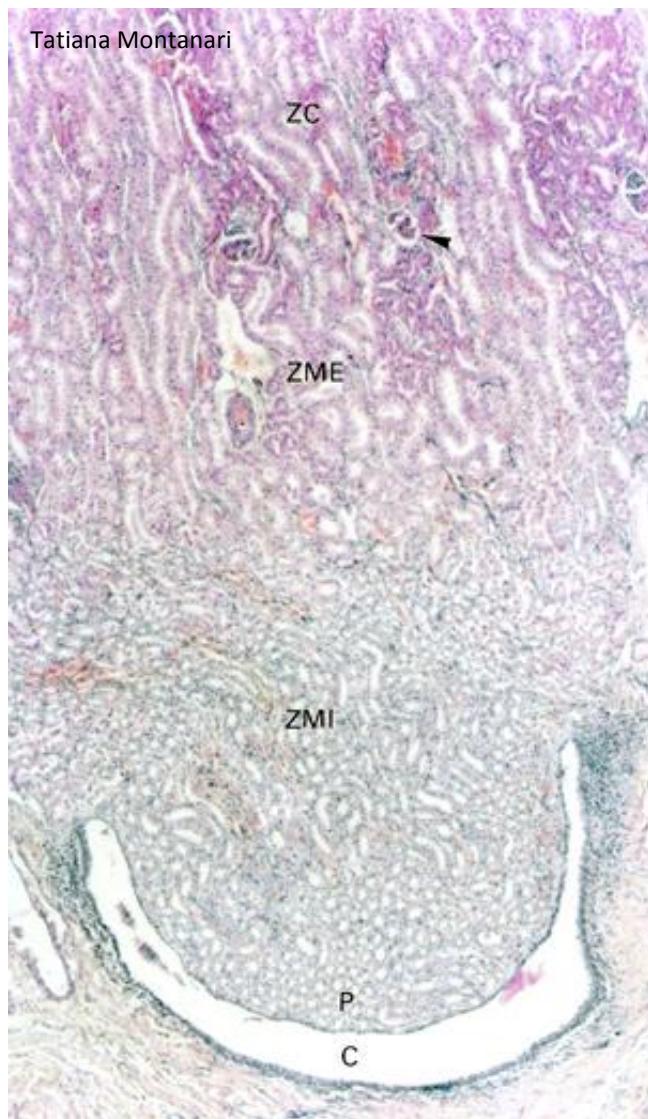
<sup>7</sup> OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. pp. 354, 357.

<sup>8</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 711-712, 740.

<sup>9</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 439-442.

<sup>10</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. pp. 710-713.

<sup>11</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 712-716, 740-741.



**Figura 10.2** - Corte de rim, onde são indicados: a zona cortical (ZC), com os corpúsculos renais (►); a zona medular, subdividida em externa (ZME) e interna (ZMI); a papila (P), e um cálice (C). HE. Objetiva de 4x (55x).

Diferentemente do rim humano que é multilobar, o rim do rato e do coelho é unilobar, possuindo somente uma pirâmide medular e consequentemente uma papila.<sup>12</sup>

O rim do rato e do coelho é pequeno o bastante para que o seu corte longitudinal seja visualizado na lâmina histológica. Além disso, como é unilobar, facilita a compreensão da arquitetura renal.<sup>13</sup>

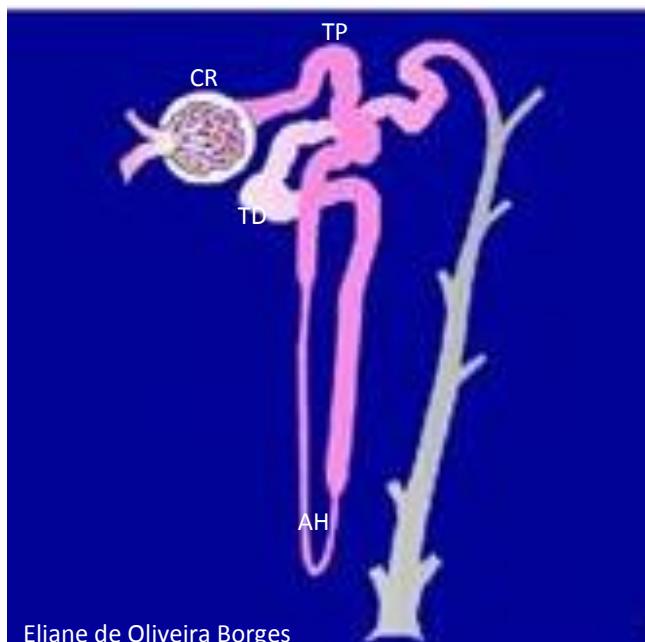
A unidade funcional dos rins é o *túbulo urinífero*, composto pelo néfron e pelo tubo coletor, de origens embriológicas diferentes. O néfron mede 30 a 55mm,

<sup>12</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 709-713.

<sup>13</sup> *Ibid.* pp. 709-710.

e o tubo coletor, 20mm de comprimento. O néfron é constituído por: corpúsculo renal (ou de Malpighi), túbulo proximal, alça de Henle (ou túbulo intermediário) e túbulo distal. Vários néfrons desembocam em um tubo coletor (Figura 10.3). O lóbulo renal é a parte do órgão em que os néfrons drenam para o mesmo tubo coletor.<sup>14,15,16</sup>

O *corpúsculo renal* (ou de Malpighi) mede 150 a 250µm de diâmetro. Ele consiste no glomérulo (do latim *glomerulus*, pequena bola), um enovelamento de capilares, e na cápsula de Bowman, que possui dois folhetos: um externo, o folheto parietal, de epitélio simples pavimentoso, e outro interno, acolado aos capilares, o folheto visceral, formado por células epiteliais modificadas, os *podócitos* (do grego *podos*, pés). Entre os dois folhetos, há o espaço capsular, que recebe o líquido filtrado através da parede dos capilares e do folheto visceral. O corpúsculo renal apresenta um polo vascular, pelo qual entra a arteriola aferente, que origina os capilares do glomérulo, e sai a arteriola eferente, resultante desses capilares, e um polo urinário, por onde sai o filtrado (Figuras 10.2 a 10.5).<sup>17,18</sup>



Eliane de Oliveira Borges

**Figura 10.3** - Ilustração do túbulo urinífero, constituído pelo néfron (em rosa) e pelo tubo coletor (em cinza). O néfron é composto por: corpúsculo renal (CR), túbulo proximal (TP), alça de Henle (AH) e túbulo distal (TD). Fonte: Montanari, T.; Borges, E. O. *Museu virtual do corpo humano*. Porto Alegre: UFRGS, 2010. Disponível em <http://www.ufrgs.br/museuvirtual>

<sup>14</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 444, 451, 456.

<sup>15</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 710-712, 714.

<sup>16</sup> OVALLE & NAIRNEY. *Op. cit.*, p. 356.

<sup>17</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 708, 714-715, 720-721.

<sup>18</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 315, 318.

O histologista italiano Marcello Malpighi (1628-1694) descobriu os corpúsculos e os túbulos renais, estabelecendo as bases para o estudo do rim. O anatomista e patologista alemão Friedrich Gustav Henle (1809-1885) publicou o primeiro tratado de histologia, sendo homenageado com a denominação alça de Henle para um segmento do néfron. O histologista inglês William Bowman (1816-1892) identificou a cápsula do corpúsculo renal, entre outras estruturas do corpo.<sup>19</sup>

A observação dos corpúsculos renais na zona cortical permite o rápido diagnóstico histológico do rim (Figura 10.2).

Os capilares do glomérulo são fenestrados, mas a lâmina basal é espessa, secretada com contribuição dos podócitos. Essas células possuem um grande corpo celular, de onde se projetam numerosos prolongamentos, que se interpenetram e se ancoram à lâmina basal dos capilares pela ligação das integrinas à laminina. Os espaços entre os prolongamentos, as fendas de filtração, são cobertos por uma fina membrana que ajuda na filtração. A trama organizada pelo colágeno do tipo IV na lâmina basal e pelos prolongamentos dos podócitos atua como uma barreira física à passagem de moléculas com mais do que 69kDa (ou 4nm), e a carga negativa das proteoglicanas da lâmina basal e das sialoproteínas do glicocálix dos podócitos produz uma barreira eletroquímica contra a passagem de moléculas anionicas. A filtração do sangue por essa barreira gera um filtrado de composição semelhante à do plasma, mas quase sem proteínas, pois as macromoléculas geralmente não atravessam a lâmina basal dos capilares e o folheto visceral da cápsula de Bowman.<sup>20,21,22</sup>

A lâmina basal do glomérulo pode ser alterada em algumas doenças. Por exemplo, no *diabetes mellitus*, ela pode ser três a cinco vezes mais espessa devido a um aumento na síntese de colágeno do tipo IV. Como a síntese de proteoglicanas é diminuída, ela é mais permeável às proteínas, assim o indivíduo apresenta *proteinúria*. Algumas vezes tanta proteína plasmática é perdida na urina que o fígado não consegue repor, e o baixo nível sanguíneo de albumina causa edema.<sup>23</sup>

<sup>19</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 356.

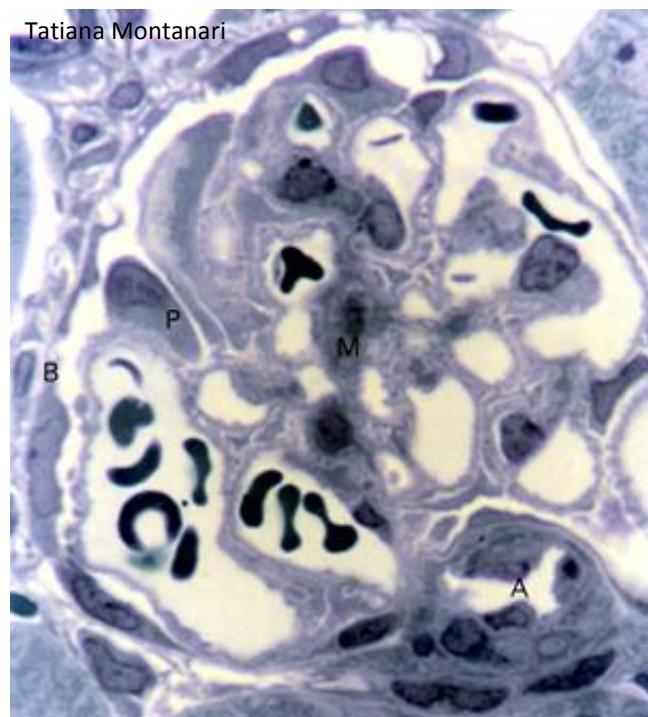
<sup>20</sup> BOER, P. A.; GONTIJO, J. A. R. Podócitos. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. pp. 211, 215-218.

<sup>21</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 445-446, 448, 461.

<sup>22</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 315-316, 319, 329.

<sup>23</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby, 2015. pp. 295-296.

Entre os capilares, há as células mesangiais e a sua matriz extracelular, constituindo o mesângio. As *células mesangiais* são irregulares, com vários prolongamentos e núcleo esférico ou ovoide (Figura 10.4). O citoplasma contém filamentos de miosina e receptores para angiotensina II. Além de sustentar os capilares, as células mesangiais devem ter um papel no controle do fluxo sanguíneo, já que a angiotensina II estimula a contração dos filamentos de miosina. Pela atividade fagocitária, removem macromoléculas retidas na lâmina basal dos capilares e nas fendas de filtração dos podócitos.<sup>24,25</sup> A matriz mesangial é constituída pelos colágenos do tipo IV, V e VI, pela fibronectina, pela laminina e por proteoglicanas.<sup>26</sup>



**Figura 10.4** - Corte semifino de rim, onde os constituintes do corpúsculo renal são observados com melhor resolução: folheto parietal da cápsula de Bowman (B), de epitélio simples pavimentoso; folheto visceral da cápsula de Bowman, formado pelos podócitos (P), que estão sobre os capilares do glomérulo, e células mesangiais entre os capilares (M). Os capilares são contínuos à arteriola aferente (A). Azul de toluidina. Objetiva de 100x (1.373x).

A arteriola eferente divide-se em um sistema capilar que corre no tecido conjuntivo intersticial: a rede capilar peritubular na zona cortical e os vasos retos na zona medular.<sup>27</sup> Os capilares do córtex e da medula são fenestrados.<sup>28</sup>

<sup>24</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 292, 296-297.

<sup>25</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 723, 725.

<sup>26</sup> BOER & GONTIJO. Podócitos. *Op. cit.*, p. 213.

<sup>27</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 289-290.

<sup>28</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 455.

O filtrado passa do espaço capsular para o *túbulo proximal*. Ele é a porção mais longa do néfron. É inicialmente tortuoso e é denominado túbulo contorcido proximal. Assim como o corpúsculo renal, com quem se comunica, situa-se no córtex. Mede cerca de 14mm de comprimento e 30 a 60 $\mu\text{m}$  de diâmetro. Ao tornar-se retilíneo, é chamado túbulo reto proximal e localiza-se na medula externa. O túbulo proximal é formado por epitélio simples cúbico com microvilos (Figuras 10.2 a 10.3 e 10.5 a 10.6).<sup>29,30</sup>

As células do túbulo proximal absorvem eventuais proteínas, aminoácidos, glicose, íons bicarbonato e cerca de 67 a 80% dos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  e da água do filtrado. As proteínas entram por endocitose e são degradadas nos lisossomos em aminoácidos, que vão para a corrente sanguínea. Os aminoácidos e a glicose são cotransportados com o  $\text{Na}^+$  com gasto de energia por proteínas transportadoras da superfície apical. As  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPases da membrana basolateral realizam o transporte dos íons  $\text{Na}^+$  para o espaço intercelular, de onde vão para o interstício e entram nos capilares sanguíneos. Devido ao transporte ativo de íons, as células apresentam abundância de mitocôndrias e, para a inserção das proteínas transportadoras, possuem pregas basolaterais. A água e os íons  $\text{Cl}^-$  difundem-se passivamente, em consequência do transporte de  $\text{Na}^+$ , mantendo o equilíbrio osmótico e elétrico. A água passa através dos canais de aquaporina-1 localizados na membrana basolateral da célula.<sup>31,32</sup>

Quando a glicose do filtrado é excessiva, como em diabéticos, sua total absorção não é possível, sendo eliminada na urina (*glicosúria*).<sup>33</sup>

O túbulo proximal também excreta íons  $\text{H}^+$ , substâncias tóxicas resultantes do metabolismo, como a creatinina e a amônia, e substâncias estranhas ao organismo, como a penicilina.<sup>34,35</sup>

As células do túbulo reto proximal apresentam uma grande quantidade de peroxissomos, envolvidos na oxidação de ácidos graxos e na degradação de peróxido de hidrogênio, e várias enzimas oxidativas.<sup>36</sup>

<sup>29</sup> BULGER. *Op. cit.*, pp. 701-702, 707, 711.

<sup>30</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 451.

<sup>31</sup> *Ibid.* pp. 452-453, 461-462.

<sup>32</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 724-725.

<sup>33</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 329.

<sup>34</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 462.

<sup>35</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 329.

<sup>36</sup> BOER, P. A.; GONTIJO, J. A. R. Células epiteliais tubulares renais. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p. 196.

As células dos néfrons e dos tubos coletores ligam-se por zônulas de oclusão, permitindo a diferença na composição química entre o filtrado e o fluido intersticial.<sup>37</sup>

O túbulo reto proximal penetra na zona medular e continua com a *alça de Henle*. Como o epitélio é baixo (epitélio simples pavimentoso), tem-se a parte delgada da alça de Henle (ou *túbulo intermediário*). Ela tem cerca de 15 a 20 $\mu\text{m}$  de diâmetro. Nos néfrons justamedulares, a parte delgada da alça de Henle é muito longa, medindo 9 a 10mm de comprimento e tem a forma de U, com uma porção descendente e outra ascendente. Nos néfrons corticais, ela é bastante curta, com 1 a 2mm de comprimento e é descendente. Na zona medular externa, ou seja, na região da zona medular próxima à cortical, o epitélio é um pouco mais alto (epitélio simples cúbico baixo), portanto, é a parte espessa ascendente da alça de Henle (ou túbulo reto distal). Ela tem 30 a 40 $\mu\text{m}$  de diâmetro e 9 a 10mm de comprimento (Figuras 10.7 e 10.9).<sup>38,39</sup>

Em cortes de parafina, a parte delgada da alça de Henle assemelha-se a capilares, podendo ser distinguida destes por suas células serem ligeiramente mais espessas, com núcleo menos corado e pela ausência de células sanguíneas na luz (Figura 10.7).<sup>40</sup>

A parte delgada descendente da alça de Henle é muito permeável e, como o fluido interstício é hipertônico, a água do filtrado difunde-se para o interstício, e uma pequena quantidade de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e ureia vão por difusão passiva do interstício para a luz do néfron. O filtrado torna-se hipertônico. A permeabilidade à água dessa região da alça decorre dos numerosos canais de aquaporina-1. A parte delgada ascendente é impermeável à água, mas muito permeável aos íons  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Na}^+$ , permitindo a sua difusão passiva do filtrado para o interstício. A parte espessa ascendente da alça de Henle (ou túbulo reto distal) é impermeável à água e à ureia, mas realiza o transporte ativo de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Na}^+$  para o fluido intersticial. O filtrado torna-se hipotônico. É a saída de eletrólitos e de ureia da parte ascendente da alça que torna o fluido intersticial da zona medular hipertônico.<sup>41,42</sup>

Na zona cortical, o túbulo distal é tortuoso e é designado *túbulo contorcido distal*. O filtrado chega a

<sup>37</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 324, 326.

<sup>38</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 451-454, 465.

<sup>39</sup> KÜHNEL, W. *Atlas de Citologia, Histologia e Anatomia microscópica para teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. pp. 306-307, 310-311.

<sup>40</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 454.

<sup>41</sup> *Ibid.* pp. 454-455, 462-463, 465-466.

<sup>42</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 729-730, 733-735.

ele hipotônico, mas com alta concentração de ureia. Esse túbulo mede 4 a 5mm e 25 a 45 $\mu\text{m}$  e é formado por epitélio simples cúbico, mas não tem microvilos (Figuras 10.5 e 10.6).<sup>43</sup>

Semelhante à parte espessa da alça de Henle (ou túbulo reto distal), o túbulo contorcido distal é impermeável à água e à ureia e é capaz de realizar o transporte de íons. Por causa do transporte ativo, há profundas pregas basolaterais e muitas mitocôndrias (Figura 10.6).<sup>44,45</sup>

Nos cortes em parafina, por causa da presença dos microvilos, a luz do túbulo contorcido proximal é estreita e irregular, enquanto o túbulo contorcido distal, sem microvilos, exibe luz ampla e maior do que aquela do túbulo proximal. Os túbulos proximal e distal podem ser diferenciados pela posição dos núcleos, que é central no primeiro e apical no segundo, e pelo citoplasma mais acidófilo no túbulo proximal. Cortes do túbulo proximal são mais frequentes, pois esse túbulo é mais longo que o distal.<sup>46,47</sup>

Na junção entre a parte reta e a parte contorcida do túbulo distal, a parede adjacente ao corpúsculo renal modifica-se: as células são colunares, com núcleos centrais, próximos uns dos outros. Essa região é a *mácula densa* (mácula significa mancha) (Figuras 10.5 e 10.9). Ela monitora a concentração de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  do filtrado e, através de um mecanismo de sinalização paracrína, informa as células justaglomerulares.<sup>48,49,50</sup>

As *células justaglomerulares* são células musculares lisas modificadas da túnica média da arteriola aferente (às vezes, também a eferente), próximas ao corpúsculo renal. São justapostas, com núcleos esféricos e grânulos de secreção (Figura 10.9). Elas secretam renina, uma enzima que converte o angiotensinogênio (proveniente do fígado) em angiotensina I. Esta será convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina presente nas células endoteliais dos capilares pulmonares e renais. Por ser um vasoconstritor, a angiotensina II aumenta a pressão sanguínea. Ela também influencia a suprarrenal a liberar aldosterona, que promove a reabsorção de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{HCO}_3^-$  e a excreção de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$  nos túbulos contorcidos distais.<sup>51,52</sup>

<sup>43</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 444, 454-455, 462, 465.

<sup>44</sup> *Ibid.* p. 455.

<sup>45</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 301-302.

<sup>46</sup> BULGER. *Op. cit.*, pp. 707-708, 710, 714, 719-720.

<sup>47</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 452, 455.

<sup>48</sup> *Ibid.* pp. 454-456, 462-463.

<sup>49</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 301, 306.

<sup>50</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 713, 715, 725-726, 744-745.

<sup>51</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 455-456, 463-465.

Os íons  $\text{Na}^+$  são transportados em troca de  $\text{K}^+$  pelas  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPases da membrana basolateral. A reabsorção de  $\text{Na}^+$  é importante para a manutenção do volume plasmático e da pressão sanguínea. A excreção de potássio regula os seus níveis no fluido extracelular. Íons  $\text{Cl}^-$  entram passivamente na célula atrás do  $\text{Na}^+$ . Há a reabsorção de  $\text{HCO}_3^-$ , enquanto íons  $\text{H}^+$  são excretados, tornando assim a urina ácida e mantendo o equilíbrio ácido-básico do sangue. A amônia é também excretada nos túbulos contorcidos distais.<sup>53,54,55</sup>

A mácula densa, as células justaglomerulares e as células mesangiais extraglomerulares constituem o aparelho justaglomerular (Figura 10.9).<sup>56</sup>

As *células mesangiais extraglomerulares* situam-se em uma região triangular, delimitada pela mácula densa na base, pelas arteríolas aferente e eferente nos lados e pelas células mesangiais no ápice. Elas receberam essa denominação devido à sua continuidade com o mesângio do glomérulo (Figura 10.9). Possuem numerosos prolongamentos, e a presença de junções *gap* sugere que haja acoplamento elétrico dessas células com o mesângio e com as arteríolas do polo vascular.<sup>57</sup>

A urina hipotônica passa dos túbulos contorcidos distais para os *tubos coletores* (Figuras 10.3). Nas zonas cortical e medular externa, eles consistem em epitélio simples cúbico, constituído pelas *células claras* (ou *principais*) e pelas *células escuras* (ou *intercaladas*). As células claras são as células mais abundantes. Possuem microvilosidades curtas e um cílio primário (padrão 9+0 de microtúbulos), que funciona como mecanorreceptor. Quando o cílio primário se curva pelo fluxo do líquido, há a abertura de canais de  $\text{Ca}^{2+}$ , promovendo a entrada desse íon na célula, o que inicia as cascatas de sinalização. Como as células claras têm uma quantidade menor de mitocôndrias do que as células escuras, exibem coloração mais pálida (Figuras 10.5, 10.7 a 10.8 e 10.10). A riqueza em mitocôndrias das células escuras está relacionada ao transporte ativo de  $\text{H}^+$ . Há dois tipos de células escuras: a célula tipo A possui  $\text{H}^+$  ATPases na membrana luminal e excreta  $\text{H}^+$  para a urina, acidificando-a, e a célula tipo B tem  $\text{H}^+$  ATPases na membrana basolateral e reabsorve  $\text{H}^+$ .<sup>58,59</sup>

<sup>52</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 301, 304, 306, 308.

<sup>53</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 455, 465.

<sup>54</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 301, 304, 306-308.

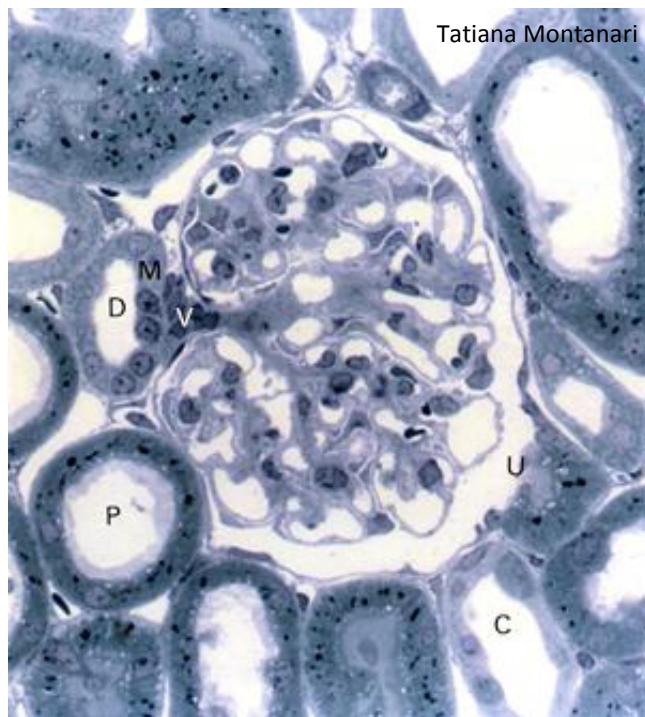
<sup>55</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 731.

<sup>56</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 455-456.

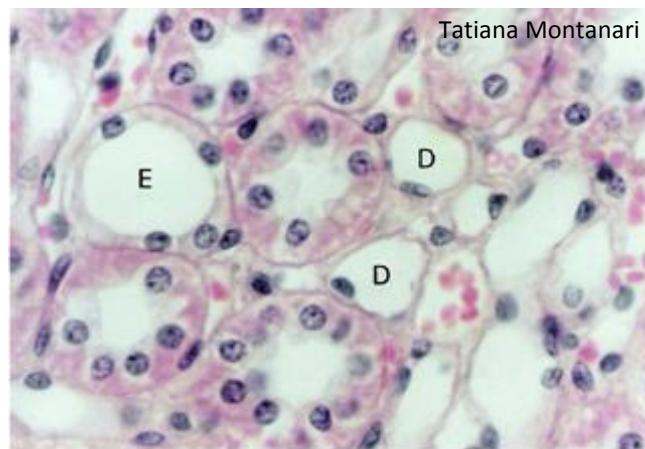
<sup>57</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 306.

<sup>58</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 456-457, 464-465.

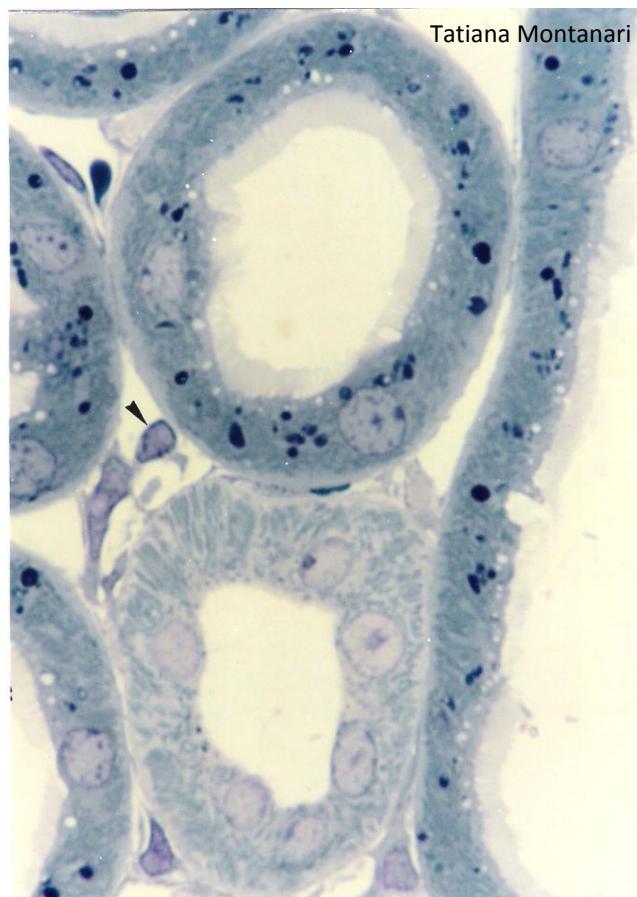
<sup>59</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 118, 124-125, 731-732.



**Figura 10.5** - Os polos vascular (V) e urinário (U) do corpúsculo renal são indicados. Ao redor, visualizam-se túbulos proximais (P), distais (D) e coletores (C). A parede do túbulo distal adjacente ao corpúsculo renal diferencia-se na mácula densa (M). Semifino. Azul de toluidina. Objetiva de 40x (550x).



**Figura 10.7** - Corte da zona medular externa do rim com a parte delgada (D) e a parte espessa (E) das alças de Henle, além dos capilares sanguíneos (vasos retos) e dos tubos coletores. Notar as células claras e escuras nos tubos coletores. HE. Objetiva de 100x (550x).



**Figura 10.6** - Túbulos contorcidos proximal e distal. No túbulo proximal, há microvilos, vesículas de endocitose (claras) e lisossomos (escuros). As mitocôndrias (bastões azulados) e as pregas basolaterais são mais distintas no túbulo distal, onde empurram os núcleos para a parte apical. É apontado um capilar (►) no interstício. Semifino. Azul de toluidina. Objetiva de 100x (1.373x).

À medida que os tubos coletores se fundem e se aproximam dos cálices, aumentam a altura das células e o diâmetro dos tubos e diminui o número de células escuras: o calibre varia de 40 $\mu\text{m}$  na extremidade proximal situada no córtex para 200 $\mu\text{m}$  na porção distal localizada na medula, e o epitélio é cúbico ou colunar e tem somente células claras na zona medular interna.<sup>60,61</sup>

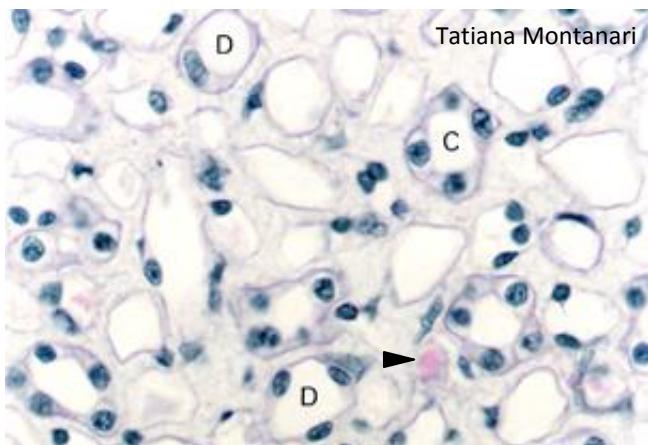
As membranas laterais das células dos tubos coletores não são interdigitadas como aquelas do néfron, o que faz com que o limite celular seja visível nos cortes histológicos, facilitando o seu reconhecimento (Figura 10.8).<sup>62,63</sup>

<sup>60</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 457.

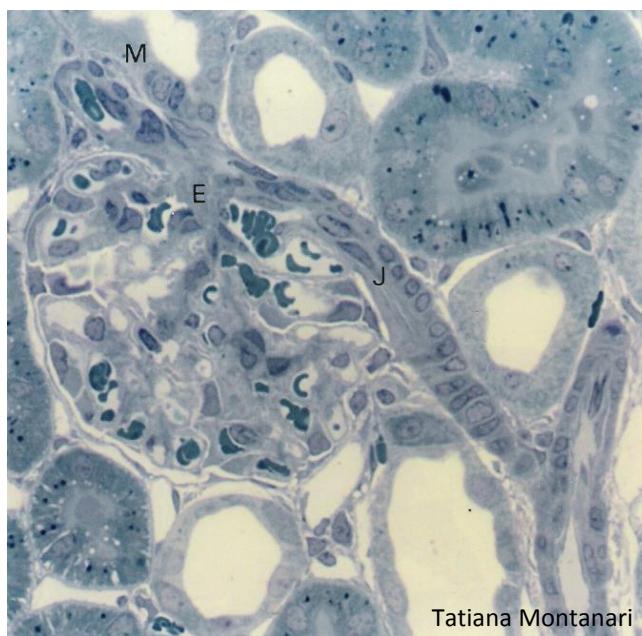
<sup>61</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 369.

<sup>62</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 451, 456-457.

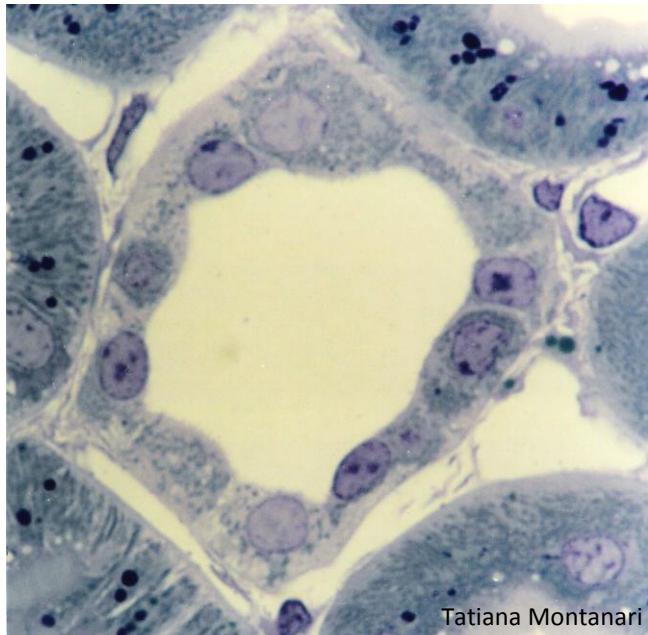
<sup>63</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 731, 746-747.



**Figura 10.8** - Corte da zona medular interna do rim com os tubos coletores (C), a parte delgada (D) das alças de Henle e os capilares sanguíneos (vasos retos) no interstício (►). HE. Objetiva de 40x (550x).



**Figura 10.9** - Aparelho justaglomerular: mácula densa (M), células justaglomerulares na arteríola aferente (J) e células mesangiais extraglomerulares (E). Semifino. Azul de toluidina. Objetiva de 40x (550x).



**Figura 10.10** - Tubo coletor na zona cortical do rim, com as células claras e as células escuras. Semifino. Azul de toluidina. Objetiva de 100x (1.373x).

A aldosterona age também sobre os tubos coletores, promovendo a reabsorção dos íons  $\text{Na}^+$ .<sup>64</sup>

O peptídio natriurético atrial inibe os canais iônicos de sódio na membrana luminal das células principais dos tubos coletores corticais, o que causa maior eliminação de sódio pela urina.<sup>65</sup>

O hormônio antidiurético (ADH), secretado pela neuro-hipófise, sob a influência da angiotensina II, promove a inserção de canais de aquaporina-2 na superfície luminal das células claras dos tubos coletores, tornando-os permeáveis à água. Devido à hipertonicidade da zona medular, criada pela alça de Henle, há a absorção de água do filtrado no tubo coletor, e a urina fica hipertônica. A água sai da célula para o interstício através de canais de aquaporina-3 e aquaporina-4, que estão sempre presentes na membrana basolateral. Do interstício a água vai para os vasos retos.<sup>66,67</sup>

O excesso de água no sangue inibe a produção de ADH e, na falta desse hormônio, os tubos coletores são impermeáveis à água, e a urina liberada é hipotônica.<sup>68</sup>

O indivíduo com *diabetes insipidus* não secreta ADH, sendo incapaz de reabsorver a água no tubo coletor e então produz um grande volume de urina diluída. A sensação de sede constante leva à ingestão de uma grande quantidade de água, repondo aquela perdida.<sup>69</sup>

<sup>64</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 454.

<sup>65</sup> *Ibid.*

<sup>66</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 456-458, 464-466.

<sup>67</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 301-302, 304.

<sup>68</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 458, 464.

<sup>69</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 302.

Nas papilas, os tubos coletores confluem nos ductos papilares, com 200 a 300 $\mu\text{m}$  de diâmetro e constituídos de epitélio simples colunar, com células claras. Eles se abrem na área crivosa das papilas, lançando a urina para os cálices menores (Figura 10.2). As papilas têm epitélio simples cúbico ou colunar.<sup>70,71</sup>

Os rins produzem 1 a 2L de urina por dia a partir de 180L de filtrado sanguíneo.<sup>72</sup>

## 2.2 – Bexiga e vias urinárias

A urina sai dos rins pelos cálices menores e pelos cálices maiores, os quais se unem na pelve renal, a parte superior e expandida do ureter. Os ureteres são tubos fibromusculares de 4 a 5mm de diâmetro e 14cm de comprimento que conduzem a urina através de contrações peristálticas para a bexiga, onde é armazenada. Durante a micção, a urina sai da bexiga para o exterior pela uretra, que, no homem, tem 15 a 20cm de comprimento e, na mulher, cerca de 4cm.<sup>73</sup>

Os cálices, a pelve renal, os ureteres e a bexiga são revestidos pelo epitélio de transição (ou urotélio) (Figuras 10.1, 10.11 e 10.12). A variação na forma das células de globosas ou poliédricas para pavimentosas permite a distensão do tecido e assim a acomodação do órgão às mudanças no volume de urina. As placas de membrana na superfície apical das células contribuem para aumentar a superfície luminal do órgão. A composição diferenciada da membrana, com elevada concentração de esfingolipídios e a presença das proteínas uroplaquinas, e a abundância de junções de oclusão tornam o tecido praticamente impermeável e resistente à osmolaridade da urina.<sup>74,75</sup>



Tatiana Montanari

**Figura 10.11** - Epitélio de transição da bexiga. HE. Objetiva de 40x (550x).

<sup>70</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 458.

<sup>71</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 713-716, 732, 746-747.

<sup>72</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 354.

<sup>73</sup> *Ibid.* pp. 354, 374, 376.

<sup>74</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 44, 49, 286, 310-311.

<sup>75</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 39-40, 373-375.

Subjacente ao epitélio há a lámina própria de tecido conjuntivo que varia do frioso ao denso. Não há submucosa.<sup>76</sup>

A túnica muscular é de músculo liso e organiza-se em uma camada longitudinal interna e uma circular externa ou, no terço inferior dos ureteres e na bexiga, uma camada longitudinal interna, uma circular média e outra longitudinal externa (Figura 10.12). O peristaltismo força a urina para frente. O ureter entra obliquamente na bexiga, resultando em uma válvula fisiológica que impede o refluxo da urina. Na junção entre a bexiga e a uretra, a musculatura lisa da bexiga espessa-se no esfíncter interno. Quando esse esfíncter relaxa, ocorre a micção.<sup>77,78</sup>

Os ureteres correm no tecido adiposo retroperitoneal, apresentando, portanto, adventícia ou, na região próxima ao peritônio, serosa (Figura 10.12).<sup>79</sup> A bexiga é envolvida pela adventícia e, na parte superior, pela serosa do peritônio parietal.<sup>80</sup>

A uretra masculina é dividida em: prostática (3 a 4cm), membranosa (1 a 2cm) e peniana (15cm). A uretra prostática apresenta epitélio de transição; a uretra membranosa, epitélio pseudoestratificado colunar ou estratificado colunar, e a uretra peniana (ou esponjosa), epitélio pseudoestratificado colunar, estratificado colunar e, próximo ao meato uretral, epitélio estratificado pavimentoso. Desembocam, na uretra, glândulas de Littré, que são do tipo mucoso.<sup>81</sup> A uretra membranosa é circundada por um esfíncter de músculo liso e por outro de músculo estriado esquelético, que controlam a passagem da urina e do sêmen.<sup>82</sup>

Na uretra feminina, conforme a sua proximidade com a bexiga ou com o exterior, o epitélio pode ser de transição, pseudoestratificado colunar, estratificado colunar ou estratificado pavimentoso, sendo este último o tecido predominante. Possuem também as glândulas de Littré. A mucosa é circundada por uma camada muscular, de músculo liso, sendo a subcamada interna longitudinal e a subcamada externa circular.<sup>83</sup> Na porção média da uretra, há um esfíncter de músculo estriado esquelético, o esfíncter externo, responsável pelo controle voluntário da micção.<sup>84</sup>

<sup>76</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 330.

<sup>77</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 466-468.

<sup>78</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 310-312.

<sup>79</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 736-737, 748-749.

<sup>80</sup> BULGER. *Op. cit.*, p. 731.

<sup>81</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 468.

<sup>82</sup> KIERSZENBAUM, A. L.; TRES, L. L. *Histologia e Biologia celular: uma introdução à Patologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 629.

<sup>83</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 144, 458-459.

<sup>84</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 312.



Tatiana Montanari

**Figura 10.12** - Ureter, constituído por: epitélio de transição, lâmina própria (LP), camada muscular e adventícia (A) ou serosa (►). HE. Objetiva de 4x (55x).

### 3 – QUESTIONÁRIO

- 1) Descreva a formação da urina, relacionando com a morfologia das estruturas responsáveis.
- 2) Onde são encontradas as células mesangiais e quais são suas funções?
- 3) Quais são os constituintes do aparelho justaglomerular e qual é a sua importância?
- 4) Como a quantidade de água (em excesso ou deficiente) é regulada pelo organismo?
- 5) Qual é o epitélio do ureter, da bexiga e da uretra?

### 1 – FUNÇÕES

O sistema tegumentar recobre o corpo, protegendo-o contra o atrito, a perda de água, a invasão de micro-organismos e a radiação ultravioleta. Tem papel na percepção sensorial (tato, calor, pressão e dor), na síntese de vitamina D, na termorregulação, na excreção de íons e na secreção de lipídios protetores e de leite.<sup>1,2,3</sup>

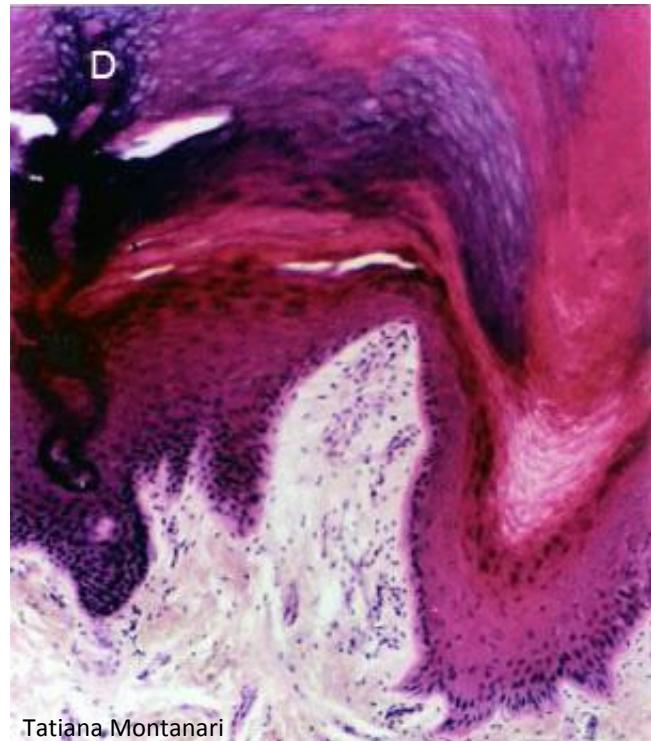
### 2 – CONSTITUINTES

O sistema tegumentar é constituído pela pele e seus anexos: pelos, unhas, glândulas sebáceas, sudoríparas e mamárias.<sup>4,5</sup>

A pele é o maior órgão do corpo. É composta pela *epiderme*, de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, e pela *derme*, de tecido conjuntivo. Subacente, unindo-a aos órgãos, há a hipoderme (ou fáscia subcutânea), de tecido conjuntivo frouxo e adiposo.<sup>6,7</sup>

A pele apresenta diferenças segundo a sua localização. A palma das mãos e a planta dos pés, que sofrem um atrito maior, possuem uma epiderme constituída por várias camadas celulares e por uma camada superficial de queratina bastante espessa. Esse tipo de pele foi denominado *pele grossa* (ou *espessa*). Não possui pelos e glândulas sebáceas, mas as glândulas sudoríparas são abundantes (Figuras 11.1 e 11.2). A pele do restante do corpo tem uma epiderme com poucas camadas celulares e uma camada de queratina delgada e foi designada *pele fina* (ou *delgada*) (Figura 11.3). A epiderme da pele grossa

mede 0,8 a 1,4mm, enquanto a da pele fina, 0,07 a 0,12mm.<sup>8,9</sup>



Tatiana Montanari

**Figura 11.1** - Corte de pele grossa, onde são observadas a epiderme, de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, e parte da derme, de tecido conjuntivo. D - ducto da glândula sudorípara. HE. Objetiva de 10x (137x).

#### 2.1 – Epiderme

Podem ser distinguidas quatro camadas no epitélio estratificado pavimentoso queratinizado da epiderme: o estrato basal, o estrato espinhoso, o estrato granuloso e o estrato córneo (Figura 11.2).<sup>10</sup>

O *estrato basal* contém as células-tronco da epiderme. Pela sua atividade mitótica, esse estrato foi também denominado germinativo. Por causa do grande número de células e, portanto, da pressão

<sup>1</sup> JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*: texto e atlas. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 354.

<sup>2</sup> LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby, 2015. pp. 49, 363.

<sup>3</sup> OVALLE, W. K.; NAIRNEY, P. C. *Netter Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 244.

<sup>4</sup> HAM, A. W.; CORMACK, D. H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p. 577.

<sup>5</sup> ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia*: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 498.

<sup>6</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 354, 359.

<sup>7</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 498, 503-504, 524.

<sup>8</sup> GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. pp. 333-335.

<sup>9</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 499-501, 524-525.

<sup>10</sup> STRAUSS, J. S.; MATOLTSY, A. G. Pele. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 486.

maior nas faces laterais, as células são colunares (Figura 11.2). Elas começam a sintetizar filamentos intermediários de citoqueratina (tonofilamentos). As células estão aderidas à membrana basal por hemidesmossomos e às células vizinhas por desmossomos. As células-filhas, os *queratinócitos*, vão para as camadas superiores.<sup>11,12,13,14</sup>

No estrato basal, há também os melanócitos e as células de Merkel. Essas células se diferenciam na vida intrauterina, a partir do ectoderma neural, mais precisamente das células da crista neural. No adulto, há células-tronco dos melanócitos nos folículos pilosos, e os melanócitos são capazes de se dividir.<sup>15,16</sup>

Os *melanócitos* são células arredondadas com longos prolongamentos, citoplasma claro e núcleo ovoide (Figura 11.3). Em vesículas membranosas, denominadas melanossomas, oxidam a tirosina em 3,4-di-hidroxifenilalanina (DOPA) através da enzima tirosinase e transformam a DOPA em melanina (do grego *melas*, negro), um pigmento pardo-amarelado a marrom-escurinho. Pela fagocitose da extremidade dos prolongamentos, os grãos de melanina são introduzidos nas células do estrato basal e do estrato espinhoso. A melanina concentra-se sobre o núcleo, protegendo o material genético da radiação ultravioleta (Figura 11.3).<sup>17,18,19</sup>

O número de melanócitos encontrado em diferentes etnias é praticamente o mesmo. Entretanto, nos indivíduos de pele clara, a atividade da tirosinase é menor; os melanossomas são menos desenvolvidos, e a melanina é rapidamente degradada pela atividade lisossômica dos queratinócitos, sendo decomposta antes da célula deixar a parte superior do estrato espinhoso. Nos afrodescendentes, como os melanossomas são maiores e mais estáveis, a camada basal é mais pigmentada e as demais camadas da epiderme, inclusive o estrato córneo, contêm melanina.<sup>20,21</sup>

No *albinismo* (do latim *albus*, branco), não há produção de melanina pela ausência de tirosinase. Essa doença é autossômica recessiva.<sup>22,23</sup>

As *células de Merkel* são semelhantes aos melanócitos ao microscópio de luz, mas são mais escassas e, portanto, difíceis de serem observadas. Possuem processos curtos, os quais podem se ligar aos queratinócitos por desmossomos. Contêm um núcleo volumoso, filamentos de queratina e vesículas neuroendócrinas. Na base da célula, formam junções sinápticas com terminações nervosas sensitivas. Essas células são receptores táticos (mecanorreceptores) e são abundantes nas pontas dos dedos e na base dos folículos pilosos.<sup>24,25</sup>

Nas camadas superiores ao estrato basal, como as pressões são mais uniformes, os queratinócitos são poliedríticos. Eles contêm muitos filamentos de citoqueratina, os quais se agrupam em tonofibrilas, que conferem eosinofilia ao citoplasma. Exibem projeções curtas, que estão ligadas por desmossomos às projeções das células adjacentes, o que contribui para a resistência da epiderme ao atrito. No corte histológico, essas pontes intercelulares parecem espinhos, por isso esse estrato é chamado *espinhoso* (Figuras 11.2 e 11.3).<sup>26,27,28,29</sup>

Nesse estrato, são mais facilmente vistas as *células de Langerhans*. São células apresentadoras de抗ígenos e originam-se de precursores da medula óssea. Com HE, elas exibem citoplasma claro e núcleo ovoide ou indentado (Figura 11.3). A visualização dos prolongamentos dendríticos é possível com a imunocitoquímica ou a impregnação pelo cloreto de ouro. Ao microscópio eletrônico, são observados os grânulos de Birbeck, em forma de bastonete.<sup>30,31</sup>

As células de Langerhans fagocitam e processam os抗ígenos estranhos na pele. Elas apresentam os抗ígenos capturados aos linfócitos T na própria epiderme ou nos linfonodos regionais, e os linfócitos iniciam a resposta imunológica. As células de Langerhans participam das dermatites alérgicas por contato e da rejeição de transplantes cutâneos.<sup>32,33</sup>

<sup>11</sup> HADLER, W. A.; SILVEIRA, S. R. *Histofisiologia dos epitélios*: correlação entre a morfologia e a função dos epitélios. Campinas: Ed. da UNICAMP, 1993. pp. 13, 15.

<sup>12</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 581-582.

<sup>13</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 51, 365-366.

<sup>14</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 499-501, 503-504.

<sup>15</sup> CARLSON, B. M. *Human Embryology and Developmental Biology*. 5.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. pp. 156-158, 254, 259.

<sup>16</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 507-509, 511.

<sup>17</sup> GENESER, F. *Histologia*: com bases moleculares. 3.ed. Buenos Aires: Médica Panamericana/ Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. pp. 356-357.

<sup>18</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 366, 368.

<sup>19</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 502, 507-510, 526-527.

<sup>20</sup> *Ibid.* pp. 508-509, 526-527.

<sup>21</sup> STRAUSS & MATOLTSY. *Op. cit.*, pp. 501, 503-504.

<sup>22</sup> CARLSON. *Op. cit.*, pp. 144, 156.

<sup>23</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 587.

<sup>24</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 338-339.

<sup>25</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 369-370, 376.

<sup>26</sup> HADLER & SILVEIRA. *Op. cit.*, pp. 13, 15.

<sup>27</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 355-356, 359.

<sup>28</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 366-367.

<sup>29</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 499-501, 504, 524-525.

<sup>30</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 369.

<sup>31</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 510-511.

<sup>32</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 338.

<sup>33</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 358.

Na parte superior do estrato espinhoso, os queratinócitos modificam a expressão gênica, sintetizando citoqueratinas de maior peso molecular e produzindo outras proteínas envolvidas na queratinização, como a involucrina, a loricrina e a filagrina. Os precursores da proteína filagrina formam os grânulos de querato-hialina, que são basófilos e não envoltos por membrana. As células onde eles são reconhecidos compõem o *estrato granuloso* (Figuras 11.2 e 11.3). Em virtude da pressão maior na superfície apical, essas células são pavimentosas. Nesses queratinócitos, ocorre ainda a síntese de colesterol, de ácidos graxos livres, dos esfingolipídios ceramidas e do glicolipídio acilglicosilceramida, os quais são acondicionados em corpos lamelares, envoltos por membrana. Eles são exocitados para o espaço intercelular, cimentando as células e formando uma barreira impermeável à água, que impede a dessecção.<sup>34,35,36,37,38,39</sup>

O rompimento da barreira lipídica intercelular em queimaduras graves e extensas acarreta perda do fluido intersticial e, consequentemente, de plasma sanguíneo, com risco de vida ao paciente.<sup>40,41</sup>

Penetrando a epiderme até o estrato granuloso, há terminações nervosas livres. Elas são ramificações de fibras amielínicas aferentes desprovidas de células de Schwann. Funcionam como receptores táticos de temperatura e de dor.<sup>42,43,44</sup>

Nas células superficiais da epiderme, a involucrina e a loricrina associam-se à membrana plasmática, espessando-a. A filagrina forma ligações cruzadas com as citoqueratinas, promovendo a agregação dos tonofilamentos em tonofibrilas e destas em fibrilas de queratina (queratina mole) e a compactação desse material. A barreira intercelular formada pelos lipídios impede a passagem de nutrientes, e as células degeneram. O núcleo e as outras organelas são digeridos pelas enzimas lisossômicas. As células mortas constituem o *estrato córneo*. As células são pavimentosas, anucleadas e queratinizadas. Esse estrato confere proteção contra o atrito, a invasão de

<sup>34</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 158.

<sup>35</sup> HADLER & SILVEIRA. *Op. cit.*, pp. 13, 15, 235-238.

<sup>36</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 582-583.

<sup>37</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 356.

<sup>38</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 51, 364, 367.

<sup>39</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 501, 504-507.

<sup>40</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 598-599.

<sup>41</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 507.

<sup>42</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 287.

<sup>43</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 603-604.

<sup>44</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 512.

micro-organismos e a perda de água. Sua espessura varia, sendo maior na pele grossa, submetida a mais fricção do que a pele fina (Figuras 11.2 e 11.3). As células superficiais do estrato córneo não apresentam desmossomos e são descamadas com a abrasão. Os desmossomos são degradados por peptidases ativadas pelo pH ácido desse estrato.<sup>45,46,47,48</sup>

O tempo de vida dos queratinócitos varia de 40 a 50 dias na pele fina e de 25 a 30 dias na pele grossa.<sup>49</sup> Na *psoríase*, contudo, o ciclo celular é acelerado, e a intensa proliferação resulta em áreas com acúmulos de queratinócitos e de estrato córneo. As células descamam em oito dias.<sup>50,51,52</sup>

## 2.2 – Derme

O limite entre a epiderme e a derme, principalmente na pele grossa, é bastante irregular, devido a projeções da derme para a epiderme (papilas dérmicas) e de projeções da epiderme para a derme (cristas epidérmicas) (Figuras 11.1 e 11.2). Essas projeções aumentam a área de contato entre a derme e a epiderme, dando maior resistência à pele.<sup>53,54</sup>

A derme é subdividida em: *derme papilar*, que corresponde às papilas dérmicas e é constituída por tecido conjuntivo frouxo (Figuras 11.1 e 11.2), e *derme reticular*, a maior parte da derme, de tecido conjuntivo denso não modelado. As fibras colágenas dispostas em diferentes sentidos conferem resistência ao estiramento (Figura 11.4). As camadas papilar e reticular contêm fibras elásticas, o que dá elasticidade à pele.<sup>55,56,57</sup>

A derme contém os anexos cutâneos, os vasos sanguíneos e linfáticos, os nervos e as terminações nervosas sensoriais, que podem ser livres ou encapsuladas.<sup>58,59</sup>

Terminações nervosas livres, arranjadas em cesto, circundam os folículos pilosos e funcionam como

<sup>45</sup> HADLER & SILVEIRA. *Op. cit.*, pp. 236-239.

<sup>46</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 49, 51, 363-364, 367-368.

<sup>47</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 246-247.

<sup>48</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 498-501, 504-506, 524-525.

<sup>49</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 368.

<sup>50</sup> CARLSON. *Op. cit.*, p. 158.

<sup>51</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 341.

<sup>52</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 247.

<sup>53</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, pp. 357-358.

<sup>54</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 501, 524-525.

<sup>55</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 115-116, 335, 340-341.

<sup>56</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 346, 584.

<sup>57</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 49, 364, 374-375.

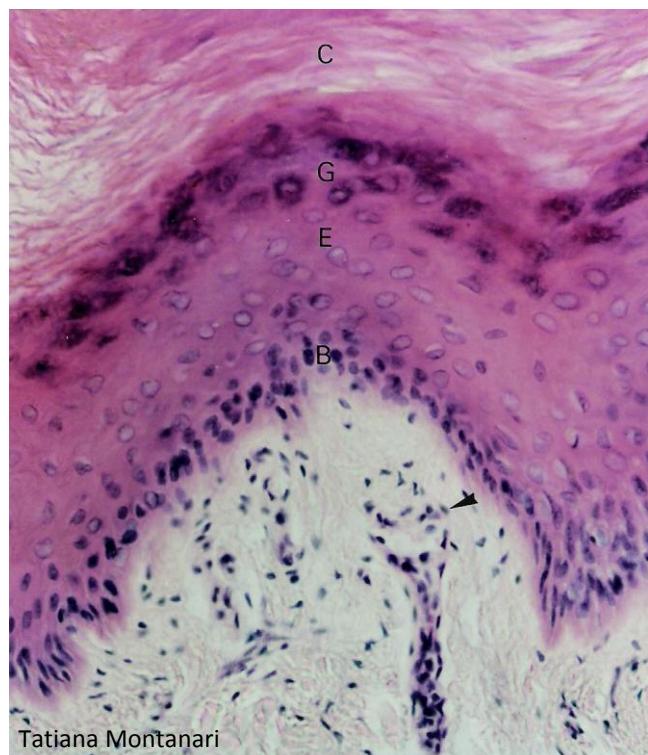
<sup>58</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 503, 512-514, 532-533.

<sup>59</sup> STRAUSS & MATOLSY. *Op. cit.*, pp. 505-507.

mecanorreceptores. Terminações nervosas livres, em forma de bulbo e com trajeto tortuoso, situam-se paralelamente à junção dermo-epidérmica. Elas devem servir como mecanorreceptores e nociceptores (receptores para dor).<sup>60</sup>

As terminações nervosas encapsuladas estão envolvidas por uma cápsula de tecido conjuntivo. São os corpúsculos de Meissner, os corpúsculos de Pacini, os corpúsculos de Ruffini e os bulbos terminais de Krause.<sup>61,62</sup>

Os corpúsculos de Meissner estão nas papilas dérmicas de áreas sem pelos, como os lábios, os mamilos, os dedos, a palma das mãos e a planta dos pés. São estruturas alongadas, constituídas por axônios envoltos pelas células de Schwann, dispostos em espiral e contidos em uma cápsula de fibroblastos modificados, contínuos ao endoneuro da fibra nervosa (Figura 11.2). São mecanorreceptores especializados em responder a pequenas deformações da epiderme.<sup>63</sup>  
<sup>64,65</sup>



**Figura 11.2** - Corte de pele grossa, onde é possível observar os estratos basal (B), espinhoso (E), granuloso (G) e córneo (C) e a derme papilar, de tecido conjuntivo frouxo, com corpúsculos de Meissner (►). HE. Objetiva de 20x (275x).

<sup>60</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 603-604.

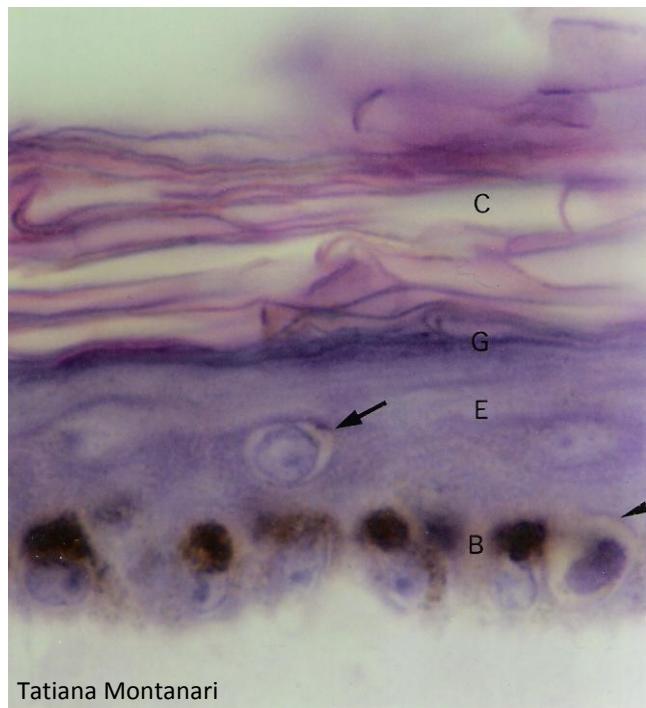
<sup>61</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 340-341, 519-520.

<sup>62</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 512-514.

<sup>63</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 340-341, 519-520.

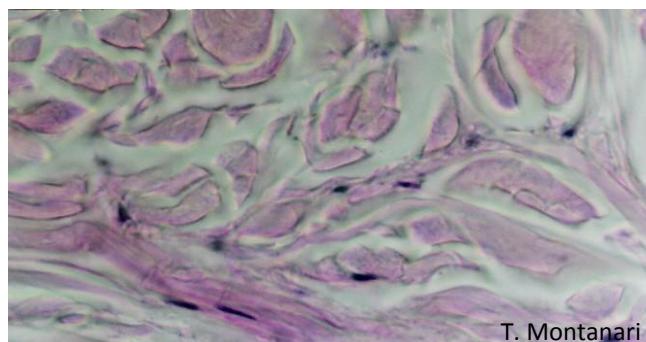
<sup>64</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 604.

<sup>65</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 375-377.



Tatiana Montanari

**Figura 11.3** - Epiderme da pele fina, onde são visíveis um melanócito (►) e a melanina colocada nas células-tronco do estrato basal (B). No estrato espinhoso (E), as pontes intercelulares entre os queratinócitos são perceptíveis, e uma célula de Langerhans é apontada. Esse estrato, o estrato granuloso (G) e o estrato córneo (C) apresentam uma pequena espessura. HE. Objetiva de 100x (1.373x).

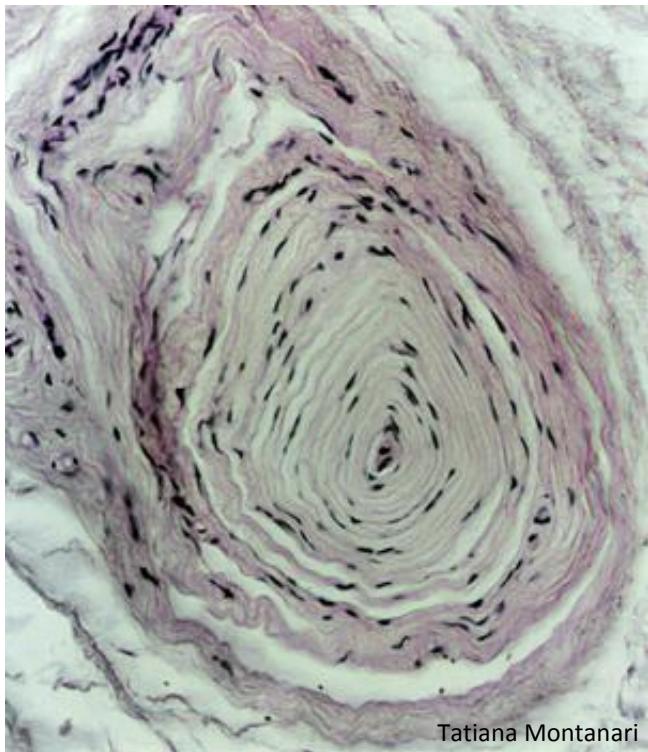


T. Montanari

**Figura 11.4** - Derme reticular, de tecido conjuntivo denso não modelado. Os feixes de fibras colágenas em diferentes direções resistem à tração e consequentemente dão firmeza à pele. HE. Objetiva de 40x (550x).

Os corpúsculos de Pacini situam-se na derme profunda e na hipoderme. Estão, por exemplo, nos dedos, na palma das mãos e na planta dos pés. São esféricos ou ovais, com um axônio central e lamelas concêntricas de células de Schwann e, mais externamente, de fibroblastos modificados, contínuos ao endoneuro. Nos cortes histológicos, lembram uma cebola cortada (Figura 11.5). São mecanorreceptores, detectam pressão e vibrações.<sup>66,67,68</sup>

<sup>66</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 342, 520.



**Figura 11.5** - Corpúsculo de Pacini. HE. Objetiva de 20x (275x).

A derme pode conter ainda células musculares lisas, como, por exemplo, nas areolas mamárias e no escroto (músculo dartos), ou fibras musculares esqueléticas, como na face.<sup>69</sup>

### 2.3 – Anexos cutâneos

Os *pelos* desenvolvem-se dos folículos pilosos, invaginações da epiderme na derme e na hipoderme. Eles são abundantes na pele fina do couro cabeludo (Figura 11.6) e ausentes nos lábios, na glande, nos pequenos lábios, na face vestibular dos grandes lábios, nas faces laterais das mãos e dos pés e na pele grossa da palma das mãos e da planta dos pés (Figuras 11.1 e 11.2).<sup>70,71,72</sup>

O folículo piloso é constituído por: bainhas radiculares interna e externa, derivadas da epiderme; membrana vítreia, que corresponde à membrana basal, e bainha dérmica, onde há condensação de fibras colágenas. A bainha radicular externa corresponde aos estratos basal e espinhoso da epiderme, e a bainha

radicular interna, aos estratos granuloso e córneo. A bainha radicular interna é dividida em: camada de Henle, que é a mais externa e contém células cúbicas ou pavimentosas; camada de Huxley, formada por células pavimentosas com grânulos de trico-hialina, e cutícula, de escamas queratinizadas (queratina mole), sobrepostas, que faceiam o pelo. Fixado à bainha dérmica e à derme papilar, há o músculo eretor do pelo, de músculo liso.<sup>73,74,75,76</sup>

No folículo do pelo em fase de crescimento, a porção terminal expandida corresponde ao bulbo piloso. Ele é constituído pela papila dérmica, de tecido conjuntivo frouxo e, recobrindo-a, pela matriz, de células epidérmicas. A proliferação dessas células origina as bainhas radiculares e o pelo.<sup>77,78</sup>

A papila do pelo tem ação indutora sobre o epitélio que o recobre, o que explica a ausência de pelos quando ocorre a destruição da papila.<sup>79</sup>

Um corte transversal do pelo mostra três camadas concêntricas de células queratinizadas: a medula, o córtex e a cutícula. A medula consiste em queratina mole, e o córtex e a cutícula contêm queratina dura. Esta apresenta mais ligações de cistina e dissulfeto do que a queratina mole, é compacta e não descama. Pelos mais finos não possuem a medula. A cor do pelo é resultante da melanina nas células do córtex, fornecida pelos melanócitos localizados na matriz. As escamas da cutícula do pelo estão sobrepostas, e suas bordas livres, direcionadas para cima, apóem-se as bordas livres das escamas da cutícula da bainha radicular interna, que estão apontadas para baixo.<sup>80,81,82</sup>

Diferentemente dos grânulos de querato-hialina, que são basófilos, os grânulos de trico-hialina (do grego *thrix*, pelo; *hyalos*, vidro) exibem intensa eosinofilia, corando-se em vermelho brilhante. A queratina dura, por sua vez, não se cora com eosina.<sup>83,84,85</sup>

<sup>67</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 375-377.

<sup>68</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 512-513, 532-533.

<sup>69</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 359.

<sup>70</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 345-346.

<sup>71</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 363, 376-378.

<sup>72</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 514-516.

<sup>73</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 359-361.

<sup>74</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 370-372.

<sup>75</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 255-257.

<sup>76</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 515, 534-535.

<sup>77</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 255-258.

<sup>78</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 515-516, 534-535.

<sup>79</sup> JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Op. cit.*, p. 361.

<sup>80</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 590-594.

<sup>81</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 371-372.

<sup>82</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, pp. 255-257.

<sup>83</sup> GENESER. *Op. cit.*, p. 361.

<sup>84</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, p. 594.

<sup>85</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 371-372.

Associados aos folículos pilosos, em virtude da sua origem, há as *glândulas sebáceas*. Elas são abundantes no couro cabeludo e ausentes na palma das mãos e na planta dos pés. Situam-se na derme. São glândulas exócrinas alveolares ramificadas holócrinas. Possuem um ducto curto, de epitélio estratificado pavimentoso, que desemboca no folículo piloso (Figura 11.6). Em algumas áreas do corpo, sem pelos, as glândulas sebáceas abrem-se diretamente na superfície epidérmica.<sup>86,87,88,89</sup>

O sebo é uma secreção oleosa, com ácidos graxos, ésteres de cera e esqualeno, junto com os restos das células produtoras. Ele lubrifica a superfície da pele e do pelo, aumentando as características hidrofóbicas da queratina e protegendo o pelo.<sup>90,91,92</sup>

As *glândulas sudoríparas* estão distribuídas pela superfície corporal, excetuando-se os lábios, o clitóris, os pequenos lábios, a glande e a superfície interna do prepúcio. Elas são abundantes nas regiões palmar e plantar. A porção secretora situa-se profundamente na derme ou na parte superior da hipoderme. São glândulas exócrinas tubulares simples enoveladas merócrinas (ou écrinas) (Figuras 11.1 e 11.6).<sup>93,94</sup>

A porção secretora é constituída pelas células escuras, produtoras de glicoproteínas, e pelas células claras, com características de células transportadoras de íons e responsáveis pela secreção aquosa do suor. Ao redor da porção secretora, há células mioepiteliais. O ducto abre-se na crista epidérmica, de onde a glândula se originou, e tem trajeto tortuoso (Figura 11.1). Seu diâmetro é menor que a porção secretora. O epitélio é estratificado cúbico, com células menores e mais escuras que as células da porção secretora. Elas reabsorvem a maior parte dos íons e excretam substâncias, como ureia e ácido lático.<sup>95,96</sup>

O suor é uma solução aquosa, hipotônica, com pH neutro ou levemente ácido, contendo íons de sódio, potássio e cloro, ureia, ácido úrico e amônia. Além da função excretora, as glândulas sudoríparas regulam a temperatura corporal pelo resfriamento em consequência da evaporação do suor.<sup>97,98</sup>

<sup>86</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 106-107, 344-345.

<sup>87</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 142, 145, 363-364.

<sup>88</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 192-194, 594-595.

<sup>89</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 371, 373, 377.

<sup>90</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 192-194, 594.

<sup>91</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, pp. 370-371.

<sup>92</sup> STRAUSS & MATOLTSY. *Op. cit.*, pp. 507-509.

<sup>93</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 342-343.

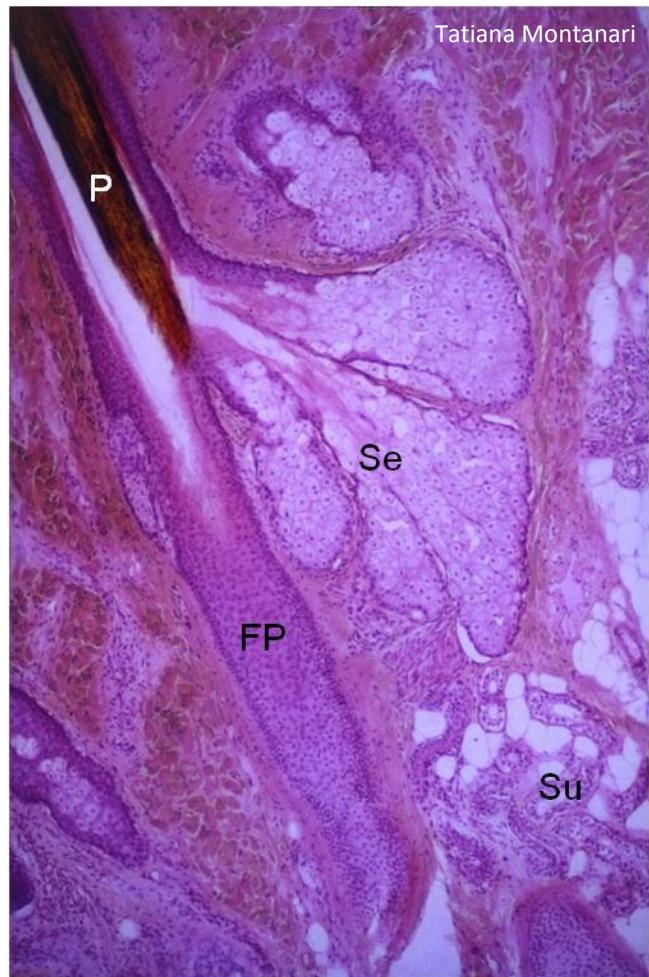
<sup>94</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 145, 365.

<sup>95</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, pp. 342-343.

<sup>96</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 517-520, 528-531.

<sup>97</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 371.

<sup>98</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, p. 517.



**Figura 11.6** - Corte de couro cabeludo, onde são observados o pelo (P) no folículo piloso (FP), as glândulas sebáceas (Se) e as glândulas sudoríparas (Su). HE. Objetiva de 4x (55x).

As *glândulas sudoríparas odoríferas* são encontradas nas axilas, nas aréolas mamárias e na região anogenital. Estão localizadas profundamente na derme ou na região superior da hipoderme. São glândulas exócrinas tubulares simples ou ramificadas enoveladas apócrinas (atualmente há controvérsia, na literatura, se são apócrinas, merócrinas ou apresentam ambos modos de secreção).<sup>99,100</sup>

A porção secretora tem luz ampla, é constituída por células cúbicas, com a porção apical em cúpula e é circundada por células mioepiteliais. O ducto é relativamente reto, de epitélio estratificado cúbico e se abre no folículo piloso, acima da glândula sebácea.<sup>101,102</sup>

<sup>99</sup> GENESER. *Op. cit.*, pp. 141, 364-365.

<sup>100</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 254.

<sup>101</sup> KÜHNEL, W. *Atlas de Citologia, Histologia e Anatomia microscópica para teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. pp. 82-83, 360-363.

<sup>102</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 374.

Assim como as glândulas sebáceas, as glândulas sudoríparas odoríferas são estimuladas pelos hormônios sexuais e tornam-se funcionais na puberdade. A secreção contém proteínas, carboidratos, lipídios, amônia e feromônios, envolvidos na atração sexual. Inicialmente inodora, adquire um odor acre ou almíscarado em resposta à decomposição por bactérias.<sup>103,104,105</sup>

A *glândula mamária* é uma área modificada da pele com glândulas sudoríparas especializadas na secreção de nutrientes sob a influência hormonal.<sup>106</sup>

As *unhas*, como os pelos, resultam da compactação de células bastante queratinizadas (queratina dura).<sup>107,108</sup>

### 3 – QUESTIONÁRIO

- 1) Quais são os constituintes da pele? Descreva-os.
- 2) A pele da palma das mãos e da planta dos pés é diferente daquela que recobre o restante do corpo. O couro cabeludo também tem suas peculiaridades. Descreva as características da pele nesses locais.
- 3) Classifique a glândula sebácea e as glândulas sudoríparas conforme a sua forma e o modo de liberação da secreção.
- 4) Como a pele é capaz de perceber sensações, como o tato, a pressão e a dor?

---

<sup>103</sup> OVALLE & NAHIRNEY. *Op. cit.*, p. 254.

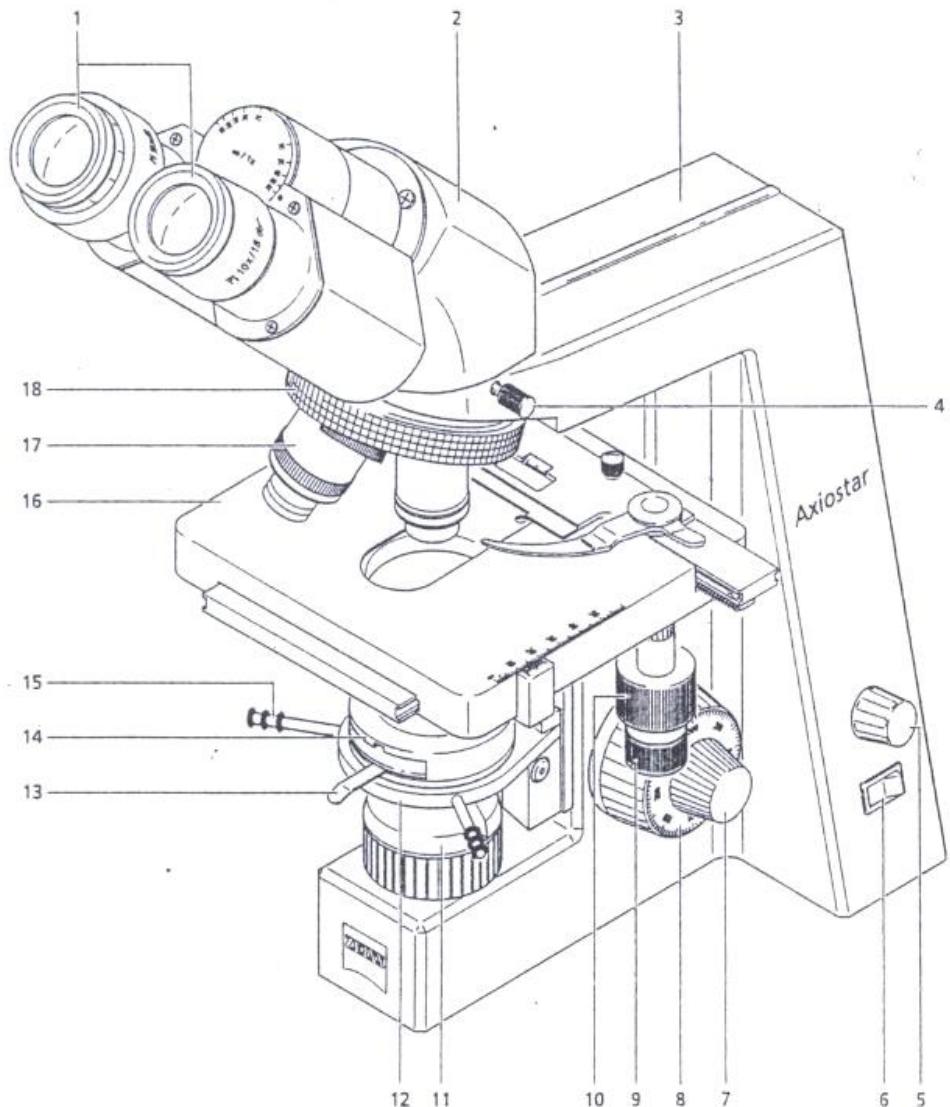
<sup>104</sup> ROSS & PAWLINA. *Op. cit.*, pp. 514, 521, 528.

<sup>105</sup> STRAUSS & MATOLTSY. *Op. cit.*, pp. 507, 510, 512.

<sup>106</sup> LOWE & ANDERSON. *Op. cit.*, p. 363.

<sup>107</sup> GARTNER & HIATT. *Op. cit.*, p. 350.

<sup>108</sup> HAM & CORMACK. *Op. cit.*, pp. 590-591, 601.



Nomeie os componentes do microscópio de luz.

Microscópio de luz modelo Axiostar da Zeiss.

- 1 \_\_\_\_\_
- 2 \_\_\_\_\_
- 3 \_\_\_\_\_
- 4 \_\_\_\_\_
- 5 \_\_\_\_\_
- 6 \_\_\_\_\_
- 7 \_\_\_\_\_
- 8 \_\_\_\_\_
- 9 \_\_\_\_\_

- 10 \_\_\_\_\_
- 11 \_\_\_\_\_
- 12 \_\_\_\_\_
- 13 \_\_\_\_\_
- 14 \_\_\_\_\_
- 15 \_\_\_\_\_
- 16 \_\_\_\_\_
- 17 \_\_\_\_\_
- 18 \_\_\_\_\_



Unidade: Célula

Lâm. \_\_\_\_ - Estômago HE

Basofilia e acidofilia (ou eosinofilia)

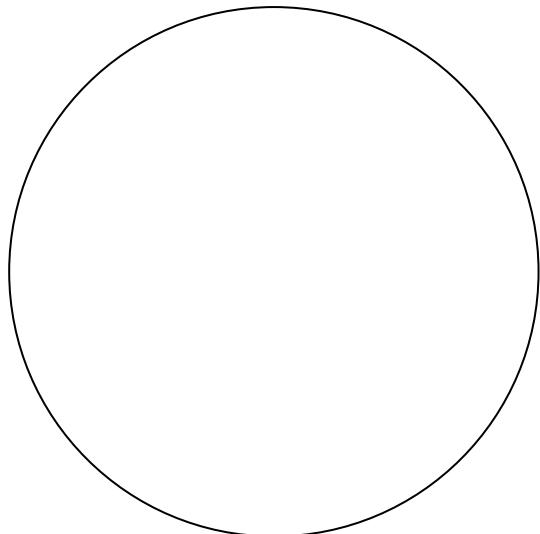
glândulas:

células oxínticas ou parietais (citoplasma acidófilo ou eosinófilo);

células zimogênicas ou principais (citoplasma basófilo)

Aum: 1.000x

Data: \_\_\_\_\_



Unidade: Célula

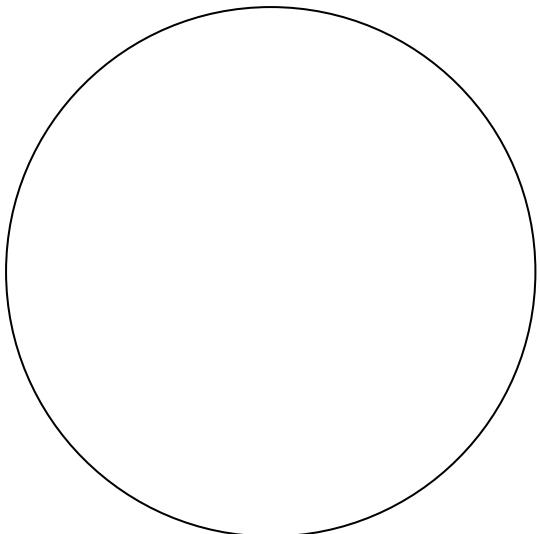
Lâm. \_\_\_\_ - Estômago PAS/H

Citoquímica

epitélio de revestimento: células mucosas superficiais

Aum: 1.000x

Data: \_\_\_\_\_





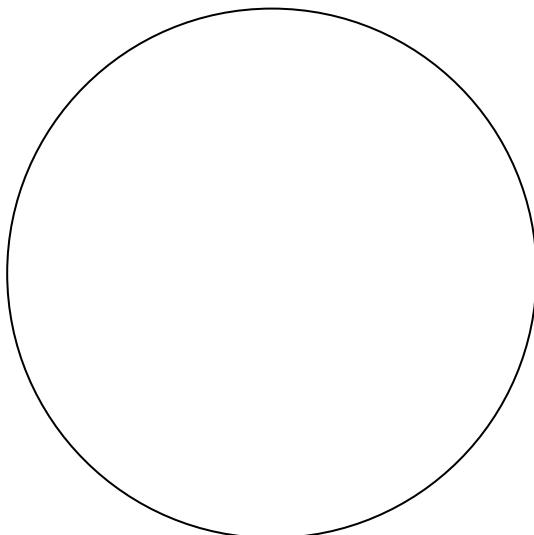
Unidade: Célula

Lâm. \_\_\_\_ - Rim HE

Morfologia celular

zona medular: vaso sanguíneo - células pavimentosas;  
tubo coletor - células cúbicas

Aum: 1.000x Data: \_\_\_\_\_



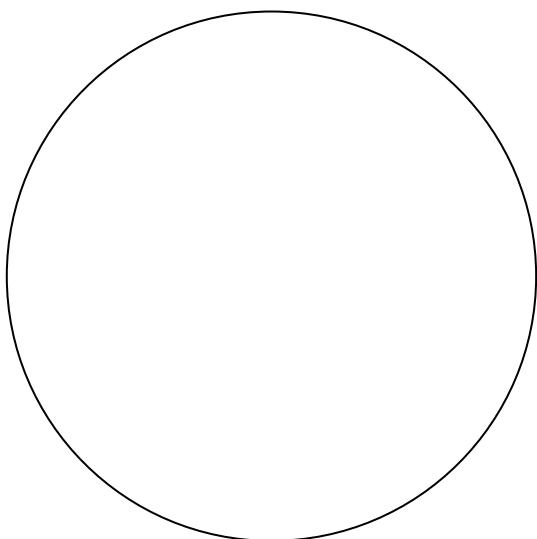
Unidade: Célula

Lâm. \_\_\_\_ - Jejuno HE

Morfologia celular

epitélio das vilosidades: célula colunar e célula caliciforme

Aum: 1.000x Data: \_\_\_\_\_



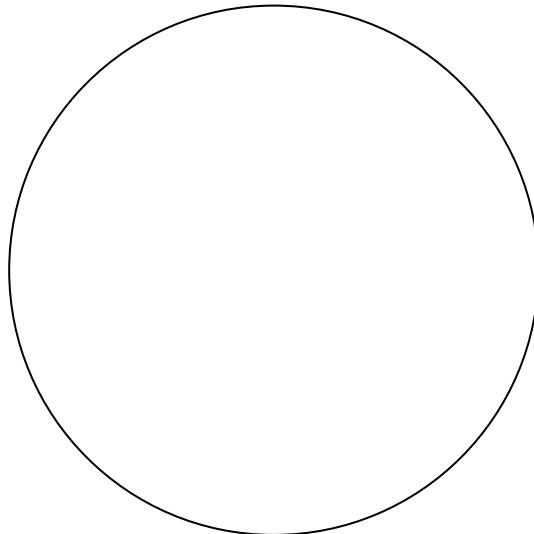
Unidade: Célula

Lâm. \_\_\_\_ - Pele grossa HE

Morfologia celular

hipoderme: célula adiposa (forma esférica ou poliédrica)

Aum: 1.000x Data: \_\_\_\_\_



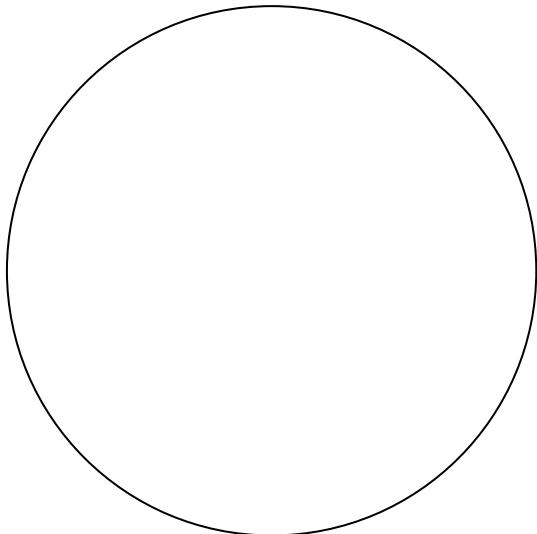
Unidade: Célula

Lâm. \_\_\_\_ - Cérebro Método de Golgi

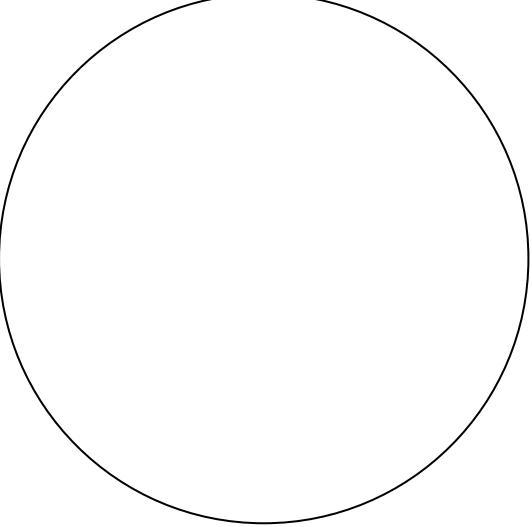
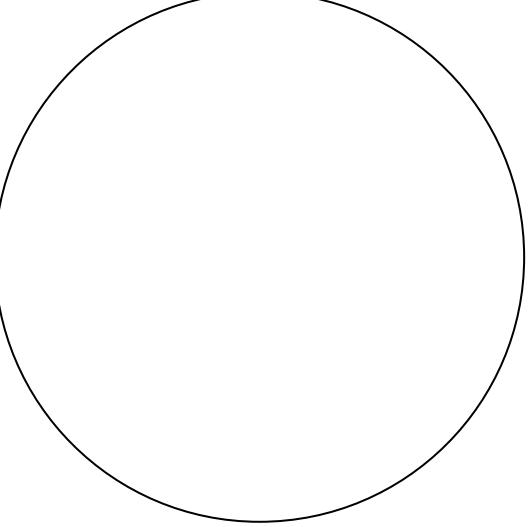
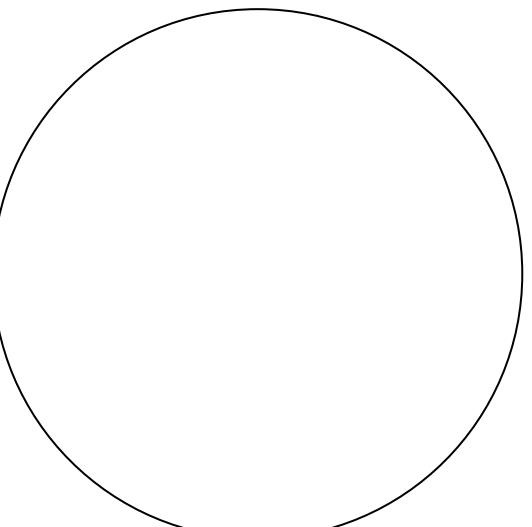
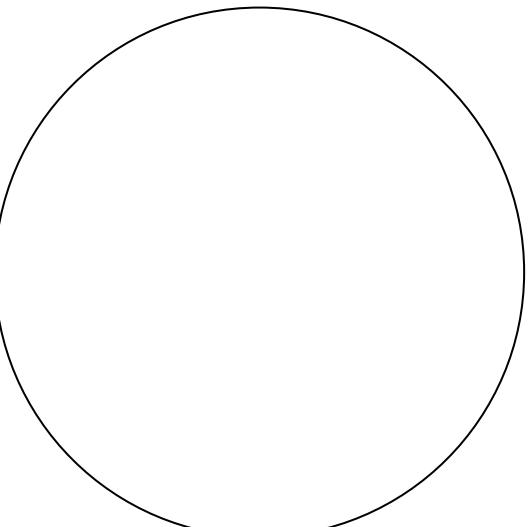
Morfologia celular

neurônio piramidal e astrócito (forma estrelada)

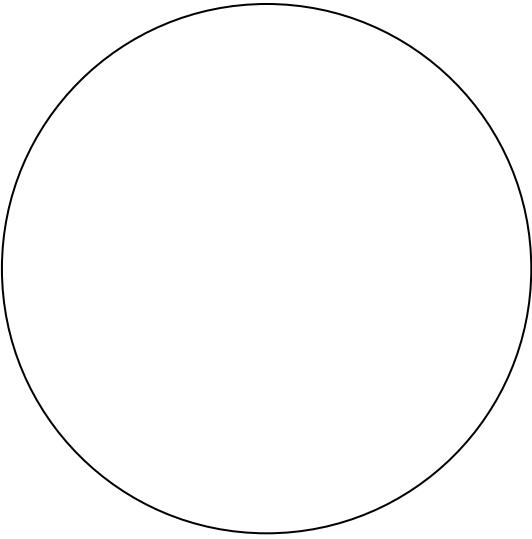
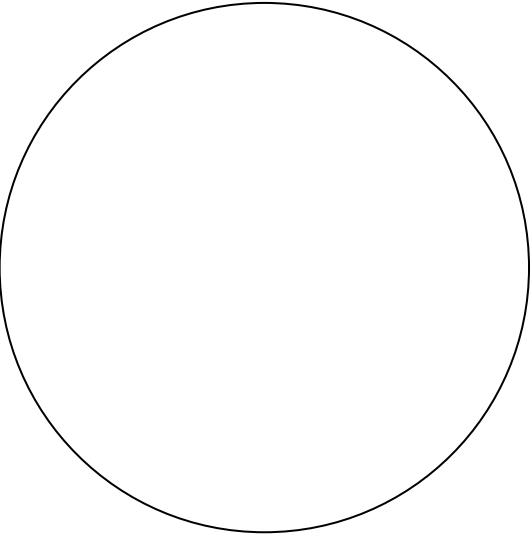
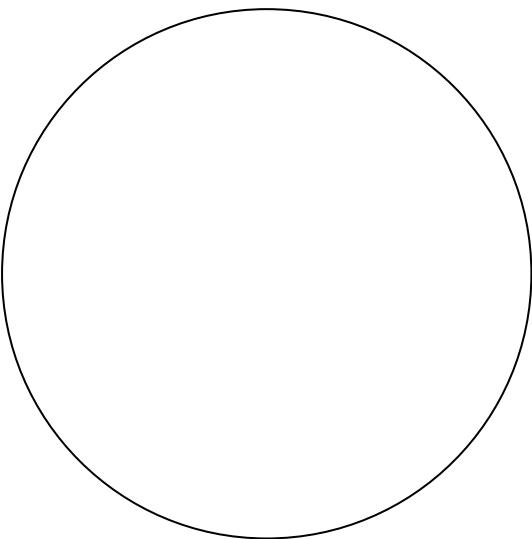
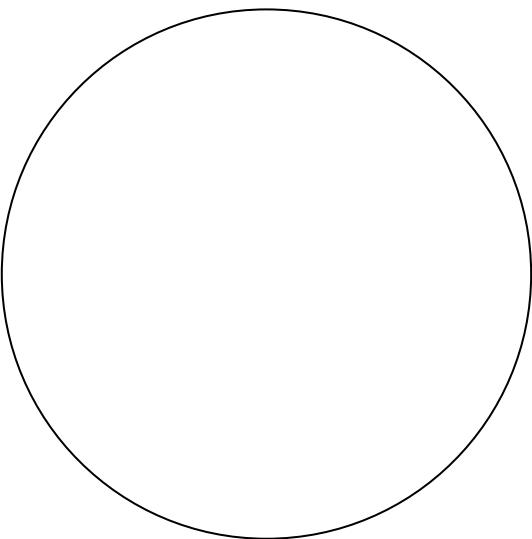
Aum: 1.000x Data: \_\_\_\_\_





<p>Unidade: Célula  Lâm. ____ - Gânglio sensitivo HE  Organelas  neurônio (célula especializada na síntese de proteínas): núcleo eucromático, nucléolo proeminente e substância de Nissl (retículo endoplasmático rugoso e ribossomos)  Aum: 1.000x      Data: _____</p> 	<p>Unidade: Célula  Lâm. ____ - Pâncreas HE  Organelas  ácido pancreático (células especializadas na síntese de proteínas): núcleo eucromático, nucléolo proeminente, citoplasma basal basófilo (com retículo endoplasmático rugoso) e citoplasma apical eosinófilo (enzimas digestivas)  Aum: 1.000x      Data: _____</p> 
<p>Unidade: Célula  Lâm. ____ - Medula espinhal HE  Organelas  neurônio (célula especializada na síntese de proteínas): núcleo eucromático, nucléolo proeminente e substância de Nissl (retículo endoplasmático rugoso e ribossomos)  Aum: 1.000x      Data: _____</p> 	<p>Unidade: Célula  Lâm. ____ - Raiz de cebola Hematoxilina férrica  Organelas  célula em interfase: núcleo e nucléolo;  célula em mitose: prófase, metáfase, anáfase e telófase  Aum: 1.000x      Data: _____</p> 



<p>Unidade: Célula Lâm. ____ - Adrenal HE Organelas células especializadas na síntese de lipídios: citoplasma eosinófilo (retículo endoplasmático liso) e vacuolizado (gotículas lipídicas) Aum: 1.000x      Data: _____</p> 	<p>Unidade: Célula Lâm. ____ - Rim Azul de toluidina (semifino) Organelas túbulo distal (células especializadas na produção de energia): mitocôndrias entre invaginações na região basal das células Aum: 1.000x      Data: _____</p> 
<p>Unidade: Célula Lâm. ____ - Epidídimo Ayoma Organelas ducto epididimário (células especializadas na síntese de glicoproteínas): complexo de Golgi bem desenvolvido em posição supranuclear Aum: 1.000x      Data: _____</p> 	<p>Unidade: Célula Lâm. ____ - Fígado injetado com nanquim HE Organelas macrófagos (células que realizam fagocitose e digestão intracelular): lisossomos com partículas de nanquim Aum: 1.000x      Data: _____</p> 



Unidade: Tecido Epitelial

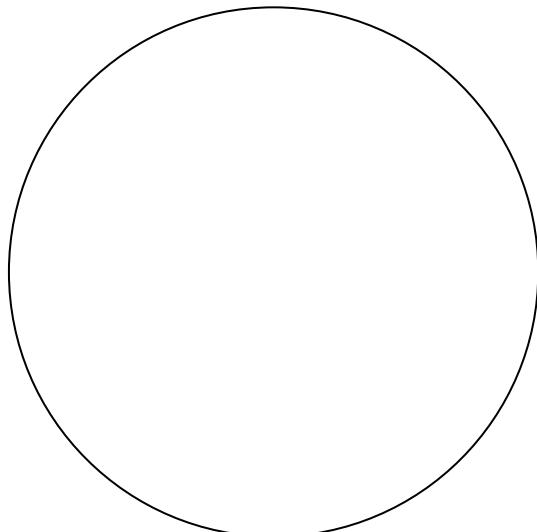
Lâm. \_\_\_\_ - Rim HE

Epitélio de revestimento

zona modular:

vaso sanguíneo - epitélio simples pavimentoso;  
tubo coletor - epitélio simples cúbico

Aum: 400x Data: \_\_\_\_\_



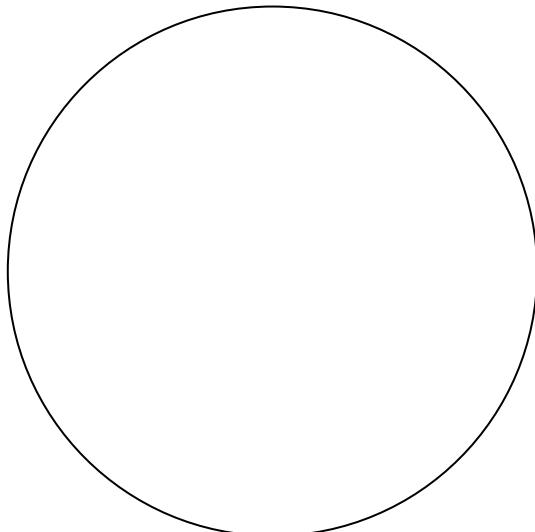
Unidade: Tecido Epitelial

Lâm. \_\_\_\_ - Jejuno HE

Epitélio de revestimento

epitélio simples colunar com microvilos e células caliciformes

Aum: 400x Data: \_\_\_\_\_



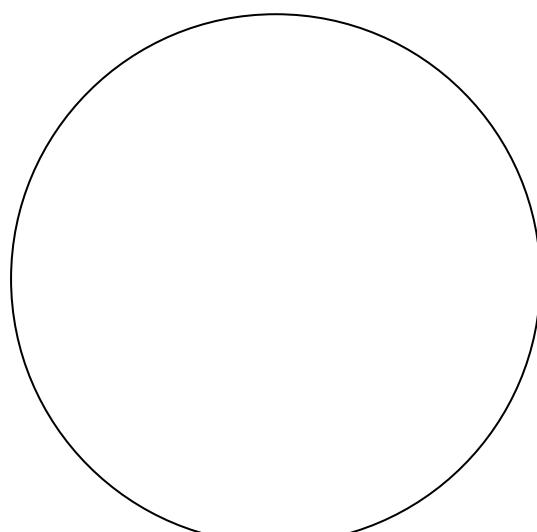
Unidade: Tecido Epitelial

Lâm. \_\_\_\_ - Traqueia HE

Epitélio de revestimento

epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes

Aum: 400x Data: \_\_\_\_\_



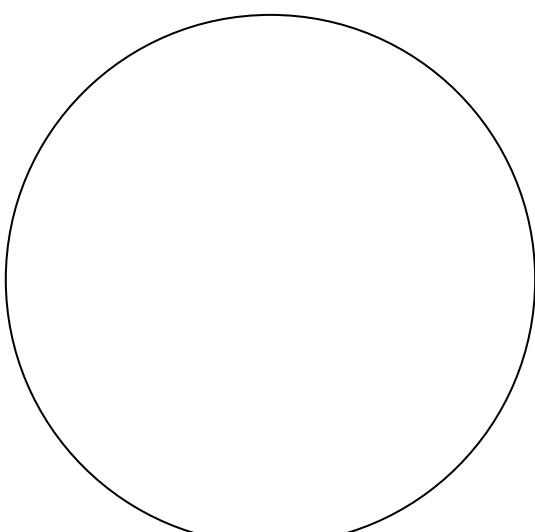
Unidade: Tecido Epitelial

Lâm. \_\_\_\_ - Bexiga HE

Epitélio de revestimento

epitélio de transição

Aum: 400x Data: \_\_\_\_\_





Unidade: Tecido Epitelial

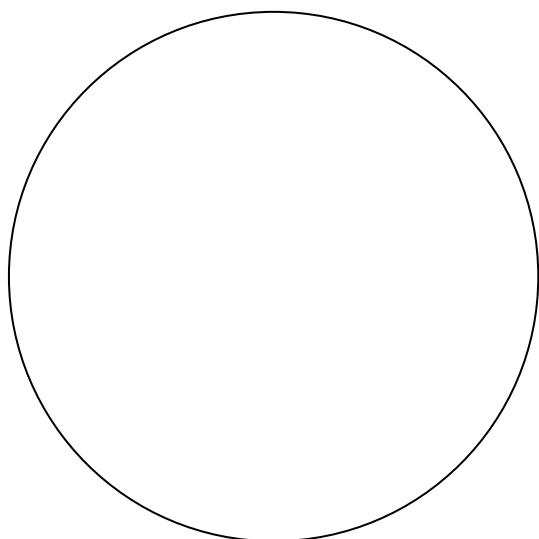
Lâm. \_\_\_\_ - Esôfago HE

Epitélio de revestimento

epitélio estratificado pavimentoso

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_



Unidade: Tecido Epitelial

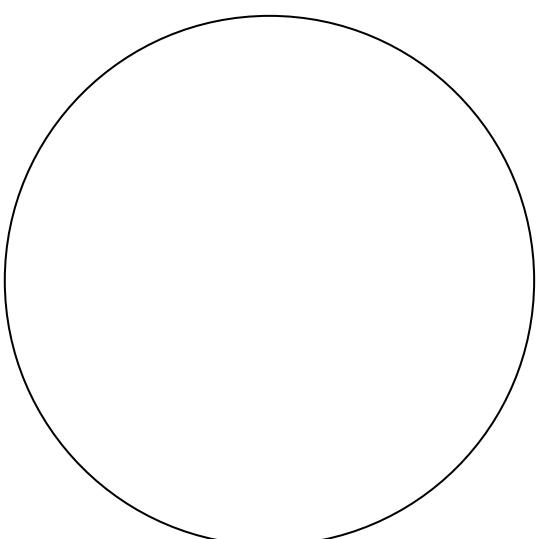
Lâm. \_\_\_\_ - Pele grossa HE

Epitélio de revestimento

epitélio estratificado pavimentoso queratinizado

Aum: 100x

Data: \_\_\_\_\_



Unidade: Tecido Epitelial

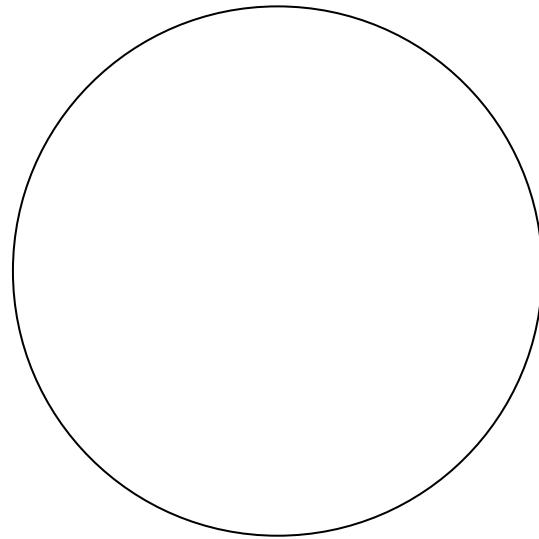
Lâm. \_\_\_\_ - Rim PAS/H

Epitélio de revestimento

túbulo renal: glicocálix e membrana basal

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_





**Unidade: Tecido Epitelial**

Lâm. \_\_\_\_ - Intestino grosso HE

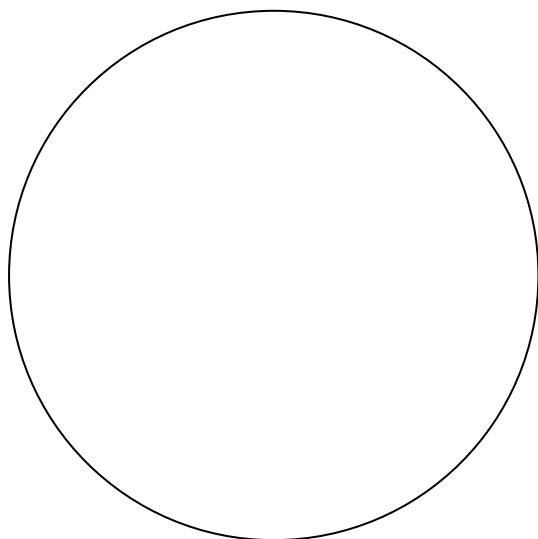
Epitélio glandular

glândula de Lieberkühn - glândula pluricelular exócrina tubular simples reta merócrina;

célula caliciforme - glândula unicelular mucosa

Aum: 100x

Data: \_\_\_\_\_

**Unidade: Tecido Epitelial**

Lâm. \_\_\_\_ - Couro cabeludo HE

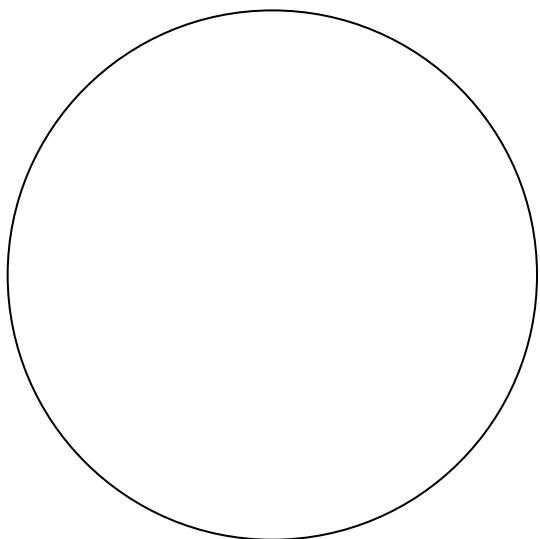
Epitélio glandular

glândula sebácea - glândula exócrina alveolar ramificada holócrina;

glândula sudorípara - glândula exócrina tubular simples enovelada merócrina

Aum: 100x

Data: \_\_\_\_\_

**Unidade: Tecido Epitelial**

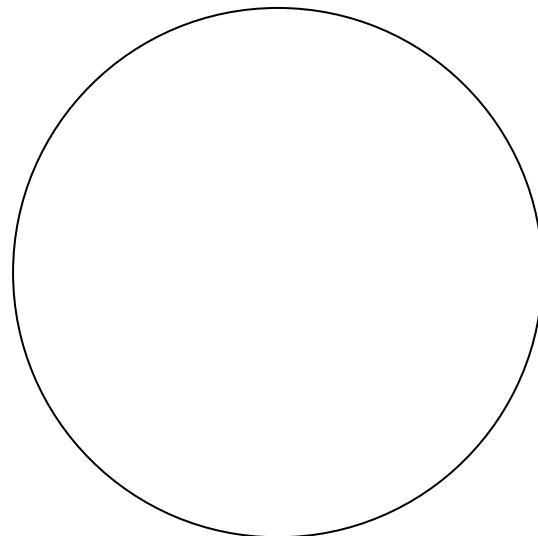
Lâm. \_\_\_\_ - Tireoide e Paratireoide HE

Epitélio glandular

tireoide - glândula endócrina vesicular; vasos sanguíneos

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_

**Unidade: Tecido Epitelial**

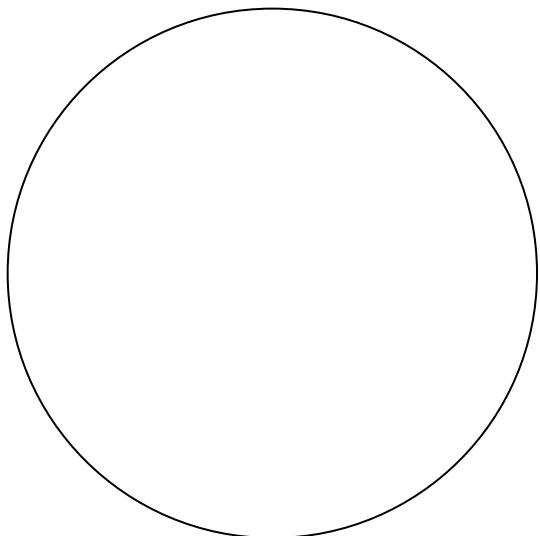
Lâm. \_\_\_\_ - Tireoide e Paratireoide HE

Epitélio glandular

paratireoide - glândula endócrina cordonal; vasos sanguíneos

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_

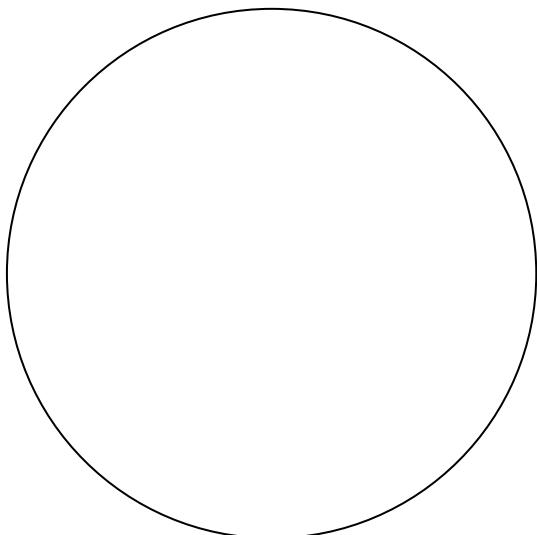




Unidade: Tecido Conjuntivo

Lâm. \_\_\_\_ - Fígado injetado com nanquim HE  
macrófagos (células de Kupffer)

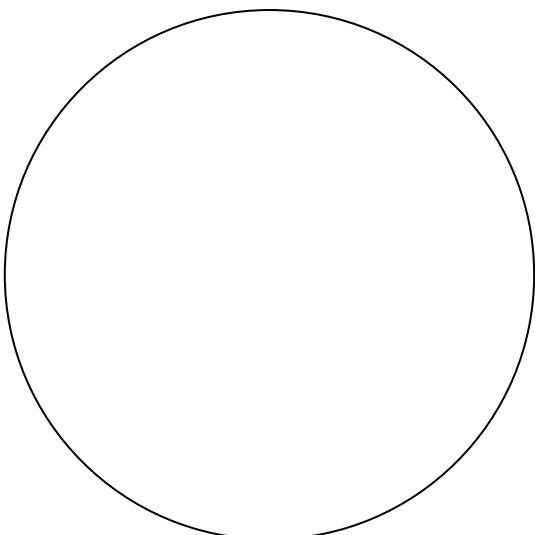
Aum: 400x Data: \_\_\_\_\_



Unidade: Tecido Conjuntivo

Lâm. \_\_\_\_ - Mesentério Fucsina-resorcina  
mastócitos, fibras elásticas e fibras colágenas

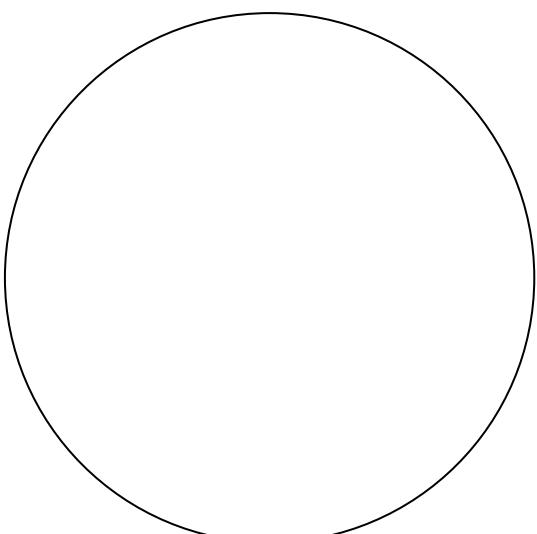
Aum: 400x Data: \_\_\_\_\_



Unidade: Tecido Conjuntivo

Lâm. \_\_\_\_ - Linfonodo DRH  
fibras reticulares e linfócitos/ tecido reticular

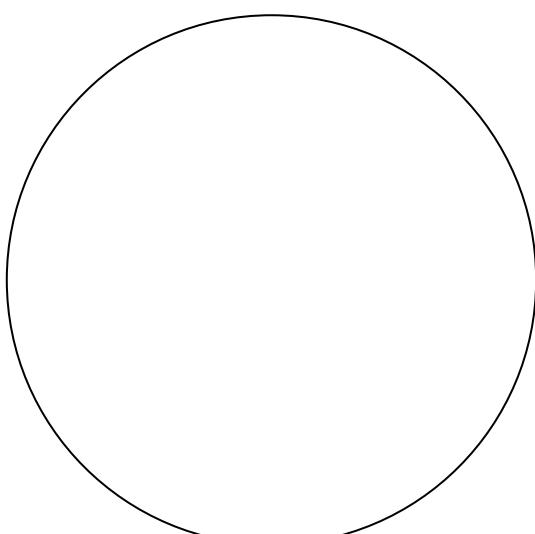
Aum: 400x Data: \_\_\_\_\_



Unidade: Tecido Conjuntivo

Lâm. \_\_\_\_ - Jejuno HE  
vilosidades intestinais: tecido conjuntivo frouxo

Aum: 400x Data: \_\_\_\_\_





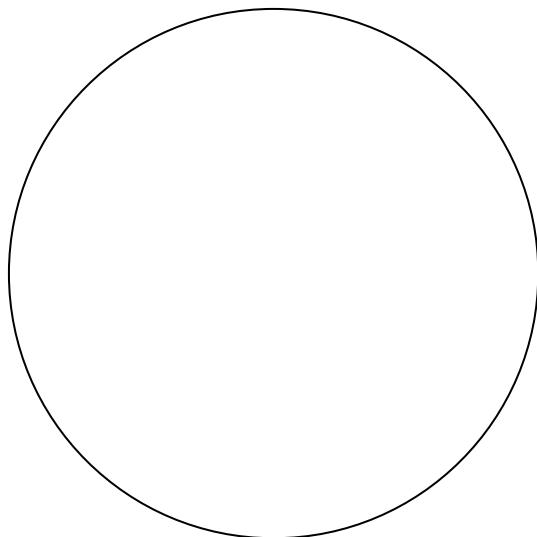
**Unidade: Tecido Conjuntivo**

Lâm. \_\_\_\_ - Tendão e músculo estriado esquelético HE

tecido conjuntivo denso modelado - fibroblastos e fibras colágenas

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_

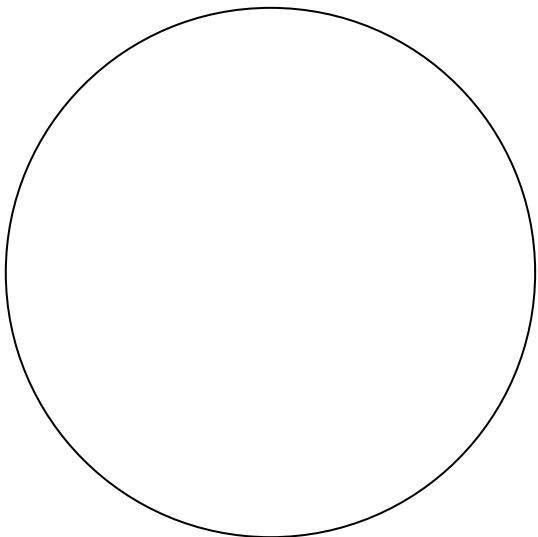
**Unidade: Tecido Conjuntivo**

Lâm. \_\_\_\_ - Pele grossa HE

derme: tecido conjuntivo denso não modelado - fibroblastos e fibras colágenas

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_

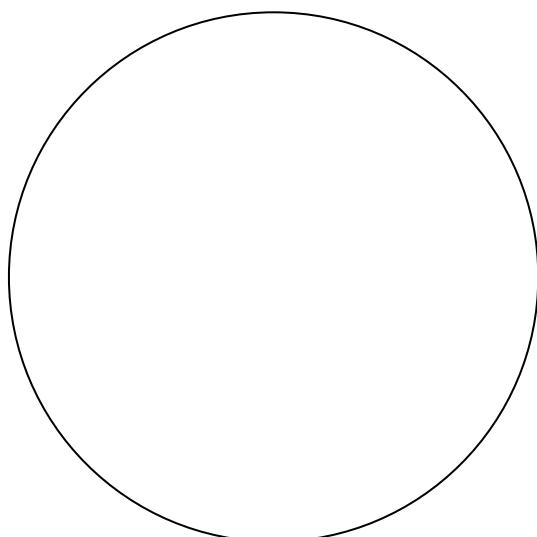
**Unidade: Tecido Conjuntivo**

Lâm. \_\_\_\_ - Artéria elástica Orceína

tecido elástico: fibras elásticas

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_

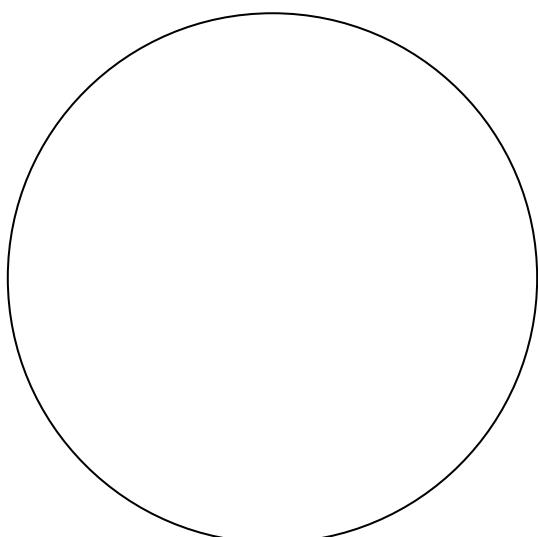
**Unidade: Tecido Conjuntivo**

Lâm. \_\_\_\_ - Cordão umbilical HE

tecido mucoso: células mesenquimais e substância fundamental

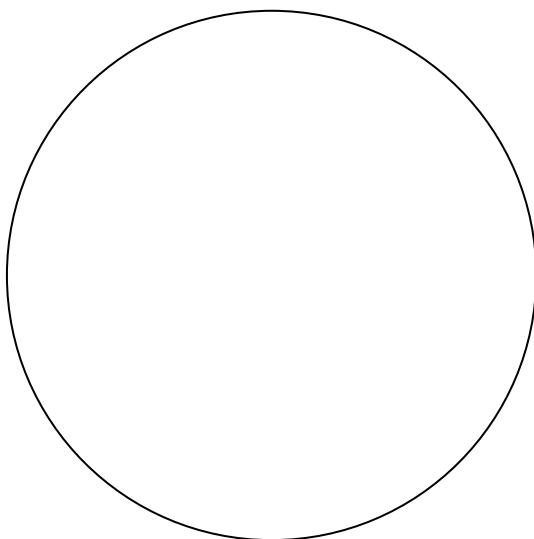
Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_

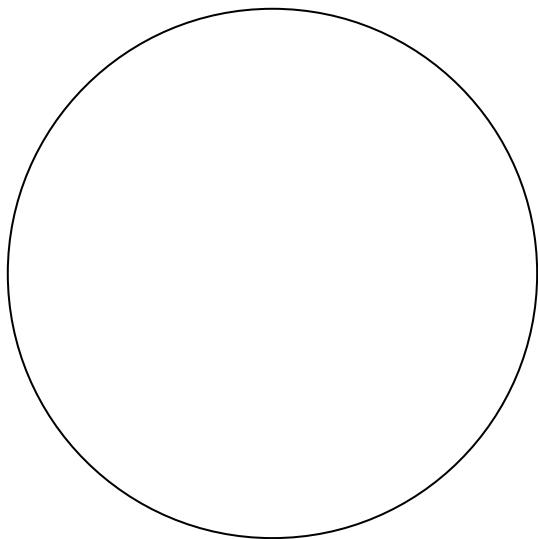




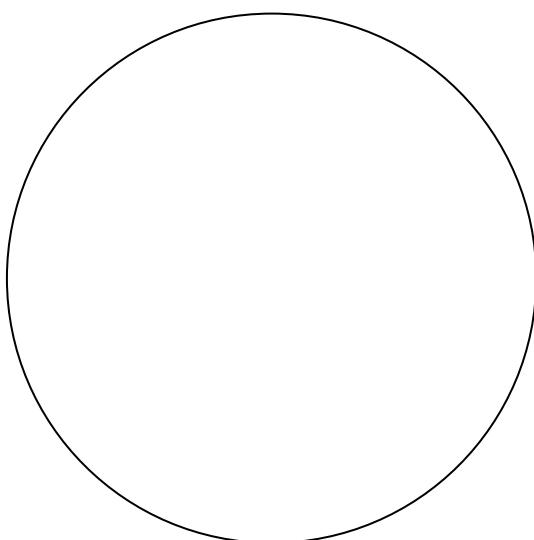
Unidade: Tecido Conjuntivo  
Lâm. \_\_\_\_ - Couro cabeludo HE  
hipoderme: tecido adiposo - células adiposas  
Aum: 400x              Data: \_\_\_\_\_



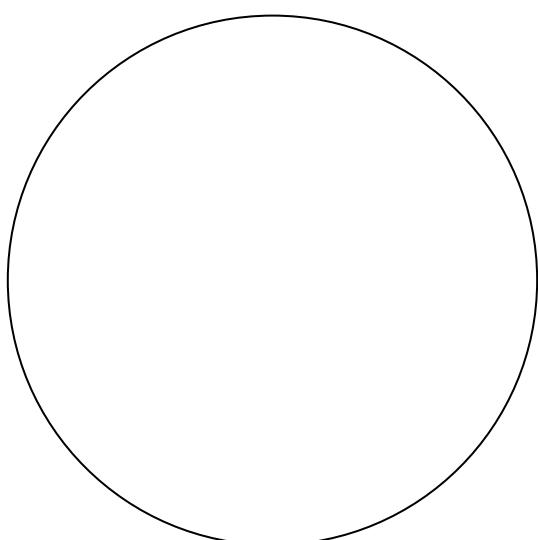
Unidade: Tecido Conjuntivo  
Lâm. \_\_\_\_ - Traqueia HE  
cartilagem hialina: pericôndrio (com fibroblastos), condroblastos, condrócitos, grupos isógenos e matriz cartilaginosa  
Aum: 400x              Data: \_\_\_\_\_



Unidade: Tecido Conjuntivo  
Lâm. \_\_\_\_ - Pavilhão auditivo Orceína  
cartilagem elástica: pericôndrio, condroblastos, condrócitos e fibras elásticas na matriz cartilaginosa  
Aum: 400x              Data: \_\_\_\_\_



Unidade: Tecido Conjuntivo  
Lâm. \_\_\_\_ - Inserção do tendão no osso HE  
cartilagem fibrosa: condrócitos e fibras colágenas na matriz cartilaginosa  
Aum: 400x              Data: \_\_\_\_\_





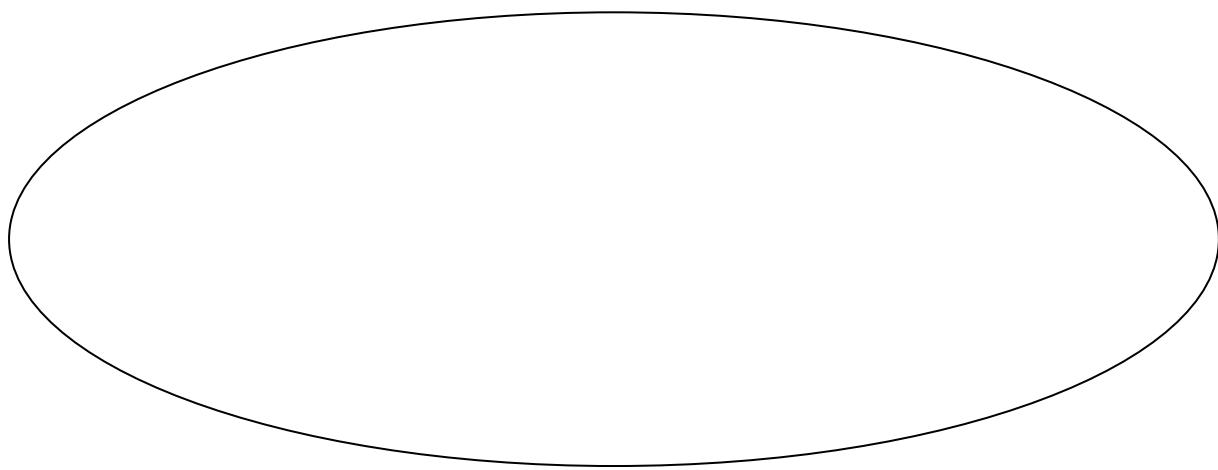
**Unidade: Tecido Conjuntivo**

Lâm. \_\_\_\_ - Osso longo HE

ossificação endocondral no disco epifisário: zonas de cartilagem em repouso, de cartilagem em proliferação (ou seriada), de cartilagem hipertrófica, de cartilagem calcificada e de ossificação

Aum: 100x

Data: \_\_\_\_\_

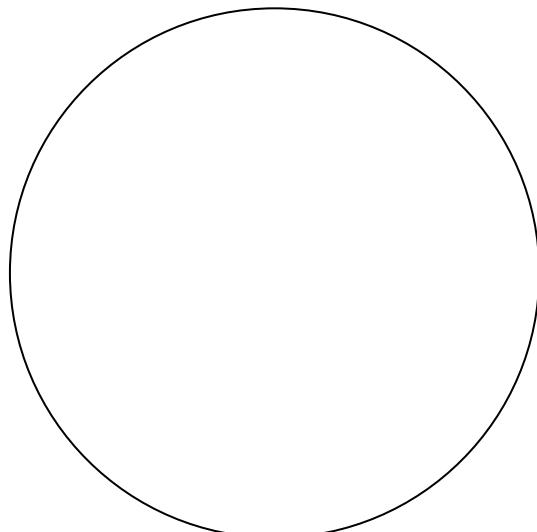
**Unidade: Tecido Conjuntivo**

Lâm. \_\_\_\_ - Mandíbula descalcificação, HE

ossificação intramembranosa: mesênquima e osso esponjoso - endósteo constituído por células osteoprogenitoras e osteoblastos; osteócitos nas lacunas; osteoclastos nas cavidades do osso e adjacentes à superfície das trabéculas de matriz óssea; vasos sanguíneos nas cavidades

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_

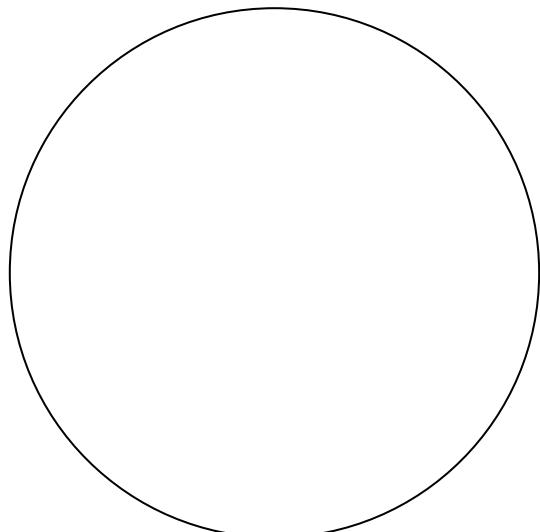
**Unidade: Tecido Conjuntivo**

Lâm. \_\_\_\_ - Osso longo desgaste, método de Shmorl

osso compacto: sistema de Havers com canal de Havers, lamelas concêntricas de matriz óssea e lacunas; canal de Volkmann

Aum: 100x

Data: \_\_\_\_\_





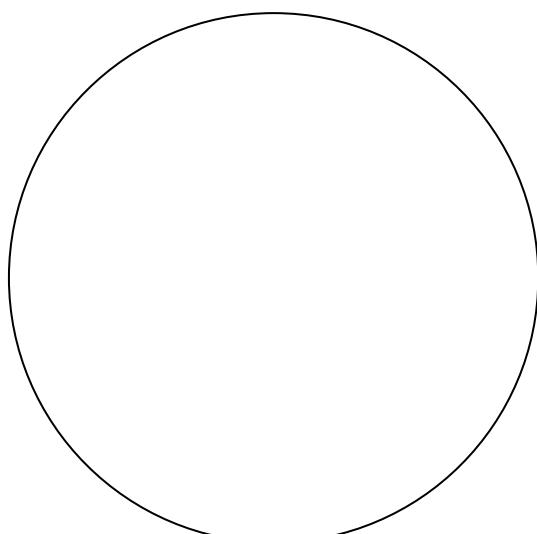
Unidade: Tecido Conjuntivo

Lâm. \_\_\_\_ - Osso longo desgaste, método de Shmorl

osso compacto: sistema de Havers com canal de Havers, lamelas concêntricas de matriz óssea, lacunas e canalículos

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_



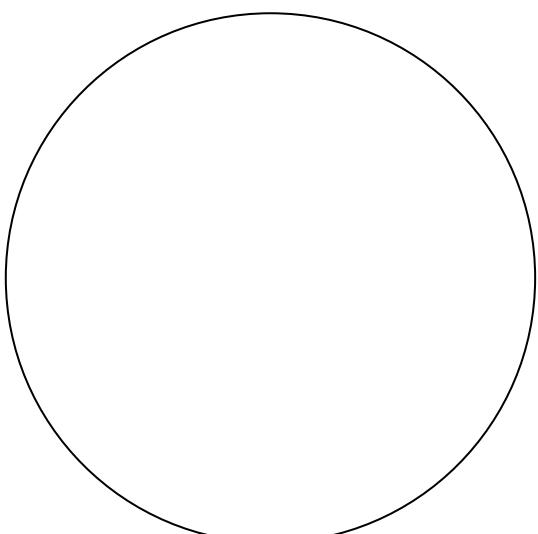
Unidade: Tecido Conjuntivo

Lâm. \_\_\_\_ - Osso longo HE

medula óssea: tecido mieloide - megacariócito, outras células hematopoéticas e vasos sanguíneos

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_



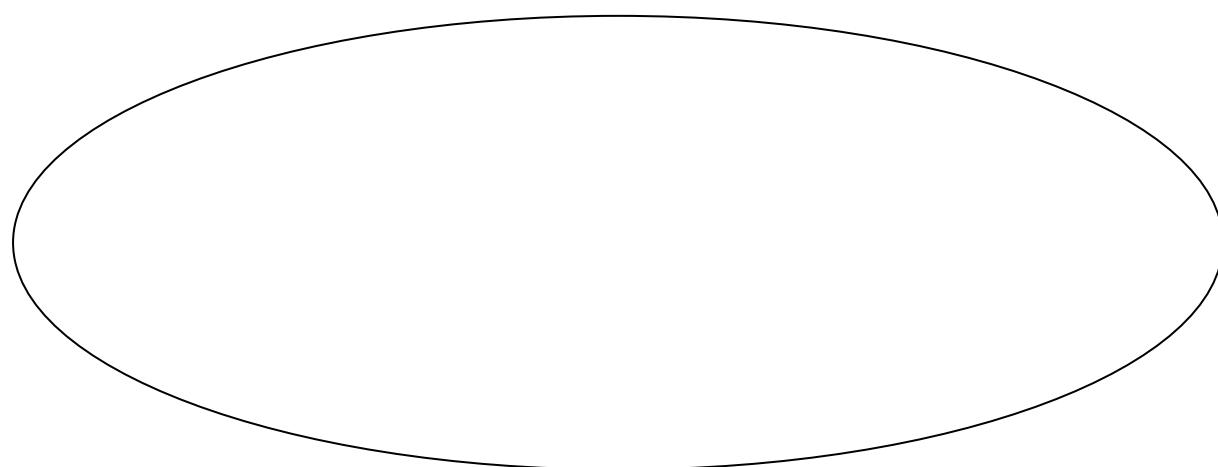
Unidade: Tecido Conjuntivo

Lâm. \_\_\_\_ - Sangue Giemsa

tecido sanguíneo: hemácias; plaquetas; leucócitos granulócitos - neutrófilo, eosinófilo e basófilo; leucócitos agranulócitos - monócito e linfócito

Aum: 1.000x

Data: \_\_\_\_\_





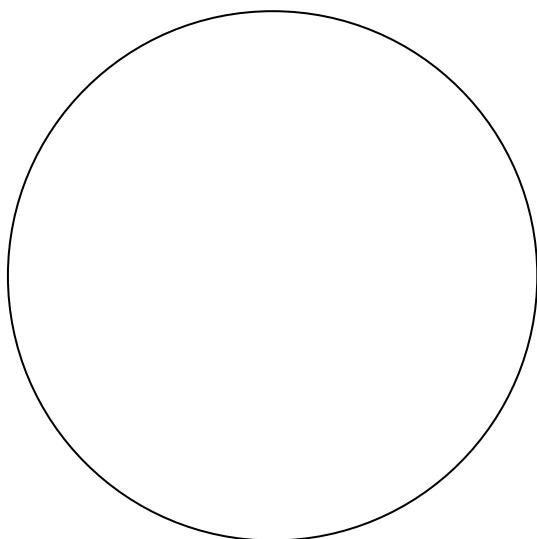
Unidade: Tecido nervoso

Lâm. \_\_\_\_ - Cérebro Golgi

substância cinzenta: neurônio piramidal (multipolar), astrócito protoplasmático e oligodendrócito

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_



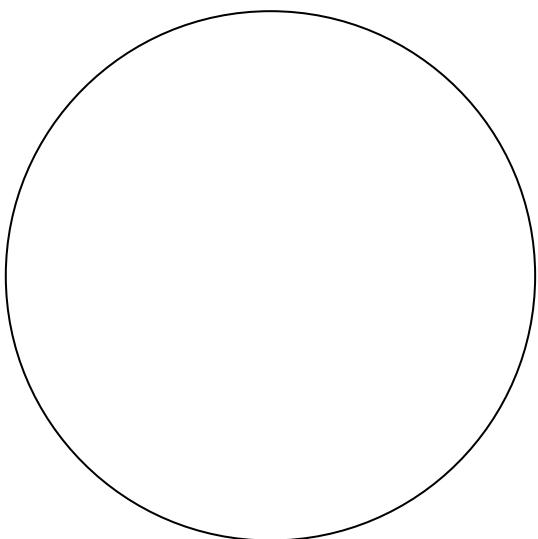
Unidade: Tecido nervoso

Lâm. \_\_\_\_ - Cérebro Golgi

substância branca: astrócito fibroso e oligodendrócito

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_



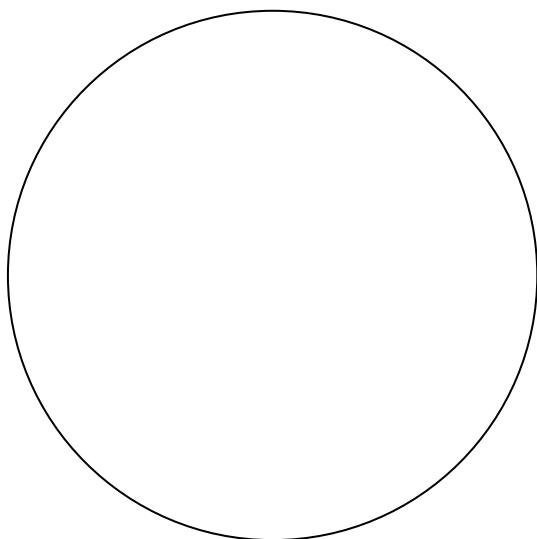
Unidade: Tecido nervoso

Lâm. \_\_\_\_ - Cerebelo HE

pia-máter; substância cinzenta: camada molecular, camada de células de Purkinje e camada granulosa; substância branca

Aum: 100x

Data: \_\_\_\_\_



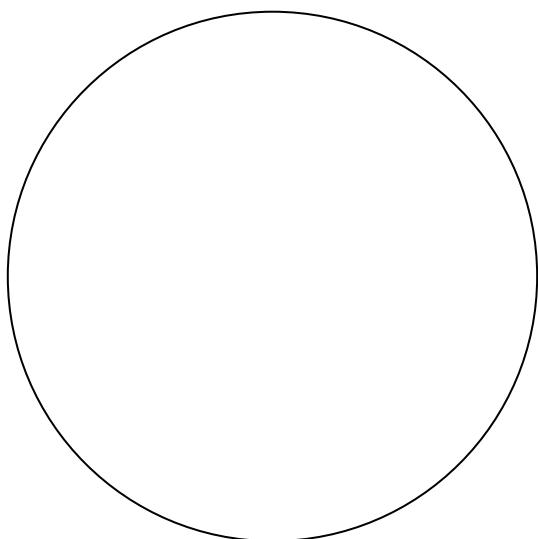
Unidade: Tecido nervoso

Lâm. \_\_\_\_ - Medula espinhal HE

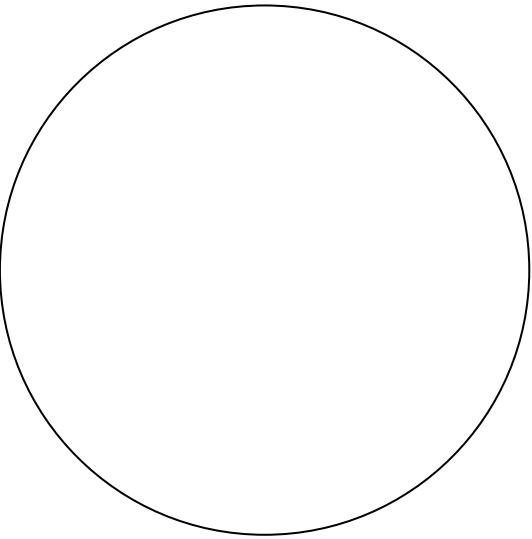
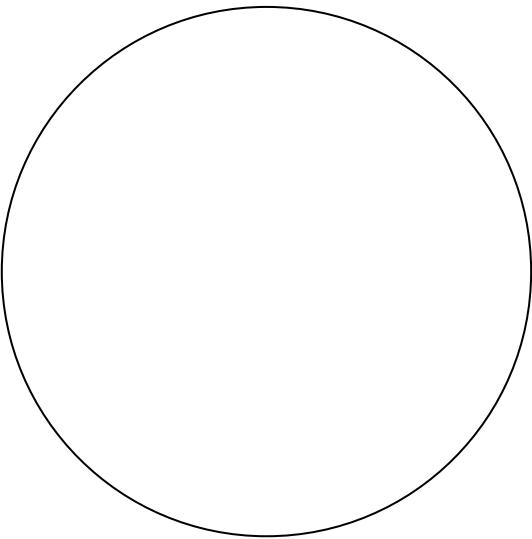
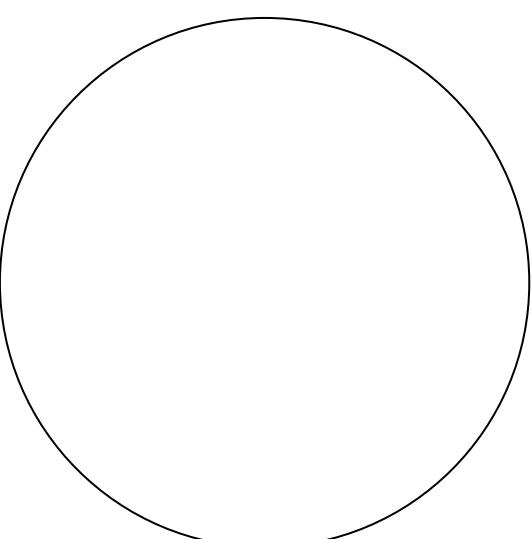
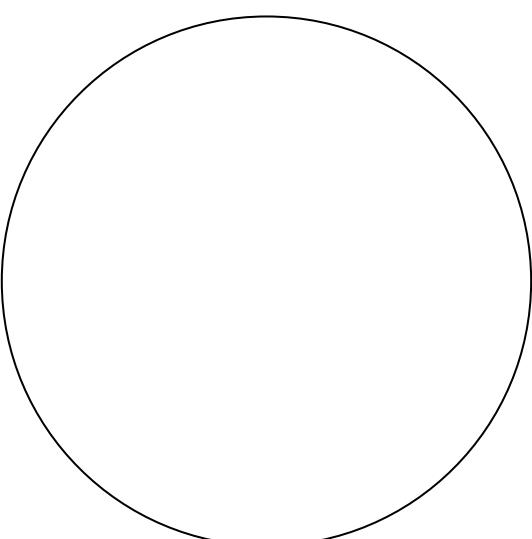
pia-máter; substância cinzenta (em forma de H) com neurônios; canal ependimário, e substância branca com fibras nervosas

Aum: 50x

Data: \_\_\_\_\_





<p>Unidade: Tecido nervoso  Lâm. ____ - Medula espinhal HE  neurônios multipolares na substância cinzenta e fibras nervosas (axônio, oligodendrócito e local onde havia a mielina) na substância branca  Aum: 400x      Data: _____</p> 	<p>Unidade: Tecido nervoso  Lâm. ____ - Gânglio sensorial HE  cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado; zona cortical com neurônios pseudounipolares e células-satélites, e zona medular com fibras nervosas  Aum: 100x      Data: _____</p> 
<p>Unidade: Tecido nervoso  Lâm. ____ - Gânglio sensorial HE  zona cortical: neurônio pseudounipolar circundado pelas células-satélites; zona medular: fibra nervosa com axônio, bainha de mielina, núcleo das células de Schwann, internódulos e nódulo de Ranvier  Aum: 400x      Data: _____</p> 	<p>Unidade: Tecido nervoso  Lâm. ____ - Nervo HE  corte transversal: epineuro, perineuro e endoneuro; fibras nervosas – axônio, local onde havia a bainha de mielina e célula de Schwann  Aum: 100x      Data: _____</p> 



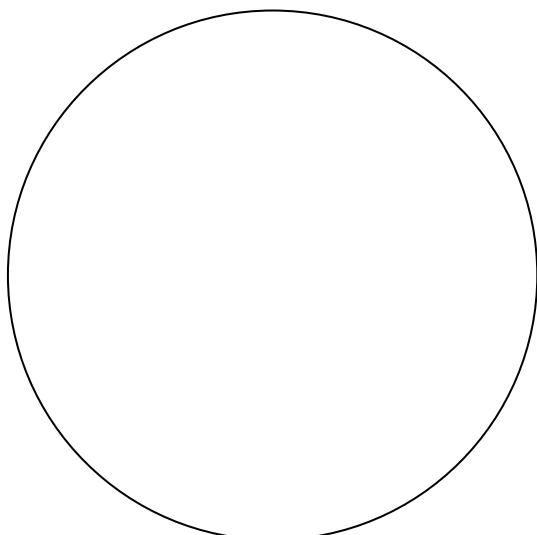
Unidade: Tecido nervoso

Lâm. \_\_\_\_ - Nervo HE

corte longitudinal: perineuro e endoneuro; fibras nervosas – axônio, local onde havia a bainha de mielina, célula de Schwann, nódulo de Ranvier e incisuras de Schmidt-Lanterman

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_



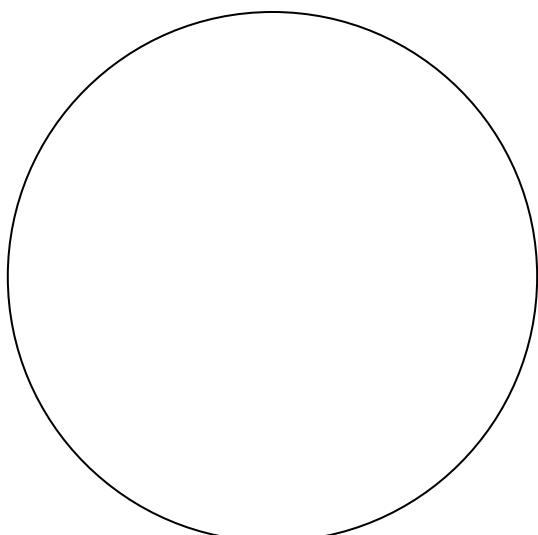
Unidade: Tecido nervoso

Lâm. \_\_\_\_ - Jejuno HE

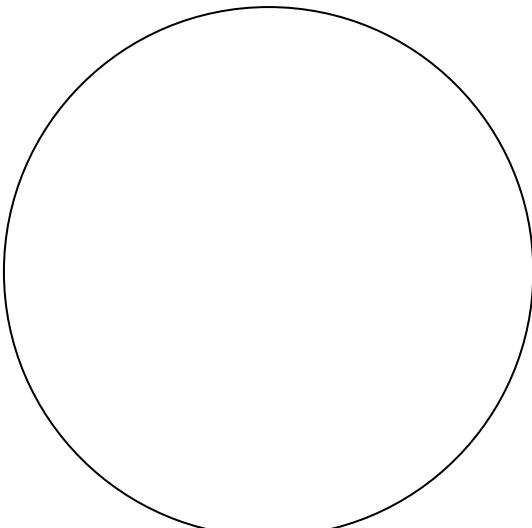
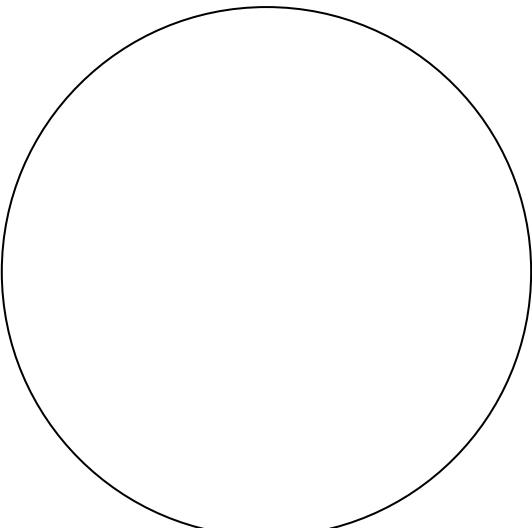
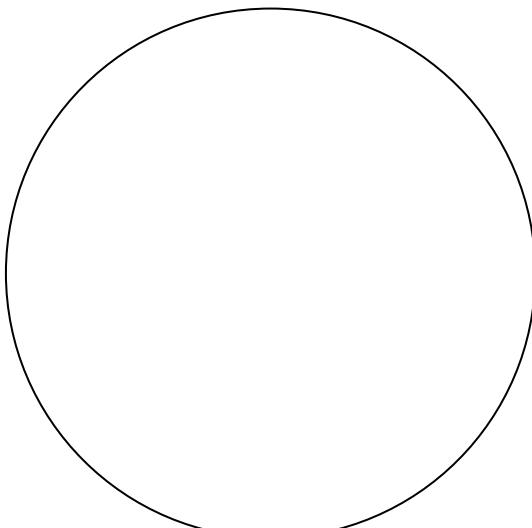
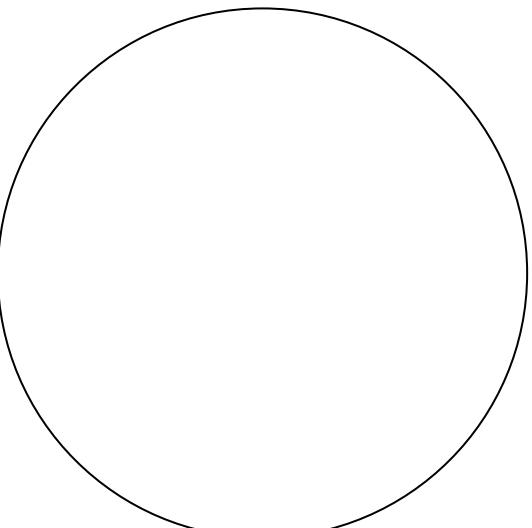
plexo de Meissner (ou submucoso) ou plexo de Auerbach (ou mioentérico): gânglio intramural – neurônios multipolares e células-satélites

Aum: 400x

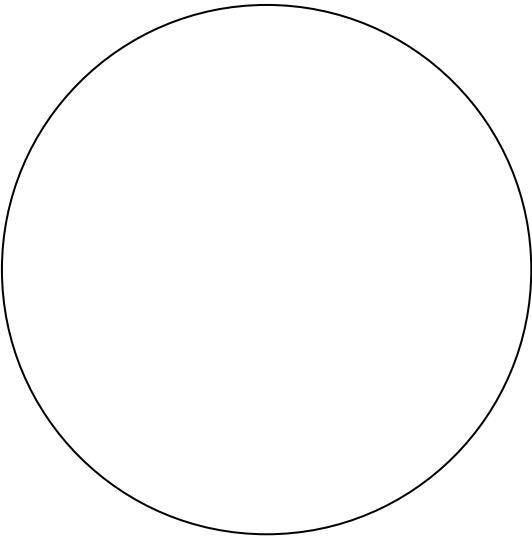
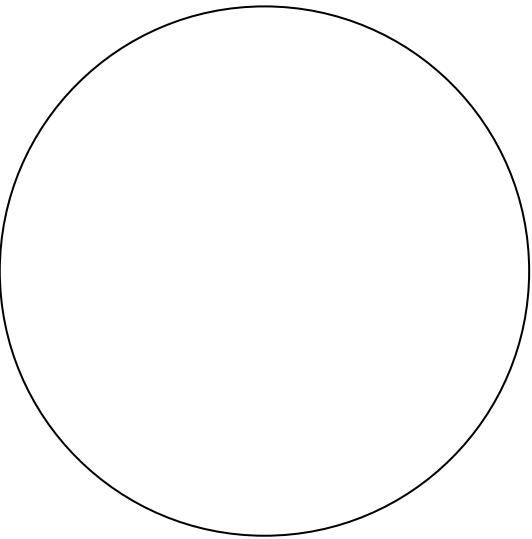
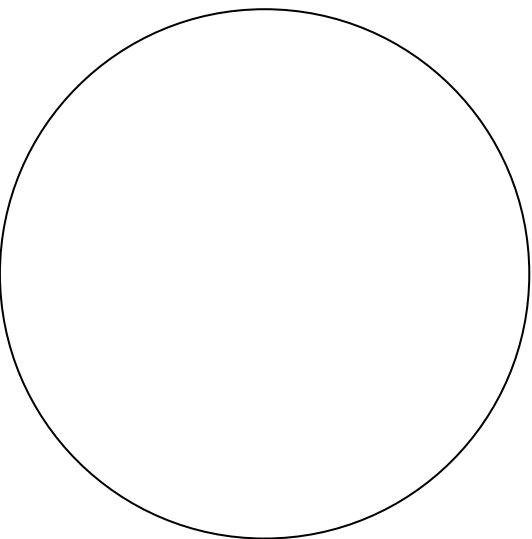
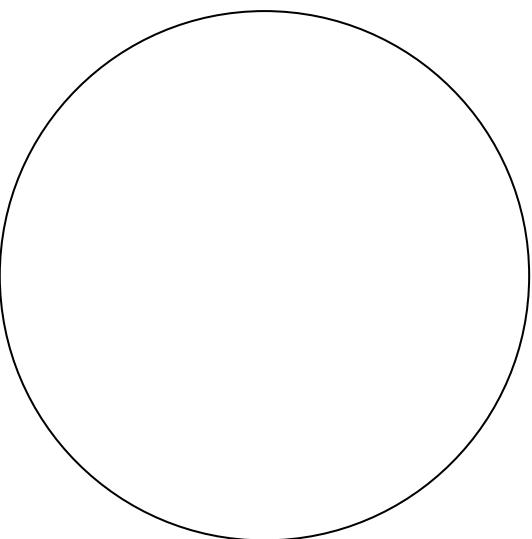
Data: \_\_\_\_\_



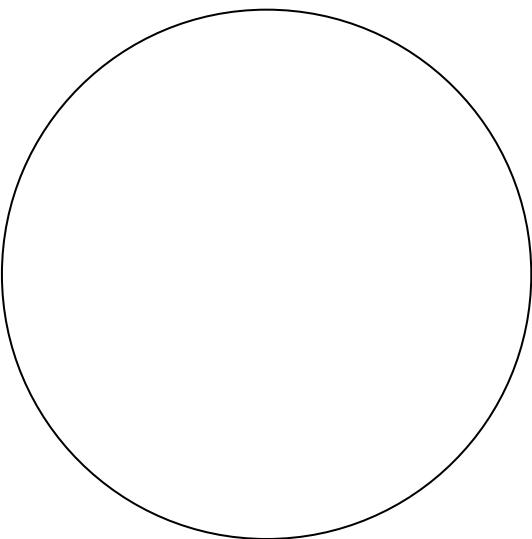
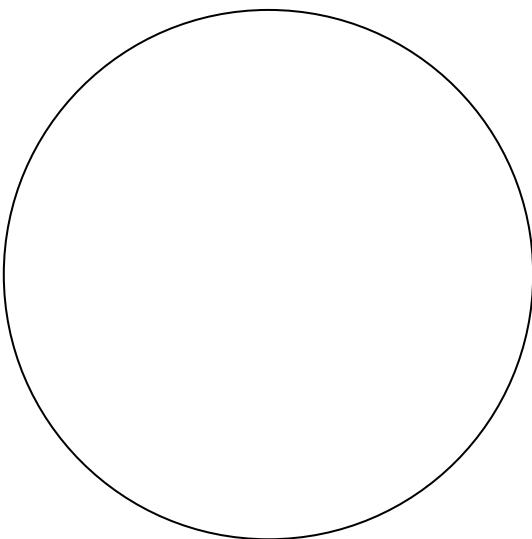
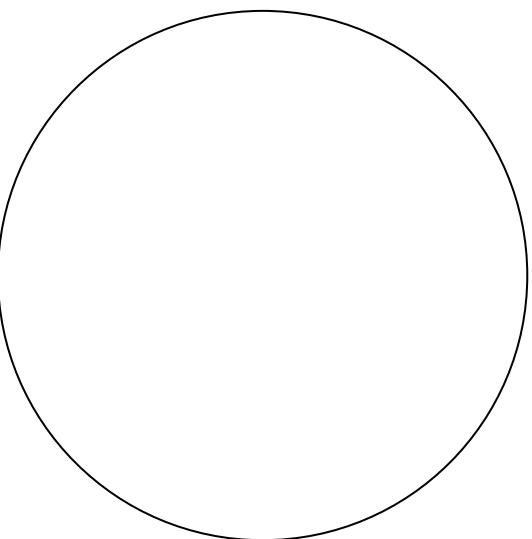
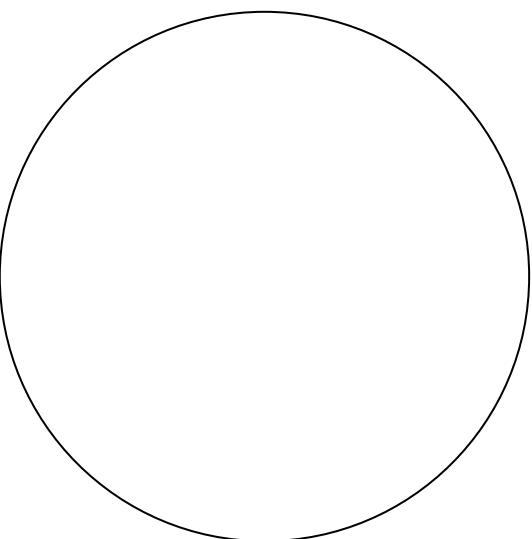


<p>Unidade: Tecido muscular      Lâm. ____ - Língua HE      músculo estriado esquelético      corte longitudinal da fibra muscular: estriações longitudinais (miofibrilas) e transversais (bandas A, H e I e linha Z) e núcleos periféricos      Aum: 1.000x      Data: _____</p> 	<p>Unidade: Tecido muscular      Lâm. ____ - Língua HE      músculo estriado esquelético      corte transversal: núcleos múltiplos e periféricos e miofibrilas cortadas transversalmente      Aum: 1.000x      Data: _____</p> 
<p>Unidade: Tecido muscular      Lâm. ____ - Coração HE      músculo estriado cardíaco      corte longitudinal: células com estriações transversais (bandas A e I), núcleos centrais e discos intercalares; corte transversal: núcleo central nas células      Aum: 1.000x      Data: _____</p> 	<p>Unidade: Tecido muscular      Lâm. ____ - Duodeno HE      músculo liso      corte longitudinal: células sem estriações e com núcleo central e único; corte transversal: núcleo central nas células      Aum: 1.000x      Data: _____</p> 



<p>Unidade: Sistema circulatório Lâm. ____ - Artéria e veia HE artéria de médio calibre: túnica íntima, túnica média e túnica adventícia Aum: 50X Data: _____</p> 	<p>Unidade: Sistema circulatório Lâm. ____ - Artéria e veia HE artéria de médio calibre: túnica íntima com endotélio, camada subendotelial e lámina elástica interna; túnica média de músculo liso, com fibras elásticas e lámina elástica externa, e túnica adventícia de tecido conjuntivo denso não modelado e tecido conjuntivo frouxo Aum: 400X Data: _____</p> 
<p>Unidade: Sistema circulatório Lâm. ____ - Artéria e veia HE veia: túnica íntima, túnica média e túnica adventícia com <i>vasa vasorum</i> (arteríolas e vênulas) Aum: 50X Data: _____</p> 	<p>Unidade: Sistema circulatório Lâm. ____ - Artéria e veia HE veia: túnica íntima com endotélio e camada subendotelial, túnica média de músculo liso e túnica adventícia de tecido conjuntivo e músculo liso Aum: 400X Data: _____</p> 



<p>Unidade: Sistema linfático Lâm. ____ - Tonsila palatina HE epitélio estratificado pavimentoso, formando criptas; tecido linfoide com nódulos linfáticos, e cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado Aum: 100x Data: _____</p> 	<p>Unidade: Sistema linfático Lâm. ____ - Linfonodo HE cápsula e trabéculas de tecido conjuntivo denso não modelado; zona cortical com seios subcapsulares e peritrabeculares e nódulos linfáticos; zona paracortical, e zona medular com cordões e seios medulares Aum: 100x Data: _____</p> 
<p>Unidade: Sistema linfático Lâm. ____ - Baço HE cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado; polpa branca (nódulos linfáticos com arteríola central), e polpa vermelha (cordões e seios esplênicos) Aum: 100x Data: _____</p> 	<p>Unidade: Sistema linfático Lâm. ____ - Timo HE cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado; lóbulo com zona cortical e zona medular; corpúsculo de Hassall na zona medular Aum: 100x e 400x Data: _____</p> 



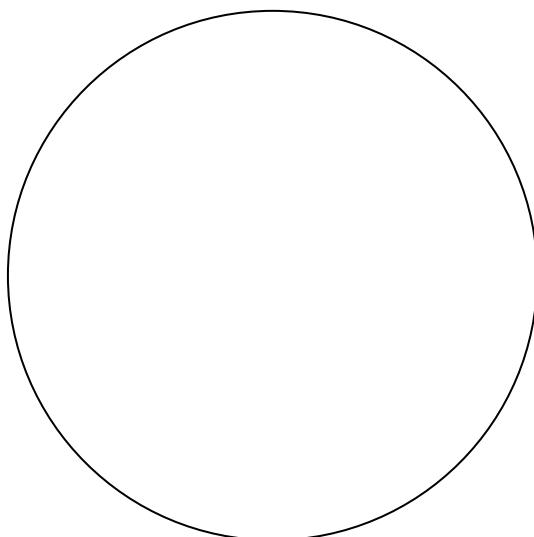
Unidade: Sistema digestório

Lâm. \_\_\_\_ - Parótida HE

glândula acinosa composta, com ácinos serosos; ductos intercalares, estriados e interlobulares

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_



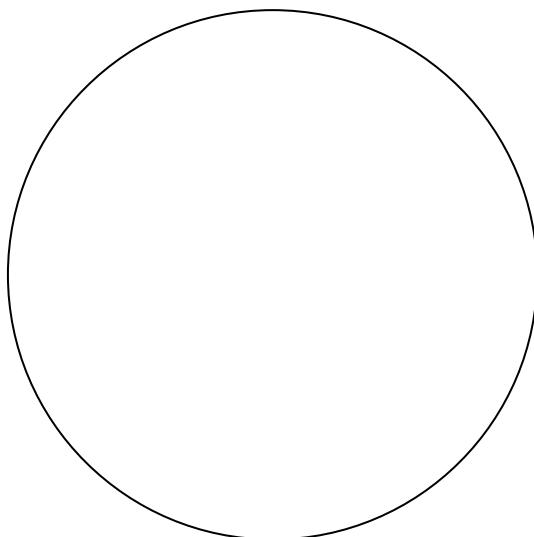
Unidade: Sistema digestório

Lâm. \_\_\_\_ - Submandibular HE

glândula tubuloacinosa composta, com ácinos mistos

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_



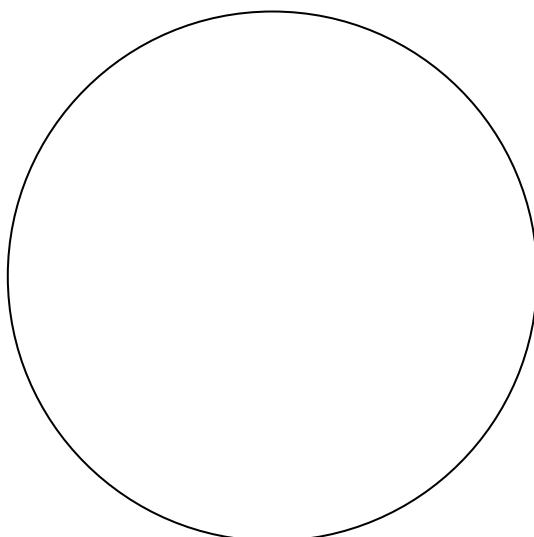
Unidade: Sistema digestório

Lâm. \_\_\_\_ - Submandibular HE

glândula tubuloacinosa ramificada composta, com ácinos serosos e mistos

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_



Unidade: Sistema digestório

Lâm. \_\_\_\_ - Sublingual HE

glândula tubuloacinosa composta, com ácinos mistos

Aum: 400x

Data: \_\_\_\_\_

Unidade: Sistema digestório

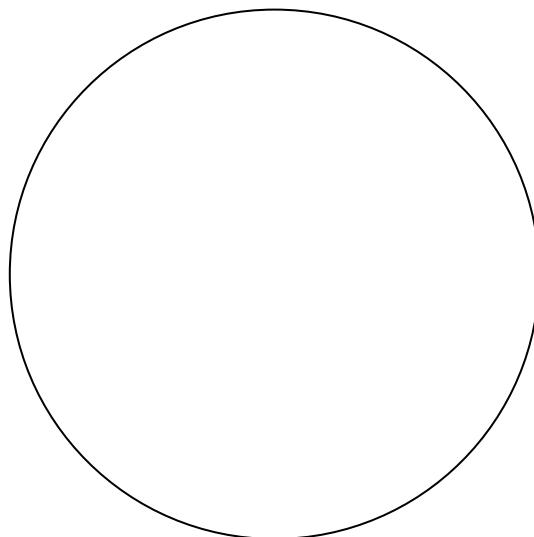
Lâm. \_\_\_\_ - Língua HE

papilas linguais: papila filiforme e papila fungiforme (epitélio estratificado pavimentoso e tecido conjuntivo)

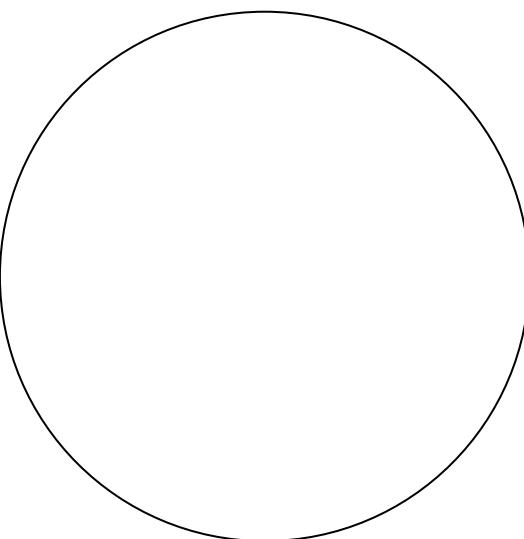
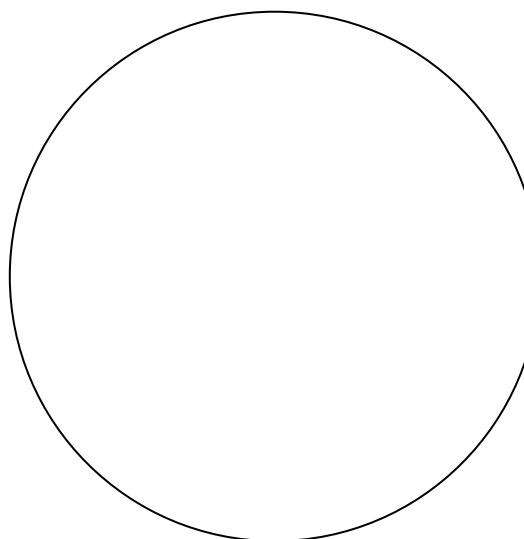
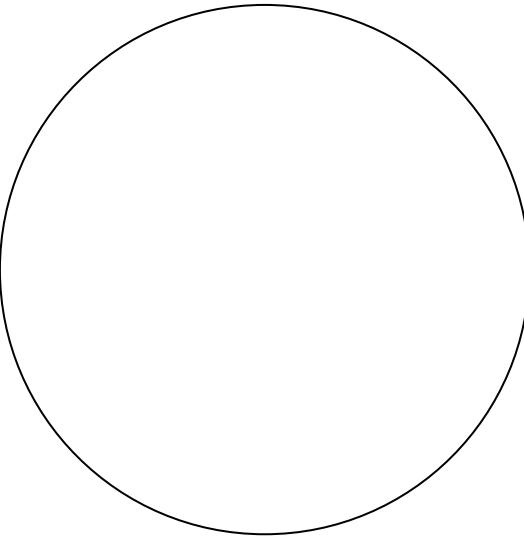
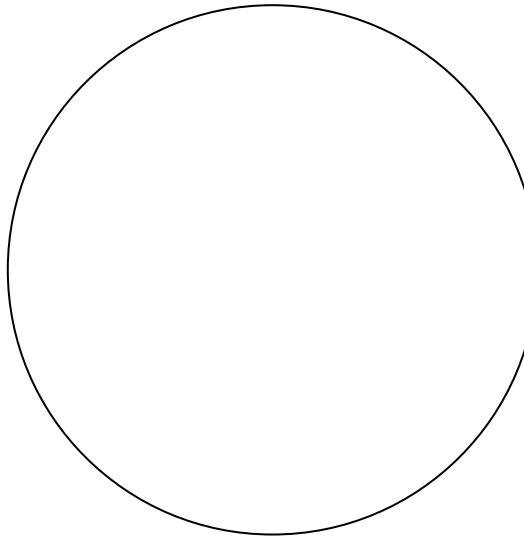
Aum: 100x

Data: \_\_\_\_\_

Observar o músculo estriado esquelético, o tecido adiposo e as glândulas serosas e mucosas





<p>Unidade: Sistema digestório Lâm. ____ - Língua HE papila circunvalada (epitélio estratificado pavimentoso com botões gustativos e tecido conjuntivo); glândulas serosas, cujos ductos desembocam nos sulcos da papila Aum: 100x Data: _____</p> 	<p>Unidade: Sistema digestório Lâm. ____ - Esôfago HE epitélio estratificado pavimentoso e glândulas esofágicas na submucosa Aum: 100x Data: _____</p> 
<p>Unidade: Sistema digestório Lâm. ____ - Estômago HE cárdia: epitélio simples colunar; fossetas gástricas; glândulas cardíacas (mucosas) Aum: 100x Data: _____</p> 	<p>Unidade: Sistema digestório Lâm. ____ - Estômago HE corpo ou fundo: epitélio simples colunar e fossetas gástricas com células mucosas superficiais; glândulas gástricas com células mucosas do colo, células oxínticas e zimogênicas Aum: 100x Data: _____</p> 



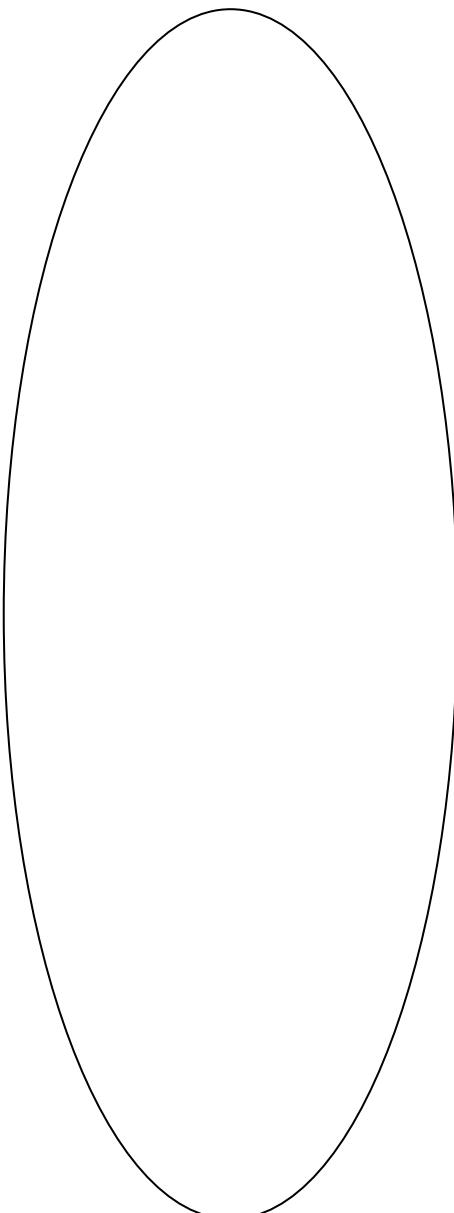
Unidade: Sistema digestório

Lâm. \_\_\_\_ - Estômago HE

piloro: epitélio simples colunar; fossetas gástricas; glândulas pilóricas (mucosas)

Aum: 100X

Data: \_\_\_\_\_



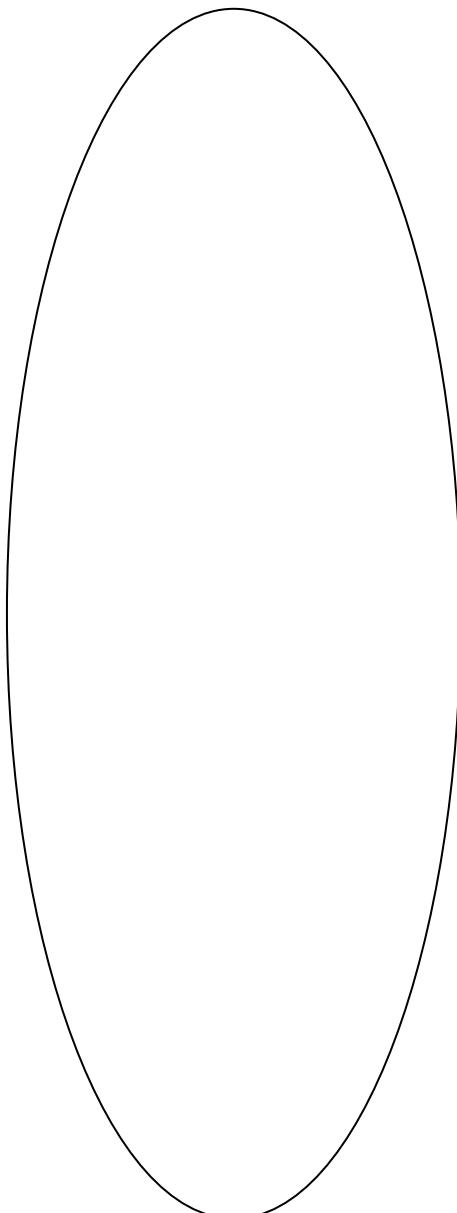
Unidade: Sistema digestório

Lâm. \_\_\_\_ - Duodeno HE

mucosa (com vilosidades e glândulas de Lieberkühn): epitélio simples colunar com microvilos e células caliciformes, lámina própria de tecido conjuntivo frouxo e muscular da mucosa (músculo liso); submucosa de tecido conjuntivo denso não modelado com glândulas de Brünner; camadas musculares circular e longitudinal (músculo liso) e serosa

Aum: 50X

Data: \_\_\_\_\_





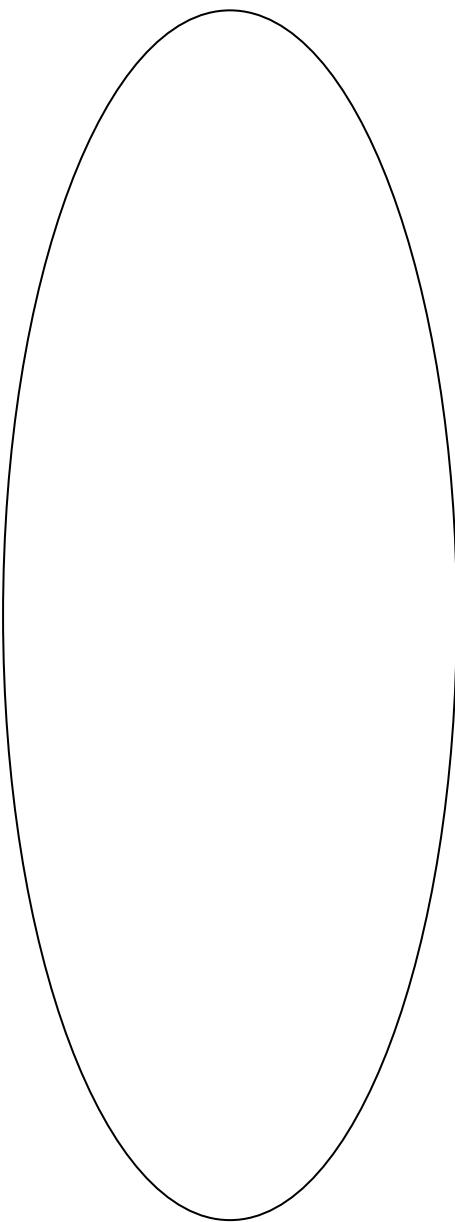
Unidade: Sistema digestório

Lâm. \_\_\_\_ - Jejuno HE

mucosa (com vilosidades e glândulas de Lieberkühn): epitélio simples colunar com microvilos e células caliciformes, lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo e muscular da mucosa (músculo liso); submucosa de tecido conjuntivo denso não modelado; camadas musculares circular e longitudinal (músculo liso) e serosa

Observar, em 400X, células de Paneth na base das glândulas

Aum: 50X Data: \_\_\_\_\_

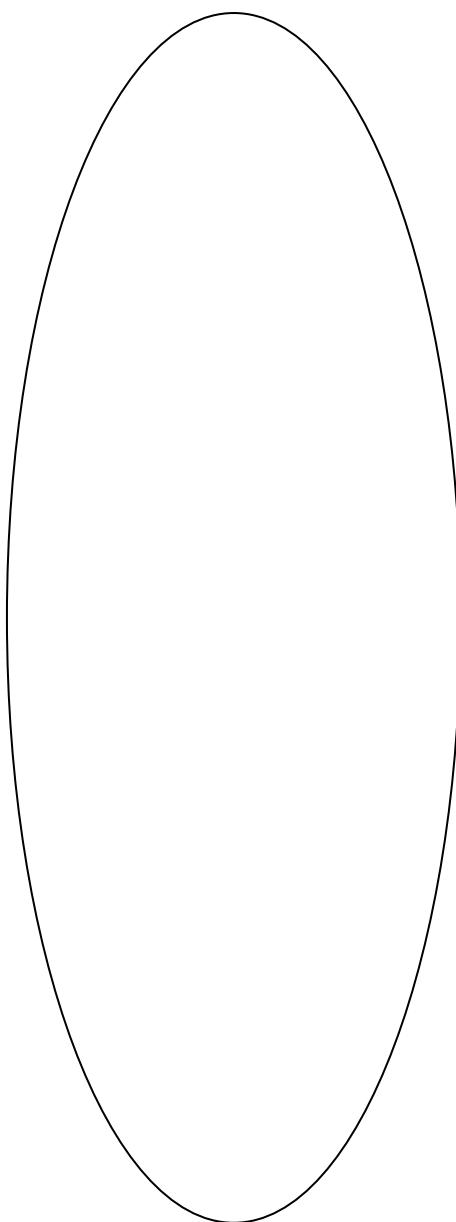


Unidade: Sistema digestório

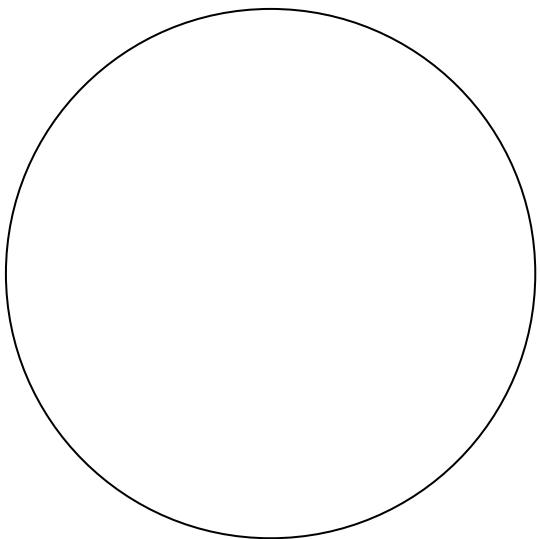
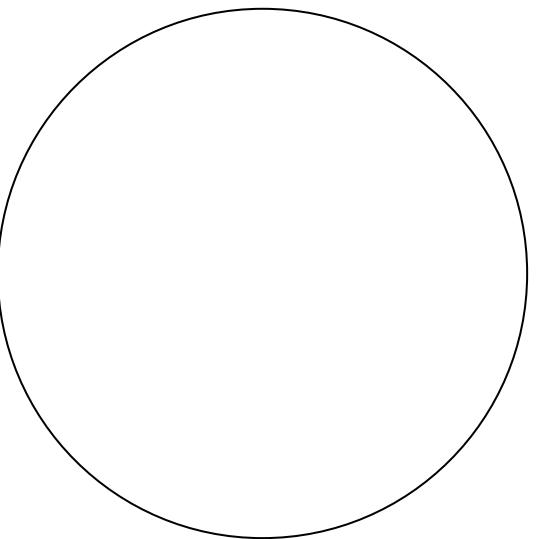
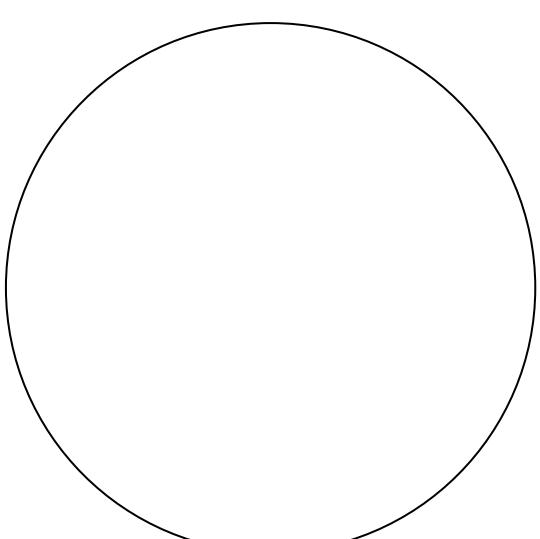
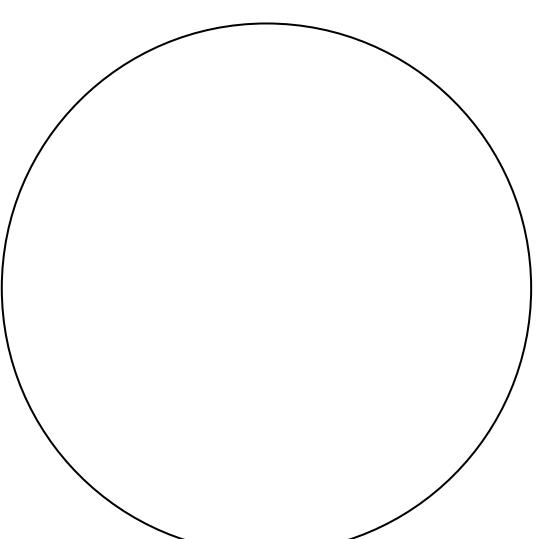
Lâm. \_\_\_\_ - Íleo HE

mucosa (com vilosidades e glândulas de Lieberkühn): epitélio simples colunar com microvilos e células caliciformes, lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo e muscular da mucosa (músculo liso); submucosa de tecido conjuntivo denso não modelado com placas de Peyer; camadas musculares circular e longitudinal (músculo liso) e serosa

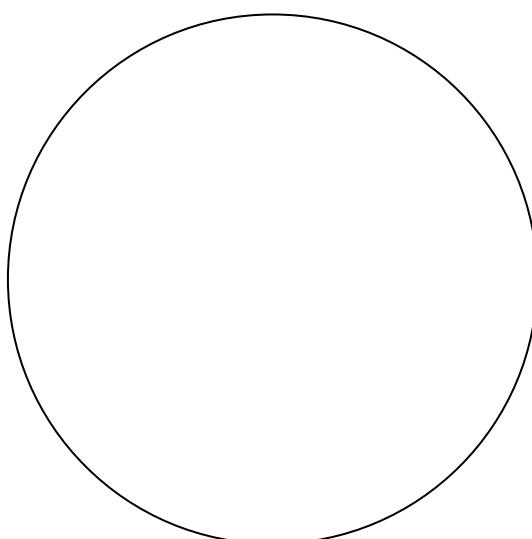
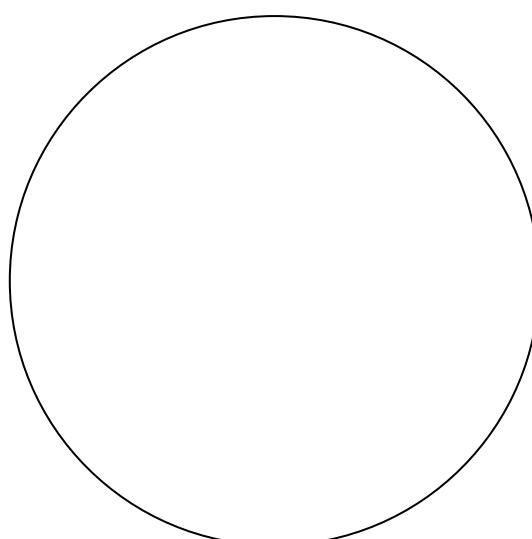
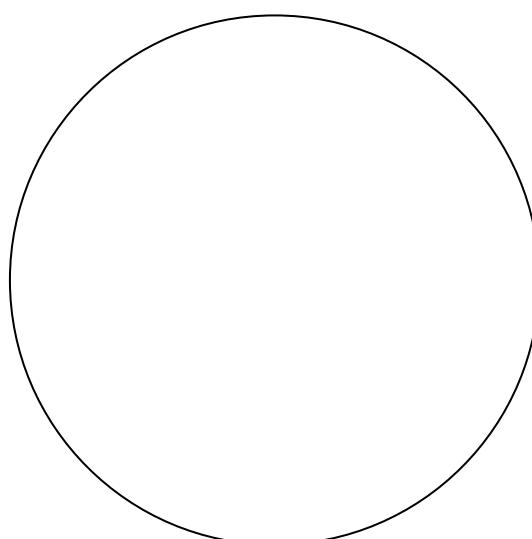
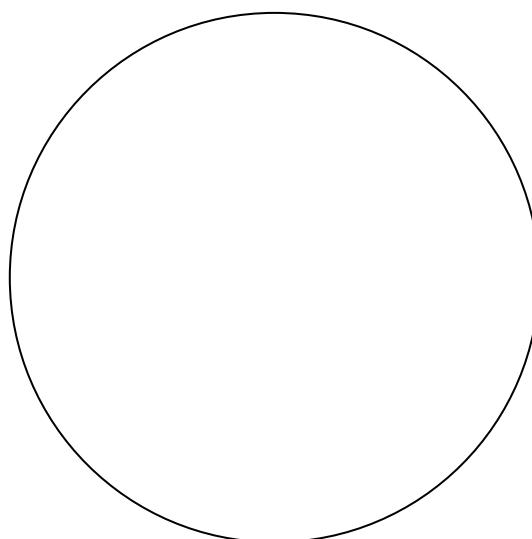
Aum: 50X Data: \_\_\_\_\_





<p>Unidade: Sistema digestório  Lâm. ____ - Intestino grosso HE  mucosa: epitélio simples colunar com microvilos e células caliciformes, lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo (sem vilosidades e com glândulas de Lieberkühn) e muscular da mucosa (músculo liso) espessa  Aum: 100X      Data: _____</p> 	<p>Unidade: Sistema digestório  Lâm. ____ - Pâncreas HE  porção endócrina: ilhota de Langerhans (glândula cordonal);  porção exócrina: glândula acinosa composta, com ácinos serosos que apresentam as células centroacinasas  Aum: 400X      Data: _____</p> 
<p>Unidade: Sistema digestório  Lâm. ____ - Fígado de porco HE  lóbulo hepático, vênula centrolobular e espaço-porta; espaço-porta com arteriola, vênula, ducto biliar e vaso linfático  Aum: 100X/400X      Data: _____</p> 	<p>Unidade: Sistema digestório  Lâm. ____ - Vesícula biliar HE  dobras da mucosa de epitélio simples colunar com microvilos e lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo, camada muscular e adventícia ou serosa  Aum: 100X      Data: _____</p> 



<p>Unidade: Sistema respiratório Lâm. ____ - Traqueia HE epitélio pseudoestratificado colunar ciliado e com células caliciformes, tecido conjuntivo com glândulas seromucosas e vasos sanguíneos, cartilagem hialina e adventícia Aum: 100X Data: _____</p> 	<p>Unidade: Sistema respiratório Lâm. ____ - Pulmão HE brônquio: epitélio pseudoestratificado colunar ciliado e com células caliciformes, tecido conjuntivo com glândulas seromucosas, músculo liso e cartilagem hialina Aum: 100X Data: _____</p> 
<p>Unidade: Sistema respiratório Lâm. ____ - Pulmão HE bronquíolo: epitélio simples colunar ciliado e com células caliciformes ocasionais ou epitélio simples cúbico com células de Clara, tecido conjuntivo e músculo liso Aum: 100X Data: _____</p> 	<p>Unidade: Sistema respiratório Lâm. ____ - Pulmão HE bronquíolo terminal: epitélio simples cúbico ciliado com células de Clara, tecido conjuntivo e músculo liso; bronquíolo respiratório: epitélio simples cúbico intercalado por alvéolos; ducto alveolar e saco alveolar, com alvéolos de epitélio simples pavimentoso Aum: 100X Data: _____</p> 



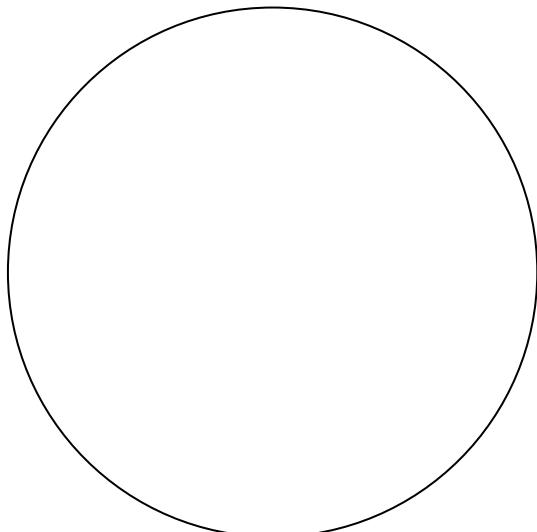
## Unidade: Sistema urinário

Lâm. \_\_\_\_ - Rim HE

zona cortical: corpúsculo renal, constituído pela cápsula de Bowman (folheto parietal de epitélio simples pavimentoso) e pelo glomérulo, túbulos contorcidos proximal e distal e mácula densa

Aum: 400X

Data: \_\_\_\_\_



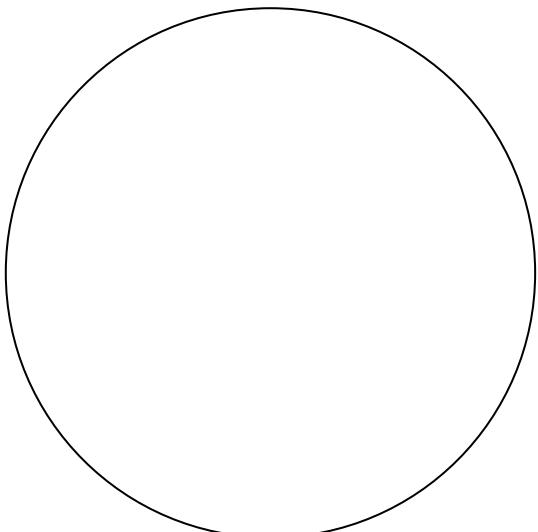
## Unidade: Sistema urinário

Lâm. \_\_\_\_ - Rim Azul de toluidina (semifino)

zona cortical: corpúsculo renal, com a cápsula de Bowman (folheto parietal de epitélio simples pavimentoso e folheto visceral de podócitos) e o glomérulo, túbulos contorcidos proximal e distal, mácula densa, células justaglomerulares e tubo coletor

Aum: 400X

Data: \_\_\_\_\_



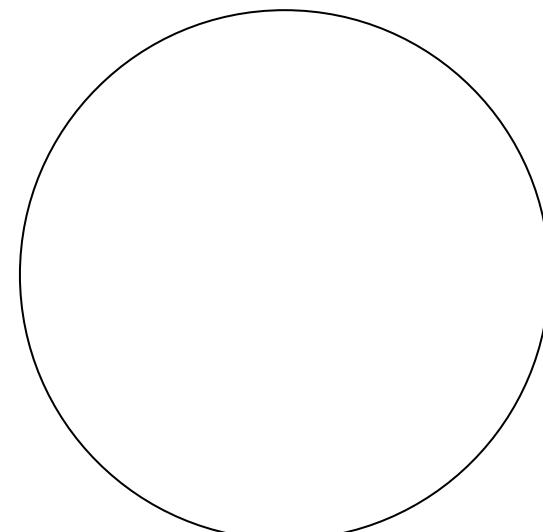
## Unidade: Sistema urinário

Lâm. \_\_\_\_ - Rim HE

zona medular externa: parte delgada (epitélio simples pavimentoso) e parte espessa (epitélio simples cúbico baixo) da alça de Henle, tubo coletor (epitélio simples cúbico) e capilar sanguíneo; zona medular interna: parte delgada da alça de Henle, tubo coletor e capilar sanguíneo

Aum: 400X

Data: \_\_\_\_\_



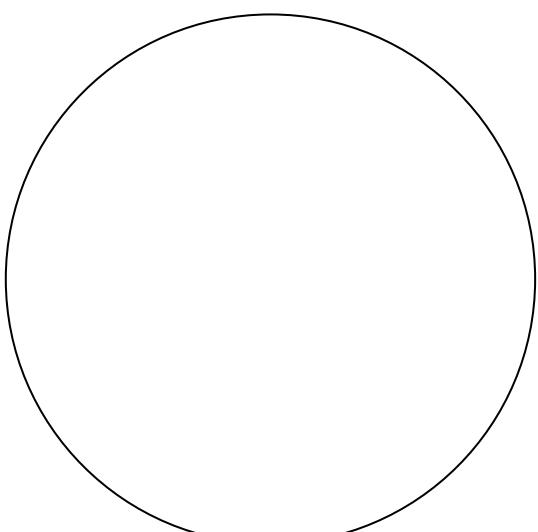
## Unidade: Sistema urinário

Lâm. \_\_\_\_ - Ureter HE

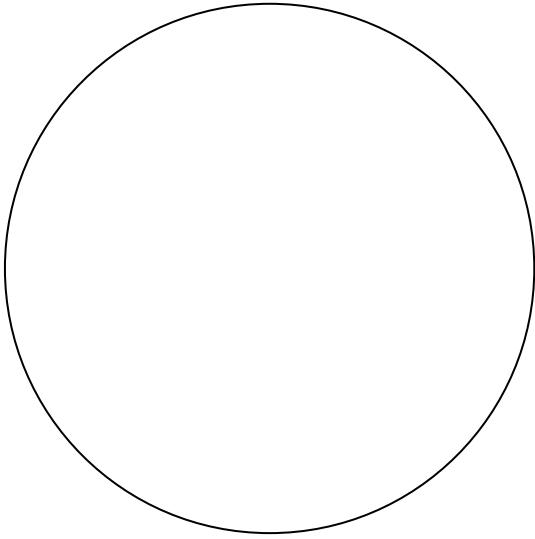
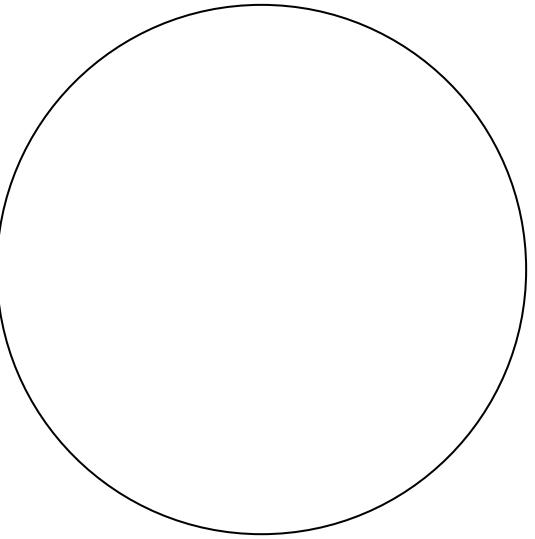
epitélio de transição, lâmina própria, camada muscular e adventícia

Aum: 50X

Data: \_\_\_\_\_





<p>Unidade: Sistema Tegumentar Lâm. ____ - Pele grossa HE epiderme de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado com os estratos basal, espinhoso, granuloso e córneo; derme papilar de tecido conjuntivo frouxo com corpúsculos de Meissner Aum: 400X      Data: _____</p> 	<p>Unidade: Sistema Tegumentar Lâm. ____ - Pele fina HE epiderme de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado com melanina no estrato basal e pouca queratina no estrato córneo Aum: 400X      Data: _____</p> 
<p>Unidade: Sistema tegumentar Lâm. ____ - Couro cabeludo HE epiderme de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado; folículos pilosos; glândula sebácea; glândula sudorípara Aum: 100X      Data: _____</p> 