

Neurohistologia UFTM

Arthur Corcovia (Hermes)

2024-06-05

Contents

1	About	5
1.1	Usage	5
1.2	Render book	5
1.3	Preview book	6
2	Encéfalo	7
2.1	Tecido Nervoso	8
2.2	Caso Clínico: Raiva	18
3	Cérebro	19
3.1	Caso Clínico: Meningoencefalite criptocócica	23
4	Cross-references	25
4.1	Chapters and sub-chapters	25
4.2	Captioned figures and tables	25
5	Parts	29
6	Footnotes and citations	31
6.1	Footnotes	31
6.2	Citations	31
7	Blocks	33
7.1	Equations	33
7.2	Theorems and proofs	33
7.3	Callout blocks	33

8	Sharing your book	35
8.1	Publishing	35
8.2	404 pages	35
8.3	Metadata for sharing	35

Chapter 1

About

This is a *sample* book written in **Markdown**. You can use anything that Pandoc’s Markdown supports; for example, a math equation $a^2 + b^2 = c^2$.

1.1 Usage

Each **bookdown** chapter is an .Rmd file, and each .Rmd file can contain one (and only one) chapter. A chapter *must* start with a first-level heading: **# A good chapter**, and can contain one (and only one) first-level heading.

Use second-level and higher headings within chapters like: **## A short section** or **### An even shorter section**.

The `index.Rmd` file is required, and is also your first book chapter. It will be the homepage when you render the book.

1.2 Render book

You can render the HTML version of this example book without changing anything:

1. Find the **Build** pane in the RStudio IDE, and
2. Click on **Build Book**, then select your output format, or select “All formats” if you’d like to use multiple formats from the same book source files.

Or build the book from the R console:

```
bookdown::render_book()
```

To render this example to PDF as a `bookdown::pdf_book`, you'll need to install XeLaTeX. You are recommended to install TinyTeX (which includes XeLaTeX): <https://yihui.org/tinytex/>.

1.3 Preview book

As you work, you may start a local server to live preview this HTML book. This preview will update as you edit the book when you save individual .Rmd files. You can start the server in a work session by using the RStudio add-in “Preview book”, or from the R console:

```
bookdown::serve_book()
```

Chapter 2

Encéfalo

Do ponto de vista neuroanatômico, o encéfalo corresponde à parte superior e de maior organização citoarquitetural do Sistema Nervoso Central (ou neuroeixo), estando constituído pela união de telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo, ponte, bulbo e cerebelo e delimitado inferiormente pela decussação das pirâmides bulbares, ponto da via corticoespinal fundamental para a projeção de eferências motoras. Funcionalmente, as estruturas encefálicas medeiam uma série de processos fisiológicos responsáveis por integrar as funções vegetativas do organismo e perceber e interpretar aspectos variados da interface entre este e o meio no qual ele se encontra inserido, a exemplo das funções cronobiológicas do núcleo supraquiasmático e da glândula epífise, do controle da fome e da ingestão alimentar determinado pela atividade de núcleos hipotalâmicos, da interpretação da linguagem promovida pela área de Wernicke e da decodificação visual efetuada por áreas secundárias do lobo occipital. Cabe também ressaltar que o encéfalo é responsável pelo controle de funções executivas superiores e pela realização do pensamento crítico complexo por intermédio de intrincados circuitos neuronais ainda não muito bem compreendidos, os quais possuem altas potências de plasticidade e se relacionam à personalidade, à motivação, à memória, ao comportamento e a outros fenômenos misteriosos da Neurofisiologia.

- figura de tomografia computadorizada por tratografia

Nesse sentido, é válido destacar que a consciência - tida como provavelmente a maior incógnita das neurociências - também advém das complexas organizações celulares e bioquímicas dos componentes do encéfalo, com especial destaque para o córtex cerebral. Desde a Antiguidade, múltiplas hipóteses têm sido formuladas a fim de se desvelar os mecanismos biofísicos e filosóficos subjacentes a tal fenômeno central da experiência humana, sendo que a Teoria da Complexidade configura-se atualmente como a proposta mais aceita pela comunidade científica para a explicação da consciência e de suas origens. Esta se originou

no campo da Matemática e da Engenharia da Computação e postula que existe uma tendência natural de ocorrerem fenômenos dinâmicos não triviais em extensas redes de elementos interconectados, o que oferece uma base para a explicação de como a consciência poderia emergir a partir de uma circuitaria altamente complexa e organizada de células excitáveis. Nesse âmbito, pode-se citar que empreitadas científicas como o Projeto Conectoma Humano, que visa ao mapeamento de todo o conjunto de sinapses existentes no Sistema Nervoso, são fundamentais não só para o aprimoramento da prática clínica como também para uma melhor compreensão da Biologia Celular e da Bioquímica que regem a Histofisiologia de um dos sistemas mais enigmáticos do organismo humano.

- boxe comentando sobre o projeto EyeWire e outras iniciativas de ciência cidadã

2.1 Tecido Nervoso

Conforme proposto pelo neuroanatomista espanhol Santiago Ramón y Cajal, o tipo celular característico do Sistema Nervoso consiste numa célula altamente especializada estacionada mitoticamente na fase G_0 e condutora de impulsos elétricos, por meio dos quais pode induzir a excitação de outras células: **o neurônio**.

Entretanto, deve-se ressaltar que, para que este cumpra corretamente seus papéis fisiológicos, faz-se necessária a presença de células de sustentação responsáveis por nutrir, proteger e mielinizar os neurônios: **as células da glia**. Há estudos que apontam que essas células de características estromais são cerca de três vezes mais numerosas que os próprios neurônios e que, assim como eles, também apresentam padrões morfológicos extremamente específicos, que abrangem desde células com prolongamentos bastante ramificados a células de caráter epitelial cúbico simples com microvilosidades em suas membranas apicais.

No que tange à histogênese das populações celulares do tecido nervoso, é importante salientar que tanto os neurônios quanto as células da glia possuem **origem embrionária neuroectodérmica**, diferenciando-se a partir de precursores presentes nas zonas ventricular, intermediária e cortical do tubo neural por meio da ação de morfógenos como o fator de transcrição *SOX9*, o fator nuclear *I/A*, a glicoproteína *Wnt* e a proteína sinalizadora *SHH* (*sonic hedgehog*). Cabe mencionar, todavia, que as células da micróglia constituem uma importante exceção a esse padrão, originando-se de células mesenquimais precursoras eritromieloides encontradas no saco vitelínico. As células da micróglia apresentam em suas superfícies receptores para quimiocinas e outras moléculas inflamatórias, o que demonstra que elas possuem importantes funções no desenrolar da resposta imune inata e adaptativa no tecido nervoso. Nesse quesito, cabe dizer que a micróglia constitui parte do chamado Sistema Fagocítico

Mononuclear, assim como as células de Kupffer, os osteoclastos e os macrófagos, compartilhando parte significativa de seu proteoma com essas células, a exemplo da proteína transmembrânica 19 (*TMEM19*), do purinorreceptor P2Y (*P2RY12*) e da proteína Sal-símile 1 (*SALL1*)

- boxe embrbiológico relembrando do processo de formação do tubo neural

Neurônios

Na microscopia de luz, o componente mais reconhecível da morfologia neuronal básica é compreendido por uma região dilatada denominada **soma**, **pericário** ou **corpo celular**, na qual é possível observar um núcleo claro com predomínio de eucromatina e nucléolos evidentes situado adjacente a uma área intensamente basofílica conhecida como **ergastoplasma** ou **corpúsculo de Nissl**, nome que se dá para o retículo endoplasmático rugoso nessa população celular. Essas características ultraestruturais indicam que essas células apresentam intensa atividade de síntese proteica, o que faz sentido de um ponto de vista fisiológico, haja vista que a comunicação entre dois neurônios se dá predominantemente através da liberação de mediadores químicos em regiões do meio extracelular conhecidas como fendas sinápticas. Do ponto de vista bioquímico, essas moléculas sinalizadoras muitas vezes são aminoácidos, a exemplo da glicina e do glutamato, ou derivados de aminoácidos, como a acetilcolina e a dopamina, o que justificaria a síntese de componentes proteicos aumentada nos neurônios. Ademais, vale relembrar que, tal como os cardiomiócitos e outras células mitoticamente inativas, os neurônios apresentam grânulos de lipofuscina em seus citoplasmas, identificáveis por meio de técnicas imunohistoquímicas.

- fotomicrografia de um corpo celular neuronal identificando os principais elementos grifados

No processo de condução do impulso nervoso, corpo celular recebe potenciais excitatórios e inibitórios provenientes de pequenos prolongamentos similares aos galhos de uma árvore, denominadas **dendritos** (do grego; “*dendron*”, *galhos*), nos quais é possível encontrar especializações de membrana conhecidas como espículas dendríticas, que possuem a função de aumentar a superfície de contato nas sinapses axoespinhosas. Após o pericário efetuar somações espaciais e temporais dos estímulos recebidos por meio dos prolongamentos dendríticos, estes são transmitidos para um grande prolongamento cilíndrico único denominado **axônio**, o qual se prende ao corpo celular por meio de uma região livre de ergastoplasma denominada **cone de implantação**. A abertura de canais de Na^+ voltagem-dependentes nessa região possibilita a ocorrência de um evento elétrico no qual se observa uma onda de despolarização viajando unidirecionalmente ao longo do protoplasma axonal em direção ao terminal sináptico, fenômeno conhecido como potencial de ação. Quando esse potencial de ação chega no terminal

sináptico, ele promove a abertura de canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes na membrana dessa região, permitindo a entrada de íons Ca^{2+} para o citoplasma neuronal, promovendo, por conseguinte, a exocitose de vesículas de secreção contendo neurotransmissores, os quais são liberados para a fenda sináptica.

- boxe bioquímico sobre as vias de biossíntese dos neurotransmissores a partir dos aminoácidos

É interessante notar que as morfologias celulares dos neurônios podem variar drasticamente de acordo com o órgão analisado e suas respectivas funções, de forma que podem ser elencados como tipos básicos de neurônios os **unipolares**, os **bipolares**, os **pseudounipolares** e os **multipolares**. Em suma, as características básicas de cada um desses perfis estruturais básicos encontram-se resumidas a seguir.

Neurônios unipolares

Apresentam um corpo celular do qual parte um único axônio, não possuindo prolongamentos dendríticos. São extremamente raros no organismo humano, podendo ser encontrados no epitélio sensitivo da mucosa olfatória e na retina.

- esquema de um neurônio unipolar e fotomicrografia da mucosa olfatória e da retina

Neurônios bipolares

Nessas células, o pericário se encontra diretamente interposto entre dois prolongamentos protoplasmáticos, sendo que o sinal recebido pelos dendritos é conduzido até o corpo celular por meio de um prolongamento citoplasmático único formado pela união dos vários dendritos. Ao chegar no corpo celular, o sinal elétrico é então transmitido até o terminal sináptico por meio do axônio. Vale frisar que é possível encontrar neurônios dessa categoria nos gânglios coclear e vestibular, na retina e na mucosa olfatória, estruturas anatômicas envolvidas na captação dos sentidos especiais.

- esquema de um neurônio bipolar e fotomicrografia da mucosa olfatória e da retina

Neurônios pseudounipolares

Originam-se a princípio como neurônios bipolares, porém, o corpo celular se desloca lateralmente aos prolongamentos celulares, de forma que estes se fundem num filamento contínuo em relação ao qual o corpo celular se encontra

interposto **indiretamente**, através de uma curta ponte de citoplasma. Esses neurônios se encontram intrinsecamente relacionados à percepção sensitiva, podendo ser encontrados, por exemplo, nos gânglios sensitivos de nervos espinais e em alguns gânglios de nervos cranianos como o trigêmeo (NC V), principal estrutura nervosa relacionada à propriocepção consciente, à sensibilidade vibratória e ao tato epicrítico na face. Dessa forma, ainda é possível pensar essa classe de neurônios como células detentoras de um prolongamento único, o qual se bifurca num prolongamento centrífugo de características dendríticas responsável por captar estímulos da periferia do organismo e num prolongamento centrípeto de natureza axonal dedicado a encaminhar tais estímulos ao Sistema Nervoso Central.

- esquema mostrando o processo de formação dos neurônios pseudounipolares e fotomicrografia dos neurônios dos gânglios das raízes sensitivas dorsais
- boxe clínico acerca do tropismo do herpes zoster por esses gânglios e o aparecimento de lesões segundo dermatômos

Neurônios multipolares

Apresentam uma morfologia celular típica do que se costuma vir à mente ao se pensar em neurônios, com o pericário recebendo vários prolongamentos dendríticos e emitindo um único e longo prolongamento axonal. Vale mencionar que, assim como os demais tipos de neurônios previamente abordados, nos neurônios multipolares também é possível observar a presença de neurofilamentos ao longo do axônio, filamentos intermediários do tipo IV que servem como biomarcadores de diversas doenças neurodegenerativas com prognóstico grave, a exemplo da neuropatia axonal gigante, da esclerose lateral amiotrófica e da Doença de Alzheimer. Essa classe de neurônios é a mais numerosa do corpo, sendo possível encontrar uma grande pluralidade morfológica dentre os neurônios que a compõem. Tal pluralidade fica muito evidente ao compararmos neurônios multipolares de diferentes regiões do Sistema Nervoso. Enquanto as células de Betz situadas na camada piramidal interna do córtex motor primário são caracterizadas por seus formatos triangulares, as células de Purkinje do córtex cerebelar são marcadas por possuírem profusas ramificações dendríticas. Por outro lado, os neurônios parvocelulares dos núcleos hipotalâmicos responsáveis pela secreção de hormônios hipofisiotróficos são facilmente noticiáveis por conta das dimensões reduzidas do corpo celular.

- fotomicrografias das categorias de neurônios supramencionadas

É importante destacar que, levando-se em consideração a extensão dos axônios dos neurônios multipolares, eles podem ainda ser separados em dois subtipos:

- **Golgi tipo I:** apresentam axônios longos que se estendem para além dos limites da árvore dendrítica.
- **Golgi tipo II:** seus axônios são muito curtos e não extrapolam os limites da região ocupada pelos prolongamentos dendríticos. Podem ainda ser isentas de axônios.
- fotomicrografia de material de córtex cerebral corado pela prata, traçando uma diferenciação clara entre neurônios de Golgi tipo I e neurônios de Golgi tipo II
- boxe embriológico sobre a maturação da barreira hematoencefálica e a relevância de se considerar esse fenômeno para a compreensão da fisiopatologia do Kernicterus

Células da Glia

No que concerne às **células da glia** (também conhecidas como **gliócitos**) e suas amplas variedades histofuncionais, é possível notar que essas populações celulares possuem as capacidades necessárias para promover mecanismos de **suporte às atividades de condução nervosa desempenhadas pelos neurônios**, direta ou indiretamente. Nesse contexto, a fagocitose de potenciais patógenos, a produção de líquido cerebrospinal (importante fluido corporal que banha o Sistema Nervoso Central e o protege de choques mecânicos) e a realização da drenagem glinfática durante o sono podem ser elencadas como algumas das múltiplas funções desempenhadas pelos gliócitos a fim de se resguardar a homeostase do tecido nervoso. Apesar das células da glia apresentarem características morfológicas altamente diversificadas, todas elas possuem uma origem embrionária neuroectodérmica em comum, à exceção das células de micróglia.

- boxe farmacológico sobre as células da glia e o desenvolvimento de fármacos que atuem sobre neuromoduladores liberados por elas

Sob uma perspectiva patológica, é relevante destacar que, enquanto os neurônios apresentam baixas capacidades regenerativas e se encontram permanentemente estacionados na fase G_0 do ciclo celular fora das esparsas regiões correspondentes a nichos neuronais (como o córtex entorrinal da formação hipocampal), as células da glia são mitoticamente ativas e podem se proliferar descontroladamente mediante processos neoplásicos, originando tumores conhecidos como **gliomas**, que, por sua vez, abrangem glioblastomas, astrocitomas, oligodendromas, Schwannomas, ependimomas, dentre outras espécies de neoplasias. Ademais, frente a processos de morte celular dos neurônios (o que pode se dar de forma mais pronunciada na Síndrome de Wernicke-Korsakoff e na Doença de Tay-Sachs), as células da glia passam a ocupar o lugar das células nervosas

lesionadas, limpando restos celulares e preenchendo o tecido danificado nesse processo, de maneira análoga ao que é observado na fibrose do miocárdio após episódios isquêmicos desencadeados por obstruções das artérias coronárias. A esse processo, dá-se o nome de **gliose**.

- boxe sobre a biologia celular do processo de gliose

Para a devida compreensão acerca das populações celulares que compõem as células de glia e suas respectivas características funcionais, é necessário termos em mente alguns pontos-chave, dos quais trataremos logo a seguir.

Astrócitos

Do grego, o nome dessa população celular se traduz literalmente como “células-estrela”, o que reflete suas geometrias altamente ramificadas e fractalizadas. Embriologicamente, temos que os astrócitos se originam dos glioblastos que migram para a placa cortical do tubo neural mediante a histogênese do tecido nervoso. São células com núcleos grandes, ovoides e de baixa afinidade tintorial pela coloração HE e emitem um grande número de prolongamentos citoplasmáticos, os quais acabam em regiões dilatadas denominadas **pés terminais**, responsáveis por estabelecerem conexões entre os vasos sanguíneos que vascularizam o Sistema Nervoso e seus neurônios. Os pés terminais que contatam a lâmina basal dos capilares presentes no interior do tecido nervoso também são chamados de pés vasculares e contribuem para a formação da **barreira hematoencefálica**, uma barreira capilar de caráter protetivo que impede que substâncias neurotóxicas se impregnem no tecido nervoso causando lesões irreversíveis. Além disso, existem evidências de que essas células desempenham papéis potencialmente relevantes na regulação da concentração iônica do meio extracelular, na sinaptogênese, na absorção de excessos de neurotransmissores, na produção de compostos neuromoduladores e no acoplamento metabólico de vias de glicólise neuronais. Nesse último aspecto, é interessante mencionar que se sabe que os astrócitos se encontram metabolicamente interligados por meio de junções comunicantes, de modo que não seria improvável que essas especializações de membrana também estivessem presentes na interface astrócito-neurônio, permitindo o fluxo de metabólitos entre os citoplasmas dessas células. Outras funções importantes desempenhadas pela população celular em enfoque são a **drenagem glinfática** e a formação da **glia limitante**, uma zona com altas densidades de pés astrocitários que se estende ao longo das fronteiras entre compartimentos ocupados por líquido cefalorraquidiano (como os ventrículos cerebrais) e os compartimentos preenchidos por fluido intersticial (como o parênquima cerebral).

- boxe anatômico sobre a glia limitante e sua importância funcional

Os astrócitos podem ser caracterizados como **astrócitos fibrosos**, predominantes em regiões de substância branca e detentores de longos prolongamentos que pouco se ramificam, ou **astrócitos protoplasmáticos**, situados preferencialmente em áreas de substância cinzenta e identificáveis por meio de seus prolongamentos curtos, porém muito ramificados.

- fotomicrografia mostrando diferença entre astrócitos fibrosos e protoplasmáticos

Em técnicas de imunohistoquímica, os astrócitos podem ser marcados fazendo-se uso de anticorpos direcionados contra a proteína ácida fibrilar glial (*GFAP*), um filamento intermediário do tipo III que pode ser alvo de autoanticorpos em astrocitopatias.

- imagens de TC em diferentes séries mostrando um caso de astrocitopatia por autoimunidade contra GFAP1

Micróglia

Foram inicialmente descritas em 1919 pelo pesquisador espanhol Pio del Rio-Hortega, motivo pelo qual também são conhecidas pelo epônimo “células de Hortega”. Não compartilham uma origem embriológica em comum com as demais células da glia e os neurônios, mas sim com as células do **Sistema Fagocítico Mononuclear**, sendo originadas a partir de células precursoras eritromieloides situadas no saco vitelínico que migram para o Sistema Nervoso quando este é invadido por componentes vasculares. Apresentam ramificações curtas e irregulares, que tendem a ser emitidas ortogonalmente umas às outras, além de núcleos pequenos, alongados e intensamente corados nas preparações de rotina, o que contrasta nitidamente com as demais células da glia. Em razão de tais diferenças estruturais e embriológicas consideráveis, as outras células da glia também podem ser chamadas coletivamente de macróglia, em contraposição à população celular aqui descrita. Essas células microgliais medeia uma série de funções relacionadas às **imunidades inata e adaptativa** e à **resposta inflamatória**, sendo capazes de fagocitarem, processarem e apresentarem antígenos, liberarem quimiocinas e outros mediadores inflamatórios e removerem restos apoptóticos e fragmentos celulares de áreas de tecido lesadas.

- fotomicrografia de células da neuróglia

Além disso, a micróglia - que compreende aproximadamente 12% de todas as células do encéfalo - também parece estar envolvida na plasticidade neuronal, particularmente na destruição sinapses disfuncionais. É possível que tal característica funcional da micróglia se encontre hiperativa em doenças neurodegenerativas como o Alzheimer e o Parkinson em virtude de um estresse metabólico

aumentado sobre o tecido nervoso, explicando em partes os mecanismos fisiopatológicos de atrofia neuronal e desestruturação sináptica verificados nesses quadros.

- boxe patológico sobre os possíveis sistemas de eliminação das placas beta-amiloides e de como a micróglia e o sistema glinfático pode ter participação ativa como elementos de neuroproteção

Células endoteliais

Correspondem a células cúbicas ou cilíndricas dispostas de forma similar a um epitélio simples ao longo de todas as estruturas embriologicamente derivadas do lúmen do tubo neural, como o canal endotelial da medula espinal, o quarto ventrículo, o aqueduto de Sylvius, o terceiro ventrículo e os ventrículos laterais. Essas células têm origem histogenética dos endotelioblastos localizados na zona ventricular do tubo neural, os quais, por sua vez, originam-se a partir de células ventriculares. Morfologicamente, verifica-se a eventual presença de microvilosidades e cílios nos domínios de membrana apicais dessas células, o que se relaciona intrinsecamente às funções de **produção e movimentação do líquido cerebrospinal** desempenhadas por elas, as quais se encontram aderidas umas às outras por meio de junções de adesão. No **plexo coroide**, todavia, essas especializações de membrana são substituídas por junções de oclusão mais coesas, contribuindo para a formação da barreira hematoencefálica, que impede a mistura de substâncias entre os capilares fenestrados da tela coróide e o líquido circulante no interior dos ventrículos encefálicos.

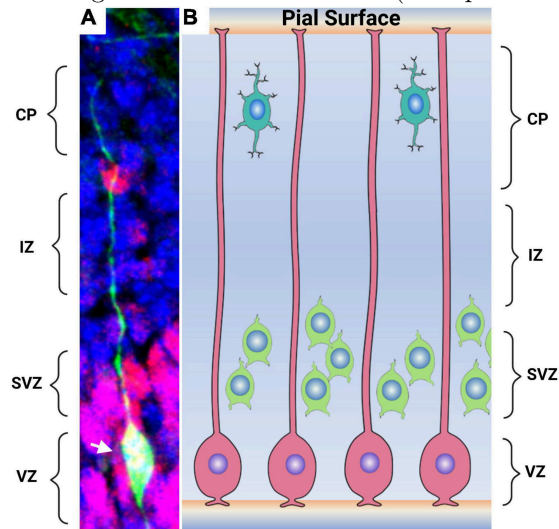
- boxe anatômico traçando um paralelo biomecânico entre o princípio de Pascal na hidrostática e a função protetiva do LCR contra choques mecânicos

Tanócitos

Constituem o endotélio conjuntamente às células endoteliais. Apresentam uma morfologia intermediária entre aquelas descritas anteriormente para os astrócitos e as células endoteliais e são embriologicamente derivadas das células da **glia radial** bipolar. Vale apontar que um aspecto estrutural ímpar dessas células é a presença de um prolongamento basal único que atravessa a camada de pés terminais astrocitários da glia limitante para se dilatar próximo a um vaso sanguíneo, formando uma espécie de pé vascular. Estudos recentes propõem que essa população celular misteriosa esteja envolvida em mecanismos de regulação da saciedade e do apetite e no controle da liberação de gonadotrofinas por meio da regulação dos níveis de *GnRH*.

- imagem de imunofluorescência mostrando a morfologia misteriosa dos tanócitos

- boxe embriológico explicando o que é a glia radial e sua importância para a histogênese do tecido nervoso (acompanha a imagem que já coloquei)



Células de Schwann e oligodendrócitos

Esses tipos celulares são responsáveis por garantir uma condução mais eficiente e célere de impulsos elétricos através dos axônios neuronais por meio da **mielinização de fibras nervosas**, processo que possibilita a condução saltatória dos potenciais de ação por meio dos nós de Ranvier, pequenos intervalos de membrana desnuda interpostos entre as bainhas de mielina, áreas de revestimento lipídico eletrodinamicamente isolante. Essas células costumam apresentar poucas ramificações (conforme já se pode antever pela própria etimologia grega da palavra “oligodendrócito”), as quais são primordiais para a fisiologia da mielinização na medida em que se enrolam repetidamente sobre os axolemas neuronais. Nesse âmbito, é necessário destacar que, ao passo que os **oligodendrócitos** são exclusivos do Sistema Nervoso Central e são capazes de mielinizarem vários axônios ao mesmo tempo, as **células de Schwann** podem ser observadas exclusivamente no Sistema Nervoso Periférico e podem mielinizar, cada uma, apenas um curto segmento de um dado axônio.

- fotomicrografias e esquemas mostrando as diferenças entre as células de Schwann e os oligodendrócitos

Como resultado desses enrolamentos, essas células gliais formam alguns marcos estruturais idetificáveis por meio da microscopia eletrônica de transmissão e muito úteis para o estudo ultraestrutural das doenças desmielinizantes. Estes correspondem ao **mesaxônio externo**, uma espiral de **linhas intraperiódicas**

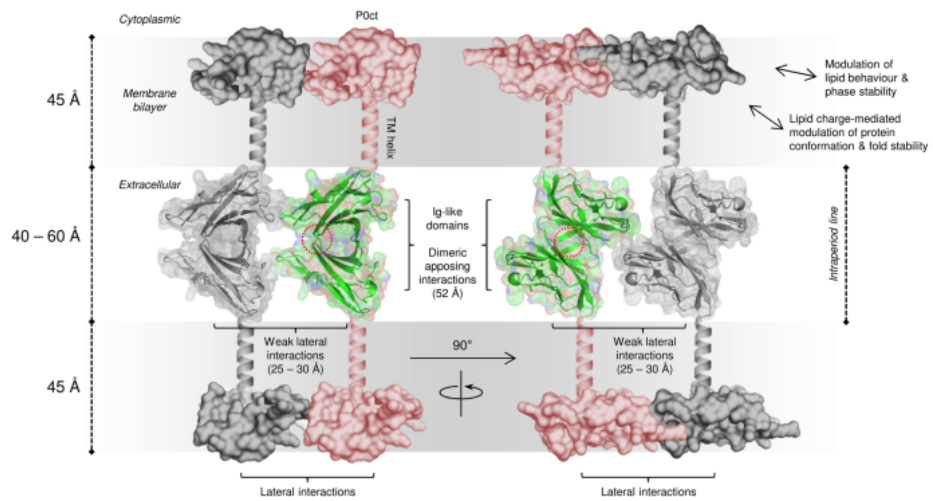
(delimitadas pelo espaço extracelular compreendido entre duas voltas sucessivas do prolongamento mielinizador), uma espiral de **linhas densas principais** (formadas por uma pequena quantidade de citoplasma dos prolongamentos das células mielinizadoras interposta entre dois folhetos internos da estrutura trilaminar de suas membranas plasmáticas, as quais se encontram quase fundidas) e um **mesaxônio interno**.

- eletromicrografia mostrando a ultraestrutura da bainha de mielina

Cabe ressaltar que o processo de mielinização é absurdamente complexo do ponto de vista da Biologia Celular. Resumidamente, seria possível afirmar que, para que a mielina resultante seja viável, são necessárias junções de conexão e de oclusão homotípicas e heterotípicas, proteínas transmembranares responsáveis por compactarem as diversas camadas da espiral formada pelo enrolamento do axônio nos prolongamentos das células mielinizantes (com especial destaque para a proteína zero de mielina e a proteína proteolipídica) e volumes residuais de citoplasma interrompendo a continuidade das linhas densas principais em alguns pontos, correspondendo às **incisuras de Schmidt-Lantermann**.

- boxe mostrando as incisuras de Schmidt-Lantermann e explicando hipóteses acerca de suas possíveis funções

Sob a óptica da Neuropatologia, tem-se que as principais doenças que afetam o processo de mielinização decorrem ou de autoimunidades contra proteínas nele envolvidas (como no caso da esclerose múltipla e da Síndrome de Guillain-Barré) ou de mutações nos genes que as codificam. Para se exemplificar esse último cenário, poderíamos pensar na doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao cromossomo X, onde há um defeito molecular na conexina 32 presente nas junções de comunicação homotípicas presentes nas células de Schwann, e na doença de Charcot-Marie-Tooth dos tipos 1B e 2, situação na qual anomalias na proteína zero de mielina levam a prejuízos na compactação das bainhas lipídicas formadas pelos prolongamentos mielinizantes.



- imagens de estrutura proteica terciária computacional mostrando as proteínas zero de mielina ancorando-se entre dois folhetos de membrana plasmática adjacentes

2.2 Caso Clínico: Raiva

Chapter 3

Cérebro

Anatomicamente, o cérebro pode ser considerado, sem sombra de dúvidas, a estrutura mais importante do Sistema Nervoso Central, podendo ser dividido em 47 áreas de Brodmann relacionadas aos mais diversos aspectos da experiência humana, tais como o processamento auditivo central, a empatia, a sensibilidade térmica e dolorosa, a linguagem, a cognição lógico-matemática, a personalidade e a memória. Além disso, temos também inúmeras estruturas subcorticais e diencefálicas vinculadas a mecanismos de analgesia, ao aprendizado motor e ao controle de funções vegetativas.

- mapa das áreas de Brodmann junto com legenda explicando as funções das principais delas

De uma perspectiva neuroembriológica, tem-se que o cérebro se desenvolve a partir da extremidade cefálica do tubo neural, formada a partir do fechamento do neuróporo rostral durante a quarta semana de desenvolvimento. Esse evento permite a formação de três vesículas encefálicas primárias, as quais correspondem, de rostral a caudalmente, ao **prosencéfalo**, ao mesencéfalo e ao rombencéfalo. Na quinta semana de desenvolvimento, o prosencéfalo se divide em duas vesículas encefálicas secundárias, correspondentes ao **telencéfalo**, o qual originará os hemisférios cerebrais, e ao **diencefalo**. Deste são oriundas estruturas do:

- **tálamo**, o grande *relé* sensitivo do Sistema Nervoso.
- **metatálamo**, onde estão abrigados os corpos geniculados essenciais para as vias visual e auditiva.
- **epitálamo**, onde se situa a glândula pineal.
- **hipotálamo**, principal central de controle vegetativo do organismo.
- **subtálamo**, fundamental para a frenagem de movimentos através da ativação da via indireta dos núcleos da base.

Nesse âmbito, é interessante mencionar que a **protuberância óptica** se desenvolve a partir do diencéfalo na sexta semana de desenvolvimento embrionário, o que justifica a sintopia mantida entre certas estruturas diencefálicas e os nervos ópticos, o quiasma óptico e os tratos ópticos.

No processo de histogênese do prosencéfalo, distinguem-se duas populações celulares primordiais: os **neuroblastos** e os **glioblastos**. Enquanto estes darão origem às populações celulares progenitoras dos gliócitos integrantes da macróglia (ou seja, os astroblastos e os oligodendroblastos), aqueles se diferenciarão sequencialmente em neuroblastos bipolares, neuroblastos unipolares e neurônios. Vale salientar que é possível que aconteçam interconexões entre os processos de neurogênese e gliogênese, dentre as quais a **transformação gliogênica** se configura como mecanismo mais comum de conversão de neuroblastos em glioblastos. Finalmente, é preciso ressaltar que, no prosencéfalo, ocorre a migração dos neurônios originados na zona intermediária do tubo neural para a placa cortical, explicando a organização tecidual dos hemisférios cerebrais num córtex composto por substância cinzenta, onde podem ser visualizados corpos celulares de neurônios, e num centro sensorial composto predominantemente por prolongamentos axônicos de tais neurônios corticais.

- esquema mostrando as diferentes zonas histogenéticas do tubo neural.

No que tange à citoarquitetura dos circuitos neuronais complexos encontrados no córtex cerebral, vale mencionar que esta apresenta variações significativas conforme o grau de desenvolvimento filogenético da espécie estudada e a região cortical analisada. No entanto, é válido afirmar que, para todas as espécies, observa-se uma **organização laminar** das camadas de células do córtex cerebral, de modo que, usualmente, o córtex se encontra dividido em 6 camadas distintas. Quanto à classificação filogenética dessas regiões cerebrais, vislumbra-se uma subdivisão das áreas corticais em:

- **arquicórtex**, típico da formação hipocampal.
- **paleocórtex**, característico do rinencéfalo e de áreas olfativas.
- **neocórtex**, presente ao longo de 95% de toda a extensão cortical, correspondendo ao território compreendido pelo isocórtex.
- mapa filogenético do cérebro de diferentes espécies de mamíferos e animais em geral.

Por outro lado, sob uma perspectiva citoarquitetural, o córtex cerebral pode ser classificado como:

- **isocórtex**, quando estão presentes todas as camadas corticais, que são, de exterior para interior: a camada plexiforme ou molecular, a camada granular externa, a camada das células piramidais, a camada granular interna, a camada ganglionar e a camada das células multiformes.

- **alocórtex**, no qual ao menos uma das suas camadas supramencionadas se faz ausente.
- corte histológico impregnado por prata mostrando a organização das camadas do isocórtex.

O isocórtex ainda pode ser segmentado em três categorias, o que reflete o alto grau de especialização de diferentes áreas corticais para a efetuação dos mais variados tipos de tarefas e funções. Essas subcategorias são definidas com base no predomínio diferencial de uma camada cortical específica sobre as outras e compreendem as seguintes classificações:

- **isocórtex homotípico**, encontrado em áreas de associação e caracterizado por possuir estratos de espessuras similares entre si.
- **isocórtex heterotípico agranular**, observado em áreas motoras primárias e secundárias e organizado de tal maneira que se nota um claro predomínio das camadas compostas por células piramidais sobre os demais estratos corticais.
- **isocórtex heterotípico granular**, verificado em áreas sensitivas, nas quais existe uma dominância das camadas granulares sobre as outras.

Todavia, é preciso ressaltar que a boa visualização dessas camadas corticais e, por conseguinte, a classificação das áreas observadas de acordo com suas características citoarquiteturais e filogenéticas, só podem ser atingidas mediante o emprego de técnicas refinadas de imunofluorescência, as quais possibilitam a marcação dos tipos celulares típicos de cada estrato cortical de acordo com as proteínas expressas especificamente por cada um deles. Nesse contexto, é possível mencionar as seguintes populações celulares para cada lâmina do córtex cerebral:

- **Camada molecular**: nesse estrato cortical, há o predomínio de **prolongamentos axonais e dendríticos** de neurônios subjacentes, não sendo possível encontrar uma grande quantidade de células. Entretanto, ocasionalmente se pode deparar com gliócitos e **células horizontais de Cajal** (também denominadas células de Cajal-Retzius), neurônios glutamatérgicos e *GABAérgicos* fundamentais na mediação do processo de corticogênese via secreção de reelina, uma proteína sinalizadora morfogênica.
- **boxe com um esquema de sinalização celular mostrando a função da reelina e a importância dela para a embriologia.**
- **Camada granular externa**: essa camada se encontra composta por densas aglomerações de **células piramidais** e **células granulares**. Enquanto estas correspondem a neurônios multipolares do tipo II de Golgi e também são conhecidas como **células estreladas**, aquelas correspondem

a neurônios multipolares do tipo I de Golgi e são os principais tipos de neurônios disparados na ativação do trato corticoespinal e na cognição.

- **Camada das células piramidais (ou piramidal externa):** nessa lâmina do córtex cerebral, nota-se um significativo predomínio de **células piramidais** com pericários de tamanho médio. Vale salientar que, como uma regra geral para essa população celular, observa-se que seus corpos celulares aumentam progressivamente de tamanho conforme mais profundamente se vai adentrando no córtex cerebral. Além dessas células, também se pode encontrar ocasionalmente **células de Martinotti**, pequenas células poligonais de prolongamentos dendríticos curtos relacionadas à inibição das atividades das células piramidais adjacentes, podendo, dessa maneira, desempenharem funções relevantes no controle motor.
- **Camada granular interna:** esse estrato do córtex cerebral é constituído primariamente por **células estreladas** e é tido como a primeira camada cortical a receber aferências talâmicas, sendo, portanto, responsável por retransmiti-las às demais regiões do córtex. Em cortes do giro estriado (área 17 de Brodmann, também conhecida como área visual primária), é possível observar de modo nítido neurônios constituintes da via visual estabelecendo conexões com as células granulares da camada granular interna por meio das **fibras geniculocalcarinas**, as quais formam a Estria de Gennari, faixa esbranquiçada facilmente reconhecível à examinação macroscópica.
- imagem de macroscopia mostrando a Estria de Gennari.
- **Camada granular (ou piramidal interna):** nessa região do plano estratimérico do córtex cerebral, pode-se visualizar grandes quantidades de **células piramidais** com somas de dimensões amplas e quantias consideráveis de células estreladas e de Martinotti. No giro pré-central, correspondente à área motora primária, essa camada abriga as **células de Betz**, os maiores neurônios de todo o Sistema Nervoso e as principais ativadoras de motoneurônios 03B1 inferiores, estabelecendo sinapses excitatórias glutamatérgicas com estes e projetando-se por meio dos tratos corticoespinais lateral e anterior.
- **Camada das células multiformes:** apresenta uma gama variada de populações celulares, abrigando células piramidais pequenas, células de Martinotti, células estreladas e **células fusiformes**. Estas apresentam morfologia alongada, porém, diferentemente das células horizontais de Cajal, dispõem-se perpendicularmente à superfície do córtex cerebral. As células fusiformes encontram-se funcionalmente relacionadas ao envio de impulsos neuronais para outras áreas corticais e para o tálamo.

Assim como outras estruturas do neuroeixo, o cérebro se encontra revestido por uma série de folhetos de tecido conjuntivo responsáveis por, dentre outras

funções, fornecer proteção mecânica ao tecido nervoso, permitir a nutrição de seus componentes e promover a drenagem sanguínea do encéfalo por meio dos seios venosos. Tais membranas conjuntivas correspondem às meninges e, do ponto de vista estratimérico, elas correspondem, da mais externa para a mais interna, à **dura-máter**, à **aracnoide-máter** e à **pia-máter**.

A dura-máter se encontra aderida ao periósteo dos ossos da calota craniana no encéfalo e forma pregas responsáveis por compartimentalizarem a parte cefálica do paquímero dorsal do corpo, tais como a **foixe do cérebro**, o **tentório do cerebelo** e a **foixe do cerebelo**. Além disso, essa meninge é composta por um folheto externo e um folheto interno, os quais podem se separar em determinadas regiões para formarem importantes **seios venosos**, como os seios sigmóides, os seios transversos, o seio sagital superior e o seio sagital inferior, fundamentais para a drenagem venosa do parênquima encefálico.

Internamente à dura-máter, pode-se encontrar a aracnoide-máter, a qual é dividida numa parte mais externa que fica aderida à dura-máter e contribui para a formação de uma camada meníngea protetora espessa (a **paquimeninge**) e numa parte trabecular que se aprofunda em direção ao **espaço subaracnoideo**, principal reservatório de líquido cefalorraquidiano no Sistema Nervoso Central. De uma perspectiva histológica, pode-se dizer que a aracnoide-máter é composta fundamentalmente de tecido conjuntivo denso e **células meningoteliais** revestindo o espaço subaracnoideo.

- boxe explicando as funções das membranas serosas e do mesotélio e falando das células meningoteliais como possível quarto mesotélio do corpo.

Ainda mais internamente à aracnoide-máter, pode-se visualizar a pia-máter, o folheto meníngeo **mais delicado e vascularizado**, que se encontra intimamente aderida ao tecido nervoso e revestida por células meningoteliais de origem embrionária mesenquimatosa. Pelo espaço subaracnoideo transitam artérias dedicadas à irrigação de estruturas cerebrais e esses vasos adentram o parênquima encefálico por meio de canais revestidos por pia-máter e preenchidos por um delgado espaço fisicamente contíguo ao espaço subaracnoideo, denominado espaço perivascular ou **espaço de Virchow-Robbin**.

- diagrama (imagem de livro de Histologia ou Anatomia) mostrando a estrutura do espaço de Virchow-Robbin

3.1 Caso Clínico: Meningoencefalite criptocócica

Chapter 4

Cross-references

Cross-references make it easier for your readers to find and link to elements in your book.

4.1 Chapters and sub-chapters

There are two steps to cross-reference any heading:

1. Label the heading: `# Hello world {#nice-label}`.
 - Leave the label off if you like the automated heading generated based on your heading title: for example, `# Hello world = # Hello world {#hello-world}`.
 - To label an un-numbered heading, use: `# Hello world {-#nice-label}` or `{# Hello world .unnumbered}`.
2. Next, reference the labeled heading anywhere in the text using `\@ref(nice-label)`; for example, please see Chapter 4.
 - If you prefer text as the link instead of a numbered reference use: any text you want can go here.

4.2 Captioned figures and tables

Figures and tables *with captions* can also be cross-referenced from elsewhere in your book using `\@ref(fig:chunk-label)` and `\@ref(tab:chunk-label)`, respectively.

See Figure 4.1.

```
par(mar = c(4, 4, .1, .1))  
plot(pressure, type = 'b', pch = 19)
```

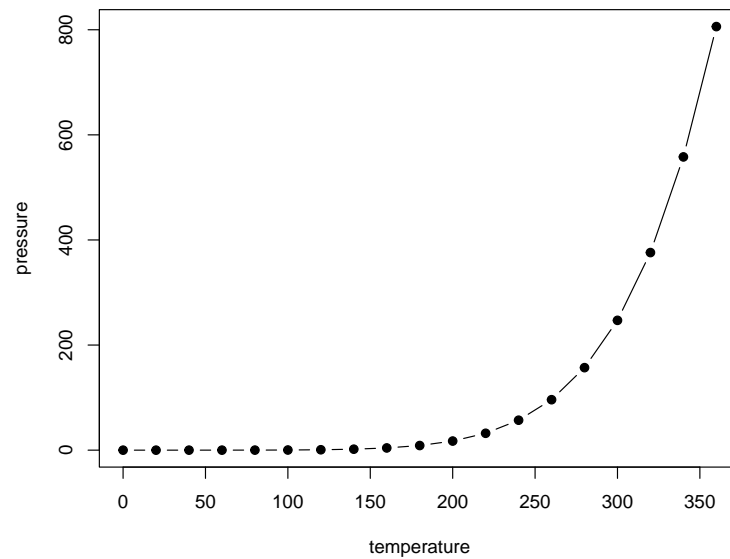


Figure 4.1: Here is a nice figure!

Don't miss Table 4.1.

```
knitr::kable(  
  head(pressure, 10), caption = 'Here is a nice table!',  
  booktabs = TRUE  
)
```

Table 4.1: Here is a nice table!

temperature	pressure
0	0.0002
20	0.0012
40	0.0060
60	0.0300
80	0.0900
100	0.2700
120	0.7500
140	1.8500
160	4.2000
180	8.8000

Chapter 5

Parts

You can add parts to organize one or more book chapters together. Parts can be inserted at the top of an .Rmd file, before the first-level chapter heading in that same file.

Add a numbered part: `# (PART) Act one {-}` (followed by `# A chapter`)

Add an unnumbered part: `# (PART*) Act one {-}` (followed by `# A chapter`)

Add an appendix as a special kind of un-numbered part: `# (APPENDIX) Other stuff {-}` (followed by `# A chapter`). Chapters in an appendix are prepended with letters instead of numbers.

Chapter 6

Footnotes and citations

6.1 Footnotes

Footnotes are put inside the square brackets after a caret `^[]`. Like this one ¹.

6.2 Citations

Reference items in your bibliography file(s) using `@key`.

For example, we are using the **bookdown** package [Xie, 2024] (check out the last code chunk in `index.Rmd` to see how this citation key was added) in this sample book, which was built on top of R Markdown and **knitr** [Xie, 2015] (this citation was added manually in an external file `book.bib`). Note that the `.bib` files need to be listed in the `index.Rmd` with the YAML `bibliography` key.

The RStudio Visual Markdown Editor can also make it easier to insert citations: <https://rstudio.github.io/visual-markdown-editing/#/citations>

¹This is a footnote.

Chapter 7

Blocks

7.1 Equations

Here is an equation.

$$f(k) = \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k} \quad (7.1)$$

You may refer to using `\@ref{eq:binom}`, like see Equation (7.1).

7.2 Theorems and proofs

Labeled theorems can be referenced in text using `\@ref{thm:tri}`, for example, check out this smart theorem 7.1.

Theorem 7.1. *For a right triangle, if c denotes the length of the hypotenuse and a and b denote the lengths of the **other** two sides, we have*

$$a^2 + b^2 = c^2$$

Read more here <https://bookdown.org/yihui/bookdown/markdown-extensions-by-bookdown.html>.

7.3 Callout blocks

The R Markdown Cookbook provides more help on how to use custom blocks to design your own callouts: <https://bookdown.org/yihui/rmarkdown-cookbook/custom-blocks.html>

Chapter 8

Sharing your book

8.1 Publishing

HTML books can be published online, see: <https://bookdown.org/yihui/bookdown/publishing.html>

8.2 404 pages

By default, users will be directed to a 404 page if they try to access a webpage that cannot be found. If you'd like to customize your 404 page instead of using the default, you may add either a `_404.Rmd` or `_404.md` file to your project root and use code and/or Markdown syntax.

8.3 Metadata for sharing

Bookdown HTML books will provide HTML metadata for social sharing on platforms like Twitter, Facebook, and LinkedIn, using information you provide in the `index.Rmd` YAML. To setup, set the `url` for your book and the path to your `cover-image` file. Your book's `title` and `description` are also used.

This `gitbook` uses the same social sharing data across all chapters in your book—all links shared will look the same.

Specify your book's source repository on GitHub using the `edit` key under the configuration options in the `_output.yml` file, which allows users to suggest an edit by linking to a chapter's source file.

Read more about the features of this output format here:

<https://pkgs.rstudio.com/bookdown/reference/gitbook.html>

Or use:

```
?bookdown::gitbook
```

Bibliography

Yihui Xie. *Dynamic Documents with R and knitr*. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, Florida, 2nd edition, 2015. URL <http://yihui.org/knitr/>. ISBN 978-1498716963.

Yihui Xie. *bookdown: Authoring Books and Technical Documents with R Markdown*, 2024. URL <https://CRAN.R-project.org/package=bookdown>. R package version 0.39.