

1 – CARACTERÍSTICAS

O tecido conjuntivo caracteriza-se pela grande variedade de células e pela abundância de matriz extracelular.

2 – FUNÇÕES

O termo *conjuntivo* significa algo que junta e vem do verbo *conjuntar*, relativo a ligar, ajuntar. Esse tecido foi assim denominado porque une tecidos, servindo para conexão, sustentação e preenchimento.

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^{2+} , importante em vários processos metabólicos.

Ele é ainda responsável pela defesa do organismo, pela coagulação sanguínea, pela cicatrização e pelo transporte de gases, nutrientes, catabólitos e hormônios.

3 – COMPONENTES

Como os demais tecidos, o tecido conjuntivo é composto por células e por matriz extracelular.

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 condrócitos; células

osteoprogenitoras, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos; células hematopoéticas, e células sanguíneas.

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.

3.1 – Células

3.1.1 – Células mesenquimais

As células do tecido conjuntivo são derivadas do mesênquima, um tecido embrionário, rico em matriz extracelular, proveniente do mesoderma.

O tecido conjuntivo do adulto contém ainda células mesenquimais (fibroblastos imaturos), que representam uma reserva para reconstituir o tecido conjuntivo lesado. Essas células são alongadas, com núcleo ovoide, citoplasma pouco corado e prolongamentos.

3.1.2 – Fibroblastos

São as células mais comuns no tecido conjuntivo propriamente dito. São alongados, com núcleo grande, claro e com nucléolo(s) evidente(s) (Figura 3.1).

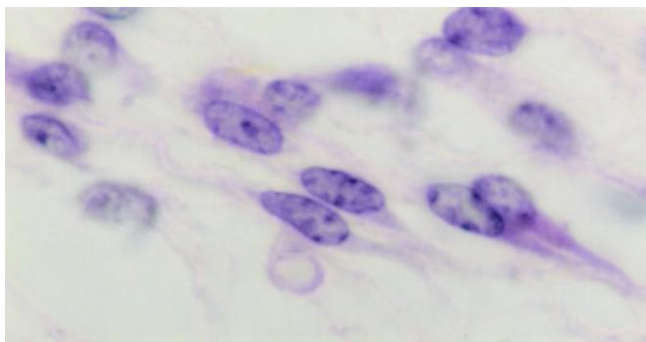


Figura 3.1 - Fibroblastos. HE. 1.373x.

O retículo endoplasmático rugoso e o complexo de Golgi são bem desenvolvidos, pois sintetizam os componentes da matriz extracelular: glicoproteínas, como os colágenos que constituem as fibras colágenas e as fibras reticulares; proteínas, como a elastina que forma as fibras elásticas, e glicosaminoglicanos e proteoglicanas da substância fundamental. Produzem também fatores de crescimento que controlam a proliferação e a diferenciação celular.

Possuem prolongamentos ricos em filamentos de actina (fibras de estresse) e de vimentina que permitem o movimento da célula e orientam as fibras no meio extracelular. Aderem à matriz extracelular através de contatos focais. A interação da célula com a matriz é mediada pelas proteínas transmembranas integrinas.

Nos tecidos embrionários, nos tendões e *in vitro*, os fibroblastos estão conectados por junções comunicantes e de adesão.

Os fibroblastos inativos são menores, com núcleo pequeno e mais escuro, poucas organelas e poucos prolongamentos. Se voltarem a sintetizar matriz extracelular, readquirem a morfologia descrita anteriormente.

Na cicatrização, estimulados por fatores de crescimento, os fibroblastos proliferam e, além de produzirem colágeno, podem mudar a expressão gênica para actina, diferenciando-se nos *miofibroblastos*, os quais possuem filamentos de actina associados à miosina e são capazes de se contrair, retraindo o tecido cicatricial.

Essas células estão presentes também no ligamento periodontal, onde contribuem para a erupção do dente, e subjacente ao epitélio, ao redor de estruturas, como os túbulos seminíferos, onde, com a sua contração, ajudam no transporte dos espermatozoides. Como as células mioepiteliais e as células musculares, possuem desmina.

Os fibroblastos podem ainda se diferenciar em células adiposas e em condroblastos e, em condições patológicas, em osteoblastos.

3.1.3 – Plasmócitos

São numerosos nos locais sujeitos à penetração de bactérias e substâncias estranhas, como no tecido conjuntivo dos tratos digestório e respiratório e em áreas de inflamação crônica.

Originam-se dos linfócitos B após entrarem em contato com o antígeno (molécula estranha de estrutura polissacarídica ou proteica) e produzem anticorpos, que são glicoproteínas: as imunoglobulinas (Ig) ou gamaglobulinas.

São células grandes (20 μ m de diâmetro), ovoides, com núcleo esférico e excêntrico. O núcleo apresenta grumos de cromatina, lembrando raios de roda de carroça, e nucléolo bem desenvolvido. O citoplasma é basófilo devido à grande quantidade de retículo endoplasmático rugoso. A região supranuclear contém o Golgi e é clara ao microscópio de luz (Figura 3.2).

Os plasmócitos têm vida curta: duas ou três semanas.

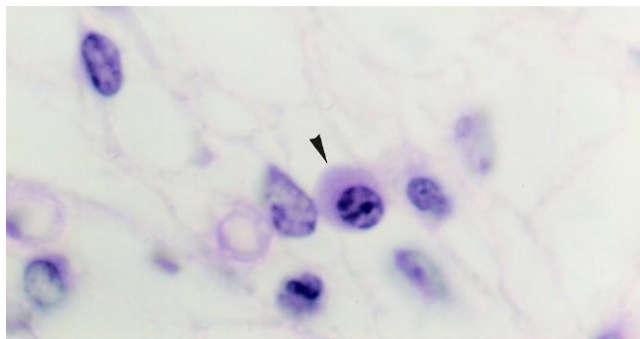


Figura 3.2 - Plasmócito (►). HE. 1.373x.

3.1.4 – Macrófagos

São oriundos dos monócitos que migraram do sangue para o tecido conjuntivo. A transformação do monócito em macrófago 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.

Os macrófagos têm cerca de 10 a 30µm de diâmetro. O citoplasma é basófilo por causa do retículo endoplasmático rugoso desenvolvido, e o núcleo é ovoide ou com forma de rim e excêntrico.

A superfície é irregular, formando projeções que ajudam no movimento ameboide, e apresenta receptores para IgG produzidas pelos plasmócitos e para uma série de proteínas plasmáticas conhecidas como complemento. A ligação dessas substâncias com os receptores atua como um sinal para a célula enviar pseudópodos e realizar a fagocitose.

Os macrófagos são capazes de fagocitar e digerir bactérias, substâncias estranhas (Figura 3.3) e restos de células envelhecidas, como, por exemplo, células do útero após o parto.

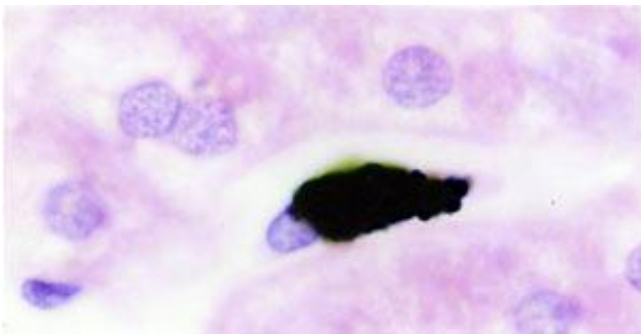


Figura 3.3 - Macrófago do fígado (célula de Kupffer) que fagocitou partículas de nanquim. HE. 1.373x.

Eles secretam uma grande quantidade de enzimas, como colagenase, elastase e enzimas que degradam glicosaminoglicanos, o que facilita a migração pelo tecido conjuntivo, e lisozima, que destrói a parede das bactérias.

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.

Os macrófagos estão envolvidos na síntese de proteínas do sistema complemento e de interferon, uma substância antiviral. Podem apresentar os antígenos aos linfócitos, que se ativam em plasmócitos e produzem anticorpos.

Eles duram cerca de dois meses.

Os histiócitos, macrófagos da pele, são quase tão numerosos quanto os fibroblastos. Com o objetivo de englobar ou fagocitar uma grande partícula, como uma farpa de madeira, eles podem se fundir nas *células gigantes de corpo estranho*, que apresentam 100 ou mais núcleos.

3.1.5 – Mastócitos

São células grandes (20 a 30µm de diâmetro), ovóides, com núcleo esférico e central. Seu citoplasma está preenchido com grânulos de 0,3 a 0,8µm e basófilos, que contêm os mediadores químicos da reação alérgica e do processo inflamatório (Figura 3.4).

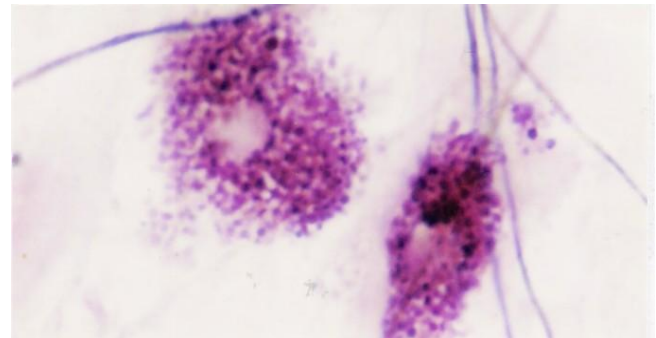


Figura 3.4 - Mastócitos. Fucsina-resorcina. 1.373x.

Integrinas promovem a adesão dos mastócitos à matriz extracelular, o que é importante para a

diferenciação, para a migração, para a modulação da resposta biológica e para a sobrevivência da célula.

Na superfície dos mastócitos, há receptores para as IgE secretadas pelos plasmócitos. Quando o antígeno liga-se à IgE, provoca a exocitose dos grânulos e a síntese de leucotrienos e prostaglandinas a partir dos fosfolipídios da membrana plasmática, desencadeando as reações alérgicas denominadas *reações de sensibilidade imediata* ou *anafiláticas*, porque ocorrem poucos minutos após a penetração do antígeno em indivíduos sensibilizados previamente ao mesmo antígeno ou a antígeno muito semelhante.

Anafilaxia é o aumento da sensibilidade do organismo a uma substância com a qual já estivera em contato. As reações anafiláticas 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 e a asma brônquica, ou geral, o choque anafilático, que pode ser fatal.

Componentes dessas substâncias podem atuar como antígenos 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 antígenos 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^{2+} dos sítios intracelulares, aumentando o seu nível no citoplasma, o que promove a exocitose dos grânulos. Os grânulos dos mastócitos contêm histamina, proteases neutras, aril-sulfatase, o glicosaminoglicano heparina (ou, no caso dos mastócitos das mucosas, sulfato de condroitina) e os fatores quimiotáticos de eosinófilos e de neutrófilos. Nos grânulos dos basófilos, foram identificados histamina, heparina, fator quimiotático de eosinófilos e peroxidase. A adenilato-ciclase também ativa uma fosfolipase que atua nos fosfolipídios da membrana, formando ácido aracônico. Este é convertido em leucotrienos e em prostaglandinas.

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 e, pela compressão das

terminações nervosas, em dor. O edema da mucosa nasal, na rinite alérgica, é responsável pela sensação de fechamento e pela dificuldade respiratória. 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. A histamina também estimula a secreção de muco no trato respiratório e, nas crises asmáticas, a contração da musculatura lisa dos brônquios e dos bronquíolos. A obliteração dos bronquíolos pode levar à asfixia, se não for revertida.

Os leucotrienos são milhares de vezes mais potentes do que a histamina nos seus efeitos vasodilatador e bronquioconstritor, e as prostaglandinas, além de causar brônquio-espasmo, aumentam a secreção de muco pelo epitélio respiratório. As proteases neutras quebram a proteína antigênica, ativando o sistema complemento e aumentando a resposta inflamatória.

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. A heparina, conhecida pelo seu efeito anticoagulante por se ligar à antitrombina III, cofator plasmático que inibe determinados fatores de coagulação, é logo inativada, e a coagulação sanguínea permanece normal na reação anafilática.

A histamina e o fator quimiotático de eosinófilos atraem essas células para o local, onde secretam histaminase e aril-sulfatase, que degradam a histamina e os leucotrienos, respectivamente. A aril-sulfatase, liberada dos grânulos dos mastócitos e dos basófilos, também inativa os leucotrienos, limitando assim a resposta inflamatória. O fator quimiotático de neutrófilos atrai esses leucócitos, e eles realizam a fagocitose de substâncias estranhas e bactérias, se estiverem presentes.

No tratamento da reação anafilática, são usados anti-histamínicos, que se ligam aos receptores para histamina, impedindo a sua ação; adrenalina para relaxar a musculatura dos brônquios e dos bronquíolos, e corticosteroides, que inibem a degranulação dos mastócitos, a síntese dos leucotrienos e das prostaglandinas, a produção e a migração dos eosinófilos.

Os mastócitos distribuem-se principalmente nas vizinhanças dos pequenos vasos sanguíneos no tecido conjuntivo da pele e das mucosas. Estão presentes também no tecido conjuntivo que envolve os órgãos e, em menor quantidade, nos próprios órgãos. Não são encontrados no interior do encéfalo e da medula espinhal, o que protege o sistema nervoso da ação exacerbada da histamina e dos leucotrienos.

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.

Coloração: com HE, são de difícil detecção e, com fucsina-resorcina e azul de toluidina, os grânulos coram-se em vermelho. Então os grânulos, em relação ao azul de toluidina, apresentam metacromasia, isto é, ao se corarem, modificam a cor do corante. Isso está relacionado com o grande número de cargas negativas da heparina que, ao se ligar às cargas positivas do corante, forma um empilhamento de moléculas que modifica o comprimento de onda da luz do microscópio, mudando a cor do corante.

3.1.6 – Células adiposas

São células muito grandes, com até 120µm de diâmetro, esféricas, que armazenam gordura. As várias gotículas lipídicas coalescem em uma grande vesícula que comprime o núcleo contra a periferia da célula (Figura 3.5).

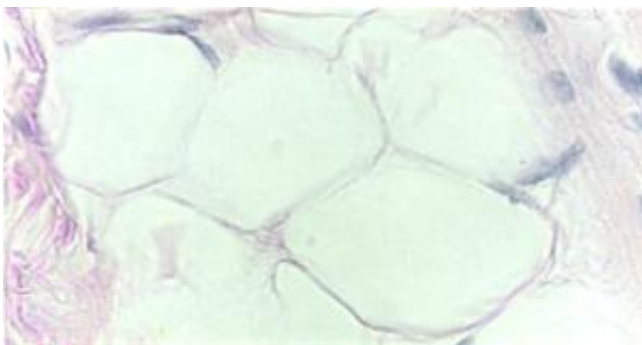


Figura 3.5 - Células adiposas. HE. 550x.

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.

3.1.7 – Leucócitos

A presença dessas células de defesa (Figura 3.6) é maior naqueles locais sujeitos à entrada de agentes patogênicos e substâncias estranhas, como os sistemas digestório e respiratório. Essas células serão descritas posteriormente no tecido sanguíneo.

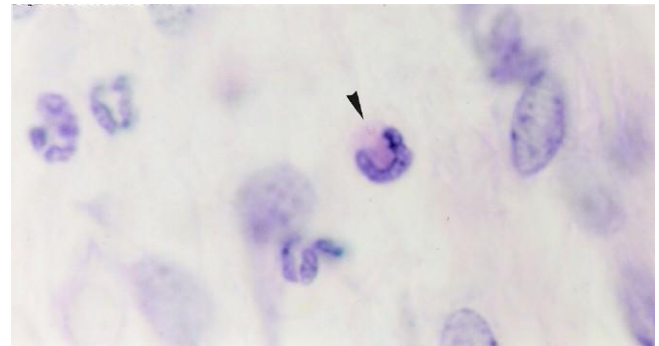


Figura 3.6 - Leucócitos (▶). HE. 1.373x.

3.2 – Matriz extracelular

3.2.1 – Fibras

O colágeno é uma glicoproteína da matriz extracelular, com pelo menos uma parte da molécula em tripla hélice, ou seja, três cadeias polipeptídicas em hélice, enroladas umas nas outras.

A variação na sequência de aminoácidos dessas cadeias levou à descrição de 24 moléculas de colágeno, as quais se apresentam como moléculas individuais ou associadas em redes, fibrilas ou até fibras.

O colágeno é produzido principalmente pelos fibroblastos, mas pode ser sintetizado por outros tipos

celulares, como condroblastos, osteoblastos, células epiteliais e musculares.

Os fibroblastos também secretam a glicoproteína fibrilina e a proteína elastina, que se arranjam nas fibras elásticas.

As *fibras colágenas* foram assim denominadas porque era obtida da sua cocção uma gelatina usada como cola. São constituídas pelo primeiro colágeno identificado: o colágeno do tipo I.

Esse colágeno é formado por três cadeias polipeptídicas ricas nos aminoácidos glicina, prolina e lisina, sendo que a prolina e a lisina são hidroxiladas, e as hidroxilinas são ainda glicosiladas. Pontes de hidrogênio entre as hidroxiprolinas unem as cadeias polipeptídicas (cadeias α) que se enrolam umas nas outras em uma tripla hélice.

Após a liberação para o meio extracelular, as extremidades amino e carboxila das cadeias α são clivadas por peptidases, permitindo a polimerização das moléculas de colágeno.

A molécula de colágeno mede 280nm, e ela se associa lateralmente a outra molécula com um deslocamento de 67 nm, quase $\frac{1}{4}$ da molécula. Entre moléculas sucessivas, o intervalo é de 35nm. A associação das moléculas de colágeno é promovida por ligações covalentes entre as lisinas e as hidroxilinas oxidadas pela lisil oxidase e forma as fibrilas de colágeno.

Elas exibem, na microscopia eletrônica, quando coradas negativamente, uma periodicidade de estrias 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 (Figura 3.7).

As fibrilas de colágeno do tipo I agregam-se, por intermédio de glicoproteínas e proteoglicanas, em fibras colágenas, que têm 0,5 a 3 μ m de diâmetro e são visíveis ao microscópio de luz. Elas podem ainda ser agrupadas em feixes.



Figura 3.7 - Eletromicrografia de fibrilas colágenas. 48.461x.

As fibras colágenas são inelásticas e tão resistentes quanto fios de aço, dando ao tecido resistência à tração. Estão presentes no mesentério (Figura 3.8), na derme, no tendão, na cartilagem fibrosa e no osso.

Coloração: a fresco, são brancas; com HE, coram-se em rosa; com fuscina-resorcina, coram-se em vermelho claro, e com a impregnação pela prata (DRH), ficam castanhas.

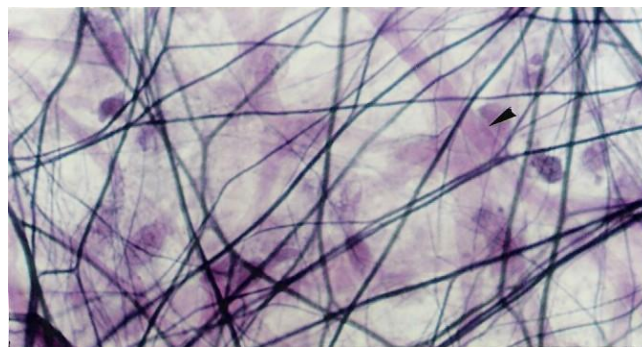


Figura 3.8 - Fibras colágenas (►) e fibras elásticas no mesentério. Fuscina-resorcina. 550x.

As *fibras reticulares* derivam da polimerização do colágeno do tipo III, que tem uma quantidade maior de resíduos glicídicos ligados às cadeias polipeptídicas. Estão associadas a proteoglicanas.

Como os fibroblastos que as secretam possuem uma morfologia diferenciada, devido aos longos

prolongamentos, foram a princípio chamados células reticulares.

As fibras reticulares têm de 0,5 a 2 μ m de diâmetro e são dispostas em rede ou malha. Com certa elasticidade, constituem o arcabouço de órgãos que variam no volume, como o útero, e órgãos hematopoéticos e linfáticos, como a medula óssea, o baço e os linfonodos (Figura 3.9).

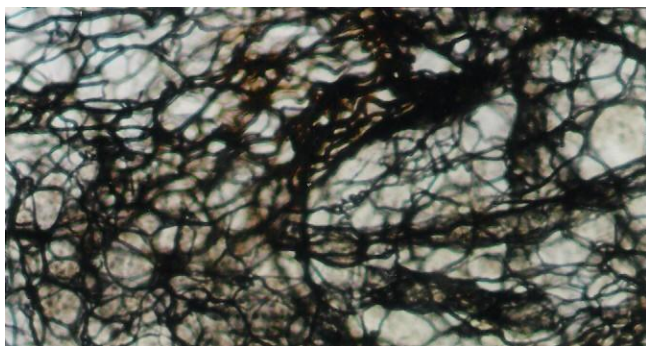


Figura 3.9 - Fibras reticulares do linfonodo. DRH. 550x.

Formam uma delicada rede em torno dos vasos sanguíneos, dos nervos, das células adiposas e das células de muitos órgãos epiteliais, como, por exemplo, o fígado, os rins e as glândulas endócrinas.

Coloração: com HE, não se coram; com DRH, ficam enegrecidas, e com PAS, coram-se em rosa. A impregnação pela prata e a reação positiva ao método do PAS ocorrem pela riqueza de resíduos glicídicos.

O ácido ascórbico (vitamina C) é importante para a síntese do colágeno. Ele é cofator das enzimas prolina-hidroxilase e lisina-hidroxilase. Se não houver a hidroxilação da prolina, não há formação da tripla hélice da molécula do colágeno, e as cadeias α são degradadas. As manifestações clínicas do *escorbuto* incluem hemorragias pelo rompimento dos vasos sanguíneos, retardo na cicatrização de feridas e afrouxamento dos dentes, já que o ligamento que prende os dentes em seus alvéolos tem um *turnover* alto de colágeno.

As *fibras elásticas* são constituídas pela proteína elastina e por glicoproteínas, sendo a principal a fibrilina (Figura 3.10).

A elastina é rica em aminoácidos hidrofóbicos (principalmente glicina, alanina, valina e prolina), apresentando, portanto, uma conformação enovelada. As moléculas de elastina arranjam-se em fibras ou lâminas, ligando-se covalentemente através da ação da lisil-oxidase e da formação de desmosina e isodesmosina a partir da lisina.

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%. Quando cessam as forças de estiramento, as moléculas de elastina retornam à conformação enovelada, escondendo os aminoácidos hidrofóbicos do meio aquoso, e as fibras elásticas encurtam-se e ficam onduladas.

A fibrilina e outras glicoproteínas compõem as microfibrilas, que ficam dispostas ao redor da elastina, dando estabilidade às fibras (Figura 3.10). Durante a formação das fibras elásticas, as microfibrilas são elaboradas por primeiro, e a elastina, depois. As microfibrilas são abundantes no tecido elástico recém-formado e diminuem em quantidade com a idade.

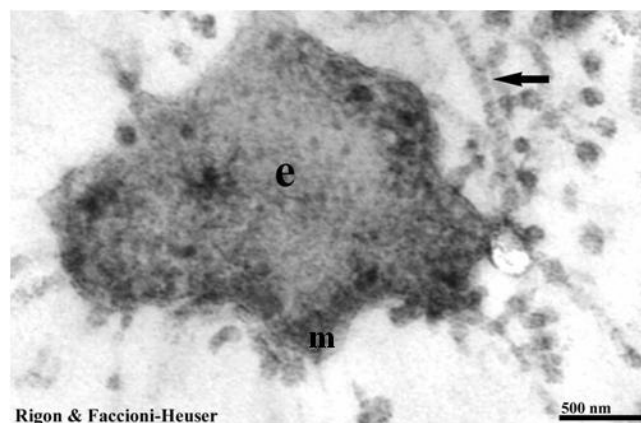


Figura 3.10 - Corte transversal de fibra elástica, onde se observam a elastina (e) e as microfibrilas (m) que a constituem. Fibrila colágena também é apontada.

A variação na proporção entre microfibrilas e elastina levou à classificação de três tipos de fibras: as fibras oxitalânicas, exclusivamente de microfibrilas (portanto, não possuem elasticidade, mas resistem à tração); as fibras elauónicas, com mais microfibrilas do que elastina, e as fibras elásticas, onde há uma quantidade menor de microfibrilas e maior de elastina.

Na verdade, esses três tipos de fibras são estágios do desenvolvimento das fibras elásticas. Entretanto as fibras elásticas nem sempre serão produzidas: o ligamento periodontal, por exemplo, contém fibras oxitalânicas.

As fibras elásticas possuem 0,1 a 0,2µm de diâmetro, sendo mais finas que as fibras colágenas. Ramificam-se e anastomosam-se em uma rede de fibras. Conferem elasticidade ao tecido. Estão presentes no mesentério (Figura 3.8), na derme, nos ligamentos elásticos, nas grandes artérias e na cartilagem elástica.

Coloração: a fresco, são amareladas; com HE, coram-se em rosa brilhante; com orceína, coram-se em marrom, e com fucsina-resorcina, coram-se em púrpura ou violeta.

O estiramento da pele na obesidade, na gestação e na prática desportiva com carga excessiva pode provocar a ruptura das fibras elásticas da derme, com repercussão na epiderme, gerando as *estrias*.

3.2.2 – Substância Fundamental

É composta pelos glicosaminoglicanos, proteoglicanas e glicoproteínas secretados pelos fibroblastos.

Os glicosaminoglicanos encontrados são o ácido hialurônico, o sulfato de condroitina, o dermatan sulfato, o heparan sulfato, a heparina e o queratan sulfato. A denominação dos glicosaminoglicanos está relacionada com a localização onde foram primeiro identificados.

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 a das proteoglicanas, no retículo endoplasmático rugoso e no Golgi. O ácido hialurônico associa-se às proteoglicanas através de proteínas de ligação, resultando em grandes agregados.

As cargas negativas dos glicosaminoglicanos atraem cátions, especialmente íons Na⁺, os quais atraem água. A maior parte da água presente no tecido conjuntivo encontra-se ligada aos glicosaminoglicanos, sendo chamada de água de solvatação. A presença de água impede a deformação do tecido por forças compressivas.

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.

Há também proteoglicanas da superfície celular. Seu eixo proteico é uma proteína transmembrana, e as porções glicídicas ligam-se a substâncias da matriz extracelular ou a fatores de crescimento.

As glicoproteínas estão geralmente relacionadas com a adesão dos componentes da matriz extracelular entre si e com as células. Uma glicoproteína de adesão presente no tecido conjuntivo é a fibronectina. Na cartilagem, há a condronectina e, no osso, a osteonectina, entre outras.

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. Um exemplo dessa interação é a orientação das fibrilas colágenas recém-formadas pelos fibroblastos no sentido que for mais resistente às trações sofridas pelo tecido.

4 – CLASSIFICAÇÃO

Segundo a composição de células e de matriz extracelular, o tecido conjuntivo é classificado em: tecido conjuntivo propriamente dito (tecido conjuntivo frouxo e tecido conjuntivo denso modelado e não modelado) e tecido conjuntivo especial (tecidos elástico, reticular, mucoso, adiposo, cartilaginoso, ósseo, mieloide e sanguíneo).

4.1 – Tecido conjuntivo propriamente dito

4.1.1 – Tecido conjuntivo frouxo

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 3.11). As fibras dispõem-se frouxamente, de maneira que o tecido fica flexível. É pouco resistente às trações.

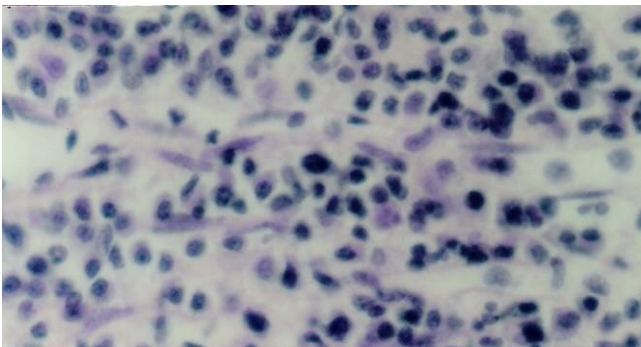


Figura 3.11 - Tecido conjuntivo frouxo do intestino. HE. 550x.

Funções e ocorrência:

É encontrado subjacente ao epitélio, servindo de apoio para esse tecido; preenche os espaços entre órgãos, tecidos, unidades secretoras de glândulas, feixes e fibras musculares; permite o livre movimento de um músculo sobre o outro; inerva e nutre órgãos e tecidos avascularizados, como o epitélio; armazena água e eletrólitos, principalmente o Na^+ , atraídos pelos glicosaminoglicanos, e tem um papel na defesa, pois contém leucócitos e uma matriz extracelular viscosa, de difícil penetração pelos organismos invasores.

Nutrição:

O tecido conjuntivo contém vasos sanguíneos e linfáticos.

4.1.2 – Tecido conjuntivo denso (ou tecido colágeno)

Componentes:

Este tecido é rico em fibras colágenas.

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 3.12), que unem os músculos aos ossos, e ligamentos, que unem os ossos entre si.

– 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. Fibras elásticas, macrófagos, mastócitos e eventualmente células adiposas estão presentes. Ex:

na derme (Figura 3.13), em cápsulas de órgãos e em aponeuroses (bainhas que conectam os músculos entre si ou com os ossos).

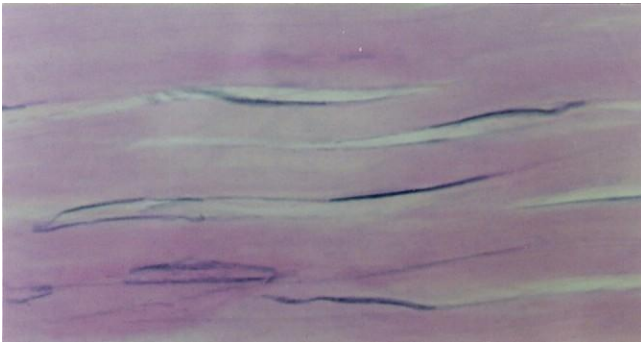


Figura 3.12 - Tecido conjuntivo denso modelado do tendão. HE. 550x.

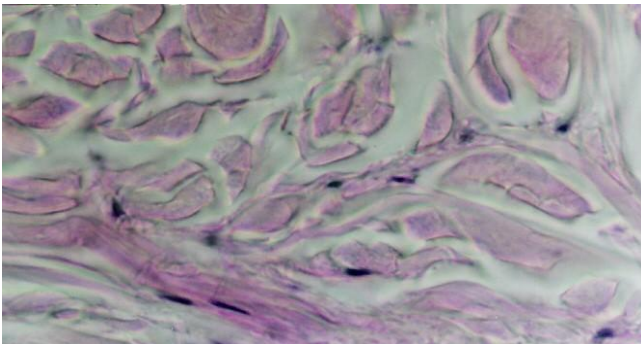


Figura 3.13 - Tecido conjuntivo denso não modelado da derme. HE. 550x.

Funções:

O tecido conjuntivo denso dá resistência às forças de tração que atuam sobre o tecido; envolve órgãos, glândulas e outros tecidos, formando cápsulas e envoltórios, e penetram o seu interior, dando sustentação e levando vasos e nervos, e é responsável pela cicatrização.

Nutrição:

O tecido conjuntivo denso modelado do tendão e do ligamento não possui vasos sanguíneos e recebe os nutrientes por difusão do tecido conjuntivo frouxo ao redor. O tecido conjuntivo denso não modelado é vascularizado.

Os mediadores químicos produzidos pelo tecido lesado atraem macrófagos que fagocitam as células mortas. Pelo estímulo de fatores de crescimento, os fibroblastos proliferam e secretam a matriz extracelular do tecido. O leito capilar é refeito a partir das células endoteliais presentes.

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.

Os fibroblastos proliferam, sintetizam a matriz extracelular, principalmente o colágeno, e alinham as suas fibras na direção do estresse tensional. A riqueza de colágeno e a diminuição da vascularização tornam a cicatriz esbranquiçada. A sua retração, com a consequente redução na extensão, é promovida pelos miofibroblastos.

4.2 – Tecido conjuntivo especial

4.2.1 – Tecido elástico

Componentes e ocorrência:

É constituído pelas fibras elásticas, secretadas pelos fibroblastos. Ex: nos ligamentos amarelos da coluna vertebral, no ligamento da nuca na região posterior do pescoço, no ligamento suspensor do pênis e nas artérias de grande calibre, como a aorta (Figura 3.14).

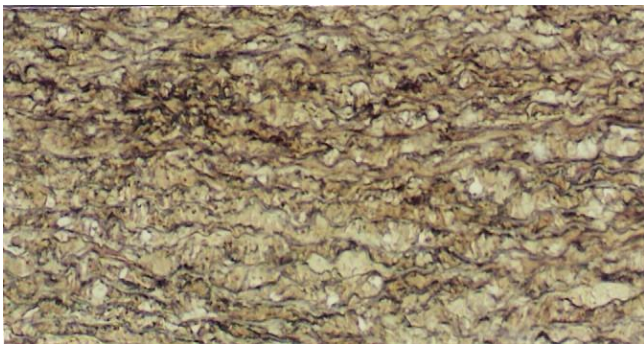


Figura 3.14 - Tecido elástico da aorta. Orceína. 137x.

Função:

Confere elasticidade a estes ligamentos e às artérias, cedendo à força aplicada (no caso das artérias, a pressão do sangue proveniente do coração) e depois retornando à sua forma original.

4.2.2 – Tecido reticular (ou tecido linfoide)

Componentes e ocorrência:

Este tecido contém uma grande quantidade de fibras reticulares, sintetizadas pelas células reticulares. Há ainda células de defesa, como macrófagos e linfócitos. Ex: nos órgãos linfáticos (Figura 3.15).

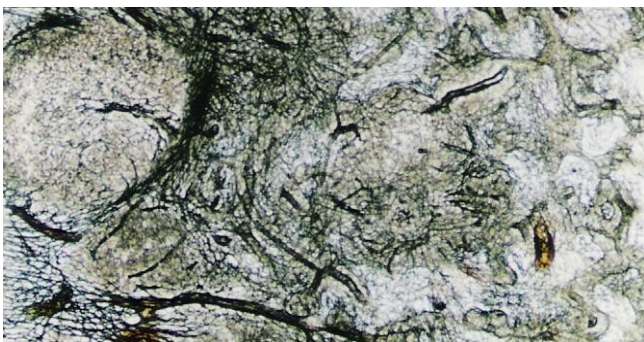


Figura 3.15 - Tecido reticular do linfonodo. DRH. 55x.

4.2.3 – Tecido mucoso

Componentes e ocorrência:

Há um predomínio da substância fundamental, especialmente de ácido hialurônico, o que dá uma consistência gelatinosa. Há poucas fibras colágenas, reticulares e elásticas. As células podem ser consideradas ainda células mesenquimais, ao invés de fibroblastos, já que se trata de um tecido embrionário, encontrado no cordão umbilical (Figura 3.16).

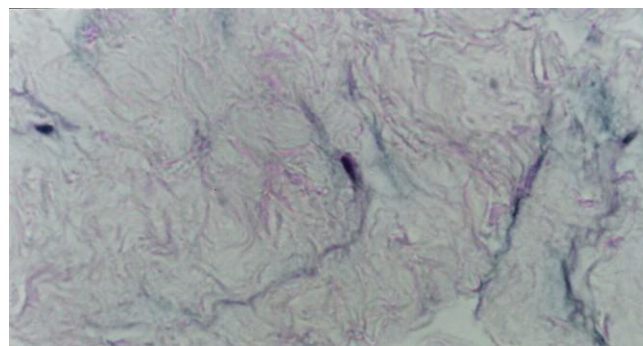


Figura 3.16 - Tecido mucoso do cordão umbilical. HE. 550x.

4.2.4 – Tecido adiposo

Componentes:

É composto pelas células adiposas e pela matriz extracelular, que consiste no glicocálix, na lâmina basal e nas fibras reticulares.

Origem:

As células adiposas surgem das células mesenquimais no período fetal e depois de diferenciadas não se dividem. Mas, no adulto, em

determinadas situações ou locais, como ocorre na medula óssea, elas podem surgir dos fibroblastos.

Classificação, funções e ocorrência:

– Tecido adiposo unilocular (branco ou amarelo)

Suas células são muito grandes, com 100 a 120µm de diâmetro. São esféricas quando isoladas, mas tornam-se poliédricas pela compressão recíproca. Contêm numerosas vesículas de pinocitose, que internalizam os lipídios provenientes da alimentação, trazidos pela corrente sanguínea. A reesterificação dos lipídios ocorre no retículo endoplasmático liso. As mitocôndrias são abundantes e implicadas na conversão da glicose e dos aminoácidos em lipídios e na oxidação dos ácidos graxos, o que produz energia sob a forma de ATP.

As células completamente desenvolvidas contêm apenas uma gotícula de gordura no citoplasma, resultante da coalescência de várias gotículas. Essa grande vesícula lipídica comprime o núcleo contra a periferia da célula. Como o álcool e o xilol usados na confecção das lâminas histológicas dissolvem a gordura, é visualizado somente o local onde ela era armazenada (Figura 3.5).

O tecido adiposo unilocular é dividido em lóbulos incompletos por septos de conjuntivo, os quais contêm vasos e nervos. Ligada à superfície do endotélio dos capilares sanguíneos, há a lipase lipoproteica, que hidrolisa os quilomícrons e as lipoproteínas plasmáticas (VLDL de *very low density lipoproteins*).

Os quilomícrons são partículas provenientes do fígado, com 90% de triglicerídeos (ésteres de ácidos graxos e glicerol) e o restante de colesterol, fosfolipídios e proteínas. As lipoproteínas plasmáticas são oriundas do fígado e, quando hidrolisadas, liberam ácidos graxos e glicerol. São esses elementos que entram nas células adiposas e são reesterificados em triglicerídeos para o armazenamento.

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, o hormônio do crescimento, os hormônios da tireoide e da adrenal. 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.

A insulina estimula a captação da glicose pelas células adiposas. Dentro da célula, a glicólise produz grande quantidade de ∞ -glicerofosfato, que toma parte na síntese dos triglicerídeos. A insulina inibe a atividade da lipase do tecido adiposo e conseqüentemente a hidrólise dos triglicerídeos.

A adrenalina e a noradrenalina ativam a lipase do tecido adiposo, estimulando a hidrólise dos triglicerídeos, com a liberação de ácidos graxos para a corrente sanguínea.

A cor desse tecido varia entre o branco e o amarelo-escuro, dependendo do acúmulo de carotenoides provenientes da dieta.

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.

– Tecido adiposo multilocular (marrom ou pardo)

As células são menores que as do tecido adiposo unilocular, são poligonais, com núcleo esférico e central e com muitas mitocôndrias e pequenas gotículas de lipídios. A denominação multilocular está relacionada com a presença de várias gotículas lipídicas. A cor marrom ou parda desse tecido, quando observado macroscopicamente, é dada pela rica vascularização e pelos citocromos das mitocôndrias.

O tecido adiposo multilocular é especializado na produção de calor. Ele é mobilizado se o indivíduo é

exposto ao frio. 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.

Nesse tecido adiposo, a membrana interna das mitocôndrias possui poros transportadores de prótons, as termogeninas, 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.

Quando a energia térmica não é necessária, esses poros são fechados, e as mitocôndrias sintetizam ATP com o fluxo de prótons pelo complexo ATP-sintetase.

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, a parte superior das costas, a cintura escapular, em torno dos rins, da aorta e do mediastino.

A *obesidade* desenvolve-se do acúmulo de lipídios nas células adiposas, que podem aumentar o seu tamanho em até quatro vezes, e/ou de uma abundância de células adiposas resultante da proliferação dos seus precursores nos primeiros cinco anos de vida e logo após a puberdade, estimulada por um excesso de alimentação. Crianças acima do peso são, pelo menos, três vezes mais sujeitas a serem obesas na vida adulta do que aquelas de peso normal.

A termogenina também pode ter um papel importante na obesidade, porque animais obesos apresentam um número menor dessa proteína nas suas mitocôndrias.

4.2.5 – Tecido cartilaginoso

Componentes:

As *células* são os condroblastos e os condrócitos. O sufixo *blasto* indica que a célula está crescendo ou secretando matriz extracelular ativamente, enquanto o sufixo *cito* indica a célula diferenciada, em baixa atividade de síntese.

Os *condroblastos* são células alongadas, com pequenas projeções que aumentam a superfície, facilitando as trocas com o meio. Possuem núcleo grande, 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.

Os *condrócitos* são mais arredondados, mas a sua superfície também é irregular. Medem 10 a 30µm de diâmetro. Como sofrem retração durante o processo histológico, eles se afastam da matriz cartilaginosa, e este espaço é a lacuna (Figura 3.17).

A *matriz extracelular* é a *matriz cartilaginosa*. Ela consiste em fibrilas 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.

As fibrilas colágenas, assim como as fibras colágenas, resistem à tração, portanto a sua associação aos glicosaminoglicanos por ligações covalentes e através das glicoproteínas, dá firmeza à cartilagem.

As cargas negativas dos glicosaminoglicanos, por atraírem Na⁺, tornam a matriz bastante hidratada, fazendo com que absorva impactos.

As glicoproteínas de adesão ligam as células aos componentes da matriz. A condronectina, por exemplo, possui sítios de ligação para as integrinas, o colágeno do tipo II e os glicosaminoglicanos.

Origem e crescimento:

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 3.17).

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.

As células mesenquimais na periferia da cartilagem em desenvolvimento originam os fibroblastos, que constituem um tecido conjuntivo denso. Essa região é denominada pericôndrio (Figura 3.17). Os fibroblastos mais internos diferenciam-se em condroblastos, que produzem a matriz cartilaginosa e assim promovem o *crescimento aposicional* da cartilagem.

Classificação, ocorrência e funções:

– Cartilagem hialina

A cartilagem hialina (do grego *hyalos*, vidro) caracteriza-se pela presença de uma matriz homogênea e vítrea, 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 e algumas fibras elásticas. É rica na substância fundamental e em água (cerca de 75%), estando a maior parte desta ligada aos glicosaminoglicanos, o que dá consistência de gel rígido à matriz.

A cartilagem hialina é geralmente envolvida pelo pericôndrio (Figura 3.17). 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.

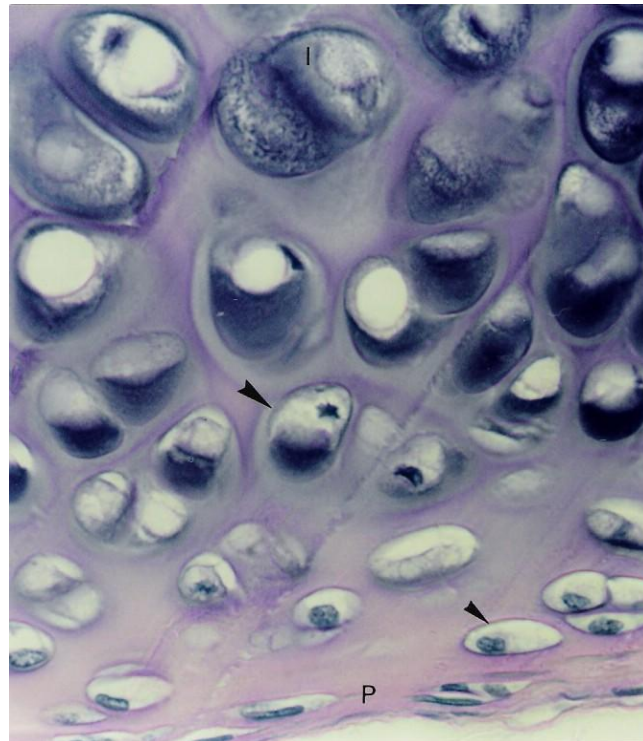


Figura 3.17 - Cartilagem hialina da traqueia, onde se observam o pericôndrio (P) com fibroblastos, os condroblastos (▶), os condrócitos (▶), os grupos isógenos (I) e a matriz cartilaginosa. HE. 550x.

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.

É encontrada no nariz, na laringe, na traqueia e nos brônquios, mantendo essas vias abertas para a passagem do ar.

Nas articulações dos ossos longos, a cartilagem hialina diminui a superfície de fricção e amortece impactos. Quando a cartilagem é comprimida, a água

associada aos glicosaminoglicanos é drenada para o espaço sinovial. Quando não há mais compressão, a pressão osmótica dos íons Na^+ ligados aos glicosaminoglicanos faz com que a água retorne.

Coloração: a fresco, é branco-azulada e translúcida; com HE, a matriz cartilaginosa, principalmente em torno dos condrócitos, cora-se em azul por causa da afinidade dos glicosaminoglicanos com a hematoxilina, ou em rosa se essas substâncias forem perdidas; com PAS, a matriz é rosa-avermelhada devido à presença de glicoproteínas, e com *Alcian blue*, um corante para glicosaminoglicanos, a cartilagem cora-se em azul-claro.

A *osteoartrite* ocorre em articulações como a do quadril e a dos dedos, que sofrem desgaste com os anos. A quantidade de proteoglicanas diminui com o envelhecimento da cartilagem, o que acarreta a perda da capacidade de reter água e consequentemente de absorver impactos.

Na osteoartrite, há ainda a síntese de metaloproteinases pelos condrócitos, que degradam a cartilagem articular. A síntese dessas enzimas é estimulada por citocinas, como a interleucina-1 (IL-1), secretadas pelos macrófagos durante o processo inflamatório. A fricção das superfícies ósseas descobertas provoca um edema doloroso da articulação.

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.

– Cartilagem elástica

Os condrócitos são mais numerosos e maiores do que os da cartilagem hialina. A matriz cartilaginosa contém fibras elásticas, além das fibrilas de colágeno (colágeno do tipo II) e da substância fundamental, o que lhe dá mais flexibilidade. A cartilagem elástica também possui pericôndrio (Figura 3.18). Está presente na orelha, na epiglote e na laringe.

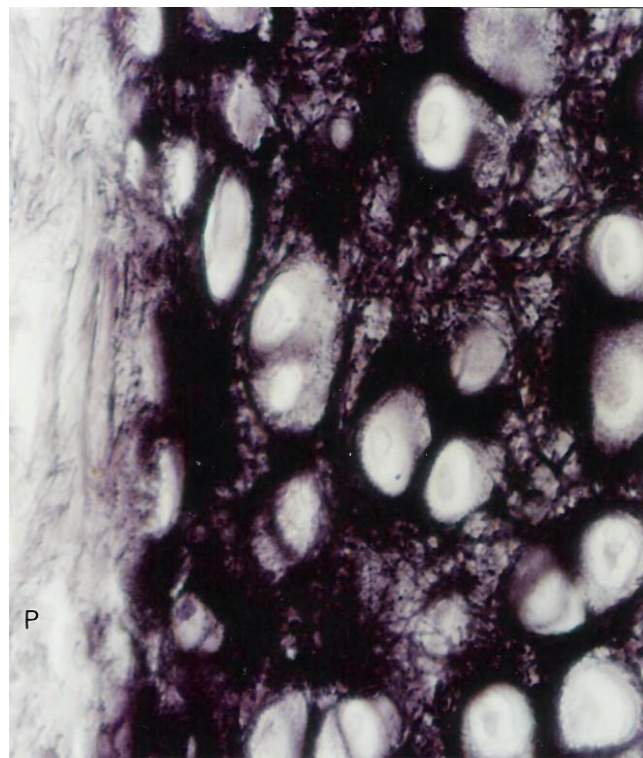


Figura 3.18 - Cartilagem elástica do pavilhão auditivo. Há pericôndrio (P). Orceína. 550x.

Coloração: a fresco, é amarelada; com HE, as fibras elásticas não se destacam da matriz; com orceína, as fibras elásticas coram-se em marrom, e com hematoxilina de Verhoeff, em preto.

– Cartilagem fibrosa

Como está associada ao tecido conjuntivo denso, não há pericôndrio. Os condrócitos originam-se dos fibroblastos. A matriz contém fibras colágenas (colágeno do tipo I), além das fibrilas colágenas e da substância fundamental. Os condrócitos podem estar enfileirados entre as fibras colágenas (Figura 3.19).

Resiste à tração e permite uma mobilidade restrita sob grande tensão mecânica. É encontrada na inserção de alguns tendões nos ossos, nos discos intervertebrais, nos meniscos das articulações dos

joelhos, na sínfise pubiana e nas articulações temporomandibular, esternoclavicular e dos ombros.

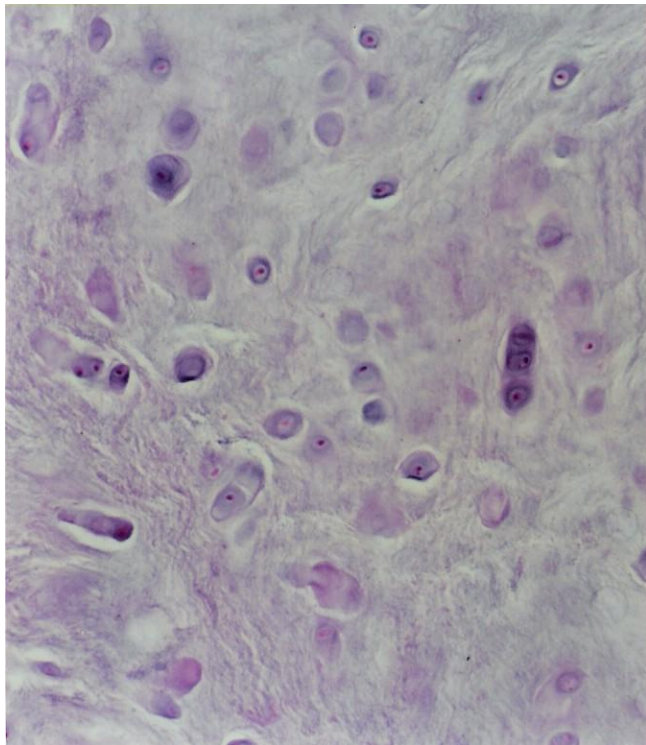


Figura 3.19 - Cartilagem fibrosa da inserção do tendão no osso. HE. 550x.

Coloração: com HE, as fibras colágenas coram-se com a eosina, e os glicosaminoglicanos, com a hematoxilina.

Nutrição e inervação:

A cartilagem é desprovida de vasos sanguíneos e linfáticos e 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. Os condrócitos estão adaptados à baixa tensão de oxigênio (por exemplo, realizam glicose anaeróbica) e mais do que isso: a baixa tensão de oxigênio provoca a diferenciação das células mesenquimais em condroblastos.

Quando a lesão 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.

4.2.6 – Tecido ósseo

É caracterizado pela rigidez e dureza, mas é dinâmico, adaptando-se às demandas impostas ao organismo durante o seu crescimento.

Funções:

Além da sustentação, os ossos, associados aos músculos, possibilitam o movimento do corpo. Alojaram a medula óssea e os órgãos vitais, protegendo-os, e armazenam íons, como o cálcio e o fosfato.

Componentes:

As *células* do tecido ósseo são: as células osteoprogenitoras, os osteoblastos, os osteócitos e os osteoclastos. As células osteoprogenitoras, os osteoblastos e os osteócitos são variações funcionais do mesmo tipo celular.

As *células osteoprogenitoras* são derivadas das células mesenquimais. São fusiformes e basófilas, por causa da abundância de ribossomos, e o núcleo é ovoide, claro (cromatina frouxa) e com nucléolo(s) proeminente(s) (Figura 3.20).

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- β (TGF- β de *transforming growth factor- β*), diferenciam-se em osteoblastos, mas, em situações de pouca oxigenação, podem originar condroblastos.

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 quando em atividade sintética e alongada quando em repouso. Sintetizam glicoproteínas, como o colágeno do tipo I, a fibrilina, a osteopontina e a osteocalcina; proteínas, como a elastina; glicosaminoglicanos, e proteoglicanas. 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. O núcleo, claro e com nucléolo proeminente, fica no outro extremo da célula (Figura 3.20).

Os osteoblastos participam da mineralização da matriz óssea, realizando a exocitose de vesículas ricas em íons cálcio (Ca^{2+}) e fosfato (PO_4^{3-}), enzimas e outras substâncias. As vesículas da matriz apresentam bombas de cálcio, concentrando este 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.

A membrana celular dos osteoblastos contém receptores para o paratormônio, o qual é secretado pela paratireoide 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 fator que estimula a colônia de macrófagos (M-CSF de *macrophage colony-stimulating factor*) e IL-6, que fazem com que os precursores dos osteoclastos proliferem e se diferenciem.

O próprio paratormônio atua sobre os precursores dos osteoclastos estimulando a sua diferenciação e fusão. Os osteoclastos reabsorvem a matriz óssea liberando o cálcio para o sangue. Esse íon é importante para vários processos biológicos, como permeabilidade da membrana, adesão celular, exocitose, coagulação sanguínea e contração muscular.

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. Então 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*.

Os osteoblastos também secretam enzimas que degradam a matriz, contribuindo com a remoção do osteoide para permitir a atividade dos osteoclastos sobre a matriz mineralizada.

Após os osteoblastos serem aprisionados pela matriz óssea são denominados *osteócitos* (Figura 3.20). Eles possuem núcleo com cromatina frouxa e, embora em menor quantidade quando comparado ao estado de osteoblasto, retículo endoplasmático rugoso e Golgi, que estão envolvidos na síntese de substâncias importantes para a manutenção da matriz. Estão em comunicação uns com os outros através dos prolongamentos e das junções *gap*.

Os precursores dos osteoclastos são originados na medula óssea e podem ser também detectados em circulação no sangue. Pertencem à linhagem de monócitos-macrófagos. Apresentam um núcleo volumoso e citoplasma basófilo devido à riqueza de ribossomos. Migram para os sítios de reabsorção óssea, onde se fundem, por intermédio da E-caderina, em *osteoclastos*, células gigantes, com até 100 μm de diâmetro e multinucleadas, sendo que a maioria tem menos de 10 núcleos (Figura 3.20).

Os osteoclastos geralmente não excedem 30 núcleos, mas, em situações patológicas, como a *doença de Paget*, onde há intensa reabsorção óssea, podem ter mais de 100 núcleos.

A superfície do osteoclasto em contato com a matriz é bastante irregular (borda pregueada), o que aumenta a superfície de absorção. Há integrinas na membrana celular que realizam a adesão à matriz óssea. O citoplasma pode ser ainda basófilo, devido

aos ribossomos e aos lisossomos, ou ser acidófilo, por causa da abundância de mitocôndrias (Figura 3.20).

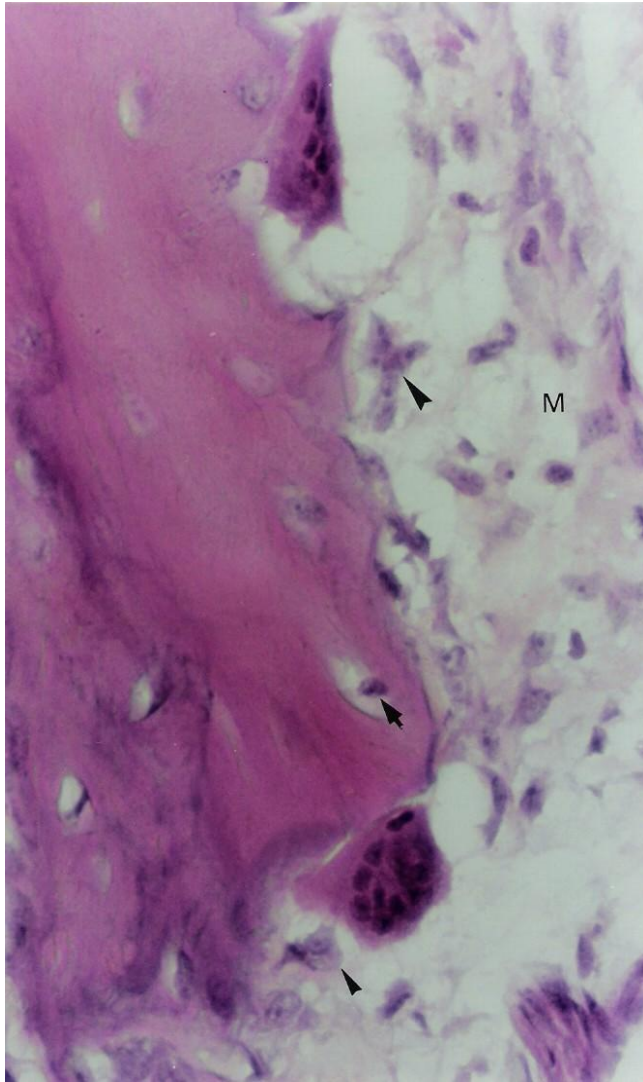


Figura 3.20 - Corte da mandíbula em formação a partir do mesênquima (M). As células osteoprogenitoras (\blacktriangleright) diferenciam-se em osteoblastos (\blacktriangleright), que produzem a matriz óssea. Circundados por ela, são os osteócitos (\blackrightarrow). Dois osteoclastos realizam reabsorção. HE. 550x.

Os osteoclastos, além dos receptores para os fatores estimuladores mencionados anteriormente, contêm receptores para a calcitonina, secretada pela tireoide quando os níveis 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.

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.

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.

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 íons 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.

A superfície óssea onde se situam os osteoclastos, devido à erosão do osso, geralmente apresenta uma depressão (Figura 3.20).

A *matriz extracelular* do tecido ósseo é calcificada. A *matriz óssea* consiste em uma parte orgânica, o osteoide, com fibras colágenas (colágeno do tipo I), fibras elásticas, glicosaminoglicanos,

proteoglicanas e glicoproteínas de adesão (por exemplo, a osteocalcina, a qual se liga ao cálcio, concentrando-o no local, e a osteopontina e a sialoproteína do osso que têm sítios de ligação para as integrinas dos osteoblastos e dos osteócitos e para os componentes da matriz), e uma parte inorgânica, com cálcio, fosfato, bicarbonato, magnésio, sódio e potássio.

O cálcio e o fosfato são os íons mais abundantes e estão principalmente na forma de cristais de hidroxiapatita. A parte orgânica perfaz 30%, enquanto a parte inorgânica, 70% da matriz. As fibras colágenas conferem resistência ao osso, e as fibras elásticas, elasticidade. Os cristais de hidroxiapatita, por sua vez, são responsáveis pela sua dureza, que é igual à de uma barra de ferro.

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 (Figura 3.20). Os osteoclastos remodelam o osso conforme as tensões mecânicas locais. Entre as trabéculas de matriz óssea, surgem do mesênquima tecido mieloide e vasos sanguíneos.

A parte periférica do mesênquima que não sofre ossificação passa a constituir o *periósteo*, cuja porção externa é de tecido conjuntivo denso e a interna, de células osteoprogenitoras, servindo de fonte de osteoblastos para o crescimento e o reparo do osso.

Esse tipo de ossificação forma a parede cortical dos ossos longos e curtos, a clavícula e os ossos do crânio. A "moleira" (fontanela anterior) dos recém-nascidos é uma área de membrana conjuntiva ainda não ossificada.

A *ossificação endocondral* ocorre sobre um modelo cartilaginoso e é responsável pela formação

dos ossos curtos e longos. 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).

Na diáfise, o pericôndrio transforma-se em periósteo, 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.

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.

Durante a infância e a adolescência, os ossos longos continuam a crescer em comprimento e em largura. O aumento em comprimento deve-se ao disco epifisário, uma placa de cartilagem em proliferação na junção entre a epífise e a diáfise.

No *disco epifisário*, a região de cartilagem hialina é dita *zona de cartilagem em repouso*, e aquela onde os condrócitos proliferam, devido à disposição deles, de *zona de cartilagem seriada*. Esta é uma região onde ocorre o crescimento intersticial da cartilagem. Os condrócitos absorvem glicogênio, 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 condrócitos degeneram, deixando cavidades vazias: é a *zona de cartilagem*

calcificada, que são invadidas por células da medula óssea, incluindo os precursores das células osteoprogenitoras. As células osteoprogenitoras colocam-se sobre os tabiques de matriz cartilaginosa calcificada (basófila, isto é, roxa), diferenciam-se em osteoblastos e produzem a matriz óssea (acidófila, isto é, rosa). Essa região é a *zona de ossificação* (Figura 3.21).

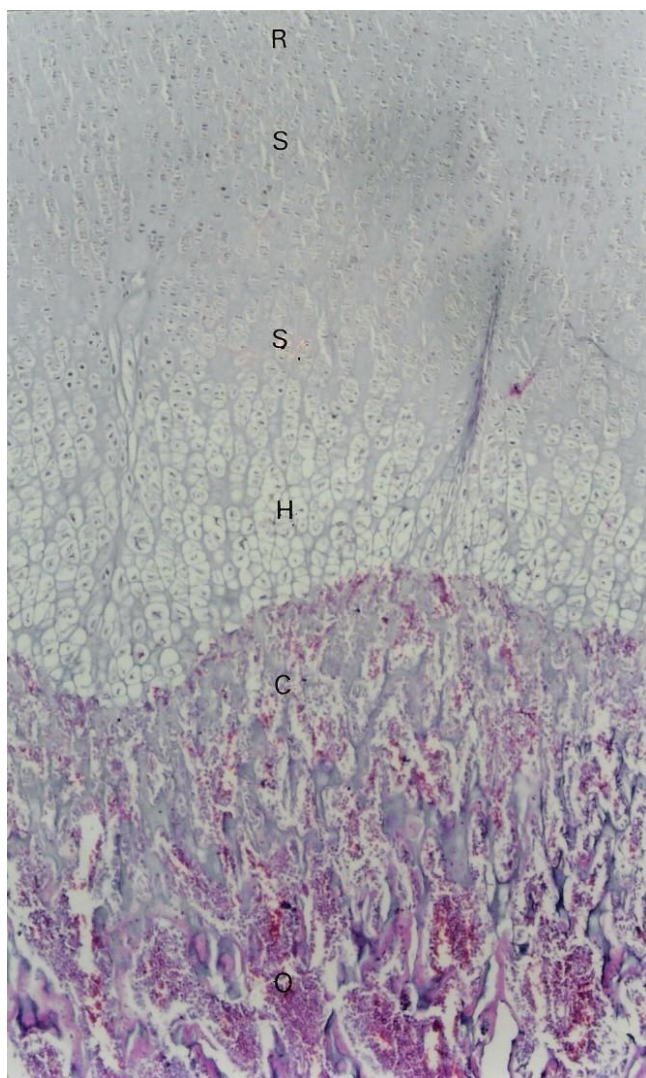


Figura 3.21 - Zonas do disco epifisário: cartilagem em repouso (R), cartilagem seriada (S), cartilagem hipertrófica (H), cartilagem calcificada (C) e ossificação (O). HE. 55x.

Por volta dos 20 anos de idade, a proliferação dos

condrócitos cessa. A cartilagem do disco epifisário é substituída por uma mistura de cartilagem e osso calcificados, que é reabsorvida pelos osteoclastos. A substituição da cartilagem epifisária por tecido ósseo é influenciada pelos hormônios sexuais, especialmente o estrogênio. Portanto, o indivíduo que sofre uma maturidade sexual precoce interrompe o seu crescimento em altura mais cedo.

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. Por causa da maior quantidade de substância fundamental, cora-se mais com hematoxilina. É pouco mineralizado, e as fibras colágenas não apresentam uma organização definida, o que torna 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 remodelação óssea.

O *tecido ósseo secundário* tem menos substância fundamental e é mais calcificado. Como tem uma maior presença de fibras colágenas, cora-se com a eosina. As fibras colágenas estão dispostas paralelamente, em lâminas (lamelas), conforme as tensões sofridas.

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 em uma direção diferente das fibras das lamelas adjacentes, ou seja, as fibras estão dispostas longitudinalmente em uma lamela e em círculo nas vizinhas.

O sistema de Havers é então um cilindro com várias lamelas ósseas concêntricas (4 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 são longitudinais, isto é, correm ao longo do eixo maior

do osso e comunicam-se entre si, com a cavidade medular e com a superfície externa do osso, por meio de canais transversais ou oblíquos, os canais de Volkmann.

Segundo o seu *aspecto estrutural*, o tecido ósseo pode ser denominado esponjoso ou compacto.

O *osso esponjoso* (ou *trabecular*) é encontrado nas extremidades dos ossos longos e na região central dos ossos chatos e irregulares. É constituído por trabéculas de matriz óssea, cujos espaços são preenchidos pela medula óssea. 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 3.22). A rede trabecular é organizada de maneira a resistir às tensões físicas aplicadas sobre o osso, atuando como um sistema de vigas internas.

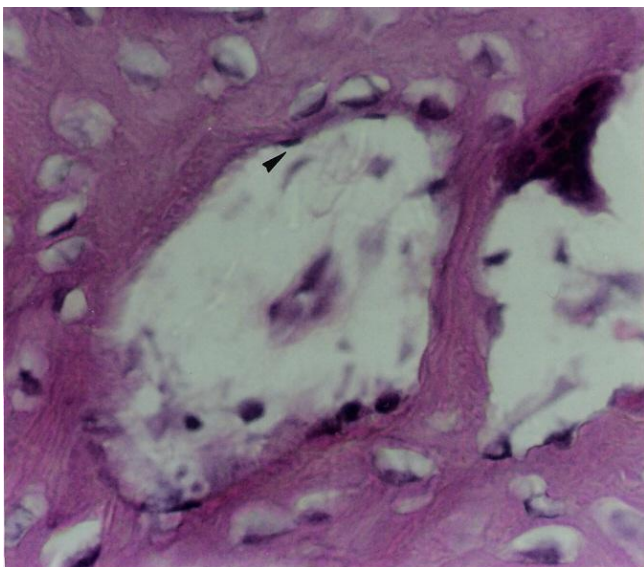


Figura 3.22 - Osso esponjoso. Além do osteoclasto e dos osteócitos, há as células osteoprogenitoras e os osteoblastos na superfície da matriz, constituindo o endósteo (►). HE. 550x.

O *osso compacto* (ou *cortical*) está na periferia dos ossos longos, chatos e irregulares. A sua superfície aparece sólida macroscopicamente, mas, ao microscópio de luz, são observados os canais de

Havers e de Volkmann (Figura 3.23). Esses canais também são revestidos pelo endósteo.

O canal de Havers está no centro do sistema de Havers, que possui ainda lamelas concêntricas de matriz óssea, com osteócitos principalmente entre elas. Os osteócitos 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 3.23 e 3.24).

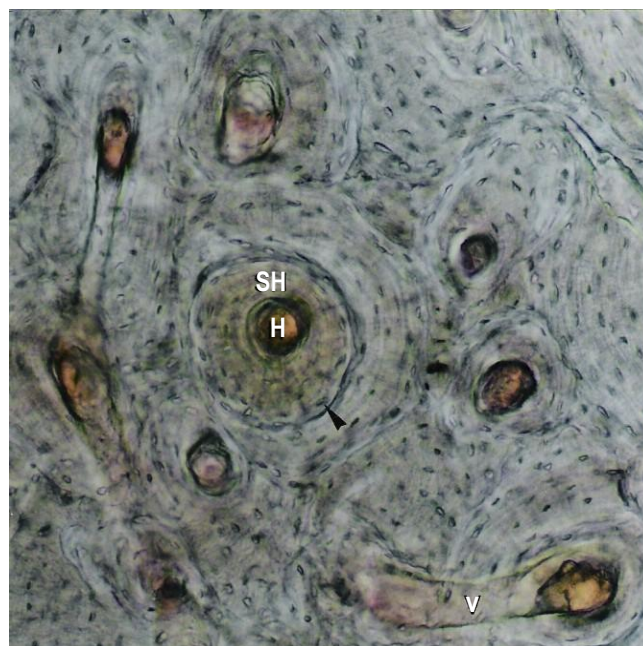


Figura 3.23 - Fragmento de osso compacto, mostrando sistemas de Havers (SH), canais de Havers (H), canais de Volkmann (V) e lacunas (►). Método de Shmorl. 137x.

Os espaços irregulares entre os sistemas de Havers são preenchidos pelas lamelas intersticiais, dos sistemas parcialmente destruídos durante a reorganização do osso. Em torno das superfícies externa e interna do osso compacto, há as lamelas circunferenciais externa e interna, respectivamente.

O osso compacto forma um envoltório rígido externo, o qual resiste à deformação.



Figura 3.24 - Sistema de Havers. É possível observar os canalículos irradiando-se das lacunas para as vizinhas e para o canal de Havers. Método de Shmorl. 550x.

Nutrição:

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 *gap* entre os prolongamentos.

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 periósteo, 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. Ele mantém os fragmentos ósseos unidos temporariamente e se estende além das extremidades fraturadas, como uma tala para o osso quebrado.

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 periósteo e do endósteo, ocorre ossificação endocondral nessa área de cartilagem.

O tecido ósseo inicial é o primário. Os osteoclastos removem o excesso de material nas superfícies do osso e reconstróem 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.

Coloração:

Lâminas histológicas de osso podem ser obtidas por desgaste ou por descalcificação.

Pelo primeiro método (*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. O contraste pode ser aumentado abaixando a lente condensadora.

Na *descalcificação*, a peça macroscópica com o tecido ósseo é colocada em uma solução ácida para retirar os sais de cálcio. 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. Além da matriz, as células podem ser observadas.

4.2.7 – Tecido mieloide ou tecido hematopoético

Ocorrência e função:

É denominado tecido mieloide por se localizar na medula óssea (do grego *mielos*, medula) e tecido hematopoético por produzir as células sanguíneas. A *medula óssea* é encontrada no canal medular dos ossos longos e nas cavidades dos ossos esponjosos. Porém, anterior ao surgimento dos ossos e, portanto, da medula óssea, já há hematopoese.

As células sanguíneas surgem, no embrião, no mesoderma, a camada germinativa que origina o tecido conjuntivo. Há a formação de aglomerados de células, as ilhotas sanguíneas, onde as células mais externas derivam nas paredes dos vasos (endotélio) e as mais internas, nas células sanguíneas. A união desses aglomerados resulta nos vasos.

O mesoderma do saco vitelino, um anexo embrionário, é o primeiro local onde há a produção intensa de hemácias, o que ocorre na terceira semana após a fertilização. Com a organogênese, a partir da quarta semana, o fígado é colonizado pelas células hematopoéticas do mesoderma e realiza eritropoese até o período neonatal, embora haja um declínio após o sexto mês de gestação.

A ossificação inicia na oitava semana de vida intrauterina. A medula óssea começa a produzir os leucócitos e as plaquetas no quinto mês e as hemácias no sétimo mês de gravidez. Os órgãos linfóides também contribuem para a hematopoese fetal: o timo e depois, próximo ao nascimento, o baço produzem os linfócitos.

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 amarela. A medula óssea vermelha no adulto ocupa os ossos do crânio, as vértebras, as costelas, o esterno e a pelve.

Em certos casos, como em hemorragias ou em certas leucemias, a atividade hematopoética é retomada pela medula óssea amarela e, se necessário, pelo fígado (*hemocitopose extramedular*).

Componentes:

As *células* do tecido mieloide são: as células hematopoéticas, as células mesenquimais, os fibroblastos, inclusive células reticulares, as células adiposas, os macrófagos, os plasmócitos e os mastócitos.

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, as células reticulares transformam-se nas células adiposas. Elas 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.

A *matriz extracelular* consiste de fibras reticulares (colágeno do tipo III), fibras colágenas (colágeno do tipo I), proteínas de adesão, como a laminina, a fibronectina e a hemonectina, que facilitam a adesão das células hematopoéticas ao estroma da medula, e glicosaminoglicanos e proteoglicanas, que podem se ligar aos fatores hematopoéticos.

Hematopoese:

As células sanguíneas surgem de um antecessor comum, a *célula-tronco (stem cell) hematopoética pluripotente*. As células-tronco dividem-se em células-filhas que seguem dois destinos: permanecem como células-tronco, mantendo essa população, ou se diferenciam em tipos celulares mais específicos.

A célula-tronco hematopoética pluripotente, 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 sanguínea em diversas

fases de maturação, que foram denominadas colônias nos estudos *in vitro*.

A hematopoese é regulada por glicoproteínas secretadas pelas células da medula óssea ou de outros órgãos. Essas substâncias induzem a mitose, a diferenciação, a atividade funcional e a sobrevivência das células hematopoéticas.

As células do estroma da medula óssea sintetizam o fator da célula-tronco (SCF de *stem cell factor*), que fica inserido na membrana e, com o contato da célula-tronco hematopoética pluripotente, faz com que ela sofra mitoses: a célula-tronco hematopoética 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, com a influência da IL-7, secretada possivelmente pelas células reticulares, o *progenitor linfoide* (ou CFU-Ly).

Com a divisão mitótica da CFU-S e a influência de fatores, como IL-1, IL-3 e GM-CSF (CSF de *colony-stimulating factor* – fator que estimula a colônia, G de granulócito e M de macrófago), produzidos por monócitos, macrófagos, células endoteliais, linfócitos e fibroblastos, diferentes CFU são formadas. A CFU-E é responsável pela linhagem eritrocítica; a CFU-Ba, pela basofílica; a CFU-Eo, pela linhagem eosinofílica; a CFU-GM origina a CFU-G, responsável pela linhagem de neutrófilos, e a CFU-M, pela de monócitos, que, ao entrar no tecido conjuntivo, se diferencia em macrófagos (então a CFU-GM produz as células fagocitárias), e há ainda a CFU-MK, precursora do megacariócito, formador das plaquetas.

A CFU-Ly origina a CFU-LyT, responsável pelos linfócitos T, e a CFU-LyB, pelos linfócitos B.

As CFU, bem como as suas células-filhas, possuem uma intensa atividade mitótica, por isso o grande número de células sanguíneas produzidas por dia.

A eritropoese depende da *eritropoetina*, uma glicoproteína sintetizada pelas células endoteliais da rede capilar peritubular do rim (85%) e pelos

hepatócitos (15%) e da IL-9, produzida pelos linfócitos T.

Outras *interleucinas* de linfócitos T influenciam a formação dos basófilos (IL-4), dos eosinófilos (IL-5), dos neutrófilos e dos monócitos (IL-3). G-CSF e M-CSF, secretados pelos macrófagos e pelas células endoteliais, promovem a mitose e a diferenciação da CFU-G e da CFU-M, respectivamente.

IL-11 e IL-6, sintetizadas pelos monócitos e pelos fibroblastos, e *trombopoetina*, que é produzida no fígado e nos rins, promovem a maturação dos megacariócitos e o conseqüente aumento de plaquetas.

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 leucócitos, há a produção de lisossomos, enzimas e outras substâncias envolvidas na defesa do organismo.

Na formação dos megacariócitos, há uma intensa síntese de membranas, que constituirão a membrana plasmática das plaquetas, e de proteínas, que serão utilizadas na coagulação.

A denominação das células precursoras envolve o uso do prefixo *pro* e/ou do sufixo *blasto* que indicam células primitivas e ativas, respectivamente.

– Eritropoese

Quando a quantidade de eritrócitos no sangue diminui, o rim produz uma alta concentração de eritropoetina que, na presença de IL-3 e do GM-CSF, induz a CFU-S a se diferenciar em BFU-E (*erythrocyte burst-forming unit*, que pode ser traduzido como unidade formadora explosiva de eritrócitos), que 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.

O *proeritroblasto* é uma célula grande (12 a 16µm de diâmetro), cujo núcleo tem vários nucléolos e o citoplasma, abundância de ribossomos. O citoplasma é, portanto, basófilo, corando-se com azul de metileno, corante básico usado para os esfregaços de medula óssea e de sangue. 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, uma proteína plasmática, que se liga a receptores na membrana e é endocitada.

A deficiência em O₂ nos tecidos, provocada por hemorragia ou deslocamento para altitudes elevadas, estimula a secreção de eritropoetina, aumentando a eritropoese.

O proeritroblasto divide-se várias vezes e origina os *eritroblastos*, onde há a produção intensa de hemoglobina. O citoplasma, inicialmente basófilo devido à riqueza de ribossomos, torna-se acidófilo, sendo corado pela eosina, por causa do acúmulo dessa proteína básica. A cromatina condensa-se, e o núcleo picnótico é extruso da célula. O núcleo eliminado com um pouco de citoplasma e outras organelas é fagocitado pelos macrófagos, em cujos longos prolongamentos e profundas reentrâncias se inseriam os proeritroblastos e os eritroblastos.

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 através da coloração supravital com cresil violeta. Essas células são denominadas reticulócitos. Como os polissomos não são renovados devido à ausência do núcleo, tornam-se eritrócitos (com o citoplasma contendo somente hemoglobina) após um dia no sangue.

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 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.

O *eritrócito* é uma célula anucleada, com forma bicôncava, o que aumenta a área de superfície em relação ao volume, maximizando as trocas de oxigênio, e bastante acidófila pela concentração de hemoglobina. Como não possuem mais o núcleo e as outras organelas, são incapazes de sintetizar enzimas para substituir as perdas. Assim, duram cerca de 120 dias.

A diminuição da eficiência das bombas de íons deve ser o principal fator no envelhecimento dos eritrócitos, já que se tornam menos deformáveis e não conseguem mais atravessar a microcirculação do baço, sendo então fagocitados. Eles também são eliminados no fígado e na medula óssea. Os eritrócitos envelhecidos são reconhecidos pelos macrófagos porque há a quebra enzimática do ácido siálico (com carga negativa) presente na superfície, resultando em manose, que não é negativa.

– Granulocitopoese

A CFU-Eo, a CFU-Ba e a CFU-G originam os *mieloblastos*, que possuem núcleo esférico, com cromatina frouxa e um ou dois nucléolos, e citoplasma basófilo, com grânulos azurófilos, isto é, com afinidade pelos azures-de-metileno, resultantes da oxidação do azul de metileno. Esses grânulos são, na verdade, lisossomos. Os mieloblastos sofrem mitoses.

Com o surgimento dos grânulos específicos, isto é, aqueles que se coram pela eosina, pelo azul de metileno (corante básico) ou por uma mistura dos dois corantes, têm-se o *promielócito eosinófilo*, *promielócito basófilo* ou *promielócito neutrófilo*, respectivamente (Figura 3.25).

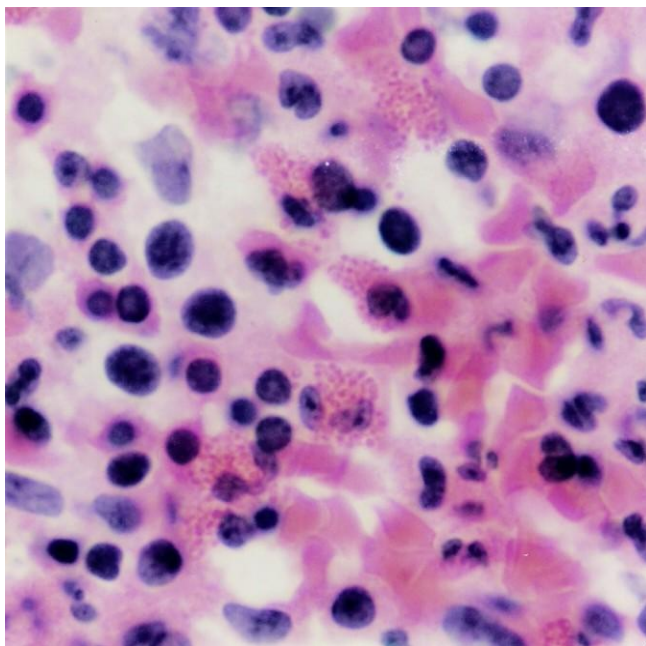


Figura 3.25 - As células com grânulos eosinófilos são precursores dos eosinófilos, e aquelas com citoplasma basófilo, precursores dos basófilos. HE. 1.373x.

Os promielócitos dividem-se nos mielócitos, cujo núcleo é esférico ou em forma de rim. No estágio seguinte de maturação, no *metamielócito*, 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*, 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: *neutrófilo*, *eosinófilo* e *basófilo*.

Eles vão para a corrente sanguínea onde permanecem por cerca de 8h. Os neutrófilos podem ficar aderidos às células endoteliais, enquanto não forem necessários. Os leucócitos passam por entre as células endoteliais dos capilares em um movimento chamado diapedese e entram no tecido conjuntivo, onde desempenham a sua ação.

Os neutrófilos sobrevivem por cerca de dois a cinco dias no tecido conjuntivo, a menos que sejam destruídos como resultado de sua atividade fagocitária. Os eosinófilos duram menos que duas semanas, e os basófilos, um a dois anos (determinado em camundongos).

Os leucócitos ainda podem atravessar o epitélio simples dos órgãos do sistema digestório ou do sistema respiratório, morrendo na luz desses órgãos.

Nas *leucemias*, há a proliferação anormal dos precursores dos leucócitos, o que faz com que muitas dessas células anormais sejam lançadas no sangue. Há geralmente produção exagerada de um tipo celular e redução das outras células sanguíneas. Por isso, os pacientes, frequentemente, têm anemia e pouca resistência às infecções. A principal causa das leucemias é a translocação cromossômica.

– Monocitopoese

A CFU-M (ou *monoblasto*), por divisão celular, origina o *promonócito*, uma célula grande, com núcleo em forma de rim e com cromatina frouxa e com citoplasma basófilo, rico em retículo endoplasmático rugoso e grânulos azurófilos, que são lisossomos. Os promonócitos dividem-se por duas vezes e resultam nos *monócitos*, que apresentam um número aumentado de lisossomos.

Os monócitos entram na circulação sanguínea, onde permanecem por até três dias, e vão para o tecido conjuntivo, onde se diferenciam em *macrófagos*, não sendo mais capazes de entrar na circulação. Os macrófagos podem durar cerca de dois meses.

– Linfopoese

Nas aves, a CFU-LyB 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. Os linfócitos B vão para a corrente sanguínea e para o tecido conjuntivo de diversos órgãos e, principalmente, para os órgãos linfóides, onde, ao contato com o antígeno, se diferenciam em plasmócitos e sintetizam imunoglobulinas, os anticorpos.

A CFU-LyT sofre mitoses, formando *linfócitos T* imunoincompetentes (prolinfócitos), que entram na corrente sanguínea e vão para o timo, onde proliferam, sofrem maturação e expressam glicoproteínas da membrana específicas, tornando-se imunocompetentes.

Tanto os linfócitos B como os T imunocompetentes vão para os órgãos linfóides e proliferam, formando clones dessas células, que são capazes de reconhecer e responder aos antígenos pré-determinados pelas suas precursoras.

À medida que as células da linhagem linfocítica amadurecem, diminuem de volume, e sua cromatina condensa-se. Entretanto, quando o linfócito entra em contato com o antígeno, aumenta de volume, e sua cromatina torna-se mais frouxa.

Os linfócitos B têm uma sobrevivência de poucos meses, e os linfócitos T, de muitos anos.

No *mieloma*, há a proliferação anormal de um clone de plasmócitos na medula óssea, aumentando o seu número e podendo formar tumores. Os plasmócitos malignos raramente entram na corrente circulatória.

Na medula óssea, são produzidas também as células NK (de *natural killer cells*), linfócitos que desempenham uma atividade citotóxica contra células tumorais e células infectadas por vírus.

– Formação das plaquetas

A CFU-MK dá surgimento ao *megacarioblasto*, uma célula grande (25 a 40µm de diâmetro), com núcleo ovoide ou em rim, numerosos nucléolos e

citoplasma basófilo, devido ao retículo endoplasmático rugoso bem desenvolvido para a síntese dos fatores de coagulação e outras proteínas. O retículo endoplasmático liso também é proeminente por causa da síntese de membranas, os canais de demarcação.

O megacarioblasto sofre endoreduplicação, tornando-se poliploide (até 64n), o que aumenta o seu tamanho e o do seu núcleo. Diferencia-se em megacariócito, que é uma célula gigante, com 40 a 100µm de diâmetro, com núcleo bastante lobulado e citoplasma levemente basófilo ou eosinófilo, devido à perda progressiva de ribossomos e à riqueza de membranas.

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* (Figura 3.26).

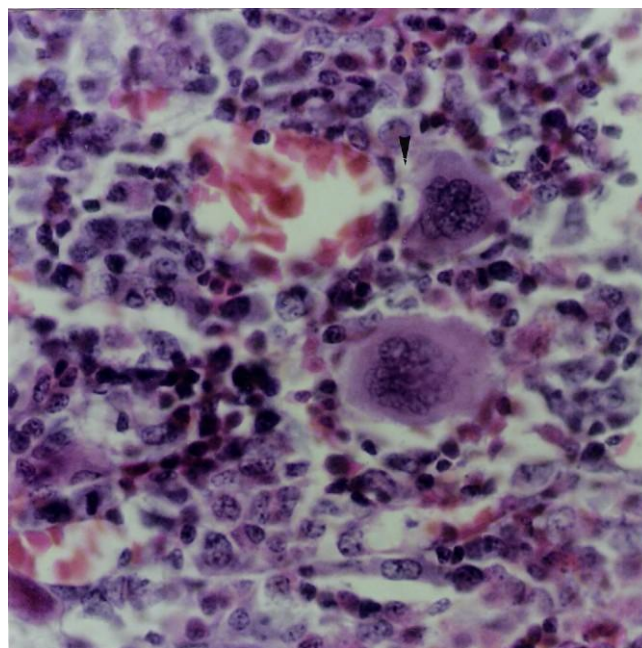


Figura 3.26 - Entre as diversas células hematopoéticas, destacam-se, pelo grande tamanho, dois megacariócitos. É indicado o prolongamento de um deles penetrando o capilar para a liberação das plaquetas. HE. 550x.

O citoplasma restante e o núcleo dos megacariócitos degeneram e são fagocitados pelos macrófagos. A duração das plaquetas é de aproximadamente 10 dias.

4.2.8 – Tecido sanguíneo

Funções:

Por circular pelo corpo, o sangue é o veículo ideal para o transporte dos gases, como o O₂ e o CO₂, 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 do corpo e, com o transporte de substâncias, como proteínas e eletrólitos, mantém o equilíbrio osmótico e acidobásico.

Componentes:

O tecido sanguíneo é constituído pelas células sanguíneas: os eritrócitos (hemácias ou glóbulos vermelhos), os leucócitos (ou glóbulos brancos), que são os neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos, e as plaquetas; e pelo plasma, um líquido com compostos orgânicos e inorgânicos.

Os *eritrócitos* (ou *hemácias*) perfazem 42 a 47% do volume de sangue, sendo aproximadamente 4,5 e 5,5 milhões/mm³ no sexo feminino e no sexo masculino, respectivamente. São anucleados nos mamíferos e, no humano, têm a forma de disco bicôncavo com cerca de 7,5µm de diâmetro e 2,0µm de espessura próximo à borda (Figuras 3.27 e 3.28).

A forma bicôncava aumenta a superfície em relação ao volume, facilitando as trocas de gases. Essa forma é mantida por proteínas da membrana plasmática, como as proteínas integrais glicoforinas e banda 3 e as proteínas periféricas espectrina, banda

4.1 e anquirina, e por proteínas do citoesqueleto, como a actina, com gasto de energia. O citoesqueleto também permite a deformação da célula para ela passar por capilares estreitos.



Figura 3.27 - Hemácias e plaquetas (►) em um esfregaço sanguíneo. Giemsa. 1.373x.

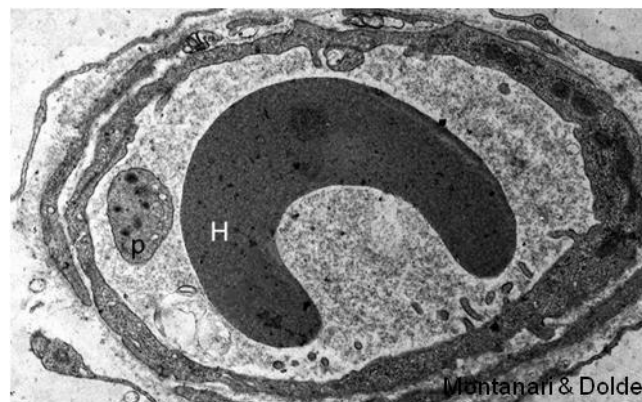


Figura 3.28 - Eletromicrografia do corte transversal de um capilar com hemácia (H) e plaqueta (p) na sua luz. 8.171x.

Hemácias de forma esférica (*esferocitose*) ou de forma oval ou elíptica (*elipsocitose*) são produzidas por distúrbio autossômico dominante, envolvendo o defeito na síntese de espectrina e sua associação anômala com a banda 4.1 e a anquirina.

Os tetrâmeros de espectrina são responsáveis pela ligação a um filamento curto de actina, à tropomiosina e à banda 4.1. Esta última liga o complexo actina-tropomiosina à proteína transmembrana glicoforina. A anquirina ancora a espectrina à banda 3, proteína transmembrana que permite o transporte de bicarbonato (HCO₃⁻) em troca de Cl⁻.

Os eritrócitos deformados são mais frágeis e transportam menos oxigênio do que os normais. Como são logo eliminados pelos macrófagos do baço, é comum a anemia.

A superfície das hemácias apresenta cadeias de carboidratos que são especificamente herdadas e atuam como antígenos. A presença (ou ausência) dos antígenos 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 mais de 24 antígenos, sendo três (C, D e E) bastante comuns na população humana, e o indivíduo que possui um destes é considerado como Rh⁺.

Devido à riqueza em hemoglobina, os eritrócitos são acidófilos (Figura 3.27). Essa proteína é formada por quatro cadeias polipeptídicas, cada uma delas ligada covalentemente a um grupo heme, com um radical Fe²⁺ (ferroso), o qual se liga a uma molécula de O₂. Quando as hemácias alcançam os tecidos, onde a pressão de O₂ é baixa, elas liberam o O₂.

O CO₂ pode se ligar à hemoglobina, mas a maior parte é transportada dos tecidos para os pulmões, dissolvida no plasma, inclusive como bicarbonato. A enzima anidrase carbônica facilita a formação do ácido carbônico (H₂CO₃) a partir de CO₂ e H₂O. Esse ácido dissocia-se e forma bicarbonato (HCO₃⁻) e H⁺, e o bicarbonato intracelular é trocado pelo Cl⁻ extracelular por uma proteína da membrana (banda 3).

A *anemia falciforme* é uma doença hereditária, causada pela mutação de um nucleotídeo no gene para uma das subunidades da hemoglobina, o que faz com que o aminoácido necessário seja trocado. A valina é incorporada em vez do glutamato. Essa hemoglobina é chamada de HbS e, quando desoxigenada, polimeriza-se com outras HbS, fazendo com que o eritrócito adquira um aspecto de foice. Esse eritrócito não tem flexibilidade e é muito mais viscoso que os eritrócitos normais, aumentando a viscosidade do sangue, com consequente deficiência de O₂ e até mesmo coagulação sanguínea.

A anemia falciforme prevalece na população negra, especialmente nas pessoas cujos ancestrais viviam em

regiões da África onde a malária era endêmica.

Os *leucócitos* são assim denominados por estarem na camada branca, acima das hemácias, quando o sangue coagula em tubo de ensaio. Correspondem a 1% do volume total do sangue. O número de leucócitos/mm³ de sangue no adulto normal é de 5.000 a 10.000. Os neutrófilos são os mais abundantes, sendo 45 a 65% do número total de leucócitos. São seguidos pelos linfócitos, que perfazem 25 a 45%. A percentagem de monócitos é de 2 a 8%, a de eosinófilos é de 2 a 4% e a de basófilos, de 0 a 2%.

Os leucócitos podem ser classificados em granulócitos, devido à presença de grânulos específicos, e agranulócitos, pela sua ausência. Os leucócitos granulócitos são os eosinófilos, os basófilos e os neutrófilos. Os leucócitos agranulócitos são os linfócitos e os monócitos.

A denominação dos leucócitos granulócitos está relacionada com a sua coloração. Os esfregaços de sangue são corados pelas misturas tipo Romanowsky, como Leishman, Giemsa e Wright, que possuem eosina, azul de metileno e azures, resultantes da oxidação do azul de metileno.

Os leucócitos cujos grânulos se coram pela eosina são chamados de eosinófilos; aqueles que têm grânulos com afinidade pelo azul de metileno, corante básico, são denominados basófilos, e os leucócitos cujos grânulos têm afinidade por uma mistura complexa desses corantes, neutrófilos. Há ainda, em todos esses leucócitos e nos agranulócitos, grânulos com afinidade pelos azures, os grânulos azurófilos, de cor púrpura.

Os *neutrófilos* possuem 12 a 14µm de diâmetro. São caracterizados pelo núcleo irregular, com dois a cinco lóbulos, conforme a maturação da célula, sendo mais comum a presença de três lóbulos. Nas pessoas do sexo feminino, há um pequeno apêndice no núcleo. Consiste em um dos cromossomos X bastante condensado e, conseqüentemente, inativo. É chamado de cromatina sexual ou corpúsculo de Barr (Figura 3.29).

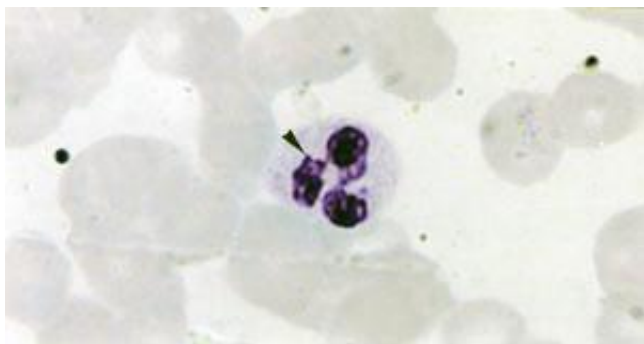


Figura 3.29 - Neutr3filo com cromatina sexual (\blacktriangleright). Giemsa. 1.373x.

O citoplasma dos neutr3filos 3 claro, com poucos gr3nulos corados devido ao seu pequeno tamanho. Os gr3nulos azur3filos (ou prim3rios) medem 0,5 μ m de di3metro e s3o lisossomos, pois cont3m fosfatase 3cida e outras enzimas lisoss3micas. Possuem ainda mieloperoxidase, prote3nas b3sicas ricas em arginina e glicosaminoglicanos. Estes 3ltimos, pela sua carga negativa, s3o respons3veis pela metacromasia dos gr3nulos, que se coram em p3rpura pelas misturas Romanowsky.

Os gr3nulos espec3ficos (ou secund3rios) medem 0,2 a 0,8 μ m de di3metro e coram-se de salm3o. Cont3m fosfatase alcalina, colagenase, lactoferrina e lisozima. Os gr3nulos terci3rios cont3m glicoprote3nas e enzimas proteol3ticas, como a gelatinase e as catepsinas.

Os neutr3filos possuem ainda glicog3nio no seu citoplasma para o metabolismo anaer3bico. Eles tendem a operar no tecido avascularizado, onde o O₂ e a glicose podem estar em falta.

Os neutr3filos constituem a primeira linha de defesa celular contra a invas3o de micro-organismos. S3o dotados de movimento ameboide atrav3s de pseud3podos. Eles s3o atra3dos por fatores quimiot3ticos, como os produtos de degrada3o do complemento, subst3ncias que vazam das c3lulas mortas e polissacar3deos derivados das bact3rias no espa3o extracelular. Possuem tamb3m receptores para IgG e para o complemento.

A liga3o dos fatores quimiot3ticos 3 membrana

plasm3tica ativa a libera3o do cont3udo dos gr3nulos terci3rios. As glicoprote3nas s3o inseridas na membrana plasm3tica e promovem a ades3o celular. A gelatinase e as catepsinas degradam a matriz extracelular, facilitando o movimento dos neutr3filos pela l3mina basal e pelo tecido conjuntivo.

Atrav3s dos pseud3podos, realizam fagocitose, que 3 acompanhada de um aumento no consumo de oxig3nio, havendo produ3o na membrana do 3nio super3xido (O₂⁻), do per3xido de hidrog3nio (H₂O₂) e do 3cido hipocloroso (HOCl).

Esses oxidantes, a lactoferrina e a lisozima dos gr3nulos espec3ficos s3o respons3veis pela morte das bact3rias fagocitadas. A lactoferrina 3 uma prote3na 3vida por ferro e, como esse mineral 3 importante para a nutri3o das bact3rias, sua remo3o 3 prejudicial ao metabolismo bacteriano. A lisozima ataca as peptidoglicanas que constituem a parede de certas bact3rias Gram-positivas. O citoplasma cont3m v3rios antioxidantes para destruir os per3xidos gerados.

Bombas de pr3tons localizadas na membrana dos fagossomas acidificam o seu interior, tornando o pH mais adequado para as enzimas lisoss3micas provenientes da fus3o dos gr3nulos azur3filos atuarem e realizarem a digest3o dos restos celulares. Os neutr3filos tamb3m sintetizam leucotrienos, que ajudam no in3cio do processo inflamat3rio.

Os neutr3filos morrem logo ap3s a fagocitose, j3 que esse processo depende de energia e consome a sua reserva de glicog3nio. Quando eles morrem, suas enzimas lisoss3micas s3o liberadas para o espa3o extracelular, causando a liquefa3o do tecido adjacente. A mistura de l3quido extracelular, neutr3filos mortos, bact3rias e material semidigerido 3 o pus.

Os *eosin3filos* possuem 12 a 17 μ m de di3metro. Seu n3cleo 3 geralmente bilobulado. Possuem gr3nulos eosin3filos, ovoides, cujo eixo maior mede 0,15 a 1,5 μ m (Figura 3.30).

Ao microsc3pio eletr3nico, 3 poss3vel observar um cristal3ide c3bico ou alongado no interior do gr3nulo. Ele consiste na prote3na b3sica principal (rica no amino3cido arginina), que pela carga positiva confere eosinofilia aos gr3nulos.

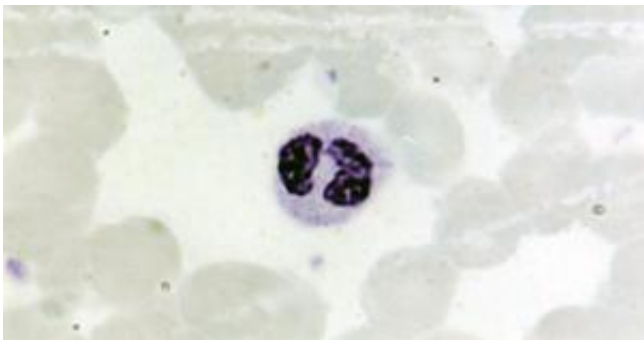


Figura 3.30 - Eosinófilo. Giemsa. 1.373x.

O cristalóide é denominado *internum*, enquanto a camada que o envolve, menos densa aos elétrons, é o *externum*. Essa camada consiste em fosfatase ácida, peroxidase, β -glicuronidase, arilsulfatase, desoxirribonuclease e ribonucleases.

Os grânulos azurófilos também estão presentes e contêm fosfatase ácida, arilsulfatase e outras enzimas lisossômicas.

Os eosinófilos são dotados de movimento ameboide e concentram-se nas áreas de inflamação alérgica atraídos pela histamina, pelos leucotrienos e pelos fatores quimiotáticos produzidos pelos mastócitos e basófilos, para os quais eles têm receptores na membrana. São também atraídos por produtos bacterianos, componentes do complemento e linfócitos ativados. Eles possuem ainda receptores de superfície para IgE, IgA, e alguns, para IgG.

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.

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.

As IgE e IgA ajudam os eosinófilos no reconhecimento de parasitas, como, por exemplo, o *Schistosoma mansoni* e o *Trypanosoma cruzi*. A

liberação da proteína básica principal na superfície do parasita forma poros, facilitando o acesso de agentes, como o superóxido e o peróxido de hidrogênio, que promovem a sua morte.

Os *basófilos* possuem 14 a 16 μ m de diâmetro. Têm núcleo volumoso, com forma retorcida e irregular, geralmente com o aspecto da letra S ou bilobulado. Seus grânulos específicos (basófilos) medem 0,5 a 1,5 μ m de diâmetro e coram-se em azul-escuro e até em preto com os corantes de Giemsa e Wright. Frequentemente estão pressionados contra a periferia da célula e obscurecem o núcleo (Figura 3.31).

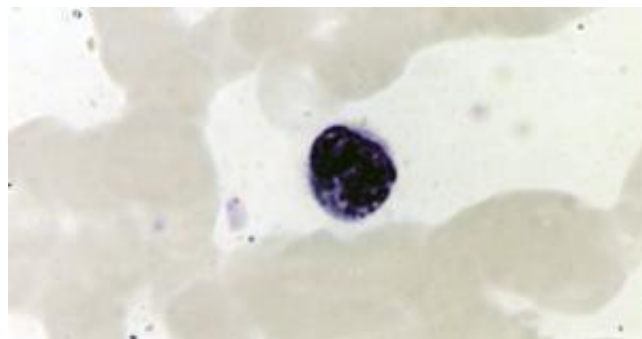


Figura 3.31 - Basófilo. Giemsa. 1.373x.

Esses grânulos contêm histamina, peroxidase, fatores quimiotáticos de eosinófilos e de neutrófilos e heparina. Esta última, pela sua carga negativa, é responsável pela basofilia dos grânulos. Há também grânulos azurófilos.

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.

Os *linfócitos* são, entre os leucócitos, os de menor tamanho, com geralmente 6 a 9 μ m, mas há uma pequena porcentagem de linfócitos maiores, que

podem atingir 18µm de diâmetro. O núcleo ocupa quase toda a célula, é esférico e escuro, por causa da cromatina bastante condensada. O citoplasma apresenta leve basofilia (é azul-claro) devido à presença dos grânulos azurófilos, que são lisossomos, e de uma abundância em ribossomos (Figura 3.32).

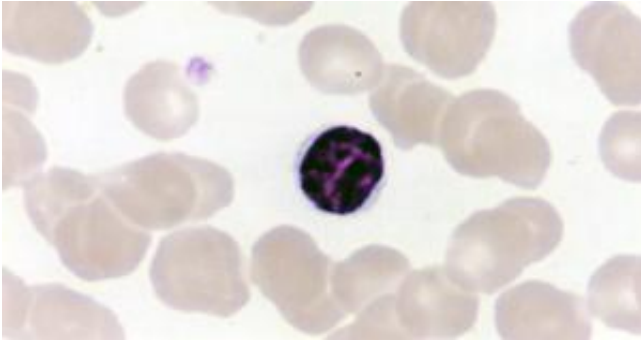


Figura 3.32 - Linfócito. Giemsa. 1.373x.

Os linfócitos B e T não podem ser distinguidos morfologicamente. Eles são identificados pela imunocitoquímica com base nas proteínas e glicoproteínas de membrana diferentes.

Os linfócitos B possuem em sua superfície IgM e IgD específicas para numerosos antígenos, mas diferentes de um linfócito para outro. Quando entram em contato com o antígeno pela primeira vez, eles sofrem divisão mitótica e se diferenciam em plasmócitos, que deixam de expressar essas imunoglobulinas na membrana e secretam-nas.

Novos contatos com o antígeno ou a sua persistência no organismo ativam os linfócitos B de memória, que ainda possuem IgM na superfície. Eles proliferam e diferenciam-se em plasmócitos, que podem secretar IgM, mas geralmente secretam outros tipos de imunoglobulinas (troca de classe). Se estiverem nos órgãos linfoides, geralmente sintetizam IgG, enquanto, se presentes nas mucosas dos sistemas respiratório, digestório ou reprodutor, produzem IgA. Em ambas as situações, IgE podem ser sintetizadas. As IgG e as IgE são liberadas na corrente sanguínea ou linfática, e as IgA, nas secreções. As IgG ligam-se a macrófagos e neutrófilos, e as IgE, a mastócitos e basófilos. A *resposta de defesa* mediada por anticorpos é dita *humoral*.

Os linfócitos T contactam e matam células estranhas, infectadas por vírus ou malignas e estão envolvidos na rejeição de transplantes (*resposta de defesa celular*). São os linfócitos T citotóxicos (ou *killer*). Atuam através das glicoproteínas perforinas e das enzimas fragmentinas. As perforinas formam poros hidrofílicos na membrana plasmática das células-alvo, e as fragmentinas entram por esses poros e induzem a apoptose.

Há ainda linfócitos T que são responsáveis pelo desenvolvimento ou pela supressão de respostas imunológicas mediadas humoral ou celularmente. São os linfócitos T auxiliares ou *helper* e os linfócitos T supressores, respectivamente. Eles fazem isso pela liberação de moléculas sinalizadoras conhecidas como citocinas (ou linfocinas), como as interleucinas e o interferon. Os linfócitos T *helper* promovem inclusive a ativação dos macrófagos.

As células NK não possuem moléculas marcadoras dos linfócitos B e T. A denominação *natural killer* está relacionada com a sua atividade de destruir células infectadas por vírus e células tumorais, sem prévia estimulação, ou seja, possuem uma resposta inata, diferente dos linfócitos T citotóxicos, cuja resposta é adquirida.

Os *monócitos* são as maiores células do sangue (12 a 20µm). O seu núcleo é ovoide, em forma de rim ou ferradura, conforme o seu amadurecimento, mas geralmente excêntrico. A cromatina aparece em arranjo mais frouxo do que nos linfócitos, sendo o núcleo mais claro, com um aspecto espumoso. O citoplasma é vacuolizado e basófilo (Figura 3.33), devido aos grânulos azurófilos, que são lisossomos e contêm fosfatase ácida, aril sulfatase e peroxidase. Pseudópodos possibilitam o movimento ameboide.

Os monócitos são atraídos pelo material necrótico, por micro-organismos invasores e por substâncias do processo inflamatório. Possuem receptores para IgG e para proteínas de membrana que consistem na classe II dos antígenos dos leucócitos humanos (classe II HLA). Quando penetram no tecido conjuntivo, os monócitos transformam-se em macrófagos, que realizam a fagocitose. Os pseudópodos e os lisossomos são importantes para o desempenho dessa função.

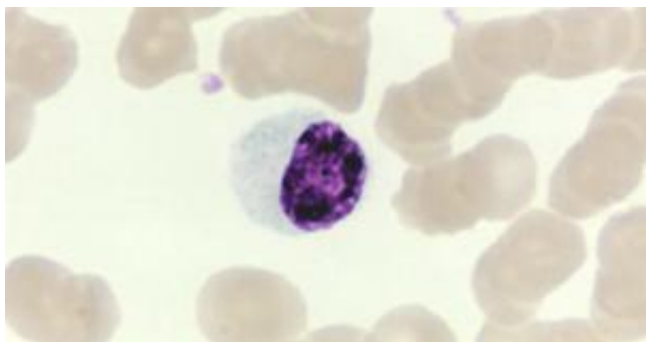


Figura 3.33 - Monócito. Giemsa. 1.373x.

A taxa normal das *plaquetas* está compreendida entre 150.000 e 440.000/mm³ de sangue. Como resultam da fragmentação do citoplasma dos megacariócitos, são pequenas (2,0 a 4,0µm de diâmetro) e anucleadas (Figuras 3.27 e 3.28).

A membrana celular apresenta invaginações profundas que permitem a rápida liberação de substâncias; um glicocálix bem desenvolvido, com moléculas importantes para a adesão plaquetária, e integrinas, que se ligam a proteínas da matriz, como o fibrinogênio.

Na periferia da célula, há filamentos de actina e de miosina, responsáveis pela formação de filopódios (prolongamentos finos), que promovem o deslocamento, e 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 uma substância eletrodensa. Há evidências de que seja o local da síntese de prostaglandinas.

As plaquetas possuem grânulos com os fatores de coagulação e fatores de crescimento (α -grânulos) e grânulos com cálcio, ADP, ATP, histamina, pirofosfatase e serotonina (δ -grânulos). A serotonina não é sintetizada pelas plaquetas, é absorvida do plasma. Contêm também grânulos de glicogênio, lisossomos e outras organelas.

A quantidade de plaquetas abaixo da normal é referida

como *trombocitopenia*. Ela pode ser causada pela diminuição na sua produção, pelo aumento na destruição ou pela agregação na microcirculação. A destruição das plaquetas pode ser provocada por resposta autoimune ou por medicamentos, como penicilina, sulfonamidas ou drogas citotóxicas usadas na terapia do câncer. Sangramentos espontâneos são decorrentes e, na pele, são notadas desde pequenas máculas púrpuras a grandes manchas semelhantes a equimoses.

– Plasma

É uma solução aquosa com proteínas (7%), sais inorgânicos (0,9%), aminoácidos, vitaminas, hormônios etc. Entre as proteínas pode-se citar a albumina, as alfa, beta e gamaglobulinas, a protrombina, o fibrinogênio e os fatores de coagulação sanguínea.

A albumina é a proteína mais abundante, tendo um papel na manutenção da pressão osmótica do sangue. A albumina, as alfa globulinas e as beta globulinas são anfipáticas: possuem partes hidrofóbicas e hidrófilas, transportando os lipídios pelo plasma.

As gamaglobulinas são anticorpos e, por isso, são também chamadas de imunoglobulinas. A protrombina, o fibrinogênio e os fatores de coagulação são necessários para a coagulação do sangue.

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.

Fatores do plasma sanguíneo, dos vasos lesados e das próprias plaquetas promovem a interação sequencial (em cascata) de cerca de 13 proteínas plasmáticas, levando à conversão da protrombina em trombina e, por meio desta, à polimerização de moléculas de fibrinogênio em fibrina, que aprisiona eritrócitos, leucócitos e plaquetas, resultando no *coágulo sanguíneo*.

A saída de substâncias orgânicas e inorgânicas do plasma para integrar o coágulo forma um líquido levemente amarelado, o *soro*.

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.

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?
- 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 sofrem 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?

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.1090-1118; 1283-1296;1300-1308.
- CARLSON, B. M. *Embriologia humana e Biologia do desenvolvimento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.134.
- FELISBINO, S. L.; CARVALHO, H. F. Condrócito. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p.11-21.
- GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p.113-159; 225-256.
- GENESER, F. *Histologia: com bases moleculares*. 3.ed. Rio de Janeiro: Médica Panamericana/ Guanabara Koogan, 2003. p.157-235.
- GIORGIO, S. Macrófagos. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p.372-381.
- GOLDBERG, B.; RABINOVITCH, M. Tecido conjuntivo. In: WEISS, L.; GREEP, R. O. *Histologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p.120-147.
- GRANJEIRO, J. M.; TAGA, R. Osteoclastos. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p.50-67.
- JAMUR, M. C. Mastócitos. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p.382-391.
- JOAZEIRO, P. P.; MORAES, S. G. Eosinófilos. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B.

Células: uma abordagem multidisciplinar. Barueri: Manole, 2005. p.412-422.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.91-152; 221-253.

KIERSZENBAUM, A. L. *Histologia e Biologia celular: uma introdução à Patologia*. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p.156; 166.

KÜHNEL, W. *Atlas de Citologia, Histologia e Anatomia microscópica para teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.84-133; 202-207.

MORAES, S. G.; JOAZEIRO, P. P. Fibroblasto. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p.22-33.

PARDANAUD, L.; DIETERLEN-LIÈVRE, F. Emergence of endothelial and hemopoietic cells in the avian embryo. *Anatomy and Embryology*, v.187, n.2, p.107-114, 1993.

PIMENTEL, E. R.; GOMES, L.; CARVALHO, H. F. Matriz extracelular. In: CARVALHO, H.F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. *A Célula*. 2.ed. São Paulo: Manole, 2007. p.276-294.

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, p.291-299, 1992.

ROODMAN, G. D. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocrine Reviews*, v.17, n.4, p.308-332, 1996.

ROSS, M. H.; KAYE, G. I.; PAWLINA, W. *Histology: a text and atlas*. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p.126-245.

SAAD, S. Hemácias. In: CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole, 2005. p.357-371.

STEVENS, A.; LOWE, J. *Histologia humana*. 2.ed. São Paulo: Manole, 2001. p.49-64; 75; 99-116; 234-250.