

TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEX
TEX

CADERNOS DE PATOLOGIA 1

4ª edição

Mário A. P. Moraes

TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS

EDITORA



UnB

**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA**

CADERNOS DE PATOLOGIA 1

4ª edição

Mário A. P. Moraes

Editora Universidade de Brasília
Brasília, 1995

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta obra pode ser armazenada ou reproduzida por qualquer meio sem autorização, por escrito, da Editora.

Impresso no Brasil

Editora Universidade de Brasília
SCS Edifício OK Q.2 nº 78
70300-500 Brasília,DF

Copyright © 1990 by Mário A. P. Moraes

Direitos exclusivos para esta edição:
Editora Universidade de Brasília

Coleção de Textos Universitários

Esta coleção visa publicar textos produzidos pelos docentes para uso em sala de aula, fomentando a criação de material didático na própria UnB. A atual edição preliminar é impressa pelo processo reprográfico.
Os textos são de responsabilidade dos autores e respectivos departamentos, e poderão ser aperfeiçoados para aproveitamento em futuras edições, sob a forma de livro.

Reprografia:
Pedro Lima Neto
Luís Antônio Rosa Ribeiro

Capa:
Nanche Las Casas

Ficha catalográfica
elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília

Moraes, Mário Augusto Pinto de

M827c Cadernos de patologia, 1: Degenerações e necrose. / Mário A. P. de Moraes. – 4ª ed. – Brasília: Editora Universidade de Brasília, 1995.

128 p (Coleção Textos Universitários).

I. Título II. Série

CDU 616

DEGENERAÇÕES E NECROSE

In a world where everything changes rapidly, "practical" information soon becomes obsolete. The techniques and equipment that are the most up-to-date expressions of knowledge during the school years are usually outmoded by the time the student becomes an adult. The kind of knowledge most likely to have permanent value and to be useful in practice is theoretical knowledge. Even though it appears of no practical use at the time it is acquired, theoretical knowledge is the most useful for the future because it is applicable to a wide range of conditions. In any given field, the leaders are rarely those who have entered professional life with the largest amount of practical information, but rather those who have breadth of understanding, critical judgment, and especially discipline of learning. The intellectual equipment most needed is that which makes it possible to adapt rapidly to new situations, as they constantly arise in the ever-changing world.

RENÉ DUBOS - "Man Adapting".

PATOLOGIA GERAL.

CONCEITO DE DOENÇA.

Patologia (do grego: pathos-doença, sofrimento e logos-discurso, tratado) significa estudo da doença. Costumamos defini-la como o ramo da Medicina que se ocupa das doenças, tendo em conta sua origem, maneira de desenvolvimento e os efeitos imediatos e tardios que elas acarretam para o organismo. Embora aparentemente simples, essa definição é, na verdade, bem complexa, pela dificuldade em estabelecer-se o conceito filosófico de doença. Poder-se-ia, de modo resumido, considerar doença como um estado fora do normal, se o conceito de normalidade já não fosse, por si, bastante impreciso. A separação entre o normal e o anormal não tem muitas vezes um limite nítido, além do que nem sempre o que é anormal no organismo deve ser necessariamente considerado como doença.

O conceito atual de doença tem por princípio uma alteração ou desequilíbrio na homeostase. Por homeostase (do grego: homiois-igual, análogo e stasis-parada), um conceito estabelecido por Cannon, entende-se a capacidade de adaptação do organismo, frente a modificações, de origem tanto interna quanto externa, que tendem a tirá-lo do estado de equilíbrio - um equilíbrio dinâmico - em que ele constantemente se encontra. Todo indivíduo, com efeito, por sua própria natureza, sofre continuamente a ação de fatores internos e do meio ambiente (chamados estímulos), capazes de modificar sua estrutura e suas constantes fisiológicas. Ao mesmo tempo, porém, em que isso acontece, mecanismos compensadores internos entram em funcionamento, para recuperar a situação anterior e manter o equilíbrio. Este processo de auto-regulação funciona, no entanto, dentro apenas de certos limites, acima e abaixo dos quais o restabelecimento do equilíbrio já não é mais possível. No interior da faixa assim delimitada - que corresponde ao equilíbrio homeostático - as respostas são consideradas como fisiológicas. A auto-regulação é, em essência, fundamental para que ocorra a estabilidade do meio interno, condição, por sua vez, indispensável à vida livre (independente do meio aquático), adquirida pelos organismos superiores.

Uma alteração na homeostase, seja por ação muito intensa dos fatores descompensadores, seja por falha ou insuficiência dos mecanismos reguladores, constitui então o fundamento da doença. Rompido o equilíbrio original, passa o organismo a trabalhar de maneira diferente, em vários níveis - subcelular, celular, orgânico, sistêmico e do indivíduo como um todo -, buscando atingir um novo estado de equilíbrio. Essa maneira diferente de funcionar induz, muitas vezes, o desenvolvimento de modificações estruturais - em diversos níveis também. Dentro do novo estado que o organismo pode adquirir, dito patológico, não há, na verdade, a imposição ou o aparecimento de estruturas e funções especiais - salvo raras exceções -, mas apenas uma variação quantitativa, para mais ou para menos, de formas e vias metabólicas preexistentes. Em consequência de tal limitação, o número de efeitos e respostas aos agentes perturbadores da homeostase, por parte do organismo, é sempre bastante reduzido. As combinações possíveis entre eles atingem, no entanto, valores extremamente altos.

CAUSAS DA DOENÇA. AGRESSÃO OU INJÚRIA - REAÇÃO OU DEFESA.

No desencadeamento da doença sempre há um elemento - ação descompensadora ou falha reguladora - que funciona como agente agressor ou injuriante, isto é, um agente, segundo acabamos de ver, perturbador da homeostase. Existem muitos agentes ou causas de doença, e seu estudo constitui a etiologia (daí o nome de agentes etiológicos que eles também receberam). De um modo geral, esses fatores injuriantes são classificados em dois grandes grupos: 1) externos ou extrínsecos, subdivididos em inanimados - como trauma, temperatura, umidade, energia radiante, eletricidade, drogas etc., e animados - como vírus, bactérias, fungos, protozoários, vermes, insetos etc.; 2) internos ou intrínsecos, compreendendo fatores genéticos, metabólicos e nervosos. Tendo em conta a importância, cada vez maior, das chamadas doenças genéticas, alguns autores classificam, hoje, os fatores etiológicos em genéticos e adquiridos.

Difícilmente, na realidade, uma causa única (unicausalidade) é responsável pelo aparecimento da doença: quase sempre ocorre uma combinação de causas (multicausalidade), cujo resultado vem a ser a agressão ou injúria. A injúria - considerada como o efeito dos agentes agressores ou antagonísticos - segue-se uma reação ou resposta por parte do organismo, reação que é condicionada pelo tipo e intensidade do agente injuriante e pelos elementos atingidos (células, tecidos ou órgãos). É a interação dessas duas forças - agressão ou injúria e reação ou defesa - que produz a doença. O conflito entre as duas constitui a patogenia ou patogênese (ou, ainda, patogenesia e nosogenia), a qual pode ser definida como o mecanismo de desenvolvimento da doença.

Como resultado do conflito surgem modificações bioquímicas e morfológicas - subcelulares, celulares ou em outros níveis -, as chamadas lesões, que indicam a existência da doença. Definimos lesão como toda alteração bioquímica e/ou morfológica decorrente da ação dos agentes agressores e dos mecanismos de defesa sobre o organismo. A lesão tem um caráter dinâmico; ela começa, evolui e tende para a cura ou para a cronicidade. Há nela uma sucessão ou seqüência de fases, e a esse conjunto de eventos que participam da evolução das lesões dá-se o nome de processo patológico. O termo processo é usado aí para retratar o aspecto evolutivo da alteração, no sentido de que esta se modifica continuamente.

Raras vezes é a ação dos agentes injuriantes, por si só, capaz de determinar a doença. Esta aparece, quase sempre, como consequência da reação do organismo aos efeitos dos agentes agressores. Sem reação, admite-se, não pode haver doença. Da resposta depende, em parte considerável, o estabelecimento do novo estado de equilíbrio; se a injúria for excessiva - anulando a reação - ou ocorrer falência da capacidade de reagir do indivíduo, o resultado será a morte, local ou geral, e não a doença. Por outro lado, a reação tanto pode ser benéfica como maléfica. Benéfica, ao se contrapor à injúria e até promover a cura, isto é, o retorno ao equilíbrio homeostático; maléfica - como acontece nas doenças de auto-

-imunidade -, ao se transformar na causa principal da doença, pela destruição que provoca nos tecidos do próprio organismo.

Importa, a esta altura, destacar que muitos dos agentes agressores são apenas estímulos comuns agindo com uma intensidade ou duração fora do normal. Fica, assim, difícil, às vezes, estabelecer-se o limite entre a resposta natural, por ex., de certo tipo celular, face a um estímulo normal, e a injúria ou lesão, nas mesmas células, produzida por estímulo de natureza igual, porém agindo com intensidade fora do comum. Além disso, para aumentar a dificuldade, a injúria pode não ser imediata, como no caso dos raios X: as lesões que eles provocam surgem, ou são percebidas, quase sempre, muitos anos após uma exposição acima da dose crítica. Neste caso, embora no intervalo as alterações causadas pelo agente injuriante não possam ser visualizadas, nem mesmo ao microscópio eletrônico (ME), é evidente que lesões nos genes e/ou nos sistemas enzimáticos celulares já foram produzidas. Diga-se, incidentalmente, que as manifestações da doença refletem sempre distúrbios da atividade enzimática celular, ainda quando não devidas a uma alteração genética.

A possibilidade de efeitos tardios mostra, por outro lado, que a primeira alteração na injúria é realmente de natureza bioquímica (lesão bioquímica), vindo depois as alterações funcionais - em consequência de falhas nos sistemas enzimáticos - e, finalmente, as alterações ou lesões morfológicas.

No processo da doença, em resumo, temos a considerar dois elementos principais: a causa ou agente etiológico e o mecanismo de produção da doença ou patogênese. A causa é todo agente capaz de alterar o estado natural de homeostase do organismo, vencendo sua capacidade autorreguladora. A patogênese compreende a injúria, isto é, o efeito sobre o organismo ou, mais precisamente, sobre suas células, das forças agressoras, e a reação que se lhe segue. Para muitos, a reação à injúria teria papel mais importante do que a própria injúria, no desenvolvi-

mento da doença. Um terceiro elemento, classicamente incluído no estudo da doença - as lesões, em vários níveis, de natureza bioquímica ou morfológica -, é também consequência da injúria e da reação do organismo, e deve, portanto, ser colocado na patogênese.

Por último, há que se fazer referência às manifestações da doença, de natureza subjetiva ou objetiva - conhecidas, respectivamente, por sintomas e sinais -, que traduzem ou refletem exteriormente as alterações produzidas no organismo. Servem elas para o reconhecimento - ou diagnóstico - dos diversos tipos de doença e seu estudo é o objetivo da Semiótica ou Semiologia.

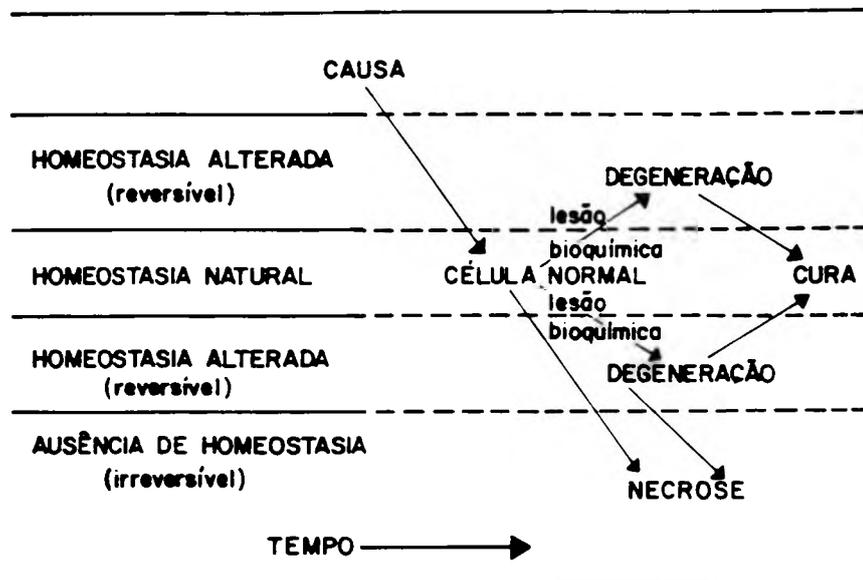


Fig.1 - Conceito de doença como alteração da homeostasia.

ESBOÇO HISTÓRICO DA PATOLOGIA.

Na evolução do estudo da doença, é costume distinguir-se vários períodos, cada um deles caracterizado por uma ideia fundamental ou um enfoque bem distinto.

O primeiro período vai desde a era hipocrática - foi Hipócrates (460-355? a.C.) o primeiro a tentar estabelecer uma correlação de causa e efeito nas doenças - até o século XVI. Pode ser referido como período humoral, pois as teorias que então predominavam, para explicar a origem da doença, tinham por base uma alteração nos chamados humores. Galeno (138?-201) figura como a autoridade de máxima deste período e suas ideias (destacando o sangue entre os humores) se estenderam por centenas de anos. A fase "humoralista" da patologia começou a declinar no século XVI, com a introdução na Medicina do estudo sistemático da anatomia, feito principalmente por Vesalius (1514-1564). Ele procurava, além da simples descrição morfológica, associar certas funções as estruturas anatómicas observadas.

No segundo período, cujo nome poderia ser morfológico ou orgânico, a preocupação dominante consistia em relacionar as alterações morfológicas verificadas nos órgãos, depois da morte, com os sintomas e sinais manifestados pelos doentes em vida. Além de Sydenham (1624-1689), que teve o mérito maior de caracterizar as doenças como entidades distintas, contou este período com Morgagni (1682-1771), professor de Medicina na Universidade de Pádua e tido hoje como o "pai da Anatomia Patológica". Em seu livro "De Sedibus, et Causis Morborum per Anatomen Indagatis" - 1761 (As Sedes e Causas das Doenças, Investigadas pela Anatomia), contendo as histórias clínicas e os protocolos das autópsias de mais de 700 casos, procurou Morgagni explicar as causas das doenças pelas alterações orgânicas encontradas post-mortem. Para ele, os órgãos seriam a sede da doença e para cada localização corresponderia uma sintomatologia distinta.

O terceiro período é o período celular, no qual se estabeleceram as bases celulares da doença, em vigor até os

dias de hoje. Sua principal figura foi Rudolf Virchow (1821-1902), patologista alemão. Ele deslocou para as células a sede das doenças. Alterações anatómicas e sintomatologia passaram a ser encaradas, após Virchow, como o resultado de um comprometimento profundo, de natureza celular e não apenas dos órgãos. Cohnheim (1839-1884), por ter acentuado a correlação de estrutura anormal e função alterada, através da experimentação, é considerado como o mestre da patologia experimental.

O último período, ou período atual, avançou ainda mais e hoje se consideram as alterações intracelulares como a verdadeira base da doença. Neste período, o interesse maior reside nas membranas e organelos celulares, bem como no material intercelular.

Na passagem de um período para outro, teve papel importante, sem dúvida, o aperfeiçoamento das técnicas e métodos de investigação. Para mostrar a influência da tecnologia no desenvolvimento da patologia, basta dizer que Xavier Bichat (1771-1802), apesar de considerado como o fundador da Histologia e o primeiro a aventar a ideia de que a causa da doença deveria ser procurada nos tecidos (tecidos semelhantes fazem parte de órgãos distintos e, por isso, as vezes, sintomas idênticos podem aparecer mesmo quando órgãos diferentes estão lesados), nunca utilizou um microscópio em suas observações. No livro "Tratado das membranas" - 1800, mostrou ele que os órgãos estão formados por tecidos - dos quais chegou a reconhecer 21 tipos -, mas valeu-se para caracterizá-los apenas das propriedades físicas e químicas e não da estrutura. Tais propriedades, alias, e não os aspectos celulares - como temos hoje -, é que formavam a base de sua classificação. Isso revela que, no início do século passado, os estudiosos da Patologia, como Bichat, ainda não dispunham do microscópio para desvendar a intimidade dos órgãos. Decorridos alguns anos, no entanto, esse instrumento passou a ser de uso obrigatório nos laboratórios médicos e, graças a ele, pôde Virchow lançar então a teoria da patologia celular.

Assim como a patologia celular, na época de Virchow, de

pendeu do microscópio e do avanço da técnica histológica para surgir, do mesmo modo a patologia ultracelular, na atualidade, é uma consequência da introdução no campo da patologia de novas técnicas, como a microscopia eletrônica e a ultracentrifugação fracionada.

PATOLOGIA: MODALIDADES DE ESTUDO.

O estudo da doença pode ser feito de diversos ângulos ou pontos de vista. Como a ação dos agentes agressores provoca sempre um número limitado de efeitos e respostas, é possível apresentar-se a patologia sob a forma de estudo das reações básicas do organismo, os denominados processos patológicos gerais. É esse o assunto da Patologia Geral, a qual pode ser definida como a modalidade que estuda as características dos principais processos patológicos básicos dos organismos animais, aqueles processos comuns a todos os tipos de doença. De um modo geral, são eles classificados em quatro grandes grupos: 1) degenerações e necrose; 2) alterações circulatorias; 3) inflamações; e 4) distúrbios locais do crescimento e anomalias do desenvolvimento.

Uma outra maneira de atingir-se o objetivo da patologia é pelo exame detalhado das doenças, tendo em conta sua causa, localização ou sede, patogenese e as alterações morfológicas e funcionais características. A modalidade da patologia que dá esse enfoque ao estudo da doença é chamada de Patologia Especial ou Sistemica. O último nome se refere à forma de divisão da matéria abrangida, por sistemas do organismo: doenças do sistema respiratório, circulatório etc. Quando o estudo se fixa apenas nas lesões morfológicas aparecidas nos órgãos e seus constituintes - tecidos e células - falamos então de Patologia Morfológica ou Anatomia Patológica. Se se trata somente das lesões microscópicas, o fato pode ser posto em relevo usando-se o termo Histopatologia.

Existem ainda outras modalidades de estudo da patologia, como a Patologia Cirúrgica e a Patologia Clínica. São modalidades práticas, que aplicam os conhecimentos ad-

quiridos pela patologia ao diagnostico das doenças. A primeira se encarrega do reconhecimento das doenças, através do exame microscópico das peças ou espécimes cirúrgicos, ou então de fragmentos de tecidos, removidos, para esse fim, durante a vida dos pacientes (um processo conhecido pelo nome de biopsia). A segunda modalidade procura esclarecer a causa das doenças, por meio da análise de diversos componentes ou resíduos do organismo (sangue, liquor, fezes e urina) e outros materiais, como escarro, exsudatos, transudatos etc.

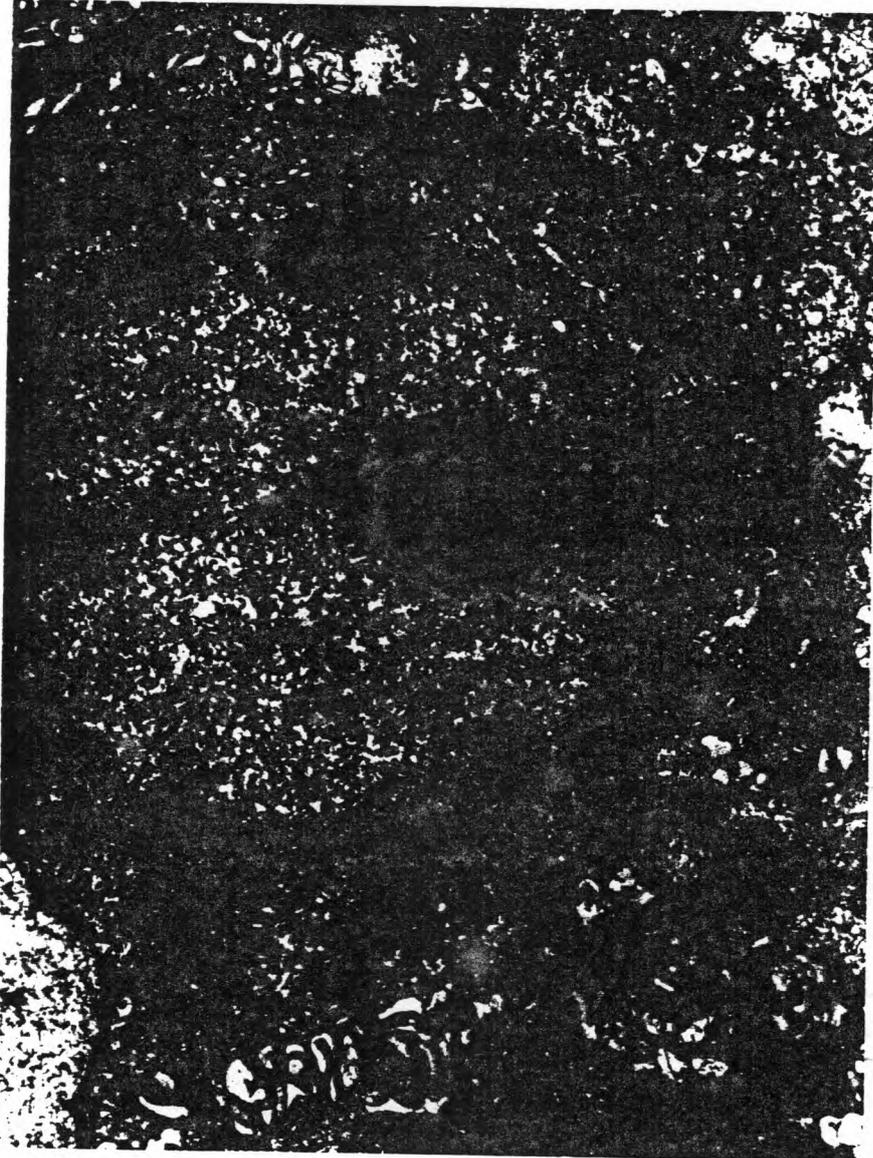
A CÉLULA NORMAL.

Foi em 1858 que Virchow lançou o conceito de patologia celular, para significar que alterações na fisiologia e na estrutura das células formam a base principal da doença. Desde então, por quase um século, as modificações celulares vistas ao microscópio óptico, único disponível na época, constituíram o interesse maior dos patologistas, em busca da revelação sobre a natureza íntima do processo morbido. Nas últimas décadas, mercê de novas técnicas, como a microscopia eletrônica, a cultura de tecidos e a separação dos componentes celulares por ultracentrifugação, o estudo da patologia deslocou-se para o interior da célula, concentrando-se nos distúrbios ultraestruturais (patologia ultraestrutural) e bioquímicos (patologia molecular) que refletem a injúria.

Segundo a Patologia Celular (tomada em sentido amplo), as lesões orgânicas são primariamente lesões nas células e seus componentes. Por esse motivo, iniciaremos o estudo da Patologia Geral pela célula normal, e pelas principais modificações que ela apresenta como resultado da ação de agentes injuriantes. Para não alargar muito a extensão deste capítulo, vamos descrever somente aqueles aspectos de uma célula eucariótica típica necessários a compreensão das alterações ultraestruturais mais importantes.

Em toda célula eucariótica distinguem-se, ao microscópio óptico, três componentes fundamentais: membrana plasmática ou plasmalema, citoplasma ou citosoma e núcleo. No citoplasma, formando a parte figurada, estão os chamados organelos celulares. Muitos dos organelos hoje conhecidos tiveram sua existência revelada na época da microscopia óptica; sua estrutura, porém, só foi perfeitamente descrita após a introdução do microscópio eletrônico nos trabalhos de citologia.

Membrana plasmática; diferenciações - a membrana plasmática, como de resto todas as outras membranas da célula, é um complexo de lipídios, proteínas e carboidratos, cuja organização não foi ainda completamente elucidada.



Ultraestrutura de uma célula basal da epiderme

Quando vista ao ME, apresenta ela uma estrutura trilaminar, composta de duas faixas elétron-densas (escuras), separadas por uma faixa elétron-transparente (clara), com as espessuras, respectivamente, de 2 a 3 (cada faixa) e 3 a 4 nanômetros (nm). A membrana tem, assim, uma espessura total de 7,5 a 10 nm. Por ser constante em todas as formações membranosas da célula, essa estrutura trilaminar recebeu o nome de unidade de membrana ou membrana unitária. Apesar da semelhança estrutural, sabe-se hoje que há uma grande variação na composição química básica das diferentes membranas que formam os componentes celulares.

Para explicar a organização estrutural da membrana plasmática, Davson e Danielli propuseram, em 1935, um modelo em que ela aparece sob a forma de uma camada dupla de fosfolípidios e colesterol, colocada entre duas camadas de proteína. Como as membranas lipídicas são anfipáticas, isto é, possuem dois pólos - um hidrófilo e outro hidrófobo -, na dupla camada de lípidios o pólo hidrófilo das moléculas estaria voltado para fora e o hidrófobo para dentro. A disposição concebida por Davson e Danielli explica corretamente a estrutura vista ao ME, mas é incompatível com a passagem, já muito bem conhecida, de algumas substâncias pela membrana plasmática. No que se refere a água, por ex., seria impossível o transporte de suas moléculas através de uma camada contínua de lípidios. O modelo, por outro lado, é também incompatível com os conhecimentos modernos sobre a fisiologia da membrana, tais como deslizamento (horizontal e vertical) de macromoléculas, transporte ativo, endocitose etc.

A hipótese mais aceita, na atualidade, é a do chamado "modelo do mosaico fluido" (um mosaico de proteínas embebidas em uma camada fluida de lípidios), proposta por Singer e Nicolson, em 1972. Ela se ajusta melhor às propriedades da membrana. De acordo com o modelo do mosaico fluido, a membrana seria formada por uma camada bimolecular de lípidios - fosfolípidios e colesterol -, tal como no modelo anterior, porém descontínua, uma vez que moléculas de proteínas globulares estariam nela embutidas e não simplesmente apostas. As extremidades hidrófilas

das moléculas proteicas (também anfipáticas) ficariam sempre para fora dessa membrana, fazendo saliência tanto na superfície externa como na interna, enquanto as extremidades hidrofobas ficariam mergulhadas no interior da camada lipídica, em contato com as caudas hidrofobas dos lipídios. Algumas das moléculas proteicas atravessariam completamente a camada de lipídios, servindo de ponte para o transporte de íons e água. Tais moléculas teriam em tao duas extremidades hidrófilas e uma porção mediana hidrófoba. Todas essas proteínas mergulhantes são chamadas de integrais, porque ficam associadas aos lipídios e para isolá-las é necessário um tratamento energético. Outras proteínas, ditas periféricas, pois estão apenas acoladas à camada lipídica, podem ser extraídas com facilidade.

Entre as várias proteínas que formam a membrana plasmática, destacam-se as glicoproteínas. Suas moléculas são arranjadadas de tal maneira que a parte glicídica - rica em ácido siálico - fica sempre voltada para o exterior, onde funciona como receptor para hormônios, anticorpos etc.

Certas enzimas - as fosfolipases ou fosfatidases -, que removem os ácidos graxos e o ácido fosfórico das moléculas dos fosfoglicerídios ou glicerilfosfatídios, transformando-os em lisofosfoglicerídios, podem mudar a arquitetura da camada lipídica. Os lisofosfoglicerídios tendem a se dispor em rosetas, ao invés de camadas contínuas. Esse arranjo das moléculas em roseta facilita a fusão de suas membranas, quando estas entram em contato, e deve ser o responsável por fenômenos como a endocitose, a exocitose e a divisão e fusão celulares. O processo é reversível, mas se a quantidade de lisofosfoglicerídios produzida for muito grande, a membrana se desagregará e a célula será lisada.

As fosfolipases A1 e A2 removem os ácidos graxos presos aos carbonos 1 e 2, respectivamente, da molécula do glicerol: a fosfolipase B remove ambos, sucessivamente: a fosfolipase C, o grupo polar (ácido fosfórico e base) ligado ao carbono 3; e a fosfolipase D, a base presa ao

ácido fosfórico.

A fosfolipase A presente no veneno de cobras e abelhas transforma as lecitinas em lisolecitinas, que, dependendo da quantidade, podem causar lise celular, principalmente hemólise (daí o nome de lisolecitinas). Os bacilos da gangrena gasosa (o principal é Clostridium perfringens) produzem uma fosfolipase C, conhecida como alfa-toxina, a qual hidrolisa a lecitina, decompondo-a em fosforilcolina e um diglicerídio. A hidrólise pode ser inibida pela antitoxina. Essa lecitinase também hidrolisa a esfingomielina e tem forte ação hemolítica.

Diferenciações da membrana - as diferenciações da membrana plasmática estão relacionadas com a especialização celular. Entre as mais frequentes citam-se o revestimento ou cobertura celular, as microvilosidades ou microvilos e as junções intercelulares.

O revestimento ou cobertura superficial é uma camada amorfa, irregular, que cobre a superfície externa da membrana. Constitui, junto com a lamina basal, o chamado glicocálix, nome devido à natureza química de ambos - glicoproteínas e polissacarídeos. Mostra-se bem desenvolvido nas células epiteliais de revestimento do intestino, e acredita-se seja formado pelas glicoproteínas terminais referidas anteriormente. Essas glicoproteínas, nas várias células, são sítios de receptores para hormônios e anticorpos, sítios de antígenos de histocompatibilidade e também do grupo ABO, afora outras propriedades. Uma importante glicoproteína aí encontrada é a fibronectina, a qual tem papel saliente na adesão das células. É possível que sua ausência torne a célula apta a invadir estruturas vizinhas, como o fazem as células malignas (ausência da inibição de contato).

As microvilosidades se referem a projeções digitiformes da superfície livre de certas células, e sua função consiste em aumentar a área de contato do meio intracelular com o meio extracelular. São particularmente numerosas, por isso, nas células que absorvem e secretam. Um tipo especial, constituído pelos estereocílios - microvilosidades longas e ramificadas -, é encontrado nas células

epiteliais do epididimo.

As estruturas juncionais ou junções intercelulares são modificações da superfície que permitem a uma célula estabelecer conexões com as células adjacentes, tornando-as mais coesas entre si. Este tipo de diferenciação compreende os complexos unitivos, os desmosomas e os nexos ou junções de hiato (junções "gap").

Fazendo parte do complexo unitivo temos a zonula occludens (zona de oclusão) ou junção estreita, a zonula adherens (zona de aderência) ou junção intermediária e a macula adherens (mancha de aderência), formada por um desmosoma. A zona de oclusão é uma área - geralmente próxima à superfície celular livre - em que há fusão da faixa ou folheto escuro externo da membrana com o mesmo folheto das células vizinhas. Nesse local, o espaço intercelular, que normalmente tem cerca de 20 nm de largura, fica inteiramente cerrado, não permitindo a passagem de qualquer substância através dele. Além disso, devido à fusão das membranas, é um ponto por onde o impulso elétrico facilmente se propaga de uma célula para outra. A união na zonula occludens resulta da aposição íntima de proteínas das membranas em contato, dispostas linearmente, em zig-zag, como se vê nas costuras pespontadas. Esse arranjo, semelhante a um zíper, assegura, além da união, uma certa flexibilidade ao conjunto.

A junção intermediária é semelhante na estrutura aos desmosomas (descritos a seguir), com a diferença de ser contínua e se situar logo abaixo da zona de oclusão. Como esta, dispõe-se em faixa ao redor da célula, daí o nome de desmosoma em cinto que também lhe foi dado.

O desmosoma aparece como uma placa juncional - abundante em células epiteliais - cuja maneira de atuar não é ainda bem compreendida. Com efeito, ao nível dos desmosomas as membranas celulares permanecem separadas: dentro do espaço intercelular, no entanto, há um material denso, de natureza protéica - a desmogleia -, que provavelmente serve de elemento cimentante. Ao contrário da junção intermediária, os desmosomas são estruturas descontínuas.

as, ou seja, dispostas de modo salteado na superfície da célula. Seu principal elemento é uma placa densa, junto a faixa escura interna da membrana, placa para onde convergem numerosos tonofilamentos que, ao nela penetrarem, formam uma alça e voltam ao citoplasma. Cada placa tem uma correspondente na célula vizinha, de modo que todo desmosoma é formado por dois hemidesmosomas. Nas faces em contato com a lâmina basal, as células epiteliais apresentam apenas hemidesmosomas. Os tonofilamentos são filamentos intermediários, e seu tipo varia conforme a célula: filamentos de ceratina nas células epiteliais, filamentos de desmina nas células musculares cardíacas etc.

O nexó ou junção comunicante é um tipo de estrutura - quase sempre transitória - em que, além da adesão (discutível), há comunicação entre células vizinhas. Aparece em células epiteliais e em células musculares lisas ou estriadas. Pode ocorrer também entre tipos celulares diferentes que ficam em contato e interagem entre si. Ao nível do nexó, o espaço intercelular diminui de 20 para 2 a 4 nm, e pequenos canais, formados por proteínas da membrana (conexina), cruzam esse espaço, de uma célula para outra, colocando os respectivos citoplasmas em comunicação. Alguns dados experimentais, como a injeção intracelular de substâncias marcadas - que passam para as células vizinhas, mas não para o espaço intercelular -, levaram a admitir-se que este tipo de junção permite a passagem de eletrólitos e macromoléculas, desde que estas não sejam maiores do que 1.5 nm de diâmetro.

As estruturas juncionais são importantes para manter a união entre células do mesmo tipo. Células tumorais malignas, principalmente as de origem epitelial, formam poucas junções e ficam, assim, livres para invadir os tecidos contíguos. Por outro lado, são as junções existentes entre as células endoteliais o elemento que impede a saída das proteínas plasmáticas para fora dos vasos. Sua função é particularmente importante no endotélio dos vasos cerebrais, a fim de assegurar a chamada barreira hematoencefálica e prevenir o edema cerebral. A ausência de junções comunicantes nas células malignas é responsável pela interrupção na passagem de moléculas que controlam

justamente o crescimento celular.

Transporte ou movimento de substâncias através da membrana plasmática. Todas as substâncias (água, íons, moléculas e, até mesmo, agregados moleculares) que entram no citoplasma, ou dele saem, devem atravessar a membrana plasmática. Esse transporte através da membrana se faz por meio de diferentes processos, com ou sem dispêndio de energia. A água, em se tratando de solutos separados por uma membrana semipermeável (do tipo da membrana plasmática), tende sempre a passar com velocidade maior do lado de concentração química mais baixa para o de concentração mais elevada. No caso das células humanas, sendo o líquido intersticial hipotônico em relação ao citoplasma, há uma tendência para a água movimentar-se continuamente do meio extracelular para o intracelular.

Quanto à passagem de substâncias dissolvidas na água, o processo recebe o nome de difusão ou transporte passivo, quando a substância atravessa a membrana a favor de um gradiente eletroquímico, geralmente criado pelo transporte ativo de outro dissolvido. A difusão se faz obedecendo às leis da osmose, sem consumo portanto de energia. O transporte ativo ocorre quando uma substância se movimenta através da membrana contra um gradiente de potencial elétrico ou de concentração química, isto é, de um local de baixa concentração para outro de concentração mais elevada. Neste tipo de transporte, a célula executa um trabalho - o movimento contraria as leis da osmose - e há perda de energia. Por difusão facilitada entende-se a passagem de uma substância com velocidade maior do que a esperada, se apenas difusão simples estivesse em jogo. A velocidade maior é consequência da utilização na travessia de moléculas transportadoras, cujo movimento é mais rápido. Como a quantidade do transportador na célula é finita, o processo é também chamado de transporte ativo limitado, pois, ao serem mobilizadas todas as moléculas transportadoras, a quantidade do dissolvido transportada na unidade de tempo torna-se fixa. A difusão facilitada é o processo utilizado pela glicose e aminoácidos ao atravessarem a membrana plasmática.

Agregados moleculares podem também passar pela membrana.

A esse tipo de transporte dá-se o nome de transferência de massa ou transporte em quantidade. Quando de fora para dentro da célula, compreende ele vários processos: fagocitose, pinocitose e micropinocitose, genericamente denominados de endocitose. O agregado molecular (partículas ou gotículas) é sempre introduzido no citoplasma dentro de um vacúolo, cuja membrana se origina por invaginação da própria membrana plasmática. Na fagocitose (englobamento de partículas, de porte relativamente grande, por meio de pseudopodos), o vacúolo é dito fagosoma e, no seu interior, a partícula vai ser digerida sob a ação de enzimas lisosômicas. Na pinocitose (englobamento de gotículas), uma expansão delgada da superfície celular envolve uma parte do meio líquido, formando também um vacúolo, que se aprofunda, em seguida, no citoplasma. A micropinocitose é dos três processos de endocitose o mais comum. Nele, no ponto onde o material vai ser englobado, formam-se depressões ou invaginações na superfície da célula, depressões que se transformam em vesículas, muito pequenas, os pinosomas, visíveis apenas ao microscópio eletrônico.

O processo contrário à endocitose é a exocitose, no qual o conteúdo de vacúolos citoplasmáticos, limitados por uma membrana, é liberado na superfície da célula, pela fusão da membrana vacuolar com a membrana plasmática. Diversos produtos de secreção saem da célula dessa maneira.

Merecem referência especial as vesículas cobertas, formadas por um tipo particular de micropinocitose. São vesículas pinocíticas que apresentam na superfície externa (face citoplasmática) estruturas pequenas e finas, como cerdas, dando a impressão de um envoltório. O material da cobertura é constituído por uma proteína chamada clatrina, que começa a se depositar no momento em que o material a ser englobado entra em contato com os receptores de superfície. Vesículas desse tipo são encontradas na endocitose das lipoproteínas de baixa densidade ou LDL (= low density lipoproteins). As LDLs, após se ligarem aos receptores de superfície específicos, existentes na membrana de células como as células endoteliais, linfócitos, fibroblastos e células musculares lisas, sofrem

a micropinocitose e passam ao citoplasma em vesículas cobertas. No interior das vesículas, por hidrólise enzimática lisossômica, são então desdobradas em aminoácidos e colesterol livre, este usado para a síntese de membranas. Como as células podem regular o número de receptores de superfície específicos (e até reaproveitá-los), na dependência da quantidade de colesterol ingerido, a endocitose das lipoproteínas varia conforme o estado funcional da célula.

Citoplasma; organelos celulares - O citoplasma compreende uma parte homogênea, mais ou menos fluida, de natureza coloidal, chamada matriz citoplasmática ou citosol, e uma parte figurada, constituída pelos organelos. A estrutura dos organelos só foi conhecida após o emprego do ME na observação da célula. Como organelos mais importantes temos os seguintes: mitocôndrias, retículo endoplasmático, ribossomas, complexo de Golgi, lisossomas, peroxissomas, centríolos, microfilamentos e microtubulos.

Mitocôndrias - embora sua forma, tamanho e número variem consideravelmente, segundo o tipo celular, a estrutura básica das mitocôndrias é sempre a mesma. Todas elas apresentam uma dupla membrana - as membranas mitocondriais externa e interna -, separadas por um espaço mínimo, a câmara externa ou espaço periférico. A membrana interna delimita, por sua vez, um outro espaço, mais largo do que o periférico - a câmara interna ou espaço da matriz -, cheio de uma substância granulosa que recebeu o nome de matriz mitocondrial. Enquanto a membrana externa é lisa, a interna se invagina, formando dobras para o interior da câmara interna, as chamadas cristas mitocondriais. Os espaços dentro das cristas são os espaços intercristicos; eles se comunicam com o espaço periférico, do qual, aliás, constituem uma expansão. Há uma grande semelhança entre a membrana externa e as demais citomembranas, tanto do ponto de vista químico como estrutural, o que não acontece com a membrana interna, a qual é diferente, pois não contém colesterol, uma condição observada também na membrana plasmática das bactérias. Tal fato levou alguns autores a pensar que as mitocôndrias teriam

uma origem evolutiva "externa", hipótese que é reforçada pelo achado de DNA e RNA ribossômico de tipo bacteriano nesses organelos. Aparentemente ligados à superfície matricial da membrana interna e das cristas, veem-se pequenos elementos pediculados, de forma arredondada, semelhantes a "pirulitos", que mergulham na substância da matriz. Conhecidos como partículas elementares, a eles se prendem os citocromos da cadeia respiratória. No interior da matriz, há grânulos elétron-densos, considerados como depósitos de cálcio sequestrado do citoplasma.

As mitocôndrias são consideradas como as usinas de força da célula, pelos sistemas de transdução de energia que encerram. Através deles (as duas vias mais importantes são o ciclo de Krebs e a cadeia respiratória de transporte de elétrons), a energia química dos alimentos é convertida em ligações de alta energia e armazenada sob a forma de ATP, substância que é depois distribuída das mitocôndrias para toda a célula.

Reticulo endoplasmático - ao ME, o retículo endoplasmático é uma estrutura constituída por tubulos e cisternas (vesículas ou sacos achatados), com 40 a 70 nm de diâmetro. Há dois tipos morfológicos de retículo endoplasmático: o rugoso ou granular e o liso ou agranular. O primeiro foi assim chamado porque a face externa de suas membranas apresenta-se pontilhada por ribosomas. Ele é a sede da síntese de proteínas de exportação, proteínas que se destinam a sair da célula incorporadas aos produtos de secreção. Uma vez produzidas nos ribosomas - o verdadeiro local da síntese proteica -, passam elas ao interior dos tubulos e cisternas, onde permanecem segregadas até o momento de serem transferidas para o complexo de Golgi. Neste organelo sofrem concentração e recebem uma elaboração final, ao cabo do que estão prontas para deixar a célula. Algumas não o fazem, como é o caso das enzimas que ficam no interior dos lisosomas. O retículo endoplasmático liso é desprovido de ribosomas e tem a seu encargo múltiplas funções: síntese do glicogênio, desintoxicação de drogas, armazenamento e controle de alguns íons, como o Ca^{+2} citoplasmático, e produção de hormônios esteróides. Essa multiplicidade funcional, que im

plica a existência de diferentes sistemas enzimáticos, faz com que se acredite, hoje, não haver apenas um tipo de retículo endoplasmático liso, mas vários tipos diferentes, embora morfológicamente semelhantes.

Ribosomas - são, como vimos, as unidades estruturais encarregadas da síntese de proteínas. Aparecem ao ME como pequenos grânulos escuros, medindo 15 a 20 nm de diâmetro, livres no citoplasma ou associados às membranas do retículo endoplasmático granuloso. Os ribosomas livres sintetizam principalmente proteínas estruturais e enzimas para uso da própria célula. Cada ribossoma é formado por duas subunidades (uma, grande, de 60 S e outra, pequena, de 40 S), as quais contêm rRNAs de vários tipos: a subunidade maior encerra rRNAs de 26 S, 5,8 S e 5 S, enquanto a menor, apenas rRNA de 18 S.

Os ribosomas, tanto livres como associados ao RER, podem apresentar-se em grupos, os chamados polirribosomas. Admite-se que estes agregados representem ribosomas ligados a um filamento de mRNA, no ato de tradução das mensagens genéticas.

Complexo de Golgi - o complexo ou aparelho de Golgi é um organelo formado por cisternas, vesículas e vacúolos, geralmente em posição paranuclear. As cisternas, dispostas em pilhas (dictiosomas), têm a forma de uma taça com as bordas dilatadas. Junto as bordas ou extremidades veem-se, livres no citoplasma, as vesículas e os vacúolos golgianos, de tamanho variável, alguns contendo material ligeiramente eletrôn-denso. Pelo seu formato, apresentam as cisternas uma face côncava e outra convexa. Junto a convexa, chamada face cis ou proximal (também dita face de entrada ou de formação), acumulam-se vesículas formadas, por brotamento, no retículo endoplasmático, as vesículas de transição. Elas migram do retículo para o complexo de Golgi e se fundem com as cisternas deste último. Na face côncava, face trans ou de saída, aparecem as vesículas de secreção, as quais se juntam para formar os vacúolos golgianos. Vesículas e vacúolos depois caminham para a membrana plasmática, liberando seu conteúdo na superfície celular. Algumas vesículas dão origem aos lisossomas, que permanecem na célula.

O complexo de Golgi se encarrega principalmente da concentração e segregação das proteínas de exportação da célula. Essas proteínas, sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso, como já referido, uma vez prontas, são transferidas para o complexo de Golgi, onde recebem um tratamento final. Além da concentração, aí se realiza também a conjugação das proteínas aos carboidratos (produzidos no citoplasma) para formar complexos glicoproteicos de secreção.

Nas vesículas golgianas, ainda como produto da atividade deste organelo, podemos encontrar substâncias lipídicas e enzimas lisosômicas.

Lisosomas - os lisosomas têm grande importância em patologia celular, pois sua atividade está associada a muitos dos chamados processos patológicos básicos. Ao ME, aparecem eles sob a forma de corpúsculos redondos ou ovais, com 0,2 a 0,8 μ m (micrômetro) de diâmetro, limitados por uma membrana e contendo material bastante heterogêneo: massas amorfas, pequenas vesículas, porções de membranas e restos de organelos em degeneração. Uma característica comum a todos os lisosomas é a presença no seu interior de hidrolases ácidas, tais como fosfatase ácida, glucoronidases, sulfatases, ribonucleases, desoxiribonucleases, collagenases etc. Morfologicamente, vários tipos podem ser reconhecidos, pertencentes a dois grupos: lisosomas primários e lisosomas secundários. O aspecto morfológico está relacionado com o estado funcional do organelo. Os lisosomas primários são lisosomas virgens, isto é, que ainda não participaram do processo de digestão intracelular. Eles provêm do complexo de Golgi, após as enzimas que encerram terem sido produzidas no retículo endoplasmático granuloso. Quando os lisosomas primários se fundem a um fagossoma, tornam-se em lisosomas secundários ou vacúolos digestivos. O material dos vacúolos digestivos pode ter origem externa (através da fagocitose) ou interna (pela seqüestração de material do próprio citoplasma). No primeiro caso, o lisossoma secundário é um heterolisossoma e o processo recebe o nome de heterofagia; no segundo, o lisossoma é um autolisossoma (autofagossoma ou vacúolo autofágico) e o processo de di-

gestão intracelular tem o nome de autofagia.

Se o material contido nos vacúolos digestivos não for completamente digerível - apesar de os lisosomas possuírem enzimas capazes de degradar a maioria das substâncias orgânicas celulares - dele restará um resíduo envolvido por uma membrana. Um lisosoma assim, com restos não digeridos no seu interior, é chamado de corpo residual. O conteúdo dos corpos residuais pode ser eliminado da célula, por um processo de exocitose, ou nela permanecer, sendo isso considerado como causa de envelhecimento celular. Um pigmento pardo, a lipofuscina, visto sob a forma de grânulos nas células dos indivíduos idosos, foi incluído na categoria de corpo residual, e recebeu, por isso, o nome de pigmento de "desgaste".

Nas doenças hereditárias causadas por erros inatos do metabolismo (doenças de armazenamento ou de depósito), algumas substâncias produzidas no organismo são seqüestradas pelas células em lisosomas, os quais acabam por ficar completamente abarrotados por elas. Como não há meio de eliminá-las, a própria célula também aumenta de volume e, eventualmente, entra em degeneração.

A membrana dos lisosomas tem importância particular, pois, em condições normais, não só é impermeável às hidrolases, mas também resiste ao ataque dessas enzimas, após fundir-se com a membrana dos fagosomas. Proteínas altamente glicosiladas são responsáveis por essa propriedade. Além disso, encerra a membrana ainda outras proteínas, ditas transportadoras, que permitem a saída de moléculas grandes, resultantes da digestão celular, para o citoplasma. Possui ela também uma bomba de H^+ , que bombeia esse elemento para o interior dos lisosomas, mantendo o pH de seu conteúdo ao redor de 5. Se o pH citoplasmático, no entanto, baixar, a permeabilidade da membrana se altera, permitindo a passagem das enzimas para o citoplasma. Isso acontece quando há injúria grave ou morte celular, e o resultado é a digestão ou lise da própria célula (autólise). Além do pH do citoplasma, sabemos hoje que muitos agentes podem influir na estabilidade da membrana dos lisosomas; alguns são especificamente esta-

bilizadores (cortisona e diversas drogas de ação também antiinflamatória), enquanto outros (vitaminas lipossolúveis e hormônios sexuais esteróides) podem torná-las mais vulneráveis às enzimas internas.

O processo de formação dos lisosomas secundários, algumas vezes, por ele mesmo, é capaz de acarretar danos ao organismo. Tal fato tem lugar, por ex., quando os lisosomas se fundem a um fagosoma antes de este se separar da membrana plasmática, isto é, sem ter-se fechado ainda completamente. Ocorre então uma saída das enzimas para o meio externo (regurgitação), seguida de lise das estruturas adjacentes à célula. Em outras ocasiões aparece a denominada "fagocitose frustrada" ou endocitose reversa. Aqui, células fagocitárias, quando em contato com uma superfície plana - a qual impede o fechamento dos fagosomas -, mostram-se incapazes de fagocitar partículas que estão depositadas sobre ela. Os movimentos da membrana plasmática, entretanto, na tentativa de englobar as partículas, provocam a expulsão de lisosomas para o meio extracelular, onde as hidrolases ácidas acabam por ficar em liberdade. Admite-se que este seja o mecanismo produtor de certas lesões - ditas imunológicas - vistas nos capilares dos glomerulos renais. Atraídos por imunocomplexos circulantes, que ficam presos à lâmina basal dos capilares, os neutrófilos do sangue deslizam ao longo da mesma, tentam fagocitar os depósitos de antígeno-anticorpo, mas acabam liberando suas enzimas, destrutivas para a membrana.

Jogam os lisosomas papel importante na involução de certos órgãos, bem como na destruição do excesso de grânulos de secreção em células glandulares (crinofagia).

Peroxisomas ou microcorpos - estes organelos são abundantes nos hepatócitos, mas aparecem também nas células dos túbulos renais e nos leucócitos. Sua função não está bem esclarecida, mas sabe-se que eles aumentam em número nas células que sofreram a ação de agentes injuriantes. Ao ME, mostram-se como corpúsculos esféricos, com 0,5 a 1,0 μ m de diâmetro, limitados por uma unidade de membrana. Sua matriz é granulosa e pode conter uma estrutura cristalóide - o nucleóide -, portador de uma enzima chamada

uratoxidase ou uricase. Como essa enzima não está presente em todas as espécies animais, a existência do nucleóide é inconstante. Os peroxissomas da espécie humana não contêm uratoxidase e, por conseguinte, não possuem nucleóide.

A característica comum dos peroxissomas, do ponto de vista bioquímico, é a existência neles da enzima catalase (uma enzima que desdobra o peróxido de hidrogênio), além de, pelo menos, uma oxidase, como a uratoxidase. Os peroxissomas jogam um papel importante no metabolismo do peróxido de hidrogênio. Varias oxidases se encarregam de produzi-lo, enquanto a catalase promove sua degradação, seja combinando duas moléculas de peróxido para produzir água e O_2 , seja promovendo a combinação de peróxido com um substrato doador de H^+ , reação em que há oxidação do doador e formação de água. Essas reações protegem a célula dos possíveis efeitos maléficos do peróxido. A uratoxidase está relacionada, por sua vez, com o metabolismo das purinas.

Centríolos - são organelos de estrutura cilíndrica, ocos, formados pelo arranjo de nove subunidades, cada uma composta por três microtúbulos. Os centríolos aparecem quase sempre aos pares, sendo que, em cada par, um se dispõe perpendicularmente ao outro. No momento da divisão mitótica, os centríolos se dividem e os novos pares (formados por um centríolo filho e um centríolo original) se afastam para polos opostos da célula. Admite-se que os centríolos estejam associados com a organização dos microtúbulos componentes do fuso de divisão celular. Os corpúsculos basais dos cílios e flagelos têm a mesma estrutura dos centríolos; por alongamento de dois microtúbulos de cada subunidade, eles dão origem as fibras que compõem o sistema axial visto nesses apêndices citoplasmáticos.

Microfilamentos e microtúbulos - estas estruturas do citoplasma servem para manter a forma da célula e desempenham papel saliente no movimento celular. Por causa da primeira função, seu conjunto recebeu a denominação de sistema "esquelético" da célula ou citoesqueleto.

Os microfilamentos têm como característica principal sua estrutura: apresentam-se formados por uma dupla hélice e, de acordo com a espessura, são classificados em finos (5-7 nm), intermediários (8-10 nm) e grossos (15 a 20 nm). Em sua composição entram proteínas diversas, como a actina (filamentos finos), ceratina, vimentina, desmina, proteína ácida da glia (filamentos intermediários) e miosina (filamentos grossos). São bem proeminentes esses microfilamentos em uma zona do citoplasma de certas células, mal definida, situada logo abaixo da membrana, na face apical, e conhecida como tela terminal. Aparecem também no eixo das microvilosidades e ligados às placas densas que formam a parte principal dos desmosomas.

Os microtubulos são ocos - o que os diferencia dos microfilamentos - e apresentam um diâmetro externo de 20 a 24 nm. Não se ramificam. Cada microtubulo é composto por 13 filamentos, resultantes da união de subunidades globulares de duas proteínas chamadas tubulinas alfa e beta. Trata-se de estruturas instáveis, que podem desaparecer e reaparecer, sempre com reaproveitamento das subunidades de tubulina. Esse processo reversível envolve o AMP cíclico e íons de cálcio, além de ATPase para a obtenção de energia.

Afora sua importância na manutenção da forma celular, os microtubulos têm influência na produção de correntes citoplasmáticas e no movimento dos organelos e inclusões, não só dentro mas também para fora do citoplasma. É conhecido seu papel orientador no processo de liberação dos grânulos de insulina (emiocitose) pelas células B das ilhotas de Langerhans, da histamina pelos mastócitos e de catecolaminas pelas células da medular da supra-renal. Os microtubulos do fuso de divisão orientam e traçcionam os cromosomas em direção aos polos celulares, durante a divisão mitótica. Substâncias como a colchicina e a vimblastina, que despolimerizam os microtubulos, servem assim para bloquear a divisão em metafase, por impedirem a migração anafásica dos cromosomas.

Núcleo - O núcleo interfásico, em geral, é único e se localiza no centro da célula; com frequência, acompanha a forma que ela assume. Apresenta um envoltório constitui-

do por duas unidades de membrana, entre as quais há um espaço de 20 a 70 nm de largura. A face da membrana externa voltada para o citoplasma está pontilhada de ribossomas. Por esse aspecto, o envoltório nuclear é considerado como uma grande cisterna do retículo endoplasmático rugoso. Confirmando essa idéia, a membrana externa e o espaço perinuclear (o espaço entre as duas membranas) podem ser vistos em continuidade com as membranas e as cisternas do retículo endoplasmático granuloso. De espaço a espaço, as membranas do envoltório se fundem, para formar poros com 50 a 70 nm de diâmetro. Frequentemente, esses poros estão fechados por um delgado diafragma, cuja função deve ser a de limitar a difusão de componentes nucleares para o citoplasma, embora ainda permitindo a passagem de macromoléculas de pequenas dimensões. Tudo indica que os três tipos de RNA existentes na célula, todos produzidos no núcleo, utilizem os poros nucleares para alcançar o citoplasma.

Dentro do núcleo está a cromatina, um complexo de DNA e proteínas. Ela se apresenta sob a forma de heterocromatina e de eucromatina. A heterocromatina, ao ME, reveste a forma de massas densas, a maioria em conexão com o envoltório nuclear, onde deixam livres apenas as áreas correspondentes aos poros. Nessa forma de cromatina, os filamentos de DNA estão altamente espiralizados e são inertes do ponto de vista funcional. A eucromatina se dispõe entre as massas de heterocromatina e é eletrôn-transparente; como nela os filamentos de DNA não estão espiralizados, isso explica sua transparência. A eucromatina encerra a parte funcionante do DNA da célula.

Uma partícula, contendo oito moléculas de histona rodeadas pela dupla hélice de DNA, é a unidade fundamental da cromatina. Cada partícula, chamada nucleosoma ou partícula V, prende aproximadamente 200 pares de bases do DNA. Os nucleosomas se dispõem regularmente ao longo das fibras de cromatina, dando-lhes a aparência de "colar de contas", vista ao ME, após dissociação e espalhamento do material nuclear sobre um suporte.

Fazendo parte do núcleo está ainda o nucléolo, uma estrutura que contém RNA. Ao ME, distinguem-se na maioria de-

les duas porções: uma granulosa, formada por grânulos com aproximadamente 15 nm de diâmetro, e outra fibrilar, constituída por delgados filamentos. Ambas representam precursores do RNA ribossômico. A porção fibrilar seria a primeira a aparecer, no momento da síntese, transformando-se depois nos grânulos. Admite-se que o nucléolo seja o local de produção do RNA ribossômico - e da união deste com proteínas do citoplasma para formar as subunidades ribossômicas. É comum observar-se porções de hetero cromatina em torno do nucléolo, constituindo a "cromatina associada ao nucléolo". Essa cromatina encerra provavelmente os organizadores nucleolares, porções do DNA com as mensagens a serem transcritas para as moléculas de rRNAs.

A presença do nucléolo não é constante. Nos núcleos frouxos e vesiculosos (em grande atividade transcricional), como os das células em maturação, há sempre um ou mais nucléolos. Já nos núcleos compactos ou condensados, que possuem cromatina sob forma condensada, não se vêem nucléolos; isso significa que é diminuta a transcrição para RNA ribossômico e, em consequência, diminuta a formação de ribosomas. O grau de condensação da cromatina nuclear é, desse modo, um indicador da atividade celular.

INJÚRIA CELULAR; MODIFICAÇÕES ULTRAESTRUTURAIS.

Como resultado da ação dos agentes injuriantes, surgem na célula modificações de natureza, primeiro, bioquímica e, depois, estrutural, que refletem uma resposta ou tentativa de adaptação da mesma as novas condições. A alteração mais precoce, de nível molecular, não tem expressão morfológica, pelo menos significativa o bastante, para ser detectada através dos meios de observação atualmente disponíveis. Muitas vezes, talvez não passem desse nível as manifestações que ocorrem na célula atingida.

O comprometimento de um sistema bioquímico, no entanto, por tempo suficientemente longo, acaba sempre por comprometer outros sistemas, dada a interdependência mantida pelas diferentes vias metabólicas celulares. Uma alteração assim, mais extensa, pode perturbar o funcionamento da membrana plasmática e de certos organelos, em consequência do que sobrevêm então as modificações ultraestruturais e estruturais. Os distúrbios tissulares e orgânicos já seriam a etapa final ou o somatório de todas as alterações celulares.

A maneira de modificar-se, exibida pela célula, como resultado da injúria, ocorre apenas dentro de uma faixa bastante estreita, o que significa ser pequeno o número de alterações que podem aparecer ao ME (nas membranas e organelos) e ao MO (nas células como um todo). Apesar do número enorme de agentes agressores, os efeitos possíveis são quase sempre os mesmos, em virtude da capacidade relativamente limitada de respostas que a célula pode dar. É muito difícil, por outro lado, estabelecer-se o verdadeiro significado das lesões estruturais e ultraestruturais, como reflexo da injúria; algumas vezes elas correspondem a processos reversíveis e, em outras, a estados irreversíveis, cuja consequência fatal é a morte celular.

Antes de passar ao estudo das degenerações, isto é, das modificações que podem ser percebidas ao MO, vamos descrever as principais lesões que comumente aparecem na ultraestrutura, quando a célula entra em sofrimento. O comprometimento ultraestrutural, como é óbvio, após atingir um ponto crítico, acaba por se manifestar também a

microscopia óptica, sob a forma de degenerações. Deve-se acrescentar que essas lesões ultraestruturais não são específicas nem características de um determinado tipo de degeneração.

Alterações da membrana plasmática.

A separação dos distúrbios celulares, pelas estruturas em que se apresentam, é feita aqui apenas para simplificar o estudo. Na verdade, a injúria nunca afeta uma única membrana, um único tipo de organelo; devido a maneira integrada como funcionam os diversos sistemas bioquímicos celulares, qualquer alteração em um dos organelos certamente se refletirá em outros, provocando manifestações, ao mesmo tempo, em diversas estruturas.

As primeiras modificações na célula, como expressão da injúria, surgem na membrana plasmática e nas mitocôndrias. Na membrana plasmática pode ocorrer o seguinte: aumento da endocitose, edema ou desaparecimento das microvilosidades, formação de figuras lamelares concêntricas (figuras de mielina ou em impressão digital) e afastamento ou dissociação das junções intercelulares. As perturbações funcionais mais importantes, daí decorrentes, referem-se ao aumento da permeabilidade da membrana (por falha da "bomba iônica") e a separação das células, privadas de suas estruturas juncionais. No primeiro caso, sobrevém o edema intracelular ou degeneração hidropica da célula; no segundo, a perda da coesão intercelular.

Alterações do citoplasma.

Retículo endoplasmático rugoso - as lesões mais frequentes neste organelo constam do aumento no número e no tamanho de suas cisternas, além de vesiculação. A vesiculação resulta da fragmentação dos tubulos e cisternas do retículo, cujas membranas voltam depois a se fundir para formar vesículas muito pequenas. Outra alteração é a desgranulação das cisternas, ou seja, o desacoplamento dos ribossomos associados às estruturas próprias do retículo, em consequência da falta de energia.

Retículo endoplasmático liso - em geral, na célula lesada, ocorre uma proliferação deste tipo de retículo endo-

plasmático. É o que se verifica, por ex., nos hepatócitos, mediante a ação de várias drogas. A proliferação é acompanhada comumente de um aumento na atividade do sistema enzimático de biotransformação. Em virtude disso, após a entrada no hepatócito de uma substância capaz de induzir a proliferação do retículo endoplasmático liso, a célula tem aumentada sua capacidade de desintoxicação, não só para aquela substância mas também para muitas outras. Assim, o fígado de um alcoolatra, além de maior capacidade para metabolizar o álcool, adquire ainda uma atividade acima do normal para metabolizar diversas substâncias, como, por ex., os barbitúricos. Depois da hiperplasia inicial, no entanto, pode o REL tornar-se hipofuncionante, permitindo que a substância tóxica responsável pela alteração, ou outra, passe a agredir os demais sistemas celulares.

Complexo de Golgi - o complexo de Golgi, em várias condições patológicas, apresenta-se muito desenvolvido, aumento que se acompanha da dissociação e dilatação das vesículas e cisternas golgianas. Nos dictiosomas verifica-se perda do empilhamento.

Mitocondrias - diversas alterações morfológicas podem se apresentar nas mitocôndrias, desde a simples variação no número até a tumefação e perda das cristas.

A variação no número se faz para mais ou para menos. Um aumento numérico (mitocondriose) é encontrado, por ex., na insuficiência cardíaca, qualquer que seja a sua causa. O contrário, uma redução na quantidade normal, aparece em dietas hipoprotéicas.

Na tumefação, as mitocôndrias aumentam de volume, pela entrada de maior quantidade de água em suas câmaras. Há dois tipos de tumefação: a de baixa e a de alta amplitude. A primeira ocorre com bastante frequência e traduz uma perturbação no mecanismo de síntese do ATP; morfológicamente, neste tipo de tumefação, a matriz se condensa, enquanto a membrana mitocondrial interna se retrai ou é arrastada, e há um alargamento da câmara superficial. Na segunda, a câmara interna se dilata e a matriz se torna mais clara: em consequência da distensão da câmara interna, as cristas se apagam e a membrana externa, menos elástica, acaba por se romper, quando seu limite de estiramento é ultrapassado.

Outras alterações nas mitocôndrias são o aumento de volume e o desaparecimento das cristas. O aumento de volume leva a formação de mitocôndrias gigantes (megamitocôndrias), como as que podem ser vistas no alcoolismo crônico e no escorbuto, ou após a administração de corticosteróides. A perda das cristas, ou cristólise, tem sido observada em estados de hipóxia acentuada.

Lisosomas - as principais alterações morfológicas com sede nos lisosomas consistem em: aumento no número e volume dos lisosomas primários, aumento no número de hetero- e autofagosomas, e formação em abundância de corpos residuais.

Microtubulos e microfilamentos - certas substâncias químicas podem causar a despolimerização dos microtubulos (colchicina e vimblastina) e dos microfilamentos (citocalasina B), comprometendo as funções celulares relacionadas com essas estruturas. Como resultado, temos o bloqueio da divisão celular, inibição da fagocitose, supressão dos movimentos internos do citoplasma, inibição da secreção de certos hormônios etc. O aspecto homogêneo observado nas células musculares, sujeitas à ação de endotoxinas, como acontece na degeneração hialina de Zenker, é devido principalmente a uma despolimerização dos microfilamentos contráteis.

Alterações do núcleo.

As alterações nucleares aparecem, em geral, depois que as alterações citoplasmáticas já atingiram fase bem avançada. A manifestação inicial é uma contração da cromatina, que se agrega ao nucleolo e ao envoltório nuclear. Ao mesmo tempo, o conteúdo do núcleo adquire um aspecto vesiculoso, porque aumentam os espaços intercromatínicos.

Outras modificações dizem respeito ao envoltório nuclear (espessamento da membrana interna, dilatação do espaço perinuclear, aumento do número de poros etc.) e ao nucleolo. O nucleolo se fragmenta, havendo separação de suas partes granular e fibrilar. Algumas vezes, em lugar da fragmentação, há uma completa homogeneização dessas estruturas.

DEGENERACOES E NECROSE.

1. DEGENERACOES: ALTERACOES OU INJÚRIAS REVERSÍVEIS.

As alteracoes provocadas pelos agentes injuriantes na ultraestrutura celular, quando suficientemente intensas, passam a ter expressao ao microscpio optico, sob a forma de degeneracoes. Se a injuria for intoleravel, ocorre entao a necrose ou morte celular, a qual, pelo menos em fase ja avançada, e tambem reconhecivel ao MO. As degeneracoes podem ser definidas como alteracoes morfologicas, visiveis ao microscpio optico, que resultam de agressoes nao letais a celula. Elas tem caracter reversivel (ao contrario da necrose, que e irreversivel), pois desaparecem uma vez cessada a acao do agente injuriante. Infelizmente, a reversibilidade nao e passivel de reconhecimento direto - trata-se de fenomeno ligado ao tempo -, alem do que algumas dessas alteracoes morfologicas tambem aparecem em celulas ja mortas. Dai ser dificil, as vezes, a distincao entre os dois processos basicos.

Quase sempre, nas degeneracoes, como resultado do comprometimento de uma ou diversas vias metabolicas, acumulam-se nas celulas ou em torno delas substancias normais ou anormais, cuja natureza serve para identificar o tipo de alteracao observada. As modificacoes no aspecto das celulas ou dos tecidos resultam precisamente da acumulacao de tais substancias. Na patologia classica, procurou-se separar os processos "degenerativos" dos "infiltrativos". Os primeiros denotariam uma progressiva degradacao da celula, expressa por modificacoes significativas na sua estrutura; os segundos, de natureza reversivel, teriam como caracteristica justamente o mero acumulo intra- ou extracelular de determinada substancia. A diferenca entre os dois processos e irrelevante (em ambos ocorre deposicao de substancias), e a maioria dos autores, seguindo o criterio de Letterer, classifica as degeneracoes pela natureza da substancia que se acumula na celula ou nos espacos intercelulares. Quatro grupos de degeneracoes podem ser, desse modo, considerados: 1) degeneracoes com acumulo de agua; 2) degeneracoes com acumulo de protidios; 3) degeneracoes com acumulo de lipidios; e 4) degeneracoes com acumulo de glicidios.

Nem todos os autores, é verdade, aceitam o termo degeneração para designar as injúrias reversíveis. Para eles, o termo encerraria uma noção de irreversibilidade. Prefere rem, assim, substituí-lo por acumulação intracelular (de protídios, lípidios ou glicídios) e, em alguns casos, por alteração (alteração hialina, mucoide etc.).

1) Degeneração com acúmulo de água na célula; tumefação turva e degeneração vacuolar.

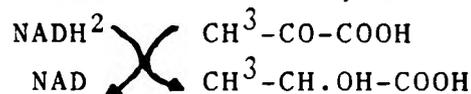
A diferença entre os dois tipos principais deste grupo - a tumefação turva e a degeneração vacuolar - reside apenas numa questão de grau ou intensidade, uma vez que os agentes injuriantes e o mecanismo patogênético são os mesmos, em ambos os processos. A expressão degeneração hídrica engloba os dois tipos.

Numerosas causas - hipoxia, infecções bacterianas ou virais, agentes físicos, intoxicações endógenas e exógenas etc. - podem determinar o acúmulo de água na célula, mas elas podem ser resumidas em duas: falta de oxigênio e agressão a membrana plasmática. O mecanismo que leva a esse acúmulo é uma falha na "bomba iônica", seguida da retenção de Na^+ e água no citoplasma da célula.

Normalmente, em virtude da concentração muito maior de proteínas no meio intracelular do que no meio extracelular, a água tende a penetrar na célula por difusão passiva. A célula, no entanto, consegue manter inalterado seu volume, pela eliminação constante de Na^+ e água para o exterior, através de um mecanismo de transporte ativo - a bomba iônica -, que também se encarrega de eliminar Ca^{++} e, inversamente, aumentar a concentração de K^+ no meio intracelular. Dito mecanismo precisa de energia da própria célula para funcionar, e esta lhe é fornecida pelo ATP. Uma enzima ligada à membrana, a ATPase dependente de Na^+ e K^+ , promove o desdobramento do ATP, liberando assim a energia necessária ao funcionamento da bomba.

Nos casos de hipoxia, altera-se a respiração celular e diminui a produção de ATP pelas mitocôndrias. Em consequência, há um decréscimo na atividade da bomba iônica, que se traduz por retenção de Na^+ e expansão isosmótica

da célula. Outros agentes, cuja atividade se exerce diretamente sobre a membrana e sua bomba, determinam efeito semelhante. De qualquer modo, atingida a bomba, o plasma lema, ao mesmo tempo em que retém Na^+ e Ca^{++} , deixa escapar K^+ - um elemento indispensável a manutenção da atividade mitocondrial. Com a perda de K^+ , mais a entrada de Ca^{++} nas mitocôndrias (o Ca^{++} une-se ao fosfato das mitocôndrias, precipitando-o, o que diminui a fosforilação oxidativa), reduz-se a síntese de ATP e, no caso particular da hipoxia, agrava-se ainda mais a falta dessa substância na célula. Ela é, em parte, compensada pelo aumento da glicólise anaeróbica, uma via, em termos de ATP, menos rendosa do que a respiração celular, porém que independe do trabalho das mitocôndrias. Predominando a glicólise, além da natural depleção das reservas citoplasmáticas de glicogênio, ocorre elevação do teor de ácido pirúvico e redução da maior parte do NAD disponível para NADH^2 - ambos os processos causados pelo bloqueio da respiração celular. Para recuperar o NAD e manter a própria via anaeróbica em funcionamento, a única medida possível consiste, agora, na transformação do ácido pirúvico em ácido láctico, através da fermentação láctica.



O ácido láctico formado, entretanto, tende a se acumular no citoplasma, provocando uma baixa do pH intracelular. Esta redução do pH, por sua vez, tem profundas repercussões sobre o estado coloidal de todo o conteúdo celular: as micelas do citoplasma coalescem, formando partículas maiores, que podem ser percebidas ao MO (degeneração granular), enquanto a cromatina nuclear começa a formar grumos, visíveis inicialmente apenas ao ME. Uma outra alteração importante, determinada pela queda do pH, é o aumento da permeabilidade da membrana dos lisosomas. As enzimas escapam para o citoplasma, onde as hidrolases ácidas são ativadas e passam a digerir componentes celulares. Por outro lado, a deficiência de ATP, o pH baixo e a liberação de ribonucleases lisosômicas podem acarretar o desacoplamento dos ribossomos associados ao retículo endoplasmático granuloso - uma ligação que depende de ener-

gia - e posterior destruição dos mesmos no citoplasma. O desaparecimento dos ribosomas é responsável por uma intensificação da acidofilia celular, aspecto que, por vezes (como também é o caso da degeneração granular), acompanha a tumefação turva, e recebeu a denominação especial de degeneração acidofílica.

Morfologia - todos os órgãos que constituem os aparelhos e sistemas dos animais superiores têm uma estrutura geral comum: são formados por duas porções, o parênquima e o estroma. O parênquima é a parte nobre, isto é, o conjunto de células responsáveis pela função do órgão, e o estroma, a parte conjuntivo-vascular encarregada da sustentação e nutrição do parênquima.

A tumefação turva ocorre de preferência em células parenquimatosas, especialmente as do fígado, rins e coração. Daí veio o nome de degeneração parenquimatosa, como outrora foi ela conhecida. As células atingidas apresentam-se aumentadas de volume, sendo o citoplasma claro, granuloso e, às vezes, acidofílico. Na variedade referida como degeneração vacuolar, o citoplasma mostra vacúolos, de contornos imprecisos, representando organelos dilatados. Os núcleos sempre estão preservados. Um aspecto interessante pode ser visto nos tubulos contorcidos proximais do rim: como as células, ao se distenderem, só podem avançar para dentro da luz tubular, o contorno do espaço luminal se torna estrelado.

Em decorrência do aumento de volume celular, os órgãos aumentam de peso e volume: além disso, são pálidos - contém pouco sangue, em virtude da compressão dos capilares pelas células tumefeitas - e sem brilho, seu aspecto lembra o de órgãos cozidos. A tensão intracapsular a que fica sujeito o parênquima faz com que este se projete para o exterior, quando a capsula do órgão é fendida. Se houver seccionamento, as superfícies de corte, proeminentes, tornam-se ligeiramente convexas, o que impede uma reaproximação perfeita das partes separadas, ao se tentar a recomposição do órgão.

Nefrose osmótica e nefropatia vacuolar hipocalêmica - o emprego intravenoso de soluções hipertônicas de açúcares (sucrose, manitol, dextrano e similares) pode também causar tumefação das células tubulares renais, mas tal condição - prontamente reversível -, pelos aspectos particulares de que se reveste, foi chamada de nefrose osmótica. Além do aumento de volume, as células, principalmente as dos tubulos contornados proximais, apresentam citoplasma claro e granuloso, como se cheio de pequeninos vacuolos deixados por gotículas de lipídios finamente dispersos no conteúdo celular. A coloração adequada, entretanto, não confirma a presença de lipídios dentro dos vacuolos. O mesmo acontece com a coloração para glicogênio.

Esta alteração hidrópica não é incomum, pois as soluções hipertônicas de sucrose e manitol têm ainda bastante uso, para reduzir o volume e a pressão dos líquidos intra-ocular e cefalorraquidiano, nos casos, respectivamente, de glaucoma e hipertensão intracraniana. Elevando a osmolaridade do plasma, provocam eles o retorno da água ao espaço extracelular e deste aos vasos sanguíneos. As mesmas substâncias são também administradas para provocar a diurese osmótica e, assim, prevenir a insuficiência renal aguda, por manterem o fluxo tubular, nos casos de filtração glomerular diminuída. Já o dextrano é bastante empregado, como expansor vascular, no tratamento do estado de choque.

O mecanismo que leva à nefrose osmótica não foi ainda elucidado. Admitindo-se que os vacuolos contêm realmente água, é difícil de entender como as células se tornam túrgidas durante a diurese. Por outro lado, não se sabe, ao certo, se os vários açúcares ganham acesso às células tubulares e, se assim for, que relação têm eles com os vacuolos. O dextrano e a sucrose, quando produzem o quadro da nefrose osmótica, estão presentes nas células tubulares, mas este não deve ser o caso do manitol, de difícil absorção pela membrana plasmática.

Na nefropatia hipocalêmica vacuolar, as células dos tubulos contornados proximais mostram vacuolos largos e gros

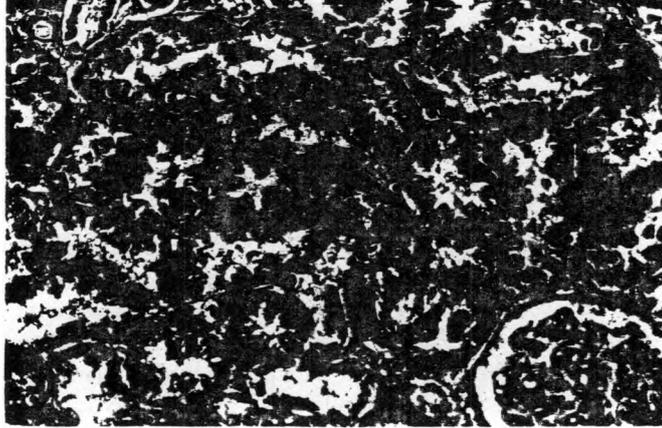


Fig. 3 - Tubulos contornados proximais do rim com tumefação turva; notar a luz estrelada dos túbulos e as células cheias de vacúolos.

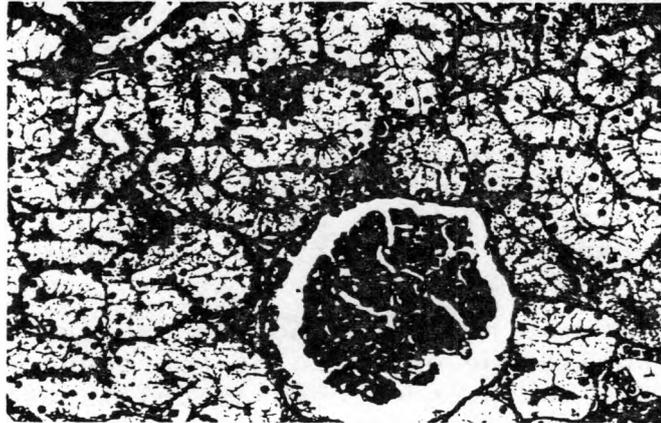


Fig. 4 - Nefrose osmótica. Células dos túbulos renais cheias de pequeninos vacúolos.



Fig. 5 - Tumefação turva do rim. Celulas dos tubulos contornados proximas volumosas e de citoplasma granuloso.

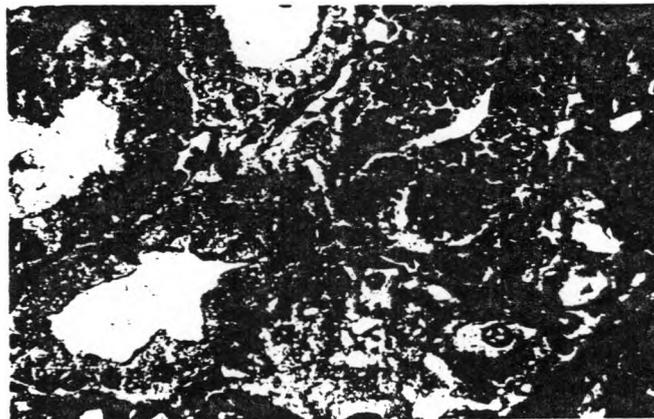


Fig. 6 - Degeneração hialino-goticular. Presença de esferulas hialinas nas celulas de um tubulo contornado proximal.

seiros, de limites nítidos, aparentemente intracelulares. O ME mostrou, no entanto, que a vacuolização é devida a dilatação dos espaços extracelulares (os espaços limitados pelas invaginações basais do plasmalema), com afastamento da membrana plasmática na base. A causa da nefropatia é a depleção do potássio, causada por: 1) doenças gastro-intestinais (colite ulcerativa, enterite regional, cólera, fístulas intestinais, uso excessivo de laxativos etc.), através de vômitos e diarreia; 2) hiperatividade adrenal (síndrome de Cushing, aldosteronismo primário, estenose da artéria renal, tratamento por cortisona etc.), em que há perda de K^+ pela urina; e 3) uso de diuréticos. Como os vacúolos têm localização extracelular, não se pode invocar uma falha na bomba iônica, determinada por falta de K^+ , para explicar a vacuolização.

2) Degenerações com acúmulo de protídios.

Neste grupo classificam-se as degenerações hialina, mucoide e fibrinoide.

Degeneração hialina - a degeneração hialina ou hialinose (de hyalos-vidro) compreende uma série heterogênea de processos, que têm em comum o aparecimento, nas células ou nos espaços intercelulares, de uma substância vítrea, homogênea - embora de composição química variada -, translúcida e eosinofílica (cora-se em roseo ou em vermelho pela eosina), denominada de substância hialina ou hialino (termo criado por von Recklinghausen). Nem sempre, na verdade, o distúrbio é do metabolismo protéico: de qualquer modo, a presença da substância hialina constitui o fundamento morfológico de várias doenças importantes.

De acordo com o local do depósito, a degeneração hialina pode ser intra- e extracelular. Na degeneração hialina intracelular devemos distinguir dois tipos: o que resulta da concentração de proteínas (coaguladas pelo fixador) próprias da célula, e o que resulta da concentração de proteínas absorvidas pela célula. O primeiro tipo, o mais comum, é devido a infecções ou a intoxicações exógenas e endógenas. São exemplos dele os chamados corpúsculos de Councilman, os corpúsculos de Mallory e a degene

ração de Zenker (ou degeneração cêrea). Os corpúsculos de Councilman e de Mallory aparecem no fígado, comprometendo os hepatócitos - no decorrer, respectivamente, da febre amarela e da hepatite alcoólica - e a degeneração de Zenker, em músculos esqueléticos (diafragma, reto do abdome e gastrocnêmio) de pacientes com infecções tóxicas, tais como a febre tifoide, a difteria e a leptospirose. O segundo tipo ocorre principalmente nas células dos tubulos contornados do rim, e reveste a forma de numerosas esferulas intensamente eosinofílicas, de limites nítidos e localização intracitoplasmática (degeneração hialino-goticular). Resultam elas da absorção de proteínas que, em certas doenças renais (glomerulopatias), passam através da parede dos capilares glomerulares para o filtrado glomerular e, por um processo de pinocitose, acabam enchendo as células dos tubulos contornados proximais, especialmente em sua porção apical.

Os corpúsculos de Councilman representam, na verdade, hepatócitos já mortos, pois a alteração envolve rapidamente o citoplasma e o núcleo das células, provocando sua condensação. As células se arredondam, transformam-se em massas intensamente eosinofílicas e se desprendem do conjunto. O mecanismo desta alteração morfológica, inespecífica, chamada apoptose (do grego: apó-derivação, separação e ptosis-queda), será apresentado ao tratar-se da necrose, pois constitui um padrão distinto de morte celular, que acomete células isoladas ou pequenos grupos de células. Embora numerosos na febre amarela, os corpúsculos de Councilman podem aparecer ainda - em menor quantidade - em outras hepatites virais.

Também se considera como exemplo de degeneração hialina intracelular os denominados corpúsculos de Russell-Fuchs, vistos em células dos infiltrados de muitos processos inflamatórios crônicos. Resultam eles de uma transformação hialina verificada no citoplasma dos plasmócitos - as células do organismo produtoras de imunoglobulinas. A substância hialina, no caso, provem da coagulação de imunoglobulinas produzidas em excesso, ou não eliminadas, e que se localizam no interior de largas cisternas do retículo endoplasmático rugoso.

Outro exemplo de hialinose seria a chamada alteração hialina de Crooke, que leva à formação dos corpúsculos de Crooke, encontrados em células basófilas da hipófise, na síndrome de Cushing. O material que constitui esses corpúsculos tem semelhança ultraestrutural com o dos corpúsculos de Mallory: uma rede de filamentos finos, sem orientação particular, oriunda provavelmente de microfilamentos alterados do citoplasma. Embora a alteração seja hialina (há inclusive apagamento dos grânulos de secreção), os corpúsculos de Crooke, dispostos quase sempre em torno dos núcleos, são basófilos.

Como tipos de degeneração hialina extracelular podemos considerar os seguintes: degeneração hialina conjuntivo-vascular e degeneração amiloide ou amiloidose.

A degeneração hialina conjuntivo-vascular ou hialinose extracelular do conjuntivo é encontrada em cicatrizes antigas e nos quelóides (cicatrizes exuberantes) - transformando os feixes de fibras colágenas em faixas hialinas -, e na parede das arteríolas do rim, em casos de hipertensão arterial (hipertensão essencial benigna). Nas arteríolas do baço, pâncreas e útero, com o envelhecimento, é comum também a hialinose, mesmo na ausência de hipertensão. A substância que se deposita na parede dos vasos resulta da precipitação de proteínas plasmáticas e de componentes do complemento, que escaparam da corrente sanguínea, em virtude de um aumento na permeabilidade do endotélio.

Degeneração amiloide - na degeneração amiloide, uma substância hialina especial - o amiloide -, de natureza proteica apesar do nome, acumula-se no interstício de vários órgãos. O termo amiloide provém do teste do iodo e ácido sulfúrico, proposto por Virchow, para identificar essa substância. Aplicando-se uma solução de iodo na superfície de corte dos órgãos afetados, a substância adquire uma cor castanha, que se torna em azul depois do tratamento subsequente por uma solução diluída de ácido sulfúrico. Note-se que o amido toma cor azul diretamente com o iodo, sem necessidade do ácido sulfúrico. Para diferenciar o amiloide de outras substâncias hialinas,

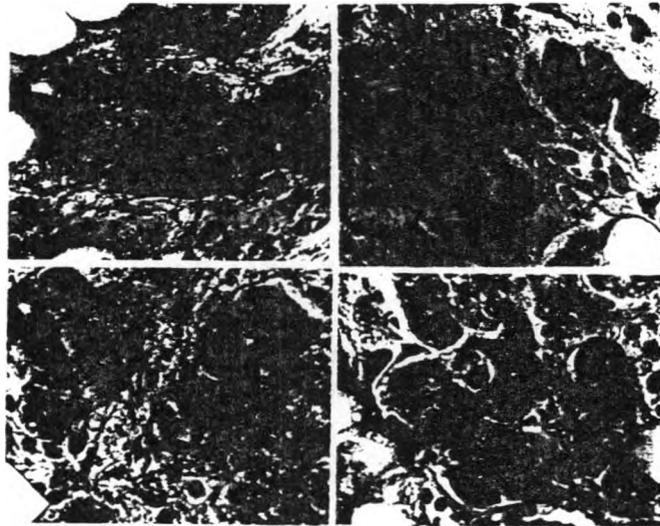


Fig. 7 - Corpúsculos de Mallory no fígado, em caso de alcoolismo crônico. Os corpúsculos, irregulares, com aspecto de trança de cabelo, dispõem-se junto ou em torno do núcleo dos hepatócitos.

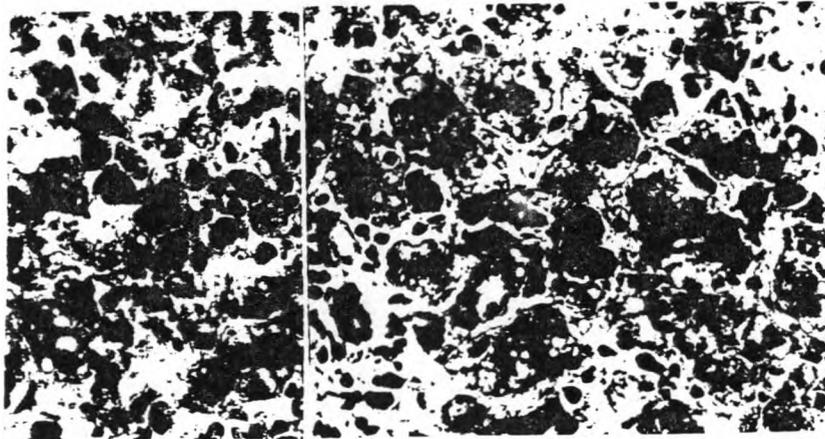


Fig. 8 - Corpúsculos de Councilman na luz dos sinusóides hepáticos, em caso de febre amarela. Resultam da condensação hialina do citoplasma dos hepatócitos.

diversas técnicas histológicas podem ser empregadas. As mais comuns são a coloração pelo vermelho Congo - que cora os depósitos de amiloide em alaranjado - e a coloração pelo cristal violeta ou violeta de metila, frente aos quais o amiloide desenvolve uma coloração metacromática (violeta para vermelho). Mais específica que a cor alaranjada, observada ao microscópio óptico, após o emprego do vermelho Congo, é uma birrefringência verde intensa exibida pelo amiloide, com o mesmo corante, ao microscópio de polarização (dicroísmo). Se em vez da luz polarizada, utilizarmos a luz ultravioleta, os depósitos de amiloide, nas mesmas condições, exibirão uma fluorescência vermelha.

A amiloidose não se apresenta sempre com aspecto igual. Trata-se de uma síndrome que congrega processos patológicos diversos, havendo variações na natureza química do amiloide.

Estrutura do amiloide. Cerca de 90% do material que forma o amiloide são constituídos por proteínas fibrilares, e os 10% restantes, pelo componente P, uma glicoproteína não fibrilar. A proteína fibrilar AL - amiloide de cadeia leve - é produzida pelos plasmócitos e contém cadeias leves de imunoglobulinas; a proteína AA - associada ao amiloide - é sintetizada pelo fígado, sob a forma de uma proteína precursora, chamada SAA (associada ao amiloide serico), que circula no sangue em associação com lipoproteínas de alta densidade, da subclasse HDL3. Nas inflamações crônicas, os macrófagos ativados secretam a interleucina 1 (IL-1), a qual, agindo sobre as células hepáticas, estimula a produção de SAA.

Outras proteínas fibrilares que também podem fazer parte do amiloide são as seguintes:

Transtirretina - trata-se de uma proteína normal do soro, que serve para o transporte da tiroxina e do retinol, daí o seu nome. Já foi chamada de pré-albumina porque precede a albumina na eletroforese das proteínas séricas. Uma forma mutante da transtirretina se deposita nos tecidos em um grupo de alterações de natureza genética, referidas como polineuropatias familiares - por isso foi ela

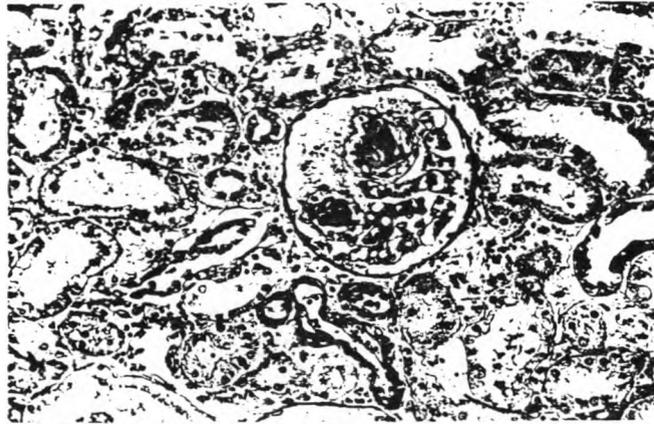


Fig. 9 - Massas hialinas glomerulares em um caso de nefropatia diabetica.

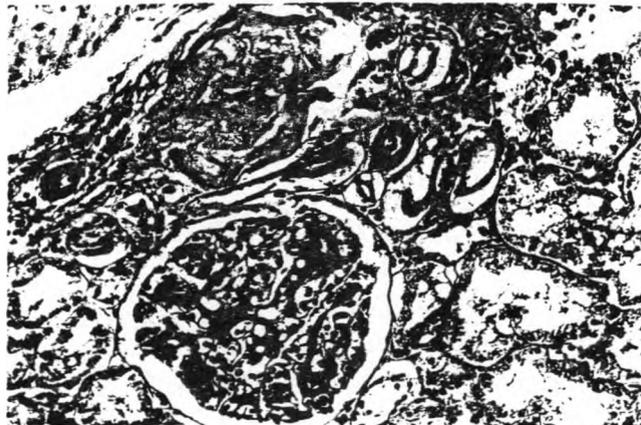


Fig. 10 - Arteriolosclerose hialina: ve-se tambem um glomerulo fibrosado e hialinizado.

dita proteína AF (amiloidose familiar) - e uma outra variante é encontrada, comprometendo o coração, na amiloidose dos idosos - a proteína AS (de amiloidose senil).

B2-microglobulina - faz parte das moléculas do MHC classe I. Existe normalmente no soro e é a proteína da amiloidose que aparece em pacientes sob hemodialise prolongada. Ela não passa pelas membranas dialisadoras e fica retida no sangue, onde pode alcançar concentrações elevadas. Deposita-se, em geral, nas sinóvias das articulações e nas bainhas dos tendões.

Proteína B2 do amiloide - constitui a parte central das placas encontradas na doença de Alzheimer. Também chamada de proteína A4, parece ser derivada de um precursor, uma glicoproteína transmembrânica, de peso molecular mais alto.

Proteína do amiloide endócrino (AE) - no amiloide encontrado em certos tumores endócrinos, as proteínas fibrilares parecem ser derivadas, por conversão enzimática, de polipeptídeos precursores dos hormônios, tais como a procalcitonina (carcinoma de células C da tireoide), a proinsulina (insulinoma do pâncreas) etc.; do mesmo modo, o amiloide da pele (amiloidose cutânea primária) está relacionado com a ceratina.

O componente P, não fibrilar, aparece em todas as formas de amiloidose. Assemelha-se a uma alfa-1-glicoproteína do soro, e apresenta homologia estrutural com a proteína C-reativa, que aparece na fase aguda das infecções.

Assim como é variável a natureza química do amiloide, é variável também o aspecto da amiloidose. Diferentes formas dessa síndrome têm sido reconhecidas e para classificá-las diversos critérios foram estabelecidos. Desse modo, quanto à distribuição da substância no organismo, se para-se a amiloidose em localizada e sistêmica; quanto ao grau de envolvimento de um órgão pelos depósitos, classifica-se o acúmulo em focal e difuso; e quanto a origem do distúrbio, em hereditário e adquirido. No que se refere à existência de outros processos morbidos determinantes, pode ela ser primária ou secundária - uma divisão

ainda hoje bastante útil, apesar da simplicidade. Nenhum dos critérios até agora adotados, no entanto, mostrou-se adequado para separar os diversos tipos modernamente aceitos. Há elementos comuns a todos - entre eles a própria natureza da substância amiloide -, o que torna difícil a separação perfeita dos grupos.

Apesar da identidade histológica exibida pelo amiloide, sabe-se hoje da existência de vários tipos distintos da substância, dois dos quais contêm as proteínas mais importantes, já referidas: uma, derivada das imunoglobulinas, é conhecida como proteína AL (amiloide de cadeia leve) e forma o amiloide B; a outra, de natureza não imunoglobulínica, foi chamada de proteína AA (associada ao amiloide) e faz parte do amiloide A. Na composição da proteína AL entram cadeias leves completas (lambda ou kappa), e/ou fragmentos aminoterminais de cadeias leves, pertencentes a moléculas de imunoglobulinas ou de proteínas homologas. Tais cadeias seriam secretadas por plasmócitos monoclonais ou por células do sistema fagocítico mononuclear (= sistema reticuloendotelial). Já a origem celular da proteína AA são os hepatócitos. As moléculas dessa proteína não guardam qualquer relação com as das imunoglobulinas. Ela pode ser induzida em animais por meio de injeções repetidas de caseinato de sódio ou do adjuvante de Freund. Do mesmo modo, cavalos utilizados em laboratórios farmacêuticos para a produção de soro antídiftérico, após muitos anos de injeções sucessivas da toxina diftérica, também desenvolviam amiloidose por AA. Apesar de a forma AA estar ligada mais comumente a doenças infecciosas, e a forma AL ao mieloma múltiplo, casos têm sido referidos em que a proteína AA aparece na ausência de qualquer inflamação concomitante, e a AL é a proteína identificada em associação com processos inflamatórios. Além disso, as duas podem ocorrer no mesmo paciente, fato que sugere, apesar de tudo, uma origem comum para ambas, provavelmente um distúrbio na resposta imunitária humoral.

Os seguintes tipos clínicos de amiloidose acham-se já bem definidos:

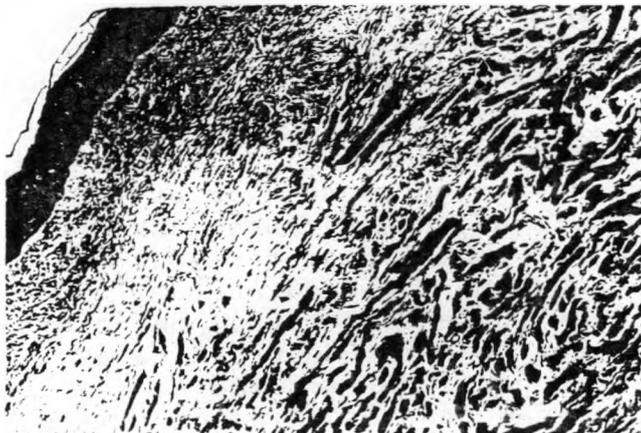


Fig. 11 - Degeneração conjuntivo-vascular em um queloide. Fibras colágenas hialinizadas, a direita.



Fig. 12 - Fibras colágenas hialinizadas vistas com maior aumento.

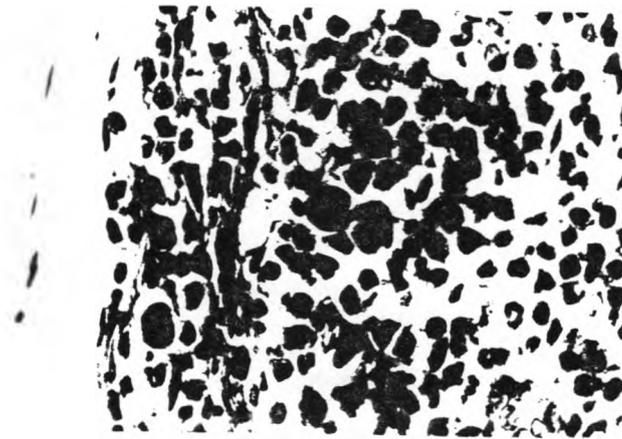


Fig. 13 - Corpúsculos de Russell em in -
filtrado inflamatorio crônico.

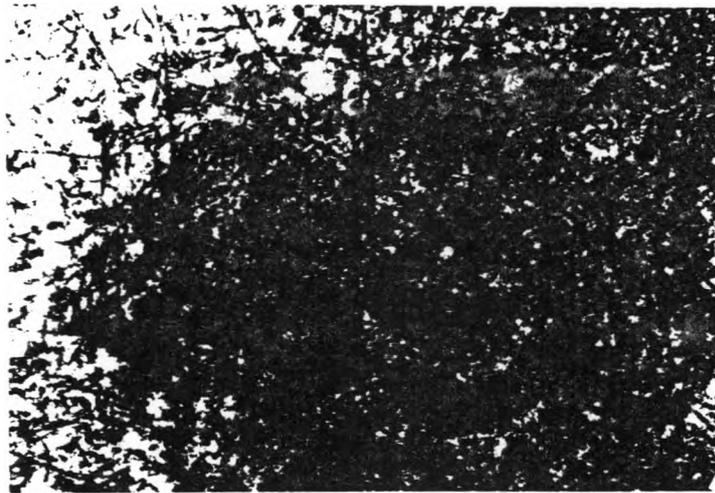


Fig. 14 - Substância amiloide vista ao
microscópio eletrônico.

- 1) Amiloidose primária e amiloidose associada ao mieloma múltiplo ou a outras alterações plasmocitárias (amiloidose atípica).

Neste grupo o amiloide se distribui de maneira sistêmica e tem origem imunoglobulínica (amilóide AL). Os depósitos são encontrados principalmente no coração, trato gastro-intestinal (desde a gengiva até o anus), pele, nervos, laringe e pulmões. Para evidenciar o comprometimento sistêmico, utilizam-se biópsias praticadas na mucosa das gengivas ou do reto.

Cerca de 15 a 20% dos pacientes com mieloma múltiplo desenvolvem amiloidose por AL, dentro deste tipo clínico. O mieloma múltiplo ou plasmocitoma é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação de plasmócitos monoclonais, isto é, plasmócitos produtores de uma classe específica de imunoglobulinas. A amiloidose dita primária tem muita semelhança com a amiloidose associada ao mieloma múltiplo: em sua origem, entretanto, nenhuma relação com plasmócitos anormais, ou outra causa, pode ser identificada.

- 2) Amiloidose secundária ou amiloidose sistêmica reativa (amiloidose típica).

O tipo secundário é também sistêmico na distribuição, mas a substância que se acumula (AA) não tem relação química com as imunoglobulinas. Recentemente, foi referido que a proteína AA pode ser diferenciada da AL, em cortes de tecidos incluídos em parafina, pois a AA perde sua afinidade pelo vermelho Congo após incubação dos cortes em permanganato de potássio. A técnica da imuno-histoquímica, usando anticorpos específicos, também permite distinguir as proteínas do amiloide. Os órgãos mais envolvidos neste tipo de amiloidose são o fígado, baço, rins, adrenais, pâncreas e linfonodos. Ela é dita secundária porque sobrevém, quase sempre, em doentes com processos inflamatórios ou degenerativos crônicos. Os mais comuns são: tuberculose, hanseníase, osteomielite, bronquiectasia, abscesso pulmonar, empiema, artrite reumatóide, colite ulcerativa crônica, psoríase, sarcoidose, doença de Crohn, doença de Hodgkin e vários tipos de cânceres. Tuberculose

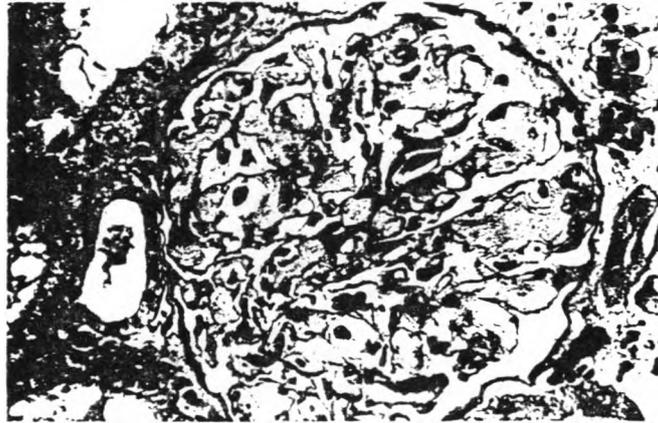


Fig. 15 - Amiloidose do rim. Acumulação da substancia amiloide entre os capilares glomerulares.

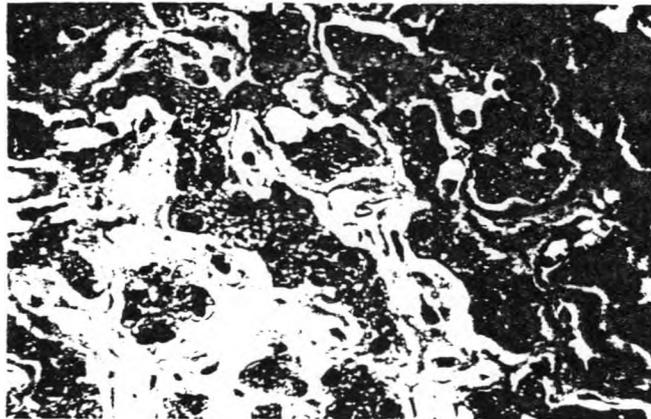


Fig. 16 - Amiloidose do figado. Compressão das placas de hepatocitos pelo amiloide depositado nos espaços de Disse.

e hanseníase já foram doenças com uma alta prevalência de amiloidose: desde a introdução, no entanto, dos antibióticos e quimioterápicos em seu tratamento, a amiloidose só muito raramente é hoje nelas encontrada. Em compensação, aparece ainda freqüentemente na artrite reumatoide.

Como a amiloidose do mieloma múltiplo é também "secundária", porém, devido às suas características, foi incluída no grupo anterior, já se propôs que a amiloidose secundária passasse a se chamar de amiloidose sistêmica reativa.

3) Amiloidose localizada.

Na amiloidose localizada, os depósitos se restringem a um único órgão ou a um simples tecido. Sob a forma de coleções microscópicas ou, então, de massas nodulares, podem ser eles observados em determinados órgãos: pele, laringe, pulmões, bexiga, língua e região do olho (palpebras e conjuntiva ocular). Frequentemente os depósitos são acompanhados por infiltrados de linfócitos e células plasmáticas. A substância que se deposita é quase sempre da forma AL.

Depósitos microscópicos localizados podem ser também encontrados em tecidos e tumores do sistema APUD: nas ilhotas de Langerhans em diabéticos, no carcinoma medular da tireóide, em tumores do pâncreas endócrino (insulinomas), nos feocromocitomas e no carcinoma indiferenciado do estômago. Em todos esses exemplos, as proteínas precursoras do amiloide são oriundas, acredita-se, da conversão enzimática dos polipeptídeos hormonais ou pré-hormonais (insulina, glucagon, calcitonina etc.), elaborados pelas estruturas do sistema.

O amiloide associado a hemodíalise, a beta-2-microglobulina, apresenta tendência para se depositar no ligamento transversal do carpo, produzindo a chamada "síndrome do tunel do carpo".

Afora isso, uma substância semelhante ao amiloide tem sido referida dentro das placas senis, encontradas no cérebro de pessoas idosas portadoras da síndrome de Alzheimer (amilóide A4 ou beta-2-amilóide).

4) Amiloidose hereditária.

Certas formas de amiloidose, nitidamente de caráter hereditário, estão ligadas a fatores autossômicos recessivos ou dominantes. A febre mediterrânea familiar, uma doença febril de natureza desconhecida, mas devida a um fator autossômico recessivo, é acompanhada, em 40% dos casos, de amiloidose secundária. A amiloidose neuropática, assim chamada porque a substância amiloide tende a se depositar principalmente nos nervos periféricos, constitui também uma forma hereditária de amiloidose, encontrada em Portugal (doença dos pezinhos), na Suécia e no Japão.

5) Amiloidose senil.

Em indivíduos idosos, por volta da 8ª ou 9ª década da vida, depósitos de amiloide costumam aparecer no coração, cérebro, pâncreas e baço. No coração, a amiloidose pode ser extensa o bastante para causar insuficiência cardíaca.

Morfologia da amiloidose - a quantidade e a maneira de distribuição da substância não guardam relação consistente com o tipo de amiloidose. Por esse motivo, o aspecto macro- e microscópico de um determinado órgão não só varia de um tipo para outro, mas também dentro do mesmo tipo.

A amiloidose do rim é a mais grave e a mais comum de todas. O órgão pode ter aspecto normal ou apresentar-se grande e de consistência firme. Microscopicamente, a substância envolve os glomerulos e o conjuntivo em torno dos tubulos renais, arterias e arteriolas. Nos glomerulos ela se deposita na matriz mesangial e ao longo da lamina basal do endotelio. Com a evolução da doença, todo o glomerulo é tomado pelo amiloide, obliterando-se a luz dos capilares. Em torno dos tubulos, os depositos começam também a se formar ao longo da lamina basal e progredem depois para o intersticio. O comprometimento arterial torna a parede espessa, o que muitas vezes é causa de estreitamento luminal, seguido de isquemia e atrofia dos tubulos renais.

No baço, a presença do amiloide pode ser discreta ou, então, abundante, capaz de determinar esplenomegalia. Os depósitos têm início na região perifolicular e, por razões desconhecidas, ou ficam limitados aos folículos, tomando o aspecto de grãos de tapioca ou de sagu (o baço é chamado de baço sagu), ou se dispõem também ao redor da parede dos seios esplênicos, afetando mais a polpa vermelha do que os folículos (o baço é dito lardáceo, pelo aspecto que adquire, semelhante ao do toucinho).

A amiloidose no fígado, ou é mínima e passa despercebida, ou provoca hepatomegalia. Os depósitos surgem primeiro nos espaços de Disse e, aos poucos, afastam as células hepáticas dos capilares. Quando abundante, o amiloide provoca atrofia por compressão e desaparecimento dos hepatócitos.

A substância amiloide no coração forma coleções focais, sob o endocárdio e entre as fibras do miocárdio. Eventualmente, podem elas causar atrofia das fibroscélulas cardíacas e dos elementos do sistema de condução.

Nas adrenais, o amiloide primeiro se deposita junto à membrana basal das células da cortical. Crescendo os depósitos pode ocorrer atrofia. O desaparecimento das células corticais é causa, às vezes, de hipofunção adreno-cortical ou doença de Addison.

Pouco se sabe sobre o destino da substância amiloide no organismo. Nos animais de experimentação, quando as injeções de caseinato de sódio são suspensas, o amiloide já depositado no fígado e baço é reabsorvido, mas não o do rim. A reabsorção é feita por fagocitose, através da ação de macrófagos, neutrófilos e células gigantes de corpo estranho. No homem, em casos de amiloidose secundária, após o controle do processo crônico determinante, pode-se observar o desaparecimento do amiloide.

Degeneração mucóide ou mixomatosa - neste tipo de degeneração ha um aumento aparente da substância fundamental amorfa do tecido conjuntivo. Na verdade, ocorre apenas o desdobramento dos polissacarídes-proteínas que a formam, com posterior despolimerização dos mucopolissacari-

dios e aumento da água adsorvida. Do ponto de vista morfológico, observa-se uma transformação mucoide da substância intercelular, adquirindo o tecido o aspecto de tecido mucoso, o mais primitivo dos tecidos conectivos. A degeneração mucoide é vista em certas lesões do colágeno de origem auto-alérgica, como aquelas encontradas na doença reumática e no granuloma anular.

Degeneração fibrinóide - é também chamada de necrose fibrinóide. Acomete a substância fundamental e as fibras colágenas do tecido conectivo, o qual assume um aspecto granular e eosinofílico, semelhante ao da fibrina em cortes histológicos. Aparece, frequentemente, como resultado da interação antígeno-anticorpo, e nas lesões é possível identificar-se a presença de imunoglobulinas, além de quantidades variáveis de fibrina. A degeneração fibrinóide também é encontrada na hipertensão essencial maligna (na parede das arteríolas), em vasos localizados na base de úlceras pépticas e na pancreatite aguda. Em cada exemplo citado, a gênese difere bastante. Nas lesões de hipersensibilidade, especialmente quando há imunocomplexos circulantes solúveis, a deposição desses complexos nos vasos, com fixação do complemento, leva os neutrófilos a uma fagocitose frustrada e conseqüente liberação de enzimas lisosômicas para o interstício. As enzimas, uma vez livres, atuam sobre a fibrina do plasma - exsudado em virtude de um aumento na permeabilidade vascular causada pelos mesmos complexos - e ainda sobre estruturas do próprio interstício (fibras colágenas, substância fundamental etc.): são os produtos da degradação de todos esses elementos que constituem o material fibrinóide.

Na hipertensão maligna, por aumento da permeabilidade do endotélio, que a pressão elevada provoca, o plasma atravessa o limite interno das arteríolas, e tem seu fibrinogênio depositado no conjuntivo da parede, sob a forma de fibrina, a qual depois sofre alteração parcial. Restos celulares e do colágeno, provenientes dos tecidos da média, envolvidos também pelo processo hipertensivo, integram a substância fibrinóide neste tipo de degeneração.

3) Degenerações com acúmulo de lipídios.

Pertencem a esta categoria a esteatose e as lipidoses ou lipoidoses.

A esteatose é a presença de gordura (triglicerídios ou gorduras neutras) no citoplasma de células que normalmente não a armazenam. Ela ocorre principalmente nos hepatócitos, nas células dos tubulões renais e nas células musculares cardíacas. Recebe também as denominações de degeneração gorda e metamorfose gordurosa.

As causas da esteatose são várias, mas podem ser classificadas em três grupos: 1) causas que determinam hipoxia; 2) causas tóxicas e infecciosas; e 3) causas alimentares. As causas que levam à hipoxia são principalmente a insuficiência cardíaca e as anemias. Entre as causas tóxicas, destacam-se tóxicos de origem exógena (tetracloreto de carbono, fosforo, etionina e alguns antibióticos) ou endógena (como a uréia, por ex.), e entre as infecciosas, vários agentes infecciosos tóxicos. No terceiro grupo estão as doenças metabólicas, a alimentação rica em gorduras, o alcoolismo, a deficiência de fatores lipotrópicos e a carência alimentar. Essas causas não agem todas de maneira igual: para compreender o mecanismo patogênético, é indispensável o conhecimento de pontos fundamentais do metabolismo das gorduras e do papel central que o fígado nele desempenha. Justamente por ocupar uma função chave no metabolismo dos lipídios, o fígado sofre degeneração gorda com muito mais frequência que os outros órgãos.

A digestão dos lipídios ingeridos (25 a 150 g/dia) faz-se normalmente no intestino delgado, à custa da bile e do suco pancreático. A bile contém sais biliares, que são detergentes aniónicos e aparecem nela sob a forma de micelas mistas, junto com fosfolipídios e colesterol. Por sua ação detergente, os sais biliares emulsificam os lipídios (formados principalmente por triglicerídios), tornando-os aptos a adsorver a lipase pancreática. Esta promove a hidrólise dos triglicerídios para ácidos graxos e betamonoglicerídios. Os dois compostos, uma vez livres, juntam-se às micelas de sais biliares, fosfolipídios e co-

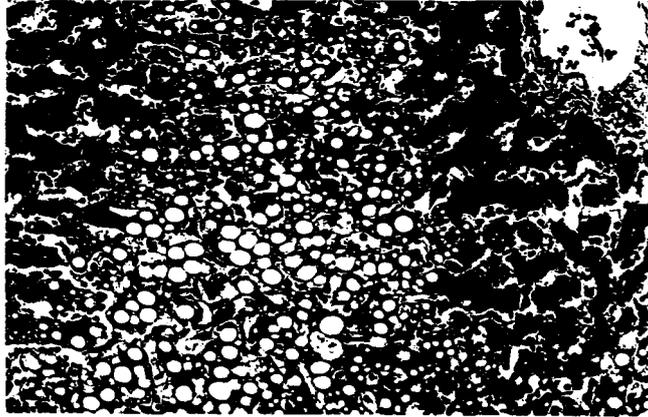


Fig. 17 - Aspecto microscópico do fígado com esteatose. Os hepatócitos atingidos se assemelham a células adiposas.

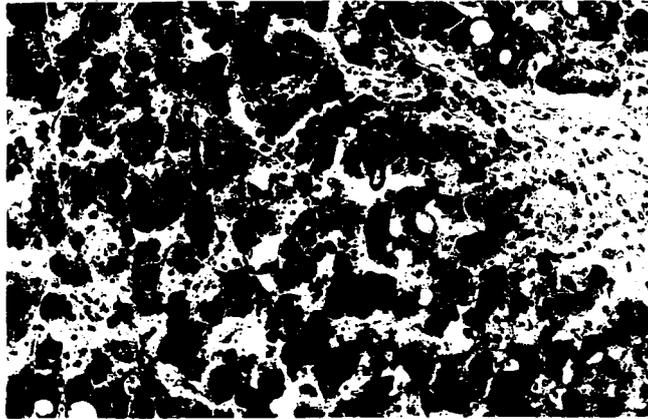


Fig. 18 - Esteatose hepática. Demonstração da gordura pelo Sudan IV (cortes em congelação).

lesterol, que podem assim atingir até 5 ou 10 um de diâmetro. As micelas entram em contato com a membrana das células de absorção do intestino e passam para o interior delas por um processo de pinocitose. Dentro das células, os ácidos graxos e os monoglicéridios se libertam das micelas - e novamente se convertem em triglicéridios no retículo endoplasmático liso. O colesterol, que penetrou fazendo parte das micelas, é convertido em ésteres de colesterol. No retículo endoplasmático, as gorduras são combinadas com uma proteína para formar partículas conhecidas como quilomicra (quilomícron no singular). Em torno delas estabelece-se um vacúolo, a custa das membranas do retículo. Assim envolvidos, os quilomicra são levados até a face lateral da célula e descarregados no espaço intercelular. Daí, ganham eles os vasos linfáticos da lâmina própria - são grandes demais para entrar nos capilares sanguíneos - e, através do ducto torácico, chegam, afinal, a corrente sanguínea.

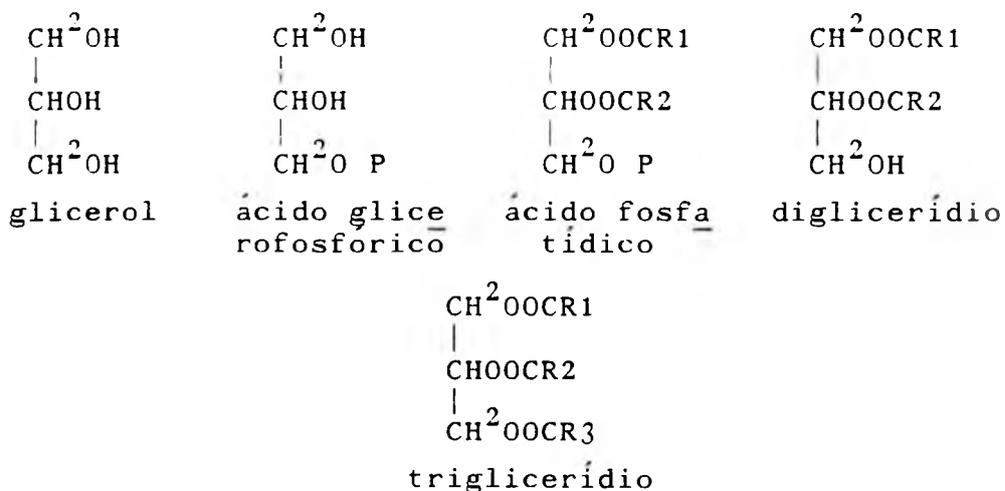
Os quilomicra, conduzidos ao fígado pela circulação arterial, entram nos sinusóides hepáticos, onde, devido a constituição das paredes destes capilares, acabam em contato direto com os hepatócitos. Nesse local, sofrem eles (ou já sofreram nos capilares) a ação da enzima lipase lipoproteica, que separa a gordura da proteína e, em seguida, desdobra a primeira nos seus componentes. Ácidos graxos e glicérol vão ser então absorvidos pelas células hepáticas.

Dentro dos hepatócitos, os ácidos graxos são oxidados (beta-oxidação), para obtenção de energia, ou convertidos novamente em triglicéridios e fosfolipídios. Os triglicéridios, no RER, unem-se a uma apoproteína (chamada proteína acceptora de lipídios) e formam lipoproteínas (as pré-betalipoproteínas ou lipoproteínas de muito baixa densidade), as quais passam para o sangue e vão ser utilizadas por outros tecidos. Delas fazem parte ainda o colesterol e fosfolipídios (principalmente lecitinas, sintetizadas pelos hepatócitos), que têm papel fundamental na solubilização do complexo lipoprotéico. Na verdade, apoproteína, colesterol e fosfolipídios constituem um transportador para a circulação dos triglicéridi-

os, sob uma forma soluvel em água.

Através do sangue, os quilomicra (com glicéridios exógenos) e as lipoproteínas (com glicéridios endógenos, produzidos no fígado) atingem os depósitos de gordura, onde, em contato com as células endoteliais dos capilares existentes no tecido adiposo, sofrem desdobramento em proteína, ácidos graxos e glicérol, pela ação da lipase lipoproteica. Essa lipase parece ser liberada pelos adipócitos e se fixa às células endoteliais dos capilares vizinhos. O glicérol é levado ao fígado, pois não pode ser utilizado pelas células adiposas. Já os ácidos graxos, após atravessarem a membrana do endotélio, penetram nas células adiposas e, aí, formam novamente triglicéridios, por um processo em que toma parte a glicose.

O glicérol não participa da formação de triglicéridios, dentro dos adipócitos, porque estas células não produzem glicérolcínase em quantidade suficiente para convertê-lo em ácido alfa-glicérolfosfórico (glicérolfosfato), etapa inicial da síntese celular dos triglicéridios: ácido alfa-glicérolfosfórico → ácido fosfatídico → diglicéridio → triglicéridio. Desse modo, a glicose plasmática é a fonte mais importante do componente glicérol das gorduras neutras formadas pelos adipócitos.



Após o transporte através da membrana plasmática (um processo insulino-dependente), a glicose é desdobrada (via glicólise anaeróbica) em fosfodiidroxiacetona e aldeído fosfoglicérico. O NADH^- , que se forma na própria via da glicólise, serve para reduzir a fosfodiidroxiacetona e transforma-la em ácido alfa-glicero-fosforico.

Quando necessário, a gordura armazenada pode ser mobilizada para fora dos depósitos. O primeiro passo, nesse movimento, é a reversão dos triglicerídios a ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos livres ligam-se no sangue a uma proteína do plasma e, assim, chegam a diversos tecidos que os utilizam para a produção de energia.

A hidrólise dos triglicerídios (lipólise) depositados nos adipócitos faz-se a custa de uma lipase hormônio-sensível. Pela fixação de um hormônio lipolítico, como a epinefrina, aos receptores beta-adrenergicos da membrana plasmática dos adipócitos, tem início a cadeia de eventos que levará à lipólise. Através dos receptores, o hormônio, atuando sobre o sistema da adenilciclase, promove a transformação do ATP em AMP cíclico, que, no papel de segundo mensageiro, ativa uma proteinocinase, a qual catalisa a fosforilação da lipase hormônio-sensível. A enzima, agora ativada, degrada os triglicerídios para ácidos graxos livres, glicerol, monoglicerídios e diglicerídios.

Em condições adequadas de nutrição e disponibilidade de insulina, a pequena quantidade de ácidos graxos liberada pelos adipócitos é logo reesterificada com o ácido glicero-fosforico ou os diglicerídios para regenerar os triglicerídios. Nos períodos de privação calórica, ao contrário, o baixo nível de ácido glicero-fosforico nas células adiposas limita a reesterificação e há mobilização acentuada de gordura.

A insulina joga um papel importante no armazenamento dos triglicerídios. Ela é necessária à atividade ótima da lipase lipoproteica e para o transporte da glicose através da membrana dos adipócitos. Ela também inibe a lipa-



Fig. 19 - Esteatose renal. Demonstração de gordura nos tubulos contornados proximais pelo Sudan IV.

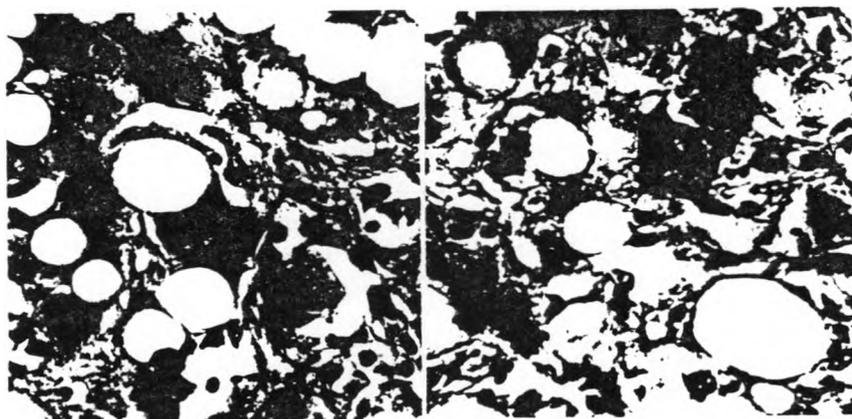


Fig. 20 - Hepatite alcoolica. Corpusculos de Mallory e esteatose.

se hormônio-sensível, talvez por reduzir os níveis de AMP cíclico. Durante a privação calórica, menos insulina é liberada, o que resulta em atividade maior da lipase hormônio-sensível.

Além dos hormônios lipolíticos (tais como as catecolaminas), a atividade aumentada do sistema nervoso simpático (via norepinefrina) acentua também a lipólise. Em consequência, maior quantidade de ácidos graxos é liberada dos depósitos e a gordura corporal se reduz.

Nos hepatócitos, a gordura intracelular geralmente é pouca e não pode ser demonstrada, pois se encontra sob a forma de micelas cilíndricas e laminares. Vários fatores, no entanto, são capazes de modificar essa dispersão, fazendo os lipídios assumirem uma forma visível no citoplasma. Tais fatores atuam em diferentes etapas do processo metabólico e é possível resumi-los assim: 1) maior aporte de gordura às células; 2) deficiência na síntese de apoproteína; 3) falha na produção das lipoproteínas, por deficiência de fosfolipídios (necessários à ligação apoproteína-fosfolipídios-triglicerídios) ou dos fatores lipotrópicos; e 4) falha na oxidação dos ácidos graxos.

A maior chegada de gorduras ao fígado resulta da ingestão excessiva de lipídios ou da mobilização exagerada dessas substâncias para fora de seus depósitos no organismo. Assim, do mesmo modo que a alimentação em excesso, a inanição aguda pode ser também causa de esteatose hepática, justamente por mobilizar as gorduras dos depósitos, com fins de aproveitamento energético. Em ambos os casos, o acúmulo é devido a uma incapacidade relativa dos hepatócitos para metabolizar toda a gordura que recebem.

Um decréscimo na síntese proteica constitui a maneira pela qual diversas substâncias tóxicas provocam esteatose hepática. As proteínas são necessárias não só à formação como à liberação das lipoproteínas e, por isso, sem elas a gordura fica retida no citoplasma. Na esteatose causada pelo tetracloreto de carbono, admite-se que

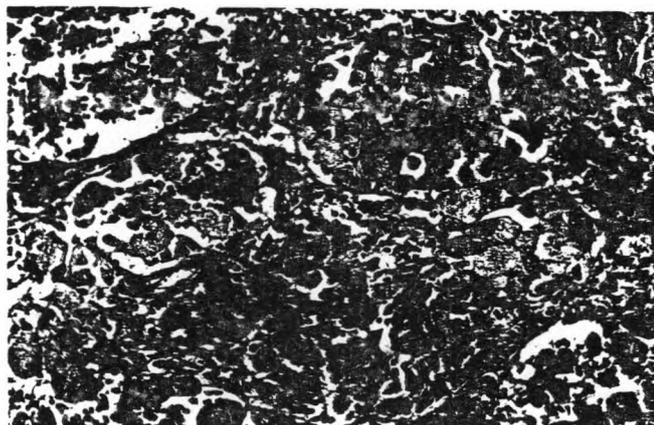


Fig. 21 - Doença de Gaucher no baço: grandes células macrofágicas, de citoplasma estriado. formam grupos dentro dos sinusoides e cordões de Billroth.

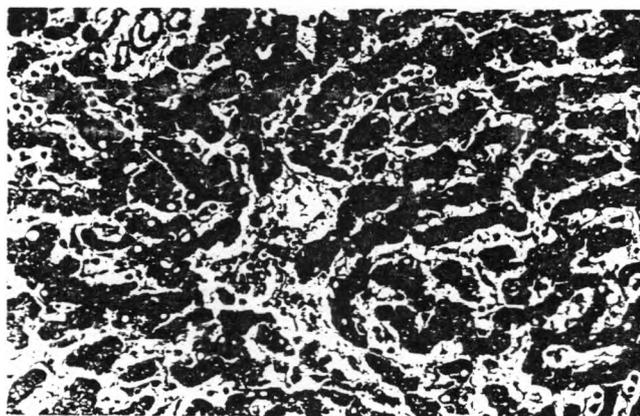


Fig. 22 - Acumulação de glicogênio no núcleo de hepatócitos (degeneração de Askanasy). Os núcleos têm limites nítidos e parecem vazios.

a lesão primeira ocorra no retículo endoplasmático e nos ribosomas (sede da síntese proteica), por ação do radical livre CCl_3 . Outros tóxicos hepáticos, como o fósforo, a etionina, a tetraciclina, e a puromicina, agem também impedindo a síntese da apoproteína. Já o ácido orótico parece determinar uma falha na união do lipídio com a apoproteína e, ao mesmo tempo, uma dificuldade na secreção da lipoproteína porventura formada. Na inanição crônica ou desnutrição, o processo tem origem semelhante: falta de apoproteína, mas por ingestão insuficiente de proteínas. Quando a deficiência proteica, no entanto, faz parte de um quadro de desnutrição global, a esteatose não se instala. É o que se vê em crianças com marasmo ou em prisioneiros de campos de concentração submetidos a carencias graves: em vez de esteatose, há atrofia do fígado. O acúmulo de gordura aparece mais em indivíduos obrigados a dietas pobres em proteínas, mas sem redução proporcional do teor calórico, como acontece nos pacientes de kwashiorkor.

A ausência dos chamados fatores lipotrópicos (colina e metionina) leva a uma produção insuficiente de fosfolípidios, componentes indispensáveis das lipoproteínas. A metionina, no caso, atua como substância doadora de grupos metila para a etanolamina, composto precursor da colina ou trimetiletanolamina. A falta dos fosfolípidios determina, além disso, alterações na membrana plasmática, que interferem com a saída das lipoproteínas para o meio extracelular.

Quanto ao álcool, seu modo de agir não foi ainda plenamente esclarecido. Acredita-se que ele tenha uma ação tóxica direta sobre os hepatócitos, pois, de outra forma, não se poderia explicar a grande incidência de esteatose e cirrose entre alcoolatras - mesmo consumindo dietas adequadas -, enquanto em doentes de kwashiorkor, nos quais a esteatose é também intensa, as lesões hepáticas necrosantes não são significativas. Alterações ultraestruturais - aumento de volume das mitocôndrias e proliferação com dilatação dos elementos do REL - têm sido descritas no fígado de alcoolatras, provavelmente

determinadas pela liberação de radicais tóxicos. A esteatose no alcoolismo crônico poderia correr ainda por conta de deficiências nutricionais, principalmente proteica. Em doses elevadas, o álcool estimula as células acinares do pâncreas e, dessa maneira, aumenta a concentração de proteínas (enzimas) no suco pancreático. Parte do excesso se precipita no interior dos ductos menores, formando rolhas ou tampões proteicos, responsáveis por obstrução no ponto de origem das mesmas, e dilatação distal dos ductos e acinos pancreáticos. As modificações estruturais daí decorrentes produzem uma inflamação do órgão (pancreatite crônica calcificante), causa de má absorção intestinal, por insuficiência das enzimas próprias do pâncreas: lipase, tripsina e quimotripsina. Devido a esse mecanismo, é comum o desenvolvimento de carência proteica em alcoolistas crônicos.

A maioria dos autores, entretanto, admite como causa principal da esteatose alcoólica a interferência do etanol no metabolismo lipídico. Fundamentalmente, essa influência se resumiria em diminuir a oxidação e aumentar a síntese dos ácidos graxos. Com efeito, quase 90% do álcool ingerido pelo indivíduo são metabolizados no fígado, através de mecanismos oxidativos, que envolvem: 1) a desidrogenase alcoólica (uma enzima que contém zinco) e 2) o chamado sistema microsômico oxidante do etanol, do qual fazem parte o NADPH², a citocromo-redutase e o citocromo P 450. A maior parte desse álcool metabolizado pelos hepatócitos (cerca de 3/4) transforma-se no citosol, a custa da atividade da desidrogenase alcoólica (DHA), em acetaldeído e acetato, produtos que, por sua vez, são oxidados para acetil-CoA, através de uma reação em que o NAD serve como acceptor de H⁺. Resulta daí uma disponibilidade excessiva de NADH⁺ e acetil-CoA. O primeiro, entrando nas mitocôndrias, fornece H⁺ diretamente à cadeia respiratória, o que reduz a atividade do ciclo de Krebs e aumenta, ainda mais, a disponibilidade de acetil-CoA. Este se transforma então em acetooacetil-CoA, acetoacetil-ACP (ACP = proteína transportadora de açilas) e betahidroxi-betametilglutaril-CoA (união do ácido acetoacético com acetil-CoA). Do acetoace-

til-CoA formam-se os corpos cetônicos (ácido acetoacético, ácido betahidroxibutírico e acetona) que podem servir de fonte energética para vários tecidos. Dos outros compostos, o acetoacetil-ACP serve de ponto de partida para a formação de ácidos graxos de cadeia longa, e o betahidróxi-betametilglutaril-CoA, para a síntese do colesterol, via ácido mevalônico e esqualeno. Além disso, o excesso de NADH^2 - e conseqüente inibição do ciclo de Krebs - determina ainda uma queda na oxidação dos ácidos graxos (seu aproveitamento para produção de energia torna-se desnecessário) e aumento na disponibilidade de alfa-glicerofosfato e de ácido pirúvico, formados através da glicólise anaeróbica. A quantidade excessiva de alfa-glicerofosfato e de ácidos graxos acentua a lipogênese, isto é, a síntese de triglicéridios, que acabam se acumulando no citoplasma das células hepáticas. Já o ácido pirúvico, em virtude do excesso de NADH^2 , é transformado em ácido láctico - causa da hiperlactacemia que ocorre após a ingestão de grandes doses de álcool.

Pouco menos de uma quarta parte do álcool metabolizado no fígado oxida-se a acetaldeído pelo mecanismo do sistema microsômico oxidante. O sistema independe da desidrogenase alcoólica, e utiliza o NADPH^+ mais oxigênio. Desse modo, não há excesso de hidrogênio (sob a forma de NADH^2) e nem as conseqüências da inibição do ciclo de Krebs, já referidas. Nos alcoólatras crônicos aumenta, às vezes, consideravelmente, a participação do sistema na metabolização do etanol, o que constitui importante mecanismo de adaptação.

Por último, como causa de esteatose hepática, a falha na oxidação dos ácidos graxos. Ela está relacionada, quase sempre, com a hipoxia ou uma alteração grave nas mitocôndrias, sede da chamada beta-oxidação dos ácidos graxos (hélice de Lynen). Através desta via oxidativa, a molécula dos ácidos graxos de cadeia longa é quebrada, sucessivamente, em fragmentos contendo dois átomos de carbono, fragmentos que se separam sob a forma de acetil-CoA. O destino do acetil-CoA é entrar no ciclo de Krebs e ser degradado em CO_2 e H_2O , para produção de

energia. Em casos de hipoxia, entretanto, a cadeia respiratória e o ciclo de Krebs ficam inibidos, do que resulta uma insuficiência de ATP e um excesso de NADH^2 mais acetil-CoA. O ATP, o NAD e a coenzima A são indispensáveis a beta-oxidação dos ácidos graxos, que assim deixam de ser degradados. Por outro lado, o excesso de NADH^2 e de acetil-CoA provoca uma disponibilidade maior, no citosol, dos ácidos alfa-glicerofosfórico e pirúvico, ambos formados através da glicólise anaeróbica. Como já referido, ácidos graxos não degradados e ácido alfa-glicerofosfórico intensificam a síntese de triglicéridos, os quais acabam se acumulando dentro dos hepatócitos.

Morfologia - os órgãos afetados pela degeneração gorda, de um modo geral, aumentam de peso e volume, ao mesmo tempo em que adquirem uma tonalidade amarela. No coração, essa tonalidade costuma aparecer em faixas, principalmente ao nível dos músculos papilares, dando ao miocárdio um aspecto característico, conhecido como aspecto "tigroide". Enquanto umas células entram em degeneração, outras são conservadas, por causa do tipo de vascularização dos músculos papilares. Onde existem as alças capilares venosas, a tensão de oxigênio é mais baixa, e aí, em torno das alças, ocorre a degeneração gorda.

O acúmulo de lipídios ocorre primeiro no RER e nas cisternas do complexo de Golgi, sob a forma de gotículas osmiofílicas limitadas por membranas - os chamados liposomas. Mais tarde, persistindo as condições determinantes da esteatose, gotículas, desprovidas de membrana limitante, aparecem no citosol, onde se fundem e aumentam de volume. A maneira pela qual os liposomas se transformam em gotículas livres não é conhecida.

Ao microscópio óptico, no fígado, as células podem apresentar diversos vacúolos (tipo multivacuolar) ou um único grande vacúolo (tipo univacuolar) que desloca o núcleo para a periferia. Os vacúolos representam a imagem negativa das gotículas de gordura existentes no citoplasma, gordura que é removida durante o processo de preparação dos tecidos para exame. A fim de evidenciá-

-la diretamente, torna-se necessário o uso de cortes em congelação, além do emprego de corantes, como os Sudan III e IV, capazes de se dissolver nas gorduras. Os núcleos mostram-se bem conservados, apesar da alteração profunda que a célula exhibe. Em órgãos outros que não o fígado - rins e coração -, a esteatose se manifesta sempre por pequenos vacuolos citoplasmáticos (dispostos na parte basal das células dos tubulos renais ou na parte central das células musculares cardíacas), as vezes quase imperceptíveis.

A esteatose é condição prontamente reversível: cessada a causa que lhe deu origem, as células metabolizam toda a gordura acumulada e voltam ao normal. Se a degeneração, no entanto, permanecer por muito tempo, a célula pode não resistir e morrer, sendo então substituída por tecido fibroso.

Infiltração adiposa do estroma. Lipomatose.

Há uma certa confusão entre degeneração e infiltração gorda, cuja origem remonta a época de Virchow. Com efeito, Virchow observou que dois tipos de fígados, com alteração gorda, podiam ser encontrados a autópsia. Alguns tinham peso maior do que o normal e suas células exibiam vacuolos grandes de gordura: esses vacuolos, por vezes, ocupavam quase todo o corpo celular, tornando os hepatocitos semelhantes a células adiposas (degeneração univacuolar). Outros, ao contrário, sem qualquer aumento sensível no volume ou no peso, apresentavam as células cheias de pequenos vacuolos, com aspecto espumoso (degeneração multivacuolar). A análise química, pelos meios da época, mostrou que apenas no primeiro tipo havia aumento significativo do conteúdo de lipídios. Virchow considerou os dois processos como bem distintos, e chamou-os, respectivamente, de infiltração gorda e degeneração gorda, por acreditar que no primeiro as gorduras viessem de fora da célula, e no segundo fossem provenientes da própria célula. Na degeneração gorda, as gorduras - não visíveis normalmente, por estarem incorporadas aos componentes estruturais da célula - seriam desmascaradas, isto é, tornar-se-iam evidentes. Por isso, recebeu ela ainda o nome de lipofanerose. Sabe-se hoje

que os dois processos são idênticos, pois a gordura encontrada é sempre proveniente dos depósitos do organismo. Não se descobriu, entretanto, a razão pela qual, ao se acumular nos hepatócitos, forma ela em alguns casos um único e grande vacúolo e, em outros, vacúolos pequenos e numerosos.

A expressão infiltração gorda tem na atualidade uma aceção diferente. Enquanto a degeneração gorda afeta as células parenquimatosas, a infiltração gorda é uma alteração do interstício, proveniente da invasão do conjuntivo por células adiposas. Para bem diferenciá-la da degeneração gorda, costuma-se também chamá-la de infiltração gordurosa do estroma. Sua origem é o excesso de gordura no organismo. Assim, nas pessoas obesas, a grande quantidade de gordura disponível causa um aumento exagerado no número de células adiposas, que acabam ultrapassando os limites dos depósitos naturais e aparecem no interstício de alguns órgãos. Em glândulas, como o pâncreas, sem uma capsula própria, o tecido adiposo penetra entre os acínos, dissociando-os e tornando difícil, as vezes, a identificação do órgão. A infiltração pode também ocorrer em órgãos capsulados, desde que o tecido adiposo esteja presente sob a capsula. É o caso do coração, cujo tecido conjuntivo frouxo da camada subepicárdica possui acúmulos de células adiposas, principalmente ao redor das artérias coronárias. Nos indivíduos obesos, a infiltração gordurosa dessa camada pode atingir alguns centímetros de espessura e cobrir mesmo toda a superfície do coração. Além disso, as células adiposas penetram no miocárdio, afastando os feixes de fibras cardíacas, especialmente na parede dos átrios e do ventrículo direito. Apesar de tudo, as fibras parecem não sofrer grande dano e só em raras instâncias a infiltração compromete a função cardíaca.

Obesidade - significa o aumento do peso corporal por excesso de tecido adiposo: resulta da ingestão alimentar exagerada em relação ao gasto de energia pelo organismo. Além da ingestão excessiva de alimentos, outros fatores, de natureza genética, hormonal e psicológica, têm influência no desenvolvimento da obesidade. A gordura se acu-

nas células do tecido subcutâneo da parede abdominal, nas do mesentério, retroperitônio e epíplaos. Quando de natureza genética, a obesidade tem início na infância e permanece durante toda a vida do indivíduo. Admite-se que, neste caso, haja um aumento no número de adipócitos, nos locais acima referidos.

Não é só pelo aspecto ou pelas limitações impostas ao indivíduo que a obesidade tem importância clínica: com frequência aparece ela associada a doenças como diabetes, hipertensão, aterosclerose, infarto do miocárdio, varizes etc., afora as manifestações decorrentes do próprio peso do corpo sobre as articulações, como as da coluna e dos joelhos.

Lipidoses - neste tipo de degeneração há o acúmulo de lipídeos (substâncias semelhantes às gorduras, por sua solubilidade) no interior, principalmente, de histiócitos. As lipidoses mais comuns são a lipidose arterial ou aterosclerose e as xantomatoses. Consiste a primeira na deposição de gorduras neutras e ésteres de colesterol na íntima das artérias de grande e pequeno calibre. Formam-se agregados de células contendo lipídios, os quais, de acordo com a extensão e o volume, constituem as estrias lipídicas, as placas ateromatosas e, quando grandes e salientes, os ateromas. Esses lipídios provêm das betalipoproteínas (lipoproteínas de baixa densidade) do plasma, que, de algum modo, atravessam o endotélio vascular. Nas xantomatoses, a substância que se acumula é o colesterol, vindo em segundo lugar os ácidos graxos. Os xantomas - nódulos na pele formados por histiócitos cheios de lipídeos - constituem um exemplo de xantomatose. Outro exemplo é o xantelasma - conjunto de placas amarelas e salientes, que se dispõem ao redor dos olhos. Nas chamadas hiperlipidemias - primárias (de origem genética) ou secundárias (que acompanham o diabetes melito, a síndrome nefrótica e o hipotireoidismo) -, há aumento do colesterol sanguíneo, com aparecimento de aterosclerose e xantomas (depósitos na pele, nos tendões, na córnea e também em células do sistema fagocítico-macrofágico).

Incluem-se ainda no grupo das lipidoses certas doenças

de armazenamento lisosômico (tsaurismoses), consideradas como distúrbios hereditários do metabolismo lipídico. Entre elas podemos citar as doenças de Tay-Sachs e de Gaucher, devidas ao armazenamento de glicolipídios (gangliosídeo e glicocerebroside, respectivamente), e a de Niemann-Pick, em que a substância acumulada é um fosfolípido, a esfingomiéline.

A doença de Tay-Sachs, prevalente entre judeus da Europa Oriental ou seus descendentes, é devida a um fator autossômico recessivo e tem por causa a deficiência geral de hexosaminidase A, enzima que catalisa a degradação do G_{m2}-gangliosídeo. Sem a referida enzima, esse glicolípido se acumula em diversos tecidos, particularmente nos neurônios do sistema nervoso e da retina. As células comprometidas apresentam vacúolos, que correspondem a lisosomas grandemente distendidos pela substância não metabolizada. Em virtude das manifestações mais graves da doença - retardamento mental e cegueira - ficou ela conhecida como idiotia amaurotica familiar. Os indivíduos atacados não ultrapassam, em geral, os 2 ou 3 anos de idade.

Na doença de Gaucher, também devida a fator autossômico recessivo, a substância não degradada, um glicocerebroside, acumula-se nas células do sistema reticuloendotelial, por deficiência de uma glicocerebrosidease (cerebroside-beta-glicosidase). Os glicocerebrosideos são provenientes das membranas dos leucócitos e eritrócitos antigos, já em fase de desintegração: na ausência da enzima adequada tendem a se acumular, em maior quantidade, justamente nos órgãos onde o sistema reticuloendotelial é mais desenvolvido: baço, fígado, medula óssea, amígdalas, linfonodos, placas de Peyer etc. As células envolvidas no processo de armazenamento tornam-se volumosas e exibem conteúdo fibrilar, seu aspecto lembrando papel amassado. São denominadas células de Gaucher e o citoplasma é PAS-positivo.

A doença de Niemann-Pick, ligada, como as outras duas, a um fator autossômico recessivo, resulta da acumulação de esfingomiéline e colesterol nas células do sistema reticuloendotelial. Pode ocorrer ainda envolvimento de células parenquimatosas, como hepatócitos e neurônios.

O acúmulo se dá pela ausência da enzima esfingomielinase. Sem ela, a esfingomielina - um componente normal de todas as membranas celulares - acumula-se no interior de lisosomas secundários, que se manifestam, ao MO, sob a forma de vacúolos pequenos e numerosos. As células do sistema reticuloendotelial adquirem, então, um aspecto espumoso característico. Como na doença anterior - e pela mesma razão -, os órgãos mais afetados são o baço, fígado, linfonodos, medula óssea e formações linfóides do trato digestivo e da árvore brônquica.

4) Degenerações com acúmulo de glicídios.

A substância que se deposita é o glicogênio; por esse motivo a alteração recebeu o nome de infiltração glicogênica.

O citoplasma das células com infiltração glicogênica assume um aspecto finamente vacuolizado, fácil de ser confundido com o da esteatose. A presença de glicogênio nos vacúolos, entretanto, pode ser demonstrada através de colorações específicas, como a do PAS e a do carmim de Best.

Infiltração glicogênica aparece em várias síndromes de armazenamento, que têm por causa um defeito genético do metabolismo dos glicídios. Elas foram chamadas em conjunto de glicogenoses. Dependendo da síndrome, o acúmulo de glicogênio faz-se, em maior ou menor quantidade, nas células hepáticas, renais e musculares, sempre provocando um aumento acentuado do volume celular e do órgão correspondente.

Dentre as glicogenoses mais conhecidas, temos a doença de von Gierke e a doença de Pompe. Na primeira - devida a um carácter autossômico recessivo -, o glicogênio se acumula no fígado e rins (forma hepatorenal da doença de armazenamento glicogênico), ou, ainda, no intestino, por um defeito na glicose-6-fosfatase, enzima microsômica que transforma a glicose-6-fosfato, proveniente da despolimerização do glicogênio, em glicose livre, capaz de retornar ao sangue. A doença de Pompe, com acúmulos no coração, músculos e cérebro, é também devida a um factor autossômico recessivo, que condiciona um defeito na

alfaglicosidase, enzima lisosômica com atividade no desdobramento do glicogênio em glicose. Como envolve o coração, tornando-o volumoso, recebeu ela o nome de doença cardíaca de armazenamento glicogênico.

Fora das glicogenoses, outra condição em que se verifica infiltração glicogênica é o diabetes melito ou pancreático, causado por uma insuficiência na secreção de insulina pelas células B das ilhotas de Langerhans. Na falta de insulina, a glicose tende a subir no sangue e, conseqüentemente, no filtrado glomerular. Em condições normais, a totalidade da glicose existente no filtrado é absorvida pelas células dos túbulos, não havendo passagem para a urina. No diabetes não compensado, entre tanto, as células têm que remover uma quantidade muito maior de glicose e, quando um limite crítico é atingido, tornam-se insuficientes, permitindo o aparecimento da mesma na urina. A glicose absorvida em excesso pelos túbulos é armazenada, sob a forma de glicogênio, nas células tubulares, particularmente aquelas da porção distal dos túbulos contornados proximais e da parte descendente das alças de Henle. Estas células assumem um aspecto finamente vacuolizado, alteração que foi denominada de nefrose glicogênica ou degeneração de Armani-Ebstein. A hiperglicemia do diabetes também provoca o acúmulo de glicogênio nos núcleos dos hepatócitos, fazendo-os assumir um aspecto vesiculoso característico. Esse tipo de infiltração é conhecido por infiltração glicogênica de Askanasy e já foi considerado como patognomônico do diabetes. Pode ser visto, no entanto, em pacientes que receberam soluções de glicose intravenosamente.

- ANEXO - 73a

Classificação dos lipídios e respectivos
produtos de hidrólise

I	- Glicerídios	Glicerol + ácidos graxos
II	- Fosfolipídios	Derivados dos ácidos fosfatídicos - glic- cerol + ácidos graxos + H_3PO_4
	a) Glicerofosfo- lipídios	
	- Lecitinas	Glicerol + a. graxos + H_3PO_4 + colina
	- Cefalinas	Glicerol + a. graxos + H_3PO_4 + serina ou etanolamina
	- Inositolfosfo- fatídios	Glicerol + a. graxos + H_3PO_4 - inositol
	- Acetalfosfo- fatídios	Glicerol + a. graxos + aldeídos superiores + H_3PO_4 - colina, serina ou etanolamina
	b) Esfingofosfo- lipídios (es- fingomielina)	Esfingosina + a. graxos + H_3PO_4 + colina ou etanolamina
III	- Esfingosidio- lipídios	
	a) Cerebrosídios	
	- Cerebrogalac- tosídios	N-acilesfingosina + a. graxos + galactose
	- Cerebroglico- sídios	N-acilesfingosina + a. graxos - glicose
	- Cerebropolio- sídios (globo- sídios)	N-acilesfingosina + a. graxos - várias oses
	b) Gangliosídios	N-acilesfingosina + a. graxos - oses + ácido N-acetilneuramínico
	c) Cerebrosulfa- tídios	N-acilesfingosina + a. graxos + oses + H_2SO_4
IV	- Cerídios	Álcoois superiores + ácidos graxos
V	- Terpenos e	Derivados do colesterol
VI	- Esteróis	

DOENÇAS POR DEPÓSITO DE LIPÍDIOS OU ESFINGOLIPIDOSES

Doença*	Defeito enzimático	Substância acumulada e local
Gangliosidoses G_{M1}	G_{M1} gangliosídeo-B-galactosidases	Gangliosídios G_{M1}
- Infantil, generalizada	A, B e C	Baço, fígado, medula-óssea e cérebro
- Juvenil	B e C	Neurônios SNC e SNA
Gangliosidoses G_{M2}	Hexosaminidases	Gangliosídios G_{M2}
- Tay-Sachs	A	Neurônios SNC e SNA
- Sandhoff-Jatzkewitz	A e B	- globosídios. Neurônios SNC e SNA
- Juvenil	A - parcial	Neurônios SNC e SNA
Sulfatidoses	Arilsulfatases	Sulfatídios
- Leucodistrofia metacromática	A	Neurônios SNC
- Deficiência múltipla de sulfatases	A, B e C - outras sulfatases	Neurônios SNC
- Niemann-Pick	Esfingomielinase	Esfingomielina - Sistema monocítico-fagocitário e neurônios SNC
- Gaucher	Glicocerebrosidase	Glicocerebrosídios - como na doença anterior

Doença	Defeito enzimático	Substância acumulada e local
- Krabbe	Galactosilceramidase	Galactocerebrosídeos Neurônios SNC
- Fabry	Alfa-galactosidase A	Trihexosídeos de ceramida - vasos sanguíneos, miocárdio, pele, rins, córnea e SNC

* A morte se dá nos primeiros anos de vida, com exceção das formas adultas da doença de Gaucher e da leucodistrofia metacromática, nas quais pode haver uma sobrevida longa.

Os lipídios que se acumulam - fosfolipídios (esfingomielina), cerebrosídeos, gangliosídeos e sulfatídeos - integram o grupo dos lipídeos (daí o nome de lipídeos). substâncias que, pela sua solubilidade (álcool, éter, acetona, xilol, benzol etc.), assemelham-se aos triglicéridios ou gorduras neutras.

SÍNTESE E DEGRADAÇÃO DO GLICOGÊNIO

O glicogênio constitui a forma de armazenamento celular da glicose. A síntese do glicogênio tem início com a conversão da glicose em glicose-6-fosfato, por ação da hexocinase (glicocinase). Uma outra enzima, a fosfoglicomutase, transforma depois a glicose-6-fosfato em glicose-1-fosfato, a qual em seguida passa a uridindifosfoglicose, a forma ativada (rica em energia) da glicose. Um polímero grande - o glicogênio -, contendo mais de 10.000 moléculas de glicose (unidas principalmente por ligações alfa-1,4-glicosídicas), é então construído, através da ação de glicogênio-sintetases. Além de grande, trata-se de um polímero altamente ramificado, exibindo, em sua molécula, uma cadeia ou espinha central, da qual partem numerosas ramificações, mantidas presas a espinha por ligações alfa-1,6-glicosídicas; a união dessas ramificações dá-se pela atividade de enzimas ramificantes ou amilo-(1,4:1,6)-transglicosidases. As cadeias laterais crescem também pela ação das glicogênio-sintetases. A falta das enzimas ramificantes leva a produção de moléculas anormais de glicogênio, com cadeias de configuração alongada e poucas ramificações, semelhantes às das amilopectinas vegetais.

Na degradação do glicogênio, são as fosforilases que se encarregam de retirar moléculas de glicose-1-fosfato das cadeias, até que permaneçam apenas os resíduos da união de cada ramificação. Esses resíduos, formados por 4 moléculas de glicose, constituem um oligossacarídeo ramificado, conhecido por dextrina-limite, que só pode ser degradado pela enzima desramificante (amilo-1,6-glicosidase), cuja ação se exerce sobre os pontos de ramificação, ou seja, sobre as ligações alfa-1,6-glicosídicas. A razão disso é que as fosforilases - da mesma forma que a beta-amilase - hidrolisam apenas as ligações alfa-glicosídicas envolvendo o carbono 4. Desse modo, elas degradam as cadeias - principal e secundárias - a partir das unidades terminais, mas param nos locais de ramificação, onde se acham as pontes 1,6-glicosídicas.

Alem dessa via principal, a degradação do glicogenio pode ainda ser feita diretamente, dentro dos lisosomas celulares, por ação da glicosidase lisosomica (maltase acida lisosomica). Se houver produção insuficiente dessa enzima, o glicogenio contido nos lisosomas não sera degradado e, por outro lado, permanecerá inacessivel a degradação por enzimas citoplasmaticas, como as fosforilases.

GLICOGENOSES

Tipo - Doença	Deficiência enzimática	Manifestações
I von Gierke	Glicose-6-fosfatase	Hepatomegalia: <u>reno</u> megalia
II Pompe	Glicosidase lisosômica	Hepatomegalia: <u>cardiome</u> galia: músculos esquel.
III Cori	Amilo-1,6-glicosidase (enzima desramificante)	Hepatomegalia: <u>cardiome</u> galia: músculos esquel.
IV Andersen	Amilo (1,4:1,6) transglic- osidase (enzima ramifi- cante)	Hepatomegalia: <u>espleno</u> megalia: ascite
V McArdle	Fosforilase muscular (miofosforilase)	Músculos esqueléticos
VI Hers	Fosforilase hepática (hepatofosforilase)	Hepatomegalia
VII Tarui	Fosfofrutocinase (muscular)	Músculos esqueléticos
VIII Defic. da fosforila- se cinase	Fosforilase cinase hepa- tica	Hepatomegalia

Doença de von Gierke ou glicogenose tipo I - o glicogenio se acumula no cito-
plasma e no nucleo dos hepatocitos. e no citoplasma das celulas dos tubulos
contornados dos rins (forma hepatorrenal da glicogenose). Ha hipoglicemia, hi-
perlipidemia e hiperuricemia; alguns pacientes desenvolvem xantomas cutaneos
e gota. Letalidade de 50%.

Doença de Pompe ou glicogenose tipo II - o glicogenio se acumula nos lisoso-
mas dos hepatocitos e nos lisosomas e citoplasma das celulas do coracao e mús-
culos esqueléticos. Ha cardiomegalia acentuada e insuficiencia cardiorrespi-
ratoria, que leva o paciente a morte dentro dos dois primeiros anos de vida.

Doença de Cori ou glicogenose tipo III - e semelhante a doença de von Gierke,
porem mais leve e, por isso, compativel com longevidade normal.

Doença de Andersen ou glicogenose tipo IV - neste tipo, uma forma anormal de glicogênio (amilopectina) se deposita nas células do fígado, coração, músculos esqueléticos e cérebro: há ainda deposição de um material hialino, PAS - positivo, no citoplasma de várias células. No fígado, a alteração resulta em cirrose e ascite, com morte do paciente dentro de dois anos.

Síndrome de McArdle ou glicogenose tipo V - há acumulação de glicogênio nos músculos esqueléticos, em localização subsarcolemica. Aparece, geralmente, depois dos 20 anos e é compatível com longevidade normal. A principal manifestação consiste em câibras nos membros, após exercícios extenuantes. Mioglobiúria aparece em quase 50% dos casos.

Doença de Hers ou glicogenose tipo VI - a única manifestação é a hepatomegalia: a doença cursa com maior gravidade.

Doença de Tarui ou glicogenose tipo VII - assemelha-se clinicamente a glicogenose tipo V.

Doença por deficiência da atividade da fosforilase cinase - há hepatomegalia e a doença é semelhante a glicogenose do tipo VI. Das glicogenoses é a única que apresenta transmissão recessiva ligada ao cromossoma X; todas as demais são transmitidas por um fator autossômico recessivo.

NECROSE. MORTE SOMÁTICA.

Os agentes agressores, por vezes, atingem a célula com uma intensidade tal que o dano é, de pronto, grave e ir reversível. De forma menos abrupta, porém semelhante, quando um processo degenerativo persiste por tempo suficiente, a desorganização celular pode tornar-se tão profunda que alcança o ponto de não-retorno, isto é, um estado extremo não mais passível de reversão. Em ambos os casos, a consequência fatal é a morte da célula, assinalada pela interrupção definitiva de suas funções vitais: respiração, transporte através da membrana, síntese de enzimas e outras substâncias etc.

Necrose significa a morte de uma porção circunscrita do organismo (uma célula, um grupo de células, parte de um tecido ou do corpo etc.), em decorrência da injúria. O organismo como um todo sobrevive. Por morte somática entende-se a morte do indivíduo como um todo. A morte somática implica, obviamente, a morte de todas as células do organismo, embora umas possam resistir por mais tempo do que outras. De um modo geral, as células de metabolismo mais ativo são as mais sensíveis à falta de nutrientes, e as que morrem em primeiro lugar. Por esse motivo é que as células nervosas não resistem mais do que poucos minutos (três a cinco) à parada da circulação, enquanto as células cartilaginosas, nas mesmas condições, conseguem permanecer vivas por alguns dias.

Não é possível determinar-se o momento da morte celular (coincidente com a liberação das enzimas lisosômicas?). Porém as alterações morfológicas que a ela se seguem têm algumas características especiais, principalmente nucleares, que nos permitem reconhecer as células já mortas. Para vários autores, necrose significaria justamente essas modificações que surgem depois da morte, e não a morte em si. Segundo eles, necrose seria a morte circunscrita de células ou tecidos, porém com evidência estrutural do fenômeno.

Deve-se guardar em mente que, nas células mortas, as alterações próprias não se instalam de subíto, embora tenham início logo após a morte. Se um indivíduo, por ex., falece bruscamente de um infarto do miocárdio, e seu co

ração é retirado para exame logo em seguida, as células cardíacas da zona morta (ou infartada) decerto não apresentarão mudanças perceptíveis ao microscópio óptico - ou, quando muito, apenas mudanças de tipo degenerativo - uma vez que as alterações nucleares típicas da necrose demandam tempo. Está demonstrado, experimentalmente, que não é possível fazer-se o diagnóstico microscópico da necrose de hepatócitos, antes de 7 a 8 horas após isquemia provocada do fígado. Curiosamente, a necrose já é aparente ao olho desarmado, depois de 3 ou 4 horas, porque os tecidos mostram-se pálidos e opacos.

A despeito disso, quando, por outro lado, queremos preservar o aspecto de um tecido, o mais próximo possível daquele existente em vida, temos que fazer sua retirada bem cedo após a morte do indivíduo e submetê-lo rapidamente a uma fixação adequada, para evitar os processos alterativos - autólise e heterólise - desencadeados pela morte celular. Iremos observar nos tecidos, então, só os possíveis efeitos, se for o caso, dos agentes injuriantes.

As causas da necrose são as mesmas das degenerações, naturalmente agindo com uma intensidade mais alta ou por mais tempo. Elas foram classificadas em: 1) anóxicas; 2) físicas; 3) químicas; e 4) animadas.

Tipos de necrose - a microscopia óptica pode-se reconhecer a necrose através principalmente das modificações nucleares que surgem, de modo invariável, após a morte das células. Três alterações são fundamentais: a picnose, a cariorrexe e a cariólise. Na picnose, a cromatina sofre condensação e o envoltório nuclear se retrai: em consequência, o núcleo fica reduzido a um ponto intensamente corado. Ela está relacionada com a baixa do pH no citoplasma. A cariorrexe consiste em uma desintegração do núcleo, cujos fragmentos se espalham pelo citoplasma. Na terceira alteração, a cariólise, há dissolução da cromatina e apagamento do núcleo. A cariólise e a cariorrexe acontecem pela ativação dos sistemas enzimáticos lisossômiais das células.

Em todos os tecidos necrosados, as células terminam apresentando uma ou outra das modificações citadas, que precedem o desaparecimento completo do núcleo. Outras

alterações, no entanto, com sede no citoplasma - relacionadas com a natureza do agente e o tipo de tecido afetado - permitem-nos distinguir varias formas de necrose. Os seguintes tipos morfologicos podem ser, assim, reconhecidos:

- Necrose de coagulação ou coagulativa - é caracterizada pela desnaturação ou coagulação das proteínas celulares, inclusive as enzimas que poderiam digeri-las (enzimas autolíticas). Sua causa mais comum é a falta de oxigênio (necrose isquêmica) ou a ação de agentes físicos ou substâncias químicas precipitantes das proteínas. Macroscopicamente, a area necrosada torna-se palida, opaca, bem delimitada e mais consistente do que o tecido normal, como se pode observar nos infartos. Neste tipo de necrose, as células aparecem ao microscopio optico como massas coaguladas, eosinofílicas, cujos contornos, entretanto, podem ser ainda percebidos. Do mesmo modo, a arquitetura geral do tecido é também reconhecível (necrose estrutural).

- Necrose de liquefação - também chamada necrose coliquativa, liquefativa ou por coliquação, diferencia-se da anterior porque os tecidos afetados, em virtude das enzimas intracelulares não serem inativadas, sofrem de desintegração ou autólise. O exame microscopico não revela qualquer elemento do parênquima, embora partes do estroma (vasos sanguíneos, fibras colágenas etc.) possam ainda ser vistas. E alteração encontrada particularmente no sistema nervoso central (amolecimento ou encefalomalácia) que, sendo rico em água e lipídios, e pobre em proteínas, não se coagula como os outros tecidos. A necrose coliquativa também ocorre em certas inflamações purulentas, como resultado da ação de enzimas proteolíticas liberadas pelas bactérias e pelos neutrófilos.

Existem assim dois processos de liquefação no organismo: um por autólise (devido as enzimas digestivas das próprias células mortas) e outro por heterólise (quando a liquefação se faz a custa de enzimas provenientes de bactérias, ou de células da inflamação mortas, como os neutrófilos). No caso da autólise, a velocidade do processo depende da quantidade de enzimas digestivas conti

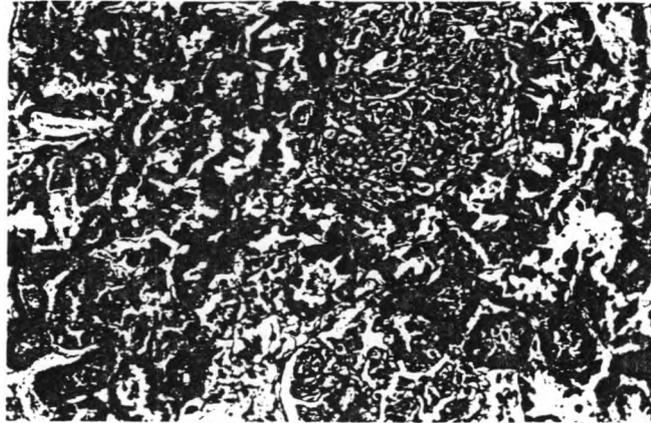


Fig. 23 - Necrose de coagulação (estrutural), em area de infarto renal. Notar as células sem núcleo (cariólise) e a preservação da estrutura geral dos tecidos.

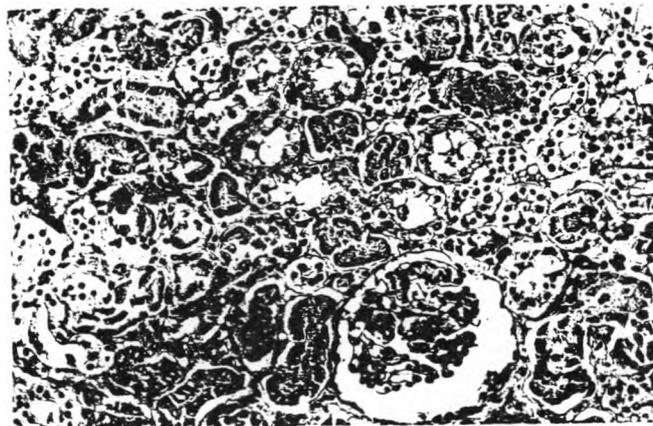


Fig. 24 - Necrose seletiva. Apenas as células dos túbulos contornados proximais são comprometidas.

das nas células. O tecido nervoso, o epitélio dos tubulos renais e as células de algumas glândulas exócrinas, pelo seu alto teor em enzimas, são as estruturas mais rapidamente atingidas pela autólise. Já o tecido conjuntivo e o muscular, que, ao contrário, encerram pequena quantidade de enzimas digestivas em suas células, resistem mais à desintegração.

- Necrose de caseificação ou caseosa - é um tipo particular da necrose de coagulação, observada sobretudo na tuberculose ou em infecções por fungos (micoses). Parece ser, na verdade, uma combinação de coagulação e liquefação. O nome veio do aspecto que a massa necrosada assume - pastosa, opaca, seca e friável -, semelhante ao do queijo (caseum). Esse aspecto resulta da existência de uma grande quantidade de lipídios misturados às proteínas celulares coaguladas. Microscopicamente, não se percebem mais os limites das células, pois há como que uma fusão completa das mesmas e sua transformação em um material amorfo e granular. A estrutura dos tecidos, em consequência, fica inteiramente borrada - necrose não estrutural. A gênese da necrose de caseificação não está ainda esclarecida, mas tem relação, seguramente, com um estado de hipersensibilidade do hospedeiro ao agente infeccioso. Na massa caseificada observa-se, com frequência, a deposição de sais de cálcio (calcificação distrófica), facilmente reconhecível ao microscópio óptico pela propriedade que tem o cálcio de apanhar a hematoxilina, corando-se em violeta.

- Necrose gomoza - a área atingida toma o aspecto da goma-arábica, daí o nome que recebeu este tipo de necrose: constitui também uma variedade da necrose de coagulação, vista na sífilis tardia ou terciária (em lesões chamadas de gomas sífilíticas), e em certas micoses subcutâneas, como a esporotricose. São os vasos sanguíneos e as fibras conjuntivas, abundantes nos tecidos inflamados, que dão à substância resultante da necrose, a consistência firme que ela apresenta.

- Esteatonecrose - a esteatonecrose é a necrose do tecido adiposo. Embora todas as causas determinantes de ne-



Fig. 25 - Lesão de tuberculose, sofrendo necrose de caseificação.



Fig. 26 - Extensa área de caseificação (necrose não-estrutural) em lesão de tuberculose.

crose sejam aplicáveis ao tecido adiposo (necrose de coagulação), há duas de particular importância: o trauma e a pancreatite aguda.

Após um golpe sobre a superfície do corpo, as células do tecido gorduroso podem romper-se, havendo não só a morte das mesmas, como também a liberação de seu conteúdo. Dado que os lipídios não são solúveis no líquido intersticial, sua presença desperta no local uma reação de corpo estranho, da qual participam macrófagos, cujo citoplasma, por causa da gordura fagocitada, mostra-se finamente vacuolizado (lipófagos). A esteatonecrose traumática aparece com certa frequência na mama, em virtude da posição saliente desse órgão e de sua riqueza em tecido adiposo. A outra causa, a pancreatite aguda, determina uma esteatonecrose característica - dita de tipo enzimático - da gordura do peritônio. Nessa doença do pâncreas, enzimas proteolíticas e lipolíticas, já ativadas, escapam para o interstício do peritônio, onde atacam as células adiposas. Enquanto as enzimas proteolíticas destroem as células, a lipase pancreática se encarrega de desdobrar a gordura, então liberada, em ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos reagem com o cálcio, sódio e potássio do líquido intersticial para formar sabões, os quais se manifestam como precipitados brancos - as manchas em "pingo de vela" - dentro do tecido adiposo peritoneal.

- Necrose gangrenosa ou gangrena - a gangrena, na verdade, não deve ser considerada como um tipo especial de necrose, mas como forma de evolução do processo, resultante da ação de agentes externos sobre a parte necrosada, quase sempre do tipo coagulativo. O termo gangrena, originalmente, significava necrose de uma parte inteira do organismo - em geral um membro -, acompanhada de putrefação (uma forma de heterólise, devida a bactérias anaeróbicas que invadem o tecido morto e causam sua dissolução). Caracterizava-se por uma área negra, de odor fétido e em continuidade com os tecidos vivos. Hoje, distinguem-se três tipos de gangrena: seca, úmida e gasosa.

A seca ocorre especialmente nas extremidades (dedos, na

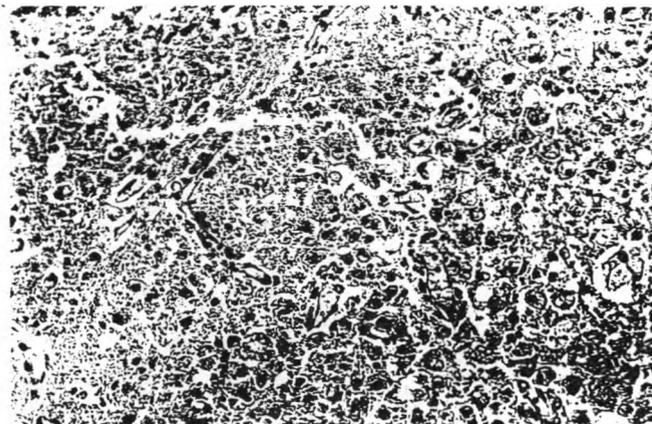


Fig. 27 - Amolecimento cerebral. Tecido nervoso em desintegração.

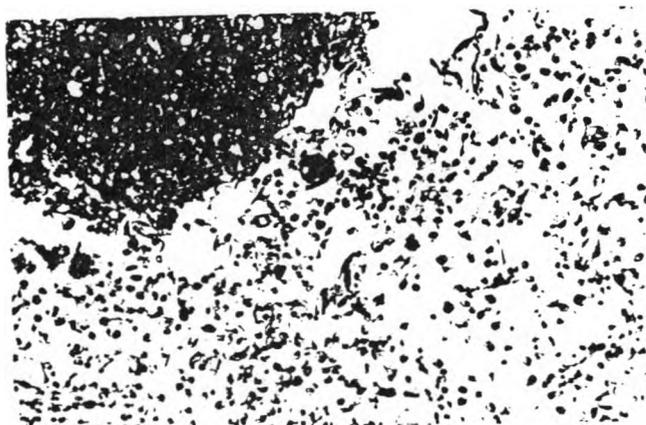


Fig. 28 - Necrose de liquêfação no cérebro. Notar a substancia nervosa em desintegração, no canto superior esquerdo, e as células fagocitárias, embaixo e a direita.



Fig. 29 - Necrose de Liquefação no cérebro. Células fagocitárias (gitter), vistas com maior aumento.

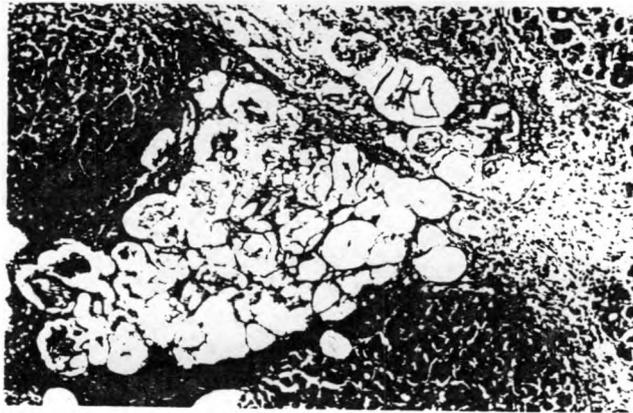


Fig. 30 - Foco de esteatonecrose enzimática na gordura em torno do pâncreas. As células adiposas estão rotas e dentro delas há depósitos escuros de material amorfo (sabões de cálcio).

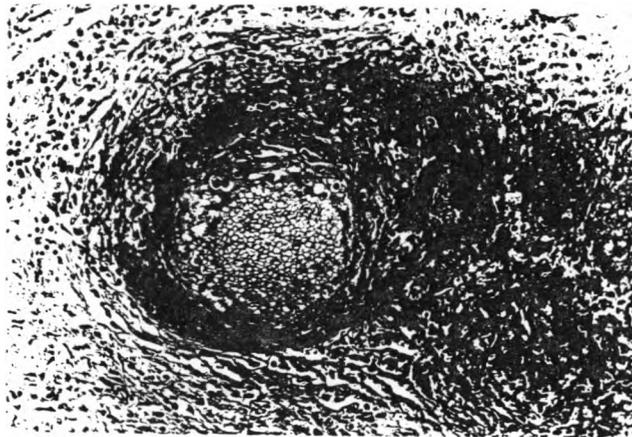
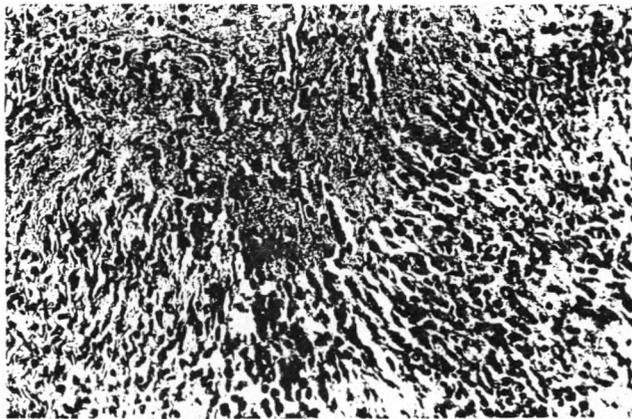


Fig. 31 - Necrose fibrinoide da parede de uma arteriola renal, em caso de poliarterite nodosa.



Fif. 32 - Necrose fibrinoide em nódulo reumatoide. Notar as células em paliçada ao redor da área de necrose.

riz e orelhas) e sua causa é a falta de circulação sanguínea. Os tecidos necrosados, em contato com o ar, sofrem desidratação, tornando-se secos, duros e de cor negra. Cor esta devida a degradação da hemoglobina (forma-se sulfureto de ferro). Pela semelhança entre eles e os tecidos das múmias, o processo foi chamado de mumificação. O efeito putrefativo é mínimo neste tipo de gangrena, porque a dessecação impede o crescimento bacteriano. A alteração se estende até o ponto em que o suprimento sanguíneo permanece adequado: nesse local, estabelece-se uma zona inflamatória - a linha ou halo de demarcação -, que limita o processo. A parte morta acaba depois eliminada, por amputação espontânea.

A variedade úmida é o resultado da invasão dos tecidos necrosados por bactérias saprófitas, de tipo putrefativo. A parte necrosada fica geralmente no interior do corpo, não sujeita, por conseguinte, a dessecação, o que facilita a penetração das bactérias. Ocorre em órgãos como os pulmões, intestino, útero etc., os quais normalmente abrigam esses microrganismos. É encontrada também nos membros inferiores, em pacientes diabéticos. Ao contrário da gangrena seca, o processo, na variedade úmida, tende a se espalhar para os tecidos adjacentes. Uma forma particular da gangrena úmida é o noma, visto na boca de pessoas debilitadas ou mal nutridas. Admite-se que sua causa seja a associação bacteriana fusoespiroquetica.

A gangrena gasosa tem como característica o desenvolvimento de bolhas nos tecidos necrosados (principalmente no tecido muscular), em consequência da ação de bactérias anaeróbicas, produtoras de gás, pertencentes ao gênero Clostridium. Os esporos dessas bactérias - a mais comum é Clostridium perfringens - existem largamente espalhados no solo, de onde podem atingir o organismo. Esse tipo de gangrena aparece mais, portanto, em feridas contaminadas por terra, especialmente aquelas em que há grande destruição de tecido, como se vê nas feridas de guerra. À conta de sua anaerobiose, as bactérias podem crescer unicamente nas partes já mortas, onde é baixo o teor de oxigênio. Por outro lado, a presença, nos

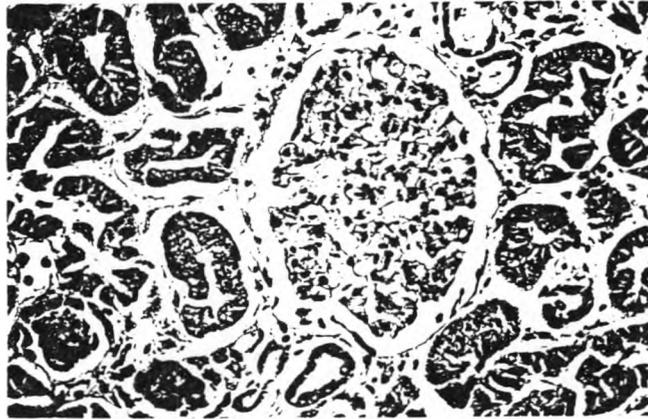


Fig. 33 - Celulas dos tubulos renais em autolise.

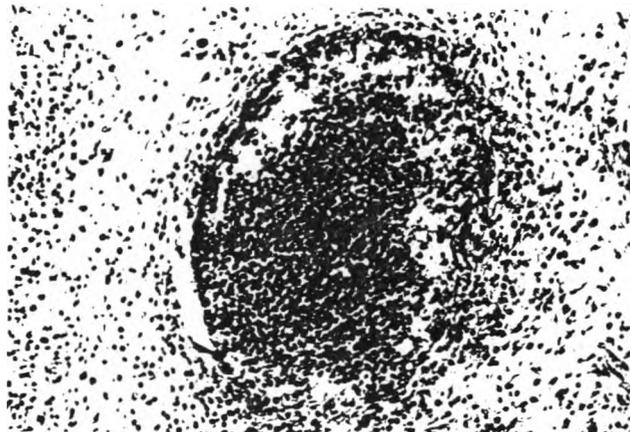


Fig. 34 - Exemplo de liqüefação por heterólise: microabscesso na derme. Concentração de neutrófilos e destruição do conjuntivo. Esporotricose.

ferimentos, de corpos estranhos particulados, da própria terra, contendo sais de cálcio e silicatos, facilita a germinação dos esporos, talvez por contribuírem tais substâncias para baixar ainda mais a tensão do oxigênio. Embora sem invadir os tecidos vizinhos, causam os Clostridium da gangrena uma onda progressiva de necrose, através da liberação de toxinas que penetram nos tecidos sadios e os destroem. Das toxinas fazem parte diversas enzimas, como fibrinolisinases, hialuronidases, lecitinasases, colagenases, hemolisinas e citolisinas. As colagenases e as hialuronidases facilitam a disseminação da infecção, ao destruírem o tecido conjuntivo do estroma, enquanto as lecitinasases provocam citólise, ao atacarem as membranas celulares. Como resultado do ataque às proteínas pelas toxinas, há produção de sulfureto de hidrogênio e outras substâncias voláteis, extremamente fétidas. Para evitar o aparecimento da gangrena gasosa, todas as partes mortas de uma ferida extensa - capa es de abrigar os esporos e facilitar-lhes a germinação - devem ser removidas.

A gangrena, de qualquer tipo, por causa dos produtos tóxicos formados no local, em grande parte pela atividade das bactérias, é uma das alterações mais graves para o organismo. Nas variedades úmida e gasosa, os produtos tóxicos absorvidos causam manifestações sistêmicas, e podem levar o paciente à morte por choque.

Necrose fibrinoide - trata-se de um tipo de necrose cuja principal característica, como já mencionado a propósito da degeneração fibrinoide, é a semelhança microscópica do material necrosado com a fibrina. Aparece na parede de vasos, como se vê na arteriolo-sclerose maligna, na poliarterite nodosa e no lúpus eritematoso. A composição do material varia. No caso da hipertensão (arteriolo-sclerose) maligna há realmente fibrina nos locais comprometidos; na poliarterite e no lúpus, o material depositado é constituído por imunocomplexos que se precipitam. A eosinofilia dos depósitos de fibrina ou de imunocomplexos não permite reconhecer, por outrolado, se há restos de tecidos necrosados no local.

Conseqüências e evolução da necrose - instalada a necrose, varias substâncias soluveis, como certas enzimas, saem das células e passam para a corrente sanguínea, onde sua presença é utilizada no diagnostico clinico. Assim, na necrose do musculo esqueletico há elevação do nivel plasmático de creatinina-fosfocinase (CPK), e na do musculo cardiaco (como acontece no infarto do miocardio) elevação da creatinina-fosfocinase (CPK), da transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), da desidrogenase lática (DHL₁ e DHL₂) e da desidrogenase alfa-hidroxibutírica (DHB). Acompanhando a necrose das células hepaticas, observa-se aumento dos niveis plasmaticos da transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e da desidrogenase lática (DHL₃).

No que tange à evolução, a tendência do organismo é sempre para eliminar ou, pelo menos, circunscrever a porção necrosada. Quando a area é pequena, o material sofre digestão - por autólise, heterólise ou fagocitose - e os produtos resultantes são absorvidos. Outra forma de eliminação consiste no lançamento para o exterior da parte afetada. Isso acontece principalmente na superfície do corpo ou em órgãos que têm contato com o exterior (drenagem). Um exemplo de drenagem é a eliminação de tecido pulmonar caseificado (necrose caseosa da tuberculose), que depois de liquefeito e expulso pelas vias aéreas correspondentes (brônquios de drenagem), dá origem a escavações no parênquima pulmonar - as cavernas pulmonares. Se o material necrosado está na superfície do corpo - pele ou mucosas -, sua eliminação deixa, no local, uma solução de continuidade, chamada de ulcera.

Se a área atingida for relativamente grande e, por outro lado, não for possível a eliminação da massa para fora do organismo, o resultado será sua substituição por uma cicatriz (após desintegração e absorção do material necrosado) ou então seu encistamento. Uma outra possibilidade é a calcificação. Este tipo de calcificação (sobre tecido necrosado) é chamado de calcificação distrófica.

Morte celular fisiológica - os tecidos ditos labéis, como os tecidos epiteliais de revestimento e o hematopoiético, estão sempre em renovação constante no organismo. As células mais antigas morrem e são logo substituídas por outras pertencentes à mesma linhagem. A morte neste caso é considerada fisiológica, porque não resulta de agressão ou injúria, mas constitui um processo orgânico natural. Na morte celular fisiológica, as células mortas passam em geral despercebidas, uma vez que o processo é lento e a eliminação, rápida. Só na epiderme, devido à formação, pelas células já mortas, de uma camada especial - a camada córnea -, podem ser elas facilmente observadas. Na necrose, ao contrário, as células atingidas ficam, na maioria das vezes, bem aparentes (necrose perceptível ou manifesta), apesar de alteradas. Em alguns casos, no entanto, do mesmo modo que na morte fisiológica, a necrose é imperceptível; não se observam células mortas nos cortes histológicos (necrose lítica). Sabe-se, entretanto, que elas desapareceram porque seu número está muito abaixo do normal. Um exemplo assim é o da necrose na atrofia - causada por isquemia ou por compressão dos tecidos -, em que há uma perda celular gradual e inaparente.

Apoptose - é uma forma de morte localizada, que se distingue da necrose porque as células atingidas não sofrem autólise; elas se fragmentam, embora não ao acaso. Cada fragmento fica envolto por uma membrana (constituindo um corpo apoptótico) e acaba sendo endocitado por células residentes dos tecidos. Este tipo de morte acomete células individualmente ou, então, pequenos grupos celulares. É um processo observado na morte fisiológica, como acontece na involução da glândula mamária após a lactação. É observado também em agressões da resposta imunitária celular e em alguns tumores. Ao contrário da necrose, não pode ser reconhecido com facilidade ao microscópio óptico. Já ao microscópio eletrônico, as células em apoptose podem ser facilmente identificadas: o núcleo se fragmenta, e os fragmentos se dispersam no citoplasma; este, por sua vez, se desidrata e sofre condensação, para formar os corpos apoptóticos. Nesse sentido, em primeiro lugar, os organelos se agrupam, porém sem perder suas características. Desaparecem as microvilosi

dades, os aparelhos juncionais se desagregam e surgem fendas ou invaginações na membrana, fendas que se aprofundam e determinam uma progressiva septação da célula. Por esse motivo, os corpos apoptóticos são sempre limitados por uma membrana. Apanhados pelas células vizinhas, sofrem no interior delas a ação de lisosomas, cujas enzimas promovem sua digestão.

Morte somática - morte somática ou morte sistêmica significa a morte do indivíduo como um todo. A morte somática ocorre quando cessam todos os chamados sinais vitais: respiração, batimentos cardíacos, circulação e resposta aos estímulos. Uma vez ela instalada, surgem no corpo do indivíduo alguns fenômenos característicos - os fenômenos cadavéricos -, que nos permitem reconhecê-la e confirmá-la.

A Tanatologia é o ramo da Patologia que se ocupa da morte somática. Tem ela grande importância em Medicina Legal, devido às questões que podem surgir nos casos de morte determinada por causas externas ou violentas (em contraposição à morte determinada por causas internas ou naturais).

Por tanatognose entende-se o diagnóstico da morte somática; ele se baseia nos fenômenos cadavéricos (ou sinais tanatoscópicos), que podem ser classificados em imediatos (ou de presunção), consecutivos, transformados e conservadores. Os fenômenos dos três últimos grupos, embora de certeza na confirmação da morte, aparecem só tardiamente.

Os fenômenos imediatos dizem respeito à abolição dos sinais vitais - respiração, circulação e atividade cerebral. Consistem em apnéia, ausência dos batimentos cardíacos, perda da consciência, insensibilidade geral e abolição do tônus muscular (relaxamento dos esfíncteres). Sendo, hoje, possível manter-se, por meio de aparelhos, os movimentos respiratórios e a circulação sanguínea, grande importância assumiu a determinação da "morte cerebral" (parada definitiva das funções cerebrais, evidenciada por eletroencefalograma isoeletrico ou sem rit

mo em todas as suas derivações), pela necessidade da remoção imediata dos órgãos do cadáver destinados a transplantar.

Ao contrário dos imediatos, de instalação abrupta, os fenômenos consecutivos demoram em geral várias horas para se manifestarem, mas seu aparecimento é decisivo. Os mais importantes são:

1) Frio da morte (algidez cadavérica) ou algor mortis - o corpo, cessado o metabolismo, perde calor e sua temperatura tende a se igualar a do meio ambiente, quase sempre mais baixa. Em locais cuja temperatura oscila entre 5 e 15°C, o resfriamento, que tem início pelos pés, mãos e fronte, faz-se a razão de mais ou menos 1°C por hora, nas primeiras doze horas, e cerca de meio grau por hora, nas doze horas seguintes. Desse modo, a temperatura do cadáver acaba igual a do ambiente na 24ª hora após a morte;

2) Lividez cadavérica ou livor mortis - a perda do tônus das veias e capilares faz com que o sangue, por gravidade, seja drenado para as partes do corpo situadas mais inferiormente: em consequência, manchas violáceas, ditas hipostáticas, aparecem na pele das regiões do cadáver em contato com o solo ou mais próximas do chão. O lado oposto fica palido, exangue. As manchas hipostáticas, também chamadas de livores cadavéricos, tornam-se nítidas entre duas e três horas depois da morte, passando a fixas (não mais desaparecem ou mudam de lugar se o cadáver for movimentado) ao término de mais 10 ou 12 horas.

3) Rigidez cadavérica ou rigor mortis - a rigidez cadavérica consiste no enrijecimento dos músculos esqueléticos, que impede a movimentação passiva das articulações e se manifesta de cima para baixo: começa pela mandíbula e segue pelo pescoço, membros superiores, torax, abdome e membros inferiores. Desaparece também na mesma ordem. Instala-se na primeira hora e chega ao máximo entre 6 e 8 horas, em média, após a morte. É dita precoce quando se faz completa antes de três horas; normal, quando entre três e seis horas; tardia, quando entre seis e nove horas; e muito tardia, quando somente depois de nove horas. A rigidez cadavérica está relacionada com a

perda de ATP e a entrada de água nas células musculares. O ATP é responsável pela distensão das fibras; sem ele, as fibras se contraem e o músculo se encurta. Sem dúvida, a quantidade de glicogênio existente no citoplasma influi bastante na grandeza do tempo que antecede a instalação do fenômeno. Enquanto houver glicogênio disponível, as fibrocelulas musculares continuarão a produzir ATP, valendo-se da glicólise anaeróbica, o que retarda o início do processo de enrijecimento. Isso explica por que a rigidez tende a se desenvolver precocemente naqueles indivíduos que morrem após atividade muscular intensa, como é o caso de soldados mortos em ação ou de animais abatidos depois de uma longa caçada. É também mais precoce em indivíduos desnutridos ou debilitados por uma longa enfermidade, do que nas pessoas em bom estado de nutrição, que morrem subitamente.

4) Evaporação tegumentar - através da evaporação cutânea, o cadáver perde água; a perda se manifesta por baixa no peso e diminuição da elasticidade da pele. Devido à desidratação, os globos oculares ficam retraídos e as corneas perdem o brilho. Trata-se de fenômeno de pouca importância na tanatognose.

Os fenômenos transformadores levam à decomposição do corpo. Compreendem a autólise e a putrefação. A autólise, quando decorrente da morte somática, recebe o nome de autólise post-mortem. Muitas vezes é confundida com lesões necróticas - estabelecidas em vida -, principalmente quando se trata daqueles órgãos cujas células entram em lise de modo bastante rápido. A distinção, no cadáver, entre necrose e autólise post-mortem, pode ser feita levando-se em conta que a necrose é focal e quase sempre desperta uma reação por parte do organismo: na autólise post-mortem o processo é difuso e, como se instala após a parada da circulação, não provoca qualquer resposta.

Mais do que a autólise, contribui para a decomposição do cadáver a putrefação (= degradação das proteínas), um processo de heterólise determinado por bactérias anaeróbicas, que invadem e atacam os tecidos mortos. Essas

bactérias - encontradas normalmente em órgãos que mantêm contato com o meio externo -, são incapazes, no entanto, de penetrar nos tecidos vivos. A putrefação tem início com a chamada mancha verde abdominal e termina com a esqueletização, passando por um período gasoso (formação de bolhas gasosas em vários órgãos) e um período de liquefação. A cor verde da mancha é devida a formação de sulfometemoglobina, um composto que resulta da união da hemoglobina com o ácido sulfídrico derivado da transformação dos aminoácidos sulfurados (cistina e cisteína).

Os fenômenos conservadores têm lugar quando a putrefação é, de alguma forma, evitada. Fazem parte deste grupo a mumificação, a maceração e a saponificação.

A mumificação está relacionada com a evaporação tegumentar. É consequência de uma desidratação intensa do corpo, tão intensa que as próprias bactérias da putrefação não resistem e morrem. Um meio seco, quente e ventilado facilita o desenvolvimento do fenômeno. A maceração ocorre em fetos mortos e conservados intra-uterinamente. Devido à ausência de bactérias não há putrefação. Muitas vezes, fetos assim acabam calcificados, constituindo os litopédios. Na saponificação ou adipocera, os tecidos do corpo se transformam em uma massa untuosa, que lembra sabão ou cera. Trata-se de um fenômeno de esterificação, em que toda a gordura tecidual passa a sabões ou ceras. Ocorre principalmente quando os cadáveres são inumados em lugares úmidos.

* * *

PIGMENTOS E ALTERAÇÕES DEVIDAS AOS PIGMENTOS.

Pigmentos são substâncias de composição química variada que apresentam cor própria. Alguns deles podem ser encontrados no organismo, onde desempenham funções especiais e onde, algumas vezes, constituem a origem de graves alterações.

Existem duas classes de pigmentos no organismo humano: endógenos e exógenos. Os endógenos resultam do metabolismo de suas próprias células, enquanto os exógenos provêm do exterior e chegam a intimidade dos tecidos por diversas vias: respiratória, digestiva e cutânea.

Pigmentos endógenos - os pigmentos endógenos pertencem a três categorias ou grupos: 1) pigmentos derivados da tirosina-triptofano: melanina, substâncias argentafins e adrenocromos; 2) pigmentos do grupo das hemoproteínas, grupo que inclui as porfirinas, a hemoglobina e os seguintes derivados da hemoglobina: hemossiderina, hematoïdina, hemozoina ou pigmento malarico e bilirrubina; 3) pigmentos ricos em lipídios: lipofuscina e ceróide. Estudaremos apenas os distúrbios referentes à melanina, aos pigmentos derivados da hemoglobina e a lipofuscina.

Melanina - a melanina é um pigmento castanho ou negro, sintetizado por células especiais - os melanócitos - oriundas da crista neural do embrião. Células produtoras de melanina existem na epiderme, no globo ocular, na leptomeninge e na substância negra do sistema nervoso central.

A melanina é formada a partir de um aminoácido, a tirosina, que sob a ação de uma enzima produzida pelos melanócitos - a tirosinase - sofre oxidação e se transforma em diidroxifenilalanina (DOPA). A DOPA também se oxida e dá origem à indol-5-6-quinona (dopacromo), logo convertida, por sua vez, em 5-6-hidroindol. Moléculas desta substância se reúnem para formar um polímero de alto peso molecular - conhecido como melanina -, o qual se liga então a uma proteína, dando como resultado a melanoproteína, produto final do trabalho dos melanócitos.

A tirosinase representa, na verdade, um complexo enzimático que atua nas diferentes etapas do processo de síntese da melanina. Ela é produzida no RER dos melanócitos e, depois de passar pelo complexo de Golgi, fica em vesículas chamadas pré-melanosomas. Dentro dessas vesículas, a tirosina se transforma em melanina. Ao surgir o pigmento melânico, os pré-melanosomas passam a ser chamados de melanosomas. Em uma etapa final, quando já cheios de melanoproteína, recebem eles o nome de grãos de melanina.

Na epiderme, os grãos de melanina, uma vez prontos, são transferidos, por meio de prolongamentos existentes nos melanócitos, para as células epiteliais vizinhas, principalmente as das camadas germinativa e espinhosa profunda. Desse modo, os melanócitos, que são os verdadeiros produtores da melanina, aparecem como células claras, desprovidas de pigmento, entre as células cheias de melanina da camada basal da epiderme. Sendo elas, no entanto, as únicas que sintetizam a tirosinase, sua presença pode ser reconhecida através da DOPA-reação, em que a diidroxifenilalanina é usada como substrato. Os melanócitos surgem então, nos cortes histológicos, bem pigmentados, inclusive com seus prolongamentos dendríticos característicos.

O número de melanócitos cutâneos varia pouco de indivíduo para indivíduo. Cada melanócito está associado a 36 ceratinócitos, que recebem a melanina por ele formada. Eles constituem o que se chama de unidade da melanina e epidérmica. A diferença na cor da pele está relacionada com a quantidade de melanina produzida e não com o número de melanócitos dentro da epiderme.

Na leptomeninge e no olho, a melanina fica no interior dos melanócitos que a produziram. Não há transferência para outras células como na epiderme. A formação do pigmento, por outro lado, ocorre apenas durante o período embrionário.

Pela propriedade de absorver os raios ultravioleta, a melanina exerce uma função protetora no organismo. Assim, os indivíduos de pele escura são muito menos propensos ao câncer da pele que os indivíduos de pele clara. Apesar de maléfica, os raios ultravioleta estimu-

lam a produção de melanina, o que resulta em maior proteção para a pele.

Alem dos raios ultravioleta, um hormônio da hipófise anterior - hormônio estimulante dos melanocitos ou melanotrófico - produzido ao que parece pelas mesmas células que produzem o ACTH, intensifica também a síntese da melanina. A produção desse hormônio, do mesmo modo que a do ACTH, sofre ação repressora por parte dos hormônios da cortex supra-renal, e isso explica o escurecimento da pele quando a cortex das adrenais é destruída.

Distúrbios da pigmentação melanica podem ocorrer, seja por uma produção em excesso (hiperpigmentação), seja por uma formação deficiente do pigmento (hipopigmentação). A hiperpigmentação tem lugar quando há um aumento da atividade dos melanocitos, ou um aumento no número dessas células. No primeiro caso, a hiperpigmentação pode ser generalizada - como se vê na doença de Addison, que resulta de destruição da cortex supra-renal (comumente pela tuberculose) - ou localizada - como acontece no cloasma da gravidez e nas manchas escuras ou cor de café-com-leite encontradas na neurofibromatose, na síndrome de Peutz-Jeghers e na doença de Albright. O cloasma ou melasma (pigmentação do rosto) e a hiperpigmentação das areolas mamárias, vistos em mulheres grávidas ou em uso de anticoncepcionais, são condições que sugerem uma possível ação estimulante dos hormônios progestágenos sobre os melanocitos. A hiperpigmentação por aumento do número de melanocitos é sempre localizada; como exemplos temos os nevos celulares e os melanomas. Há ainda um tipo de hiperpigmentação que decorre da incapacidade das células da epiderme para captar a melanina. O pigmento produzido cai então na derme (deficiência pigmentar), onde é fagocitado por macrófagos que recebem o nome de cromatóforos ou melanofagos, por sua carga de pigmento. Como não produzem tirozinase, essas dão resposta negativa a chamada DOPA-reação.

A hipopigmentação pode ser devida a uma redução no número ou, simplesmente, na atividade dos melanocitos. Quando ela ocorre por diminuição no número é quase sempre focal. Hipopigmentação deste tipo aparece nas cicatri-

DISTÚRBIOS DA PIGMENTAÇÃO MELÂNICA

HIPERPIGMENTAÇÃO	AUMENTO DA ATIVIDADE DOS MELANÓCITOS	GERAL	DOENÇA DE ADDISON
		LOCAL	MELASMA NEUROFIBROMATOSE
	AUMENTO NO NÚMERO DE MELANÓCITOS	LOCAL	NEVOS CELULARES MELANOMAS
HIPOPIGMENTAÇÃO	REDUÇÃO DA ATIVIDADE DOS MELANÓCITOS	GERAL	ALBINISMO TOTAL
		LOCAL	ALBINISMO PARCIAL HANSENÍASE PINTA
	REDUÇÃO NO NÚMERO DE MELANÓCITOS	LOCAL	CICATRIZES VITILIGO

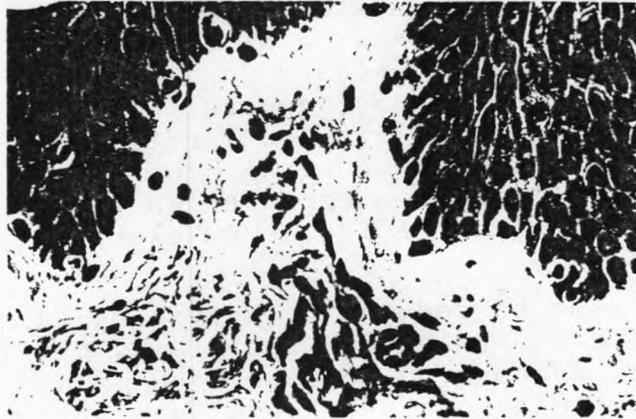


Fig. 35 - Deiscencia pigmentar. Grupo de melanofagos na derme.

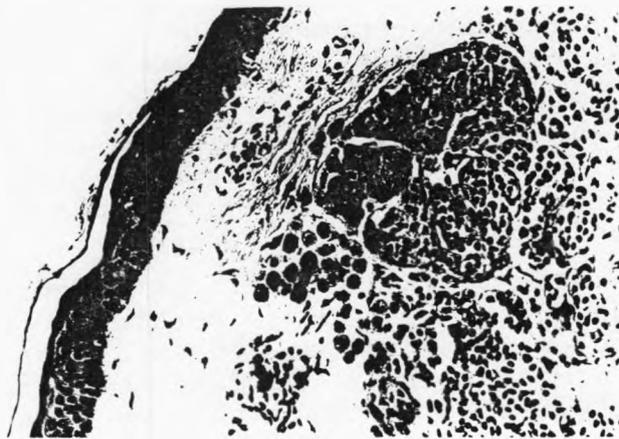


Fig. 36 - Nevo celular pigmentado. Notar as celulas nevicas na derme e as celulas claras (melanocitos) entre os elementos da camada basal da epiderme.

zes, uma vez que os melanócitos não se regeneram: aqueles destruídos ficam perdidos para sempre. Outro exemplo é o vitiligo: nas áreas despigmentadas há redução dos melanócitos. Quando a hipopigmentação tem por causa uma deficiência na produção de melanina, duas formas são possíveis: localizada e generalizada. A forma localizada encontra-se no albinismo parcial, na hanseníase, na pinta etc. O albinismo total, doença causada por um gene recessivo e que se caracteriza por despigmentação total da pele e da coróide, é um exemplo da forma generalizada.

No albinismo há redução da atividade tirosinásica. É interessante assinalar que no albinismo total a substância negra da base do cérebro é normal. Tudo indica que a neuromelanina não se forma por ação da tirosinase, mas de uma outra enzima - a tirosina-hidroxilase.

Pigmentos derivados da hemoglobina - a hemoglobina é o pigmento das hemácias, encarregado do transporte de oxigênio e gás carbônico. Suas moléculas contêm duas partes distintas: a globina, de natureza proteica, e o heme - a parte que encerra a cor -, formado por um núcleo tetrapirrólico unido a um átomo de ferro bivalente.

Aproximadamente 2/3 do ferro total do corpo fazem parte da hemoglobina. Assim sendo, para a compreensão dos distúrbios relativos a esse pigmento, torna-se imprescindível o conhecimento de algumas noções sobre a presença e o metabolismo do ferro no organismo.

A quantidade de ferro total no organismo humano adulto varia de 2,5 a 5 g. Desse total, 60 a 70% fazem parte da hemoglobina, cerca de 10% estão nos tecidos, constituindo a mioglobina e enzimas (citocromos e catalase), e 15 a 30% ficam em depósito - no fígado, baço e medula óssea -, sob a forma de ferritina e hemossiderina. Desde que o ferro do organismo é continuamente reaproveitado, as necessidades de reposição desse elemento são muito pequenas. Embora a vida média das hemácias se situe em torno de 117 dias, quase todo o ferro de sua hemoglobina, degradada pelos macrófagos, acaba retornando à me

dula óssea, para a formação de mais hemoglobina. A perda diária - em torno de 1 mg - está representada pelo sangue que escapa da mucosa do trato digestivo (1.2 ml por dia ou 2/3 do total de ferro perdido) e pelas células que descamam da pele e mucosas (levando consigo os citocromos). Um adulto normal necessita receber, portanto, através da alimentação, cerca de 1 mg de ferro por dia, a fim de compensar a quantidade perdida.

O ferro nos alimentos pode estar ligado ou não ao heme. O do não-heme ocorre tanto na forma orgânica como inorgânica. Este ferro (não ligado ao heme), presente no estado ferrico, para ser absorvido deve antes sofrer: 1) liberação de suas combinações, através da secreção gástrica e 2) redução ao estado ferroso, forma mais facilmente absorvível. O ferro que permanece insolúvel no intestino não é absorvido.

Diversos agentes podem inibir ou facilitar a absorção do ferro. O ácido clorídrico do suco gástrico é essencial para a separação dos íons ferricos de seus componentes insolúveis; por isso, a acloridria ou a administração de alcalinos prejudica a absorção do ferro. Ainda no suco gástrico, uma proteína de alto peso molecular - a ferrogastina - facilita a absorção, ao se ligar aos íons ferricos e formar um complexo solúvel. Ao contrário, agentes precipitantes, como fosfatos, ácidos biliares, ácidos graxos e alimentos vegetais ricos em oxalatos, fitatos e tanatos, dificultam a absorção do ferro, pela formação de compostos insolúveis. O chá produz tanatos insolúveis de ferro no intestino.

Só uma pequena fração do ferro da dieta está na forma de heme (mioglobina e hemoglobina da carne). Uma vez separado da globina a que se conjuga (por ação do HCl do estômago), o heme é absorvido intacto, absorção que não é inibida nem estimulada pelas substâncias acima mencionadas. O ferro vai ser liberado do heme já dentro das células intestinais.

Como o ferro deve passar ao estado ferroso (de absorção mais fácil) antes de ser absorvido, certos agentes redu

tores, como o ácido ascórbico e a cisteína, têm a propriedade de facilitar sua captação. O álcool também a favorece, por mecanismo não muito claro. Embora a dieta normal de um adulto contenha entre 10 e 15 mg de ferro, apenas 10% ou menos serão absorvidos.

O mecanismo de absorção do ferro, pelas células intestinais da mucosa do duodeno e parte superior do jejuno, não foi ainda completamente elucidado. Receptores na bordadura estriada das células absorptivas primeiro adsorvem os íons de ferro, antes de sua passagem pela membrana. Uma vez no interior das células intestinais, pequena parte do ferro ferroso se une a um transportador de baixo peso molecular, cuja natureza permanece ainda desconhecida; o complexo assim formado atravessa rapidamente o epitélio intestinal e o endotélio vascular, acabando o ferro por transferir-se para uma beta-globulina do plasma, conhecida como transferrina (apoferritina) ou siderofilina. A maior parte do ferro absorvido pelas células, entretanto, após retornar à forma férrica (fosfato-hidróxido férrico), liga-se a uma proteína celular, chamada apoferritina, a fim de formar um complexo ferro-proteína - a ferritina. No seio do citoplasma, a ferritina pode sofrer a ação de substâncias redutoras e desdobrar-se, quando necessário, em seus componentes, apoferritina e ferro, este no estado ferroso. O ferro deixa a célula e, no plasma, em presença de O_2 e CO_2 , volta a oxidar-se: já no estado férrico, une-se então a siderofilina.

A apoferritina é uma proteína composta por 24 subunidades, que se dispõem formando como que um envoltório, perfurado por seis canais, através dos quais passa o ferro. No interior desse envoltório estão 4.500 átomos de ferro, na forma já mencionada de fosfato-hidróxido férrico. O ferro depositado como ferritina, dentro das células intestinais, é entregue lentamente a transferrina do plasma, ou pode ser eliminado, de volta para o conteúdo intestinal, com a exfoliação celular. Parece haver, assim, um equilíbrio, nas células absorptivas, entre as duas frações de ferro - a da apoferritina e a do

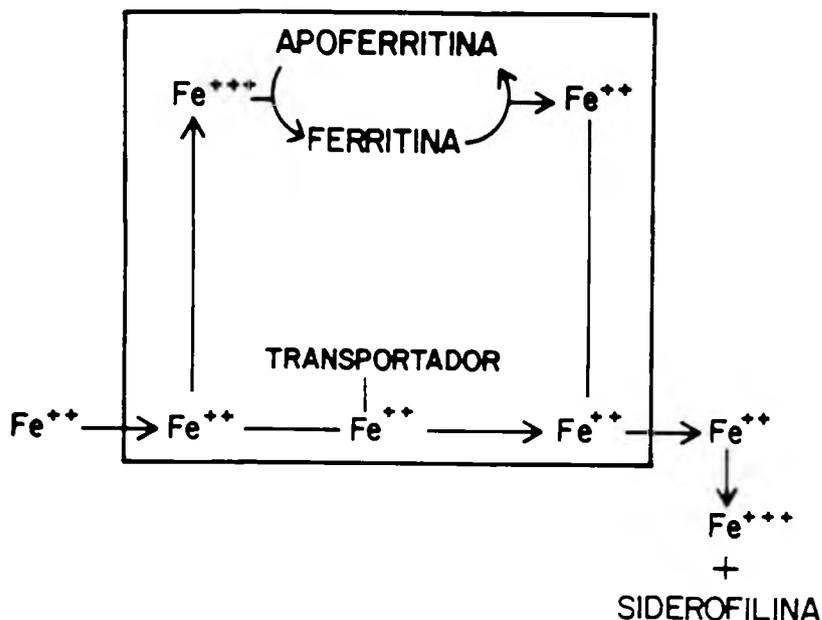


Fig. 37 - Absorção do ferro através das células intestinais.

transportador - , que impede a livre absorção de todo o ferro disponível na luz do intestino. O mecanismo de absorção depende, de modo bastante estreito, das necessidades do organismo: quando este fica repleto de ferro, a formação de ferritina nas células é muito grande, como grande e também sua perda através da descamação celular: havendo deficiência, porém, a fração levada ao plasma pelo transportador torna-se maior significativamente. Trata-se de uma absorção seletiva, isto é, que ocorre de acordo com as necessidades do organismo.

A ferritina constitui a forma de armazenamento do ferro nas células em geral. Ela pode ser encontrada em todos os tecidos, particularmente no fígado, baço, medula óssea e, como já referido, na mucosa intestinal. No fígado, a ferritina é armazenada nas células hepáticas, en-

quanto que na medula óssea e no baço aparece dentro das células do sistema de fagócitos mononucleares. Nas células com excesso de ferro, as moléculas de ferritina se agregam - após digestão parcial do envoltório de apoferritina por enzimas lisosômicas -, para formar a hemossiderina. Esta aparece sob a forma de grânulos citoplasmáticos irregulares, de cor castanha, que dão a reação do azul-da-Prússia. Normalmente, entretanto, apenas traços de hemossiderina podem ser demonstrados no organismo, a maior quantidade em células fagocitárias.

A transferrina é uma betaglobulina do plasma, com peso molecular de 90.000, que capta dois átomos de Fe por molécula. Ela não só se encarrega de levar o ferro absorvido para a medula óssea e outros tecidos do corpo, mas também assume a tarefa de mobilizá-lo dos depósitos, quando isso se faz necessário. Em condições normais, circula a transferrina com um terço apenas de sua capacidade de saturação preenchido (ferro plasmático = 100 a 200 µg/dl de sangue). Desse modo, consegue atravessar o fígado e atingir a medula óssea, onde o ferro é aproveitado para a produção de hemoglobina pelos eritroblastos. Havendo um excesso de ferro, a transferrina fica saturada e não mais consegue atravessar livremente o fígado: em contacto com os hepatócitos, transfere para eles todo o excesso que carrega.

O nível de saturação da transferrina do plasma, admite-se, é crucial para regular o processo de absorção. Quando esse nível sobe, a absorção é inibida: mais ferro é guardado no epitélio intestinal ou eliminado com as células que descamam. Se o nível baixa, o ferro da ferritina é liberado e consegue, então, penetrar no organismo.

Além dos alimentos, uma outra fonte de ferro para o organismo resulta da destruição das hemácias. Sem condições de ser eliminado, permanece ele estocado nas células reticuloendoteliais, sob a forma de ferritina. Assim, o ferro utilizado ou armazenado pelo organismo tem duas origens: 1) absorção através da mucosa intestinal e 2) destruição das hemácias. Como a quantidade de fer-

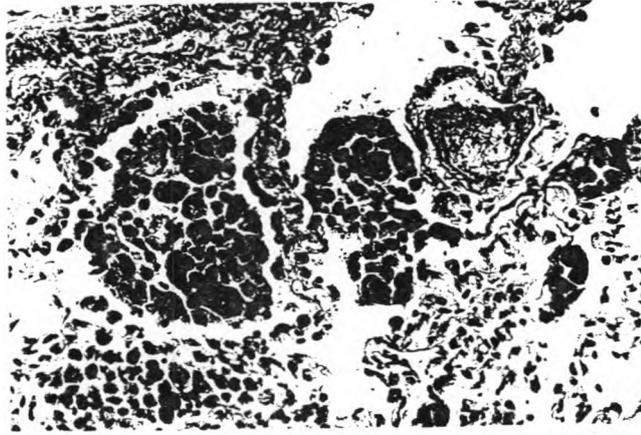


Fig. 38 - Hemossiderose. Presença de hemossiderinofagos nos alveolos pulmonares. Notar os septos espessos e os capilares dilatados, atestando a congestão passiva dos pulmões.

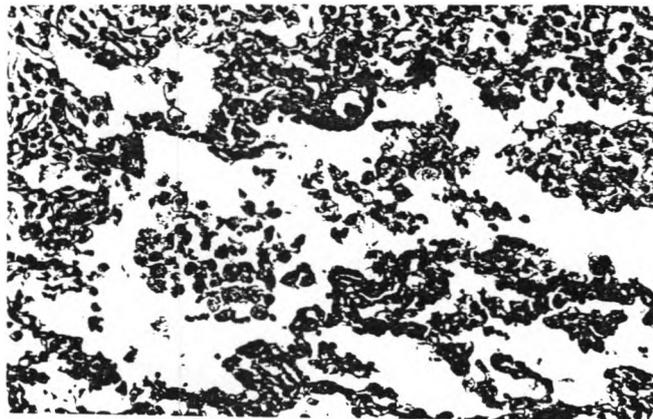


Fig. 39 - Macrófagos na luz alveolar.

ro. em uma dieta normal. está muito acima das necessidades diárias do indivíduo. a maior parte do ferro contido nos alimentos não é absorvida (quase 90%), fato já referido. Há uma espécie de mecanismo regulador, ou barreira intestinal, que torna a absorção sujeita a quantidade de ferro existente nos tecidos e no plasma. A transferrina do plasma, acredita-se, é alimentada principalmente pelo ferro dos depósitos. Quando estes ficam baixos aumenta a absorção: se eles crescem, a mesma diminui.

Alguns fatores, no entanto, a despeito desse mecanismo regulador, podem modificar a taxa de absorção. Se um indivíduo, por ex., recebe uma quantidade excessiva de ferro através da alimentação, embora o percentual de absorção se torne menor, a quantidade que passa para seu organismo, ainda assim, é exageradamente alta.

Hemossiderose e hemocromatose - quando o ferro se acumula de modo exagerado nas células, além da ferritina forma-se a hemossiderina. Ao ME, vê-se que os grânulos deste pigmento estão limitados por uma membrana, dentro, portanto, de fagossomas.

A presença de hemossiderina significa excesso de ferro nos tecidos. Da-se o nome de siderose ou hemossiderose a condição em que hemossiderina aparece nas células do organismo, quer de modo localizado, quer sistêmico. A forma localizada ou focal ocorre, geralmente, em áreas de hemorragia, nas quais, após a destruição das hemácias, o pigmento hemoglobínico é fagocitado pelos macrófagos, em grande quantidade, dando origem a hemossiderina. Um outro exemplo de hemossiderose localizada pode ser visto na congestão passiva dos pulmões, onde a hemossiderina, formada pela fagocitose de hemácias que escaparam para os alvéolos, aparece no interior de macrófagos, vistos dentro dos espaços alveolares ou dos septos que separam os alvéolos. Esses macrófagos receberam o nome de "células da insuficiência cardíaca", porque a causa mais frequente da congestão pulmonar passiva é a insuficiência cardíaca. Eles são também conhecidos como hemossiderinofagos. Os nódulos de Gamna-Gandy, ou nodu-

los fibrossideróticos, encontrados no baço, em casos de congestão passiva do órgão, devem-se a uma destruição de macrófagos, por excessivo acúmulo de ferro e hemossiderina, seguida da liberação do pigmento para os espaços intercelulares. A hemossiderina desperta uma proliferação fibrosa local, constituindo-se assim os nodulos, que nada mais são do que áreas de cicatrização pigmentadas. Os feixes de fibras colágenas mostram uma tonalidade esverdeada, por impregnação fêrrica.

A hemossiderose sistêmica pode ser devida a uma destruição excessiva de hemácias, como se observa nas anemias hemolíticas e em transfusões repetidas (as hemácias transfundidas têm uma vida muito curta), ou a uma absorção exagerada de ferro pela mucosa intestinal. No primeiro caso, a hemossiderina aparece em grande quantidade no baço, dentro de células macrofágicas, e em grau menor, nas células de Kupffer do fígado. No segundo caso, por causa da posição do fígado na circulação sanguínea, a deposição se faz principalmente nos hepatócitos e em menor quantidade nos macrófagos do baço.

Quando a deposição de ferro no corpo atinge a mais de 15 g, e determina injúria tissular, a condição recebe o nome de hemocromatose ou cirrose pigmentar. Há dois tipos de hemocromatose: primária e secundária. A hemocromatose primária, familiar ou idiopática, de origem genética, tem por causa um defeito na barreira intestinal, que permite absorção excessiva e grande armazenamento de ferro no organismo, principalmente em elementos parenquimatosos do fígado, pâncreas, coração e glândulas endócrinas. A destruição das células desses órgãos - pelo excesso de ferro captado - provoca cirrose hepática, diabetes (quando atingidas as ilhotas de Langerhans) e cardiomiopatia, três características principais da doença. Para alguns autores, a doença seria causada por uma afinidade maior das células do fígado e de outros órgãos pelo ferro da transferrina. Como a pele dos doentes fica escura, em virtude da deposição de hemossiderina na derme, a hemocromatose idiopática recebeu, antigamente, a denominação de diabetes brônzeo. O ferro plasmático, na hemocromatose, sobe a mais de 200 µg/dl, e a saturação da transferrina a 70%.

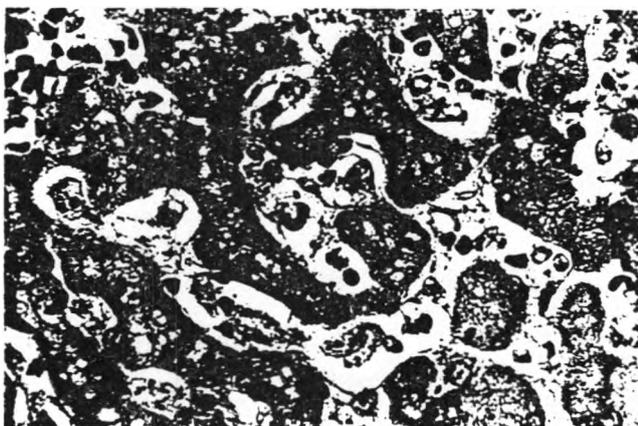
A hemocromatose secundária pode ser encontrada em várias situações, devidas principalmente a ingestão exagerada de ferro, como ocorre entre os Bantu africanos, que fazem largo uso de uma bebida alcoólica (kaffir beer), rica em ferro, pois preparada em recipientes desse metal, bastante primitivos. É encontrada também na cirrose alcoólica (o álcool aumenta a absorção do ferro) e em casos nos quais, mesmo com uma dieta normal, há absorção exagerada de ferro.

Dois pigmentos derivados da hemoglobina, ambos resultantes do metabolismo de parasitos humanos, têm importância em patologia: o pigmento malarico e o pigmento esquistossomótico.

Os plasmódios da malária, ao se desenvolverem no interior das hemácias, transformam a hemoglobina em um pigmento escuro, castanho ou preto, que contém ferro mas não dá a reação do azul-da-Prússia. Após a ruptura das hemácias, o pigmento, que foi chamado de hemozoina, passa para o sangue do hospedeiro, de onde é retirado pelas células do sistema macrofágico, principalmente as células de Kupffer do fígado e as células reticulares do baço. A quantidade de pigmento nessas células e, às vezes, tão grande que os órgãos adquirem uma tonalidade cinzento-escura.

O Schistosoma mansoni também produz um pigmento negro, a partir do sangue por ele ingerido - o parasito vive nas veias mesentéricas do hospedeiro -, sangue que depois de degradado é expelido de volta ao sistema porta, por regurgitação do verme. O pigmento vai então ao fígado, onde sofre fagocitose pelas células de Kupffer.

Bilirrubina - a bilirrubina é o pigmento amarelo ou amarelado-esverdeado presente na bile. Ela resulta da degradação da hemoglobina, feita pelos macrofagos. Neste processo, a hemoglobina é, primeiro, dividida em seus componentes principais, a globina e o heme. O heme, sob a ação da enzima microsoômica heme-oxidase, perde depois o ferro e se transforma em biliverdina (pela abertura do anel tetrapirrólico), a qual é rapidamente convertida em bilirrubina IX^a, por ação da biliverdina-redutase.



-Fig. 40 - Fígado de paciente com malária. O pigmento malarico é bem evidente (grânulos negros) nas células de Kupffer.

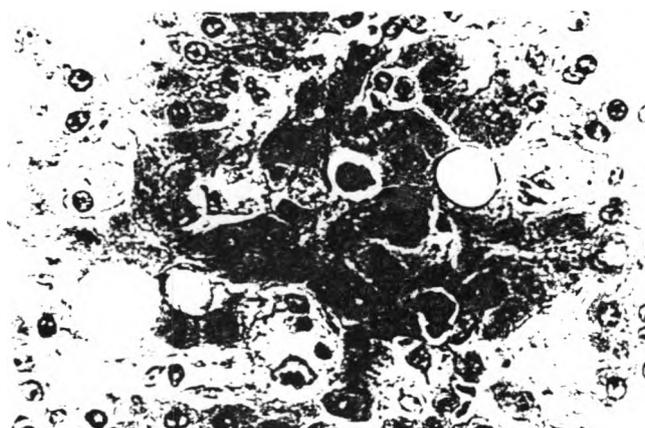


Fig. 41 - Estase biliar. Tampões de bile condensada nos canaliculos biliares, muito dilatados.

Cerca de 85% da bilirrubina produzida no organismo tem essa origem. O restante provem do metabolismo de outras substâncias que encerram também núcleos tetrapirrólicos, como a mioglobina, os citocromos e a catalase.

Uma vez pronta, a bilirrubina lançada pelos macrófagos na circulação, onde se liga a uma albumina, na proporção de duas moléculas do pigmento para uma da albumina. A bilirrubina assim unida recebe a denominação de bilirrubina não-conjugada, e apresenta as características de ser insolúvel na água, mas solúvel em lípidios e no clorofórmio. Cerca de 300 mg de bilirrubina são produzidos por dia, entretanto, sua permanência no sangue é transitória, pois os hepatócitos têm uma grande facilidade para captá-la. Devido a isso, a quantidade de bilirrubina no soro, normalmente, fica entre 0.1 e 1.0 mg por decilitro.

Uma fração muito pequena da bilirrubina produzida pelos macrófagos não se liga a proteína plasmática e permanece no plasma como um ânion difusível. Esta bilirrubina pode atravessar a parede dos capilares e a barreira hematoencefálica, a última mais prontamente no recém-nascido do que no adulto.

Ao entrar em contacto com a membrana dos hepatócitos, a bilirrubina se dissocia da albumina plasmática e, por um mecanismo ainda não conhecido em detalhes, mas que envolve um transportador proteico, penetra no citoplasma celular. Ali liga-se a duas proteínas receptoras, chamadas ligandina (ou proteína Y) e proteína Z, o que lhe permite acumular-se em alta concentração nos hepatócitos. Prosseguindo em seu metabolismo, cada molécula de bilirrubina se conjuga a duas moléculas de ácido glucurônico, conjugação que tem lugar, em parte, no retículo endoplasmático liso, pela ação da enzima uridina-difosfoglucoronil-transferase (UDPGT). O composto resultante, o diglucoronato de bilirrubina, ou bilirrubina conjugada, é solúvel em água (ao contrário da bilirrubina não-conjugada) e, através de um outro sistema transportador - extremamente sensível a uma série de agentes injuriantes - passa para os canaliculos biliares como

produto de secreção das células hepáticas. A bilirrubina conjugada é também conhecida como bilirrubina direta (pois reage diretamente com o diazorreativo de Ehrlich), enquanto a não-conjugada é dita indireta (só reage com o diazorreativo após tratamento pelo álcool etílico). Lançada na rede biliar, a bilirrubina conjugada, através da bile, chega ao intestino: no cólon, sofre a ação de enzimas bacterianas e se transforma em urobilinogênio. Cerca de 80 a 90% do urobilinogênio são oxidados para urobilina e saem então com as fezes. O restante é absorvido e vai ser eliminado pela urina, também como urobilina. Uma parte, porém, do urobilinogênio absorvido é reaproveitado pelos hepatócitos para formar bilirrubina, o que constitui o chamado ciclo enterepático do metabolismo da bilirrubina.

Qualquer distúrbio envolvendo uma das fases do processo de formação e excreção da bilirrubina pode determinar hiperbilirrubinemia, isto é, a elevação da quantidade desse pigmento no sangue. Quando a hiperbilirrubinemia ultrapassa 2 a 3 mg/dl, surge a icterícia, uma coloração amarela da esclerótica e da pele, produzida pelo acúmulo de bilirrubina no líquido intersticial e nos tecidos. Devido à afinidade que a bilirrubina tem pelo tecido elástico, a icterícia é sempre mais evidente na esclerótica - estrutura rica em fibras elásticas - do que na pele. Dois tipos de hiperbilirrubinemia são reconhecidos: a hiperbilirrubinemia não-conjugada, quando 80 a 85% da bilirrubina total do sangue são do tipo indireto, e a hiperbilirrubinemia conjugada, quando 50%, pelo menos, são do tipo direto.

No metabolismo da bilirrubina, em etapas diversas, as seguintes falhas podem ser causa de icterícia:

- 1) produção exagerada de bilirrubina pelo sistema fagocítico mononuclear (reticuloendotelial);
- 2) captação da bilirrubina não-conjugada pelos hepatócitos diminuída;
- 3) conjugação com o ácido glucorônico diminuída;
- 4) dificuldade na excreção para a árvore biliar.

1. Produção exagerada de bilirrubina -

Nas anemias hemolíticas, por causa da excessiva destruição de hemácias, uma grande quantidade de bilirrubina indireta é lançada no sangue. O fígado, em condições normais, poderia conjugar facilmente toda essa bilirrubina produzida pelos macrófagos: entretanto, a anemia resultante da hemólise impede uma oxigenação perfeita das células hepáticas, as quais passam a funcionar muito aquém de suas possibilidades. A bilirrubina sobe no plasma, mas ainda assim raramente ultrapassa a taxa de 5 mg/dl. Como se trata de pigmento não conjugado - unido a proteína do plasma -, fica ele retido pela parede glomerular e não aparece na urina. A icterícia é dita, no caso, acolúrica. Por outro lado, a fração de bilirrubina não-conjugada e não ligada a proteína plasmática - apta a causar dano ao tecido nervoso - não ultrapassa a barreira hematencefálica. Nos recém-nascidos, porém, havendo uma anemia hemolítica, como ocorre na eritroblastose fetal (uma forma de anemia hemolítica por incompatibilidade sanguínea materno-fetal, devida ao fator Rh), essa bilirrubina indireta livre pode atravessar a barreira - principalmente em prematuros, nos quais é ela ainda imatura -, em virtude da maior permeabilidade provocada pela hipoxia sistêmica. A lipossolubilidade e a toxicidade da bilirrubina indireta livre fazem com que as estruturas mielínicas do SNC sejam danificadas (encefalopatia por bilirrubina ou kernikterus), dano que interfere com o metabolismo oxidativo dos neurônios. Os núcleos da base do cérebro e o tálamo ficam amarelados, daí o nome de kernikterus. A impregnação e destruição dos neurônios conduz a dano cerebral irreversível.

2. Captação defeituosa da bilirrubina -

Ao entrar na célula hepática, a bilirrubina usa uma proteína transportadora, ligando-se depois a ligandina e a proteína Z, em seu trajeto para o retículo endoplasmático liso, onde será conjugada. Um defeito nesse mecanismo de captação e armazenamento determina icterícia por bilirrubina indireta. Exemplo de hiperbilirrubinemia com essa patogenese é encontrado na síndrome de Gilbert,

uma síndrome benigna, assaz freqüente.

3. Conjugação diminuída -

A conjugação da molécula de bilirrubina com a primeira molécula de ácido glucorônico dá-se no retículo endoplasmático liso e, ao que tudo indica, a conjugação com a segunda molécula tem lugar na membrana plasmática, a custo, talvez, de uma transglucoronidase ligada à membrana, já no momento da excreção da bilirrubina para o canalículo biliar. Alterações no retículo endoplasmático liso e na membrana dos hepatócitos são causa de icterícia do tipo hepatocelular, com hiperbilirrubinemia indireta. A conhecida icterícia fisiológica dos recém-nascidos, vista normalmente em prematuros, resulta de uma deficiência da atividade da UDP-glucoronil-transferase, por imaturidade do retículo endoplasmático liso. Administrando-se uma substância, como o fenobarbital, que estimula o desenvolvimento desse organelo, consegue-se a remissão da icterícia. Esse tipo de icterícia surge depois de 24 horas do nascimento, e o excesso de bilirrubina provém da destruição das hemácias existentes em demasia no sangue do recém-nascido. Nessa icterícia, um outro mecanismo - a circulação enterepática - também está em jogo. Não há bactérias para degradar a bilirrubina conjugada no intestino do recém-nascido, mas ele contém a B-glucoronidase, que serve para desconjugá-la: uma vez desconjugada, pode a bilirrubina reentrar na circulação, a partir da luz intestinal, por causa de sua solubilidade em lipídios. Não se deve esquecer que certas substâncias, como o ácido acetilsalicílico e as sulfonamidas, competem com a bilirrubina pelos sítios de captação ou de ligação existentes na albumina plasmática. A administração dessas substâncias deve ser evitada, em pessoas ictericas, para não aumentar a quantidade de bilirrubina livre no plasma e o conseqüente agravamento da icterícia.

Dentro deste grupo, a condição mais grave é a síndrome de Crigler-Najjar, em que a hiperbilirrubinemia tem por causa a falta ou uma deficiência da UDP-glucoronil-transferase. A síndrome, devida a um fator autossômico recessivo, quando completa ou do tipo 1, pode causar lesões

nervosas e tornar-se fatal em crianças, pela grande quantidade de bilirrubina não-conjugada que permanece no plasma. Quando parcial, ou do tipo 2, pode ser controlada com o uso de estimuladores enzimáticos, como o fenobarbital.

4. Dificuldade na excreção.

Uma dificuldade na excreção pelos hepatócitos ocorre na síndrome de Dubin-Johnson, distúrbio transmitido por um fator autossômico recessivo. Como a bilirrubina já foi conjugada, antes de ser absorvida de novo para o sangue, a discreta hiperbilirrubinemia que aparece nessa síndrome é devida à forma conjugada ou direta. O fígado, curiosamente, enche-se de um pigmento negro, contido em lisosomas, sem relação com a bilirrubina. Ele se assemelha em parte à melanina, pois reduz a prata e se torna incolor quando tratado por substâncias oxidantes fortes.

Hiperbilirrubinemia por dificuldade na excreção tem lugar também quando a bile fica retida em consequência de um obstáculo na rede biliar. Nesse caso, não só a bilirrubina, mas outras substâncias da bile, como os ácidos biliares, ganham acesso ao sangue. A condição é denominada de colestase. Quando devida a uma obstrução mecânica dos ductos extra-hepáticos, ou dos grandes ductos intra-hepáticos, recebe ela o nome de colestase extra-hepática: quando aparece na ausência de qualquer obstáculo - a obstrução é nos próprios lobulões do órgão - denomina-se colestase intra-hepática.

A forma intra-hepática tem como exemplo a colestase das hepatites virais. A lesão no caso é hepatocelular e, por isso, tanto a conjugação como a excreção ficam prejudicadas. Em consequência, bilirrubina dos dois tipos - direta e indireta - pode ser absorvida pelo sangue. Além disso, a desorganização dos canaliculos biliares facilita o ingresso da bile no interstício hepático. Nos cortes de fígado com colestase intra-hepática, tampões de bilirrubina espessada são vistos nos canaliculos biliares, principalmente na zona centrolobular. Pigmento biliar pode ser encontrado também nos hepatócitos e, em fase tardia, nas células de Kupffer.

A forma extra-hepática da colestase é devida, as mais das vezes, a um cálculo encaixado no ducto biliar comum, ou a um tumor que comprime a árvore biliar extra-hepática (tumor da cabeça do pâncreas, tumor da ampola de Vater etc.). Na colestase extra-hepática, a bilirrubina que sobe no sangue é a conjugada. Como esse tipo do pigmento atravessa o endotélio glomerular e aparece na urina, a icterícia resultante foi chamada colúrica. A ausência de bile no intestino, por outro lado, faz com que as fezes fiquem descoloradas ou acolicas. É interessante assinalar que a bilirrubina direta, quando "regurgitada" pelos hepatócitos, passa ao sangue e liga-se frouxamente a uma albumina, da qual se dissocia com facilidade, o que permite sua excreção pelo rim. Entretanto, uma fração dessa bilirrubina pode se fixar estreitamente, por ligações covalentes, à albumina, constituindo a bilirrubina do terceiro tipo, que, embora conjugada, não pode passar através da membrana glomerular. Ela é responsável pela eliminação difícil da bilirrubina, através da urina, em casos de icterícia por hiperbilirrubinemia conjugada. Há cessação da bilirrubinúria, mas a icterícia permanece.

Microscopicamente, na colestase extra-hepática, além dos tampões biliares e do pigmento intracelular, encontrados na forma anterior, há o extravasamento da bile para fora dos ductos, com formação de lagos biliares e necrose dos hepatócitos, principalmente na zona periportal dos lobulos.

De modo geral, as icterícias - manifestações clínicas da hiperbilirrubinemia - podem ser classificadas em pré-hepáticas, hepáticas e pós-hepáticas. O primeiro grupo corresponde às icterícias hemolíticas, o segundo, às icterícias por lesão hepatocelular (observada, por ex., nas hepatites virais) e o terceiro, às icterícias obstructivas ou por colestase extra-hepática. O tipo de bilirrubina encontrado no sangue é predominantemente indireto nas icterícias pré-hepáticas, direto nas pós-hepáticas e de ambos os tipos nas hepáticas.

Lipofuscina - A lipofuscina, considerada como um pigmen

to de desgaste. aparece nas células de indivíduos idosos, desnutridos ou vítimas de doenças consumptivas, sob a forma de grânulos castanhos que a microscopia eletrônica mostrou tratar-se de corpos residuais. Acumula-se em maior quantidade nas células do coração (caracteristicamente junto aos polos do núcleo), fígado e gânglios nervosos. O pigmento contém lipídios, mas sua estrutura permanece ainda mal definida. Apesar de conter lipídios e tingir-se pelos corantes próprios dos mesmos, é insolúvel nos dissolventes das graxas. Reduz a prata e mostra-se PAS-positivo. À microscopia de fluorescência, os grânulos adquirem um tom avermelhado. Nos indivíduos muito velhos, o coração, devido à atrofia senil e ao grande acúmulo de lipofuscina em suas fibras, torna-se pequeno e pardo, recebendo a condição o nome de atrofia parda.

O ceróide parece constituir apenas uma variedade da lipofuscina. Ambos são polímeros de lipídios em complexos com proteínas, sendo que os lipídios resultam da peroxidação - por falta de antioxidantes na dieta - dos ácidos graxos polinsaturados existentes nas membranas celulares e subcelulares. Além de redutor da prata e PAS-positivo, o ceróide é acidoresistente. Na deficiência experimental de vitamina E - um antioxidante dos ácidos graxos polinsaturados - ele se acumula, em grande quantidade, no tecido adiposo (fora, porém, das células adiposas) e no tecido muscular liso da parede intestinal, a qual passa a exibir uma cor castanha.

Pigmentos exógenos - os pigmentos exógenos penetram no organismo pelas vias aérea e digestiva, junto com o ar que respiramos ou os alimentos que ingerimos. Podem ser ainda introduzidos deliberadamente, por inoculação, como acontece nas tatuagens.

Dos pigmentos inalados, o mais comum é o carvão. Sob a forma de partículas delicadas, provenientes em grande parte da descarga dos motores de explosão, está ele suspenso no ar atmosférico de todas as cidades. As partículas maiores (1 a 5 μm), penetrando na árvore brônquica, ficam presas ao muco que recobre a mucosa, e acabam sen

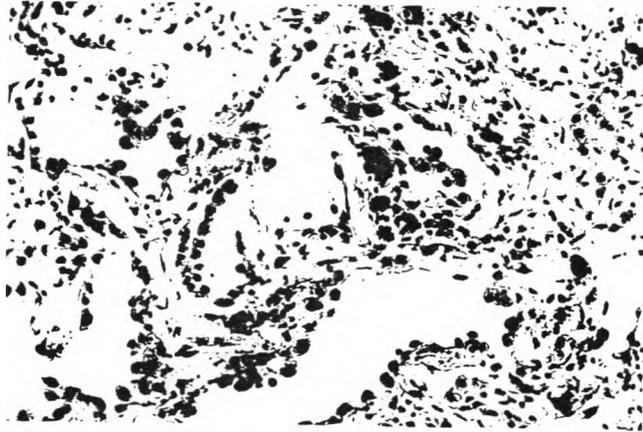


Fig. 42 - Antracose pulmonar. Partículas de carvão depositadas no interstício.

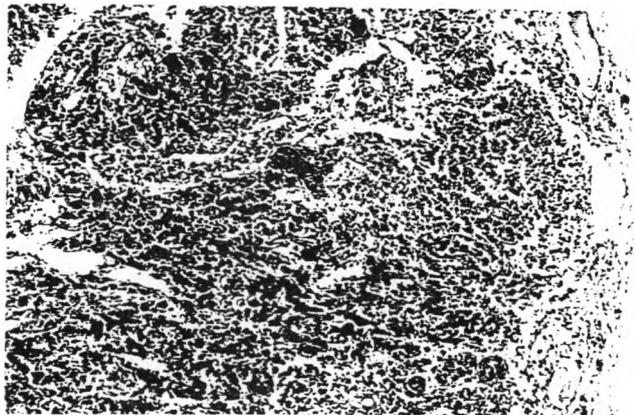


Fig. 43 - Partículas de carvão em linfonodo do hilo pulmonar.

do eliminadas, junto com este, pelo batimento dos cílios existentes na superfície das células do epitélio respiratório. As partículas mais finas (com menos de 1 um de diâmetro) conseguem, no entanto, escapar à ação protetora do mecanismo mucociliar e atingem os alvéolos. Ai, sofrem fagocitose por macrófagos oriundos das paredes alveolares, as chamadas células lixeiras, que depois de cheias retornam ao tecido conjuntivo do pulmão, onde lançam sua carga. Uma parte do pigmento descartado penetra nos vasos linfáticos e é levada até os linfonodos regionais. Aos poucos, vai o carvão se acumulando nos dois locais - linfáticos e linfonodos - e, por esse motivo, nos indivíduos que vivem em cidades, os pulmões, quase sempre, têm uma cor cinzento-escura, e os linfonodos hilares e mediastinais, uma cor negra. Em cicatrizes de lesões pulmonares, a deposição é mais intensa, porque aí as fibras dificultam a drenagem linfática. A presença de carvão nos tecidos é denominada de antracose; como se trata de uma poeira inerte, não provoca o carvão qualquer alteração no parênquima pulmonar, exceto a pigmentação.

O mesmo não acontece, entretanto, quando o carvão se acompanha de partículas de sílica. Na silico-antracose - encontrada com frequência nos mineiros que são obrigados a perfurar rochas para alcançar o veio -, além da cor escura, há fibrose do pulmão, causada pela sílica, uma poeira ativa. Já nos mineiros que trabalham em minas de ferro, partículas do minério em suspensão no ar podem ser inaladas, e um processo semelhante ao da antracose se instala. As partículas, também inertes, dão aos pulmões uma tonalidade ferruginosa (siderose pulmonar).

Quanto a substâncias ingeridas, com propriedade de determinar pigmentação, as mais conhecidas são a prata, o chumbo e o bismuto. O argirismo consiste na deposição de prata, sob a forma de albuminato, nos tecidos de indivíduos que ingerem medicamentos à base de prata. A pele desses indivíduos adquire uma coloração cinzento-azulada, por causa da prata na derme. O saturnismo é resultado da ingestão de sais de chumbo, elemento que vai se depositar nos ossos e gengivas, nestas formando uma

linha de cor azul, a linha plumbica ou linha de Burton. Os sais de bismuto provocam também o aparecimento de uma linha negro-azulada nas gengivas - a linha bismutica -, que resulta da deposição de albuminato de bismuto no local. Por último, naquelas pessoas que fazem uso, em grande quantidade, de alimentos ricos em caroteno (cenoura, mamão, tomate etc.), a pele adquire uma tonalidade amarela, simulando icterícia. A cor é mais visível nas palmas das mãos e plantas dos pés, e, ao contrário do que se vê na icterícia, nesta alteração, chamada carotenemia, as escleróticas não se pigmentam.

DEPÓSITOS MINERAIS E CRISTALINOS. CÁLCULOS OU CONCREÇÕES.

Várias substâncias minerais e orgânicas, em condições fora do normal, podem se acumular nos tecidos ou na cavidade de órgãos ocos, constituindo os depósitos e cálculos. As substâncias mais comuns nos tecidos, formando depósitos, são o cálcio e o ácido úrico. O depósito de cálcio recebe o nome de calcificação, embora o termo mineralização fosse, no caso, mais adequado, pois junto com o cálcio também se precipitam fósforo, ferro e magnésio. Trata-se de um processo normal apenas no tecido ósseo: em outros tecidos (calcificação heterotópica), a calcificação é sempre patológica. O ácido úrico, quando em excesso no sangue, como acontece nos indivíduos que sofrem de gota (um distúrbio no metabolismo das purinas), tende a se acumular, sob a forma de cristais de monurato de sódio, nos tecidos periarticulares, próximo às cartilagens. Esses acúmulos, denominados tofos, provocam inflamação das juntas e, até mesmo, anquilose.

A precipitação de substâncias no interior de órgãos ocos dá origem às concreções ou cálculos, corpos estranhos, duros, encontrados principalmente nos tratos biliar e urinário. Com frequência menor, aparecem eles também nos ductos do pâncreas, glândulas salivares e próstata.

Calcificação patológica - há dois tipos de acúmulo anormal de cálcio nos tecidos: a calcificação distrófica e a calcificação metastática. A distrófica é a mais comum; ocorre em tecidos com alterações degenerativas graves ou então já necrosados. Não está ligada à hipercalcemia, embora na vigência deste processo se torne mais intenso. É frequente nas necroses isquêmicas e caseosas que persistem por tempo longo, na necrose gordurosa, nos trombos (formando os arteriólitos e flebólitos) e nos fetos mortos e retidos (litopédios). Ocorre também com frequência nas placas de ateroma, abrindo caminho para uma trombose arterial.

O mecanismo de acumulação do cálcio não foi ainda elucidado. Admite-se que, nas zonas de necrose, as proteínas

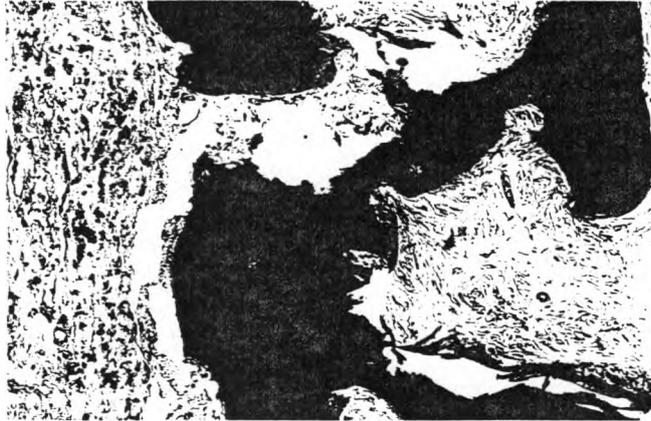


Fig. 44 - Calcificação distrófica no pulmão. Trata-se de depósito irregular de cálcio em lesão tuberculosa antiga e já cicatrizada. A esquerda, pequenos acumulos de carvão (antracose).

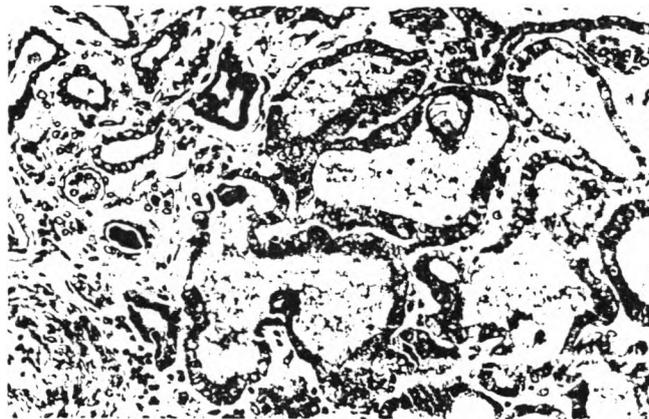


Fig. 45 - Calcificação em células dos tubulos renais.

desnaturadas fixem ions de fosfato, os quais, por sua vez, reagiriam com ions de calcio para formar precipitados de fosfato de calcio. Na necrose do tecido gorduroso, os acidos graxos liberados se ligariam, inicialmente, a ions de calcio, para formar saboes, mas seriam depois substituídos pelos acidos fosfórico e carbônico, com precipitação de fosfato e carbonato de calcio. As areas que sofrem calcificação tornam-se basofilas e, ao microscopio optico, aparecem coradas em violeta pela hematoxilina. Com a impregnação pela prata (metodo de von Kossa) ficam negras.

As conseqüências do processo dependem do local onde a calcificação distrófica tem lugar. Algumas vezes, como nas áreas caseificadas da tuberculose, o deposito de calcio é benéfico, pois contribui para impedir a disseminação do bacilo de Koch. Outras vezes, no entanto, pode ser maléfico, como acontece nas válvulas cardíacas, após lesões causadas pela doença reumática. A calcificação torna as cúspides rígidas e disformes, produzindo um funcionamento defeituoso das valvas.

A calcificação metastática aparece em tecidos vivos, como resultado da hipercalcemia. Neste tipo, os órgãos mais afetados são os rins, pulmões, estômago e coração (valva aórtica). As causas da hipercalcemia incluem hiperparatireoidismo, excesso de vitamina D, hipertireoidismo, doença de Addison, tumores osseos osteolíticos disseminados e insuficiência renal de longa duração (com retenção de fosfato e hiperparatireoidismo secundário).

Na forma metastática, o cálcio tende a se depositar no tecido intersticial, principalmente de locais tornados relativamente alcalinos, pela eliminação de substâncias ácidas através das células parenquimatosas secretoras. Assim, no estômago, a secreção de ácido clorídrico deixa um excesso relativo de OH^- no interstício, e a calcificação tem lugar, de modo especial, na parede dos vasos e na lâmina própria da região onde estão as células oxintícas. Os pulmões, ao excretarem gás carbônico, ficam também com um excesso de OH^- na parede dos alvéo-

los, estabelecendo-se aí a calcificação, na estreita faixa entre os capilares e o epitélio alveolar. Nos rins, em consequência da excreção de fosfatos ácidos pelas células tubulares, desenvolve-se uma alcalinidade local, que facilita o acúmulo de cálcio na lâmina basal dos tubulos e na porção correspondente das próprias células.

A calcificação metastática não interfere, geralmente, com o funcionamento dos órgãos, pois os depósitos tendem a ser bem mais discretos do que os encontrados na calcificação distrofica.

A calcificação idiopática é um depósito que não tem relação nem com hipercalcemia nem com necrose. São exemplos desse tipo, a calcinosis cutis idiopática (localizada na pele e tecido subcutâneo), a calcinose intersticial (depósitos de cálcio junto as articulações) e a miosite ossificante (progressiva ou traumática).

Calculos ou concreções - são massas densas formadas pela precipitação de substâncias orgânicas e inorgânicas, no interior de vísceras ocas e condutos do organismo. A precipitação tem início, as mais das vezes, ao redor de um núcleo ou matriz, quase sempre de natureza orgânica: células descamadas, bactérias, fibrina, muco etc. Como o processo não é contínuo, mas ocorre por deposições sucessivas, os calculos apresentam comumente um aspecto estratificado: ao serem cortados, mostram-se formados por camadas concêntricas.

Chama-se calculose ou litíase a presença de calculos em um determinado órgão. As duas formas principais de litíase são a colelitíase e a urolitíase. Na primeira, os calculos se desenvolvem no trato biliar - a partir da bile - e na segunda, no trato urinário - a partir da urina.

A formação de qualquer cálculo passa, em geral, por três etapas: 1) supersaturação da bile ou da urina por um de seus componentes; 2) precipitação do mesmo ao redor de um núcleo; e 3) aumento de volume por acrescência.

Colelitíase ou litíase biliar - os cálculos biliares podem ser encontrados na vesícula e nas vias biliares intra- e extra-hepáticas. Em sua constituição entram os seguintes componentes da bile: colesterol, pigmentos biliares e carbonato de cálcio. Essas substâncias aparecem isolada ou associadamente, dando origem, assim, a três tipos de cálculos: puros, mistos e combinados.

Os cálculos puros estão relacionados, muitas vezes, a distúrbios metabólicos do organismo que determinam aumento da concentração na bile de um daqueles três componentes. Sua frequência é baixa: constituem apenas 10% de todos os cálculos biliares. Os formados exclusivamente por colesterol, os mais comuns, são em geral únicos, amarelados, ovóides e atingem até 3 ou 5 cm no maior diâmetro: quando seccionados, a superfície de corte revela-se cristalina, brilhante e com um aspecto radiado. Os cálculos puros de pigmentos biliares (bilirrubinato de cálcio) são múltiplos, pequenos (alcançam, no máximo, 1 cm no maior diâmetro), de cor negra e muito semelhantes entre si. Dos cálculos puros, os de carbonato de cálcio formam o tipo mais raro; têm cor branco-acinzentada, consistência dura e seu aspecto varia desde pequenos grãos até massas polidricas justapostas. Assinale-se, entretanto, que já existem trabalhos negando a existência de cálculos realmente puros.

Os cálculos mistos e combinados representam aproximadamente 90% de todos os cálculos biliares. Eles se formam em consequência de inflamação da vesícula biliar - ou colecistite. A diferença entre mistos e combinados reside no fato de que nos primeiros os diversos componentes acham-se misturados, enquanto que nos combinados, de estrutura laminar, a parte central e as camadas mais externas são puras, havendo só na parte intermediária a mistura dos três constituintes. Como o nome indica, os combinados se desenvolvem mediante uma combinação de circunstâncias que favorecem ora a produção de cálculos puros, ora a de cálculos mistos.

Os cálculos de tipo misto têm forma polidrica, superfície lisa e brilhante, e um interior homogêneo. Apare-

cem em grande quantidade - às vezes, centenas deles - dentro da vesícula biliar. Sua cor varia de acordo com a substância predominante: negra para o bilirrubinato, amarela para o colesterol e cinza-clara para o carbonato de cálcio. Os cálculos combinados, ao contrário, são cálculos solitários, de interior estratificado.

Na gênese dos cálculos biliares há três fatores importantes: 1) composição anormal da bile (supersaturação); 2) inflamação; e 3) estase biliar.

Por composição anormal da bile entende-se o aumento, relativo ou absoluto, de um ou mais de seus componentes. É ela, sem dúvida, a causa mais importante na produção de cálculos puros. Assim, cálculos formados exclusivamente por pigmentos biliares aparecem com frequência em pacientes de anemia hemolítica, nos quais, pela degradação exagerada de hemoglobina, ocorre um excesso desses pigmentos na bile. Cálculos de colesterol, puros ou mistos, estão comumente ligados à obesidade, diabetes mellitus e gravidez, condições em que a bile se torna supersaturada por colesterol.

Embora a supersaturação da bile por um de seus componentes seja o fator preponderante na gênese dos cálculos biliares, há alguns detalhes que devem ser mencionados. No caso dos cálculos de pigmentos, a bile está supersaturada pela bilirrubina não-conjugada, isto é, insolúvel nos meios aquosos. Normalmente, entretanto, mais de 99% da bilirrubina na vesícula biliar estão sob a forma de bilirrubina conjugada, solúvel, portanto, em água. Acredita-se que a enzima betaglucoronidase contribui de modo decisivo para a formação dos cálculos, ao desconjugar a bilirrubina presente na vesícula. Quanto a origem da enzima, tanto pode ela vir de bactérias ou parasitos, que causam infecção do trato biliar, como do próprio fígado. No caso dos cálculos de colesterol, a supersaturação da bile tanto pode ser devida a uma produção em excesso desse lipídio, quanto a secreção diminuída de ácidos biliares e fosfolípidios. O colesterol é também insolúvel em água, e só fica em suspensão na bile porque se junta a micelas que contêm ácidos bilia-

res e fosfolípidios. Havendo queda na secreção destas substâncias - por doenças graves ou resseções extensas do intestino, as quais interferem com a reabsorção das mesmas pela mucosa intestinal -, o colesterol tende a se precipitar. Deve-se referir ainda, por outro lado, que nem sempre a supersaturação absoluta da bile por colesterol leva a formação de cálculos. A razão desse fato permanece ainda desconhecida.

O papel dos demais fatores na litogênese não é tão claro como o da composição alterada da bile. A inflamação, além da betaglucoronidase, pode fornecer o núcleo para precipitação dos componentes biliares: afora isso, ao permitir uma reabsorção mais rápida dos ácidos biliares do que das outras substâncias da bile - que eles ajudam a manter em suspensão - pode levar estas substâncias a um estado de supersaturação e conseqüente precipitação. O mais correto seria dizer-se que, na vesícula inflamada, a capacidade de absorção para os ácidos biliares permanece normal, enquanto que, para os outros componentes está ela diminuída.

A estase predispõe à inflamação e favorece o acúmulo de mucoproteínas, substâncias necessárias à formação da trama interna dos cálculos. Causa também absorção da água, permitindo a concentração de uma ou mais das substâncias presentes na bile.

Urolitíase ou litíase renal - os cálculos do trato urinário (urolitos) formam-se comumente na pelve renal e na bexiga: daí podem migrar para os ureteres e bexiga, ou para a uretra, respectivamente.

Embora de composição química diferente, os cálculos urinários têm origem semelhante à dos cálculos biliares: resultam quase sempre da excessiva concentração de um ou outro componente da urina. Desse modo, muitos dos chamados erros congênitos do metabolismo, tais como a hiperossalúria primária, a gota e a cistinúria primária - doenças hereditárias em que ocorre a produção anormalmente alta de substâncias excretadas pelos rins - representam condições predisponentes à formação de cálculos urinários.

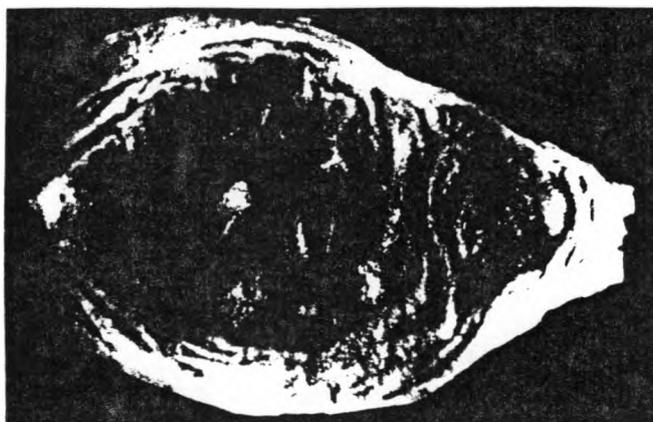


Fig. 46 - Litiase biliar. Vesícula biliar aberta, exibindo vários cálculos mistos.



Fig. 47 - Litiase biliar. Observar os cálculos facetados, de natureza mista, e o tom escuro da mucosa vesical.

Composição dos cálculos - a maioria dos cálculos urinários (acima de dois terços) contém cálcio, principalmente sob a forma de oxalato e fosfato. Os cálculos com predominância de oxalato são os mais frequentes. Eles têm cor amarela ou parda, consistência dura e superfície áspera; prendem-se à parede do trato urinário e podem causar hemorragias, o que lhes modifica a cor. Os cálculos de fosfato são em geral brancos, ou branco-acinzentados, e bastante friáveis.

Menos de um terço apenas dos cálculos urinários é desprovido de cálcio; apresentam-se eles formados por fosfato de magnésio e amônio ou fosfato "triplo" (15%), ácido úrico (6%) ou cistina (1 a 2% do total de cálculos).

Há um componente comum a todos os cálculos que é a matriz orgânica, formada por mucoproteínas. A proporção com que ela entra na composição dos mesmos varia, mas sua presença é constante, sob a forma de uma trama que serve de suporte aos componentes principais.

Os cálculos contendo cálcio estão relacionados, em uma certa proporção dos casos (10%), com a existência nos pacientes de hipercalcemia e hipercalciúria. Estas condições podem ser devidas a várias causas: hiperparatireoidismo, excesso de vitamina D, doenças ósseas difusas, sarcoidose, imobilização, síndrome de Cushing e acidose tubular renal. Em mais da metade dos casos, há apenas calciúria e, muitas vezes (20% dos casos), os cálculos aparecem mesmo na ausência de hipercalcemia e hipercalciúria. A hiperoxalúria, primária ou adquirida, é responsável pela formação de cálculos de oxalato de cálcio. Trata-se, no entanto, de condição rara, com participação pequena na gênese dos cálculos deste grupo.

Os cálculos de fosfato de magnésio e amônio, em geral contendo fosfato de cálcio associado, formam-se principalmente em urinas alcalinas, decorrentes da infecção das vias urinárias por bactérias do gênero Proteus; estes organismos convertem a uréia em amoníaco, o qual eleva o pH da urina e provoca a precipitação dos fosfatos em tela. Como a quantidade de uréia e fosfatos nor-

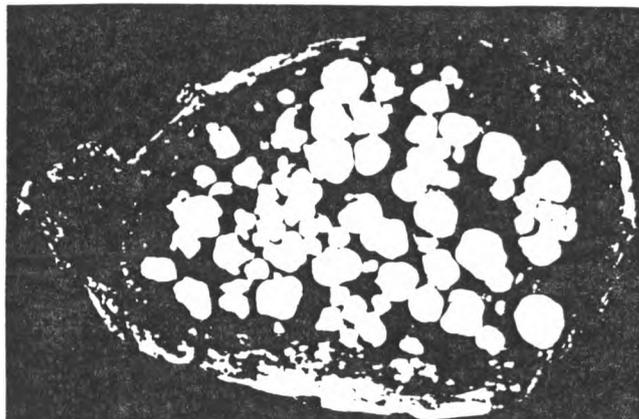


Fig. 48 - Litiase biliar. Vesicula biliar aberta, mostrando calculos mistos de cor branco-amarelada.



Fig. 49 - Litiase renal. Um calculo corali forme ocupa a pelvis renal, provocando dilatacao cistica dos calices e atrofia do parenquima renal.

malmente excretada é muito grande, os cálculos deste tipo têm comumente volume considerável. Cálculos extensos e irregulares, ditos pelo seu aspecto - um molde completo do sistema constituído pelos cálices e pelve renais - em "chifre de veado" ou coraliiformes, são concreções de fosfatos quase sempre associadas a infecções do trato urinário.

Os cálculos de ácido úrico formam-se em pacientes com hiperuricemia, tal como acontece na gota e nas leucemias (por destruição rápida das células). Outra vez, aqui, cálculos de uratos podem ser encontrados em indivíduos sem hiperuricemia e hiperuricuria. Neste caso, parece que há uma tendência do organismo para excretar urina com um pH persistentemente baixo, o que facilita a precipitação do ácido úrico, substância insolúvel em meio ácido. A redução do volume urinário, comum nas pessoas que vivem em climas quentes e secos, favorece, do mesmo modo, a precipitação do ácido úrico.

Os cálculos de cistina, bem característicos - são cálculos pequenos, amarelos ou castanhos, irregulares e de consistência ccrea - ocorrem somente em indivíduos com cistinúria primária, um distúrbio genético do transporte renal de certos aminoácidos, figurando como principal o da cistina.

* * *