

PELE NORMAL

CAPÍTULO 1

ANATOMIA E FISIOLOGIA

A pele ou *cútis* é o manto de revestimento do organismo, indispensável à vida e que isola os componentes orgânicos do meio exterior. Constitui-se em complexa estrutura de tecidos de várias naturezas, dispostos e inter-relacionados de modo a adequar-se, harmonicamente, ao desempenho de suas funções.

GENERALIDADES

A pele compõe-se, essencialmente, por três grandes camadas de tecidos: uma superior – a epiderme; uma intermediária – a derme ou *cório*; e uma profunda – a hipoderme ou tecido celular subcutâneo.

A pele representa mais de 15% do peso corpóreo e apresenta grandes variações ao longo de sua extensão, ora mais flexível e elástica, ora mais rígida. Toda a sua superfície é composta por sulcos e saliências particularmente acentuadas nas regiões palmoplantares e nas extremidades dos dedos, onde sua disposição é absolutamente individual e peculiar, permitindo não somente sua utilização na identificação dos indivíduos por meio da *datiloscopia*, como também a diagnose de enfermidades genéticas por meio das impressões palmoplantares, os chamados *dermatóglifos*.

Os *dermatóglifos*, embora compreendam padrões altamente individuais, tanto que permitem sua utilização legal na identificação, consistem na combinação de configurações básicas, *redemoinhos*, *alças* e *arcos* nas extremidades dos dedos, além de sulcos e cristas nas regiões palmoplantares. O desenvolvimento embriológico dos *dermatóglifos*, é paralelo ao das glândulas *écrinas*, e os poros *sudoríparos* abrem-se nos sulcos que compõem essas estruturas. Nos pacientes com ausência congênita de *dermatóglifos* também estão ausentes glândulas *sudoríparas* nas regiões palmares. Verifica-se essa situação na síndrome de *Basin*, tipo raro de *displasia ectodérmica congênita*, na qual, além da ausência de *dermatóglifos*, há *queratoderma palmoplantar*, *contraturas digitais* e *milia* congênita na face. Outras condições em que também ocorre ausência congênita de *dermatóglifos* são a síndrome de *Nae-geli-Franceschetti*, a *displasia ectodérmica hipodróica* liga-

da ao cromossomo X e a síndrome de *Hay-Wells*, também conhecida como síndrome *AEC* (do inglês *ankyloblepharon* [anquileblefaro – fusão das bordas ciliares das pálpebras], *ectodermal dysplasia* [displasia ectodérmica] and *cleft lip and palate* [fenda labiopalatina]). Alterações dos *dermatóglifos* e dissociação dos sulcos acompanham a *fibrose cística* (FC) e a síndrome de *Rosenthal-Kloeffer*, caracterizada por alterações tipo *acromegalia*, *leucoma da córnea* e *cútis vértice girata*. Finalmente, há alterações isoladas em que os sulcos não formam alças, dirigindo-se verticalmente às extremidades dos dedos, não se associando a outras anomalias.

A correlação entre *dermatóglifos* e doenças *neurocutâneas* evidencia as relações entre o desenvolvimento da pele e do sistema nervoso central (SNC), ambos podendo ser atingidos por um mesmo distúrbio fundamental na embriogênese. As alterações principais dos *dermatóglifos* ocorrem nos defeitos cromossômicos. Na síndrome de *Down*, encontram-se a “*prega simiesca*”, o sulco transversal que se estende da margem radial à margem ulnar da palma da mão e os chamados *trirrádios*, pontos a partir dos quais os sulcos cutâneos cursam três direções em ângulos aproximados de 120°. Além disso, nessa síndrome, observam-se padrões em alças especiais. Em outras alterações cromossômicas, como as *trisomias* 13.15 e 17.18, os *dermatóglifos* também mostram anormalidades.

A superfície cutânea apresenta, ainda, de acordo com os segmentos corpóreos, variações e *pregas*, *articulares* e *musculares*, *orifícios pilosebáceos* e *orifícios sudoríparos*.

A cor da pele é determinada pela conjunção de vários fatores, alguns de ordem genético-racial, como quantidade de pigmento (*melanina*), fatores de ordem individual, regional ou mesmo sexual (como a espessura de seus vários componentes) e, ainda, conteúdo sanguíneo de seus vasos.

A **epiderme** é constituída por *epitélio estratificado* cuja espessura apresenta variações topográficas desde 0,04 mm nas *pálpebras* até 1,6 mm nas regiões palmoplantares.

A segunda camada tecidual componente da pele, disposta imediatamente abaixo da epiderme, é a **derme** ou o **cório**, que compreende denso estroma *fibroelástico* no qual situam-se as

estruturas vasculares, nervosas e os órgãos anexiais da pele, glândulas sebáceas, sudoríparas e folículos pilosos.

A terceira camada da pele, mais profunda, a **hipoderme**, compõe-se de tecido adiposo (**FIGURA 1.1**).

EMBRIOLOGIA SUMÁRIA DA PELE

Embriologicamente, a pele deriva dos folhetos ectodérmicos e mesodérmicos. As estruturas epiteliais – epiderme, folículos pilossebáceos, glândulas apócrinas, glândulas écrinas e unhas – derivam do ectoderma. Os nervos e os melanócitos originam-se no neuroectoderma, e as fibras colágenas e elásticas, os vasos sanguíneos, os músculos e o tecido adiposo provêm do mesoderma. No embrião de 3 semanas, a epiderme é constituída por uma única camada de células, morfologicamente indiferenciadas, cuja reprodução resulta no aumento do número de camadas e na formação dos anexos cutâneos. Além disso, ocorre invasão dessa estrutura por células originadas da crista neural, os melanócitos, que originarão o sistema pigmentar da pele. O início da formação do aparelho pilossebáceo ocorre na 9ª semana de vida embrionária, por meio da produção de moléculas sinalizadoras pelas células mesenquimais, pelos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF, do inglês *fibroblast growth factor*) e pelos fatores inibidores das proteínas morfogênicas dos ossos (BMP, do inglês *bone morphogenic proteins*). A excessiva estimulação pelas BMP ou a falta de sua inibição podem determinar redução de densidade dos folículos pilosos. Também há importantes moléculas sinalizadoras na formação do folículo piloso – as proteínas Wnt, particularmente a Wnt10b, e a proteína SHH (do inglês *sonic hedgehog homologous*), que são moléculas com grande participação na morfogênese. A formação dos folículos pilosos depende ainda de outras moléculas sinalizadoras, como Smads que antagonizam o TGF- β . A molécula Smad 4 atua na diferenciação do folículo piloso por meio de

mediação das BMP e a molécula Smad 7 atua bloqueando as BMP e o TGF- β .

Surgem acúmulos de células epidérmicas intervalados, acompanhados por acúmulos de células do mesênquima subjacente. Esses acúmulos de células epidérmicas e mesenquimais invaginam-se e aprofundam-se progressivamente, formando cordões, inicialmente sólidos, dispostos obliquamente à epiderme. Em seguida, paralelamente à diferenciação celular, o cordão se escava, adquirindo um lúmen. Surgem, ainda, várias protuberâncias, na superfície dos cordões celulares invaginados, futuros folículos pilosos. Na protuberância inferior, prender-se-á o músculo eretor do pelo, que se originará de um conjunto de células mesenquimais dispostas paralelamente às invaginações epidérmicas. Uma segunda protuberância dará origem à glândula sebácea e, por vezes, uma terceira protuberância, mais superiormente situada, originará a glândula apócrina (**FIGURA 1.2**). As glândulas sudoríparas écrinas formam-se, inicialmente, nas regiões palmoplantares, em torno da 14ª semana do embrião, por meio de invaginações epidérmicas, que se aprofundam e tornam-se espiraladas. Essas invaginações, inicialmente sólidas, sofrem intensa vacuolização celular nas suas porções superiores, originando o lúmen, e, nas porções inferiores, as células diferenciam-se em secretoras, originando a estrutura secretora da glândula.

A derme e o tecido subcutâneo iniciam-se por um material mixomatoso desprovido de fibras. As primeiras estruturas fibrilares surgem do 2º ao 4º mês de vida fetal. Os primeiros vasos sanguíneos aparecem em torno do 3º mês, e as primeiras estruturas nervosas, observadas por meio de colorações com a colinesterase, ocorrem a partir da 5ª semana de vida fetal. Quanto aos melanócitos, são evidenciáveis na epiderme em torno da 11ª semana do desenvolvimento embrionário, tornando-se numerosos entre a 12ª e a 14ª semanas. Os precursores dos melanócitos denominam-se melanoblastos.

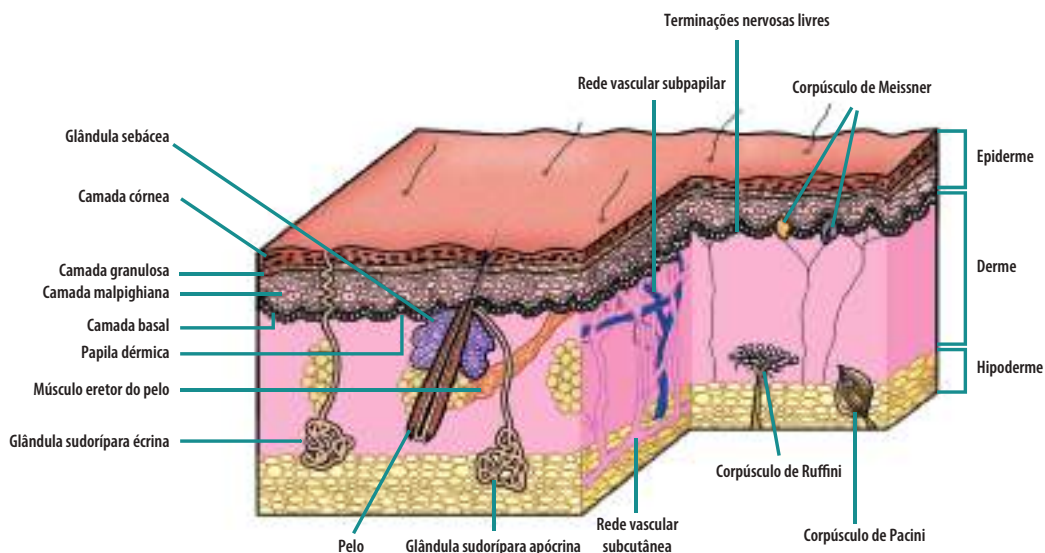


FIGURA 1.1 – Estrutura da pele.

Estes derivam da crista neural e apresentam grânulos de pré-melanina, migrando e alinhando-se ao longo da epiderme.

Em relação às unhas, os primeiros elementos da matriz ungueal são detectados no dorso dos dedos do embrião por volta da 10ª semana de vida. Células epiteliais aglomeram-se diagonal e profundamente nos tecidos da falange, formando-se, assim, a matriz ungueal, que continuará se desenvolvendo até o nascimento e ainda após este.

O conhecimento da estrutura da pele fetal tem grande importância pela utilização de biópsias feitas por meio de fetoscopia, para a diagnose pré-natal de doenças genéticas em famílias de risco. O período adequado para esses exames compreende da 18ª à 21ª semana de vida fetal; portanto, devem ser bem conhecidas as estruturas normais da pele, principalmente da epiderme, nessa etapa do desenvolvimento. Nessa fase, a epiderme apresenta-se estratificada, mas não queratinizada. A zona de junção dermoepidérmica está completamente estruturada morfológica e imunologicamente quanto aos seus vários componentes. Os folículos pilossebáceos estão presentes, e já existem melanócitos funcionantes. A análise dessas estruturas em material obtido por biópsia, por meio da microscopia eletrônica e do imunomapeamento, permite o diagnóstico de muitas afecções genéticas. A ausência de melanossomos permite o diagnóstico de albinismo oculocutâneo (OCA, do inglês *oculocutaneous albinism*). A presença de queratinização precoce orienta na diagnose de **feto arlequim**. Hipergranulose e hiperqueratose indicam a síndrome de Sjögren-Larsson. O diagnóstico pré-natal de epidermólise bolhosa (EB) também é possível. Por exemplo, hipoplasia ou ausência de hemidesmossomos permitem a diagnose de epidermólises bolhosas juncionais (EBJ), enquanto a diminuição ou a ausência de fibrilas de ancoragem e colágeno tipo VII ocorrem na epidermólise bolhosa distrófica recessiva.

EPIDERME

Composta pelos **queratinócitos**, cujo processo de maturação, desde a camada germinativa às várias camadas da epiderme, é complexo e multifatorial, influenciado por fatores genéticos, sistêmicos e ambientais. Na diferenciação epidérmica, há, também, importante participação da derme por meio de inter-relações entre fibroblastos e queratinócitos. Atuam, ainda, na modulação da diferenciação epidérmica, neuropeptídeos e citocinas, fator de crescimento epidérmico

(EGF, do inglês *epidermal growth factor*) e fator transformador de crescimento α (TGF- α , do inglês *transforming growth factor α*), fator de crescimento de queratinócitos (KGF, do inglês *keratinocyte growth factor*), fator transformador de crescimento β (TGF- β , do inglês *transforming growth factor β*), interleucinas, IL-1a, IL-6, IL-8, GM-CSF, vitamina A, retinoides e chalonas. Constitui parte da diferenciação dos queratinócitos a síntese das várias moléculas que participam de seu citoesqueleto, composto pelos chamados filamentos intermediários, os quais possibilitam a estrutura tridimensional da célula; pelos filamentos de actina, os quais participam da motilidade celular; e pelos microtúbulos, relacionados com o transporte intracelular de organelas.

Três subclasses de filamentos intermediários são reconhecidas: vimentina e relacionados (a vimentina está presente nas células mesenquimais, a desmina está presente nos miócitos e as proteínas gliais, nas células neurogênicas); neurofilamentos (presentes nas células neurais) e as citoqueratinas (CQ), encontradas nos epitélios e nas estruturas derivadas deles, como folículo piloso e glândulas.

Os filamentos intermediários são capazes de se autopolimerizar, formando uma rede citoplasmática responsável pela resistência mecânica das células. As CQ perfazem o maior grupo dos filamentos intermediários e são de extrema importância para a compreensão de vários mecanismos nas doenças cutâneas.

As CQ foram catalogadas a partir de eletroforese bidimensional, a qual separa as proteínas não só pelo seu peso molecular, mas também em função do pH. Atualmente, elas são divididas em dois grupos: as tipo I, ácidas, às quais pertencem as CQ de 9 a 23; e as tipo II, básicas, compreendendo as CQ 1 a 8.

As CQ, na maioria das vezes, são encontradas aos pares (**TABELA 1.1**), formando heterodímeros, ou seja, a união de duas CQ diferentes, estruturando filamentos, que se ancoram na placa desmossômica e na placa interna dos hemidesmossomos.

As CQ têm uma distribuição tecidual específica para cada epitélio e seus anexos. Na epiderme, por exemplo, elas podem ter uma expressão suprabasal (**FIGURA 1.3A**) – em que são encontradas as CQ 1 e 10, ou basal – CQ 5 e 14 (**FIGURA 1.3C**). No folículo piloso, são encontradas as CQ basais e as CQ hiperproliferativas – 6, 16 e 17 –, assim chamadas por também serem encontradas em situações patológicas, como na epiderme da psoríase e em tumores. A CQ 19 é

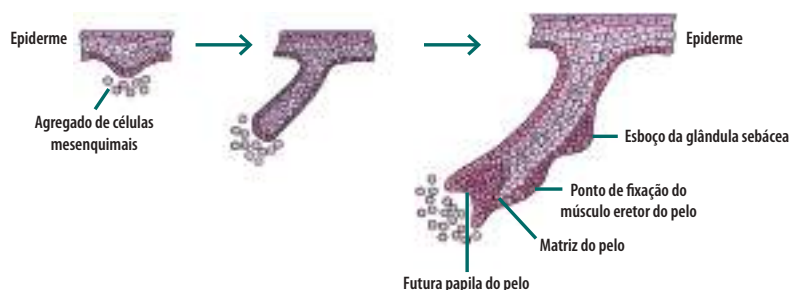


FIGURA 1.2 – Embriogênese do folículo pilossebáceo.

encontrada na camada mais externa da bainha radicular externa, sendo mais específica do folículo piloso.

Outros epitélios como os simples, a córnea e os estratificados não queratinizantes têm também seu padrão de CQ (TABELA 1.1).

Dessa forma, é possível considerar, por exemplo, um padrão folicular e um padrão epidérmico da distribuição das CQ. Esses padrões específicos permitem que as CQ sejam utilizadas como importantes marcadores de diferenciação epidérmica.

Todas as CQ têm molécula semelhante, constituída por quatro segmentos helicoidais – 1A, 1B, 2A e 2B – intercalados por segmentos curtos não helicoidais, chamados de segmentos ligantes L1, L12 e L2. Na extremidade, encontram-se os segmentos variáveis V1 e V2, sendo que as CQ básicas apresentam segmentos H1 e H2 entre os helicoidais e os variáveis (FIGURA 1.4).

A utilização de anticorpos monoclonais, capazes de marcar somente uma CQ, permite demonstrar a origem de um tumor, baseado em marcadores moleculares e não somente em aspectos morfológicos. O carcinoma basocelular expressa as CQ basais 5 e 14, a CQ 17 e a CQ 19 (FIGURA 1.5), padrão semelhante ao do folículo piloso. Foi sugerido que o carcinoma basocelular se origina da bainha radicular externa, o que se correlaciona com achados clínicos, pois esse tumor não é encontrado nas regiões palmoplantares. Da mesma forma, a identificação da CQ 20 já é utilizada no diagnóstico do carcinoma das células de Merkel. Anticorpos de baixa especificidade, marcadores de diversas CQ, podem ser utilizados no diagnóstico de neoplasias indiferenciadas, pois, por meio da expressão desses marcadores epiteliais, sugere-se o diagnóstico de um carcinoma.

Outra relevância das CQ deu-se pela elucidação da patogenia de algumas genodermatoses, nas quais foram demonstradas mutações na sua molécula.

A alteração da camada basal por mutação, da CQ 5 ou da 14, leva à degeneração da camada basal (VER FIGURA 1.3D), com citólise e formação de bolhas, fenômeno característico da epidermólise bolhosa simples (EBS).

De forma semelhante, a fragilidade e à degeneração da camada basal, como as observadas na EBS, alterações das CQ suprabasais levam à degeneração nas camadas altas da epiderme, características da hiperqueratose epidermolítica (HQE) (VER FIGURA 1.3B). Nesta enfermidade, também foram descritas mutações em CQ, neste caso, da CQ 1 ou CQ 10, as quais são expressas nessas mesmas camadas da epiderme.

As mutações da CQ 9, que são encontradas na epiderme palmoplantar, acompanham-se de degeneração restrita a essa área, típica da queratodermia palmoplantar epidermolítica.

Seguindo esse mesmo princípio de correlação entre a localização específica da expressão normal de uma CQ e a enfermidade decorrente de suas mutações, pode-se também esclarecer a variabilidade clínica da paquioníquia congênita (PC) e do esteatocistoma múltiplo.

Na distrofia corneana de Meesmann, foram descritas mutações na CQ 3 e 12. Clinicamente, são vistas opacidade e vesículas intraepiteliais, e qualquer das duas CQ pode estar envolvida, levando ao mesmo quadro clínico oftalmológico, de forma muito semelhante ao que ocorre na EBS.

Nos epitélios simples, encontrados no fígado, pâncreas e intestino, encontram-se também enfermidades associadas a mutações, envolvendo o citoesqueleto, descritas recentemente. Na cirrose criptogênica (CC), a qual ocorre sem hepatite viral, alcoolismo ou outra causa conhecida, foram descritas mutações nas CQ 8 e 18, em alguns desses pacientes.

As correlações entre fenótipo e genótipo permitem que se compreendam melhor a patogenia e a variabilidade clínica de muitas genodermatoses. O conhecimento dessas muta-

TABELA 1.1 – Principais citoqueratinas com sua distribuição tecidual e as enfermidades descritas com mutações de seus genes

Localização	Citoqueratinas	Enfermidade por mutação
Camada basal da epiderme	5 e 14	Epidermólise bolhosa simples
Camadas suprabasais da epiderme	1 e 10	Hiperqueratose epidermolítica
Epiderme suprabasal palmoplantar	1 e 9	Hiperqueratose palmoplantar epidermolítica
Bainha radicular externa, mucosa oral, anexos, leito ungueal	6a, 6b, 16	Paquioníquia congênita
Camada exterior da bainha radicular externa	19	–
Córnea	3 e 12	Distrofia corneana
Epitélios simples	8 e 18	Cirrose criptogênica
Outros epitélios estratificados	4 e 13	Nevo branco esponjoso
Leito ungueal, anexos	17	Paquioníquia congênita esteatocistoma <i>multiplex</i>
Célula de Merkel	20	–

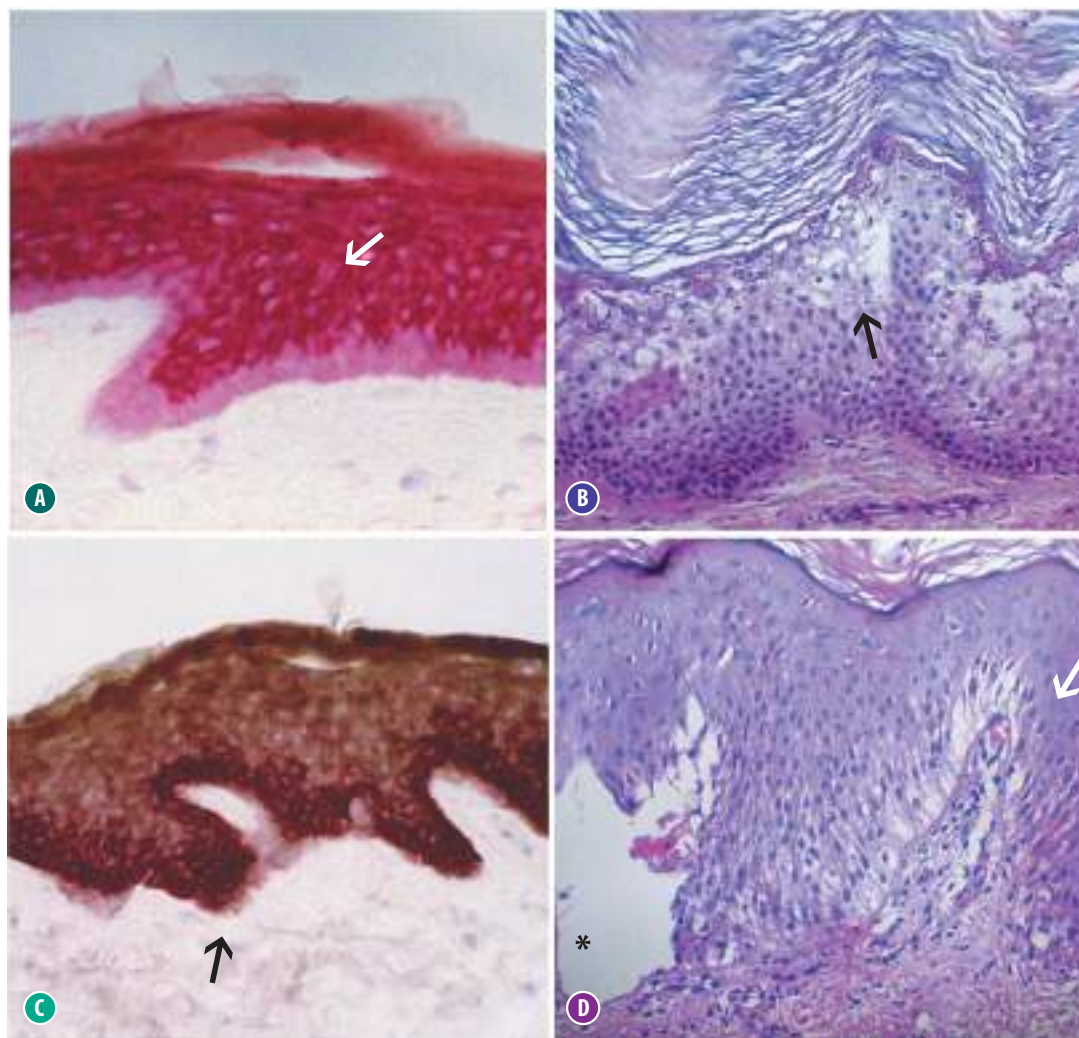


FIGURA 1.3 – Padrão epidérmico das citoqueratinas. **A** Demarcação das citoqueratinas suprabasais (**seta**). Note que a camada basal não está marcada. **B** Citólise suprabasal (**seta**) por mutação das citoqueratinas suprabasais. Típico da hiperqueratose epidérmica. **C** Demarcação das citoqueratinas basais (**seta**). **D** Citólise basal (**seta**) por mutação das citoqueratinas basais. Típico da epidermólise bolhosa simples, formando bolha (**asterisco**).

ções pode ser utilizado também no diagnóstico pré-natal e no aconselhamento genético.

Os genes codificadores da síntese das várias queratinas foram localizados: para as queratinas ácidas K10, K14, K16, os genes encontram-se no cromossomo 17; para as queratinas básicas K1, K5, K6, no cromossomo 12.

Os queratinócitos, nos seus vários estágios de diferenciação, compõem a epiderme, que é, portanto, um epitélio estratificado, no qual se reconhecem distintas camadas celulares.

Camada germinativa ou basal

A mais profunda das camadas da epiderme, constitui-se por dois tipos de células, as células basais e os melanócitos.

Os queratinócitos basais têm forma cilíndrica e se dispõem com seu maior eixo perpendicular à linha formada pela junção dermoepidérmica. Apresentam citoplasma basófilo e núcleos grandes, alongados, ovais e hipercromáticos. As células basais estão unidas entre si e às células espinhosas suprajacentes, que se unem por meio das chamadas pontes intercelulares (**desmossomos**) (**FIGURA 1.6**). Ao nível da camada basal, há uma única placa de aderência disposta sobre a membrana basal, ligando a membrana plasmática das células basais à lâmina basal. Essas estruturas de conexão, por serem constituídas de uma única placa de aderência, são denominadas **hemidesmossomos** (**FIGURA 1.7**).

Os desmossomos são, portanto, estruturas de adesão localizadas entre as células e que dão suporte ao epitélio. Eles

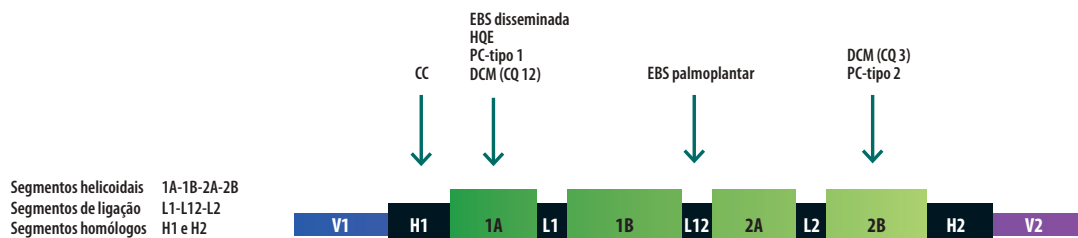


FIGURA 1.4 – Estrutura molecular das citoqueratinas e sede das mutações em várias condições patológicas.

EBS, epidermólise bolhosa simples; CC, cirrose priotogênica; HQE, hiperqueratose epidermolítica; DCM, displasia corneana de Meeslan; PC, paquioníquia congênita.

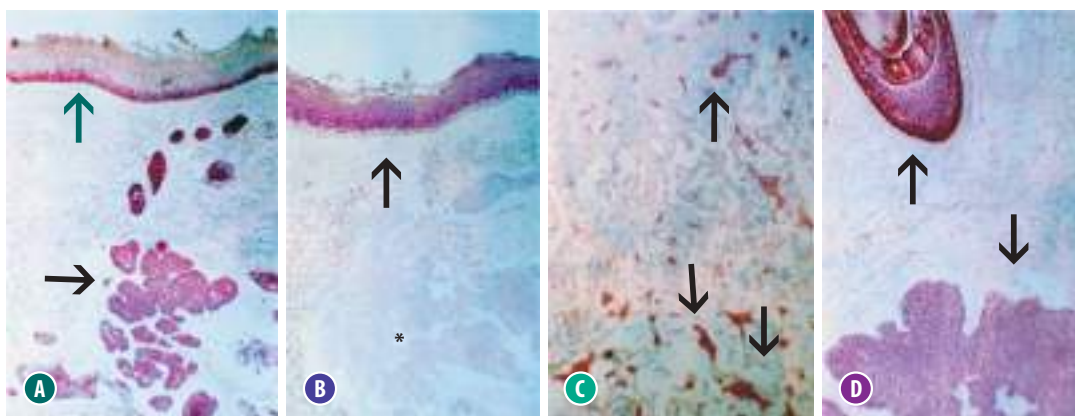


FIGURA 1.5 – Expressão das citoqueratinas no carcinoma basocelular, sugerindo sua origem folicular. **A** Citoqueratinas basais na camada basal (seta verde) e no tumor (seta preta). **B** As citoqueratinas suprabasais (seta) não são expressas no tumor (asterisco). **C** A citoqueratina 19, assim como no folículo piloso, só é expressa em algumas células (setas). **D** A citoqueratina 17 é expressa na bainha radicular externa e nas células tumorais (setas).

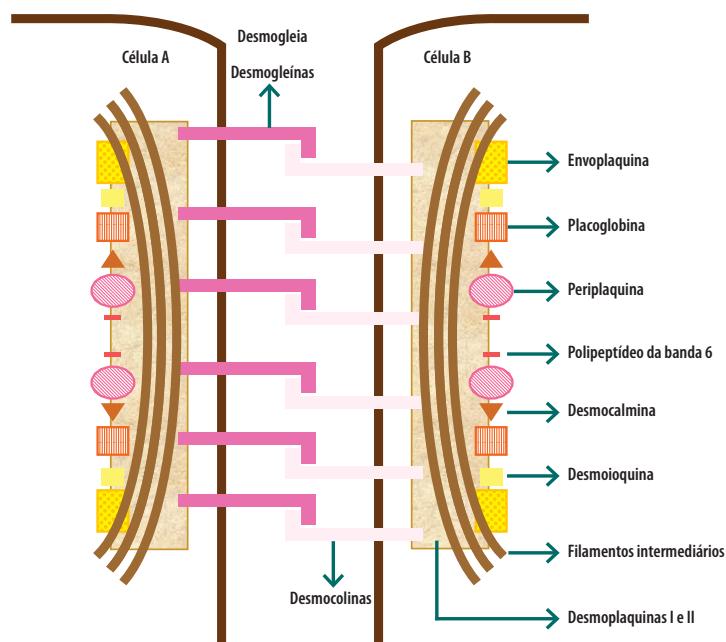


FIGURA 1.6 – Desmossomo. Estrutura molecular.

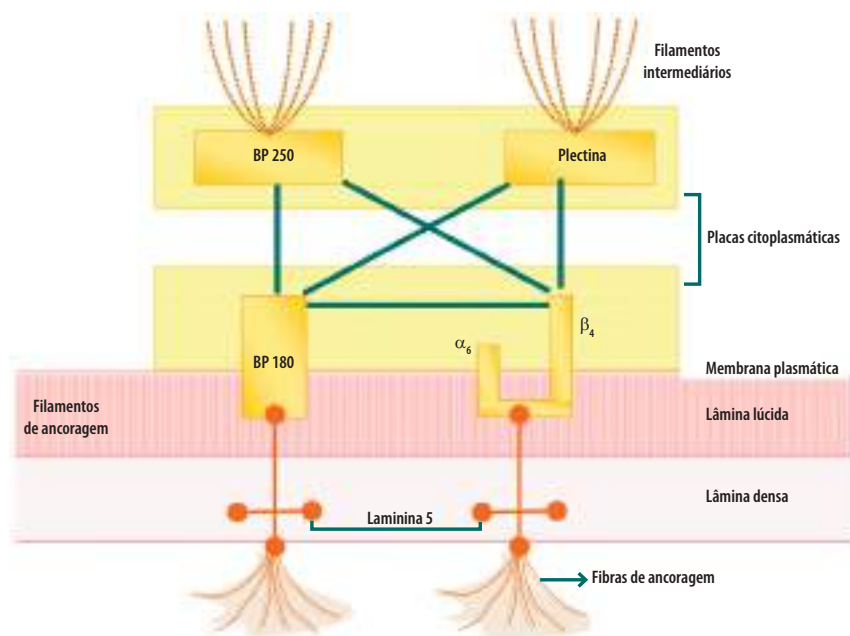


FIGURA 1.7 – Complexo de adesão hemidesmosômico.

estão presentes não somente na pele, mas também no córtex dos linfonodos e no miocárdio.

Os desmossomos apresentam uma estrutura central amorfa de 20 a 30 μm de espessura – a desmogleia – que se interpõe entre as membranas plasmáticas de células vizinhas. Na sua porção citoplasmática, o desmossomo consiste em placas densas submembranas de 10 a 40 μm , que às vezes se apresentam divididas em uma placa rígida primária de 10 a 20 μm e em uma placa secundária mais distal. Os filamentos intermediários – tonofilamentos – inserem-se nessas placas, dirigindo-se ao interior da célula e em torno do núcleo, formando uma rede de filamentos que se estende de um desmossomo a outro e também aos hemidesmossomos, no caso das células basais. Nos pontos de inserção dos tonofilamentos na placa de aderência, existe uma proteína, a queratocalmina, que interfere na regulação do cálcio indispensável à manutenção dos desmossomos.

Todas essas estruturas compõem-se de proteínas que são mais bem conhecidas atualmente. As placas intracelulares contêm desmoplaquinas I e II, placoglobina, envoplaquina e periplaquina, desmoioquina, desmoccalmina e o polipeptídeo da banda 6. As desmoplaquinas I e II são proteínas de pesos moleculares de 250 kD e 120 kD, respectivamente, e constituem a porção mais interna das placas citoplasmáticas dos desmossomos.

A desmoplaquina I está presente nos desmossomos de todos os tecidos, enquanto a desmoplaquina II se encontra principalmente nos epitélios planos estratificados. As desmoplaquinas, por suas características químicas, têm importante papel na união dos filamentos intermediários com a superfície celular, ao nível dos desmossomos. Recentemente, verificou-se que os pacientes com pênfigo paraneoplásico apresentam

anticorpos circulantes contra as desmoplaquinas I e II. As desmoplaquinas têm homologia molecular com o antígeno 1 (BP1) do penfigoide bolhoso de 230 kD e com a plectina presente nos hemidesmossomos; por essa razão, no pênfigo paraneoplásico, pode haver depósitos de IgG na zona da membrana basal (ZMB).

A placoglobina é uma proteína de 83 kD que pode existir sob duas formas: uma forma solúvel no interior do citoplasma e uma forma insolúvel ligada às placas desmossômicas, que representa 20 a 30% do total dessa proteína. A placoglobina pode unir-se às caderinas, desmogleínas e, provavelmente, às desmoccolinas.

A envoplaquina tem peso molecular de 210 kD e a periplaquina tem peso molecular de 190 kD; elas são alvo dos anticorpos circulantes produzidos no pênfigo paraneoplásico.

A desmoioquina é um polipeptídeo de 680 kD localizado na periferia das placas desmossômicas. A desmoccalmina é uma proteína de 240 kD que pode ligar-se à calmodulina e às citoqueratinas. O polipeptídeo da banda 6 tem peso molecular de 75 kD e se localiza nas placas intracitoplasmáticas dos desmossomos das células suprabasais dos epitélios estratificados, ligando-se especificamente às citoqueratinas ácidas.

Existem glicoproteínas desmossômicas transmembrânicas – as **caderinas**, que apresentam uma região extracelular, uma região transmembrânica e uma porção intracitoplasmática. Distribuem-se difusamente na superfície das células, concentrando-se em áreas de aderência, e se unem aos microfilamentos de actina. Têm funções específicas e são designadas de acordo com sua função nos tecidos, caderinas E dos epitélios, caderinas P da placenta e caderinas N das células neurais.

As caderinas epiteliais dos desmossomos se unem aos filamentos de queratina e são subdivididas em duas subfamílias – as **desmogleínas** e as **desmocolinas**.

As desmogleínas são, portanto, proteínas transmembrânicas, e compreendem quatro proteínas denominadas desmogleína 1, 2, 3 e 4. Localizam-se no nível da desmogleia, e o gene responsável por sua síntese localiza-se no cromossomo 18.

A **desmogleína 1** é uma molécula específica dos desmossomos, de peso molecular 160 kD. Representa o antígeno reconhecido pelo autoanticorpo dos pacientes com pênfigo foliáceo e, nestes pacientes, imunoprecipita conjuntamente à placoglobina, indicando que interage intimamente com esta, na placa citoplasmática. A desmogleína 1 é expressa predominantemente nos níveis superiores da epiderme, e, por esse motivo, a clivagem no pênfigo foliáceo é alta, subcórnea. Está presente no epitélio oral, onde é expressa com a desmogleína 3, que é capaz de manter a coesão das células do epitélio oral mesmo quando a Dsg1 é eliminada por ação de anticorpos; por essa razão, nunca ocorrem lesões orais no pênfigo foliáceo.

A **desmogleína 2** é uma glicoproteína humana isolada a partir de desmossomos de carcinoma de colo.

A **desmogleína 3** é um polipeptídeo de 130 kD, própria dos desmossomos das camadas suprabasais dos epitélios escamosos estratificados. É o antígeno reconhecido pelos autoanticorpos circulantes dos pacientes com PV. Como se expressa nas camadas suprabasais, quando se produzem anticorpos antidesmogleína 3, como no PV, a clivagem será suprabasal. Também imunoprecipita com a placoglobina, o que evidencia íntima relação entre desmogleínas 1, 3 e placoglobina, ao nível da placa citoplasmática dos desmossomos.

A **desmogleína 4** foi identificada em 2003, também é codificada no cromossomo 18 e expressa-se na epiderme suprabasal e nos folículos pilosos. Mutações no gene da desmogleína 4 produzem quadros de hipotricose localizada autossômica recessiva, que se caracterizam por hipotricose no couro cabeludo, no tronco e nas extremidades, poupando os pelos da face, pubianos e axilares. Os pelos afetados são frágeis e quebradiços. Além disso, demonstrou-se que a maioria dos casos de pênfigos (vulgar, foliáceo, foliáceo endêmico e paraneoplásico) apresenta anticorpos antidesmogleína 4, que, portanto, representa, ao lado das Dsg1 e Dsg3, um autoantígeno nessas enfermidades. O estudo feito com camundongos desprovidos dos genes codificadores das desmogleínas (*knockout mice*) permitiu melhor conhecimento do papel destas moléculas na integridade do epitélio. As consequências da ausência desses genes nesses modelos animais variam desde condições letais, como a ausência de Dsg2, desmoplaquina e placoglobina, até situações relativamente pouco agressivas, como a ausência de Dsg1 ou Dsg3, mutações na desmoplaquina e placoglobina produzem a doença de Naxos, caracterizada por pelos lanosos, cabelos esparsos, queratoderma e cardiomiopatia. Mutações na placofilina I causam displasia ectodérmica com cabelos esparsos e fragilidade cutânea. Mutações em Dsg1 ou desmoplaquina produzem queratodermia.

As **desmocolinas** são outro grupo de proteínas transmembrânicas da superfície das caderinas. As desmocolinas I, II e

III correspondem a proteínas bovinas, e as desmocolinas humanas homólogas são a IV e V (homólogas à desmocolina I) e as desmocolinas II e III (homólogas à desmocolina III bovina). O gene responsável pela síntese das desmocolinas II e III é o gene *DSC3*, localizado no cromossomo 9p, e se expressa principalmente ao nível das camadas basais da pele. As desmocolinas IV e V são sintetizadas pelo gene *DSC1*, localizado no cromossomo 18, e se expressam especialmente nas camadas suprabasais da epiderme.

Recentemente, evidenciaram-se anticorpos que reagem com as desmocolinas bovinas I e II no soro de pacientes com vários tipos de pênfigos.

Além dos desmossomos, há na epiderme outras estruturas de adesão intercelular, as junções aderentes (do inglês *adherens junctions*), as junções comunicantes (do inglês *gap junctions*) e as junções de oclusão (do inglês *tight junctions*).

As junções aderentes são moléculas transmembrânicas que se relacionam a moléculas de actina. Podem estar isoladas ou associadas aos desmossomos e às junções de oclusão. Compreendem o complexo das caderinas e o complexo nectina-afadina. Participam da coesão intercelular, da barreira epidérmica e também são moléculas de sinalização intracelular.

As junções comunicantes são compostas por canais intercelulares (*connexions*) que interligam o citoplasma de queratinócitos adjacentes. Esses canais formam-se a partir de moléculas denominadas conexinas. A junção de seis conexinas forma uma junção comunicante. A função desses canais é permitir intercâmbio de moléculas entre as células vizinhas, mantendo funcionamento harmônico. Atuam ainda na diferenciação celular, no crescimento celular e na coordenação metabólica da epiderme.

As junções de oclusão são compostas principalmente por moléculas transmembrânicas, das quais são relevantes as claudinas e ocludinas. Estas moléculas participam da adesão celular e regulam o fluxo de moléculas hidrossolúveis entre as células.

Todas essas moléculas que participam da adesão intercelular são codificadas por genes passíveis de mutações que resultam em alterações patológicas. Mutações nos genes das junções aderentes produzem quadros de displasias ectodérmicas.

Mutações nos genes das junções comunicantes produzem queratodermias associadas ou não à surdez.

Mutações nos genes codificadores das claudinas foram observadas em doenças ictiosiformes e em doenças renais.

A camada basal é essencialmente germinativa, originando as demais camadas da epiderme por meio de progressiva diferenciação celular. Por esse motivo, observa-se, sempre, nessa camada, intensa atividade mitótica. Análises, por meio de técnicas com radioisótopos, demonstram que o tempo de maturação de uma célula basal, até atingir a camada córnea, é de aproximadamente 26 dias. Nas células basais, os tonofilamentos são constituídos, fundamentalmente, pelas citoqueratinas K5 e K14, ainda que se detecte, também, K19. Além das citoqueratinas, compõem o citoesqueleto das células basais

microfilamentos de actina, α -actina e miosina. Abaixo da camada basal, existe uma fina estrutura constituída por mucopolissacarídeos neutros, a **membrana basal**, que, habitualmente, não é visível à microscopia óptica comum, com a coloração HE, mas pode ser evidenciada especialmente pela coloração com o ácido periódico de Schiff (PAS, do inglês *periodic acid-Schiff*).

A microscopia eletrônica demonstra que a junção dermoepidérmica é uma estrutura altamente complexa, constituindo o que se denomina **zona da membrana basal**, com importante participação em várias condições patológicas da pele e cuja análise anatomopatológica, imunopatológica (por meio da imunofluorescência e da imunoperoxidase) e, mesmo, ultraestrutural é, por vezes, muito importante no diagnóstico e na interpretação da patogenia de certas dermatoses.

Em relação à ultraestrutura, a **zona da membrana basal** é formada por quatro componentes bem definidos (VER FIGURA 1.7):

1. Membrana plasmática das células basais, as vesículas plasmalêmicas e os hemidesmosomos, que são as estruturas de ligação entre as células basais e as demais estruturas da zona da membrana basal.
2. Lâmina lúcida ou espaço intermembranoso.
3. Lâmina densa ou lâmina basal.
4. Zona da sublâmina densa.

A **membrana plasmática** das células basais é irregular, contendo projeções digitiformes do citoplasma, que se alternam com invaginações dérmicas. Além dos hemidesmosomos, contém vesículas plasmalêmicas, possíveis elementos de síntese e eliminação envolvidos na reparação contínua da membrana plasmática.

Os hemidesmosomos são complexos juncionais especializados que contribuem para a adesão das células epiteliais à membrana basal subjacente em epitélios estratificados ou outros epitélios complexos, como pele, córnea, parte dos tratos respiratório e gastrentérico e o âmnio.

Esses complexos multiproteicos determinam a coerência célula-estroma e fornecem às células sinais críticos para sua polarização, organização espacial e para a arquitetura tecidual. Essas estruturas aparentemente estáveis podem ter sua atividade funcional modulada, e a regulação de suas interações com a membrana basal subjacente é essencial em vários processos biológicos normais, como cicatrização de feridas e morfogênese tecidual por meio da regulação das migrações celulares. A importância dos hemidesmosomos é demonstrada pelo fato de que a expressão alterada de seus constituintes resulta em várias doenças bolhosas da pele e provavelmente no desenvolvimento e na progressão de certos cânceres cutâneos.

Existem evidências de que diferentes fatores, como as proteínas da matriz extracelular (MEC) e fatores de crescimento, regulam sua função. A integrina $\alpha 6 \beta 4$, que compõe o hemidesmosomo, parece atuar como elemento de sinalização; portanto, o hemidesmosomo não somente representa

um complexo de adesão estrutural, mas também, por meio da $\alpha 6 \beta 4$, tem ações funcionais sobre o fenótipo celular.

Do ponto de vista estrutural, os hemidesmosomos apresentam-se como pequenos domínios eletrodensos (menos de 0,5 milimicra) da membrana basal plasmática no polo inferior do queratinócito basal da pele. Seu componente mais evidente é uma placa citoplasmática tripartite, à qual ligam-se feixes de filamentos intermediários (FI). Os hemidesmosomos associam-se a uma placa sub-basal densa na lâmina lúcida e são conectados por meio de filamentos de ancoragem à lâmina densa, e esta está ancorada à derme papilar subjacente por fibrilas de ancoragem.

Essas várias estruturas morfológicas – filamentos intermediários, placa hemidesmossômica, filamentos de ancoragem e fibrilas de ancoragem – constituem uma unidade funcional denominada complexo de adesão hemidesmossômico, que provê aderência estável do queratinócito à membrana basal epidérmica subjacente (VER FIGURA 1.7).

A organização molecular do hemidesmosomo baseia-se em três classes de proteínas: as proteínas da placa citoplasmática, que atuam como elementos de adesão ao citoesqueleto; as proteínas transmembrânicas, que servem como receptores celulares conectando o interior da célula à matriz extracelular (MEC); e, finalmente, as proteínas da membrana basal relacionadas à matriz extracelular.

Os componentes da placa hemidesmossômica incluem o antígeno 1 (BP 230) do penfigoide bolhoso (PB), a plectina e outras proteínas de alto peso molecular ainda não perfeitamente caracterizadas. O BP 230 e a plectina são proteínas com sequências relacionadas implicadas na arquitetura do citoesqueleto. Seu domínio carboxiterminal (COOH) se associa aos filamentos intermediários efetuando ligações dos filamentos intermediários de queratina com a placa hemidesmossômica. Seu domínio aminoterminal (NH_2) interage com o domínio citoplasmático do antígeno BP2 do penfigoide bolhoso (PB) de 180 kD (BP 180) e provavelmente com a subunidade $\beta 4$ da integrina $\alpha 6 \beta 4$. O BP 230 é um dos antígenos-alvo dos anticorpos do PB.

A plectina é uma fosfoproteína de cerca de 500 kD expressa em vários epitélios simples e estratificados que atua como um ligante multifuncional do citoesqueleto. O domínio COOH terminal liga-se às queratinas, aos neurofilamentos e à vimentina *in vitro*. Esta região da membrana basal contém sequências que interagem com $\beta 4$, e, aparentemente, a plectina também se associa com a porção citoplasmática do BP 180. Portanto, a plectina é uma proteína multifuncional que atua tanto na ligação dos filamentos intermediários com a membrana plasmática quanto na ligação de vários componentes do hemidesmosomo entre si.

Na placa hemidesmossômica existem duas outras moléculas ainda não perfeitamente identificadas, IFAP300 e HD1. Ambas têm peso molecular e distribuição tissular semelhante à da plectina com a qual aparentemente formam complexos. Mutações no gene da plectina em pacientes com epidermólise bolhosa simples (EBS) associada à distrofia muscular resultam em ausência da expressão da plectina e de HD1.

Da mesma forma, é possível que IFAP300 e plectina sejam proteínas relacionadas, ou mesmo isoformas de uma única proteína. Há ainda uma proteína de 200 kD – a P200 – que parece atuar na ligação dos filamentos intermediários à membrana plasmática. Existem casos de líquen plano penfigoide (LPP) em que essa proteína se mostrou como antígeno associadamente ao BP 180.

Os constituintes transmembrânicos do hemidesmossomo são o BP 180 e a integrina $\alpha 6 \beta 4$. Enquanto a maioria das integrinas associa-se à actina do citoesqueleto, a integrina $\alpha 6 \beta 4$ liga-se aos filamentos de queratina. A subunidade $\beta 4$ é essencial para as interações dessa integrina com vários constituintes do hemidesmossomo. Essa subunidade consiste de 1.000 aminoácidos e contém dois pares de fibronectina tipo III (FN III) separados por um segmento de conexão (CS, do inglês *connecting segment*). A porção terminal amínica associa-se à plectina, enquanto a porção distal COOH contém um grande ponto de ligação com BP 180. Aparentemente, a porção citoplasmática de $\beta 4$ associa-se ao BP 230. A porção extracelular de $\alpha 6 \beta 4$ é crucial para a adesão celular. Anticorpos contra $\alpha 6 \beta 4$ induzem a separação dermoepidérmica *in vitro*. Mutações naturais dos genes $\alpha 6$ e $\beta 4$ em humanos resultam em bolhas nas mucosas do aparelho digestivo e respiratório.

A $\alpha 6 \beta 4$ é um receptor para múltiplas variantes de laminina, mas tem alta afinidade pela laminina 5, uma isoforma de laminina presente em grande quantidade na membrana basal da epiderme e de outros epitélios com a qual se liga conectando a placa hemidesmossômica à lâmina densa.

A $\alpha 6 \beta 4$ está envolvida na transdução de sinais da matriz extracelular (MEC) para o interior da célula, contribuindo para reunião dos hemidesmossomos e para a organização do citoesqueleto, tendo ainda profundo impacto na proliferação e diferenciação celular. Essas sinalizações parecem estar integradas com vias de sinalização ativadas por hormônio de crescimento e receptores de citocinas. A $\alpha 6 \beta 4$ regula o potencial invasivo de células carcinomatosas não somente por meio de vias de sinalização, mas também por interagir com elementos do citoesqueleto que promovem motilidade celular.

BP 180 é uma molécula colágena cuja porção aminoterminial é citoplasmática e a porção carboxicelular é extracelular. A molécula BP 180 relaciona-se à $\alpha 6 \beta 4$ e é um dos autoantígenos do PB.

A **lâmina lúcida** é uma camada elétron-transparente, situada imediatamente abaixo da membrana plasmática das células basais. Tem 25 a 50 nm de espessura e contém filamentos de ancoragem que se originam na membrana plasmática da célula basal, cruzam a lâmina lúcida e se inserem na lâmina densa. Esses filamentos existem ao longo de toda a lâmina lúcida, concentrando-se, porém, ao nível dos hemidesmossomos (VER FIGURA 1.7). A lâmina lúcida é composta por várias glicoproteínas não colagênicas: laminina, entactina/nidógeno e fibronectina. Essas moléculas ligam-se entre si, a outras moléculas da matriz e às células.

A **lâmina densa** tem densidade variável e é, aparentemente, uma estrutura bifásica, com componente fibrilar imerso em material amorfo e granuloso de cerca de 20 a 50

nm de espessura. O principal componente da lâmina densa é o colágeno IV, que se associa a colágeno V (VER FIGURA 1.7). Outros componentes são as proteoglicanas, a fibropectina, as lamininas, o antígeno da EBA e LH7.2, e o antígeno KF1. Os antígenos EBA e LH7.2 relacionam-se ao colágeno tipo VII, e a ausência do antígeno KF1 ocorre na forma distrófica recessiva da EB.

A **zona da sublâmina densa** é composta por estruturas fibrosas que se dispõem abaixo da lâmina densa: as fibrilas de ancoragem, os feixes de microfibrilas e as fibras colágenas. As fibrilas de ancoragem têm periodicidade irregular, sua extremidade superficial termina na lâmina densa e sua extremidade distal estende-se para o interior da derme em estruturas amorfas, que se assemelham a fragmentos da lâmina densa, da qual, no entanto, são completamente independentes, e que são denominadas placas de ancoragem. O principal componente das fibrilas de ancoragem é o colágeno tipo VII (VER FIGURA 1.7). Os feixes de microfibrilas são compostos por finas fibrilas perpendiculares ou oblíquas à junção dermoepidérmica, que se inserem diretamente na lâmina densa e dirigem-se à profundidade da derme. As fibras colágenas apresentam periodicidade típica, dispõem-se ao acaso e, a este nível, não se organizam em feixes, como ocorre na derme profunda. As fibras elásticas oxitalânicas se inserem perpendicularmente na lâmina densa, e, na derme papilar, fundem-se às fibras elásticas elaunínicas, formando plexos paralelos à epiderme.

Admite-se que a ZMB tenha várias funções:

- **Aderência dermoepidérmica:** toda a estrutura da ZMB indica funções de ligação dermoepidérmica e, realmente, condições patológicas ou experimentais, associadas à dissociação epiderme-derme, mostram alterações na ZMB. Na epidermólise bolhosa distrófica displásica (EBDD), há alterações e até ausência de fibrilas de ancoragem. Experimentalmente, a collagenase bacteriana destrói as fibrilas de ancoragem e a lâmina densa, separando a epiderme e a derme. A tripsinização a frio dissolve a lâmina lúcida, produzindo alterações idênticas às observadas na EBJ. Estudos envolvendo camundongos mutantes desprovidos de moléculas próprias da ZMB (*knockout mice*) demonstram a importante função dessas proteínas na aderência dermoepidérmica.

Camundongos mutantes desprovidos de BP 230 exibem sinais discretos de formação de bolhas, muito provavelmente por comprometimento da ancoragem dos filamentos intermediários aos hemidesmossomos nos queratinócitos basais.

Camundongos sem plectina resultam no fenótipo de EBS associada à distrofia muscular.

Em camundongos desprovidos de $\alpha 6 \beta 4$, há extensos descolamentos epiteliais e os hemidesmossomos estão ausentes. A separação dermoepidérmica ocorre nos queratinócitos basais e na lâmina lúcida. Essas observações demonstram que a $\alpha 6 \beta 4$ é essencial para a formação dos hemidesmossomos, bem como para manutenção da integridade dos queratinócitos basais e da membrana basal.

Camundongos desprovidos da cadeia $\alpha 3$ da laminina têm o fenótipo da EBJ com formação de hemidesmossomos rudimentares; além disso, os queratinócitos exibem reduzida capacidade de migração.

Outro componente molecular importante do complexo hemidesmossômico é a laminina 5, antigamente denominada niceína, calinina ou epiligrina. É uma molécula cruciforme composta por três cadeias não idênticas $\alpha 3$, $\beta 3$ e $\gamma 2$. A laminina sustenta as ligações celulares e é ligante para $\alpha 6\beta 4$ e, provavelmente, para o BP 180. Queratinócitos com defeito na laminina 5 têm reduzida adesividade. As moléculas de laminina 5 interagem com o colágeno VII, o maior constituinte das fibrilas de ancoragem. Portanto, a laminina 5 serve de ponte entre $\alpha 6\beta 4$ e componentes da matriz dérmica. A incorporação da laminina 5 na membrana basal deve ser mediada por suas ligações cruzadas com outras isoformas de laminina, como as lamininas 6 e 7. Admite-se que, enquanto a laminina monomérica 5 está concentrada abaixo da placa hemidesmossômica ligando a integrina $\alpha 6\beta 4$ e provavelmente o BP 180 ao colágeno tipo VII, o complexo laminina 5-6/7 está implicado na estabilização da membrana basal no espaço interdesmossômico.

Mutações nos genes codificadores das moléculas da zona da membrana basal ou a produção de anticorpos dirigidos contra essas moléculas produzem diferentes condições patológicas da pele. Pode-se esquematizar essas altera-

ções considerando os elementos estruturais lesados, a proteína envolvida no processo e as doenças resultantes na **TABELA 1.2**.

- **Suporte mecânico:** essa função se realiza por meio de ação estabilizadora da lâmina densa sobre a membrana plasmática das células basais.
- **Função barreira:** aparentemente, a ZMB atua como barreira à penetração de moléculas de peso molecular elevado, o que pode ser importante no que diz respeito à penetração de moléculas imunologicamente ativas. A função barreira da ZMB pode ser exercida sobre células, o que é de grande interesse no impedimento a invasões dérmicas por processos proliferativos epidérmicos. Processos inflamatórios ou neoplásicos, por meio da ação da collagenase ou de outras enzimas, podem lisar a lâmina densa, comprometendo a função barreira da ZMB.

Camada malpighiana

Também denominada camada espinhosa ou corpo mucoso de Malpighi. É formada pelas chamadas células escamosas ou espinhosas, que têm configuração poliédrica, achatando-se progressivamente em direção à superfície. Nessa camada, encontram-se, ainda, as citoqueratinas K5 e K14 em pequena quantidade e ocorre síntese das citoqueratinas K1 e K10, características do padrão de diferenciação epidérmica

TABELA 1.2 – Constituintes moleculares dos hemidesmossomos e estruturas funcionalmente associadas e seu envolvimento em doenças humanas

Doenças			
Elemento estrutural	Proteínas	Autoimune	Hereditária
Filamentos intermediários	Queratinas 5 e 14	–	EBS
Hemidesmossomos	BP 230 (BPAG1)	Penfigoide bolhoso	–
Hemidesmossomos	Plectina – plectina/HD1	D. penfigoide-símile Pênfigo paraneoplásico	EBS-DM
Hemidesmossomos	Subunidade $\alpha 6$ (integrina)	–	EBJ-AP
Hemidesmossomos	Subunidade $\beta 4$ (integrina)	Penfigoide cicatricial	EBJ-AP
Hemidesmossomos	P200 (BP 180)	Líquen plano penfigoide	
Hemidesmossomos	BP 180 (BPAG2)	Penfigoide bolhoso Penfigoide gestacional (NC16A) Penfigoide cicatricial (COOH)	EB generalizada atrófica benigna
Filamentos de ancoragem	Laminina 5 ($\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$)	Penfigoide cicatricial	EBJ
Filamentos de ancoragem	LAD-97 (BP 180)	Dermatose bolhosa por IgA linear Penfigoide cicatricial	EB generalizada atrófica benigna
Filamentos de ancoragem	Colágeno VII	EBA – LE bolhoso	EB distrófica

EBA, epidermólise bolhosa adquirida; EBJ, epidermólise bolhosa junctional; EBJ-AP, epidermólise bolhosa junctional com atresia pilórica; EBS-DM, epidermólise bolhosa simples de Dowling-Meara; LE, lúpus eritematoso.

que leva à queratinização. As células da camada malpighiana são separadas por espaços cruzados por finos filamentos, denominados **pontes intercelulares**. A microscopia eletrônica permitiu um melhor conhecimento das ligações intercelulares da epiderme. Estas se processam por meio dos chamados **desmossomos**, que correspondem às pontes intercelulares da microscopia óptica comum, já descritos (VER FIGURA 1.6).

Camada granulosa

Formada pelas células granulosas, assim denominadas por caracterizarem-se pela presença de grande quantidade de grânulos. Estes grânulos são de tamanho e forma irregulares e compõem-se de querato-hialina. São compostos por profilagrina, que origina a filagrina, por citoqueratinas e por lorricrina. A profilagrina é clivada de forma cálcio-dependente em monômeros de filagrina que se agregam à queratina, formando microfilamentos. A filagrina é decomposta em outras moléculas, inclusive ácido urocânico e ácido pirrolidonacarbóxico, que atuam respectivamente na proteção aos raios UV e na hidratação do estrato córneo. Mutações no gene que codifica a filagrina associam-se à ictiose vulgar (IV) e à dermatite atópica (DA) por produzirem anormalidades epidérmicas e à asma por anormalidades no epitélio brônquico. A lorricrina representa o maior componente proteico do envelope corneificado e, após sua liberação dos grânulos de querato-hialina, liga-se aos desmossomos. Na camada granulosa, são detectadas, além da lorricrina, outras moléculas precursoras do envelope dos corneócitos, a involucrina, a queratolinina e as pancornulinas, proteínas ricas em prolina que, por ação das transglutaminases teciduais (TGM 1 e 2), ligam-se à membrana plasmática, formando o envelope corneificado celular. Essas enzimas são de extrema importância na queratinização normal, tanto que mutações nos genes que as codificam produzem quadros de ictiose lamelar (IL).

Durante o processo de queratinização, predominam nas camadas basal e malpighiana fosfolipídeos, colesterol e triglicerídeos, mas nas camadas granulosa e córnea os lipídeos são sintetizados e armazenados nos chamados grânulos lamelares ou corpos de Odland ou cimentossomos, que liberam seu conteúdo (lipídeos, glicolipídeos e esteróis) no espaço intercelular, onde são transformados em gorduras neutras que se difundem entre os corneócitos, contribuindo para a formação da barreira que impede a permeação da camada córnea. Esses glicolipídeos que se difundem entre as células impedem a entrada de elementos externos, água e microrganismos, assim como impedem a entrada de nutrientes oriundos da derme, levando à morte das células dos estratos córneo e lúcido. Os corpos lamelares também contêm enzimas hidrolíticas, glicosídes e lipases que geram ceramidas e esteróis livres, principalmente colesterol e ácidos graxos livres. Admite-se que o colesterol do estrato córneo presente sob a forma de sulfato atue de modo importante na coesão entre os queratinócitos. Na ictiose recessiva ligada ao cromossomo X há deficiências na colesterol sulfatase, resultando em aumento do colesterol na epiderme com consequente aumento da adesão intercelular.

Nessa camada, por proteólise e fosforilação, as citoqueratinas K1 e K10 são respectivamente transformadas em K2 e K11, portanto, o par citoqueratínico próprio dessa camada é K2/K11. Em áreas de queratinização imperfeita, a camada granulosa pode estar ausente (VER FIGURA 1.1).

Camada córnea

Formada por células epidérmicas anucleadas, com membranas celulares espessas e cujo citoplasma corresponde a um sistema bifásico de filamentos de queratina encerrados em uma matriz amorfa contínua. Nas porções inferiores do estrato córneo, os filamentos de queratina associam-se à filagrina, que, nas porções inferiores, por ação enzimática, desprende-se da queratina e é degradada a aminoácidos que, osmoticamente, retêm água no estrato córneo (VER FIGURA 1.1).

Estrato lúcido

Nas regiões palmoplantares, existe mais uma camada compondo a epiderme. É o **estrato lúcido**, situado entre a camada córnea e a granulosa, composto por duas ou três camadas de células anucleadas, planas, de aspecto homogêneo e transparente.

Melanócitos e melanossomos

Quanto aos **melanócitos** presentes na camada basal, estão na proporção de um melanócito para cada 10 células basais. São células que, à coloração habitual com hematoxilina-eosina, aparecem como **células claras**, com núcleo pequeno hiper-cromático e citoplasma transparente, levemente basófilo. Colorações pela prata evidenciam a natureza dendrítica dos melanócitos, com numerosos prolongamentos longos e ramificados, que se relacionam com células espinhosas supra-jacentes. Os melanócitos, conjuntamente aos queratinócitos com que funcionalmente se relacionam, constituem as unidades epidermomelânicas da pele (FIGURA 1.8). Em geral, cada melanócito relaciona-se com 36 queratinócitos. A quantidade de melanócitos varia em função da área considerada, existindo cerca de 2.000/mm² na pele da cabeça e antebraços e cerca de 1.000/mm² no restante do tegumento. A quantidade de melanócitos não varia em relação às raças; portanto, as diferenças raciais de pigmentação não dependem do número, mas sim da capacidade funcional dos melanócitos. Nos indivíduos de pele negra, os melanossomos são maiores e apresentam-se dispersos no citoplasma dos queratinócitos, enquanto nos indivíduos de pele clara, os melanossomos são menores e dispõem-se de modo agrupado nos queratinócitos. Além da pele, os melanócitos são encontrados no aparelho ocular, na retina e úvea; no ouvido, na *stria vascularis*; no SNC, nas leptomeninges; nas mucosas; e nos pelos.

Os melanócitos contêm, no seu citoplasma, organelas especializadas, denominadas melanossomos, onde ocorrem a síntese e a deposição da melanina por meio do armazenamento de tirosinase sintetizada pelos ribossomos.

Os melanossomos são a sede dos fenômenos bioquímicos que originam a melanina.

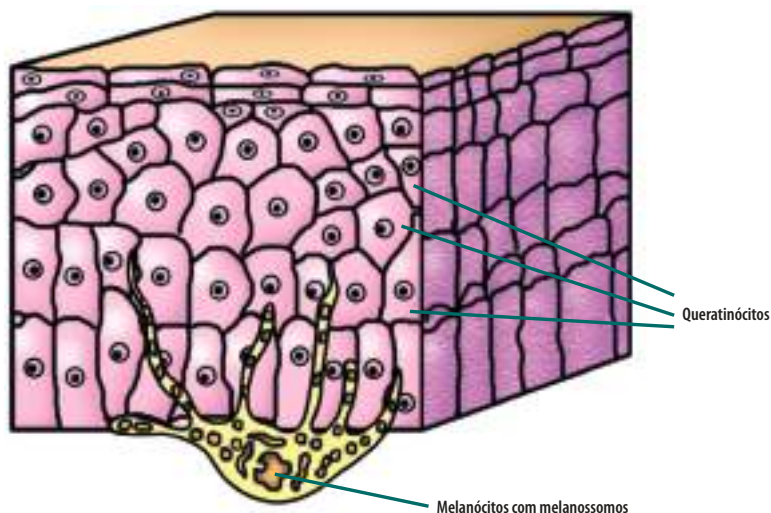


FIGURA 1.8 – Unidade epidermomeânica.

O elemento inicial desse processo biossintético é a tirosina, aminoácido essencial. A tirosina sofre atuação química da tirosinase, complexo enzimático cúprico-proteico sintetizado nos ribossomos e transferido através do retículo endoplasmático para o aparelho de Golgi, sendo aglomerado em unidades envoltas por membrana, isto é, o melanossomo.

Em presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em dopa (dioxifenilalanina), e esta, em dopaquinona. Na cadeia reacional, surgem os dopacromos e, finalmente, o composto tirosina-melanina, que, combinando-se com proteínas, origina as melanoproteínas, as quais, por polimerização, constituem a melanina (**FIGURA 1.9**).

De acordo com as várias etapas da síntese da melanina, os melanossomos apresentam-se em quatro estágios evolutivos:

- **Estágio I:** pequena vesícula de membrana nítida, que contém tirosinase histoquimicamente evidenciável. À microscopia eletrônica, verifica-se a existência, no interior do corpúsculo, de filamentos com periodicidade bem definida e peculiar.

- **Estágio II:** vesícula oval, rica em filamentos com periodicidade própria.
- **Estágio III:** há um obscurecimento parcial da estrutura interna, pela presença de grande quantidade de grânulos melânicos.
- **Estágio IV:** há um obscurecimento total da estrutura interna, pela intensa deposição da melanina, observando-se apenas um corpúsculo oval elétron-opaco.

Os melanossomos repletos de melanina são injetados no interior dos queratinócitos da unidade epidermomeânica correspondente, por meio dos prolongamentos dendríticos do melanócito. O pigmento melânico compreende dois tipos de melanina, que geralmente se apresentam em mistura: a eumelanina, polímero marrom derivado da conversão da tirosina; e as feomelaninas, compostos amarelo-avermelhados, que também se originam da tirosina, na qual um composto intermediário, a dopaquinona, combina-se com cisteína ou glutatona, formando cistenildopa.

Os queratinócitos influenciam a proliferação, o número de dendritos e a produção melânica dos melanócitos por

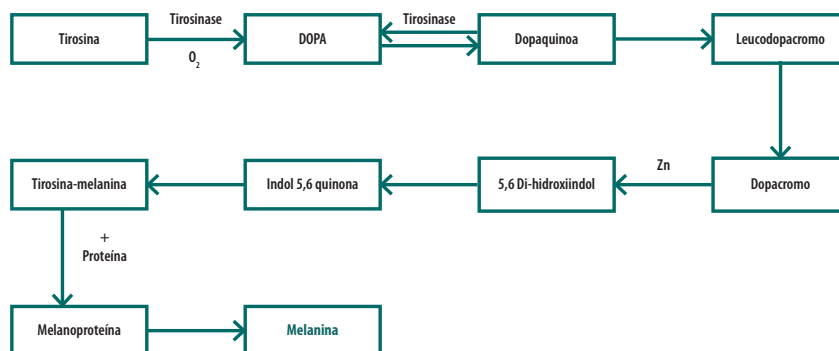


FIGURA 1.9 – Formação de melanina.

meio de fatores solúveis, sendo o mais ativo o FGF, produzido pelos queratinócitos em fases de divisão celular intensa. Outros fatores que interferem na atividade melanocítica são hormônios (MSH e hormônios sexuais), mediadores de inflamação e vitamina D3.

Além dos melanócitos, existem outras células dendríticas na epiderme, as **células de Langerhans**. São células dendríticas desprovidas de tirosina, portanto dopa-negativas, que não aumentam de tamanho por estimulação pelo ultravioleta e que se coram pelo cloreto de ouro. São perfeitamente caracterizadas na microscopia eletrônica por corpúsculos peculiares, os grânulos de Birbeck, que são estruturas em formato de raquete de tênis. São hoje consideradas células monocitárias macrofágicas de localização epidérmica, com função imunológica, atuando no processamento primário de antígenos exógenos que atingem a pele. Além de sua localização epidérmica, as células de Langerhans são encontradas na derme, nos linfáticos da derme, nos linfonodos e no timo e também foram detectadas na membrana externa dos folículos pilosos, nos ductos secretores das glândulas sebáceas e no epitélio das cristas amigdalíneas. A distribuição das células de Langerhans na epiderme é topograficamente variável, sendo mais abundantes na cabeça, na face, no pescoço, no tronco e nos membros, existindo em menor número nas regiões palmoplantares, genitais e região sacrococcígea.

As células de Langerhans originam-se na medula óssea e são mantidas, não somente a partir de reservatórios precursores da medula óssea, por meio da atividade mitótica que uma pequena parcela de sua população epidérmica possui. As células de Langerhans constituem 2 a 8% da população celular total da epiderme. Possuem receptores para a fração Fc da IgG e da IgE, para C₃ e, além disso, expressam antígenos de histocompatibilidade classe II. Portanto, fenotipicamente, as células de Langerhans são positivas para CD45 (marcador pan-hematopoiético); CD45-Ro; HLA-A, B, C; HLA-DR/DQ/DP (Ia); CD-1a (também positivo em tímócitos corticais); CD4; S 100, vimentina, LAG, T 200, Fc e C₃. Além desses receptores, as células de Langerhans demonstram positividade a receptores de moléculas de adesão, ICAM-1, antígeno associado à função linfocitária (LFA-3) e CD11/CD18, do grupo das integrinas.

Graças a essa estrutura imunológica, a célula de Langerhans é capaz de reconhecer antígenos, processá-los e apresentá-los aos linfócitos T, iniciando, assim, sua ativação. Por meio dessas propriedades imunes, as células de Langerhans participam não somente nas reações de sensibilização das dermatites de contato, mas da rejeição de enxertos, na proteção às infecções virais e, também, na eliminação de clones de células epiteliais neoplásicas originadas na pele. É provável, ainda, que as células de Langerhans possuam funções secretoras ainda desconhecidas. Alterações qualitativas e quantitativas das células de Langerhans têm sido registradas em várias condições patológicas: vitiligo, lúpus eritematoso (LE), micose fun-

goide e DA, entre outras. Além disso, células histiocitárias com grânulos próprios das células de Langerhans são detectadas em outros epitélios estratificados da boca, do esôfago, da vagina e em estruturas linfoides, timo, baço e linfonodos. Além disso, células com grânulos próprios das células de Langerhans constituem as células proliferadas nas histiocitoses X.

Na epiderme, encontram-se, ainda, na camada basal, as **células de Merkel** (FIGURA 1.10). Essas células não são visualizadas à microscopia óptica, já a microscopia eletrônica demonstra a presença, nessas células, de grânulos eletrodensos característicos, que contêm substâncias neurotransmissoras, como a enolase neurônio-específica. Essas células são encontradas principalmente nos lábios, nos dedos, na boca e na membrana externa dos folículos pilosos. Sua origem é discutida considerando-se a possibilidade de serem derivadas da crista neural por suas características neuroendócrinas, e também admite-se origem epidérmica, pois apresentam desmosomos e expressam citoqueratinas. Seu marcador mais específico é a citoqueratina 20 (CK20), embora no couro cabeludo também expressem CK18.

As células de Merkel relacionam-se, na pele glabra, por suas vilosidades, aos queratinócitos e por seu polo basal relacionam-se a terminações nervosas de axônios mielinizados. No polo basal onde se conectam com as terminações nervosas, concentram-se os grânulos neurosecretores. Na pele com pelos, as células de Merkel conectam-se à protuberância do folículo piloso (*bulge*), onde localizam-se células-tronco.

Admite-se que as células de Merkel tenham funções mecanorreceptoras de adaptação lenta. Detectam, por meio de suas projeções entre os queratinócitos, deformidades teciduais e, em resposta, liberam neurotransmissores que atuam sobre as terminações nervosas associadas. Podem originar carcinomas e são encontradas na reticulose pagetoide.

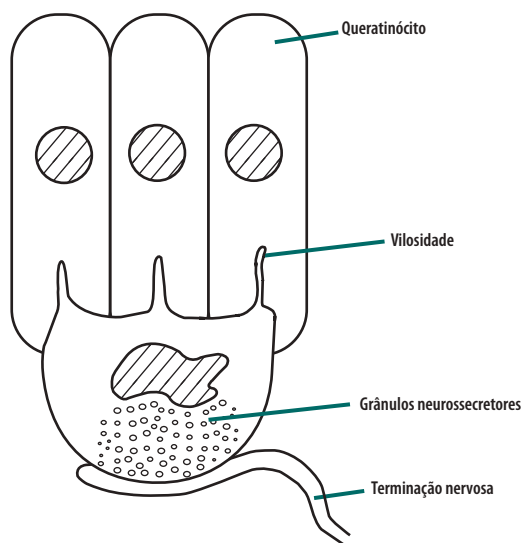


FIGURA 1.10 – Representação de uma célula de Merkel.

ESTRUTURAS DOS ANEXOS CUTÂNEOS

Glândulas sudoríparas écrinas

Encontram-se dispersas por toda a pele, existindo em maior quantidade nas regiões palmoplantares e axilas. São glândulas tubulares que desembocam na superfície através da epiderme e compõem-se de três segmentos: porção secretora, conduto sudoríparo-intradérmico e conduto sudoríparo-intraepidérmico. A porção secretora localiza-se na junção dermo-hipodérmica ou na porção inferior da derme.

A porção secretora das glândulas écrinas é formada por células grandes, cilíndricas, de citoplasma claro, levemente basófilo. Nos cortes habituais, essas células dispõem-se em ácinos, que mostram, na periferia, células pequenas fusiformes – as células mioepiteliais –, em torno das quais existe uma membrana hialina. Essas células, pelo seu poder contrátil, seriam responsáveis pela expulsão da secreção sudoral.

A porção intradérmica do conduto sudoríparo é formada por duas camadas de células epiteliais pequenas, cuboides, intensamente basófilas.

A porção intraepidérmica do conduto sudoríparo é composta por uma única camada celular de revestimento e uma ou mais camadas de células epiteliais que compõem a bainha peridutal. O orifício da glândula sudorípara, poro ou acrosíngio, apresenta-se rodeado por um anel de queratina.

As glândulas écrinas são innervadas por fibras simpáticas pós-ganglionares não mielinizadas. Fisiologicamente, porém, são regidas por mediadores parassimpáticos, ainda que respondam em menor grau a mediadores simpatomiméticos. Portanto, substâncias parassimpatomiméticas como a acetilcolina, acetilbetametilcolina e pilocarpina estimulam a sudorese, e substâncias parassimpatolíticas, como a atropina, a inibem. As glândulas écrinas são estimuladas, também, pela adrenalina, sendo o mecanismo dessa ativação discutido. Uma possibilidade seria a contração das células mioepiteliais; outra, a liberação de acetilcolina; e outra, ainda, o estímulo energético da glândula por fosforilação ou oxidação da glicose. Esses mecanismos, a produção de suor pelo estímulo adrenérgico, via liberação da acetilcolina, pode ser excluída, pois a atropina não bloqueia a sudorese assim provocada. A secreção sudoral écrina é incolor, inodora, hipotônica, composta por 99% de água e solutos encontrados no plasma, além de conter, em concentrações menores, especialmente sódio, cloretos, potássio, ureia, proteínas, lipídeos, aminoácidos, cálcio, fósforo e ferro. Em condições adversas de temperatura, a sudorese pode atingir a produção de 10 a 12 litros em 24 horas.

Glândulas apócrinas

Pela sua própria embriogênese, a partir da invaginação formadora do folículo piloso, as glândulas apócrinas desembocam, em geral, nos folículos pilossebáceos, e não diretamente na superfície epidérmica. As glândulas apócrinas distribuem-se em axila, área perimamilar e região anogenital e, ainda, modificadamente, no conduto auditivo externo, constituindo as glândulas ceruminosas; nas pálpebras, formando as glândulas de Moll; e, na mama, formando as glândulas mamárias.

As glândulas apócrinas são tubulares e compostas por uma porção secretora e uma porção ductal. A porção secretora é composta por células cuja morfologia varia com o decorrer do período secretor. Inicialmente, são cuboidais baixas. Progressivamente, essas células têm sua altura aumentada para, posteriormente, após eliminar sua secreção, tornarem-se, novamente, baixas e achatadas.

Esse aspecto morfofuncional induziu os autores a considerar a secreção como parte da própria célula, daí o nome apócrina. Posteriormente, verificou-se que a secreção não contém componentes celulares, portanto, não se trata de secreção por decapitação.

A luz da porção secretora das glândulas apócrinas é ampla, cerca de 200 vezes a das glândulas écrinas e, como estas, também apresentam células mioepiteliais.

A porção ductal é composta por duas camadas de células epiteliais, não dispondo, porém, de cutícula eosinófila, como ocorre com as glândulas sudoríparas écrinas.

As glândulas apócrinas secretam pequenas quantidades de secreção de aspecto leitoso, a intervalos longos de tempo. A secreção apócrina contém proteínas, açúcares, amônia, ácidos graxos e, às vezes, cromógenos, como o indoxil (que é oxidado pelo contato com o ar a azul indigo), podendo-se explicar, desse modo, certos casos de cromidrose. Admite-se que o odor produzido pela secreção apócrina decorre da ação de bactérias, próprias das regiões topográficas povoadas pelas glândulas sebáceas, sobre as secreções, resultando em produtos secundários odoríferos. O verdadeiro significado funcional da secreção apócrina no homem é desconhecido, admitindo-se que represente alguma função sexual vestigial, uma vez que surge apenas na puberdade. Os estímulos adrenérgicos, adrenalina e noradrenalina, produzem secreção apócrina, mas alguns estímulos parassimpatomiméticos, como a metacolina, também a promovem.

APARELHO PILOSSEBÁCEO

Glândulas sebáceas

Estão presentes em toda a pele, à exceção das regiões palmoplantares. Desembocam sempre no folículo pilossebáceo, com ou sem pelo. O tamanho das glândulas sebáceas é, em geral, inversamente proporcional às dimensões do pelo presente no folículo correspondente. Assim, as maiores glândulas sebáceas são encontradas nas regiões onde o sistema piloso é menos desenvolvido, como, por exemplo, fronte e nariz. Excepcionalmente, as glândulas sebáceas localizam-se heterotopicamente na mucosa bucal e no lábio, constituindo os chamados grânulos de Fordyce.

As glândulas sebáceas são compostas por vários lóbulos; cada um deles apresenta, perifericamente, uma camada de células cúbicas basófilas, as células germinativas, e, centralmente, células de abundante citoplasma com uma delicada rede de malhas repleta de gordura, na qual predominam os glicerídeos neutros e, por esse motivo, não são birrefringentes à polaroscopia. A secreção das glândulas sebáceas é do tipo holócrino e o produto de sua atividade é o *sebum*.

As glândulas sebáceas são ativadas pelos androgênios, sendo independentes de estimulação nervosa. Por esse motivo, são moderadamente desenvolvidas no recém-nascido, por ação dos androgênios maternos, passivamente transferidos. Esgotados os androgênios adquiridos passivamente, as glândulas sebáceas entram em acentuada regressão, somente se desenvolvendo novamente na puberdade, por ação dos androgênios de origem testicular, ovariana e suprarrenal.

Pelos

São estruturas filiformes, constituídas por células queratinizadas produzidas pelos folículos pilosos. Existem dois tipos de pelos: o pelo fetal ou lanugo, que é a pilosidade fina e clara, idêntica aos pelos pouco desenvolvidos do adulto e denominada *vellus*; e o pelo terminal, que corresponde ao pelo espesso e pigmentado, que compreende os cabelos, a barba, a pilosidade pubiana e axilar. Os pelos compõem-se de uma parte livre, a haste, e de uma porção intradérmica, a raiz.

Anexam-se ao folículo piloso: a glândula sebácea, superiormente; o músculo eretor do pelo, inferiormente; e, em certas regiões corpóreas, o ducto excretor de uma glândula apócrina que desemboca no folículo, acima da glândula sebácea.

O folículo piloso compreende as seguintes porções: o **infundíbulo**, situado entre o óstio e o ponto de inserção da glândula sebácea; o **acrotríquio**, que é a porção intraepidérmica do folículo; o **istmo**, entre a abertura da glândula sebácea no folículo e o ponto de inserção do músculo eretor do pelo; e o **segmento inferior**, que é a porção restante, situada abaixo do músculo eretor. Nessa porção mais inferior do folículo piloso, encontra-se uma expansão, o **bulbo piloso**, que contém a matriz do pelo, onde se introduz a **papila**, uma pequena estrutura conjuntiva, ricamente vascularizada e

inervada (**FIGURA 1.11**). Entre as células matrizes, encontram-se melanócitos ativos. A maior parte da atividade mitótica do pelo ocorre na metade inferior do bulbo. Enquanto as células germinativas da epiderme resultam em uma única linhagem de células, as células da matriz do pelo são capazes de produzir seis diferentes linhagens, as três camadas componentes da bainha radicular interna e as três camadas do pelo propriamente ditas.

A bainha radicular interna compreende a cutícula da bainha, a camada de Huxley (mais interna) e a camada de Henle (mais externa) (**VER FIGURA 1.11**). A cutícula da bainha é formada por uma única camada de células achatadas. A camada de Huxley compreende uma ou duas camadas de células hipocromáticas, por conter poucos grânulos de trico-hialina, enquanto a de Henle é formada por uma ou duas camadas de células hiperchromáticas, ricas em trico-hialina. Essas camadas, após sua queratinização completa, desintegram-se ao alcançar o istmo e, neste mesmo nível, a bainha radicular externa inicia sua queratinização.

A bainha radicular externa alonga-se desde a epiderme até as porções laterais do bulbo piloso, diminuindo progressivamente de espessura da superfície até a profundidade. Externamente a essa bainha, dispõe-se uma membrana delgada homogênea e eosinófila, denominada **camada vítrea** ou **bassal** (**VER FIGURA 1.11**).

Na derme, dispõem-se concêntricamente, em torno da camada vítrea, feixes colágenos grossos que constituirão, em torno da raiz do folículo piloso, a **bainha radicular fibrosa**.

A haste do pelo propriamente dita é composta pela cutícula externa, pelo córtex e pela medula, que, no pelo humano, é descontínua ou até ausente, como no lanugo e no velo. A camada cortical é composta por queratinócitos fortemente

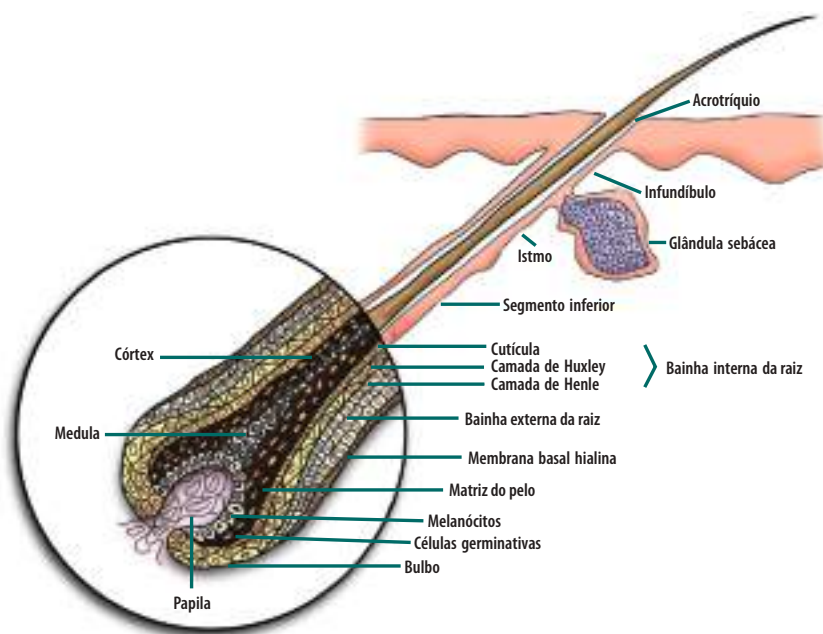


FIGURA 1.11 – Estrutura do pelo.

compactados, enquanto na camada medular, os queratinócitos se agregam mais frouxamente. As células da cutícula do pelo imbricam-se fortemente com a cutícula da bainha radicular interna, resultando em firme adesão do pelo.

O componente principal do pelo é a queratina, e participam de sua estrutura cerca de 20 aminoácidos, sendo particularmente importantes a cisteína, a arginina e a citrulina, encontrada exclusivamente nos pelos humanos.

Os pelos são estruturas muito resistentes, suportando tensões da ordem de 40 a 160 g. São ainda flexíveis e elásticos, alongando-se 20 a 30% quando secos e até 100% quando embebidos em água.

Os pelos não crescem continuamente, havendo alternâncias de fases de crescimento e repouso, que constituem o **ciclo do pelo**. A fase de crescimento, denominada anágena, caracteriza-se por intensa atividade mitótica da matriz. Nesta fase, o pelo se apresenta na máxima expressão estrutural. Sua duração é de 2 a 5 anos, no couro cabeludo. Segue-se a fase catágena, durante a qual os folículos regridem a um terço de suas dimensões anteriores. Interrompe-se a melanogênese na matriz e a proliferação celular diminui até cessar. As células da porção superior do bulbo continuam, ainda, sua diferenciação à haste do pelo, que fica constituída somente do córtex e da membrana radicular interna, até que o bulbo se reduza a uma coluna desorganizada de células. A extremidade do pelo assume a forma de clava, constituindo o “pelo em clava”, ainda aderido por retalhos de queratina ao saco folicular. A fase catágena dura cerca de 3 a 4 semanas, seguindo-se a fase telógena, de desprendimento do pelo, que, no couro cabeludo, tem cerca de 3 meses de duração. Os folículos mostram-se completamente quiescentes, reduzidos à metade ou menos do tamanho normal e há uma desvinculação completa entre a papila dérmica e o pelo em eliminação (**FIGURA 1.12**).

Quando se analisa o couro cabeludo, as seguintes proporções entre os cabelos, nas suas várias fases, são encontradas: 85% na fase anágena, 14% na fase telógena e 1% na fase catágena. Esses percentuais compõem o tricograma normal do couro cabeludo. Admitindo-se 100 a 150 mil folículos no couro cabeludo e, considerando-se que cerca de 10% deles

estão em fase telógena, por aproximadamente 100 dias, alguns autores consideram normal a eliminação média de até 100 fios de cabelo por dia.

Quanto ao crescimento, as médias são de 0,4 mm por dia na região do vértex e 0,35 mm por dia nas têmporas, sendo que os cabelos das mulheres crescem mais rapidamente.

Os fatores reguladores do ciclo piloso são desconhecidos, admitindo-se a influência de condições intrínsecas ao folículo e a fatores sistêmicos, nutricionais, emocionais e, especialmente, hormonais, androgênicos em particular.

Do ponto de vista funcional, os pelos servem como proteção nas áreas orificiais (narinas, conduto auditivo, olhos) e, no couro cabeludo, como proteção aos raios ultravioleta. Nas áreas intertriginosas, reduzem o atrito e, finalmente, pela sua abundante inervação, fazem parte do aparelho sensorial cutâneo.

Na protuberância da bainha externa do pelo, abaixo da inserção da glândula sebácea, localizam-se as **células-tronco epidérmicas**, que também dispõem-se em agrupamentos no epitélio interfolicular e na base das glândulas sebáceas. Portanto, existem células-tronco localizadas na protuberância do folículo piloso, nas glândulas sebáceas e no epitélio interfolicular, as quais podem ser identificadas por exibirem diferentes marcadores, integrinas $\alpha 6$ e $\beta 1$ e p63 para as interfoliculares; Blimp 1, para as células de origem sebácea; e CD34, NFATc1, receptor de vitamina D e TCF3, Sox9 e Lhx2 para as células originárias da protuberância do folículo piloso. Na porção inferior da protuberância, identificam-se também células-tronco relacionadas a melanócitos identificadas por marcadores como tirosina, Pax3, TYRP1 e TYRP2.

Além das células-tronco descritas, existem na pele outras com potencial de diferenciação para outras linhagens celulares, células precursoras derivadas da pele (SKP, do inglês *skin-derived precursors cells*) que podem diferenciar-se em células neurais e mesodérmicas. Além disso, existe um subgrupo de fibroblastos dérmicos que podem diferenciar-se em células adiposas, hepáticas, neurais, condrais e ósseas.

Essas células têm ciclo vital longo e lento. São autorrenováveis e responsáveis pela manutenção dos tecidos. Têm

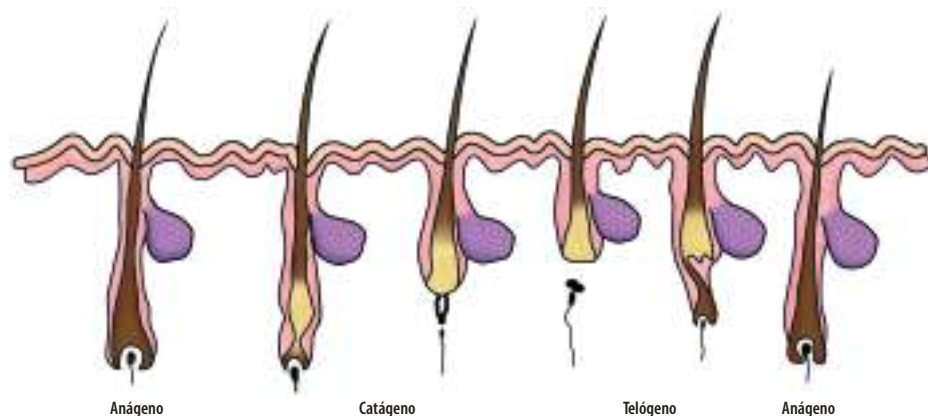


FIGURA 1.12 – Ciclo do pelo.

alto poder proliferativo e podem diferenciar-se em pelo menos três estruturas: epiderme, folículos pilosos e glândulas sebáceas. Pode-se considerar potenciais aplicações clínicas para as células-tronco: enxertos para reconstituição total da epiderme, pois queratinócitos cultivados não reproduzem os anexos; e reconstituição de folículos pilosos, sendo potencialmente utilizáveis em alopecias. As células-tronco poderão ser modificadas geneticamente e utilizadas como ferramenta de terapia gênica.

UNHAS

Lâminas queratinizadas que recobrem a última falange dos dedos. Uma unha tem quatro partes: a posterior ou **raiz**, localizada sob a dobra da pele; a **lâmina**, aderente ao leito ungueal na sua porção inferior; as **dobras laterais**; e a **borda livre**.

A raiz ou matriz ungueal é uma área semilunar de células epiteliais proliferativas, parcialmente vedada pela dobra ungueal posterior e visível, parcialmente, em área mais clara, chamada **lúnula**. A dobra ungueal posterior apresenta um prolongamento da camada córnea que recobre a porção proximal da unha, a **cutícula**, e, abaixo desta, o **eponíquio**, que adere à lâmina ungueal. Essas estruturas são importantes porque podem ser destacadas das unhas por processos inflamatórios. Há uma rica rede vascular, dependente de duas artérias digitais, para a nutrição da matriz ungueal (**FIGURA 1.13**).

A espessura das unhas varia de 0,5 a 0,75 mm, e o seu crescimento é de cerca de 0,1 mm por dia nas unhas dos quírodáctilos, sendo mais lento nas unhas dos pododáctilos. Estudos recentes demonstram que a lâmina ungueal é formada, fundamentalmente, pela matriz ungueal, mas há participação secundária do leito ungueal na sua formação. O crescimento ungueal sofre variações individuais e é influenciado por doenças sistêmicas e fatores locais. Deformidades nas unhas podem, assim, representar alterações da matriz ungueal que ocorreram até 3 meses antes.

ESTRUTURA DA DERME

A derme compreende um verdadeiro gel, rico em mucopolissacarídeos (a substância fundamental) e material fibrilar de três tipos: fibras colágenas, fibras elásticas e fibras reticulares.

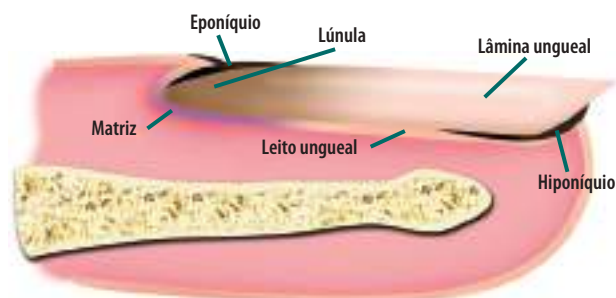


FIGURA 1.13 – Esquema da anatomia ungueal. Corte longitudinal.

A derme tem espessura variável ao longo do organismo, desde 1 até 4 mm, e compõe-se de três porções: a derme papilar, a derme perianexial e a derme reticular.

1. A **derme papilar** constitui uma camada pouco espessa de fibras colágenas finas, fibras elásticas, numerosos fibroblastos e abundante substância fundamental, formando as papilas dérmicas, que se amoldam aos cones epiteliais da epiderme.
2. A **derme perianexial** é estruturalmente idêntica à derme papilar, dispondo-se, porém, em torno dos anexos. Compõe, com a derme papilar, a unidade anatômica denominada derme adventicial.
3. A **derme reticular** compreende o restante da derme. Desta, é sua porção mais espessa, que se estende até o tecido subcutâneo. É composta por feixes colágenos mais espessos dispostos, em sua maior parte, paralelamente à epiderme. Há, proporcionalmente, menor quantidade de fibroblastos e de substância fundamental em relação à derme adventicial.

A substância fundamental é composta, essencialmente, por mucopolissacarídeos, dos quais os hialuronidatos e condroitinossulfatos são os mais importantes. Esse gel viscoso participa na resistência mecânica da pele às compressões e estiramentos.

Fibras colágenas

Compreendem 95% do tecido conectivo da derme.

O colágeno da derme é composto por tipos diferentes de fibras:

- **Colágeno tipo I:** forma fibras espessas que se dispõem em rede ortogonal na derme reticular. É composto por fibras mecanicamente estáveis, que apresentam periodicidade de 68 nm, e representa 80 a 90% do colágeno da derme.
- **Colágeno tipo II:** corresponde ao que se denominava, anteriormente, reticulina. É composto por fibras muito mais finas, não visíveis à coloração HE, argirofilas. Está presente logo abaixo da membrana basal, onde se mistura com fibras de colágeno tipo I, aparentemente participando da fixação da epiderme à derme.
- **Colágeno tipo III:** corresponde a 8 a 12% do colágeno dérmico e compõe-se de fibrilas de menor diâmetro, comparativamente ao colágeno tipo I. Os feixes formados pelo colágeno tipo III distribuem-se por toda a derme, concentrando-se em áreas de contato com outras estruturas, como os vasos sanguíneos.
- **Colágeno tipo IV:** presente nas membranas basais de todos os tecidos. Na pele, participa da estrutura da ZMB, onde se localiza na lâmina densa.
- **Colágeno tipo V:** presente na ZMB da pele, na lâmina densa, em distribuição paralela ao colágeno tipo IV. Também está presente na pele, no nível de fibras colágenas intersticiais, e nas membranas basais dos vasos cutâneos.

- **Colágeno tipo VI:** também abundante na pele, sob a forma de microfibrilas.
- **Colágeno tipo VII:** é o maior componente das fibrilas de ancoragem, que se estendem da ZMB à derme papilar. Mutações no gene que codifica o colágeno tipo VII, localizado no cromossomo 3, são detectadas em famílias com formas distróficas de EB.
- **Colágeno tipo VIII:** sua distribuição tecidual e funções não são conhecidas.
- **Colágeno tipo XII:** parece existir apenas em pequenas quantidades na pele, e suas funções não são conhecidas.
- **Colágeno tipo XIII:** distribui-se em pequenas quantidades, paralelamente aos colágenos tipos I e III, e suas funções não são conhecidas.
- **Colágeno tipo XVII:** corresponde ao antígeno 2 do BP 180. Trata-se de proteína transmembrânica cuja porção aminoterminal é intracelular e sua porção carboxiterminal é extracelular, sendo extremamente importante na adesão epiderme-derme. Mutações no gene que codifica o colágeno XVII (*COL17A1*) resultam em epidermólise bolhosa atrófica generalizada benigna, e a produção de anticorpos contra essa molécula determina o desenvolvimento de PB.
- **Colágeno tipo XXIX:** presente no trato gastrointestinal, nos pulmões e na pele, onde sua máxima expressão ocorre nas camadas suprabasais da epiderme. Por imunofluorescência, verifica-se sua ausência na pele de pacientes com DA, sugerindo sua participação nesta enfermidade.

Existem muitas proteases capazes de degradar a MEC, as quais assumem importância em alguns processos patológicos, são elas: collagenase, gelatinase, estromalinas, matrilisinas, metaloproteinases.

Fibras elásticas

São microfibrilas que, na derme papilar, orientam-se perpendicularmente à epiderme; na derme reticular, mostram-se mais espessas e dispostas paralelamente à epiderme. As fibras elásticas maduras compõem-se de um núcleo central amorfo de elastina, circundado por um envoltório de microfibrilas tubulares de 10 nm de diâmetro, cujo componente mais importante é a fibrilina.

É peculiar à espécie humana a grande quantidade de fibras elásticas na pele. O sistema elástico da pele compreende os seguintes tipos de fibras elásticas:

- **Fibras oxitalânicas:** são as mais superficiais e dispõem-se perpendicularmente à junção dermoepidérmica, estendendo-se até o limite entre a derme papilar e a reticular. São compostas por feixes de microfibrilas revestidos por alguma elastina solúvel.
- **Fibras elaunínicas:** ocupam posição intermediária na derme, conectando as fibras oxitalânicas da derme superficial com as fibras elásticas da derme reticular. Apresentam características intermediárias entre as fibras oxi-

talânicas e as fibras elásticas maduras, especialmente em relação à quantidade de elastina que possuem.

- **Fibras elásticas maduras:** contêm cerca de 90% de elastina e ocupam a derme reticular, sendo as fibras elásticas mais profundamente situadas na derme.

Aparentemente, todas as fibras elásticas que constituem o sistema elástico da pele representam estágios da elastogênese normal e estão envolvidas na ligação entre epiderme e derme (as mais superficiais) e, devido ao maior teor de elastina, na absorção dos choques e distensões que se produzem na pele (as mais profundas).

A derme aloja as estruturas anexas da pele, as glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas, os folículos pilossebáceos e o músculo eretor do pelo. Nela encontram-se, ainda, suas células próprias, fibroblastos, histiócitos, mastócitos, células mesenquimais indiferenciadas e as células de origem sanguínea, como leucócitos, plasmócitos e dendrócitos dérmicos. Os dendrócitos dérmicos são classificados em dois tipos. O tipo I expressa o fator de coagulação XIIIa, localiza-se logo abaixo da junção dermoepidérmica, associadamente a mastócitos e macrófagos, em torno de glândulas sudoríparas, em torno da protuberância dos folículos pilosos, nos septos fibrosos da hipoderme e nos filetes nervosos. Os dendrócitos dérmicos tipo II são CD34 positivos e dispõem-se entre as fibras colágenas da derme e ao redor dos anexos cutâneos. Em quantidades variáveis, também se encontram nos vasos sanguíneos, nos linfáticos e em estruturas nervosas.

INERVAÇÃO

Os nervos sensitivos, que sempre são mielinizados, em algumas regiões corpóreas como palmas, plantas, lábios e genitais, formam órgãos terminais específicos, os corpúsculos de Vater-Pacini, os corpúsculos táteis de Meissner, os corpúsculos de Krause, os meniscos de Merkel-Ranvier e os corpúsculos de Ruffini.

- **Corpúsculos de Vater-Pacini:** localizam-se, especialmente, nas regiões palmoplantares e são específicos para a sensibilidade à pressão. São estruturas grandes, de até 0,5 mm de diâmetro, de formas variáveis, esféricas ou irregulares, compostos por uma porção cortical, formada por lâminas concêntricas de tecido fibroso, e um nervo mielínico, que cruza a estrutura pelo polo inferior, terminando em numerosas ramificações no polo superior.
- **Corpúsculos de Meissner:** situam-se nas mãos e nos pés, especialmente nas polpas dos dedos, ao nível da derme papilar. São específicos para a sensibilidade tátil. São estruturas cônicas de maior eixo perpendicular à superfície epidérmica, constituídos por uma cápsula conjuntiva e por células nervosas. Cada corpúsculo recebe 1 a 4 nervos mielínicos, que o penetram, seguindo curso espiralado até as células nervosas, onde terminam.
- **Corpúsculos de Krause:** também chamados órgãos nervosos terminais mucocutâneos, pois ocorrem nas áreas de transição entre pele e mucosas. Encontram-se, portanto,

na glânde, no prepúcio, no clitóris, nos lábios vulvares e, em menor quantidade, no lábio, na língua, nas pálpebras e na pele perianal. Situam-se na derme papilar ou subpapilar, são desprovidos de cápsula conjuntiva e formados por espirais de fibras nervosas.

- **Meniscos de Merkel-Ranvier:** são plexos terminais de nervos de posição subepidérmica, localizados especialmente nas polpas dos dedos.
- **Corpúsculos de Ruffini:** são formados por fibra nervosa que se ramifica, permeando o colágeno, e relacionam-se à sensibilidade térmica.

Outra estrutura nervosa com funções táteis é o **disco pilar**, estrutura discoide rica em células de Merkel, de localização dermoepidérmica, nas proximidades de folículos pilosos. É formado por componente dérmico vascularizado, no qual uma terminação nervosa mielinizada espessa se ramifica, conectando-se com células de Merkel.

Os filetes nervosos, responsáveis pelas sensações de vibração e artrestésicas, penetram pelas raízes posteriores na coluna dorsal da medula, constituindo os fascículos cuneiforme e grácil do funículo posterior, que terminam nos núcleos grácil e cuneiforme do bulbo. Desses núcleos, dirigem-se ao núcleo ventral do tálamo e, então, atingem a área somestésica cortical.

Os filetes nervosos condutores de sensações de tato, dor e temperatura penetram pelas raízes dorsais dos nervos espinais, dirigem-se à porção contralateral da medula, formando os tratos espinotalâmicos anterolateral e ventral, dirigindo-se para o tálamo.

A inervação motora da pele é suprida pelo sistema nervoso autônomo, cujas fibras, adrenérgicas, provocam contração das células musculares lisas das paredes arteriolas (vasoconstrição), contraem o músculo eretor dos pelos, ativam o corpúsculo glômico e as células mioepiteliais das glândulas apócrinas.

É importante salientar que as glândulas écrinas são inervadas por fibras simpáticas, porém colinérgicas, o que é excepcional, uma vez que, via de regra, as fibras simpáticas são adrenérgicas. Esse fato explica a sudorese pela pilocarpina, substância parassimpatomimética que estimula diretamente os efetores colinérgicos da glândula sudorípara.

As glândulas apócrinas reagem a estímulo simpático e não parassimpático porque são inervadas por fibras adrenérgicas, controladas por centros simpáticos do SNC.

VASOS SANGÜÍNEOS

Apesar das variações topográficas do sistema vascular da pele, os vasos cutâneos constituem sempre um plexo profundo em conexão com um plexo superficial. O plexo profundo situa-se em nível dermo-hipodérmico e é formado por arteríolas, enquanto o plexo superficial localiza-se na derme subpapilar e é composto essencialmente por capilares. Em determinadas áreas, tais como sulcos e leito ungueal, orelhas e centro da face, o aparelho vascular cutâneo apresenta formações especiais, os **glômus**. Essas estruturas, ligadas funcionalmente à regulação térmica, são anastomoses diretas

entre arteríola e vênula. Apresentam, por conseguinte, um segmento arterial (canal de Sucquet-Hoyer) composto por parede espessa e lúmen estreito e um segmento venoso de paredes finas e lúmen amplo. As paredes do aparelho glômico compõem-se de endotélio e várias camadas de células contráteis, de aparência epidérmica, as **células glômicas**.

VASOS LINFÁTICOS

Revestem-se por uma única camada de células endoteliais, dispostos em alças ao longo da derme papilar, reunindo-se em um plexo linfático subpapilar que, por meio da derme, desemboca em um plexo linfático profundo, de localização dermo-hipodérmica.

MÚSCULOS DA PELE

A musculatura da pele é predominantemente lisa e compreende os músculos eretores dos pelos, o dartos do escroto e a musculatura da aréola mamária.

As fibras musculares lisas do músculo eretor do pelo aderem, por uma extremidade, às fibras conjuntivas e, por outra, aos folículos pilosos, inserindo-se abaixo das glândulas sebáceas. Situadas obtusamente em relação ao folículo, sua contração produz a verticalidade do pelo, isto é, a horripilação.

Quanto à musculatura estriada, encontra-se na pele do pescoço (platisma) e da face (musculatura da mímica).

ESTRUTURA DA HIPODERME

Também chamada panículo adiposo, é a camada mais profunda da pele, de espessura variável, composta exclusivamente por tecido adiposo, isto é, células repletas de gordura, formando lóbulos subdivididos por traves conectivo-vasculares. Relaciona-se, em sua porção superior, com a derme profunda, constituindo a junção dermo-hipodérmica, em geral, sede das porções secretoras das glândulas apócrinas ou écrinas e de pelos, vasos e nervos. No tecido adiposo, existem dois tipos de gordura, branca e marrom. A gordura marrom é mais comum em crianças e apresenta maior capacidade de produzir calor.

Detectam-se na hipoderme, células-tronco capazes de originar não somente adipócitos, mas também condroblastos e mioblastos. Funcionalmente, a hipoderme, além de depósito nutritivo de reserva, participa no isolamento térmico e na proteção mecânica do organismo às pressões e aos traumatismos externos e facilita a motilidade da pele em relação às estruturas subjacentes.

FUNÇÕES DA PELE

Graças à arquitetura e às propriedades físicas, químicas e biológicas de suas várias estruturas, a pele, como membrana envolvente e isolante, é um órgão capacitado à execução de múltiplas funções:

- **Proteção:** constitui a barreira de proteção para as estruturas internas do organismo à penetração de agentes ex-

ternos de qualquer natureza e, ao mesmo tempo, impede perdas de água, eletrólitos e outras substâncias do meio interno.

- **Proteção imunológica:** a pele confere proteção imunológica a antígenos microbianos e não microbianos devido às células de Langerhans, que captam os antígenos no epitélio, processam-nos e os apresentam aos linfócitos T para início da resposta imune. Além disso, a pele, graças a células imunologicamente ativas presentes também na derme, é um órgão de grande atividade imunológica, onde atuam intensamente os componentes da imunidade humoral e celular, motivo pelo qual, hoje, grande quantidade de testes imunológicos, bem como práticas imunoterápicas, são estudados na pele.
- **Termorregulação:** graças à sudorese, constrição e dilatação da rede vascular cutânea, a pele processa o controle homeostático da temperatura orgânica.
- **Percepção:** por meio da complexa e especializada rede nervosa cutânea, a pele é o órgão receptor sensitivo do calor, do frio, da dor e do tato.
- **Secreção:** a secreção sebácea é importante para a manutenção eutrófica da própria pele, particularmente da camada córnea, evitando a perda de água. Além disso, o sebo tem propriedades antimicrobianas e contém substâncias precursoras da vitamina D. Quanto às glândulas sudoríparas, a eliminação de restos metabólicos não tem valor como função excretora.

Essas funções gerais da pele dependerão da participação de seus vários componentes por meio de suas propriedades, ainda incompletamente conhecidas. Assim, na função protetora da pele, a camada córnea tem importância relevante, constituindo-se em interface entre o organismo e o meio ambiente, graças às suas várias propriedades:

- Impermeabilidade relativa à água e a eletrólitos, evitando perdas hídricas e eletrolíticas e limitando a penetração de substâncias exógenas.
- Resistência relativa a agentes danosos corrosivos.
- Alta impedância elétrica, que restringe a passagem de corrente elétrica pela pele.
- Superfície relativamente seca, retardando a proliferação de microrganismos.
- Quimicamente, representa uma membrana limitadora à passagem de moléculas.

Outro importante aspecto da função protetora da pele está no obstáculo que representa à ação de radiações ultravioleta, graças, especialmente, às unidades epidermomelânicas, produtoras e distribuidoras de melanina por meio da epiderme.

A principal função da melanina é proteger a pele das radiações ultravioleta do sol por meio da absorção da energia irradiante. Os melanócitos não só absorvem como também difundem a radiação ultravioleta.

O controle da produção de melanina é exercido por três fatores principais:

1. **Genético:** explica variações raciais e patológicas, como o albinismo.
2. **Ambiental:** interfere por meio da quantidade de energia radiante ambiental e pela interferência de substâncias químicas sobre a pele.
3. **Hormonal:** hormônios da hipófise e da epífise. O hormônio estimulador dos melanócitos (MSH, do inglês *melanocyte-stimulating hormone*), também conhecido como intermedina (segregado pela *pars intermedia* da hipófise), promove dispersão de grânulos melânicos pelo citoplasma, escurecimento da pele e maior fotoproteção. É o mais potente escurecedor conhecido. Sua fórmula química assemelha-se à do hormônio hipofisário adrenocorticotrófico (ACTH, do inglês *adrenocorticotrophic hormone*). O ACTH é um polipeptídeo linear de 39 aminoácidos. Os 13 primeiros têm sequência igual à dos 13 aminoácidos que compõem o hormônio melanoestimulador. Ao contrário desses dois hormônios, a melatonina clareia porque faz os grânulos de melanina agregarem-se em torno do núcleo celular. Na produção de melatonina, tem importância o estímulo retiniano por luz ambiental. Da retina, o estímulo é levado a terminações simpáticas inervadoras da epífise. A noradrenalina então liberada faz a epífise produzir melatonina.

Quanto à termorregulação, é exercida, fundamentalmente, pelos sistemas vascular e sudoríparo da pele. Como interface entre o organismo e o meio externo, a pele desempenha um papel passivo nas trocas calóricas, mas, por meio das unidades sudoríparas ecrinas e da rede vascular cutânea, interfere de modo ativo na regulação térmica. As glândulas sudoríparas fornecem o revestimento cutâneo de água que, por evaporação, esfria a superfície corpórea, e, os vasos sanguíneos, por meio da dilatação ou constrição, ampliam ou diminuem o fluxo sanguíneo periférico, permitindo maior ou menor dissipação calórica.

Impulsos termossensoriais da pele e a temperatura sanguínea constituem-se em informações que são integradas no hipotálamo. Um aumento de 0,5 °C na temperatura corpórea determina impulsos hipotalâmicos que, por meio das fibras colinérgicas do sistema nervoso simpático, estimulam as glândulas sudoríparas ecrinas de todo o corpo. O aquecimento regional da pele promove também sudorese local, admitindo-se, nesse caso, ação térmica direta sobre a glândula sudorípara, sem participação hipotalâmica.

Em relação às funções secretoras da pele, os produtos metabólicos eliminados pela sudorese não têm nenhuma importância como função excretora. Quanto às glândulas sebáceas, seu desenvolvimento e atividade dependem, essencialmente, de fatores humorais, particularmente androgênicos. Quanto a estímulos não endócrinos, são praticamente desconhecidos, e a estimulação nervosa direta ou por meio de mediadores, como adrenalina e acetilcolina, tem efeito nulo.

O produto da secreção das glândulas sebáceas, o *sebum*, constitui, juntamente com os lipídeos da queratinização, o filme lipídico da superfície cutânea. Esse complexo de lipídeos é composto por triglicerídeos, diglicerídeos, ácidos graxos, ésteres, esqualeno e esteróis. No *sebum* recém-secretado, não existem ácidos graxos livres. Estes surgem intrafolicularmente por ação de lipases bacterianas.

O verdadeiro significado fisiológico do *sebum* permanece ainda desconhecido no homem. Nos animais, promovendo aderência dos pelos, é um fator a mais no isolamento térmico, além do quê, pelas suas propriedades odoríferas, exerce função de atração sexual. Tais funções são irrelevantes no homem, e outras funções têm sido atribuídas ao *sebum*, embora não existam provas da importância desses mecanismos na homeostase humana. Estas funções são:

- Barreira de proteção.
- Emulsificação de substâncias.
- Atividade antimicrobiana, antibacteriana e antifúngica.
- Precursor da vitamina D.

As secreções sebácea e sudoral constituem as fases adiposa e oleosa da emulsão que recobre a superfície cutânea. Os eletrólitos do suor, os ácidos graxos e suas combinações atuam como agentes emulsificantes. Essas secreções, com suas variações topográficas e ação dos sistemas tampão da pele, ácido láctico/lactato ou bicarbonato, oriundos do suor, os compostos hidrossolúveis da camada córnea, a secreção sebácea, os radicais do ácido carbônico que atingem a superfície por difusão e os aminoácidos livres, determinarão o pH cutâneo normal nas várias regiões cutâneas.

O pH médio normal da pele situa-se entre 5,4 e 5,6, com variações topográficas. A secreção sudoral écrina é ácida (pH entre 3,8 e 5,6), enquanto a secreção apócrina tende à neutralidade (pH de 6,2 a 6,9).

A epiderme é ácida em todas as suas camadas, sendo maior a acidez da camada córnea, com pH entre 5,4 e 5,6. A camada malpighiana tem acidez menor, com pH 6,9. Ao nível da camada basal, o pH é de 6,8, pela sua atividade metabólica.

Na derme e no tecido subcutâneo, o pH é alcalino, porém menor que o pH sanguíneo.

Razões anatômicas e funcionais determinam variáveis. Assim, a região axilar, pela atividade predominante das glândulas apócrinas e pelo retardo na evaporação do suor, tem pH entre 6,1 e 6,8. A região interdigital dos pés é menos ácida, pois, apesar da ausência de glândulas apócrinas, pela falta de evaporação da sudorese, há hidratação e maceração, levando à alcalinidade. Áreas intertriginosas apresentam pH maior que o habitual.

Entre as secreções da superfície cutânea, existe, no recém-nascido, o chamado *vernix caseosa*, que é constituído por secreção sebácea, células epiteliais descamadas e lanugo desprendido da superfície corpórea. Sua composição é bastante variável, incluindo ceramidas, ácidos graxos livres e colesterol, existindo variações nos fetos pré-termo e no recém-nascido de termo.

Nos fetos a termo, os ésteres céreos, que são produzidos exclusivamente pelas glândulas sebáceas, mostram-se aumentados em relação ao *vernix caseoso* dos fetos pré-termo, demonstrando que, com a proximidade do parto, há aumento da atividade das glândulas sebáceas.

Os recém-nascidos prematuros apresentam pouco *vernix*; após o nascimento, o *vernix* desaparece em alguns dias.

Esses fatos, ao lado da pouca evidência de ação antimicrobiana do *vernix*, indicam que sua principal função é a lubrificação da superfície corpórea do feto, para facilitar sua passagem através do canal do parto, o que explicaria seu desaparecimento após o nascimento, por não mais ser necessária a função a que se destina.

Além das suas funções vitais, as propriedades físico-químico-biológicas da pele permitem a administração percutânea de medicamentos, pela capacidade de absorção da pele. A penetração de medicamentos se processa por meio das seguintes estruturas:

- **Orifícios adanexiais:** permitem a passagem de substâncias de baixo coeficiente de permeabilidade e de moléculas grandes.
- **Espaços intercelulares da camada córnea:** são a via de penetração de água e alcoóis de peso molecular baixo.
- **Diretamente, através das células corneificadas:** quando ocorrem aumento da hidratação da pele, aumento da temperatura cutânea e exposição a solventes de lipídeos.

Em relação à penetração de medicamentos, deve-se considerar que, de acordo com a região anatômica, há variações na espessura da camada córnea e no número de orifícios adanexiais. A maneira habitual de se obter melhor ação tópica, com maior penetração de medicamentos, é o curativo apósito oclusivo. Pela oclusão, provocam-se aumento da transpiração e retenção sudoral e elevação local da temperatura, com aumento do fluxo sanguíneo. A retenção sudoral aumenta o teor em água das células córneas, o que possibilita maior transporte iônico de moléculas por meio das células, e, de outro lado, quanto maior o fluxo sanguíneo na derme, maior será a absorção. Esses fatos devem ser considerados quando se empregam medicamentos tópicos, particularmente em curativos oclusivos, pela possível ação sistêmica dessas medicações.

ULTRAESTRUTURA DA PELE

É estudada por meio das técnicas de microscopia eletrônica.

Ultraestrutura da epiderme

Os queratinócitos são as células que predominam na epiderme e apresentam características subcelulares segundo a sua diferenciação. Os queratinócitos basais apresentam-se como camada celular única. Exibem núcleos ovoides e citoplasma onde se reconhecem organelas como mitocôndrias, aparelho de Golgi e regular número de melanossomos incorporados (FIGURA 1.14). Apresentam abundantes tonofilamentos que se

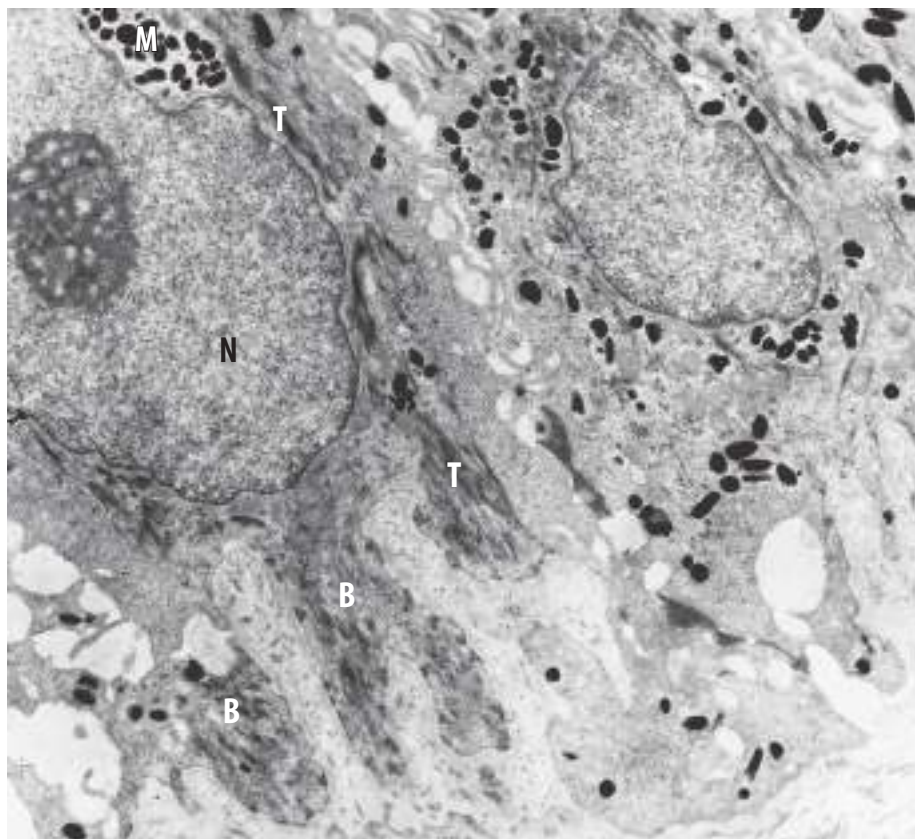


FIGURA 1.14 – M, melanossomos; B, queratinócito basal; N, núcleo; T, tonofilamentos citoplasmáticos.

adensam na periferia de seu citoplasma e convergem para os desmossomos. Essas junções unem queratinócitos contíguos basais e suprabasais. Os tonofilamentos convergem também para os hemidesmossomos presentes na membrana citoplasmática basal. Os queratinócitos da camada espinhosa apresentam citoplasma amplo com tonofilamentos abundantes. Essas células exibem numerosas junções específicas – os desmossomos. Estes mostram-se alinhados em arranjo paralelo (**FIGURA 1.15**). O espaço intercelular, entre os desmossomos, é diminuto, configurando-se o aspecto de lagos intercelulares. Os queratinócitos da camada granulosa apresentam caracteristicamente no citoplasma os grânulos de querato-hialina, que são estruturas intensamente eletrodensas e de formato irregular. Os núcleos das células granulosas apresentam nucléolos proeminentes. No citoplasma de queratinócitos da camada espinhosa alta observam-se estruturas subcelulares ovaladas, envoltas por membrana única com subestrutura interna lamelar – são os chamados corpos lamelares ou de corpos de Odland (**FIGURA 1.16**). Essas estruturas têm origem citoplasmática e são eliminadas para o espaço intercelular das camadas mais superficiais da epiderme. Parecem prover a substância cimentante intercelular. As células da camada córnea são anucleadas e seu citoplasma é alongado e de aspecto relativamente homogêneo, e, normalmente, não são detectadas organelas como mitocôndrias e aparelho de Golgi. Os desmossomos podem ser ain-

da observados e apresentam material eletrodense osmiofílico entre as áreas de adensamento de membranas celulares contíguas (**FIGURA 1.17**).

Os melanócitos apresentam-se na camada basal da epiderme, entre os queratinócitos basais. Exibem núcleo ovoide ou reniforme com cromatina regularmente disposta na periferia. O seu citoplasma apresenta aparelho de Golgi bem desenvolvido, retículo granular abundante e filamentos intermediários delicados (**FIGURA 1.18**). As organelas características dessa linhagem celular são os melanossomos. Estes podem ser ovóides, envoltos por membrana única. À medida que essas organelas se tornam maduras, mostram-se alongadas e intensamente eletrodensas, por acumular, no seu interior, a melanina. Os melanossomos parcialmente melanizados exibem uma subestrutura interna lamelar. Essas células não exibem junções com as células vizinhas. Seus prolongamentos citoplasmáticos – os dendritos – podem ser observados no espaço intercelular das porções inferiores da camada espinhosa. Mostram íntima aposição com as membranas de queratinócitos vizinhos, sem formação de junções específicas. Os melanossomos maduros são transferidos para o citoplasma dos queratinócitos. Nessas células, podem ser observados em pequenos agrupamentos envoltos por membrana única – o complexo melanossômico. São assim observados na epiderme de caucasóides e amarelos (**FIGURA 1.19**). Na pele dos negróides, são observados isolados no citoplasma dos queratinócitos.

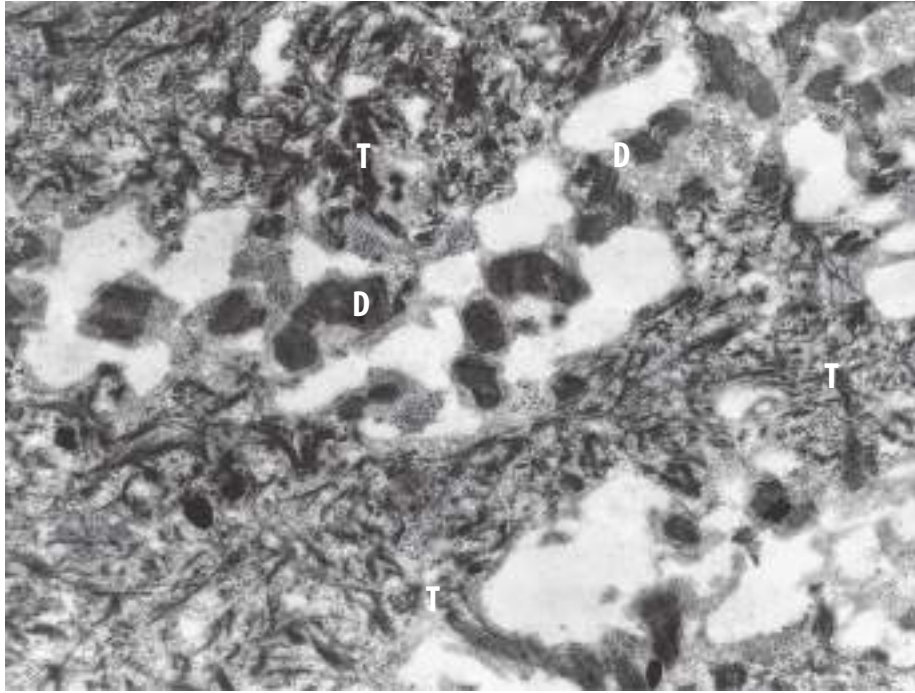


FIGURA 1.15 – T, tonofilamentos de citoplasma de queratinócitos espinhosos; D, junções desmossômicas de queratinócitos contíguos em arranjo paralelo. Aumento original $\times 9.500$.

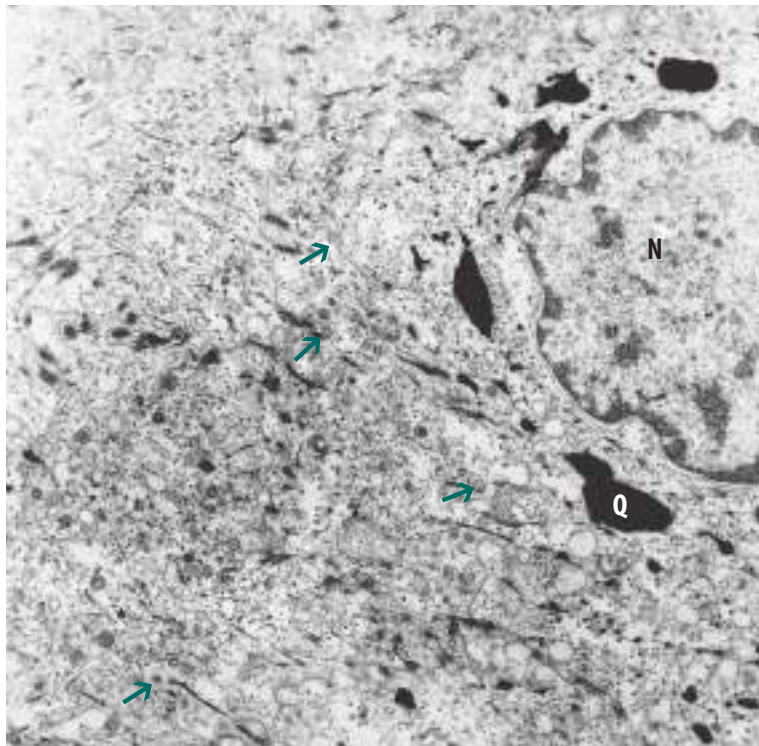


FIGURA 1.16 – Camada granulosa da epiderme. N, núcleo de célula granulosa; Q, grânulos de querato-hialina. As setas indicam corpos lamelares no citoplasma de queratinócitos. Aumento original $\times 9.500$.

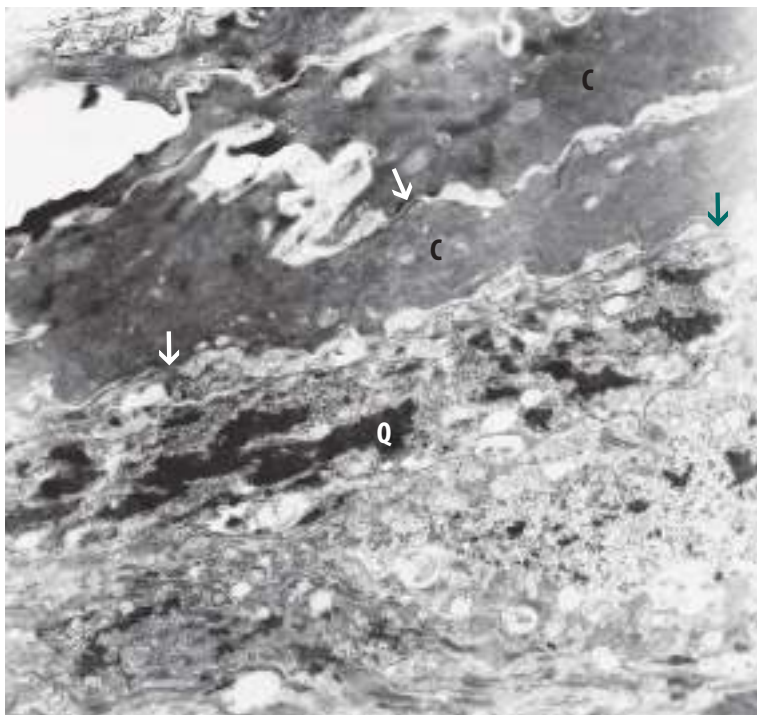


FIGURA 1.17 – Camadas granulosa e córnea da epiderme.

Q, grânulos de querato-hialina das células granulosas; **C**, células córneas. As **setas** indicam desmossomos. Aumento original $\times 9.500$.

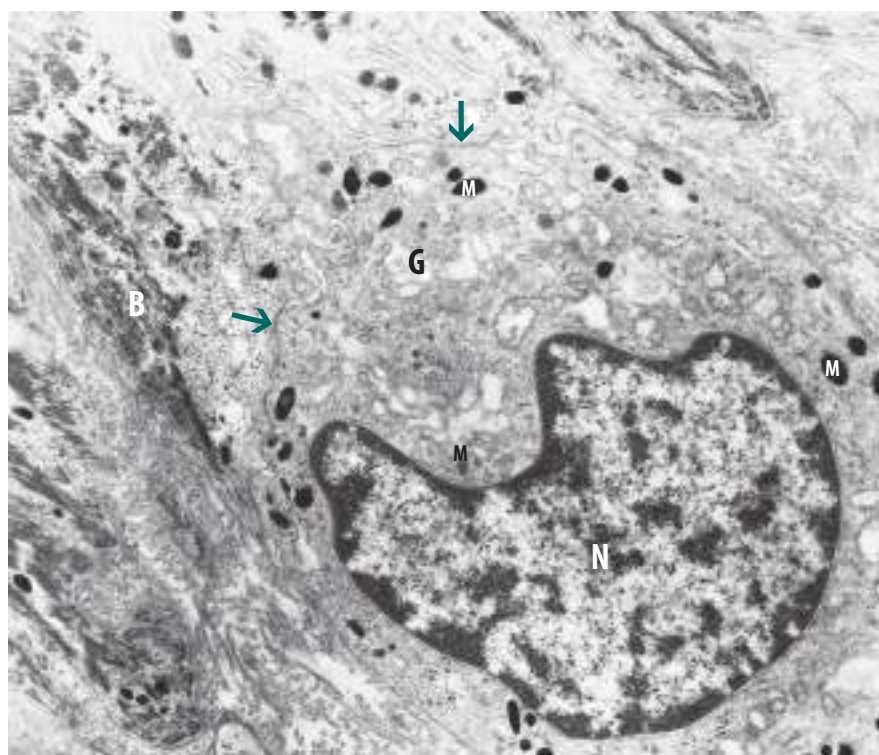


FIGURA 1.18 – Melanócito na camada basal da epiderme

N, núcleo de melanócito; **M**, melanossomos; **G**, aparelho de Golgi; **B**, citoplasma de queratinócito basal. As **setas** indicam membranas contíguas de melanócitos e queratinócitos vizinhos. Aumento original $\times 9.500$.

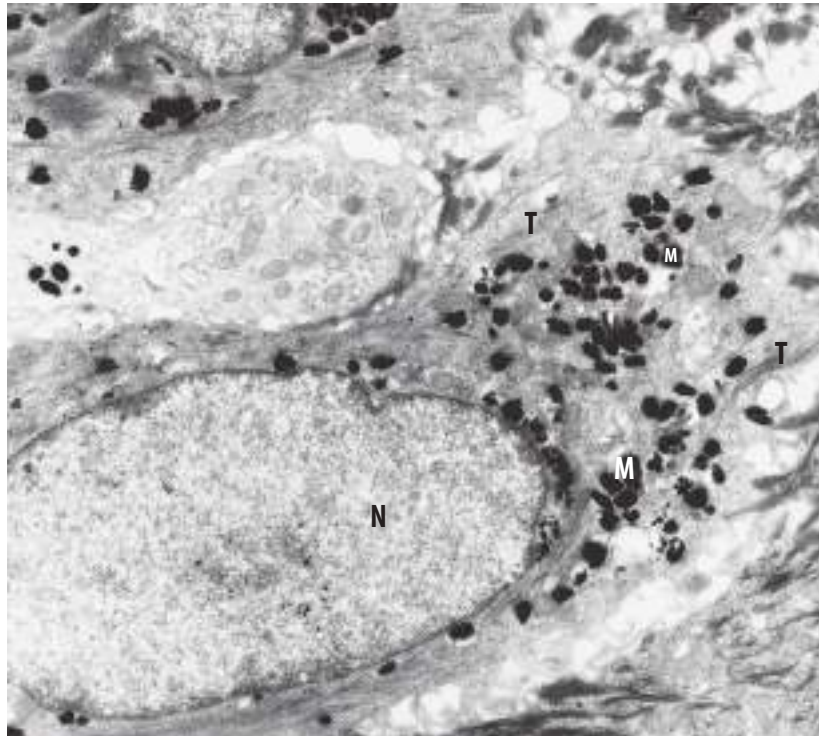


FIGURA 1.19 – N, núcleo de queratinócito; T, tonofilamentos citoplasmáticos; M, complexos melanossômicos incorporados no citoplasma de queratinócito. Aumento original $\times 9.500$.

A célula de Langerhans é outro elemento celular presente na epiderme (**FIGURA 1.20**). É, como os melanócitos, uma célula dendrítica, posicionando-se, entretanto, nas camadas parabasal e espinhosa da epiderme. Apresenta núcleo ovoide ou reniforme. O citoplasma é abundante, com presença de aparelho de Golgi, lisossomos e organelas características, os corpúsculos descritos por Birbeck. Essas organelas apresentam uma porção vesicular envolta por membrana única e uma extremidade onde as membranas são justapostas com área filamentosa central. A estrutura assume morfologia semelhante a uma raquete de tênis, daí ser também conhecida como corpúsculo em raquete. Essas estruturas parecem originar-se por endocitose da membrana plasmática. Podem, ocasionalmente, ser observadas ainda ligadas à membrana celular.

Na pele normal, raros linfócitos estão presentes por entre os queratinócitos, e, por vezes, em íntima proximidade com as células de Langerhans (**FIGURA 1.21**).

As células de Merkel (**FIGURA 1.22**) localizam-se entre os queratinócitos de camada basal e exibem no seu citoplasma grânulos de secreção neuroendócrina que apresentam *core* eletrodense envolta por membrana. Apresentam também agrupamentos de tonofilamentos junto a um dos polos de seus núcleos. Essas células conectam-se com terminações nervosas a partir da derme subepidérmica.

ULTRAESTRUTURA DA JUNÇÃO DERMOEPIDÉRMICA

A junção dermoepidérmica é composta por elementos epidérmicos – o polo basal da membrana plasmática dos queratinócitos basais –, e por elementos membranosos e fibrilares da derme papilar.

A membrana plasmática basal dos queratinócitos basais exhibe espessamentos, com espaçamento regular, onde estão aderidos os tonofilamentos citoplasmáticos – estas estruturas são os hemidesmosomos. Dessa região, partem pequenos elementos fibrilares que se inserem na lâmina densa da lâmina basal, cruzando o espaço lúcido. Essas fibrilas são chamadas de filamentos ancorantes (**FIGURA 1.23**).

Os elementos fibrilares da chamada lâmina basal são representados pela lâmina lúcida e pela lâmina densa. A lâmina lúcida, como diz seu nome, é uma faixa subepidérmica composta por material pouco eletrodense. O espaço lúcido tem espessura variável conforme a área corpórea. A lâmina densa da lâmina basal é representada por faixa de material fibrilar eletrodense. Os filamentos ancorantes oriundos dos hemidesmosomos aderem à lâmina densa, bem como as fibrilas ancorantes que partem da derme papilar (**FIGURA 1.24**).



FIGURA 1.20 – Célula de Langerhans entre queratinócitos.

N, núcleo da célula de Langerhans; **K**, queratinócitos. As **setas** indicam corpúsculos de Birbeck. Aumento original $\times 9.500$.

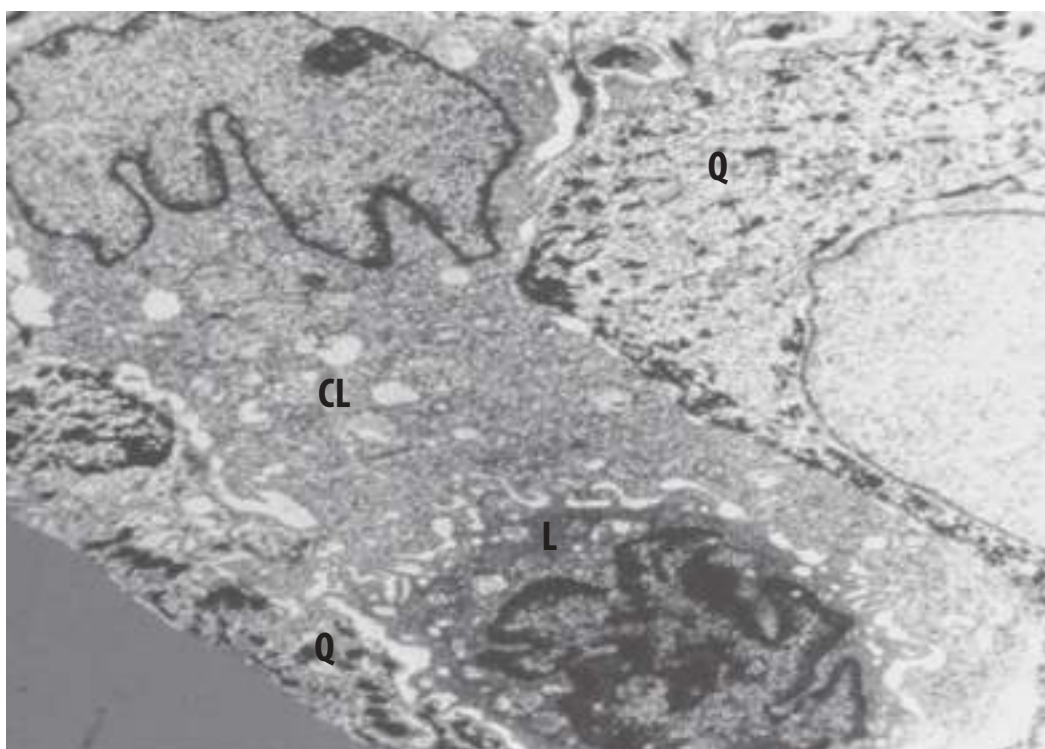


FIGURA 1.21 – Linfócito intraepidérmico (L) apresentando aposição de sua membrana plasmática com célula de Langerhans (CL), observados entre queratinócitos (Q) da epiderme. Aumento original $\times 9.500$.

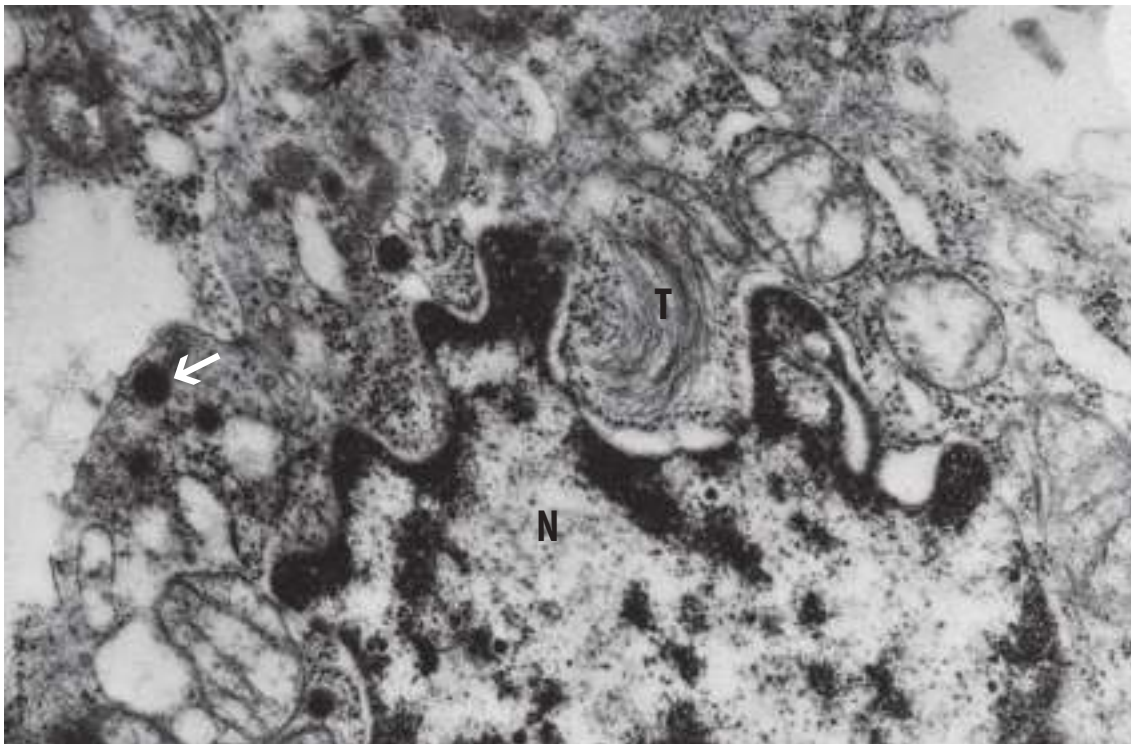


FIGURA 1.22 – Célula de Merkel.

N, núcleo; T, tonofilamentos citoplasmáticos agrupados junto a um dos polos de seu núcleo. A **seta** indica grânulos de secreção neuroendócrina com *core* central eletrodenso envolto por membranas. Aumento original $\times 9.500$.

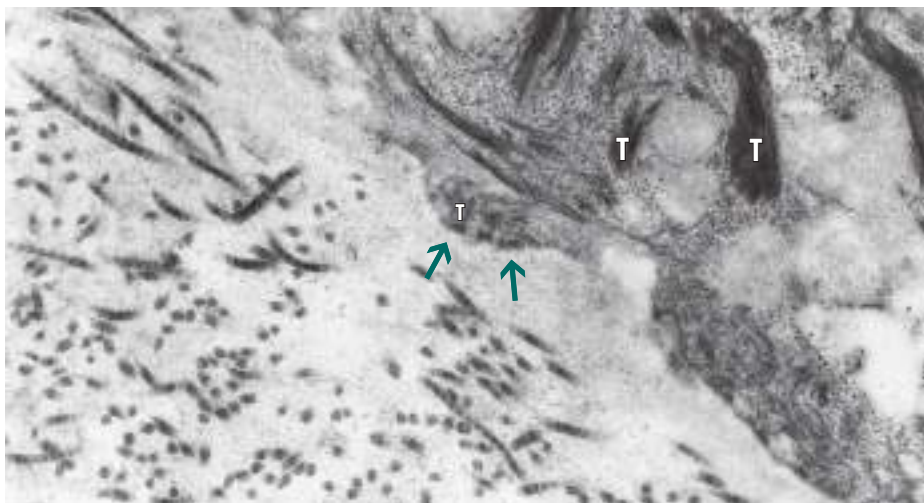


FIGURA 1.23 – Junção dermoepidérmica.

T, tonofilamentos de queratinócito basal. As **setas** indicam hemidesmossomos com filamentos ancorantes que cruzam a lâmina lúcida da lâmina basal. Aumento original $\times 5.000$.

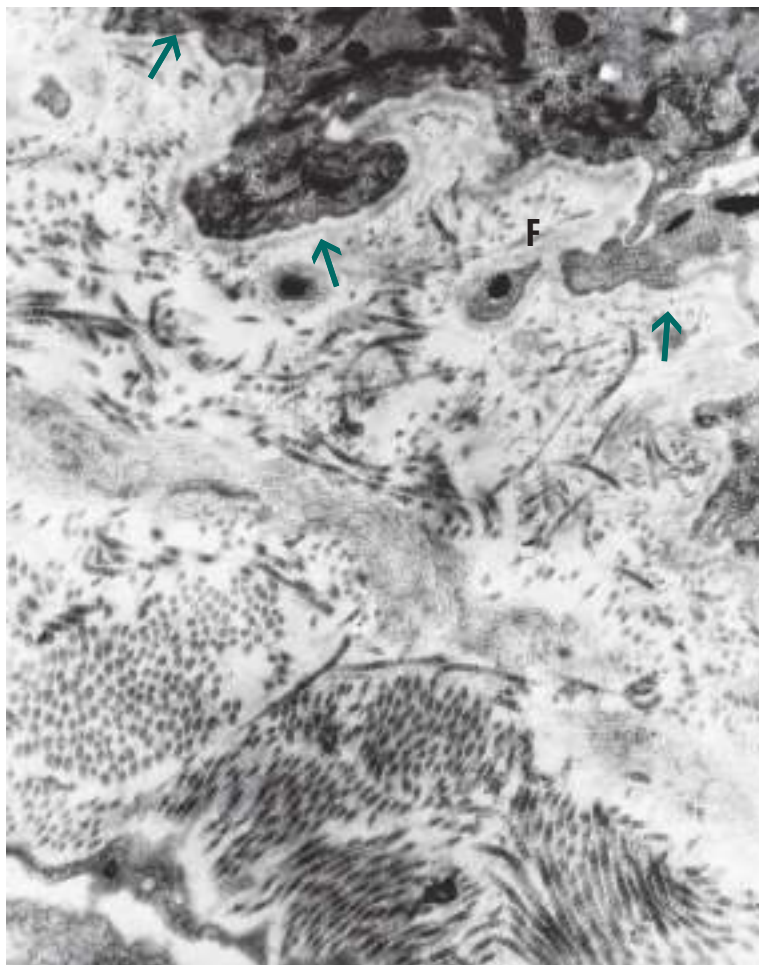


FIGURA 1.24 – Junção dermoepidérmica.

F, fibrilas ancorantes da derme papilar. As **setas** indicam lâmina densa da lâmina basal. Aumento original $\times 15.000$.

ULTRAESTRUTURA DA DERME

A derme papilar é composta por elementos fibrilares imersos em material pouco eletrodenso. Destacam-se fibrilas colágenas delgadas – colágeno de tipo III e fibrilas elásticas oxitalânicas que são perpendiculares à epiderme e fibrilas elaunínicas que formam feixe paralelo à epiderme. As fibrilas oxitalânicas são fibrilas cilíndricas de centro oco, e as elaunínicas são compostas por elementos fibrilares imersos numa matriz de elastina que é escassa (**FIGURA 1.25**).

A derme reticular é composta por fibras colágenas e elásticas imersas em matriz amorfa. As fibras colágenas são compostas por feixes. As fibras elásticas propriamente ditas são espessas e exibem elementos fibrilares e matriz de material amorfo, pouco eletrodenso – a elastina (**FIGURA 1.26**).

Os elementos celulares da derme são representados pelos fibroblastos. O seu núcleo é arredondado ou ovoide e exibe um nucléolo proeminente. O seu citoplasma apresenta aparelho de Golgi bem desenvolvido, bem como cisternas do retículo granular (**FIGURA 1.27**). Os mastócitos também são encontrados na derme e aparecem geralmente próximo à parede dos vasos dérmicos. Exibem no seu citoplasma grânulos de secreção eletrodensos, e sua superfície celular apresenta expansões viliformes (**FIGURA 1.28**).

Outras células estão também presentes na derme em condições de normalidade: linfócitos, macrófagos e células dendríticas (**FIGURA 1.29**). Essas células situam-se no espaço justavascular da derme superficial, e as dendríticas também estão presentes entre as fibras colágenas da derme reticular.

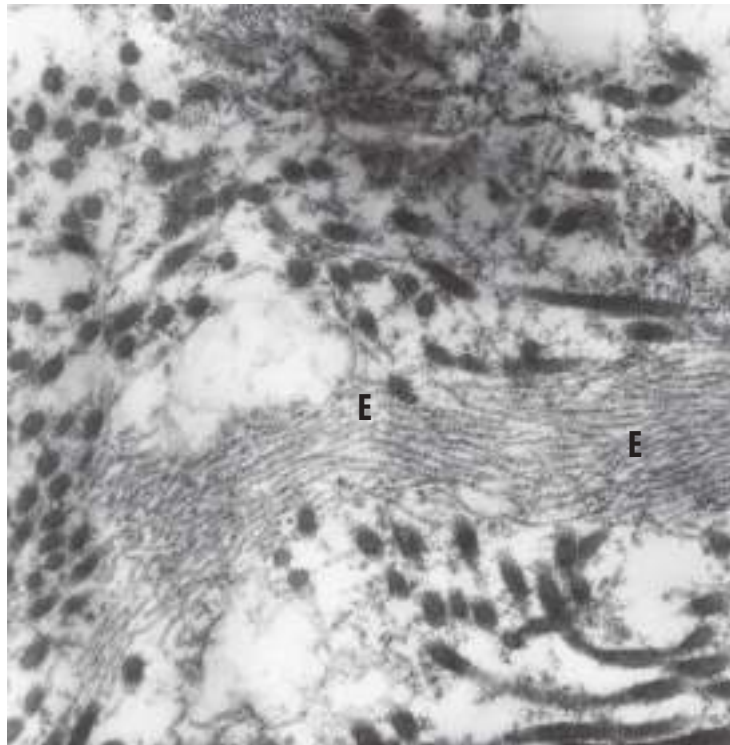


FIGURA 1.25 – E, fibras elásticas elaunínicas. Aumento original $\times 28.500$.

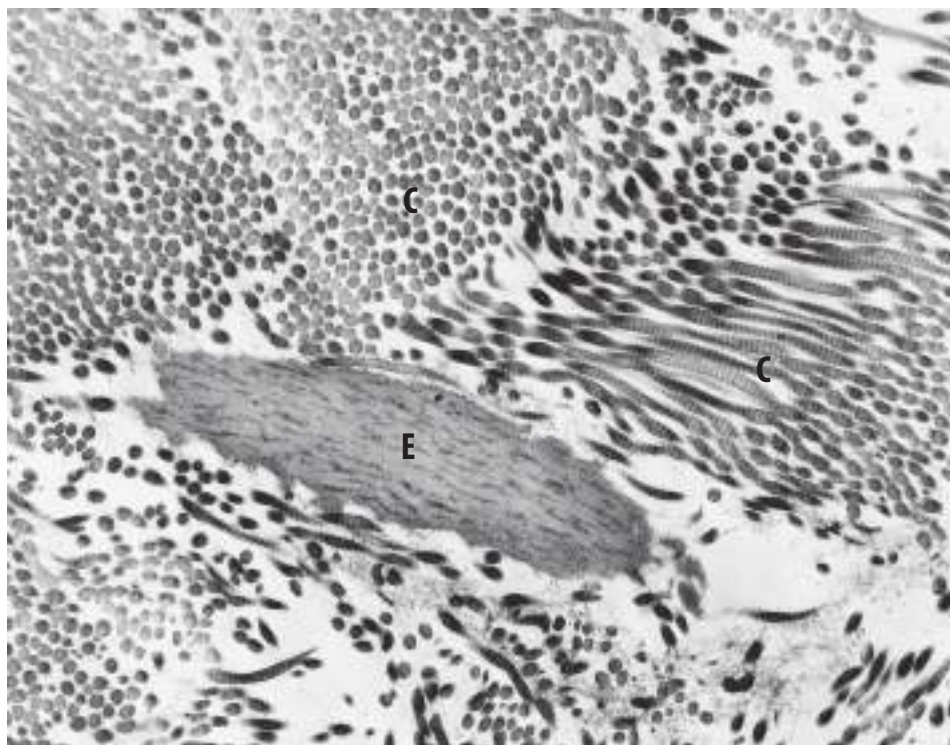


FIGURA 1.26 – E, fibras elásticas da derme reticular; C, fibras colágenas. Aumento original $\times 28.500$.

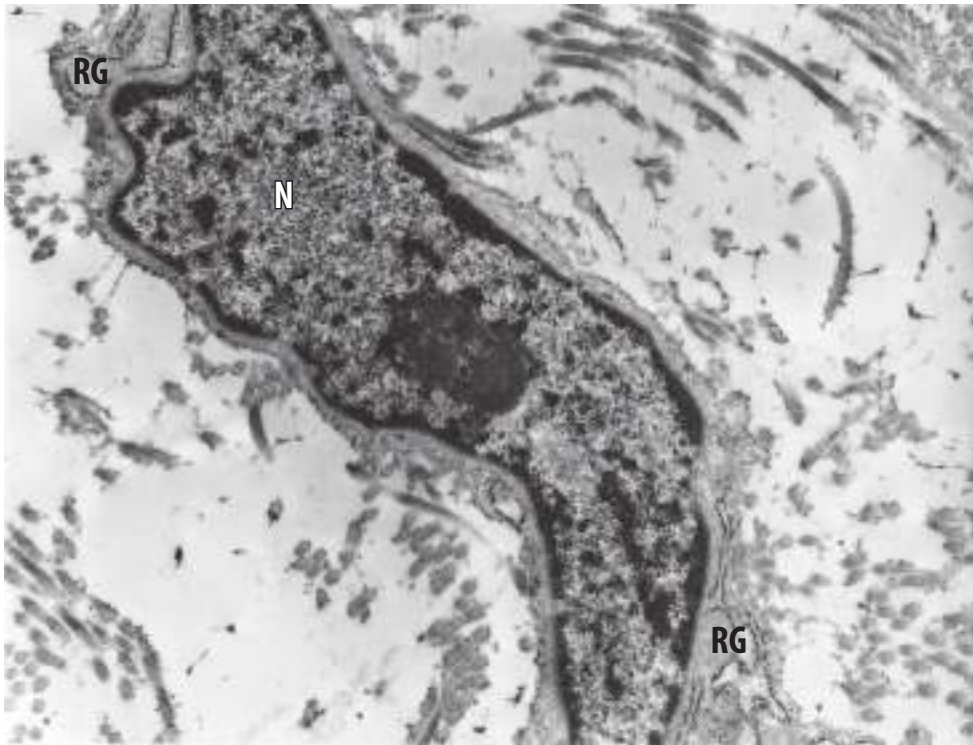


FIGURA 1.27 – N, núcleo de fibroblasto com nucléolo proeminente; RG, cisternas do retículo granular citoplasmático. Aumento original $\times 10.000$.



FIGURA 1.28 – M, mastócito; E, células endoteliais de vaso dérmico. Aumento original $\times 9.500$.

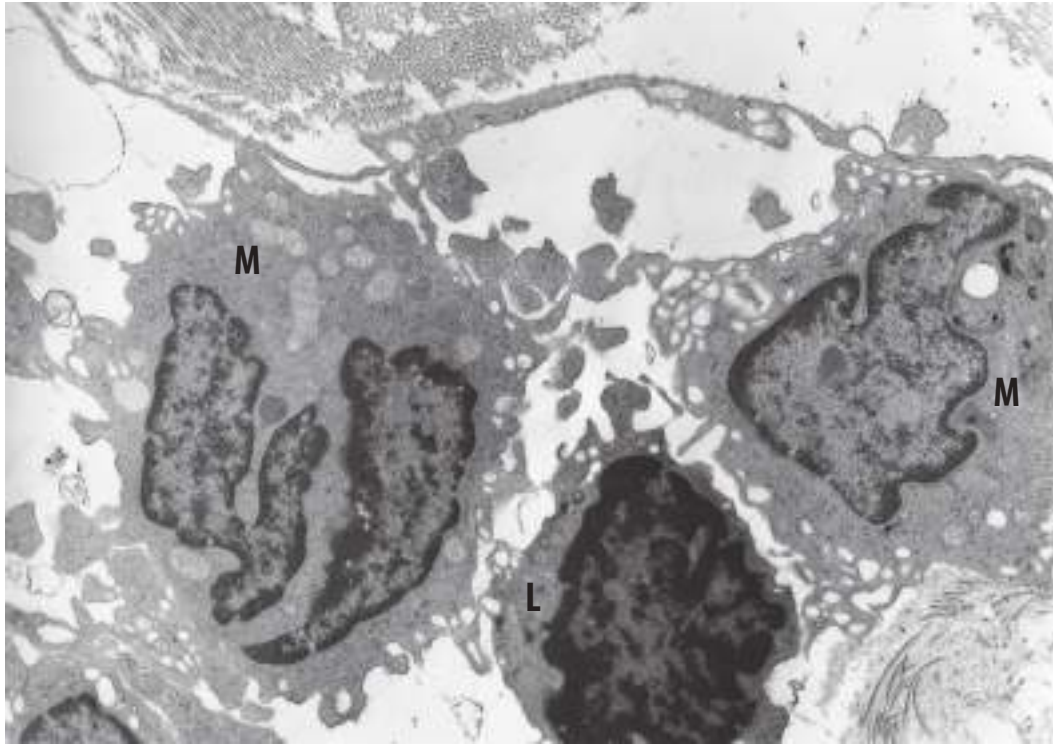


FIGURA 1.29 – L, Linfócito; M, macrófagos. Aumento original $\times 5.000$.