



TECIDO CONJUNTIVO

curso • **Histologia**

• TECIDO CONJUNTIVO

O tecido conjuntivo é composto por células e matriz extracelular (MEC). A MEC é constituída por fibras proteicas colágenas, elásticas e reticulares, e por um componente não fibrilar que possui moléculas especializadas: proteoglicanos, glicoproteínas multiadesivas e glicosaminoglicanos.

O tecido conjuntivo constitui um compartimento vasto e contínuo no corpo, limitado por lâminas basais dos epitélios e por lâminas basais ou externas das células musculares e células de sustentação dos nervos.

A classificação do tecido conjuntivo se dá principalmente pela composição e organização dos componentes extracelulares e suas funções, abrangendo diversos tecidos com diferentes propriedades, mas ainda sim com características comuns.

• TECIDO CONJUNTIVO EMBRIONÁRIO

Os tecidos conjuntivos se originam do mesênquima embrionário a partir do mesoderma. Uma exceção é a região da cabeça, onde as células progenitoras específicas se originam do ectoderma através das células da crista neural.

Através da proliferação e migração das células mesodérmicas e das células da crista neural se origina o tecido conjuntivo primitivo, o mesênquima. A proliferação do mesênquima origina, além dos diversos tecidos conjuntivos, os sistemas muscular, vascular, urogenital e as membranas serosas que revestem as cavidades corporais.

O tecido conjuntivo embrionário pode ser encontrado no embrião e no interior do cordão umbilical e é classificado em dois subtipos: o mesênquima e o tecido conjuntivo mucoso.

O mesênquima é encontrado principalmente no embrião e apresenta células pequenas e fusiformes, que se caracterizam por possuir finos prolongamentos



citoplasmáticos que entram em contato com as células vizinhas, assim como as junções comunicantes, formando uma rede celular tridimensional. O mesênquima apresenta uma substância fundamental viscosa, que possui fibras colágenas e reticulares.

O tecido conjuntivo mucoso é característico do cordão umbilical e consiste em MEC especializada, composta principalmente de ácido hialurônico. A substância fundamental do tecido conjuntivo mucoso pode também ser chamada de geleia de Wharton.

Nesse tecido, as células fusiformes estão afastadas umas das outras de modo semelhante aos fibroblastos no cordão umbilical do feto a termo. Algumas das células da geleia de Wharton expressam grandes quantidades de marcadores de células-tronco mesenquimatosas e possuem a capacidade de se diferenciar em osteócitos, condrócitos, adipócitos e alguns tipos de célula neural.

• TECIDO CONJUNTIVO PROPRIAMENTE DITO

O tecido conjuntivo propriamente dito pode ser classificado em tecido conjuntivo frouxo e tecido conjuntivo denso, que pode ser ainda classificado como modelado ou não modelado.

1) Tecido conjuntivo frouxo

O tecido conjuntivo frouxo é composto por fibras frouxamente dispostas, diversas células e uma substância fundamental, de forma que apresenta consistência entre viscosa e gelatinosa e realiza importante papel na difusão de oxigênio e de nutrientes a partir de seus pequenos vasos.

Esse tecido está presente abaixo dos epitélios que cobrem as superfícies corporais e que revestem as superfícies internas do corpo e está associado ao epitélio das glândulas e aos vasos sanguíneos de menor calibre.



Dessa forma, pode-se concluir que o tecido conjuntivo frouxo consiste no local pelo qual os agentes patogênicos adentram o corpo e se defrontam com as células do sistema imune, gerando reações inflamatórias e imunes.

Essas reações podem causar aumento de volume no tecido conjuntivo frouxo, causando o edema, que configura uma das características marcantes da inflamação.

2) Tecido conjuntivo denso não modelado

O tecido conjuntivo denso não modelado apresenta fibras abundantes, principalmente colágenas, e poucas células, principalmente fibroblastos. Devido à alta concentração de fibras colágenas, o tecido conjuntivo denso não modelado proporciona uma resistência significativa.

O termo não modelado é utilizado porque as fibras estão dispostas em feixes orientados em várias direções, de forma a garantir que possam suportar estresses sobre órgãos ou estruturas.

A pele apresenta uma camada relativamente espessa de tecido conjuntivo denso não modelado, denominada camada reticular da derme. Os órgãos ocos também possuem uma camada distinta de tecido conjuntivo denso não modelado, chamada submucosa.

3) Tecido conjuntivo denso modelado

O tecido conjuntivo denso modelado apresenta arranjos ordenados e densamente compactados de fibras e células e é o principal componente de tendões, ligamentos e aponeuroses.

Nesse tecido, as fibras estão dispostas em séries paralelas e são densamente organizadas para garantir força ao tecido. As células que produzem e mantêm as fibras, os fibroblastos, também denominados tendinócitos, estão agrupadas e alinhadas entre os feixes de fibras.



Os tendões são estruturas semelhantes a cordas que possuem a função de inserir o músculo ao osso e são compostos por feixes paralelos de fibras colágenas e tendinócitos.

Na visualização de cortes transversais de um tendão corado pela H&E (hematoxilina e eosina), os tendinócitos podem ser vistos com formato de estrela. Já em cortes longitudinal, os tendinócitos são vistos apenas como fileiras de núcleos basófilos e muito achatados.

Os ligamentos, assim como os tendões, possuem fibras colágenas e fibroblastos dispostos paralelamente. Porém, as fibras dos ligamentos não exibem um arranjo tão regular como o dos tendões. A função dos ligamentos é unir um osso a outro, o que pode necessitar de um certo grau de elasticidade em determinadas regiões ao longo do corpo.

As aponeuroses apresentam fibras dispostas em múltiplas camadas de arranjos regulares, onde os feixes de fibras colágenas em uma camada tendem a possuir um arranjo em um ângulo de 90° em relação aos das camadas adjacentes.

• FIBRAS DO TECIDO CONJUNTIVO

Existem três tipos principais de fibras do tecido conjuntivo, que podem ser encontradas em quantidades variáveis dependendo das necessidades estruturais ou da função do tecido: fibras colágenas, reticulares e elásticas. Elas são produzidas por fibroblastos e compostas de proteínas.

1) Fibras e fibrilas colágenas

As fibras colágenas são flexíveis, possuem grande força e são o tipo mais abundante de fibras do tecido conjuntivo. Na microscopia óptica, as fibras colágenas são visualizadas como estruturas onduladas de largura e comprimentos variáveis, corando-se facilmente por corantes ácidos.



Quando examinadas com a MET (microscopia eletrônica de transmissão), as fibras colágenas são vistas como feixes de subunidades filamentosas finas. Em cada fibra, as fibrilas colágenas possuem um diâmetro relativamente uniforme.

A molécula de colágeno é formada por três cadeias polipeptídicas, as cadeias α , que se entrelaçam, formando um tríplice hélice dextrógira. Cada terceiro aminoácido na cadeia é sempre uma molécula de glicina, exceto nas extremidades.

Geralmente, uma molécula de hidroxiprolina ou hidroxilisina precede a glicina, que é, geralmente, seguida de uma prolina. Nem todas as cadeias α que constituem a hélice são iguais, pois elas podem variar quanto ao tamanho, formando diferentes tipos de colágeno.

A molécula de colágeno pode ser homotrimérica, ou seja, quando possui três cadeias α idênticas, ou heterotrimérica, que é quando possui duas ou até mesmo três cadeias α geneticamente diferentes.

2) Biossíntese e degradação das fibras colágenas

A formação das fibras colágenas ocorre nos fibroblastos através de eventos intracelulares e extracelulares. A produção de colágeno fibrilar (I, II, III, V e XI) envolve a produção de pró-colágeno, que ocorre em organelas citoplasmáticas envolvidas por membrana, enquanto a montagem das moléculas de colágeno ocorre nos espaços extracelulares.

As cadeias α do colágeno, sintetizadas no RER (retículo endoplasmático rugoso), contêm extensos pro-peptídeos amino e carboxi-terminais globulares, chamados pró-cadeias α (moléculas de pré-pró-colágeno).

A síntese se inicia quando os polipeptídios recém-sintetizados são liberados no lúmen das cisternas do RER, onde ocorrem diversas modificações pós-tradução das moléculas de pré-pró-colágeno que a transformam no pró-colágeno, como:

2.1. Clivagem da sequência sinal amino-terminal;



2.2. Hidroxilação dos resíduos de prolina e lisina (dependente de vitamina C), que ocorre antes que os polipeptídios ainda estejam na conformação não helicoidal;

2.3. Glicosilação pela adição de grupos de açúcares a alguns resíduos de hidroxilisina;

2.4. Formação de uma estrutura globular na extremidade carboxiterminal, que é estabilizada por ligações dissulfeto;

2.5. Formação de uma tríplice hélice formada por três cadeias α , a partir da extremidade carboxiterminal;

2.6. Formação de pontes de hidrogênio e dissulfeto intra-cadeias e intercadeias e estabilização da tríplice hélice com o auxílio da proteína chaperona hsp47.

As moléculas de pró-colágeno são direcionadas para o complexo de Golgi, onde iniciam a formação de pequenos feixes através de associações laterais entre suas extremidades terminais não espiraladas. A seguir, essas moléculas se direcionam para o meio extracelular para formação das fibrilas colágenas.

Após ser secretado da célula, o pró-colágeno é convertido em uma molécula de colágeno por ação das enzimas pró-colágeno peptidases associadas à membrana celular. Em seguida, as moléculas de colágeno se alinham para formar as fibrilas colágenas.

A síntese de colágeno é regulada por interações complexas entre fatores de crescimento, hormônios e citocinas, como o fator de crescimento transformador β (TGF- β) e o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), que estimulam a síntese de colágeno pelos fibroblastos, enquanto os hormônios esteroides inibem a sua síntese.



A degradação das fibras colágenas ocorre através de vias proteolíticas e vias fagocíticas. A degradação proteolítica ocorre no meio extracelular através da atividade de enzimas denominadas metaloproteinases da matriz (MMPs), que são sintetizadas e secretadas na MEC por diversas células. A atividade das MMPs pode ser especificamente inibida por inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMP).

A degradação fagocítica das moléculas de colágeno ocorre no meio intracelular e é realizada por macrófagos que removem componentes alterados da MEC. Além dos macrófagos, os fibroblastos também são capazes de fagocitar e, em seguida, degradar fibrilas colágenas dentro de seus lisossomos.

3) Fibras reticulares

As fibras reticulares, formadas por colágeno do tipo III e por fibroblastos, possuem a função de garantir a sustentação de vários tecidos e órgãos. As fibrilas apresentam pequeno diâmetro, são ramificadas e, geralmente, não formam fibras espessas.

Quando visualizadas a partir da microscopia óptica com técnicas especiais, as fibras reticulares exibem um aspecto filiforme. Elas também podem ser vistas por procedimentos especiais de impregnação por prata, como os métodos de Gomori e de Wilder.

No tecido conjuntivo frouxo, as redes de fibras reticulares são encontradas entre o tecido conjuntivo e o epitélio, ou ainda circundando adipócitos, pequenos vasos sanguíneos, nervos e células musculares.

4) Fibras elásticas

As fibras elásticas possuem a função de tornar os tecidos resistentes ao estiramento e à distensão. De modo geral, as fibras elásticas são mais delgadas que as fibras colágenas e estão organizadas de modo a formar uma rede tridimensional.



As fibras elásticas não se coram bem pela eosina, por isso, nem sempre podem ser distinguidas das fibras colágenas quando coradas por H&E, porém, elas podem ser coradas com corantes como a orceína ou a resorcinafucsina.

As fibras elásticas são produzidas pela maioria das células que produzem fibras colágenas e reticulares, como fibroblastos e células musculares lisas. A elastina consiste em uma proteína que, assim como o colágeno, possui muitas moléculas de prolina e glicina. Durante a elastogênese, microfibrilas de fibrilina (glicoproteína), são usadas para a montagem das fibras elásticas.

As fibras elásticas constituem a principal substância extracelular nos ligamentos vertebrais, na laringe e nas artérias elásticas. Nos ligamentos elásticos, as fibras elásticas ficam intercaladas com as fibras colágenas.

• MATRIZ EXTRACELULAR

A MEC consiste em uma rede estrutural complexa que circunda e sustenta as células no tecido conjuntivo. Ela apresenta uma variedade de proteoglicanos, glicoproteínas multiadesivas e glicosaminoglicanos que constituem a substância fundamental.

A MEC atua como barreira bioquímica e na regulação das funções metabólicas das células circundadas pela matriz. Além disso, ela também ancora as células dentro dos tecidos por meio de moléculas de adesão entre a célula e ela e fornece vias para a migração celular.

A substância fundamental consiste principalmente em proteoglicanos, que são macromoléculas de grande peso molecular formadas por um eixo proteico central, moléculas de glicosaminoglicanos (GAGs), ligadas de modo covalente aos proteoglicanos, e glicoproteínas multiadesivas.

Quando corada pela H&E, a substância fundamental é sempre perdida, devido à sua extração durante a fixação e a desidratação do tecido. O resultado consiste em um fundo vazio.



Os GAGs são heteropolissacarídeos lineares responsáveis pelas propriedades físicas da MEC. Essas moléculas possuem longas cadeias de polissacarídeos não ramificados, compostos de unidades repetidas de dissacarídeos. Os GAGs podem ser classificados de acordo com a especificidade dos resíduos de açúcares, a natureza de suas ligações e o grau de sulfatação.

O GAG hialuronam, ou ácido hialurônico, é diferente dos outros GAGs de diversas formas. Ele consiste em uma molécula rígida e extremamente longa, composta de uma cadeia de carboidratos de milhares de açúcares. Além disso, ele é o único GAG não sulfatado, ou seja, cada molécula está presente na forma de uma cadeia de carboidrato livre, não formando proteoglicanos.

Porém, através de proteínas ligantes especiais, os proteoglicanos se ligam indiretamente ao ácido hialurônico, formando os agregados de proteoglicanos. Dessa forma, esses agregados gigantes de proteoglicanos hidrófilos garantem a resistência à compressão, sem retirar a flexibilidade da estrutura.

Os proteoglicanos consistem em compostos de GAG ligados covalentemente a proteínas centrais. Os GAGs se estendem perpendicularmente a partir do eixo proteico, formando uma estrutura semelhante a uma escova.

Outras moléculas importantes são as glicoproteínas multiadesivas (fibronectinas, laminina, tenascina e osteopontina), que desempenham um importante papel na estabilização da MEC e na sua ligação às superfícies celulares. Elas apresentam sítios de ligação para uma variedade de proteínas da MEC, como colágenos, proteoglicanos e GAG.

• CÉLULAS DO TECIDO CONJUNTIVO

As células do tecido conjuntivo podem ser residentes ou errantes. As células residentes são relativamente estáveis e geralmente possuem pouco movimento. Já as células errantes consistem principalmente em células do sangue que migraram para o tecido em resposta a estímulos específicos.



As células residentes consistem nos fibroblastos, miofibroblastos, macrófagos, adipócitos, mastócitos e células-tronco adultas e as células errantes consistem nos linfócitos, plasmócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e monócitos.

1) Fibroblastos e miofibroblastos

O fibroblasto, como já dito anteriormente, é a principal célula do tecido conjuntivo e é responsável pela síntese de colágeno. Em preparações coradas pela H&E, geralmente, apenas o núcleo dessas células pode ser visto. Os prolongamentos achatados, finos e de coloração pálida que formam o citoplasma não costumam ser visíveis.

O miofibroblasto apresenta propriedades tanto dos fibroblastos quanto das células musculares lisas e se caracteriza pela existência de feixes de filamentos de actina associados à proteína motora miosina não muscular. O miofibroblasto não é facilmente identificado nas preparações coradas pela H&E.

2) Macrófagos

Os macrófagos consistem em células fagocíticas derivadas de monócitos que possuem uma quantidade abundante de lisossomos. Utilizando o microscópio óptico e corantes convencionais, os macrófagos teciduais são difíceis de identificar, a não ser que apresentem evidências de atividade fagocítica.

Os produtos de secreção liberados pelo macrófago incluem uma ampla variedade de substâncias relacionadas com a resposta imune, anafilaxia e inflamação. A secreção regulada pode ser ativada por fagocitose, imunocomplexos, complemento e sinais provenientes dos linfócitos.

Os macrófagos, além de realizar fagocitose, também são células apresentadoras de antígeno, que realizam importantes funções nas reações da resposta imune. Eles apresentam proteínas específicas em sua superfície, conhecidas como moléculas do complexo principal de histocompatibilidade II (MHC-II), que permitem sua interação com linfócitos T auxiliares CD4⁺.



As primeiras células que migram para locais de lesão tecidual são os neutrófilos. Eles são os primeiros a reconhecer microrganismos estranhos ou agentes infecciosos e a iniciar a sua destruição através de intermediários do oxigênio reativo ou de mecanismos de destruição independentes de oxigênio.

Durante essa destruição, são formadas grandes quantidades de produtos secretados e restos celulares no local da lesão, além de poder haver microrganismos que escaparam à ação dos neutrófilos.

Após 24 horas, os monócitos dos vasos sanguíneos alcançam o local de lesão e se diferenciam em macrófagos, que são ativados pela interação de moléculas produzidas pelos neutrófilos e pelos microrganismos.

3) Mastócitos

Os mastócitos se desenvolvem na medula óssea e se diferenciam no tecido conjuntivo. Os mastócitos são encontrados principalmente nos tecidos conjuntivos da pele e das mucosas. Os mastócitos não são facilmente identificados em cortes de tecidos humanos, a não ser que sejam usados fixadores especiais para preservar seus grânulos.

A superfície dos mastócitos maduros expressa receptores Fc de alta afinidade, nos quais se fixam anticorpos de imunoglobulina E (IgE). A ligação do antígeno a moléculas de anticorpo IgE expostas na superfície do mastócito, ativa-o e gera a liberação do conteúdo dos grânulos dentro da MEC.

Os mediadores produzidos pelos mastócitos são classificados em mediadores pré-formados, ou seja, armazenados em grânulos e liberados com a ativação da célula, e mediadores recém-sintetizados, principalmente lipídios e citocinas, que somente são produzidos e secretados quando os mastócitos são ativados.

Os mediadores pré-formados encontrados no interior dos grânulos dos mastócitos são: histamina (induz prurido e edema), heparina (anticoagulante), serino-



proteases, fator quimiotático de eosinófilos (ECF) e o fator quimiotático de neutrófilos (NCF).

Os mediadores recém-sintetizados são: leucotrieno C (promove a inflamação), fator de necrose tumoral α (TNF- α) (aumenta a expressão de moléculas de adesão), interleucinas, fatores de crescimento e a prostaglandina D2.

4) Basófilos

Os basófilos são granulócitos que circulam na corrente sanguínea e que representam menos de 1% dos leucócitos periféricos. Seu desenvolvimento e amadurecimento ocorrem na medula óssea e são liberados na circulação como células maduras.

Assim como os mastócitos, eles apresentam grânulos secretores basófilos, capacidade de secretar mediadores e quantidade abundante de receptores Fc de alta afinidade para anticorpos IgE em sua membrana celular.

Os basófilos atuam nas reações alérgicas e, em conjunto com os mastócitos, liberam histamina, heparina, heparam sulfato, ECF, NCF e outros mediadores da inflamação. Diferente dos mastócitos, os basófilos não produzem prostaglandina D2 e interleucina 5.

5) Adipócitos

O adipócito consiste em uma célula do tecido conjuntivo especializado no armazenamento de gordura e na produção de diversos hormônios. Essas células derivam da diferenciação das células-tronco mesenquimatosas e acumulam gordura gradualmente em seu citoplasma. Eles podem ser encontrados no tecido conjuntivo frouxo de forma individual ou em grupos.

6) Células-tronco adultas e pericitos

Em adultos, muitos tecidos apresentam reservatórios, ou nichos, de células-



tronco adultas, que são diferentes das células-tronco embrionárias, pois não possuem a capacidade de se diferenciar em múltiplas linhagens, e sim em uma linhagem específica. As células que residem nestes nichos são denominadas células-tronco teciduais.

Além de conter CTHs (células-tronco hematopoéticas), a medula óssea também possui células progenitoras adultas multipotentes (MAPCs) e células estromais da medula óssea (BMSC), capazes de gerar condrócitos, osteoblastos, adipócitos, células musculares e células endoteliais.

No tecido conjuntivo frouxo no adulto são encontrados nichos de células-tronco adultas, as células-tronco mesenquimatosas. Essas células podem originar células diferenciadas que funcionam no reparo e na formação de tecido.

Os pericitos vasculares encontrados ao redor dos capilares e das vênulas são células-tronco mesenquimais e podem ser denominados células adventícias ou células perivasculares.

Os pericitos se encontram circundados por uma lâmina basal contínua com a lâmina basal do endotélio capilar. Dessa forma, não estão realmente localizados no tecido conjuntivo. Geralmente, essa célula e seu núcleo possuem um formato semelhante ao das células endoteliais.

7) Linfócitos, plasmócitos e outras células do sistema imune

Os linfócitos são células que estão principalmente envolvidas nas respostas imunes e possuem uma borda fina de citoplasma que circunda um núcleo heterocromático intensamente corado.

Normalmente, é encontrada uma pequena quantidade de linfócitos no tecido conjuntivo. Porém, em locais de inflamação causada por patógenos, esse número aumenta consideravelmente.



Os linfócitos são mais numerosos na lâmina própria do sistema respiratório e digestório, onde estão envolvidos na imunovigilância contra patógenos e substâncias estranhas.

Os linfócitos são formados por uma população heterogênea de pelo menos três tipos principais: as células T, as células B e as células natural killer (NK). Os linfócitos T são as células representantes do sistema imune celular e os linfócitos B, da imunidade humoral.

Os linfócitos NK são linfócitos não T e não B, que atuam na destruição de células infectadas por vírus e algumas células tumorais através de um mecanismo citotóxico.

Os plasmócitos, células B diferenciadas, são encontrados principalmente no tecido conjuntivo frouxo, local de entrada mais frequente de antígenos no corpo. Além disso, podem ser encontrados também nas glândulas salivares, linfonodos e tecido hemocitopoético.

Também podem ser encontrados no tecido conjuntivo eosinófilos, monócitos e neutrófilos. Como resultado de respostas imunes e lesão tecidual, neutrófilos e monócitos migram rapidamente do sangue para entrar no tecido conjuntivo.

Os eosinófilos podem ser observados no tecido conjuntivo normal, principalmente na lâmina própria do intestino, devido a respostas imunológicas crônicas que ocorre nesse tecido.

