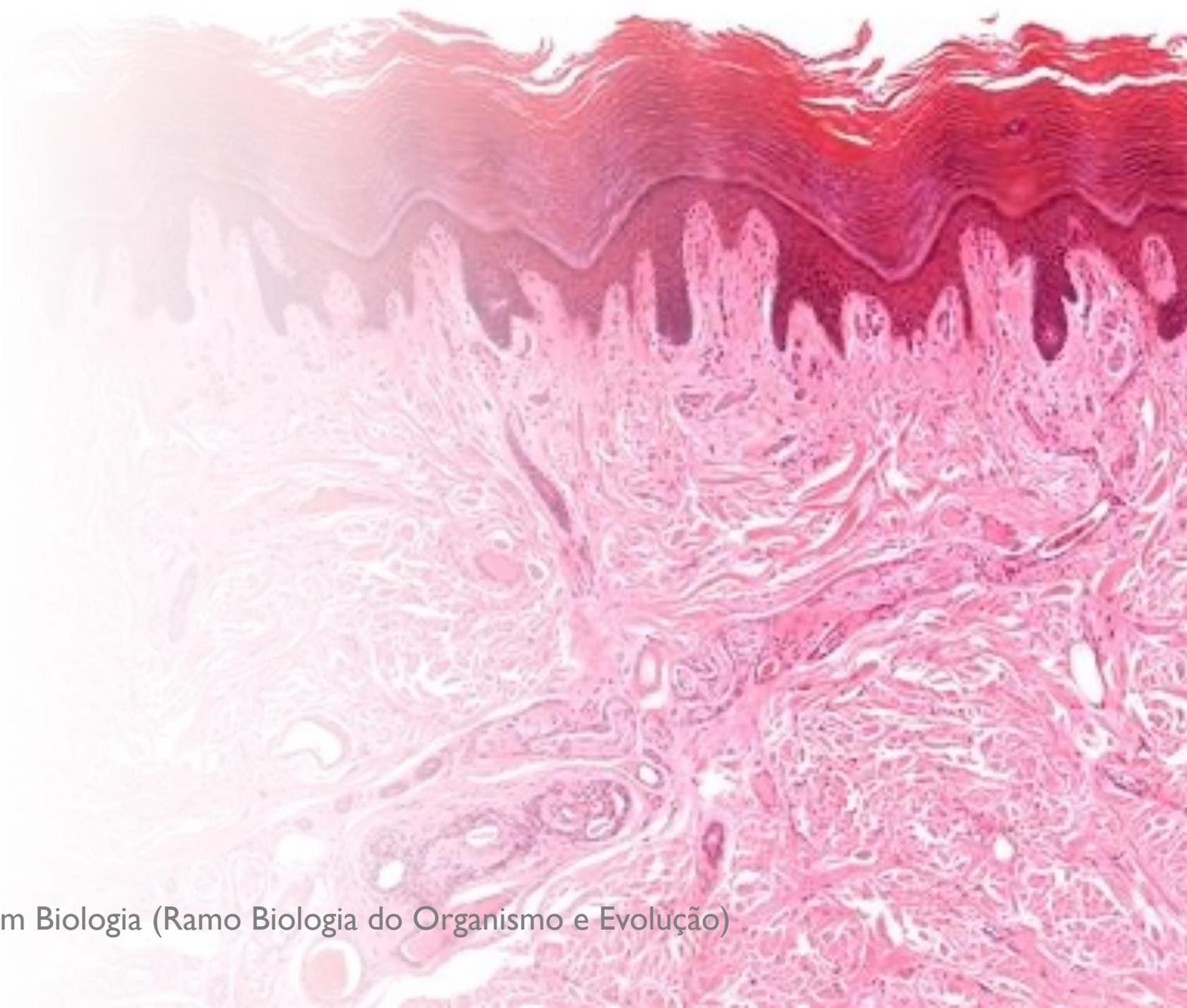




A PELE

- DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO
- ESTRUTURA E FUNÇÃO
- ANATOMIA E HISTOLOGIA
- PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO
- HISTOPATOLOGIA – O QUE É?
- CASOS PRÁTICOS E DIAGNÓSTICO



DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO DA PELE

- Inicia-se após a gastrulação, fase do desenvolvimento embrionário que ocorre na 3ª semana após a fertilização.
- Nesta fase, a invaginação do epiblasto ao longo da linha primitiva, a sua proliferação e migração para baixo das células epiblasticas, resulta na formação de 3 camadas germinativas de linhagens celulares distintas: a ectoderme, a mesoderme e a endoderme
- **ECTODERME:** Epiderme, melanócitos, nervos e anexos [pêlos (12ª semana); glândulas sudoríparas e sebáceas (13ª a 16ª semana) e unhas]
- **MESODERME:** Células de Langerhans, derme, hipoderme e vasos)

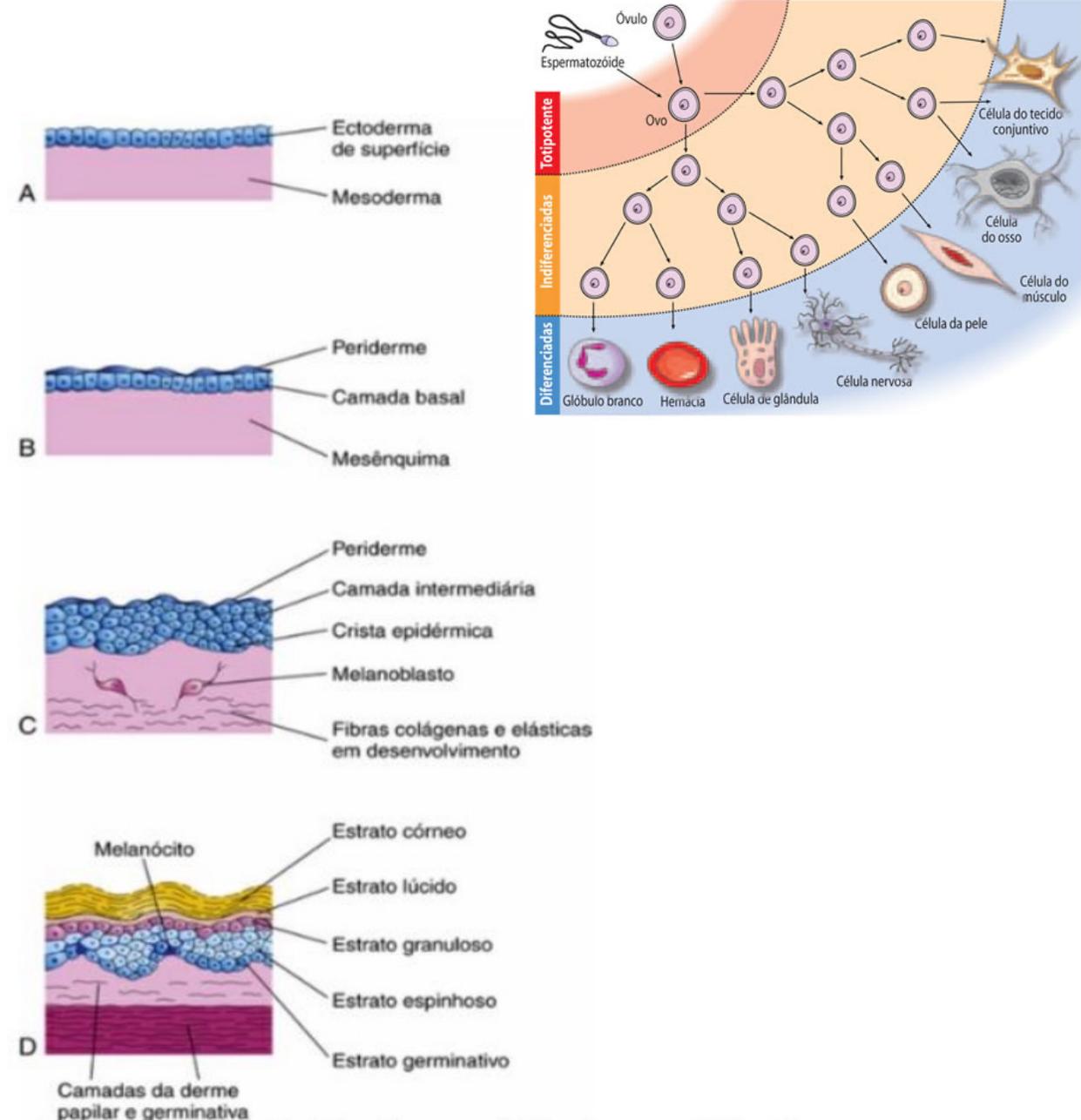


FIGURA 19-1 Estágios sucessivos do desenvolvimento da pele. **A** Com 4 semanas. **B**, Com 7 semanas. **C**, Com 11 semanas. **D**, Neonato. Observe os melanócitos na camada basal da epiderme; seus processos se estendem entre as células epidérmicas para supri-las com melanina.

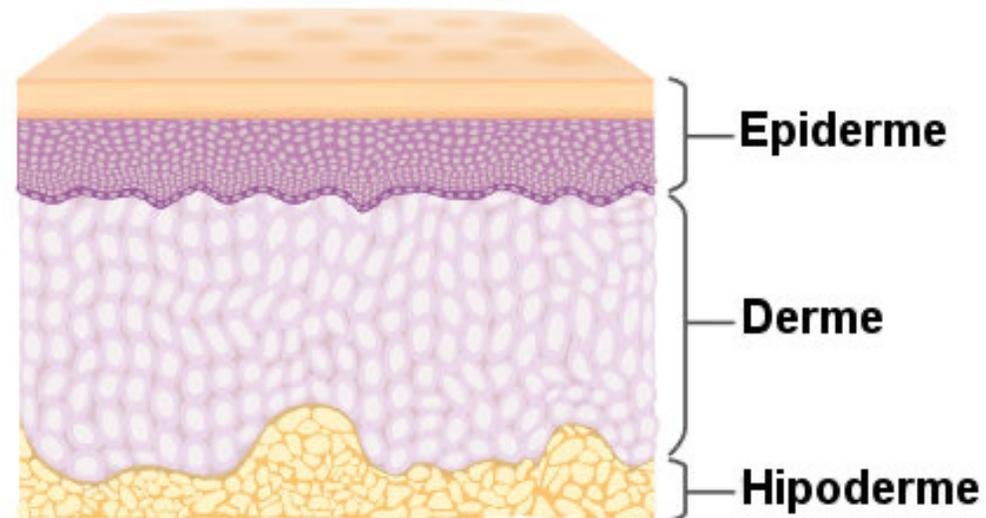


THE SCIENCE OF SKIN

ESTRUTURA E FUNÇÃO DA PELE

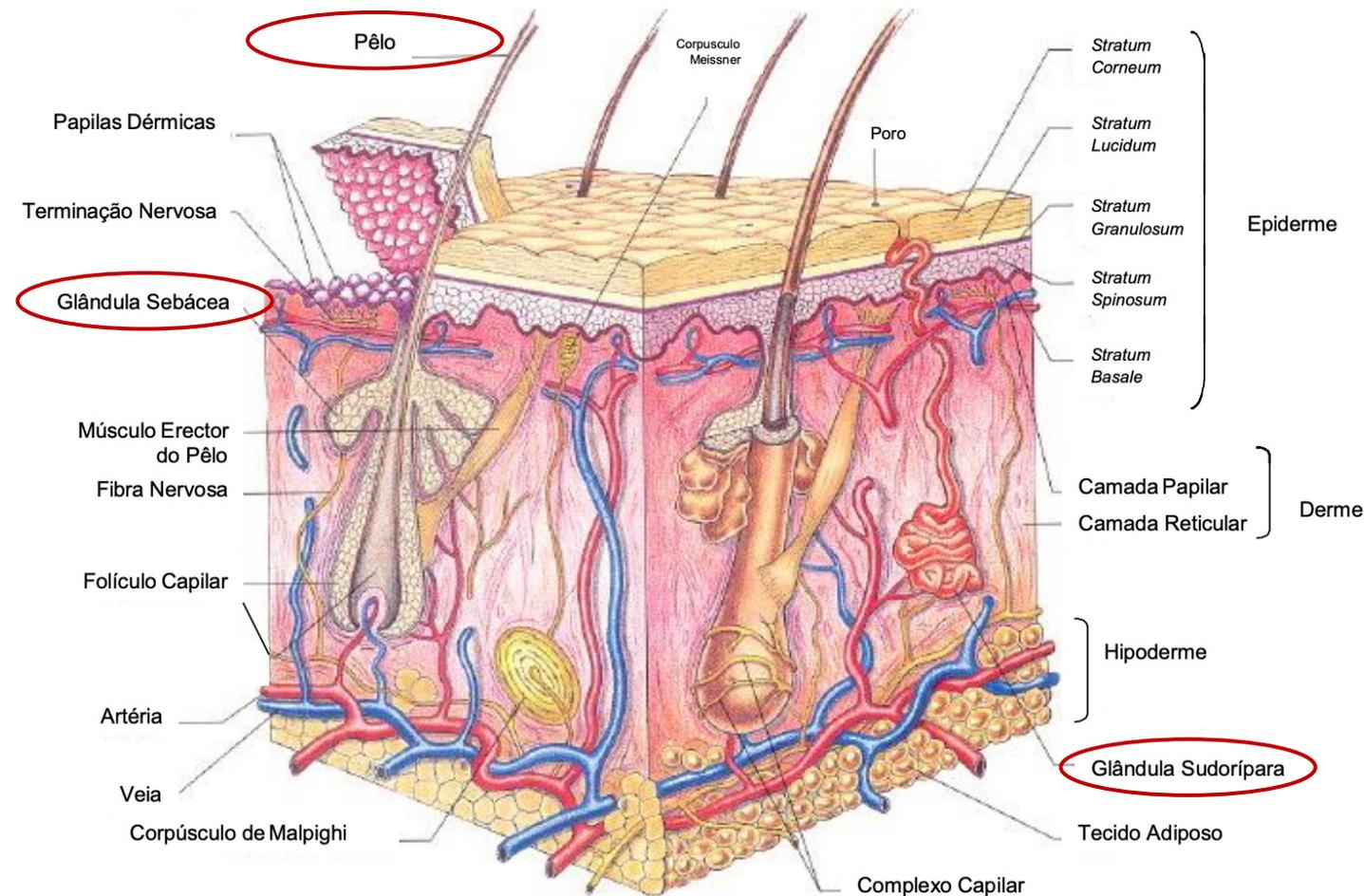
A PELE É O MAIOR ÓRGÃO DO CORPO HUMANO

- Constitui cerca de 10-16% do nosso peso corporal, tem uma área de superfície de cerca de 2 m² e pesa entre 4-9 Kg;
- Formada por **3 camadas básicas**: a **epiderme, derme e a hipoderme**. A epiderme é formada por tecido epitelial (estratificado pavimentoso queratinoso), e a derme é formada por tecido conjuntivo. A hipoderme está localizada logo abaixo da derme, garantindo a união entre a pele e os outros órgãos subjacentes;
- Nos indivíduos de pele escura, os melanócitos produzem mais melanina que naqueles de pele clara, porém o seu número é semelhante.
- Desempenha funções protetoras, sensoriais e de homeostasia que visam a defesa do organismo face a agressões químicas, físicas e microbiológicas.

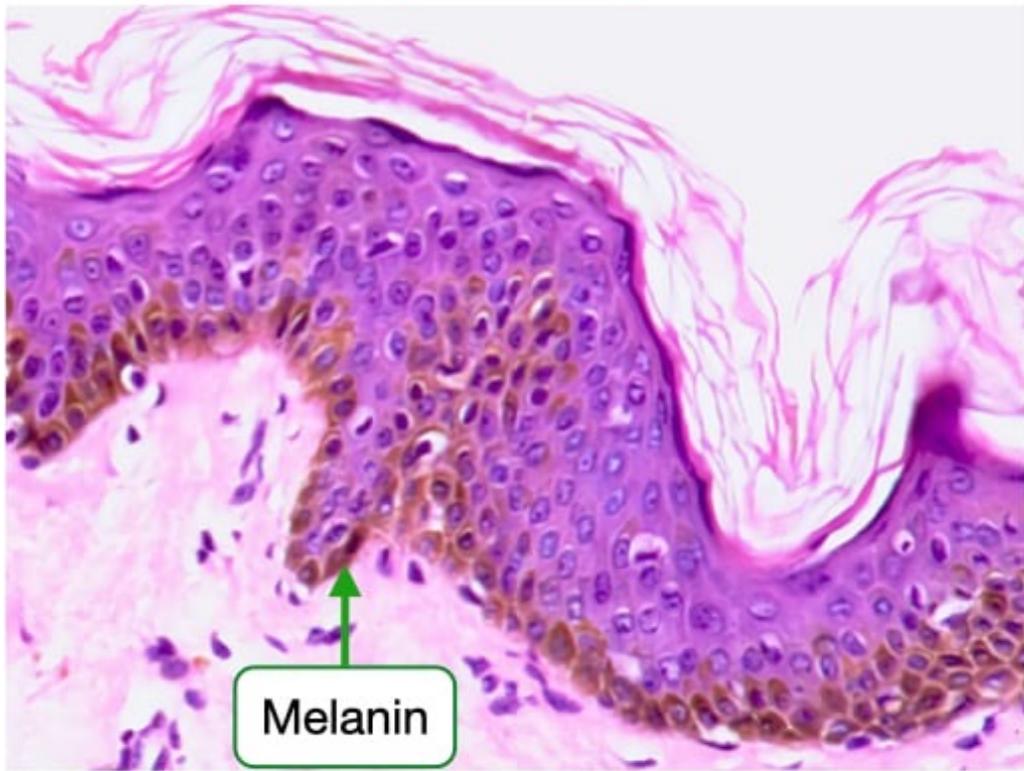


ESTRUTURA E FUNÇÃO DA PELE

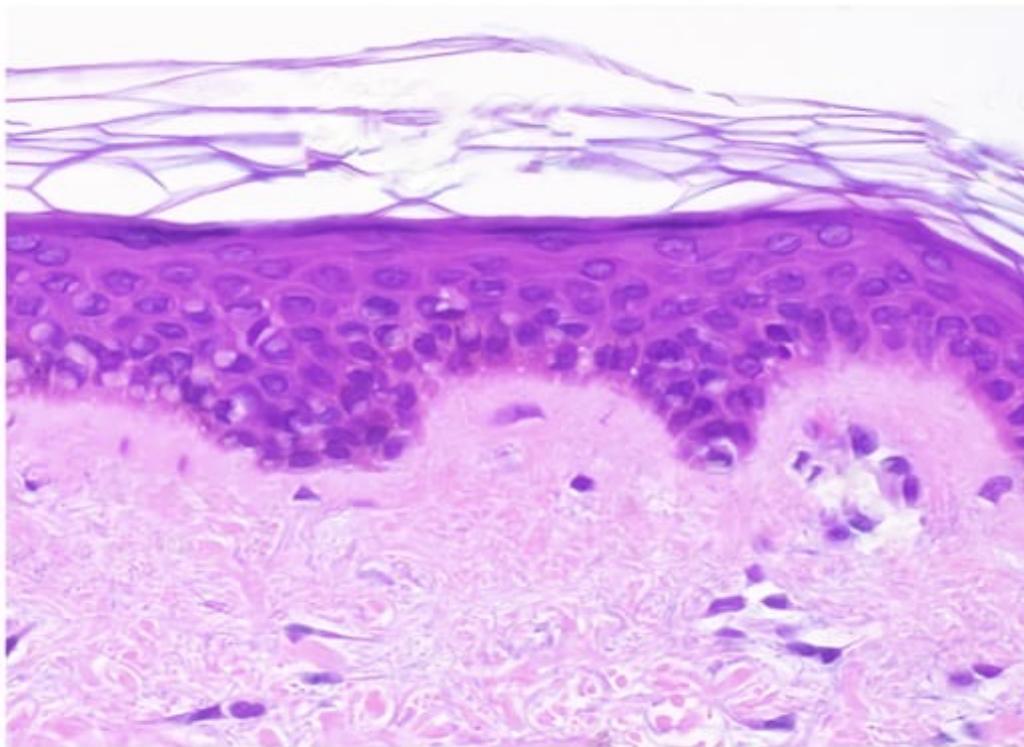
- Proteção contra a perda de água por evaporação e contra o atrito;
- Receptor de sensações (dor, pressão, tacto, temperatura);
- Termorregulação;
- Participa na excreção de várias substâncias;
- Proteção contra os raios ultravioleta;
- Formação da vitamina D3;
- Resposta imunitária do organismo;
- Na pele observam-se várias estruturas anexas: que são os pêlos, unhas, glândulas sudoríparas e sebáceas.



Dark Skin



Light Skin



THICK SKIN



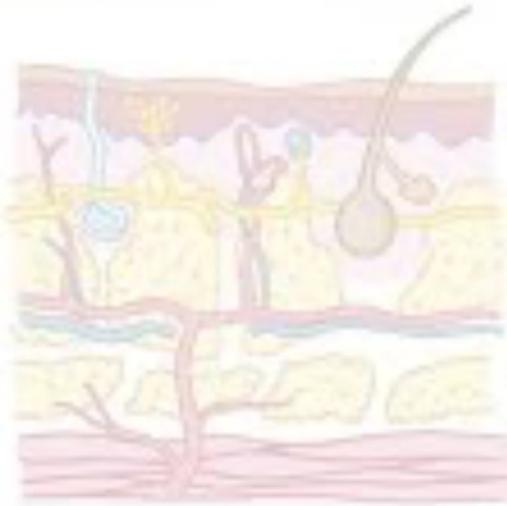
THIN SKIN



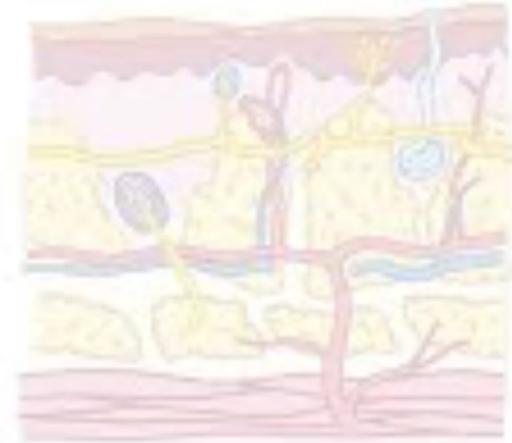
PAPILLARY LAYER

RETICULAR LAYER

- MUCH THICKER
- LOTS of DENSE IRREGULAR CONNECTIVE TISSUE



SKIN



ANATOMY & PHYSIOLOGY

 OSMOSIS.org

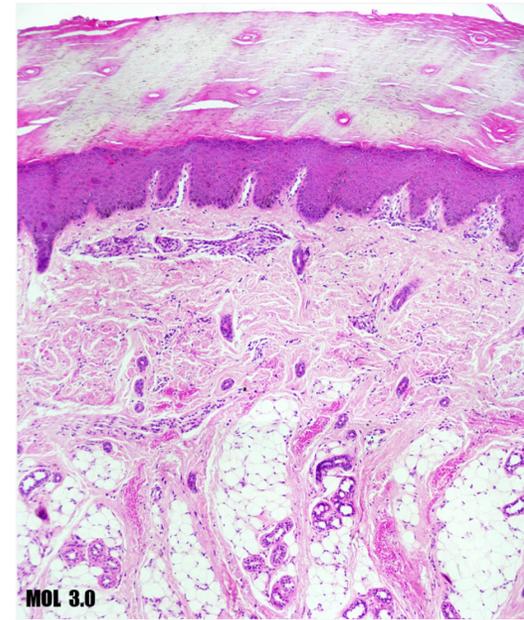
SERÁ A ESPESSURA DA PELE UNIFORME EM TODO O CORPO HUMANO?

PELE ESPESSA

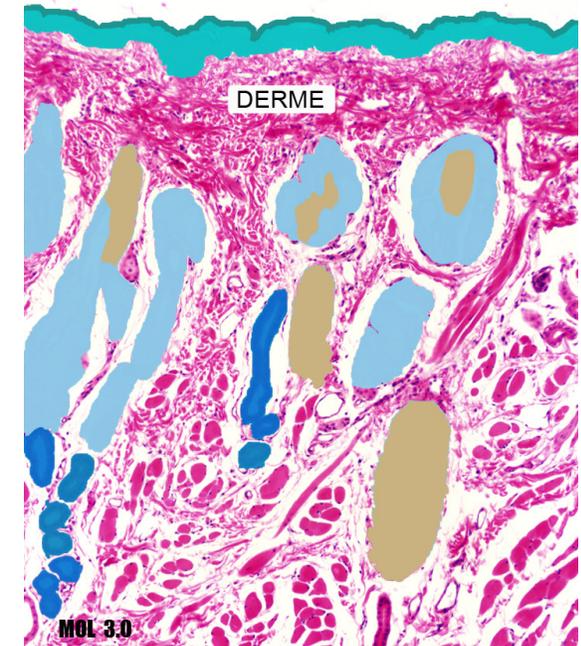
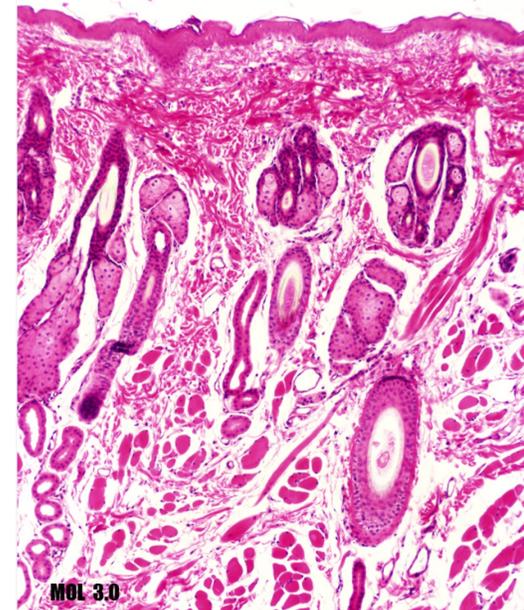
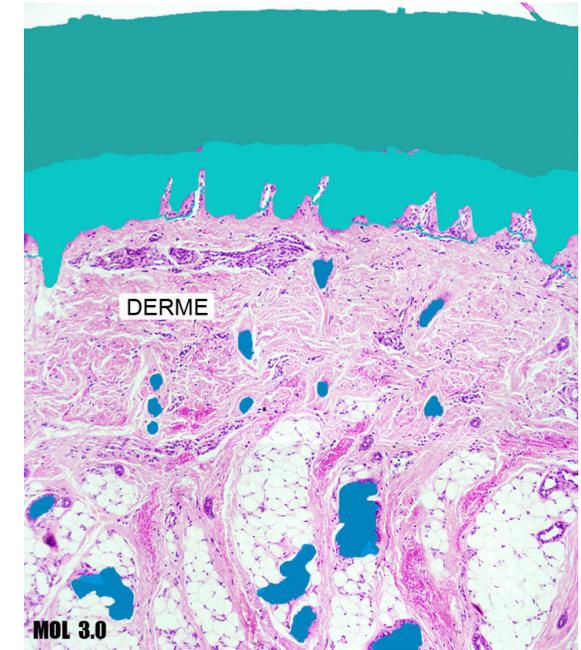
- Planta dos pés, palmas das mãos, cotovelos e joelhos.
- Epiderme espessa, formada por muitas camadas de células (epiderme destacada em verde claro) e um espesso estrato córneo (em verde escuro);
- Derme também espessa e composta de tecido conjuntivo denso não modelado com glândulas sudoríparas (destacadas em azul escuro), porém não apresenta folículos pilosos, pêlos e glândulas sebáceas.

PELE FINA/DELGADA

- Epiderme delgada, com poucas camadas de células (destacada em verde claro) e estrato córneo igualmente delgado – destacado em verde escuro. O estrato espinhoso e principalmente o estrato granuloso são delgados e por vezes difíceis de distinguir;
- Derme delgada, composta de tecido conjuntivo denso não modelado, com glândulas sudoríparas (em azul escuro), glândulas sebáceas (em azul claro) e folículos pilosos (em bege; as glândulas sebáceas estão associadas aos folículos pilosos).



Pele espessa. Coloração: hematoxilina e eosina. Vista panorâmica.



ANATOMIA DA PELE (ESPESSA) A EPIDERME

Epitélio pavimentoso estratificado corneificado (também chamado queratinizado) composto por 5 estratos/camadas:

CAMADA CÓRNEA

- Camada superficial de células achatadas, mortas e anucleadas, com membrana plasmática e citoplasma ricos em queratina;

CAMADA LÚCIDA

- Camada fina de células achatadas e translúcidas com filamentos de queratina. Esta camada não existe na pele fina;

CAMADA GRANULOSA

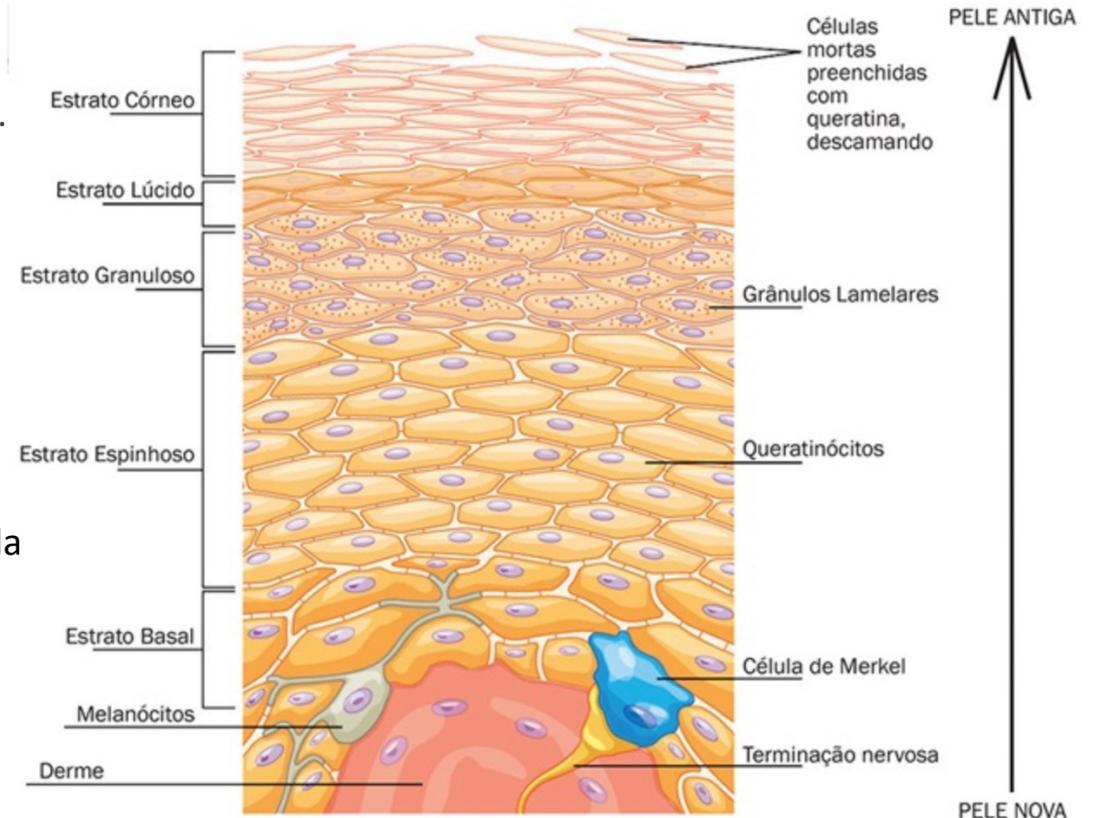
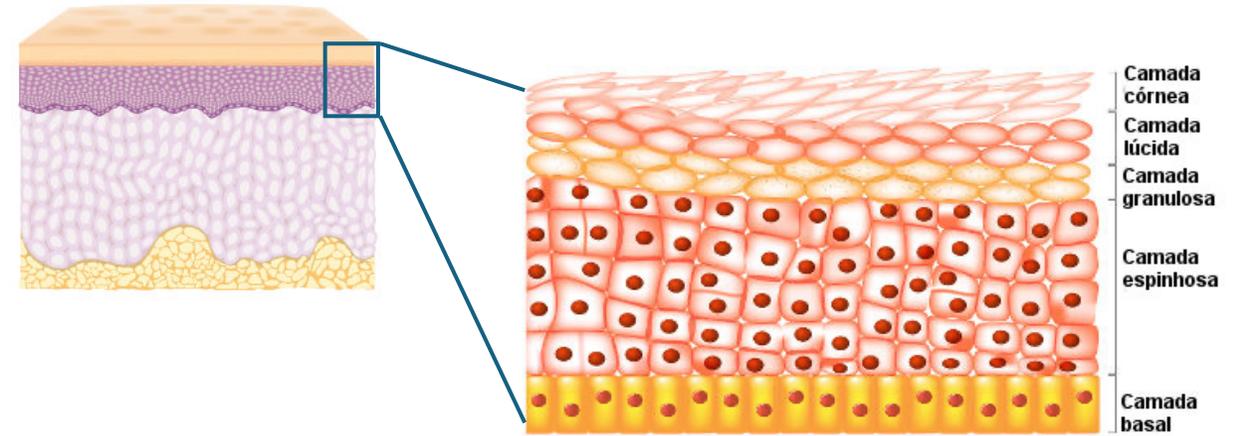
- Cerca de 5 filamentos de células achatadas, com citoplasma rico em grânulos de queratohialina importantes na impermeabilização da epiderme

CAMADA ESPINHOSA

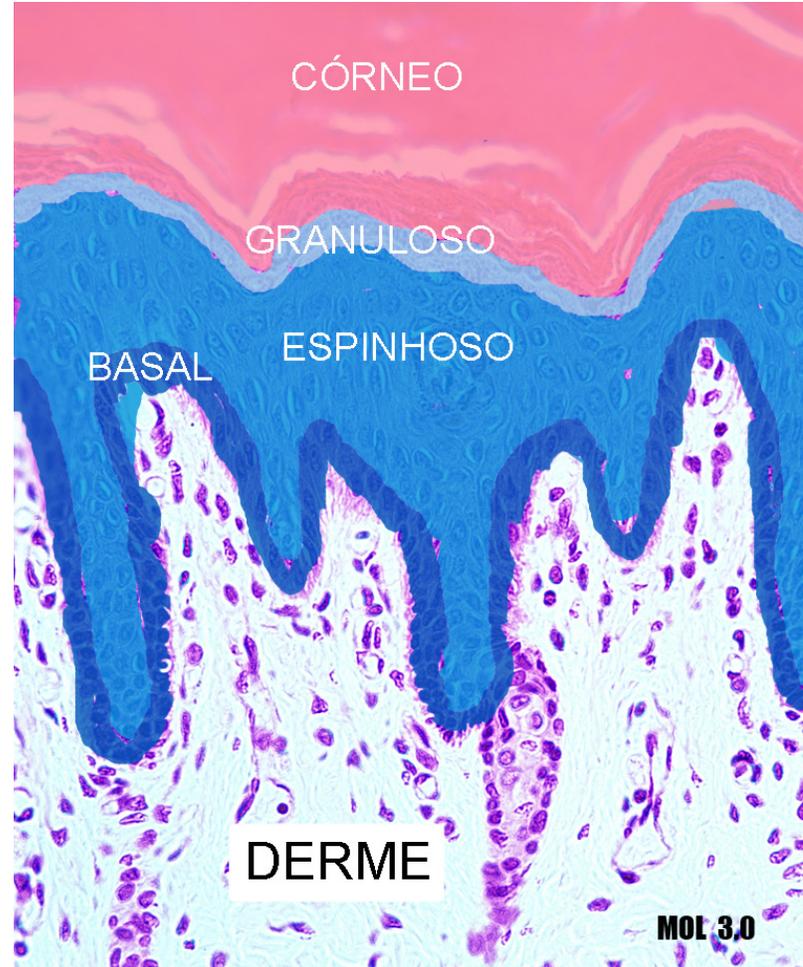
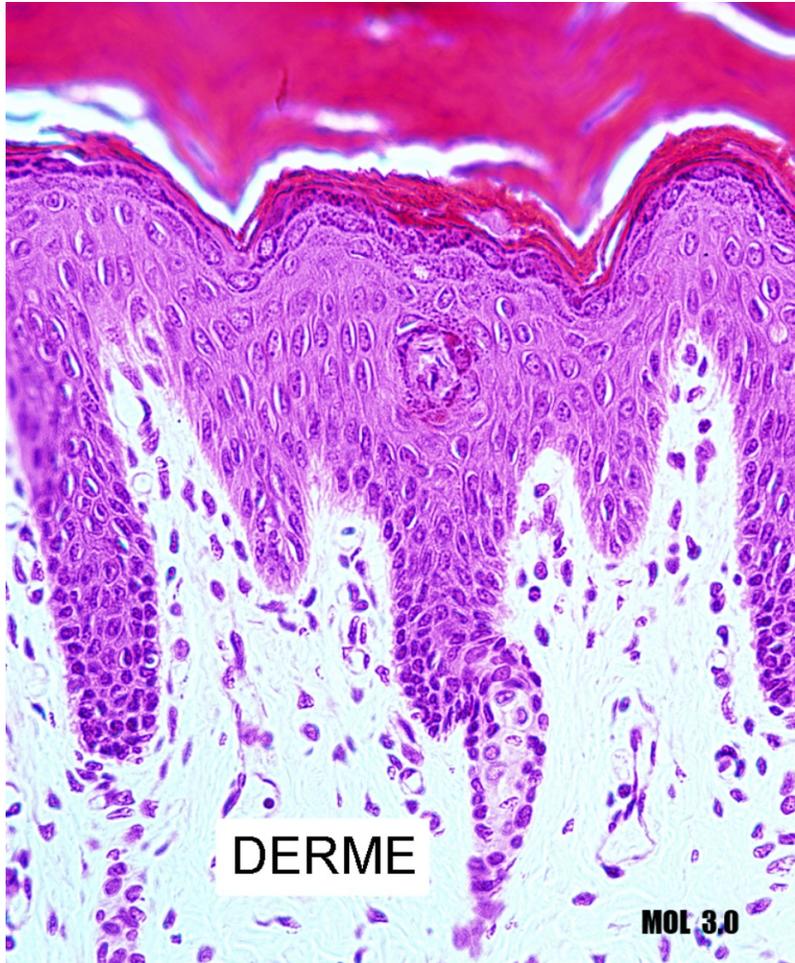
- células poligonais, cubóides ou ligeiramente achatadas, com núcleo central e expansões citoplasmáticas unidas através de desmossomas, conferindo à célula um aspecto espinhoso;

CAMADA BASAL

- rica em células prismáticas ou cubóides responsáveis pela renovação do epitélio, com intensa atividade mitótica, daí ser também conhecida como camada germinativa



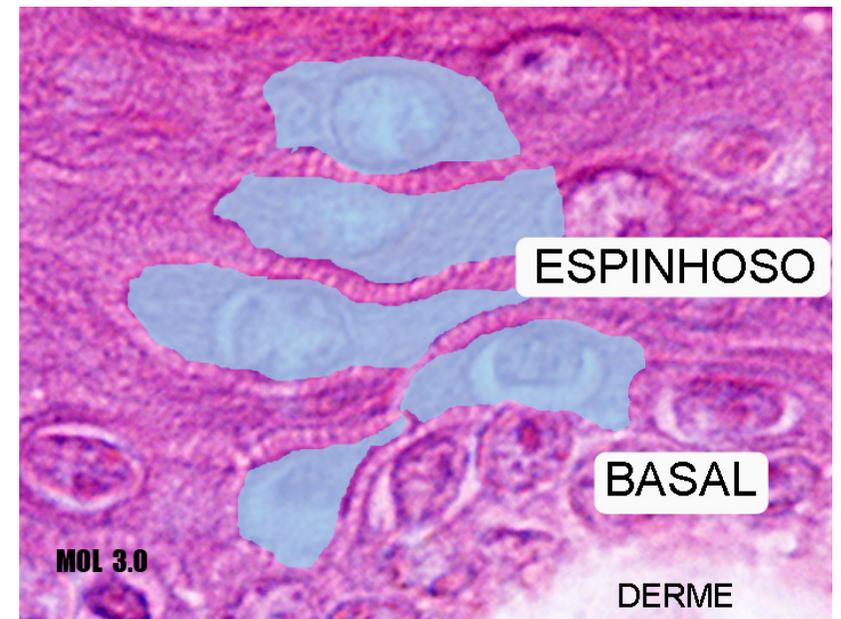
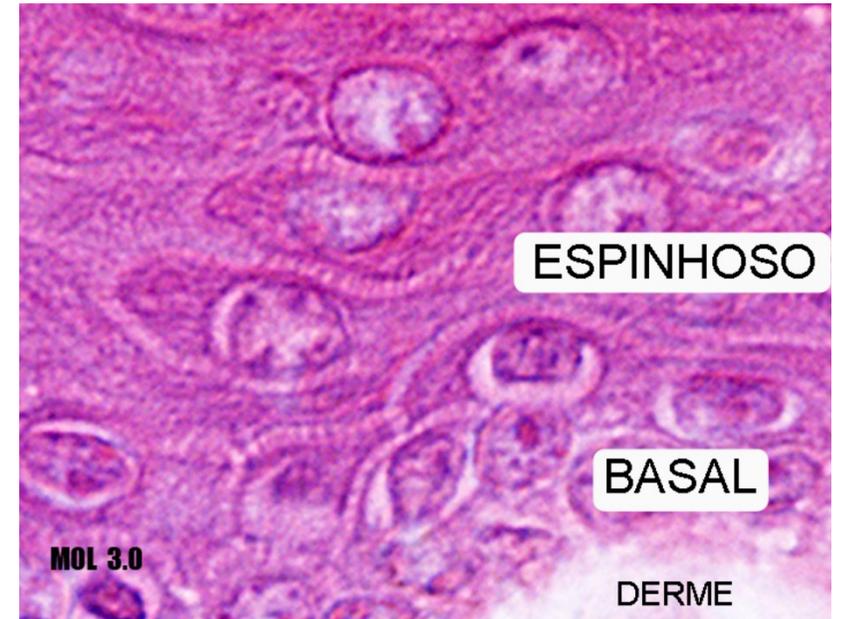
ESTRATOS DA EPIDERME



- Os estratos são bem diferenciados em epidermes mais espessas, enquanto que em epidermes mais delgadas os estratos são mais simplificados;
- Há uma contínua migração de células desde o estrato mais profundo até o estrato córneo, cujas escamas cornificadas descamam continuamente.

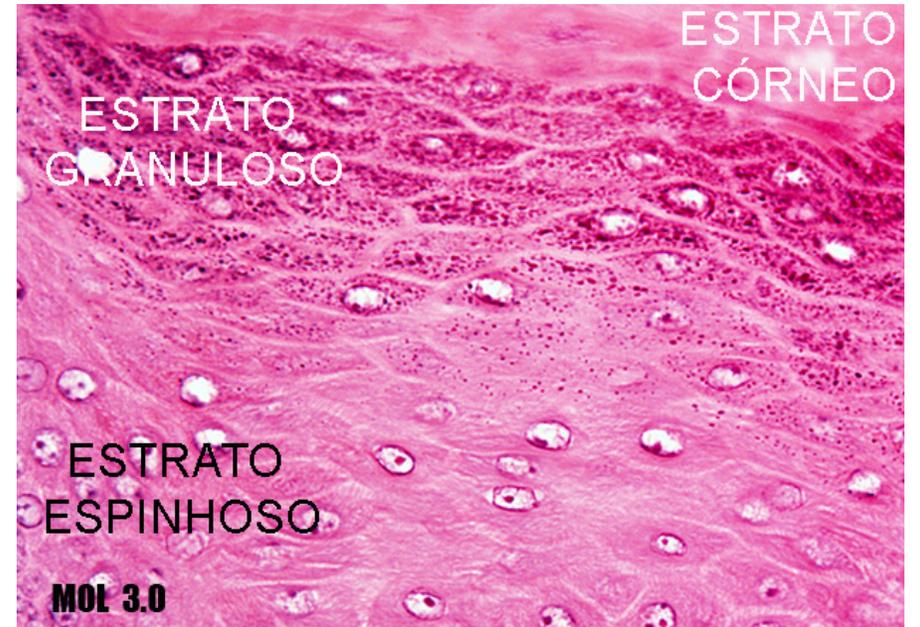
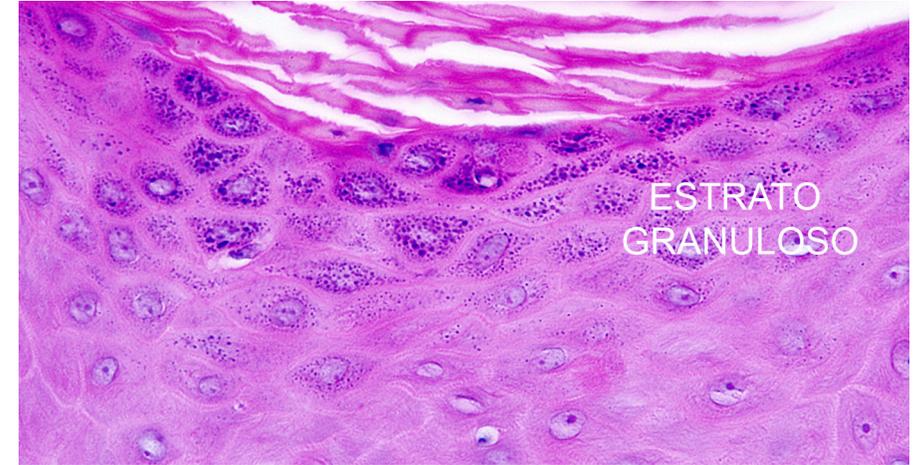
CAMADAS DA EPIDERME

- As células do estrato basal são cubóides ou prismáticas;
- À medida que as células recém-formadas migram do estrato basal (ou camada germinativa) para a superfície tornam-se alongadas e constituem o estrato espinhoso, cujos núcleos têm forma levemente elíptica;
- As células são achatadas (destacadas a azul) e parecem ter pequenos prolongamentos (“espinhos”) na sua superfície. São pequenas microvilosidades que promovem adesão entre células adjacentes por meio de desmossomas, lipoproteínas e glicoproteínas.



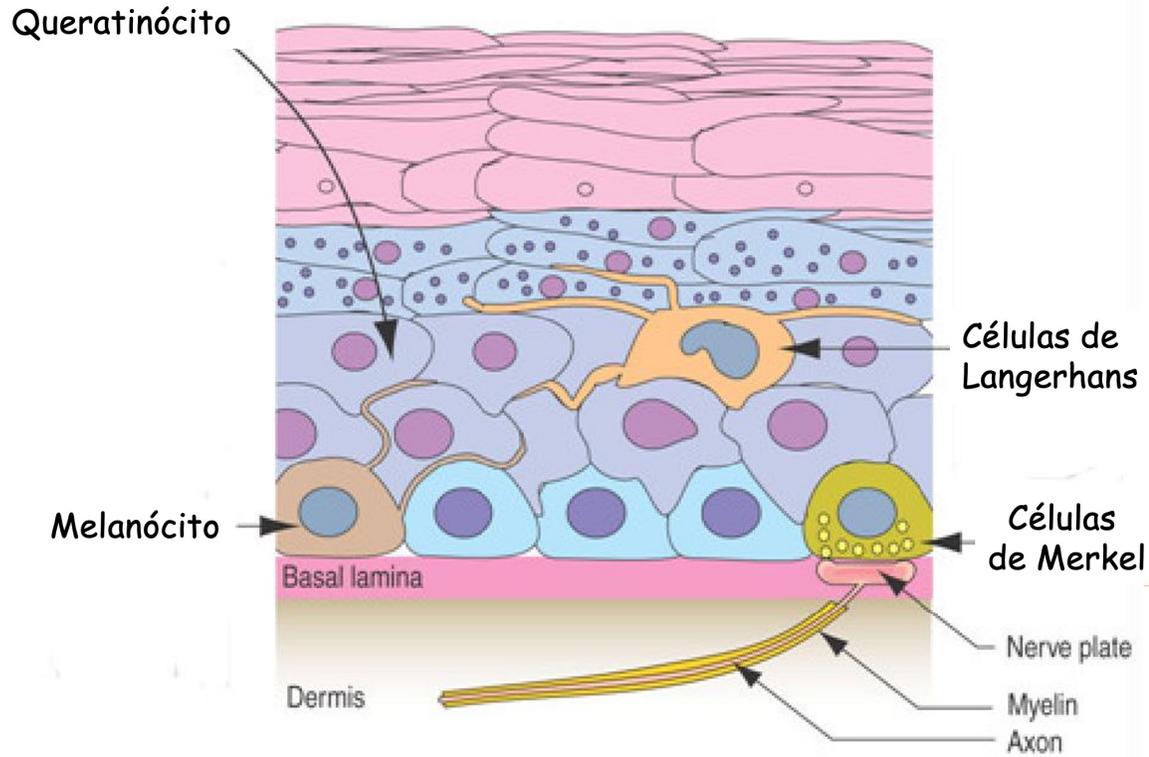
CAMADAS DA EPIDERME

- No citoplasma das células do estrato granuloso acumulam-se grânulos escuros de queratohialina;
- O estrato córneo é o mais superficial, formado por delgadas escamas córneas resultantes da migração e morte das células do estrato granuloso.



ANATOMIA DA PELE

TIPOS DE CÉLULAS DA EPIDERME



CÉLULAS DE MERKEL

- Célula epidérmica modificada, localizada na camada basal, e geralmente presentes na pele espessa. São **especialmente abundantes na ponta dos dedos e na mucosa oral, e na base dos folículos pilosos**.
- Caracteriza-se pela presença de grânulos citoplasmáticos. A base desta célula está em contacto com fibras nervosas amielínicas, e por isso, é tida como **mecanoreceptor**.

QUERATINÓCITOS

- São as células mais numerosas da epiderme

MELANÓCITOS

- Células derivadas da crista neural, arredondadas a colunares, que apresentam prolongamentos citoplasmáticos por onde transferem a melanina recém sintetizada. **Situadas geralmente nas camadas basal e espinhosa da epiderme. No seu interior ocorre a síntese de melanina;**

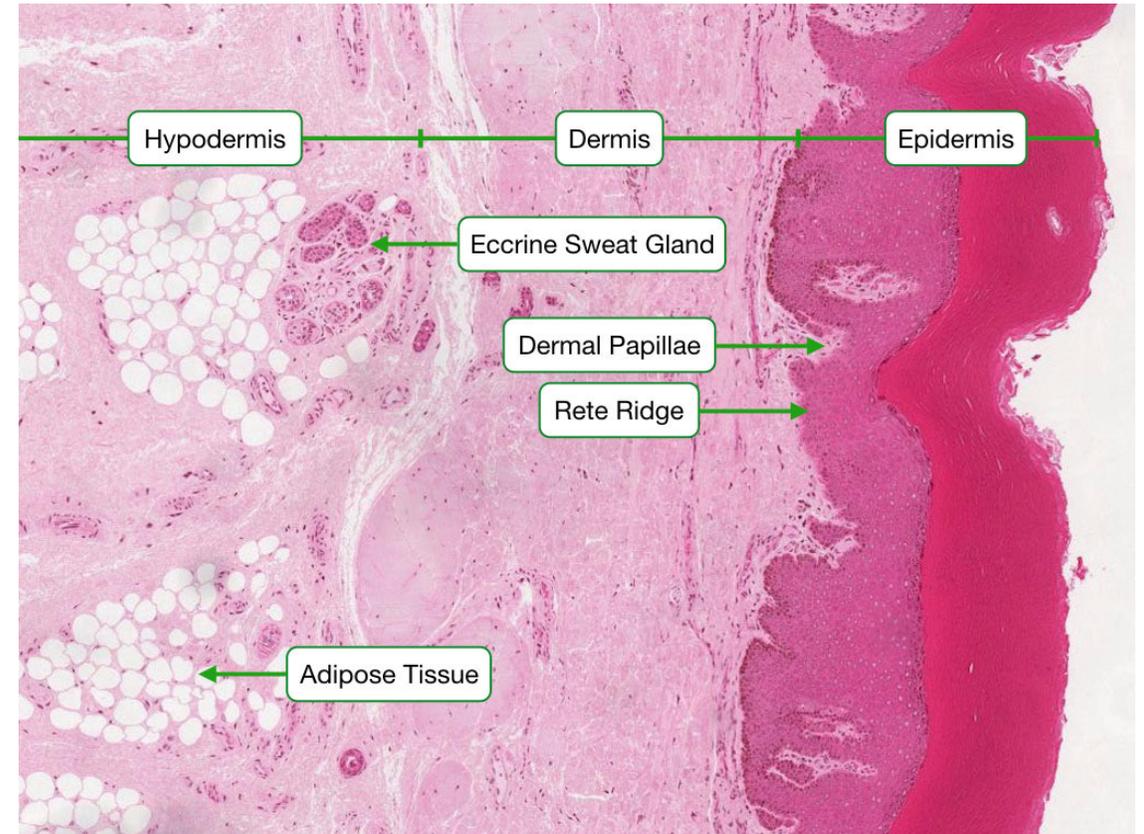
CÉLULAS DE LANGERHANS

- Células derivadas de **precursores da medula óssea vermelha** localizadas entre os queratinócitos, em toda a epiderme, porém, são mais frequentes na camada espinhosa.
- Fazem parte do **sistema imunitário**, podendo processar e acumular na sua superfície os antigénios cutâneos, estabelecendo **comunicação com linfócitos T**.
- Participam do desencadeamento das reações de hipersensibilidade por contacto cutâneo.
- Ao contrário dos melanócitos, que se multiplicam após exposição repetida à luz ultravioleta, as células de Langerhans diminuem de número após uma agressão deste tipo; esta característica é, possivelmente, um fator que contribui para desencadear cancro.

ANATOMIA DA PELE

DERME

- Formada por tecido conjuntivo e está entre a epiderme e a hipoderme. Está ligada à epiderme por meio de projeções que partem da derme para a epiderme, denominadas de papilas dérmicas, e da epiderme para derme, chamadas de cristas epidérmicas.
- Divide-se em duas camadas: a **derme papilar**, onde estão as papilas dérmicas, e a **derme reticular**, que constitui a parte mais espessa da derme e é formada por tecido conjuntivo denso não modelado. É na derme que estão localizados os vasos sanguíneos e linfáticos, nervos, terminações nervosas sensoriais, folículos pilosos e glândulas.



ANATOMIA DA PELE

ESTRUTURAS ANEXAS

PÊLOS

São estruturas ricas em queratina que se formam no folículo piloso, uma invaginação da epiderme. Estão presentes em praticamente todo o corpo, apenas não são encontrados nos lábios, na glândula, nos pequenos lábios e parte dos grandes lábios e na palma da mão e dos pés.

UNHAS

São placas de queratina que ficam localizadas nas pontas dos dedos. Elas ajudam na proteção dos dedos e na manipulação de objetos.

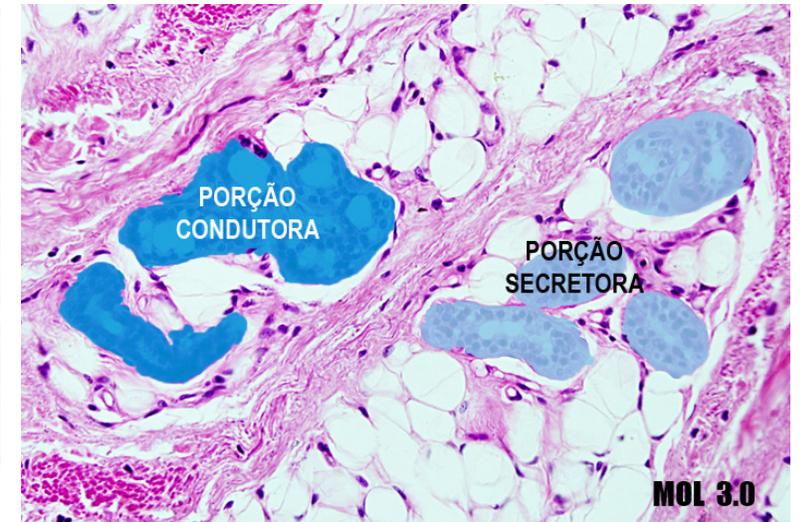
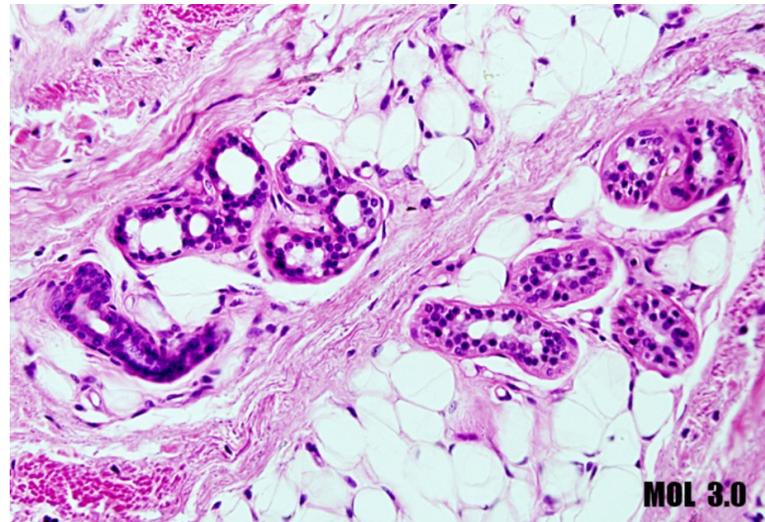
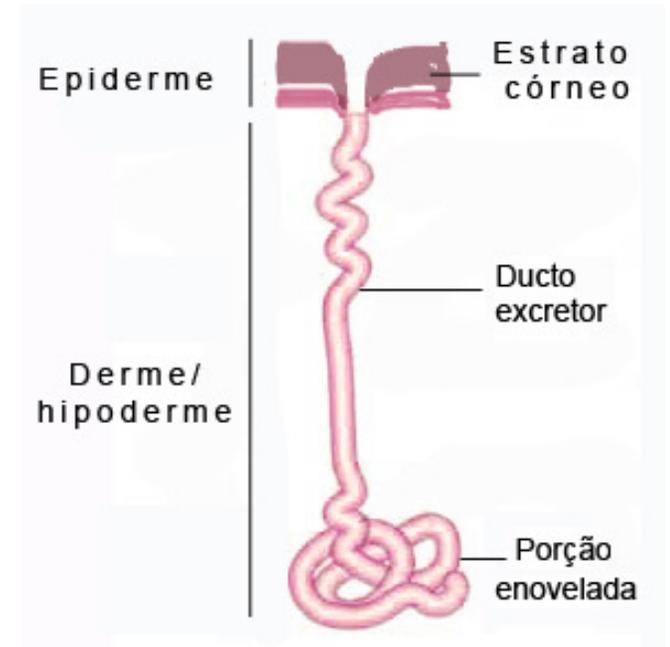
GLÂNDULAS

As glândulas são estruturas responsáveis por produzir secreções. Na pele, podemos destacar duas glândulas: as sudoríparas e as sebáceas. As glândulas sudoríparas são responsáveis por secretar o suor, uma solução aquosa que atua na regulação da temperatura. Seu papel na regulação está no fato de que, ao evaporar, leva ao resfriamento corporal. As glândulas sebáceas, por sua vez, produzem o sebo, que garante a lubrificação da pele e do pelo.

ESTRUTURAS ANEXAS DA PELE

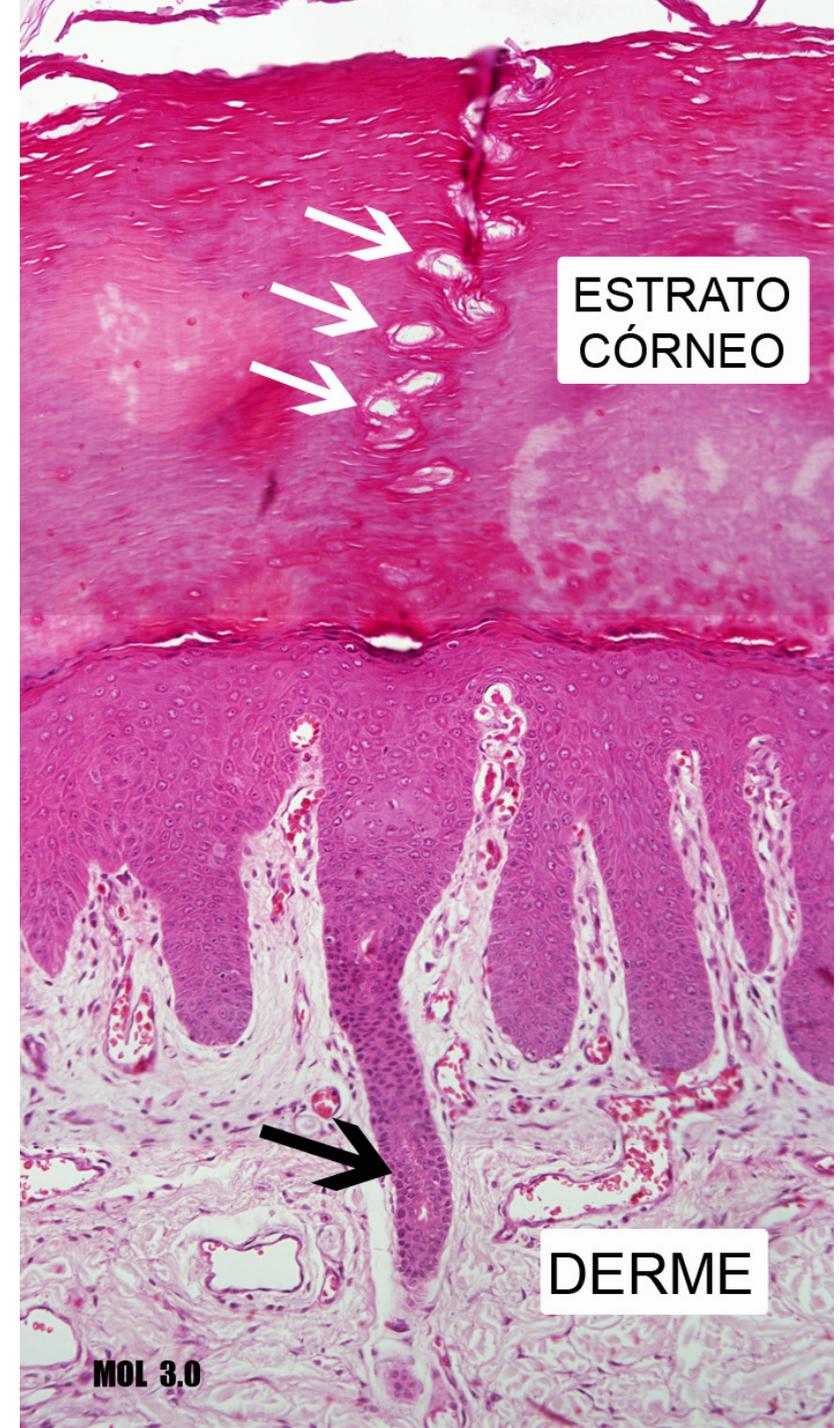
GLÂNDULAS SUDORÍPARAS

- São **glândulas tubulosas enoveladas, não ramificadas**. O esquema mostra a região enovelada da glândula, na qual existe uma **porção secretora** e o início da **porção condutora** da glândula. Esta última continua por um longo ducto excretor até à epiderme.
- Secção pela porção enovelada da glândula evidenciando a porção secretora formada por células maiores, menos coradas e a porção condutora formada por células mais intensamente coradas.



ESTRUTURAS ANEXAS DA PELE GLÂNDULAS SUDORÍPARAS

Região terminal do ducto excretor de glândula sudorípara (indicada pela seta preta). Após atravessar a epiderme a secreção percorre canais existentes no interior do estrato córneo (setas brancas).



ESTRUTURAS ANEXAS DA PELE GLÂNDULAS SEBÁCEAS

As glândulas sebáceas (assinaladas a azul claro) são glândulas de secreção holócrina, isto é, a célula secretora inteira se transforma em secreção. Esta é lançada em um ducto que se abre em um folículo piloso e a secreção envolve a haste do pêlo (assinalado a verde).

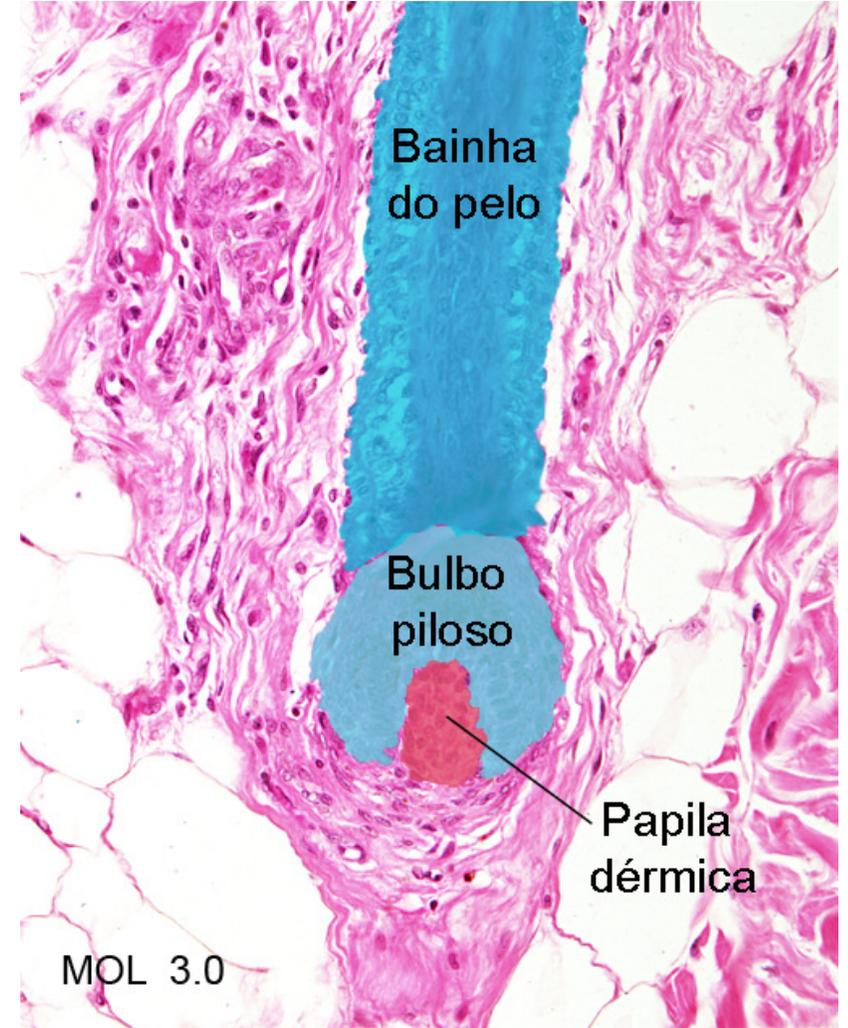
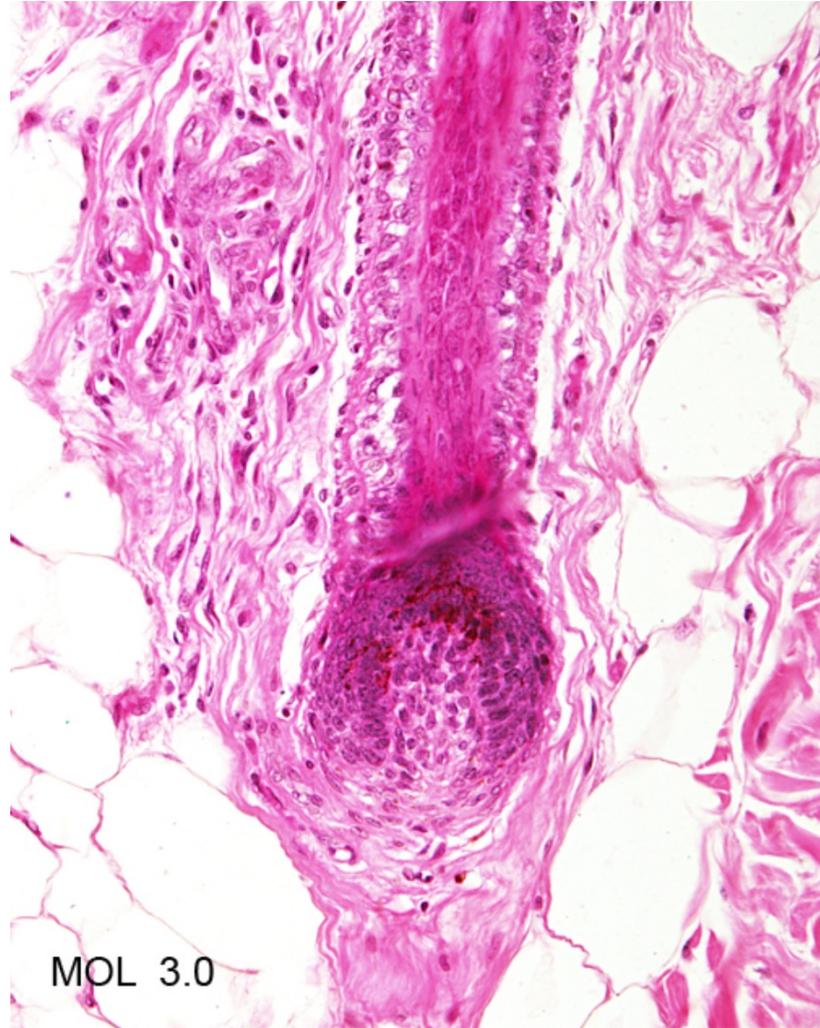


ESTRUTURAS ANEXAS DA PELE

FOLÍCULO PILOSO

Secção longitudinal de um folículo piloso.

A imagem mostra a porção inicial do folículo, uma estrutura esférica denominada **bulbo piloso**. Deste bulbo parte em direção da epiderme a **bainha do pêlo**, um conjunto de células que reveste a **haste** do pêlo que não está presente nesta imagem. A extremidade do bulbo piloso é penetrada por uma expansão de tecido conjuntivo, denominada **papila dérmica**.

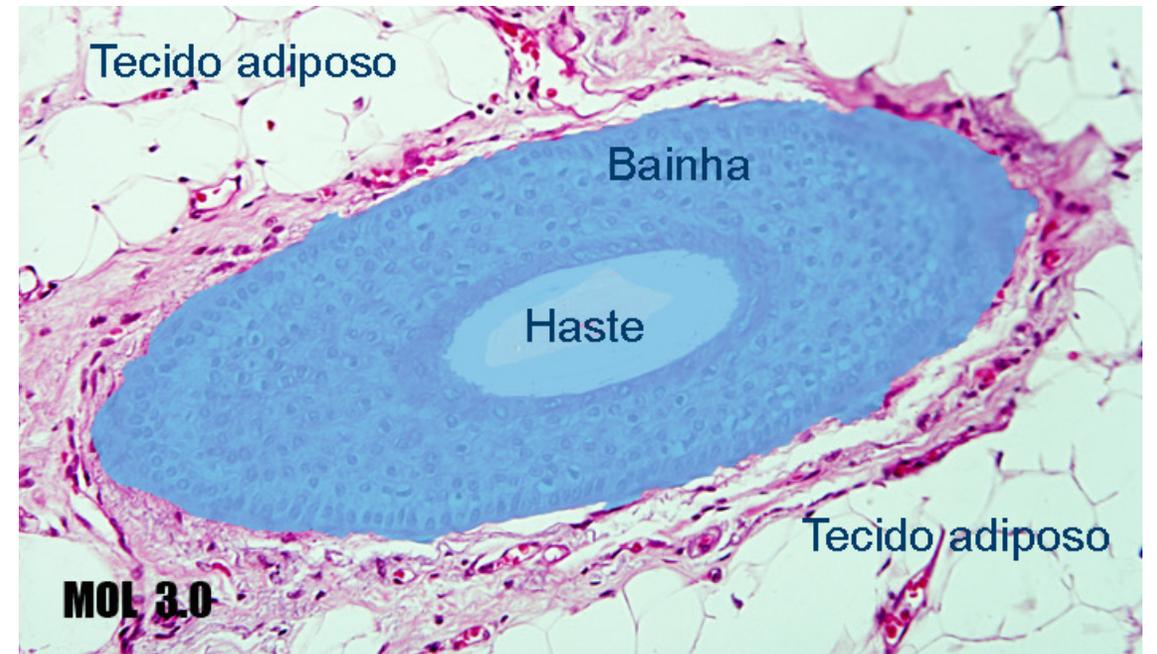
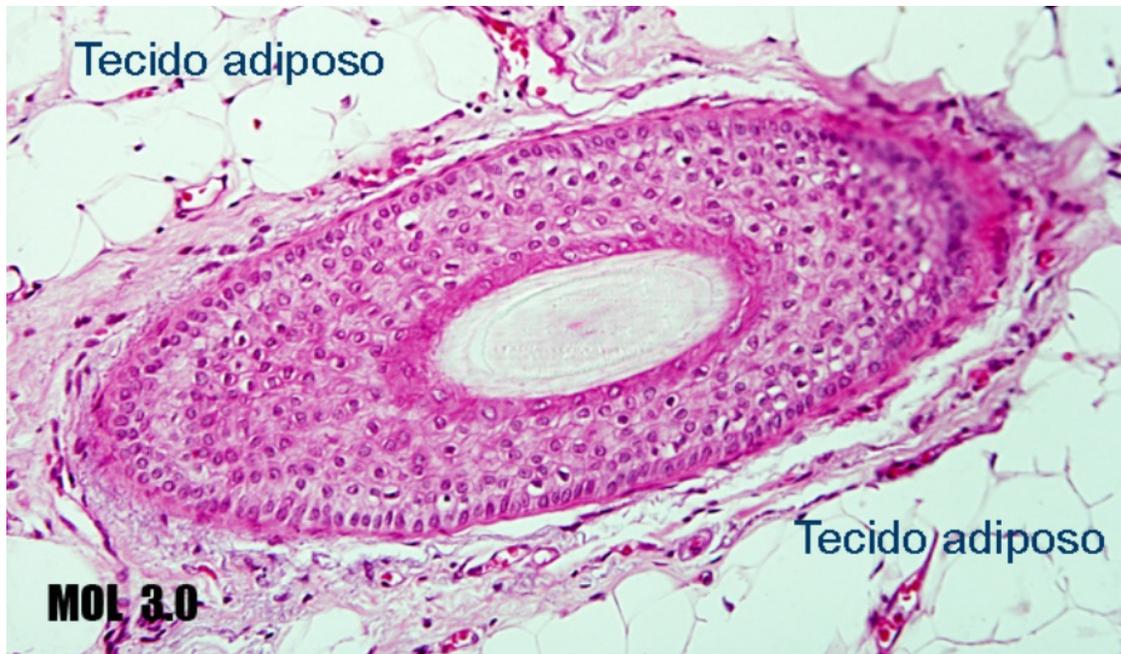


ESTRUTURAS ANEXAS DA PELE FOLÍCULO PILOSO

Secção transversal de um folículo piloso.

Corte entre o bolbo e o início da epiderme.

Observa-se a **bainha do pêlo**, composta de várias camadas de células que revestem a **haste**, a qual é o pêlo propriamente dito e que atravessa a epiderme e emerge para a superfície.



CORPÚSCULOS DE MEISSNER

Componentes do sistema de receptores sensoriais.

São mecanoreceptores de tacto e de vibrações.

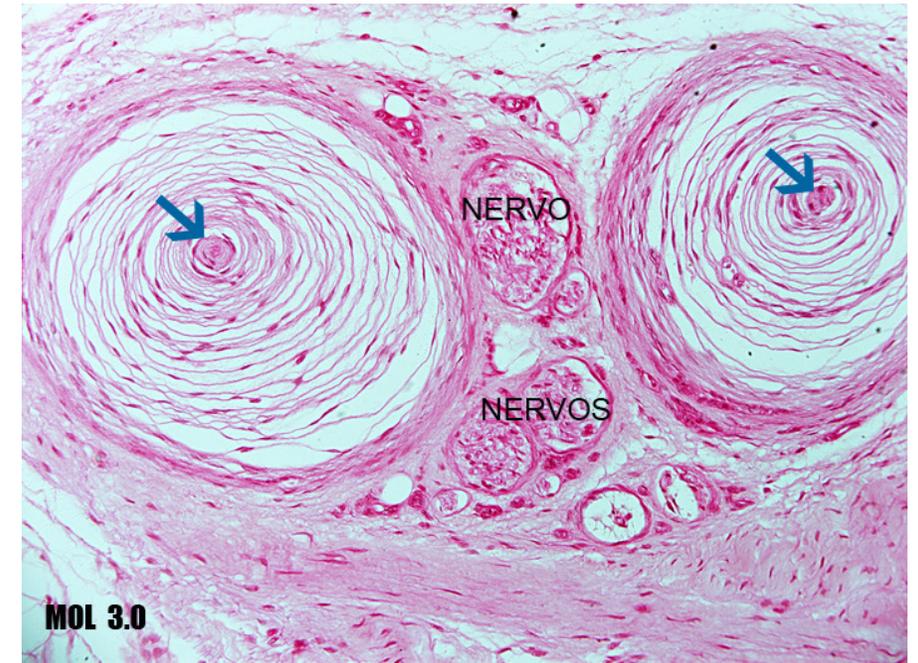
Situam-se no interior de papilas dérmicas da pele (a azul claro).
Constam de células alongadas conectadas a terminações nervosas amielínicas. O corpúsculo é envolvido por tecido conjuntivo.

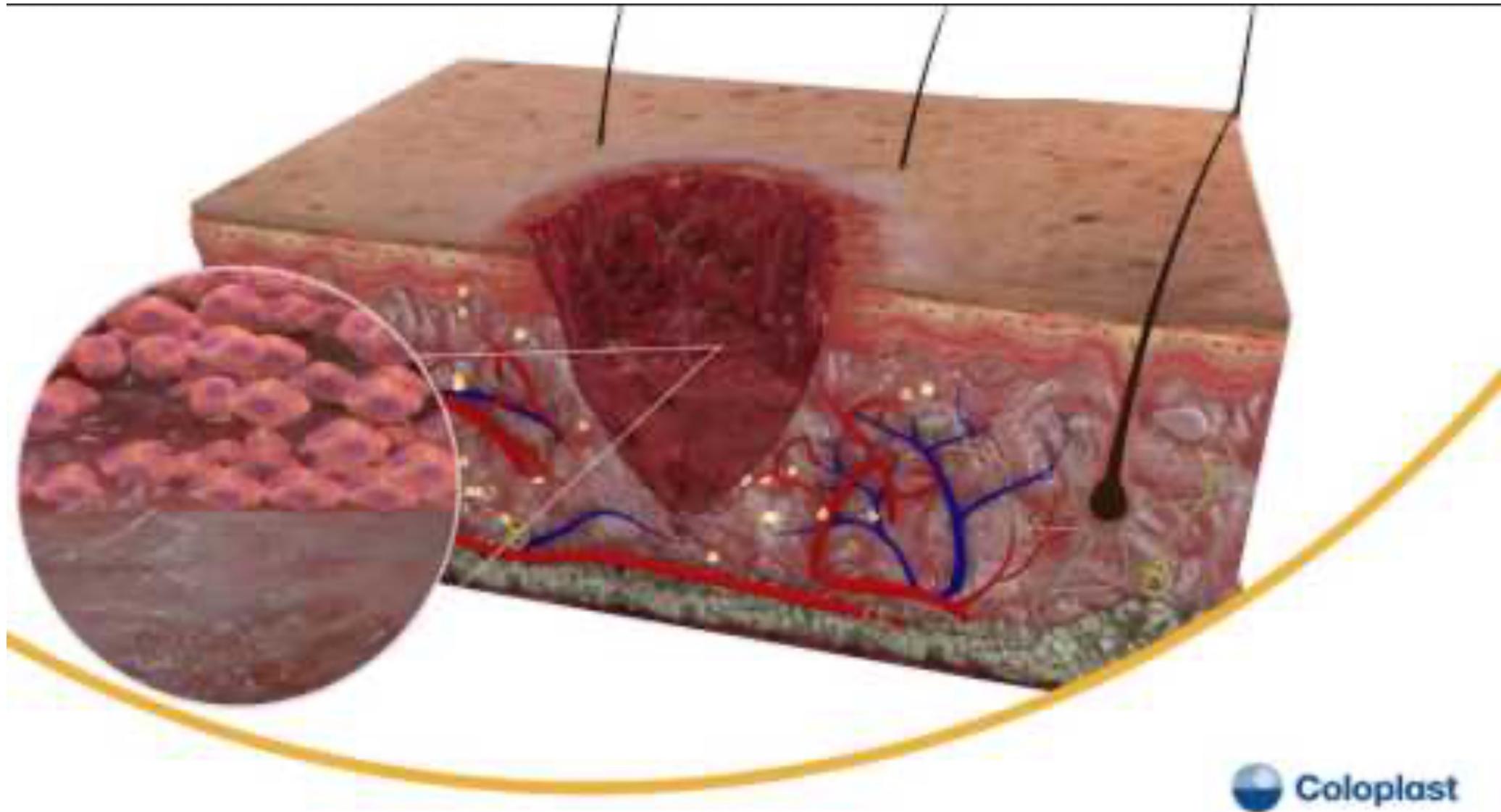
Existem em alta concentração em várias regiões, como por exemplo na pele da ponta dos dedos.



CORPÚSCULOS DE PACINI

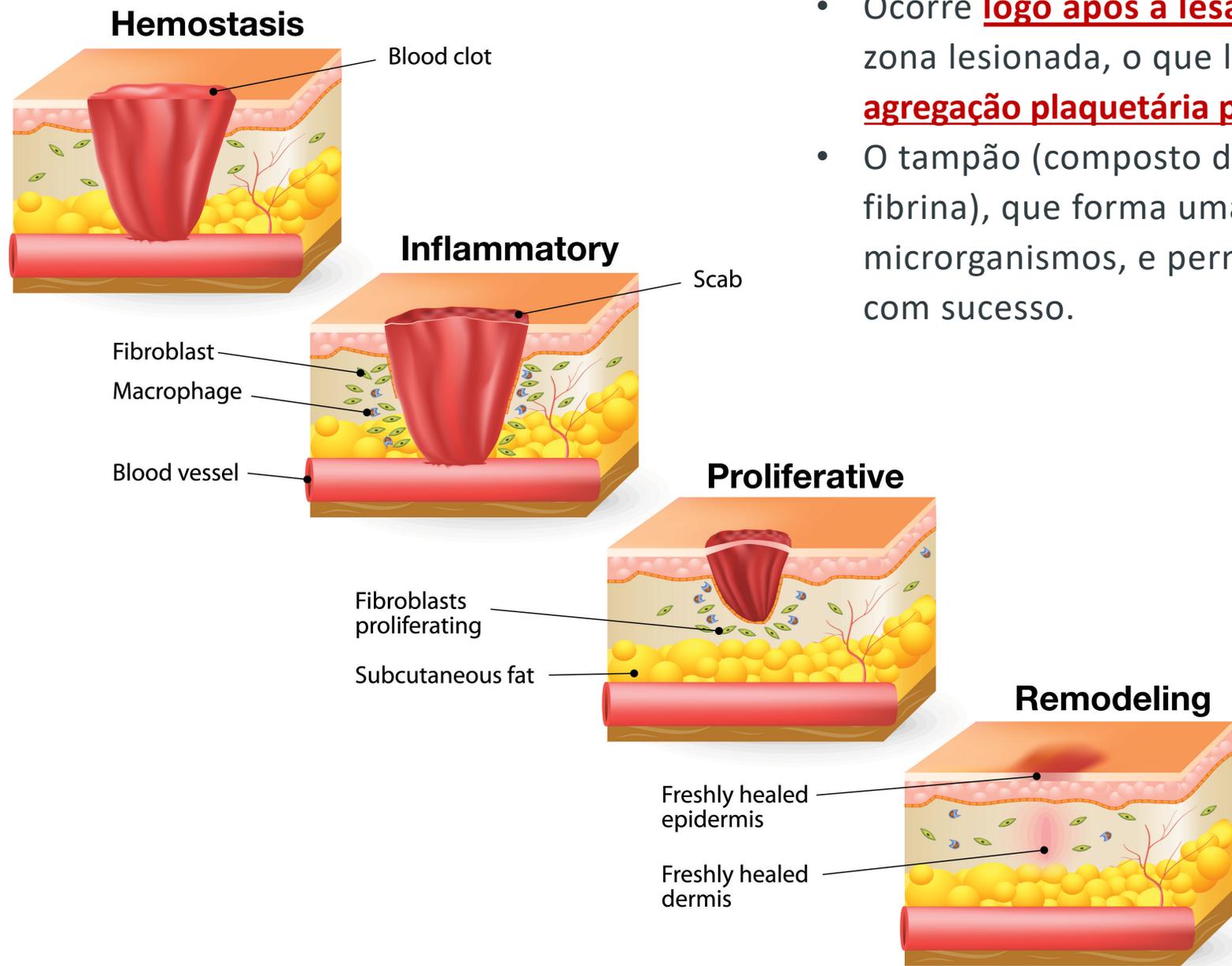
- Componentes do sistema de receptores sensoriais presentes na pele (derme e hipoderme) e em vários outros locais do corpo (vísceras, tendões e articulações);
- São mecanoreceptores de pressão profunda e de vibrações.
- Formados por uma série de delgadas lâminas concêntricas de células de suporte, finas fibras de colágeno e líquido intersticial, fazendo lembrar uma cebola. No centro do corpúsculo há uma terminação nervosa amielínica. O corpúsculo é envolvido por uma camada de tecido conjuntivo.
- A imagem mostra 2 desses corpúsculos e a terminação nervosa central é apontada pelas setas. Entre os corpúsculos há pequenos nervos seccionados transversalmente.





<https://www.youtube.com/watch?v=RiKu9sgFizY&t=3s>

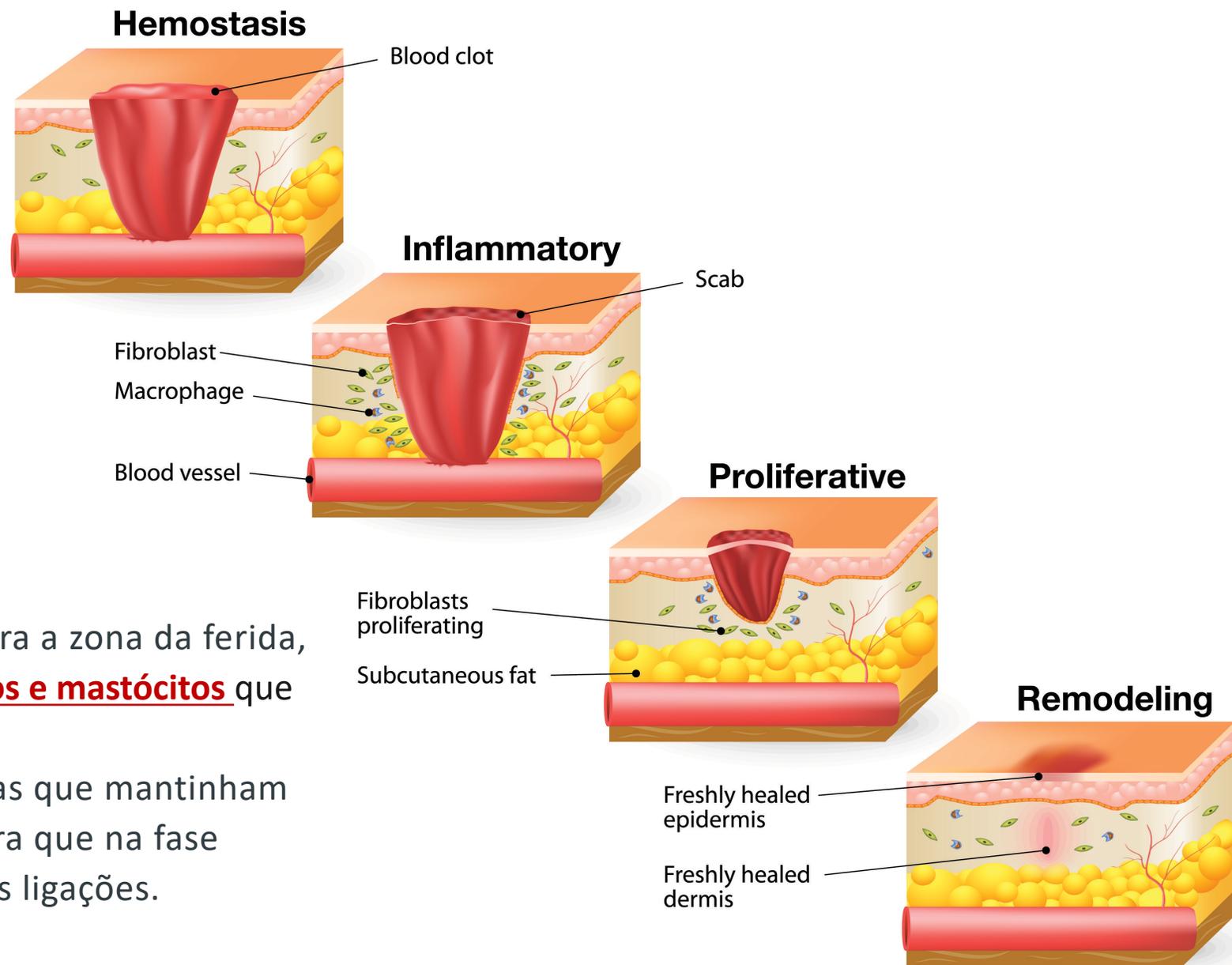
CICATRIZAÇÃO DA PELE



1. HEMOSTASE

- Ocorre **logo após a lesão** e inicia-se com sangue a acorrer à zona lesionada, o que leva ao **preenchimento da lesão por agregação plaquetária para formar o tampão plaquetário**;
- O tampão (composto de uma substância denominada fibrina), que forma uma barreira contra a invasão de microrganismos, e permite que as restantes fases ocorram com sucesso.

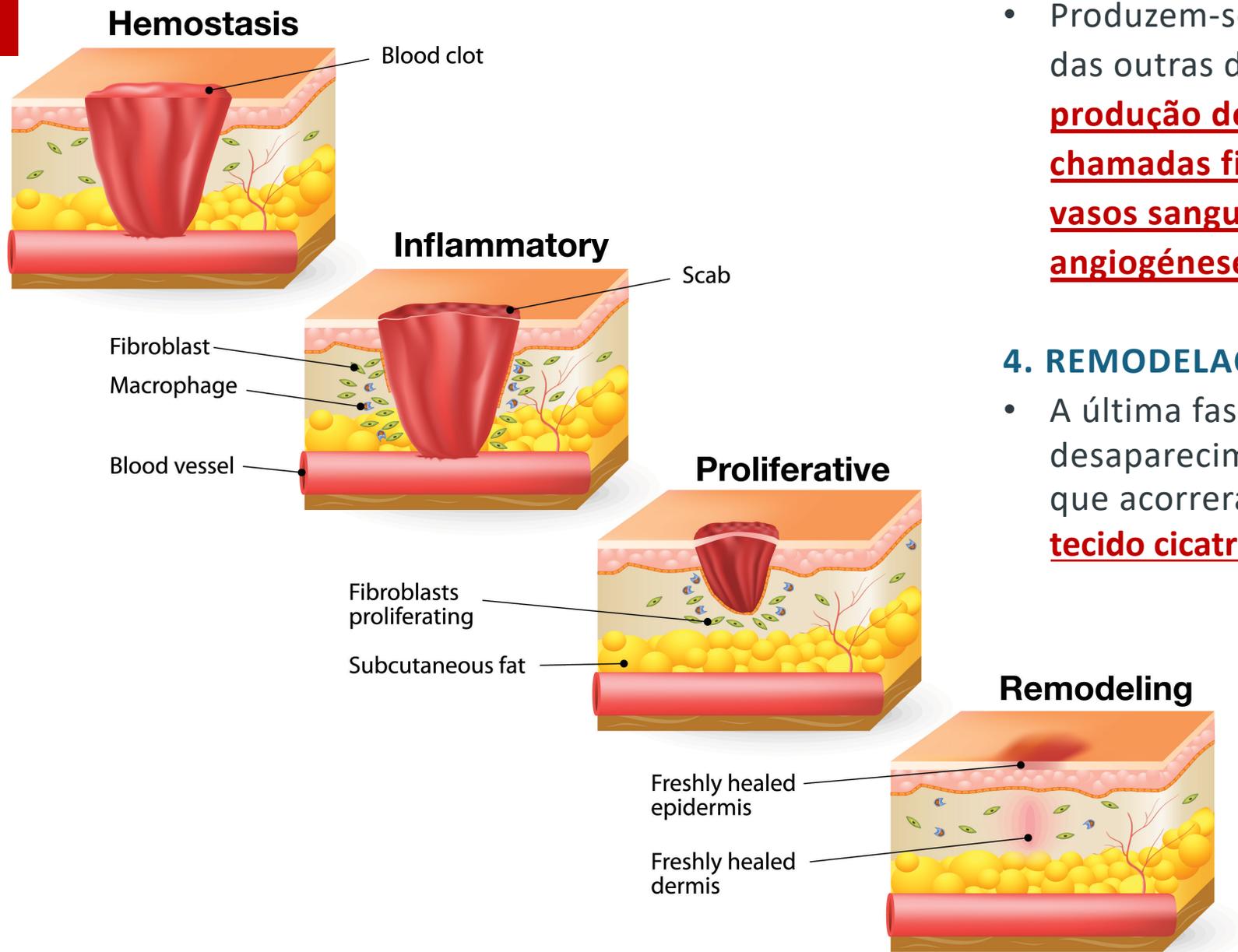
CICATRIZAÇÃO DA PELE



2. INFLAMAÇÃO

- Há recrutamento de outras células para a zona da ferida, nomeadamente neutrófilos, macrófagos e mastócitos que libertam citocinas pró-inflamatórias;
- Nesta fase, são destruídas as estruturas que mantinham essa zona da ferida antes da lesão, para que na fase posterior possam ser produzidas novas ligações.

CICATRIZAÇÃO DA PELE



3. PROLIFERAÇÃO

- Produzem-se as novas ligações e estruturas a partir das outras destruídas, nomeadamente com a produção de colagénio, pela ação de células chamadas fibroblastos, e pela formação de novos vasos sanguíneos, um fenómeno chamado angiogénese. Forma-se a matriz extracelular.

4. REMODELAÇÃO DO TECIDO

- A última fase da cicatrização, onde ocorre o desaparecimento de todos os elementos celulares que acorreram à zona. O tecido converte-se em tecido cicatricial maduro.

CICATRIZAÇÃO DA PELE



CICATRIZAÇÃO DA PELE PORQUE É MAIS DIFÍCIL NOS DOENTES DIABÉTICOS?

- A maioria das feridas crónicas, ou seja, que existem durante muito tempo, são úlceras. Muitas delas associadas à diabetes.
- Doentes diabéticos não conseguem cicatrizar de forma correta e curar feridas de forma normal. Além disso, esta população está propensa a desenvolver úlceras crónicas do pé diabético, que são estimadas ocorrer em 15 % das pessoas com diabetes. São uma complicação grave da diabetes e precedem 84% das amputações em diabéticos;
- A dificuldade da cicatrização em indivíduos diabéticos é o resultado de uma fisiopatologia complexa envolvendo componentes vasculares, neuropáticos, imunológicos e bioquímicos.
- Indivíduos diabéticos têm uma resposta imunitária deficiente;

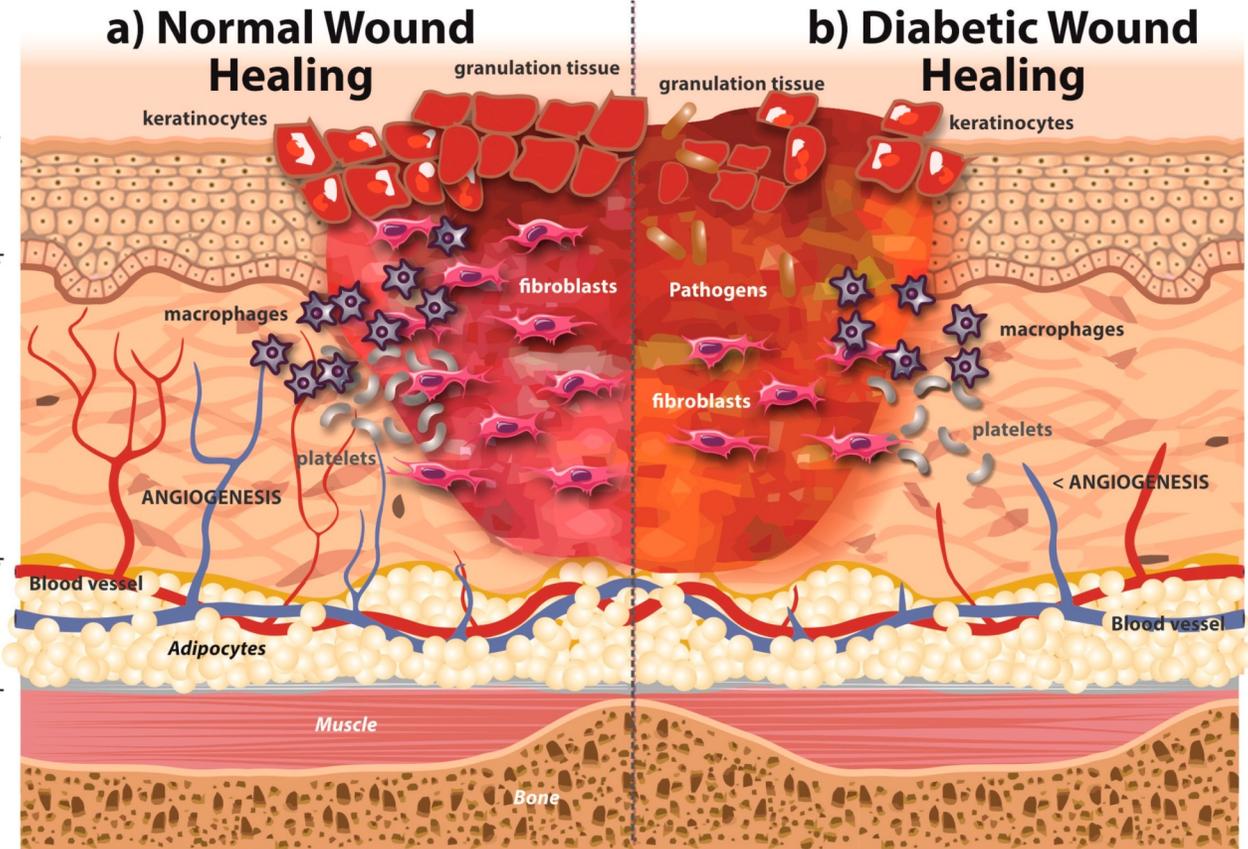
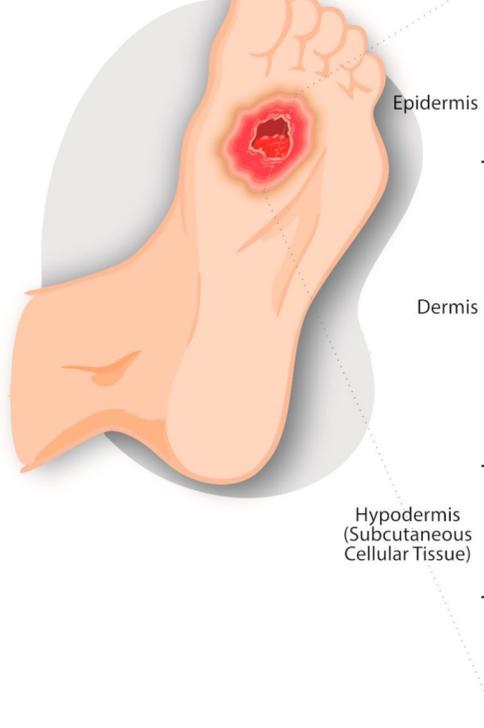


O número de células imunitárias enviadas para combater feridas e a sua capacidade de agir são frequentemente reduzidas → a cicatrização das feridas será mais lenta e o risco de infecção e outras complicações graves será maior.

CICATRIZAÇÃO DA PELE PORQUE É MAIS DIFÍCIL NOS DOENTES DIABÉTICOS?

1. Hiperglicemia → vasos sanguíneos mais rígidos que causam circulação mais lenta e disfunção microvascular → causando redução da oxigenação dos tecidos → o oxigénio não consegue atingir de forma tão eficaz certas zonas do corpo → deficiente cicatrização e faz com que a angiogénese (que, lembramos, é a produção de novos vasos sanguíneos) seja mais reduzida.
2. O facto da **inflamação**, que decorre das feridas cicatrizarem mais devagar, durar mais tempo, faz com que sejam produzidas metaloproteases. Estas substâncias ajudam a degradar o «esqueleto» que liga as células umas às outras. Ou seja, dificultam a sua reparação.
3. O facto de ser comum na diabetes que o organismo esteja sujeito durante mais tempo a quantidades elevadas de açúcar no sangue (hiperglicemia) aumenta um processo chamado stress oxidativo → cicatrização mais difícil porque faz que chegam à zona das lesões radicais livres que destroem ainda mais essa zona.
4. A neuropatia periférica– lesões no sistema nervoso periférico a que os doentes diabéticos estão mais sujeitos – e a maior suscetibilidade dos doentes diabéticos às infeções, também contribuem para esta incapacidade de cicatrizar corretamente.

Diabetic Foot Ulcer



CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS EM PACIENTES DIABÉTICOS

O processo de cicatrização de feridas é afectado pela:

- **diminuição da fibrinólise** e desequilíbrio de citocinas, o que provoca alteração no processo.
- **diminuição da angiogénese** devido à hiperglicemia, e a migração de células como queratinócitos e fibroblastos é diminuída, causando **reepitelização deficiente**;
- **fraca produção da matriz extracelular** pelos fibroblastos contribui para o deficiente fecho da ferida.

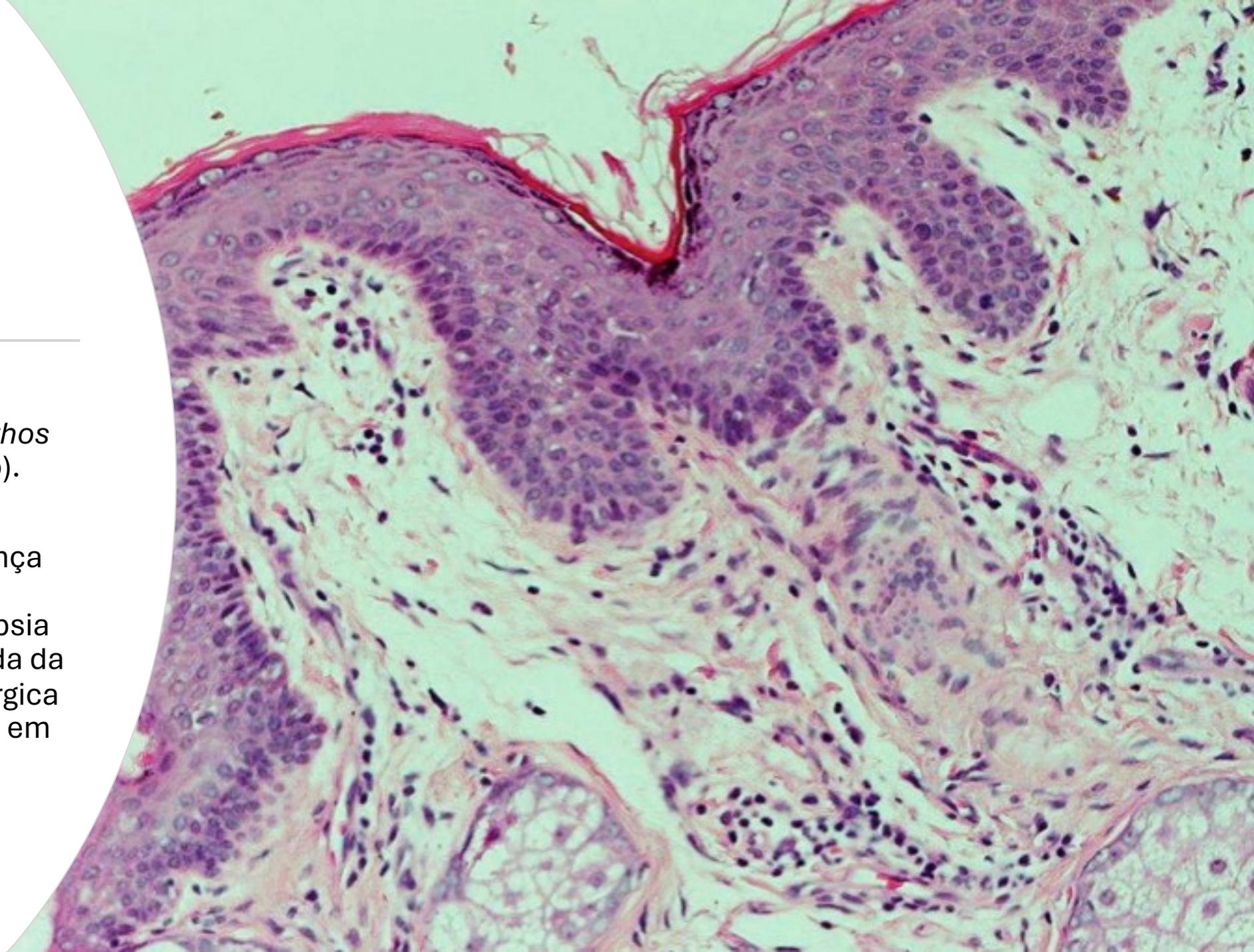
PHASES OF WOUND HEALING <i>(Limit varies within faded interval, mainly by wound severity)</i>	TISSUE INJURY		Prolonged Inflammation		CHRONIC WOUND
	HAEMOSTASIS	INFLAMMATION	PROLIFERATION	REMODELING	
EVENTS	- Bleeding - Coagulation - Vasoconstriction-Vasodilatation	OEDEMA - PMN Migration - Phagocytosis - Granulocytosis - Cytocines	Granulation Angiogenesis (neovascularization) Fibroplasty	Wound contraction Extracellular Matrix Synthesis	Re-epithelization Decreased vascularity Degradation of the MEC
CELL FORMS (predominants)	Platelets	Neutrophils (PMN; Polymorphonucleares predominant) Monocytes	Macrophages	Endothelial Cells Keratinocytes	Fibroblasts Epidermal Cells
TIME	0 - 1 HOURS	1 - 6 DAYS	4 - 21 DAYS	21 DAYS > 2 YEARS	



HISTOPATOLOGIA

histo (tecido celular) + *pathos* (doença) + *logia* (estudo).

Estudo dos sinais de doença por meio de exame microscópico de uma biópsia (amostra de tecido recolhida da área afetada) ou peça cirúrgica que é processada e fixada em lâminas de vidro.



CASOS PRÁTICOS E DIAGNÓSTICO DE DOENÇA

- https://www.osmosis.org/learn/Skin_cancer:_Pathology_review
- <https://www.osmosis.org/learn/skin-cancer?from=/np/foundational-sciences/pathology/integumentary-system/neoplasms>
- https://www.osmosis.org/learn/Pigmentation_skin_disorders:_Pathology_review
- https://www.osmosis.org/learn/Skin_cancer_screening:_Clinical_sciences

DIAGNÓSTICO DE DOENÇA

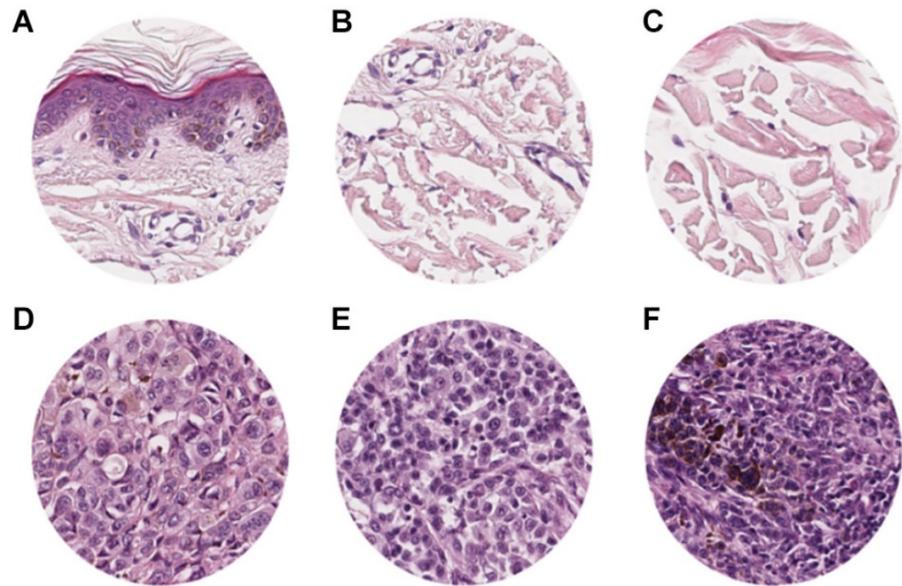


FIGURE 1 | ROI samples selected from healthy tissue (A–C) and invasive cutaneous melanoma (D–F) on a whole slide image. Each ROI was obtained at a magnification of 20 \times .

Desenvolvimento de um sistema de Inteligência Artificial (IA) que reconhece melanoma cutâneo a partir de lâminas histopatológicas digitalizadas com precisão considerada clinicamente relevante e aceitável.

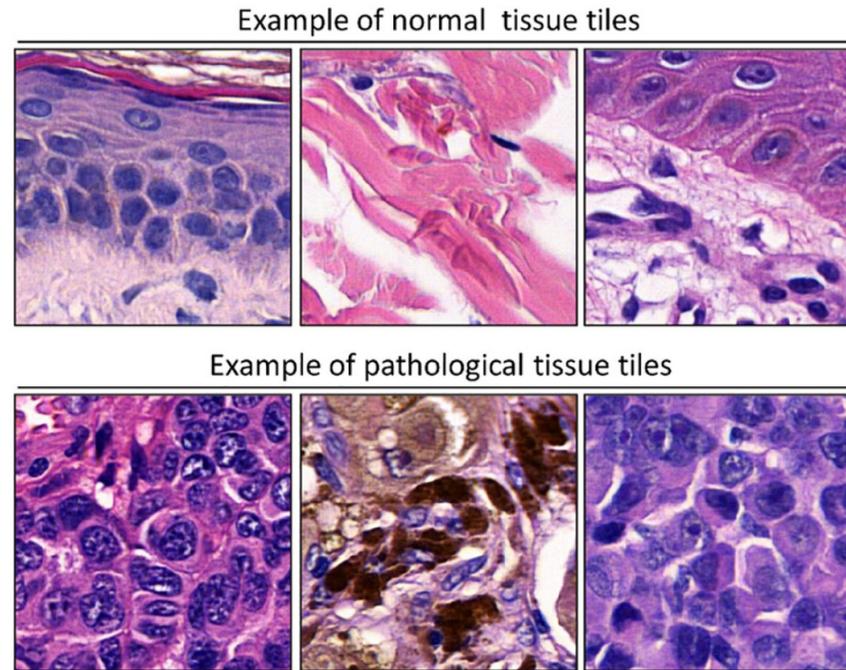


FIGURE 2 | Examples of patches cropped from ROIs. The first and second lines report sampled patches of normal and pathological tissues, respectively. Each patch has a size of 299 \times 299 pixels (72.59 mm \times 72.59 mm).

Esta tecnologia pode ajudar a melhorar a eficiência do diagnóstico quando a consulta especializada não está disponível, bem como reduzir a variabilidade inter-observador.

Mais estudos, englobando maior número de observações, são necessários para verificar se o algoritmo de aprendizagem profunda permite a subclassificação de diferentes subtipos de melanoma.

DIAGNÓSTICO DE DOENÇA

- Esta técnica permite segmentar os núcleos usando uma Rede Neural Convolutiva (Convolutional Neural Network, CNN). Os núcleos segmentados são então usados para gerar regiões “mascaradas” de melanoma.

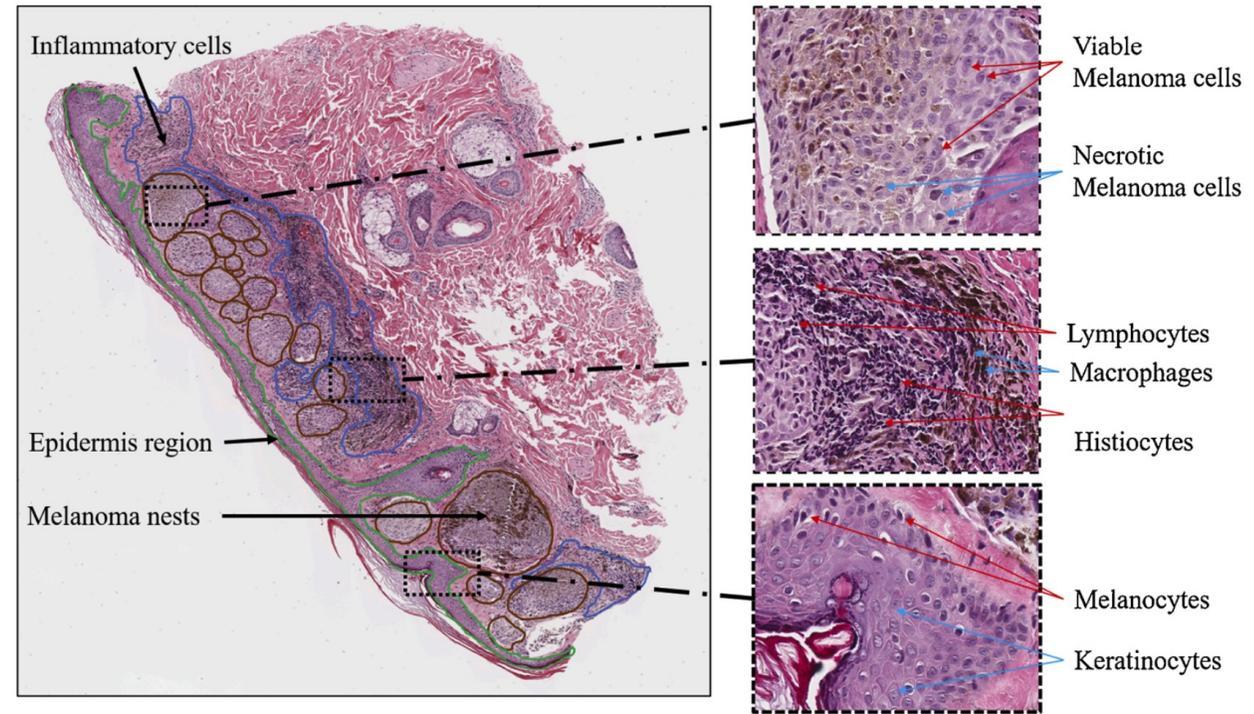


Fig. 1. Histopathological image of a skin tissue with cutaneous malignant melanoma. The epidermis region, the melanoma nests and inflammatory cells are contoured in green, brown and blue colors, respectively.

- Resultados experimentais com um pequeno conjunto de dados de melanoma mostram que este método pode potencialmente segmentar os núcleos com mais de 94% de precisão e segmentar as regiões do melanoma com um coeficiente de dados de cerca de 85%.
- A técnica proposta também possui um pequeno tempo de execução tornando-a adequada para diagnóstico clínico com um tempo de resposta rápido.

Alheejawi et al., 2021. Detection of malignant melanoma in H&E-stained images using deep learning techniques. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101659>

