

OS ÓRGÃOS CIRCUMVENTRICULARES ENCEFÁLICOS. HISTOQUÍMICA DE FLUORESCÊNCIA NO ESTUDO DE BARREIRAS DE DIFUSÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

LUÍS BIGOTTE DE ALMEIDA

Laboratório de Neuropatologia. Instituto de Patologia. Universidade de Uppsala. Uppsala. Suécia.
Serviço de Neurologia. Hospitais Civis de Lisboa. Lisboa. Portugal.

RESUMO

O grupo dos Órgão Circumventriculares (OCV) engloba uma série de pequenas áreas em redor do sistema ventricular encefálico dos vertebrados, com reconhecida actividade neuroreceptora e/ou neuroendócrina. A abundante vascularização, de permeabilidade única no Sistema Nervoso Central (SNC), coloca estas regiões em estreita relação com o restante organismo, através da circulação sanguínea. A ausência de barreira hemato-encefálica e a peculiar ultraestrutura determinam a sua particular actividade funcional. As diversas barreiras de difusão existentes no SNC, particularmente nos OCV, foram investigadas com o citostático fluorescente Adriamicina (Doxorubicina), marcador do DNA intracelular. A morfologia especial e os aspectos funcionais inerentes aos diversos OCV foram também sumariamente revistos.

SUMMARY

Circumventricular organs of the brain

A group of small areas located around the ventricular system of the vertebrate central nervous system (CNS) is known as the circumventricular organs (CVO). Neuroreceptor and/or neuroendocrine functions are attributed to these regions. A very rich and permeable capillary network maintains the CVO in close contact to the rest of the organism through the blood circulation. The lack of a blood-brain barrier and the peculiar ultrastructure are both responsible for their specialized activities. The various diffusion barriers existing within the CNS, particularly in the CVO, have been investigated using the fluorescent cytostatic drug Adriamycin (Doxorubicin) as a DNA tracer. The special morphology and functional aspects of the various CVO have also been briefly reviewed.

INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso Central (SNC) dos vertebrados mantém uma certa autonomia em relação ao restante organismo, a qual se manifesta, por exemplo, no particular ambiente extracelular que rodeia o seu parênquima — o líquido céfalo-raquidiano. A composição deste difere tanto da do sangue como da dos restantes fluidos tissulares.

A existência de uma barreira entre o tecido nervoso e a circulação sanguínea é reconhecida desde que, no século XIX, se verificou que o cérebro, ao contrário de muitos outros órgãos, não era corável através da injeção intravenosa de corantes.¹

Os estudo de Goldmann² e de Wislocki e Putman³ com o corante trypan blue administrado sistemicamente, provaram que, embora a maioria do sistema nervoso não fosse corável, havia nele pequenas áreas que incorporavam o corante. Concluiu-se que nessas zonas a chamada barreira hemato-encefálica não existia. No SNC, uma série de regiões situadas em redor do sistema ventricular e os plexos coróides possuem esta característica. Devido à particular actividade funcional e localização periventricular, as referidas áreas foram denominadas Órgãos Circumventriculares.⁴

Nos Órgãos Circumventriculares (OCV), o contacto entre as estruturas nervosas e o restante organismo é mantido através da circulação sanguínea, com troca de influências

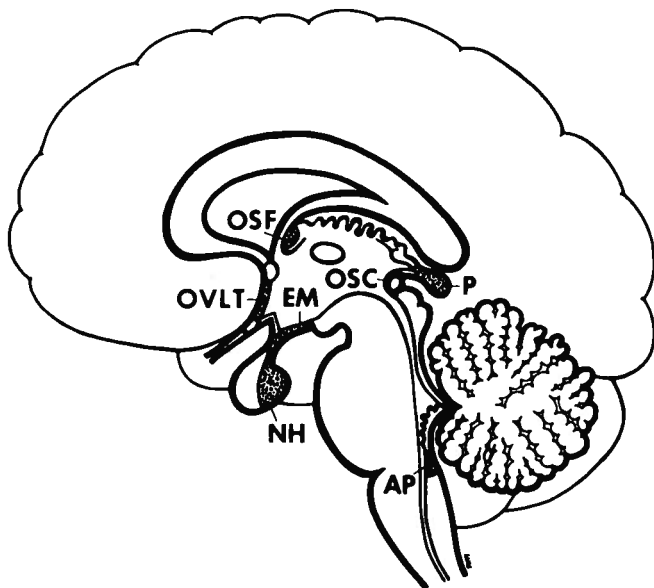


Figura 1: Apresentação esquemática de um corte sagital do encéfalo humano mostrando a localização dos Órgãos Circumventriculares (áreas ponteadas): AP - Área Postrema, OVL - Órgão Vasculoso da Lâmina Terminal, OSF - Órgão Subfornical, P - Epífise, EM - Eminência Média, NH - Neurohipófise, OSC - Órgão Subcomissural.

recíprocas. É actualmente um facto assente a actividade endócrina de vários destes órgãos e há razões para admitir também, em alguns deles, uma função neuroreceptora.

Alterações qualitativas ou quantitativas da química hemática exercem estímulos nos OCV, gerando impulsos que são posteriormente conduzidos por fibras nervosas a estruturas vizinhas ou relacionadas.

Os OCV representam, por outro lado, uma porta de entrada no SNC para vírus⁵ tóxicos exógenos^{6, 8} ou endógenos, antigénios e anticorpos. Estes agentes patogénicos podem daí propagar-se pelo sistema nervoso por via intracelular, já que extracelularmente diversas barreiras impedem a sua difusão.

As reduzidas dimensões, o difícil acesso no SNC e a complexa actividade funcional são responsáveis pela deficiente informação existente sobre alguns dos OCV.

Órgãos circumventriculares dos mamíferos e outros vertebrados

As regiões incluídas actualmente no grupo dos OCV dos mamíferos, são apresentadas no Quadro 1.

QUADRO 1 Órgãos circumventriculares dos mamíferos

Área Postrema
Órgão Vasculoso da Lâmina Terminal
Órgão Subfornical
Epífise
Eminência Média
Neurohipófise
Órgão Subcomissural

A área postrema está situada na porção inferior do bulbo raquidiano, enquanto as restantes áreas se localizam em redor do terceiro ventrículo cerebral (Fig. 1).

Outras regiões com estrutura semelhante têm porém sido descritas no SNC dos vertebrados inferiores (Quadro 2).

Características morfológicas gerais dos OCV

Estas áreas são caracterizadas morfológicamente por uma abundante rede vascular capilar, possuindo um tipo especial de endotélio. Ao contrário dos capilares do parênquima típico do SNC (Fig. 2b), os dos OCV tem células endoteliais fenestradas, isto é, com poros de 70 a 80 m μ de diâmetro, e um extenso espaço perivascular, limitado por dupla membrana basal (Fig. 2a). Este espaço contém fibras colagénicas, fibroblastos¹⁶ e, por vezes, células com capacidade fagocitária.¹⁷

O epitélio endimário, que reveste a maior parte destas regiões, é constituído por células especiais, denominadas tancitos.¹⁸

Os tancitos, não ciliados e ricos em microvilosidades, enviam prolongamentos celulares até à membrana basal dos capilares e interligam-se por meio de junções impermeáveis (zonulae occludentes ou tight junctions). O epêndima ordinário dos ventrículos cerebrais é, pelo contrário, constituído por células ciliadas, com junções intercelulares de tipo laxo (zonulae adhaerentes ou gap junctions).¹⁹

Elementos celulares especiais, de tipo neuronal e/ou glial, e a existência de terminais nervosos em sinapse com vasos sanguíneos, contribuem para dar aos OCV as características funcionais próprias. Na maior parte destas regiões, os terminais de axónio contêm os chamados grânulos elementares e vesículas densas, sinais morfológicos de neurosecreção.

QUADRO 2 Outros órgãos circumventriculares observados nos vertebrados inferiores

OCV	Espécie animal	Referência
Órgão infundibular	Peixes	Boeke - 1902 ⁹
Saccus Vasculosus	Peixes	Gentes - 1906 ¹⁰
Saccus Dorsalis	Vertebrados Inferiores	Vigh - 1971 ¹¹
Paráfise	Vertebrados Inferiores e Embriões de Vertebrados Superiores	Kappers - 1955 ¹²
Órgão do Recesso Preóptico	Batráquios	Teichmann e Vigh - 1968 ¹³
Órgão do Recesso Infundibular	Peixes, Lagartos e Ratos	Teichmann e Vigh - 1968 ¹³
Órgão Paraventricular	Répteis, Batráquios, Peixes e Pássaros	Vigh - 1971 ¹¹
Corpo Glicogénio	Pássaros	Watterson - 1949 ¹⁴
Urophysis Spinalis Caudalis	Peixes	Sterba et al - 1965 ¹⁵

Características funcionais.**Barreiras de difusão nos OCV**

A maior parte do parênquima do SNC está *embebido* em líquido céfalo-raquidiano²⁰ que comunica com o do sistema ventricular, através das junções laxas interependimárias, e com o dos espaços subaracnoideus, difundindo por entre as células da membrana pio-glial, também ligadas por junções laxas.²¹

O endotélio dos capilares do SNC, que representa morfológicamente a barreira hemato-encefálica,²² constitui assim uma barreira hemato-liquórica.

Nos OCV, as fenestras no endotélio capilar são responsáveis pela permeabilidade vascular que caracteriza estas regiões,^{23, 24} as quais se situam por conseguinte, fora da barreira hemato-encefálica. O parênquima destas áreas está em contacto directo com o meio hemático e é o epitélio endimário que constitui a separação entre o liquor ventricular e o sangue.

De que maneira, e em que medida, o meio extracelular dos OCV se demarca do liquor que rodeia o parênquima nervoso adjacente, bem como do que existe no espaço subaracnoideu vizinho, é actualmente assunto de discussão.

Aplicação de marcadores (tracers) ao estudo funcional das barreiras de difusão no sistema nervoso

No estudo funcional da barreira hemato-encefálica e de outras barreiras existentes no sistema nervoso, têm sido aplicados métodos de investigação que utilizam marcadores (tracers). Deste modo se denominam várias substâncias que, administradas de forma diversa, podem ser seguidas no seu trajecto através do organismo. Podem ligar-se especificamente a determinadas estruturas que então se chamam receptores.

Os primeiros marcadores foram usados no século XIX e princípios de século XX. Eram corantes ácidos que podiam ser administrados intravitalmente, como o azul de metileno, provocando a coloração tissular na área de distribuição. Com eles nasceu o conceito de barreira hemato-encefálica e se detectou a permeabilidade vascular nos OCV.

O uso de marcadores teve, nos anos 70, um incremento significativo com a descoberta de novas substâncias e técnicas, nomeadamente para microscopia de fluorescência, detecção autoradiográfica e microscopia electrónica.²⁵

O marcador mais largamente usado tem sido um enzima proteico — horseradish peroxidase, o qual foi introduzido como método por Graham e Karnovsky²⁶ e aplicado no sistema nervoso por Reese e Karnovsky.²² Muitos outros têm porém sido utilizados, de diferente composição química e variado tamanho molecular. Entre eles, os fluorocromos e conjugados fluorescentes têm tido larga aplicação no sistema nervoso.^{27, 28}

Os diversos marcadores provaram não atravessar o endotélio capilar típico do sistema nervoso, mas serem capazes de ultrapassar o endotélio fenestrado e penetrar no neurópilo da maior parte dos OCV. Observações com marcadores demonstraram a permeabilidade do epitélio endimário que reveste a generalidade dos ventrículos cerebrais e a impermeabilidade do que cobre os OCV.^{29, 30}

Com a aplicação do citostático fluorescente Adriamicina (Doxorubicina), como marcador do DNA intracelular, foi-nos permitido investigar diversas barreiras existentes nos Órgãos Circunventriculares e sugerir estruturas de separação entre estas áreas e a sua vizinhança.

A Adriamicina, que é actualmente uma das drogas anti-neoplásicas mais poderosas, é uma antraciclina cuja molécula tem fluorescência cor de laranja e a especial capacidade de se incorporar na hélice do DNA celular. Esta sofre então alterações estruturais e funcionais com repercussão no metabolismo dos ácidos nucleicos e proteínas celulares.

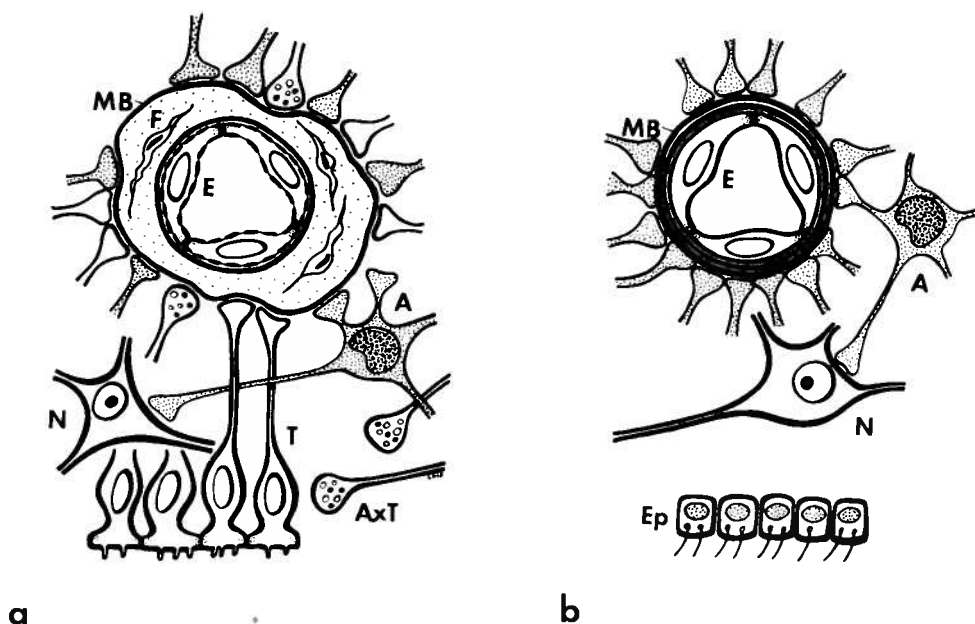


Figura 2: Apresentação esquemática das variedades morfológicas de capilar sanguíneo existentes no SNC e sua relação com os elementos celulares adjacentes.
 a) Capilar fenestrado, característico dos OCV e plexos coroideos. Note-se o extenso espaço perivascular, contendo fibroblastos (F) e fibras colagêneas (ponteadas), e os poros na membrana das células endoteliais (E). T - Tancito endimário, N - Neurónio, A - Astrocito, AxT - Terminal de axónio, MB - Membrana basal.
 b) Capilar típico do SNC. Observe-se a ausência de espaço perivascular e os numerosos prolongamentos astrocitários em contacto com a membrana basal. EP - Epitélio endimário ordinário.

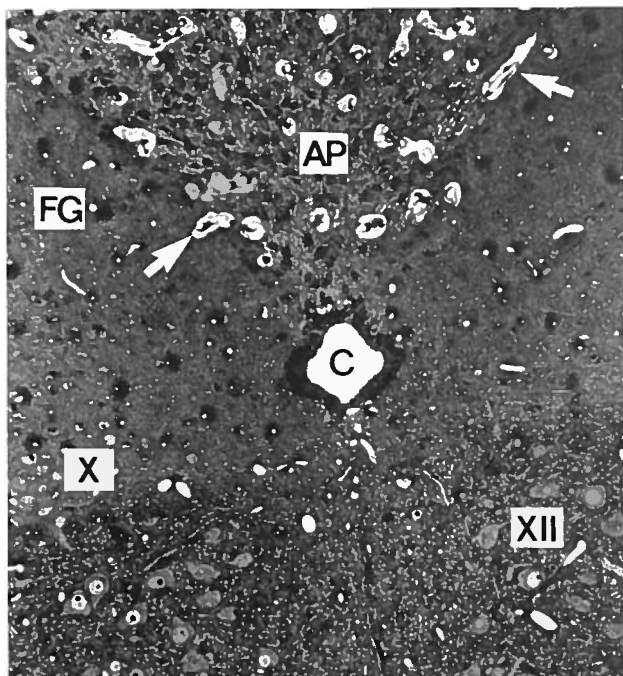


Figura 3: Microfotografia em microscopia óptica de um corte frontal do bulbo raquidiano de ratinho, na região da Área Postrema (AP). Notem-se os grandes lagos vasculares (setas) rodeados por vastos espaços extracelulares. C - Canal endimpário, FG - Feixe de Goll, X - Núcleo do nervo vago, XII - Núcleo do nervo hipoglosso. Corte semi-fino (1µm), inclusão em plástico (Epon) e coloração com azul de toluidina. ×130.

Em microscopia de fluorescência, estudámos a distribuição da Adriamicina no sistema nervoso, após vários modos de administração. Utilizámos um método de cortes de congelção em azoto líquido e o ratinho como animal de experiência. Após a injeção intravenosa (iv) a fluorescência da droga localizou-se exclusivamente em regiões possuindo vasos sanguíneos fenestrados.^{7, 31} Todos os OCV, excepto o órgão subcomissural, revelaram intensa penetração manifesta pela característica fluorescência da adriamicina nos núcleos celulares destas regiões (Fig. 4 e 5). A droga não difundiu para o neurópilo adjacente, revelando a existência de uma barreira entre os OCV e o parênquima típico do SNC. A administração intraventricular, embora determinasse a marcação fluorescente de núcleos celulares em áreas vizinhas dos ventrículos cerebrais e do espaço subaracnoideu, não corou a área postrema, o órgão subfornical, a pineal, a eminência média nem a neurohipófise.⁸

Com histoquímica de fluorescência demonstrámos nos OCV a existência da barreira ventriculo-encefálica e de outras barreiras separando o meio extracelular hemático destas regiões, do líquorico, tanto da vizinhança como dos espaços subaracnoideus abjacentes.

Ultraestruturalmente foram observadas junções do tipo impermeável unindo perivascularmente os prolongamentos dos tancitos, na periferia de vários OCV. Admitiu-se que estas estruturas podem representar a base morfológica do sistema barreira entre os OCV e o neurópilo vizinho.³²

Órgãos Circumventriculares dos mamíferos

Alguns aspectos morfológicos particulares e uma panorâmica da actividade funcional actualmente reconhecida para cada um dos OCV dos mamíferos, são seguidamente apresentados de forma sumária.

Área Postrema (AP)

Está situada no bulbo raquidiano, na transição do quarto ventrículo para o canal endimpário (Fig. 10).

A região é coberta ventralmente por epitélio apendimário de células achatadas, separadas, por vezes, por prolongamentos de neurónios do parênquima que se projectam para o ventrículo. Juntamente com os neurónios, a AP contém células gliais de tipo astrocitário e numerosos terminais de axónio, possuindo grânulos elementares e vesículas densas.^{16, 33}

É intensamente vascularizada por um semicírculo arterial à custa das artérias cerebelosa antero-inferior, espinhais posteriores e ramos dorsais das vertebrais e também uma rede intrapial.²⁷ Os capilares sinusóides formam longas ansas, rodeadas por extensos espaços perivasculares (Fig. 3), padrão que foi relacionado com a hipótese de um mecanismo de contracorrente que estabelecesse concentrações osmóticas na região.³⁴

Muitos autores se têm debruçado sobre os aspectos funcionais da AP; porém, desde as experiências de Borison e Brizze, ³⁵ ela é principalmente considerada zona neuroreceptora para o reflexo do vômito. A lesão experimental da região inibe o efeito emético, por exemplo, dos glicosídeos cardíacos intravenosos. Estes cardiotónicos não provocam o vômito quando aplicados nos ventrículos cerebrais ³⁶ tal como sucede com o citostático glicosídico Adriamicina, que é também emética em administração iv.³⁸ O nosso estudo da citolocalização da Adriamicina no sistema nervoso, demonstrou o não envolvimento da AP na administração intraventricular ⁸ em contraste com a sua marcada invasão após a injeção iv da droga.⁷

O mecanismo emético dos glicosídeos foi atribuído à inibição do enzima ATPase ³⁹ que se verificou existir em alta concentração no parênquima da AP, predominando na membrana celular dos tancitos ependimários.⁴⁰ Considera-se por isso, actualmente, que o epêndima que cobre a AP é directamente responsável pela estimulação do vômito, através da inibição local do receptor ATPase.⁴⁰

A AP foi implicada também na regulação da respiração, como quimiorreceptora do CO₂,⁴¹ e considerada zona receptora influente no sistema reticular, em virtude da aplicação local de serotonina originar a sincronização do EEG.⁴²

As características ultraestruturais neurosecretoras dos neurónios da região, não se traduziram até agora na confirmação de actividade neuroendócrina. Detectou-se porém histoquimicamente na área, uma elevado concentração de *releasing factor* da hormona luteinizante-LHRH.⁴³

Órgão Vascular da Lâmina Terminal (OVLТ)

Como está situado na parede anterior do terceiro ventrículo, entre a comissura anterior e o quiasma óptico, foi também denominado Crista Supraóptica ⁴⁴ e Glândula Pré-quiasmática Mediana.⁴⁵

Uma delgada camada de epitélio ependimário com tancitos separa-o do líquor ventricular. Na sua ultraestrutura interna encontram-se neurónios, terminais de axónio e prolongamentos dos tancitos, que se dirigem às abundantes ansas capilares. Os axónios contém vesículas densas, sugerindo a secreção de material neuroendócrino.⁴⁶

O OVLТ está funcionalmente envolvido na modulação de funções reprodutivas, através do controle da libertação de *releasing factor* da hormona luteinizante — LHRH ⁴⁷ e de gonadotropinas adenohipofisárias-LH e FSH ⁴⁸.

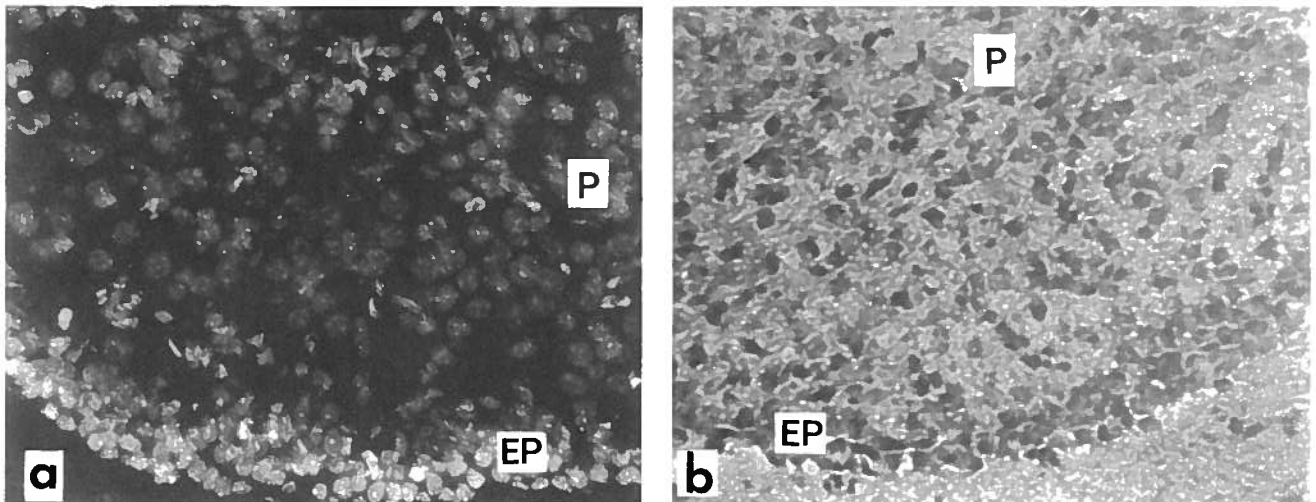


Figura 4: Órgão Subfornical de ratinho, 15 m após injeção iv de Adriamicina (10 mg/kg/p.). P - Zona parenquimatosa, EP - Epitélio endimário. Corte de criostato por congelação em azoto líquido. x280.

a) Em microscopia de fluorescência. Observem-se os numerosos núcleos celulares que adquiriram a fluorescência por incorporação de droga na cromatina (DNA) nuclear.

b) Em microscopia óptica. A mesma secção tissular após coloração com hematoxilina-eosina para comparação da estrutura celular.

Como neuroreceptor para a angiotensina II, controla o equilíbrio hidro-electrolítico e a tensão arterial.⁴⁹ Participa num circuito neuronal que regula fisiológica e comportamentalmente o equilíbrio hidro-electrolítico, a que pertencem também vários núcleos hipotalâmicos, o órgão subfornical e o locus coeruleus.^{50, 51}

Órgão Subfornical (OSF)

É uma saliência hemisférica no tecto do terceiro ventrículo. Foi denominado Ganglion Psalterii⁵² e também Tubérculo Intercolunar, por estar situado na região onde as colunas do fornix começam a divergir. De um e outro lado tem os plexos coroídeos (Fig. 4a, b).

É revestido por epitélio endimário com células cúbicas sem cílios, tanicitos e raros endimócitos ciliados. Internamente contém neurónios, astrócitos, axónios e os seus terminais. Alguns dos neurónios tem grânulos elementares, outros apresentam numerosos vacúolos intracitoplásmicos.⁵³ A vascularização abundante faz-se através de ramos da artéria cerebral anterior, caróideias anterior e posterior.⁵⁴

Em virtude das relações vasculares com os plexos coroídeos, Akert⁵⁵ sugeriu que o órgão teria, na circulação dos plexos, uma acção semelhante à do aparelho justaglomerular renal.

Histoquimicamente, detectaram-se no parênquima do OSF diversos neurotransmissores — catecolaminas, serotonina, histamina — e vários enzimas necessários à sua síntese e inactivação.^{56, 57, 58} Várias hormonas foram também nele identificadas — vasopressina, *releasing factors* da hormona luteinizante e da hormona tiroideia, assim como somatostatina.^{43, 59}

O OSF, juntamente com o OVLT, controla a libertação cíclica de gonadotropinas pela adenohipófise.⁶⁰

Como o OVLT, é quimiorreceptor da angiotensina II⁶¹ e participa no circuito neuronal já referido (Ver OVLT), mediador do equilíbrio hidro-electrolítico. Estando a sensação de sede dependente de um mecanismo desencadeado pela angiotensina II e de outro colinérgico,⁵³ o OSF parece actuar no seu controle, tanto como receptor de angiotensina II como de acetilcolina.

Sob a influência destes estímulos, o OSF induz mecanismos centrais vasopressores⁶² e provoca a libertação de vasopressina na neurohipófise e de ACTH na suprarenal.⁶³

O OSF foi também funcionalmente implicado na mediação da diurese, natriurese e kaliurese.^{64, 65}

Epífise (EP)

A Epífise ou Glândula Pineal tem sofrido filogeneticamente uma evolução, desde a estrutura adaptada à fotorecepção até à função secretora. Nos peixes e répteis os pinealócitos têm uma zona externa com estrutura semelhante aos fotoreceptores da retina. Nos pássaros, já estas células revelam vesículas densas e, no hamster, enviam prolongamentos para os capilares.

A Pineal dos mamíferos parece ser também fotosensível, embora através de uma via indirecta. Os estímulos retinianos são levados ao mesencéfalo, pelo feixe óptico acessório inferior, e daí à medula torácica superior. Fibras pré-ganglionares dirigem-se ao gânglio simpático cervical superior, para daí atingirem as células parenquimatosas da Pineal.⁶⁶

Nesta glândula foram identificadas como hormonas a melatonina, serotonina, outros metoxi-indóis (5-metoxitriptofol e 5-hidroxitriptofol) e alguns péptidos.⁶⁷ Têm um efeito antigonadotrópico e influenciam a secreção de glândulas endócrinas independentes do controle da adenohipófise.^{68, 69} A acção antigonadotrópica resulta da influência sobre a Eminência Média, modulando circadiana e sazonalmente a libertação de *gonadotropin releasing factors*.⁶⁹

A privação da luz, por cegueira ou experimental, aumenta a actividade da EP e inibe o desenvolvimento gonadal, efeito que pode ser contrariado por pinealectomia ou ablação do gânglio cervical superior.⁶⁷ A anósmia tem também efeito antigonadotrópico, possivelmente tornando estruturas hipotalâmicas mais sensíveis às hormonas epifisárias.⁷⁰

Eminência Média (EM)

A Eminência Média ou Tuber Cinereum constitui o pavimento do recesso infundibular do terceiro ventrículo (Fig. 5).

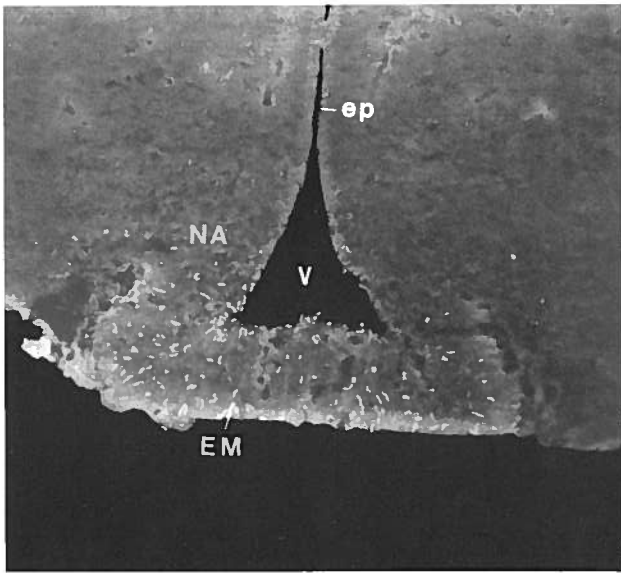


Figura 5: Microfotografia de um corte frontal do cérebro de ratinho na região da Eminência Média (EM) em microscopia de fluorescência. 15 m após injeção iv de Adriamicina. Corte em criostato por congelação em azoto líquido. Note-se a fluorescência nuclear por incorporação de Adriamicina circunscrita à EM. NA - Núcleo arcuato, V - Terceiro ventrículo, EP - Epitélio endependimário. $\times 130$.

Na sua estrutura podem distinguir-se três zonas: A zona endependimária é constituída pelo epitélio especial com tanicitos. A zona intermédia, denominada fibrosa, é formada por axónios de neurónios dos núcleos magnocelulares hipotalâmicos e do núcleo arcuato. Os primeiros atravessam a EM em direcção à neurohipófise e os últimos dirigem-se dorso-ventralmente para os capilares da zona mais periférica, a zona em paliçada. Esta região contém, além das ansas do plexo portal primário que irriga a EM⁷¹ e dos terminais de axónios do núcleo arcuato, os prolongamentos dos tanicitos endependimários e células gliais.⁷²

A EM é a ligação neurovascular do SNC à neurohipófise. Os terminais de axónio de parte dos neurónios do núcleo arcuato armazenam e segregam para as ansas capilares hormonas hipotalâmicas, que regulam a secreção adenohipofisária.⁷³ Outros desses neurónios são dopaminérgicos e coordenam a descarga hormonal dos primeiros.⁷⁴

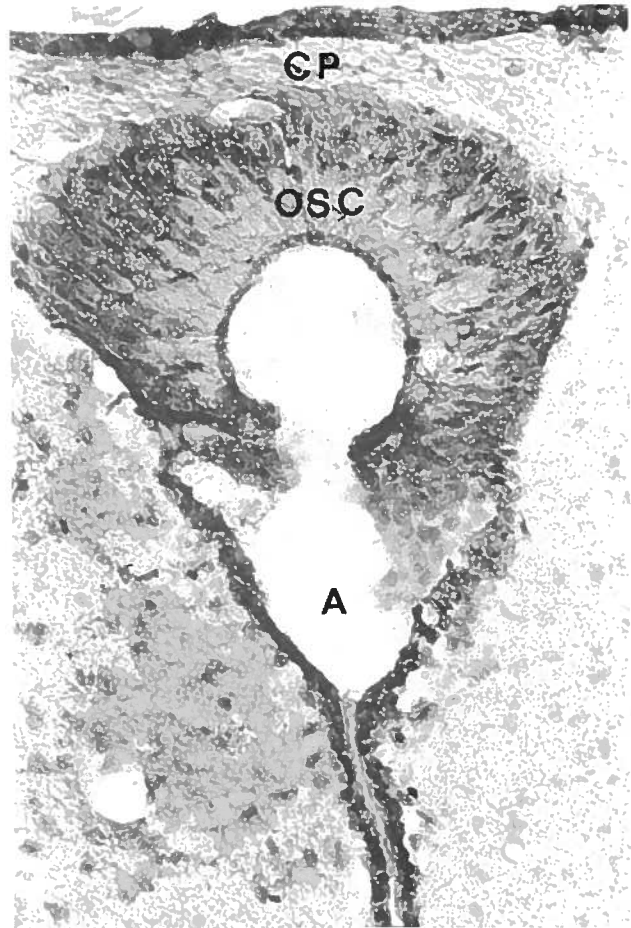


Figura 7: Órgão Subcomissural (OSC) do ratinho. Corte de criostato por congelação em azoto líquido e coloração com hematoxilina-eosina. Note-se o epitélio pseudo-estratificado colunar do órgão, em contraste com o epêndima ordinário do aqueduto (A) adjacente. CP - Comissura posterior. $\times 260$.

Os axónios originários dos núcleos magnocelulares supraóptico e paraventricular, que atravessam a EM, enviam

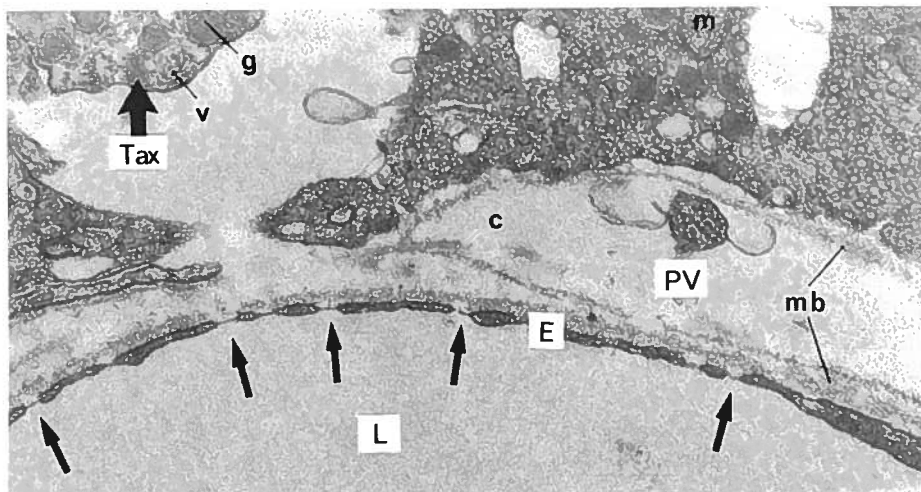


Figura 6: Microfotografia da neurohipófise de ratinho adulto normal, em microscopia electrónica. Observe-se, na zona inferior da imagem, um capilar sanguíneo com o característico endotélio fenestrado (E) e o vasto espaço perivascular (PV) limitado por dupla membrana basal (mb) e contendo fibras de colagénio (c). Em contacto com a membrana basal há numerosos terminais de axónio (Tax) com grânulos de secreção (g) e vesículas (v). L - Lume vascular, m - Mitochondria. $\times 31\ 000$.

colaterais para os capilares portais, influenciando também a função adenohipofisária através da libertação de *corticotropin releasing factor*,⁷⁵ no seu trajeto para a neurohipófise.

Neurohipófise (NH)

A sua estrutura é composta por elementos celulares de tipo astrocitário, axónios não mielinizados e terminais de axónio. Os pituicitos não evidenciam quaisquer sinais morfológicos de actividade secretora, mas enviam prolongamentos para a membrana basal dos capilares.^{76, 77} Os terminais de axónio libertam os octapéptidos hormonais ocitocina, vasopressina, mesotocina, isotocina, etc.⁷⁸ Estas substâncias, sintetizadas nos neurónios dos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, de onde os axónios provêm, acumulam-se em grânulos elementares nos terminais e são segregados para o lumen dos abundantes capilares (Fig. 6). Os axónios têm sinapses aminérgicas e colinérgicas com fibras nervosas de sistemas do tronco cerebral, regulando provavelmente a libertação hormonal na neurohipófise.⁷⁹

Órgão Subcomissural (OSC)

Situa-se por baixo e à frente da comissura posterior, formando o tecto do aqueduto, na sua união com o terceiro ventrículo. Ao contrário dos outros OCV, embriologicamente derivados do hipêndima, este órgão representa uma modificação local do epêndima do terceiro ventrículo. Distingue-se também estrutural e funcionalmente dos outros OCV, mas tem sido incluído no grupo, dada a sua actividade secretora e relação com o líquido céfalo-raquidiano.

Em certas espécies animais, além do epitélio pseudoestratificado colunar que constitui a sua pars ependymalis (Fig. 7) há uma pars hypendymalis adjacente, composta por células gliais, alguns neurónios, axónios, prolongamentos dos ependimocitos e vasos sanguíneos.⁸⁰

A rede vascular é menos rica que a dos outros OCV, o endotélio capilar não é fenestrado e as ligações interendoteliais são do tipo junção impermeável.^{24, 81} Os espaços perivasculares são bastante reduzidos e a membrana basal tem espessamentos localizados que representam uma bainha conjuntiva perivascular.⁸²

O OSC não se visualizou fluorescentemente após a administração iv de Adriamicina, sendo no entanto invadido pela droga quando injectada no ventrículo lateral.^{7, 8} Um comportamento semelhante foi observado com o enzima proteico horseradish peroxidase,⁸¹ traduzindo a impermeabilidade vascular da região.

Os ependimocitos especiais do OSC segregam para o ventrículo um complexo proteína-mucopolissacárido neutro,^{83, 84} inicialmente na forma amorfa e posteriormente transformado através da actividade ciliar em material fibrilar, constituindo a fibra da Reissner.⁸⁵ Este produto difunde-se pela porção distal do sistema ventricular, podendo atingir os capilares leptomeníngios na ampola terminal. Tem a capacidade de se ligar a monoaminas, o que é considerado um processo de destoxificação.⁸⁴ Oksche⁸³ considera o OSC uma glândula gliócrina, por segregar para o sangue via líquido céfalo-raquidiano.

Admite-se que esta região poderia estar envolvida na termoregulação,⁸⁶ na ormoregulação⁸⁷ e em respostas a alterações da iluminação.⁸⁸ Contudo, a impermeabilidade dos seus capilares torna improvável a hemosecreção ou qualquer função neuroreceptora para componentes hemáticos.

BIBLIOGRAFIA

1. EHRLICH, P.: Das Sauerstoff-Bedurfniß des Organismus. Eine Farbenanalytische Studie. *Hirschwald, Berlin*. 1885; 1.
2. GOLDMANN, E. E.: Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der «vitalen Färbung». *Beitr Klin Chirurg* 1909; 54: 192.
3. WISLOCKI, G.B.; PUTNAM, T. J.: Note on the anatomy of the areae postremae. *Anat. Rec.* 1920; 19: 221.
4. HOFER, H.: Zur Morphologie des circumventrikulären Organe des Zwischenhirns der Säugetiere. *Deut Zool Ges Verhandl* 1958; 8: 202.
5. BROADWELL, R. D.; BRIGHTMAN, M. W.: Blood-borne peroxidase entry into neurons associated with the circumventricular organs and cranial and spinal motor systems. *Neuroscience Abstracts*. Vol I, p. 675, 5th Ann Meet, Society for Neurosciences, New York, 1975.
6. OLNEY, J. W.: Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 1969; 164: 719.
7. BIGOTTE, L.; ARVIDSON, G.; OLSSON, Y.: Cytofluorescence localization of adriamycin in the nervous system. I. Distribution of the drug in the central nervous system of normal adult mice after intravenous injection. *Acta Neuropathol (Berl)* 1982; 57: 121.
8. BIGOTTE, L.; OLSSON, Y.: Cytofluorescence localization of adriamycin in the nervous system. III. Distribution of the drug in the brain of normal adult mice after intraventricular and arachnoidal injections. *Acta Neuropathol (Berl)* 1982; 58: 193.
9. BOEKE, J.: Über das Homologon des Infundibularorganes bei *Amphioxus lanceolatus*. *Anat Anz* 1902; 21: 411.
10. GENTES, L.: Significacion choroidenne du sac vasculaire. *C R Soc. Biol. (Paris)* 1906; 60: 101.
11. VIGH, B.: Das Paraventricularorgan und das zirkunventrikuläre system des Gehirns. In: *Studia Biologica Academiae Scientiarum Hungaricae*. Ed. J. Szentagothái. *Budapest, Akadémiai Kiadó*. Vol 10, p. 12, 1971.
12. KAPPERS, A. J.: The development of the paraphysis cerebri in man with comments on its relationship to the intercolumnar tubercle and its significance for the origin of cystic tumors in the third ventricle. *J. Comp. Neurol* 1955; 102: 425.
13. TEICHMANN, J.; VIGH, B.: Histochemical investigation of the monoamine-containing neurons of the paraventricular organ and the preoptic recess of amphibians (*Rana esculenta*, *Ambystoma mexicanum*). *Acta Biol. Acad. Sci Hung* 1968; 19: 505.
14. WATTERSON, R. L.: Development of the glycogen body of the chick spinal cord. I. Normal morphogenesis, vasculogenesis and anatomical relationships. *J. Morphol* 1949; 85: 337.
15. STERBA, G.; LUPPA, H.; SCHUHMACHER, U.: Untersuchung zur Funktion des kaudalen neurosekretorischen Systems beim kerpfen. *Endokrinologie* 1965; 48: 25.
16. KLARA, P. M.; BRIZZEE, K.R.: The ultrastructural morphology of the squirrel monkey area postrema. *Cell Tissue Res* 1975; 160: 315.
17. MURABE, Y.; NISHIDA, K.; SANO, Y.: Cells capable of uptake of horseradish peroxidase in some circumventricular organs of the cat and rat. *Cell Tissue Res* 1981; 219: 85.
18. MILLHOUSE, O. E.: Light and electron microscopic studies of the ventricular wall. *Z. Zellforsch* 1972; 127: 149.
19. BRIGHTMAN, M. W.; REESE, T. S.: Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J. Cell Biol* 1969; 40: 648.
20. KOELLA, W. P.; SUTIN, J.: Extra blood-brain barrier structures. *Int. Rev. Neurobiol.* 1967; 10: 31.
21. POLLAY, M.; KAPLAN, R.J.: Diffusion of non-electrolytes in brain tissue. *Brain Res.* 1970; 17: 407.

22. REESE, T. S.; KARNOVSKY, M. J.: Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J. Cell Biol.* 1967; 34: 207.
23. BOUCHAUD, C.: Données ultrastructurales sur la perméabilité des capillaires des organes circumventriculaires du cerveau. *J. Microscopic Biol. Cell* 1975; 24: 45.
24. BROADWELL, R. D.; BRIGHTMAN, M. W.: Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood. *J. Comp. Neurol.* 1976; 166: 257.
25. OLSSON, Y.; KRISTENSSON, K.: Recent applications of tracer techniques to neuropathology, with particular reference to vascular permeability and axonal flow. In: Recent Advances in Neuropathology. Ed. W. Thomas Smith and JB Cavanagh. Edinburgh, Churchill Livingstone. p. 1, 1979.
26. GRAHAM, R. C.; KARNOVSKY, M. J.: Glomerular permeability. Ultrastructural cytochemical studies using peroxidases as protein tracers. *J. Exp. Med.* 1966; 124: 1123.
27. KLATZO, I.; MIQUEL, J.; OTENASEK, R.: The application of fluorescein labeled serum proteins (FLSP) to the study of vascular permeability in the brain. *Acta Neuropath (Berl)* 1962; 2: 144.
28. STEINWALL, O. KLATZO, I.: Selective vulnerability of the blood-brain barrier in chemically induced lesions. *J. Neuropathol Exp. Neurol* 1965; 25: 542.
29. WOLLARD, H. H.: Vital staining of the leptomeninges. *J. Anat* 1924; 58: 421.
30. REESE, T. S.; BRIGHTMAN, M. W.: Similarity in structure and permeability to peroxidase of epithelia overlying fenestrated cerebral capillaries. *Abstr Anat Rec* 1968; 160: 414.
31. BIGOTTE, L.; ARVIDSON, B.; OLSSON, Y.: Cytofluorescence localization of adriamycin in the nervous system. II. Distribution of the drug in the somatic and autonomic peripheral nervous systems of normal adult mice after intravenous injection. *Acta Neuropathol (Berl)* 1982; 57: 130.
32. KRISCH, B.; LEONHARDT, H.; BUCHHEIM, W.: The functional and structural border between the CSF — and blood-milieu in the circumventricular organs (organum vasculosum laminae terminalis, subfornical organ, area postrema) of the rat. *Cell Tissue Res* 1978; 195: 485.
33. SCHIMIZU, N.; ISHII, S.: Fine structure of the area postrema of the rabbit brain. *Z. Zellforsch* 1964; 64: 462.
34. KROIDL, R.: Die arterielle und vanöse Versorgung der Area postrema der Ratte. *Z. Zellforsch* 1968; 89: 430.
35. BORISON, H. L.; BRIZZEE, K. R.: Morphology of emetic chemoreceptor trigger zone in cat medulla oblongata. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951; 77: 38.
36. MAZUR, K.; BORISON, H. L.: Lack of directional selectivity of cassaine in excitation of the medullary emetic chemoreceptor trigger zone from blood and cerebrospinal fluid in cats. *Proc Soc Exp Biol (N.Y.)* 1968; 127: 440.
37. BENJAMIN, R. S.; WIERNIK, P. H.; BACHUR, N. R.: Adriamycin chemotherapy — efficacy, safety and pharmacologic basis of an intermittent single high-dosage schedule. *Cancer* 1974; 33: 19.
38. MERKER, P. C.; LEWIS, L. R.; WALKER, M. D.; RICHARDSON Jr, E. P.: Neurotoxicity of adriamycin (doxorubicin) perfused through the cerebrospinal fluid spaces of the rhesus monkey. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 44: 191.
39. BORISON, H. L.; HAWKEN, M. J.; HUBBARD, J. I.; SIRETT N. E.: Unit activity from cat area postrema influenced by drugs. *Brain Res* 1975; 92: 153.
40. KLARA, P. M.; BRIZZEE, M. R.; CHEN I-LI, YATES, R. D.: Ultrastructural localization of ATPase activity in the dog area postrema. *Brain Res* 1978; 146: 165.
41. MASLAND, W. S.; YAMAMOTO, W. S.: Abolition of ventilatory response to inhaled CO₂, by neurological lesions. *Am J. Physiol* 1962; 203: 789.
42. BRONZINO, J. D.; MORGANE, P. J.; STERN, W. C.: EEG synchronization following application of serotonin to the AP. *Amer J Physiol* 1972; 223: 376.
43. KIZER, J. S.; PALKOVITS, M.; BROWNSTEIN, M. J.: Releasing factors in the circumventricular organs of the rat brain. *Endocrinology* 1976; 98: 311.
44. WISLOCKI, G. B.; KING, L. S.: The permeability of the hypophysis and hypothalamus to vital dyes, with a study of the hypophyseal vascular supply. *Am. J. Anat.* 1936; 58: 421.
45. LEVEQUE, T. F.; STUTINSKY, F.; PORTE, A.; STOECKEL, M. E.: Ultrastructure of the medial prechiasmatic gland in the rat and mouse. *Neuroendocrinology* 1967; 2: 56.
46. WEINDL, A.; SCHWINK, A.; WETZSTEIN, R.: Der feinebau des Gefäßorgans der Lamina Terminalis beim Kaninchen. I. Die Gefäße. *Z Zellforsch* 1967; 79: 1.
47. HOFFMAN, G. E.; MELNYK, J.; HAYES, J.; BENNETT-CLARKE, C.; FOWLER, G.: Immunocytochemistry of LHRH neurons. In: Neural Hormones and Reproduction. Ed. DE Scott, GP Kozłowski and A Weindl. *Basel. Karger.* 1977; 302.
48. PIVA, F.; CARLINI, M. R.; LIMONTA, P.; MARTINI, L.: The organum vasculosum laminae terminalis (OVL) and the control of gonadotropin secretion in female rats. In: Hormones and Brain Development. Ed. G. Dorner and N. Kawak. Amsterdam, Elsevier. p. 409, 1978.
49. PHILLIPS, M.I.: Angiotensin in the brain. *Neuroendocrinology* 1978; 25: 354.
50. CAMACHO, A.; PHILLIPS, M. I.: Horseradish peroxidase study in rat of the neural connections of the organum vasculosum of the lamina terminalis. *Neurosci Lett* 1981; 25: 201.
51. MISELIS, R. R.: The efferent projections of the subfornical organ of the rat: a circumventricular organ within a neural network subserving water balance. *Brain Research* 1981; 230: 1.
52. SPIEGEL, E. A.: Das Ganglion psalterii *Anat Anz.* 1918; 51: 454.
53. DELLMANN, H. D.; SIMPSON, J. B.: Comparative ultrastructure and function of the subfornical organ. In: Brain-Endocrine Interaction. Vol II: The Ventricular System. Ed. KM Knigge, DE Scott, H Kobayashi and S Ishii. *Basel. Karger.* 1975; 166.
54. SPOERRI, O.: Über die Gefäßversorgung des Subfornikolorgans der Ratte. *Acta Anat* 1963; 54: 333.
55. AKERT, K.: Das Subfornikalorgan. Morphologische Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der cholinergen Innervation und der neurosekretorischen Aktivität. *Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1967; 100: 217.
56. AKERT, K.; SANDRI, C.: An electron-microscopic study of zinc iodide-osmium impregnation of neurons. I. Staining of synaptic vesicles at cholinergic junctions. *Brain Res* 1968; 7: 286.
57. LICHTENSTEIGER, W.: Monoamines in the subfornical organ. *Brain Res* 1967; 4: 52.
58. SAAVEDRA, J. M.; BROWNSTEIN, M. J.; KIZER, J. S.; PALKOVITS, M.: Biogenic amines and related enzymes in the circumventricular organs of the rat. *Brain Res* 1976; 107: 412.
59. PALKOVITS, M.; BROWNSTEIN, M. J.; ARIMURA, A.; SATO, H.; SCHALLY, A. V.; KIZER, J. S.: Somatostatin content of the hypothalamic ventromedial and arcuate nuclei and the circumventricular organs in the rat. *Brain Res* 1976; 109: 430.
60. LIMONTA, P.; MAGGI, R.; GIUDICI, D.; MARTINI, L.; PIVA, F.: Role of the subfornical organ (SFO) in the control of gonadotropin secretion. *Brain Res* 1981; 229: 75.
61. SIRETT, N. E.; McLEAN, A. S.; GRAY, J. J.; HUBBARD, J. I.: Distribution of angiotensin II receptors in rat brain. *Brain Res* 1977; 122: 229.
62. MANGIAPANE, M. L.; SIMPSON, J.B.: Subfornical organ: forebrain site of pressor and dipsogenic action of angiotensin II. *Amer J Physiol* 1980; 239: 382.

63. SIMPSON, J. B.; REED, M.; KEIL, L. C.; THRASHER, T. N.; RAMSEY, D. J.: Drinking vasopressin secretion and ACTH secretion induced by intracranial angiotensin. *Neurosci Abstr* 1979; 5: 459.
64. SUMMY-LONG, J.Y.; CRAWFORD, I. L.; SEVERS, W. B.: Effects of subfornical organ extracts on salt-water balance in the rat. *Brain Res* 1976; 113: 499.
65. THORNBOROUGH, J. R.; PASSO, S. S.; ROTHBALLER, A. B.: Forebrain lesions blockade of the natriuretic response to elevated carotid blood sodium. *Brain Res* 1973; 58: 355.
66. MOORE, R. Y.; HELLER, A.; BHATNAGER, R.K.; WURTMAN, R. J.; AXELROD, J.: Central control of the pineal gland: Visual pathways. *Arch Neurol* 1968; 18: 208.
67. REITER, R.J.: Pineal-gonadal relationships in male rodents. In: *Progress in Endocrinology*. Ed. C Gual. Amsterdam, Excerpta Médica. 1968; 631.
68. REITER, R. J.: Role of the pineal in reproduction. In: *Reproductive Biology*. Ed. H. Babri and SR Glasser. Amsterdam, Excerpta Medica 1973.
69. REITER, R. J.: Pineal regulation of the hypothalamo-pituitary axis: Gonadotropins. In: *Handbook of Physiology*. Ed. EB Astwood and RO Greep. Washington D. C. *Amer Physiol Soc*. 1973.
70. REITER, R. J.; ELLISON, N.M.: Delayed puberty in blinded anosmic female rats: Role of the pineal gland. *Biol Reprod* 1970; 2: 216.
71. KNIGGE, K. M.; SCOTT, D. E.; WEINDL, A.: Brain-Endocrine interaction. Median Eminence: Structure and Function. Ed. KM Knigge, DE Scott and A Weindl. *Basel, Karger*. 1972.
72. MONROE, B. G.; NEWMAN, B. L.; SCHAPIRO, S.: Ultrastructure of the median eminence of neonatal and adult rats. In: *Brain-Endocrine Interaction. Median Eminence: Structure and Function*. Ed. KM Knigge, DE Scott and A Weindl. *Basel, Karger*. 1972; 7.
73. RODRIGUEZ, E. M.: Ependymal specializations I. Fine structure of the neural (internal) region of the toad median eminence, with particular reference to the connections between the ependymal cells and the subependymal capillary loops. *Z Zellforsch* 1969; 102: 153.
74. HÖKFELT, T.; FUXE, K.: On the morphology and the neuroendocrine Interaction. Median Eminence: Structure and Function. Ed. KM Knigge, DE Scott and A Weindl. *Basel, Karger* 1972; 181.
75. BOCK, R.; FORSTNER, R. V.; MUHLEN, K.; STÖHR, P. A.: Beiträge zur funktionellen Morphologie der Neurohypophyse. III. Über die Wirkung einer Corticoid — oder ACTH — Behandlung auf das Auftreten «gomoripositivar» Granula in der Zona externa infundibuli von Ratten und Mäusen nach beidseitiger Adrenalectomie oder Hypophysektomie. *Z Zellforsch* 1969; 96: 142.
76. KRZULOVIC, J.; BRÜCKNER, G.: Morphological characteristics of pituicytes in different functional stages. Light and electronmicroscopy of the neurohypophysis of the albino rat. *Z Zellforsch* 1969; 99: 210.
77. OLIVIERI-SANGIACOMO, C.: Ultrastructural features of pituicytes in the neural lobe of adult rats. *Experientia* 1973; 29: 1119.
78. LEDERIS, K.: Ultrastructure of the hypothalamo-neurohypophysial system in teleost fishes and isolation of hormone containing granules from the neurohypophysis of the cod (*Gadus morrhua*). *Z Zellforsch* 1962; 58: 192.
79. ROTHBALLER, A. B.: Pathways of secretion and regulation of posterior pituitary factors. *Res Publ Ass Nerv Ment Dis* 1966; 43: 86.
80. KIMBLE, J. E.; MÖLLGÅRD, K.: Subcommissural organ-associated neurons in fetal and neonatal rabbit. *Cell Tissue Res* 1975; 159: 195.
81. WEINDL, A.; JOYNT, R. J.: Barrier properties of the subcommissural organ. *Arch. Neurol.* 1973; 29: 16.
82. WETZSTEIN, R.; SCHWINK, A.; STANKA, P.: Dia periodisch strukturierten Körper in Subcommissuralorgan der Ratte. *Z. Zellforsch* 1963; 61: 493.
83. OKSCHE, A.: Histologische, histochemische und experimentelle Studien am Subcommissuralorgan von Anuren (mit Hinweisen auf den Epiphysenkomplex). *Z Zellforsch* 1962; 57: 240.
84. STERBA, G.: Morphologie und Funktion des Subcommissuralorgans. In: *Zirkumventriculäre Organe und Liquor*. Ed. G Sterba. Jena, Fischer. 1969; 17.
85. REISSNER, E.: Beiträge zur Kenntnis vom Bau des Rückenmarks von *Petromyzon fluviatilis* L. *Arch Anat Physiol* 1860; 545: 1860.
86. BERGSTRÖM, R.M.; KIVALO, E.; TALANTI, S.; RINNE, U. K.: The effect of experimental hypothermia on the subcommissural organ of the cat. *Biochimica e Biologia Sperimentale* 1962; 1: 251.
87. PALKOVITS, M.: Morphology and function of the subcommissural organ. In: *Studia Biologica Hungarica*. Ed. J Szentágothai. Budapest, Akadémiai Kiado. 1965; 4: 1.
88. DIEDEREN, J. H. B.: Histochemical and physiological data on the subcommissural organ of *Rana temporaria*. In: *Zirkumventriculäre Organe und Liquor*. Ed. G Sterba. Jena. Fischer. 1969; 33.

Pedido de separatas: Luís Bigotte de Almeida
R. Prof. Mira Fernandes
Lote 2, 7.º-E.
1900 LISBOA