

OSSIFICAÇÃO

*Daniela Roque Nunes
Leticia Aparecida Ferreira Gottarde
Douglas Fernandes da Silva*

A formação dos ossos no embrião é a formação inicial dos ossos durante o desenvolvimento embrionário. O esqueleto embrionário é composto, no início, de mesênquima e tem a forma geral dos ossos. Esse tecido é o local em que ocorrerá a formação de cartilagem e, subsequentemente, a ossificação. Esse evento tem início durante a sexta semana de desenvolvimento embrionário.

Os dois métodos de formação do osso, nos quais ocorre a substituição de um tecido conjuntivo preexistente por osso, não produzem diferenças na estrutura dos ossos maduros, porém são métodos diferentes de formação:

- **Ossificação intramembranosa:** nela, o osso se forma diretamente no mesênquima, que está disposto em lâminas que se assemelham a membranas.
- **Ossificação endocondral:** nela, o osso se forma dentro da cartilagem hialina, que se desenvolve a partir do mesênquima.

OSSIFICAÇÃO INTRAMEMBRANOSA

A ossificação intramembranosa ocorre na maioria dos ossos da face e da clavícula. O restante dos ossos é formado por meio da ossificação endocondral. Além

disso, as “áreas moles” (folículos) que ajudam o crânio do feto a passar pelo canal de parto posteriormente endurecem conforme sofrem alterações intramembranas, o que ocorre da seguinte maneira:

1. **Desenvolvimento do centro de ossificação:** no local em que o osso se desenvolverá, uma sinalização química específica provoca aglomerações e diferenciação das células mesenquimais, primeiro em células osteogênicas e, em seguida, em osteoblastos;
2. **Calcificação:** em seguida, a secreção de matriz extracelular é interrompida, e os osteócitos situam-se nas lacunas e estendem seus longos prolongamentos citoplasmáticos nos canalículos que se irradiam em todas as direções. Em alguns dias, o cálcio e outros minerais são depositados na matriz extracelular;
3. **Formação de trabéculas:** à medida que a matriz extracelular se forma, transforma-se em trabéculas, que se fundem umas com as outras para formar a substância esponjosa em torno da rede de vasos sanguíneos presente no tecido. Este tecido diferencia-se em medula óssea vermelha;
4. **Desenvolvimento do periosteio:** em conjunto com a formação de trabéculas, o mesênquima na periferia do osso condensa-se e transforma-se em periosteio. Uma fina camada de substância compacta substitui as camadas superficiais da substância esponjosa e permanece no centro. A grande parte do osso é remodelada enquanto o osso é transformado em sua forma e no seu tamanho adulto.

OSSIFICAÇÃO ENDOCONDRA

A ossificação endocondral é responsável pela formação dos ossos longos e curtos e depende de um modelo de cartilagem hialina. A hialina é usada como molde para a deposição do osso. A ossificação ocorre da seguinte maneira:

1. **Desenvolvimento do modelo cartilágneo:** no local em que o osso se formará ocorre uma sinalização química específica, provocando a aglomeração das células mesenquimais para formar o futuro osso. Em seguida, os condroblastos serão diferenciados. Eles produzem matriz extracelular cartilágnea, produzindo um **modelo cartilágneo**; uma cobertura chamada de **pericôndrio**, desenvolve-se em torno do modelo cartilágneo;
2. **Crescimento do modelo cartilágneo:** a partir do momento em que os condroblastos se entranham na matriz extracelular são chamados de

condrócitos. Esse modelo cresce em comprimento por divisão celular contínua dessas células acompanhada de secreção adicional de matriz extracelular cartilágnea. Esse crescimento, denominado **crescimento intersticial (endógeno)**, resulta no aumento do comprimento. Já o crescimento **exógeno (crescimento aposicional)** indica o crescimento da face externa do osso;

3. **Desenvolvimento do centro de ossificação primária:** a ossificação primária prossegue para dentro, a partir da face externa do osso. Uma artéria nutrícia penetra o pericôndrio a partir do forame nutrício na região média do modelo cartilágneo, estimulando as células osteogênicas no pericôndrio a se diferenciarem em osteoblastos, formando, assim, o **periósteo**. Próximo do meio dos modelos, capilares periosteais crescem no interior da cartilagem calcificada em desintegração, induzindo o crescimento de um centro de **ossificação primária**;

4. **Desenvolvimento da cavidade medular:** conforme o centro de ossificação primária cresce em direção às extremidades do osso, os osteoclastos decompõem algumas das trabéculas da substância esponjosa recém-formada. Por fim, grande parte da parede da diáfise é substituída por substância compacta;

5. **Desenvolvimento dos centros de ossificação secundária:** quando os ramos das artérias epifisárias penetram nas epífises, os centros de ossificação secundária se desenvolvem, normalmente por volta do nascimento. Essa formação é semelhante à que ocorre nos centros de ossificação primária; no entanto, na secundária a substância esponjosa permanece no interior das epífises (nenhuma cavidade medular é formada). A formação segue para fora, no sentido do centro da epífise para a face externa do osso;

6. **Formação de cartilagem e da lâmina epifisial:** a cartilagem hialina que recobre as epífises se torna a cartilagem articular. Antes da idade adulta, a cartilagem hialina permanece entre a diáfise e a epífise como a lâmina epifisial, que é a região responsável pelo crescimento longitudinal dos ossos longos.

CRESCIMENTO EM COMPRIMENTO

O crescimento de um osso longo se dá por meio de:

- Crescimento intersticial da cartilagem no lado epifisial da lâmina.
- Substituição da cartilagem com osso por ossificação no lado diafisário da lâmina epifisial.

O crescimento em comprimento está relacionado com os detalhes da estrutura da lâmina. A lâmina epifisial é uma camada de cartilagem hialina na metáfise de um osso em crescimento que consiste em quatro zonas:

- **Zona de cartilagem de repouso:** é a mais próxima da epífise e consiste em pequenos condrócitos dispersos. O nome “repouso” é utilizado porque várias de suas células não participam do crescimento do osso. Em vez disso, ancoram à epífise do osso.
- **Zona de cartilagem em proliferação:** os condrócitos um pouco maiores sofrem crescimento intersticial conforme se dividem e produzem matriz extracelular. Eles também se dividem para substituir aqueles que morrem no lado diafisário da lâmina epifisial.
- **Zona de cartilagem hipertrófica:** é composta por condrócitos maiores, em amadurecimento, dispostos em colunas.
- **Zona de cartilagem calcificada:** a zona final da lâmina epifisial tem a espessura de algumas células e consiste em condrócitos mortos, em virtude de calcificação de matriz extracelular em torno deles. Os osteoclastos dissolvem a cartilagem calcificada, e os osteoblastos e capilares invadem a área. Os osteoblastos depositam matriz extracelular óssea, substituindo a cartilagem calcificada (endocondral). Resultante disso, a zona de cartilagem calcificada torna-se nova diáfise.

A atividade da lâmina epifisial é a única forma que a epífise possui de crescer em comprimento. À medida que o osso cresce, os condrócitos proliferam-se no lado epifisário da lâmina e novos condrócitos substituem os antigos, que são destruídos por osso no lado diafisário da lâmina. Com base nessa dinâmica, a espessura da lâmina epifisial permanece relativamente constante, mas o osso no lado diafisário aumenta em comprimento.

Se uma fratura óssea danifica a lâmina epifisial, o osso fraturado pode ficar mais curto que o normal assim que atingir a estatura adulta.

O desenvolvimento anormal em tamanho ocorre devido ao dano à cartilagem, que é avascular e acelera o fechamento da lâmina epifisial em virtude da cessação da divisão celular cartilaginosa, inibindo, dessa forma, o crescimento longitudinal do osso.

No final da adolescência (por volta dos 18 anos nas mulheres e dos 21 anos nos homens), as lâminas epifisiais se fecham. Com isso, as células de cartilagem epifisial param de se dividir, e o osso substitui toda a cartilagem restante.

A lâmina epifisial desaparece, deixando uma estrutura óssea chamada de linha epifisial. Com o aparecimento da linha epifisial, o crescimento do osso em comprimento cessa completamente.

O fechamento da lâmina epifisial é um progresso gradual, e o quanto ocorre é útil na determinação da idade por ocasião da morte, a partir dos restos mortais do esqueleto, especialmente em lactentes, crianças e adolescentes. O fechamento da lâmina epifisial ocorre, em média, mais cedo (de 1 a 2 anos) em mulheres.

Nos ossos longos dos membros, o crescimento longitudinal não ocorre igualmente nas extremidades dos ossos; uma das extremidades é sempre a extremidade do crescimento dominante. A extremidade de crescimento dominante é sempre direcionada para longe do ângulo de orientação do forame nutrício, situado na diáfise. A consequência é que as extremidades do fêmur, da tíbia e da fíbula em direção ao joelho são as lâminas epifisiais de crescimento dominante, e as extremidades do úmero, ulna e rádio, nas extremidades opostas ao cotovelo, são as lâminas epifisiais de crescimento dominantes.

CRESCIMENTO EM ESPESSURA

Como a cartilagem, a espessura (diâmetro) do osso se deve ao crescimento aposicional:

1. Na superfície do osso, as células periosteais se diferenciam em osteoblastos, que produzem as fibras colágenas e outras moléculas orgânicas que formam a matriz extracelular óssea;
2. Os osteoblastos são envoltos pela matriz extracelular e se tornam osteócitos. Esse processo forma cristas ósseas nos dois lados de um vaso sanguíneo periosteal;
3. As cristas aumentam lentamente e criam um sulco para o vaso sanguíneo periosteal;
4. As cristas se fundem, e o sulco torna-se um túnel que envolve o vaso sanguíneo. O perióstio inicial é convertido no endóstio que reveste o túnel;

5. Os osteoclastos no endóstio depositam matriz extracelular óssea, formando novas lamelas concêntricas. A formação de lamelas concêntricas prossegue para dentro, em direção ao vaso sanguíneo periosteal;
6. O túnel é preenchido e um novo ósteon é criado;
7. À medida que um ósteon é criado, os osteoblastos sob o periosteio depositam novas lamelas circunferenciais, aumentando a espessura do osso;
8. À medida que tecido ósseo novo é depositado na face externa do osso, o tecido ósseo que reveste a cavidade medular é destruído pelos osteoclastos no endóstio.

REMODELAÇÃO ÓSSEA

O osso adulto é continuamente remodelado para compensar as mudanças nas forças aplicadas sob ele. A **remodelação óssea** é a substituição contínua do tecido ósseo velho por tecido ósseo novo. Esse processo inclui a **reabsorção óssea**, que é a remoção de minerais e fibras colágenas dos ossos pelos osteoclastos, e a **deposição óssea**, que é a formação de uma nova matriz por ação dos osteoblastos, em que são adicionadas novas fibras colágenas e minerais, principalmente a hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$).

5% Da massa óssea total é constantemente remodelada. A reparação do tecido ósseo compacto é de cerca de 4% ao ano; para o esponjoso, é de cerca de 20% ao ano.

A remodelação ocorre em velocidades diferentes nas distintas partes do corpo. Mesmo após os ossos atingirem tamanho e forma adultos, o osso velho é continuamente destruído, e o novo tecido é formado em seu lugar. A remodelação também remove o osso danificado e o substitui por um novo. A remodelação pode ser estimulada por fatores como:

- Exercícios.
- Modificações no estilo de vida.
- Alterações na alimentação.

A remodelação contém benefícios, pois a resistência do osso está relacionada com o grau de tensão ao qual é submetido. Dessa forma, se o órgão osso for formado durante ação de cargas internas, ele se tornará mais espesso e mais resistente. O formato de um osso também é alterado para dar suporte apropriado

com base em determinados padrões de tensão que sofre durante o processo de remodelação.

Lâmina: ossificação endocondral

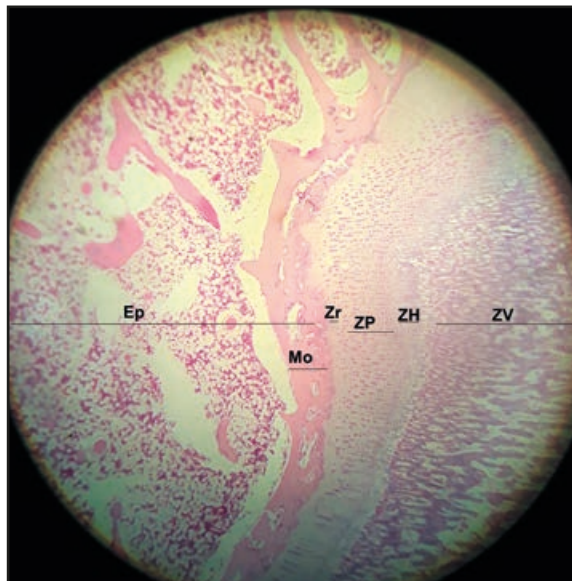


Figura 34 – Ossificação endocondral. ZH: zona de hipertrófica; ZP: zona de proliferação; Mo: matriz óssea; Ep: epífise; Zr: zona de reserva; ZV: zona vascular. Ampliação: 40x. (HE)

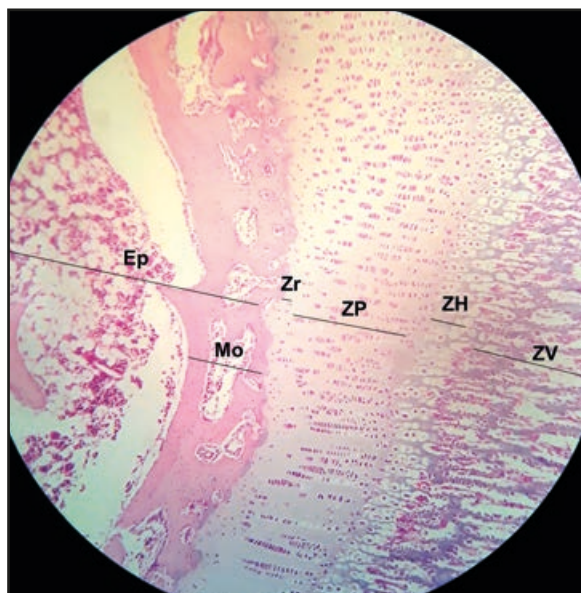


Figura 35 – Ossificação endocondral. ZH: zona de hipertrófica; ZP: zona de proliferação; Mo: matriz óssea; Ep: epífise; Zr: zona de reserva; ZV: zona vascular. Ampliação: 100x. (HE).

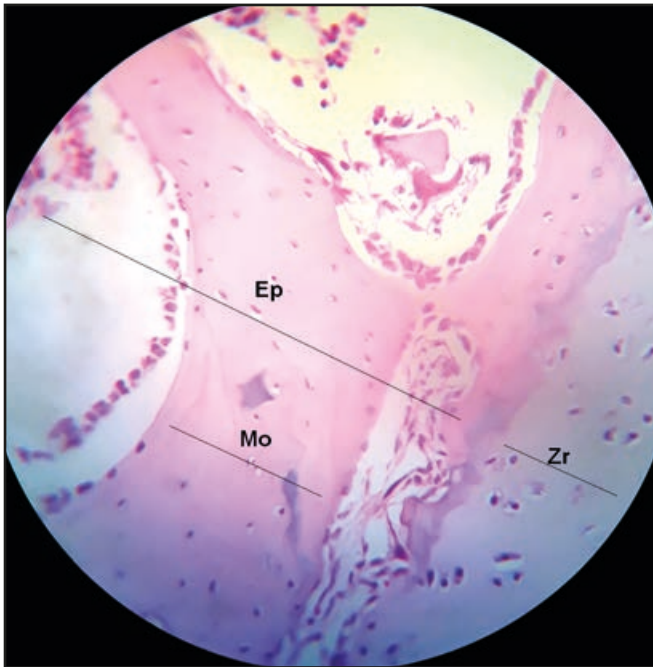


Figura 36 – Ossificação endocondral. Mo: matriz óssea; Ep: epífise; Zr: zona de reserva. Ampliação: 400x. (HE).

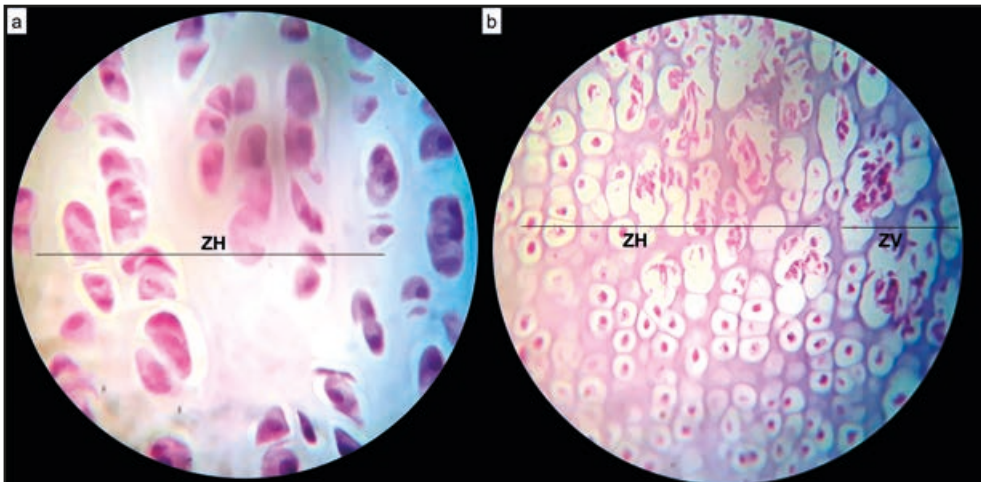


Figura 37 – Ossificação endocondral. a) ZP: zona de proliferação. b) ZH: zona hipertrófica maturação; ZV: zona vascular. Ampliação: 1.000x. (HE).

É possível visualizar a ossificação endocondral no centro da cartilagem, em que grande parte da cartilagem foi substituída no osso, o qual está em processo de formação. O processo de ossificação tem seu direcionamento para a epífise,

na qual ainda não é possível encontrar o centro de ossificação secundário. Os condrócitos alinhados indicam o processo mitótico na região do disco epifisário, na qual ocorrerá a proliferação celular (condrócitos aumentam em número na zona de maturação e hipertrofia celular). Em sequência, ocorre a morte dos condrócitos na região de cartilagem calcificada. A região de futura cavidade medular está sendo composta por células da medula osteogênica, osteoclastos e vasos sanguíneos.

Lâmina: ossificação intramembranosa

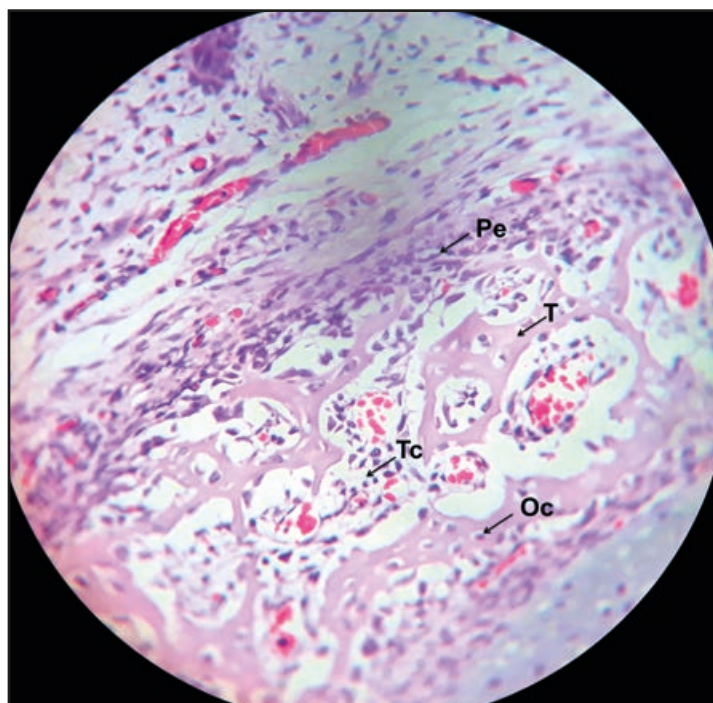


Figura 38 – Ossificação intramembranosa. Oc: osteócitos; T: trabécula óssea; Pe: periósteo; Tc: tecido conjuntivo. Ampliação: 40x. (HE).

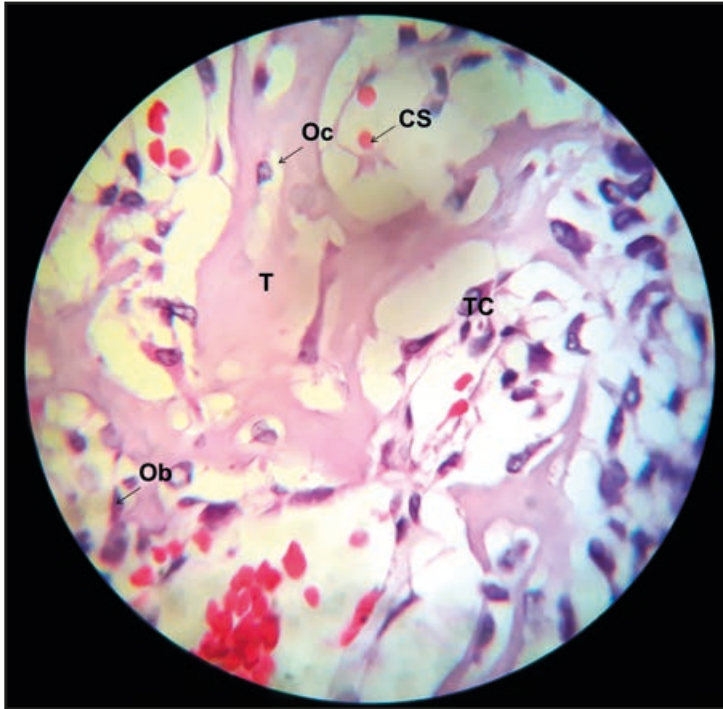


Figura 39 – Ossificação intramembranosa. Oc: osteócitos; Ob: osteoblastos; T: trabécula óssea; TC: tecido conjuntivo; CS: células sanguíneas. Ampliação: 1.000x. (HE).

No interior do perióstio primitivo, há a presença de osteoblastos que estão nos processos de diferenciação e de produção de matriz óssea não calcificada. À medida que os osteoblastos são envolvidos por matriz óssea, ficam ligados às lacunas e são denominados osteócitos (Os), sendo mais numerosos, maiores e mais ovoides que os de ossos maduros. Dessa forma, o osso é chamado de imaturo e, futuramente, será substituído por osso maduro (secundário). Os osteoclastos são células de grande porte e multinucleadas que estão em processo de reabsorção óssea; sua atividade resulta na formação de células e das lacunas de Howship (depressões rasas na superfície óssea).