

CAPÍTULO 2

Inflamação, reparação, degenerações e morte celular

Teóclito Sachetto de Carvalho

Especialista em Patologia pela Sociedade
Brasileira de Patologia.



2.1 Introdução

"Notae vero inflammationis sunt quattuor: rubor et tumor, cum calore et dolor". Assim, Aulus Cornelius Celsus, o enciclopedista e possivelmente médico romano, definiu a inflamação no primeiro século A.C. Rudolf Ludwig Karl Virchow, no século XIX, acrescentou a *"perda da função"* a essas observações clínicas e assim ficaram caracterizados os cinco sinais cardinais da inflamação: *tumor, rubor, calor, dor e perda da função* (Tabela 2.1). O termo inflamação vem do latim *"flamma"* e pode ser traduzido como *"em chamas"* ou *"pegando fogo"*. John Hunter (1783) diria que a inflamação não seria uma doença, mas somente uma resposta do organismo.

A inflamação pode ser definida como a reação de um tecido vivo vascularizado a uma injúria.

O rubor e calor podem ser explicados pelo aumento da circulação e estase local, o tumor pelo extravasamento de água, substâncias e células do sangue para o interstício, a dor pela excitação química de fibras nervosas e a perda da função pelos fenômenos anteriores ou pela cicatrização do processo (Figura 2.1).



Figura 2.1: Inflamação aguda. Notar o rubor (vermelhidão) e o tumor (pápulas).

Tabela 2.1: Sinais cardinais da inflamação aguda.

	Causa
Calor	Vasodilatação
Rubor	Vasodilatação e congestão
Tumor	Permeabilidade vascular
Dor	Excitação neural
Perda da função	Pela dor, inchaço ou cicatrização

A inflamação pode ser classificada em aguda e crônica sendo que os cinco sinais cardinais fazem parte da fase aguda. Não existe uma linha divisória nítida entre a fase aguda e

crônica, ocorrendo eventos que se sobrepõem. Elas diferem pelo tempo de aparecimento, tipos de células envolvidas, evolução clínica e tipo de lesão tecidual (Tabela 2.2).

O quadro clássico da inflamação aguda é na verdade a “ponta de um iceberg” representando a parte visível a olho nu de uma infinidade de reações teciduais, celulares e bioquímicas que ocorrem no organismo quando responde a um agente agressor. As alterações vão depender das condições do organismo e da magnitude da injúria.

Tabela 2.2: Diferenças entre inflamação aguda e crônica

Características	Inflamação aguda	Inflamação crônica
Início	Rápido (minutos, horas)	Lento (dias)
Célula predominante	Neutrófilos	Macrófagos e linfócitos
Lesão	Leve /moderada	Grave /extensa
Curso clínico	Rápido	Arrastado

Quando o organismo sofre uma injúria lança mão de uma série de recursos para se defender que funcionam como uma rede. São acionados inclusive, ao mesmo tempo, mecanismos opostos. Assim há o aparecimento de ações inflamatórias e anti-inflamatórias, fenômenos trombóticos e trombolíticos, síntese e decomposição, fibrinogênese e fibrinólise.

2.2 Água

A vida começou na água que é a substância mais abundante nos seres vivos com mais de 70% do peso na maioria deles. A sua estrutura formada pelo oxigênio e dois átomos de hidrogênio em forma não linear com um ângulo de 104,5° faz dela uma molécula polar (bipolar). Com essa forma molecular a água adquire propriedades físico-químicas peculiares. No estado líquido permite grande solubilidade de substâncias iônicas. As ligações de hidrogênio ajudam também na solubilidade de substâncias ricas em hidrogênio e oxigênio além de gases e compostos orgânicos. A sua forma ionizada tem importante papel nas reações de oxirredução. A proporção de água em cada compartimento do organismo é vital para o bom funcionamento e manutenção da vida. Quando acontece uma injúria esta proporção se altera. Isto tanto pode ocorrer para ajudar a difusão de substâncias e células como pode se tornar um fator de complicação. A agressão em um organismo onde esta proporção não esteja preservada pode se tornar grave.

2.3 Interstício

O interstício constitui o espaço entre os tecidos e células. É constituído pela *matriz extracelular (MEC)* formada por uma rede de fibras proteicas, água, moléculas e íons e nele se realizam trocas de substâncias e células que vão permitir o desenvolvimento do processo inflamatório, eliminação do agente lesivo, a remoção dos resíduos acumulados e a reconstrução do tecido lesado. Durante o processo inflamatório este interstício se modifica com ganho de água e substâncias vindas do plasma, sofre uma série de transformações como síntese e degradação de estruturas provisórias, remoção de detritos e por fim a reconstrução do tecido lesado dentro dos limites possíveis.

2.4 Mensagens

Para que ocorra a resposta inflamatória ou qualquer outra transformação biológica é preciso que o organismo saiba o que está acontecendo. Para isso, recebe avisos que podem partir do agente agressor ou do próprio organismo modificado. Essas mensagens são percebidas por receptores celulares que as compreendem desencadeando respostas. Estes avisos são efetuados por substâncias já presentes nas células ou no plasma, geralmente na forma inativa ou são elaborados durante o processo inflamatório.

2.5 Homeostase

O funcionamento normal do organismo depende do estado de equilíbrio interno que chamamos de homeostase. Quando há alteração neste equilíbrio os organismos podem voltar ao estado original se as condições forem favoráveis. Quando demandas fisiológicas ultrapassam a capacidade adaptativa do organismo elas acarretam dano ou lesão.

2.6 Adaptação

O organismo ou os tecidos e células do organismo se adaptam de várias formas:

2.6.1 Hipertrofia

É a propriedade das células aumentarem o seu tamanho frente a um estímulo decorrente do aumento da carga a que são submetidas. Exemplos dessa resposta são a hipertrofia muscular esquelética fisiológica em atletas e o aumento do rim contralateral após nefrectomia. Em caso patológico temos a hipertrofia de ventrículo esquerdo (Figura 2.2) decorrente da hipertensão arterial sistêmica, patologia que afeta grande parte da população mundial.



Figura 2.2: Hipertrofia. Aspecto do coração com hipertrofia de ventrículo esquerdo.

2.6.2 Hiperplasia (Figura 2.3)

Determinados tecidos respondem ao estímulo aumentando de forma fisiológica o número de células. Por efeitos hormonais, as glândulas mamárias sofrem hiperplasia durante a gestação e lactação, o endométrio todo mês se renova sofrendo hiperplasia com aumento das células glandulares e estromais. A regeneração hepática após hepatectomia parcial também é um exemplo de hiperplasia e hipertrofia associadas. Na verdade, o termo regeneração hepática não é correto visto que os lobos hepáticos não se refazem. O que acontece é a proliferação compensatória do tecido remanescente, incluindo hepatócitos, sinusóides, células de Kupffer, etc. estimulado pelos fatores de crescimento, como:

Fator de Crescimento do Hepatócito (HGF - Hepatocyte Growth Factor),

Fator Transformador do Crescimento- α (α -TGF - α -Transforming Growth Factor),

Fator de Crescimento Epidérmico (EGF-Epidermal Growth Factor) e

Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF-Fibroblasto Growth Factor).



Figura 2.3: Hiperplasia. Pólio hiperplásico de cólon. A região central da figura mostra nítido aumento do tamanho das glândulas, conservando a sua arquitetura e sem o surgimento de alterações significativas de cada célula. Compare com as glândulas nas extremidades do fragmento que tem aspecto normal.

No homem a partir dos 50 anos pode surgir a *hiperplasia prostática benigna* (HPB) decorrente de alterações hormonais envolvendo a testosterona e o estrógeno.

2.6.3 Atrofia

Por diversas razões os órgãos podem diminuir de tamanho tanto pela diminuição do número de células como por alteração do tamanho das mesmas. Na menopausa, o endométrio passa a apresentar atrofia secundária a queda de estrógeno. Mesmo no período fértil o endométrio pode apresentar-se atrófico por compressão vascular decorrentes do crescimento de um leiomioma, diminuindo o aporte sanguíneo local dificultando a chegada de nutrientes e oxigênio. A falta de uso também pode levar a atrofia como é visto, por exemplo, em membros imobilizados durante longo tempo. A atrofia se deve a diminuição de síntese proteica ou degradação dos seus componentes por *autofagia*. (Figura 2.4)



Figura 2.4: Atrofia. Os processos inflamatórios e isquemia podem levar a atrofia tecidual. Observe a diminuição do diâmetro e do número de glândulas das glândulas encontrados na colite isquêmica. Há também erosão do epitélio na superfície.

2.6.4 Metaplasia

Ocorre quando há substituição de um tecido por outro devido a mudança das condições locais. Assim temos metaplasia do epitélio ciliar brônquico por epitélio escamoso estratificado em fumantes devido à ação irritante das substâncias presentes na fumaça do cigarro, transformação do epitélio esofágico em glandular do tipo gástrico ou mesmo

intestinal no “*Esôfago de Barrett*” decorrência do refluxo gastro-esofágico, e transformação do epitélio gástrico em intestinal nas gastrites crônicas. (Figura 2.5).

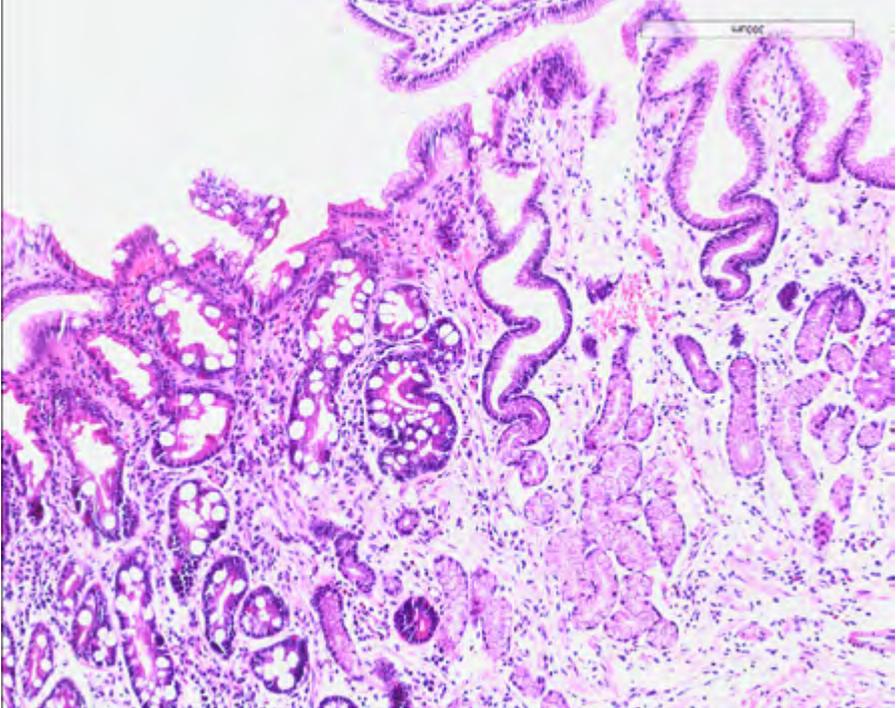


Figura 2.5: Metaplasia. Presença de metaplasia intestinal em mucosa gástrica na presença de gastrite crônica. Note a presença de células caliciformes que caracterizam o epitélio intestinal.

2.6.5 Displasia

Embora um pouco fora do contexto, citamos aqui este termo pois com frequência pode acompanhar os processos metaplásicos e a sua importância se dá por ser considerada uma *lesão pré-maligna*. Originalmente significa “*fora do lugar*” e se refere a um tecido maduro “*desarranjado*” como ocorre, por vezes, na mama ou no rim (*displasia mamária* e *displasia renal*). Depois passou a ser usado em alterações celulares e estruturais do tecido decorrente de alterações cromossômicas, na maioria dos casos por ação viral, a exemplo das lesões precursoras do carcinoma de colo uterino ou no surgimento de lesões precursoras do adenocarcinoma do cólon) (Figura 2.6).

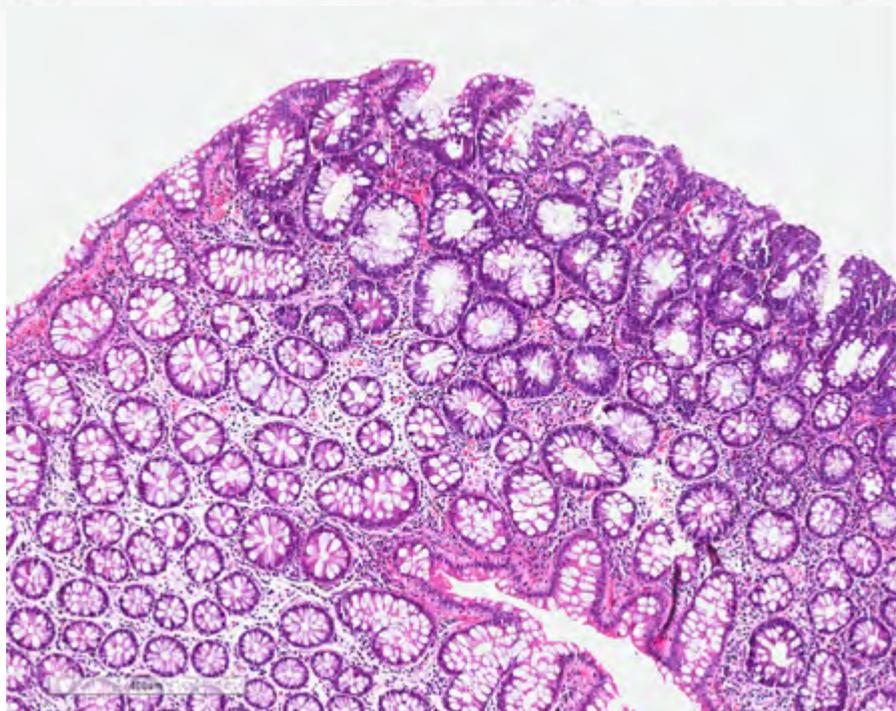


Figura 2.6: Displasia. Surgimento de alterações celulares displásicas que caracterizam o início do surgimento do adenoma usual do cólon que pode ser visto no canto superior direito da figura. Há aumento do volume celular, aumento da relação núcleo/citoplasma e alterações morfológicas nucleares. Os núcleos, porém ainda mantem a posição basal caracterizando uma displasia leve.

2.7 Lesões celulares

Quando a capacidade adaptativa ultrapassa as agressões decorrentes das modificações do meio advém a lesão. Começam a surgir alterações morfológicas e funcionais celulares que são consideradas patológicas.

2.7.1 Causas das lesões (Tabela 2.3):

2.7.1.1 Hipóxia

É uma causa extremamente comum de lesão celular. Há perda da capacidade de gerar *trifosfato de adenosina* ATP (Adenosine Triphosphate) por afetar a respiração aeróbica (mitocondrial). Pode ocorrer por diversas razões:

2.7.1.2 Isquemia

É a condição onde há redução do fluxo sanguíneo, transportador de oxigênio, como na

aterosclerose, trombose, embolias e compressões. Este termo se confunde com a hipóxia. A isquemia é uma causa de hipóxia, mas nem toda hipóxia advém da isquemia.

2.7.1.2 Baixa saturação de oxigênio no sangue

Que acontece, por exemplo, nas doenças respiratórias.

2.7.1.3 Alterações no sangue

Como nas anemias ou intoxicação por monóxido de carbono. A primeira caracteriza-se pela cor pálida de pele e mucosas e a segunda é decorrente da permanência em ambientes ricos em monóxido de carbono como incêndios, garagens não ventiladas e banheiros com aquecimento a gás. A ligação do monóxido de carbono à hemoglobina é mais estável que a ligação com o oxigênio dando ao sangue uma cor rosada, facilmente observável durante a autópsia. A confirmação se faz pela dosagem da carboxihemoglobina no sangue.

2.7.1.4 Estado nutricional

A alimentação insuficiente ou desequilibrada pode levar a desnutrição proteico-calórica ou distúrbios metabólicos específicos como o escorbuto que podem causar dano celular. O excesso de oferta é responsável pela obesidade, problema atual de saúde pública em diversos países desenvolvidos que pode levar ao chamado estado inflamatório com lesões orgânicas importantes principalmente no fígado.

2.7.1.5 Agentes físicos e químicos

Como trauma, calor, frio, exposição a radiação, envenenamento, poluentes e uso de drogas de uso terapêutico ou “social”.

2.7.1.6 Infecções

Por vírus, bactérias, protozoários e outros parasitas.

2.7.1.7 Reações alérgicas

Que incluem a anafilaxia e doenças autoimunes.

2.7.1.8 Defeitos genéticos

Como a deficiência da enzima α 1-antitripsina que causa lesões importantes nos pulmões e fígado.

Tabela 2.3: Causa de lesões

Causas	Exemplos	Mecanismo de ação
Agentes físicos e químicos	Calor, frio, trauma, etc.	Agressão celular direta
Alterações do sangue	Anemia, CO.	Diminuição de O ₂
Defeitos genéticos	Deficiência de α 1-antitripsina	Defeito estrutural constitucional
Estado nutricional	Desnutrição, Obesidade, hipo ou hipervitaminose	Defeito estrutural por deficiência ou acúmulo, desequilíbrio.
Hipóxia	Baixa saturação de O ₂	Diminuição de O ₂

Infecções	Virus, bactérias, protozoários, etc	Ação direta, modificações genicas, competição alimentar
Isquemia	Arteriosclerose, trombozes, etc	Diminuição de O ₂ , de nutrientes e excesso de toxinas acumuladas.
Reações alérgicas	Doença autoimunes, Asma, urticária, anafilaxia, etc	Inflamação
Saturação de O ₂		Diminuição de O ₂

Geralmente há somatórias de eventos. Na anemia falciforme, por exemplo dois fatores distintos bem definidos se somam: A anemia em si que causa hipóxia e a formação de microtrombos na microcirculação, que é um mecanismo de isquemia e hipóxia.

A integridade de órgãos e tecidos depende de características individuais, genéticas relacionadas a função de enzimas e produção de proteínas e aos danos celulares promovidos pelo próprio metabolismo e pelas múltiplas agressões externas.

2.7.2 Como as lesões ocorrem

A depender dos tipos celulares envolvidos, do tipo da agressão, do tempo da exposição e da gravidade da lesão os órgãos e tecidos apresentarão alterações distintas. Geralmente as lesões são decorrentes de alterações em elementos essenciais do metabolismo: *produção de ATP, integridade da mitocôndria, integridade da membrana plasmática, integridade das moléculas de DNA e da síntese proteica*. Aqui também os mecanismos estão interligados e o dano causado em um pode afetar o todo.

2.7.2.1 Produção de ATP

O ATP é gerado principalmente pela fosforilação oxidativa no interior das mitocôndrias e de maneira menos efetiva, pela via anaeróbica através da glicólise. Quando há queda nos níveis de O₂, esta via é então solicitada e há consumo de glicogênio e formação de ácido láctico com acidose intracelular além de diminuição substancial da produção do ATP. Esse é essencial para a manutenção das bombas de íons e síntese proteica que não funcionando adequadamente causam a falência do sistema.

Se a produção de ATP diminui, a produção de *Espécies Reativas de Oxigênio* (ROS, Reactive Oxygen Species) nas mitocôndrias aumenta lesando lipídios, proteínas e a molécula de DNA. Ocorre ainda descontrole da bomba de íons com aporte intracelular de Ca⁺² que aumenta a permeabilidade da membrana mitocondrial. O dano às membranas causa liberação dos componentes enzimáticos com digestão das estruturas celulares, escape de substâncias e estruturas para o interstício. O dano ao DNA e a presença de proteínas mal-formadas desencadeia o fenômeno da *apoptose*.

2.7.2.2 A integridade da mitocôndria

Permite o funcionamento da fosforilação oxidativa. O dano a membrana mitocondrial leva a liberação de Ca⁺² e do citocromo para o citoplasma ativando enzimas e levando a célula a *apoptose*.

2.7.2.3 A integridade da membrana plasmática

Podem ser alteradas por uma série de fatores, como ação direta de toxinas, ativação do

complemento, agentes físicos e químicos e pela ação indireta do próprio metabolismo celular como a ativação de enzimas, aumento da concentração de Ca^{+2} e produção de ROS. Essas alterações promovem a mudanças da osmolaridade citoplasmática e a ativação de enzimas que acabam por provocar a *apoptose* ou a morte celular.

2.7.2.4 A integridade do aparelho genético e da síntese proteica

Se dá por reparo do DNA, e destruição de proteínas malformadas. Essas após se ligarem às ubiquitinas são levadas às proteassomas, desmontadas e reaproveitadas. Se a capacidade de reparo do dano de DNA e de eliminação das proteínas malformadas é ultrapassada a célula sofre *apoptose*.

Quando a célula é destruída libera enzimas e proteínas na circulação que podem ser dosadas no sangue e nos dão importantes informações da extensão e progressão das lesões. No infarto do miocárdio podemos dosar a troponina e a creatina quinase e no fígado, as transaminases e a fosfatase alcalina.

A isquemia e a hipóxia são exemplos de lesão celular bem estudados e o mecanismo de lesão desencadeia uma série de eventos em cascatas.

Isquemia ou hipóxia provoca a queda de produção de ATP que acarreta falha na bomba de Na^+/K^+ que aumenta a entrada de Na^+ e Ca^{+2} que por osmose atrai água para o interior da células, caracterizando a *tumefação turva* ou *degeneração hidrópica*.

A isquemia e a hipóxia alteram também o metabolismo com aumento da glicólise, diminuição do glicogênio, aumento do ácido láctico, diminuição do pH e redução da síntese proteica com alteração do RE *reticulo endoplasmático* (RE).

Queda na produção de ATP altera também o *poro de permeabilidade transitória* da membrana mitocondrial que leva a liberação de citocromos no citoplasma ativando a via das caspases que desencadeia a *apoptose* celular.

O aumento de cálcio ativa fosfolipases da membrana destruindo-as, produzindo o ácido araquidônico e seus derivados que desencadeiam mecanismos inflamatórios e de coagulação.

O aumento de cálcio também ativa proteases e DNAses que quebram proteínas do citoesqueleto e ácidos nucleicos

Os diversos tecidos apresentam resistência diferente a isquemia. O tecido cerebral é o mais sensível não resistindo a mais de 2 minutos de isquemia. O tecido muscular pode resistir cerca de 4h, os nevos periféricos 8h, o tecido adiposo 13h, a pele 24h e o tecido ósseo até 4d.

Outro fator importante a ser levado em conta esta relacionado a reperfusão do tecido isquêmico. A reperfusão pode ser benéfica ou prejudicial ao tecido e isso vai depender do tempo e extensão da isquemia. Se a restauração do fluxo se faz de imediato as células com lesões reversíveis podem se recuperar. No entanto um fenômeno paradoxal pode ocorrer. Células integras podem sofrer durante a reperfusão e até morrer em decorrência das reações bioquímicas desencadeadas neste processo. Este fenômeno é conhecido como *lesão isquemia-reperfusão* e acontece por uma série de fatores:

- *Estresse oxidativo*: o maior aporte de O_2 na região afetada vai encontrar

um tecido já danificado, com mitocôndrias e mecanismos antioxidantes danificados. Isto acarreta um aumento relativo das formas reativas de oxigênio que irão agredir o tecido sadio.

- *Aumento do Ca²⁺ intracelular* alterando o metabolismo intracelular.
- *Resposta inflamatória* devido a citocinas liberadas no local com recrutamento de polimorfonucleares e macrófagos que vão aumentar ainda mais o estresse oxidativo.
- *Ativação do sistema complemento* que chega ao local devido ao aumento do fluxo sanguíneo juntamente com outras proteínas, incrementando ainda mais a resposta inflamatória.

2.7.3 Tipos de lesões

De uma maneira geral as lesões celulares podem ser divididas em dois grandes grupos (Tabela 2.4):

2.7.3.1 Lesões reversíveis

Ocorre quando as alterações celulares decorrentes da agressão são capazes de reverter o mecanismo bioquímico intracelular.

Entre as formas reversíveis de lesão temos:

2.7.3.1.1 Tumefação celular

As células, principalmente por perda da capacidade de produção de ATP perdem a capacidade de manter em bom funcionamento as bombas de íons das membranas celulares, fenômeno esse associado a degeneração de proteínas citoplasmáticas que promovem um aporte maior de água no interior da célula, torna-as tumefeitas.

2.7.3.1.2 Esteatose, ou degeneração gordurosa

Ocorre quando há um desequilíbrio no metabolismo lipídico. Há um acúmulo de vacúolos de gordura no interior das células. Pode ser observado principalmente em hepatócitos e músculo cardíaco.

2.7.3.2 Lesões irreversíveis

A partir de um certo ponto, que podemos chamar de ponto de não retorno, a células não consegue se recuperar e ocorre a morte celular. Este ponto não é algo que se possa determinar com exatidão. Pode-se reconhecer morfológicamente formas diferentes de morte celular: necrose, apoptose, necroptose e piroptose.

Tabela 2.4: Destino das células submetidas a agressão ou estímulo.

Nome	Tipo de resposta	característica	Exemplo fisiológico	Exemplo patológico
Homeostase	Células normal	Equilíbrio	Organismo saudável	Não tem
Hiperplasia	Adaptação	Aumento do número de células	Ciclo normal do endométrio, lactação	HBP, Hiperplasia nodular da tireoide

Hipertrofia	Adaptação	Aumento do número e tamanho das células	Atletas, trabalhador braçal	Coração na HAS
Atrofia	Adaptação	Diminuição do número e tamanho da célula	Endométrio pós menopausa.	Gastrite crônica
Metaplasia	Adaptação	Substituição das células normais por outro tipo celular	-	Metaplasia escamosa no epitélio brônquico em fumantes, metaplasia intestinal gástrica nas gastrites.
Displasia	Adaptação	Surgimento de alterações cromossômicas pré-malignas	-	Displasia do colo uterino induzidas pelo HPV
Tumefação	Lesão reversível	Acúmulo de água	-	Células tubulares renais em distúrbios hidroeletrólíticos
Esteatose	Lesão reversível	Acúmulo de gordura	-	Hepatócitos na obesidade e alcoolismo
Necrose	Lesão irreversível (morte)	Morte não programada	-	IAM, AVCI, traumas, envenenamento etc.
Apoptose, necroptose, e piroptose	Lesão irreversível (morte)	Morte programada	Embriogênese, Menstruação, desmame, Renovação celular (epitélio intestinal, células do sangue etc.), regulação da população linfóide, etc.	Infecção viral, Obstrução de ductos glandulares, danos de DNA e proteínas. (não acompanhada é acompanhada de inflamação)
Necroptose	Lesão irreversível (morte)	Morte programada	Placa cartilaginosa de crescimento	Esteato-hepatite, pancreatite aguda, lesão de reperfusão. (desencadeia inflamação)
Piroptose	Lesão irreversível (morte)	Morte programada		Infecções virais (desencadeia inflamação)

HBP, Hiperplasia Benigna da Próstata; HPV, Virus do Papiloma Humano; IAM, Infarto Agudo do Miocárdio; AVCI, Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; DNA, Acido Desoxirribonucleico.

2.7.4 Morte celular

2.7.4.1 Necrose

É a morte celular caracterizada principalmente pelo rompimento da membrana celular, destruição das células e ativação do processo inflamatório (Figura 2.7). Antes disso ocorre a tumefação ou inchaço celular conhecidos como *inchaço turva* ou *degeneração hidrópica*, com desnaturação e coagulação das proteínas intracelulares e destruição de algumas estruturas celulares.

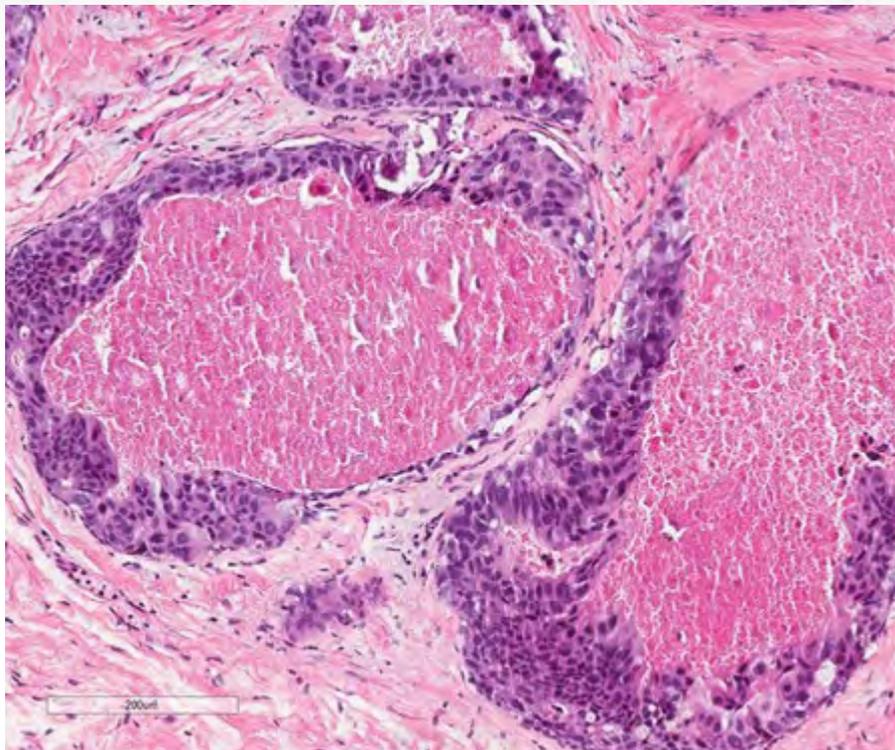


Figura 2.7: Necrose. Carcinoma intraductal de mama. O crescimento desordenado do tecido neoplásico ocasiona a falta de oxigênio e nutrientes na região central da neoplasia levando a morte e necrose das células. Observe dissolução total das no centro da neoplasia que ocupa a luz dos ductos mamário.

Morfologicamente, observa-se na coloração de HE (*hematoxilina e eosina*), que células aumenta de tamanho, adquire uma cor eosinofílica e o núcleo se torna picnótico (*caricpicnose*) e fragmenta-se (*cariorrexe*). As células através de enzimas liberadas sofrem dissolução (*autólise*) ou são digeridas pelos leucócitos recrutados (*heterólise*). Dependendo dos elementos e da forma como a necrose se deu ela se apresenta com variações morfológicas recebendo nomes específicos (Tabela 2.5):

2.7.4.1.1 Necrose de coagulação

É a forma mais comum de necrose, acontece por déficit da oferta de oxigênio e se caracteriza pela desnaturação e coagulação proteica com a célula mantendo o seu formato ("fantasma") com citoplasma eosinofílico, turvo e o núcleo picnótico ou ausente (*caricólise*).

2.7.4.1.2 Necrose liquefativa

Quando há grande liberação de enzimas no local a digestão enzimática se torna predominante sobre a coagulação proteica liquefazendo o tecido. Este fenômeno é visto no

cérebro e em infecções com abundante quantidade de neutrófilos como os abscessos. No cérebro a necrose isquêmica, por características locais, também se liquefaz; fenômeno conhecido como Amolecimento Cerebral Isquêmico (AVCI).

2.7.4.1.3 Necrose gangrenosa (Figura 2.8)

É um tipo de necrose de coagulação que ocorre quando há interrupção abrupta no fluxo sanguíneo, promovendo a *isquemia*, geralmente em regiões de circulação terminal. Quando este fenômeno é acompanhado por infecção bacteriana sobreposta é chamado de *gangrena úmida* e é caracterizado por uma linha demarcatória não bem definida entre a área afetada e a sã. Já no caso asséptico esta fronteira é bem demarcada e é característica da *gangrena seca*.



Figura 2.8: Necrose isquêmica (gangrena) de alça de intestino delgado. O tecido normal pode ser observado no centro da figura. O restante está enegrecido, aspecto típico de necrose isquêmica de alça intestinal que pode ocorrer em trombozes mesentéricas ou processo obstrutivos como o volvo e encarceramento herniário.

2.7.4.1.4 Necrose caseosa

Característica da tuberculose, formada pela interação dos fosfolípidos dos bacilos e as proteínas digeridas no local, forma uma massa esbranquiçada que tem a aparência de caseum (semelhante a queijo).

2.7.4.1.5 Necrose gordurosa

Acontece em tecido gorduroso. Muito comum na mama e no tecido peripancreático. Acontece por liberação de lipases. Há destruição celular e concomitantemente depósito de cálcio com aspecto macroscópico de “pingo de vela”.

2.7.4.1.6 Necrose fibrinoide

É um tipo especial de necrose, reconhecida pela presença de material eosinofílico, amorfo que corresponde a proteínas (antígeno-anticorpo).

Tabela 2.5: Tipos de necrose

Tipo de necrose	Causa	Exemplos
Necrose de coagulação	Falta de oxigênio	Infarto do miocárdio
Necrose de liquefação	Ação enzimática	Abscessos, AVCI
Necrose caseosa	Interação LPS do bacilo	Tuberculose
Necrose gangrenosa	Isquemia abrupta	Gangrena seca (asséptica) Gangrena úmida (infectada)
Necrose gordurosa	Ação da lipase	Pancreatite aguda
Necrose fibrinoide	Depósitos de antígeno-anticorpo e outras proteínas	Doenças autoimunes

2.7.4.2 Apoptose

Entende-se por apoptose a *morte celular programada* (Tabela 2.6). Ela acontece quando o organismo elimina seletivamente uma célula sem que haja necessariamente resposta inflamatória local. Podemos considerar a apoptose como um desmonte celular onde o organismo reaproveita os componentes celulares sem danos às demais estruturas. Neste processo a membrana citoplasmática permanece íntegra e a célula se fragmenta em pequenas bolhas chamadas corpos apoptóticos que são depois fagocitados pelas células vizinhas ou macrófagos. Isto é possível pois durante a formação desses corpos apoptóticos há uma inversão da membrana que passa a apresentar fosfolípidos com carga negativa que são reconhecidos por macrófagos.

A apoptose existe normalmente de forma fisiológica e é responsável por grandes transformações no organismo. Isto ocorre, por exemplo, na embriogênese quando estruturas como a notocorda são substituídas por outras. Acontece quando a função de determinada estrutura deixou de existir, caso de tecidos hormônio dependentes como a mama e o endométrio; na troca constante de células renováveis como a pele e o epitélio intestinal ou na eliminação de linfócitos durante a involução dos tecido linfóides após a infecção ter sido debelada (Figura 2.9).

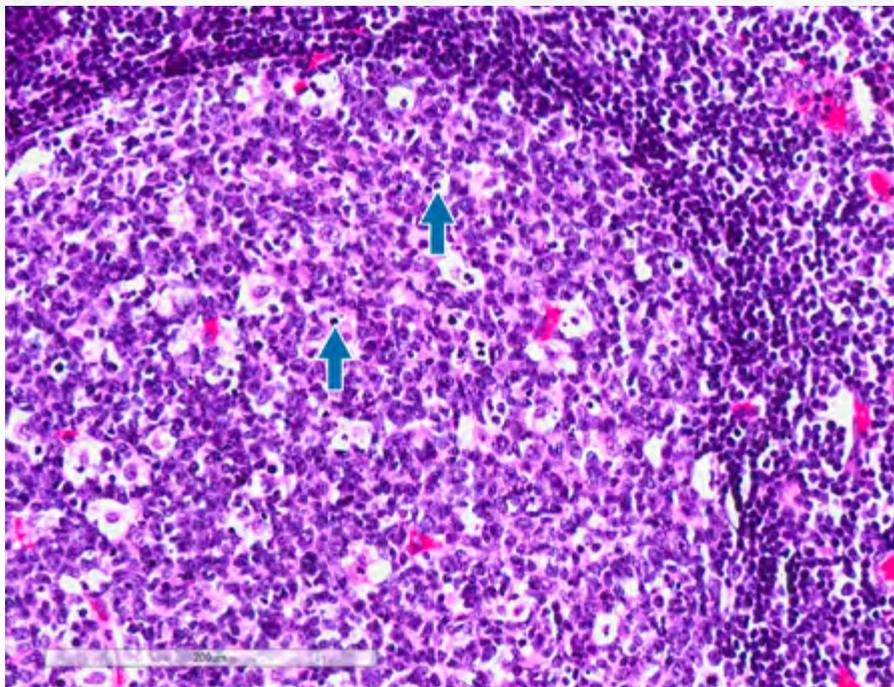


Figura 2.9: Apoptose. Pode ser observada com frequência na formação e regressão do centro germinativo do tecido linfóide. Na coloração de HE é vista como pequeninos grânulos corados pela hematoxilina circundados por um halo claro.

Pode acontecer de forma patológica quando existe dano não reparável do DNA ou produção de proteínas mal dobradas, em infecções virais, em tumores, órgãos transplantados ou em células do próprio organismo como na rejeição enxerto versus hospedeiro.

Caspases

Para que a apoptose ocorra é necessário a ativação de enzimas chamadas de caspases.

Elas formam um grupo de *proteases aspartato-específicas dependentes de cisteína* que contêm necessariamente cisteína e são capazes de clivar as proteínas no local onde haja resíduo de aspartato. O nome é derivado do inglês:

Cysteine-dependent **ASP**artate-specific prote**ASES**.

As caspases encontram-se no interior das células em sua forma inativa de procaspase. Essas quando ativadas se transformam em caspases iniciadoras (2, 8, 9 e 10) que por sua vez ativam as caspases efetoras (3, 6 e 7), agem nos substratos e iniciam a apoptose.

Existem duas vias de ativação das caspases (Figura 2.10):

Via extrínseca:

As proteínas desencadeadoras da apoptose são o TNF- α (TNF - Tumor Necrosis Factor) que é uma proteína livre e o *Ligante do Primeiro Receptor de Sinal Apoptótico* FAS-L (Fas or FasR - first apoptosis signal receptor), presente na membrana de linfócitos citotóxicos. Esses ligam-se a receptores em células sinalizada para a apoptose através de receptores transmembrana, TNFR e FAS respectivamente. O TNFR e a trimerização do FAS formam o domínio da morte que são pontos de atracamento de outras proteínas com domínio da morte que contem a procaspases 8. Esta, se liberta do complexo, já como caspase 8 e ativa as caspases 3,6 e 7 que agem no núcleo e citoesqueleto fragmentando-os e formando pequenas vesículas contendo fosfolípides com carga negativa no exterior que estimulam a fagocitose por macrófagos. Alguns vírus e células normais são capazes de inibir a via extrínseca graças a c-FLIP.

Via intrínseca

Esta via de ativação da caspase acontece pela liberação do citocromo presente no interior da membrana mitocondrial. A liberação do citocromo C ocorre via *poro de permeabilidade transitória da membrana*. O controle dessa permeabilidade se faz através de proteínas da família Bcl-2 que tem mais de vinte proteínas pró-apoptóticas como a BAX e a BAK e antiapoptóticas como a Bcl-2 e Bcl-x.

O citocromo se combina com o fator apoptótico ativador de proteases-1 (AFAF-1 Apoptotic protease activating factor 1) formando o apoptossoma. Este ativa a caspase 9 que ativa as caspases 3,6 e 7 (executoras) que desencadeiam a apoptose.

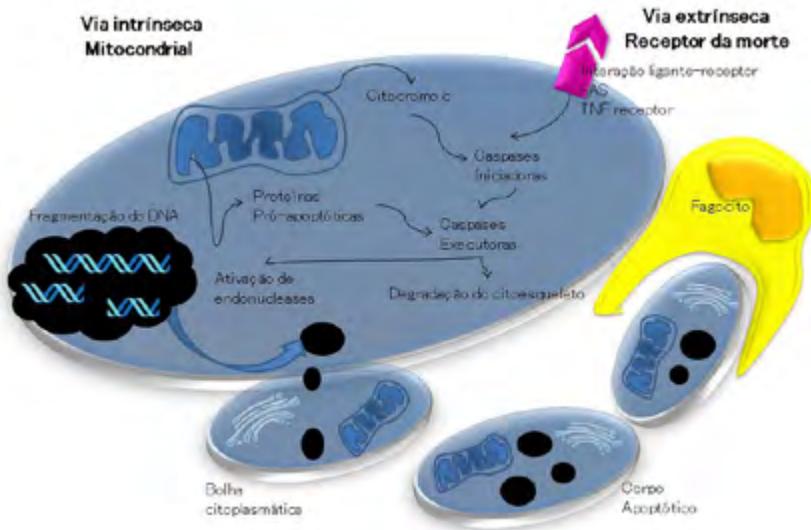


Figura 2.10: Esquema dos desencadeamentos das vias intrínseca e extrínseca da apoptose.

Tabela 2.6: Diferenças básicas entre necrose e apoptose

NECROSE	APOPTOSE
Patológica	Fisiológica e Patológica
Várias células envolvidas	Uma única célula
Células aumentam de tamanho	A célula diminui
Processo passivo	Processo ativo
Destruição da membrana plasmática	Conservação da membrana plasmática
Provoca inflamação	Sem inflamação

2.7.4.3 Necroptose

Trata-se de outro tipo de morte programada diferente do apoptose por que neste tipo há rotura de membrana citoplasmática e não há ativação de caspase.

O mecanismo se dá através da ativação de duas quinases, RiP-1 e Rip-3 (Receptor-Inactivating Protein). Neste processo há diminuição da produção de ATP, aumento das ROS e rompimento das membranas lisossomais. Pelo rompimento da membrana e ativação de enzimas há desencadeamento da inflamação.

2.7.4.4 Piroptose

A piroptose é outro tipo de morte programada que acontece em células infectadas por microrganismos. Produtos microbianos ativam o inflamossomo que ativa a caspase 1 que por sua vez ativa a IL-1. Esta última recruta leucócitos e desencadeia a febre.

2.7.4.5 Autofagia

É o mecanismo usado por células que sofrem privações e mesmo assim conseguem manter-se vivas por reciclarem as organelas importantes, mas não essenciais. Acontece pela formação de autofagossomos constituídos por dupla membrana com utilização de enzimas digestivas. Está presente nas atrofias, na renovação de organelas e degradando alguns patógenos.

2.7.4.6 Autólise

A *autólise* é uma alteração comumente encontrada pelos patologistas nos exames rotineiros ou na patologia forense. Ela geralmente se assemelha a necrose por coagulação. É um fenômeno que começa a acontecer após a morte do indivíduo ou em tecidos não submetidos a fixação. Não é acompanhado por fenômenos exsudativos.

2.7.5 Os silos do Faraó

“Vamos acumular uma grande quantidade de alimentos durante os tempos de vacas gordas para enfrentarmos os tempos de vacas magras”. Assim José resolveu os anos de seca no Egito. Os ursos durante a primavera, verão e outono ingerem uma grande quantidade de alimentos que transformam em gordura para hibernarem no inverno. Este é um mecanismo natural do organismo para compensar períodos de carência de alimentos. Porém, nem sempre o acúmulo de substância na célula é salutar. Nas diversas condições metabólicas possíveis do organismo a quantidade aumentada de substâncias intracelulares pode ser patológica. Das diversas substâncias acumuladas temos:

2.7.5.1 Lipídeos

Os triglicérides, fosfolípidos, colesterol e derivados podem se acumular no interior do citoplasma em diversas condições. (Figura 2.11).

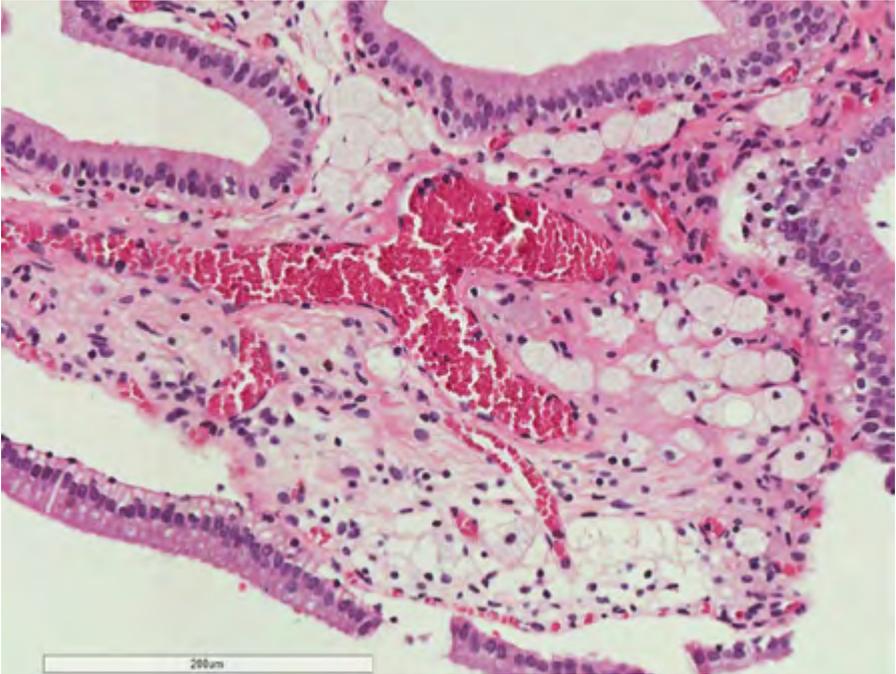


Figura 2.11: Colesterolose. Acúmulo de lipídeos e colesterol no citoplasma de histiócitos xantomatosos na lâmina própria da vesícula biliar. Alteração comumente observada durante na gênese da litíase biliar.

2.7.5.1.1 A esteatose

Hoje em dia tão popularizada pelo uso da tecnologia de imagem, é o acúmulo de triglicérides, principalmente no fígado, mas presente também em outros órgãos em menor quantidade como o coração, músculos e rim. Caracteriza-se pela presença de micro ou macrogotículas que por serem solúveis em álcool aparecem normalmente como imagem negativa na coloração de HE, comumente usada nos cortes histológicos. Outras colorações específicas como o Sudan Black podem revelá-las com mais propriedade. Aparece em consequência da obesidade, desnutrição, alcoolismo, diabetes mellitus, toxinas e outros distúrbios metabólicos. É importante ressaltar que este acúmulo não se deve exclusivamente a oferta maior de substrato, mas sim, a um desequilíbrio metabólico.

2.7.5.1.2 O colesterol

Também pode aparecer na forma de cristais, também identificados pela imagem negativa após dissolução no álcool. Faz parte da fisiopatologia das placas de aterosclerose na parede arterial assim como o LDL. Nos estados hiperlipidêmicos pode ser observado no

interior de macrófagos formando os xantelasma na pele e xantomas no trato digestivo. A colesterose é comum na mucosa da vesícula biliar podendo formar pólipos.

2.7.5.2 Proteínas

Acúmulos de proteínas são visíveis como uma massa amorfa corada pela eosina, de cor rósea. Na inflamação crônica, defeitos genéticos e metabólicos são exemplos de acúmulo de imunoglobulinas (corpúsculos de Russel) ou proteínas malformadas como na deficiência de α 1-antitripsina e na amiloidose.

2.7.5.3 Glicogênio

Aparecem como vacúolos claros, corados em rosa pelo PAS, no interior das células, observados nas glicogenoses e diabetes mellitus.

2.7.5.4 Cálcio

O cálcio está presente no plasma e tem uma tendência a migrar para o interior das células quando esta sofre uma lesão. Lá desencadeia uma série de reações que acabam levando a célula a falência. O cálcio então se acumula no local sendo identificado nos cortes histológicos como um acúmulo irregular de coloração azul escura. Dois tipos de calcificação podem existir. A calcificação distrófica que ocorre secundariamente a uma lesão tecidual e a calcificação metastática decorrente de condições hipercalcêmicas como o hiperparatireoidismo, insuficiência renal, metástases ósseas, deficiência de vitamina D, etc. (Figura 2.12).

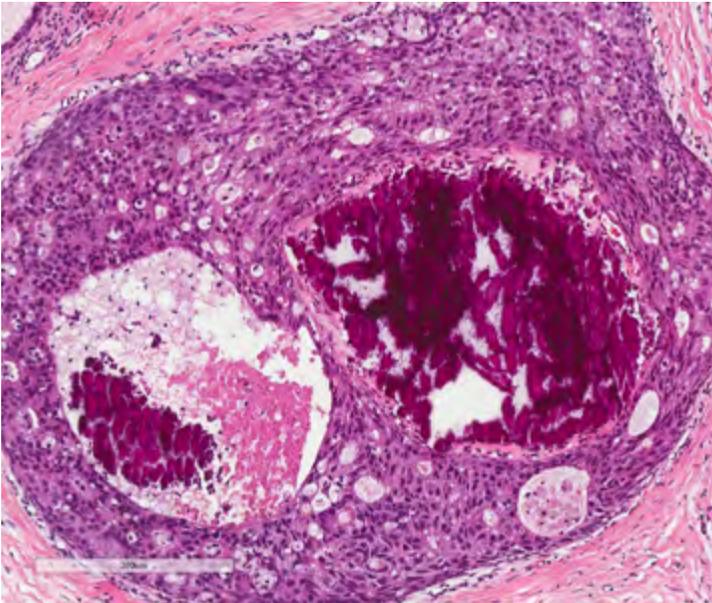


Figura 2.12: Calcificação distrófica. É comum o depósito de cálcio em focos de tecido necrótico. Este fenômeno é aproveitado na prática clínica pois o cálcio sendo radio-opaco pode ser detectado em radiografias e indicar a presença de neoplasias precoces como é o caso deste carcinoma ductal de mama com presença de microcalcificações coradas em roxo no centro do tumor.

2.7.5.5 Pigmentos endógenos

Como a melanina, a lipofuscina e a hemossiderina podem se acumular no citoplasma celular e são relacionados a exposição ao sol, envelhecimento e discrasias sanguíneas respectivamente. Pigmentos exógenos como o carvão são responsáveis pela antracose e tatuagens estéticas ou terapêuticas (marcação de pontos de radioterapia ou local de excisão de lesões).

2.8 Fases da inflamação

A capacidade de manter-se íntegro face a uma agressão é conhecida como *imunidade*. A inflamação faz parte dessa imunidade e inicialmente chamou a atenção dos observadores pelas suas características clínicas exuberantes. O entendimento dessa imunidade ainda não está totalmente esclarecido e é motivo de muitos estudos.

A imunidade pode ser dividida em duas partes, a *imunidade inata* e a *imunidade tardia* (Tabela 2.7).

A *imunidade inata* refere-se a propriedade que o organismo tem de se defender dos agentes agressores sem que nunca tenha tido contato com eles. Existe desde o nascimento e é de natureza inespecífica. Já a *imunidade tardia* é específica para determinado agente agressor e depende de um contato prévio com ele.

Tabela 2.7: Linhas de defesa do sistema imune.

Linha de defesa	Tipo de imunidade	Células, tecidos ou secreções, flora bacteriana.
Primeira linha de defesa (barreiras).	Inata	Pele, mucosas, lágrima, saliva, lactobacilos, etc.
Segunda linha de defesa	Inata	Inflamação
Terceira linha de defesa	Adquirida	Anticorpos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos

Fazem parte da *imunidade inata* dois mecanismos básicos, as *barreiras* e a *inflamação aguda*.

As barreiras constituem a primeira linha de defesa do organismo e fazem parte delas diversas estruturas e substâncias do organismo. A pele e as mucosas oferecem uma barreira física. A lisozima da lágrima e substâncias presentes no suor têm ação bactericida. O muco produzido em diversas partes do organismo e o surfactante pulmonar também oferecem proteção físico-química importante, o ácido clorídrico do estômago e a rápida transformação para um meio alcalino do duodeno fornecem uma proteção química poderosa e as próprias bactérias comensais que povoam a pele, trato digestório e vagina agem como competidores naturais para as bactérias patogênicas.

A segunda linha de defesa que ainda faz parte da *imunidade inata* é a *inflamação aguda*. Pode ser dividida em fases (Tabela 2.8): o *reconhecimento* pelo organismo do agente agressor como sendo um elemento estranho, o *recrutamento* de células próprias que vão reconhecê-lo como estranho ou patogênico, a *remoção* do agente depois da sua inativação,

a *regulação* ou modulação desta resposta inflamatória através de substâncias pró e anti-inflamatórias e por fim o *reparo* da área comprometida. Estas alterações podem se estender para a fase crônica da inflamação.

Tabela 2.8: Fases da inflamação aguda (5R)

Reconhecimento do patógeno ou célula danificada	Presença de estruturas estranhas, PAMPS, MAMPS
Recrutamento de células do sangue	PMN, Macrófagos, Linfócitos...
Remoção de detritos	Fagócitos
Regulação ou modulação do processo	Citocinas pró e anti-inflamatórias
Resolução e cura.	Síntese proteica, cicatrização, regeneração.

PMN, polimorfonucleares, PAMS, *Padrões Moleculares Associados a Patógenos*, MAMPS, *Padrões Moleculares Associados a Danos*

Várias substâncias tem a capacidade de desencadear o processo inflamatório. Entre as causas ou estímulos para a inflamação podemos destacar as infecções, a necrose tecidual, traumas por agentes físicos e químicos, corpos estranhos e reações imunes. A infecção é a causa mais comum e por vezes são vistas como sinônimos, embora não sejam.

A inflamação aguda é desencadeada por células da *imunidade inata* já presentes no local: macrófagos nas suas diferentes formas histiócitos, células de Kupffer, células dendríticas e mastócitos. Estas células possuem em suas membranas *Receptores de Reconhecimento de Padrões* (PRR – *Pattern Recognition Receptors*).

Esses receptores celulares são capazes de reconhecer e se ligar a dois tipos de subclasses de moléculas presentes em microrganismos ou restos celulares: os *Padrões Moleculares Associados a Patógenos* (PAMPs - *Pathogen Associated Molecular Patterns*) e os *Padrões Moleculares Associados a Danos* (DAMPs - *Damage-Associated Molecular Pattern*).

Entre os PAMPs podemos citar cadeias de RNA viral de fita simples e dupla, proteínas como a flagelina encontradas em bactérias, lipopolissacarídeos encontrados na parede de bactérias Gram-negativas, ácidos lipoproteicos nas bactérias Gram-positivas e derivados da manose.

Entre os PRR é importante destacar os *receptores semelhantes ao Toll* e os *inflamossomas*. Os primeiros são sensores microbianos presentes na membrana citoplasmática e em endossomos e deflagram a produção de mediadores da inflação. Os segundos constituem proteínas citoplasmáticas que reconhecem restos de células mortas ou danificadas (ATP, K+, lipídios, ácido úrico, colesterol etc.) e ativam uma cascata inflamatória com produção de interleucina-1 (IL-1), importante recrutador de fagócitos que vão agir limpando a área destruída.

A liberação de mediadores da inflamação vai desencadear alterações vasculares e o recrutamento de células do sangue, principalmente leucócitos.

2.8.1 Alterações vasculares

Antes que haja o recrutamento das células inflamatórias ocorrem no processo inflamatório alterações vasculares. São elas, a *alteração do calibre vascular* e o *aumento da*

permeabilidade vascular. As alterações vasculares ocorrem na microcirculação. A microcirculação é formada por arteríolas com 0,3 a 0,4 mm de diâmetro que apresentam um revestimento endotelial e uma fina camada muscular. A arteríola ramifica-se em capilares com até 0,07 mm de diâmetro que se juntam formando as vênulas. Esfíncteres pré-capilares regulam o fluxo da área da microcirculação. Com alterações na microcirculação há saída de fluido, proteínas e posteriormente células para o interstício. Além da integridade vascular existem três forças que comandam a troca de substâncias entre o sangue e o interstício: a pressão hidrostática e a pressão colóide ou oncótica decorrente da concentração de proteínas e a pressão osmótica da concentração de íons.

Quando existe uma agressão tecidual a primeira resposta é uma vasoconstrição reflexa neural breve com palidez local seguida de um relaxamento com aumento do fluxo surgindo rubor (vermelhidão) e calor e finalmente por ação de aminas vasoativas liberadas, vasodilatação com estase e extravasamento de fluido e proteínas para o tecido. Essa resposta é conhecida como tríplex resposta de Lewis. O principal efector químico dessa resposta é a histamina, primeira substância a ser estudada neste fenômeno. Com a saída de substâncias do sangue há a formação do edema e surgimento do tumor. Por fim surge a dor decorrente da excitação de filetes nervosos pela histamina (responsável pela coceira) ou bradicinina (dor propriamente dita).

Além da vasodilatação e alteração do fluxo local, as substâncias vasoativas provocam também um aumento da permeabilidade vascular, principalmente nas vênulas pós-capilares. Este aumento se faz graças a contração das células endoteliais com surgimento de espaços intercelulares que permite a passagem de fluido, solutos e proteínas. Entre a proteínas extravasadas podemos destacar a albumina, a fibrina, anticorpos e os componentes do complemento que vão possibilitar a opsonização de bactérias e a reconstrução tecidual. Ocorre também a passagem de substâncias através do citoplasma das células endoteliais, fenômeno este conhecido como transcitose, mediada pelo Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor). O aumento da permeabilidade vascular pode ocorrer por lesão direta ao endotélio ou ação de neutrófilos presentes no local.

Dependendo da quantidade de proteínas presentes no fluido extravasado para o interstício ou cavidades do corpo podemos ter um transudato, quando a concentração de proteínas é baixa ou exsudato, quando a concentração é alta.

A presença de edema nem sempre é decorrente da inflamação, podendo surgir em diversas outras situações de forma isolada. Na insuficiência cardíaca por exemplo ele surge como decorrência do aumento da pressão hidrostática e na desnutrição ou insuficiência hepática pela queda da pressão oncótica devido a hipoalbuminemia. (Figura 2.13).

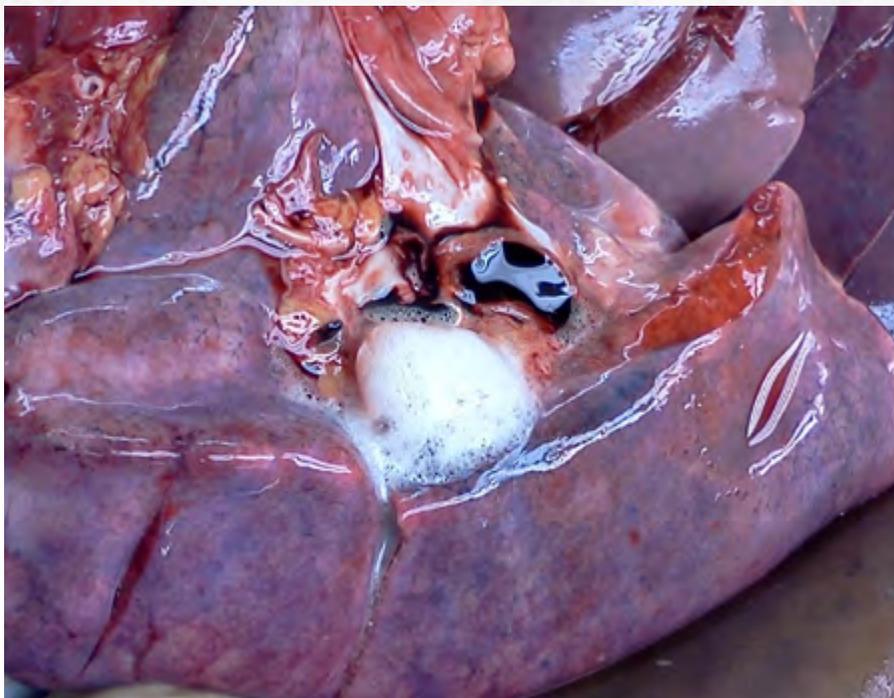


Figura 2.13: Edema. Diversos fatores contribuem para manutenção da água no interior dos vasos. Alteração desse fatores pode levar a formação de edema . No pulmão este extravasamento de líquido pode ser intenso o que caracteriza o quadro de "edema agudo do pulmão". As causas são diversas e a característica morfológica é a presença de saída de líquido esbranquiçado e espumoso pelas vias aéreas como observado neste pulmão de autópsia.

Quando neste líquido extravasado temos restos celulares e neutrófilos íntegros e degenerados forma-se o pus. A presença de leucócitos (do grego leuco=branco e kito=células) justifica a cor da secreção.

Junto com as alterações vasculares sanguíneas ocorrem também alterações dos vasos linfáticos que drenam a região afetada. É através desses vasos que os fluidos são retirados do local, e macrófagos ou células dendríticas alcançam os gânglios linfáticos para a apresentação de antígenos aos linfócitos e assim iniciar a resposta imune tardia. Quando o processo inflamatório se propaga pelos linfáticos ocorre a linfangite e linfadenite, aumento do volume dos linfonodos.

Na tuberculose estas alterações formam o complexo de Ghon caracterizado por um nódulo subpleural (de Ghon), a linfangite local e o comprometimento de linfonodo ou linfonodos do hilo pulmonar. Estas alterações podem progredir, mas na maioria dos casos cicatrizam, calcificam e são típicas da lesão primária da tuberculose.

2.8.2 Recrutamento de células inflamatórias

Depois das alterações vasculares, vasodilatação e estase, os leucócitos que circulavam no sangue pelo centro do fluxo, diminuem a velocidade devido a estase e passam a ocupar uma posição na periferia, fenômeno este denominado de *marginção* (Figura 2.14).

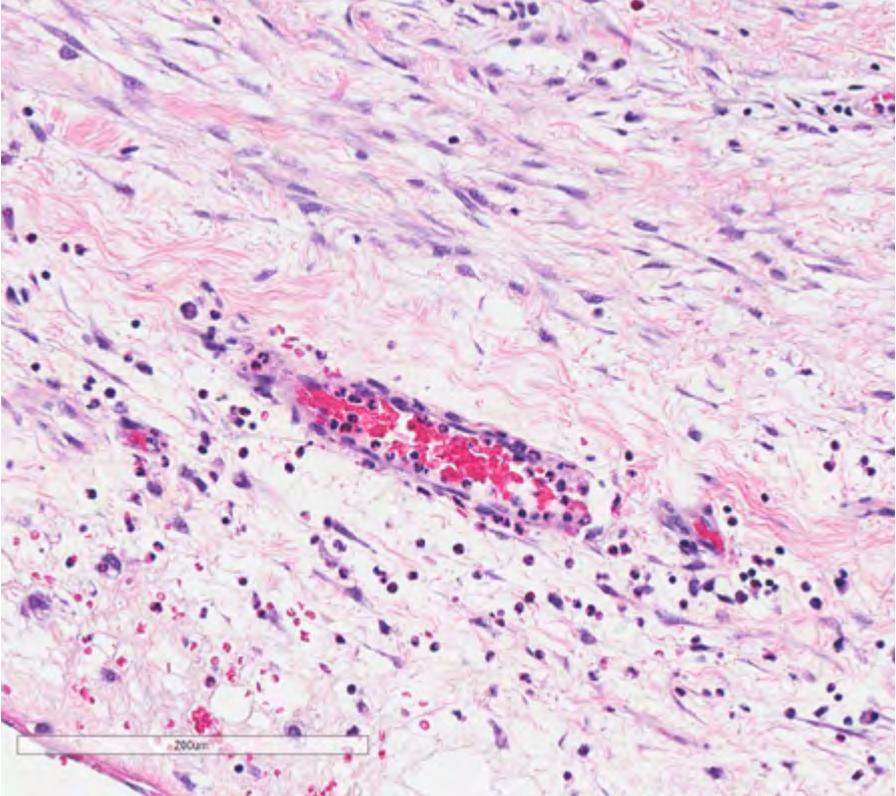


Figura 2.14: Marginação de leucócitos. Entre os primeiros fenômenos da inflamação aguda temos a marginação e rolamento de neutrófilos pela parede vascular como mostra a figura.

Depois dessa fase os leucócitos começam a apresentar fracas aderências com a parede endotelial, graças a moléculas de selectina-P e selectina-E presentes nas células endoteliais e Selectina-L presente nos leucócitos. O aparecimento dessas moléculas na superfície celular acontece pela ação de mediadores como a IL-1 e o FNT- α . As selectinas ligam-se a moléculas de oligossacarídeos sializados como o Sialil-Lewis X. Estas ligações são fracas e instáveis e provocam o fenômeno conhecido como *rolamento*,

Após esta fase, ainda sob ação de citocinas, IL-1 e FNT- α surgem na membrana dos leucócitos, proteínas transmembranas conhecidas como integrinas que vão se ligar mais firmemente a receptores de integrina presentes no endotélio conhecidos como VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) e ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule). Essa fase é conhecida como *adesão*.

Inicia-se então a diapedese que é a passagem dos leucócitos entre as células endoteliais utilizando moléculas de PECAM-1 (Platelet Endotelial Cell Adhesion Molecule-1) presentes tanto no endotélio como na membrana do leucócito. Este mecanismo funciona como uma cremalheira e permite a passagem da célula sem que o espaço intercelular fique aberto por completo.

Estando no interstício, os leucócitos são então atraídos para o local da lesão por quimiotaxia. As substâncias capazes de provocar esta quimiotaxia são produtos bacterianos (exógenos) ou citocinas, C3a, C5a e leucotrienos, produtos produzidos pelo próprio organismo (endógenos). O caminho na direção da maior concentração das substâncias quimiotáticas se faz graças a modificações do citoesqueleto celular produzidas pelos receptores de membrana.

O predomínio de neutrófilos nas inflamações agudas se justifica por serem eles a maioria das células presentes no sangue e, portanto, mais fáceis de serem recrutadas.

Com a chegada dos leucócitos ao local da inflamação, as células residentes e células teciduais que já estavam neste sítio iniciam o processo de combate às bactérias, limpeza e reconstrução do tecido lesado. Os neutrófilos são os primeiros a chegar sendo as células mais abundantes no tecido, seguidos pelos macrófagos.

Fagocitose.

Quando necessário, há o recrutamento de mais células através da liberação de mais mediadores químicos incrementando a reação inflamatória. Além disso os neutrófilos são capazes de construir uma verdadeira rede formada por cromatina nuclear, proteínas, peptídeos antimicrobianos e enzimas onde as bactérias ficam presas e são inativadas.

Um outro mecanismo de defesa entra então em jogo, a fagocitose. Este envolve o reconhecimento, “deglutição” e digestão dos microrganismos e restos celulares. Isto acontece por intermédio de receptores na membrana dos leucócitos que reconhecem quem deve ser fagocitado e promovem dentro do citoplasma, ativação do citoesqueleto que se reorganiza e manda prolongamentos celulares para capturar o alvo escolhido. Dentre estes receptores temos os receptores de glicoproteínas e glicoproteínas ligados a manose que reconhece açúcares encontrados na membrana de microrganismos e que não estão presentes em células de mamíferos. Partículas modificadas de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL, Low Density Lipoprotein), que podem também estar presentes na superfície bacteriana são reconhecidas pelos receptores “scavenger”.

Não só a imunidade inata entra em jogo. Células opsonizadas por anticorpos que fazem parte da imunidade tardia também são fagocitadas. As principais opsoninas são as IgGs, a fração 3c do sistema complemento e as lectinas ligantes a manose.

O processo de fagocitose é bem conhecido. Se inicia pela emissão de prolongamentos celulares, depois estes prolongamentos envolvem a bactéria ou restos celulares e forma uma vesícula de dupla membrana chamada de fagossomo. Este por sua vez se une a lisossomos presentes no citoplasma e formam o fagolisossomo. Nesta vesícula recém-formada as bactérias sofrem ação de enzimas as digerem. Reações químicas de oxirredução liberam radicais livres e espécies reativas de oxigênio, moléculas essas que surgem e desaparecem rapidamente, são altamente reativas e destroem as bactérias e substâncias fagocitadas.

2.8.2.1 Radicais Livres e Estresse Oxidativo.

O organismo para obtenção de energia utiliza a reação de oxidação dos compostos orgânicos como glicose e lipídios convertendo moléculas complexas a CO₂ e H₂O. Os lipídios são uma fonte mais eficiente de energia por estarem mais reduzidos (sem oxigênio).. A transformação até CO₂ se faz por descarboxilação e oxidação. O CO₂ é uma molécula estável. Durante este processo há o surgimento de radicais livres e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que são moléculas instáveis, isto é não possuem oito elétrons na última camada, e por isso são muito reativas. Este fenômeno é conhecido por estresse oxidativo ou explosão oxidativa.

As mais importantes espécies reativas são o peroxinitrito (ONOO⁻) o Hidroxila (•HO⁻), o superóxido (•O₂⁻), o Peróxido de Hidrogênio (H₂O₂), o Singlet Oxigênio (¹O₂) e o Óxido Nítrico (•NO).

Os radicais livres e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio são importantes mecanismos de defesa do organismo pois devido a sua grande capacidade reativa vão reagir com as moléculas de proteínas, lipídeos e DNA dos microrganismos destruindo-os, porém durante estas transformações, moléculas pode reagir com estruturas do próprio organismo danificando-o. Para minimizar este efeito existem mecanismos que nos protegem desse estresse oxidativo.

Existe um mecanismo endógeno de proteção que usa substâncias já existentes no organismo e um sistema exógeno representado por substâncias, geralmente encontradas nos alimentos que possuem propriedades antioxidantes.

Embora tenhamos, hoje em dia, uma tendência, quase obsessão, por procurar alimentos com propriedades antioxidantes, devemos ter em conta que o mais importante sistema de defesa é o endógeno. Este sistema é formado por três vias que funcionam em conjunto, envolvendo a enzima Superóxido Dismutase (SOD), a glutatona e a catalase.

A SOD age inativando o •O₂⁻.

A glutatona, um tripeptídeo, através das enzimas glutatona redutase e glutatona peroxidase fornece H⁺ quando necessário.

E a catalase intensifica a reação de $2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{H}_2 + \text{O}_2$ sendo capaz de decompor até 40.000.000 de moléculas por segundo.

Para que este sistema funcione adequadamente é necessário que estas substâncias estejam presentes em quantidade suficiente no organismo e para tanto se faz necessário uma boa alimentação.

Para a formação da glutatona é necessária a presença do aminoácido não essencial, cisteína, a Riboflavina (vitamina B₂) e o Selênio (Sn).

Para o funcionamento da SOD São necessários o manganês (Mn), o zinco (Zn) e o Cobre (Cu) que agem como cofatores.

Para a catalase o ferro (Fe) e o manganês (Mn) são necessário.

O estresse oxidativo está presente não só em processos patológicos como as infec-

ções, mas também nos fisiológicos. Toda vez que usamos o oxigênio estamos produzindo estresse oxidativo. Um atleta por exemplo durante suas atividades aumenta o metabolismo em mais de dez vezes. Isso leva a um consumo maior de oxigênio.

A integridade do sistema antioxidante endógeno é importante para manter sua integridade celular e é por isso que um suporte nutritivo se faz necessário, principalmente em pessoas com grande atividade física.

Além do sistema endógeno, pode-se oferecer ao organismo, antioxidantes suplementares.

A vitamina E (tocoferol) pode ser dada em doses que não excedam a 140 um/dia, caso contrário produzem efeito inverso, pois sua forma oxidada é uma espécie reativa de oxigênio.

A associação com a vitamina C minimiza esse efeito pois esta é mais facilmente excretada.

Os carotenos, licopenos, luteínas encontradas na cenoura, tomate e repolho respectivamente; os polifenóis encontrados no chá verde e a vitamina A, entre outros, também são antioxidantes naturais.

2.8.2.2 Enzimas Lisossomais.

Outro mecanismo de destruição de microrganismos é a ação direta de enzimas contidas nos grânulos citoplasmáticos dos leucócitos granulares destruindo a estrutura da membrana do microrganismo aumentando a sua permeabilidade da membrana. Exemplos de enzimas que agem assim: Proteína Bactericida Incrementadora de Permeabilidade (BPI, Bactericidal Permeability Increasing Protein), catelicidinas, lisozima, lactoferrina, as defensinas e a Proteína Básica Principal (MBP, Major Basic Protein) de eosinófilos.

Para controlar a ação dessas enzimas existem as antiproteases séricas e teciduais como a α 1-Antitripsina que inibe a ação da elastase.

É importante ressaltar aqui que estas células não são exclusivas da fase aguda, mas continuam presente também na fase crônica que se continua não existindo uma linha divisória nítida entre as duas.

Certas reações inflamatórias possuem características próprias devido às propriedades bioquímicas dos agentes. Assim, por exemplo, infecções por *Pseudomonas* costumam recrutar neutrófilos em grande quantidade por muitos dias; reações alérgicas ou parasitárias apresentam um predomínio de eosinófilos; mesmo na fase aguda as infecções virais, apresentam uma resposta linfocitária. Um surto agudo de meningite viral vai apresentar uma linfocitose no exame do líquido ao invés de aumento de polimorfonucleares esperado em quadros agudos.

2.8.3 Células envolvidas na inflamação aguda

Tabela 2.9 Células do sangue (quantidade absoluta e porcentual no adulto)

Célula	Quantidade/mm ³	%
Hemácias	4,3 a 5,7 milhões	
Leucócitos	3.500 a 10.500	
Neutrófilos	1.700 a 7.000	50 a 70 %
Eosinófilos	50 a 500	1 a 3 %
Basófilos	0 a 300	0 a 2 %
Linfócitos	900 a 2.900	18 a 43 %
Monócitos	300 a 900	2 a 11 %
Plaquetas	150.000 a 450.000	

2.8.3.1 Neutrófilos

É a célula mais característica da inflamação aguda. É um polimorfonuclear (PMN) granular circulante (Tabela 2.10) com núcleos com dois a cinco lóbulos. São os leucócitos mais abundantes na circulação representando de 60% a 70% do total de leucócitos. Sua principal função é a fagocitose. São produzidos na medula óssea onde se apresentam como células jovens (bastonetes). Quando ocorre uma infecção e a medula é ativada o número de neutrófilos aumenta e as células jovens aparecem na circulação, o que chamamos de desvio a esquerda. São responsáveis pela fagocitose de micróbios e restos celulares no local da lesão. Não retornam à circulação sendo destruídos por necrose ou apoptose.

Os neutrófilos são as primeiras células a surgir na inflamação seguidos pelos monócitos. Costumam surgir nas primeiras 6 a 24 horas enquanto os monócitos aparecem de 24 a 48 horas.

Os neutrófilos, devido à grande quantidade circulante, rápida resposta às citocinas e maior adesividade, aparecem mais cedo no local agredido, duram pouco tempo, desaparecendo em 24 a 48h sendo substituído pelos monócitos (macrófagos) que sobrevivem mais tempo e têm capacidade de se dividirem no local. Ao aumento do número de neutrófilos denomina-se *neutrofilia* e frequentemente indica infecção bacteriana. Pode aumentar fisiologicamente também nos exercícios físicos intensos ou com medicamentos como o corticoide. A neutropenia pelo contrário indica diminuição do número de neutrófilos geralmente se relacionam a infecções virais em infecções virais, por exemplo.

Tabela 2.10: Granulócitos circulantes e substâncias contidas nos grânulos.

Célula	Grânulos específicos	Grânulos azurófilos
Neutrófilos	Colagenase	α -Manose
	Fosfatase acida	β -Galactosidase
	Lactoferrina	β -Glicosidase
	Lipocalina	Arilsulfatase
	Lisozima	Catepsina
	Peptídeos antimicrobianos (AMPs - Antimicrobial Peptides)	Colagenase
		Elastase
Eosinófilos	Neurotoxina	Fosfatase ácida
	Peroxidase eosinofílica	Lisozima
	Proteína Catiônica Eosinofílica (EPC- Eosinophil Cationic Protein)	Mieloperoxidase
Basófilos	β -Glicuronidase	Nucleotidases
	Carboxipeptidase A	Peptídeos catiônicos antimicrobianos (CAMPs - Cationic Antimicrobial Peptides).
	Heparina	
	Histamina	
	Peroxidase	
	Proteína básica principal (MBP- Major Básica Protein)	

Os leucócitos são chamados de *granulócitos* quando apresentam grânulos de secreção no citoplasma e são chamados de *circulantes* quando estão presentes no sangue.

2.8.3.2 Eosinófilos

São granulócitos circulantes de núcleo bilobado e compõem de 2 a 3% dos leucócitos. Duram em média 8 dias e estão relacionados a presença de parasitas ou reações alérgicas. Nestes casos aumentam no sangue periférico (eosinofilia). A sua função fagocitária se resume aos complexos antígeno-anticorpo que aparecem nas reações alérgicas. No combate às parasitárias liberam o conteúdo dos seus grânulos no interstício (Figura 7.15).

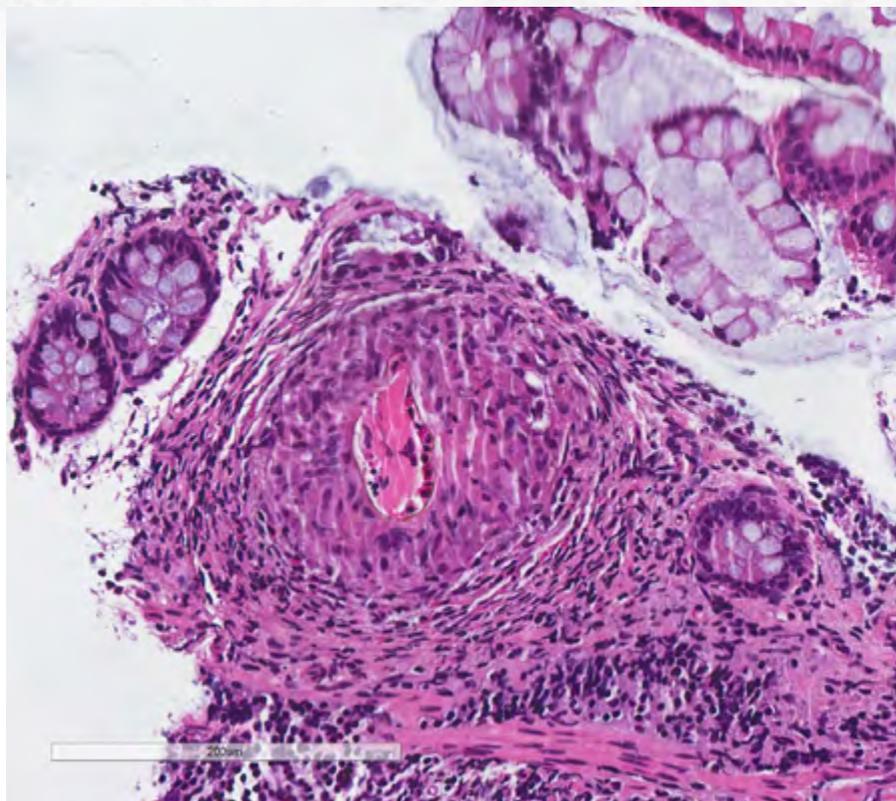


Figura 2.15: Eosinófilos. As reações alérgicas e parasitoses são acompanhadas pela presença de eosinófilos. A figura mostra um ovo de *Schistosoma mansoni* fagocitado por uma célula gigante e a presença de múltiplos eosinófilos.

2.8.3.3 Basófilo

São granulócitos circulantes com núcleos bilobados, reniformes ou em “s”. Contem grânulos contendo heparina e histamina. A basofilia é rara e esta geralmente associada a leucemia.

2.8.3.4 Monócito e macrófagos

São agranulócitos circulantes de vida longa. Quando migram para os tecidos se transformam em macrófagos (Tabela 2.11). Tem importante ação fagocítica e são células apresentadoras de antígenos. Nos tecidos recebem nome diferentes; no pulmão são os macrófagos alveolares conhecidos também como “dust cells” e geralmente contem pigmentos de carvão aspirado o que torna o pulmão enegrecido, observados nos mineiros de carvão e em pessoas que vivem em ambientes poluídos por fuligem (cidades e poluição “in-door” no campo); no cérebro aparecem como microglíócitos; no tecido conjuntivo como histiócitos; no tecido ósseo como osteoclastos e na placenta como células de Hoffbauer. Estão presentes também no peritônio, pleura e tecido adiposo. Importante salientar o seu papel na formação de placas de ateroma nas artérias por ingestão de lipoproteínas de baixo

peso e a sua participação como reservatório de doenças como a tuberculose por fagocitarem microrganismos que não conseguem eliminar totalmente. No local da inflamação tem papel de limpeza, eliminando os detritos celulares. Outra característica importante dos macrófagos é a propriedade de se fundirem formando células multinucleadas (até mais de 100 núcleos). Estas células formadas são chamadas de células gigantes e são basicamente de 2 tipos: A *célula gigante tipo corpo estranho* que aparecem quando englobam partículas inertes tipo fios de sutura, fragmentos de carvão ou sílica e as células gigantes tipo Langerhans, células com núcleos ativados rechaçados para a periferia. Estes núcleos são ovais com cromatina aberta diferente das primeiras e indicam que a célula foi estimulada por proteínas antigênicas. Não confundir aqui com células de Langerhans que embora também possuam atividade macrófágica são células dendríticas presentes na pele e mucosa e são apresentadoras de antígenos. Este conjunto de diferentes tipos de macrófagos forma o chamado *Sistema Reticulo Endotelial (SER)* que foi reconhecido primeiramente pelo patologista alemão Aschoff e desempenha a função básica de limpeza de todo organismo através da fagocitose. (Figura 2.16)

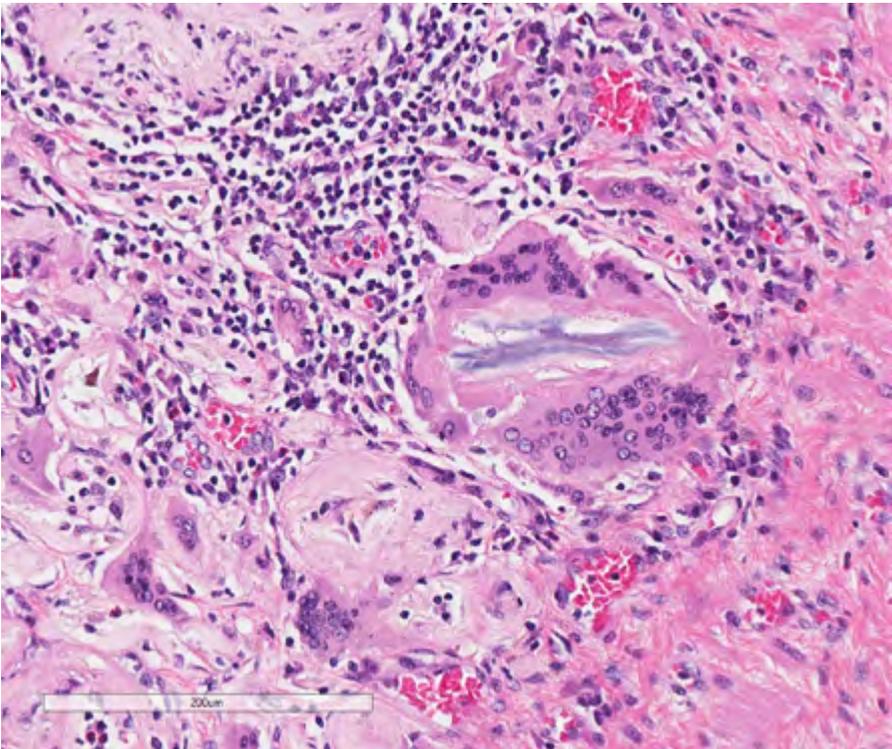


Figura 2.16: Célula gigante do tipo corpo estranho. Caso de diverticulite perfurada com extravasamento de conteúdo fecal. A fusão de histiócitos forma as células gigantes que fagocitam os "corpos estranhos".

Tabela 2.11: Tipos de macrófagos e sua distribuição tecidual.

Células de Hofbauer	Placenta
Célula de Kupffer	Sinusoides hepáticos
Célula mesangial	Glomérulo renal
Histiócitos	Tecido conjuntivo
Macrófago	Célula residente nos tecidos
Microglia	Cérebro
Monócito	Célula circulante
Osteoclastos	Osso

2.8.3.5 Células dendríticas.

São células residentes presentes na pele e mucosa e o seu papel é o de fagocitar microrganismos, digeri-los, atingir a circulação linfática e apresentar antígenos aos linfócitos para desencadear a resposta imune adquirida.

2.8.3.6 Mastócitos

Apesar assemelhar-se ao basófilo, não é a mesma célula. São residentes nos tecidos e contem grânulos de histamina e heparina (são granulócitos residentes). São mediadores vasculares na inflamação, responsáveis por respostas alérgicas tipo urticária e anafilaxia. (Figura 2.17).

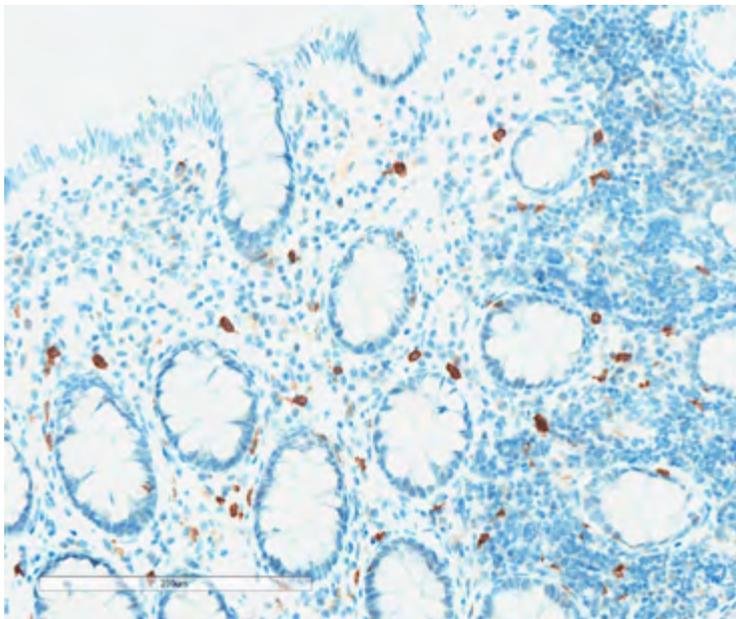


Figura 2.17: Mastócitos. Os mastócitos assim como outras células inflamatórias estão presentes normalmente em toda extensão do trato digestivo e respiratório como guardiões contra infecções. Aqui vemos mastócitos em número normal, mais facilmente identificados por pelo cd117 (clone de diferenciação).

2.8.3.7 Plaquetas

São corpúsculos anucleados, discoides, medindo 2-4 µm, derivadas de dos megacariócitos da medula óssea. Estão presentes no sangue em número de 150.000 a 450.000 por mm³. Tem papel fundamental na hemostasia do sangue e fazem parte da inflamação quando há lesão vascular, promovendo a formação de coágulos, auxiliam a reparação vascular evitando perdas sanguíneas. São ricas em grânulos e transportam uma variedade de moléculas efetoras. Quando ocorre rotura de um vaso sanguíneo inicia-se a *hemostasia*, um processo complexo do qual as plaquetas fazem parte e que compreende:

Vasoconstrição por ação da serotonina liberada pelas plaquetas que age contraído músculos lisos.

Agregação primária caracterizada pelas aderências das plaquetas e proteínas do plasma ao colágeno adjacente à lesão

Agregação secundária que ocorre pela liberação de ATP pelas plaquetas que é um agente plaquetário aumentando exponencialmente o número de plaquetas.

Coagulação do sangue que ocorre por ativação do fator VIII do plasma que dá início a uma cascata de reações bioquímicas para a produção de fibrina que formação do *coágulo*, uma rede aprisionando hemácias, elementos figurados do sangue e plaquetas.

Retração do coágulo que acontece depois do coágulo formado por ação da actina, miosina e ATP das plaquetas formando uma “rolha” firmemente aderida e que impede a saída do sangue.

Remoção do coágulo se dá concomitantemente com a restauração do tecido lesado através de enzimas liberadas pelas plaquetas e pela ação da plasmina, um trombolítico derivado do plasminogênio.

O aumento de plaquetas pode acontecer nos processos inflamatórios (*trombocitose*).

A *trombocitemia idiopática* embora rara é uma doença grave e potencialmente fatal.

A *trombocitopenia* que ocorre em consequências de tratamentos farmacológicos prolongados também pode ser fatal por favorecer o sangramento

2.9 Mediadores químicos da inflamação

A rede de reações bioquímica envolvendo a inflamação envolve uma grande quantidade de mediadores químicos, derivados do plasma e derivados de células.

2.9.1 Mediadores químicos da inflamação derivados do plasma.

Três cascatas de reações enzimáticas são desencadeadas no plasma e seus produtos participam dos fenômenos inflamatórios:

- A cascata de coagulação via Fator XII.
- A cascata geradora de cininas.
- O sistema complemento.

2.9.1.1 Fator de coagulação XII (fator de Hageman) :

Este fator, gerado no plasma aparece por exposição a superfícies com carga negativa, membranas basais, lipopolissacarídeo bacterianos e materiais estranhos como cristais de urato.

Desencadeia a formação de plasmina pela conversão do plasminogênio, gerando subprodutos que aumentam a permeabilidade vascular.

A plasmina também interage com o sistema complemento gerando anafilatoxina

O Fator XII ativado converte a pré-caliceína em caliceína que por sua vez produz cininas, peptídeos vasoativos

Pode ativar a via alternativa do complemento

Atua diretamente na cascata da coagulação

2.9.1.2 Cininas

Como a bradicinina, produzidas pela ativação do cininogênios (glicoproteínas plasmáticas), vão exercer uma ação importante na amplificação da resposta inflamatória, pela estimulação de células teciduais e inflamatórias por liberação de citocinas como o TNF- α , ILs e óxido nítrico.

2.9.1.3 a O sistema complemento

É formado por um conjunto de proteínas encontradas no plasma (C1, C1q, C1r, C1s, C4, C3, C3, C3a etc...), numeradas segundo a ordem da sua descoberta. Vão ajudar os anticorpos na defesa do organismo contra os microrganismos. São ativadas em cascata. Essa ativação pode seguir três vias que terminam num produto final comum, o *Complexo de Ataque a Membrana* (MAC, Membrane Attack Complex). Este complexo, formado por um conjunto proteico age rompendo a membrana citoplasmática das células ou bactérias alvo destruindo-as.

Vias de ativação do complemento:

2.9.1.3.1.

A primeira via de ativação é a via clássica desencadeada pelo complexo antígeno-anticorpo já presentes nos receptores da membrana celular bacteriana ou célula alvo. Depois dessa ligação ocorre o desencadeamento das reações em cascata que terminam na formação da MAC.

2.9.1.3.2.

Outra via de ativação é a via alternativa. O sistema complemento pode ser ativado sem que tenha ocorrido a formação do complexo antígeno-anticorpo. Produtos presentes na superfície bacteriana como endotoxinas, polissacarídeos, o zimosan das leveduras, veneno de cobra, materiais estranhos podem desencadear as reações de cascatas por reagirem diretamente com os produtos intermediários da via clássica.

2.9.1.3.3.

Por mecanismos semelhantes alguns microrganismos contendo manose na sua superfície ativam a via clássica em outros pontos da cascata sem necessidade do complexo antígeno-anticorpo. Esta via é conhecida como via de *ligação da lectina à manose*

2.9.1.3 b Moderadores inflamatórios derivados do Sistema Complemento.

Durante o processo de ativação do complemento, tanto o produto final (MAC) como produtos intermediários funcionam com mediadores da resposta inflamatória ou imune (Tabela 2.12). Assim temos, por exemplo:

O C3a, C4a e C5a agem como anafilatoxinas promovendo ação vasodilatadora através da degranulação de mastócitos e eosinófilos com liberação de histamina.

O C5a, e o iC3b agem como opsoninas, se ligando a superfície bacteriana diretamente, estimulando a fagocitose.

O MAC e o C5a têm ação pró-inflamatória ativando células fagocitárias, aumentando a permeabilidade vascular, agindo como quimiotáticos principalmente para neutrófilos e estimulando as moléculas de adesão no endotélio.

Tabela 2.12: Mediadores inflamatórios derivados da cascata de complemento.

C3a, C4a, C5a	Anafilatoxinas
C5a, iC3b	Opsoninas
MAC, C5a	Moderadores pró-inflamatórios

C3a, complemento 3º; *C4a*, complemento 4º; *C5a*, complemento 5º; *iC3b*, inativador do complemento 3b e *MAC*, Complexo de Ataque a Membrana.

2.9.2 Mediadores químicos derivados das células

Originados em plaquetas, mastócitos, monócitos, macrófagos, polimorfonucleares, células endoteliais, células dendríticas e o próprio tecido danificado, são derivados de fosfolípidos das membranas celulares, mediadores pré-formados estocados em grânulos ou produtos de reações bioquímicas como o NO.

2.9.2.1. Derivados de fosfolípidos da membrana citoplasmática.

Quando a célula sofre uma injúria ocorre entrada de cálcio para o citoplasma com ativação de enzimas que vão interagir com a membrana citoplasmática. Estas enzimas são:

2.9.2.1.1 Fosfolipase A2, geradora do Fator Ativador de Plaquetas:

Fosfolípidos, presente na membrana citoplasmática, por ação da *fosfolipase A2* (FLA 2 ou PAL² - Phospholipase A2) dão origem ao *Fator Ativador de Plaquetas* (FAP ou PAF Platelet Fator).

O Fap (ou PAF) pode ser gerado por células endoteliais, células inflamatórias e células lesadas. Tem ação ampla ativando plaquetas, neutrófilos, células endoteliais e promove a vasodilatação.

2.9.2.1.2 Fosfolipase C, geradora do Ácido Araquidônico:

Quando a enzima é a *Fosfolipase C* (FLC ou PLC- Phospholipase-C) os fosfolípidos são transformados em ácido *araquidônico* (ARA).

O ácido araquidônico assim como os mediadores dele derivados são ácidos graxos chamados de eicosanoides por possuírem 20 átomos de carbono nas suas cadeias. Os derivados (Tabela 2.13) do ARA são:

- **Prostaglandinas.**
- **Tromboxanos.**
- **Leucotrienos.**
- **Lipoxinas.**

Esses metabolitos tem uma ação múltipla e abrangente no organismo. Dependendo do mediador e do sítio de ação podem promover vasodilatação, vasoconstrição, broncodilatação, broncoconstrição, agregação e inibição da agregação plaquetária e inibição da quimiotaxia. O efeito final vai depender do local envolvido e da quantidade e proporção de células presentes.

Além disso as prostaglandinas são mediadores da dor e da febre.

O ácido araquidônico pode sofrer duas vias metabólicas dependendo das enzimas envolvidas, que são:

- **Ciclooxigenases (COX-1 e COX-2).**
- **Lipoxigenases.**

2.9.2.1.2.1 Via da COX1-COX-2

A Cox 1 proporciona um efeito fisiológico específico produzindo PGs que vão agir principalmente na proteção gástrica contra a agressão do HCl. Atuam também na agregação plaquetária e controle do fluxo renal.

A Cox 2 é chamada de enzima indutiva e atua de forma genérica nos locais de inflamação.

Por ação das COX-1 ou COX-2 o ARA se transforma em prostaglandinas (PGs), PGD₂, PGE₂, PGF₂-α, PGI₂ e Tromboxano-A₂ (TXA₂).

Os inibidores da Cox como o AAS (*Ácido Acetilsalicílico, aspirina*).

e os anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs) inibem a produção de prostaglandina. Atuam na inibição do processo inflamatório e no alívio da dor. O AAS age também inibindo a produção de tromboxano sendo usado comumente em pacientes coronariopatas portadores ou não de “stents” devido a sua ação antiplaquetária. Alguns usuários de AAS podem desenvolver um quadro de asma brônquica por broncoconstrição.

Este efeito adverso aspirina pode ser compensado pelo uso de inibidores da 5-lipoxigenase como o Zileuton, impedindo a formação de leucotrienos que são broncoconstritores. Estes são usados no tratamento da asma também desencadeadas por outros fatores.

Adendo: A MTC tem uma forma de abordar esses efeitos secundários ou colaterais de drogas como no caso do ASS. Usam milenarmente as drogas, baseado em evidências clínicas, mas sem isolar o “princípio ativo. Pelo contrário, usam extratos retiradas dos reinos vegetal, animal, mineral e fungos com muitos princípios ativos cada. Usam um extrato principal chamado de “Imperador” e um conjunto de outras substâncias que podem ter efeitos sinérgicos, auxiliares ou antagonistas que em conjunto ajudam o “imperador” ou neutralizam os efeitos colaterais.

Em analogia ao AAS e o Zileuton a MTC utilizam uma mistura de extratos conhecido como “Xing Qi Huo Xue Tang”, baseados no Radix Salvia Miltiorrhizae e no Radix Pseuoginseng Possuem efeito antioxidante e antiagregante plaquetário por interferirem na ação das integrinas.

Na idade média a civilização ocidental já conhecia os efeitos benéficos da Salvia: **“Cur moriatur homo cui salvia crescit in horto?”** (Por que deveria morrer um homem que tem sálvia em seu jardim?). O seu uso pelos chineses, porém é bem anterior a este período.

2.9.2.1.2.2 Lipoxigenases

Por ação da 5-Lipoxigenase e a 12- Leucoxigenase o ARA pode se converter em leucotrienos e lipoxinas.

Assim temos a produção de leucotrienos B4, A4, C4, D4, E4 e lipoxinas A4 e B5.

Os inibidores das lipoxigenases são usados como broncodilatadores no tratamento da asma brônquica.

Tabela 2.13: Derivados do Ácido Araquidônico (ARA) e suas funções.

DERIVADOS	ENZIMA ENVOLVIDA	VASODI-LATAÇÃO	VASO-CONSTRICÇÃO	BRON-CODILA-TAÇÃO	BRONCO-CONSTRICÇÃO	GRE-GAÇÃO PLAQUE-TÁRIA	QUIMIO-TAXIA	INIBE A QUIMIO-TAXIA
PGD2	COX1 E COX2	+		+				
PGE2	COX1 E COX2	+		+				
PGF2α	COX1 E COX2	+			+			
PGI2	COX1 E COX2	+		+		+		
TXA2	COX1 E COX2		+		+	+++		
Leucotrieno B4	5-Lipoxigenase						+++	
Leucotrieno A4	5-Lipoxigenase						+	
Leucotrieno C4	5-Lipoxigenase		+		+			
Leucotrieno D4	5-Lipoxigenase		+		+			
Leucotrieno E4	5-Lipoxigenase		+		+			
Lipoxina A4	12-Lipoxigenase	+						+
Lipoxina E4	12-Lipoxigenase	+						+

Os efeitos dos derivados do ARA podem ser assim esquematizados:

- *Vasodilatação*: PGD2, PGE2, PGF2 α , PGI2, Lipoxina A4 e Lipoxina B4.
- *Vasoconstrição*: Tromboxano A2, Leucotrieno C4, Leucotrieno D4 e Leucotrieno E4.
- *Broncodilatação*: PGD2, PGE2 e PGI2.
- *Broncoconstrição*: PGF2- α , TXA2, leucotrieno C4, Leucotrieno D4 e Leucotrieno E4.
- *Quimiotaxia*: Leucotrieno B4.
- *Inibidores da Quimiotaxia*: Lipoxina A4 e Lipoxina B4.

Corticosteroides

Os corticoides são potentes anti-inflamatórios por agirem diretamente na transcrição genica, inibido a produção das enzimas Cox, fosfolipases, e citocinas pró-inflamatórias.

2.9.2.2 Mediadores pré-formados estocados em grânulos

Citocinas

São proteínas ou glicoproteínas reguladoras de baixo peso molecular. Constitui um grupo extenso de moléculas envolvidas na transmissão de sinais intercelulares (Tabela 2.14). São secretadas por leucócitos e varias outras células em resposta a estímulos.

Produzidas por linfócitos ativados, macrófagos, células dendríticas, células epiteliais e do tecido conjuntivo mais de 40 interleucinas classificadas pela ordem de descoberta modulam a resposta imune e inflamatória.

O termo citocina é um termo genérico que engloba uma serie de substâncias, entre elas:

Interleucinas: Receberam este nome por terem sido reconhecidas em células brancas do sangue e agiam sobre estas mesmas células.

Linfocinas e Monocinas produzidas por linfócitos e monócitos.

Quimiocinas que apresentam propriedades quimiotácteis.

Fatores estimulantes de colônias que ativam a medula óssea para a produção celular.

Interferons que estão relacionados ao combate aos virus.

Propriedades das citocinas:

1. *Pleiotropismo*: Células diferentes produzem a mesma substância ou uma citocina age em células diferentes.
2. *Redundância*: Diversas citocinas agem em uma função.
3. *Cascata*: uma Citocina estimula a produção e outras citocinas.
4. *Antagonismo*: Uma citocina é tem efeito antagônico a ação de outra
5. *Sinergismo*: Uma citocina reforça ou potencializa o efeito de outra.

Tabela 2.14: Principais interleucinas e outras citocinas.

Nome	Célula fonte	Função
IL-1 e TNF- α	Monócitos/macrófagos, LT, endotélio, epitélio, fibroblastos	Regula resposta imune, inflamatória e hematopoese. Induz expressão de selectina E, VCAM-1 e ICAM-1. Aumenta produção de proteína C reativa e amiloide.
IL-2	Th1	Proliferação de LT, LB e NK.
IL-3	Th2	Estimula a proliferação de precursores das células hematopoiéticas pela M.O.
IL-4	Th2, mastócitos e macrófagos	Tem papel importante na resposta alérgica e produção de IgE
IL-5	Th2, mastócitos e macrófagos	Estimula o desenvolvimento de LB e eosinófilos e síntese de IgA.
IL-6	Macrófagos, Th2, LB, fibroblastos, astrócitos e endotélio	Age no fígado na produção de proteínas da fase aguda (proteína C reativa e amiloide). Induz a diferenciação de LB em plasmócitos.
IL-7	Estroma do timo e M.O.	sintetizada por células do estroma da medula óssea estimula o desenvolvimento de LB, LT e NK.
IL-8	TH2	Quimiotaxia para neutrófilos e linfócitos
IL-9	TH2	Estimula respostas citotóxicas.
IL-10	Monócitos;/macrófagos, LT e LB e mastócitos	Importante ação inibitória. Inibe a produção de citocina em Th1, em macrófagos inibe a produção de IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-10 e TNF- α e inibe a apresentação de antígenos. Ativa a produção de LB.
IL-11	Estroma M.O.	Estimula a produção de proteínas da fase aguda, megacariócitos e osteoclastos
IL-12	CD, LB,LT e macrófagos	Estimula a produção de Th1 e Th2
IL-13	Th2, NK e mastócitos	estimulação do crescimento e diferenciação dos LB e inibe macrófagos
IL-14	LB e LT	fator de crescimento para células B e inibe síntese de imunoglobulinas
IL-15	Fagócitos mononucleares e células epiteliais	fator de crescimento de células NK
IL-16	LT, células epiteliais e eosinófilos	produção de citocinas pró-inflamatórias
IL-17	Th17	indução da produção de citocinas pró-inflamatórias. Seu excesso é responsável pela artrite reumatoide.
IL-18	macrófagos	potencializa a IL-12, estimula produção de IFN- γ
IL-20	Queratinócitos e monócitos ativados	regula a proliferação e diferenciação epitelial.
IL-21	LT auxiliares e NK	ativação e proliferação de LTs citotóxicos, NK, e Th17
IL-22	Th17	Estimula a produção de defensinas e regeneração epitelial. Aumenta as proteínas da fase aguda.
IL-23	Macrófagos e CD.	estimula produção de IL-17, IL-6, e FNT.
CSF-M, CSF-GN	LTa, macrófagos, CD, endotélio	Diferenciação e de granulócitos e macrófagos
TGF- β	LT regulador, macrófagos, mastócitos e fibroblastos	Anti-inflamatório e estimulador da fibrose
IFN- γ	Th1, NKC, NKT	Ativa macrófagos e LTs citotóxicos.

CD, célula dendrítica; GM-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; IFN- γ , interferon gama; IL, interleucina; LB, linfócito B; LT, linfócito T; LTa, Linfócito T ativado; M.O, medula óssea; M-CSF, fator estimulador de colônia de macrófagos; NKB, célula exterminadora natural B; NKC, célula exterminadora natural (natural killer); NKT, célula exterminadora natural T; TGF- β , fator transformador de crescimento β (TGF- β -Transforming Growth Factor β); TGF- β , fator transformador de crescimento beta; Th1, linfócito T auxiliar 1 e Th2, linfócito auxiliar 2.

Algumas considerações sobre as citocinas:

As citocinas são pequenas moléculas usadas para a interação das células do sistema imune e são produzidas por uma variedade de células. As citocinas abrangem as interleucinas, TNF, Interferons, Fatores Estimulantes de Colônias e Quimiocinas.

As interleucinas são produzidas pelos leucócitos, mas não só por eles e agem em outros leucócitos. Por exemplo, o linfócito T produz IL-2 que estimula a produção do próprio linfócito T (ação autócrina) e produz IL-4 que estimula a produção de linfócito B (ação parácrina).

TNFs são citocinas ligadas a membranas e atuam no processo inflamatório.

Interferons recebem este nome por interferir na replicação viral sendo estimulados pelas infecções virais. Interferons α e β degradam ácidos nucleicos virais e o interferon- γ estimula a fagocitose e a formação de granulomas. CSFs estimulam a produção de células da medula óssea.

Quimiocinas atuam no processo de quimiotaxia ou atração leucocitária.

Interleucinas presentes na fase aguda da inflamação: IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α e Quimiocinas.

Interleucinas que atuam na fase crônica da Inflamação: IL12, IL17 IFN- γ .

Dois células importantes contendo importantes interleucinas:

1. Macrófagos - IL-1, IL-6 TNF- α ;
2. Linfócitos -IL-17 e TNF beta.

IL1 - Presente em macrófagos, fibroblastos, células endoteliais e poucas células epiteliais. São importantes moléculas de adesão, responsáveis pela migração de neutrófilos e macrófagos, estimula a secreção de outras interleucinas e desencadeiam febre.

IL6 - Presente em macrófagos, linfócitos T, fibroblastos, células endoteliais e algumas células epiteliais. epitelial (algumas) - Estimula a produção de proteínas da fase aguda pelo fígado, desencadeia febre, e estimula a produção e transformação de linfócitos B em plasmócitos.

IL 17 - Presente em linfócitos T. Recruta neutrófilos e monócitos, induz a secreção de outras interleucinas: IL-6, G-SCG, GM-CSF, IL-1Beta, TNF- α e Quimiocinas.

TNF- α - Presente em macrófagos, fibroblastos e poucas células epiteliais. Estimula a adesão de moléculas no endotélio. Migração de neutrófilos e macrófagos. secreta outras citocinas, induz a febre, suprime o apetite e estimula o catabolismo sendo portanto responsável pelo quadro de caquexia em certas doenças.

TNF β – Produzido por linfócitos B e T, age na estimulação do baço e linfonodos tendo importante papel nas ações citotóxicas.

Quimiocinas produzidas por macrófagos e células endoteliais constituem uma classe de pequenas citocinas derivadas da cisteína e promovem a quimiotaxia de neutrófilos, macrófagos e linfócitos para o sítio das lesões. As diferentes citocinas diferem pela quantidade de cisteína (C) e sua relação como os demais aminoácidos (X) na cadeia proteica. Assim temos CC, CXC, C3XC, XC etc.

Interferon- γ é uma citocina que age na estimulação de células progenitoras da linhagem linfóides com ação contra infecções virais, daí o seu uso no tratamento de infecções virais.

Como a inflamação pode ser uma “faca de dois gumes”, causando danos ao invés de reparo, em alguns casos inibidores de interleucinas são usados no tratamento de certas doenças como a artrite reumatoide e a psoríase aonde se emprega inibidores de IL-6 e IL-17, respectivamente. No desenrolar da imunidade adquirida as interleucinas agem em diversas vias metabólicas: As células apresentadoras de antígenos (APC) como os macrófagos produzem IL-1 e IL-12. A IL-12 estimula linfócitos “virgens” T0 (naïve) a produzirem linfócitos Th1 e Th2. Os linfócitos Th1 produzem IL-1, IL-2 e interferon- γ que ativa a produção de linfócitos CD8, citotóxicos. Os linfócitos Th2 produzem IL4, IL-5 e IL6 que estimulam a transformação de linfócitos B em plasmócitos produtores de imunoglobulinas. Por sua vez, os plasmócitos secretam IL-10, um inibidor das células APC, completando regulando o ciclo (“feedback”). O estímulo dos linfócitos Th2 acontece também por ação da IL1. Síntese mnemônica: algumas frases ou “truques” podem ser usados ao estudarmos a função de algumas interleucinas como “Hot T-Bone Steak” ou Hot Fich T-Bone Steak Ca-1” (Tabela 2.15).

Tabela 2.15: Frase mnemônica para algumas interleucinas.

Hot Fich	IL-1	Hot = quente = febre F - “fever”. I - “Inflamation” Ch - “Chemotaxis”
T-	IL-2	Produção de linfócitos T
Bone	IL-3	Estimula a M. O.
S		
t		
E	IL-4	Síntese de imunoglobulina IgE
A	IL-5	Síntese de imunoglobulina IgA
K	IL-6	Estimula o fígado a produzir enzimas da fase aguda “aKute phase proteins”
	Pula 7	
C	IL-8	“Chemotaxis” (quimiotaxia) de neutrófilos
	Pula 9	
A	IL-10	Inibe as células APC a sintetizar e liberar IL-1 e IL-12 “Attenuate inflammation”
	Pula 11	
1	IL-12	Estimula a produção de Th1 e Th2.

“Hot Fich T-Bone Steak CA-1”. Modificado de Ahmad Hassan, [Youtube](#), 2017

2.10 Respostas sistêmicas à inflamação aguda

A inflamação aguda, dependendo da sua intensidade e gravidade, além da resposta local, pode apresentar uma resposta sistêmica. Visam amplificar a resposta inflamatória ou reduzi-la se houver tendência a resolução do processo.

São de caráter inespecífico e apresentam duas vias de ação, *neural e humoral*.

A *via neural* aparece com ativação de fibras aferentes que atingem o hipotálamo ou centros autônomos e estimulam múltiplas respostas. Pelo sistema parassimpático há liberação de acetilcolina com ativação de receptores colinérgicos em macrófagos e linfócitos que desencadeiam ações anti-inflamatórias. Via sistema simpático há ativação adrenérgica de receptores α -adrenérgicos que aumentam a ação microbicida dos macrófagos. Já os receptores β -adrenérgicos são anti-inflamatórios.

A *via humoral* atua através da liberação de IL-1, FNT- α e IL-6.

A ativação dos centros autonômicos e do hipotálamo causam a produção de *hormônio corticotrófico*, ACTH (Adrenocorticotropic hormone) que aumenta a síntese de corticosteroides nas suprarrenais e estes têm ação anti-inflamatória.

2.10.1 Proteínas da fase aguda e o papel do fígado

IL-1, TGF- α e IL-6 agem nos hepatócitos promovendo alterações na síntese proteica:

Ocorre aumento de algumas proteínas e diminuição de outras (Tabela 2.16). Com estas alterações podemos monitorar o "*estado inflamatório*".

2.10.1.1 Proteínas que aumentam na fase aguda (positivas):

α 1-Antitripsina – Inibe a ação de proteases atuando assim na modulação da inflamação.

α 2-Macroglobulina: Anticoagulante inibidor da trombina e da plasmina inibindo respectivamente a coagulação e a fibrinólise.

Ceruloplasmina: Age retirando radicais livres de circulação. Está ligada geralmente ao cobre.

Complemento (vários fatores): Age na opsonização e lise das células alvo. Tem importante papel na quimiotaxia.

Fatores de coagulação (Fibrinogênio, Fator de von Willebrand - FvW, Fator VIII): Agem na formação de coágulos aprisionando microrganismos em feridas infectadas.

Ferritina: É a proteína responsável pela reserva de Fe no organismo. Como está ligada a ele, diminui a sua disponibilidade para os microrganismos e reduz a ação de radicais livres.

Haptoglobina: Age como opsonina e na eliminação de hemoglobina formando um complexo que é retirado do organismo pelas células de Kupffer do fígado.

Hepcidina: interage com a ferroportina inibindo a liberação do Fe pela ferritina.

Plasminogênio: se converte em plasmina e atua na dissolução do coágulo.

Proteína Amiloide A do Soro (SAA, Serum Amyloid A) - Possui propriedades aterogênica por se ligarem ao HDL. Usadas no controle da artrite reumatoide, detectada também na endometriose e outras doenças inflamatórias. Tem ação quimiotóxica e induz a degradação da MEC.

Proteína Amiloide P do Soro (SAP, Serum Amyloid P): É uma pequena glicoproteína sérica que inibe a elastase e a formação de amiloide ao evitar que o amiloide A sérico interaja com outras moléculas que induzem seu dobramento incorreto.

Proteína C reativa: Embora não se conheça direito o seu papel no metabolismo, sabe-se que age como opsonizante e seus níveis aumentam muito sendo a sua dosagem, portanto, muito utilizada no controle da inflamação.

Proteína Ligadora de Manose, (MBP, Manose Binding Protein) ou Lecitina Ligadora de Manose (MBL, Manose Binding Lectin) – Age na ativação da via alternativa do complemento.

Proteína Ligadora do Retinol (RBP, Retinol Binding Protein): Como o próprio nome diz é uma proteína que se liga ao Retinal (Vitamina A1) evitando assim a toxicidade do retinol livre.

2.10.1.2 Proteínas que diminuem na fase aguda (negativas):

Albuminas: Proteínas solúveis em água. Atua no controle da osmolaridade e pH plasmático e como transportadora de hormônios e bilirrubina.

Antitrombina: Inibe a coagulação neutralizando a ação da trombina.

Proteína Ligadora de Retinol (RPB, Retinol Binding Protein). Como o próprio nome diz é uma proteína que liga ao retinol, tóxico ao organismo em sua forma livre.

Transcortina: É uma α -globulina que se liga ao cortisol, à aldosterona e à progesterona. Esta aumentada na gravidez.

Transferrina: responsável pelo transporte de ferro. Aumenta na gravidez e anemias.

Transtirretina (TTR): juntamente com a RPB, liga-se ao retinol (vitamina A1) e ao T4 (tiroxina). Está ligada à gênese da *amiloiose*.

Tabela 2.16: Proteínas da fase aguda da inflamação e suas funções.

Proteína	Estado	Função
α 1-Antitripsina	Aumenta (positiva)	Inibe proteases
α 2-Macroglobulina:	Aumenta (positiva)	Anticoagulante (inibe a plasmina e a trombina)
Ceruloplasmina:	Aumenta (positiva)	Retira radicais livres da circulação
Fatores de coagulação (FVII, FvW, fibrinogênio)	Aumenta (positiva)	Formação de coágulo, "aprisionamento" de microorganismo
Fatores do Complemento:	Aumenta (positiva)	Opsoninas, lise celular, quimiotaxia.
Ferritina:	Aumenta (positiva)	Impede a utilização do Fe por microorganismos
Haptoglobina:	Aumenta (positiva)	Opsonina, liga-se a hemoglobina livre (Fe)
Hepcidina:	Aumenta (positiva)	Inibe a liberação de Fe.
MBP ou MBL	Aumenta (positiva)	Ativa via alternativa do complemento
Plasminogênio	Aumenta (positiva)	Dissolução o coágulo
Proteína C reativa	Aumenta (positiva)	Opsonina, diagnóstico e monitoração da inflamação
SAA	Aumenta (positiva)	Aterogênese, quimiotaxia, degradação da MB.
SAP	Aumenta (positiva)	Inibe a elastase, previne amiloidose, presente em todos os depósitos de amiloide,
Albumina	Diminui (negativa)	Pressão osmótica, transporte de hormônios, bilirrubina, controle do pH.
Antitrombina:	Diminui (negativa)	Inibe a coagulação
RBP	Diminui (negativa)	Evita a toxicidade do retinol
Transcortina	Diminui (negativa)	Transporte de cortisol, aldosterona e progesterona
Transferrina	Diminui (negativa)	Transporte de Fe.
TTR	Diminui (negativa)	Transporte de retinol.

Fe, Ferro; FVII, Fator VII; FvW, Fator de von Willebrand; MB, Membrana basal; MBP ou MBL, Proteína Ligadora de Manose ou Proteína Ligadora de Lecitina; pH, Cologarítimo da Concentração Hidrogeniônica; RBP, Proteína Ligadora do Retinol; SAA, Proteína Amiloide A do Soro e SAP, Proteína Amiloide P do Soro.

2.10.2 Febre

A febre acontece por estímulo do hipotálamo por ação de substâncias pirogênicas.

Estas podem ter origem endógena e exógena.

Entre os fatores endógenos temos a IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α e TF- γ . Os mecanismos de ação desses fatores ainda não estão bem estabelecidos.

São exógenos os LPS e proteoglicanos bacterianos, RNA de dupla hélice, fragmentos da parede de fungos, anafilatoxinas, etc. Estes pirogênios funcionam estimulando a produção de PG2, derivada do ARA pela ação da COX. Inibidores dessa enzima tem, portanto, ação antipirética.

A febre ocorre com a finalidade de aumentar o metabolismo e inativar a ação de microrrganismos. Não patológico em si, mas um estado fisiológico. Não se trata a febre. Ela deve ser monitorizada. Só quando é muito exacerbada ou em pacientes deficientes como cardíacos

ou pulmonares crônicos a intervenção médica para debela-la deve ser pensada de maneira criteriosa.

Na história natural das doenças febris, a temperatura decai no período de convalescença. Isto acontece pela liberação de substâncias criogênica como a IL-1 entre outras.

2.10.3 Aumento de células brancas no sangue.

Os processos inflamatórios causam alterações no número de leucócitos no sangue periférico decorrentes do CSF. Contagem de leucócitos acima de 15.000 células/ μ L é chamada de leucocitose. Aumento mais elevados, de 40.000 a 100.000 células/ μ L denomina-se reação leucemoide. Dependendo do tipo de infecção a quantidade dos diversos tipos de células pode variar. Em geral,

Bactérias causam neutrofilia (aumento de neutrófilos),

Os virus, linfocitose e

Parasitas e processos alérgicos, eosinofilia.

Algumas infecções ao contrário podem causar diminuição de leucócitos (leucopenia) Exemplos dessas infecções são a febre tifoide, rickettsia e alguns virus.

2.10.4 Outras alterações metabólicas:

Além da síntese proteica, o fígado participa de outras mudanças metabólicas que acontecem no organismo desencadeadas pela inflamação.

O estado de alerta desencadeado pela inflamação provoca não só o aumento de corticosteroides, mas também de TSH, adrenalina, hormônio de crescimento, glucagon e de interleucinas. Isto provoca um aumento do catabolismo para fornecer energia extra. O catabolismo é acentuado no tecido muscular, menor nas vísceras e ausente no SNC na tentativa de preservá-lo.

2.11 Evolução da inflamação aguda

A inflamação aguda pode seguir, basicamente três caminhos distintos:

Resolução do processo, quando o quadro é leve sem perda de substâncias.

Fibrose, quando há substituição de parte do tecido por colágeno.

Cronificação que ocorre antes da fibrose e pode ou não se resolver. É o estágio seguinte do processo e para efeitos didáticos é chamado de Inflamação Crônica.

Inflamação crônica.

É causada por:

Prolongamento da fase aguda que devido a extensão do dano não consegue se resolver.

Processos autoimunes onde o agente agressor é o próprio organismo reconhecido pelo sistema imunitário como estranho.

Exposição prolongada a certas substâncias de difícil eliminação como a sílica, o carvão e lipídios, estes tão importantes na gênese da arteriosclerose, doença de alta prevalência responsável por inúmeras complicações como IAM, AVCI, insuficiência vascular periférica, etc.

2.12 Morfologia da inflamação crônica.

Embora o quadro histológico possa ser variado, ele nada mais é do que a combinação de elementos que se combinam em quantidades e formas diferentes.

Estes elementos são:

Linfócitos e plasmócitos que são células mononucleares, pouco diferentes entre si à M.O que derivam de um linfócito precursor.

Macrófagos que já começaram a surgir no em continuidade da fase aguda e agora se multiplicam e se fundem formando células gigantes.

Proliferação vascular, formando uma rede complexa, conhecida como tecido de granulação responsável pela logística de fornecimento de oxigênio e nutrientes e retirada de debris.

Proliferação de fibroblastos e miofibroblastos com deposição de colágeno para o “remendo” da parte destruída.

O tecido destruído em si que aos poucos vai sendo retirado e substituído.

O conhecimento dessas características é importante na estratégia de tratamento. Por exemplo, se a área de destruição é muito grande, a ferida precisa ser debridada ou drenada para facilitar a cicatrização, áreas com muita fibrose dificultam a chegada de antibióticos como é o caso de infecções ósseas; proliferação vascular exuberante formam as vezes tecido de granulação que precisam ser removidos cirurgicamente; etc.

A inflamação crônica pode ser também dividida em dois subgrupos importantes do ponto de vista morfológico e etiológico conhecidos como:

Inflamação Crônica ou Processo Inflamatório Crônico inespecífico: é caracterizado pelo predomínio de linfócitos e plasmócitos sem a formação de granulomas ou presença de células gigantes.

Inflamação crônica ou Processo Inflamatório Crônico Granulomatoso: caracterizado pelas mesmas células do processo inespecífico com a presença de histiócitos ativados imunologicamente ou não. No primeiro caso formam granulomas verdadeiros com a presença de células gigantes tipo Langhans. Acontece em processo infecciosos como a tuberculose ou blastomicose ou doenças crônicas como a Doença de Crohn. Quando os histiócitos não são ativados acontece o granuloma do tipo corpo estranho, a fios de sutura, por exemplo.

2.12.1 Mediadores da inflamação crônica.

Os mediadores químicos da inflamação crônica têm ação semelhante aos da inflamação aguda e foram mencionados anteriormente, são liberados a medida que as células da fase crônica vão aparecendo e substituindo os da fase aguda

Os mediadores celulares completam a resposta e incluem:

2.12.1.1 Linfócitos

Antes de falarmos alguma coisa sobre os linfócitos é preciso citarmos os CDs.

CD, Grupamento de diferenciação

Os CDs (Cluster off Differentiation), Grupamentos de Diferenciação é um conjunto de moléculas marcadoras existentes na superfície celular e que serve para reconhecermos uma quantidade enormes de células. Não só os leucócitos são identificados, mas neste caso tem uma importância e praticidade enorme pois vistos a luz da microscopia são células muito parecidas esta diferenciação é importante para se entender a fisiopatologia das doenças. Existem mais de 300 CDs conhecidos e o reconhecimento se faz pelo uso de anticorpos específicos.

Por exemplo temos o CD3, Grupamento de Diferenciação 3, que marca os linfócitos T ou o CD20, Grupamento de Diferenciação 20, que marca os linfócitos B ou ainda o CD45, Grupo de Diferenciação 45, ou Antígeno Leucocitário Comum, que marca linfócitos T e B.

Linfócitos B, T e NK.

Os linfócitos constituem cerca de 20% das células brancas do sangue. Derivam das células-tronco da medula. Depois sofrem diferenciação. Podem aparecer na periferia genericamente como linfócitos grandes e linfócitos pequenos. Entre eles estão os linfócitos NK (Natural Killer) que apresentam grânulos, conhecidos como células exterminadoras. Os “pequenos” são divididos em linfócitos T e B. Os linfócitos T sofreram diferenciação no Timo e são responsáveis pela imunidade celular. Os linfócitos B se diferenciam na periferia, recebem este nome em analogia aos linfócitos das aves que se diferenciam em um órgão especializado conhecido como Bursa de Fabrício. Nos humanos este órgão inexistente.

Células NK.

Fazem parte da imunidade mediada por células e participam do *Sistema Imune Inato* e, portanto, não precisam da presença do complexo antígeno-anticorpo para atuar. Reconhecem em células infectadas por vírus ou células tumorais os MHC e depois de aderidos a superfície dessas células liberam grânulos citotóxicos que as destroem

Linfócitos T

São conhecidos também por tímócitos devido a maturação sofrida neste local. Agem citotóxicamente, mas por um mecanismo mais complexo que as NKs

Estão divididos em:

Linfócitos T CD8+ que são realmente as células efetoras da citotoxicidade e agem promovendo apoptose da célula tumoral ou infectada.

Linfócitos T CD4+ ou auxiliares (helper). Ativam outros tipos de células após entrarem em contato com o antígeno. Os tipos Th1 ativam a produção de LB, LT e NK e os do tipo Th2 estimulam células da M.O.

Linfócitos T de Memória. Tornam-se inativos após contato com o antígeno na eventualidade de uma reinfecção;

Linfócitos T Reguladores (antigos Supressores). Tem ação inibitória sobre os outros linfócitos. Importantes para o não desenvolvimento de doenças autoimunes.

Linfócitos B

Responsáveis pela imunidade adquirida humoral. Transformam-se em plasmócitos que produzem imunoglobulinas depois de se proliferarem após sua ativação pelo reconhecimento de antígenos por moléculas da sua superfície. Também se transformam em células de memória.

Plasmócitos:

Nada mais são do que linfócitos transformados. Produzem anticorpos e apresentam duas formas, uma produtora de cadeia leve de imunoglobulina Kappa e outro de cadeia Lambda.

2.12.1.2 Eosinófilos

Já estudados anteriormente, podem fazer parte da inflamação crônica e alguns autores os colocam em inflamações consideradas “intermediárias”, chamadas de subagudas. Aparecem em quadros alérgicos e infecções parasitárias.

2.12.1.3 Macrófagos

Os macrófagos M1 são ativados por Interferony, TNF e PAMPs. Estas moléculas criam uma resposta pró-inflamatória. Este tipo de macrófago surge no início do processo inflamatório.

Também já estudados preliminarmente por fazerem parte do final da inflamação aguda. São células que aparecem para terminar a fase aguda ou para iniciarem a fase crônica. Apresentam-se com aspectos variados e embora possam ter características distintas em cada caso podem ser em dois tipos básicos importantes e funcionalmente distintos: M1 e M2.

Os macrófagos M2 produzem altos níveis de IL-10 e TFG- β que tem ação anti-inflamatória. Percebe-se assim transição do processo inflamatório para o de reparo, cicatrização e regeneração.

2.13 “Adjetivos inflamatórios”

Antes de entrarmos na etapa seguinte achamos importante incluir alguns conceitos e explicações referentes a inflamação.

Os quadros inflamatórios têm uma base comum já estudada, mas dependendo de diversos fatores como intensidade, quantidade de substâncias ou células predominantes

no processo, recebem denominações diferentes que visam classificar ou adjetivar os dois tipos fundamentais de inflamação, aguda e crônica. O sufixo “ite” geralmente é designado para designar a inflamação: dermatite, serosite, pancreatite, colecistite, etc.

Abscesso – Inflamação crônica caracterizada pela formação de capsula de fibrose que envolve um halo linfoplasmocitário e um centro necrótico supurativo. O termo microabscesso é usado para designar pequenos agrupamentos isolados de neutrófilos como nas DII (Doença inflamatória dos cólons).

Erosão - A solução de continuidade do epitélio de uma víscera oca não ultrapassa a muscular da mucosa.

Inflamação abscedida – Quando ocorre a formação de abscessos ou microabscessos.

Inflamação alérgica - Acompanha processo alérgicos com infiltrado rico em eosinófilos.

Inflamação ativa – Refere-se a presença de neutrófilos, típico da fase aguda, no processo inflamatório. O termo agudizada é empregado com a mesma finalidade. Por exemplos podemos ter, gastrite crônica ativa, colecistite crônica agudizada.

Inflamação atrófica - O processo é acompanhado pela atrofia de estruturas como na pele.

Inflamação catarral - É acompanhada pelo aumento de produção de muco, a sinusite catarral, por exemplo.

Inflamação crônica granulomatosa - Acontece quando há a formação de granulomas com ou sem células gigantes, formados por histiócitos. (Figura 2.18).

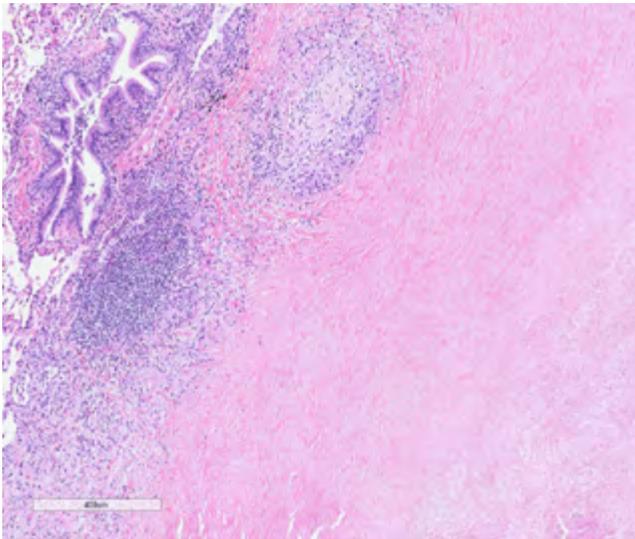


Figura 2.18: Inflamação crônica granulomatosa. Corte de lesão pulmonar apresentando extensa área de necrose rodeada por infiltrado linfocitário e histiocitário que formam focalmente um arranjo granulomatoso com células gigantes. A realização de colorações específicas para bacilos da tuberculose ou fungos se faz necessária para o diagnóstico etiológico.

Inflamação crônica inespecífica - O termo inespecífico é usado para se diferenciar dos processos inflamatórios granulomatosos. Nada tem a ver com a presença ou não de agente etiológico.

Inflamação crupal - É acompanhada de formação de uma pseudomembrana ou placa de restos necróticos. Vem do termo crupe, sinônimo de difteria, caracterizada pela formação de placas nas vias aéreas superiores.

Inflamação eritematosa: Há predomínio de fenômenos vasculares com vermelhidão local.

Inflamação esclerosante - Semelhante à atrófica. Há fibrose acompanhada de atrofia de estruturas do órgão envolvido.

Inflamação flegmonosa: Quando o processo inflamatório se espalha pelo tecido sem limites precisos (flegmão)

Inflamação fibrinosa - Há predomínio de fibrina. Aparece com frequência na pleura no decorrer de pneumonias ou no pericárdio onde recebe também o nome de pericardite em “pão com manteiga”.

Inflamação intersticial - Ocorre nos pulmões e refere-se ao comprometimento do interstício pulmonar. É conhecida como pneumonia ou pneumonite intersticial e pode ocorrer em infecções causadas por *Pneumocystis carinii* ou vírus.

Inflamação necrotizante - É acompanhado pela necrose do tecido envolvido.

Inflamação ou processo inflamatório cicatricial - Quando os fenômenos cicatriciais estão predominando com presença de fibrose.

Inflamação purulenta - Igual à inflamação supurativa. Há grande quantidade de piócitos (pus). (Figura 2.19)



Figura 2.19: Inflamação purulenta. Pielonefrite aguda purulenta. O rim apresenta múltiplas áreas amareladas (pus).

Inflamação reativa - Muito comum nos cólons, causada pelo preparo do colon para cirurgia ou colonoscopia, em resposta a uma infecção autolimitante ou início da DII (Doença Inflamatória Intestinal).

Inflamação serosa - Há predomínio de transudato formando por vezes bolhas ou vesículas. Aparece na pele em queimaduras leves a moderadas e nas dermatoses bolhosas.

Inflamação supurativa - Há predomínio de neutrófilos.

Inflamação tipo corpo estranho - É uma reação granulomatosa suscitada por um agente físico, antigenicamente inerte como fios de sutura ou partículas de sílica.

Inflamação tóxica - Quando existe uma substância tóxica ou veneno envolvidos.

Inflamação traumática - Em continuidade a um traumatismo.

Inflamação xanto-granulomatosa - Além da gordura há a presença de cristais de colesterol com o surgimento de células gigantes.

Inflamação xantomatosa - O infiltrado é rico em macrófagos contendo gordura no citoplasma que dá o aspecto xantomatoso.

Inflamação ulcero-flegmonosa: Associação entre um processo ulcerado com o infiltrado inflamatório difuso pelo tecido sem limites precisos. (Figura 2.20).

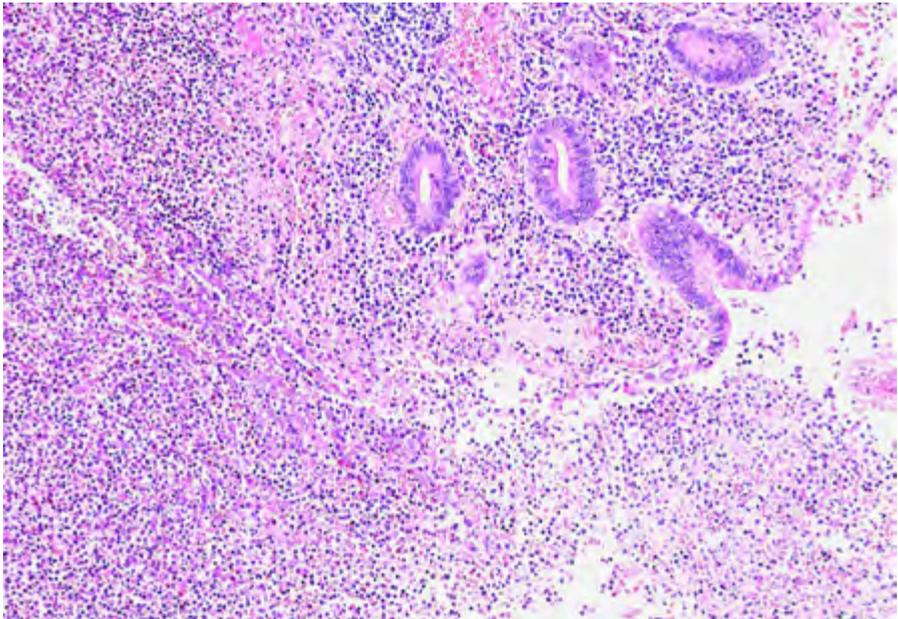


Figura 2.20: Apendicite aguda ulcero-flegmonosa. O sufixo "ite" é usado para indicar inflamação. Neste caso observa-se solução de continuidade do epitélio e a presença de infiltrado de células inflamatórias espalhadas difusamente pela parede da víscera.

Úlcera - Quando há destruição da superfície da pele ou víscera oca atingindo a derme profunda ou a subserosa.

2.14 Mecanismos de cicatrização, reparo e regeneração dos tecidos.

Dependendo da extensão e forma das lesões a recuperação pode ser rápida ou prolongada.

Incisões cirúrgicas, por exemplo, onde não há perda significativa de tecido, onde não existe contaminação bacteriana e as bordas são unidas por fios de sutura a recuperação é rápida e as sequelas são menores, por vezes até imperceptíveis. A cicatrização é classificada como de “cicatrização em primeira intensão”. Quando, como acontece em queimaduras de terceiro grau ou feridas infectadas, ocorre a “cicatrização por segunda intensão” que é um processo mais demorado devido a perda de grande quantidade de tecido lesado. Apesar dessa diferença os mecanismos são os mesmos só variando de intensidade. A cicatrização é um fenômeno complexo envolvendo uma grande quantidade de proteínas MEC, fatores de crescimento, citocinas e células.

O mecanismo de cicatrização engloba:

- Migração celular
- Reorganização e reconstrução da matriz extracelular
- Proliferação celular

2.14.1 Migração celular.

Os diversos tipos celulares que participam tanto da inflamação como da reconstituição tecidual acontecem devido a quimiotaxia. Estes mediadores são liberados pelas próprias células teciduais residentes, por degranulação de mastócitos já presentes e de outras células e plaquetas que começam a chegar no local. Estas substâncias liberadas vão controlar o aporte do sangue, degradar o tecido morto ou não utilizado e desencadear a cascata e reparo. As plaquetas presas na malha de fibrina, liberam o PDGF e outras substâncias que vão promover a adesão plaquetária entre si e com o tecido, a coagulação do sangue, vasoconstrição e reabsorção do coágulo. Os mastócitos contêm heparina fatores que promovem a angiogênese.

Os primeiros leucócitos que chegam precocemente também liberam citocinas e quimiocinas que vão atrair mais leucócitos do sangue e medula óssea iniciando a degradação e fagocitose de bactérias e tecido lesado (1º dia). Os leucócitos não são perenes, são consumidos e se a quantidade é significativa e contínua aparece macroscopicamente o *pus*, um líquido amarelado e leitoso. Logo pós há a chegada de macrófagos que continuam a fagocitose e iniciam a formação do tecido de “granulação”.

Depois surgem fibroblastos, miofibroblastos, pericitos e células endoteliais e musculares lisas que estimuladas por fatores de crescimento iniciam a síntese da MEC com remodelagem da ferida.

Células endoteliais formam capilares que trazem oxigênio e nutrientes do sangue e células epiteliais começam a migrar por cima de uma matriz provisória que depois é substituída por uma definitiva. Se a *membrana basal* esta íntegra, a migração de células epiteliais se faz mais rápida e eficazmente.

Como ocorre a migração

A migração se dá por quimiotaxia. As células em migração, guiadas pelas quimiocinas lançam projeções citoplasmáticas chamadas lamelopódios criados graças a integração de actinas citoplasmática com integrinas que as fixam ao tecido. Os fibroblastos são mais lentos e usam estruturas menores chamadas de *filipódios*.

2.14.2 Matriz extracelular (MEC).

Todas as substâncias que envolvem as células formam uma estrutura extremamente complexa que serve de suporte e proteção. É graças a interação das células e desse tecido é que o organismo constrói e mantém a sua forma e funções.

A este conjunto de substâncias e moléculas damos o nome de matriz extracelular (MEC). Em cada parte do organismo ela se organiza de forma diferente e complexa, mas basicamente podemos agrupá-las em três subconjuntos inter-relacionados:

- Membrana basal (MB) (Figura)
- Tecido conjuntivo conhecido também como estroma ou matriz intersticial
- Matriz provisória

2.14.2.1 Membrana basal

Como o próprio nome já diz, é uma delicada membrana que podemos ver à microscopia ótica comum (MOC) ou usando colorações especiais como o PAS, Masson ou impregnação pela prata, que se localiza na base da células, serve de ancoragem das mesmas e permite a construção de diversas estruturas como a pele, epitélio respiratório, epitélio digestivo, epitélio tubular renal, tecido muscular, tecido adiposo etc. Serve de suporte para a rápida reconstrução da estrutura servido de apoio na migração celular. Exemplo típico é o que ocorre na recuperação da necrose tubular aguda por hipóxia. As células tubulares mortas são eliminadas pela urina formando “cilindros celulares”. Se as condições hemodinâmicas são recuperadas e mantidas e não houver dano a membrana basal, a existe a recuperação dos túbulos renais com retorno a função normal. A membrana basal é formada por uma série de substâncias que incluem principalmente o colágeno IV além da laminina e proteoglicanos. Suas funções são de suporte, ancoragem e migração celular, filtro e fixação ao tecido conjuntivo estromal. É produzida pelo epitélio, adipócitos, células musculares, células de Schwann e endotélio capilar.

2.14.2.2 Matriz provisória

É o conjunto de substâncias que aparecem durante a transformação e reconstrução de tecido. Entre estas substâncias temos o fibrinogênio, a fibronectina e a vitronectina. Formam uma rede proteica por onde vão circular provisoriamente macrófagos, fibroblastos e outras células e servem de suporte para a construção da matriz “definitiva” sendo desmontada quando a estrutura básica estiver restabelecida.

2.14.2.3 Tecido conjuntivo (matriz estroma)

É o responsável pela grande estrutura do organismo. Apresenta uma variedade enorme de formas, consistências, resistências tissulares e elasticidade em continuidade

com os tecidos, protegendo-os fisicamente. É formado basicamente pelo colágeno que se organiza de forma diversa resultando em diferentes padrões teciduais. Esta estrutura basicamente proteica forma uma grande “esponja” que abriga as células que a produzem como os fibroblastos, células mioepiteliais, células endoteliais, etc. Abrigam também células do SER que promovem a limpeza constante do organismo através da fagocitose.

Funciona também como reserva de uma série grande de proteínas bioativas.

Além do colágeno, o estroma apresenta também a elastina, fibrilina. Glicosaminoglicanos (GAG), proteoglicanos e fibronectina.

2.14.2.3.1 Colágeno

É a proteína mais comum do reino animal. São mais de 20 tipos de proteínas caracterizadas por polímeros de 3 cadeias α iguais ou diferentes dispostas em tripla hélice. São agrupados em colágenos fibrilares e não fibrilares (Tabela 2.17).

Os colágenos fibrilares formam cadeias longas resistentes a proteases, e são quebrados por metaloproteinases específicas. Os colágenos I, II e III são os mais abundantes sendo que entre eles o tipo I predomina.

Tabela 2.17: Tipos de colágeno e principais estruturas onde são encontrados

Tipo de colágeno	Função/local
I	Pele, tendões, osso, cartilagem fibrosa tecido frouxo
II	Cartilagem hialina e elástica, disco intervertebral
III	(fibras reticulares). Pele, endoneuro, trabéculas do baço, linfonodos, MO, artérias, fígado, intestino etc..
IV	Membrana basal, glomérulos
V	Vários órgãos. Resiste ao estiramento
VI	Sangue e placenta
VII	Disco e membranas da placenta
VIII	endotélio
IX	Junção celular
X, XI, XII	cartilagens

Os colágenos não fibrilares permitem a construção de uma rede com uma maior flexibilidade funcional. Além disso outras diferentes funções são atribuídas ao colágeno. Os tipos IV e VIII além de fazerem parte da membrana basal tem importante ação inibitória sobre a angiogênese e o crescimento tumoral.

Geralmente o colágeno pode ser observado como uma substância resistente, esbranquiçada como nos tendões, mas devido a sua riqueza de possibilidades estruturais podemos ter até a formação de substâncias translúcidas como a córnea, formada por colágeno I, mesmo tipo abundante no osso.

É concedido também como escleroproteínas daí a denominação de esclerose em tecidos que apresentam cicatrização exuberante ou esclerodermia a uma doença do colágeno que compromete principalmente a pele.

O papel do colágeno é bem conhecido no processo de cicatrização e a direção de incisões cirúrgicas se faz sempre procurando respeitar as linhas de orientação das fibras do colágeno na pele.

2.14.2.3.2 Elastina

Formam as fibras elásticas que dão exatamente como o nome sugere elasticidade ao tecido. Estão presentes e abundantes na aorta, pele, pulmão e cartilagem elástica.

Na pele com idade e exposição ao sol elas degeneram e com isso há a formação de rugas e perda da elasticidade. Examinada pela MOC nota-se abaixo da membrana basal a *degeneração basofílica* do colágeno ou *elastose solar*.

2.14.2.3.3 Glicoproteínas

São compostos formados por açúcares e proteínas presentes na organização tecidual, dando apoio na migração e orientação celular. Entre elas destacam-se as lamininas, importantes moléculas de adesão celular e as fibronectina que aparecem desenvolvimento de trombos e no tecido de granulação desempenhando importante papel na opsonização de bactérias e migração celular.

2.14.2.3.4 Glicosaminoglicanos (GAG)

São polímeros de dissacarídeos podendo conter de 2.000 a 25.000 deles. Possuem uma carga negativa e apresentam grande afinidade à água formando estruturas gelatinosas como os *hialuranos* permitindo a lubrificação de superfícies cartilaginosas. Os *proteoglicanos* interagem com os fatores de crescimento (VEGF, FGF, EGF).

Dentre as doenças ou distúrbios relacionados a matriz estromal podemos citar:

A *cicatriz hipertrófica* e o *queloide* caracterizados pela cicatrização exagerada de incisões cirúrgicas ou feridas. O *queloide* esta relacionado a fatores raciais sendo a raça negra mais sucestível.

A *esclerodermia*, decorrente de depósitos sistêmico de colágeno principalmente na pele, de provável causa autoimune.

A *síndrome de Marfan*, de caráter genético decorrente da deficiência de fibras elásticas com predisposição a dissecação aguda de aorta.

O *escorbuto*, decorrente de falta de vitamina C, que leva a deficiência da síntese do colágeno com aparecimento de hemorragias do trato digestivo e dificuldade de cicatrização de feridas;

Epidermólise bolhosa, uma doença congênita caracterizada por mutações na síntese de laminina, integrina e colágeno VII e defeitos na ancoragem de células epiteliais no tecido conjuntivo.

Osteogenese imperfeita que é genética, relacionada com a síntese de *colágeno tipo 1* e caracterizada pela malformação da estrutura óssea favorecendo fraturas mesmo no período de crescimento intrauterino. Os afetados podem apresentar outras alterações como baixa estatura, problemas respiratórios, auditivos e odontológicos

Os pacientes com esta enfermidade nascem com uma mutação que levam a ausência de uma das enzimas necessárias na formação de colágeno tipo 1. Esse colágeno é um importante componente da estrutura dos ossos. Muitas crianças com osteogênese imperfeita nascem com fraturas, sofrem deformidades e não sobrevivem a idade adul-

ta. Aquelas que sobrevivem, sofrem diversas fraturas, têm baixa estatura, problemas respiratórios, auditivos e odontológicos. As fraturas podem ocorrer mesmo sem causa aparente. Porém a capacidade cognitiva, sensitiva e emocional é normal. Também pode estar relacionada a dissecação de aorta.

2.14.2.4 Controle da formação da matriz colagênica

O controle da produção de proteínas da matriz se dá principalmente pela ação das metaloproteinases agindo como enzimas digestivas na remodelação. Outras enzimas como proteases, neutrofilinas, derivados da serina também entram no jogo.

As MMP formam um conjunto de mais de 25 proteínas dependentes de Zn^{+2} , presentes na sua forma inativa, que degradam a MEC e permitem a migração celular e o remodelamento. São designadas pelo acrônimo MMP seguida por um sufixo numeral 1, 2, 3 etc. são conhecidas também pela função específica que desempenham como, colagenases, estromelisinases, gelatinases, etc.

Essas proteínas têm ação ampla sobre fatores de coagulação, proteínas da matriz, fatores de crescimento, receptores etc.

Sofrem ação inibitória pela α -macroglobulina e *inibidores teciduais endógenos de MMP* (TIMP).

2.14.2.4 Substituição do tecido lesado

A substituição das células perdidas não se dá de forma direta. Existe um preparo do terreno destruído para receber as novas células.

Através de liberação de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento há aumento local da celularidade por migração e proliferação e formação do *tecido de granulação*.

A migração celular acontece convocando células do sangue e células residentes.

A proliferação celular acontece pelo estímulo celular que se dá por 3 sistemas:

Receptores de tirosina quinases ativados por fatores de crescimento

Receptores associados a proteína G ativados por quimiocinas e outros fatores

Receptores de integrinases que são ativados pelas integrinases da matriz extracelular.

Todos esses receptores vão desencadear reações em cascata no citoplasma que por fim vão ativar o núcleo via *proteínas quinases ativadas por mitógeno* (MAPK) ou *proteína quinase específica da serina/treonina* (Akt/PK8). O núcleo ativado inicia o processo de proliferação celular.

Três vias são capazes de ativar a MAPK ou a Akt/PK8:

- via GTPase;
- via PI3K (Fosfatidilinositol-3 quinase);
- via Fosfolipase C.

O entendimento dessas vias metabólicas é importante no entendimento dos processos normais de crescimento celular, mas vão ter importância fundamental para o diagnóstico e tratamento de neoplasia tanto para identificar tumores pouco diferenciados como para a escolha do agente terapêutico adequado.

2.15 Reparação ou Reparo.

Depois ou concomitante a inflamação inicia-se o processo de reconstrução do tecido lesado.

A inflamação aguda pode terminar com a resolução completa sem formação de cicatriz quando é de intensidade leve ou moderada ou progredir para um quadro crônico mais demorado e complicado.

O reparo do tecido depende de uma série de fatores como a extensão da lesão, tipo de tecido e estruturas lesadas. De uma forma geral podemos considerar se a lesão comprometeu o epitélio, se houve destruição da membrana basal, qual a quantidade de MEC lesada e por fim se houve envolvimento do parênquima de alguma víscera.

Independente da lesão, a primeira providência do organismo é estancar a hemorragia e saída de nutrientes da circulação para assim iniciar o processo de reconstrução da área lesada que vem em seqüência.

2.15.1 Trombose

O primeiro evento que ocorre (0-4 h), é a formação de um trombo ou coágulo, acompanhada de vasoconstricção, diminuindo a saída sangue. A fibronectina presente em grande quantidade no plasma extravasado une-se a fibrina e a outras proteínas da matriz formando o coágulo. Este contém hemácias aprisionadas o que o torna escuro conhecido como “crosta fibrino-hemática”.

2.15.2 Inflamação aguda

Nas primeiras 24 horas os neutrófilos são os primeiros a chegar ao local da lesão onde liberam enzimas proteolítica e começam a fagocitar bactérias e detritos celulares para limpar a área afetada. As células epiteliais já começam a migrar e a se proliferar depositando a membrana basal que vai ser reconstituída.

2.15.3 Macrófagos

Após 24 horas os macrófagos ajudam os neutrófilos na sua função de limpeza com a fagocitose de restos celulares e bactérias já opsonizadas pela fibronectina. Este processo se continua por um a três dias quando os neutrófilos praticamente desaparecem e há o surgimento do tecido de granulação e deposição de colágeno a partir das bordas da lesão.

2.15.4 Tecido de granulação e proliferação de fibroblastos

Por volta do quinto dia o tecido de granulação (Figura 2.21) atinge o seu máximo, há migração concomitante de fibroblastos que secretam enzimas para recomposição da MEC. O epitélio se recompõe e começa a espessar com produção de queratina na superfície no caso da pele.

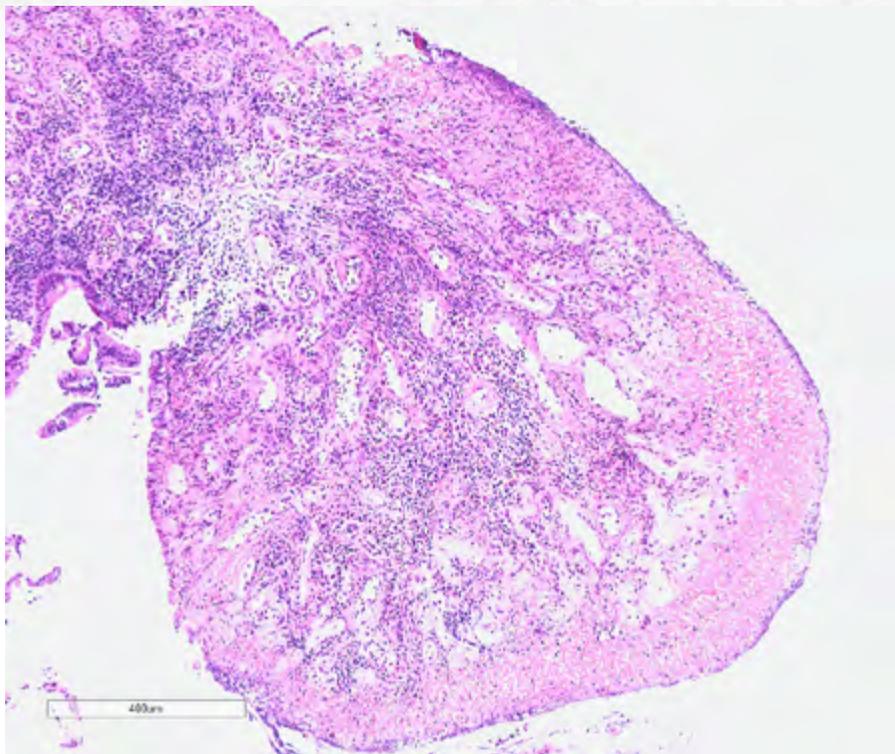


Figura 2.21: Tecido de granulação. Formado pela proliferação de capilares resistentes a infecção. Na figura nota-se mucosa retal com solução de continuidade do epitélio e formação polipoide recoberta por fibrina em uma região de anastomose.

Os fibroblastos se proliferam substituindo os leucócitos e os vasos do tecido de granulação com diminuição do edema e da congestão. Isto acontece na segunda semana.

O tecido de granulação é rico em proteoglicanos, GAG e colágeno III que vai sendo substituído gradualmente pelo colágeno I.

Se a formação de tecido de granulação é exagerada, pode haver a formação do *granuloma piogênico*, considerado até como um processo neoplásico benigno passível de ressecção cirúrgica. Por não ser enervado, é indolor o que permite sua retirada sem anestesia. É comum na gengiva de mulheres grávidas, conhecido também como *épulis gravídico* ou *épulis ou granuloma de células gigantes* pela presença de histiócitos multinucleados que podem estar presentes na lesão. Outros lugares como margens de incisões cirúrgicas também podem desenvolver esta lesão.

2.15.5 Fatores de crescimento

Diferentes fatores de crescimento agem em sequência permitindo a remodelagem do tecido. O mecanismo cessa por motivos ainda não bem estabelecidos, mas parece estar re-

lacionado com a melhora dos níveis de oxigênio. Estes fatores de crescimento promovem atração de macrófagos e fibroblastos, proliferação de fibroblastos, angiogênese, síntese e secreção de colágeno e por fim migração do epitélio para o fechamento da ferida.

2.15.6 Angiogênese

Um dos fatores mais importantes no reparo tecidual é a angiogênese. Ocorre para aumentar a oferta de oxigênio e nutrientes. Se origina dos vasos pré-existentes inicialmente com vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar promovida pelo óxido nítrico e VEGF. Os pericitos se separam e há rompimento da membrana basal permitindo o surgimento de brotos capilares que vão crescer em direção à matriz. Há proliferação e migração de células endoteliais, de fibroblastos, atração de macrófagos e crescimento de células epiteliais promovido pelos fatores de crescimento (β -FGF, VEGF, TGF- β , PDGF) e citocinas. Concomitantemente há a formação de nova membrana basal. Este processo se faz com integração de integrinas e o tecido conjuntivo da matriz. Células não estimuladas sofrem apoptose. MMP promovem a remodelagem do tecido.

2.15.7 Reepitelização

O crescimento do epitélio se dá através das células basais que proliferam e migram para cima até a formação da camada de queratina no epitélio. Quando há perda da continuidade das células basais, estas produzem IL1, VEGF, TGF- α e TGF- β . As células epiteliais têm *junções aderentes* laterais compostas por receptores de caderina, que por sua vez se ligam às actinas através das catenina (α, β, γ). Estas atuam no controle do citoesqueleto por enviarem mensagem ao núcleo. A descontinuidade do epitélio promove um crescimento lateral. Depois de completado a camada basal do epitélio, ele volta a crescer verticalmente recompondo as camadas originais.

2.15.8 Final do processo

Por fim depois do tecido revitalizado, surge em substituição ao tecido de granulação, a cicatriz, um tecido pouco vascularizado e pálido. O epitélio se recompõe, porém, os anexos epidérmicos são definitivamente perdidos. Pela presença de miofibroblastos há uma redução no tamanho da ferida, fenômeno este por vezes patológico, conhecido como *contratura da ferida*, que pode levar a deformidades dependendo da extensão da lesão. A resistência tecidual no local nunca chega ao nível original, mas pode atingir de 70 a 80%.

2.16 Regeneração

Falamos em regeneração ao processo de reposição do parênquima de órgãos ou tecidos lesados. É bem conhecido o fenômeno de reconstrução do rabo da lagartixa. “É melhor perder a cauda a vida”, diriam os biólogos. Lagartos e lagartixas têm a propriedade de através da contração muscular se livrarem da cauda e assim escaparem de predadores. Trata-se de uma ação voluntária. A cauda se regenera posteriormente, mas nunca mais será a mesma. Nasce mais curta e torta.

Processos semelhantes podem ocorrer nos nossos órgãos e tecidos e o grau de regeneração vai depender do tipo de célula envolvida.

Quanto a capacidade de regeneração as células podem ser classificadas em:

- Células lábeis.
- Células estáveis.
- Células permanentes

2.16.1 Células lábeis

São células que guardam a capacidade de se reproduzir continuamente. Fazem parte desse grupo a pele e as células de revestimento do trato gastrointestinal que diariamente são renovadas a partir das células basais.

Esta renovação se dá através da multiplicação da chamada célula tronco. Esta se divide em célula filha que vai se diferenciar em uma célula específica (queratinócito, por exemplo) e em outra célula tronco que vai aguardar o próximo momento de se reproduzir, e assim sucessivamente.

Existem *células tronco onipotentes* que só vão produzir um tipo de célula como na pele o trato digestório e *células tronco pluripotentes* como as da M.O., chamadas de hemocitoblastos, que vão produzir a linhagem vermelha e toda a variedade de células brancas.

2.16.2. Células estáveis.

Ficam em estado latente e conservam a capacidade de reprodução. Só vão proliferar se houver a perda de uma parte do tecido. São exemplos desse tipo de células, o fígado e as células de túbulos renais. No rim a regeneração depende basicamente da integridade da membrana basal e da sobrevivência de algumas células remanescentes do túbulo renal. O fígado tem uma enorme capacidade de regeneração. Não se conhece o mecanismo que leva o fígado a proliferar nem o que para esta proliferação. Sabe-se, porém que pacientes que sofreram hepatectomia parcial regeneram o tamanho original do fígado em relativamente pouco tempo, o que permite a realização de transplantes com doadores vivos.

2.16.3. Células permanentes.

Tecidos mais especializados perdem a capacidade de se reproduzir e as perdas de tecido sofridas são permanentes. Contudo, embora não haja proliferação celular, as células mantem a capacidade de renovar organelas citoplasmáticas e assim continuarem a desenvolver uma boa função. Os neurônios são o exemplo clássico dessas células.

2.17 Exemplos de reparação e regeneração em diferentes órgãos

Dependendo do tipo de tecido ou órgão lesado a regeneração ou reparação se fazem com diferentes características (Tabela 2.18) :

Coração: Apesar de estudos recentes mostrarem existir células com características de células tronco, a cura de uma lesão de fibras cardíacas se dá por substituição do tecido morto por colágeno. Esta substituição tanto pode ser localizada como no caso dos infartos

do miocárdio como difusa como pode ser observada nas miocardites. Isso leva a uma perda da capacidade cardíaca (insuficiência cardíaca) e a arritmias se a área lesada acontecer no feixe de condução.

Tabela 2.18: Exemplos de regeneração e reparo tecidual. Os diferentes órgão e tecido podem apresentar formas variadas de soluções quando sofrem lesões.

Tipo de tecido	Padrão de regeneração	Tipo de lesão
Coração	Substituição do parênquima por fibrose podendo ocorrer perda de função	IAM
Fígado	Hiperplasia Cirrose – arcabouço de reticulina destruído	Hepatectomia Alcoolismo, hepatites virais...
Pele	Cicatrização por 1ª intensão Cicatrização por 2ª intensão	Incisões cirúrgicas Queimaduras, feridas com perda de substância, deiscências
Pulmão	Membrana basal íntegra Destruição alveolar	Pneumonia Enfisema, fibrose pulmonar
Rim	Membrana basal íntegra Destruição glomerular	Necrose tubular aguda Glomerulonefrites
Sistema Nervoso	Encéfalo Nervo periférico	AVCI Neuroma de amputação

IAM, infarto agudo do miocárdio, AVCI, acidente vascular cerebral

Fígado: Apesar da baixa atividade mitótica apresentada normalmente pelo fígado, ele tem uma capacidade de regeneração enorme.

Em caso de hepatectomia por tumor ou em doação de órgãos observa-se que o fígado sofre hiperplasia de suas células e recupera seu tamanho até interromper o processo quando atinge o tamanho original. Este crescimento não recupera os lobos perdidos, apenas vemos o crescimento compensatório dos remanescentes.

Interessante que nesses casos a estrutura reticulínica também é reconstituída e o fígado apresenta histologia normal. Já nos casos das hepatite e alcoolismo, como existe destruição do arcabouço reticulínico, com formação de traves fibrosas ligando os espaços portais e veias centrolobulares de maneira caótica, a regeneração se faz, mas de forma desarmônica e o órgão desenvolve o que chamamos de cirrose (Figura 2.22) com alteração da drenagem venosa, hipertensão portal e desenvolvimento de varizes venosas a montante em esôfago e intestinos. Esta condição pode levar a sangramentos graves por rompimento dessas varizes com morte do paciente.



Figura 2.22: Cirrose hepática. Apesar da grande capacidade de regeneração do fígado, quando ele sofre uma agressão com destruição do arcabouço reticulínico esta regeneração se faz de forma desordenada formando nódulos que caracterizam a cirrose.

Pulmão: O restabelecimento pulmonar vai depender da integridade da membrana basal alveolar. Pode haver acometimento de grande área do pulmão por processo inflamatório (Pneumonia) sem que haja manifestação de dor (o quinto sinal cardinal da inflamação). Esta só vai ser sentida quando houver comprometimento pleural devido as terminações neurais que aí existem. Se não houver comprometimento da membrana basal alveolar, os pneumócitos danificados que revestem o alvéolo são capazes de se regenerarem e o parênquima volta ao normal. Caso contrário podemos ter organização do processo com fibrose ou devido a destruição dos septos alveolares o aparecimento do enfisema pulmonar.

Rim: Dois processos diferentes podem ocorrer. As lesões glomerulares geralmente levam a esclerose completa do glomérulo com perda da função. As lesões tubulares vão depender também da integridade da membrana basal tubular. Se permanecerem íntegras, as células que revestem os túbulos ao sofrerem uma agressão, hipóxia, por exemplo, necrosam e são eliminadas pela urina sob a forma de cilindros e depois o túbulo se regenera a partir de células íntegras remanescentes que se dividem.

Sistema nervoso: Dois tipos de lesões básicas podem ocorrer no sistema nervoso. A lesão de nervo periférico cuja restauração vai depender da integridade do canal de Schwann que é formado pelas células do mesmo nome. Os axônios quando rompidos são capazes de serem reconstruídos se o neurônio não foi inteiramente destruído. Ao crescerem penetram dos canais de Schwann íntegros e regeneram a sua função. Caso não encontrem o canal podem formar um enovelado de prolongamentos neuronais que chamamos de neuroma de amputação responsável por um quadro clínico de dor local. No cérebro este tipo de regeneração só é observado no eixo hipotálamo-hipofisário. No restante do parênquima o que acontece é necrose de liquefação com posterior proliferação da glia (glíose cicatricial). A perda neuronal é definitiva visto que os neurônios são células permanentes.

2.18 Influência das condições gerais do organismo no reparo e regeneração teciduais.

O reparo e a regeneração tecidual dependem (Tabela 2.19):

Do estado nutricional: tanto a desnutrição como a obesidade interferem diretamente no reparo e regeneração dos ferimentos e no combate as infecções que podem surgir dessa. A produção de proteínas, suportes calóricos e o de vitaminas são essenciais para o restabelecimento das funções teciduais. A obesidade não só por alteração do metabolismo, mas também pelas dificuldades técnicas de cirurgia e imobilidade no leito tornam os pacientes mais expostos a escaras e deiscências de suturas.

Tabela 2.19: Fatores que interferem na regeneração e reparo.

Fatores	Exemplos	Mecanismos
Estado nutricional	Desnutrição, Obesidade	Falta de nutrientes Estado inflamatório, complicações cirúrgicas
Metabolismo	Diabetes,	Pé diabético, predisposões a infecções
Vascularização	Arteriosclerose, fumo	Diminui a oxigenação e nutrição local
Hormônios	Corticoides	Inibem a infecção, favorecem a propagação de microrganismos
Condições locais	Tamanho e local	Queimaduras extensas,
Outros	Mobilidade, corpos estranhos etc.	Tração local, imobilidade no leito, fios de sutura

Do metabolismo: o exemplo mais comum é o diabetes. Os pacientes apresentam maior propensão a infecções e maior dificuldade de cicatrização. O pé diabético com mal perfurante plantar é uma dessas complicações.

Da integridade vascular: Pacientes com arteriosclerose ou outras doenças vasculares arteriais, venosas e linfáticas levam a dificuldade tanto de aporte de oxigênio e nutrientes como prejudicam a drenagem e limpeza do local afetado.

Da ação hormonal: Os hormônios são responsáveis pelo trofismo dos tecidos. Os corticoides interferem diretamente nas lesões por interromper os mecanismos normais da inflamação e defesa do organismo. O uso indiscriminado de corticoides pode levar a casos fatais como ocorre na estrogênioideose sistêmica

Da localização e tamanho das lesões: Lesões de pele na face anterior da tíbia ou escaras de decúbitos em região trocantérica, calcanhar e sacro são de difícil cicatrização tanto pela escassez de tecido subcutâneo como pelo comprometimento do leito vascular.

De outros fatores como presença ou não de infecção concomitante, presença de corpos estranhos no local da ferida, etc. A mobilização do doente no leito é importante para evitar a estase e a fisioterapia ajuda o reestabelecimento.

Estes fatores geralmente se encontram associados e os cuidados a serem tomados para a cura dependem da avaliação global de todos eles para que medidas corretas possam ser tomadas a cada momento.

2.19 Iatrogenia

Os seres vivos são capazes de se defender das diferentes formas de agressão do meio em que vivem. Esta forma de defesa inclui intrincadas reações bioquímicas que atuam para o restabelecimento da normalidade. Estas reações ocorrem simultaneamente realizando síntese e degradação de substâncias.

O equilíbrio dessas ações, aparentemente antagônicas vai determinar a manutenção adequada e o restabelecimento do organismo. Se a herança genética for adequada, o fornecimento equilibrado de oxigênio, água e nutriente são os fatores mais importantes para que o metabolismo se encarregue da restauração dos tecidos lesados. Falta ou excesso são igualmente danosos, devendo se considerar aqui também a atividade física e o descanso.

Dependendo da extensão e causa da agressão, pode haver necessidade da intervenção terapêutica e para isso é importante o conhecimento dos mecanismos fisiológicos para que esta não seja um fator a mais de agressão que caracteriza a *iatrogenia*.

Referências Bibliográficas

1. Andrade-Filho, J. S. Analogies in medicine: little thief in the skin. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo vol.54 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2012 [link](#).
2. Araponga, G; Assis, E; Barros, R; Gomes, K; Jesus, V; Rodrigues, A. [Link](#), 2018.
3. Auteroche, B.; Navailh, P. O diagnóstico na Medicina Chinesa. Organização Andrei Editora Ltda. São Paulo.
4. Baku, K.S, Salvi, S.S - Aspirin and Asma. Chest, 2000 nov; 188(5):1470-6.
5. Benias, P. C. et cols. Structure and Distribution of na Unrecognized Intersitium in Human Tissues. Scientific Reports (2-18) 8:4947. DOI:10.1038/s41598-018-23062-6.
6. Bhattacharjee, S. [Link](#) , 2018
7. Borges, W.G., Antileucotrienos. Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(3)
8. Cheng, L. D. Fórmulas Magistrais Chinesas. Editora Rocca Ltda. São Paulo, 2008.
9. Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. 5ª edição. Oxford Univesity Press, Oxford 2015
10. Hassan, A. [Link](#), 2017
11. Junqueira, L. C.; Carneiro, J. – Histologia Básica 11ª ed. Rio de Janeiro.2008.
12. Kumar, V. et al. *Robbins patologia básica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
13. Nelson, D. L.; Cox, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
14. Pitella, A [Link](#), 2012.
15. Robbins, S. L.; Kumar, V. (ed.); Abbas, A.K. (ed.); Fausto, N. (ed.). *Patologia: Bases Patológicas das doenças*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
16. Shankar, V [Link](#) , 2018.

Legenda das figuras

- **Figura 2.1:** Inflamação aguda. Notar o rubor (vermelhidão) e o tumor (pápulas).
- **Figura 2.2:** Hipertrofia. Aspecto do coração com hipertrofia de ventrículo esquerdo.
- **Figura 2.3:** Hiperplasia. Pólipo hiperplásico de cólon. A região central da figura mostra nítido aumento do tamanho das glândulas, conservando a sua arquitetura e sem o surgimento de alterações significativas de cada células. Compare com as glândulas nas extremidades do fragmento que tem aspecto normal.
- **Figura 2.4:** Atrofia. Os processos inflamatórios e isquemia podem levar a atrofia tecidual. Observe a diminuição do diâmetro e do número de

glândulas das glândulas encontrados na colite isquêmica. Há também erosão do epitélio na superfície.

- **Figura 2.5:** Metaplasia. Presença de metaplasia intestinal em mucosa gástrica na presença de gastrite crônica. Note a presença de células calciformes que caracterizam o epitélio intestinal.
- **Figura 2.6:** Displasia. Surgimento de alterações celulares displásicas que caracterizam o início do surgimento do adenoma usual do cólon que pode ser visto no canto superior direito da figura. Há aumento do volume celular, aumento da relação núcleo/citoplasma e alterações morfológicas nucleares. Os núcleos, porém ainda mantem a posição basal caracterizando uma displasia leve.
- **Figura 2.7:** Necrose. Carcinoma intraductal de mama. O crescimento desordenado do tecido neoplásico ocasiona a falta de oxigênio e nutrientes na região central da neoplasia levando a morte e necrose das células. Observe dissolução total das no centro da neoplasia que ocupa a luz dos ductos mamário.
- **Figura 2.8:** Necrose isquêmica (gangrena) de alça de intestino delgado. O tecido normal pode ser observado no centro da figura. O restante esta enegrecido, aspecto típico de necrose isquêmica de alça intestinal que pode ocorrer em trombozes mesentéricas ou processo obstrutivos como o volvo e encarceramento herniário.
- **Figura 2.9:** Apoptose. Pode ser observada com frequência na formação e regressão do centro germinativo do tecido linfóide. Na coloração de HE é vista como pequeninos grânulos corados pela hematoxilina circundados por um halo claro.
- **Figura 2.10:** Esquema do desencademanho dos processos intrínseco e extrínseco da apoptose.
- **Figura 2.11:** Colesterolose. Acumulo de lipoides e colesterol no citoplasma de histiócitos xantomatosos na lâmina própria da vesícula biliar. Alteração comumente observada durante na gênese da litíase biliar.
- **Figura 2.12:** Calcificação distrófica. É comum o depósito de cálcio em focos de tecido necrótico. Este fenômeno é aproveitado na prática clínica pois o cálcio sendo radio-opaco pode ser detectado em radiografias e indicar a presença de neoplasias precoces como é o caso deste carcinoma ductal de mama com presença de microcalcificações coradas em roxo no centro do tumor.
- **Figura 2.13:** Edema. Diversos fatores contribuem para manutenção da água no interior dos vasos. Alteração desse fatores pode levar a formação de edema . No pulmão este extravasamento de líquido pode ser intenso o que caracteriza o quadro de “edema agudo do pulmão”. As causas são diversas e a característica morfológica é a presença de saída de líquido esbranquiçado e espumoso pelas vias aéreas como observado neste pulmão de autópsia.
- **Figura 2.14:** Marginação de leucócitos. Entre os primeiros fenômenos

da inflamação aguda temos a marginação e rolamento de neutrófilos pela parede vascular como mostra a figura.

- **Figura 2.15:** Eosinófilos. As reações alérgicas e parasitoses são acompanhadas pela presença de eosinófilos. A figura mostra um ovo de *Schistosoma mansoni* fagocitado por uma célula gigante e a presença de múltiplos eosinófilos.
- **Figura 2.16:** Célula gigante do tipo corpo estranho. Caso de diverticulite perfurada com extravasamento de conteúdo fecal. A fusão de histiócitos forma as células gigantes que fagocitam os “corpos estranhos”.
- **Figura 2.17:** Mastócitos. Os mastócitos assim como outras células inflamatórias estão presentes normalmente em toda extensão do trato digestivo e respiratório como guardiões contra infecções. Aqui vemos mastócitos em número normal, mais facilmente identificados por pelo cd117 (clone de diferenciação).
- **Figura 2.18:** Inflamação crônica granulomatosa. Corte de lesão pulmonar apresentando extensa área de necrose rodeada por infiltrado linfocitário e histiocitário que formam focalmente um arranjo granulomatoso com células gigantes. A realização de colorações específicas para bacilos da tuberculose ou fungos se faz necessária para o diagnóstico etiológico.
- **Figura 2.19:** Inflamação purulenta. Pielonefrite aguda purulenta. O rim apresenta múltiplas áreas amareladas (pus).
- **Figura 2.20:** Apendicite aguda ulcero-flegmonosa. O sufixo “ite” é usado para indicar inflamação. Neste caso observa-se solução de continuidade do epitélio e a presença de infiltrado de células inflamatórias espalhadas difusamente pela parede da víscera.
- **Figura 2.21:** Tecido de granulação. Formado pela proliferação de capilares resistentes a infecção. Na figura nota-se mucosa retal com solução de continuidade do epitélio e formação polipoide recoberta por fibrina em uma região de anastomose.
- **Figura 2.22:** Cirrose hepática. Apesar da grande capacidade de regeneração do fígado, quando ele sofre uma agressão com destruição do arcabouço reticulínico esta regeneração se faz de forma desordenada formando nódulos que caracterizam a cirrose.

Títulos legendas e textos das Tabelas

- **Tabela 2.1:** Título: Sinais cardinais da inflamação aguda.
- **Tabela 2.2:** Título: Diferenças entre inflamação aguda e crônica.
- **Tabela 2.3:** Título: Causa de lesões. | Texto: CO, *Monóxido de Carbono*; O₂, *Oxigênio*; DPOC, *Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica*
- **Tabela 2.4:** Título: Destino das células submetidas a agressão ou estímulo. | Texto: HBP, *Hiperplasia Benigna da Próstata*; HPV, *Vírus do Papiloma Humano*; IAM, *Infarto Agudo do Miocárdio*; AVCI, *Acidente Vascular Cerebral Isquêmico*; DNA, *Acido Desoxirribonucleico*.

- **Tabela 2.5:** Título - Tipos de necrose
- **Tabela 2.6:** Título: Diferenças básicas entre necrose e apoptose. | Texto: Existem diferenças fundamentais entre a necrose e os diferentes tipos de “morte programada”. A Tabela mostra algumas diferenças com a apoptose.
- **Tabela 2.7:** Título: Linhas de defesa do sistema imune.
- **Tabela 2.8:** Título: Fases da inflamação aguda (5R) | Texto: PMN, polimorfonucleares, PAMS, *Padrões Moleculares Associados a Patógenos*, MAMPS, *Padrões Moleculares Associados a Danos*.
- **Tabela 2.9:** Título: Células do sangue (quantidade absoluta e porcentual no adulto).
- **Tabela 2.10:** Título: Granulócitos circulantes e substâncias contidas nos grânulos. | Texto: Os leucócitos são chamados de *granulócitos* quando apresentam grânulos de secreção no citoplasma e são chamados de *circulantes* quando estão presentes no sangue.
- **Tabela 2.11:** Título: Tipos de macrófagos e sua distribuição tecidual.
- **Tabela 2.12:** Título: Mediadores inflamatórios derivados da cascata de complemento. | Texto: C3a, *complemento 3º*; C4a, *complemento 4º*; C5a, *complemento 5º*; IC3b, *inativador do complemento 3b* e MAC, *Complexo de Ataque a Membrana*.
- **Tabela 2.13:** Título: Derivados do Ácido Araquidônico (ARA) e suas funções.
- **Tabela 2.14:** Título: Principais interleucinas e outras citocinas. | Texto da Tabela: CD, célula dendrítica; GM-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; IFN- γ , interferon gama; IL, interleucina; LB, linfócito B; LT, linfócito T; LT, linfócito T; | LTa, Linfócito T ativado; M.O, medula óssea; M-CSF, fator estimulador de colônia de macrófagos; NKB, célula exterminadora natural B; NKC, célula exterminadora natural (natural killer); NKT, célula exterminadora natural T; TGF- β , fator transformador de crescimento β (TGF- β -Transforming Growth Factor β); TGF- β , fator transformador de crescimento beta; Th1, linfócito T auxiliar 1 e Th2, linfócito auxiliar 2.
- **Tabela 2.15:** Título. Frase mnemônica para algumas interleucinas. | Texto: “Hot Fich T-Bone Steak CA-1”. Modificado de Ahmad Hassan, [Link](#), 2017
- **Tabela 2.16:** Título: Proteínas da fase aguda da inflamação e suas funções. | Texto: Fe, *Ferro*; FVII, *Fator VII*; FvW, *Fator de von Willebrand*; MB, *Membrana basal*; MBP ou MBL, *Proteína Ligadora de Manose ou Proteína Ligadora de Lecitina*; pH, *Cologarítimo da Concentração Hidrogeniônica*; RBP, *Proteína Ligadora do Retinol*; SAA, *Proteína Amiloide A do Soro* e SAP, *Proteína Amiloide P do Soro*.
- **Tabela 2.17:** Título – Tipos de colágeno e principais estruturas onde são encontrados.
- **Tabela 2.18:** Título: Fatores que interferem na regeneração e reparo.
- **Tabela 2.19:** Título: Exemplos de regeneração e reparo tecidual. | Texto: Os diferentes órgão e tecido podem apresentar formas variadas de soluções quando sofrem lesões. IAM, infarto agudo do miocárdio, AVCI, acidente vascular cerebral.