



UNIVERSIDADE
FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL

Inflamações – aguda e crônica

PROF.^a GABRIELA
GONÇALVES DE
OLIVEIRA



Objetivos (estudar, avaliar, caracterizar, descrever, relacionar)

Principais

- Elementos constituintes do processo inflamatório: células recrutadas e residentes, vasos sanguíneos, mediadores inflamatórios, sistema imune (inato – inflamação aguda; adaptativo – inflamação crônica).
- Reação vascular (exsudato e transudato).
- Diapedese/emigração celular.
- Fagocitose.
- Mediadores inflamatórios: histamina/ derivados do ácido araquidônico.
- Efeitos sistêmicos da inflamação.
- Principais características da inflamação crônica.
- Granuloma.
- Padrões morfológicos inflamação aguda.

Secundários

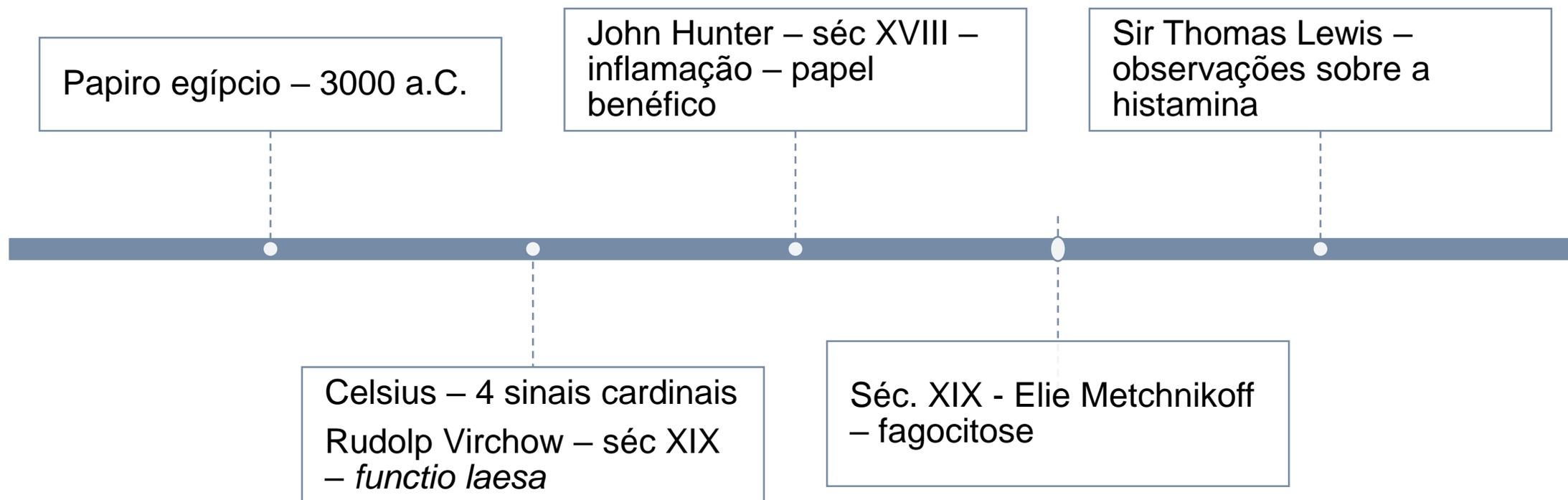
- Receptores inatos para patógenos e danos celulares.
- Produção de radicais livres.
- Formação de NETs.
- Inibidores farmacológicos da inflamação.
- Sistema complemento.
- Interrelações entre as cascatas de proteases.

Inflamação

- Inflamação ou flogose (do latim inflamare e do grego phlogos, que significam “pegar fogo”) é uma reação dos tecidos a um agente agressor caracterizada morfologicamente pela saída de líquidos e de células do sangue para o interstício.



Introdução



A inflamação é uma resposta dos tecidos vascularizados a infecções e tecidos lesados. Consiste em recrutar células e moléculas de defesa do hospedeiro da circulação para os locais onde são necessárias, com a finalidade de eliminar os agentes agressores.

Componentes da resposta inflamatória

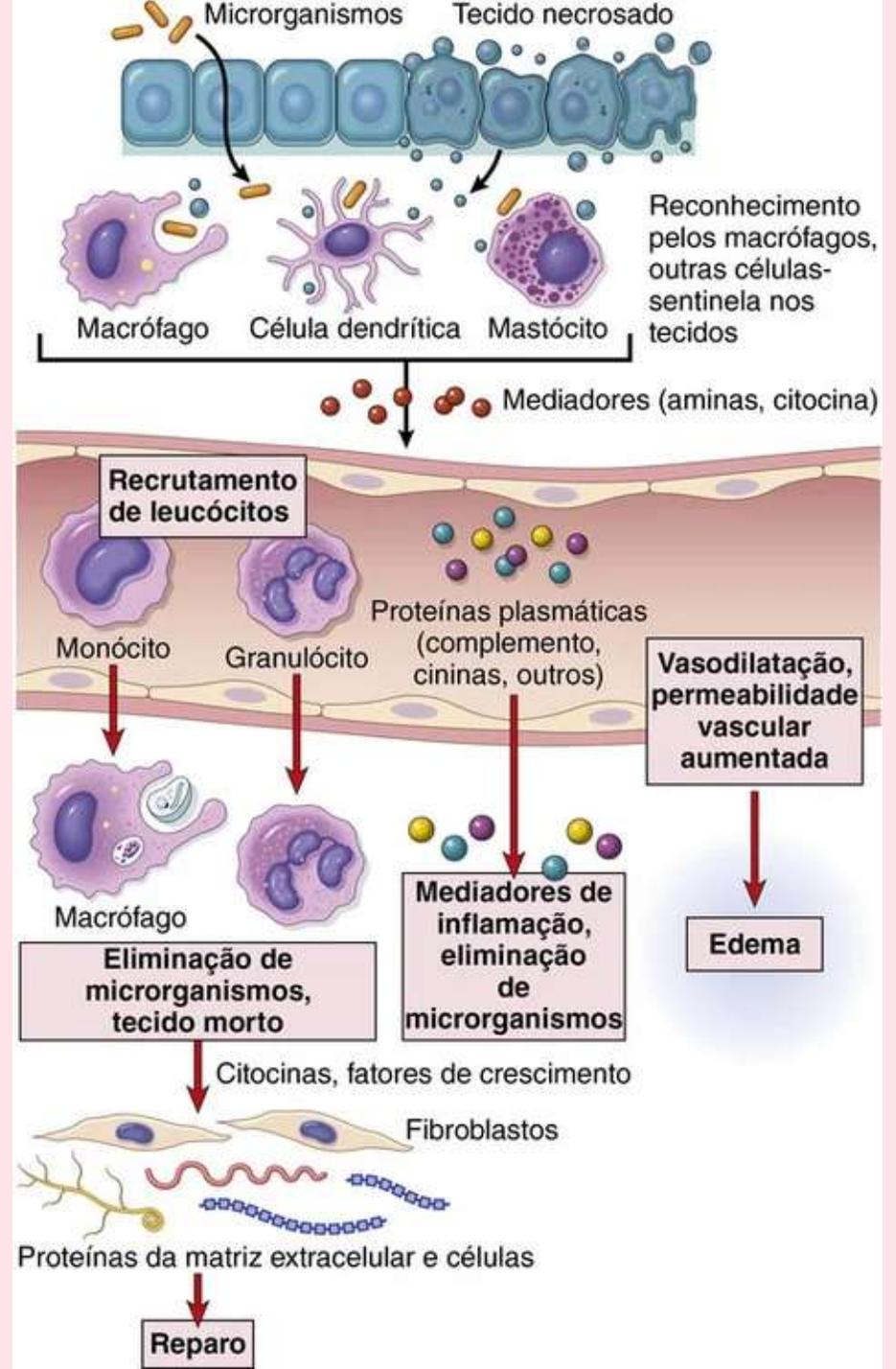


Tabela 3-2

Características da Inflamação Aguda e Crônica

Característica	Aguda	Crônica
Início dos sintomas	Rápido: minutos ou horas	Lento: dias
Infiltrado celular	Principalmente neutrófilos	Monócitos/macrófagos e linfócitos
Lesão tecidual, fibrose	Em geral, leve e autolimitada	Frequentemente severa e progressiva
Sinais locais e sistêmicos	Proeminentes	Menores

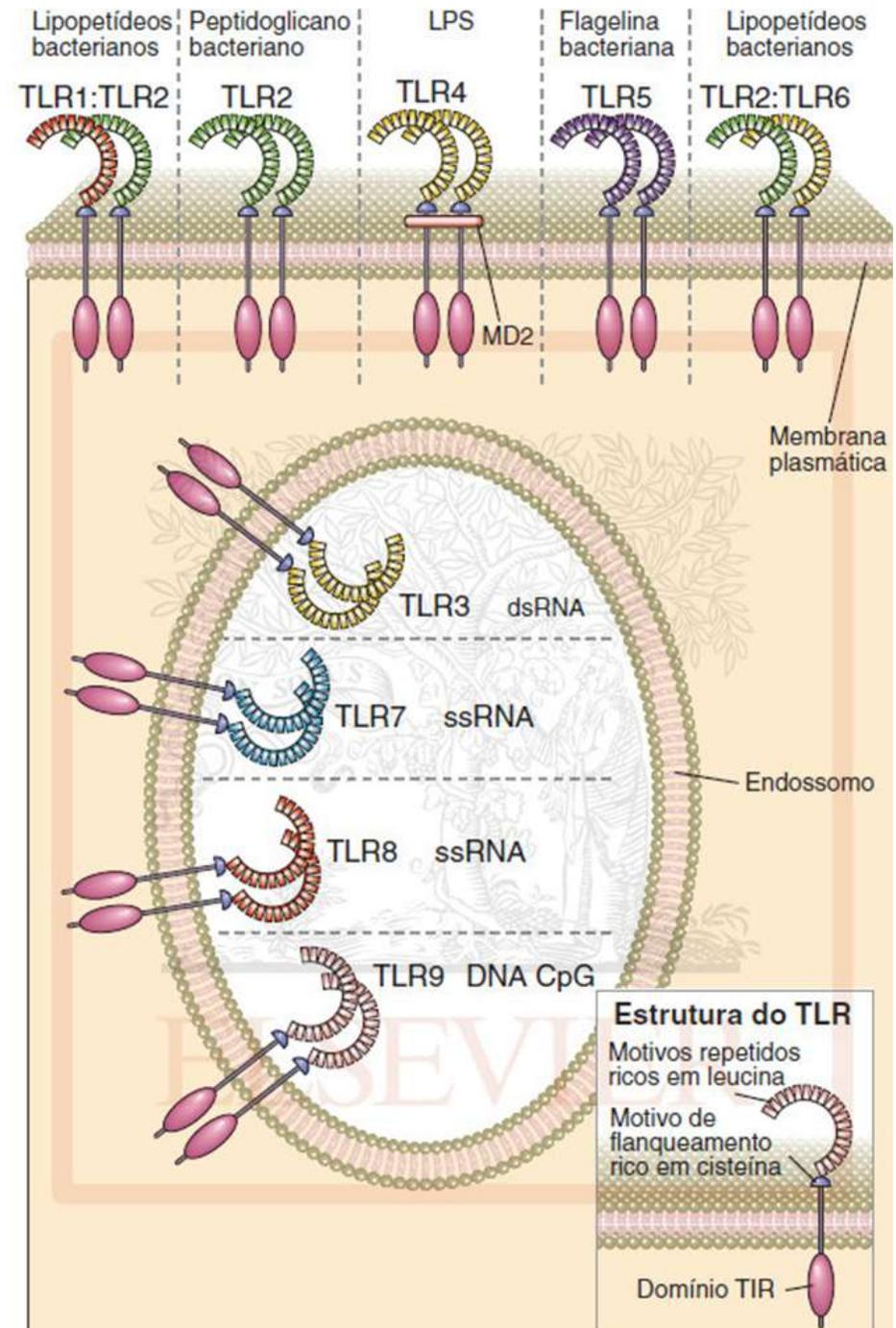
Causas da inflamação

- Infecções - (bacteriana, virótica, fúngica, parasitária) e toxinas microbianas estão entre as causas mais comuns e clinicamente importantes da inflamação.
- Necrose dos tecidos;
- Corpos estranhos - (lascas de madeira, sujeira, suturas) podem deflagrar inflamação → causam lesão tecidual traumática ou transportam microrganismos. Substâncias endógenas podem ser consideradas potencialmente nocivas se grandes quantidades forem depositadas nos tecidos → cristais de urato (na doença da gota), cristais de colesterol (na aterosclerose) e lipídios (na síndrome metabólica associada à obesidade).
- Reações imunes → doenças autoimunes e hipersensibilidade (não há como eliminar os agentes).

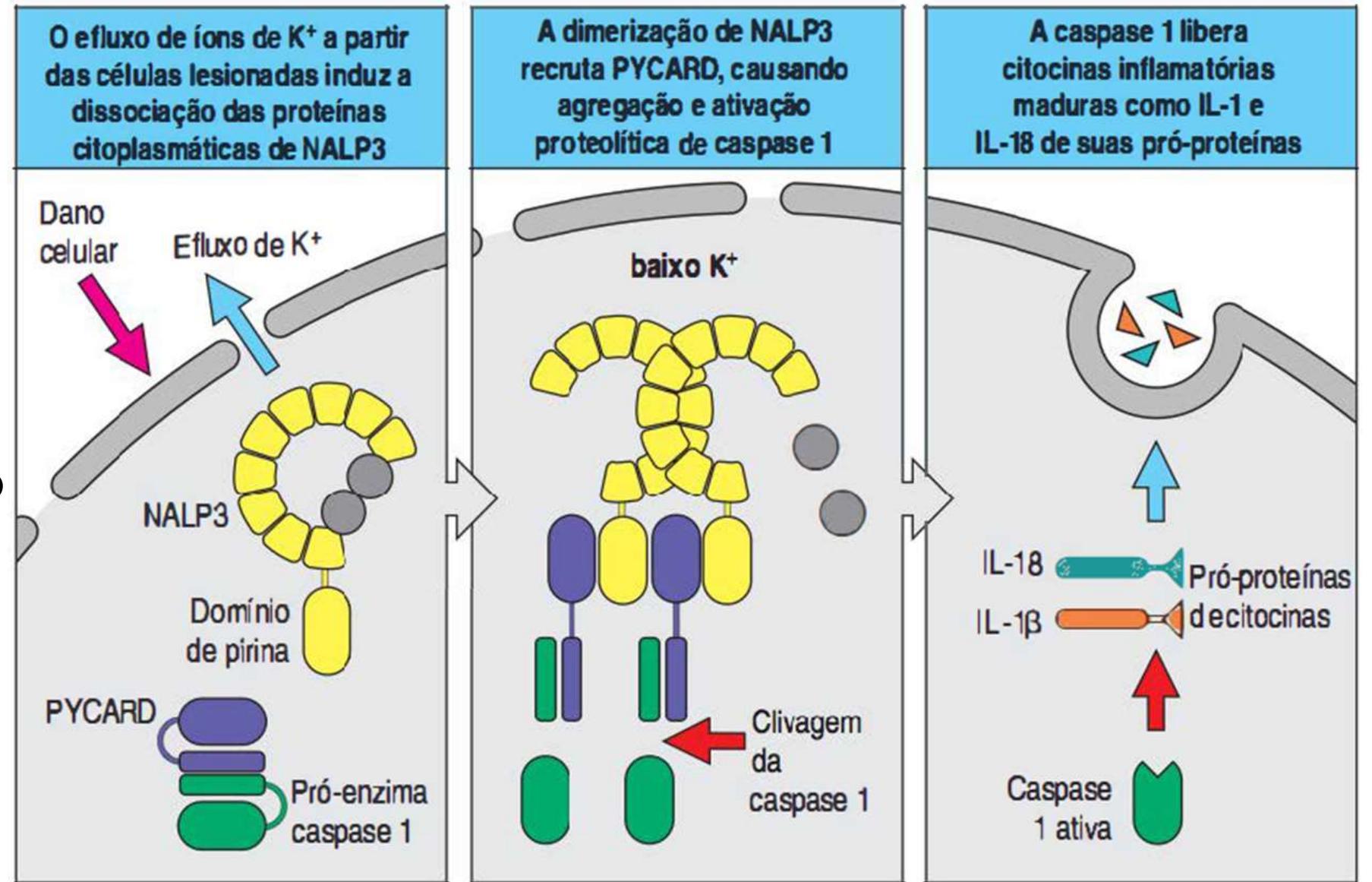
Reconhecimento de micro-organismos e células danificadas

- Receptores celulares para microrganismos;
- Sensores de dano celular;
- Outros receptores celulares envolvidos na inflamação;
- Proteínas circulatórias.

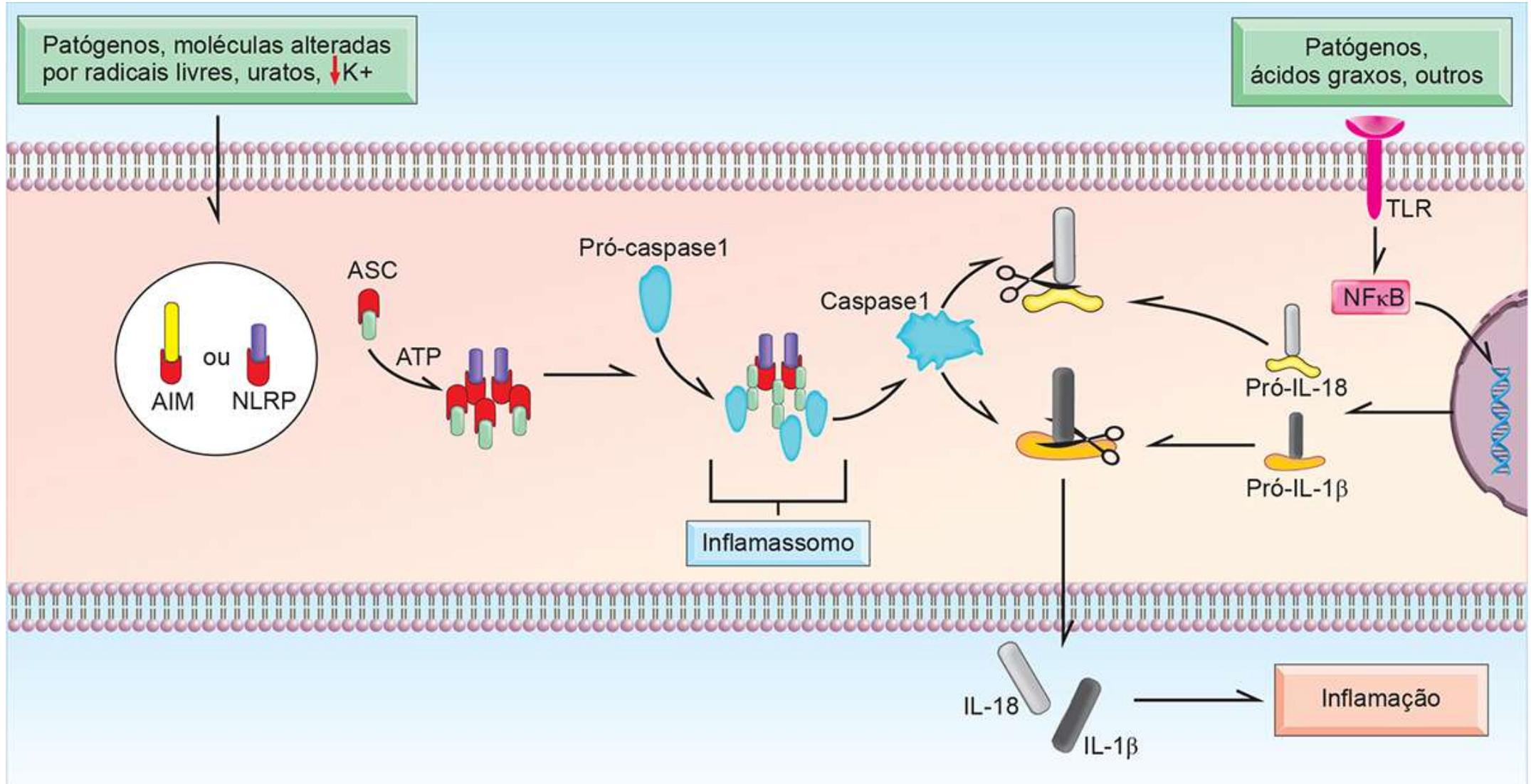
Detecção de patógenos



Sensores/Deteccção de danos – ativação do inflamassomo



Sensores/Detecção de danos – ativação do inflamassomo

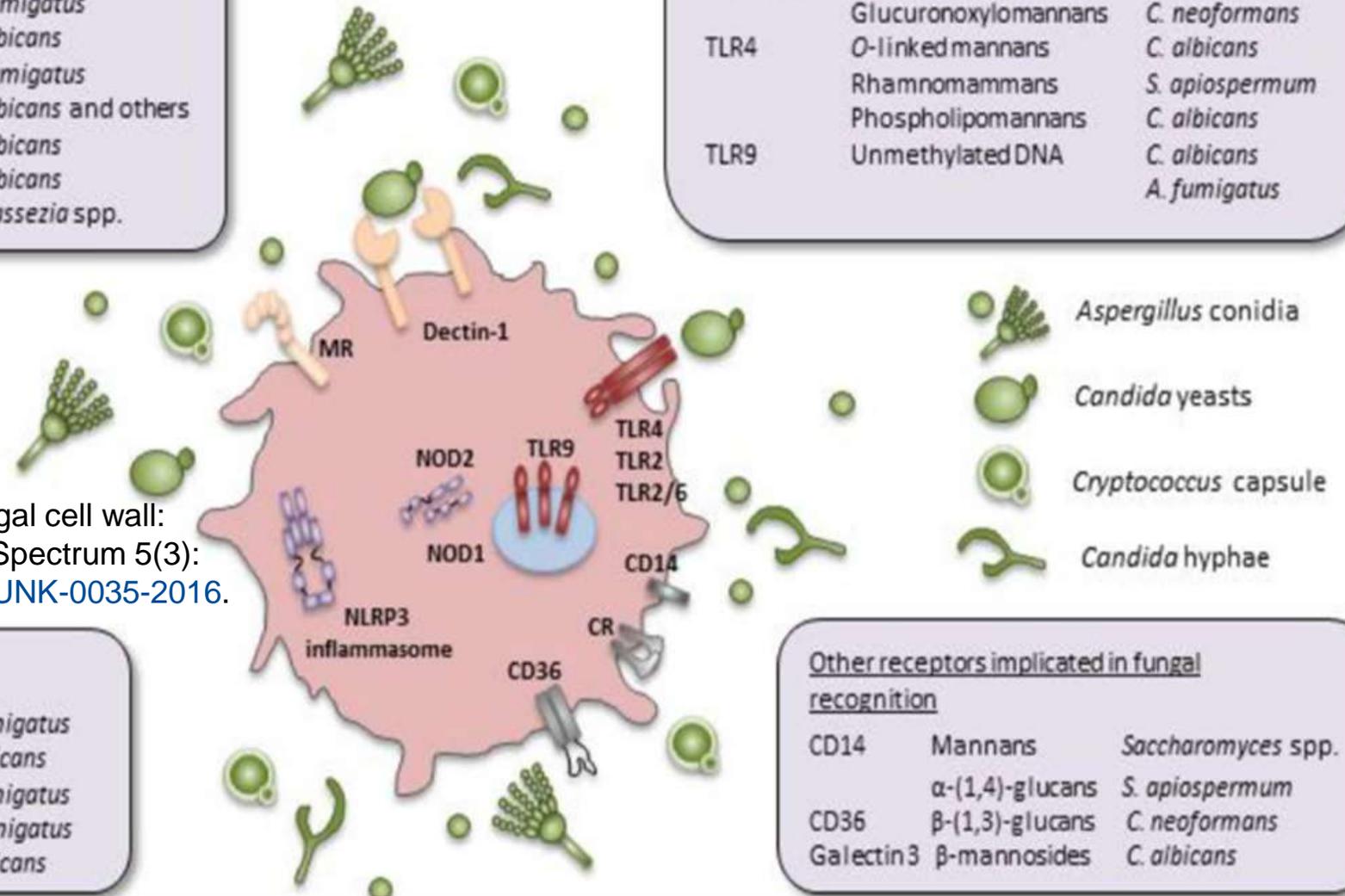


CLRs

MR	N-linked mannans Mannans Mannoproteins	<i>C. albicans</i> <i>P. carinii</i> <i>C. neoformans</i>
DC-SIGN	Gallactomannans Mannans	<i>A. fumigatus</i> <i>C. albicans</i>
Dectin-1	β -(1,3)-glucans	<i>A. fumigatus</i> <i>C. albicans</i> and others
Dectin-2	α -mannans	<i>C. albicans</i>
Mincle	α -mannosyl residues	<i>C. albicans</i> <i>Malassezia</i> spp.

TLRs

TLR2	α -(1,4)-glucans	<i>S. apiospermum</i>
TLR2/TLR1	Glucuronoxylomannans	<i>C. neoformans</i>
TLR2/TLR6	Phospholipomannans Glucuronoxylomannans	<i>C. albicans</i> <i>C. neoformans</i>
TLR4	O-linked mannans Rhamnomannans Phospholipomannans	<i>C. albicans</i> <i>S. apiospermum</i> <i>C. albicans</i>
TLR9	Unmethylated DNA	<i>C. albicans</i> <i>A. fumigatus</i>



- Aspergillus* conidia
- Candida* yeasts
- Cryptococcus* capsule
- Candida* hyphae

NLRs

NOD1	?	<i>A. fumigatus</i>
NOD2	chitin	<i>C. albicans</i>
	?	<i>A. fumigatus</i>
NLRP3	β -(1,3)-glucans	<i>A. fumigatus</i> <i>C. albicans</i>

Other receptors implicated in fungal recognition

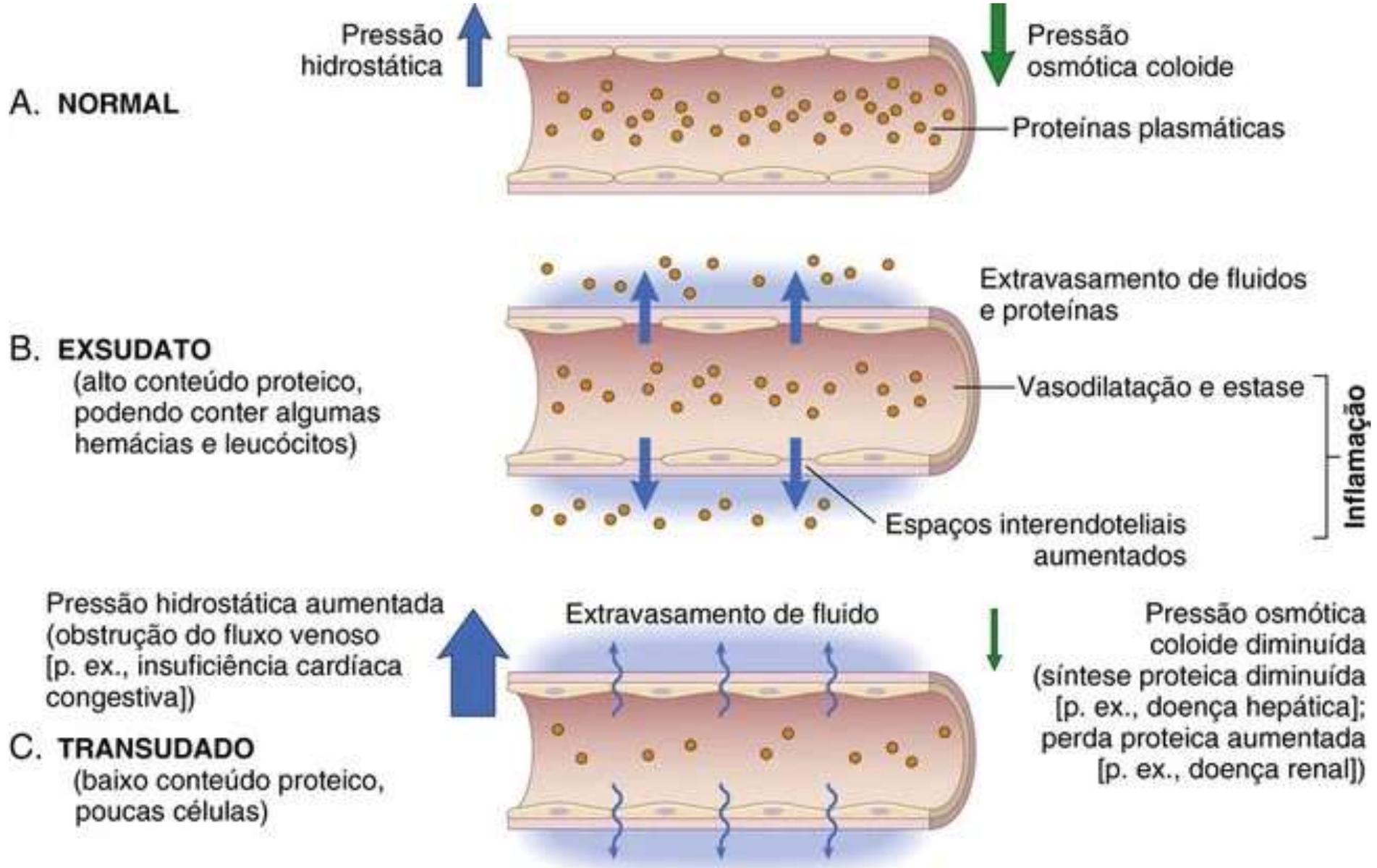
CD14	Mannans	<i>Saccharomyces</i> spp.
	α -(1,4)-glucans	<i>S. apiospermum</i>
CD36	β -(1,3)-glucans	<i>C. neoformans</i>
Galectin3	β -mannosides	<i>C. albicans</i>

Gow NAR, Latge J-P, Munro CA. 2017. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function. *Microbiol Spectrum* 5(3): FUNK-0035-2016. doi:10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016.

Inflamação aguda

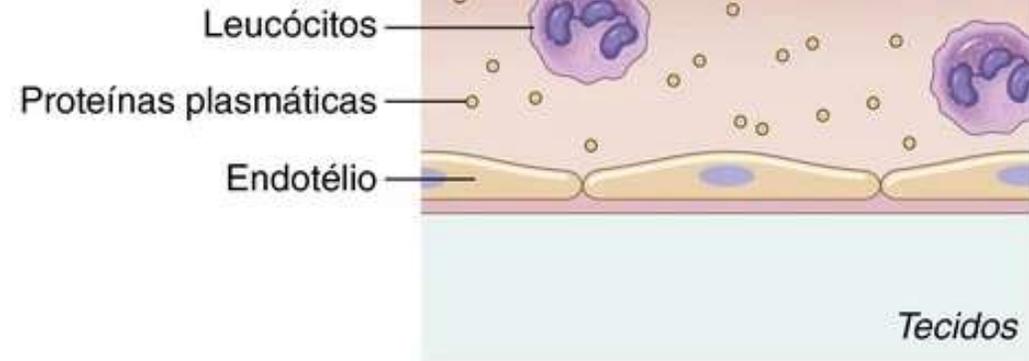
- A inflamação aguda tem três componentes principais: (1) dilatação de pequenos vasos levando a aumento no fluxo sanguíneo; (2) aumento de permeabilidade da microvasculatura, que permite que as proteínas do plasma e os leucócitos saiam da circulação e (3) emigração de leucócitos da microcirculação, seu acúmulo no foco da lesão e sua ativação para eliminar o agente agressor.

Reação Vascular



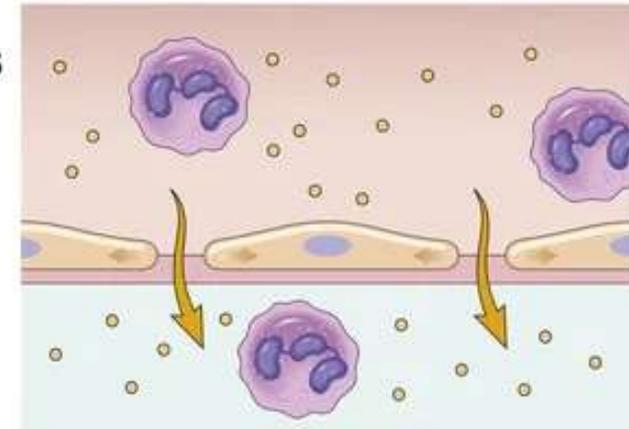
Principais mecanismos do aumento de permeabilidade vascular na inflamação, suas características e causas básicas.

A. NORMAL



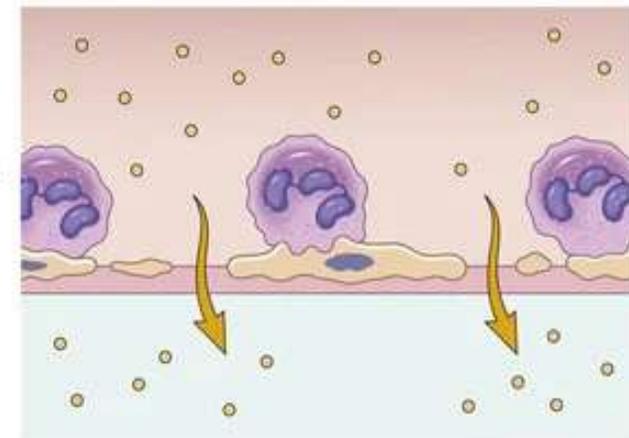
B. RETRAÇÃO DAS CÉLULAS ENDOTELIAIS

- Induzida por histamina, outros mediadores
- Rápida e de curta duração (minutos)



C. LESÃO ENDOTELIAL

- Causada por queimaduras, algumas toxinas microbianas
- Rápida; pode ter longa duração (de horas a dias)



Processo de Diapedese - emigração

O exemplo aqui é o neutrófilo, mas serve para os demais leucócitos

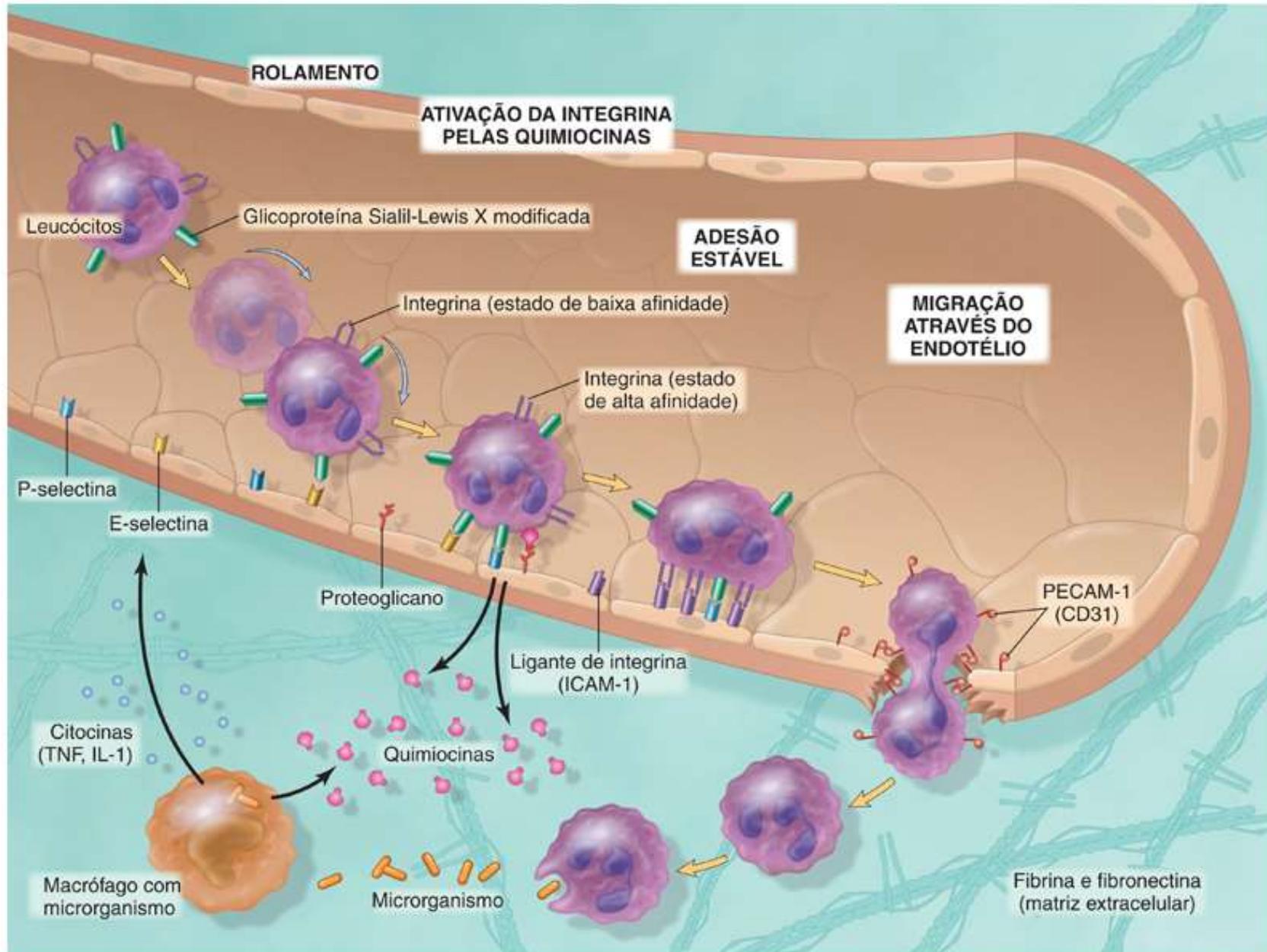


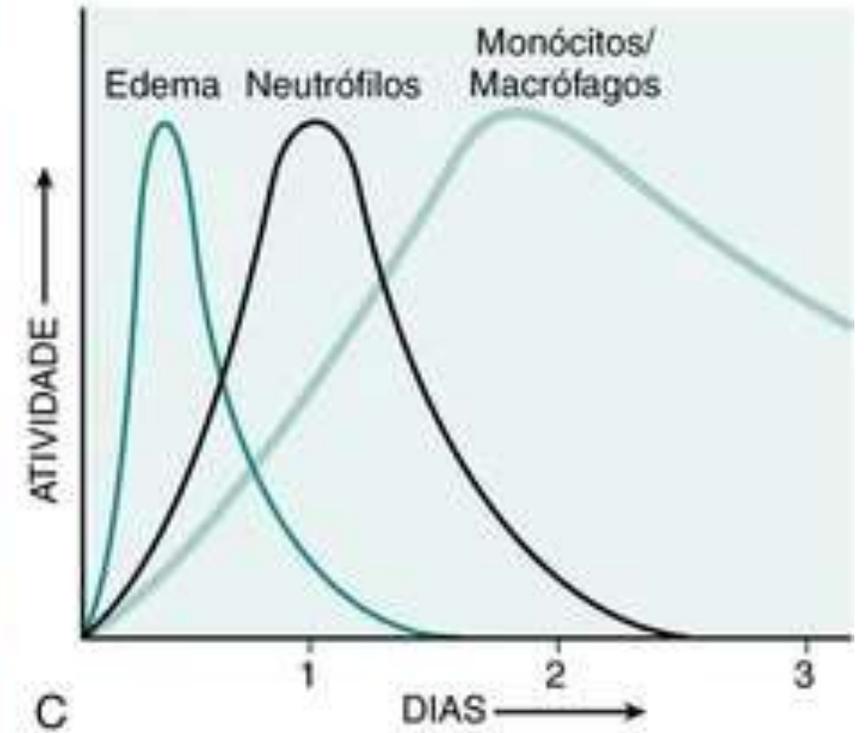
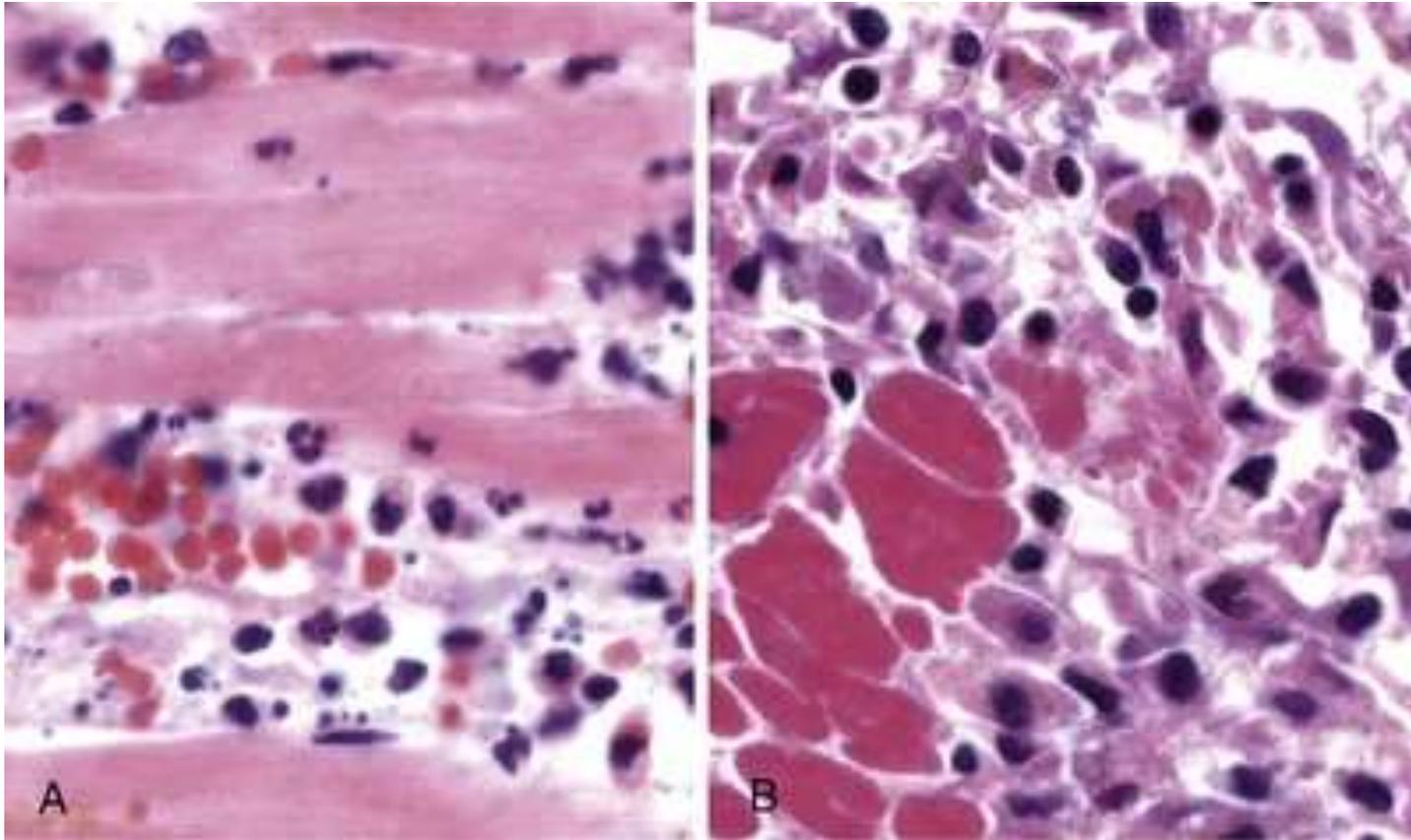
Tabela 3-3

Moléculas de Adesão leucocitária e Endotelial

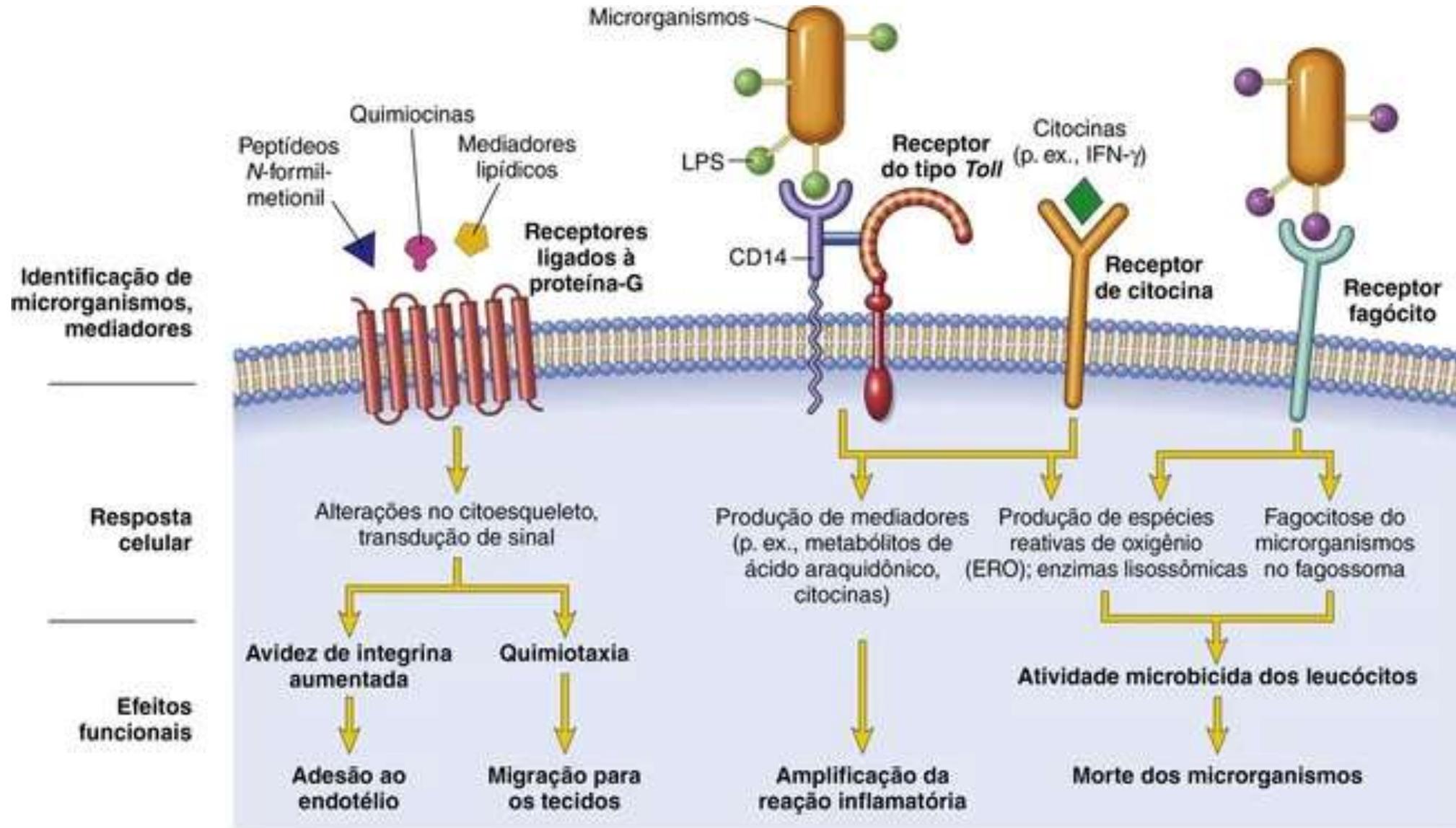
Família	Molécula	Distribuição	Ligante
Selectina	L-selectina (CD62L)	Neutrófilos, monócitos Células T (virgem e memória central) Células B (virgem)	Sialyl-Lewis X/PNAd no GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1, outros; expressos no endotélio (HEV)
	E-selectina (CD62E)	Endotélio ativado por citocinas (TNF, IL-1)	Sialyl-Lewis X (p. ex., CLA) nas glicoproteínas; expressos em neutrófilos, monócitos, células T (efetoras, de memória)
	P-selectina (CD62P)	Endotélio ativado por citocinas (TNF, IL-1), histamina, ou trombina	Sialyl-Lewis X na PSGL-1 e em outras glicoproteínas; expressas em neutrófilos, monócitos, células T (efetoras, de memória)
Integrina	LFA-1 (CD11aCD18)	Neutrófilos, monócitos Células T (virgem, efetoras e de memória)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expressas no endotélio (suprarregulados no endotélio ativo)
	MAC-1 (CD11bCD18)	Monócitos, DCs	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expressas no endotélio (suprarregulados no endotélio ativo)
	VLA-4 (CD49aCD29)	Monócitos Células T (virgem, efetoras e de memória)	VCAM-1 (CD106); expressas no endotélio (suprarregulados no endotélio ativo)
	$\alpha 4\beta 7$ (CD49DCD29)	Monócitos Células T (efetoras virgem de endereçamento "homing" intestinal e de memória)	VCAM-1 (CD106), MAdCAM-1; expressas no endotélio intestinal e em tecidos associados ao intestino
Ig	CD31	Células endoteliais, leucócitos	CD31 (interação homotípica)

CLA, Antígeno de linfócitos cutâneos-1; GlyCAM-1, molécula de adesão às células portadoras de glicanos-1; HEV, Vênula endotelial alta; Ig, Imunoglobina; IL-1, Interleucina-1; ICAM, molécula de adesão intercelular; MAdCAM-1, molécula de adesão à célula de adesão mucosa-1; PSGL-1, ligante a glicoproteínas P-selectinas-1; TNF, fator de necrose tumoral; VCAM, molécula de adesão a células vasculares.

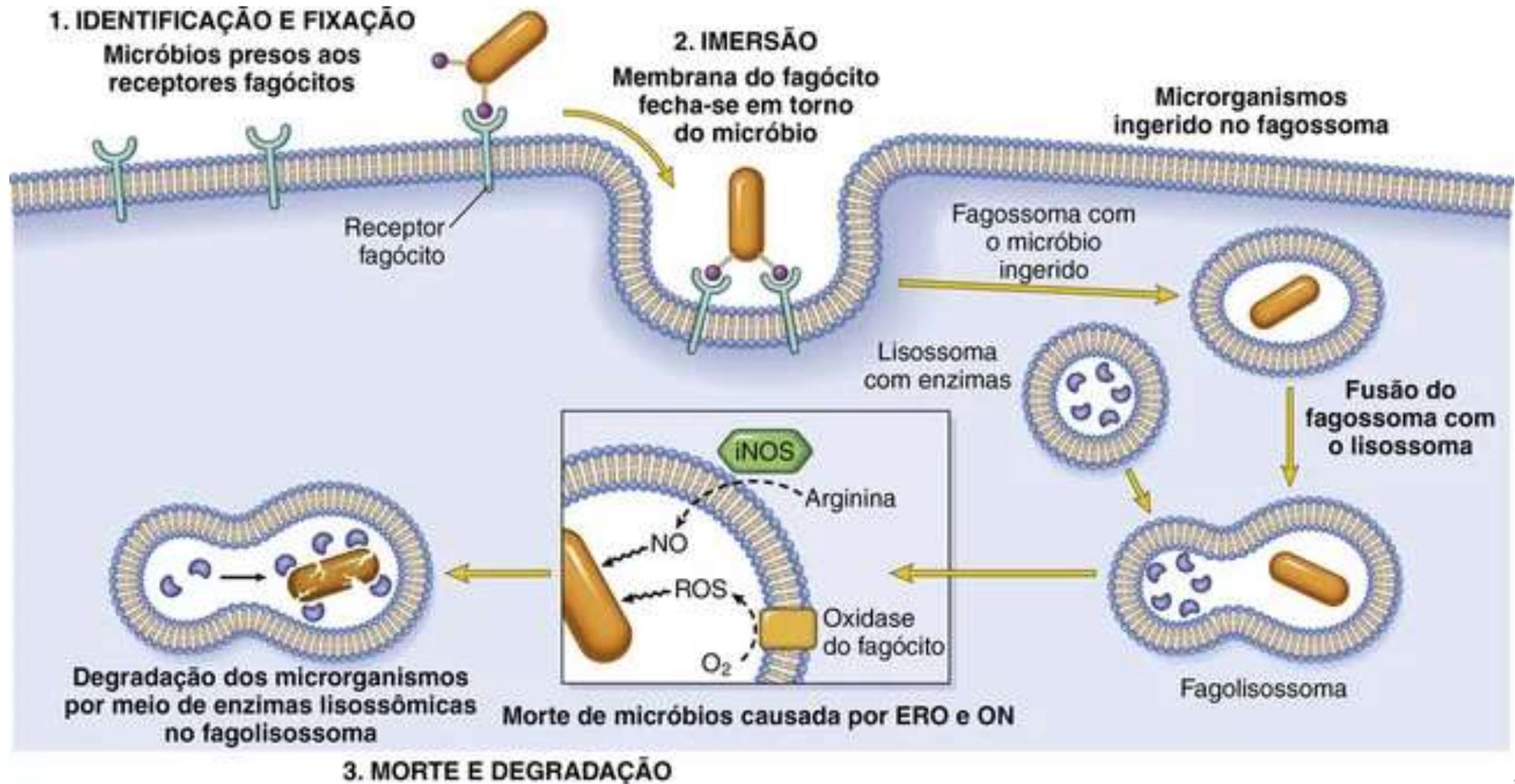
Natureza do infiltrado versus tempo



Ativação leucocitária



Fagocitose



Formação de NETs – *Neutrophil Extracellular Traps*

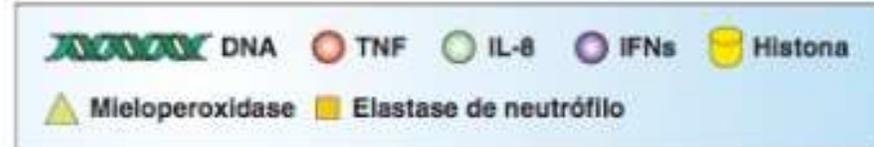
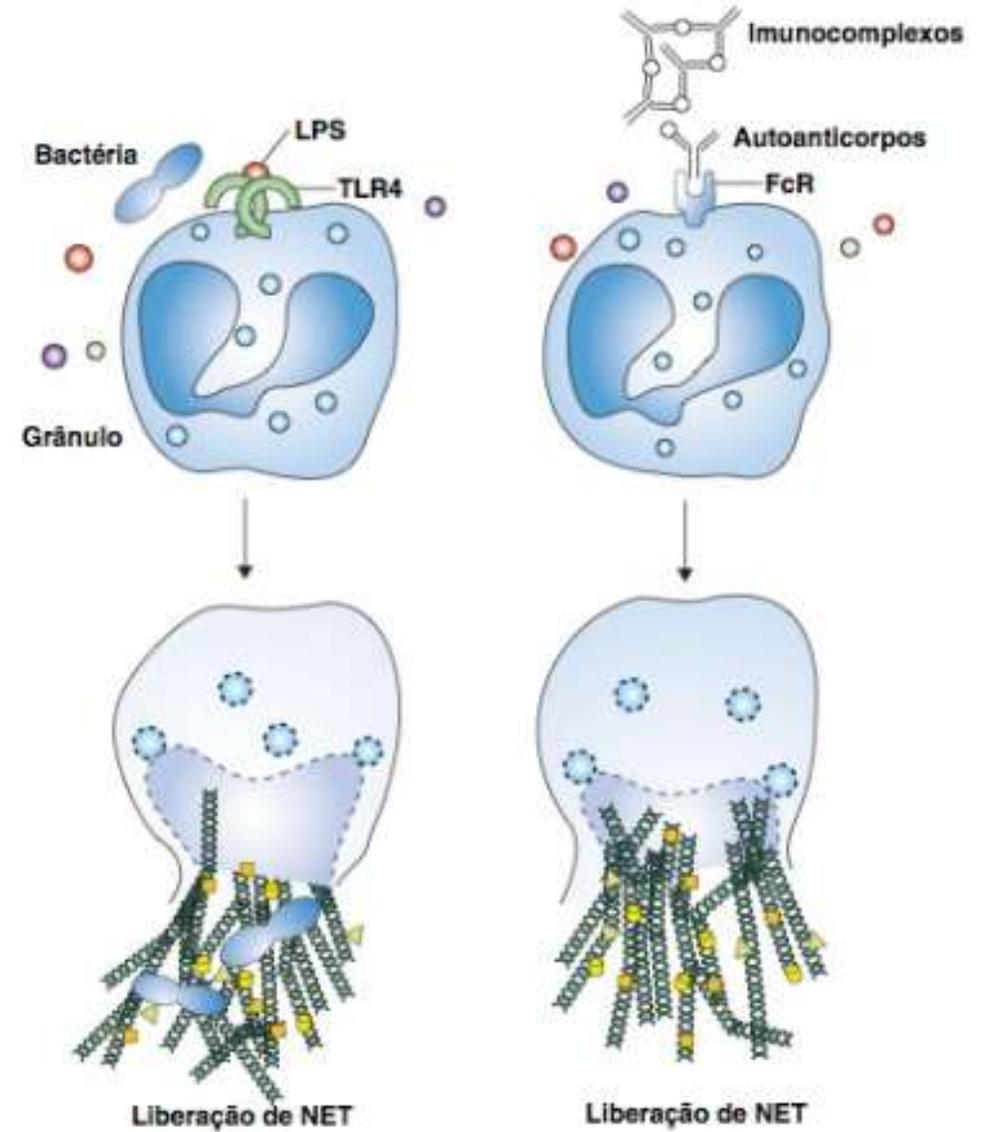
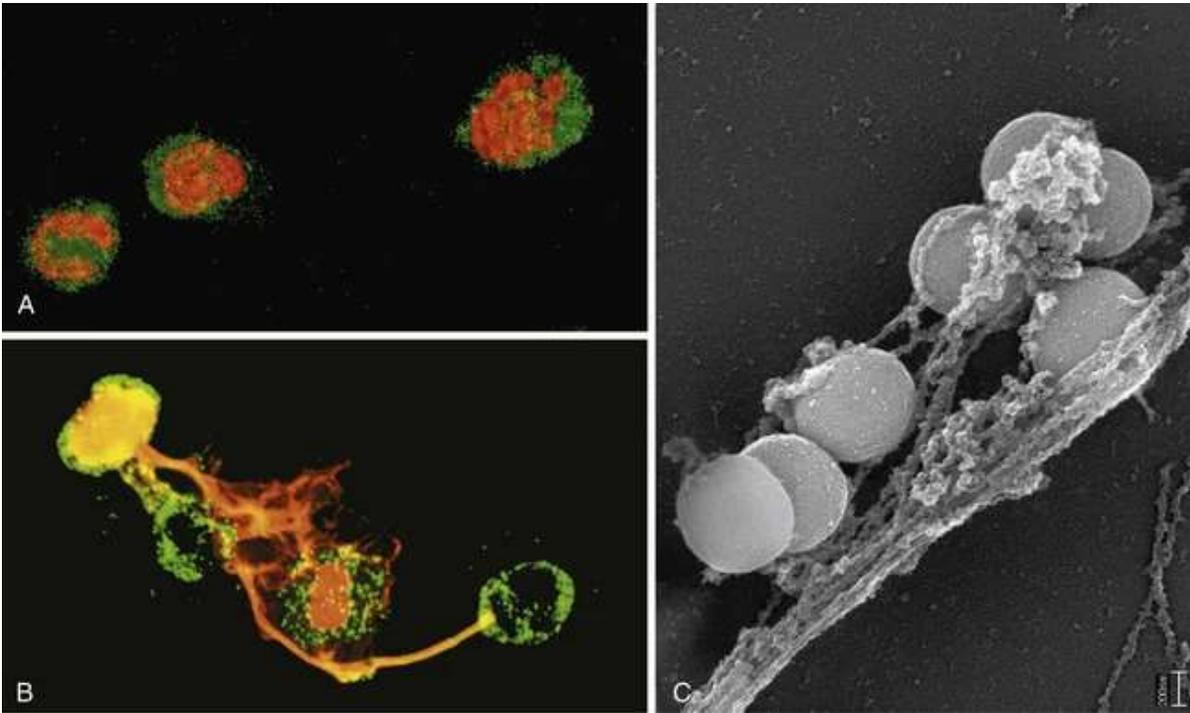
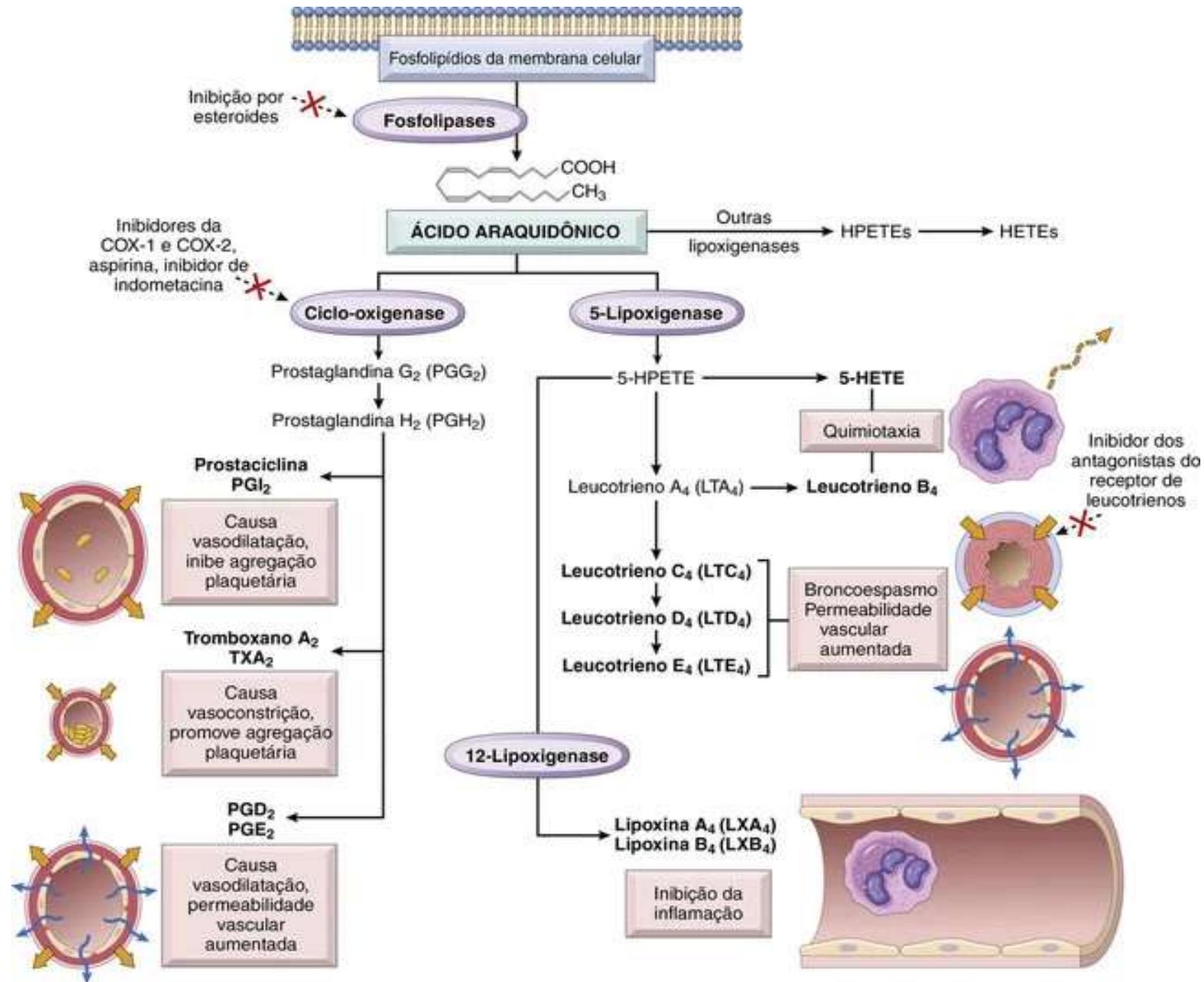


Tabela 3-4**Principais mediadores da inflamação**

Mediador	Fonte	Ação
Histamina	Mastócitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, ativação endotelial
Prostaglandinas	Mastócitos, leucócitos	Vasodilatação, dor, febre
Leucotrienos	Mastócitos, leucócitos	Aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia, adesão e ativação de leucócitos
Citocinas (TNF, IL-1, IL-6)	Macrófagos, Células endoteliais, mastócitos	Local: ativação endotelial (expressão de moléculas de adesão). Sistêmica: febre, anormalidades metabólicas, hipotensão (choque)
Quimiocinas	Leucócitos, macrófagos ativos	Quimiotaxia, ativação de leucócitos
Fator ativador plaquetário	Leucócitos, mastócitos	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, adesão de leucócitos, quimiotaxia, degranulação, explosão oxidativa
Complemento	Plasma (produzido no fígado)	Quimiotaxia e ativação de Leucócitos, Eliminação direta do alvo (complexo de ataque à membrana), vasodilatação (estimulação de mastócitos)
Cininas	Plasma (produzido no fígado)	Aumento da permeabilidade vascular, contração muscular lisa, vasodilatação, dor

Produção de metabólitos de ácido araquidônico e suas funções na inflamação



Principais Ações dos Metabólitos do Ácido Araquidônico na Inflamação

Ação	Eicosanoide
Vasodilatação	Prostaglandinas PGI ₂ (prostaciclina), PGE ₁ , PGE ₂ , PGD ₂
Vasoconstrição	Tromboxano A ₂ , leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Aumento da permeabilidade vascular	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Quimiotaxia, adesão de leucócitos	Leucotrienos B ₄ , HETE

This Week's Citation Classic

CYNUMBER 42
OCTOBER 26, 1980

Vane J R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.* 231:232-5, 1971.
[Department of Pharmacology, Institute of Basic Medical Sciences, Royal College of Surgeons of England, Lincoln's Inn Fields, London, England]

The generation of prostaglandins by a cell-free enzyme preparation *in vitro* was measured by bioassay. Aspirin-like drugs inhibited the formation of prostaglandins. This enzyme inhibition was proposed as the mechanism of therapeutic action and side effects of aspirin-like drugs, implicating prostaglandins in inflammation. [The *SCP* indicates that this paper has been cited over 1,915 times since 1971.]

John R. Vane
Wellcome Research Laboratories
Langley Court
Beckenham, Kent BR3 3BS
England

July 17, 1979

"The aspirin-like drugs are not only amongst the most widely used synthetic Pharmaceuticals but also amongst the oldest. Even so, there was no widely accepted theory to explain their actions. The drugs' three salient properties – anti-pyresis, anti-inflammation, and analgesia – seemed unrelated to one another as did their shared side effects.

"The discovery that aspirin and similar compounds prevented the biosynthesis of prostaglandins (PGs) suggested that this enzyme inhibition accounted for their therapeutic effects. It came at a time when interest was burgeoning in prostaglandins, which had already been detected in inflammatory exudates and shown to mimic some of the signs and symptoms of inflammation.

"The finding was a consequence of our development of a method of parallel bioassay which allowed the immediate and continuous detection of the release of vasoactive substances, such as histamine, serotonin, epinephrine, bradykinin, and

some of the PGs. The method had the advantage of simplicity and allowed the maximum opportunity for serendipity. We were using this technique to study the release from lungs of putative mediators of anaphylaxis, and found some unexpected ones – PGE₂, PGF_{2α} and an ephemeral substance which we called 'rabbit aorta contracting substance' or RCS. Aspirin abolished the output of RCS (nowadays known as thromboxane A₂). Later experiments using a different system showed that aspirin also abolished the release of PGs. Whilst working on a review over the weekend, I realized that stimulated tissues released more PGs than they contained, equating release with stimulation of biosynthesis. Could aspirin be preventing PG biosynthesis? On that Monday morning I said to my colleagues, 'I think I know how aspirin works.' I told them my hypothesis and set about experimenting to put it to the test. The most direct test of whether aspirin inhibited prostaglandin biosynthesis was to make an *in vitro* preparation of the enzyme involved. As a classical pharmacologist, I had always been taught to study whole tissues, rather than smash them into bits. However, I found a paper describing prostaglandin synthetase made from homogenised lungs' and on that same day made my very first enzyme preparation. It worked, and so did aspirin as an inhibitor!

"The forging of the aspirin-prostaglandin link was important for several reasons. First, it established a scientifically satisfactory mode of action for aspirin-like drugs, now generally accepted. Secondly, it provided a simple enzyme test for discovering new, and hopefully better, aspirins. Thirdly, it provided a tool by which biologists could study the importance of prostaglandins in the body's processes. Give an aspirin-like drug, see what it does to a particular organ or function and that tells you what a lack of prostaglandins does. Fourthly, from the elucidation of the role of prostaglandins in the body, it suggested new uses for aspirin-like drugs."

1. Anggård K & Samuelsson B. Biosynthesis of prostaglandins from arachidonic acid in guinea pig lung. *J. Biol. Chem.* 240:3518-21, 1965.

Elucidação do mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais.



Prêmio Nobel de Medicina em 1982
(com Bergstrom e Samuelsson)

Ativar o Windows

<http://nobelprize.org/medicine/laureates/1982/vane-lecture.pdf>

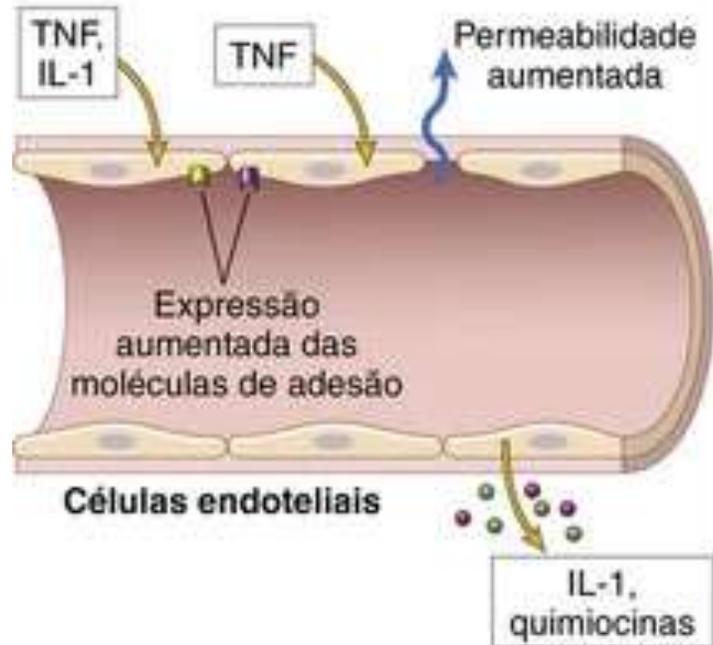
Ativar o Windows para ativar o

Tabela 3-6**Citocinas na Inflamação**

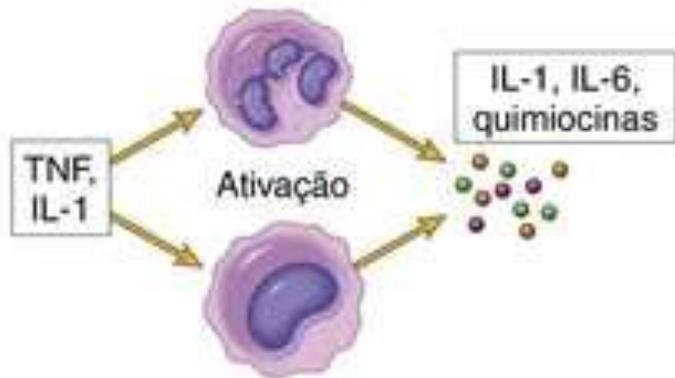
Citocinas	Principais Fontes	Principais Ações na Inflamação
Na Inflamação Aguda		
TNF	Macrófagos, mastócitos, linfócitos T	Estimula a expressão de moléculas de adesão endotelial e a secreção de outras citocinas; efeitos sistêmicos
IL-1	Macrófagos, células endoteliais, algumas células epiteliais	Similar ao TNF; papel mais importante na febre
IL-6	Macrófagos, outras células	Efeitos sistêmicos (resposta da fase aguda)
Quimiocinas	Macrófagos, células endoteliais, Linfócitos T, mastócitos, outros tipos de célula	Recrutamento de leucócitos para os locais de inflamação; migração de células em tecidos normais
IL-17	Linfócitos T	Recrutamento de neutrófilos e monócitos
Na Inflamação Crônica		
IL-12	Células dendríticas, macrófagos	Aumento na produção de IFN- γ
IFN-gama	Linfócitos T, células NK	Ativação de macrófagos (aumento da capacidade de matar microrganismos e células neoplásicas)
IL-17	Linfócitos T	Recrutamento de neutrófilos e monócitos

IFN-gama, Interferon-gama; IL-1, interleucina-1; células NK, células natural killer; TNF, fator de necrose tumoral.

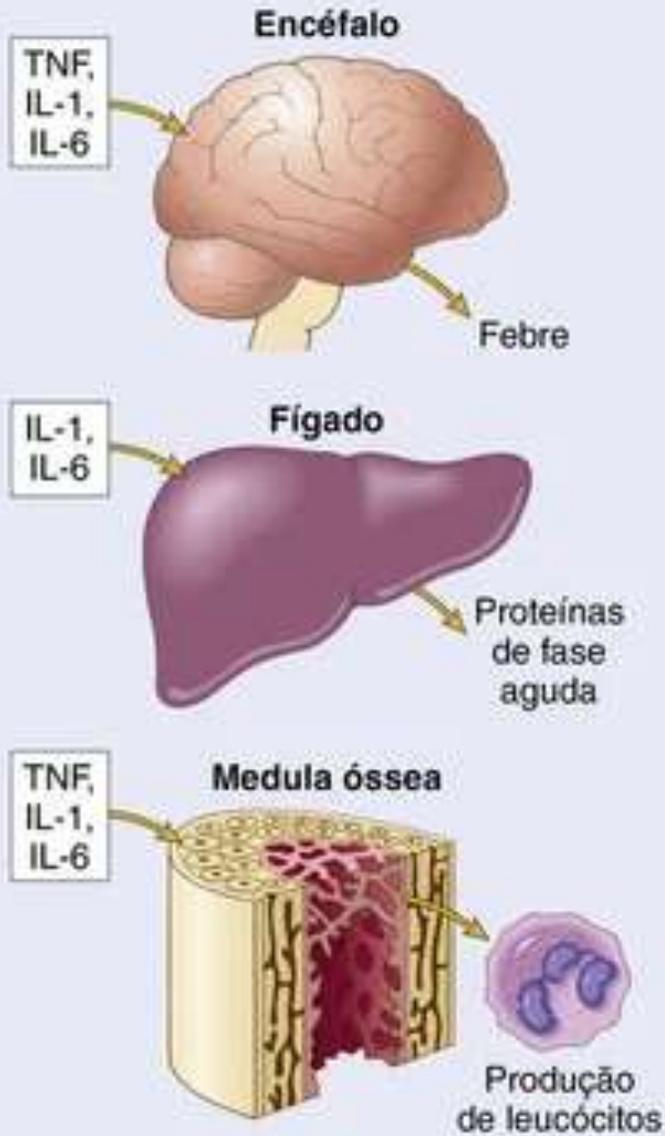
INFLAMAÇÃO LOCAL



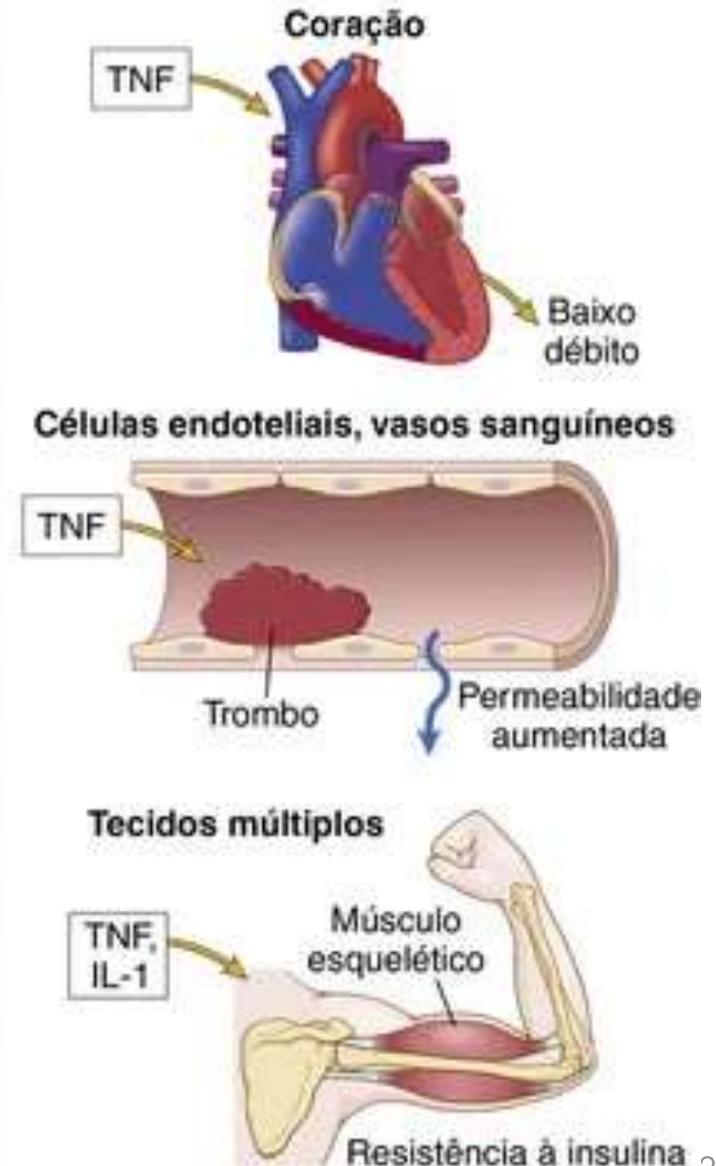
Leucócitos



EFEITOS PROTETORES SISTÊMICOS



EFEITOS PATOLÓGICOS SISTÊMICOS



Sistema complemento – Visão Geral

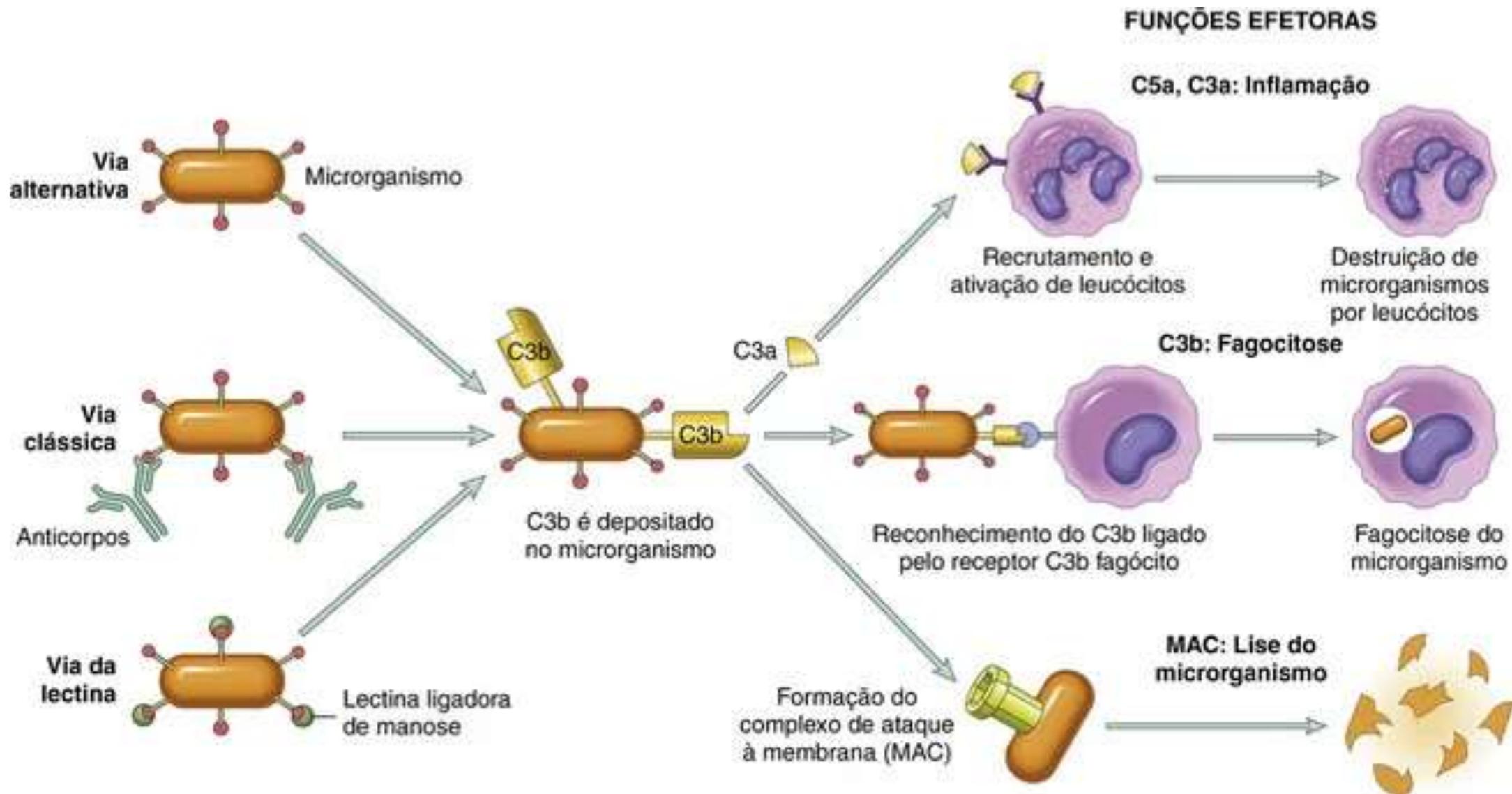
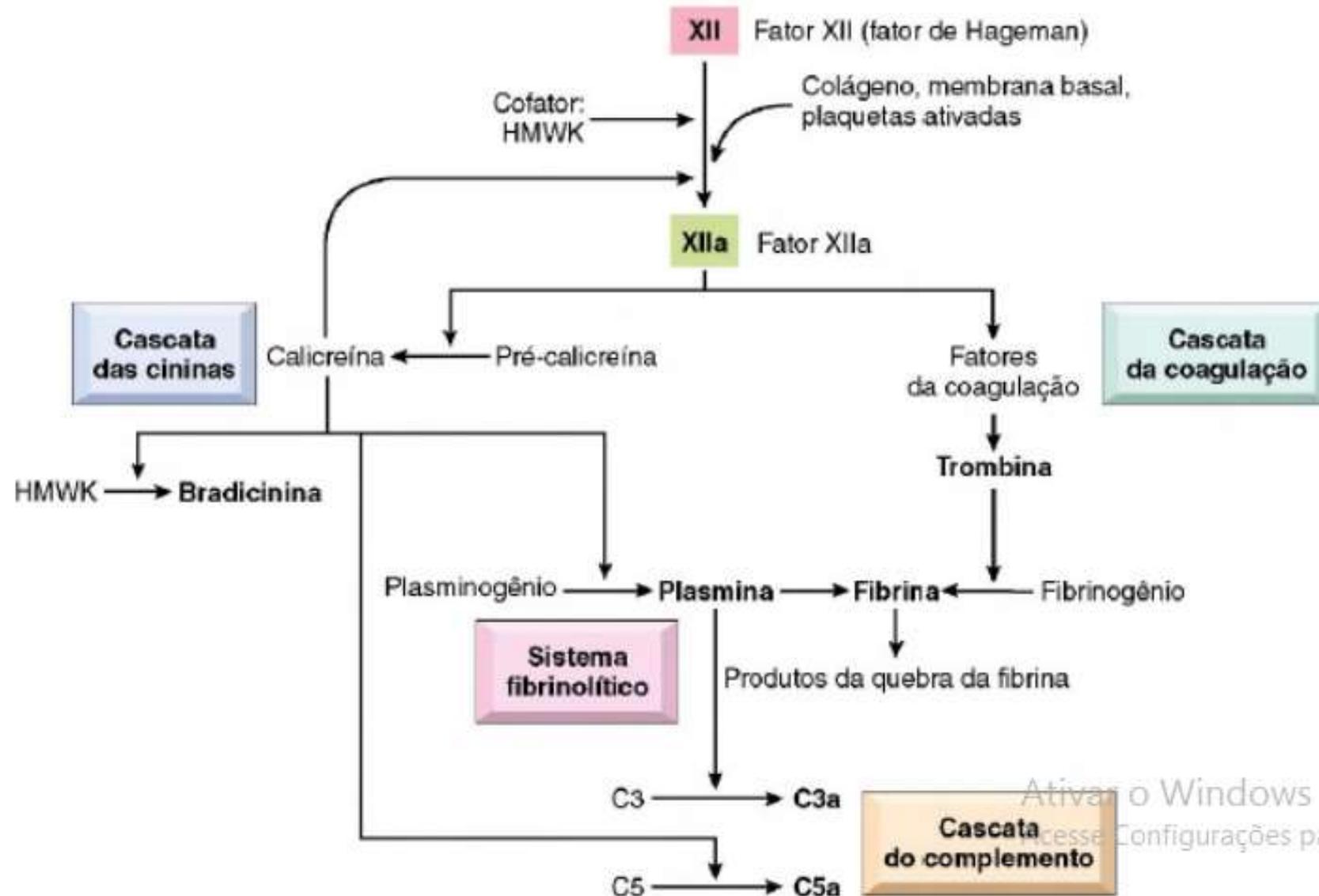


Tabela 3-7**Função dos Mediadores nas Diferentes Reações da Inflamação**

Reação de Inflamação	Principais Mediadores
Vasodilatação	Histamina Prostaglandinas
Aumento da permeabilidade vascular	Histamina e serotonina C3a e C5a (ao liberar aminas vasoativas a partir de mastócitos, outras células) Leucotrienos C4, D4, E4
Quimiotaxia, recrutamento e ativação de leucócitos	TNF, IL-1 Quimiocinas C3a, C5a Leucotrienos B4
Febre	IL-1, TNF Prostaglandinas
Dor	Prostaglandinas Bradicinina
Lesão tecidual	Enzimas lisossômicas de leucócitos Espécies reativas de oxigênio

Inter-relações entre os sistemas de mediadores





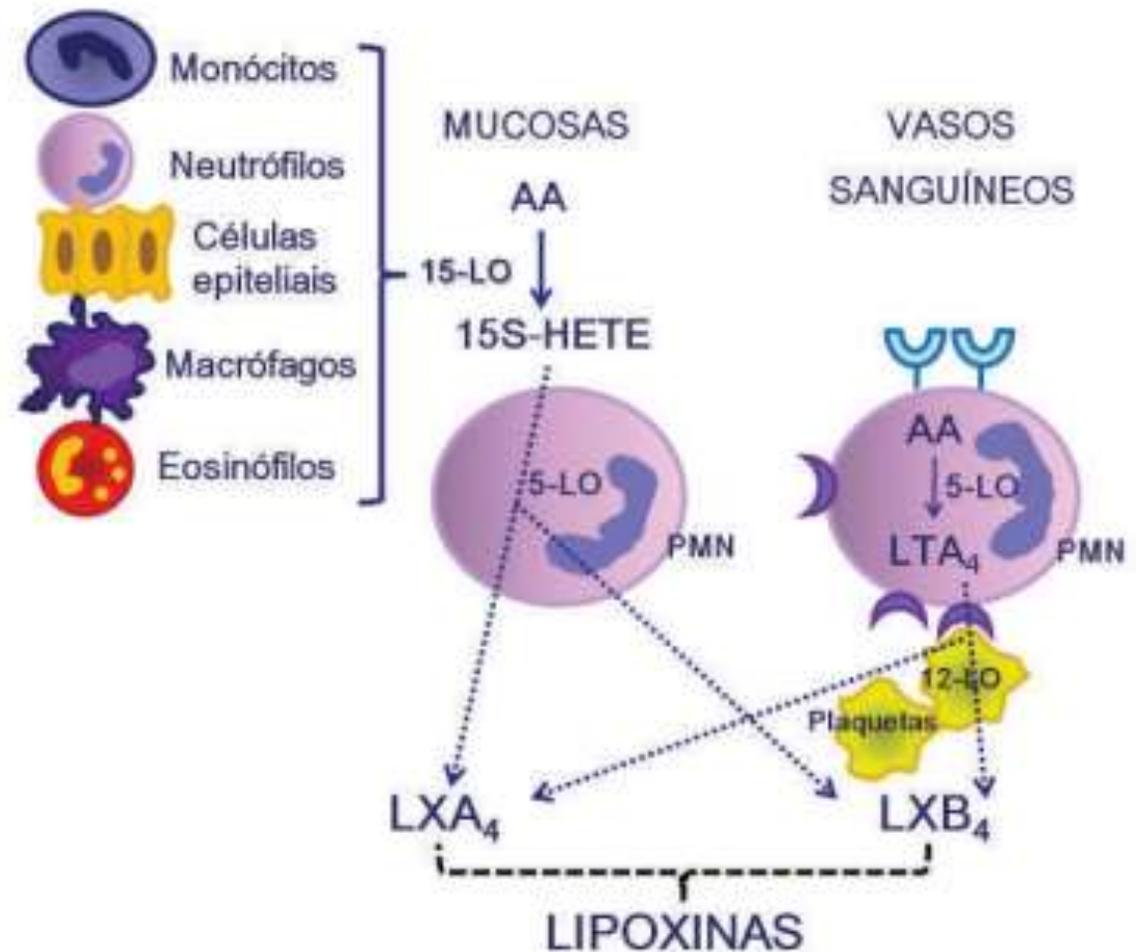
Mediadores anti-inflamatórios

- Os principais são lipoxinas e resolvinas (ambos derivados do ácido araquidônico) e certas citocinas (TGF- β e IL-10).
- Ácidos graxos geram mediadores tanto pró- como anti-inflamatórios.
- A PGE2 aumenta a expressão das lipo-oxigenases 12 e 15, importantes na síntese de lipoxinas e de resolvinas, que são anti-inflamatórias. A mudança no perfil de ácidos graxos poli-insaturados em inflamações modifica a síntese de mediadores pró- e anti-inflamatórios. Ácidos graxos ômega-6 (ácido araquidônico, AA), mais consumidos nas fases iniciais da inflamação, geram prostaglandinas e leucotrienos, pró-inflamatórios. Já os ácidos graxos ômega-3 (eicosapentaenoico – EPA, e docosa-hexaenoico – DHA), geradores de resolvinas, maresinas e neuroprotetinas, são mais utilizados nas fases tardias, quando a inflamação está se resolvendo.

Mediadores anti-inflamatórios

- ❑ A síntese de lipoxinas é transcelular, envolvendo neutrófilos, macrófagos, endotélio, plaquetas e células epiteliais.
- ❑ Plaquetas aderidas a leucócitos ainda nos vasos sintetizam lipoxinas a partir de leucotrienos produzidos em neutrófilos. Neutrófilos exsudados em contato com células epiteliais sintetizam lipoxinas a partir do ácido 15-hidroxiperoxidotetraenoico.

Figura 1 - Biossíntese de lipoxinas nas mucosas e vasos sanguíneos. AA: ácido araquidônico; PMN: células polimorfonucleares; 15-HETE: ácido hidroxieicosapentanoico; LO: lipoxigenase; LX: lipoxina. Adaptado de *The Scientific World JOURNAL* 2006; 6: 1555–1573



Mediadores anti-inflamatórios

- As lipoxinas:
 - (a) inibem a quimiotaxia de neutrófilos e eosinófilos;
 - (b) reduzem a síntese de CXCL8, a liberação de histamina, a produção de TNF e a atividade de seus receptores;
 - (c) favorecem a migração de monócitos e a sua diferenciação em macrófagos M2;
 - (d) estimulam a produção de TGF- β em macrófagos;
 - (e) no endotélio e em macrófagos, induzem a hemioxigenase 1, enzima que degrada o heme e libera ferro, monóxido de carbono, bilirrubina e biliverdina; estas removem radicais livres, reduzindo seus efeitos lesivos (efeito citoprotetor de lipoxinas).

Mediadores anti-inflamatórios

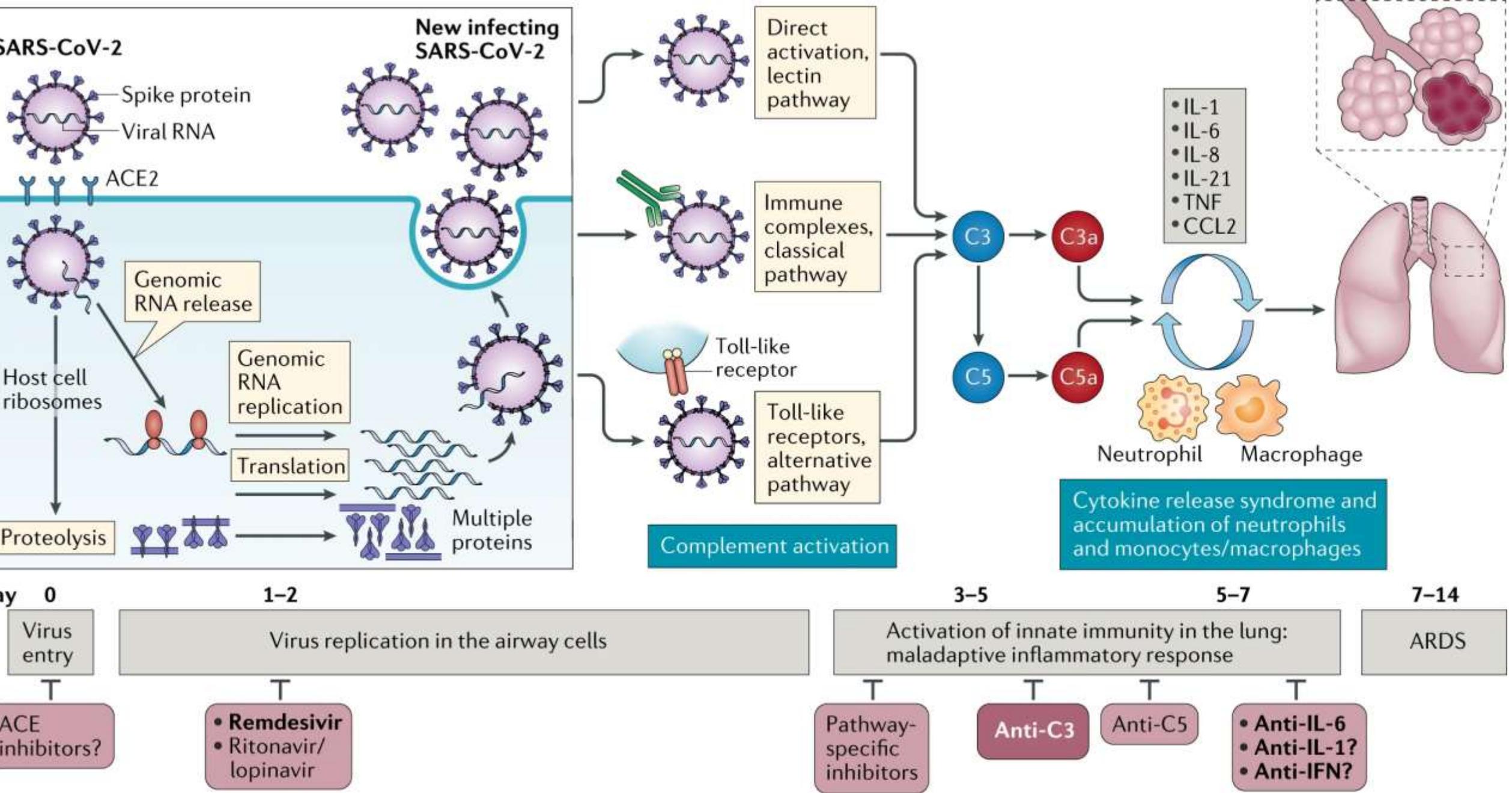
- As resolvinas (Rv) são tri- ou di-hidróxidos derivados do EPA (resolvinas E) e do DHA (resolvinas D). Sua síntese é também transcelular (células endoteliais ou epiteliais e neutrófilos ou macrófagos). As resolvinas inibem a captura e a adesão de leucócitos; além disso, favorecem a sobrevivência e reduzem a apoptose de células agredidas. Macrófagos M2 sintetizam maresinas, que são di-hidróxidos derivados do DHA, com efeitos semelhantes aos de resolvinas.
- Protetinas e neuroprotetinas são produzidas a partir do DHA no sistema nervoso por interação da micróglia e neurônios ou por macrófagos em cooperação com células endoteliais ou epiteliais. Além do efeito anti-inflamatório semelhante ao de resolvinas, as protetinas têm ação neuroprotetora.
- As PGJ2 inibem a captura e a diapedese de fagócitos, reduzem a síntese de NO e induzem a síntese de hemioxigenase 1, que aumenta a produção de bilirrubina e biliverdina (removedoras de radicais livres).
- Armazenada em neutrófilos e macrófagos, anexina é liberada após exsudação e ativação dessas células. A anexina inibe a migração e induz a apoptose de neutrófilos.

Resposta inflamatória sistêmica grave. tempestade de citocinas

- A expressão tempestade de citocinas é empregada para explicar quadros inflamatórios sistêmicos graves, infecciosos ou não. A expressão foi usada inicialmente na década de 1990, quando se descreveu uma forma grave de reação enxerto contra o hospedeiro. Hoje, ela tem sido amplamente empregada sobretudo na infecção pelo SARS-CoV-2, em que uma reação inflamatória sistêmica grave é responsável pela maioria dos óbitos.

Resposta infamatória sistêmica grave. Tempestade de citocinas

- O que caracteriza essas formas graves de resposta inflamatória sistêmica é a liberação de grande quantidade de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF, IL-6, IL-17, CXCL2, CXCL13, CCL2 e CCL12) e a ativação dos sistemas proteolíticos de contato (complemento, coagulação sanguínea e cininas), que são responsáveis pelas manifestações sistêmicas do processo e pela instalação de choque séptico. Como tais mediadores podem ser dosados na circulação, onde se elevam rapidamente (de modo tempestuoso), justifica-se a expressão tempestade de citocinas que, na realidade, corresponde mais a uma tempestade de mediadores pró-inflamatórios, que incluem citocinas, quimiocinas e subprodutos da ativação dos sistemas complemento, renina-angiotensina e da coagulação sanguínea.



Resposta infamatória sistêmica grave. Tempestade de citocinas

- Na infecção pelo vírus SARS-CoV-2, esse fenômeno é bem evidente. O vírus usa a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2, angiotensin converting enzyme), expressa na membrana citoplasmática das células, para nelas penetrar. ACE2 converte a angiotensina II (Ang II) em angiotensina 1-7 (Ang 1-7), que tem efeitos opostos aos da Ang II. As células infectadas pelo vírus (pneumócitos tipo 2, endotélio e tantas outras que expressam ACE2), além de sofrerem ativação dos receptores da imunidade inata (TLRs e RLRs), que reconhecem o vírus e ativam fatores de transcrição que acionam genes pró-inflamatórios (p. ex., NFkB, IRFs), têm portanto menor disponibilidade de ACE2, o que resulta em redução de Ang (1-7) e aumento de Ang II (que não é transformada em Ang [1-7]); com isso, aumenta a produção de fatores pró-inflamatórios e reduz a de anti-inflamatórios.

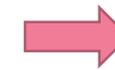
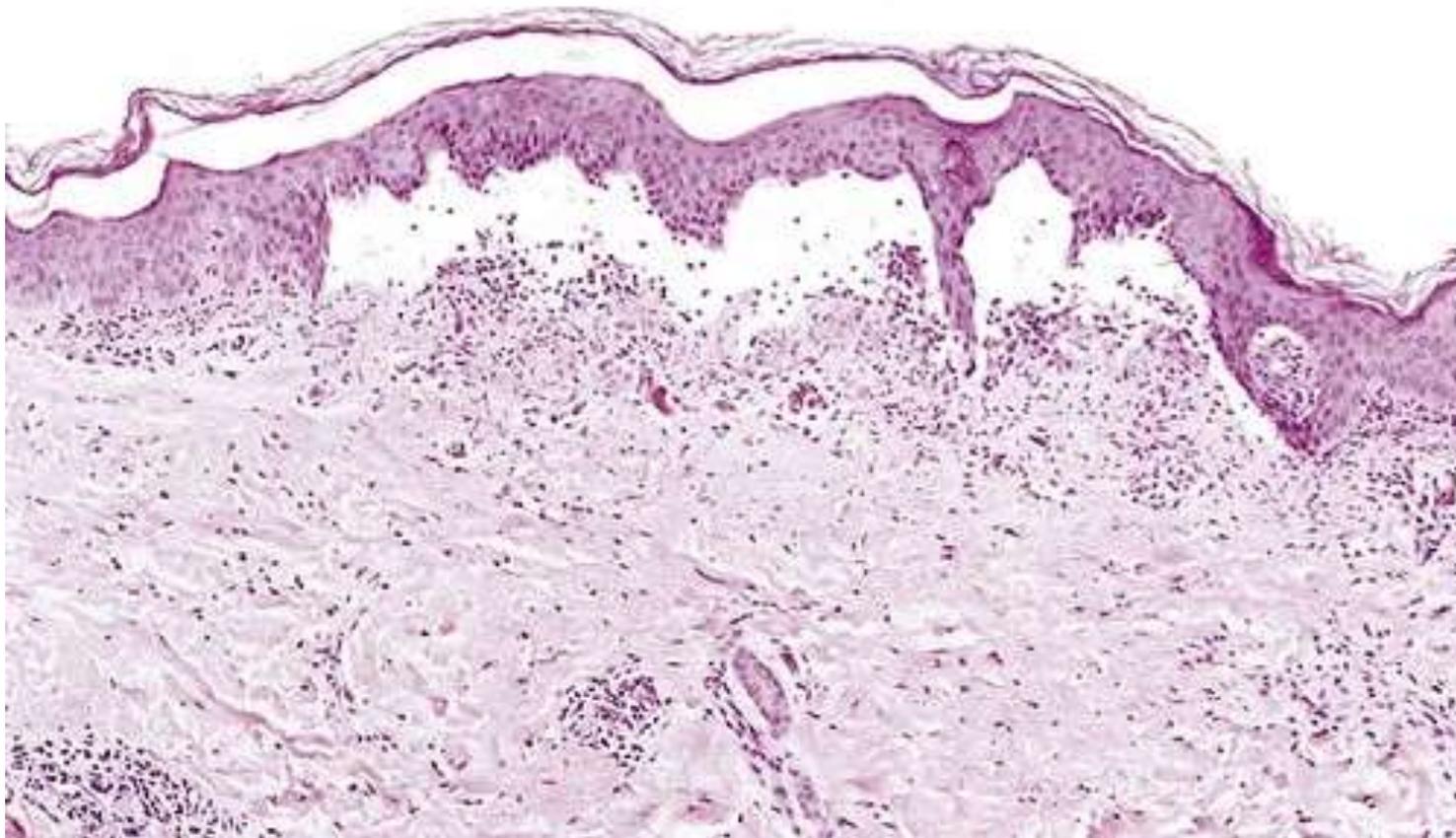
Resposta infamatória sistêmica grave. Tempestade de citocinas

- Além disso, uma proteína do capsídeo viral ativa o complemento pela via de lectinas (ativa a MASP 2 [manose-associated serine protease], iniciando a geração de C3 convertase). C5a, C3a e C5-9 gerados pela ativação do complemento potencializam a ação de citocinas pró-inflamatórias. ACE2 também promove inativação de bradicinina desarginada. Menor disponibilidade de ACE2, portanto, aumenta a bradicinina desarginada, que tem ação pró-inflamatória. Maior disponibilidade de citocinas e quimiocinas e hiperativação dos sistemas complemento, cininas e renina-angiotensina promovem ativação excessiva do endotélio, o que é responsável por dano alveolar difuso nos pulmões e por várias lesões em outros órgãos (coração, encéfalo, rins). A idade é importante nesse processo por aumentar a expressão de ACE nas células e pela progressiva senescência celular em idosos; células senescentes (adipócitos, linfócitos e outras) produzem mais citocinas pró-inflamatórias, sobretudo IL-6. Fumantes e pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica têm maior expressão de ACE2 em suas células, o que favorece a penetração do vírus.

Resposta infamatória sistêmica grave. Tempestade de citocinas

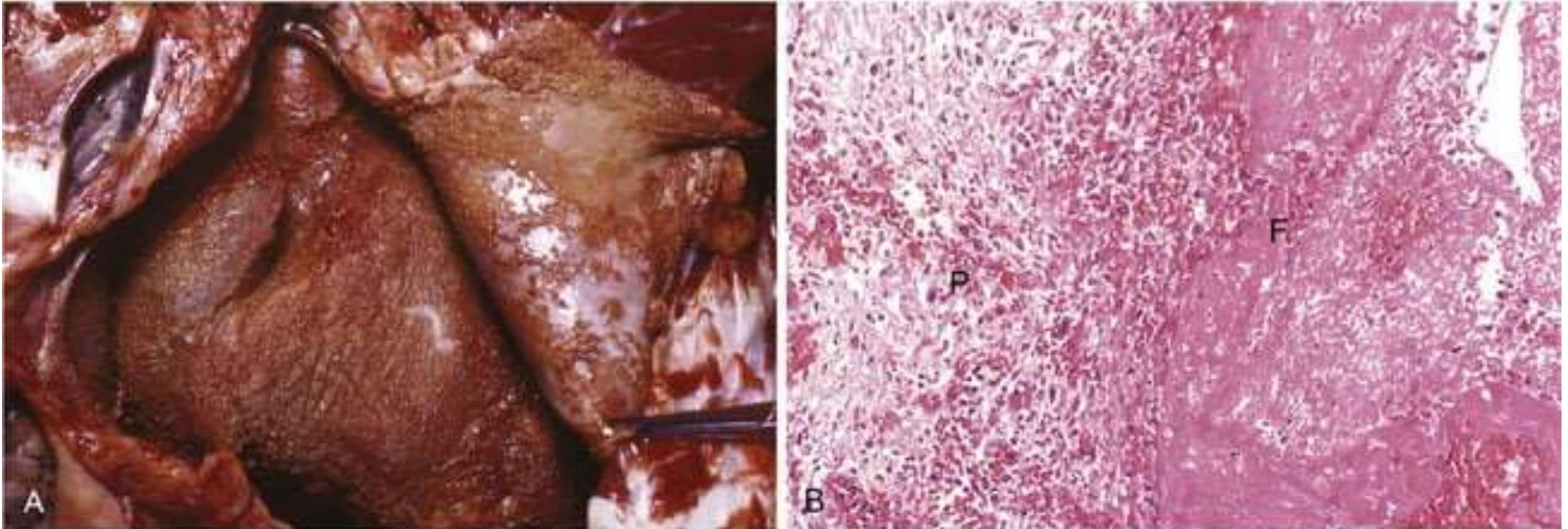
- Tempestade de citocinas por hiperestimulação da resposta imunitária inata, que favorece a superestimulação da resposta adaptativa, associa-se a fatores genéticos ou adquiridos e ocorre em várias situações, algumas sem causa definida, outras desencadeadas por infecções variadas, que se acompanham de choque séptico (p. ex., dengue hemorrágica com choque).

Padrões morfológicos inflamação aguda



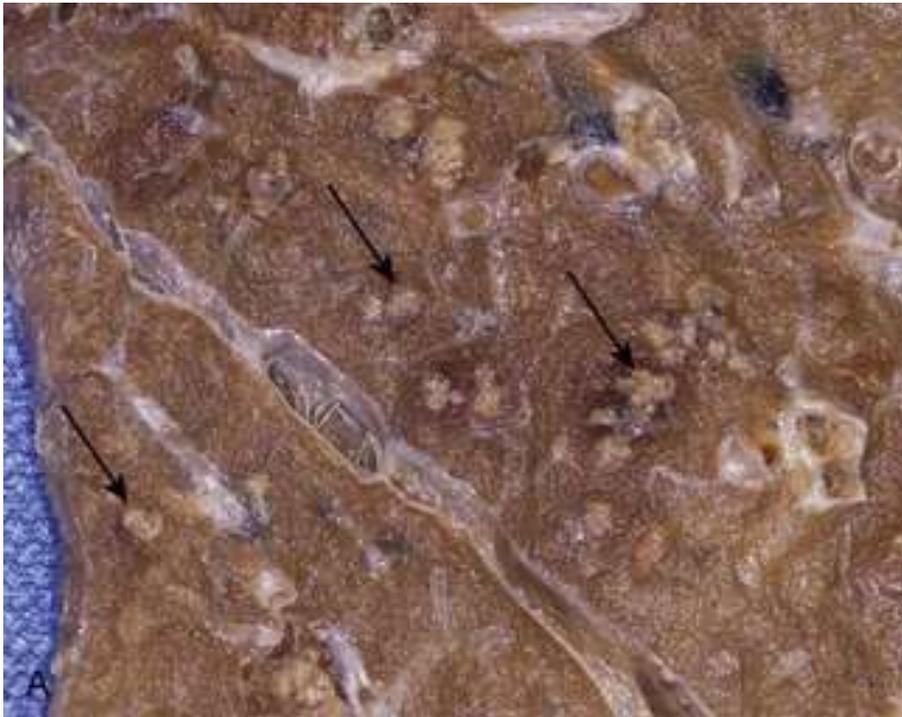
**Inflamação serosa.
Imagem microscópica em
pequeno aumento do
corte transversal de uma
bolha cutânea mostrando
a epiderme separada da
derme por uma coleção
focal de efusão serosa.**

Padrões morfológicos inflamação aguda

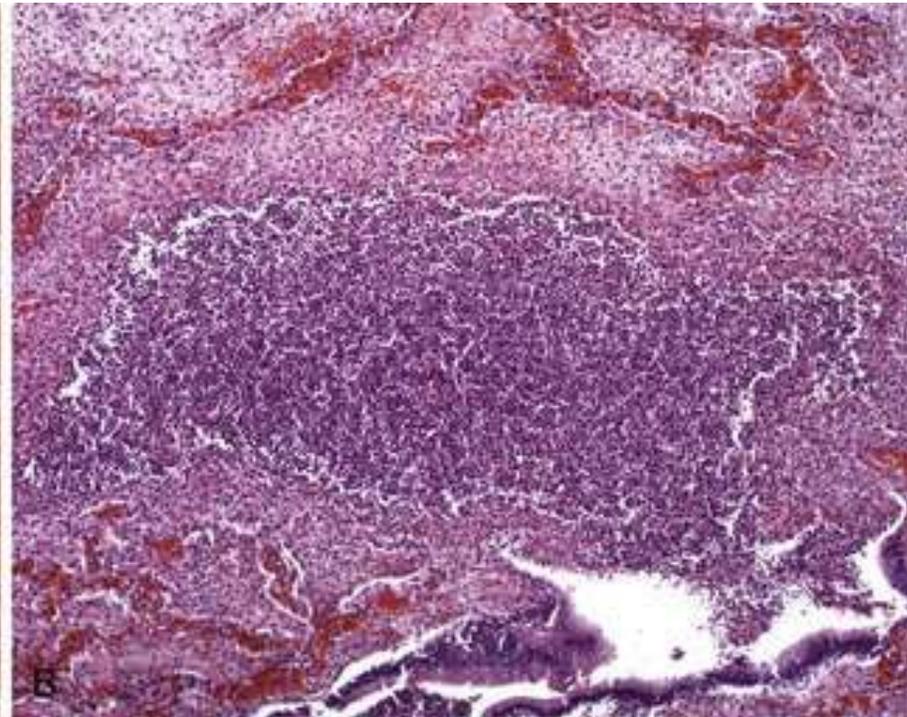


Pericardite fibrinosa. A, Depósitos de fibrina no pericárdio. B, Uma malha rósea de exsudato fibrinoso (F) é disposta sobre a superfície pericárdica (P).

Padrões morfológicos inflamação aguda



Inflamação purulenta. A, Múltiplos abscessos bacterianos (setas) no pulmão em um caso de broncopneumonia.



B, O abscesso contém neutrófilos e resíduos celulares, e é cercado por vasos sanguíneos congestionados.

Padrões morfológicos inflamação aguda



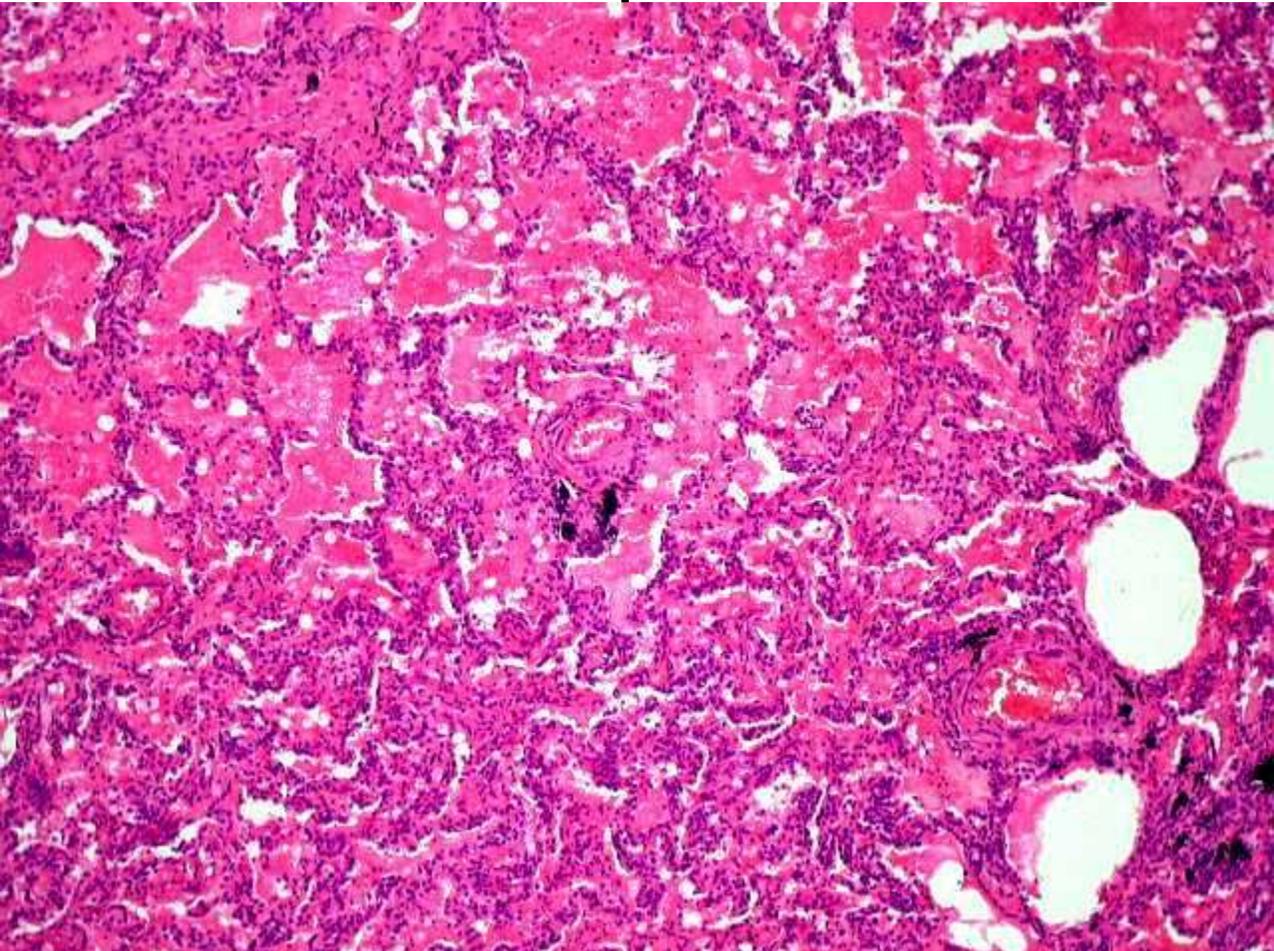
Morfologia de uma úlcera. A, Úlcera duodenal crônica.



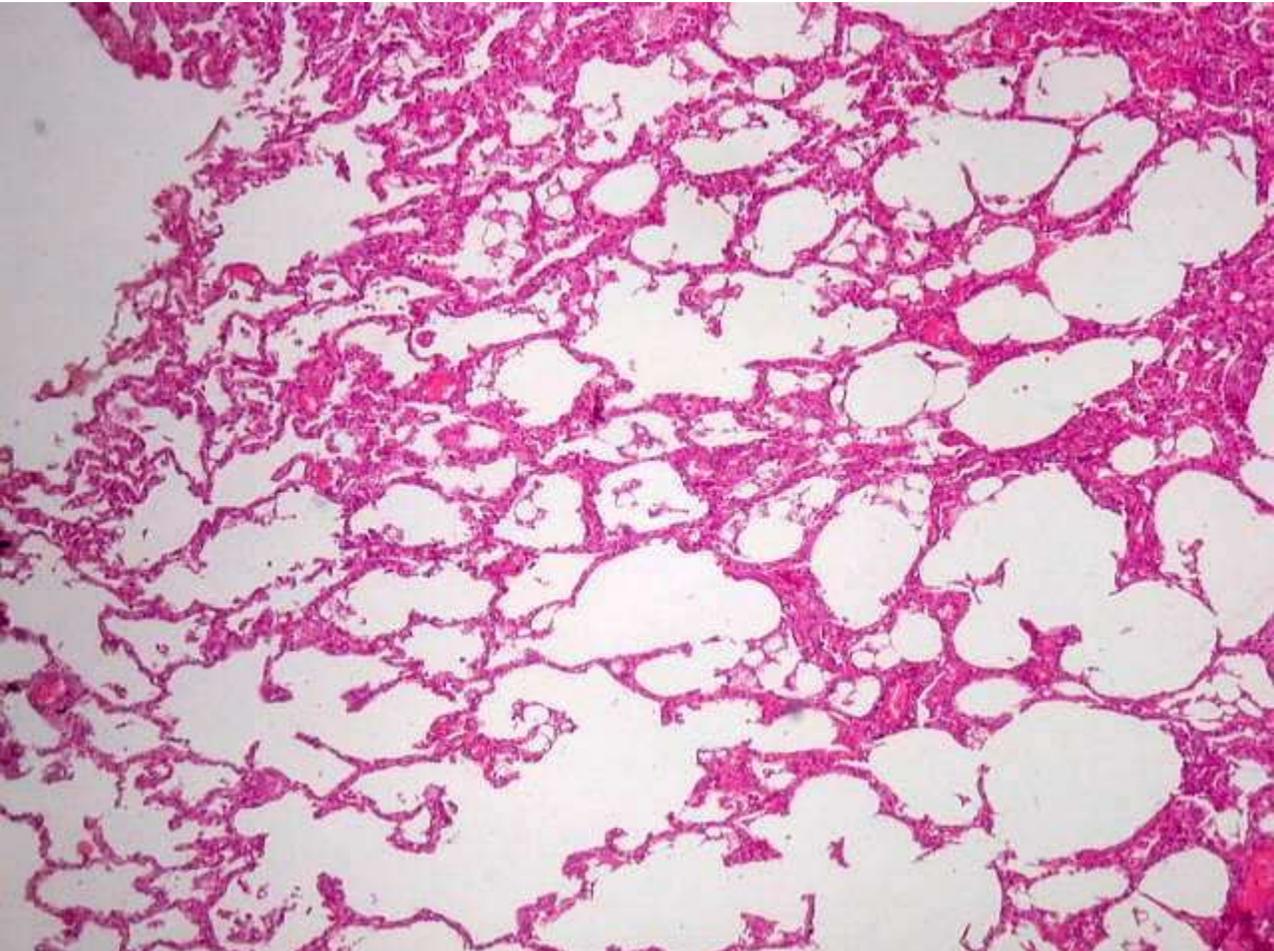
B, Imagem microscópica em pequeno aumento do corte transversal de uma cratera de úlcera duodenal com um exsudato inflamatório agudo na base.

**Broncopneumonia: exemplo de inflamação aguda serofibrinosa.
Lam. A. 209**

Broncopneumonia



Pulmão normal



**Broncopneumonia: exemplo de inflamação aguda serofibrinosa.
Lam. A. 209**

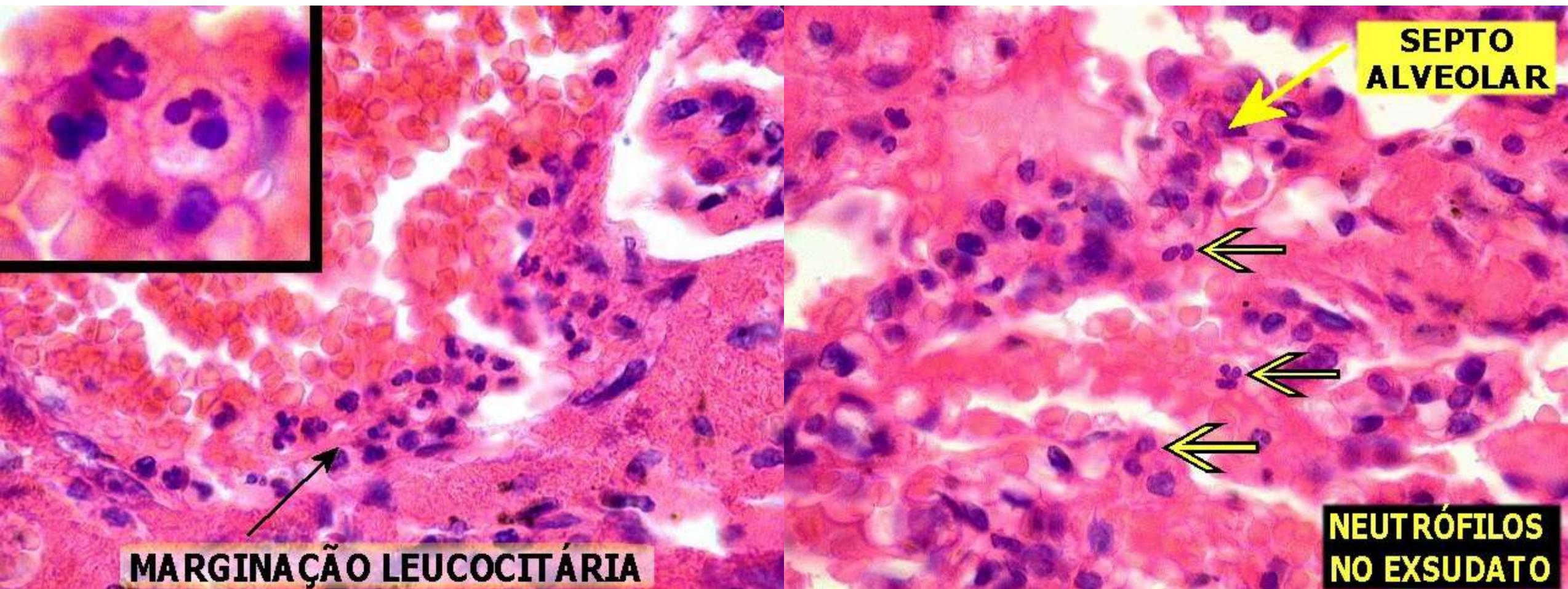


SEPTOS HIPERCELULARES E ESPESSADOS



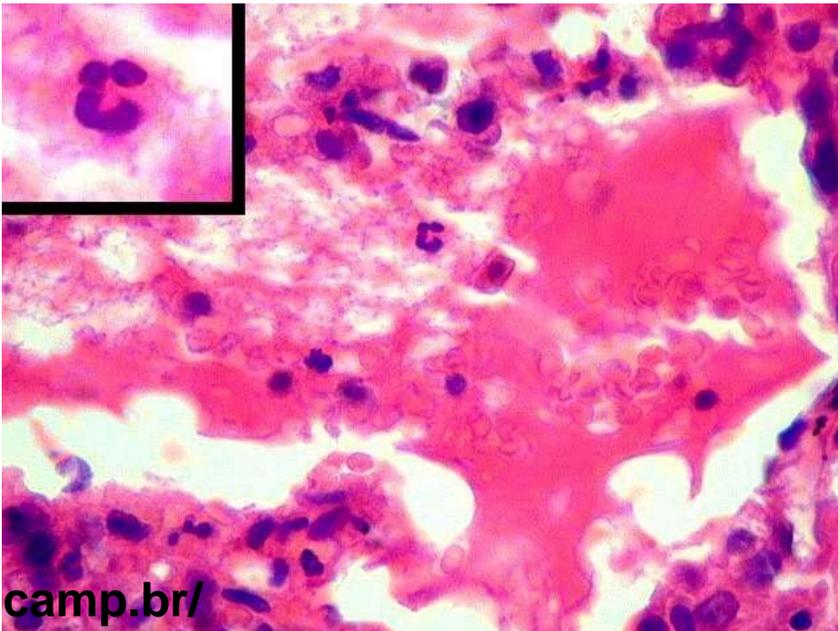
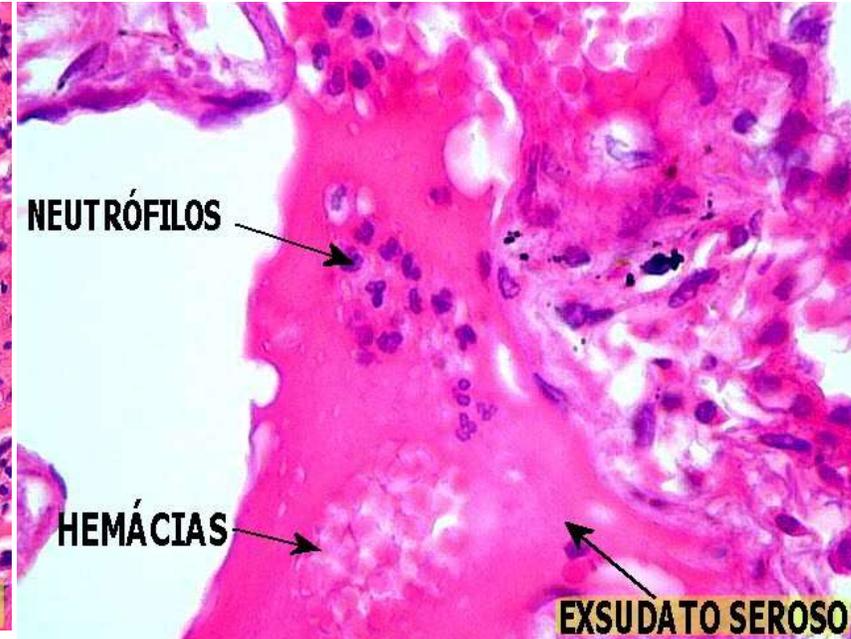
PULMÃO NORMAL

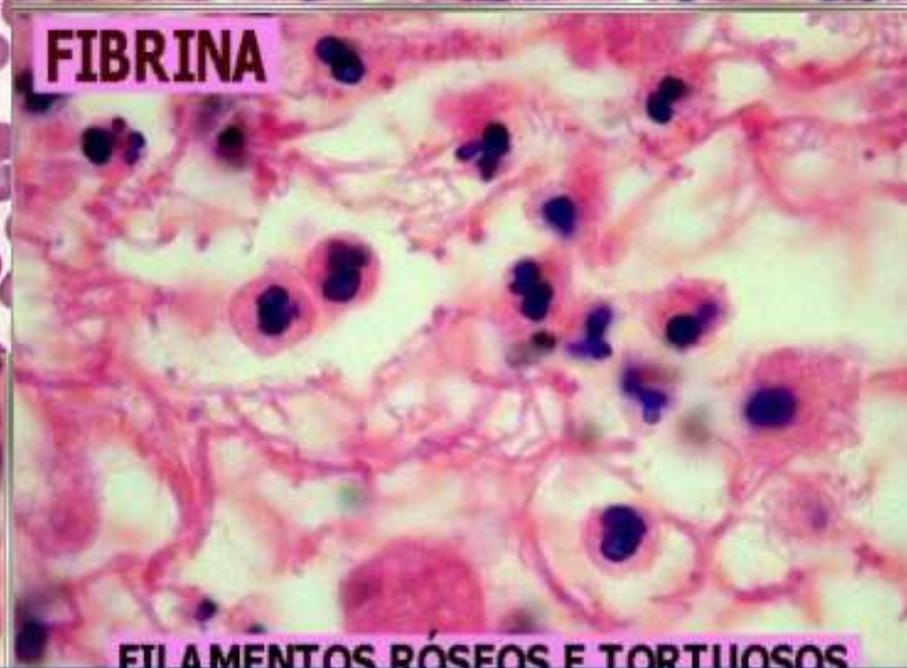
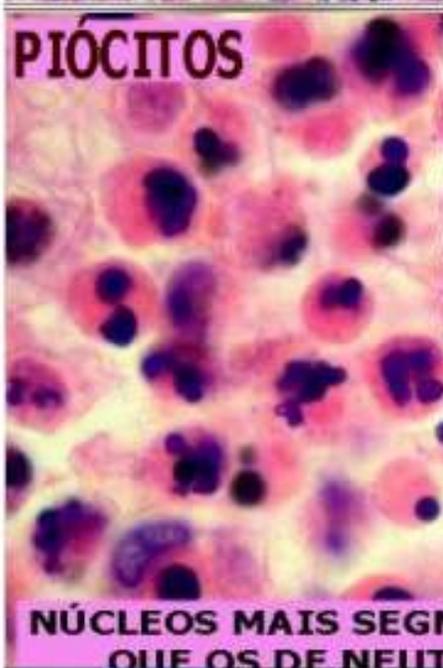
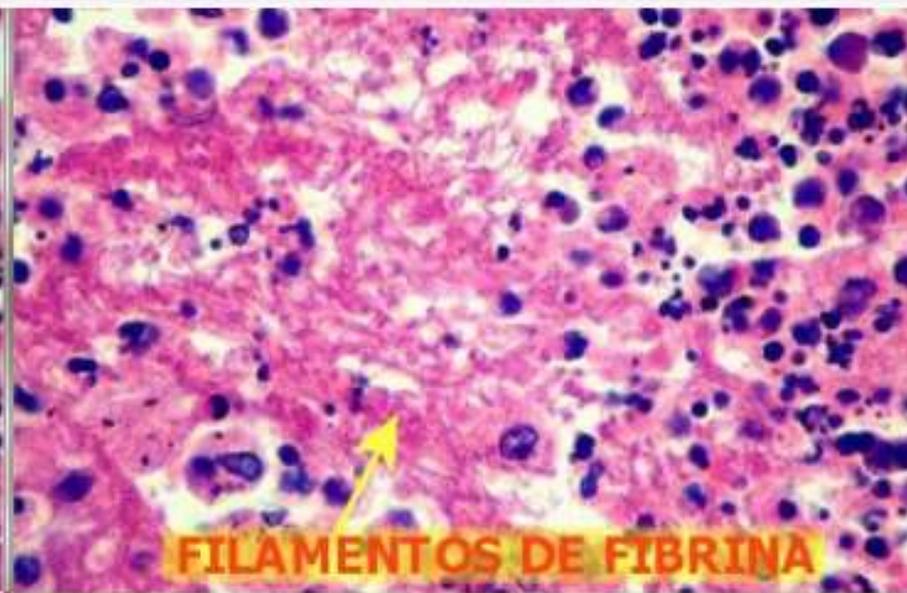
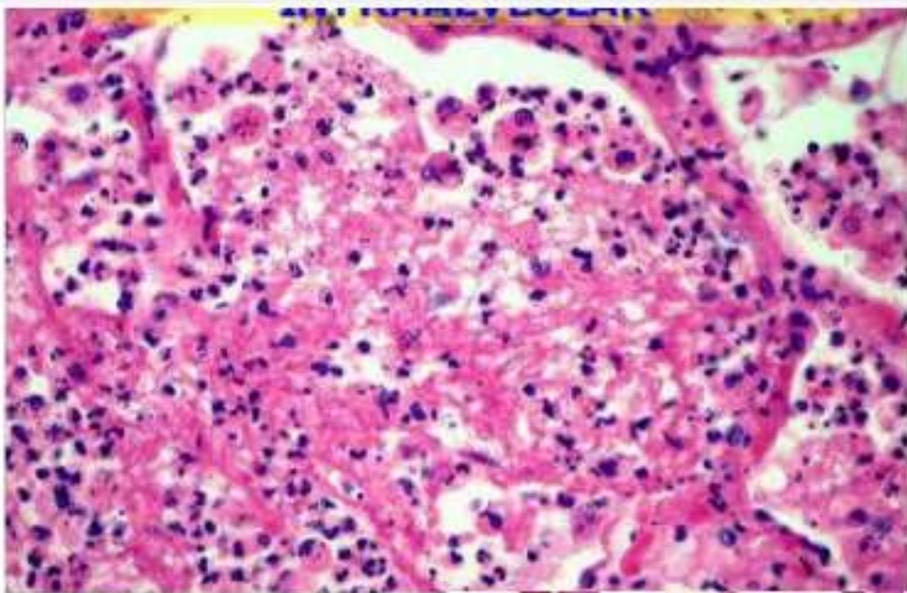
Broncopneumonia: exemplo de inflamação aguda serofibrinosa.
Lam. A. 209



Broncopneumonia: exemplo de inflamação aguda serofibrinosa.

Lam. A. 209





NÚCLEOS MAIS SEGMENTADOS E DENSOS QUE OS DE NEUTRÓFILOS JOVENS

FILAMENTOS ROSÉOS E TORTUOSOS

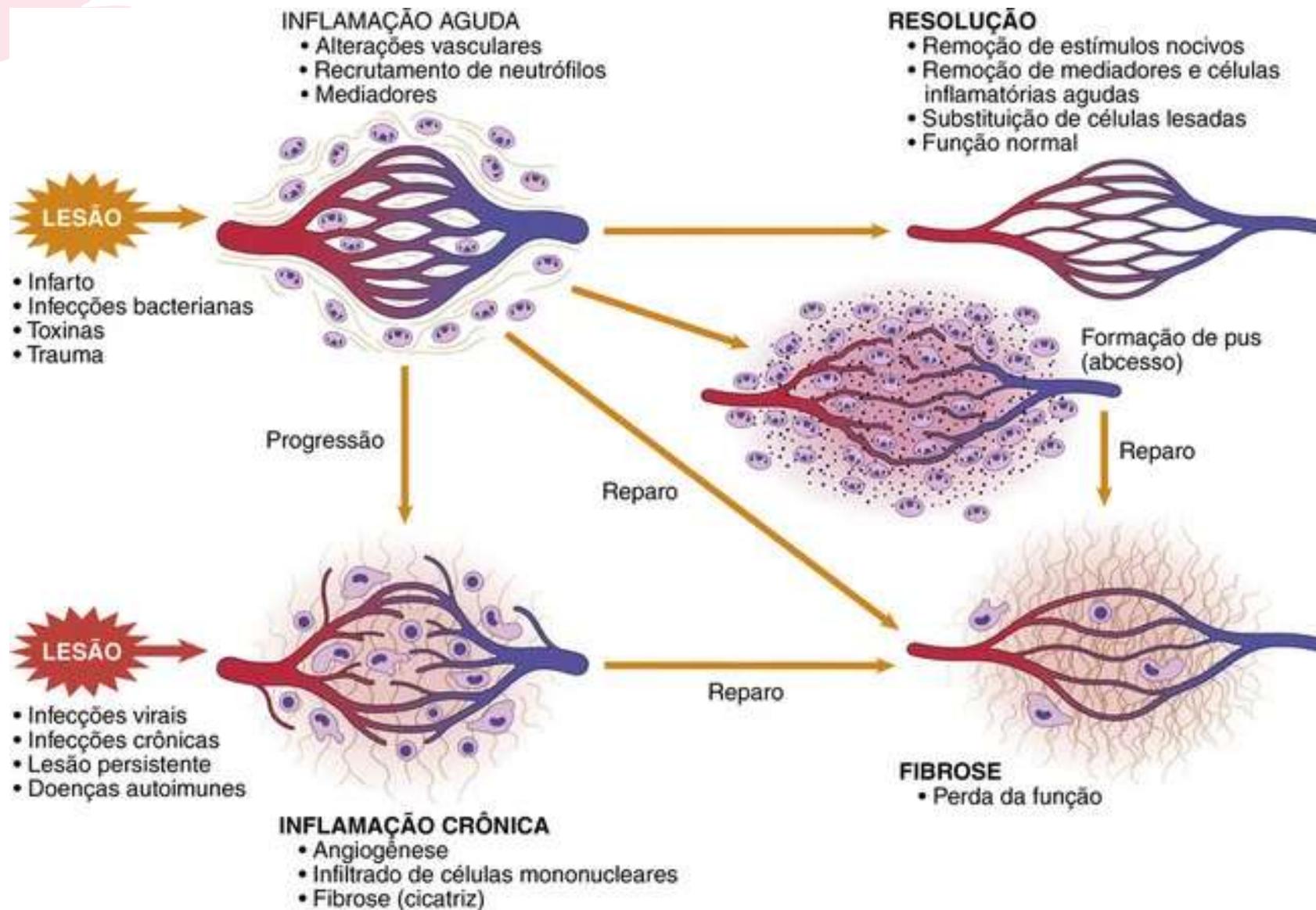
Pneumonia lobar

Ativar o Windows

Acesse Configurações para ativar

<https://anatpat.unicamp.br/>

Resultados da Inflamação aguda



Inflamação crônica

A inflamação crônica é a inflamação de duração prolongada (semanas ou meses) em que a inflamação, a lesão tecidual e as tentativas de reparo coexistem em variadas combinações. Ela sucede a inflamação aguda, conforme descrito anteriormente, ou pode se iniciar insidiosamente, como uma resposta de baixo grau e latente, sem nenhuma manifestação prévia de uma reação aguda.

Introdução

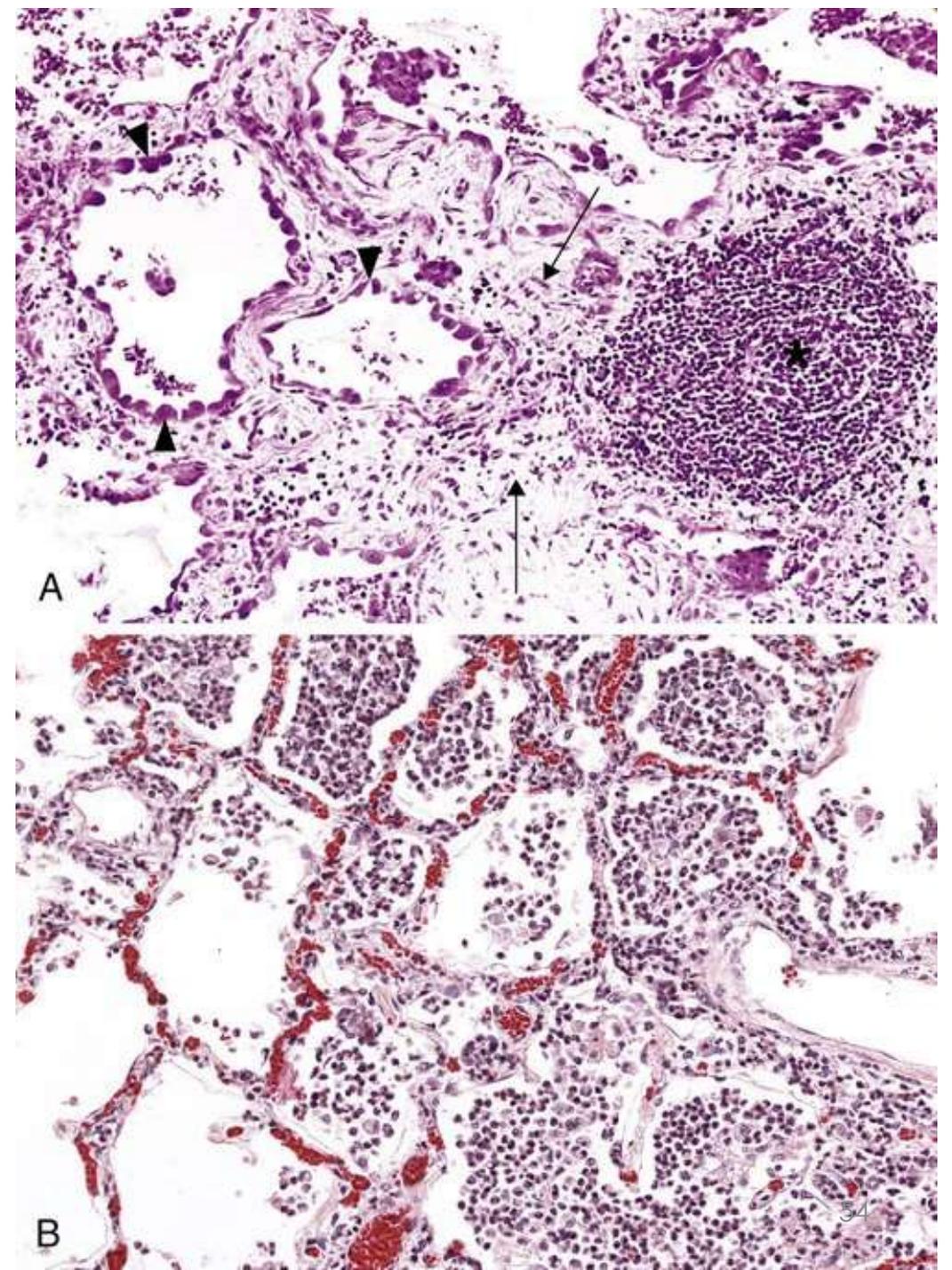
- **Causas:**

- i. Infecções persistentes, ex: micobactérias, fungos, inflamação aguda não resolvida, ex: abscesso crônico. Granulomas.
- ii. Doenças de hipersensibilidade, ex: asma.
- iii. Exposição prolongada a determinados agentes, ex: silicose, aterosclerose.
- iv. Inflamação crônica e patogênese de doenças, exs.: diabetes 2, síndrome metabólica, Alzheimer, câncer.

Características morfológicas

- Infiltração com células mononucleares, que incluem macrófagos, linfócitos e plasmócitos
- Destruição tecidual, induzida pelo agente agressor persistente ou pelas células inflamatórias.
- Tentativas de reparo pela substituição do tecido danificado por tecido conjuntivo, realizadas pela proliferação de pequenos vasos sanguíneos (angiogênese) e, em particular, fibrose.

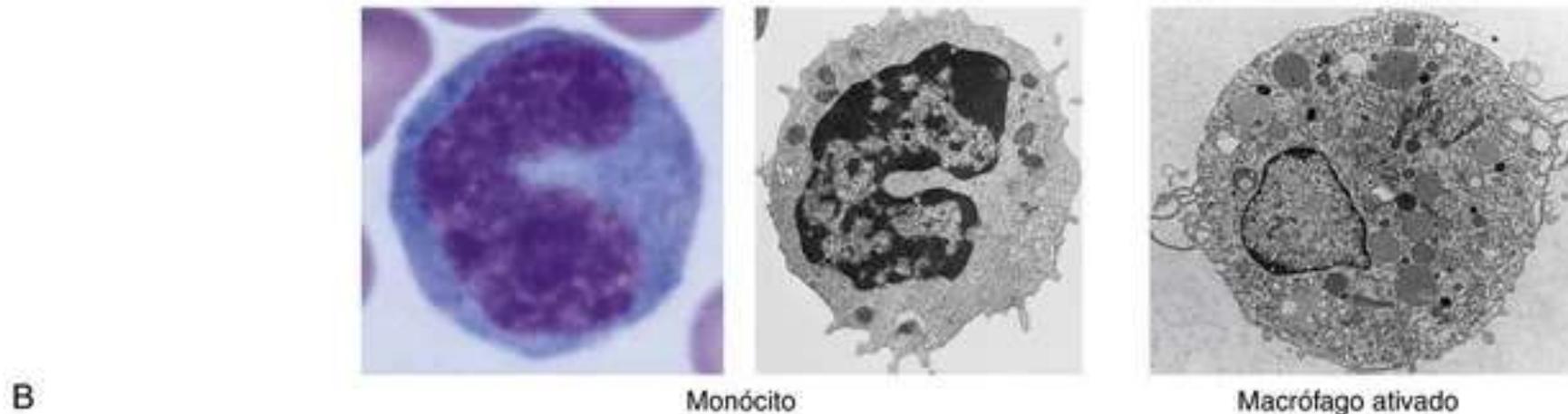
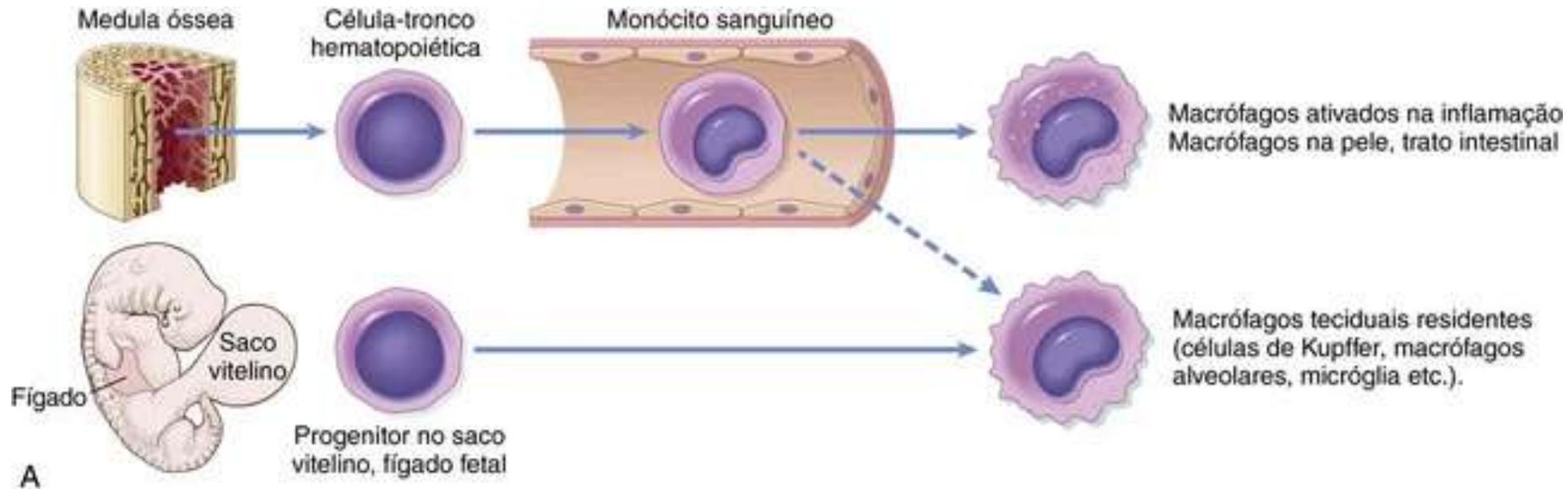
A, Inflamação crônica no pulmão, mostrando todas as três alterações histológicas características: (1) coleção de células inflamatórias crônicas (*), (2) destruição do parênquima (os alvéolos normais são substituídos por espaços revestidos pelos epitélios cuboide, cabeças de seta), e (3) substituição por tecido conjuntivo (fibrose, setas). B, Em contraste, na inflamação aguda do pulmão (broncopneumonia aguda), os neutrófilos preenchem os espaços alveolares, e os vasos sanguíneos são congestionados.



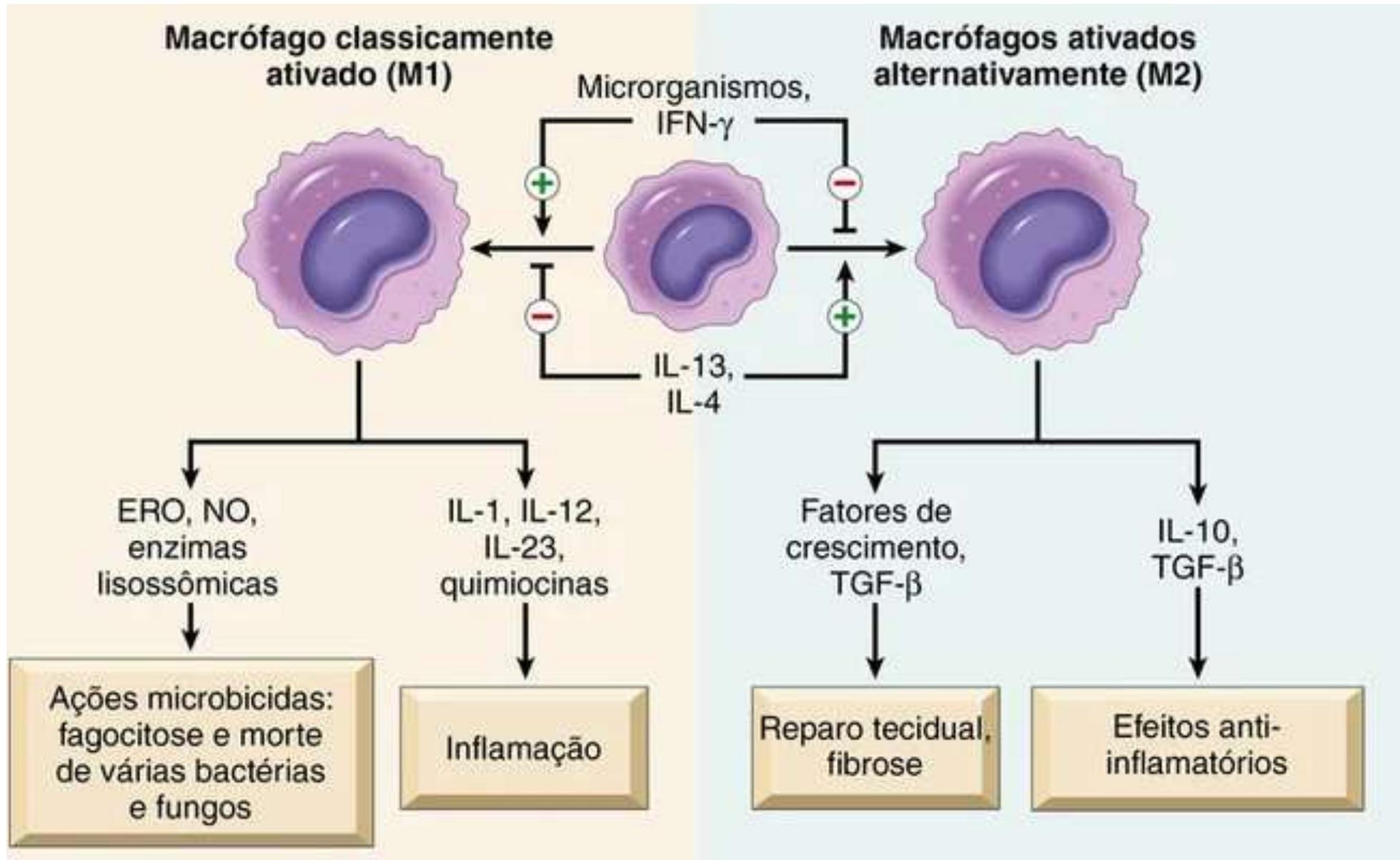
***Células e
Mediadores da
Inflamação Crônica***



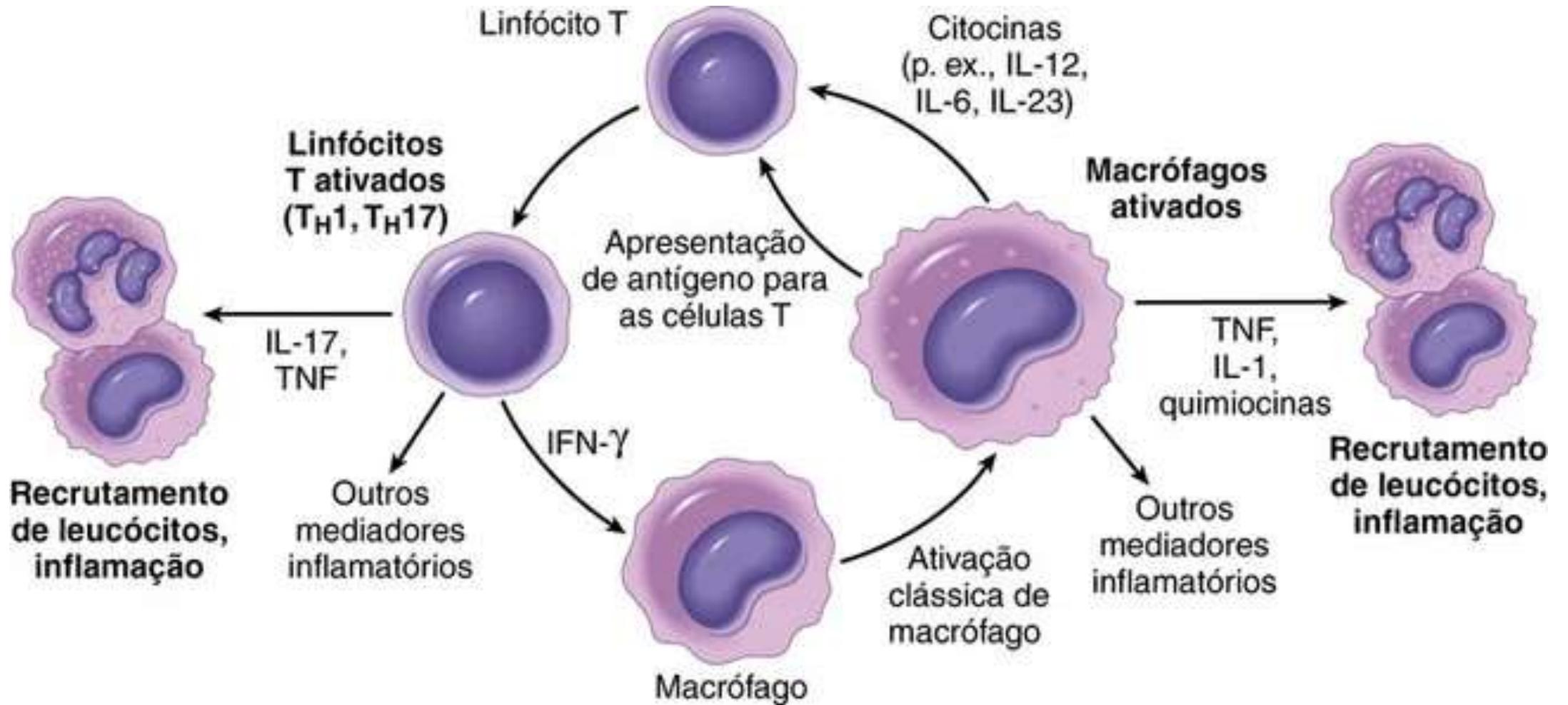
Células e Mediadores da Inflamação Crônica



Ativação clássica e alternativa de macrófagos



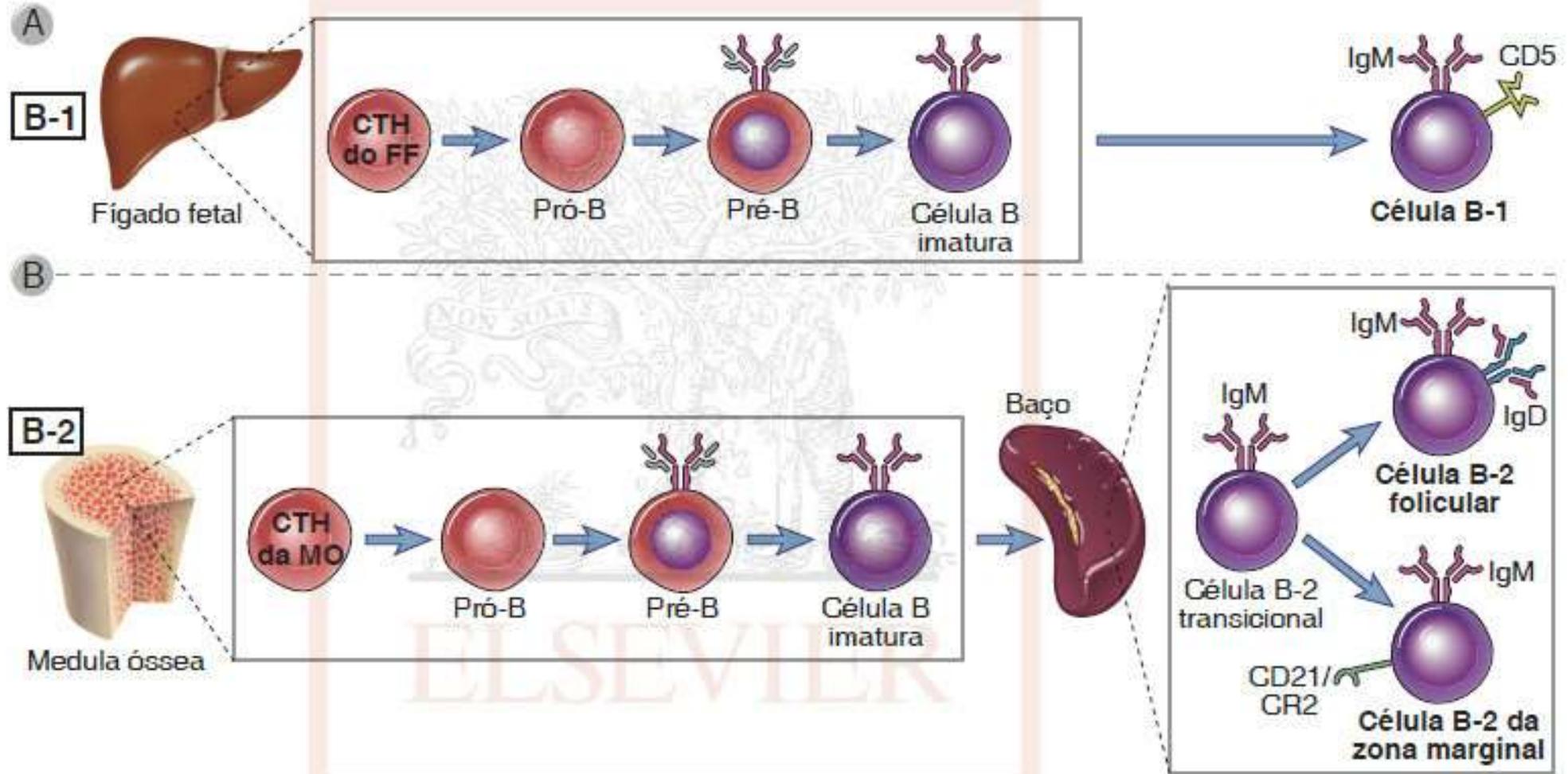
Linfócitos e interações



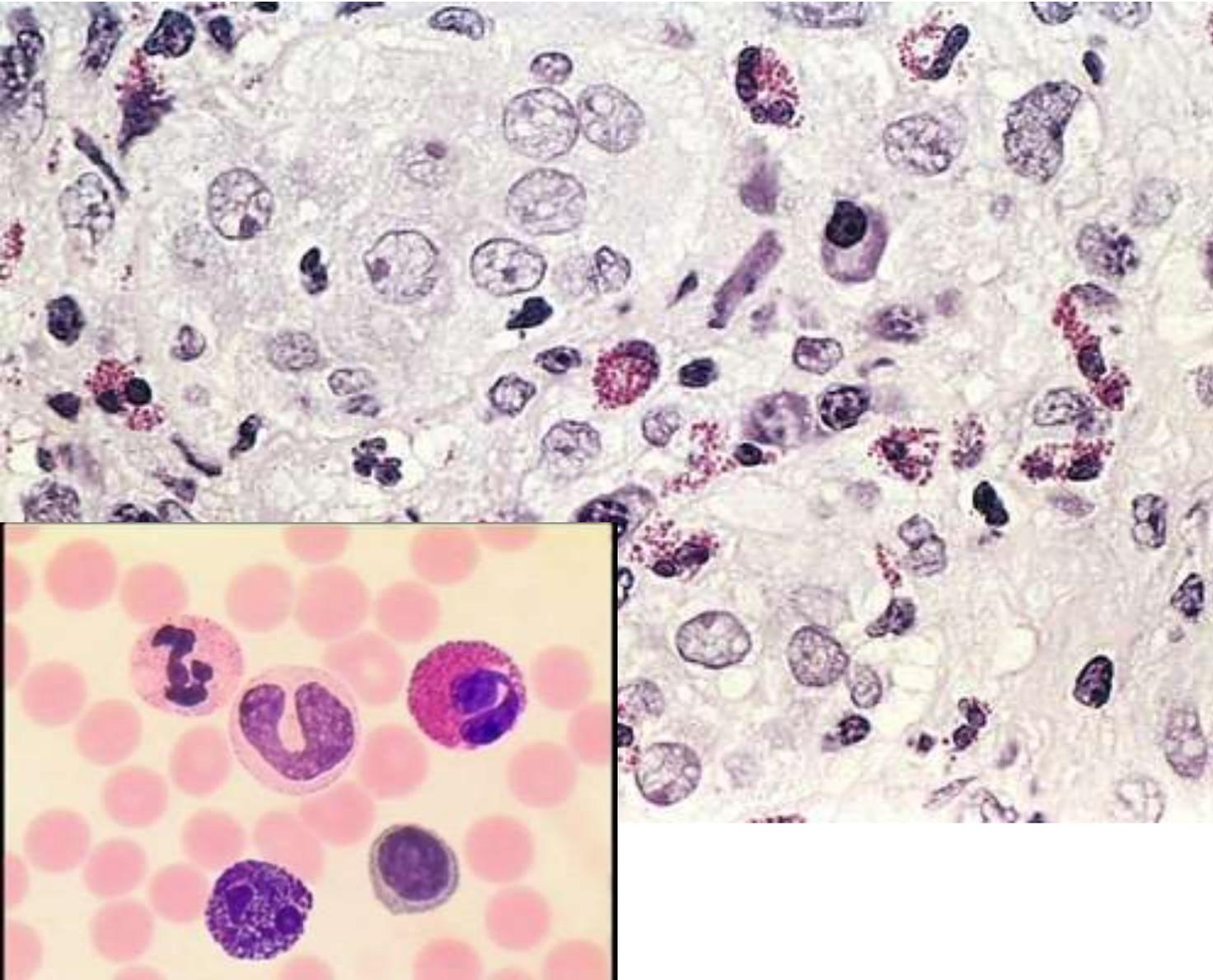
Linfócitos



IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR - 7ª Edição
Abbas & Lichtman & Pillai
ISBN: 9788535247442
Elsevier Editora



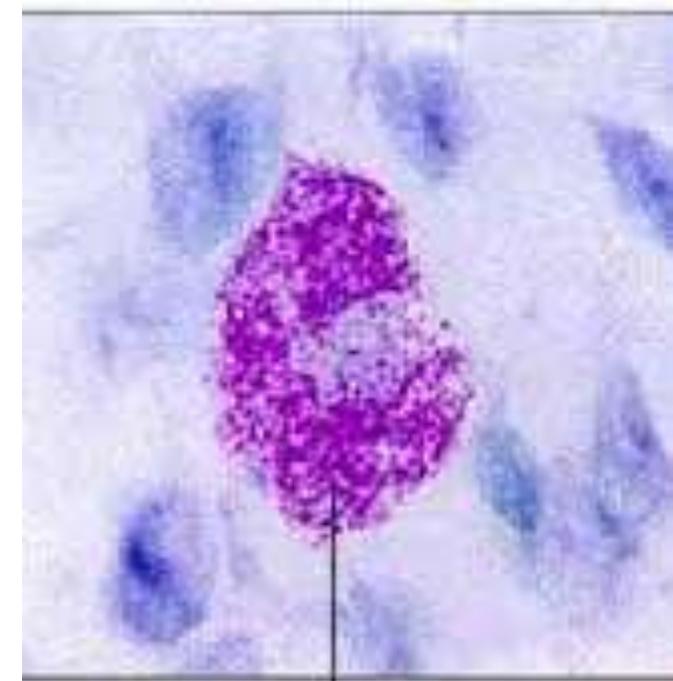
Eosinófilos



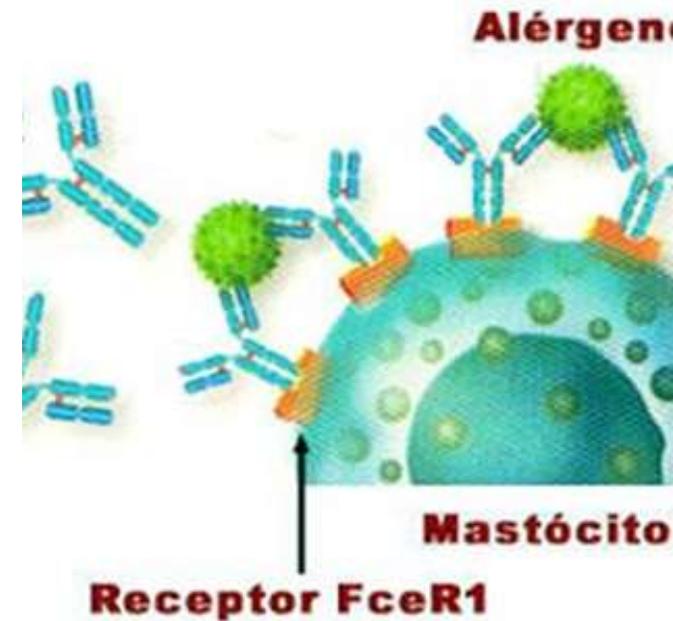
- i. Os eosinófilos são abundantes nas reações imunológicas mediadas por IgE e em infecções parasitárias.
- ii. Eotaxina.
- iii. Os eosinófilos têm grânulos contendo a proteína básica principal, uma proteína altamente catiônica que é tóxica para parasitas, mas também causa lise das células epiteliais dos mamíferos.

Mastócito

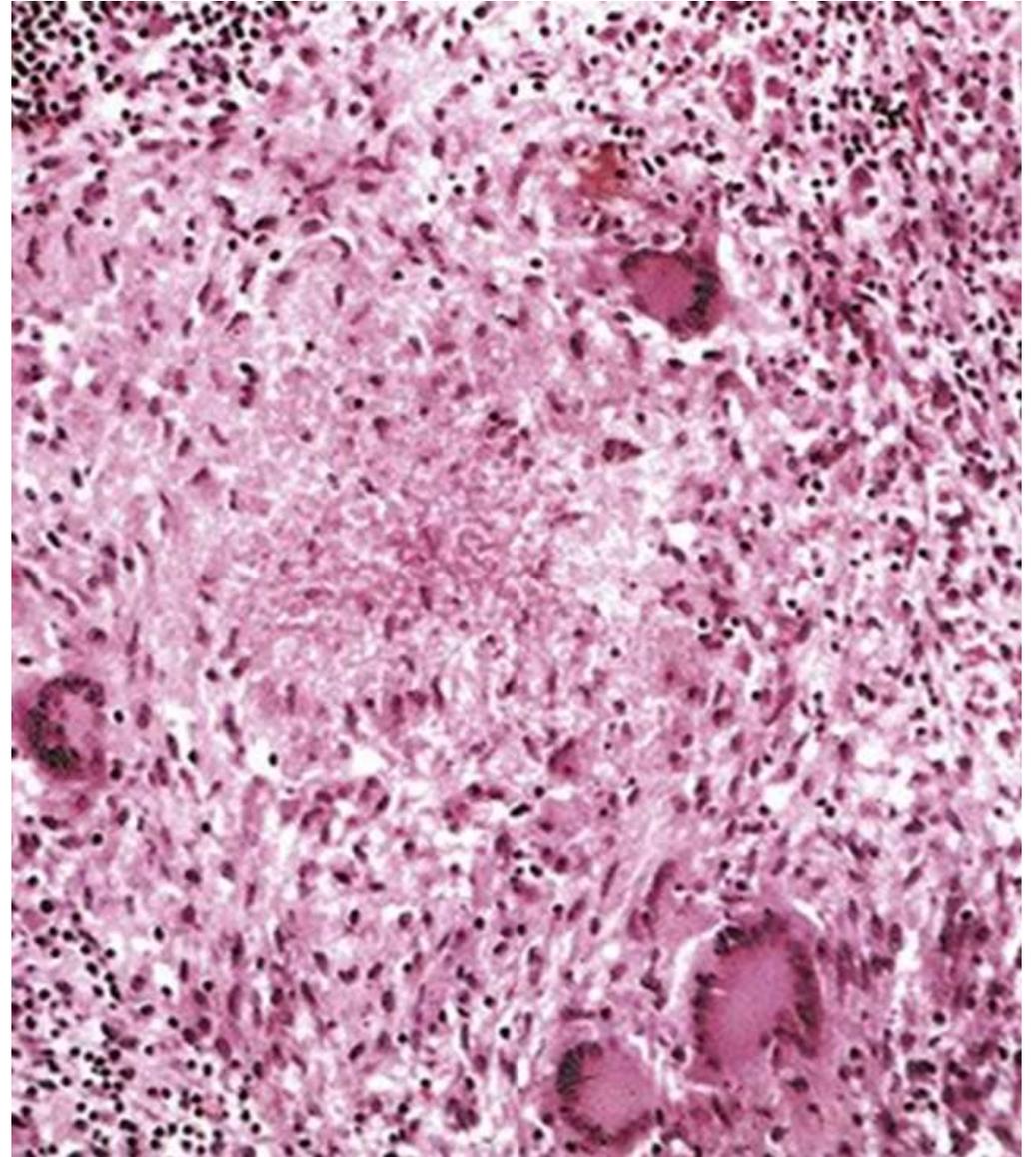
- i. Os mastócitos são amplamente distribuídos nos tecidos conjuntivos e participam de ambas as reações inflamatórias, aguda e crônica. Os mastócitos expressam em sua superfície o receptor (FcRI) que liga a porção Fc do anticorpo IgE.
- ii. Nas reações de hipersensibilidade imediata, os anticorpos IgE ligados aos receptores Fc das células reconhecem especificamente o antígeno, desencadeando, assim, a desgranulação e a liberação de mediadores como histamina e prostaglandinas.
- iii. Esse tipo de resposta ocorre durante as reações alérgicas aos alimentos, veneno de insetos ou fármacos, algumas vezes com resultados catastróficos (p. ex., choque anafilático).
- iv. Os mastócitos também estão presentes nas reações inflamatórias crônicas e, pelo fato de secretarem um grande número de citocinas, podem promover reações inflamatórias em diferentes situações.

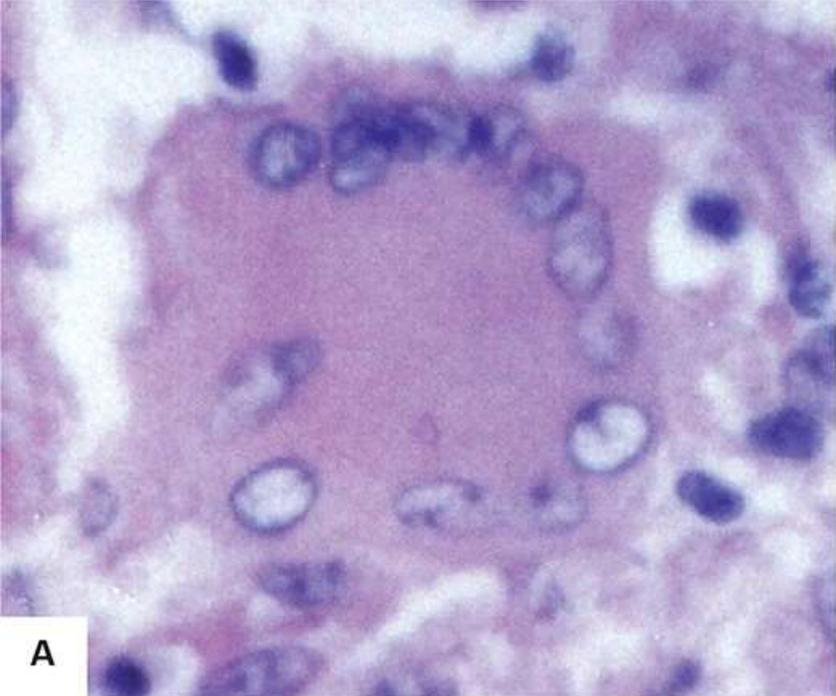


Mastócito

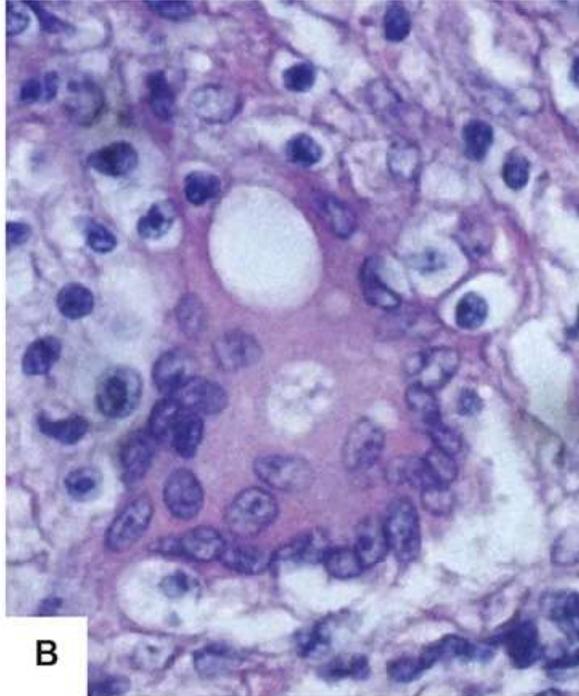


*Inflamação
granulomatosa*

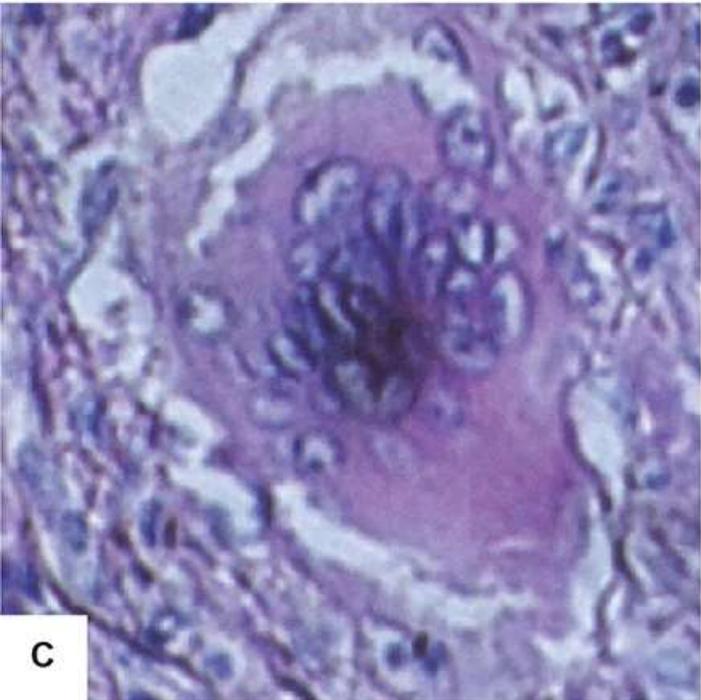




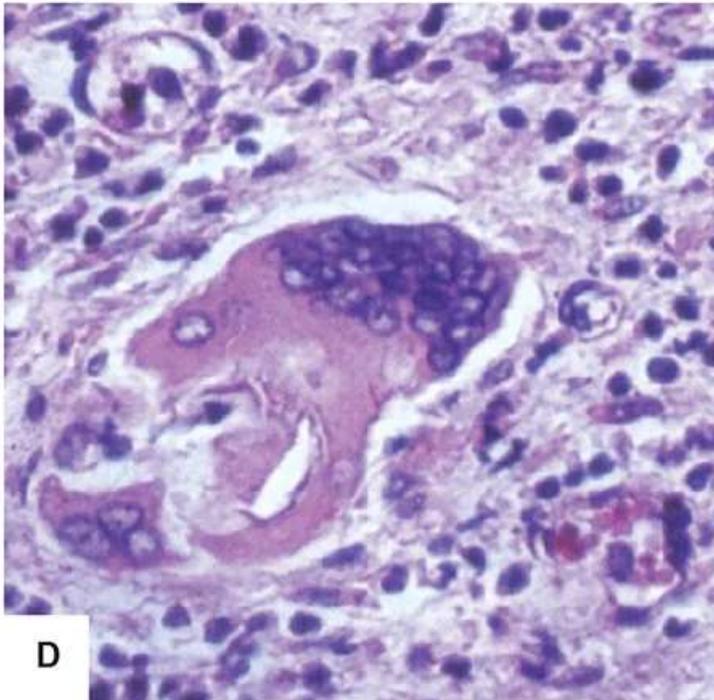
A



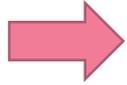
B



C



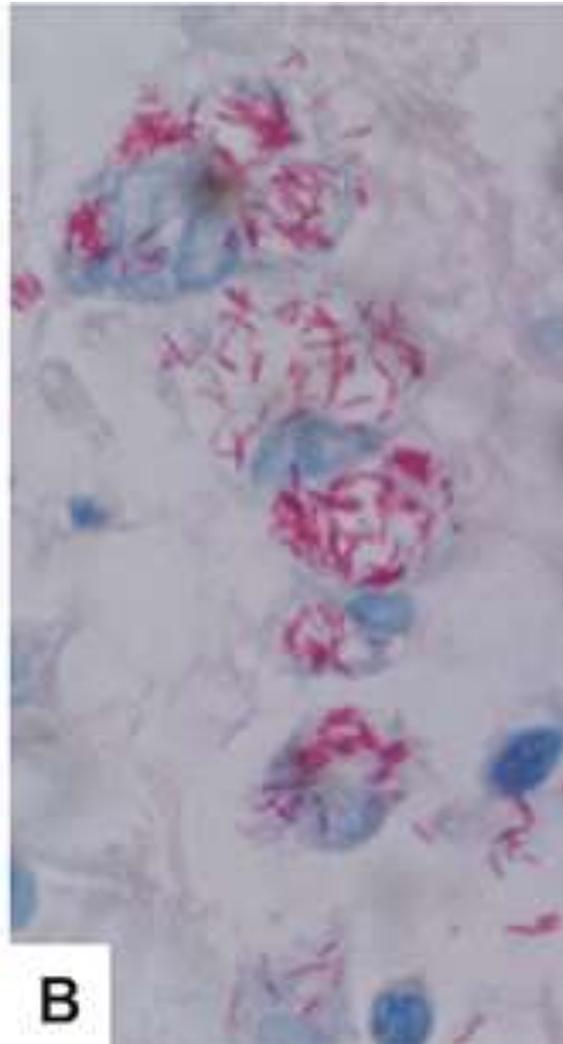
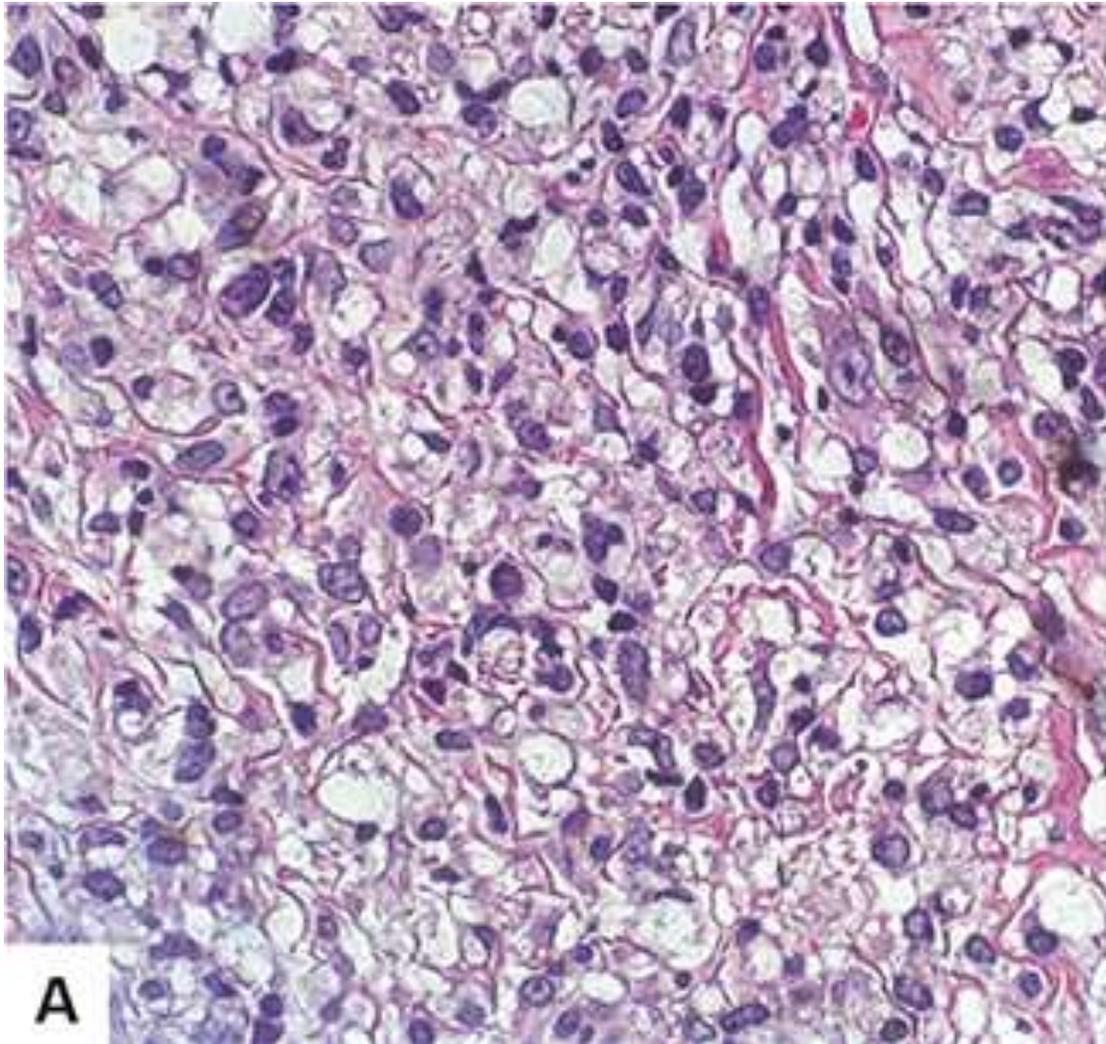
D



Células gigantes. Em A e B, células gigantes do tipo Langhans, com núcleos na periferia. Em C e D, células gigantes do tipo corpo estranho, com núcleos distribuídos irregularmente no citoplasma.

Tabela 3-8**Exemplos de Doenças com Inflamação Granulomatosa**

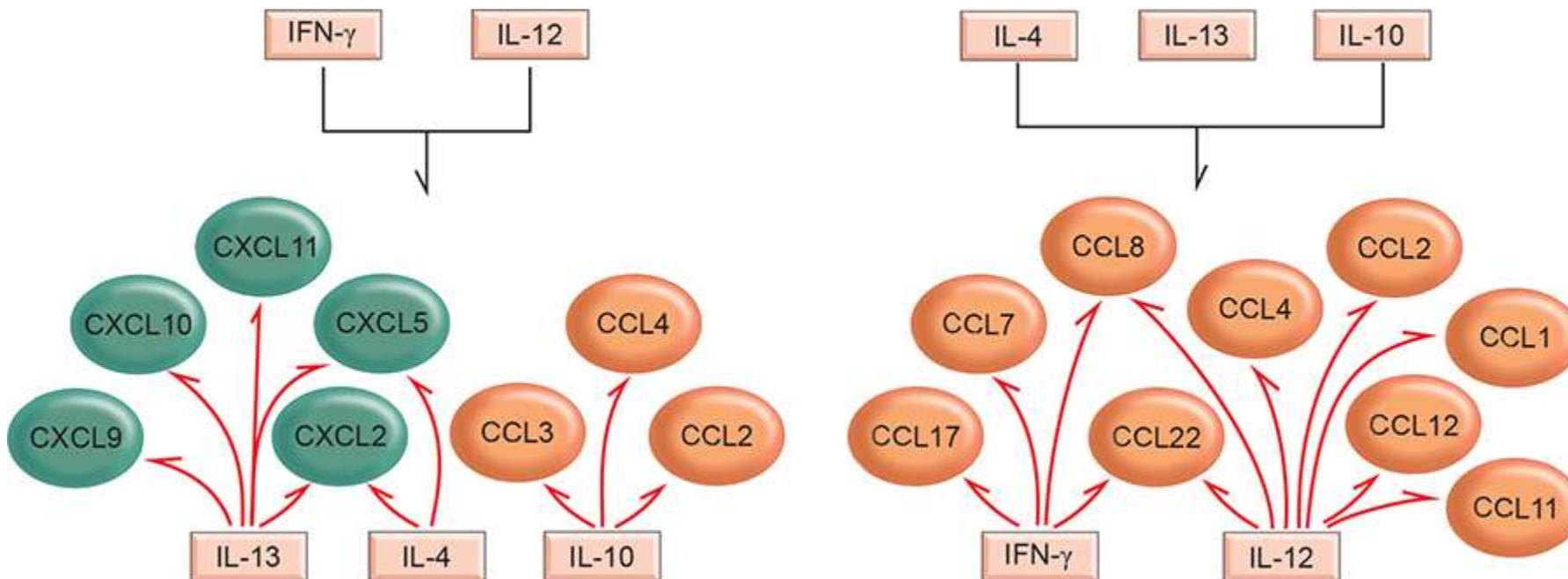
Doença	Causa	Reação dos Tecidos
Tuberculose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Granuloma caseoso (tubérculo): foco de macrófagos ativos (células epitelioides), envoltos por fibroblastos, linfócitos, histiócitos, células gigantes de Langhan; necrose central com resíduos granulares amorfos; bacilos álcool ácido resistentes
Hanseníase	<i>Mycobacterium leprae</i>	Bacilos álcool ácido resistentes em macrófagos; granulomas não caseosos
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Goma sífilítica: lesão microscópica a macroscopicamente parcialmente visível, parede circundante de histiócitos; infiltrado plasmocitário; as células centrais são necróticas, sem perda do contorno celular
Doença da arranhadura do gato	Bacilo gram-negativo	Granuloma redondo ou estrelado contendo resíduos granulares centrais e neutrófilos reconhecíveis; células gigantes infrequentes
Sarcoidose	Etiologia desconhecida	Granulomas não caseosos com macrófagos ativos abundantes
Doença de Crohn (doença inflamatória do intestino)	Reação imune contra bactérias intestinais, possivelmente autoantígenos	Granulomas não caseosos ocasionais na parede do intestino, com infiltrado inflamatório crônico denso



Inflamação causada pelo *Mycobacterium leprae*, em paciente com hanseníase virchowiana. A. Infiltrado difuso de macrófagos com citoplasma vacuolado. Notar ausência de linfócitos. B. Os macrófagos estão repletos de bacilos, como mostra a coloração de Ziehl-Neelsen.

Tipos de granuloma

- Granuloma epitelióide.
- Granuloma do tipo corpo estranho.



Representação esquemática das principais citocinas e quimiocinas envolvidas na patogênese de granulomas dos tipos Th1 e Th2. As setas vermelhas indicam inibição da produção de quimiocinas em cada granuloma. As citocinas que induzem granulomas Th1 inibem a formação de granulomas Th2, e vice-versa.

*Efeitos regionais
/sistêmicos-
inflamação
Medicamentos
anti-inflamatórios*



HEMOGRAMA COMPLETO

Material: Sangue Total (EDTA)

Método: Automação SYSMEX XS - 1000i

Cc

Valor Referência:

ERITROGRAMA:

Eritrócitos:	4,45	M/mm ³	4,0 - 5,2 M/mm ³
Hemoglobina:	13,40	g/dL	12,0 - 16,0 g/dL
Hematócrito:	42,20	%	36 - 46 %
VGM:	94,80	fL	80 - 100 fL
HGM:	30,10	pg	26,5 a 33,5 pg
CHGM:	31,80	%	31,0 - 37,0%
RDW:	13,60		10,0 a 15,0

LEUCOGRAMA:

LEUCÓCITOS:	9.230	p/uL	4.000 a 10.000
Pró-mielócitos:	0,0	%	0,0 p/uL
Mielócitos:	0,0	%	0,0 p/uL
Metamielócitos:	0,0	%	0,0 p/uL
Bastonados:	0,0	%	0,0 p/uL
Segmentados:	64,1	%	5.916,0 p/uL 1.800 a 7.000
Eosinófilos:	0,4	%	36,0 p/uL 0 a 600
Basófilos:	0,0	%	0,0 p/uL 0 a 200
Linfócitos:	30,0	%	2.769,0 p/uL 1.000 A 5.000
Monócitos:	5,5	%	507,0 p/uL 80 a 1.200
Linfócitos Atípicos:	0,0	%	0,0 p/uL

PLAQUETAS:

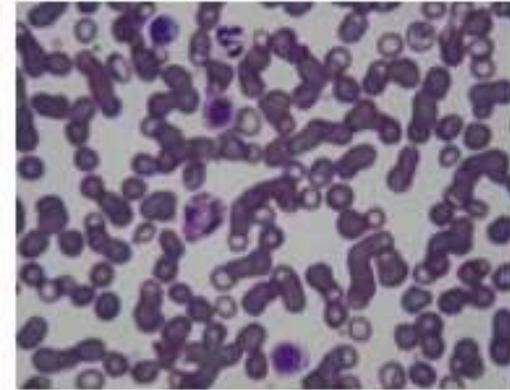
VPM:	193.000	p/mm ³	150.000 a 400.000 p/mm ³
-------------	---------	-------------------	-------------------------------------

10,30 fL

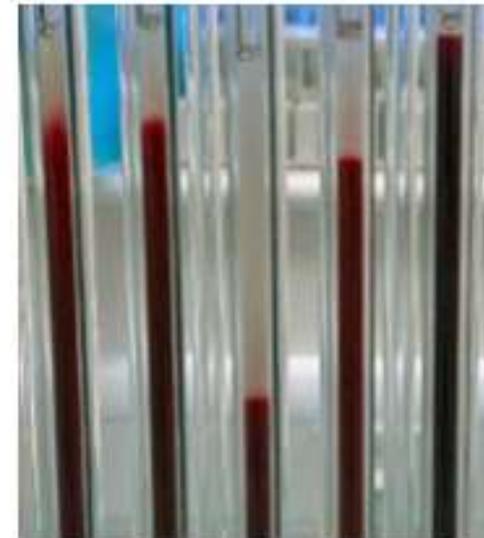
7,0 - 12,0fL

Efeitos sistêmicos da inflamação

- Febre: pirogênios estimulam a síntese de prostaglandinas nas células vasculares e perivasculares do hipotálamo (LPS, IL-1 e TNF) – PGE.
- Proteínas de fase aguda: CRP, Fibrinogênio e SAA (IL-6).
- Leucocitose, desvio a esquerda, neutrofilia, reação leucemóide (IL-1, TNF), leucopenia.
- Pulso e pressão aumentados, calafrios, anorexia, sonolência, etc.

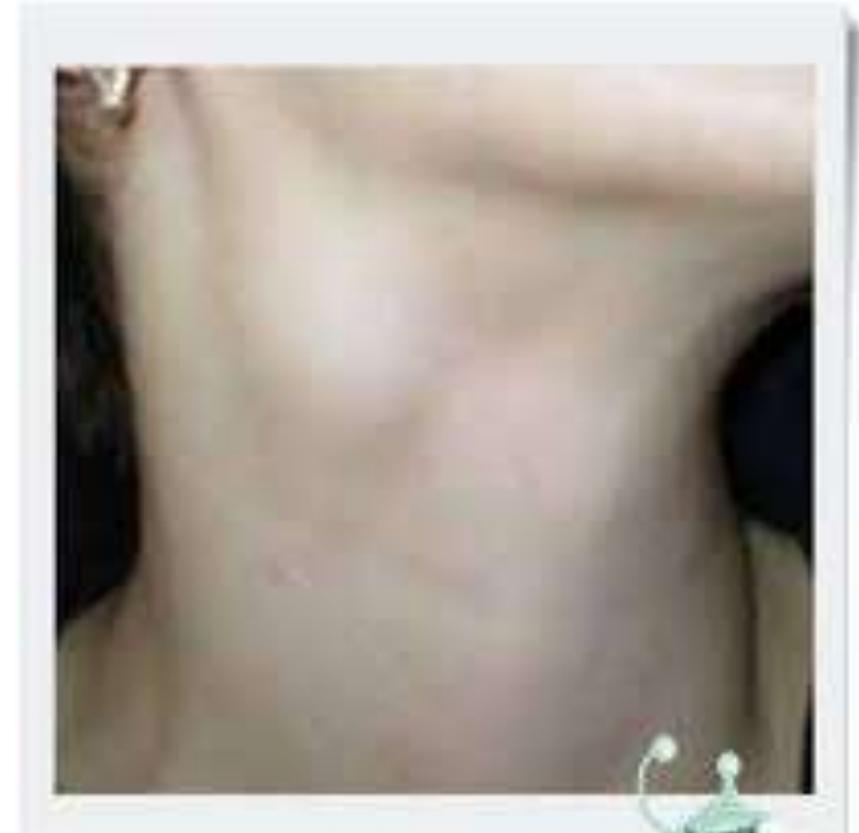
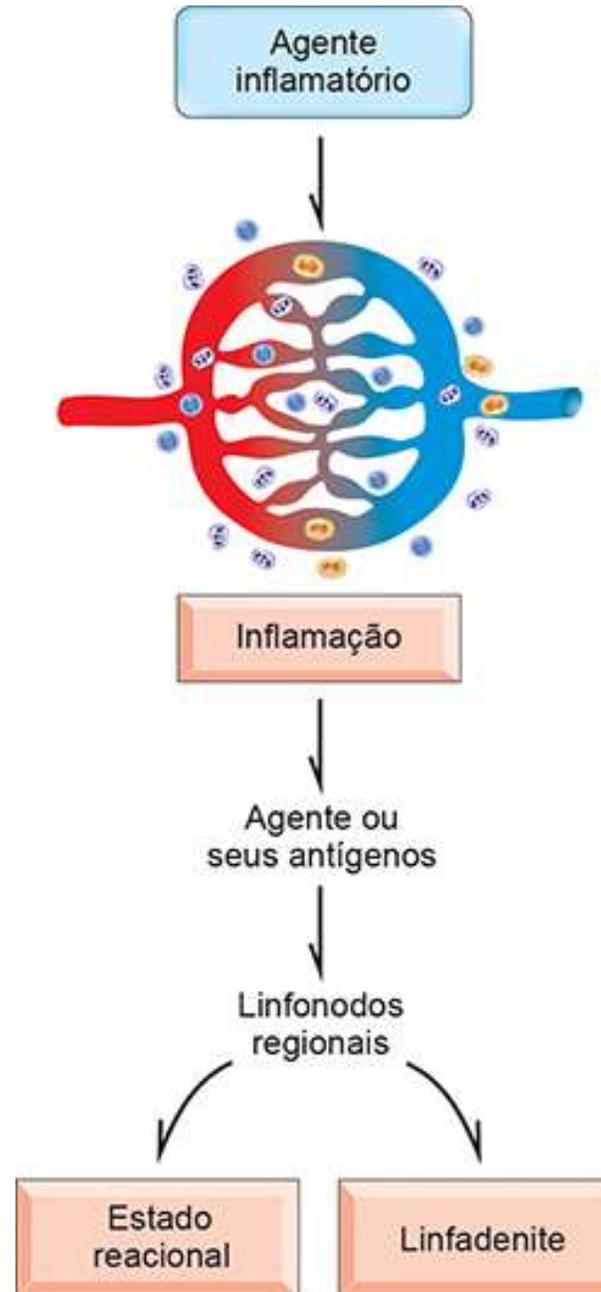


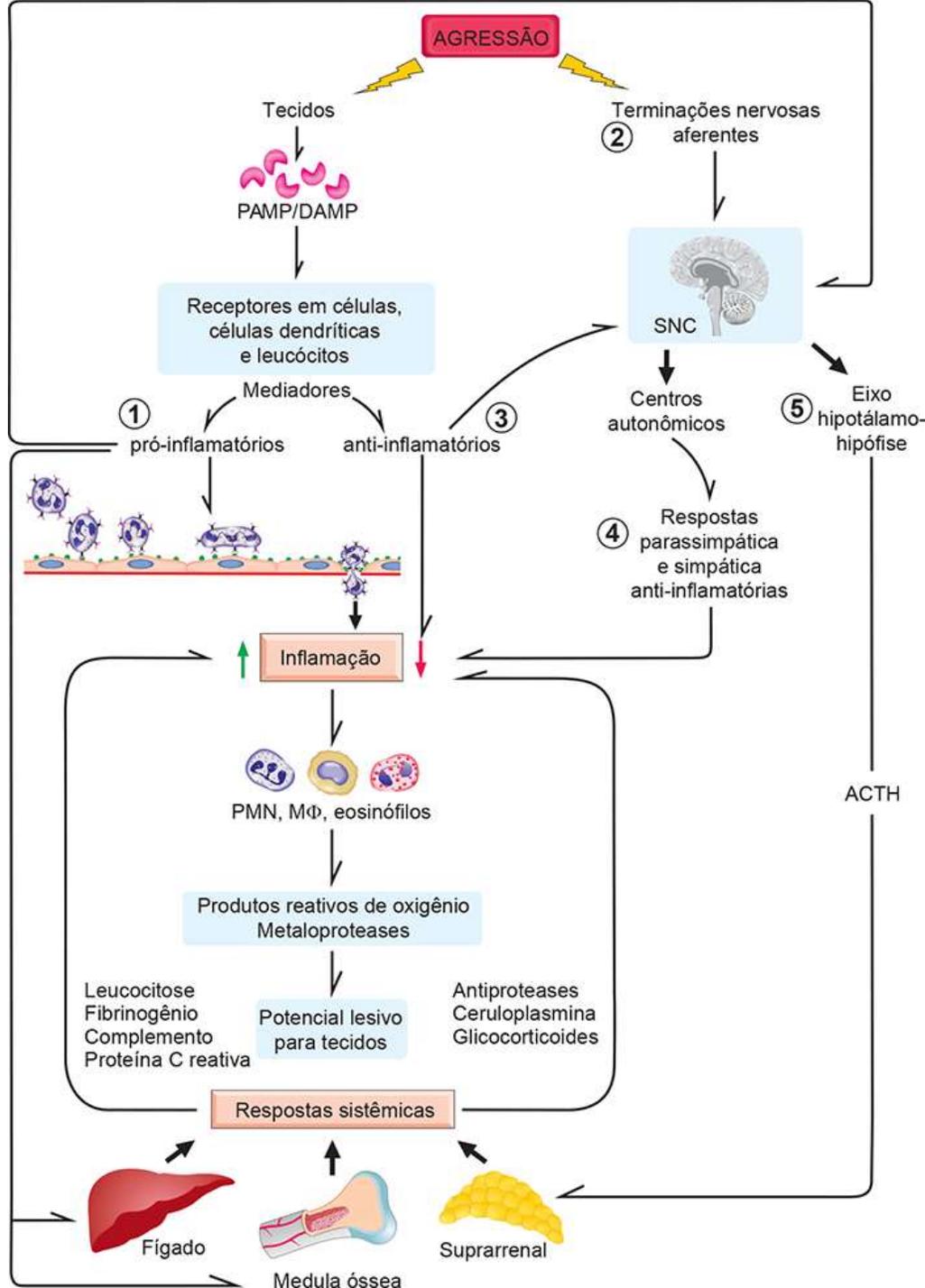
Rouleaux de hemácias



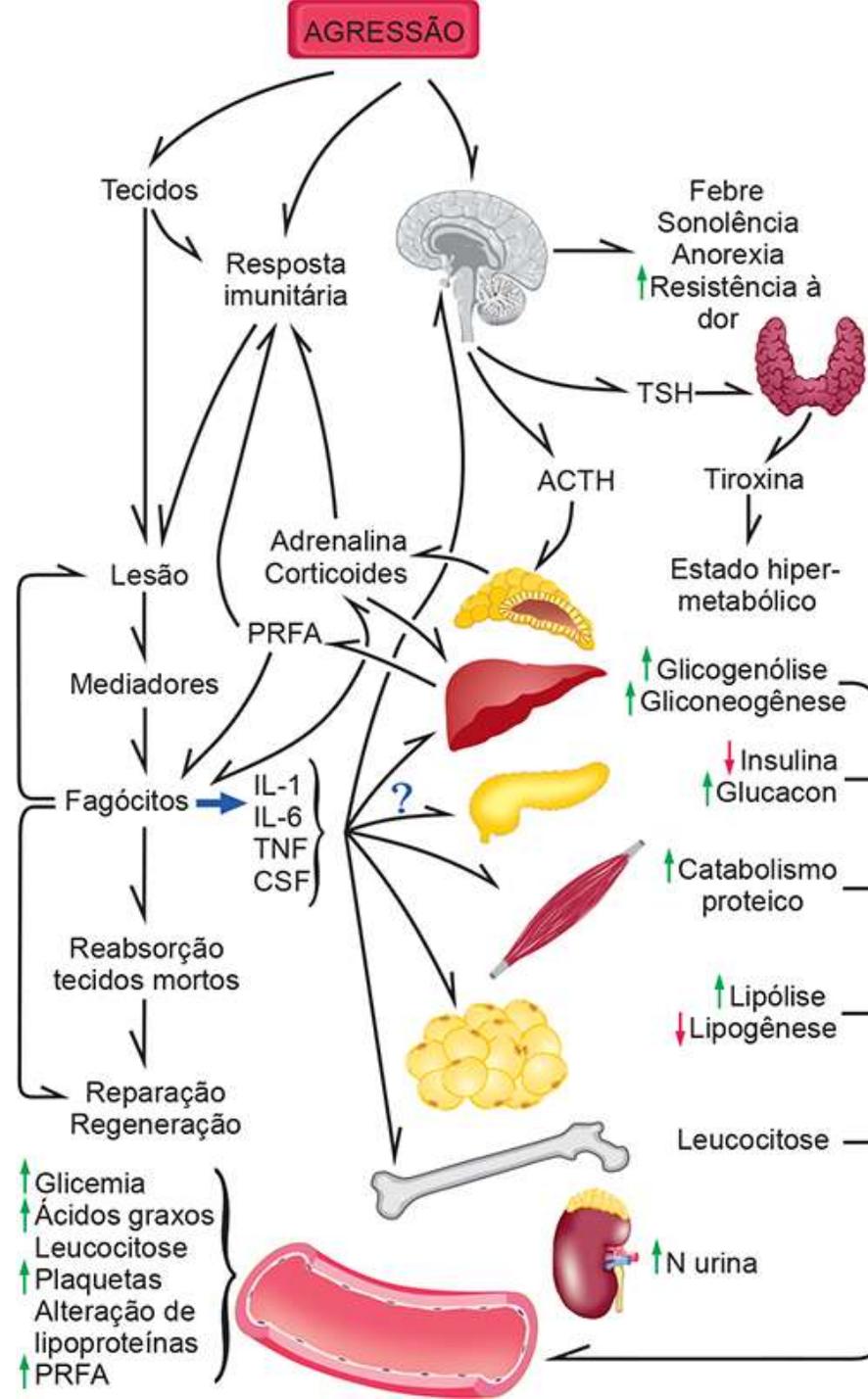
VHS – Velocidade de Hemossedimentação

Principais manifestações regionais de inflamações.

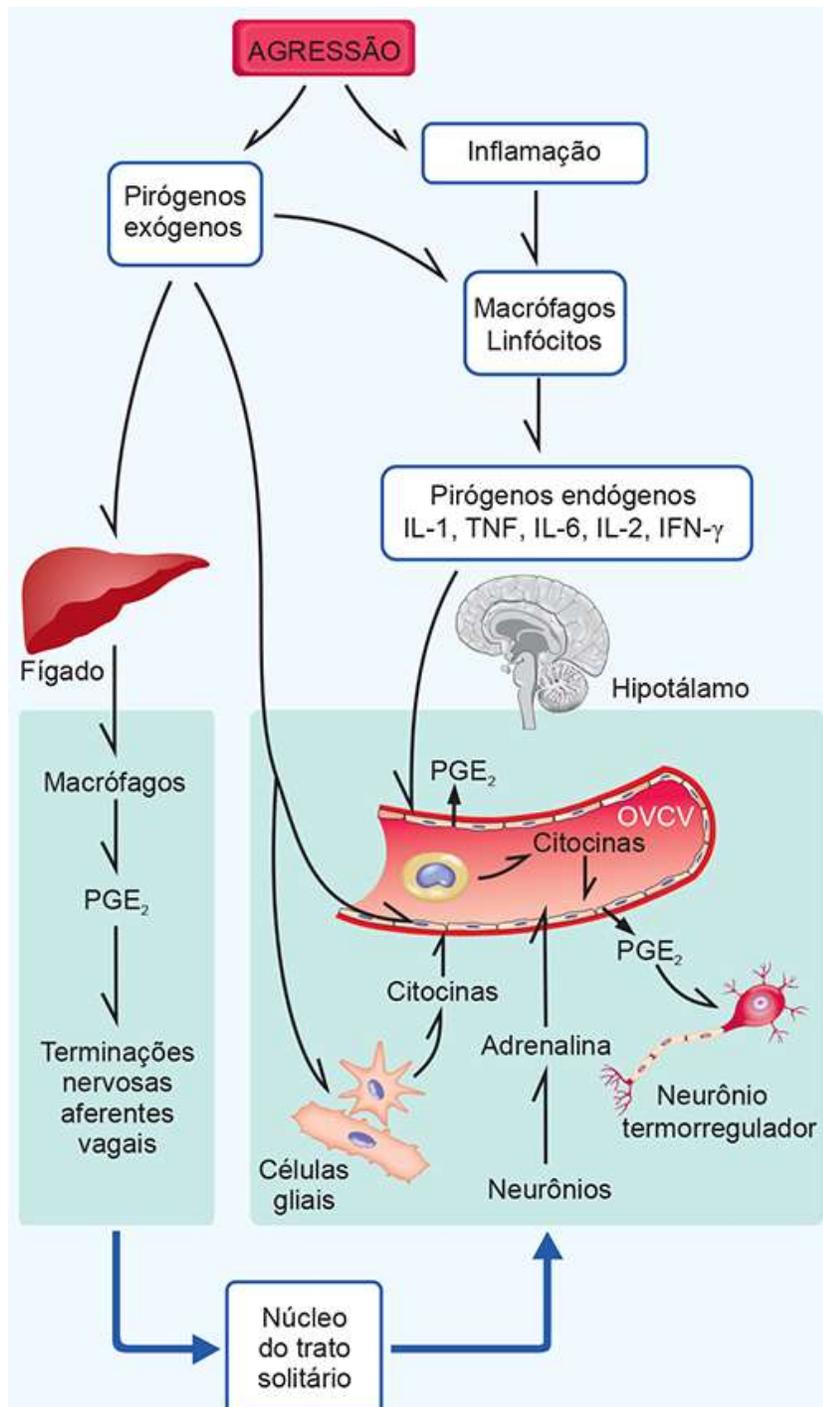




Estão indicados os estímulos que induzem efeitos pró-inflamatórios (1). Existe também um reflexo anti-inflamatório, formado por: (a) um braço aferente nervoso (via terminações nervosas aferentes – 2); (b) um braço aferente humoral (mediadores anti-inflamatórios – 3); (c) um braço eferente nervoso (respostas simpática e parassimpática – 4); (d) um braço eferente humoral (via eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, que resulta na produção de glicocorticoides – 5). Os mediadores pró-inflamatórios atuam no fígado, onde induzem a síntese de proteína C reativa e de componentes do sistema complemento e da coagulação sanguínea, e na medula óssea, levando à produção de leucócitos (ação pró-inflamatória); esses mediadores induzem ainda a síntese de antiproteases e ceruloplasmina, que, juntamente com glicocorticoides, têm efeito anti-inflamatório.



Principais respostas sistêmicas após agressões, incluindo as alterações endócrinas e metabólicas mais importantes. ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; N: nitrogênio; PRFA: proteínas reacionais de fase aguda; TSH: hormônio tireotrófico.



Mecanismos da febre. Os pirógenos exógenos atuam: (a) no fígado, causando estímulo vagal, por meio de prostaglandinas (PG); (b) no hipotálamo, atuam em células endoteliais do órgão vascular circunventricular (OVCV), em astrócitos e na micróglia. Leucócitos circulantes produzem pirógenos endógenos que atuam diretamente no OVCV.

Medicamentos anti-inflamatórios

Corticóides

(1) estabilizam membranas, diminuindo a fagocitose e a exocitose dos fagócitos; (2) reduzem a permeabilidade vascular e a ativação de células endoteliais, diminuindo a expressão de moléculas de adesão; (3) têm ação antifibrótica.



Não esteróides

(ácido acetilsalicílico, indometacina, ibuprofeno etc.)
interferem na síntese de prostaglandinas e leucotrienos e são excelentes bloqueadores da dor e do edema inflamatório



Futuros

Inibidores de NF-κB?

Pró resolução de inflamação

(ácido acetilsalicílico, indometacina, ibuprofeno etc.)
interferem na síntese de prostaglandinas e leucotrienos e são excelentes bloqueadores da dor e do edema inflamatório

Anticorpos monoclonais

e moduladores de citocinas

Tocilizumab

Infliximab

tofacinib, inibidor de JAK cinases

Literatura utilizada:

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. *Bogliolo Patologia*. 10. Rio de Janeiro Guanabara Koogan 2021 1 recurso online ISBN 9788527738378.

Gow NAR, Latge J-P, Munro CA. 2017. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function. *Microbiol Spectrum* 5(3): FUNK-0035-2016. doi:10.1128/microbiolspec.

KUMAR, Vinay. *Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças*. Rio de Janeiro GEN Guanabara Koogan 2016.

REISNER, Howard M. *Patologia: uma abordagem por estudos de casos*. Porto Alegre AMGH 2016 1 recurso online (Lange).

Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, Lambris JD. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):343-344. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7.