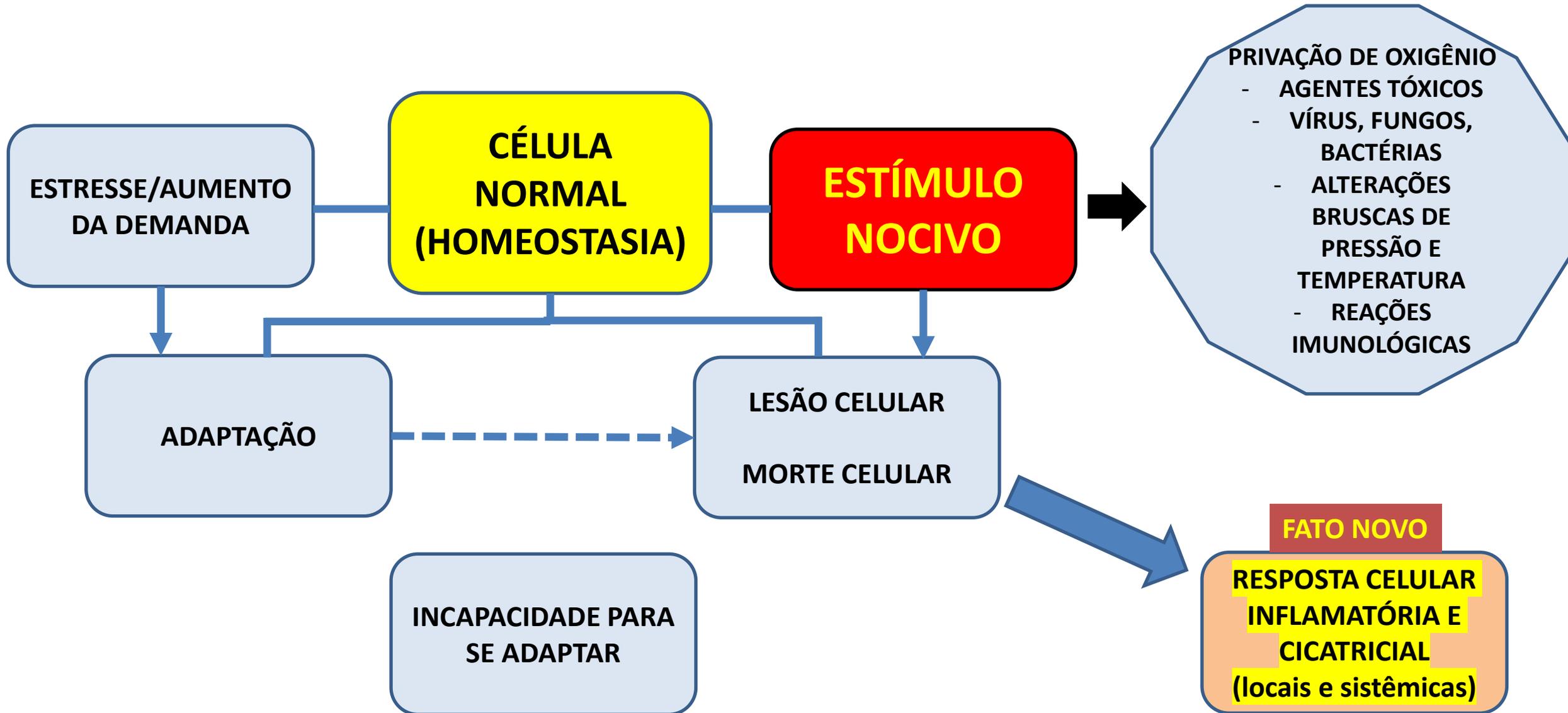


**Inflamação aguda e crônica**

# RESPOSTAS CELULARES



# Inflamação

- Quando ocorrem **infecções microbianas, lesões teciduais, reações imunológicas, processos inflamatórios e neoplásicos**, o organismo animal desenvolve um conjunto de alterações denominadas de “resposta de fase aguda” (RFA) com o objetivo de **eliminar o agente infeccioso e/ou auxiliar no reparo tecidual**.
- São vários os estímulos que induzem a RFA, mas todos possuem um denominador comum: **a produção de dano ou morte celular**.

# Inflamação

- **Inflamação**

- **Resposta do sistema imune frente a infecções e lesões teciduais através do recrutamento de leucócitos e proteínas plasmáticas com o objetivo de neutralização, destruição e eliminação da causa e reparo tecidual.**

# SISTEMA IMUNITÁRIO

## 1ª LINHA - DEFESA NÃO ESPECÍFICA/INATA

Pele, mucosas, cílios e secreções

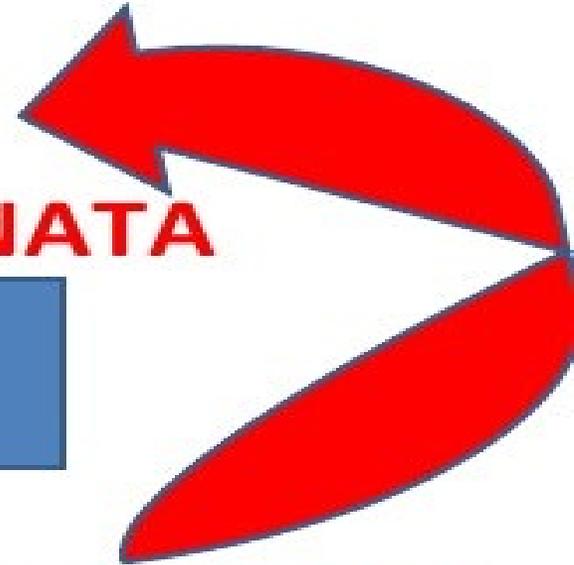
## 2ª LINHA - DEFESA NÃO ESPECÍFICA/INATA

Fagocitose, resposta inflamatória,  
sistema de complemento e células NK

## 3ª LINHA - DEFESA ESPECÍFICA/ADQUIRIDA

Reconhecimento → Reacção → Acção

Imunidade humoral **ou** mediada por anticorpos  
Imunidade celular **ou** mediada por células



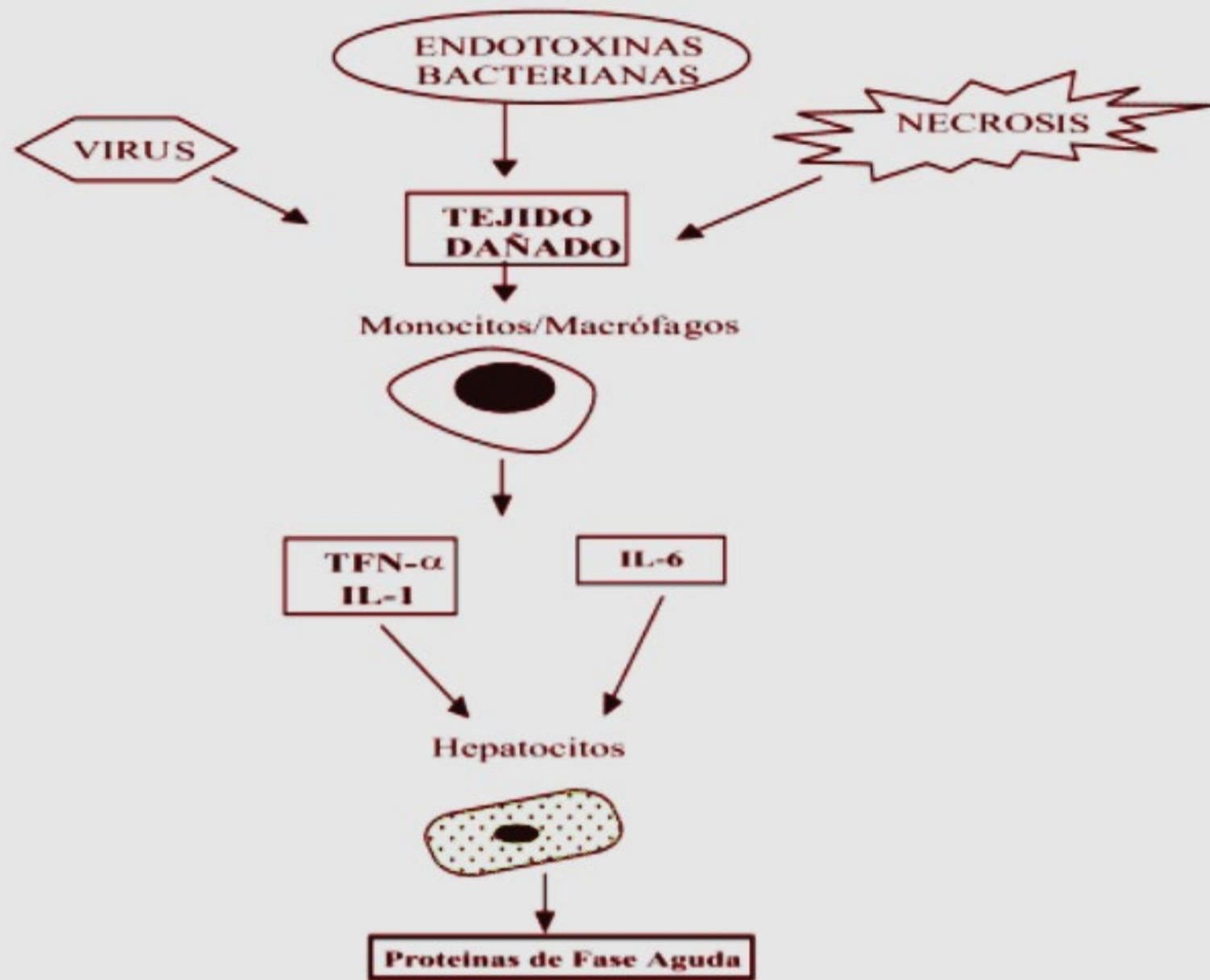


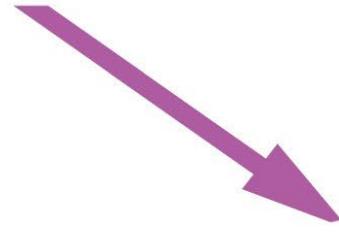
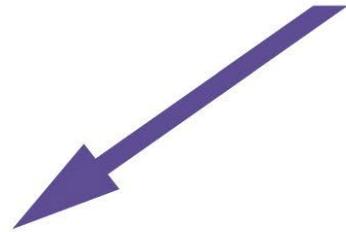
Figura 1. Desencadeamento da resposta de fase aguda.

# Inflamação

- **Inflamação aguda**

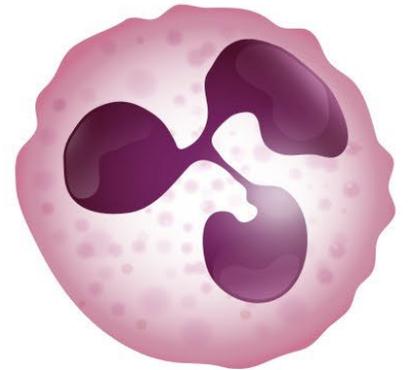
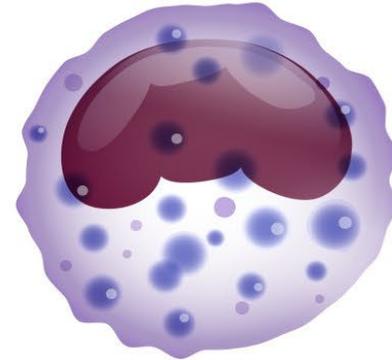
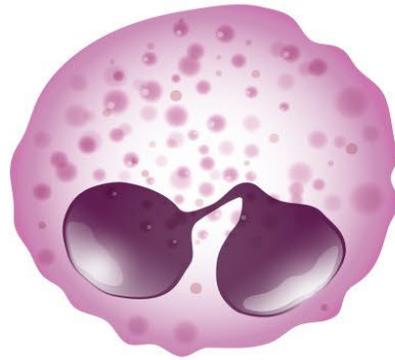
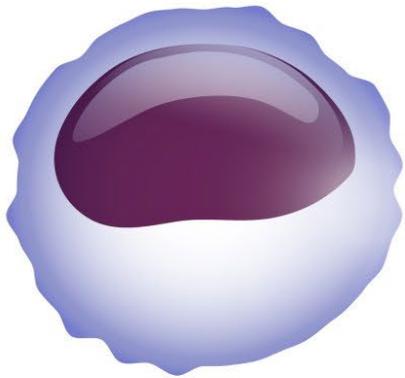
- **Início rápido - segundos a alguns minutos**
- **Duração curta - minutos e alguns dias**
- **Presença de exsudação de líquido (edema)**
- **Recrutamento de neutrófilos e monócitos**

# Leucócitos



**Agranulócitos**

**Granulócitos**



Linfócito

Monócito

Eosinófilo

Basófilo

Neutrófilo

**Neutrófilos**



Responsável pelo combate a bactérias. Quando seus valores estão altos, pode indicar infecção bacteriana.

**Segmentados ou Bastões**



Combatem uma infecção aguda.

**Linfócitos**



Combatem vírus, tumores e produzem anticorpos. Quando seus valores estão altos, pode indicar infecção viral, HIV ou rejeição de algum órgão.

**Monócitos**



Combatem vírus e bactérias. São responsáveis por fagocitar (comer) microorganismos invasores.

**Eosinófilos**



São ativados em caso de alergia ou se a pessoa tiver algum parasita intestinal.

**Basófilos**



São ativados em caso de inflamação crônica ou alergia prolongada.

# Inflamação

- A resposta de fase aguda é uma reação inflamatória não específica do hospedeiro, esta resposta tem como objetivo impedir a ação do patógeno e o dano celular.
- Durante o desenvolvimento desta resposta são liberadas **citocinas** e outros **mediadores** que iniciam alterações sistêmicas e localizadas além de **alterações na concentração de algumas proteínas plasmáticas**, também chamadas proteínas de fase aguda (APPs), algumas das quais ocorre diminuição da concentração (APPs negativas), tal como a albumina, globulina e transferrina, e outras um aumento (APPs positiva), como a proteína C-reativa (PCR), proteína amilóide sérica (PAS), haptoglobina,  $\alpha$ -1 glicoproteína-ácida, ceruloplasmina, fibrinogênio, proteína ligante de manose (PLM), e  $\alpha$ -1-antitripsina.

**Marcadores “Positivos”  
(elevação proporcional ao grau  
de inflamação/infecção):**

- **Fibrinogênio**
- **VHS**
- **PCR**
- **A1-Antitripsina**
- **Haptoglobina**
- **Antagonista do R-IL1**
- **Hepcidina**
- **Ferritina**
- **Procalcitonina**
- **Amilóide sérico A**

**Marcadores “Negativos” (queda  
proporcional):**

- **Albumina**
- **Transferrina**
- **Transtirretina**

# Inflamação crônica

- **Inflamação crônica**

- Ocorre após infecção aguda
- Resposta a lesões teciduais prolongadas
- Recrutamento e ativação de monócitos e linfócitos
- Angiogênese e fibrose

# Inflamação aguda

- **Sinais da inflamação**

- **Vasodilatação - calor e rubor**

- **Perda de proteínas no compartimento vascular levam a alteração da pressão osmótica no interstício.**

- **Extravazamento do plasma proteico para os tecidos: exsudato**

- **Edema (tumor)**

- **Migração leucocitária e acúmulo no local da lesão- dor**

## **DOR**

- Liberação de mediadores que afetam as terminações nervosas

## **CALOR**

- Vasodilatação
- Aumento do metabolismo celular

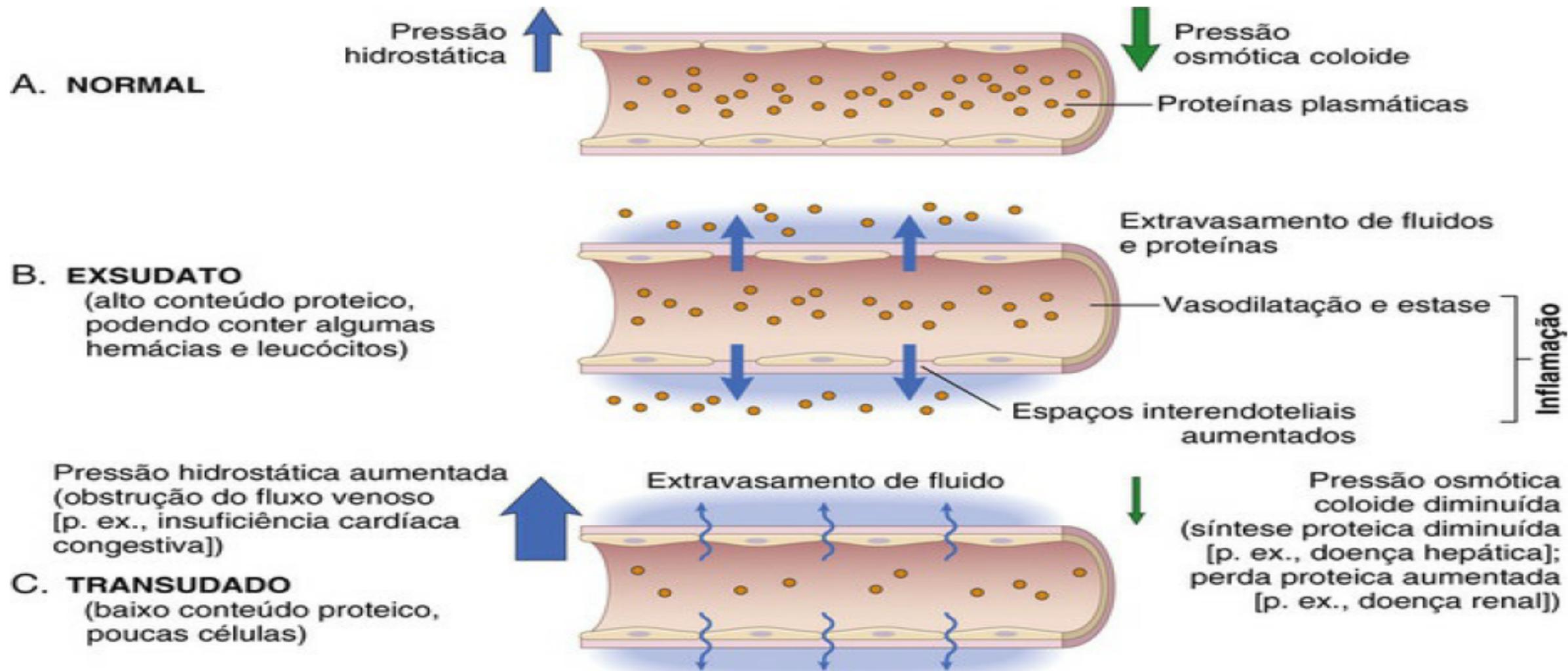
## **RUBOR**

- Vasodilatação
- Hiperemia

## **TUMOR**

- Vasodilatação
- Extravasamento de fluidos
- (Permeabilidade e influxo celular – quimiotaxia)

**PERDA DA FUNÇÃO**



**FIGURA 3-2** Formação de exsudatos e transudatos. **A**, Pressão hidrostática normal (*seta azul*) é de aproximadamente 32 mm de Hg na porção terminal arterial de um leito capilar, e de 12 mm de Hg na porção terminal venosa; a pressão osmótica coloidal média dos tecidos é de aproximadamente 25 mm de Hg (*seta verde*), que é igual à pressão capilar média. Portanto, o fluxo total de líquido que passa através do leito vascular é praticamente nulo. **B**, Um exsudato é formado na inflamação, pois a permeabilidade vascular aumenta como resultado do aumento dos espaços interendoteliais. **C**, Um transudato é formado quando o líquido extravasa devido ao aumento de pressão hidrostática ou redução de pressão osmótica.

# Inflamação aguda

- **Extravasamento de leucócitos para o interstício**
  - **Marginação devido a estase:**
    - **acúmulo de leucócitos na periferia do vaso sanguíneo**
  - **Rolamento:**
    - **aderência transitória mediada principalmente pelas selectinas**
  - **Adesão:**
    - **mediada principalmente pelas integrinas**

# Inflamação aguda

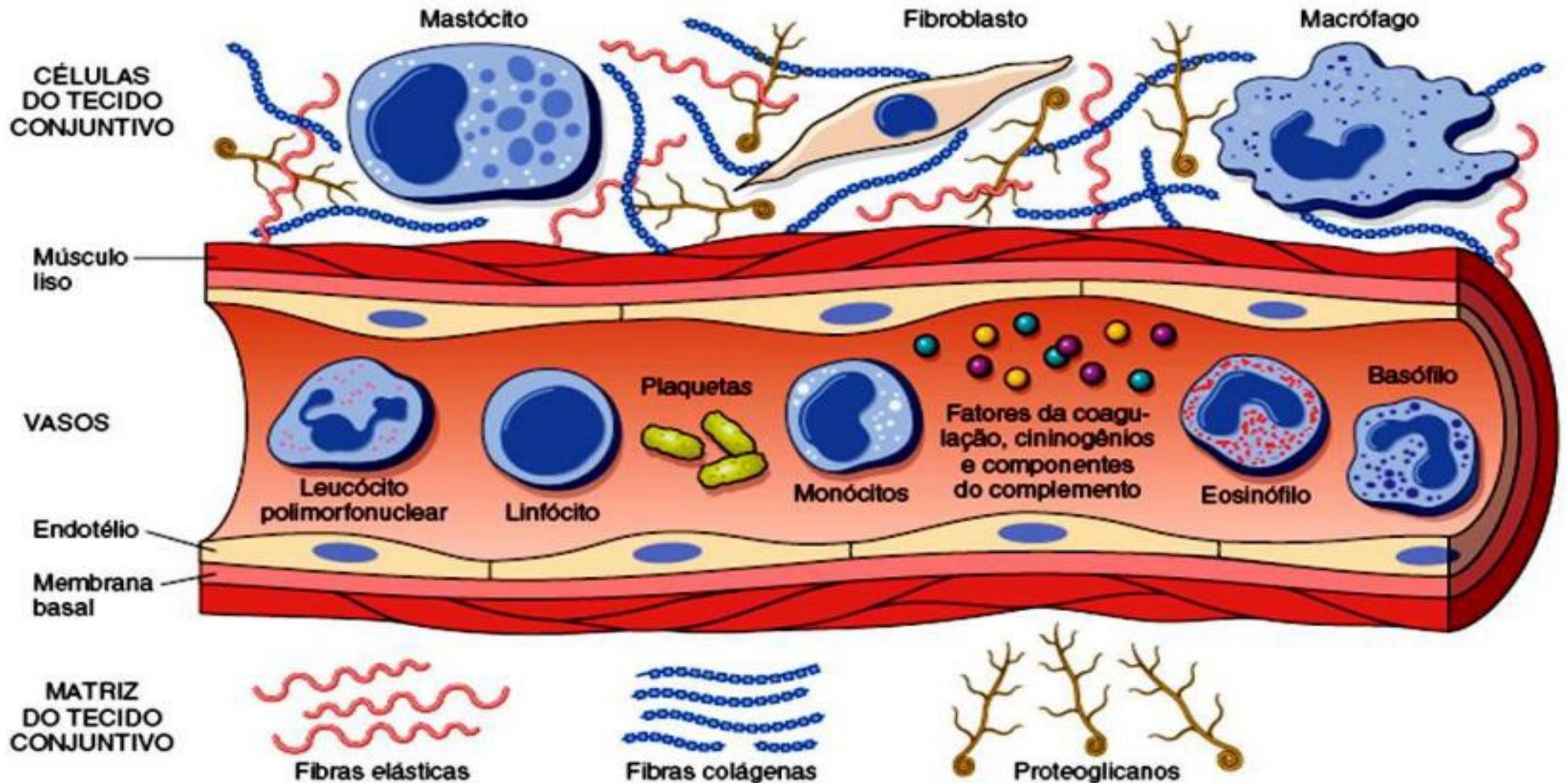
## –Transmigração ou diapedese:

- ocorre predominantemente nas vênulas (exceto nos pulmões). Mediado principalmente por PCAM

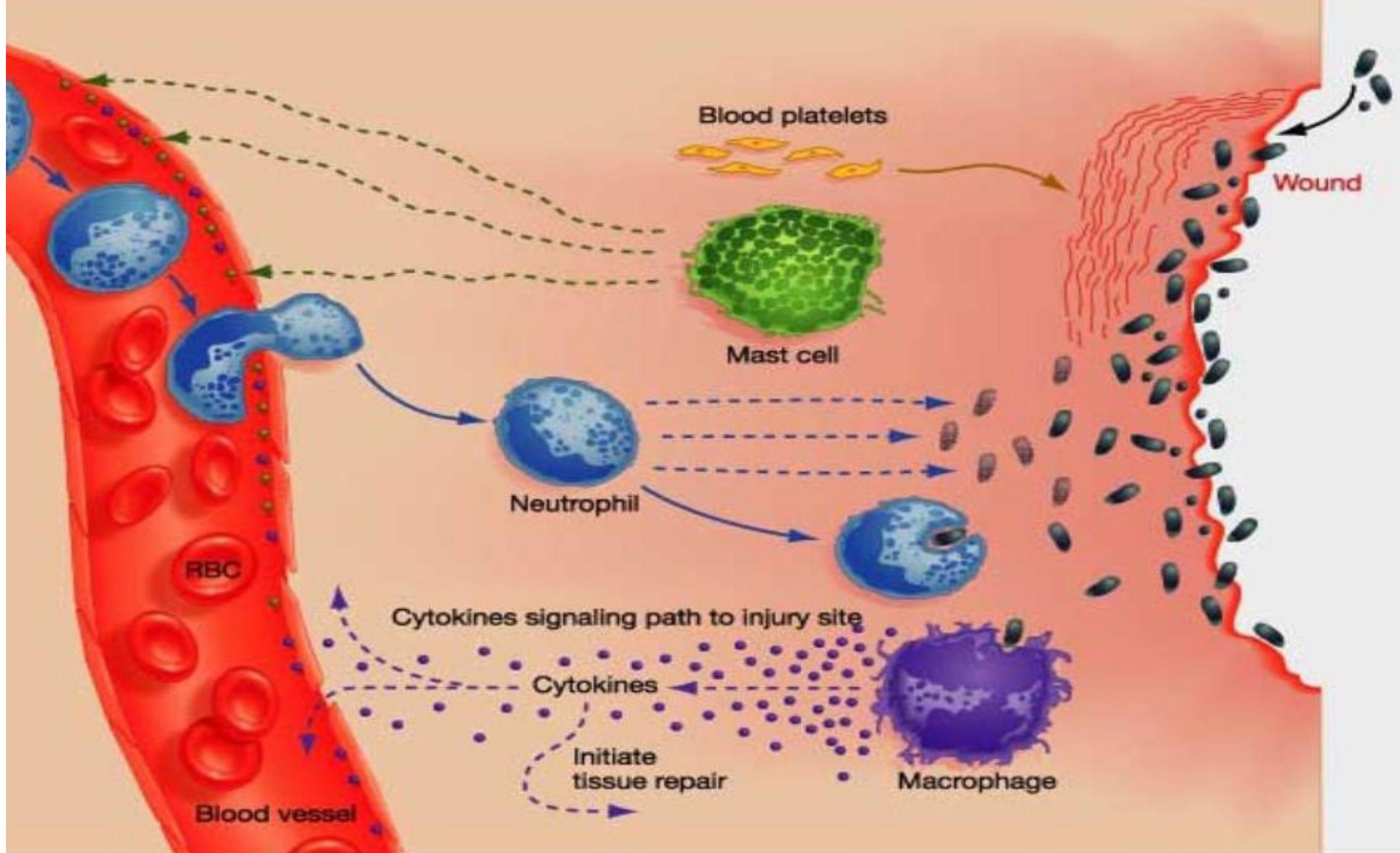
## –Migração no interstício:

- na direção do estímulo quimiotático. Entre elas estão: produtos bacterianos, C5a, leucotrienos e citocinas.

# Inflamação aguda



# Inflamação aguda



# Inflamação aguda

- Principais citocinas pró inflamatórias

- TNF – Fator de necrose tumoral

- Interleucina 1

- Interleucina 6



*Isso é importante?*

Cai na prova?

Tenho que saber?

***SIMMMMM !***

# Efeitos principais da IL-1 e TNF na Inflamação

Produtos bacterianos,  
Complexos Imunes, Toxinas,  
Lesão física, outras citocinas

↓  
ATIVAÇÃO DE  
MACRÓFAGOS  
(e outras células)

↓  
IL-1/TNF

## REAÇÕES DE FASE AGUDA

Febre  
Apatia  
↓Apetite  
↑Proteínas Fase Aguda  
Efeitos Hemodinâmicos (Choque)  
Neutrofilia

## EFEITOS NO ENDOTÉLIO

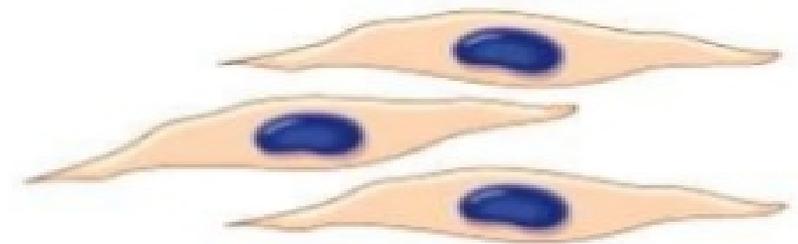
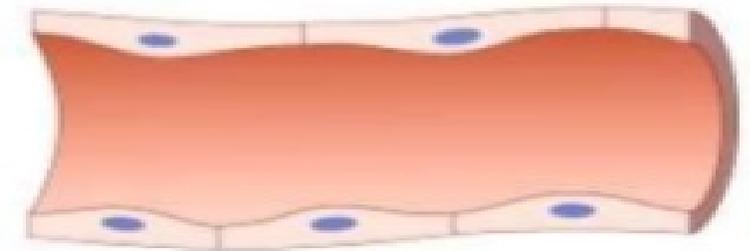
↑Aderência leucocitária  
↑Síntese de PGI  
↑Atividade pró-coagulante  
↓Atividade anti-coagulante  
↑IL-1, IL-6, IL-8, PDGF

## EFEITOS NOS FIBROBLASTOS

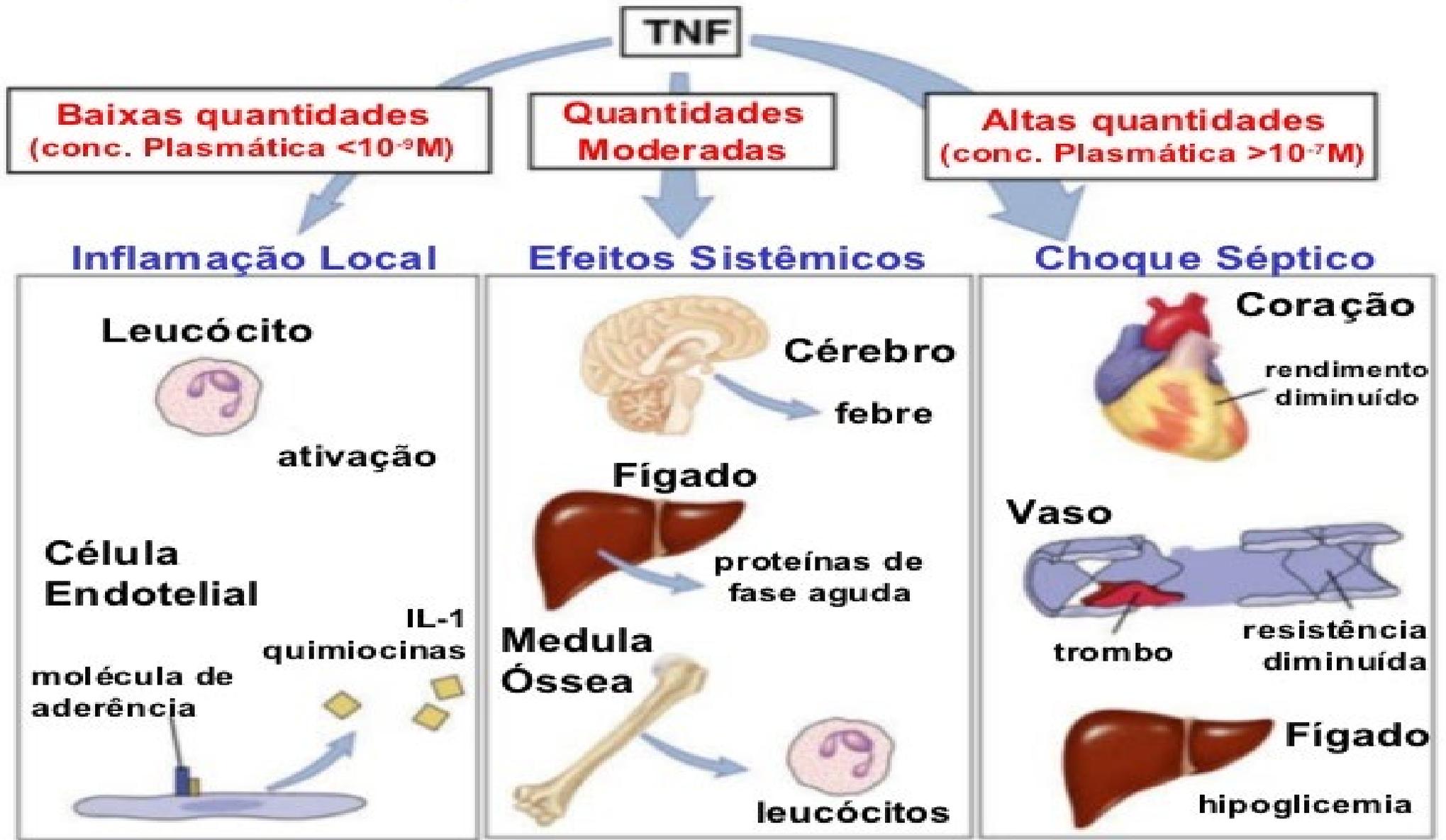
↑Proliferação  
↑Síntese de colágeno  
↑Colagensase  
↑Protease  
↑Síntese de PGE

## EFEITOS NOS LEUCÓCITOS

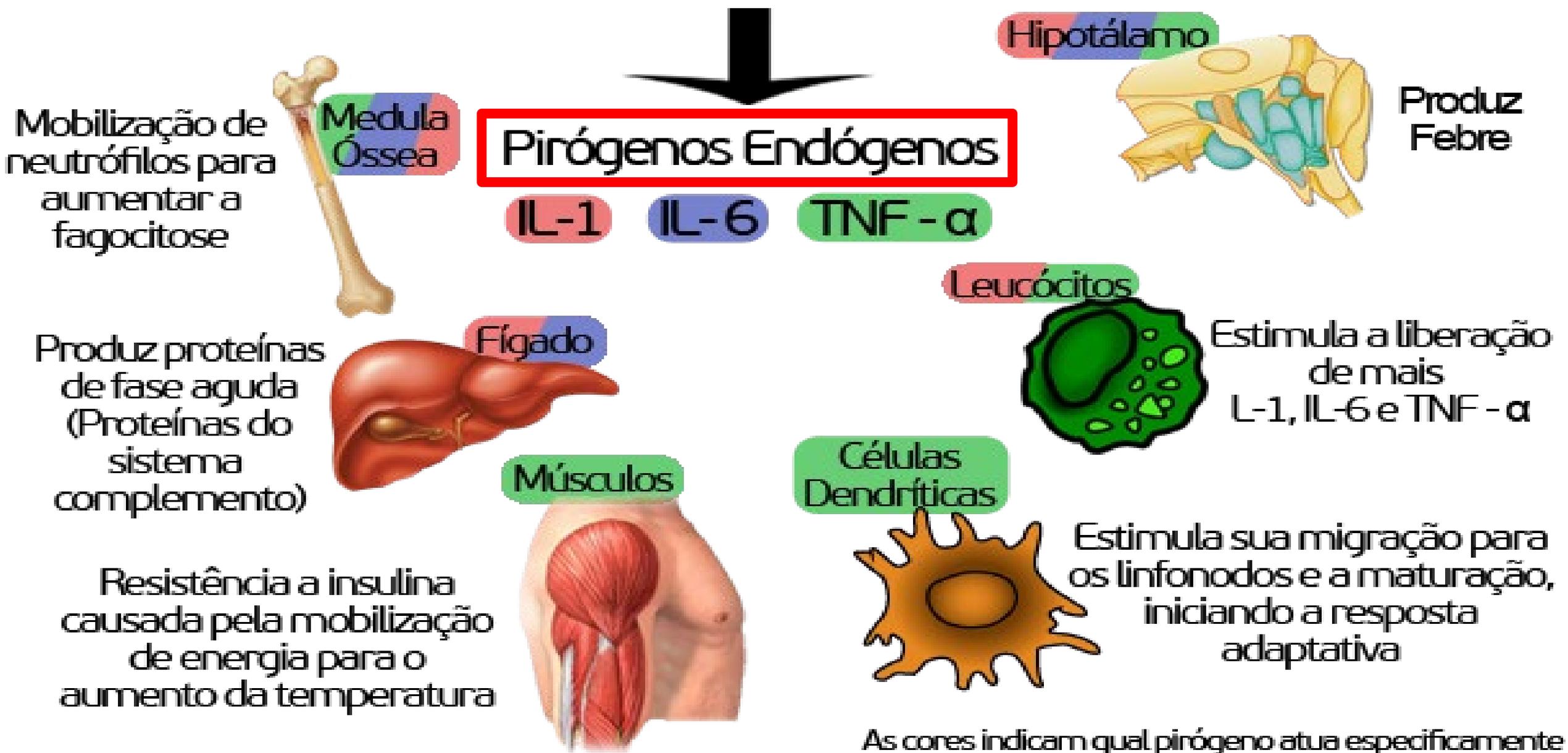
↑Secreção de citocinas  
(IL-1, IL-6)

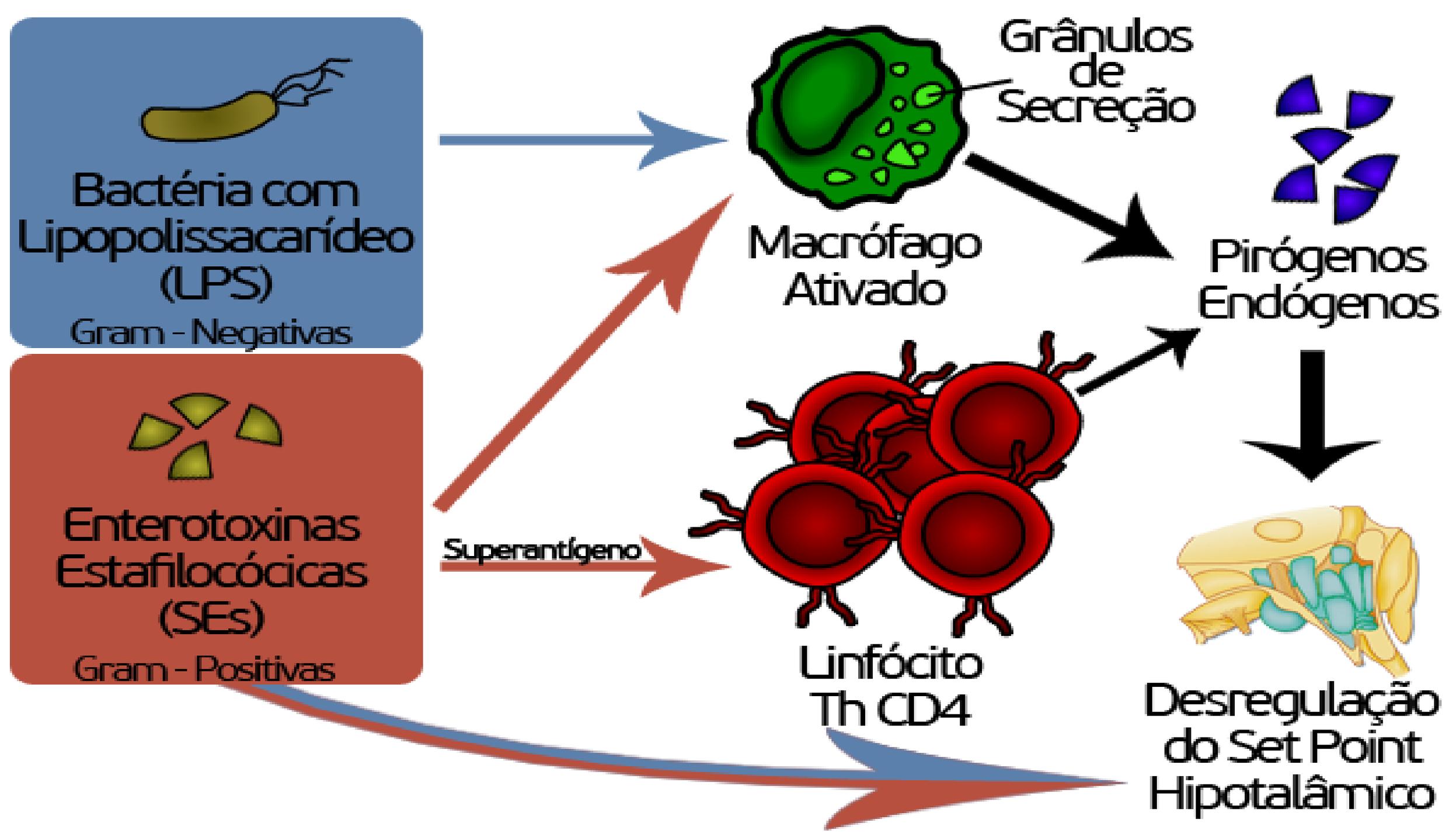


# Atividades Biológicas do Fator de Necrose Tumoral

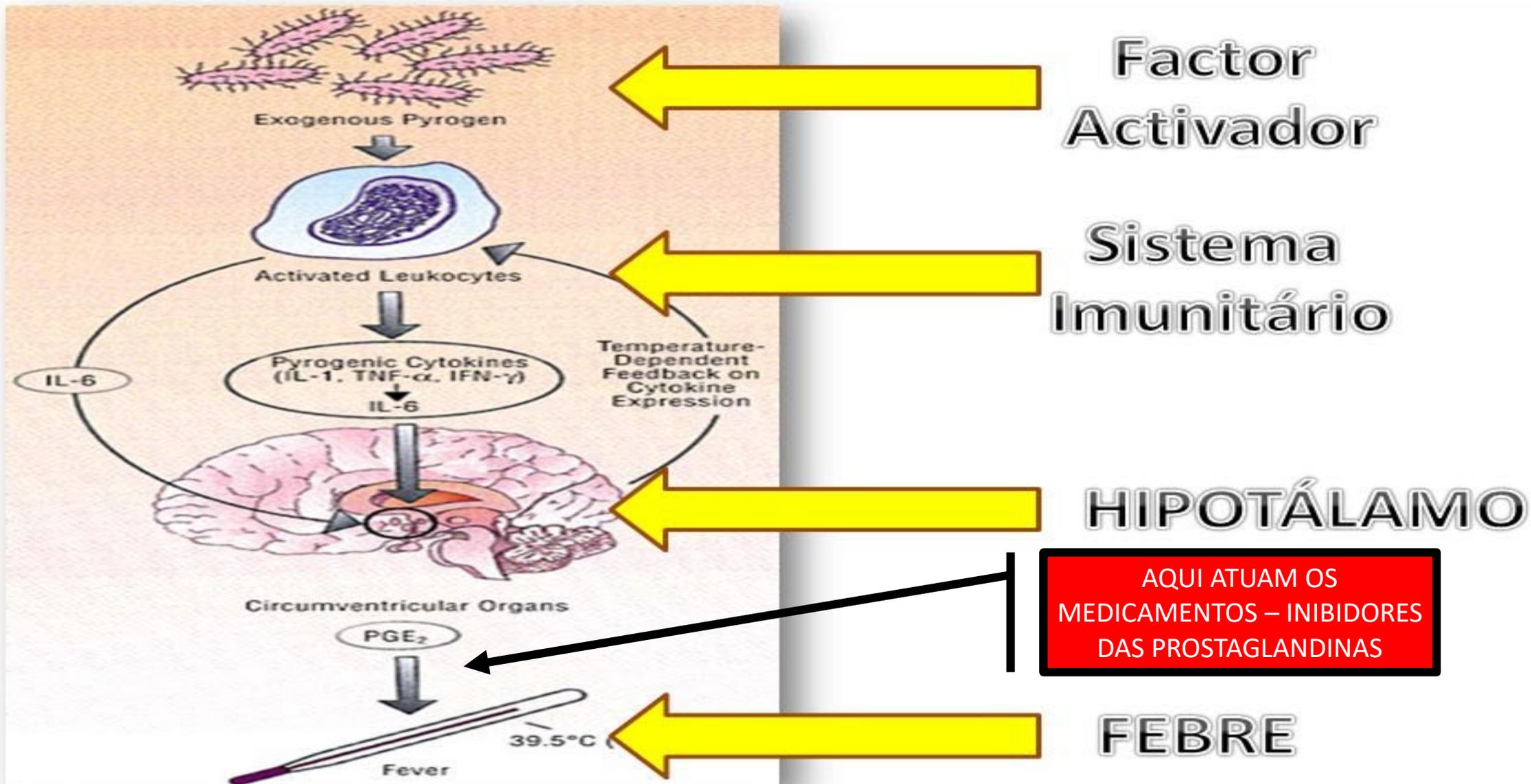


# Macrófagos, mastócitos, células dendríticas, fibroblastos, célula endotelial, hepatócito e queratinócitos





## 2. FISIOPATOLOGIA DA FEBRE



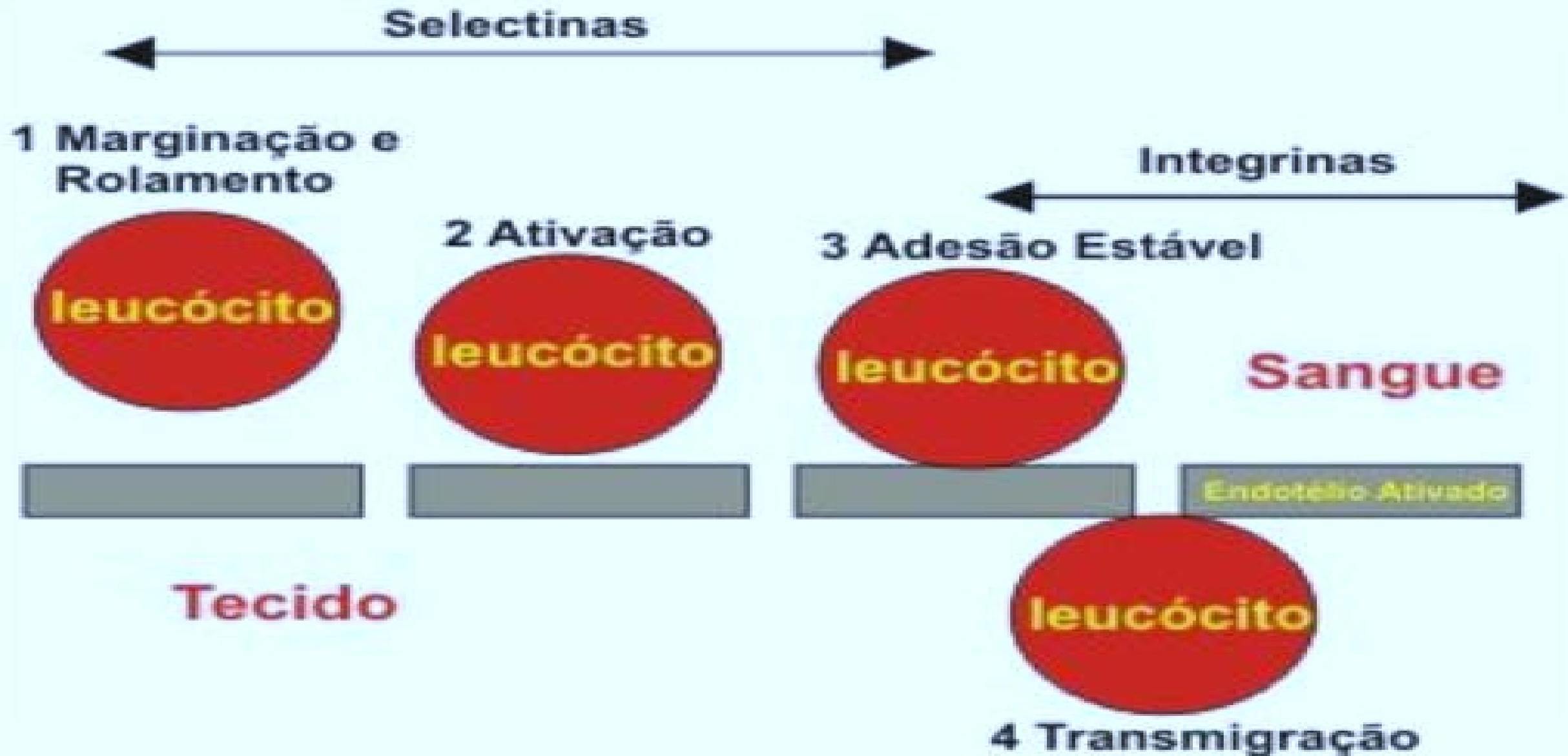
# Inflamação aguda

- **Fator de necrose tumoral –TNF**
  - **Mediador químico responsável pelas reações inflamatórias aguda a bactérias e outros microrganismos infecciosos**
  - **Chamado de TNF $\alpha$**
  - **Produzido por macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, mastócitos, LT CD4 e NK.**

# Inflamação aguda

- **Fator de necrose tumoral**
  - Induz a expressão de selectinas, integrinas e quimiocinas responsáveis pela adesão de neutrófilos e monócitos às células endoteliais e suas e sua transmigração para o tecido .

# Inflamação aguda

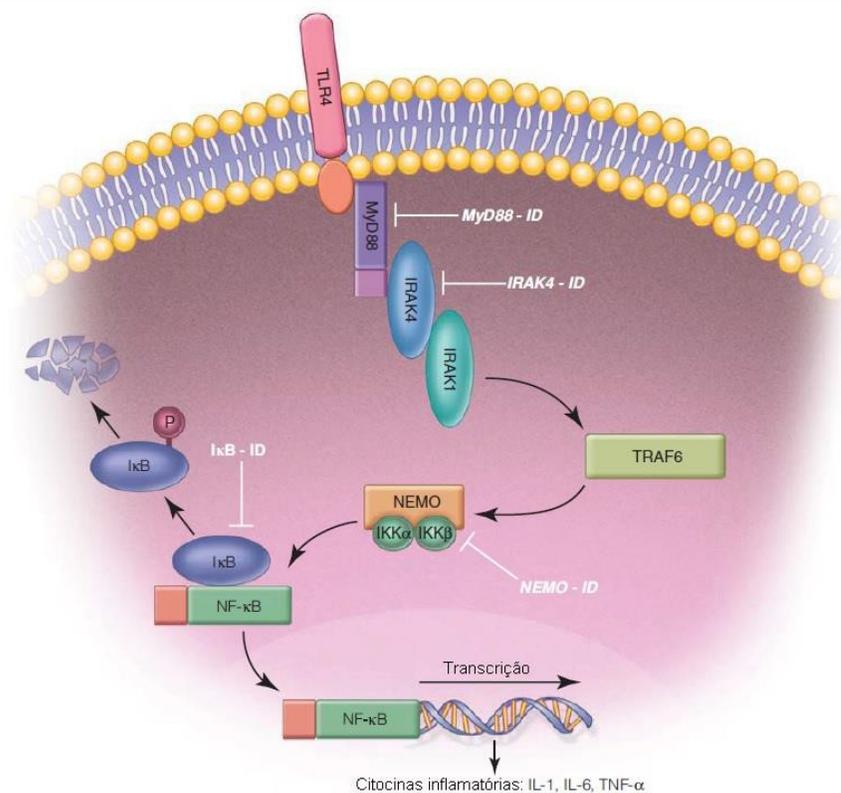


# Inflamação aguda

- **Fator de necrose tumoral –TNF**
  - **Receptores de TNF $\alpha$ : TNF-RI e TNF-RII**
  - **A ligação de TNF ao seus receptores pode promover a apoptose celular, principalmente de células tumorais ou a ativação de fatores de transcrição**

# Inflamação aguda

- A produção de TNF em macrófagos é estimulada por PAMP, DAMP, TLR e produtos microbianos como LPS e ácido lipoteicóico



# Inflamação aguda

- **Interleucina 1**
  - Mediador de resposta inflamatória aguda
  - Produzidos por macrófagos, neutrófilos, LB, células epiteliais e células endoteliais.
  - Liga-se ao seu receptor de IL1 ativando fatores de transcrição
  - Induz expressão de selectina E, VCAM-1, ICAM-1 pelo endotélio.

# Inflamação aguda

- **Interleucina 1**

- **A IL-1 também estimula hepatócitos a produzirem proteínas de fase aguda de inflamação como Proteína C reativa e amilóide sérica**

- **Proteína C reativa: opsonina**

- **Amilóide sérica: quimiotaxia leucocitária e fagocitose**

# Inflamação aguda

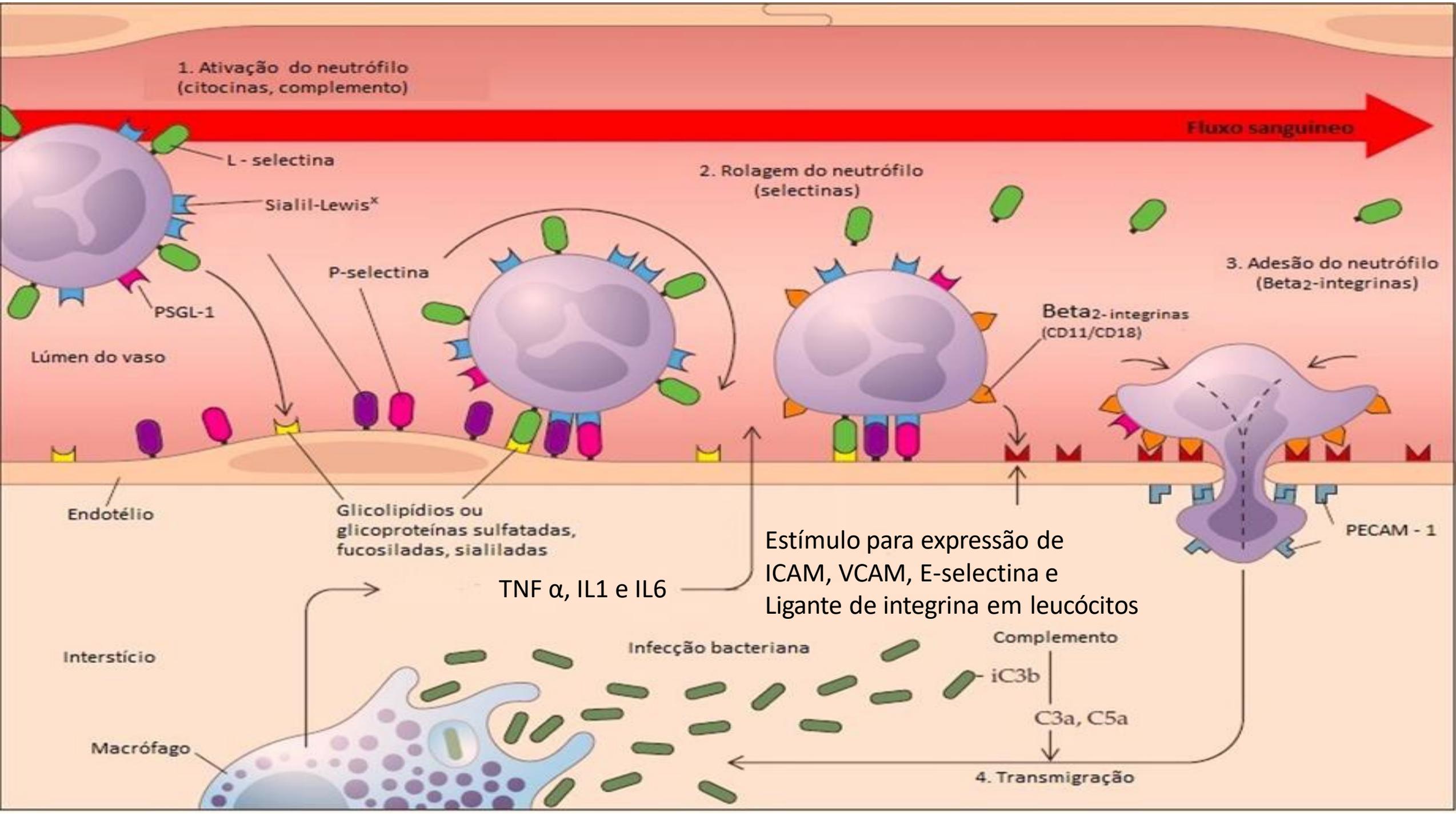
- **Interleucina 6**

- **Citocina de resposta inflamatória aguda**

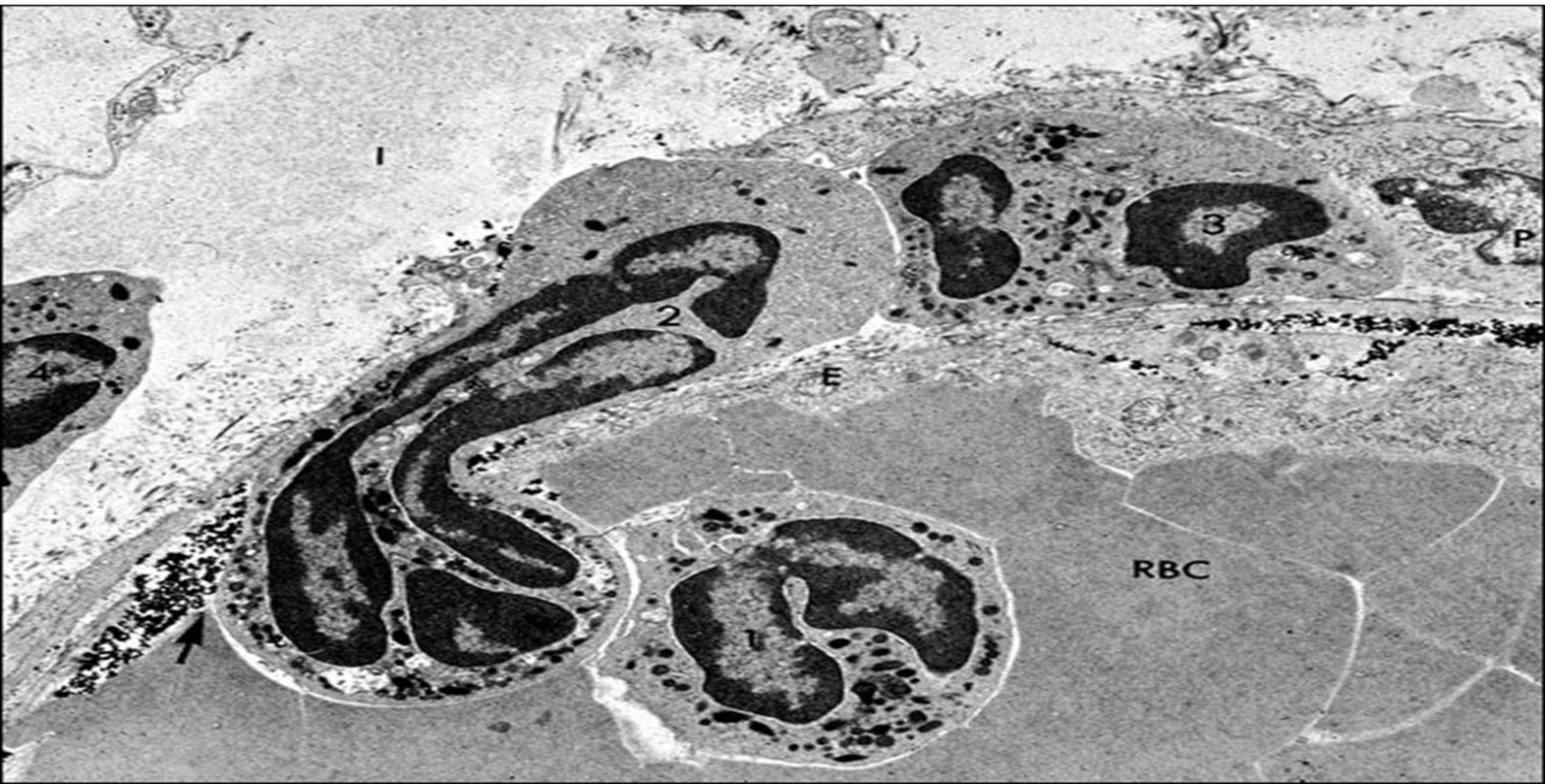
- **Efeito local e sistêmico**

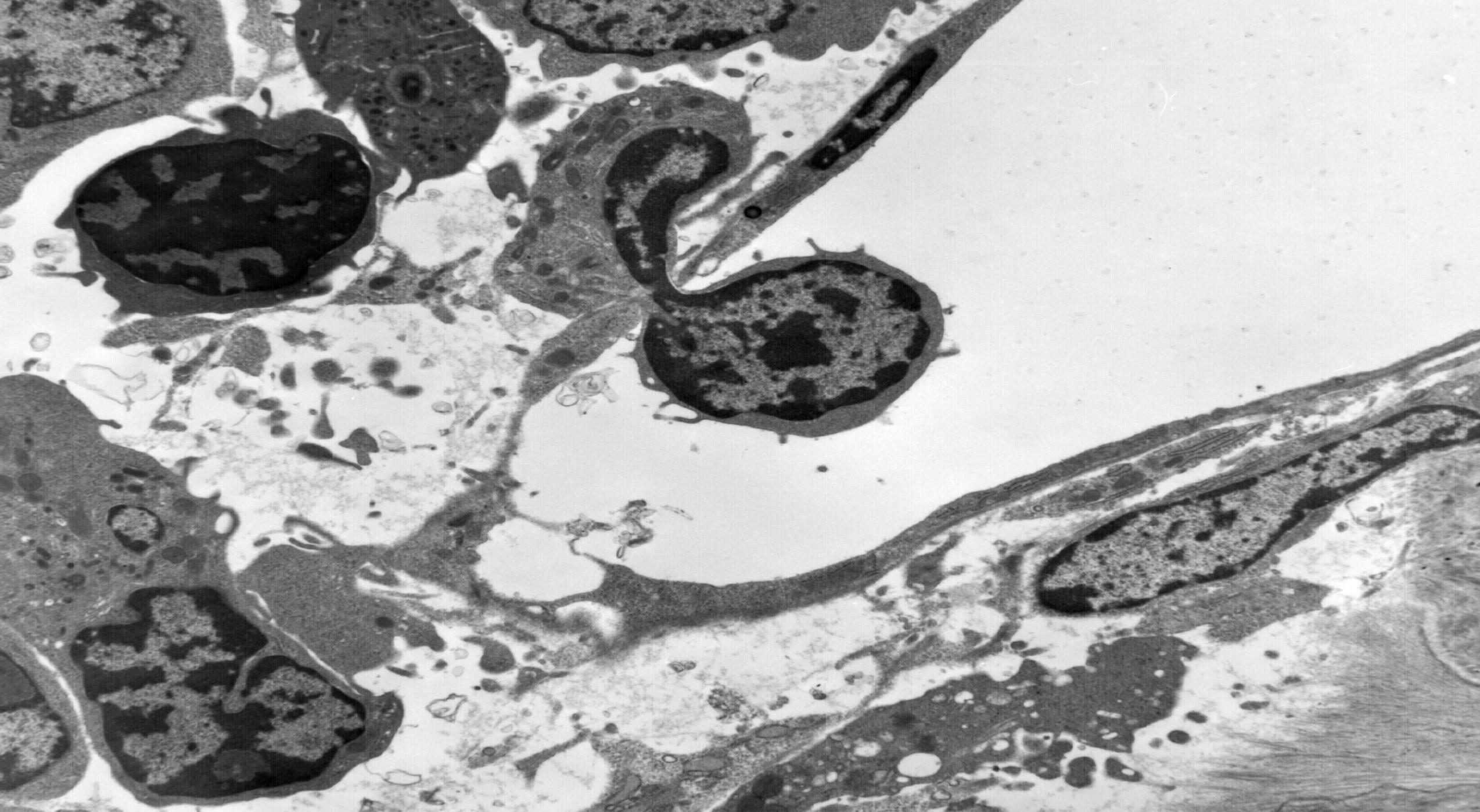
- **Produzidas por macrófagos, células endoteliais vasculares, fibroblastos**

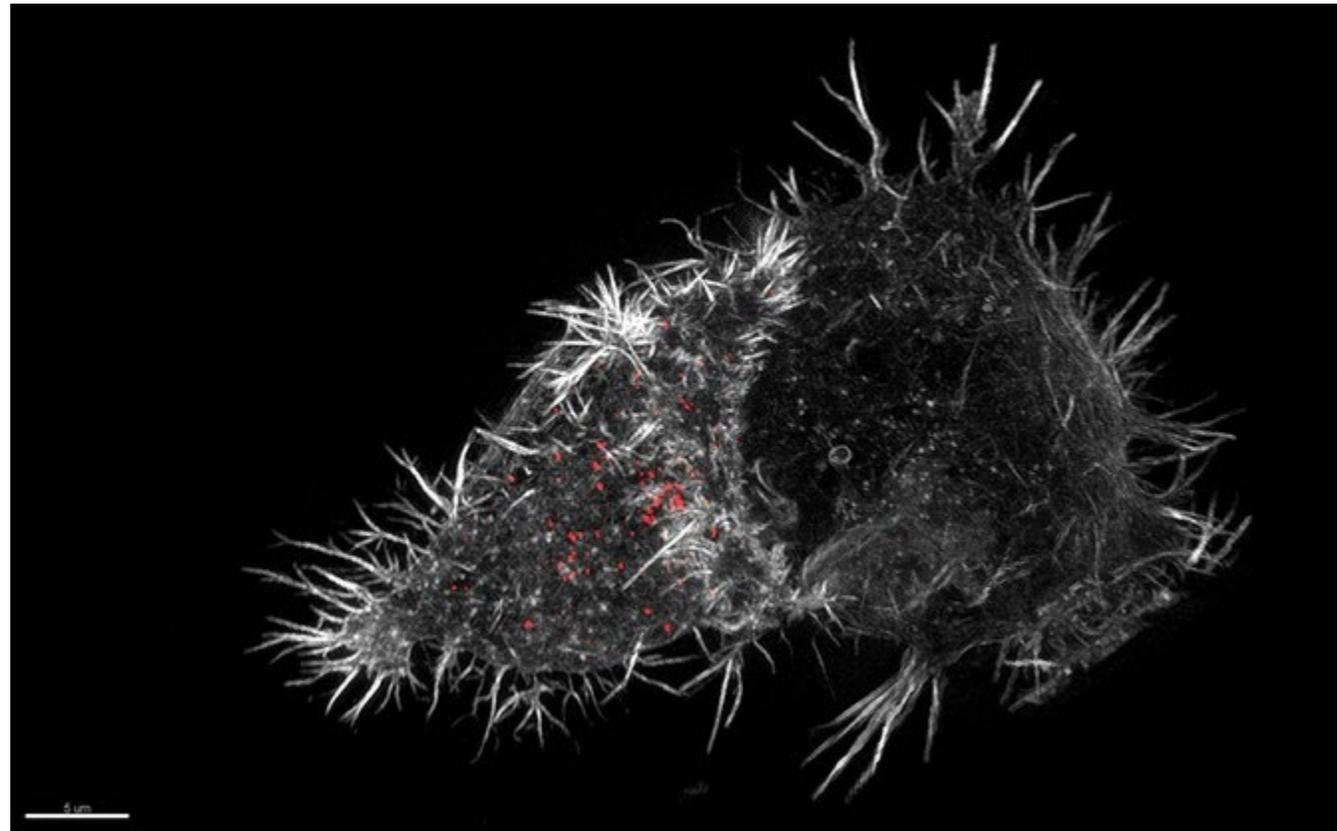
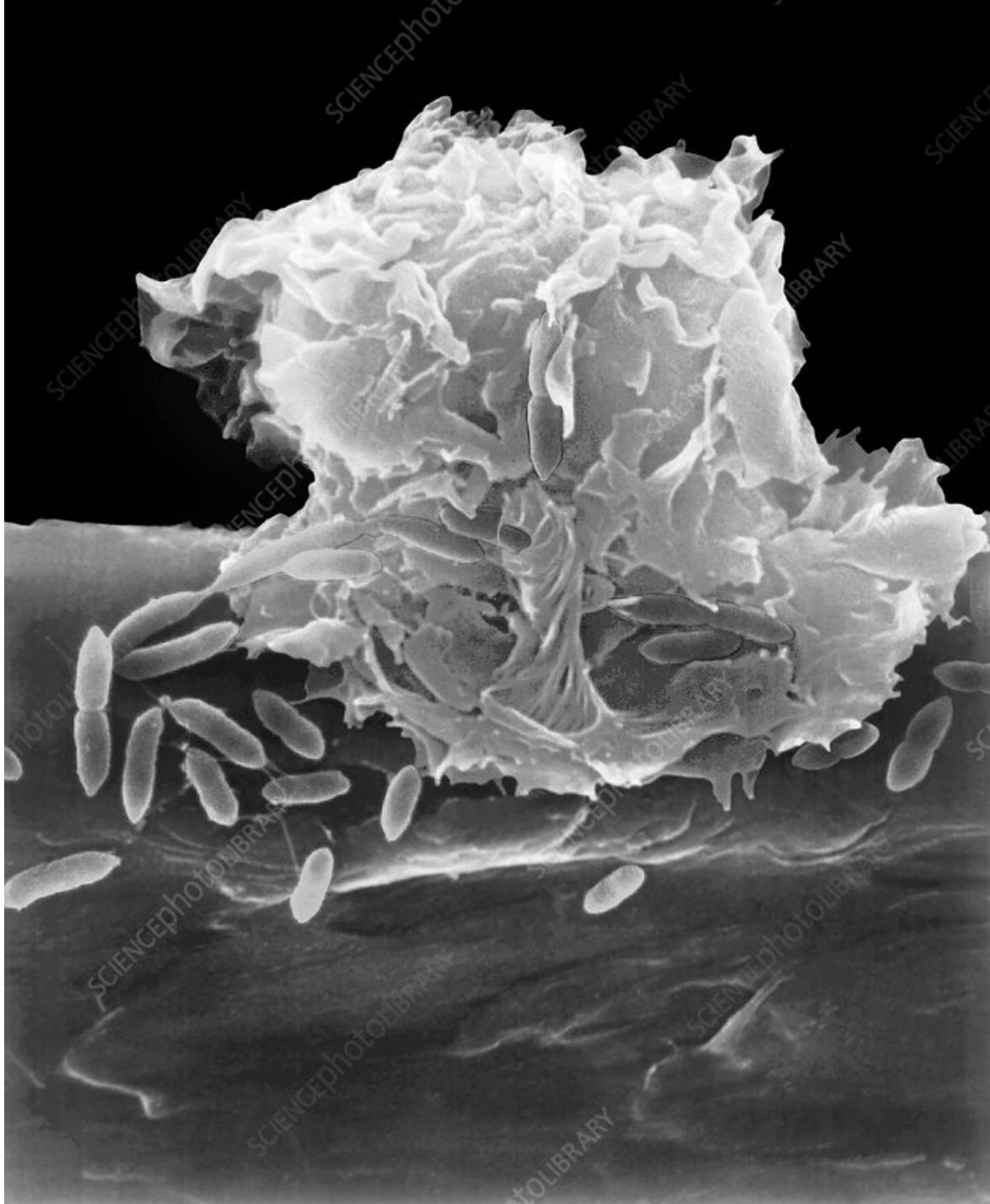
- **Estimulam o fígado para produção de proteínas de fase aguda**



# Neutrophil Transendothelial Migration (Diapedesis)







Natural killer (NK)

# Inflamação aguda

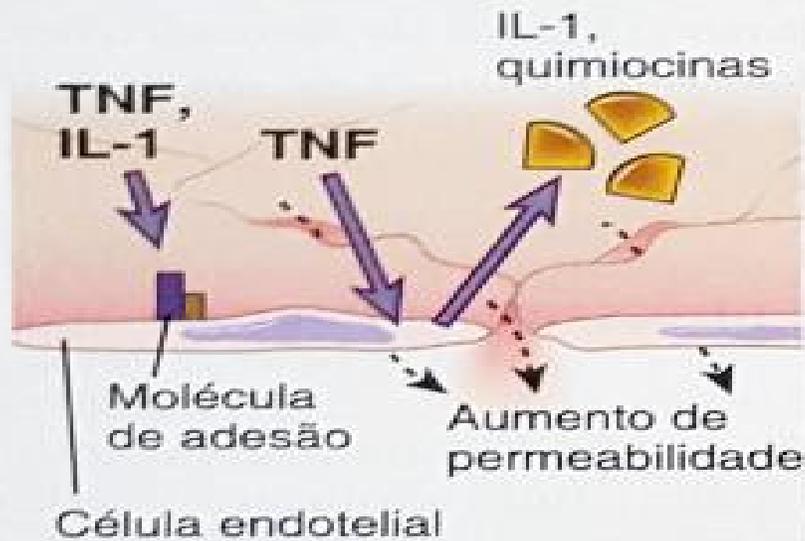
- **Consequência sistêmica das respostas agudas**
- **TNF $\alpha$ , IL1 e IL6:**
  - atuam no hipotálamo aumentando a temperatura corporal
  - Induzem de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos bem como liberação de fibrinogênio para coagulação e reparo tecidual
  - Aumento da produção de neutrófilo pela medula óssea (IL1)

# Inflamação aguda

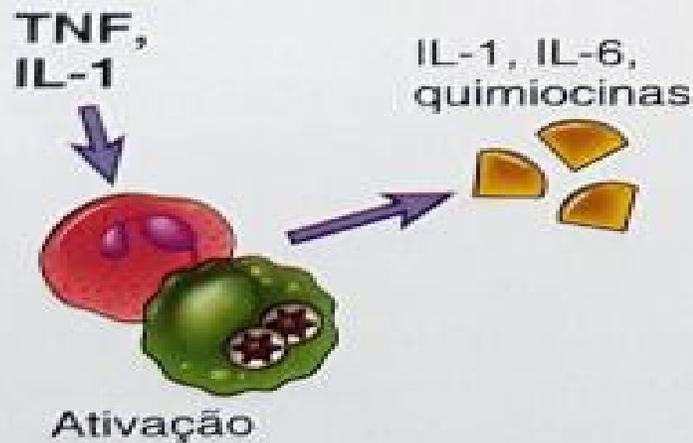
- **Excesso de produção de TNF pode induzir a :**
  - **Inibição da contração do miocárdio e alteração do tônus vascular**
  - **Desenvolvimento de trombose pelo estímulo de fator tecidual**
  - **Fadiga de células musculares e adiposas causando caqueixa**
  - **Lesão tecidual**

## Inflamação local

### Células endoteliais



### Leucócitos



## Efeitos protetores sistêmicos

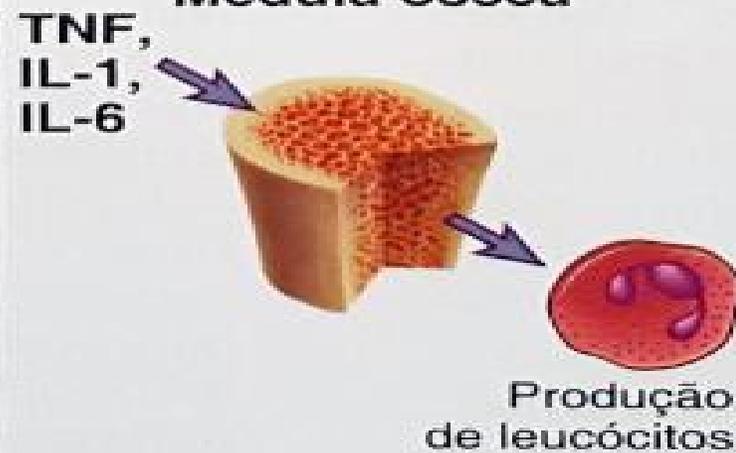
### Cérebro



### Fígado

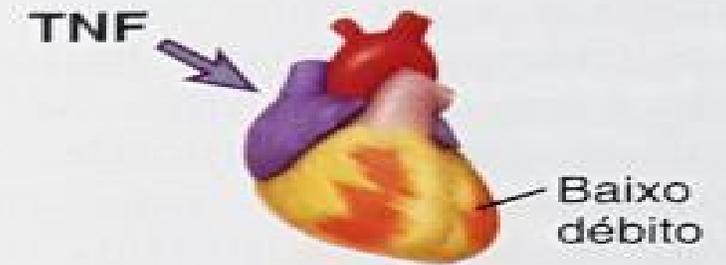


### Medula óssea

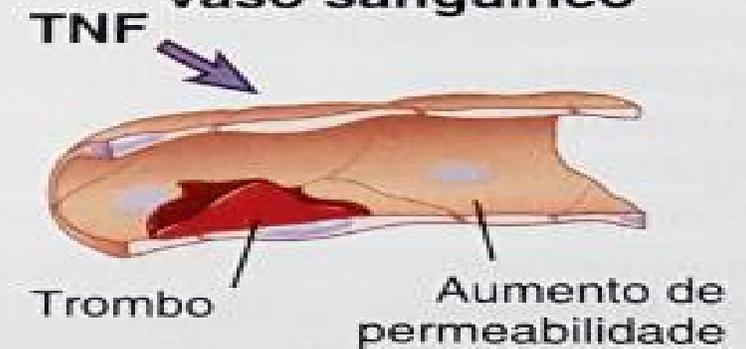


## Efeitos patológicos sistêmicos

### Coração



### Células endoteliais/vaso sanguíneo



### Diversos tecidos

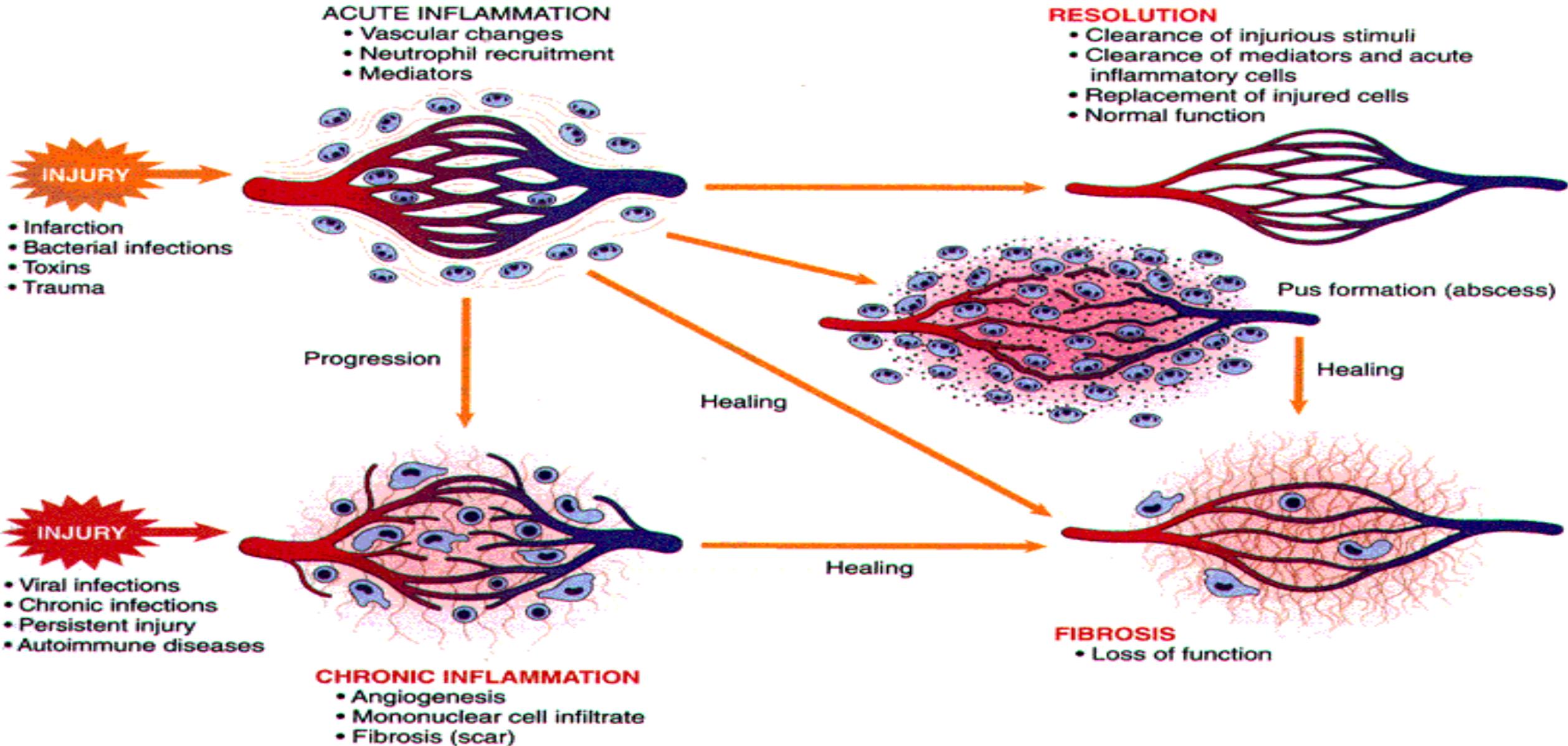


# Inflamação aguda

- **Resolução do processo inflamatório:**
  - Processo inflamatório agudo é bem sucedido.
  - O edema e as proteínas são drenados pelos vasos linfáticos
  - Os leucócitos polimorfonucleares neutrófilos do foco inflamatório sofrem apoptose e são fagocitados pelos macrófagos juntamente com os restos necróticos.
  - Normalidade tecidual

<https://slideplayer.com.br/slide/3287812/>

# Inflamação crônica



Outcomes of acute inflammation: resolution, healing by fibrosis, or chronic inflammation

# Inflamação crônica

- **A inflamação crônica ocorre nas seguintes situações:**
  - Infecção persistente
  - Exposição prolongada
  - Reações autoimunes
- **Características celular**
  - Infiltrado inflamatório por macrófagos, linfócitos e plasmócitos
  - Destruição tecidual que é produzida pela persistência do agente agressor ou pelas células inflamatórias
  - Tentativa de reparo com produção de tecido conjuntivo.

# Inflamação crônica

- **Características**

- **Recrutamento contínuo de monócitos pela ação de estímulos quimiotáticos: C5a, fator de crescimento derivado das plaquetas, fragmentos de degradação de colágeno e fibronectina**
- **Existência de grande quantidade de macrófagos no local da lesão**

# Inflamação crônica

- **Características**

- Produção de grande quantidade de radicais livres que acabam sendo tóxicos para células
- Produção de citocinas que estimulam a proliferação de fibroblastos (IL1), depósito de colágeno e angiogênese.
- Liberação de  $\text{TNF}\alpha$  e IL1 que estimulam a migração e ativação de linfócito

# Inflamação crônica

- **IL6**

- Promove maturação e ativação de neutrófilos,

- maturação de macrófagos

- diferenciação/manutenção de linfócitos T, citotóxicos, LB e células NK

# Inflamação crônica

- **Produção de granuloma**
  - **Agregação microscópica de macrófagos ativados e diferenciados em células epitelióides**
  - **Possibilidade de formação de células gigantes com aproximadamente 20 núcleos**
  - **Células circundadas por leucócitos mononucleares**
  - **Deposição de fibroblastos e tecido conjuntivo**

