

INFLAMAÇÃO

Processo decorrente em resposta a uma agressão local, ocasionada em um tecido vascularizado, a fim de limitar ou extinguir o dano e restaurar os locais afetados.

- PONTOS POSITIVOS**
 - Viabiliza o controle de infecções;
 - Promove a cicatrização de feridas;
 - Atua contra o processo de destruição de órgãos atacados.

- PONTOS NEGATIVOS**
 - É necessário que haja um constante equilíbrio dinâmico na resposta inflamatória para que não se torne prejudicial;
 - Podem desenvolver um papel prejudicial no quadro de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT), agravando-o.

Inflamação Aguda

IMUNIDADE INATA

PRINCIPAIS ESTÍMULOS

- Infecções e toxinas microbianas
- Trauma
- Agentes físicos e químicos
- Necrose tissular
- Corpos estranhos
- Reações de hipersensibilidade

GERAM DANOS CELULARES

- Devido a infecções
- Devido a lesões celulares assépticas

PAMPs

DAMPs

DAMPs = Padrões Moleculares Associados a Danos

Moléculas produzidas ou liberadas por células que sofreram algum dano ou que estão mortas. No entanto, em caso de morte celular por apoptose, os DAMPs não costumam ser liberados. Eles costumam ser liberados em tipos de morte celular que não são programadas.

Lembre-se sempre: Não é necessário ter uma infecção microbiana para desencadear uma inflamação aguda!

PRINCIPAIS CÉLULAS RESIDENTES DA IMUNIDADE INATA

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Sua função principal é de processar e apresentar antígenos. Assim que reconhece o PAMP, amadurece e passa a expressar mais moléculas para fazer contato com Linfócitos T, expressando também citocinas.

MASTÓCITOS

Eles podem ser ativado por anafilotoxinas, citocinas e ou por reconhecimento - devido a seus PRRs, que são capazes de reconhecer PAMPs. No entanto, **sua função não é fagocítica**. A partir da interação entre PRRs da célula e os PAMPs do patógeno, ele é ativado e, com isso, libera diversas substâncias, dentre as quais estão:

- Citocinas
- Histamina
- Leucotrienos
- Prostaglandinas
- Quimiocinas

MACRÓFAGOS (MØ)

A interação entre PAMP e PRR irá desencadear uma **cascata de sinalização interna**, culminando no **rearranjo do citoesqueleto de actina**, fazendo com que o macrófago emita pseudópodes, que se fecharão em torno do patógeno, engolfando-o e formando o **fagossoma**. Após, o **lisossoma** se une ao fagossoma, formando o **fagolisossoma** e matando o patógeno, que será degradado e exocitado. Além disso, durante o processo fagocítico, o MØ, inicia um mecanismo de sinalização com a produção de quimiocinas, citocinas e mediadores lipídicos.

FATORES MICROBICIDAS DOS FAGOLISOSSOMOS

Fatores mais importantes!

- Intermediários Reativos do O₂
- Óxido nítrico
- Enzimas (Em especial as Hidrolases ácidas)
- pH ácido bacteriostático ou bactericida
- Peptídeos antimicrobianos
- Competidores

QUIMIOCINAS

- IL-8

CITOCINAS

- IL-1
 - IL-6
 - TNF-α
- Tríade Inflamatória**

M. LIPÍDICOS

- Prostaglandinas
- Tromboxano
- Leucotrienos
- PAF

São chamados de **Eicosanóides**. São originados a partir do Ácido Aracádônico.

PRINCIPAIS AÇÕES DAS CITOCINAS E QUIMIOCINA

- **TNF-α:** Vasodilatação arteriolar e aumento da permeabilidade venular (**locais**); Febre (**sistêmica**)
- **IL-1:** Ativa o endotélio vascular, aumentando as moléculas de adesão leucocitária (**locais**); Febre (**sistêmica**)
- **IL-6:** Induz a produção de Proteínas de Fase Aguda (**sistêmica**).
- **IL-8:** Recrutamento de neutrófilos (**local**)

INTERMEDIÁRIOS REATIVOS DO O₂

Formação de...

ÓXIDO NÍTRICO

Com a criação do fagolisossoma, há a rápida ativação de **NADPH oxidase**, o que faz com que ela converta moléculas de O₂ em íon superóxido. Com a acidificação do meio, a **superóxido desmutase** os converte em **peróxido de hidrogênio**, que, em seguida, é convertido em **hipoclorito e radicais hidroxila (que conseguem matar os patógenos devido à alta reatividade)** pelas enzimas peroxidase e os íons ferro.

É um gás solúvel que age de forma parácrina e é produzido pela enzima **óxido nítrico sintase (NOS)** tanto por células do endotélio quanto por macrófagos. Contudo, nos macrófagos, a NOS só é ativada mediante a fagocitose, então diz-se que ela é **óxido nítrico sintase induzida (iNOS)**.

Obs.: Reduz o recrutamento de leucócitos em seu local de ação

Mediante estímulo extracelular, as fosfolipases liberam o ácido aracádônico - que estava esterificado nos fosfolipídios de membrana. Este, por sua vez, em contato com a **Lipoxigenase** gera os Leucotrienos; Quando em contato com a **COX-1** ou a **COX-2**, gera Prostaglandinas e Tromboxanos.

PRINCIPAIS AÇÕES DOS MEDIADORES LIPÍDICOS

- **Prostaglandinas:** Vasodilatação arteriolar e dor
- **Tromboxano:** Vasoconstrição venular e agregação plaquetária
- **Leucotrienos:** Aumento da permeabilidade venular, broncoconstrição e quimiotaxia de neutrófilos.
- **PAF:** Vasodilatação arteriolar; Aumento da permeabil. vascular; Quimiotaxia de leucócitos; Agregação plaquetária; Ativação e desgranulação de neutrófilos; Estímulo da fosfolipase A2.

OBS.:

Todas elas possuem Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs), que podem estar na superfície, no citossol ou dentro de vesículas.

A histamina pode ser encontrada, principalmente, nos grânulos pré-formados dos Mastócitos.

Suas ações principais são:

- Vasodilatação arteriolar
- Aumento da permeabilidade venular

↑
A
C
A
D
O
L
O
C
A
L
↓

PRINCIPAIS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

- Proteínas do Sistema Complemento
- Lectina ligadora de manose
- Fibrinogênio
- Proteína C-Reativa
- Proteína Amilóide Sérica

É importante entender antes de começar que...

Com o aumento da permeabilidade venular - provocado por mediadores lipídicos - ocorre um edema que permite o extravasamento de plasma para os tecidos. Tal plasma é rico em proteínas de fase aguda, que se configuram como mediadores solúveis no local da inflamação.

O QUE SÃO?

- As Proteínas do Sistema Complemento são um conjunto de diversas glicoproteínas que estão solúveis no plasma e, a princípio, não estão aderidas na célula - ou seja, elas são séricas.
- Quando estão solúveis, elas não estão ativas, mas sim em forma de pró-enzimas (zimogênios) no sangue, nos fluídos corporais e nos tecidos.
- A atuação delas ocorre de forma sequencial em que uma ativa a outra ("efeito dominó")

VIAS DA CASCATA DO COMPLEMENTO

CLÁSSICA

Depende de anticorpos e, assim, não é a via resultante de um primeiro contato com o patógeno.

ALTERNATIVA

É uma das duas principais vias na resposta aguda da inflamação.

DA LECTINA

É uma das duas principais vias na resposta aguda da inflamação.

ETAPAS INICIAIS

O anticorpo IgM ou IgG reconhece o antígeno e a proteína C1 dará início à cascata ligando-se à porção FC dos anticorpos e à proteína C4. C4a é liberado e C4b fica aderido. Haverá a formação de C3 convertase, que irá clivar uma proteína C3, sendo C3a liberado e C3b irá aderir. O novo complexo irá se chamar C5 convertase, que irá clivar a Proteína C5 em C5a (liberada) e C5b (que adere).

Esta via é iniciada pela **Proteína C3**, que aderirá ao patógeno e será clivada em C3a (que é liberado) e C3b (que adere). Em seguida, um fator B será clivado, formando os fragmentos Ba e Bb. Ba será liberado e Bb aderirá. Bb, junto à C3 formará a C3 convertase, que clivará outra proteína C3, sendo C3a liberado e C3b irá aderir. Esse novo complexo C3b+Bb+C3b irá se chamar C5 convertase, que irá clivar a Proteína C5 em C5a (liberada) e C5b (que adere).

Uma lectina ligadora de manose se liga a resíduos de manose ou de fucose, tendo como resíduo final uma manose ou fucose de microorganismos. Com isso, ela se ligará a uma proteína C4, que será clivada. C4a é liberado e o C4b se adere. Haverá a formação de C3 convertase, que irá clivar uma proteína C3, sendo C3a liberado e C3b irá aderir. O novo complexo irá se chamar C5 convertase, que irá clivar a Proteína C5 em C5a (liberada) e C5b (que adere).

ETAPAS TARDIAS

A partir do complexo final das etapas iniciais, ocorre a ligação das proteínas C6, C7 e C8 que não serão clivadas. Essas se associam para que várias C9 se juntem e possam se polimerizar, formando poros e o Complexo de Ataque à Membrana (MAC). Há, assim, a formação de canais de livre passagem de água e íons que culminam na alteração do equilíbrio osmótico da célula e levam à morte do microrganismo.

FUNÇÕES DAS MOLÉCULAS BIOTIVAS RESULTANTES

- **Oponina:** C3b

↪ Revestimento de microrganismos com opsoninas que viabiliza um mecanismo fagocítico mais eficiente.

↪ C3b, IgG1 e IgG3

↪ Um receptor para C3b se liga a C3b e induz o processo fagocítico.

- **Anafilotoxinas:** C3a, C4a e C5a

↪ São mediadores inflamatórios que ativam o endotélio e os mastócitos e induzem o surto oxidativo, produzindo o ROS e o NO.

- **MAC:** C5b-C9 (n)

- **Quimiotaxia de neutrófilos:** C5a

↪ Procedimento realizado pela C5a e a IL-8 para recrutar **neutrófilos**.

Sua principal função é fagocitar. Eles são os primeiros a chegar nos locais de inflamação. Tal como os macrófagos, possui PRRs e receptores de opsonina. Sua fagocitose ocorre da mesma forma que a do macrófago, com exceção de que ele apresenta **grânulos**. **Na ausência de inflamação**, eles passam para o fluxo sanguíneo e nada acontece. **Na inflamação**, há a expressão de mais ligantes de integrina, selectina e quimiocinas, ao passo em que o fluxo sanguíneo está mais lento e mais abundante.

Com isso, os neutrófilos estão mais próximos às paredes dos vasos e torna-se viável uma comunicação mais efetiva com as células do endotélio. Oligossacarídeos do neutrófilo se ligarão à selectina, culminando na adesão, que é fraca. Ocorre o rolamento, até que um dos receptores reconheça uma quimiocina (IL-8 ou C5a) que incentivará uma sinalização celular que culminará na alteração conformacional da integrina do neutrófilo, que, dessa vez, irá formar uma ligação muito mais forte com os ligantes de integrina, encerrando seu rolamento. Com o aumento da permeabilidade, a diapedese em busca de mais quimiocinas se torna mais viável.

Os neutrófilos possuem 3 tipos principais de grânulos com diferentes enzimas dentro deles:

- **Específicos:** Lactoferrina e Catelicidina
- **Azurófilos:** Mieloperoxidase, Proteína de aumento da permeabilidade/bactericida, Defensinas e Serino protease neutrófilo elastase e catepsina G
- **Terciários:** Catepsina, Gelatinase, Fosfolipases, Lisozimas

Ele também produz os Intermediários Reativos do Oxigênio e o óxido nítrico. Porém, nos neutrófilos, o H₂O₂ não costuma ser o suficiente para matar os microrganismos. Com isso a mieloperoxidase (MPO) converte o H₂O₂ em hipocloreto, que é um agente antimicrobiano potente. Esse é, então, o sistema bactericida mais eficaz dos neutrófilos.

Após a fagocitose, os neutrófilos passarão pela apoptose, morrendo e sendo ingeridos pelos macrófagos.

OBS.: A fagocitose não é o único método de combate a patógenos do neutrófilo. Além desse, existe a degranulação - em que liberam seus grânulos - e a NETose - em que ele libera "teias" compostas de histonas, fibrilas de DNA e enzimas granulares que podem atuar no combate ao patógeno. Ele possui alto poder microbicida, porém alto potencial de lesão tecidual.

SINAIS FLOGÍSTICOS E MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

CALOR

Prostaglandinas, NO e Leucotrienos promovem o relaxamento da musculatura lisa perivascular, levando à vasodilatação arteriolar e o aumento do fluxo sanguíneo local, o que pode causar a estase.

RUBOR

EDEMA

TNF- α , Prostaglandinas, Leucotrienos e PAF aumentam a permeabilidade venular, que leva ao extravasamento de líquido.

DOR

A Prostaglandina E2 atua no nociceptor, que, quando sensibilizado, levará à dor.

PERDA DA FUNÇÃO

É um somatório dos sinais anteriores, uma ação direta das células da Imunidade Inata ou mecanismos de reparo tecidual

INFLAMAÇÃO CRÔNICA

Surge em infecções persistentes, exposições prolongadas a agentes tóxicos ou em caso de doenças autoimunes.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

- Infiltrado de macrófagos, linfócitos e plasmócitos
- Destruição tecidual
- Tentativa de cicatrização dos danos teciduais por tecido conjuntivo (angiogênese e fibrose)

CÉLULAS DENDRÍTICAS

O edema é drenado pelo vaso linfático e, quando ela está madura, ela sai do tecido para o sistema linfático junto aos fragmentos do patógeno e o líquido intersticial para apresentar estruturas do patógeno para as células T nos tecidos e órgãos linfoides secundários. É importante salientar que elas seguem para o linfonodo mais próximo do local da infecção.

EFEITOS SISTÊMICOS

- **Protetores:** Febre (Triade Inflamatória no Cérebro), Produção de Proteínas de Fase Aguda (IL-1 e IL-6 no fígado) e Produção de Leucócitos (Triade Inflamatória na medula óssea)
- **Patológicos:** Baixo débito cardíaco (TNF- α no coração), aumento da permeabilidade e a indução de trombos (TNF- α nos vasos sanguíneos e endotélio) e aumento da glicose no sangue (TNF- α em diversos tecidos)

SEPSIS

Inflamação exarcebada e sistêmica decorrente de infecção em que os macrófagos do baço e fígado são ativados e liberam TNF- α na corrente sanguínea. Isso acarreta nos efeitos patológicos sistêmicos, ocorrendo no corpo inteiro, podendo levar à hipovolemia. Isso leva à disfunção de órgãos/tecidos, à falência múltipla e, depois, ao choque séptico.

Os efeitos hemodinâmicos do TNF- α durante o choque séptico são: (i) - Hipotensão; (ii) Redução do pH do sangue; (iii) - Supressão do apetite, induzindo a regulação da massa corporal e; (iv) - Caquexia, em quadro de produção continuada de TNF- α

FINALIZAÇÃO DA INFLAMAÇÃO AGUDA

Os mediadores inflamatórios são degradados após serem liberados e são produzidos em surtos rápidos. A inflamação leva ao recrutamento e à ativação de células reguladoras a fim de obter uma resposta anti-inflamatória com o fim de ativar os mecanismos de reparo tecidual e limpeza. As principais citocinas envolvidas nesse processo são a IL-10 e o TGF- β . A partir disso, há a presença de macrófagos do tipo 2 e dos linfócitos T reguladores.