


**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**  
 COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
 DISCIPLINA DE PATOLOGIA VETERINÁRIA
 

# Inflamação

## eventos essenciais

**Prof. Raimundo Tostes**

# Inflamação

## ROTEIRO DA AULA

- Definição de inflamação
- Princípios gerais da ação dos mediadores solúveis
- Estímulo para inflamação e imunidade inata
- Papel dos vasos sanguíneos
- Leucócitos: extravasamento e ações
- Inflamação crônica e imunidade adaptativa
- Respostas Inflamatórias Sistêmicas

*É uma resposta complexa a um estímulo nocivo (micróbios, toxinas, céls. necróticas).*

Ocorre em tecidos vascularizados.

## Inflamação: Definição

Envolve o recrutamento e ativação de várias proteínas plasmáticas e células.

Depende de mediadores químicos.

*É uma resposta protetora...*

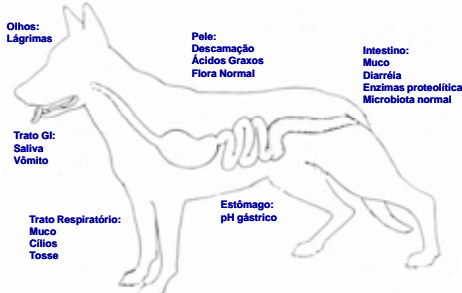
Causa lesão tecidual...

## Inflamação: Definição

Está associada a doenças infecciosas... *...imunológicas...*

*...vasculares...* **...e trauma.**

## Barreiras Naturais do Organismo

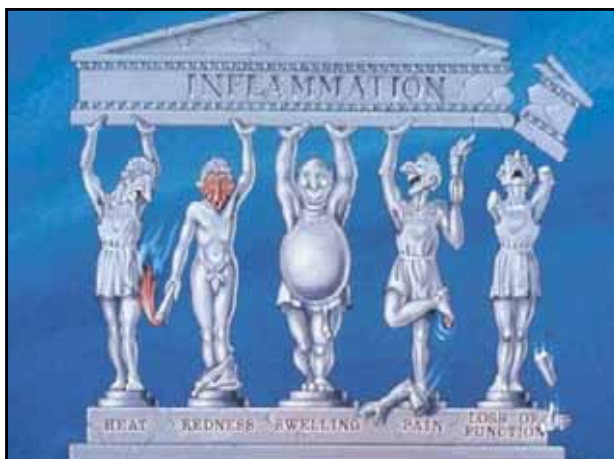


**Olhos:** Lágrimas  
**Pele:** Descamação, Ácidos Graxos, Flora Normal  
**Intestino:** Muco, Diarréia, Enzimas proteolíticas, Microbiota normal  
**Trato GI:** Saliva, Vômito  
**Trato Respiratório:** Muco, Cílios, Tosse  
**Estômago:** pH gástrico

## Sistema Monocítico Fagocitário



**S.N.C.:** Microglia  
**Tecido Conjuntivo:** Histiócitos  
**Sangue:** monócitos  
**Rim:** Células Mesangiais  
**Linfonodos:** Células Dendríticas  
**Osso:** Osteoclastos  
**Pulmão:** Macrófagos Alveolares  
**Medula Óssea:** Macrófagos  
**Fígado:** Células de Küpffer



### Sinais Cardeais da Inflamação



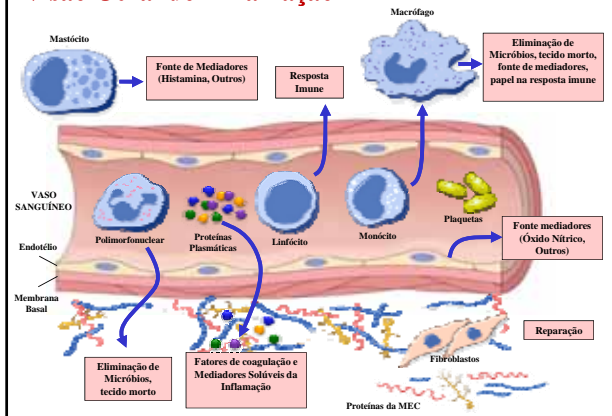
### Outras Alterações da Inflamação

- ⇒ **Produção de muco**  
(mastócitos-histamina- glands mucosas)
- ⇒ **Contração da musculatura lisa**
- ⇒ **Reações Sistêmicas de Fase Aguda**

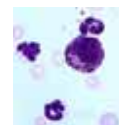
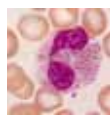
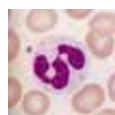
### Resposta de Fase Aguda

- Proteínas de Fase Aguda: grupo de proteínas  
*Exs.: Proteína C-reativa e Proteína Ligada à Manose.*
- Produzidas no fígado.
- Promovem inflamação.
- Ativam o complemento.
- Estimulam a quimiotaxia.
- Citocinas inflamatórias (TNF, IL-1, IL-6) estimulam hepatócitos a sintetizar e secretar proteínas de fase aguda.
- Esta resposta garante uma resposta precoce.
- O corpo reconhece substâncias estranhas mais cedo.
- Antes da total ativação das defesas orgânicas.

### Visão Geral do Inflamação



### Células envolvidas na inflamação



A  
G  
U  
D  
A

### Células envolvidas na inflamação

Plasmócito

Linfócito

Monócito

Macrófago

**C R Ô N I C A**

Macrófago Tóxico

Macrófago Ativado

Célula T Ativada

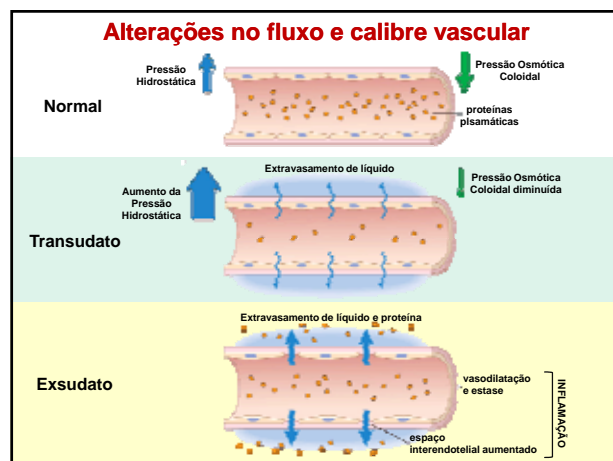
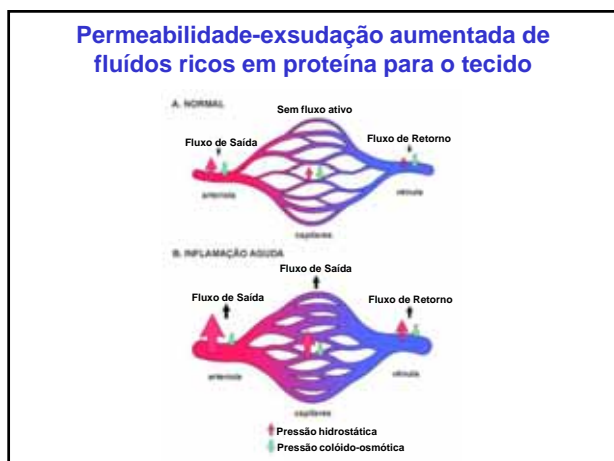
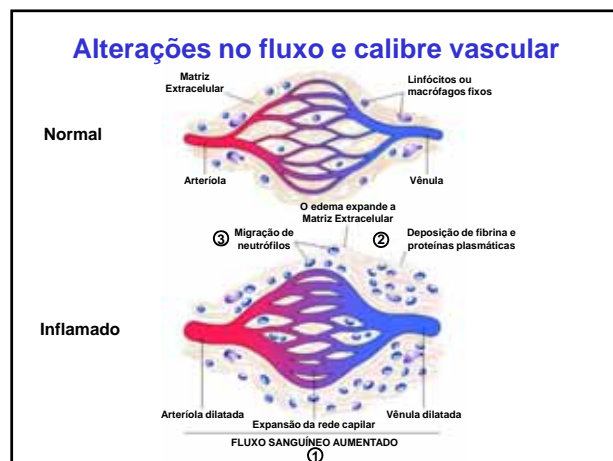
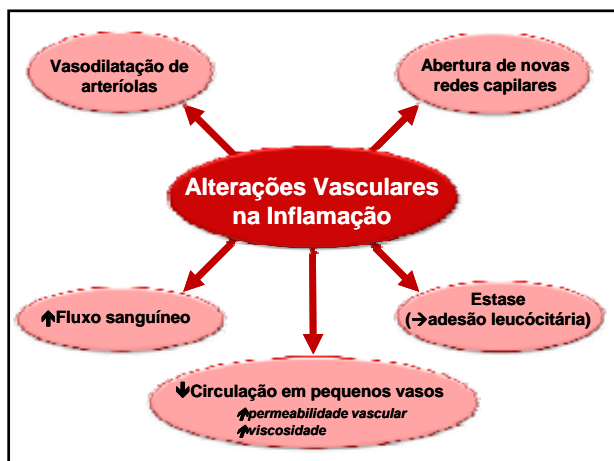
ATIVADO (NÃO-IMUNE, endotoxina, fibronectina, mediadores químicos)

Citocina (TNF- $\alpha$ )

**LESÃO TECIDUAL:**  
Metabólitos oxigenados reativos  
Fatores quimiotáticos para neutrófilos  
Proteases  
Fatores de coagulação  
Metabólitos AA

**FIBROSE:**  
Fatores de crescimento (FGFs) (FGF, FGF- $\beta$ )  
Citocinas fibrogênicas  
Fatores de angiogênese  
Colagenases de remodelação

**M A C R Ó F A G O**





## Diferenças entre Exsudato e Transudato

Constituição do plasma, Transudatos e Exsudatos			
	Plasma	Transudato	Exsudato
Proteínas	6-7 g/dl	0-1,5 g/dl	1,5-6 g/dl
Tipos de proteínas	Todas	Todas	Todas
Fibrina	Não	Não	Sim
Células	Sangue	Não	Inflamatórias
Densidade		1006-1012	>1012
Reação		Alcalina	Ácida

## Características de Diferentes Tipos de Efusões

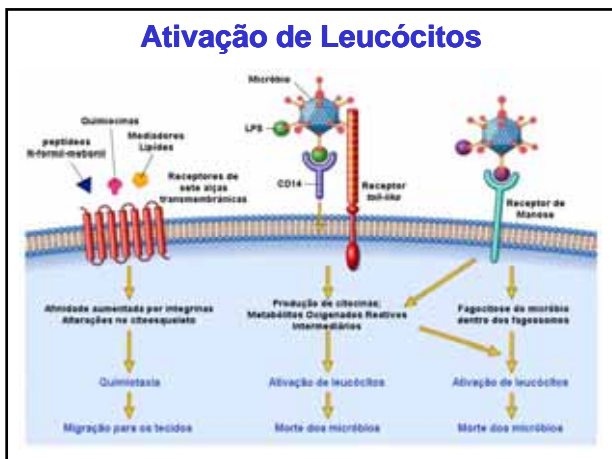
	TRANSUDATOS			EXSUDATOS	
	Transudato Puro	Transudato Modificado	Efusão Hemorrágica	Exsudato Não-Séptico	Exsudato Séptico
Cor	Clara	Seroso	Hemorrágico	Serosanguin	Purulento
Turbidez	Límpido	Límpido a turvo	Opaco	Turvo	Turvo/floculento
Sólidos Totais (g/dl)	<2,5	2,5 – 5,0	>3,0	>30	>2,5
Densidade (célts/ $\mu$ l)	<1.017	1.107 – 1.025	>1.025	>1.025	>1.025
Células nucleadas	<1000	500 – 10000	>1000	>5000	>5000
Diferencial	Mono (célts mesoteliais) Linfócitos Macrófagos	Macrof Mesoteliais Neutrófilos ND Hemácias (poucas) Linfócitos	Similar ao sangue Neutrófilos ND Linfócitos Macróf agos (eritrofagocitose)	Neutrófilos ND Macrófagos (fagocitando bactérias) Célts Mesoteliais Hemácias	Neutrófilos D Macrófagos (fagocitando bactérias) Célts Mesoteliais Hemácias
Bactérias	Não	Não	Não	Não	Sim

Fonte: Willard, M.D. et al., 1999.

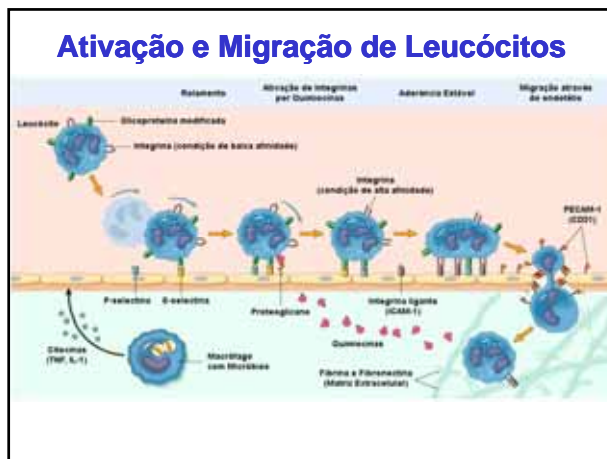
## Extravasamento de Leucócitos

- 1) Alterações no fluxo sangüíneo, marginação
- 2) Indução de moléculas de adesão na superfície endotelial
- 3) Rolamento, aderência e emigração de leucócitos
- 4) Migração no tecido em direção ao estímulo quimiotático

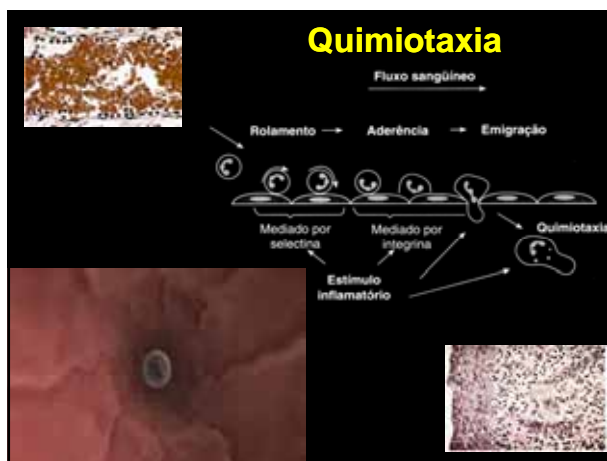
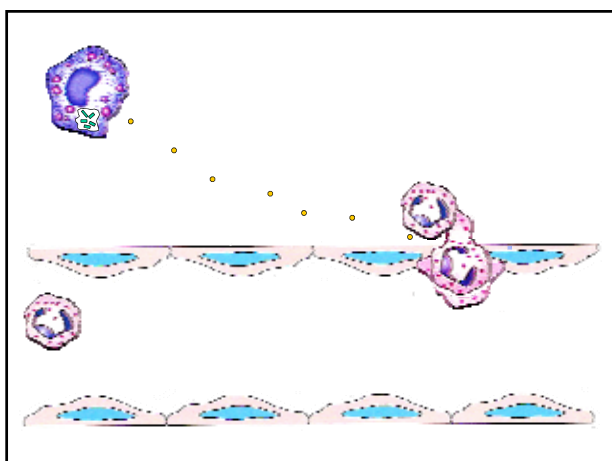
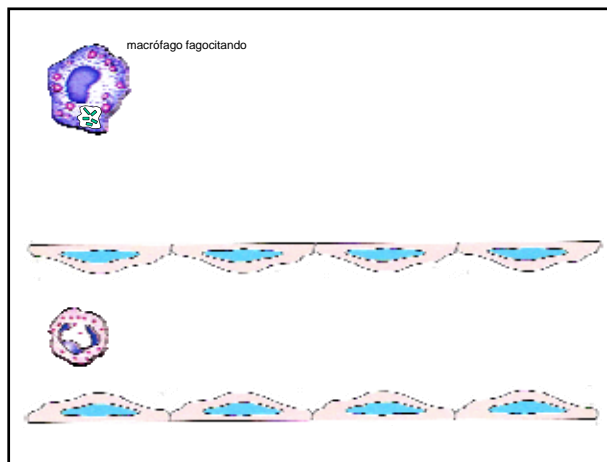
### Ativação de Leucócitos



### Ativação e Migração de Leucócitos



### Ativação e Migração de Leucócitos





## Inflamação Aguda e Crônica

- **Inflamação Aguda :**
  - Curta duração (horas a dias)
  - Principais características:
    - Exsudação de fluidos e proteínas plasmáticas (edema)
    - Migração de leucócitos, predominantemente neutrófilos
  - Resposta principal por parte da imunidade inata.
- **Inflamação Crônica :**
  - Longa duração (semanas a anos)
  - Principais características:
    - Presença de linfócitos e macrófagos
    - Reparação tecidual em curso: angiogênese, fibrose

## Classificação da Inflamação

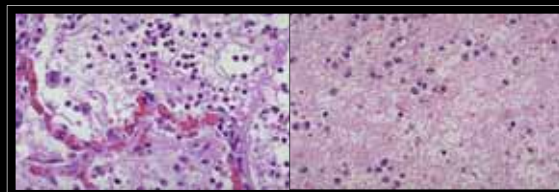
- *Inflamação Catarral*
- *Inflamação Serosa*
- *Inflamação Fibrinosa*
- *Inflamação Hemorrágica*
- *Inflamação Purulenta ou Supurativa*

*Inflamação Granulomatosa*

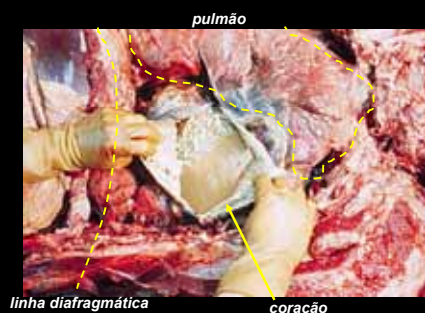
## Inflamação Catarral



## Inflamação Serosa



## Inflamação Fibrinosa


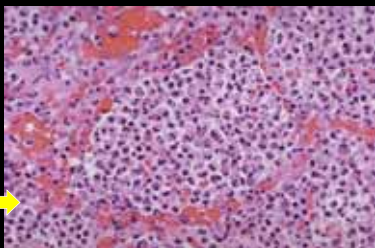



## Inflamação Hemorrágica



### Inflamação Hemorrágica

(broncopneumonia com infiltrado alveolar neutrofílico)

Normal	Pneumonia
	
	
Pneumonia	

### Inflamação Purulenta



### Inflamação Purulenta

**Abscesso:**  
coleção focal ou multifocal de pús, encapsulada por tecido epitelial.

**Flegmão:**  
coleção de pús, não encapsulada e sem limites precisos.

**Empiema:**  
acúmulo de pús em uma cavidade natural do organismo.  
Exs: piotórax, pioperitônio.



## Inflamação Granulomatosa



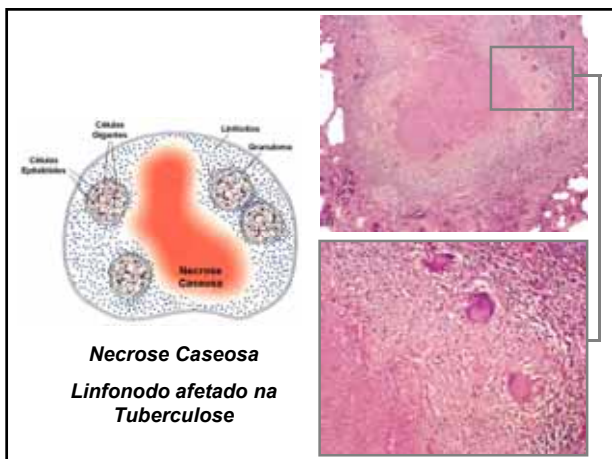
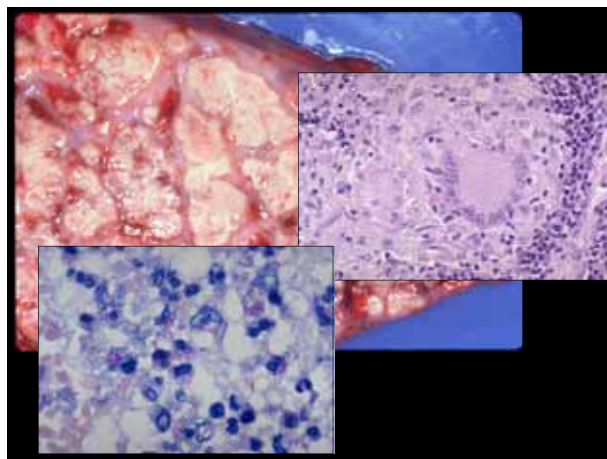
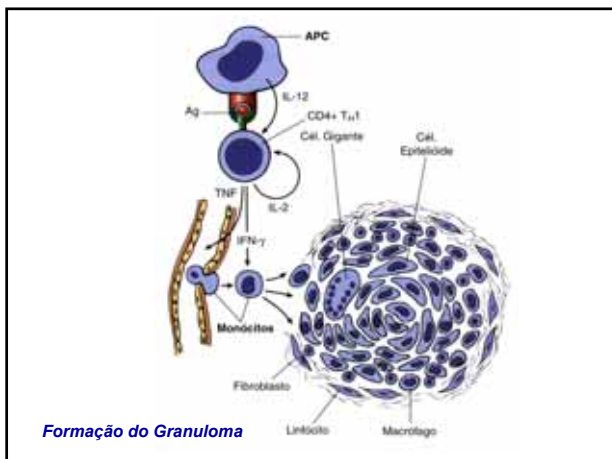
## Granuloma

Acúmulo de macrófagos modificados, chamados de células epitelióides, linfócitos, células gigantes *tipo corpo-estranho* ou de *Langhans* e fibroblastos organizados em torno de um agente agressor.

### Presença de um organismo de difícil destruição

- Agentes Infeciosos  
*Mycobacterium* spp, Fungos
- Partículas exógenas  
óleo mineral, polímeros,
- Partículas endógenas  
Polissacarídeos, complexos, etc.

Presença de imunidade celular ( $L_T$ ) contra o agente agressor.



## Duração da Inflamação (Curso Clínico)

Superaguda

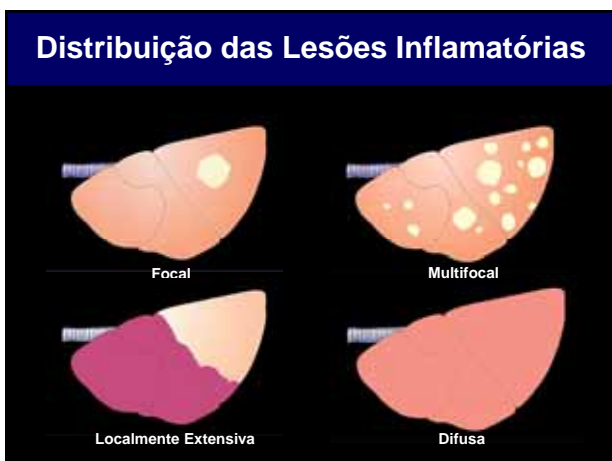
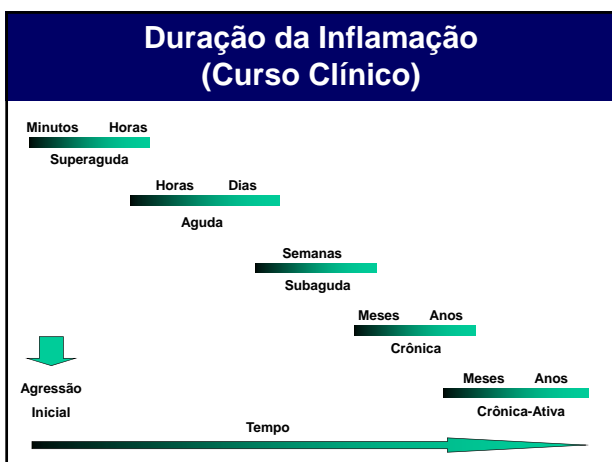
Aguda

Subaguda

Crônica

Crônica-Ativa





### Nomenclatura das Inflamações

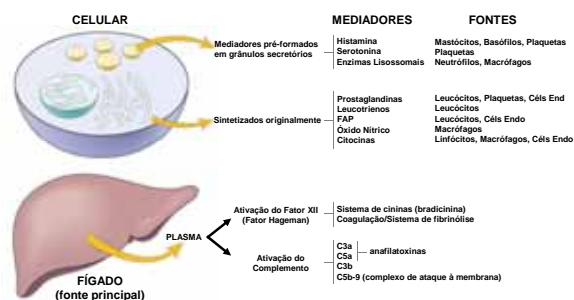
**Radical + Sufixo "ite"**

Arter (Artéria) = Arterite	Hepato (Fígado) = Hepatite
Flebo (Veia) = Flebite	Dermato (Pele) = Dermatite
Tiflo (Ceco) = Tiflite	Gastro (Estômago) = Gastrite
Cerato (Córnea) = Ceratite	Nefro (Rim) = Nefrite
Artro (Articulação) = Artrite	Rino (Nariz) = Rinite
Blefar (Pálpebra) = Pálpebra	Osteo (Osso) = Osteite
Espleno (Baço) = Esplenite	Onfalo (Umbigo) = Onfalite

## Mediadores Químicos Solúveis da Inflamação: Princípios Gerais

- Originam-se do plasma ou de células.
- Ligam-se a receptores celulares específicos.
- Alguns tem atividade enzimática direta.
- Um mediador pode estimular a liberação de mediadores (amplificação ou regulação).
- Efeitos sobre múltiplos tipos de células.
- Vida curta.

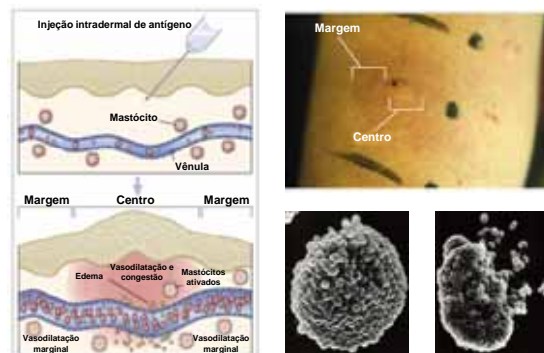
## Mediadores Químicos da Inflamação



## Principais Mediadores da Inflamação Derivados de Células

- **Aminas Vasoativas**
  - *Histamina, Serotonina*
- **Metabólitos do Ácido Aracídico**
  - *Prostaglandinas e Leucotrienos*
- **Citocinas e Quimiocinas**
  - *IL-1, TNF, IL-8*
- **Óxido Nítrico**
- **Radicais Livre Derivados do Oxigênio**
- **Enzimas Lisossômicas**

## Desgranulação de Mastócitos: Efeitos Vasculares

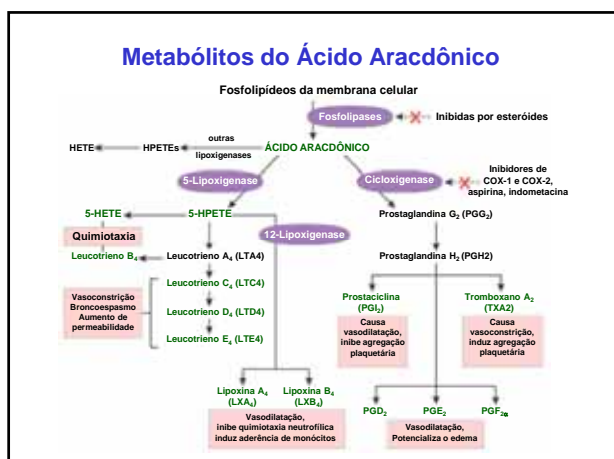


## Metabólitos do Ácido Aracídico

- O Ácido Aracídico (AA) é um ácido graxo poli-insaturado 20-C liberado pelos fosfolípidos de membrana pela fosfolipaseA2.
- Estímulos mecânicos, químicos e físicos podem ativar a fosfolipaseA2.
- Metabólitos do AA são chamados *eicosanóides* e são gerados pela ciclooxigenase e lipoxigenase.

## Metabólitos do Ácido Aracídico

- **Ciclooxigenases** sintetizam *prostaglandinas e tromboxanos*.
- **Lipoxigenases** sintetizam *leucotrienos e lipoxinas*.
- **Receptores para eicosanóides** são acoplados a **proteínas-G transmembrana**.
- **Eicosanóides** medeiam todos os aspectos da inflamação.



### Fator Ativador de Plaquetas (acetil-gliceril-eter-fosforilcolina)

**PRINCIPAIS AÇÕES INFLAMATÓRIAS:**  
 Aumento da permeabilidade vascular  
 Agregação leucocitária  
 Aderência leucocitária  
 Quimiotaxi para leucócitos  
 Ativação de plaquetas  
 Ativação de outros mediadores

**FONTES:**  
 Mastócitos/Basófilos  
 Neutrófilos  
 Monócitos/Macrófagos  
 Endotélio  
 Plaquetas  
 Outros

CC(=O)OCC(O)COP(=O)(O)OCCN(C)C

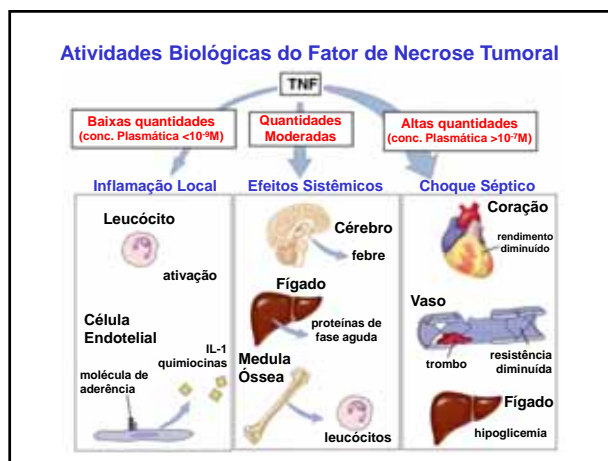
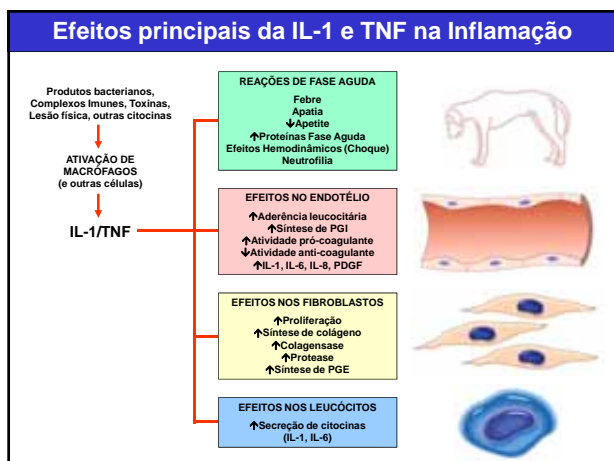
FATOR ATIVADOR DE PLAQUETAS



### Fator de Necrose Tumoral (TNF)

- Principal fonte celular: **Macrófago**
- Principal estímulo para produção: **Lipopolissacarídeo bacteriano (LPS, endotoxin)**
- Principais funções protetoras:
  - ↑adesividade vascular endotelial para leucócitos
  - ↑permeabilidade vascular para proteínas plasmáticas

– *inflamação aguda*



## Interleucina 1 (IL-1)

- Principal fonte celular: **Macrófagos**  
Também produzida por **ceratinócitos, céls endoteliais, outras céls.**
- Principal estímulo para produção: **Produtos bacterianos (LPS, endotoxinas) TNF (cascata de citocina)**
- Principal função protetora:  
 ↑ **aderência leucocitária ao endotélio**  
 ↑ **permeabilidade vascular**  
 induz resposta de fase aguda  
 – **inflamação aguda**

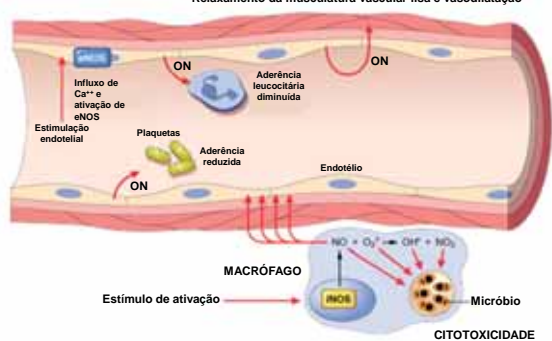
## Quimiocinas

- Ampla família (>50) de polipeptídeos estruturalmente homólogos** que estimulam o movimento de leucócitos e regulam a migração leucocitária do sangue aos tecidos.
- Principal origem celular: **leucócitos, céls endoteliais, céls epiteliais, fibroblastos.**
- Principal estímulo para produção:
  - Produtos microbianos, TNF e IL-1
  - Estimulação antigênica de células T

**IL-8**

## Óxido Nítrico

Relaxamento da musculatura vascular lisa e vasodilatação



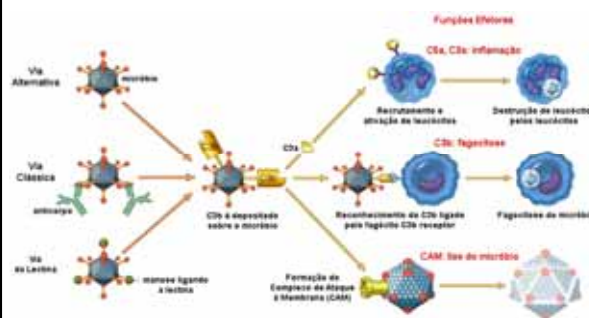
## Citocinas Importantes na Inflamação

Interleucinas	Fatores de Crescimento	Quimiocinas	Interferons	Citocinas Pró-Inflamatórias
IL-1 IL-6 IL-8 IL-13 IL-10	GM-CSF M-CSF	CC CXC XC CX3C	IFN $\alpha$ IFN $\beta$ IFN $\gamma$	TNF $\alpha$
•Ativação de células inflamatórias	•Macrófago •Atividade bactericida •Células NK e função de célula dendrítica	•Quimiotaxinas leucocitárias •Ativação de leucócitos	•Antiviral •Ativação de leucócitos	•Febre •Anorexia •Choque •Citotoxicidade •Indução de citocinas •Ativação de céls endoteliais e céls tissulares

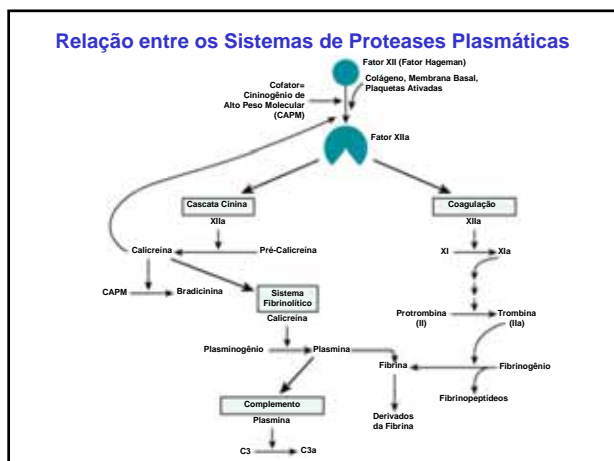
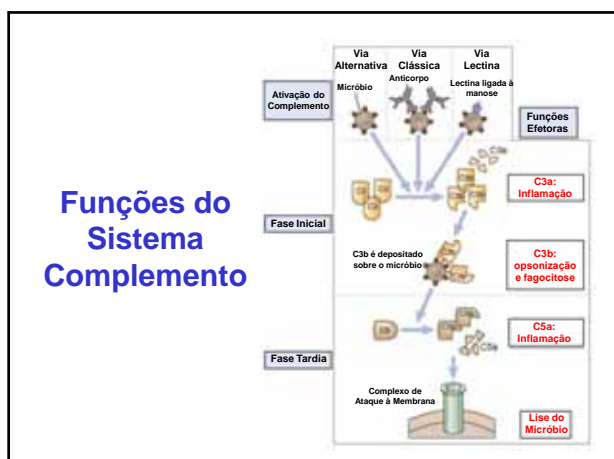
## Principais Mediadores da Inflamação Derivados de Proteínas Plasmáticas

- Proteínas do Sistema Complemento**
- Proteínas da Coagulação**
- Cininas**

## Funções do Sistema Complemento

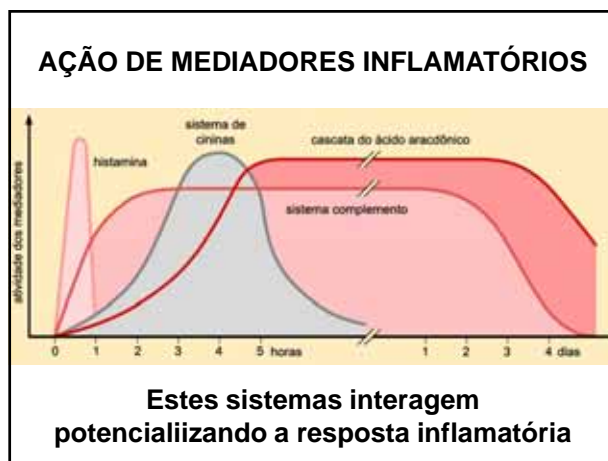






- ### Sistema de Proteases Plasmáticas
- **Complemento, Coagulação, Fibrinólise, Cininas;**
  - **Todas as cascatas são baseadas em zimógeno com grande potencial de amplificação;**
  - **Geram produtos pró-inflamatórios**
  - **Interações mútuas entre os sistemas**

- ### Mais Importantes Mediadores Inflamatórios
- Vasodilatação**
    - Prostaglandinas
    - ON
  - Febre**
    - IL-1, IL-6, TNF
    - Prostaglandinas
  - Dor**
    - Prostaglandinas
    - Bradicina
  - Lesão Tecidual**
    - Conteúdos lisossomais de neutrófilos e macrófagos
    - Metabólitos O<sub>2</sub>
    - ON
  - Quimiotaxia, Ativação de leucócitos**
    - C5a
    - LTB<sub>4</sub>
    - Quimiocinas
    - LPS
  - Permeabilidade Vascular**
    - Histamina, Serotonina
    - C3a, C5a
    - Bradicina
    - Leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>
    - FAP
    - Substância P



## Efeitos Sistêmicos da Inflamação

- **Efeitos sistêmicos podem ser vistos na instalação da:**
  - Inflamação aguda severa
  - Inflamação crônica
- **Amplamente mediados por citocinas**
- **Incluem:**
  - Febre
  - Resposta de fase aguda
  - Alterações Metabólicas
  - Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

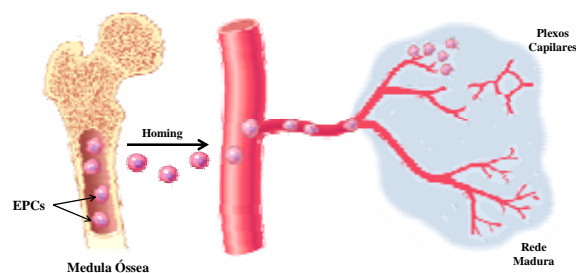
## Fatores que Influenciam na Resposta Inflamatória

- ➔ a natureza e a intensidade da lesão
- ➔ local e tecido afetado
- ➔ resposta do hospedeiro
  - ⇒ nutrição
  - ⇒ adequação do sistema cardiovascular
  - ⇒ existência de distúrbios predisponentes *diabetes mellitus e câncer*
  - ⇒ presença de imunidade adquirida

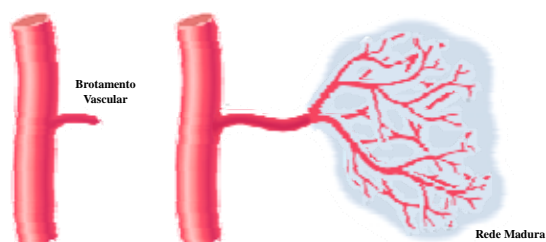
## Inflamação Crônica

- **Duração prolongada**
- **Infecção persistente**
- **Exposição prolongada a um agente tóxico**
- **Autoimunidade**
- **Inflamação ativa, destruição tecidual e reparação ocorrendo simultaneamente**
- **Macrófagos, linfócitos, plasmócitos**
- **Fibrose**
- **Angiogênese**

## Angiogênese por mobilização de EPCs a partir da Medula Óssea



## Angiogênese a partir de vasos pré-existentes



## Inflamação Crônica (Angiogênese)

