

PATOLOGIA BÁSICA

AUTORES

ALEXANDRE KANASHIRO

PRISCILA DE FREITAS LIMA



PATOLOGIA BÁSICA

AUTORES

PRISCILA DE FREITAS LIMA
ALEXANDRE KANASHIRO

1ª EDIÇÃO

SESES

RIO DE JANEIRO 2015



Estácio

Conselho editorial SERGIO AUGUSTO CABRAL; ROBERTO PAES; GLADIS LINHARES

Autores do original PRISCILA DE FREITAS LIMA E ALEXANDRE KANASHIRO

Projeto editorial ROBERTO PAES

Coordenação de produção GLADIS LINHARES

Projeto gráfico PAULO VITOR BASTOS

Diagramação BFS MEDIA

Revisão linguística AMANDA DUARTE AGUIAR

Revisão de conteúdo ANDRÉA GEREVINI

Imagem de capa GIUSEPPE ANELLO | DREAMSTIME.COM

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta obra pode ser reproduzida ou transmitida por quaisquer meios (eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia e gravação) ou arquivada em qualquer sistema ou banco de dados sem permissão escrita da Editora. Copyright SESES, 2015.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

L732P LIMA, PRISCILA DE FREITAS

Patologia básica / Priscila de Freitas Lima

Rio de Janeiro : SESES, 2015.

192 p. : IL

ISBN: 978-85-5548-150-5

1. Fundamentos da patologia. 2. Etiopatogênese. 3. Degenerações.
4. Distúrbios. I. SESES. II. Estácio.

CDD 616.07

Diretoria de Ensino — Fábrica de Conhecimento
Rua do Bispo, 83, bloco F, Campus João Uchôa
Rio Comprido — Rio de Janeiro — RJ — CEP 20261-063

Sumário

Prefácio	7
1. Patologia: Introdução ao Tema e Etiopatogênese Geral das Lesões	9
1.1 Conceitos de Saúde e Doença	11
1.2 O que é Patologia: a ciência, suas subdivisões e relações com os elementos de uma doença	12
1.3 Agressão, defesa, adaptação, lesão	13
1.4 Classificação e nomenclatura das lesões	16
1.5 Etiopatogênese geral das lesões	18
1.5.1 Hipóxia e anóxia	18
1.5.2 Lesão por radicais livres – Estresse oxidativo	21
1.5.3 Respostas sistêmicas a agressões localizadas	23
1.5.4 Resposta inflamatória sistêmica	25
1.5.5 Agentes físicos como causa de lesão	26
1.5.6 Agentes químicos como causa de lesões	33
1.5.7 Agentes biológicos como causa de lesões	34
2. Degenerações, Morte Celular, Reparo e Cicatrização, Pigmentações, Calcificações	41
2.1 Membrana celular	44
2.2 Degenerações	46
2.2.1 Acúmulo de água e eletrólitos: degeneração hídrica	46
2.2.2 Acúmulo de proteínas: degeneração hialina e degeneração mucoide	47
2.2.3 Acúmulo de lipídeos: esteatose e lipidoses	48
2.2.4 Acúmulo de carboidratos: glicogenoses e mucopolissacaridoses	51
2.3 Morte celular	52

2.3.1	Necrose	52
2.3.2	Apoptose	55
2.4	Mecanismos de reparo: Regeneração e Cicatrização	59
2.4.1	Regeneração	59
2.4.2	Cicatrização	60
2.5	Pigmentações: conceito e classificação	64
2.6	Pigmentações endógenas	65
2.6.1	Pigmentações hemoglobínicas	65
2.6.2	Melanina	70
2.6.3	Ácido homogentísico	75
2.6.4	Lipofuscina	75
2.7	Pigmentações exógenas	76
2.7.1	Antracose	76
2.7.2	Argiria	77
2.7.3	Tatuagem	78
2.8	Calcificações: etiologia e patogênese	78
2.8.1	Calcificação distrófica	79
2.8.2	Calcificação metastática	80
2.8.3	Calcificação idiopática	80

3. Distúrbios da Circulação 83

3.1	Hiperemia	85
3.2	Hemostasia	86
3.3	Hemorragia	90
3.4	Trombose	92
3.4.1	Classificação dos trombos	98
3.4.2	Evolução dos trombos	99
3.5	Embolia	101
3.5.1	Tromboembolismo	101
3.5.2	Embolia gasosa	103
3.5.3	Embolia gordurosa	104
3.5.4	Embolia de líquido amniótico	104

3.5.5 Embolia de placa ateromatosa	105
3.6 Isquemia	106
3.7 Edema	109

4. Inflamação e Noções de Imunopatologia 113

4.1 Noções gerais do sistema imunológico	115
4.1.1 Sistema imune inato	115
4.1.2 Células do sistema imunológico inato	116
4.1.3 Migração de leucócitos e fagocitose	118
4.1.4 Mediadores derivados de proteínas plasmáticas	123
4.1.5 Sistema imunológico adaptativo	125
4.2 Inflamação	131
4.3 Sinais cardinais da inflamação	131
4.4 Fenômenos da inflamação	132
4.4.1 Fenômenos irritativos.	132
4.4.2 Fenômenos vasculares	135
4.4.3 Fenômenos exsudativo	136
4.4.4 Fenômenos alterativos.	138
4.4.5 Fenômenos resolutivos – Mecanismos anti-inflamatórios.	138
4.4.6 Fenômenos reparativos.	139
4.5 Inflamação aguda e crônica	139
4.6 Classificação, formas e tipos de inflamação	141
4.7 Imunopatologia	144
4.8 Doenças por hipersensibilidade	144
4.8.1 Manifestações clínicas e patológicas	146
4.9 Doenças autoimunes	150
4.9.1 Tolerância central.	150
4.9.2 Tolerância periférica.	150
4.9.3 Defeitos na auto-tolerância	151
4.9.4 Fatores genéticos	151
4.9.5 Fatores ambientais	152
4.9.6 Etiologia multifatorial	152
4.9.7 Doenças autoimunes humanas	153

5. Distúrbios da Proliferação e Diferenciação Celulares

157

5.1 Distúrbios de Proliferação e Diferenciação Celulares:	
Classificação e Nomenclatura	159
5.1.1 Hipotrofia	161
5.1.2 Hipertrofia	163
5.1.3 Hipoplasia	166
5.1.4 Hiperplasia	168
5.1.5 Metaplasia	171
5.1.6 Displasia	174
5.2 Lesões e condições pré-cancerosas	177
5.3 Neoplasias: nomenclatura e classificação	178
5.4 Neoplasias benignas	181
5.5 Neoplasias malignas	183
5.5.1 Aspectos morfológicos das neoplasias malignas	185
5.5.2 Propagação e disseminação de neoplasias malignas: metástases	187
5.5.3 Neoplasias benignas <i>versus</i> neoplasias malignas: uma comparação	190

Prefácio

Prezados(as) alunos(as),

As doenças, inegavelmente, fazem parte da vida de humanos e animais. Em épocas de obscurantismo intelectual, as doenças que assolavam a humanidade muitas vezes levavam consigo, centenas de milhares de vidas sem que muito pudesse ser feito. Com medo de maldições e de provocar a “ira dos deuses”, homens e mulheres aceitavam suas condições, resguardando apenas o direito de lamentar o padecimento e a morte dos seus e de suas criações, tão importantes para a subsistência humana desde os mais remotos tempos. Graças a uma série de mentes brilhantes, aquelas condições outrora tão assustadoras foram sendo inicialmente descritas, para serem progressivamente compreendidas. A ciência a que damos hoje o nome de Patologia vem nos apresentar nada menos que o estudo das doenças.

Ao longo deste material, você verá que a Patologia apresenta suas inclinações, ou seja, não são absolutamente todos os aspectos relativos às doenças que são de sua alçada. Em respeito à fluência didática, neste texto a Patologia será apresentada tendo como base o estudo das lesões comuns às diferentes doenças, procurando-se abordar em cada uma delas as causas, os mecanismos subjacentes, as alterações morfológicas e os transtornos funcionais resultantes.

Em se tratando de um livro de Patologia Básica, fica implícito que estamos comprometidos em apresentar, de forma clara e completa, aspectos que são pertinentes às mais diversas formações profissionais dentro do universo das Ciências da Saúde. Assim sendo, desde já recomendamos fortemente que você complemente seus estudos conforme interesse e pertinência. A Patologia é uma ciência em constante evolução, além de ser um campo tão vasto quanto complexo.

Os temas selecionados para compor este material são de interesse e aplicabilidade prática para qualquer pessoa, mas, muito além disso, são importantes para que você, aluno(a), compreenda dentro da sua escolha profissional como se dão importantes processos de estabelecimento, diagnóstico, prognóstico e tratamento de diferentes doenças.

Seja bem-vindo(a) ao estudo da Patologia Básica!

Bons estudos!

1

Patologia: Introdução ao Tema e Etiopatogênese Geral das Lesões

Para começarmos o estudo da Patologia Básica nada mais adequado do que iniciarmos a leitura com a compreensão do que é esta ciência. Partindo de diferentes conceitos sobre saúde e doença, você perceberá que a Patologia que trabalharemos neste material terá como aspecto central o estudo de lesões. Desta maneira, entender o que é uma lesão e quais os possíveis desfechos para uma célula ou tecido que sofre uma lesão é a pedra fundamental sobre a qual construiremos todo o nosso conhecimento pertinente a este livro. Para tanto, a esta altura nos debruçaremos sobre diferentes respostas aos mais diferentes agentes agressores, incluindo agentes físicos, químicos e biológicos.



OBJETIVOS

Ao final deste capítulo, você será capaz de:

- Compreender o que é a ciência Patologia;
 - Entender o que é uma agressão e quais os possíveis mecanismos que uma agressão mobiliza em uma célula;
 - Conceituar hipóxia, isquemia e anóxia;
 - Entender o papel de radicais livres nas lesões celulares;
 - Definir as manifestações de uma resposta de fase aguda;
 - Entender o papel fisiológico de uma resposta febril no organismo;
 - Discernir e classificar os diferentes agentes agressores (físicos, químicos e biológicos);
 - Estabelecer uma "ponte" entre os diferentes agentes com outras disciplinas: agentes físicos (Física, Físico-Química, Patologia Forense, Medicina Legal e Medicina Ocupacional), agentes químicos (Toxicologia, Farmacologia e Bioquímica) e agentes biológicos (Infectologia, Imunologia e Parasitologia).
-

1.1 Conceitos de Saúde e Doença

Para melhor contextualizarmos e compreendermos o que é a Patologia, convém iniciarmos nossa aprendizagem pelos conceitos de saúde e doença. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), saúde é “o estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não meramente a ausência de doença ou enfermidade” (WHO, 1946). Como você pode perceber, trata-se de uma definição um tanto quanto obsoleta e equivocada, dada a dificuldade em estabelecermos, por exemplo, o que é um “completo bem-estar”. Outra análise possível sobre o tema leva em conta a perspectiva biológica da adaptação (propriedade geral dos seres vivos representada pela capacidade de ser sensível às variações do meio ambiente e de produzir respostas – variações bioquímicas e fisiológicas – capazes de adaptá-los). Sob este prisma, a saúde poderia ser definida como “um estado de adaptação do organismo ao ambiente físico, psíquico ou social em que vive, de modo que o indivíduo se sinta bem (saúde subjetiva) e não apresente sinais ou alterações orgânicas (saúde objetiva)” (PEREIRA, 2012, p. 1). Em contrapartida, doença seria “um estado de falta de adaptação ao ambiente físico, psíquico ou social, no qual o indivíduo se sente mal (sintomas) e/ou apresenta alterações orgânicas evidenciáveis (sinais)” (PEREIRA, 2012, p. 1), tudo isso considerando, evidentemente, o contexto do indivíduo. Desta forma, as variações quase que constantes do meio ambiente seriam os estímulos capazes de evocar respostas adaptativas por parte dos organismos; adaptar-se ou não a estes estímulos (potenciais agressões) é o que, em linhas gerais, tratamos respectivamente por saúde ou doença.



CONEXÃO

Os conceitos de saúde e doença vêm evoluindo paralelamente à evolução da humanidade. Atualmente, diferentes definições são aceitas dependendo da perspectiva em que se analisa o contexto. Para ampliar seus conhecimentos a respeito do tema, sugerimos dois artigos nos quais você encontrará um rico material para análise e reflexão! 1) BAKES, M. T. S. et al. Conceitos de Saúde e Doença ao longo da História sob o olhar Epidemiológico e Antropológico. Rev. Enferm. UERJ, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 111-117, 2009. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0104-3552/2009/v17n1/a020.pdf>>. Acesso em: 10 de Maio de 2015. 2) SEGRE, M.; FERRAZ, F. C. O conceito de saúde. Rev. Saúde Pública, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 538-542, 1997. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101997000600016>. Acesso em: 10 de Maio de 2015.

1.2 O que é Patologia: a ciência, suas subdivisões e relações com os elementos de uma doença

Etimologicamente¹, a palavra *Patologia* deriva da união dos termos gregos *pathos*(doença) e *logos*(estudo, doutrina), significando, portanto, o *estudo das doenças*. Faz-se importante salientarmos, contudo, que o conceito de Patologia não congrega em si todos os aspectos das doenças, os quais são muito numerosos e variam desde abordagens antropológicas até questões relacionadas a diagnóstico, prevenção e tratamento, os quais não estão sob o escopo da ciência em questão.

De acordo com Pereira (2012, p. 1), em termos práticos, a Patologia poderia ser compreendida como “a ciência que estuda as causas das doenças, os mecanismos que as produzem, os locais em que ocorrem e as alterações morfológicas e funcionais que apresentam”. Isso se traduz tecnicamente como sendo o estudo de aspectos relativos a *etiologia* (causa), **patogênese** (mecanismos), *anatomia patológica* (alterações morfológicas dos tecidos que, coletivamente, recebem o nome de *lesões*) e *fisiopatologia* (alterações funcionais de órgãos e sistemas afetados) das doenças.

Ante a vasta gama de doenças conhecidas atualmente (que acometem tanto homens quanto demais animais) e todas as suas diferenças e aspectos comuns, subdividir a Patologia em dois grandes ramos (“Patologia Geral” e “Patologia Especial”) faz-se mister. A Patologia Geral ocupa-se dos aspectos comuns compartilhados por diferentes doenças, ou seja, dos elementos básicos das doenças (etiologia, mecanismos patogênicos, lesões estruturais e alterações funcionais). A Patologia Especial, por sua vez, orienta seu foco para as doenças de determinado órgão ou sistema (Patologia do Sistema Nervoso Central, Patologia da Cavidade Bucal, Patologia do Sistema Digestório, dentre outras), ou, sob outra perspectiva, estuda as doenças agrupadas por suas causas em comum (Patologia das doenças causadas por bactérias, por exemplo). Estas abordagens, vale ressaltar, aplicam-se seja para a Patologia Médica, seja para a Patologia Veterinária ou para a Patologia Odontológica, em âmbito clínico ou laboratorial. Presumivelmente, o entendimento de aspectos morfológicos, bioquímicos e fisiológicos de células e tecidos normais mostra-se como sendo a pedra fundamental sobre a qual construiremos os conhecimentos acerca dos meios pelos quais diferentes fatores etiológicos produzem as lesões que compõem as mais variadas doenças descritas na literatura médica.

1 Etimologicamente: relativo à etimologia, à origem das palavras.

A esta altura é possível que você esteja se perguntando: “normal” é o mesmo que “saudável”? “Patologia” é sinônimo de “doença”? Estas distinções são muito importantes e devem estar claras para que você possa seguir adiante. Quando nos referimos a “saúde” estamos nos referindo ao indivíduo, inserido em seu ambiente. Todavia, ao falarmos em “normalidade”, nosso referencial se volta a parâmetros de organismos (peso, tamanho, pressão etc). Trata-se de um termo cuja compreensão deve levar em conta cálculos tais como média ou frequência. Assim, a partir da observação de populações homogêneas, compostas por indivíduos saudáveis, é possível se chegar a “valores normais”. Em relação a “patologia” e “doença”, os dois termos não devem ser considerados sinônimos. Patologia é uma ciência, uma parte da Medicina cujas atribuições detalhamos acima. Usos tais como, por exemplo, “a fibrose cística é uma patologia caracterizada (...)”, ou, “as principais patologias que acometem idosos (...)” devem ser evitados, muito embora sejam frequentemente vistos. Sinônimos para “doença” incluem “enfermidade”, “moléstia” ou “afecção”.

1.3 Agressão, defesa, adaptação, lesão

As agressões são estímulos do ambiente que potencialmente perturbam a homeostase² de determinada célula ou tipo celular. As *agressões* evocam das células afetadas alguma reação; na tentativa de se defender, as células podem se adaptar ou seguir um processo patológico (lesivo). Veremos adiante que ambos os fenômenos (adaptação e lesão) não são mutuamente exclusivos. Ainda, vale ressaltar que o perfil da resposta após dada agressão dependerá em parte da natureza do agente agressor (se químico, físico ou biológico, sua intensidade e duração) e em parte das características do tecido acometido (tipo celular afetado e estado metabólico das células).

Veremos com detalhes no capítulo 5 deste livro quais são, como se estabelecem, como se apresentam e como evoluem os principais mecanismos de adaptação de células e tecidos. Para seu conhecimento, adiantamos de maneira simplificada que alterações de volume celular (*hipertrofia e hipotrofia*) em geral surgem como respostas a sobrecargas (hipertrofias) ou privações metabólicas (hipotrofias) às quais as células podem estar sujeitas. Alterações proliferativas

² Homeostase: [*homeo*-, similar + *stasis*, condição]; capacidade do corpo ou célula de manter a estabilidade interna.

(*hiperplasia e hipoplasia*) também são recursos ativados mediante estímulos agressores, sendo, por exemplo, as hiperplasias compensatórias uma importante estratégia adaptativa de órgãos que perderam consideravelmente suas células (seja em número, seja em função). Outra importante capacidade adaptativa apresentada por alguns tecidos diz respeito a uma alteração da diferenciação celular que recebe o nome de metaplasia. Este fenômeno envolve a capacidade que alguns tecidos adultos têm de se diferenciar (especializar) em outro tecido adulto de mesma linhagem que seja mais resistente à agressão que está afetando o tecido original. Quando alterações proliferativas ocorrem concomitantemente a alterações de diferenciação celular, damos o nome de *displasias* a tais fenômenos. Sendo todas estas estratégias adaptativas, infere-se que tais alterações sejam essencialmente reversíveis, uma vez cessado o estímulo agressor.

Tratamos por *lesão* o conjunto das alterações morfológicas, moleculares e/ou funcionais que surgem nas células, tecidos ou sistemas como resposta à não adaptação diante das agressões. As alterações morfológicas pertinentes às lesões podem ser macroscópicas e/ou microscópicas (figura 1.1), ou seja, podem ser observadas a olho nu ou por meio de microscopia (óptica ou eletrônica, sendo esta última utilizada para observação de alterações submicroscópicas).

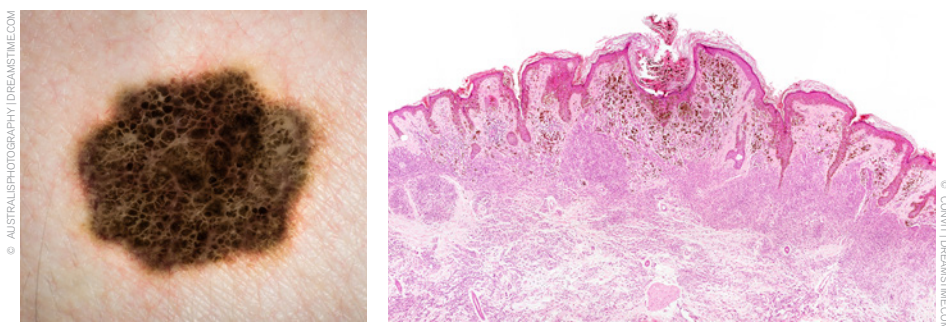


Figura 1.1 – Melanoma observado macroscopicamente (à esquerda) e microscopicamente (com auxílio de microscópio óptico, à direita).

É importante considerarmos, contudo, que, antes da manifestação de qualquer alteração morfológica, ocorre a instauração de alguma alteração molecular, haja vista serem as moléculas (especialmente as macromoléculas, vitais à célula) os alvos primeiros das agressões. O que se segue pode manifestar-se então como um conjunto de alterações morfológicas celulares e transtornos

funcionais (fenômenos fisiopatológicos) que comprometem tanto a integridade quanto a funcionalidade das células, tecidos ou sistemas acometidos. Todos estes fenômenos configuram-se como um processo (mais precisamente tratado por *processo patológico*), ou seja, os fenômenos associados às doenças surgem e evoluem até dado desfecho. Consequentemente, este dinamismo se traduz em diferentes apresentações morfológicas observáveis a depender do momento do processo em que se analisa dada lesão.



CONEXÃO

Essas alterações moleculares que atuam como evento inicial responsável pela deflagração dos fenômenos fisiopatológicos são estudadas com o auxílio de refinadas técnicas de Biologia Molecular e Imuno-histoquímica, dentre outras. Para conhecer mais sobre os métodos de estudo em Patologia, confira a seguinte referência: BRASILEIRO FILHO, G.; et al. Métodos de Estudo em Patologia. In.: BRASILEIRO FILHO, Geraldo (Org). Bogliolo Patologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 7-21.

Os agentes agressores podem atuar sobre seus alvos tanto de maneira direta quanto indireta. A *ação direta* caracteriza-se como está esclarecido no parágrafo anterior: o agente agressor é capaz de promover diretamente alguma alteração molecular sobre seu alvo, que evoluirá para alterações morfológicas e funcionais de diferentes naturezas. Conforme mencionado acima, o fato de uma dada célula ou tecido responder a uma agressão mobilizando seus mecanismos de adaptação não quer dizer que a partir daí não as possa iniciar e estabelecer um processo patológico. Logo, esta *ação indireta* de agentes agressores caracteriza-se pelo acionamento inicial de mecanismos de adaptação, que, na tentativa de neutralizar a agressão, provocam alterações moleculares que resultam em alterações morfológicas e funcionais.

A ampla gama de doenças conhecidas atualmente e à diversidade de agentes potencialmente agressores presentes no ambiente (agentes físicos, químicos e biológicos, como veremos adiante) podem nos levar a crer, analogamente, que existam incontáveis variedades de lesões como responsáveis pelo início e evolução de processos patológicos. Esta dedução, entretanto, não é de todo verdadeira; na realidade, a variedade de lesões subjacentes às doenças não é muito vasta. Sabe-se que diferentes agentes agressores compartilham do mesmo

mecanismo de agressão, assim como as reconhecem como inespecíficas boa parte das respostas do organismo a tais agressões. Como exemplo podemos mencionar a clássica resposta inflamatória (tópico que abordaremos com profundidade no capítulo 4 deste livro): diferentes tipos de agressões (contato com um agente químico irritativo, entrada de bactérias no organismo ou injeção de partículas físicas, por exemplo) são capazes de desencadear uma resposta inflamatória cujas principais características são, independentemente da natureza do estímulo, alterações da microcirculação local e extravasamento de leucócitos dos vasos para o interstício³. Percebe-se que a inflamação, esta tão importante resposta a agressões, é um fenômeno inespecífico que pode ser deflagrado mediante a ação de estímulos nocivos de diferentes naturezas. Ainda, mediante todas as estratégias adotadas pelos leucócitos na vigência de uma resposta inflamatória, poderemos compreender com certa facilidade, no capítulo 4, que uma resposta de defesa do organismo pode, também, ser uma importante causadora de lesão tecidual.

Evidentemente, nosso organismo não sucumbe a qualquer agressão e tampouco prejudica a si próprio todas as vezes, que tenta se defender de agentes perniciosos. Quando a defesa é efetiva, as agressões vão gerando nos tecidos adaptações que deixam o organismo mais resistente a agressões futuras. Proteínas do estresse (ou HSP, de *heat shock proteins*), por exemplo, podem ser expressas sob diferentes circunstâncias agressoras, produzindo como resultado uma série de respostas adaptativas que aumentam a resistência das células. Tais respostas incluem o controle de qualidade do enovelamento proteico, o aumento da resistência à desnaturação de proteínas, o aumento da estabilidade das membranas, o transporte adequado das proteínas no citosol, o controle do ciclo celular e a proteção celular contra apoptose (LI; SRIVASTAVA, 2004).

1.4 Classificação e nomenclatura das lesões

A importância de classificarmos e padronizarmos a nomenclatura em Patologia reside principalmente no fato de que, neste livro, trataremos de processos que são básicos e gerais, logo, identificáveis em diferentes circunstâncias. Ainda assim, ao longo deste material, você encontrará, quando pertinente, esclarecimentos sobre termos cuja designação permanece pouco clara, preconizando sempre o uso do conceito correto (e não necessariamente mais comum) de tais palavras.

3 Interstício: matriz extracelular.

Partindo do fato de que agentes agressores podem atingir e alterar as células em si, os componentes do interstício, as circulações sanguínea e linfática e a inervação da estrutura alvo, podemos classificar as lesões em:

LESÕES CELULARES	<p>Afetam a célula propriamente. Tais lesões podem ainda ser subdivididas em <i>letais</i> e <i>não letais</i>, sendo que a diferença de uma para a outra depende da qualidade, intensidade e duração da agressão, além de, obviamente, o tipo de célula atingida e seu estado funcional. Desta forma, a agressão que é letal para dado tipo celular pode não passar de uma lesão para outro tipo celular. Como veremos à frente neste capítulo e nas subsequentes, as agressões que não são suficientes para matar as células podem provocar o acúmulo intracelular de substâncias (efeitos coletivamente tratados por <i>degenerações</i>), afetar o controle de mecanismos de proliferação e diferenciação celulares (processos subjacentes às <i>hipotrofias</i>, <i>hipertrofias</i>, <i>hiperplasias</i>, <i>hipoplasias</i>, <i>metaplasias</i>, <i>displasias</i> e <i>neoplasias</i>) ou levar ao acúmulo de pigmentos (pigmentações). No caso das lesões letais, a morte celular pode se dar por necrose ou apoptose, fenômenos que você compreenderá nesta e na próximo capítulo.</p>
ALTERAÇÕES DO INTERSTÍCIO	<p>Lesões causadoras de perturbações nas estruturas das fibras elásticas, colágenas e reticulares componentes do interstício. Pode haver também formação e/ou acúmulo de algumas substâncias na matriz.</p>
DISTÚRBIOS DA CIRCULAÇÃO	<p>Veremos um capítulo inteiro (capítulo 3) voltada à compreensão de importantes fenômenos circulatórios tais como <i>hiperemia</i> (aumento da quantidade de sangue dentro do sistema vascular), <i>isquemia</i> (diminuição ou falta de suprimento sanguíneo em determinado órgão ou estrutura), <i>trombose</i> (coagulação do sangue dentro do sistema vascular), <i>embolia</i> (aparecimento na circulação de substâncias que não se misturam ao sangue), <i>hemorragia</i> (saída de sangue dos vasos e/ou coração) e <i>edema</i> (aumento da quantidade de líquido intersticial dos tecidos ou das cavidades orgânicas).</p>

INFLAMAÇÃO

Tal qual para distúrbios da circulação, veremos adiante um capítulo inteiro (capítulo 4) devotada à compreensão deste importante e complexo fenômeno. Na vigência da inflamação é possível observar alterações locais da microcirculação, extravasamento (exsudação) de leucócitos de dentro dos vasos para o interstício e consequentes lesões desta matriz e também das células dos tecidos afetados. Conforme já mencionado, trata-se de uma resposta inespecífica e, por isso mesmo, altamente relevante (ocorre em respostas a uma grande variedade de agressões).

1.5 Etiopatogênese geral das lesões

1.5.1 Hipóxia e anóxia

Hipóxia e anóxia são dois fatores importantes na fisiopatologia de lesões e necrose tecidual. O termo *hipóxia* pode ser definido como uma redução no fornecimento de oxigênio às células que resulta em interferências sobre a respiração oxidativa aeróbica. A *anóxia*, por sua vez, é definida como sendo a interrupção ou privação do fornecimento de oxigênio às células. As principais causas de hipóxia incluem algum impedimento ao fluxo sanguíneo arterial ou a redução da drenagem venosa (*isquemia*), tal qual observado em quadros de trombose ou aterosclerose obstrutiva. Oxigenação inadequada do sangue resultante de insuficiência cardíaca ou de doença respiratória (pneumonia ou Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, por exemplo), redução da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue (como observado em alguns casos de anemia), envenenamento por monóxido de carbono ou por outros agentes tóxicos como, por exemplo, o cianureto (substância com capacidade de inibição da respiração celular), perda de grande volume de sangue (hemorragia) ou deslocamento para áreas situadas em altitudes elevadas são situações que também podem provocar hipóxia.



Em altitudes elevadas, ocorre diminuição da pressão barométrica em relação ao nível do mar, o que resulta em redução da pressão parcial de oxigênio para o organismo como um todo. Apesar de efeitos sistêmicos da hipóxia experimentados por indivíduos em elevadas altitudes (tais como dispneia e taquicardia, dentre outros), muito preocupantes são os efeitos desta condição sobre o funcionamento cerebral, especialmente sobre as funções neuropsicológicas (aprendizagem, memória e linguagem, por exemplo). Para compreender um pouco mais acerca dos efeitos agudos e crônicos das altitudes elevadas sobre aspectos neuropsicológicos, consulte o seguinte artigo científico de revisão: LEMOS, V. A. et al. Efeitos da exposição à altitude sobre os aspectos neuropsicológicos: uma revisão da literatura. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 32, n. 1, p. 70-76, 2010.

Diferentes tipos de lesões (como tumores, por exemplo) podem ainda resultar em obstrução vascular potencialmente comprometidora do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, causadora de hipóxia (isquemia parcial) ou anóxia (isquemia total).

Conforme já mencionado anteriormente, dependendo da intensidade e duração do fenômeno, assim como da suscetibilidade celular à privação de oxigênio e nutrientes, podem ocorrer alterações que levam as células a se adaptarem ou a morrerem. Os mecanismos moleculares envolvidos nas adaptações (lesões reversíveis) ou morte celular (lesões irreversíveis) são comuns e progressivos, e, portanto, serão descritos em conjunto a seguir.

Respostas adaptativas induzidas por hipóxia: na diminuição da disponibilidade de oxigênio (hipóxia) as células mudam a sua maneira de utilizar moléculas de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP), inibindo ou reduzindo os processos que as consomem (como a síntese proteica e de DNA) e favorecendo a utilização das bombas iônicas. Esta adaptação à hipóxia é feita por enzimas específicas que são ativadas pelo aumento do produto de degradação do ATP, o monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP). Sabidamente, o AMP acelera a glicólise e a captação de glicose, inibe a gliconeogênese⁴ e a síntese de ácidos graxos e esteroides, além de promover a

4 Gliconeogênese: rota de produção de glicose a partir de compostos anglicanos especialmente pelo fígado.

ativação do HIF-1 (*hypoxia inducible factor 1*), principal indutor do aumento de resistência à hipóxia. Este fator regula a transcrição de genes relacionados com enzimas da glicólise, eritropoietina, fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), tirosina hidroxilase (no corpo carotídeo), proteínas do choque térmico (HSP), proteínas anti-apoptóticas e óxido nítrico (NO) sintetase (endotélio vascular), que favorecem a sobrevivência celular e inibem o processo de morte celular por apoptose (ver capítulo 2). Uma situação clássica que ilustra a adaptação celular à hipóxia é a hipotrofia sofrida por fibras musculares esqueléticas em consequência a reduções na luz de artérias (como a femoral, por exemplo). Em condições de baixas concentrações de oxigênio, os músculos se hipotrofiam para reduzir o gasto energético até que se restabeleça o equilíbrio entre necessidades metabólicas e a disponibilidade de oxigênio. Discutiremos este e outros exemplos de hipotrofia com maiores detalhes no capítulo 5 deste livro.

Lesões reversíveis induzidas por hipóxia: as lesões reversíveis são aquelas perturbações associadas à depleção de ATP, como observado nas degenerações (ver capítulo 2). Terminado o quadro de hipóxia pela restauração de oxigênio, as células retornam à normalidade, pois ao restabelecer a atividade metabólica regular, a homeostasia hidroeletrólítica também é reajustada.

As principais alterações observadas são: degeneração hidrópica (processo caracterizado pela tumefação celular decorrente da falência de bombas eletrólíticas de íons dependentes de ATP), perda de microvilosidades (provocada por alterações do citoesqueleto induzidas pelo acúmulo intracelular de Ca^{++} e ativação de proteínas quinases dependentes de Ca^{++} -calmodulina), depleção das reservas intracelulares de glicogênio e acúmulo de ácido láctico (devido ao aumento da glicólise anaeróbica para manter a produção de ATP), e acúmulo de triglicerídeos (esteatose) (devido à síntese de ácido graxos aumentada pela disponibilidade excessiva de acetilcoenzima A mitocondrial).

Lesões irreversíveis induzidas por hipóxia: caso a hipóxia se torne persistente, os fenômenos iniciais (perturbações eletrólíticas e alterações sobre as sínteses proteica e lipídica) agredem as membranas da célula e de suas organelas até que as alterações se tornem irreversíveis, culminando com a morte celular.

Diversas disfunções características são observadas acometendo progressivamente estruturas tais como membrana plasmática, retículo endoplasmático, mitocôndrias e lisossomos. A membrana plasmática sofre alterações por perda de moléculas estruturais e pela incapacidade de repor os componentes perdidos. Elevados níveis de Ca^{++} intracelular ativam fosfolipases (que enfraquecem a estrutura de natureza lipídica da membrana), proteases (que promovem desestruturação do citoesqueleto) e endonucleases (responsáveis pela fragmentação de cromatina e DNA). Estes fatores alteram a organização estrutural (aumento da fragilidade) e funcional (mal funcionamento de receptores e vias de transdução de sinais) das células. As mitocôndrias sofrem intensa tumefação em resposta ao desequilíbrio hidroeletrolítico, manifestando, com isso, alterações permanentes na permeabilidade de sua membrana externa e cessação da atividade das ATPases, o que resulta no bloqueio da síntese de ATP. Quando a célula manifesta todas estas alterações, ela entra em um patamar de irreversibilidade que recebe o nome de *ponto de não-retorno*.

Por último, no momento em que as células já se encontram mortas, os lisossomos (que estão em processo progressivo de tumefação) liberam as hidrolases contidas em seu interior para o citoplasma, iniciando a digestão de componentes celulares; a este fenômeno damos o nome de *autólise*. Desta forma podemos, do ponto de vista do metabolismo celular, caracterizar uma lesão como sendo irreversível mediante a identificação dos seguintes fatores: (a) depleção acentuada de ATP; (b) cessação da glicólise anaeróbica, com acúmulo de lactato e outros metabólitos; e (c) conversão de grandes quantidades de nucleotídeos em nucleosídeos e bases orgânicas.

Normalmente, em casos graves, a morte celular causada por lesões irreversíveis relacionadas à hipóxia recebe o nome de *necrose*, o que nada mais é do que a morte celular seguida de autólise. No entanto, em situações de hipóxia moderada, o que usualmente ocorre é a apoptose (morte celular não seguida de autólise) resultante da liberação de moléculas pró-apoptóticas da membrana (citocromo C e proteínas ativadoras de caspase). Maior aprofundamento será dado ao estudo da apoptose no capítulo 2.

1.5.2 Lesão por radicais livres – Estresse oxidativo

Radicais livres são espécies químicas que apresentam um elétron não emparelhado no orbital externo, fato este que os torna altamente reativos a qualquer

molécula biológica (lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos). Os radicais livres formam-se durante uma reação de oxirredução (reação caracterizada pela transferência do elétron desemparelhado na qual uma molécula oxida, doando elétrons, e outra reduz, ganhando elétrons). Estas moléculas podem reagir formando outras moléculas reativas (reação em cadeia); quando há a participação do oxigênio molecular nestas reações, sabidamente os danos teciduais são amplificados. Dada a relevância destes compostos, os derivados reativos do oxigênio particularmente recebem o nome de espécies reativas de oxigênio (EROs). No organismo, os radicais livres são produzidos durante o metabolismo normal das células, principalmente pela cadeia respiratória da mitocôndria (produção de ATP), mas também podem ser produzidos por oxidases citoplasmáticas, como o sistema microsomal (responsável pela metabolização de xenobióticos⁵ e de alguns compostos endógenos tais como hormônios) e o sistema nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH) oxidase, presente em fagócitos (função microbicida). A produção de radicais livres pode ser induzida ainda em outras condições, incluindo metabolismo de fármacos, exposição à radiação ionizante e fumaça de cigarro, dentre outras.

Embora os radicais livres sejam considerados instáveis (sofrem decomposição espontânea e apresentam meia-vida curta), o organismo possui mecanismos de remoção destes compostos, os quais podem ser de dois tipos: *enzimáticos*, mediados pelas enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase; e os *não-enzimáticos*, relativos a substâncias antioxidantes endógenas e exógenas (estas últimas representadas por componentes obtidos da dieta, como as vitaminas C e E, por exemplo). Em condições normais, existe um equilíbrio dinâmico entre a produção e degradação/captura de radicais livres, no entanto, quando a homeostase é rompida, inicia-se um processo conhecido como estresse oxidativo que é responsável pela oxidação de macromoléculas e aparecimento de danos celulares. Relativamente aos danos teciduais induzidos por radicais livres, podemos destacar: a promoção da ligação cruzada de proteínas que leva à perda funcional das mesmas, as lesões em ácidos nucleicos (ocasionando morte celular, envelhecimento celular e transformação maligna) e a lipoperoxidação das membranas (oxidação dos lipídeos poli-insaturados). O conhecimento do potencial nocivo dos radicais livres facilita-nos a compreensão das razões pelas quais o organismo lança mão de mecanismos de remoção/degradação de compostos que são instáveis.

⁵ Xenobióticos: substâncias químicas exógenas que são absorvidas pelo organismo.

Lesão por isquemia-reperfusão: paradoxalmente, os tecidos mantidos em isquemia prolongada, mas ainda não mortos, sofrem agravamento das lesões quando reoxigenados. Este tipo de lesão tem grande importância clínica, principalmente em infartos do miocárdio e isquemia cerebral. O mecanismo de lesão envolvido, após o restabelecimento do fluxo sanguíneo, é a formação de EROs pela xantina oxidase, que está presente em grandes quantidades no tecido isquêmico. Muitas vezes, os mecanismos antioxidantes encontram-se deletados em tecidos que sofreram isquemia, favorecendo ainda mais a condição de estresse oxidativo. Elementos presentes no sangue também estão envolvidos com os danos celulares durante o retorno do fluxo sanguíneo, destacando-se os íons Ca^{++} , o plasma (provocando tumefação súbita decorrente do choque osmótico e amplificação da inflamação pela ativação do sistema complemento) e os fagócitos (responsáveis pela produção de EROs adicionais).

1.5.3 Respostas sistêmicas a agressões localizadas

Uma resposta imune localizada pode produzir uma série de manifestações sistêmicas como uma forma de adaptação ao amplificar uma resposta local através de alterações sobre o metabolismo, a temperatura corporal e o comportamento. Este conjunto de respostas inespecíficas recebe o nome de reação de *fase aguda* (ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica) e é induzida principalmente por citocinas liberadas em resposta a diferentes tipos de agressão, principalmente infecções ou reações imunes. As principais citocinas liberadas na reação de fase aguda são o fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha* - $\text{TNF-}\alpha$), a interleucina 1-beta ($\text{IL-1}\beta$) e a interleucina 6 (IL-6), produzidas pelos leucócitos e tecidos que sofreram agressão. As principais alterações observadas na reação de fase aguda são discutidas logo abaixo.

Mudanças dos níveis plasmáticos de proteínas reacionais de fase aguda: as citocinas atuam no fígado, alterando as proteínas sintetizadas pelos hepatócitos: redução dos níveis de albumina (devido a formação do edema) e ferritina (papel no sequestro de ferro sérico, impedindo a formação de radicais livres e proliferação de micro-organismos), aumento de proteína C reativa (CRP; função pouco conhecida, mas favorece ativação do complemento e eliminação de micro-organismos), ceruloplasmina (remoção de EROs produzidas pelos fagócitos), α -1 antitripsina (inibe atividade de proteases liberadas de fagócitos),

α 2-macroglobulina, fibrinogênio (formação de fibrina impedindo a disseminação de micro-organismos), haptoglobina (proteína opsonizante importante na remoção de restos celulares) e componentes do sistema complemento. Os níveis elevados de CRP plasmático são utilizados no diagnóstico de certas doenças, como infarto de miocárdio e acidente vascular, e parecem estar ainda envolvidos na patogênese de doenças inflamatórias, como a aterosclerose.

Febre: a febre é uma resposta adaptativa caracterizada pelo aumento da temperatura corporal (que normalmente é de cerca de 37°C) mediante a presença de um agente infeccioso. Esta resposta tem um papel importante na defesa contra micro-organismos porque, em temperaturas elevadas, as respostas imunes humorais (ativação do complemento) e celulares (fagocitose) são favorecidas e o crescimento de micro-organismos é reduzido. A resposta febril é gerada após uma infecção, na qual micro-organismos liberam toxinas, ou *pirógenos exógenos* (exotoxinas como, por exemplo, o lipopolissacarídeo bacteriano). Estas exotoxinas são capazes de elevar a produção de citocinas (TNF- α , IL-1 β e IL-6) de macrófagos, também conhecidos como pirógenos endógenos, os quais aumentam os níveis de ciclooxigenase, enzima responsável pela conversão de ácido araquidônico para prostaglandina E2. Este último mediador é produzido nas regiões vasculares do hipotálamo e ativa regiões específicas centrais, principalmente a área pré-óptica, induzindo alterações dos centros termorregulatórios (que funcionam como um “termostato” corporal) para temperaturas superiores através da liberação de neurotransmissores como a adrenalina e a ativação do sistema nervoso simpático. Em uma fase inicial, a resposta febril é caracterizada por uma série de manifestações clínicas que visam aumentar a temperatura corporal e reduzir os mecanismos de perda de calor (aumento na percepção ao frio, tremores e taquicardia). Ainda nesta fase, o indivíduo pode apresentar hiperalgesia, excitação, elevação da pressão arterial e insônia.

Quando o micro-organismo invasor é eliminado, os neurônios termossensíveis retornam à normalidade. Nesta fase tardia (resolução), os mecanismos de adaptação à sensação de frio diminuem, e o organismo passa a perder calor por dissipação, sudorese e diurese. Neste estágio, o indivíduo também sofre uma redução da atividade motora, sonolência e hipotensão.

Em algumas circunstâncias, a resposta febril elevada ou prolongada pode produzir efeitos deletérios ao organismo (convulsões, por exemplo), razão pela qual o uso de alguma terapia antipirética é estimulado. Além disso, indivíduos

com alterações cardiotorrespiratórias e cardiocirculatórias merecem cuidados especiais quando da ocorrência de febre, pois são particularmente afetados pela condição hiper-catabólica e de ativação do sistema nervoso simpático observados durante a resposta febril.

Leucocitose: nas vigência de infecções, principalmente se bacterianas, é comum observarmos leucocitose (aumento do número de glóbulos brancos circulantes). Isto decorre da saída de leucócitos “de reserva” da medula óssea pela ação de citocinas, e relaciona-se especialmente ao aumento de neutrófilos imaturos na circulação. Por outro lado, na medula óssea observa-se um aumento na produção destes leucócitos por fatores estimuladores de colônia, o que visa repor a saída destas células. Dependendo da natureza do agente agressor, é possível observar o aumento de um tipo particular de leucócito; nas infecções bacterianas, observa-se um aumento na contagem de neutrófilos, nas infecções virais o aumento geralmente é de linfócitos, ao passo que em infecções helmínticas o principal leucócito que passa a circular em concentrações mais elevadas é o eosinófilo.

Outras manifestações clínicas também podem ser observadas na reação de fase aguda, destacando-se: alterações comportamentais (letargia, irritabilidade, sensação de cansaço, depressão e mal-estar), alterações do apetite (anorexia) e dos padrões de sono (insônia). Além disso, podem ocorrer alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, as quais são induzidas pela secreção de mediadores, como hormônios do córtex da adrenal (decorrente da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal), adrenalina (derivado de ativação de centros autonômicos), tiroxina (responsável pelo aumento da atividade metabólica e demanda energética), citocinas e glucagon (impede utilização periférica de glicose).

1.5.4 Resposta inflamatória sistêmica

Uma resposta inflamatória localizada pode levar, em algumas situações (bacteremia⁶, por exemplo), a uma resposta de caráter sistêmico ou generalizado, comprometendo diversos órgãos, como pulmão (principalmente), coração, fígado, rins e sistema nervoso central. Esta resposta inflamatória sistêmica tem os mesmos componentes gerais de uma inflamação localizada, mas acontece de forma simultânea e intensa em vários locais do organismo.

⁶ Bacteremia: presença de bactérias na circulação sanguínea.

Reações exacerbadas causadas por inúmeros agentes biológicos, físicos e químicos (infecções bacterianas, traumatismo grave, queimaduras extensas, etc) induzem a produção maciça e descontrolada de mediadores químicos. Estas reações com características semelhantes recebem o nome de síndrome da resposta *inflamatória sistêmica* (SIRS). Sepsé é o nome dado a SIRS provocada por uma infecção.

Os mediadores inflamatórios liberados podem alcançar diferentes órgãos, provocando coagulação intravascular disseminada (CIVD), distúrbios metabólicos (acidose decorrente da produção de ácido láctico) e choque hipotensivo. Este último é decorrente de uma vasodilatação arteriolar sistêmica, que reduz a perfusão tecidual induzindo a hipóxia e provocando danos teciduais em diversos órgãos que contribuem para o desenvolvimento da sepsé grave (hipoperfusão) que pode evoluir para choque séptico (sepsé grave associada a hipotensão e falência múltipla de órgãos).

1.5.5 Agentes físicos como causa de lesão

Lesões provocadas por diferentes agentes físicos são o principal foco de estudo da Patologia Forense, Medicina Legal e Medicina Ocupacional. Os principais fatores determinantes associados às lesões geradas pelos agentes físicos são: intensidade e duração de ação do estímulo. Os agentes físicos causadores de lesão podem ser divididos em seis categorias: força mecânica ou trauma, variações de pressão atmosférica, variações de temperatura, correntes elétricas, radiações e ondas sonoras (ruídos).

Força mecânica ou trauma: estes agentes provocam variadas formas de lesões que dependem essencialmente do formato do objeto de colisão, da quantidade de energia dissipada no impacto, e dos órgãos ou tecidos que sofreram o impacto. Os padrões de lesões traumáticas podem ser:

ABRASÃO	(ou ferida abrasiva): ferida provocada pelo arrancamento (por raspagem ou fricção) ou esmagamento da superfície da pele por instrumento mecânico.
LACERAÇÃO	ruptura ou separação de tecidos pela aplicação de força excessiva de estiramento (pele) ou pela ação de um impacto externo (músculo, tendões ou vísceras).

CONTUSÃO	(ferida contusa, hematoma): ferida provocada pela transmissão de impacto contundente através da pele a tecidos subjacentes, levando à ruptura de pequenos vasos com extravasamento de sangue para os tecidos.
INCISÃO	(ferida incisiva ou corte): lesão mais extensa do que profunda produzida por impacto de um instrumento de borda afiada que provoca rompimento das ligações dos vasos sanguíneos.
PERFURAÇÃO	lesão mais profunda do que extensa produzida por impacto de um instrumento pontiagudo, longo e estreito. Recebe o nome de <i>ferida penetrante</i> quando o instrumento perfura o tecido, e <i>ferida perfurante</i> quando o instrumento atravessa o tecido, originando uma lesão de saída.
FRATURA	lesão caracterizada pela ruptura de tecido duro (tecido ósseo ou cartilaginoso), podendo ser classificada em <i>linear</i> , <i>irregular</i> ou <i>cominutiva</i> (fratura múltipla de osso provocada por esmagamento).

As lesões traumáticas podem ser combinadas de acordo com seu aspecto, por exemplo: lesão perfuro-contudente, perfuro-cortante, etc. Neste tipo de lesão podem ocorrer danos celulares que liberam moléculas endógenas que, por sua vez, induzem a liberação de uma série de mediadores químicos responsáveis pela resposta inflamatória. Além disso, dependendo da gravidade das lesões traumáticas, podem ocorrer reações de fase aguda (sistêmicas) que acompanham as lesões locais, como o choque e a *embolia gordurosa* (estudaremos embolias com maiores detalhes no capítulo 3). O choque é uma condição caracterizada pela hipoperfusão de todos os tecidos que ocorre em determinadas situações, tais como traumas seguidos de hemorragia intensa que levam a uma hipovolemia, e traumas seguidos da liberação massiva de mediadores inflamatórios que entram na circulação provocando uma resposta inflamatória sistêmica (SIRS).

Variações de pressão atmosférica: de maneira geral, o organismo pode se adaptar bem ao aumento da pressão atmosférica; no entanto, uma redução de 50% dela pode levar a sérias alterações orgânicas.

As situações hiperbáricas são aquelas às quais, os profissionais que trabalham em condições abaixo do nível do mar (ex. instalações submarinas). A variação de pressão leva a uma descompressão brusca com formação de bolhas no sangue (êmbolos gasosos, os quais obstruem pequenos vasos nos pulmões e cérebro), tecidos (enfisema intersticial) e células.

As condições hipobáricas, por outro lado, são aquelas encontradas nas grandes altitudes. O exemplo clássico é aquele em que indivíduos não adaptados se deslocam para grandes altitudes e apresentam uma redução da tensão de O_2 nos alvéolos pulmonares seguida de hipóxia. Neste caso, o organismo reage provocando uma vasoconstrição periférica que direciona sangue aos pulmões. As principais reações observadas podem variar, dependendo da altitude e fatores biológicos, mas em geral incluem edema pulmonar e cerebral (em altitudes maiores do que 3.000 metros), edema generalizado e doença aguda sistêmica (caracterizada por dor de cabeça, anorexia, fraqueza e alterações na qualidade do sono).

Variações de temperatura: embora diversos mecanismos termorreguladores permitam uma adaptação adequada às variações da temperatura ambiente, a exposição prolongada a baixas ou altas temperaturas pode provocar diferentes lesões. Digno de nota, o organismo se adapta melhor ao abaixamento do que à elevação da temperatura corporal.

Ação local de baixas temperaturas. A gravidade das lesões locais por abaixamento de temperatura são dependentes de dois mecanismos: 1) efeitos diretos, gerados pela cristalização intracelular que provoca um desequilíbrio eletrolítico e morte celular; e 2) efeitos indiretos, que resultam em alterações circulatórias que dependem da duração, taxa e velocidade do abaixamento da temperatura. Por exemplo, quedas lentas e prolongadas de temperatura estão associadas à vasoconstrição e aumento de permeabilidade com formação de edema, enquanto quedas súbitas estão associadas à vasoconstrição e ao aumento na viscosidade do sangue, provocando lesão isquêmica. A persistência da intensidade do frio pode levar a alterações hipóxicas e infarto dos tecidos atingidos, gerando necrose na extremidade do membro atingido, como observado na formação de gangrena dos dedos de escaladores de montanhas geladas.

Efeitos sistêmicos do frio. O organismo adapta-se a baixas temperaturas mediante produção de calor. No entanto, esta adaptação é temporária e, caso a temperatura ambiente permaneça baixa por longos períodos, pode ocorrer um quadro de hipotermia (temperatura corporal abaixo de 35°C). Esta condição é tipicamente vista em moradores de rua, uma vez que se trata de uma situação em que diversas condições (alta umidade de roupas molhadas e eventual ingestão de álcool provocando dilatação dos vasos sanguíneos superficiais) colaboram para redução da temperatura corporal. A hipotermia é caracterizada por uma vasoconstrição periférica e diminuição progressiva da atividade do metabolismo corporal, principalmente do sistema nervoso central, podendo levar à perda de consciência seguida de bradicardia. Em condições extremas, ocorre a inibição da atividade de centros bulbares que controlam a respiração e circulação, provocando falência cardiorrespiratória.

Queimaduras. As lesões provocadas pelo calor são conhecidas como *queimaduras* e matam aproximadamente 5.000 pessoas nos EUA por ano, sendo grande parte delas crianças. A severidade clínica das queimaduras depende da extensão (porcentagem da superfície corporal afetada) e profundidade da lesão, podendo ser classificada em: 1) queimaduras superficiais (primeiro grau) - lesões que atingem somente a epiderme, provocam hiperemia, dor e edema, sem necrose; 2) queimaduras de espessuras parciais (segundo grau) - lesões que atingem a derme, causam necrose da epiderme e bolhas dermo-epidérmicas; e 3) queimaduras de espessura integral (terceiro grau) - lesões que se estendem até o tecido subcutâneo, podendo inclusive atingir tecido muscular. Outras nomenclaturas classificam as queimaduras de primeiro e segundo graus como queimaduras parciais da espessura da pele e as de terceiro grau como queimaduras totais ou completas da espessura da pele.

Os mecanismos associados à lesão pelo calor são: 1) liberação ou formação de diferentes mediadores químicos a partir de diferentes fontes, por exemplo: histamina de mastócitos (vasodilatação e aumento de permeabilidade vascular), substância P de terminações nervosas e bradicinina do sistema das cininas (ver capítulo 4); 2) lesão direta nas paredes vasculares, resultando em edema, hemorragia e trombose de pequenos vasos, seguida de isquemia e necrose; e 3) ação direta nas células, gerando degeneração hidrópica em temperaturas superiores a 52°C por um mecanismo dependente do aumento do consumo de ATP. Em temperaturas superiores a 55°C, ocorre morte celular devido a desnaturação

de proteínas e alterações profundas do metabolismo, o que induz a liberação de mediadores que provocam alterações vasculares (hiperemia) e exsudação plasmática e celular, eventos característicos de uma reação inflamatória.

Em condições extremas, queimaduras extensas podem levar ao choque, que apresenta componentes neurogênicos (dor), hipovolêmico (mudança de fluidos para compartimentos intersticiais com formação de edema pulmonar) e inflamatório (devido a liberação sistêmica de diversos mediadores químicos na área lesada). Uma vez que a lesão bloqueia as respostas imunes eficientes, comprometendo as defesas do organismo, é comum a instalação de uma infecção no local, seguida de septicemia e falência múltipla de órgãos, que é a principal causa de morte em pacientes com queimaduras.

Hipertermia. Em condições de exposição prolongada a ambientes com altas temperaturas pode ocorrer a elevação da temperatura corporal, quadro conhecido como hipertermia (temperatura maior ou igual a 40°C). A hipertermia pode resultar em câimbras por calor (perda de eletrólitos através da sudorese), exaustão ao calor (síndrome hipertérmica comum, caracterizada pela falha no sistema cardiovascular para compensar a hipovolemia, com prostração e colapso), insolação (associada as altas temperaturas e alta umidade e caracterizada pelas falhas dos mecanismos de termorregulação) e choque térmico. Esta última condição pode levar à vasodilatação periférica, fechamento de anastomoses arterio-venulares, abertura de capilares e sequestro de sangue na periferia, iniciando o quadro de insuficiência circulatória periférica (choque térmico clássico), que provoca hipóxia, convulsões e meningismo (devido a eventuais lesões no sistema nervoso central). Diversas condições podem agravar este quadro de hipertermia, como, por exemplo, sudorese profusa (redução do volume plasmático), exercício forçado em ambiente quente (condição de desidratação e desequilíbrio eletrolítico) e uso de fármacos que inibem sudorese (beta-bloqueadores), os diuréticos e as substâncias que aumentam a produção de calor (cocaína, anfetaminas).

Correntes elétricas: as correntes elétricas de baixa voltagem (casa ou local de trabalho) ou de alta voltagem (linhas de energia ou raios) podem provocar lesões potencialmente fatais. Estas lesões, que ocorrem quando uma corrente elétrica passa pelos tecidos completando o circuito entre dois condutores, podem ser basicamente de dois tipos: 1) queimaduras decorrentes da produção de calor, e 2) fibrilação ventricular (arritmia) ou insuficiências dos centros

cardíacos e respiratórios decorrentes de uma disfunção na transmissão de impulsos elétricos em tecidos do miocárdio ou nervoso. A gravidade, o tipo e a extensão das lesões dependem de diversos fatores, incluindo tipo e quantidade de corrente, trajeto seguido pela corrente, tipo do tecido afetado (resistência), duração da agressão e área da superfície agredida.

Radiações: as radiações são formas de energia que se propagam como ondas eletromagnéticas ou partículas de alta velocidade. As radiações são classificadas de acordo com o comprimento de onda e frequência, que variam de ondas de rádio e micro-ondas (grande comprimento de onda e baixa frequência) até raios γ e X (pequeno comprimento de onda e alta frequência). Elas podem ser divididas basicamente em radiação ionizante e não-ionizante, sendo que o poder de penetração é inversamente proporcional ao comprimento de onda. As radiações não ionizantes (infravermelha, micro-ondas, ondas sonoras e, principalmente, a ultravioleta) não deslocam os elétrons dos átomos, enquanto que as radiações ionizantes (raios X e γ , e partículas alfa e beta) removem elétrons dos átomos.

Entre as radiações não ionizantes (baixo poder de penetração), a *radiação ultravioleta* (UV) presente na luz solar é a mais lesiva, podendo provocar danos cutâneos agudos (hipertermia, edema e queimaduras com formação de bolhas) e crônicos (UVB: danos nas fibras elásticas da pele → envelhecimento precoce e acelerado; UVA: alterações no DNA de células da epiderme → neoplasias).

As radiações ionizantes (alto poder de penetração) têm grande importância na prática médica, mas também são altamente mutagênicas, carcinogênicas e teratogênicas. Os mecanismos de lesão envolvidos com a exposição a este tipo de radiação são: 1) efeito direto sobre macromoléculas alterando sua estrutura química e funções celulares, e 2) efeito indireto através da produção de moléculas altamente oxidantes (EROs) a partir da ionização da água. Lesões provocadas por radiações ionizantes decorrem do (a) contato físico por inalação ou ingestão de poeira ou alimentos contaminados, (b) formas terapêuticas ou de diagnóstico que envolvem radioisótopos; (c) acidentes radioativos envolvendo artefatos nucleares e (d) bombas nucleares.

Fatores que interferem nas lesões por radiação. (a) dose e tempo de exposição, (b) nível de oxigenação tecidual, (c) fatores radiosensibilizantes (maior disponibilidade de O_2 , maior a radiosensibilidade), (d) substâncias radiosensibilizantes (aumentam o poder lesivos das radiações), (d) elementos que

sequestram radicais livres e desempenham papel radioprotetor, e (e) tecidos com maior atividade mitótica, ou seja, aqueles com maior taxa de renovação, como gônadas, sistema hematopoiético e linfoide, e revestimento do trato gastrointestinal são mais vulneráveis a radiação.

Efeitos locais de radiações ionizantes. As radiações ionizantes podem induzir lesões degenerativas (com eventos que podem variar de degeneração hidrópica até necrose), danos vasculares (com uma fase inicial na qual se observa a formação de edema e hemorragia, com presença de trombos, e uma fase tardia com estreitamento e obstrução de vasos sanguíneos e formação de fibrose hialina na parede, cicatrização deficiente e isquemia tecidual) e migração de leucócitos para a região irradiada (responsáveis pela cicatrização).

Efeitos sistêmicos de radiações ionizantes. A irradiação total do corpo pode produzir desde efeitos indesejados e reversíveis em órgãos mais sensíveis até a doença aguda grave, seguida de morte. As radiações ionizantes têm como alvo mais comum o DNA, que pode sofrer mutações que podem levar a inúmeras complicações tardias, como o aumento da incidência de câncer (principalmente leucemias e linfomas) e a aceleração do processo de envelhecimento (com significativa redução na expectativa de vida). De modo geral, os tecidos formados de células com maior índice mitótico (alta proliferação celular) são os mais vulneráveis, como tecidos linfoides, medula óssea (linfopenia, trombocitopenia e anemia), gônadas (esterilidade temporária ou permanente) e mucosas do trato gastrointestinal (náuseas e vômitos). Em contrapartida, os tecidos com baixa atividade mitótica (quiescentes) são pouco afetados, como os tecidos ósseo e cartilaginoso maduros e componentes do sistema nervoso periférico.

Ruídos: estudos epidemiológicos demonstram que o ruído pode provocar danos em células ciliadas do órgão do Corti, responsáveis pela acuidade auditiva, levando a distúrbios auditivos caracterizados pela perda progressiva da habilidade em distinguir sons de frequências altas.

1.5.6 Agentes químicos como causa de lesões

Inúmeros agentes químicos, ou xenobióticos, são responsáveis por danos celulares, como os fármacos (reações adversas), as drogas de abuso (psicotrópicas) e os poluentes ambientais. A lesão induzida por agentes químicos permanece um problema frequente na medicina clínica, sendo a principal limitação à terapia farmacológica e, portanto, um dos alvos centrais de estudo da toxicologia.

Mecanismos envolvidos nas lesões por agentes químicos. Agentes químicos provocam lesões pelo efeito direto sobre constituintes funcionais ou estruturais da célula provocando morte celular, alterações do interstício e transformações malignas. Este mecanismo está envolvido ainda com lesões no desenvolvimento intrauterino, induzindo os chamados efeitos teratogênicos. Além deste efeito direto, os agentes químicos podem atuar ainda como antígeno ou hapteno, ativando de forma inapropriada uma resposta imunológica (ex. antibióticos).

Fatores que interferem nas lesões por agentes químicos podem ser divididos em efeitos previsíveis e imprevisíveis. Os efeitos previsíveis estão ligados a características comuns, como a dose e o efeito produzido (que são semelhantes mesmo entre indivíduos diferentes), estando associados a fatores como idade, metabolismo, gênero, doenças preexistentes e associação com outras drogas (ex. fármacos). Os efeitos imprevisíveis, por outro lado, estão geralmente ligados ao perfil genético de cada indivíduo. A condição na qual um determinado agente químico apresenta um efeito imprevisível é conhecida como *idiossincrasia*.

De forma geral, os agentes químicos são absorvidos por vias distintas através da inalação, ingestão ou contato com a pele, e se acumulam em tecidos como cérebro e gordura. Estas substâncias podem então produzir um efeito no local de entrada ou em algum local específico após sua distribuição. Os agentes químicos são então metabolizados em um processo que envolve duas fases: reações de fase I, que compreendem hidrólise, oxidação e redução; e reações de fase II, que compreendem sulfatação, metilação, conjugação e glucuronidação. As reações de fase I ocorrem principalmente no fígado através de um complexo enzimático conhecido como citocromo P450. Este sistema tem importância na conversão dos agentes químicos para metabólitos inativos ou ativos, gerando metabólitos com potencial terapêutico e/ou tóxico. Estas reações geralmente produzem co-produtos altamente oxidantes (EROs) que atuam nas células provocando lesões. As reações de fase II têm o importante papel de formar produtos hidrossolúveis que são facilmente excretados pela urina, fezes ou ar expirado.

Poluentes ambientais: diversos agentes químicos utilizados nos processos de industrialização/urbanização e na agropecuária vêm provocando extensa contaminação ambiental. Estes agentes, que têm natureza química muito diversificada e efeitos biológicos variáveis, são também importantes fatores responsáveis pelos danos teciduais observados em diferentes doenças atuais. Entre os principais contaminantes ambientais destacam-se os poluentes do ar (encontrados em ambiente aberto, como poeiras inorgânicas e orgânicas, e em ambiente do trabalho, como fumaça de cigarro e solventes industriais), poluentes da água e do solo (metais pesados: chumbo, mercúrio, arsênico e cádmio), poluentes da atividade agropecuária (solventes orgânicos, pesticidas, inseticidas, fumigantes, raticidas, herbicidas e fungicidas) e contaminantes ou aditivos alimentares (aflatoxinas, ocratoxinas, tricotecenos, zearalenonas e ergot).

Os poluentes do ar apresentam efeitos que podem ser locais (pulmões) e sistêmicos. Por exemplo, o monóxido de carbono (CO) um gás altamente asfixiante que se liga à hemoglobina das hemácias impedindo o transporte do oxigênio, gera uma hipóxia que leva a depressão do sistema nervoso central, inconsciência e morte por asfixia.

Lesão por drogas terapêuticas: as reações adversas são os efeitos indesejáveis que surgem após a administração de fármacos. Por exemplo, o acetaminofeno, uma droga utilizada como analgésico e anti-pirético, é metabolizado no fígado em um produto tóxico conhecido como N-acetil-p-benzoquinoneimina que torna os hepatócitos mais sensíveis ao ataque de EROs, provocando náuseas, vômitos, diarreia e, nos casos de super-dosagem, necrose hepática centrolobular.

Substâncias de uso abusivo capazes de provocar dependência: drogas de abuso que são utilizadas pelo seu efeito psicotrópico, como os sedativos hipnóticos (barbitúricos, etanol), estimulantes psicomotores (cocaína, anfetaminas), narcóticos opioides (heroína), alucinógenos (LSD) e canabinoides (maconha), têm preocupado as autoridades de saúde nos últimos anos devido ao surgimento de quadros de dependência e de superdosagem (overdose).

1.5.7 Agentes biológicos como causa de lesões

Os agentes biológicos (ou infecciosos) são micro-organismos (bactérias, vírus, fungos, protozoários, helmintos e ectoparasitos) que invadem um organismo hospedeiro produzindo danos teciduais e gerando diversas condições patológicas,

conhecidas como doenças infecciosas. Os agentes biológicos são alvos de estudo de disciplinas como a microbiologia, a infectologia e a parasitologia. De maneira geral, estes agentes podem provocar lesões teciduais através de três diferentes mecanismos: efeito direto, ação de toxinas e indução de resposta inflamatória.

O efeito direto ou *citopático* ocorre devido à interação do micro-organismo com células do hospedeiro, causando uma disfunção celular seguida de morte. É considerado um mecanismo frequente dos vírus, mas que pode ocorrer em alguns tipos específicos de riquetsias, bactérias e protozoários.

As toxinas são substâncias lesivas produzidas pelos agentes infecciosos que podem ser divididas em 2 grupos: *exotoxinas*, que são liberadas por bactérias, micoplasmas e protozoários; e *endotoxinas*, moléculas endógenas estruturais ou armazenadas no interior dos microrganismos que são liberadas após sua morte. Estas toxinas podem atuar afetando células distantes do local da produção, liberando enzimas que degradam tecidos ou induzindo danos diretos em vasos sanguíneos que podem levar à necrose isquêmica.

Os agentes biológicos podem iniciar uma resposta inflamatória maciça ou inapropriada através da ativação de elementos do sistema imune inato como o sistema complemento, os fagócitos e as células endoteliais. Em alguns casos, pode ocorrer ainda uma resposta imune adaptativa celular ou humoral aos antígenos dos agentes infecciosos. Estes antígenos podem aderir à superfície celular do hospedeiro tornando-se alvo da ação de anticorpos e da imunidade celular, ou seja, neste caso, os danos teciduais são gerados pela resposta inflamatória, e não pelo micro-organismo. Em outros casos, os antígenos do micro-organismo podem ter estruturas semelhantes aos dos componentes teciduais do hospedeiro (reação cruzada), induzindo uma agressão autoimune. Diferentes estudos clínicos, epidemiológicos e experimentais vêm demonstrando que doenças infecciosas estão positivamente correlacionadas a etiologia ou desenvolvimento de uma grande diversidade de doenças, como doenças inflamatórias crônicas e até mesmo alguns tipos de cânceres. O papel da resposta inflamatória em diversas doenças está descrita no capítulo 4 deste livro.

Fatores que interferem nas lesões por agente biológico: a intensidade dos danos provocados pelos três mecanismos citados acima dependem de fatores genéticos (intensidade da resposta inflamatória, presença ou não de receptores para toxinas etc.) e de condições biológicas ou físicas (idade, temperatura, diferenças de gênero, estado nutricional, presença de fatores de transcrição específicos de um tipo celular etc.). Uma vez que alguns micro-organismos

induzem danos teciduais por um mecanismo que envolve uma resposta imunológica exacerbada, em alguns casos a supressão desta resposta pode reduzir as lesões teciduais, o que é a base da terapia com drogas imunossupressoras ou anti-inflamatórias. Por outro lado, a incapacidade do organismo em montar uma resposta imune eficaz contra um micro-organismo pode levar à disseminação sistêmica do agente biológico pela circulação sanguínea, provocando lesões teciduais generalizadas por ação direta ou por meio de toxinas liberadas.

Lesões em infecções virais. Após ultrapassar as barreiras naturais do corpo (pele ou mucosas) e se disseminar pelo organismo (circulação sanguínea, sistema linfático e axônios), o vírus penetra nas células e provoca sérios danos.

A invasão celular do hospedeiro após o reconhecimento de proteínas específicas presentes em sua superfície é um fator fundamental, pois determina o tropismo de um vírus para uma determinada célula, tecido ou espécie. Exemplos: os receptores para quimiocina CXCR4 (presente em linfócitos T) e CCR5 (macrófagos) são utilizados pelo vírus responsável pelo HIV como porta de entrada, enquanto que o receptor para C3b do sistema complemento em células B é utilizado pelo vírus Epstein-Barr. Após a entrada na célula, ocorre a proliferação celular decorrente da liberação de ácido nucleico viral que induz replicação e direciona os mecanismos de síntese proteica da célula hospedeira para os componentes estruturais do vírus.

No interior das células, os vírus podem 1) promover morte celular por ação direta através de mecanismos que provocam desarranjos metabólicos que alteram a síntese de proteínas essenciais para a célula hospedeira e induzem a produção de proteínas pró-apoptóticas; 2) transformar células hospedeiras infectadas com vírus oncogênicos em células tumorais e 3) danificar tecidos indiretamente, pois as células do hospedeiros infectadas por vírus que expressam moléculas virais em sua superfície celular são reconhecidas e eliminadas por linfócitos T CD8⁺ citotóxicos.

Lesões em infecções bacterianas. A propriedade de uma cepa bacteriana em provocar lesões é conhecida como virulência e depende da presença de diversos genes no cromossomo responsáveis pela codificação dos chamados fatores de virulência. Estes fatores são proteínas relacionadas com a eficiência dos mecanismos de invasão do agente biológico (por exemplo, potencial de aderência bacteriana à células hospedeiras através de moléculas denominadas adesinas),

mecanismos de evasão (ou escape) ao sistema imune e produção de toxinas bacterianas. Os mecanismos de evasão estão associadas a bactérias que desenvolveram formas eficientes de escapar de componentes humorais do sistema imune (sistema complemento e anticorpos), ou de resistir a ação de fagócitos através de mecanismos de sobrevivência no interior de células do hospedeiro, como as células epiteliais (*Shigella*) e os macrófagos (*M tuberculosis*, *M leprae*). Bactérias podem também atuar conjuntamente formando biofilmes em tecidos do hospedeiro, materiais cirúrgicos ou próteses, de forma que ficam inacessíveis ao sistema imunológico ou a antibióticos devido a formação de uma camada externa protetora composta de polissacarídeos.

Toxinas bacterianas. As *endotoxinas* (ou lipopolissacarídeos; LPS), componentes da membrana externa de bactérias gram-negativas, tem importância em diversos processos fisiológicos e patológicos no organismo. Esta molécula pode ativar a resposta imunológica no combate a infecções bacterianas ao estimular a produção de quimiocinas (responsáveis pelo recrutamento de fagócitos para o foco infeccioso), citocinas (responsáveis pela expressão de moléculas de adesão) e a expressão de moléculas co-estimuladoras em células dendríticas (responsáveis pela ativação de células T virgens). No entanto, como mencionado anteriormente, a produção de altos níveis de citocinas pode provocar resposta inflamatória sistêmica, coagulação intravascular disseminada e choque séptico.

As *exotoxinas*, proteínas sintetizadas por bactérias gram-positivas e gram-negativas na fase exponencial de seu crescimento, são compostas por dois componentes estruturais básicos, o componente A (ativo) com atividade enzimática, que é responsável pelo efeito biológico; e o componente B (ligante), responsável pela ligação da exotoxina com a superfície celular do hospedeiro e pela internalização do componente A por endocitose.

Diversas exotoxinas bacterianas, classificadas de acordo com o local e mecanismo de ação, são envolvidas em inúmeras doenças infecciosas, como o *Bacillus anthracis*, *Vibrio cholerae* e *Corynebacterium diphtheriae*. Por exemplo, *Clostridium botulinum* (botulinismo) e *Clostridium tetani* (tétano) produzem neurotoxinas que inibem a liberação de neurotransmissores na junção neuromuscular (provocando paralisia flácida) e na membrana da fenda sináptica (provocando paralisia espástica), respectivamente. Outras bactérias, como a *Vibrio cholerae*, responsável pela cólera, liberam uma enterotoxina que ativa bombas eletrolíticas nas células intestinais, induzindo a passagem de água e

eletrólitos para o meio externo e provocando uma diarreia aquosa e volumosa.

Além disso, algumas bactérias secretam exotoxinas com propriedades enzimáticas (proteases, hialuronidase, glicosidases etc.) que atuam em seus respectivos substratos provocando diversos danos teciduais. Por exemplo, o *Staphylococcus aureus* libera substâncias esfoliativas que clivam as proteínas responsáveis pela adesão dos queratinócitos, provocando alterações cutâneas características. Outras exotoxinas produzidas pelo *Staphylococcus aureus*, conhecidas como superantígenos, podem interagir de forma não específica com porções conservadas de receptores de linfócitos T induzindo sua proliferação e ativação.



REFLEXÃO

Pela definição de saúde, entendemos que qualquer agente que altere nossa homeostasia é considerado um agente agressor. O mundo em que vivemos está rodeado de agentes agressores que podem estar relacionados com o nosso meio de vida (drogas sociais, drogas ilícitas, dieta, doenças infecciosas sexualmente transmissíveis). Até mesmo nos momentos de lazer estamos em contato com agentes agressores (exposição ao sol na praia, exposição a novos micro-organismos durante viagens, exposição a variações de pressão como observado durante voos ou em atividades recreativas, como o mergulho). Além disso, agentes de diferentes tipos podem estar inter-relacionados, como observado nos usuários de drogas (agentes químicos) que contraem infecções, como o HIV (agente biológico); e até mesmo de indivíduos alcoolizados (agente químico) que sofrem (ou causam) acidente automobilístico, lesando ele próprio ou outros indivíduos (agente físico). Novos agentes aparecem conforme o tempo passa e a tecnologia evolui, novos fármacos e conservantes entram no mercado anualmente, e até mesmo o uso contínuo de computadores pode levar a lesão por esforço repetitivo. Haveria alguma pertinência em pensarmos que, talvez em um futuro próximo, fatores psicológicos possam ser considerados agentes agressores do ponto de vista patológico?



LEITURA

Sobre o conceito de saúde

O médico e escritor Moacyr Scliar é autor do artigo científico “História do conceito de Saúde”. Neste trabalho, o Dr. Scliar nos leva a uma viagem pelo tempo com o olhar voltado para muito do que a humanidade já compreendeu ser saúde e ser doença. Seu minucioso

levantamento histórico serve de base para aguçarmos nosso senso crítico acerca do tema, considerando, inclusive, o que a nossa Constituição Federal de 1988 traz a este respeito.

SCLIAR, M. **História do conceito de Saúde**. *PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 29-41, 2007.

Sobre as proteínas do estresse

As proteínas do estresse (HSP) estão presentes em todas as células de todos os organismos; a partir disso já podemos inferir a relevância de tais componentes a manutenção da vida. Para saber mais sobre estas proteínas e suas importantes funções, confira o artigo científico "Heat-shock proteins" (artigo de revisão, texto em Inglês).

LI, Z.; SRIVASTAVA, P. **Heat-shock proteins**. *Curr Protoc Immunol*, 58:1T:A.1T.1–A.1T.6, 2004.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DICIONÁRIO Médico. Disponível em: <www.dicionariomedico.com>. Acesso em: 06 de Maio de 2015.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Lesão celular, morte celular e adaptações**. In.: ____ (Org.).

Robbins Patologia Básica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. pp. 1-28.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Doenças ambientais e nutricionais**. In.: ____ (Org.). **Robbins Patologia Básica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. pp. 269-308.

LI, Z.; SRIVASTAVA, P. Heat-shock proteins. **Curr Protoc Immunol**, 58:1T:A.1T.1–A.1T.6, 2004.

McADAM, A. J.; SHARPE, A. H. **Patologia geral das doenças infecciosas**. In.: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins Patologia Básica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. pp. 309-326.

PEREIRA, F. E. L. **Etiologia geral das lesões**. In.: BRASILEIRO FILHO, G. (Org). *Bogliolo Patologia*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 23-76.

PEREIRA, F. E. L. **Introdução ao Estudo da Patologia**. In.: BRASILEIRO FILHO, G. (Org). *Bogliolo Patologia*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 1-5.

WHO (World Health Organization). Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946. Disponível em: <<http://www.who.int/about/definition/en/print.html>>. Acesso em: 04 de Abril de 2015.

2

**Degenerações,
Morte Celular,
Reparo e
Cicatrização,
Pigmentações,
Calcificações**

A célula, enquanto unidade morfofuncional de um organismo, está sujeita à ação de incontáveis agentes potencialmente agressores. Em muitas circunstâncias tais agentes são, de fato, capazes de promover disfunções que submetem as células a uma sequência de lesões que podem, em última instância, levá-las à morte. Como esta sequência nem sempre corresponde a um desenrolar lógico e simples de lesão reversível → lesão irreversível → morte, veremos neste capítulo quais são os principais tipos de lesões reversíveis (degenerações), considerando mecanismos envolvidos, desfechos possíveis e situações em que mais frequentemente ocorrem. Para iniciarmos, contudo, faz-se importante uma retomada de conceitos relativos à membrana celular. Por esta razão você iniciará sua leitura a partir desta fundamental estrutura, já construindo alicerces que lhe permitirão compreender como e por que a membrana celular é um alvo relevante no que diz respeito às lesões celulares.

Vistas as lesões reversíveis, você tomará conhecimento de dois fenômenos extremamente importantes para a Patologia: a apoptose e a necrose. Por serem ambos fenômenos relativos à morte celular, você os compreenderá primeiramente de maneira separada, para que depois seja capaz de estabelecer um paralelo entre ambos levando em consideração os mais diferentes aspectos. Em se tratando de morte celular, é importante que você saiba como o organismo tenta contornar perdas em suas populações de células; por esta razão você estudará os mecanismos de reparo de lesões, dando especial ênfase à cicatrização.

Para encerrar este capítulo, você aprenderá sobre uma variedade de acúmulos que podem corresponder tanto a processos fisiológicos quanto patológicos: as pigmentações. Passando desde o processo de pigmentação da pele humana até pigmentações decorrentes de exposições ocupacionais, você compreenderá os mecanismos subjacentes a tais acúmulos e quais as implicações clínicas dos mesmos. As calcificações vêm complementar esta série de acúmulos sobre os quais você começará a aprender nas próximas páginas!



OBJETIVOS

Ao final deste capítulo você será capaz de:

- Reconhecer os papéis especialmente da membrana celular e das mitocôndrias em diferentes processos de lesão celular;
- Reconhecer e caracterizar diferentes degenerações (lesões essencialmente reversíveis);

- Compreender o fenômeno de morte celular e ponto de não-retorno;
 - Distinguir apoptose de necrose;
 - Entender o processo de cicatrização como um dos principais mecanismos de reparo de lesões;
 - Elencar os principais exemplos de pigmentações endógenas e exógenas, considerando aspectos relevantes de seus mecanismos e efeitos;
 - Compreender o mecanismo subjacente a importantes tipos de calcificações.
-

2.1 Membrana celular

A *membrana celular* (ou membrana plasmática), uma bicamada constituída principalmente por fosfolípídeos, colesterol e proteínas, representa o limite estrutural externo de uma célula para com o meio ambiente (Figura 2.1). Por ser um importante componente celular envolvido nas lesões que veremos neste capítulo, vamos retomar importantes conceitos envolvendo o seu funcionamento. As proteínas presentes na membrana desempenham importantes funções celulares, tais como: captação de informações do meio externo e transdução destas em atividades biológicas (proteínas que atuam como receptores), adesão intercelular (proteínas de junção celular) e transporte de moléculas importantes para processo fisiológicos (proteínas que atuam como carreadoras, canais e bombas).

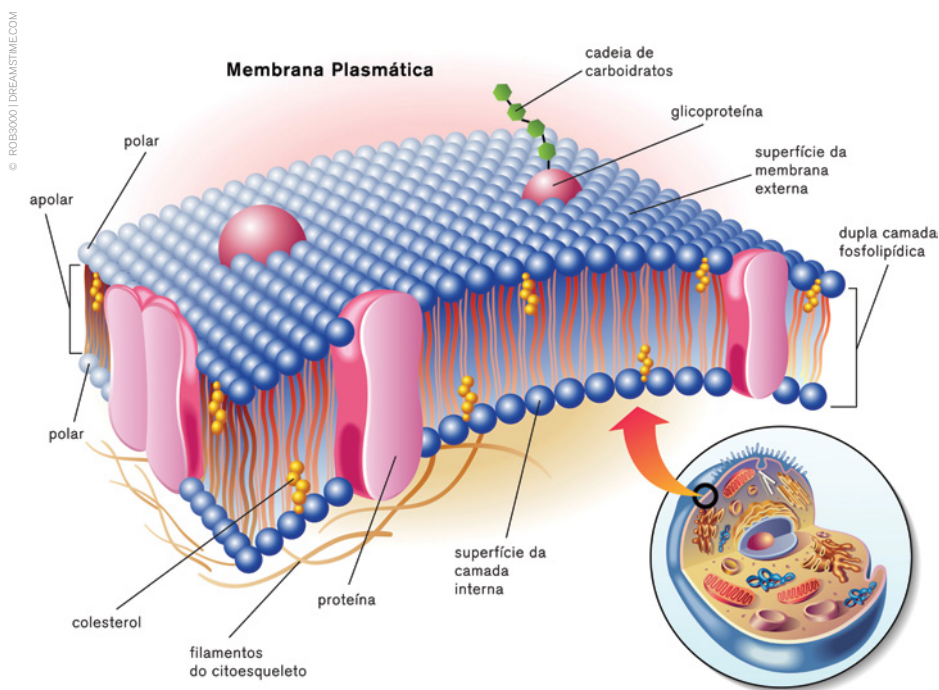


Figura 2.1 Representação esquemática de uma membrana celular.

A membrana celular pode sofrer lesões por: 1) estresse oxidativo (ação direta de espécies reativas de oxigênio); e 2) degradação ou redução na síntese de fosfolípídeos mediante isquemia ou ação de agentes agressores que alteram

o equilíbrio osmótico e o influxo de fluidos e íons. As lesões são classificadas como *reversíveis*, como as observadas em resposta ao influxo da água, alterações do citoesqueleto e modificação da fluidez (alteração dos componentes de membrana); ou *irreversíveis*, como as observadas na perda de contato da membrana com o citoesqueleto (formação de protusões com aspecto de bolhas na superfície celular), na redução da síntese proteica, na degradação dos ácidos graxos (enfraquecimento da membrana) e nas alterações da membrana causadas pelas variações na concentração de Ca^{++} (frouxidão ou desaparecimento de junções intercelulares).

Alterações nos componentes da membrana mediadas por fatores genéticos ou modificações metabólicas promovem diversas alterações fisiopatológicas. Por exemplo, defeitos genéticos da proteína espectrina (responsável por fixar a membrana plasmática ao citoesqueleto) alteram a forma das células, enquanto que aumento da quantidade de colesterol disponível modifica a fluidez da membrana celular, como observado em hepatopatias e dietas contendo quantidade excessiva de lipídeos. Além disso, modificações funcionais ou estruturais nos canais iônicos e receptores resultam em doenças como diabetes tipo 2 (redução no número de receptores de insulina), miastenia gravis (bloqueio de receptores de acetilcolina nas junções neuromusculares), doença de Graves (estimulação de receptores de hormônio estimulador da tireoide - TSH) e tubulopatias renais hereditárias (mutação em canais iônicos).

As células são extremamente susceptíveis a variações de volume devido à alta permeabilidade a água da membrana. O aumento da permeabilidade desta é uma condição associada a várias formas de agressão que induzem morte celular por necrose. Por outro lado, a variação de volume celular (não necessariamente associada ao influxo de água) também é um estímulo fisiológico para proliferação celular (aumento do volume) ou apoptose (redução do volume).

Alterações na diferença de concentração de eletrólito e moléculas orgânicas pequenas entre o meio intra- e extracelular são responsáveis pela tumefação ou retração celular. Em condições fisiológicas, a manutenção do volume celular é feita via canais de eletrólitos K^+ , Na^+ , H^+ , Cl^- , HCO_3^- que detectam alterações no volume e acionam mecanismos responsáveis pelo retorno à homeostasia. Mais especificamente, mecanismos reguladores de redução de volume estão associados a canais de transporte de K^+ e Cl^- (responsáveis pelo efluxo de cloreto e de outros ânions), ao passo que mecanismos reguladores de aumento de volume estão associados a canais do tipo $\text{Na}^+\text{K}^+/\text{Cl}^-$ e de troca Na^+/H^+ (responsáveis pela acúmulo de Na^+ e Cl^-).

A distensão física da membrana plasmática age diretamente sobre proteínas dos canais iônicos mecano-sensíveis, promovendo alterações na sua conformação estrutural tridimensional. Além disso, o estímulo mecânico é responsável pela ativação de fosfolipases, que agem na membrana gerando segundos mensageiros. Na sequência, estas moléculas sinalizadoras acionam rotas intracelulares que, posteriormente, ativam canais iônicos ou mesmo fatores de transcrição que regulam os genes que expressam estes canais.

2.2 Degenerações

Em certas condições, as células podem acumular, de forma irregular, substâncias que são consideradas inofensivas. As *degenerações*, definidas como lesões reversíveis decorrentes de um metabolismo celular perturbado, possuem como característica morfológica principal o depósito intracelular (e às vezes extracelular) de uma série de substâncias. As degenerações são classificadas de acordo com a natureza da substância acumulada, podendo ser: 1) degenerações por acúmulo de água e eletrólitos (*degeneração hídrica*); 2) degenerações por acúmulo de proteínas (*degeneração hialina e degeneração mucoide*); 3) degenerações por acúmulo de lipídeos (*esteatose e lipídoses*); 4) degenerações por acúmulo de carboidratos (*glicogenoses e mucopolissacaridoses*). Veremos cada um destes casos com detalhes a seguir.

2.2.1 Acúmulo de água e eletrólitos: degeneração hídrica

A manutenção do equilíbrio eletrolítico em células e suas organelas é mediado por canais iônicos (bombas eletrolíticas de Na^+/K^+) que funcionam contra o gradiente de concentração por um mecanismo que depende de energia. A degeneração hídrica (ou edema celular), uma lesão reversível não-letal que independe da natureza da agressão, é resultado do acúmulo intracelular de água e eletrólitos e apresenta como característica morfológica principal a tumefação (aumento do volume celular). Esta degeneração é bastante comum nas células parenquimatosas do rim, fígado e coração.

Qualquer agente agressor que altere a atividade da bomba, a produção de trifosfato de adenosina (ATP) ou a funcionalidade da membrana plasmática, leva à retenção de Na^+ e ao escape de K^+ , gerando um equilíbrio isosmótico

seguido de entrada de água. As principais características microscópicas desta degeneração são o aspecto granuloso do citoplasma e a presença de vacúolos pequenos.

Os principais mecanismos subjacentes à degeneração hidrópica e seus respectivos agentes agressores associados são: 1) redução na produção de ATP, que pode decorrer de hipóxia (causa mais comum), falta de nutrientes (desnutrição grave), agentes que interferem na fosforilação oxidativa, agentes tóxicos (cloreto de mercúrio) ou biológicos (infecções) que lesem a membrana mitocondrial; 2) aumento no consumo de ATP resultante de situações tais como hipertermia endógena (febre) ou exógena; 3) alteração na integridade da membrana plasmática, por infecções virais, cálcio, toxinas com atividade de fosfolipase ou por radicais livres; 4) interferência direta na bomba eletrolítica por, por exemplo, inibição farmacológica da ATPase Na^+/K^+ .



CONEXÃO

A fosforilação oxidativa é a via metabólica que utiliza energia libertada pela oxidação de moléculas para produzir ATP.

2.2.2 Acúmulo de proteínas: degeneração hialina e degeneração mucoide

Na *degeneração* hialina (ou transformação hialina) ocorre o acúmulo massivo de material proteico decorrente de uma síntese proteica defeituosa ou da apresentação excessiva de proteínas à célula. Além disso, pode ocorrer a formação de estruturas denominadas corpúsculos, que são verdadeiros condensados proteicos.

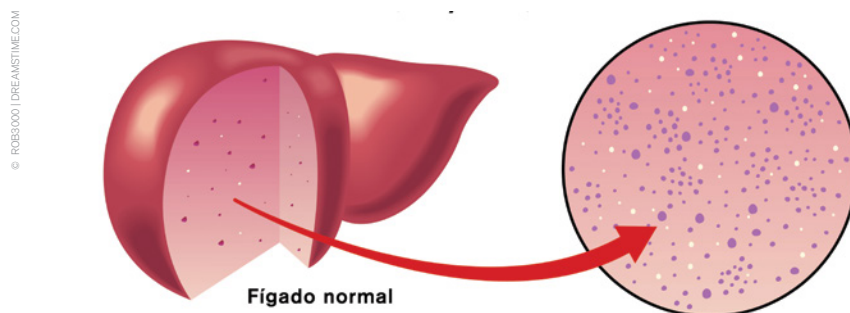
A degeneração hialina, uma degeneração menos comum do que aquelas provocadas pelo acúmulo de lipídeos ou água e eletrólitos, é considerada uma alteração celular grave, podendo ser encontrada em diversas condições, a saber: 1) enfermidades hepáticas tais como cirrose alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica e carcinoma-hepatocelular). Nestas condições, a degeneração hialina apresenta-se como formações de aglomerados proteicos contendo citoceratinas peroxidadas por radicais livres ligados a outras proteínas do citoesqueleto

(*corpúsculos hialinos de Mallory*); 2) doenças de base virótica (hepatite A e B, febre amarela), onde se verifica presença acentuada de acúmulos proteicos em hepatócitos (*corpúsculos hialinos de Councilman e Rocha Lima*); 3) indivíduos com proteinúria apresentam este tipo de degeneração devido à reabsorção excessiva de proteínas no epitélio do tubular renal; 4) formações hialinas esféricas constituídas por imunoglobulinas recém-sintetizadas (principalmente imunoglobulina G - IgG) que cristalizam dentro do retículo endoplasmático rugoso de plasmócitos (*corpúsculos de Russell*) são achados possíveis em processos inflamatórios agudos, mas são mais comuns naqueles que são crônicos (condições de prolongada estimulação antigênica).

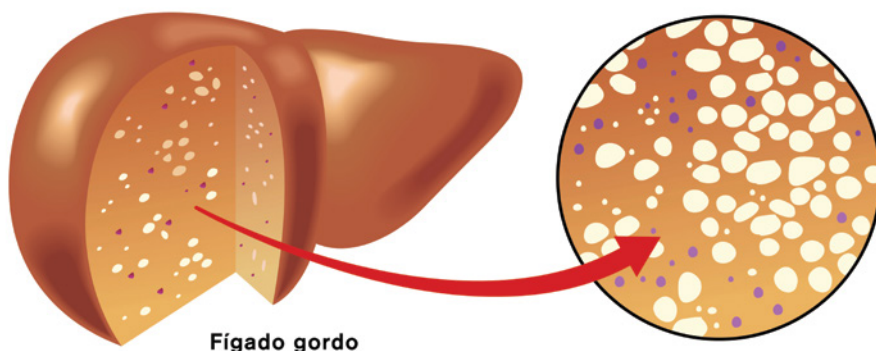
Casos de degeneração mucoide (acúmulo de mucina¹) associam-se a condições patológicas tais como inflamação das mucosas (catarral), hiperprodução de mucina por células mucíparas dos tratos digestório e respiratório, e síntese maciça de mucina em alguns tipos de cânceres (estômago, intestino e ovários, por exemplo).

2.2.3 Acúmulo de lipídeos: esteatose e lipidoses

Esteatose (ou degeneração gordurosa) é definida como sendo o acúmulo anormal de gorduras neutras (mono, di e triglicerídeos) no citoplasma de células que usualmente não as armazenam, como células do miocárdio, do músculo esquelético, do epitélio tubular renal e, principalmente, do fígado (principal órgão envolvido no metabolismo – mas não armazenamento - lipídico). Como a esteatose no fígado (esteatose hepática; Figura 2.2) é bastante comum e amplamente estudada, esta degeneração será o foco principal da discussão que segue.



1 Mucina: glicoproteína principal do muco, que lhe confere viscosidade.



© ROBERTO L. P. DE ALMEIDA

Figura 2.2 – Esteatose hepática (acúmulo anormal de gordura em células do fígado).

Em condições fisiológicas, os hepatócitos captam ácidos graxos e triglicerídeos provenientes da absorção intestinal e da lipólise (que ocorre no tecido adiposo) para utilizá-los na síntese de colesterol e seus ésteres, lipídeos complexos e na geração de energia através da β -oxidação à acetilcoenzima A (acetil-CoA). Os diversos agentes de lesão que interferem no metabolismo dos ácidos graxos (etapas de síntese, transporte e/ou eliminação) induzindo esteatose hepática podem ser divididos em três grandes grupos baseados na sua causa (origem):

Causas tóxicas/toxico-infecciosas: dentre as diversas substâncias que potencialmente induzem esteatose (fósforo, tetraciclina, tetracloreto de carbono - CCl_4), o álcool (etanol) é um dos principais responsáveis pelos danos hepáticos observados nesta enfermidade. A molécula de etanol é oxidada a dois produtos que aumentam a disponibilidade de ácidos graxos, o aldeído acético (que favorece o acúmulo de ácidos graxos interferindo no transporte das vesículas de lipoproteínas) e a acetil-CoA (que favorece a síntese de ácidos graxos e triglicerídeos plasmáticos).

Causa anóxica: condições que provocam redução da produção de ATP devido a uma diminuição na disponibilidade de O_2 para o ciclo de Krebs induzem tanto o aumento na síntese de ácidos graxos a partir do excesso de acetil-CoA quanto a diminuição na síntese de lipídeos complexos. Dentre as situações clínicas que podem corresponder à anóxia destacam-se a anemia crônica e condições de insuficiência cardíaca ou respiratória.

Causas dietéticas: a carência proteica e a redução da síntese de apoproteínas são responsáveis pelo decréscimo na formação de lipoproteínas e pela eliminação de triglicerídeos, ao passo que a ingestão calórica deficiente provoca a saída de lipídeos do tecido adiposo, aumentando o transporte de ácidos graxos para o fígado. Distúrbios metabólicos de origem genética, como o *diabetes mellitus*, também estão incluídas neste grupo.

A gravidade da esteatose hepática (geralmente reversível quando o agente agressor é removido) depende da intensidade e da eventual associação de diferentes agentes (diabetes associado a obesidade, por exemplo), sendo que, nas agressões mais graves, pode ocorrer a morte celular. No fígado, hepatócitos contendo altas quantidades de gordura podem contribuir para a evolução do quadro a uma cirrose hepática. Há situações em que tais hepatócitos podem se romper, formando cistos gordurosos, os quais podem induzir respostas inflamatórias ou provocar embolia gordurosa, caso a ruptura dos cistos se dê na circulação (estudaremos o que é embolia no capítulo 3 deste livro). No coração, a esteatose pode levar a uma insuficiência funcional.

O metabolismo do colesterol é finamente regulado por enzimas de modo a evitar a ocorrência de sua deposição exagerada dentro das células. No entanto, o acúmulo intracelular de colesterol e de seus ésteres (lipídeos) ocorre nas seguintes condições: 1) aterosclerose (Figura 2.3), uma doença inflamatória multifatorial caracterizada pelo depósito localizado de colesterol e de seus derivados (placa ateromatosa) na íntima das artérias. Estes depósitos se acumulam em vacúolos de macrófagos e células musculares lisas formando as chamadas “células espumosas”; 2) hipertensão arterial, condição patológica na qual observa-se depósito de colesterol e de seus ésteres em pequenas artérias e arteríolas de diversos órgãos, especialmente do rim; 3) hiperlipidemias (xantomias), quadros caracterizados pela formação de nódulos ou placas na pele constituídos por macrófagos carregados de colesterol.

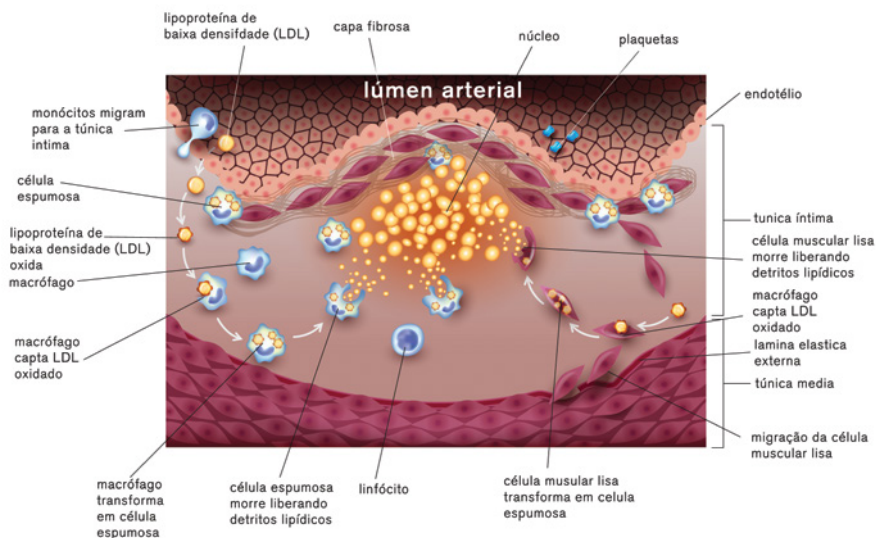


Figura 2.3 – Formação da placa aterosclerótica em um quadro de aterosclerose, um tipo de lipidose.

2.2.4 Acúmulo de carboidratos: glicogenoses e mucopolissacaridoses

As *glicogenoses* abrangem um grupo de deficiências hereditárias intimamente relacionadas (doença de Von Gierke, síndrome de McArdle e glicogênese generalizada), caracterizadas pelo depósito excessivo de glicogênio nas células do fígado, rins, músculo esquelético e coração. A causa principal deste acúmulo é a deficiência de enzimas que atuam no processo de síntese ou degradação do glicogênio. No entanto, outros fatores também podem ser importantes para definir a ocorrência destas doenças; o tipo de glicogênio acumulado e a localização celular destes acúmulos são os principais.

As *mucopolissacaridoses* são doenças metabólicas que têm como característica principal o acúmulo tecidual anormal de mucopolissacarídeos devido à degradação defeituosa desta macromolécula. Este depósito excessivo pode afetar as artérias coronarianas, assim como pode causar rigidez das articulações, lesões nas valvas cardíacas, retardamento mental (devido a lesões cerebrais) e embaçamento da córnea. Exemplificam este tipo de degeneração as síndromes de Hurler e de Hunter.

2.3 Morte celular

Diferentes agentes lesivos podem perturbar a homeostase da célula, provocando lesões reversíveis, irreversíveis ou morte celular. Os mecanismos envolvidos dependem da intensidade, da dose e do tempo de atuação do estímulo agressor, que pode ser de origem física, química, biológica, nutricional, genética ou imunológica.

Morte celular é um processo caracterizado por uma sucessão de eventos que direcionam a célula a um *ponto de não-retorno* onde há a ocorrência de alterações irreversíveis das funções celulares. Os eventos morfológicos e bioquímicos que indicam quando uma lesão se torna irreversível ainda não foram bem estabelecidos, mas distúrbios nas funções da membrana celular e das mitocôndrias são os prováveis candidatos a marcadores do “ponto de não-retorno”.

A mitocôndria é uma importante organela celular responsável pela produção de energia na forma de ATP. No entanto, em certas situações, estas estruturas envolvem-se em danos celulares (produção de radicais livres), na indução da morte celular por necrose (depleção da produção de ATP) ou apoptose (ativação de fatores pró-apoptóticos conhecidos como *caspases*). O papel da membrana celular na homeostase foi discutido no início deste capítulo. Embora alterações nestas estruturas celulares possivelmente definam as lesões como irreversíveis ou não, estas modificações não podem ser tomadas como fatores determinantes na definição de morte celular, haja vista que, em algumas situações, a morte celular não é precedida por lesões degenerativas.

Neste capítulo estudaremos dois tipos de morte celular, a *necrose* e a *apoptose*, bem como suas particularidades nos aspectos morfológicos e bioquímicos. A seguir discutiremos cada processo separadamente, comparando-os na sequência (ver Tabela 2.2 e Figura 2.4 adiante).

2.3.1 Necrose

Necrose é o termo técnico usado para definir morte celular seguida de autólise. Quando as células sofrem danos de forma irreversível, diversos fenômenos bioquímicos se sucedem, culminando na liberação de enzimas contidas nos lisossomos. Estas enzimas degradam componentes celulares, induzindo alterações morfológicas características de morte celular, como o rompimento das membranas do núcleo, citoplasma e organelas celulares. Danos nas mem-

branas provocam o extravasamento do conteúdo interno. Os resíduos celulares que escapam da degradação enzimática induzem uma resposta inflamatória, cuja função é recrutar fagócitos para eliminação de todo o material extravasado e iniciar o processo de reparo tecidual.

Autólise (“comer a si próprio”) é um mecanismo envolvido na sobrevivência celular que acontece em condições nas quais uma célula utiliza organelas próprias como fonte de energia após dissolução destas por um conjunto de enzimas lisossômicas conhecidas como hidrolases (proteases, lipases, glicosidases, ribonucleases e desoxiribonucleases).

O termo necrose, ao contrário do seu uso na morte celular, não pode ser utilizado para referenciar morte do indivíduo (*morte somática*). No processo de preparação de tecidos para estudos morfológicos, a morte celular é induzida na ausência de necrose porque, nesta situação, as organelas precisam se manter conservadas para a análise microscópica.

Evolução da necrose: O tecido necrótico é reconhecido pelo organismo como um corpo estranho, mas, dependendo da causa da lesão, tipo de tecido e extensão da área lesada, a maneira de sua resolução poderá ser diferenciada. Dentre as possíveis evoluções para o tecido necrótico, destacamos: 1) *Regeneração*, processo observável em tecidos com elevada capacidade regenerativa como o fígado, por exemplo, onde os restos necróticos sofrem absorção pelo tecido circunvizinho (principalmente via fagocitose por macrófagos). Após a eliminação do material, ocorre a produção de fatores de crescimento pelas células vizinhas e leucócitos exsudados que, por sua vez, têm o papel de expandir as células parenquimatosas do órgão afetado. Caso o estroma não tenha sofrido danos extensos, ocorre regeneração completa do tecido. O tecido necrosado pode ainda sofrer drenagem através de vias excretoras normais (intestino, pulmões); 2) *Cicatrização*, que é a substituição do tecido necrosado por tecido conjuntivo cicatricial, tal qual observado nos infartos ou como resposta a uma indução por processos inflamatórios (veremos o processo de cicatrização com maiores detalhes adiante); 3) *Encistamento*, fenômeno caracterizado por uma proliferação conjuntiva com formação de uma cápsula que enclausura o material necrosado. Isto ocorre quando o tecido necrosado não pode ser absorvido em decorrência do volume tecidual ou das características do tecido vizinho

(tecido nervoso, por exemplo); 4) *Eliminação*, processo que ocorre quando um tecido necrosado atinge a parede de uma estrutura canalicular que se comunica com meio externo. O material é eliminado e no lugar forma-se uma cavidade. Como exemplo, podemos mencionar a formação de cavernas tuberculosas na tuberculose após eliminação do tecido necrótico pelos brônquios; 5) *Calcificação*, um mecanismo ainda não completamente elucidado mas que pode ser caracterizado pela deposição de sais de cálcio na área de necrose; 6) *Gangrena*, um processo evolutivo da necrose originado a partir da ação de diversos agentes externos sobre o tecido necrosado.

Tipos de necrose: a necrose pode ser dividida em diversos tipos, considerando-se suas características morfológicas (Tabela 2.1). Estas, por sua vez, são de extrema importância para a identificação do agente agressor. As principais causas da necrose são: depleção de energia (ATP) em virtude de condições de isquemia, anóxia e hipóxia, ação direta de espécies reativas de oxigênio ou agressões à membrana celular (por agentes químicos, físicos e/ou biológicos).

TIPOS DE NECROSE	CAUSAS	CARACTERÍSTICAS
Isquêmica ou por coagulação	Isquemia (hipóxia), queimaduras e lesões por ácidos ou bases fortes	Tipo mais comum, ocorre em infartos em órgãos sólidos (exceto cérebro), exibe desnaturação proteica, textura firme
Liquefativa ou por liquefação	Infecções piogênicas, hipóxia (sistema nervoso)	Consistência liquefeita (dissolução enzimática por hidrolases), presença de pus, necrose característica do sistema nervoso central
Lítica	Víroses	Necrose de hepatócitos em hepatites virais
Fibrinóide	Deposição de complexos imunes nas artérias associados com fibrina	Vista em doenças mediadas pelo sistema imune (poliartrite nodosa, febre reumática)
Hemorrágica	Tromboembolia (artéria pulmonar), congestão passiva (fígado) e hemorragia cerebral	Tecido necrótico com presença de grande quantidade de sangue
Caseosa ou necrose de caseificação	Resposta inflamatória ao <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Tuberculose)	Aspecto de massa de queijo (amorfa, esbranquiçada, consistência pastosa e seca), presença de macrófagos e linfócitos T (resposta imunológica)
Gomosa	Resposta inflamatória ao <i>Treponema pallidum</i> (Sífilis)	Rara (variedade da necrose por coagulação), aspecto que varia de material compacto, firme e elástico como borracha, até fluido

TIPOS DE NECROSE		CAUSAS	CARACTERÍSTICAS
Esteatonecrose ou necrose gordurosa		Ação de enzimas pancreáticas	Necrose gordurosa enzimática: Pancreatite aguda necro-hemorrágica ou tumores no pâncreas
		Agressão mecânica sobre o tecido gorduroso	Necrose gordurosa traumática: gordura subcutânea de obesos
Gangrena	Gangrena seca	Desidratação da região necrosada (contato com o ar)	Mumificação; ocorre em tecidos das extremidades em consequência a lesões vasculares (dedos, ponta do nariz); Diabetes mellitus
	Gangrena úmida ou pútrida	Invasão do tecido necrosado por bactérias anaeróbias produtoras de enzimas	Liquefação enzimática da região morta e produção de gases fétidos que se acumulam em bolhas, ocorrência em tecidos necrosados em condições de umidade, como o tubo digestivo, pulmões e pele
	Gangrena gasosa	Contaminação do tecido necrosado por <i>Clostridium</i>	Produção de enzimas proteolíticas e lipolíticas e grandes quantidades de gás (formação de bolhas), condição fatal comum nas feridas de soldados durante a Primeira Guerra Mundial

Tabela 2.1 – Classificação dos tipos de necrose com respectivas possíveis causas e características.

2.3.2 Apoptose

Apoptose, também conhecida como “morte celular programada”, é um processo ativo no qual diferentes vias enzimáticas são ativadas, induzindo a degradação de macromoléculas (proteínas e DNA) da própria célula. Ao contrário da necrose, a apoptose não depende da autólise. Neste processo, a célula sofre contração e ocorre a condensação das organelas celulares seguida de fragmentação da membrana plasmática. Estes fragmentos celulares permanecem intactos de modo que o conteúdo celular não é extravasado, mas, sim, internalizado pelas células vizinhas via endocitose. Como o conteúdo das células ou de seus fragmentos não extravasa, o processo não induz resposta inflamatória por parte do hospedeiro.

A morte celular por apoptose é frequente em diferentes estados fisiológicos e patológicos. Em condições fisiológicas, a apoptose desempenha importante papel na eliminação de células que já executaram suas funções no organismo, ou ainda em condições nas quais o estímulo para atividade celular é reduzido

(privação de fatores de crescimento) ou inadequado. Tais situações correspondem a, por exemplo, 1) células das glândulas mamárias após o período de lactação (tecidos hormônios-dependentes); 2) linfócitos ativados após a eliminação de um micro-organismo invasor; 3) linfócitos autorreativos que reconhecem estruturas do próprio organismo. Este processo também está envolvido na manutenção do número constante de populações celulares, como observado na remodelação de órgãos durante a embriogênese e na vida pós-natal. Além disso, a apoptose é o principal mecanismo utilizado pelas células T citotóxicas na eliminação de células tumorais ou infectadas por vírus.

Já em situações patológicas, a apoptose pode ser um fenômeno ativado em condições desencadeadas por diversos agentes, tais como moléculas endógenas geradas após agressões (hipóxia, radiações ionizantes) ou substâncias exógenas que agem em receptores de membrana (vírus, reagentes químicos). Em doenças como o câncer, onde há uma proliferação celular autônoma e aumentada (estudaremos os mecanismos do câncer no capítulo 5 deste material), observa-se a perda da capacidade de ativar processos apoptóticos por parte das células afetadas.

Mecanismos da apoptose: duas vias, *intrínseca* e *extrínseca*, estão relacionadas com a indução da apoptose através de mecanismos que envolvem a ativação de proteases específicas (*caspases*). A ativação das caspases depende de um equilíbrio entre vias moleculares pró- e anti-apoptóticas que são importantes na regulação da permeabilidade mitocondrial.

Caspases, enzimas proteolíticas caracterizadas pela presença de cisteína no sítio ativo, são responsáveis pela clivagem de proteínas com resíduos de ácido aspártico. São produzidas como pró-caspases (enzimas inativas) que são ativadas pelo deslocamento da molécula inibidora ou por clivagem proteolítica em sítios contendo ácido aspártico.

A via *mitocondrial* (intrínseca), que acontece na maioria das situações de apoptose, está relacionada com a ativação de uma série de proteínas mitocondriais, como o citocromo c, que neutraliza inibidores endógenos da apoptose. Diversos fatores estão associados a esta via, como privação de fatores de crescimento (ausência de hormônios, antígenos e citocinas), lesão de DNA (radiação, quimioterápicos) e acúmulo de proteínas mal dobradas (processo induzido no

envelhecimento, mutações e por fatores ambientais, comumente encontrado em doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson). Quando células sofrem as agressões acima citadas, uma família de proteínas denominada “proteínas BH-3” é ativada, o que, por sua vez, ativa proteínas pró-apoptóticas (Bax e Bak). Estas proteínas sofrem oligomerização e desempenham duas funções principais, a saber: 1) formação de poros após sua inserção na membrana mitocondrial, os quais alteram a permeabilidade mitocondrial e induzem o extravasamento do citocromo c e de outras proteínas mitocondriais para o citoplasma. O citocromo c e outros fatores ativam uma proteína conhecida como caspase 9, que induz a fragmentação nuclear (formação de corpos apoptóticos); 2) inibição das proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 e Bcl-x_L presentes na membrana mitocondrial. Estes fatores são ativados na presença de sinais de sobrevivência, antagonizando as proteínas Bax e Bak ou regulando a permeabilidade mitocondrial.

Já a via *receptor de morte* (extrínseca) está envolvida na eliminação de linfócitos autorreativos, além de ser um mecanismo pelo qual linfócitos T citotóxicos eliminam células tumorais ou infectadas por vírus. Diversas células expressam receptores de morte em sua superfície (membros da família do *tumor necrosis factor* - TNF) que contêm um “domínio de morte” intracelular, como os receptores TNFI e Fas. Este último se liga no Fas-L (Fas ligante) e proteínas adaptadoras via “domínio de morte” expresso em linfócitos T ativados, recrutando e ativando caspase 8 que cliva e ativa o Bid, proteína pró-apoptótica da família Bcl-2 da via mitocondrial.

Tanto a via intrínseca quanto a extrínseca levam à ativação das caspases desencadeantes (ou ativadoras) 8 e 9, que são responsáveis pela proteólise das caspases executoras (ou efetoras) 3, 6 e 7. Estas últimas clivam inúmeros alvos culminando na ativação de endonucleases que degradam substratos nucleares (como nucleoproteínas e DNA) e citoplasmáticos (como componentes da matriz celular e citoesqueleto) promovendo a fragmentação das células e formação dos corpos apoptóticos.

Mecanismos envolvidos nas alterações morfológicas da apoptose e na remoção de células apoptóticas: as alterações mais importantes na membrana celular relativas à apoptose são: 1) *alteração na fluidez* (devido a degradação de lipídeos pela ativação de fosfolipases); 2) *formação de bolhas na membrana* (pela ação de proteases que modificam o citoesqueleto e proteínas que

sustentam a membrana celular); 3) *descolamento da célula da matriz extracelular ou de células vizinhas*; 4) *retração do citoplasma* (que se torna mais denso devido a eliminação de água e reorganização do citoesqueleto); e 5) *degradação e fragmentação do material nuclear*.

Como mencionado anteriormente, os corpos apoptóticos são removidos pelas células vizinhas via endocitose. No entanto, mesmo que a remoção de células apoptóticas seja mediada por macrófagos, não é observada uma resposta inflamatória. Tal fato acontece porque os macrófagos reconhecem moléculas de fosfatidilserina expressas somente na superfície de corpos apoptóticos. A ativação celular pelo reconhecimento de fosfatidilserina leva o macrófago a exercer funções unicamente anti-inflamatórias.

A Tabela 2.2 abaixo e a subsequente Figura 2.4 apresentam as principais diferenças entre necrose e apoptose.

	NECROSE	APOPTOSE
ESTÍMULO	Hipóxia, isquemia, agentes químicos, físicos e biológicos (infecções)	Via mitocondrial: Privação de fator de crescimento, lesão de DNA (radiação, quimioterápicos) e acúmulo de proteínas mal dobradas; Via do receptor de morte: Interação ligante-receptor
COMPONENTES CELULARES	Tumefação, autólise, rompimento da membrana plasmática, extravasamento do material celular	Retração do citoplasma, degradação do DNA e de proteínas nucleares e citoplasmáticas, alterações na membrana (formação de bolhas, redução na fluidez e descolamento da célula da matriz extracelular ou de células vizinhas), fragmentação celular. Não há extravasamento de material celular
INDUÇÃO DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA	Sim	Não. Fragmentos formados (corpos apoptóticos) são endocitados pelas células vizinhas
CARACTERÍSTICAS	Evento posterior a lesão celular irreversível (condição patológica)	Condições fisiológicas (eliminação de células não desejadas) ou condições patológicas

Tabela 2.2 – Comparação entre necrose e apoptose a partir de características morfofuncionais.

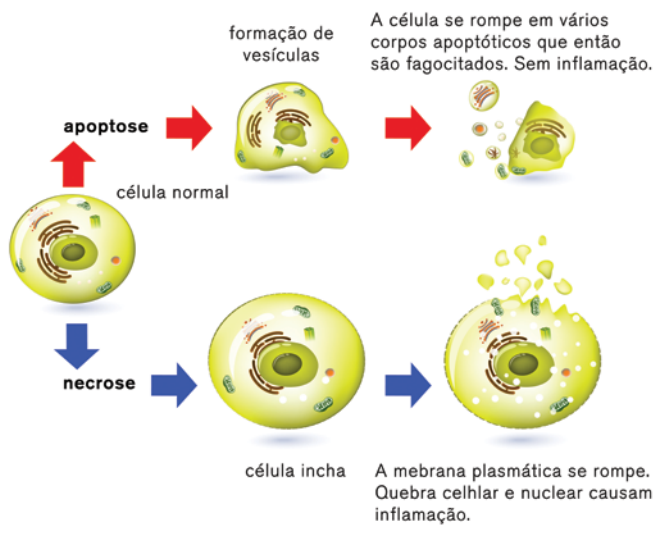


Figura 2.4 – Comparação entre os processos de necrose e apoptose.

2.4 Mecanismos de reparo: Regeneração e Cicatrização

O organismo possui a capacidade de reparar seus tecidos que sofreram lesões seguidas de morte celular ou destruição da matriz extracelular através de dois processos: *regeneração* e *cicatrização*. Os processos de reparo se iniciam durante a resposta inflamatória, que, ao contrário do que muitos pensam, não tem a função exclusiva de eliminar micro-organismos invasores (ver mais informações sobre inflamação na capítulo 4 deste material).

2.4.1 Regeneração

O processo de regeneração ocorre em órgãos constituídos de células que naturalmente se renovam de modo contínuo. Nesta modalidade de reparo, o tecido lesado é substituído por outro morfológicamente idêntico (restauração completa, funcional e tecidual). A regeneração é observada no tecido epitelial cutâneo e intestinal e em órgãos como o fígado, e depende da capacidade de divisão

das células residuais ou da reposição a partir de células-tronco somáticas (no capítulo 5, quando vimos distúrbios da proliferação celular, você compreenderá o papel das células-tronco somáticas na determinação sobre a capacidade de regeneração de um tecido adulto).

2.4.2 Cicatrização

A cicatrização diz respeito ao processo no qual um tecido lesado, incapaz de sofrer regeneração, é reparado pela deposição de tecido conjuntivo fibroso, o que resulta na formação de cicatriz. A cicatrização ocorre após lesão traumática intensa ou necrose, e pode ser entendida como um processo composto por três etapas: resposta *inflamatória inicial* (onde se observa exsudação de fagócitos que têm a função de digerir o sangue extravasado e os detritos celulares), *formação de tecido conjuntivo cicatricial* (proliferação de fibroblastos e células endoteliais; formação do tecido de granulação) e *remodelação* (redução do volume e eventual desaparecimento da cicatriz). A cicatrização pode ser de dois tipos: de primeira intenção ou de segunda intenção. Veremos ambas as possibilidades a seguir:

Cicatrização de primeira intenção: processo caracterizado pela cicatrização rápida com formação de cicatrizes menores. Estas feridas apresentam as seguintes características: fendas estreitas, pouca destruição de tecidos nas bordas e ausência de infecção. Para entendermos o processo, detalharemos a sequência de eventos da cicatrização de primeira intenção usando o exemplo clássico de uma ferida cirúrgica cujas bordas foram aproximadas com sutura:

- Ocorrência de extravasamento de sangue e formação de coágulo nas margens da ferida logo após lesão da epiderme e de tecidos mais profundos;
- Instalação de *reação inflamatória local* caracterizada pela liberação de mediadores químicos de diferentes fontes que exercem funções variadas: vasodilatação, expressão de moléculas de adesão e migração de fagócitos;
- Digestão local do coágulo e detritos celulares pelos fagócitos (limpeza), produção do tecido conjuntivo cicatricial e regeneração do epitélio. Nesta fase, que acontece entre 3 e 5 dias após a lesão, observa-se ainda a proliferação e diferenciação de queratinócitos, fibroblastos (principal célula produtora de proteínas da matriz extracelular, como o colágeno) e células endoteliais. Este

processo depende da produção de citocinas e de fatores de crescimento que induzem a formação do tecido de granulação, um tecido conjuntivo frouxo e fluídico rico em fibras de colágeno tipo III e glicosaminoglicanos (principalmente o ácido hialurônico) que são produzidos pelos fibroblastos. O *tecido de granulação* é caracterizado pela presença maciça de macrófagos e pelo processo de angiogênese. Particularmente sobre o processo de angiogênese vale comentar que se trata de um processo fisiológico onde vasos preexistentes geram novos vasos por “brotamento”, auxiliando na formação de tecido vascularizado. Neste processo, as células endoteliais secretam proteases que degradam a matriz extracelular, permitindo a migração e proliferação destas células para formação de novos vasos na área de lesão.

Tratamos por “fatores de crescimento” proteínas liberadas por células mononucleares exsudadas da matriz extracelular e por células presentes nas margens da ferida. Estes fatores estimulam a produção de proteínas da matriz extracelular e do tecido de granulação, assim como a sobrevivência e proliferação celular de fibroblastos. Exemplos de fatores de crescimento incluem o fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), o fator de crescimento transformador- β (*transforming growth factor beta*, TGF- β), o fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet derived growth factor*, PDGF) e o fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF).

- Duas semanas após a lesão inicia-se o processo de *remodelação*, que tem como característica principal a maturação e reorganização progressiva do tecido conjuntivo fibroso a partir dos seguintes passos: 1) redução contínua da quantidade de ácido hialurônico; 2) aumento da proporção de colágeno I (fibras finas) em relação ao colágeno III (fibras compactas e grossas) e, posteriormente, aumento das ligações transversais entre as moléculas de colágeno pela ação de metaloproteinasas. Estas mudanças estruturais tornam a cicatriz cada vez mais densa, resistente e estável; 3) compactação e redução dos capilares, tornando o tecido conjuntivo menos vascularizado; 4) apoptose de leucócitos; e 5) alteração fenotípica de fibroblastos para miofibroblastos². Esta última alteração deixa a cicatriz mais contrátil, favorecendo a aproximação das bordas da lesão. Durante o processo de remodelação, a redução na vascularização diminui a oxigenação e o crescimento do tecido cicatricial, pois a síntese de colágeno depende de oxigênio.

As etapas envolvidas na cicatrização de primeira intenção estão apresentadas de forma simplificada na Figura 2.5.

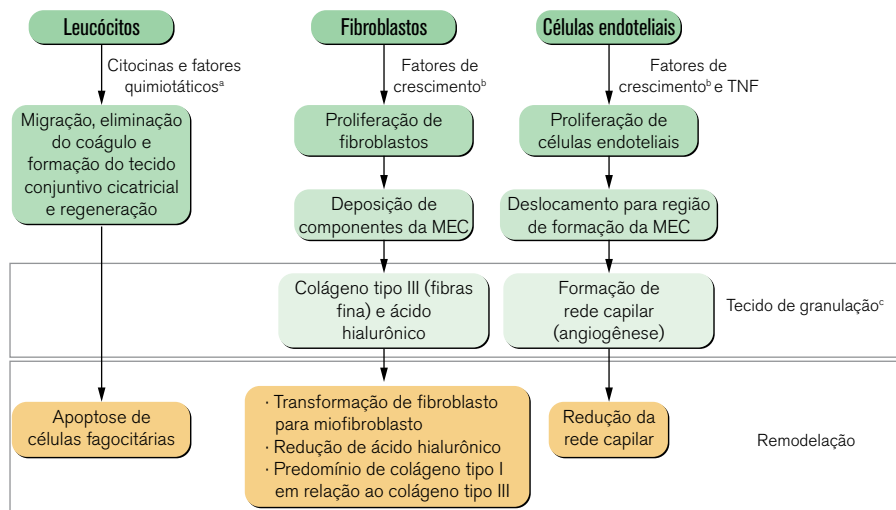


Figura 2.5 – Esquema representativo dos eventos que ocorrem no reparo por cicatrização.

Fatores quimiotáticos liberados de células conjuntivas, monócitos, plaquetas e células endoteliais, responsáveis pela migração inicial de neutrófilos (fibrinopeptídeos, componentes do sistema complemento e quimiocinas CXC) e tardia de monócitos/macrófagos e linfócitos (quimiocinas CC). *Fatores de crescimento* (VEGF, TGF- β , EGF e PDGF). *Tecido de Granulação*. A presença de ácido hialurônico propicia um ambiente fluídico para migração celular e diferenciação celular. Abreviações: MEC, matriz extracelular.

Cicatrização de segunda intenção: processo estabelecido em casos de ferimento extenso, a cicatrização de segunda intenção é caracterizada pela perda considerável de células e tecidos, presença de margens afastadas e formação de um grande coágulo, como observado nas úlceras e necrose isquêmica de órgãos. O processo pode ser ou não associado a infecção ou resposta inflamatória exagerada que acompanha a infecção. Embora os fatores de crescimento e as etapas sejam semelhantes às observadas na cicatrização de primeira ordem (Figura 2.5), algumas diferenças podem ser observadas: 1) regeneração mais lenta por conta da extensão do ferimento (as bordas das feridas são mais distantes entre si); 2) exacerbada exsudação de fagócitos (induzida por uma resposta

inflamatória maciça que é responsável pela destruição tecidual secundária); 3) formação acentuada de tecido de granulação com maior massa cicatricial (elevado depósito de colágeno); e 4) altos níveis de retração da cicatriz em virtude da presença de miofibroblastos (redução de 90% da superfície inicial).

Os fatores primordiais que determinam a produção exacerbada do tecido de granulação são a extensão do ferimento e a presença de infecção. Fatores de crescimento e citocinas liberadas pelos fibroblastos, células endoteliais e do sistema imune, e metaloproteínases (produzidas pela matriz extracelular) determinam a velocidade de cicatrização, o tamanho da cicatriz e o seu grau de retração. Fatores sistêmicos e localizados potencialmente afetam a cicatrização por meio de mecanismos relacionados à alteração da resposta inflamatória e síntese de colágeno, conforme elucidado na Tabela 2.3.

FATORES	MECANISMOS E CARACTERÍSTICAS
Infecção (principal causa)	Prolonga a resposta inflamatória, liberação acentuada de metaloproteínases que afetam o equilíbrio de síntese e degradação da matriz extracelular
Nutricionais	Deficiência de proteínas, vitamina C e zinco prejudicam a síntese de colágeno
Irradiação	Afeta a mitose celular
Perfusão deficiente de tecidos	Redução na síntese de colágeno (processo que é dependente de O_2), lesão vascular e perturbações hemodinâmicas
Diabetes	Lesões vasculares (hipóxia), declínio na função dos fagócitos (favorece infecções)
Idade	Diminuição da capacidade proliferativa das células

FATORES	MECANISMOS E CARACTERÍSTICAS
Deficiências em respostas imunes	Aumenta chances de infecção
Fármacos (glicocorticoides e anti-inflamatórios não esteroidais)	Inibem produção de fatores de crescimento

Tabela 2.3 – Fatores que inibem ou reduzem a cicatrização.

A despeito dos mecanismos possíveis de cicatrização que vimos, alguns outros aspectos concernentes a este sistema de reparo merecem considerações. Há situações em que uma cicatriz pode adquirir um volume excessivo (*cicatriz hipertrófica ou quelóide*), formando um tecido conjuntivo denso e irregular (aberrações de crescimento celular) devido ao desequilíbrio entre os mecanismos de produção e degradação da matriz extracelular. Basicamente a cicatrização hipertrófica é reversível com o passar do tempo, ao passo que o quelóide, caracterizado por tumorações que alcançam sítios além das bordas da lesão, pode ou não sofrer regressão.

Embora a cicatriz não tenha as características funcionais do tecido preexistente, sua formação fornece estabilidade tecidual suficiente para que o órgão agredido continue a exercer suas funções primordiais. No entanto, em alguns casos, podem ocorrer extensas deposições de colágeno em um processo conhecido como *fibrose*. A fibrose geralmente se forma em condições de infecções persistentes (como observado na fibrose hepática induzida por esquistossomose mansônica), inflamações crônicas (cirrose hepática) ou necrose isquêmica extensa (infarto do miocárdio). Nestas condições são observadas alterações da arquitetura do órgão (remodelação) com perda funcional do órgão afetado.

2.5 Pigmentações: conceito e classificação

Pigmentos são substâncias que têm cor própria, podendo ter origem, composição química e significado biológico variados. À formação e/ou acúmulo de

pigmentos endógenos ou exógenos nos diversos tecidos do organismo damos o nome de *pigmentação*.

As diversas pigmentações que veremos com mais detalhes a seguir podem ser tanto fisiológicas quanto patológicas, podendo ser classificadas como *endógenas* (resultantes da atividade metabólica das células do próprio organismo) ou *exógenas* (de origem externa ao organismo, que alcançam o interior dos tecidos por via digestiva, respiratória ou por inoculação na pele ou mucosas).

Nem todas as estruturas coloridas de organismos vivos (animais e plantas, em especial) devem sua coloração à presença de pigmentos. Cores podem ser também produzidas por refração, reflexão ou difusão da luz. Assim se dão, por exemplo, as exuberantes cores observadas nas penas de aves e nas asas de borboletas, as quais não dependem da presença de pigmentos!

2.6 Pigmentações endógenas

2.6.1 Pigmentações hemoglobínicas

Pigmentos biliares: a *bilirrubina*, principal pigmento que confere cor à bile, é considerada um pigmento hemoglobínico devido ao fato de ser um produto final da quebra da hemoglobina das hemácias (juntamente com um outro produto, a hemossiderina, que veremos adiante). A relevância clínica da bilirrubina reside nas situações abordadas a seguir.

A bilirrubina é formada essencialmente a partir da hemocaterese (destruição fisiológica de hemácias envelhecidas – com cerca de 120 dias – pelos macrófagos presentes no baço, fígado e medula óssea). Uma vez lançada na circulação sanguínea, a bilirrubina encontra-se em sua forma insolúvel, não conjugada, e seu transporte sistêmico depende extensamente da ligação à albumina. Justamente por ser insolúvel, a bilirrubina circulante não pode ser de pronto eliminada do organismo, devendo então ser conjugada ao ácido glicurônico para que possa ser excretada. A formação da bilirrubina conjugada se dá no interior dos hepatócitos, e o produto (diglicuronato de bilirrubina) é em maior parte

eliminado na bile, sendo que também pode ser eliminado na urina caso haja aumento excessivo de seus níveis plasmáticos. A partir dos hepatócitos a bilirrubina conjugada é lançada nos canálculos biliares e flui, através dos ductos biliares, até o duodeno. Nesta porção do intestino, sob ação da microbiota, a bilirrubina conjugada é transformada em urobilinogênio e outros vários compostos intermediários até formar a estercobilina, pigmento que confere cor às fezes.

A *encefalopatia bilirrubínica*, ou kernicterus, é uma doença que acomete recém-nascidos quando há o aumento significativo dos níveis circulantes de bilirrubina não conjugada (hiperbilirrubinemia). Esta hiperbilirrubinemia pode ocorrer em situações de hemólise grave em recém-nascidos, prematuros e/ou com acidose e hipoxemia³ e, diante da imaturidade ou lesões da barreira hema-toencefálica, a bilirrubina é capaz de alcançar o cérebro. Sua deposição neste órgão (preferencialmente no hipocampo, globo pálido e outros núcleos sub-talâmicos) pode causar danos neurológicos irreversíveis e até mesmo a morte.



CONEXÃO

Através do link <<http://neuropathology-web.org/chapter3/chapter3eBilirubinencephalopathy.html>> é possível visualizar macroscopicamente a deposição de bilirrubina no cérebro a partir de uma autópsia e de uma imagem por ressonância magnética nuclear (conteúdo em Inglês).

A hiperbilirrubinemia, seja por aumento na produção ou deficiência na eliminação da bilirrubina, é o sinal clínico do que conhecemos por icterícia, um quadro que se manifesta na vigência de doenças associadas ao fígado ou ao sangue, sejam elas hereditárias ou adquiridas. A icterícia é caracterizada pela deposição de bilirrubina na pele, mucosas e esclera⁴, assim como em diversos órgãos internos e tecidos. A deposição de bilirrubina nestes sítios confere a eles uma cor amarelada característica. Microscopicamente, a *icterícia* se mostra como grânulos ou glóbulos amorfos de bilirrubina com tom que vai do amarelo ao negro, visível especialmente em hepatócitos. Dentre as causas da hiperbilirrubinemia (e da icterícia, por consequência), podemos destacar: anemias

3 Hipoxemia: baixa concentração de oxigênio no sangue arterial.

4 Esclera: membrana externa que reveste o globo ocular, conferindo-lhe a cor branca.

hemolíticas (aumentam a produção de bilirrubina); doenças genéticas que afetam a captação da bilirrubina por hepatócitos, ou que diminuam sua conjugação (Doença de Crigler-Najjar tipo 1); obstrução à eliminação de bilirrubina a partir do fígado por tumores ou cálculos; hepatite e cirrose hepática. A icterícia comumente vista em recém-nascidos no pós-parto imediato é, em geral, de caráter benigno e transitório, tanto que recebe o nome de *icterícia fisiológica do recém-nascido*. Este quadro se dá em virtude do aumento do catabolismo do heme e da ainda reduzida capacidade de transporte, conjugação e excreção da bilirrubina pelo fígado do neonato.

Ainda, doenças hemolíticas crônicas podem causar aumento da excreção de bilirrubina na bile, levando à formação de cálculos biliares (bilirrubinato de cálcio).

Hematoidina: a hematoidina é composta por uma mistura de lipídeos e um pigmento bastante parecido com a bilirrubina, diferenciando-se desta pelo fato de não possuir ferro em sua estrutura. Quando há hemorragia (fenômeno melhor abordado no capítulo 3 deste livro), macrófagos locais responsabilizam-se por degradar as hemácias extravasadas; esta degradação nos focos hemorrágicos produz hematoidina. Contudo, esta pigmentação não é imediata; os cristais de coloração amarelo-acastanhado surgem da segunda para a terceira semana após o sangramento. Comumente a hemossiderina, pigmento que veremos na sequência, associa-se aos cristais de hematoidina. É válido reforçarmos que a hemorragia pode ter implicações potencialmente graves para o tecido ou organismo atingido, mas a pigmentação por hematoidina, não.

Hemossiderina: a hemossiderina, conforme anteriormente mencionado, é um dos produtos da hemocaterese. Juntamente com a ferritina, a hemossiderina é uma das principais formas de armazenamento intracelular de ferro (em hepatócitos e macrófagos do fígado, baço, medula óssea e linfonodos). Apesar da relevância da hemossiderina, se em excesso, ela pode representar alguma possibilidade de prejuízo do ponto de vista patológico. À deposição de *hemossiderina* nos tecidos damos o nome de hemossiderose, e esta pode ser localizada ou sistêmica. Os casos de hemossiderose localizada remetem-nos a ocorrência de hemorragias, e a observação microscópica mostra a deposição do pigmento no interior dos macrófagos num período de 24 a 48h a partir do início do sangramento. Macroscopicamente, caso a hemorragia decorra de uma contusão cutânea, o que se observa é a evolução

da cor da área acometida de vermelho-azulada (presença de hemoglobina desoxigenada) para tons esverdeados, amarelados e, por fim, um tom amarelo intenso, que marca a formação de hemossiderina no local.

O ferro é uma molécula de inquestionável valor para os seres vivos. Além de participar do transporte de oxigênio a partir dos pulmões para todos os tecidos, o ferro também envolve-se na síntese do DNA e faz parte de diferentes reações metabólicas. Porém, tanto quanto importante, o ferro também é uma molécula potencialmente danosa. Devido a sua alta reatividade, o ferro participa da formação de radicais livres de oxigênio, os quais peroxidam diferentes componentes celulares. Por esta razão é tão importante que o organismo consiga manter um balanço entre entrada e disponibilidade de ferro, e, para isso, a hemossiderina tem um papel fundamental (juntamente com proteínas tais como a transferrina, a lactotransferrina e a melanotransferrina, dentre outras).

Diferentemente da hemossiderose localizada, a hemossiderose sistêmica nada tem a ver com contusões. Trata-se de um quadro decorrente do aumento da absorção intestinal do ferro, o que pode ocorrer em indivíduos com anemias hemolíticas, em casos de pacientes que recebem repetidas transfusões sanguíneas, ou ainda em pacientes com uma alteração genética na expressão de uma das proteínas presentes nos enterócitos responsáveis por controlar a endocitose do ferro (neste caso trata-se de um tipo especial de hemossiderose sistêmica chamado hemocromatose primária ou hereditária). Nestas circunstâncias há o acúmulo do pigmento em vários órgãos, incluindo fígado, baço, linfonodos, derme e rins (Figura 2.6). Embora seja um quadro crônico, a deposição de hemossiderina na hemossiderose sistêmica geralmente não implica em lesão celular capaz de prejudicar funcionalmente o(s) órgão(s) acometido(s), exceto na hemocromatose primária, onde a deposição do pigmento é tamanha que pode ocasionar hipotrofia e fibrose do parênquima dos diversos órgãos atingidos.



CONEXÃO

Para visualizar a Figura 2.6 em cores, acesse o link: <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hemosiderin1.jpg#/media/File:Hemosiderin1.jpg>>.

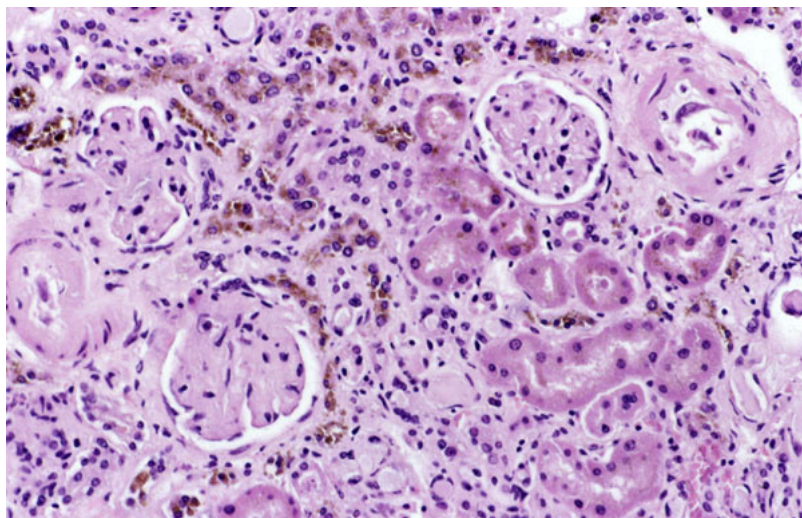


Figura 2.6 – Hemossiderose no parênquima renal. Note a presença de hemossiderina como áreas sombreadas perceptíveis especialmente no quadrante superior esquerdo da imagem. "Hemosiderin1". Licenciado sob Domínio público, via Wikimedia Commons - <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hemosiderin1.jpg#/media/File:Hemosiderin1.jpg>

Pigmento malárico: a malária é uma doença parasitária causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. O crescimento do micro-organismo se dá dentro das hemácias do hospedeiro, o que causa alterações na hemoglobina e lise dos eritrócitos. A hemoglobina metabolizada pelo parasita origina um pigmento negro (*hemozoína*), que contém ferro, e pode ser observado no citoplasma de macrófagos principalmente do fígado e do baço por um longo período após a instalação da doença. A quantidade de pigmento nestes tecidos é diretamente proporcional ao tempo de duração da doença, e, embora o pigmento seja considerado inerte e não tóxico, sua presença expressiva em leucócitos possivelmente está associada à redução da resposta imune frequentemente apresentada por pacientes com malária.

Pigmento esquistossomótico: a esquistossomose, parasitose causada pelo *Schistosoma mansoni*, também associa-se à produção de um pigmento hemoglobínico. O verme adulto alimenta-se do sangue de seu hospedeiro definitivo (homem) e, degradando a hemoglobina, produz peptídeos, aminoácidos e heme. Este heme forma um cristal muito semelhante à hemozoína, que

pode ser visto na luz do intestino do verme. Quando regurgitado pelo parasita, o pigmento cai na circulação sanguínea do hospedeiro e aí recebe o nome de pigmento esquistossomótico. A deposição deste pigmento em macrófagos (especialmente do baço), células de Kupffer⁵ e tecido conjuntivo dos espaços portobiliares não implica em prejuízo funcional de tais estruturas.

2.6.2 Melanina

A *melanina*, ou pigmento melânico (*melas* = negro), é um pigmento acastanhado derivado dos aminoácidos tirosina e cisteína que confere coloração a pele (determinando seu fototipo), pelos e olhos.

A melanina é produzida por células específicas encontradas na epiderme e anexos cutâneos, mucosas, globo ocular e leptomeninge, os *melanócitos*. Estas células desempenham importantes funções de fotoproteção e termorregulação da pele. Há dois tipos de melanócitos: 1) melanócitos secretores, os quais apresentam dendritos, estão presentes na epiderme e matriz dos folículos pilosos, e são as únicas células que produzem melanina após a embriogênese; 2) melanócitos continentais, que não possuem dendritos e encontram-se nas leptomeninges, retina e derme.

Em geral, os melanócitos presentes na pele e mucosas localizam-se mais especificamente na camada basal do epitélio entre os queratinócitos basais (que são mais abundantes que os melanócitos), formando com eles as *unidades epidérmicas de melanização* (UEM). Além da produção da melanina (melhor discutida a seguir), os melanócitos também são responsáveis pelo armazenamento e transferência do pigmento para outras células.

A produção de melanina, ou melanogênese, assim como o armazenamento do pigmento, acontecem em organelas citoplasmáticas especializadas dos melanócitos, os melanossomos. O processo de melanogênese levará à síntese de dois tipos de melanina: a *eumelanina* (castanho-enegrecida) e a *feomelanina* (vermelho-amarelada) que, embora distintas em termos de cor, tamanho dos grânulos, forma e armazenamento, têm origem em uma via de síntese comum, a via tirosinase-dependente. Esta via parte do precursor tirosina e caracteriza-se pela ocorrência inicial de uma hidroxilação da tirosina a dopaquinona provocada pela *enzima tirosinase* (presente no aparelho de Golgi). A dopaquinona é armazenada no melanossomo e, deste ponto em diante, as vias para formação de eumelanina ou feomelanina se diferenciam. Vamos compreender cada uma separadamente.

5 Células de Kupffer: macrófagos do fígado.

A partir da produção da dopaquinona, o processo que levará à produção de eumelanina sucede com a redução da dopaquinona em ciclodopa e dopacromo, sendo o segundo o precursor da eumelanina. As enzimas catalisadoras deste processo são a proteína relacionada com a tirosinase (TRP1) e a dopacromo tautomerase (TRP2). Essas enzimas são importantes marcadores da diferenciação dos melanócitos (LOURENÇO; BRITO, 2010)

Diferentemente, a síntese de feomelanina caracteriza-se pela ocorrência de uma adição redutora de cisteína à dopaquinona, produzindo os compostos cisteinildopa e benzotiazeno (este último é característico da feomelanina). Comparativamente à eumelanina, a feomelanina é mais fotossensível e tem a capacidade de produzir substâncias potencialmente danosas ao DNA celulares tais como peróxido de hidrogênio, superóxido e radicais livres (lembre-se das lesões por estresse oxidativo que vimos no capítulo 1). Os melanócitos produzem ambos os tipos de melanina, e o equilíbrio entre uma maior produção de uma ou de outra é regido por diferentes aspectos, destacando-se a disponibilidade de tirosinase (em altas concentrações favorece a síntese de eumelanina) e a expressão de enzimas do pigmento.

embora a melanina seja um dos pigmentos mais importantes, há outros pigmentos responsáveis por colorir tecidos, destacando-se os pigmentos exógenos carotenoides (colorem em tons alaranjados vegetais como a cenoura, por exemplo) e a própria hemoglobina, abordada acima. Ainda, faz-se importante ressaltar que há pigmentos particulados acastanhados em algumas partes do organismo humano que não devem ser tratados indistintamente como melanina. A neuromelanina confere coloração acastanhada a neurônios da substância nigra e *locus caeruleus* (estruturas pertencentes ao sistema nervoso central), assim como a células da porção medular das adrenais.

Ocorrida então a produção da melanina nos melanossomos (eumelanina e feomelanina), a próxima etapa é encaminhar o pigmento aos queratinócitos. No caso dos melanócitos secretores (Figura 2.7), os melanossomos são transportados ao longo dos processos dendríticos da célula (com a ajuda dos microtúbulos) para serem posteriormente fagocitados pelos queratinócitos (ou fundidos a eles) sob a ação do receptor ativado de protease (PAR2). A melanina estará disponível para exercer sua função de proteger os tecidos (especialmente

a pele) contra a radiação ultravioleta (UV) a partir do momento que os melanosossomos forem quebrados por enzimas lisossomais dos queratinócitos a pequenos grânulos de melanina. Em resposta aos estímulos da radiação UV, a melanina é posicionada ao lado dos núcleos dos queratinócitos de modo a protegê-los dos efeitos danosos da radiação especialmente sobre o material genético destas células.

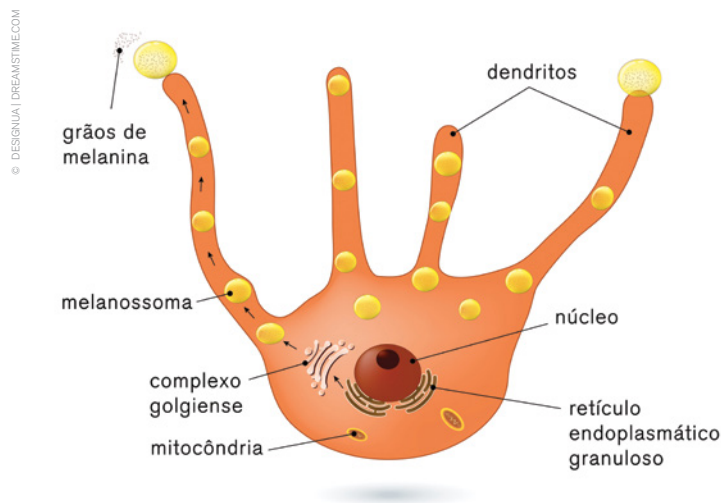


Figura 2.7 – Figura representativa de um melanócito secretor com seus dendritos e melanosossomos em trânsito.

A luz solar é um importante estímulo para a melanogênese. Os raios UV-B, em particular, são capazes de aumentar o número de melanócitos e melanosossomos. Esta radiação também pode provocar maior grau de melanização nos melanosossomos, assim como pode aumentar a transferência de melanosossomos para queratinócitos. Outros fatores além da radiação UV também atuam como estímulos para os melanócitos, destacando-se as influências genética, hormonal e a ação dos próprios queratinócitos, os quais podem modular a proliferação e número de dendritos dos melanócitos, assim como a própria melanogênese, utilizando-se de fatores solúveis (por exemplo, o fator de crescimento fibroblástico – FGF). Relativamente à influência hormonal, sabe-se que os hormônios hipofisários *melanotropina* e *melatonina*, assim como os hormônios sexuais *estrógeno* e *progesterona*, interagem com os melanócitos. Picos

hormonais, como os observados durante a gestação, podem causar um tipo de hiperpigmentação conhecida como mancha gravídica ou cloasma, que tende a desaparecer após o parto.

Em pessoas de pele clara que não se expõem ao sol, é possível se encontrar melanossomos quase que exclusivamente na camada basal da epiderme, além de alguns poucos em queratinócitos situados logo acima desta camada. Já em pessoas de pele negra, observam-se quantidades moderadas de melanossomos em toda a espessura da epiderme (incluindo a camada córnea). Contudo, a diferença entre estes fototipos (pele clara e pele escura) não diz respeito apenas a uma questão de distribuição e quantidade dos melanossomos. Em pessoas de pele negra verifica-se também maior produção de melanossomos pelos melanócitos, além de que, individualmente, os melanossomos são maiores, apresentam maior grau de melanização e são degradados em uma taxa mais lenta do que a observada em indivíduos de pele clara.

Diferentes fatores podem representar riscos à integridade morfofuncional dos melanócitos e, por consequência, causar distúrbios da pigmentação melânica. Fatores ambientais (principalmente a radiação UV) e/ou fatores químicos combinados a alterações genéticas e eventual ocorrência de neoplasias benignas ou malignas podem provocar falha na produção ou acúmulo patológico de melanina, seja de forma focal ou generalizada. Exemplos de *hipomelanoses* (deficiência patológica de melanina) incluem albinismo oculocutâneo (doença congênita caracterizada pela atividade alterada da tirosinase causando melanização inadequada dos melanossomos), vitiligo (decréscimo adquirido e progressivo do número de melanócitos; Figura 2.8) e fenilcetonúria (inibição competitiva da tirosinase por altas concentrações de outro aminoácido, a fenilalanina). Em contrapartida, quantidades de melanina elevadas a um nível patológico (*hipermelanoses*) correspondem, por exemplo, ao lentigo simples (melanócitos hiperplásicos que podem ser identificados nas manchas de neurofibromatose, síndrome de Peutz-Jeghers e doença de Albright), nevo melanocítico (proliferação neoplásica benigna de melanócitos com consequente aumento da pigmentação melânica), efélides (vulgarmente chamadas de sardas, correspondem à produção excessiva de melanina) e melanoma (proliferação neoplásica maligna de melanócitos com consequente aumento da pigmentação melânica; Figura 2.8).

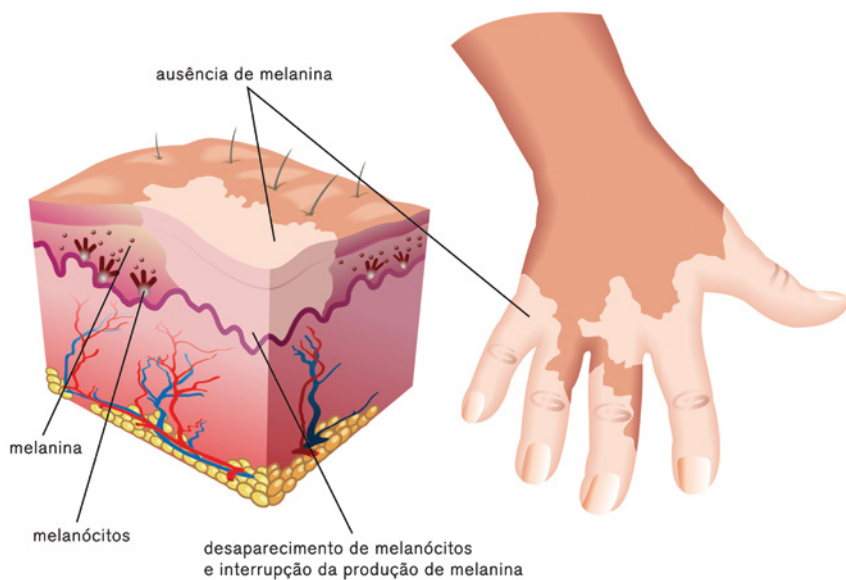


Figura 2.8 – Dois exemplos de distúrbios da pigmentação melânica. A primeira, vitiligo (hipo-melanose). A segunda, melanoma (hipermelanose).



De acordo com informações da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), a radiação UV é a principal responsável pelo desenvolvimento de neoplasias cutâneas. Especialmente em um país tropical como o Brasil, a relevância destas doenças assume grandes proporções; de fato, câncer de pele não melanoma é o tipo mais comum de câncer no Brasil. Para saber mais sobre doenças relacionadas à melanogênese (melanoma, albinismo, carcinomas basocelular e espinocelular, dentre outras), medidas de prevenção e tratamento, além de várias outras informações, visite o site da SBD através do link: www.sbd.org.br

2.6.3 Ácido homogentísico

O metabolismo normal da tirosina e da fenilalanina no organismo humano produz um composto intermediário chamado de ácido homogentísico, o qual é rapidamente oxidado a ácido malil-acetoacético no fígado e nos rins pela oxidase homogentásica. Porém, em indivíduos que não possuem esta oxidase, o ácido homogentísico não é degradado e, permanecendo como tal, adentra a circulação sanguínea acessando diferentes tecidos até ser eliminado pelos rins na urina. Esta condição autossômica recessiva rara é conhecida como *ocronose ou alcaptonúria*, e os indivíduos portadores desta doença apresentam urina com coloração alterada (a presença de ácido homogentísico somada à oxidação da urina principalmente por alcalinização conferem ao fluido a coloração enegrecida característica do quadro) e alterações de pigmentação difusas (resultantes da oxidação do ácido homogentísico nos tecidos produzindo um pigmento similar à melanina que pode ser depositado na pele, tecido conjuntivo e cartilagens). Com a cronicidade do quadro e acúmulo em diferentes tecidos, os indivíduos portadores de alcaptonúria podem desenvolver artropatias degenerativas e lesões de valvas cardíacas.

2.6.4 Lipofuscina

A *lipofuscina* (ou lipocromo) pode ser compreendida como um pigmento de desgaste, ou marcador de envelhecimento celular. Apresenta-se microscopicamente como grânulos intracitoplasmáticos de cor pardo-amarelada e autofluorescentes (emitem fluorescência amarelada quando excitados pela radiação

UV ou por luz azul). Ultraestruturalmente caracteriza-se como um material elétron-denso circunscrito por uma membrana trilaminar. Pode estar presente em neurônios, músculo cardíaco e epitélio da retina.

Embora ainda não haja um consenso definitivo sobre a composição deste pigmento, sabe-se que a lipofuscina contém basicamente proteínas e lipídeos derivados da degradação oxidativa de diferentes macromoléculas celulares autofagocitadas, tais como proteínas glicadas, ácidos graxos poli-insaturados, triglicerídeos, colesterol e fosfolipídeos.

2.7 Pigmentações exógenas

2.7.1 Antracose

O carvão é um pigmento exógeno bastante comum na sociedade atual, figurando como um dos principais poluidores do ar atmosférico, especialmente de grandes cidades. O carvão pode ser aspirado sob a forma de pequenas partículas que, em parte, são retidas pelo muco e expelidas pela tosse e movimentos ciliares. Porém, partículas de carvão muito pequenas podem alcançar os alvéolos pulmonares. Quando isso ocorre, macrófagos se responsabilizam por fagocitar tais partículas, e, ao voltarem para o interstício pulmonar, estas células podem atingir vasos linfáticos de drenagem, depositando ali partículas do pigmento. Considerando quão comum a poluição atmosférica é, não causa estranhamento o fato de que praticamente todos os indivíduos adultos apresentam algum grau de pigmentação pulmonar causada pelo carvão. A este quadro atribui-se o nome de *antracose*, e, sabidamente, este processo não causa alteração funcional dos pulmões e tampouco é responsável pela ocorrência de fibrose pulmonar se considerarmos os casos de exposição em ambientes urbanos poluídos. Contudo, no caso de indivíduos que trabalham em minas de carvão, o acúmulo do pigmento nos pulmões pode ser tão significativo ao ponto de poder vir a ser acompanhado por fibrose e diminuição da capacidade respiratória.

Macroscopicamente, essa pigmentação enegrecida pode apresentar-se, quando observada sob a pleura, como linhas circunscrevendo a periferia dos lóbulos pulmonares. Em indivíduos que possuem regiões cicatriciais nos pulmões, especialmente as correlacionadas a antigas lesões tuberculosas, a pigmentação pelo carvão acentua-se, pois a fibrose dificulta a drenagem linfática

das partículas. Conforme comentado acima, a antracose é uma pigmentação que não se correlaciona *per se* a alterações da função pulmonar (exceto nos trabalhadores de minas de carvão); contudo, em indivíduos tabagistas, a antracose pode agravar os efeitos nocivos do fumo sobre os pulmões.

2.7.2 Argiria

A deposição de sais de prata (geralmente na forma de sulfeto de prata) em tecidos orgânicos recebe o nome de *argiria*. Este acúmulo pode ser localizado ou sistêmico; deposições localizadas geralmente resultam de impregnação mecânica na pele em situações ocupacionais, ao passo que a deposição sistêmica usualmente é provocada por uso crônico (oral ou inalatório) de compostos, especialmente medicamentos, com prata solúvel. Um caso específico e relativamente comum de argiria localizada é a associada aos tratamentos odontológicos onde se usa amálgama, uma mistura metálica de prata e mercúrio.

A análise microscópica de tecidos com argiria evidencia a presença de grânulos de prata em macrófagos dos linfonodos, células de Kupffer, membrana basal dos glomérulos renais e globo ocular (conjuntiva, córnea e retina). Uma deposição particularmente importante dos sais de prata no organismo humano se dá ao longo da borda externa das membranas basais das glândulas sudoríparas. Possivelmente as partículas de prata que são transportadas juntamente com o líquido intersticial que flui dos vasos sanguíneos para a produção de suor acabam por ser sequestradas na membrana basal das glândulas, permanecendo ali acumuladas.

Indivíduos com argiria, seja localizada ou sistêmica, apresentam permanentemente uma coloração cinza-azulada na região acometida. Eventuais efeitos tóxicos da prata no organismo decorrem da solubilidade da mesma (nitrato de prata ou prata coloidal, por exemplo, são considerados compostos de prata solúveis) e da capacidade da prata de se ligar aos tecidos. Com a atual substituição da amálgama de uso odontológico por materiais livres de metais, a diminuição do uso de medicamentos com prata e as cada vez mais raras exposições ocupacionais, os casos de argiria tendem a se tornar progressivamente menos comuns.

2.7.3 Tatuagem

A tatuagem é um claro exemplo de pigmentação exógena onde pigmentos insolúveis são inoculados com agulhas na derme (tatuagens permanentes) ou no estrato córneo da epiderme (tatuagens transitórias, como as de hena). Embora uma parte destes pigmentos seja fagocitada por macrófagos da derme e/ou drenada a linfonodos regionais, a grande maioria permanece indefinidamente no local da inoculação, onde pode haver um discreto infiltrado inflamatório linfocitário. Via de regra, reações cutâneas à lesão provocada pelas agulhas das tatuagens permanentes e aos próprios constituintes das tintas são de baixa intensidade e tendem a remitir espontaneamente dentro de poucos dias após o procedimento.

A despeito dos significados sociais e particulares das tatuagens, constata-se que se trata, atualmente, de uma prática bastante comum. A disseminação desta atividade impôs a necessidade de se estabelecerem rigores de higiene (esterilização dos materiais) e melhorias técnicas. Atualmente, os pigmentos utilizados em tatuagens têm se tornado cada vez menos tóxicos, porém, o alumínio, o titânio e o carbono ainda são amplamente utilizados como componentes para tais pigmentações. Pigmentos vermelhos à base de sais de mercúrio e cádmio são os mais frequentemente associados à ocorrência de reações alérgicas.

2.8 Calcificações: etiologia e patogênese

As *calcificações* são processos normais ou patológicos caracterizados pela deposição de sais de cálcio nos tecidos. A entrada de cálcio é, como vimos anteriormente, uma etapa marcante no processo de morte celular. Embora não vista microscopicamente, a presença do cálcio especialmente nas mitocôndrias é capaz de inibir a fosforilação oxidativa e ativar fosfolipases endógenas, dando início à cascata de apoptose.

Os tipos de calcificação dependerão não apenas da deposição deste nos tecidos, mas também das características do tecido e da existência ou não de alterações do metabolismo do cálcio. Considerando tais aspectos, podemos dividir as calcificações em três tipos: *calcificação distrófica* (resulta de lesões do próprio tecido), *calcificação metastática* (resulta de alteração no metabolismo do cálcio) e *calcificação idiopática* (de etiologia desconhecida).

2.8.1 Calcificação distrófica

A *calcificação distrófica* é um processo identificado especialmente em tecidos necróticos, particularmente os que sofreram necrose caseosa (áreas de tuberculose), de coagulação (zonas de infarto) ou gordurosa (necrose gordurosa enzimática pós-pancreatite aguda). Também é possível ocorrer calcificação distrófica em cistos, placas ateromatosas, trombos e nas valvas cardíacas (resultado de febre reumática), assim como em tecidos com atividade vital significativamente diminuída (tecidos atróficos e cicatrizes, por exemplo). Tecidos mortos por inflamação, como, por exemplo, pleurites e pericardites, secreções glandulares (sialolitíase – calcificação de secreções das glândulas salivares), secreções retidas nos ductos pancreáticos (em casos de pancreatite crônica manifestada especialmente por alcoolistas) e as frequentemente vistas neoplasias mamárias de cadelas também estão sujeitos à calcificação distrófica.

O mecanismo subjacente ao fenômeno de calcificação distrófica possivelmente corresponde à deposição do cálcio vindo da circulação e de fluidos intersticiais sobre o tecido acometido, remetendo-nos a um processo semelhante ao de ossificação. Vale ressaltar que o desenvolvimento de calcificação distrófica não depende de altos níveis de cálcio circulante no plasma. Um fator determinante para a ocorrência desta calcificação é a alteração do pH local, uma vez que a deposição de cálcio parece ser uma estratégia do organismo para neutralizar os potenciais efeitos deste desequilíbrio. No caso de calcificação distrófica de necroses, o cálcio do corpo das células mortas também toma parte no processo. Entende-se a frequente calcificação de tecidos onde há necrose como sendo este um processo resultante da exposição de grupos ácidos que conjugam fosfatos e agem como núcleos para os depósitos de cálcio.

Na maior parte das vezes, as calcificações distróficas passam despercebidas do ponto de vista clínico. Contudo, quando acometem pontos críticos do organismo, como, por exemplo, coronárias e valvas cardíacas, sintomas clínicos podem emergir. As calcificações distróficas desempenham importante papel no diagnóstico radiológico. Isso fica claro, por exemplo, no caso de identificação de microcalcificação em mamografia, o que sugere diagnóstico de câncer de mama.

2.8.2 Calcificação metastática

Diferentemente da calcificação distrófica, a *calcificação metastática* não depende necessariamente de lesão prévia no tecido para se desenvolver, mas sim de altas concentrações circulantes de cálcio no sangue (hipercalcemia). A hipercalcemia pode ocorrer como reflexo de um desequilíbrio na regulação do cálcio, ou seja, pode resultar de um aumento do paratormônio (hiperparatireoidismo), excesso de vitamina D ou aumento da mobilização do cálcio ósseo (em casos de extensas destruições ósseas por tumores, por exemplo). Outras situações clínicas que podem ocasionar calcificações metastáticas são a sarcoidose, hipertireoidismo, doença de Addison, leucemias, algumas síndromes paraneoplásicas e imobilizações ósseas prolongadas, uma vez que tais quadros se associam a hipercalcemias moderadas.

Veremos o capítulo 5 deste material, ao longo do estudo das neoplasias, que metástases são tumores que se desenvolvem em sítios distantes do sítio do tumor de origem. É desta noção de “desenvolvimento a distância” que vem o termo “metastática” da calcificação metastática. Neste tipo de calcificação, o cálcio a ser depositado em dado tecido é mobilizado de um sítio a distância (note que não há relação inexorável entre o termo “calcificação metastática” e câncer). Tecidos de deposição preferencial para o cálcio são os de perfil ácido, como as paredes dos alvéolos pulmonares, glândulas profundas do corpo e fundo gástrico e em túbulos e interstício do rim (nefrocalcinose). Reforçando, estes tecidos podem estar normais em termos morfofuncionais, pois o determinante para a calcificação metastática é a presença de hipercalcemia. Todavia, caso haja alguma lesão tecidual, o cálcio se deposita de maneira mais acentuada. O acúmulo excessivo de cálcio comumente compromete o funcionamento do órgão ou tecido acometido.

2.8.3 Calcificação idiopática

A *calcificação idiopática* (ou calcinose idiopática) não tem relação nem com tecidos lesados nem com hipercalcemia. Trata-se de um (ou vários) depósito(s) de calcificação geralmente cutâneo(s), podendo acometer o homem e demais animais. À calcinose isolada no escroto (mais especificamente na pele do escroto) dá-se o nome de calcinose escrotal, um tipo relativamente comum dentre as calcinoses idiopáticas.



REFLEXÃO

A homeostase busca levar um organismo vivo a um estado de equilíbrio fundamental para a manutenção da vida. Esta propriedade vital para os organismos é refletida em todos os níveis, inclusive no celular. Por exemplo, como vimos neste capítulo, diversas alterações podem ocorrer no nosso organismo devido aos inúmeros estímulos agressores aos quais as células estão submetidas. Estas, por sua vez, tentam se adaptar à condição hostil que as cerca, podendo ter sucesso e sobrevivendo à agressão, ou fracassando e morrendo. Estes mecanismos de homeostasia que definem a “vida ou morte” da célula são bastante complexos, assim como ocorre para os seres multicelulares, o que nos faz refletir sobre o real significado da palavra “vida”.



LEITURA

Para obter mais informações sobre apoptose

A apoptose é um fenômeno tão complexo quanto essencial à formação e desenvolvimento de organismos pluricelulares. O conhecimento acerca do grau de refinamento do controle sobre mecanismos pró e antiapoptóticos abriu espaço para importantes evoluções científicas, tendo contribuído, por exemplo, para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o câncer. Para saber sobre a morte celular por apoptose consulte o seguinte artigo de revisão (texto em Português):

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A. B. **Morte celular por apoptose**. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 53, n. 3, pp. 335-343, 2007. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_53/v03/pdf/revisao4.pdf. Acesso em: 13 de Maio de 2015.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FABRIS, V. E. **Lesões celulares reversíveis e irreversíveis** – Calcificações. In: FRANCO, M.; MONTENEGRO, M. R.; BRITO, T.; BACCHI, C. E.; ALMEIDA, P. C. (Org.). **Patologia**: Processos Gerais. 5ª ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2010. pp. 69-113.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Lesão celular, morte celular e adaptações. In.: ____ (Org.). Robbins **Patologia Básica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. pp. 1-28.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Inflamação e reparo**. In.: ____ (Org.). Robbins Patologia Básica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. pp. 29-75.

LOURENÇO, S. V.; BRITO, T. **Pigmentos e Pigmentação Patológica**. In.: FRANCO, M. et al. (Orgs). Patologia: Processos Gerais. 5ª ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2010. pp. 115-123.

PEREIRA, F. E. L. **Degenerações | Morte celular | Lesões do interstício | Cicatrização | Regeneração**. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Org). **Bogliolo Patologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 77-132.

PITTELLA, J. E. H.; PENA, G. P. **Pigmentações | Calcificações**. In.: BRASILEIRO FILHO, G. (Org). Bogliolo Patologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 133-149.

3

Distúrbios da Circulação

Não precisamos de uma busca científica profunda para percebermos a relevância da circulação sanguínea para o funcionamento adequado do organismo. Sabemos que a circulação do sangue e a distribuição de líquidos pelo organismo respondem à ação coordenada do coração, dos vasos sanguíneos e do sistema linfático. Aproximadamente 60% do organismo de um humano adulto correspondem a água, sendo que $\frac{2}{3}$ deste volume são de água intracelular, estando o restante nos compartimentos extracelulares (principalmente fluido intersticial). Embora apenas 5% da água corporal esteja no interior do sistema circulatório, as perturbações que afetam a hemodinâmica, o fluxo sanguíneo e a homeostase dos fluidos biológicos invariavelmente influenciarão a integridade física e/ou funcional das mais diversas células e tecidos, o que, em geral, acaba por se refletir como a manifestação de uma gama de doenças cuja gravidade varia substancialmente. Desta forma, compreender pela perspectiva da Patologia quais são e as consequências dos distúrbios da circulação certamente é um alicerce fundamental para a construção do seu conhecimento!



OBJETIVOS

Ao final deste capítulo, você será capaz de:

- Diferenciar hiperemia de congestão, associando ambos os fenômenos às suas principais causas;
- Compreender que a hemostasia é um conjunto de processos fisiológicos que tem como objetivo final estancar um sangramento;
- Apontar quais fenômenos fazem parte da hemostasia e como eles se coordenam e evoluem enquanto processo;
- Identificar os principais tipos de hemorragias;
- Apontar as principais causas de trombose, classificar os trombos e avaliar suas possíveis evoluções;
- Diferenciar trombos de êmbolos e compreender as principais causas de embolia;
- Identificar os principais tipos de isquemia e suas causas;
- Diferenciar edema tipo transudato de edema tipo exsudato, além de reconhecer os fatores envolvidos no balanço hídrico dos capilares.

3.1 Hiperemia

Damos o nome de *hiperemia* ao aumento da quantidade de sangue dentro do sistema vascular (de um órgão ou território orgânico), podendo esta ser, essencialmente, *ativa ou passiva*.

A hiperemia ativa (ou simplesmente hiperemia) caracteriza-se pelo acúmulo sanguíneo no leito capilar que ocorre como resultado da vasodilatação arterial ou arteriolar. O controle da hiperemia pode ter origem central (reflexos gerados nos centros vasomotores) ou periférica, mediada esta pela liberação de substâncias vasoativas circulantes ou liberadas no caso de lesão a algum tecido. Trata-se de um evento com importância fisiológica para, por exemplo, a regulação do fluxo sanguíneo para diferentes tecidos em consonância com a demanda energética variável dos mesmos (músculos esqueléticos durante exercício físico, por exemplo). No caso de hiperemia relacionada a um contexto patológico, podemos citar como exemplo a inflamação aguda associada ao aumento da permeabilidade vascular, situação esta que resulta em quatro dos cinco sinais cardinais da inflamação: calor, rubor, tumor e dor. Detalhes sobre a manifestação da hiperemia em quadros inflamatórios serão abordados no capítulo 4.

Vale destacar, contudo, que o fenômeno *congestão* também se refere ao aumento da quantidade de sangue dentro do sistema vascular; o que então irá diferenciar hiperemia de congestão é basicamente o fato de que a hiperemia é um processo ativo, ao passo que a congestão é um processo passivo (por esta razão a congestão pode também receber o nome de hiperemia passiva). A congestão resulta da redução da drenagem venosa, o que, por sua vez, provoca distensão de veias distais, vênulas e capilares. Podemos observar a ocorrência de congestão tanto em nível localizado (obstrução de uma veia seja por compressão do vaso, trombose) quanto em nível sistêmico (insuficiência cardíaca como causa da redução do retorno venoso). As congestões mais clinicamente significativas são as que acometem pulmões (importante causa de edema pulmonar), fígado (provocada geralmente por insuficiência cardíaca congestiva, mas também por obstrução da veia cava inferior ou das veias hepáticas) e baço.

3.2 Hemostasia

Hemostasia se refere a um processo fisiológico cujo objetivo é o controle de sangramento causado por lesão vascular. Três elementos primordiais e integrados caracterizam a tentativa de um vaso lesado para manter a hemostasia em um caso de extravasamento sanguíneo: a vasoconstrição, a agregação plaquetária e a coagulação sanguínea.

Para compreendermos o processo, vamos olhar para um vaso de pequeno a médio calibre, onde o fenômeno da hemostasia é geralmente melhor visualizado. Tendo havido uma lesão vascular, o que ocorre é a hemorragia (melhor detalhada no tópico 3.3 deste capítulo, que você verá a seguir). Após uma primeira tentativa de reverter a situação através de uma vasoconstrição inicial (geralmente insuficiente para resolver o quadro), inicia-se o processo de agregação plaquetária. As plaquetas em princípio se aderem ao tecido conjuntivo do anel de abertura do vaso (esta adesão é mediada pelo fator de von Willebrand, um estimulador de adesão plaquetária) e em minutos é visível uma massa plaquetária frouxa (agregado plaquetário) que preenche a abertura do vaso como se fosse uma rolha. A formação deste tampão plaquetário consegue coibir, pelo menos em parte, o extravasamento sanguíneo, facilitando a eficiência da vasoconstrição local. O sangramento tende a cessar dentro de 3 minutos, embora possa manter-se intermitente durante algum tempo até sua resolução total. A esta altura é possível verificar, através de microscopia eletrônica, que as plaquetas mantêm-se morfológicamente inalteradas (apenas agregadas umas às outras) e que há a presença de algumas hemácias na porção central do agregado plaquetário, sugerindo-nos a existência de fluxo sanguíneo regional.

As plaquetas são pequenos fragmentos citoplasmáticos (derivados de megacariócitos) que desempenham um papel fundamental para a hemostasia, além de participarem da regulação do tônus vascular e do processo de cicatrização. As plaquetas se envolvem em dois processos distintos que, embora recebam terminologias semelhantes, devem ser conceitualmente discriminados: a adesão e a agregação plaquetárias. A adesão plaquetária diz respeito à aderência de plaquetas a uma superfície desprovida de endotélio, fenômeno este mediado pelo fator de von Willebrand. Este processo ativa as plaquetas, promovendo sua desgranulação e consequente liberação de fatores pró-coagulantes tais como: fator plaquetário 4, serotonina, adenosina difosfato (ADP), tromboxano A2

(TXA₂) e íons cálcio. Já a agregação plaquetária é o processo de agregação das plaquetas umas às outras, formando um agregado. O gatilho para início deste processo é a liberação de ADP. A partir desta agregação forma-se o tampão plaquetário, que conta também com a presença de fibrina em sua estrutura.

A formação deste tampão plaquetário consegue coibir, pelo menos em parte, o extravasamento sanguíneo, facilitando a eficiência da vasoconstrição local. O sangramento tende a cessar dentro de 3 minutos, embora possa manter-se intermitente durante algum tempo até sua resolução total. A esta altura é possível verificar, através de microscopia eletrônica, que as plaquetas se mantêm morfológicamente inalteradas (apenas agregadas umas às outras) e que há a presença de algumas hemácias na porção central do agregado plaquetário, sugerindo-nos a existência de fluxo sanguíneo regional.

Com a evolução do quadro observa-se, num período de 5 a 30 minutos, que as plaquetas dão início a um processo de desgranulação, assim como manifestam alterações morfológicas que correspondem progressivamente à maior compactação da rolha. A presença de fibrina vai se tornando cada vez mais evidente tanto nas bordas quanto no interstício do agregado plaquetário que está se consolidando. Mais tardiamente (24 horas) o que se observa é que o agregado plaquetário se mostra como uma estrutura formada basicamente por fibrina; as plaquetas outrora predominantes na estrutura agora não passam de alguns restos plaquetário observáveis.

Completando a tríade de elementos fundamentais para a contenção do extravasamento sanguíneo a partir de um vaso lesado (vasoconstrição, agregação plaquetária e coagulação sanguínea), vamos relembrar o processo de coagulação sanguínea. Em primeiro lugar devemos considerar que a base do fenômeno da coagulação sanguínea é essencialmente uma série de conversões de proenzimas inativas a enzimas ativas que, em última instância, levarão à conversão do fibrinogênio (uma proteína solúvel do plasma) a fibrina, um polímero insolúvel que se deposita sob a forma de uma rede. A esta complexa série de eventos damos o nome de cascata de coagulação (Figura 3.1).

De acordo com o representado na Figura 3.1, podemos perceber a existência tanto de uma via intrínseca (a partir do contato de fatores de coagulação com uma superfície que pode ser, por exemplo, colágeno ou plaquetas) quanto de uma via extrínseca (ativada pela liberação do fator tecidual tromboplastina

quando há destruição celular) atuando como gatilhos ativadores da cascata de coagulação sanguínea. Vale reforçar que ambas as vias confluem para a ativação do fator X, o qual, unindo-se ao fator V e na presença de íons cálcio, levam à conversão de protrombina a trombina. Assim sendo, não se tratam de vias paralelas não comunicáveis; a separação didática dos processos nessas vias não é inteiramente exata. Relativamente ao coágulo formado como resultado da efetivação da cascata de coagulação, o que se observa em termos de morfologia é um agregado de plaquetas, hemácias e leucócitos entremeados por filamentos de fibrina.

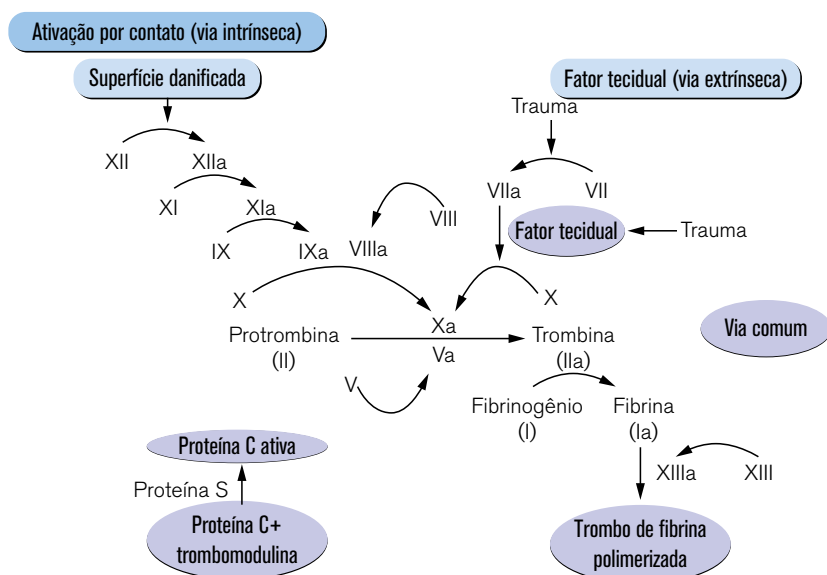


Figura 3.1 – Representação esquemática da cascata de coagulação.

Conforme citado acima, a descrição deste processo adapta-se a casos de lesão em vasos de pequeno a médio calibre (particularmente das veias). O que acontece então em um vaso de grande calibre, como uma artéria, por exemplo? Nesta situação reconhecemos que o intenso fluxo sanguíneo pode figurar como um fator complicador para a formação eficiente do tampão plaquetário. Como a constrição de uma artéria em resposta a uma lesão ao vaso não é capaz de reduzir significativamente o fluxo sanguíneo a ponto deste tampão se consolidar, muitas vezes faz-se necessária uma intervenção cirúrgica para o restabelecimento da hemostasia.

Já em relação à cessação do sangramento em nível capilar, as informações

não são definitivas. Se considerarmos o pequeno calibre destes vasos (tanto que em alguns deles as hemácias só conseguem passar se “enfileiradas” uma atrás da outra), não nos surpreenderemos ao saber que, por vezes, apenas uma plaqueta ou um pequeno conjunto delas é suficiente para estancar o extravasamento sanguíneo. Em contrapartida, outras interpretações sobre este fenômeno consideram a possibilidade de ocorrência de uma contração de células endoteliais¹ em direção ao lúmen, reduzindo ainda mais o calibre do vaso. O espaço criado entre estas células endoteliais contráidas seria suficiente para a passagem apenas de plasma.

Sumarizando, entendemos que a hemostasia abarca um conjunto de fenômenos fisiológicos cuja finalidade é estancar um sangramento. Deve ficar claro para você que este processo se inicia com uma vasoconstricção, a qual é seguida por eventos de adesão e agregação plaquetárias. O colágeno subendotelial exposto pela lesão configura-se como

uma superfície sobre a qual as plaquetas vão se aderir, e este próprio colágeno subendotelial é capaz de ativar a via intrínseca da cascata de coagulação. Adicionalmente, as células endoteliais lesadas liberam tromboplastina, componente capaz de ativar a via extrínseca da cascata de coagulação. As plaquetas aderidas ao colágeno subendotelial começam a se desgranular, liberando diferentes fatores pró-coagulantes, incluindo ADP e TXA₂, estimulantes também da agregação plaquetária. Forma-se um tampão plaquetário concomitantemente ao desenrolar do processo de coagulação sanguínea. A polimerização da fibrina fará com que este sistema de “fechamento” passe de temporário a permanente. Acompanhe esta sequência de fenômenos pela Figura 3.2.

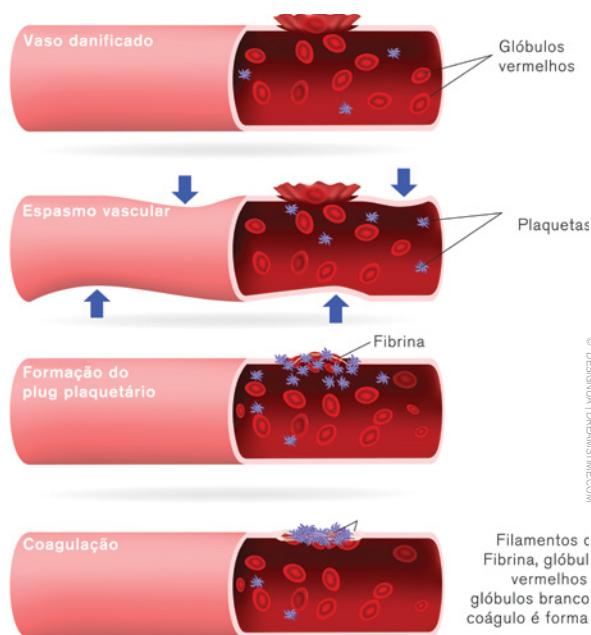


Figura 3.2 – Etapas básicas do processo de hemostasia

¹ Células endoteliais: células de revestimento interno de todos os vasos sanguíneos.

3.3 Hemorragia

A saída de sangue dos vasos ou do coração para o compartimento extravascular (cavidades ou interstício) ou para fora do organismo recebe o nome de *hemorragia*. São diversas as ocorrências que podem causar hemorragia: uma situação vascular localizada, um trauma (fator extrínseco), fatores intrínsecos ao vaso ou ao organismo (arteriosclerose, aneurisma², hipertensão arterial) ou pode se relacionar à deficiência das plaquetas ou de um ou mais dos fatores de coagulação (como no caso da hemofilia, por exemplo). Em situações mais raras, a ocorrência de hemorragia pode se associar a anormalidades vasculares, de origem hereditária ou adquirida (escorbuto, por exemplo).

A hemofilia é uma doença genética e hereditária que afeta a coagulação do sangue. Pessoas com hemofilia apresentam atividade deficitária do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B) pertencentes à cascata de coagulação. Como esses fatores apresentam baixa atividade nessas pessoas, a cascata de coagulação é interrompida antes da produção do coágulo e, por essa razão, eventuais sangramentos (internos ou externos) demoram muito mais tempo para serem controlados nesta condição clínica.

Existem diferentes formas de hemorragia. Iniciando nossa abordagem pelo aspecto macroscópico, destacamos as hemorragias do tipo *petéquias* (puntiformes), *víbices* (lineares), *púrpuras* (múltiplos pequenos focos de sangramento, medem até 1 cm e possuem bordas regulares), *equimoses* (maiores e de bordas irregulares) e *hematomas* (aspecto tumoral; Figura 3.3). As hemorragias podem também ocorrer nas cavidades corporais, recebendo nestas circunstâncias os nomes de *hemotórax*, *hemopericárdio* ou *hemoperitônio* (se o local de acometimento for a cavidade pleural, pericárdica ou peritoneal, respectivamente).



Figura 3.3 – Hematoma.

2 Aneurisma: dilatação de um vaso sanguíneo resultante de um enfraquecimento da parede do vaso.

As hemorragias podem ocorrer por ruptura da parede vascular ou do coração, com saída do sangue em jato. A esta ocorrência dá-se o nome de *hemorragia por rexe*, e suas principais causas incluem: traumatismo, enfraquecimento da parede vascular e aumentos substanciais da pressão sanguínea.

Interessante observar que hemorragias podem acontecer também sem aparente solução de continuidade¹ da parede do vaso, fenômeno chamado hemorragia por diapedese. Nestes casos o que se constata é a saída individual de hemácias dos capilares ou vênulas por entre as células endoteliais. As principais causas de hemorragias por diapedese são anóxia (o não suprimento de oxigênio causa lesão capilar por asfixia e aumento da pressão venosa), embolia gordurosa e septicemia por meningococos (lesão de capilares provocada pela ação de endotoxinas).

Quadros de tendência a sangramentos sem causa aparente (hemorragias espontâneas) ou hemorragias intensas e/ou prolongadas após traumatismos podem coletivamente receber o nome de diáteses hemorrágicas. Nestas circunstâncias podem haver anormalidades da parede vascular (Doença de Osler, escorbuto, púrpura senil), alterações plaquetárias (aplasia da medula óssea, disfunções do baço, trombocitopatias), alterações dos sistemas de coagulação (hemofilia, doença de von Willebrand) ou alterações de fibrinólise² (decorrentes de traumatismos, cirurgias).



CONEXÃO

Para aprofundar seus conhecimentos sobre distúrbios hemorrágicos e seus diagnósticos confira o seguinte artigo científico: RIZZATTI, E. G.; FRANCO, R. F. Investigação diagnóstica dos distúrbios hemorrágicos. Medicina, Ribeirão Preto, v. 34, pp. 238-247, 2001. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/2001/vol34n3e4/investigacao_diagnostica.pdf>. Acessado em 15 de Maio de 2015.

As consequências das hemorragias são variáveis e dependem de fatores tais como a quantidade de sangue perdido, a velocidade da perda e o local afetado. Neste contexto destaca-se a gravidade do *choque hipovolêmico*, situação onde há perda rápida de grande quantidade de sangue (aproximadamente 20% do volume de sangue corporal). Eventuais efeitos compressivos das hemorragias são potencialmente fatais, como nos casos de hemorragias cerebrais (Figura 3.4) e hemopericárdio agudo. A cronicidade de processos hemorrágicos (como pode

¹ Solução de continuidade: interrupção.

² Fibrinólise: processo de dissolução de um coágulo.

ocorrer em casos de úlceras gástricas e acilostomíase, por exemplo) pode acarretar o desenvolvimento de anemia ferropriva em virtude da perda crônica de ferro.

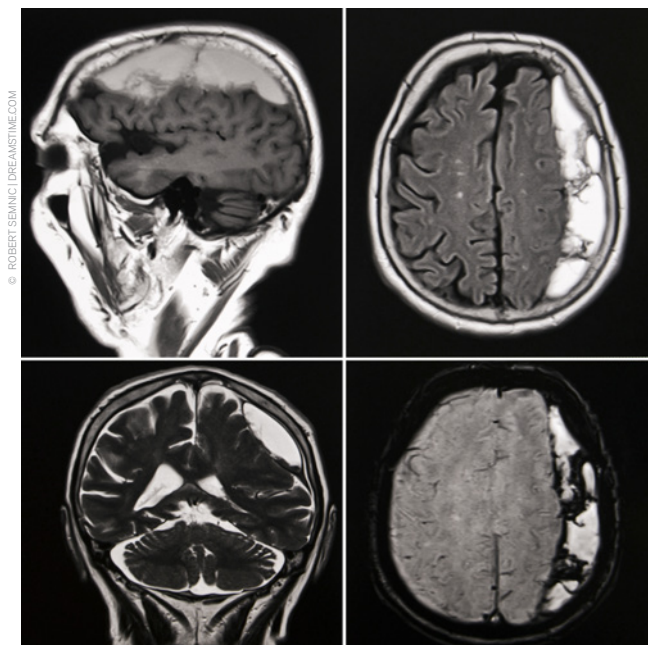


Figura 3.4 – Imagem por ressonância magnética do cérebro humano evidenciando coleção hemorrágica sobre o hemisfério cerebral esquerdo.

3.4 Trombose

O controle do sangramento (hemostasia) pode assumir um papel patológico em algumas situações. Como resultado de diferentes causas pode acontecer uma coagulação do sangue dentro do sistema vascular, processo ao qual atribuímos o nome de trombose (Figura 3.5). Há trombos tanto *venosos* quanto arteriais, e cada um destes guarda certas peculiaridades. *Trombos venosos* são essencialmente formados por hemácias presas em uma rede de fibrina juntamente com algumas poucas plaquetas, e sua formação resulta principalmente da ativação do processo de coagulação em áreas de estase³. Já os trombos arteriais são constituídos majoritariamente por plaquetas e relativamente pouca fibrina. Sua formação se dá em locais onde há lesão endotelial e fluxo sanguíneo em alta velocidade.

³ Estase: parada da circulação de um líquido orgânico.

A diferença entre *trombo* e *coágulo* reside no fato de que trombos são massas sólidas formadas por coagulação do sangue dentro dos vasos de organismos vivos, ao passo que coágulos são massas não estruturadas de sangue formadas: 1) fora dos vasos/coração (observamos formação de coágulo se colocarmos uma amostra de sangue em um tubo de vidro sem a presença de anticoagulantes); 2) dentro dos vasos após a morte; 3) na parede do vaso lesado como parte do processo de cessação de hemorragias (conforme vimos anteriormente).

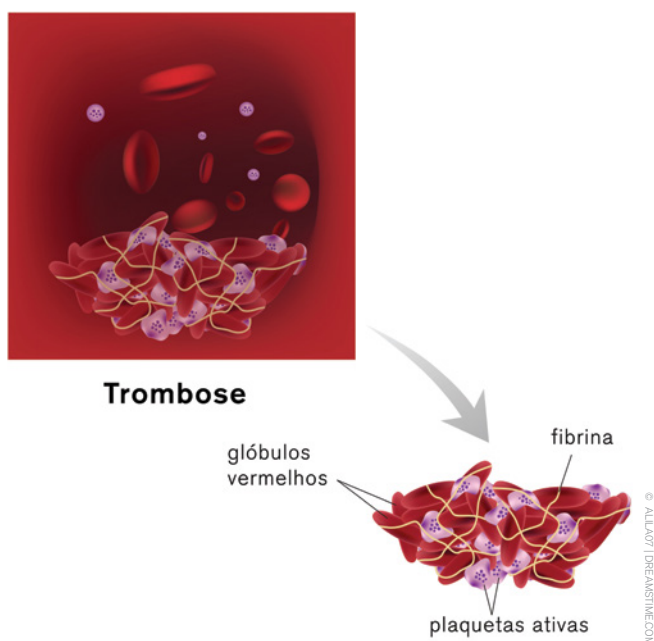


Figura 3.5 – Trombose.

A despeito do tipo de vaso envolvido, o fenômeno da trombose pode ser determinado por pelo menos três tipos de alterações, a saber: alterações da parede vascular, alterações do fluxo sanguíneo e alterações dos constituintes do sangue. Este conjunto de alterações recebe o nome de tríade de Virchow, a qual vamos estudar detalhadamente a seguir.

Alterações da parede vascular: vimos que coágulos se formam como parte do processo fisiológico deflagrado para estancar hemorragias provocadas por lesões em vasos que exponham o colágeno e/ou fibras elásticas (subjacentes às células endoteliais lesionadas). Todavia, nem sempre estas alterações da parede vascular (referimo-nos aqui a alterações morfológicas de células endoteliais e/ou a exposição de uma superfície desprovida de endotélio) são observáveis pela microscopia óptica. Em alguns casos, quando particularmente analisamos veias, o que se admite é a existência de *disfunções endoteliais*, e estas disfunções já são suficientes para iniciar um processo de formação de trombos. A título de esclarecimento, abarcamos sob esta designação de “disfunções endoteliais” alterações nos níveis das junções intercelulares ou mesmo da camada mucopolissacarídica que envolve a célula endotelial (especialmente na sua face que mantém contato com o lúmen do vaso). A Figura 3.6 ilustra as principais causas de disfunção endotelial.



Figura 3.6 – Principais causas de disfunção endotelial.

Em se tratando de artérias, doenças primárias como a aterosclerose levam ao desajuste da arquitetura da túnica íntima⁴, com lesão extensa do endotélio. Estas lesões promovem um maior atrito entre a corrente sanguínea e o endotélio, consolidando um ciclo de quanto mais lesão → mais atrito → mais lesão, propiciando o início da formação do trombo. Este raciocínio é válido também

4 Túnica íntima: a camada mais interna de um vaso composta pelo endotélio e um tecido conjuntivo subendotelial.

para o coração, que podemos encarar como um vaso modificado. Do início da formação do trombo em diante, o processo se dá tal qual discutido na seção “3.2 Hemostasia”: em linhas gerais, agregação plaquetária com alteração morfológica progressiva e posterior surgimento da fibrina (inicialmente situada periféricamente no tampão plaquetário, evoluindo para tomar a estrutura de modo a restarem apenas resquícios de plaquetas).

Neste nosso detalhamento sobre o fenômeno da trombose cabem algumas especificidades: damos o *nome de cabeça do trombo* à porção constituída basicamente por fibrina que está firmemente aderida à área da lesão endotelial. Histologicamente podemos observar plaquetas conglutinadas que se dispõem de maneira semelhante ao tronco e galhos de uma árvore, com filamentos densos de fibrina em seu interstício. No caso de artérias, dificilmente o trombo evoluirá em sua forma (a força e velocidade do fluxo sanguíneo neste tipo de vaso limitam o crescimento do trombo em formação). Já nas veias, em virtude do fluxo sanguíneo mais lento, o trombo poderá crescer pelo aumento da rede de fibrina, contando também com elementos do sangue que acabam por ficar presos nesta estrutura. Com isso, forma-se o que chamamos de *pescoço do trombo*, uma porção intermediária onde é possível visualizar estrias esbranquiçadas em um fundo vermelho. Considerando a possibilidade de crescimento do trombo especialmente nas veias, não podemos negligenciar o fato de que esta estrutura pode vir a ocluir a luz do vaso, provocando a parada da corrente sanguínea. A deposição dos elementos sanguíneos ao longo do trombo em formação pode também conferir à estrutura uma aparência de cauda. Por ser um elemento estranho em contato com a corrente sanguínea, mais plaquetas podem ali se depositar, reiniciando assim o processo anterior. Esta é a forma como muitos trombos venosos crescem em direção ao coração.

Alterações do fluxo sanguíneo: turbilhonamento ou alentecimento do fluxo sanguíneo podem contribuir para o aparecimento de trombos. Os átrios são exemplos de locais onde, especialmente se na vigência de doenças cardíacas, a circulação sanguínea pode formar redemoinhos que favorecem a trombose. Independentemente da razão por trás do fluxo turbulento, o que se observa nestas circunstâncias é a fragmentação dos elementos figurados do sangue (inclusive das plaquetas) e a liberação de fatores de coagulação. Como a velocidade da corrente cai pela dificuldade em se manter um fluxo laminar, tais fatores tendem a se acumular na região, contribuindo para a formação do trombo. Mais

uma vez, esta é uma relação cíclica onde a formação do trombo causa turbilhonamento do fluxo sanguíneo, o que, por sua vez, contribui para a progressão do próprio trombo. Aneurismas exemplificam bem como o turbilhonamento do fluxo sanguíneo pode levar à formação de trombos. Observe as representações esquemáticas de fluxo laminar e fluxo turbulento apresentadas na Figura 3.7.

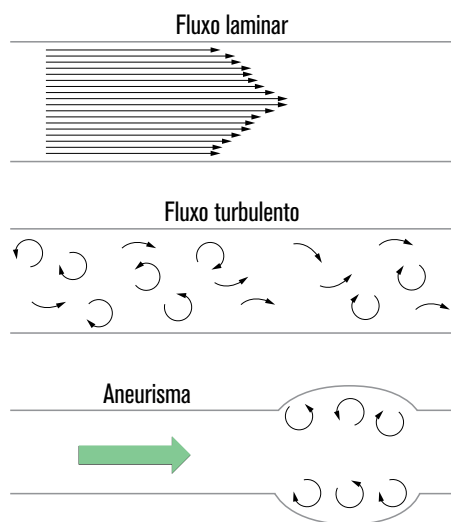


Figura 3.7 – Representações de um fluxo laminar e um fluxo turbilhonado. Observe como a presença de um aneurisma pode ser um local de fluxo turbulento.

O alentecimento do fluxo sanguíneo pode também ocorrer independentemente da presença de um ponto de turbilhonamento. Neste aspecto destacamos a ocorrência de insuficiência cardíaca, aumento do hematócrito⁵, aumento da viscosidade do sangue e a redução da contração muscular (particularmente em pacientes acamados) como fatores capazes de diminuir a velocidade de circulação do sangue, promovendo a agregação de hemácias e plaquetas especialmente nas veias.

Alterações dos constituintes do sangue: diferentes condições que causam aumento no número de plaquetas circulantes (trombocitose) podem ser consideradas condições que predispõem à trombose. No pós-parto, por exemplo, há um progressivo aumento de plaquetas que cursa com a tendência ao desenvolvimento de trombose. Outras condições adquiridas podem causar aumento da coagulabilidade do sangue em virtude da liberação de tromboplastina no plasma (ativação da via extrínseca de coagulação): realização de cirurgias extensas,

⁵ Hematócrito: porcentagem do volume de glóbulos vermelhos circulantes.

politraumatismos e queimaduras são alguns exemplos. Pacientes diagnosticados com policitemia vera⁶ também apresentam maior predisposição à formação de trombos. Atualmente tem-se prestado maior atenção aos efeitos do uso de contraceptivos orais que contêm estrógeno e sua relação com o surgimento de trombos. Sabe-se que estes medicamentos aumentam as quantidades circulantes de protrombina e fibrinogênio, expondo as pacientes ao maior risco de trombose.

A presença na corrente sanguínea de reconhecidos agregadores plaquetários (ADP, trombina e alguns ácidos graxos não esterificados) pode também desencadear trombose. Ácidos graxos não esterificados são achados normais dentre os componentes do plasma; o problema surge quando a presença destas moléculas é livre, ou seja, quando estas moléculas circulam não ligadas a proteínas plasmáticas que funcionam como “reservatórios” de vários compostos (incluindo fármacos, por exemplo). Se a quantidade de ácido graxo é tão grande a ponto de suplantar a capacidade fixadora das proteínas plasmáticas, ou se a quantidade circulante destas proteínas é reduzida drasticamente, o que temos é uma alta concentração de ácidos graxos não esterificados circulando livremente pelo plasma, podendo exercer efeito promotor sobre a agregação plaquetária.

Outra situação onde se percebe uma alteração dos constituintes do sangue com reflexos sobre a formação de trombos é nas neoplasias (cuja fisiopatologia estudaremos no capítulo 5). O crescimento acentuado da neoplasia pode cursar com o aparecimento de áreas de necrose. Dessa maneira, libera-se na circulação o fator tecidual que desencadeia a via extrínseca de coagulação sanguínea, culminando com a formação de trombina, determinando a agregação plaquetária e a tendência à trombose. A título de informação vale ressaltar que, não raramente, a trombose sem causa aparente é uma das primeiras manifestações detectáveis de uma neoplasia. Neste contexto atribuímos à trombose a classificação de evento *paraneoplásico* (fenômeno paralelo ao desenvolvimento de neoplasias no geral).

Algumas outras doenças são capazes de desencadear fatores de coagulação sanguínea via liberação de fosfolipídios oriundos da hemólise provocada pela condição clínica. Malária e anemia hemolítica microangiopática exemplificam o caso. Devemos considerar também que há situações que promovem ativação

⁶ Policitemia vera: doença caracterizada pelo grande número de glóbulos vermelhos e concomitante aumento do número de plaquetas.

do fator de Hageman (fator XII da cascata de coagulação) e lesões endoteliais em diversos pontos do organismo. Viremias, queimaduras extensas, meningococcemias, endotoxemias por micro-organismos Gram-negativos e rejeição hipergada a enxertos são capazes de produzir tais efeitos, desencadeando uma síndrome denominada *coagulação intravascular disseminada* (CIVD).

3.4.1 Classificação dos trombos

Além da possibilidade acima mencionada de classificarmos os trombos de acordo com o tipo de vaso onde surgem (trombos venosos ou trombos arteriais), podemos classificá-los também a partir de suas características macroscópicas, mais especificamente com base na cor destes. Este é o tipo de classificação de trombos mais usual em Patologia, e corresponde a trombos dos tipos *branco*, *vermelho* ou *misto*.

Trombos brancos: são compostos principalmente por plaquetas e fibrina, dispostas em camadas alternadas, entremeadas por hemácias. Este aspecto lamelar característico dos trombos brancos recebe o nome de *estrias de Zahn*. Tratam-se de trombos secos e friáveis⁹, cuja ocorrência predomina em artérias e cavidades cardíacas. Também podem ser chamados de *trombos fibrinosos*.

Trombos vermelhos: diferentemente dos trombos brancos, os trombos vermelhos são úmidos e gelatinosos, semelhantes a um coágulo sanguíneo. São formados essencialmente por hemácias e se localizam preferencialmente nas veias.

Trombos mistos: como o próprio nome sugere, os trombos mistos são uma combinação de camadas fibrinosas (brancas) com áreas de coagulação (vermelhas). São os tipos de trombos mais comumente vistos na prática clínica.

No caso dos supramencionados trombos alongados que se formam em veias periféricas, o que se observa é a combinação das três apresentações na mesma estrutura: a cabeça representa um trombo branco, o pescoço é um trombo misto e a cauda, um trombo vermelho.

Outra classificação possível para trombos diz respeito a quão oclusivos eles são. *Trombos murais* ocluem apenas parte da luz dos vasos e/ou cavidades cardíacas. São vistos mais frequentemente acometendo coração e aorta. *Trombos oclusivos*, por sua vez, ocluem toda a luz do vaso (Figura 3.8). São mais comuns em veias e artérias de médio calibre (coronárias, cerebrais, ilíacas e femorais, por exemplo).

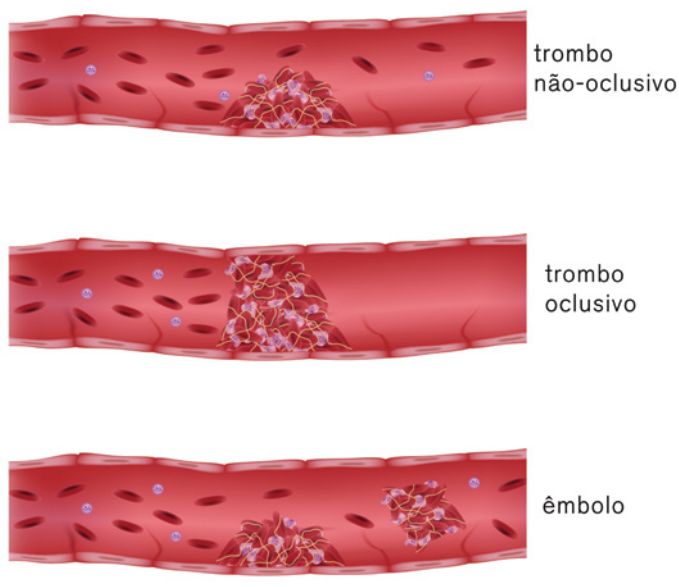


Figura 3.8 – Trombo mural e trombo oclusivo.

3.4.2 Evolução dos trombos

Em algumas circunstâncias os trombos podem se soltar e caminhar pela corrente sanguínea caracterizando o que se conhece por embolia, tópico a ser tratado a seguir. Os trombos também podem crescer a ponto de ocluir a luz do vaso, provocando a isquemia em artérias (estudaremos mais a fundo a isquemia no tópico 3.6 deste capítulo) e dificultando o retorno sanguíneo nas veias, evento este que aumenta a pressão hidrostática e provoca edema no vaso, podendo até progredir para isquemia (você deve se lembrar que vimos no capítulo 1 deste livro como a isquemia associa-se à hipóxia, e como esta condição é potencialmente prejudicial a tecidos vivos). Apesar destas possibilidades, o organismo dispõe de meios para contornar a formação dos trombos. Uma estratégia é o acionamento do sistema fibrinolítico, seja pela liberação de fatores em resposta ao dano tecidual, seja pela ação combinada dos fatores XII e XI da cascata de coagulação. Estes elementos são responsáveis por ativar o plasminogênio plasmático à plasmina, que é capaz de degradar tanto o fibrinogênio quanto a fibrina. O trombo em construção poderá assim ser dissolvido, desaparecendo logo após sua formação.

Outra possível evolução é a organização do trombo. Com o passar do tempo o trombo tende a perder água e acaba por se retrair, formando fendas em sua estrutura (Figura 3.9). Neste processo é possível se observar, a partir da parede do vaso, uma neovascularização invadindo a estrutura do trombo juntamente com fibroblastos e macrófagos. Estes fibroblastos são capazes de sintetizar fibras elásticas e colágenas; concomitantemente à produção destas fibras os vasos de neoformação diminuem de número, sendo que os vasos que restarão passarão a apresentar parede mais espessa e maior lúmen. O papel dos macrófagos neste processo de organização do trombo é o de fagocitar hemácias degradadas e plaquetas. Aqueles que fagocitaram hemácias apresentam o pigmento hemosiderina em seu citoplasma; já os macrófagos que fagocitaram plaquetas apresentam gordura acumulada em seu citoplasma como resultado do processo de degradação. Em última instância, o que predomina é a presença de colágeno e fibras elásticas no trombo e sua progressiva retração, podendo inclusive ser incorporado à parede do vaso ou do coração. Em alguns casos, além de sofrer conjuntivização, o trombo pode se calcificar (conforme já vimos no capítulo 2). Ao trombo calcificado damos o nome de *flebólito*.

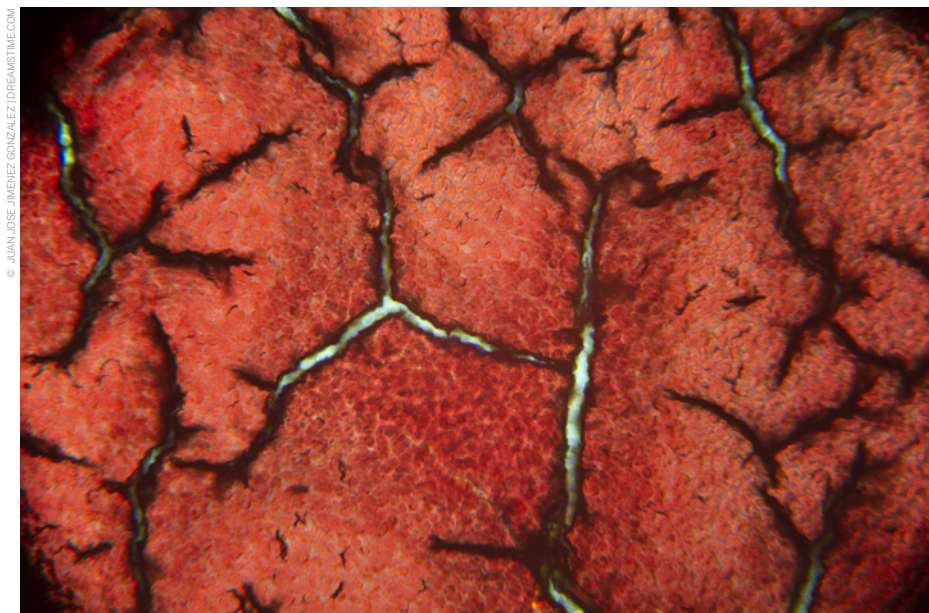


Figura 3.9 – Trombo com algumas fendas e filamentos de fibrina em sua estrutura.

Por fim, uma terceira possibilidade de evolução é a *recanalização*. Em casos de massas trombóticas pouco extensas, não oclusivas, os vasos mais antigos do tecido de granulação podem parcialmente comunicar as duas extremidades, restituindo a luz do vaso obstruído. Outra forma de recanalização se dá quando parte de um trombo se destaca de uma das paredes do vaso e passa a apresentar fendas em sua estrutura (resultantes do processo de retração da massa) que comunicam as duas extremidades obstruídas. Pode inclusive haver reendotelização destas fendas.

3.5 Embolia

Embolia é o transporte de trombos (ou partes deles), gases, gorduras ou outros corpos estranhos (fragmentos de medula óssea, fragmentos de placas ateromatosas, células tumorais, parasitas, líquido amniótico) pela circulação sanguínea até pontos distantes de seu local de origem, onde potencialmente causarão obstrução da circulação sanguínea. Embora a grande maioria das embolias diga respeito ao deslocamento de trombos, recebendo, por conta disso, o nome de *tromboembolia*, também a embolia gasosa, a embolia gordurosa, a embolia de líquido amniótico e a embolia de placa ateromatosa.

3.5.1 Tromboembolismo

O tromboembolismo pode acometer tanto a circulação pulmonar (embolia pulmonar) quanto a circulação sistêmica, sendo a primeira opção a mais frequente e potencialmente fatal.

Êmbolos pulmonares em geral se originam de trombos desalojados de veias profundas das pernas. Há uma relação entre o diâmetro do ramo da artéria pulmonar ocluída e o diâmetro da veia trombosada, onde o êmbolo se originou. O que determinará o desfecho da embolia pulmonar basicamente será a dimensão do êmbolo e o estado da circulação pulmonar. Grandes êmbolos (diâmetro aproximado das veias femorais) podem se alojar na emergência do ventrículo direito, nos ramos principais da artéria pulmonar ou na sua bifurcação (sendo, neste último caso, referidos como *êmbolos em sela*). Não raramente a consequência deste tipo de embolia é a morte súbita. A Figura 3.10 ilustra o deslocamento de um trombo pela circulação (tromboembolismo) e a possibilidade deste êmbolo se alojar na circulação pulmonar (embolia pulmonar).

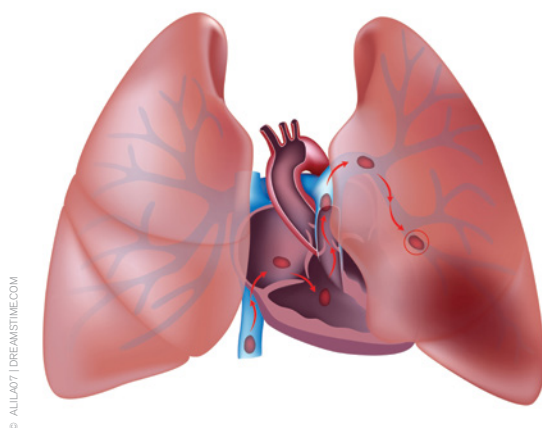
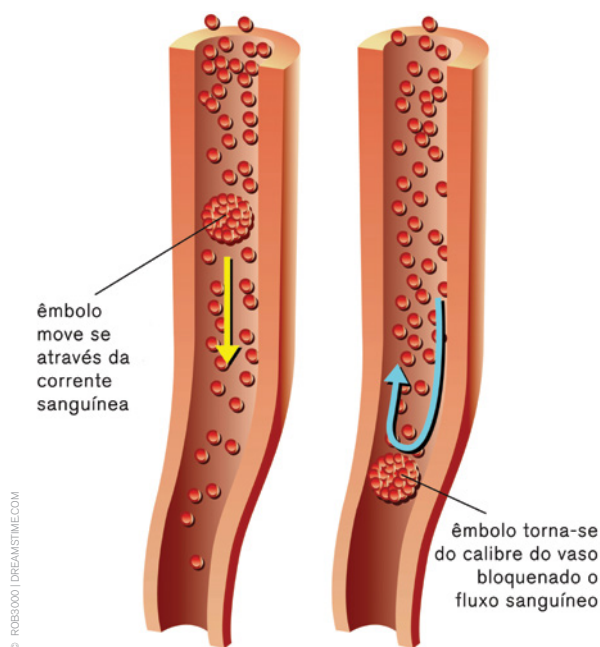


Figura 3.10 – À esquerda há uma representação genérica de um tromboembolismo. À direita, a possibilidade de ocorrência de embolia pulmonar. A porção inferior do pulmão acometido está enegrecida em alusão ao comprometimento circulatório local (possível infarto pulmonar).

No caso de êmbolos de tamanho médio, especialmente se ocorrendo em indivíduos saudáveis, uma eventual lesão significativa pode ser evitada devido à circulação colateral pelas artérias brônquicas. Contudo, se a circulação pulmonar estiver por alguma razão comprometida (caso de insuficiência crônica do

ventrículo esquerdo, por exemplo), o provável desfecho desta embolia será o infarto pulmonar.

Relativamente a êmbolos pequenos, em boa parte das vezes estes passam despercebidos clinicamente. Porém, se os êmbolos (mesmo que pequenos) passam a ser múltiplos e recorrentes, isso pode comprometer a microcirculação pulmonar a ponto de determinar um quadro de hipertensão pulmonar.

Êmbolos na circulação sistêmica são mais comumente observados nas artérias do cérebro, de extremidades inferiores, do baço e dos rins. Nestas circunstâncias os êmbolos originam-se com frequência a partir de trombos murais das cavidades esquerdas do coração (infarto do miocárdio e endocardite) e, mais raramente, de trombos da aorta e grandes artérias.

3.5.2 Embolia gasosa

Embolia gasosa consiste na entrada de ar na corrente sanguínea, evento este que pode ocorrer em diferentes circunstâncias e acomete principalmente as veias. Vale ressaltar que pequenas bolhas de ar podem coalescer e formar bolhas maiores, as quais podem obstruir vasos no cérebro ou pulmões.

No ato da inspiração normalmente estabelece-se uma pressão intratorácica negativa. Na ocorrência de alguma solução de continuidade nas paredes das grandes veias do pescoço e/ou do tórax (resultantes de cirurgias ou traumatismos, por exemplo), a pressão negativa transmite-se a tais vasos, sendo assim o ar aspirado para dentro destes.

Embolia gasosa também pode ocorrer quando há aborto, uma vez que a contração da musculatura uterina pode injetar ar da luz para as grandes veias da placenta.

Há um tipo especial de embolia gasosa que acomete mergulhadores, especialmente os de grandes profundidades. Uma subida brusca do mergulhador à superfície pode causar a liberação do oxigênio, gás carbônico e nitrogênio (que estavam dissolvidos como ar no sangue) em virtude da rápida descompressão. O nitrogênio acumula-se na forma de bolhas na circulação, as quais se deslocam-se (êmbolos) e são capazes de ocluir vasos, especialmente os cerebrais. O mesmo raciocínio é válido no sentido oposto; a embolia gasosa pode acometer também pessoas que alcançam elevadas altitudes rapidamente (aqui estamos tratando de, por exemplo, pilotos de aeronaves, e não necessariamente pessoas

que escalam montanhas ou residem em elevadas altitudes; nestas circunstâncias a preocupação maior decorre da hipóxia e suas consequências, conforme discutido no capítulo 1).

3.5.3 Embolia gordurosa

A presença de glóbulos de gordura na circulação sanguínea (*embolia gordurosa*) pode ocorrer devido a, como vimos no capítulo 2, uma complicação da esteatose hepática e, mais comumente, a fraturas extensas de ossos longos. Cerca de 90% dos pacientes com fraturas graves apresentam glóbulos de gordura circulantes no sangue; contudo, menos de 20% destes pacientes manifestam o que chamamos de *síndrome do embolismo gorduroso*. Esta síndrome tem como principais características a presença de trombocitopenia, petéquias na pele e conjuntiva, taquipneia e dispneia, confusão mental e coma. Estes eventos resultam não somente da oclusão de vasos de microcirculação (do pulmão, cérebro, rins, pele e coração) pelos êmbolos gordurosos, mas também dos efeitos lesivos dos ácidos graxos liberados por tais êmbolos sobre o endotélio. Lembre-se que já vimos neste capítulo que ácidos graxos atuam promovendo agregação plaquetária. Soma-se a isso um efeito tóxico resultante do recrutamento de neutrófilos com liberação de radicais livres, proteases e eicosanoides (mediadores inflamatórios derivados de ácidos graxos, particularmente do ácido araquidônico).

3.5.4 Embolia de líquido amniótico

Em trabalhos de parto complicados pode haver a entrada de líquido amniótico para dentro de seios venosos uterinos, configurando os êmbolos de líquido amniótico. Além de ser propriamente um corpo estranho na circulação sanguínea, o líquido amniótico também é rico em tromboplastina, o que induz a manifestação de CIVD (fenômeno este geralmente responsável pelas manifestações clínicas do quadro de embolia e, eventualmente, pela morte da parturiente). Embora se trate de uma condição clínica relativamente incomum, a embolia de líquido amniótico merece atenção especialmente por sua morbimortalidade. Em países desenvolvidos esta é a principal causa de morte materna e, de todos os casos diagnosticados inequivocamente, até 80% podem evoluir para óbito. Das parturientes que sobrevivem, 85% podem manifestar algum grau de déficit neurológico permanente. Os diferentes elementos presentes no líquido amni-

ótico (células dos epitélios de revestimento fetais, mecônio⁷, gordura) não são responsáveis pelas manifestações clínicas do caso, mas podem fazer parte dos êmbolos e desempenhar importante papel no reconhecimento histológico do quadro de embolia por líquido amniótico.

3.5.5 Embolia de placa ateromatosa

A aterosclerose (Figura 3.11) é uma doença inflamatória crônica multifatorial caracterizada pela deposição nas paredes das artérias de placas ateromatosas (placas de gordura). Grandes placas ateromatosas podem se fragmentar e seus pedaços podem ser transportados pela circulação sanguínea como êmbolos, alojando-se em pequenas artérias sistêmicas. Particularmente no cérebro este tipo de embolia pode causar ataques de isquemia transitória.

CONEXÃO

As doenças que acometem o sistema cardiovascular são altamente prevalentes e potencialmente fatais. O site da Sociedade Brasileira de Cardiologia apresenta uma vasta gama de conteúdos sobre estas doenças tanto para profissionais da saúde quanto para o público em geral. Visite a página para expandir seus conhecimentos! O link é: www.cardiol.br

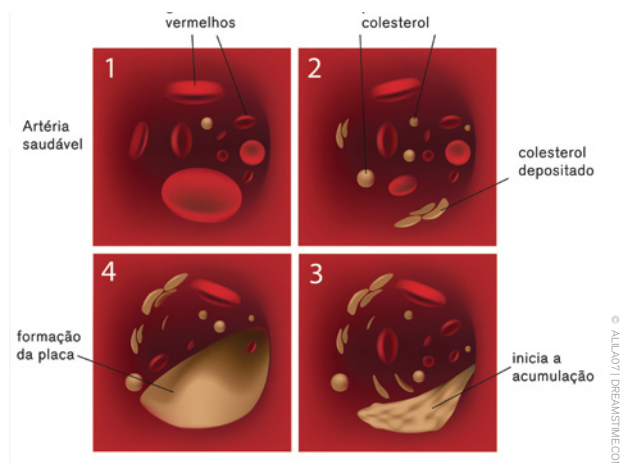


Figura 3.11 – Estágios da aterosclerose desde a artéria normal até a consolidação da placa ateromatosa na parede do vaso.

⁷ Mecônio: primeiras fezes fetais.

3.6 Isquemia

A isquemia é um quadro de diminuição ou falta de suprimento sanguíneo em determinado órgão ou estrutura, seja pela redução de oferta de sangue propriamente ou pelo aumento da demanda por sangue pelo órgão ou estrutura em questão. Como podemos supor, a intensidade da isquemia dependerá diretamente do grau de oclusão vascular, podendo ocorrer de forma rápida (por um êmbolo, por exemplo) ou mais lenta (como no processo progressivo de obstrução por uma placa ateromatosa), dentre outros fatores. Em virtude destes aspectos as consequências da isquemia podem ser amplamente variáveis. A seguir veremos as principais causas que podem estar por trás deste desequilíbrio entre oferta e demanda de sangue:

Redução da pressão entre artérias e veias: nas situações de choque⁸ há uma redução significativa da pressão arterial. Regiões limítrofes entre duas zonas de artérias vizinhas sem anastomoses⁹ podem sofrer isquemia (como na flexura esplênica do cólon, onde há a transição entre a artéria mesentérica superior e inferior, ou como entre as artérias cerebral média e cerebral anterior ou posterior).

Obstrução da luz vascular: por razões um tanto quanto óbvias, esta é a causa mais comum e relevante de isquemia. Vale ressaltar que somente após redução expressiva do fluxo, que corresponde em geral a obstrução de pelo menos 70% da luz vascular, é que os tecidos sofrem isquemia. A obstrução pode acometer tanto artérias como veias, sendo geralmente provocada por:

- Obstrução anatômica: seja esta decorrente de pressão sobre vasos (por tumores, por decúbito, por hemorragia ou por edema), de espessamento da parede arterial (consequente à aterosclerose, por exemplo) ou de bloqueio intraluminal (causado por trombos ou êmbolos, por exemplo);
- Espasmos vasculares: disfunções ou lesões endoteliais sabidamente contribuem para o aparecimento de espasmos via inibição da síntese de substâncias vasodilatadoras tais como o óxido nítrico (NO). Estes espasmos, se intensos, podem causar redução da luz do vaso e isquemia temporária. Retorne à Figura 3.6 deste capítulo para se lembrar das principais causas de disfunções endoteliais, se necessário!

⁸ Choque: situação de falência circulatória caracterizada por queda abrupta na pressão arterial, hipoperfusão generalizada de tecidos e órgãos e hipóxia celular.

⁹ Anastomose: rede de canais que se bifurcam e se recombina em vários pontos.

Aumento da viscosidade do sangue: a viscosidade do sangue reflete a fluidez do mesmo e depende diretamente de seus componentes e suas respectivas proporções. Um eventual aumento de viscosidade diminui o fluxo sanguíneo especialmente na microcirculação, aumentando o risco de isquemia.

Aumento da demanda: nosso organismo dispõe de recursos (aumento do débito cardíaco e vasodilatação) para regular e atender às demandas por sangue de determinados órgãos e tecidos em atividade sem que isso nos cause prejuízos. Embora se saiba que células com alto metabolismo apresentam maior propensão à isquemia, o real problema então surge quando a alta demanda está associada à redução do suprimento sanguíneo, por qualquer razão que seja, inclusive as já supracitadas. Ainda, vasos lesados não são capazes de responder ao controle fisiológico que equilibra oferta e demanda, expondo os tecidos a jusante ao risco de isquemia.

Como já mencionado, as consequências da isquemia podem ser amplamente variáveis. Em quadros de redução do fluxo sanguíneo há um aumento de íons fosfato e de *adenosina* (em virtude do metabolismo celular anaeróbico imposto às células pela privação do suprimento sanguíneo e da hipóxia associada, tal qual discutido no capítulo 1). Estas substâncias são capazes de irritar terminações nervosas de dor, o que confere à isquemia o sintoma de angina (dor no coração ou no abdômen, no caso de isquemia intestinal). Para alguns indivíduos, contudo, a isquemia pode ser silenciosa (possivelmente por mecanismos intrínsecos ao indivíduo no que diz respeito à sensibilidade à dor).

Esta privação de suprimento sanguíneo e a consequente hipóxia pertinentes à isquemia diminuem progressivamente os níveis de ATP. Quando esta redução é pequena, ela não é capaz de comprometer significativamente o metabolismo celular, pois as células trabalham dentro de uma “faixa de segurança” às variações de níveis de ATP. Porém, quando a queda ultrapassa o limite necessário para se manterem as funções básicas da célula, estas entram em disfunção, ou seja, permanecem vivas, mas incapazes de manter suas atividades dentro da normalidade. Imagine esta disfunção acometendo neurônios, células altamente especializadas e bastante sensíveis à hipóxia! Se não houver o pronto restabelecimento do fluxo sanguíneo (e consequente restabelecimento dos níveis de ATP), a energia disponível será insuficiente até mesmo para manter a integridade estrutural da célula, surgindo aí os primeiros sinais de degeneração. Lembre-se de que há um “ponto de não retorno”, ou seja, se o quadro progredir neste sentido, a célula irá morrer.

As isquemias podem classificar-se em *relativa ou absoluta, temporária ou persistente*. Há órgãos mais sensíveis à hipóxia ou anóxia, como o cérebro, por exemplo; isso nos ilustra que as consequências da isquemia dependem também do órgão afetado. Outros fatores determinantes para as consequências da isquemia incluem a existência ou não de circulação colateral no órgão ou região acometida, da velocidade da obstrução (aguda ou crônica) e do momento funcional do órgão (sobrecarga ou repouso).

Isquemia relativa temporária: diz respeito aos casos de obstrução vascular parcial (de onde vem o termo “relativa”) quando há aumento da atividade metabólica de um órgão ou tecido (de onde vem o termo “temporária”). Ilustram bem esta situação os casos de isquemia miocárdica (angina) que se manifestam em indivíduos com aterosclerose coronariana submetidos a esforço físico ou fortes emoções. Note que a circulação coronariana nestas pessoas é suficiente para o trabalho cardíaco em repouso, surgindo a dor apenas quando há sobrecarga. No geral, este tipo de isquemia não prejudica as células morfológicamente e tampouco as mata, ou seja, não ultrapassa o ponto de não retorno para privação de sangue e oxigênio.

Isquemia absoluta temporária: este tipo de isquemia se caracteriza pela interrupção total mas passageira do suprimento sanguíneo, tal qual ocorre em casos de parada cardíaca com reanimação bem-sucedida ou em casos de formação de trombo oclusivo com eficiente trombólise terapêutica. Nesta circunstância o órgão pode até entrar em disfunção, mas em um patamar onde as células permanecem vivas. Eventuais sequelas dependerão, como mencionado, da resistência das células acometidas à hipóxia.

Isquemia persistente: as principais causas de isquemia persistente incluem placas de aterosclerose, trombos e êmbolos. Nestas situações há bloqueio total ou subtotal da irrigação, só que por tempo prolongado (lembre-se dos trombos murais e oclusivos que vimos neste capítulo). O prognóstico deste quadro depende da intensidade da ocorrência; isquemias de pequena intensidade resultam geralmente em degenerações e hipotrofia (capítulo 5), ao passo que isquemias intensas e prolongadas provocam necrose da área atingida, situação esta chamada de infarto.

3.7 Edema

Edema é uma condição caracterizada pelo aumento da quantidade de líquido intersticial dos tecidos ou das cavidades orgânicas. O edema pode ser percebido macroscopicamente como um inchaço, um aumento de volume dos tecidos (Figura 3.12). Já microscopicamente, o edema mostra-se como um alargamento dos espaços entre os constituintes celulares (acúmulo de líquido).



Figura 3.12 – Edema no pé resultante de um processo inflamatório.

Diferentes fatores regulam a saída e entrada de líquidos dos capilares, e compreendê-los é etapa fundamental para entendermos as possíveis causas de edemas. Vamos destacar os principais fatores envolvidos no balanço hídrico dos capilares:

Alterações na parede dos capilares: lesões tóxicas na parede de capilares e reações alérgicas agudas, por exemplo, são importantes fatores por trás do aparecimento de um edema inflamatório, como o ilustrado na Figura 3.12. Nestas circunstâncias há um comprometimento da integridade da parede capilar, evento este que aumenta a permeabilidade ou passagem de água, íons e proteínas plasmáticas de dentro do vaso para o interstício. O capítulo 4 abordará com detalhes estes prejuízos endoteliais decorrentes de inflamações.

Diminuição da pressão osmótica do plasma: em algumas circunstâncias patológicas pode ocorrer diminuição da quantidade de proteínas (albumina, por exemplo) circulantes no plasma, quadro tecnicamente chamado de

hipoproteïnemia. A redução da pressão coloidosmótica do plasma provoca a saída de água e íons em excesso de dentro do vaso para o interstício. Observamos a ocorrência de tal situação nos quadros de síndrome nefrótica e em enfermidades perdedoras de proteínas.

Aumento da pressão hidrostática do sangue: o aumento da pressão hidrostática do sangue provoca invariavelmente uma elevação da pressão de filtração, o que resulta no aparecimento de edema (em virtude da passagem de água de dentro dos capilares para os tecidos). Este mecanismo ocorre, por exemplo, em casos de insuficiência cardíaca congestiva, determinando dificuldade do retorno venoso.

Diminuição da drenagem linfática: a circulação de linfa pelos vasos linfáticos pode encontrar-se prejudicada em dadas condições patológicas. Obstruções dos vasos linfáticos podem, por vezes, resultar em edemas significativos, como os observados, por exemplo, nas obstruções dos vasos linfáticos por diferentes espécies de filárias (filariose). Não raramente estas obstruções manifestam-se como edemas que comprometem morfologicamente o local afetado (geralmente membros inferiores ou bolsa escrotal), quadro ao qual damos o nome popular de *elefantíase* (Figura 3.13).

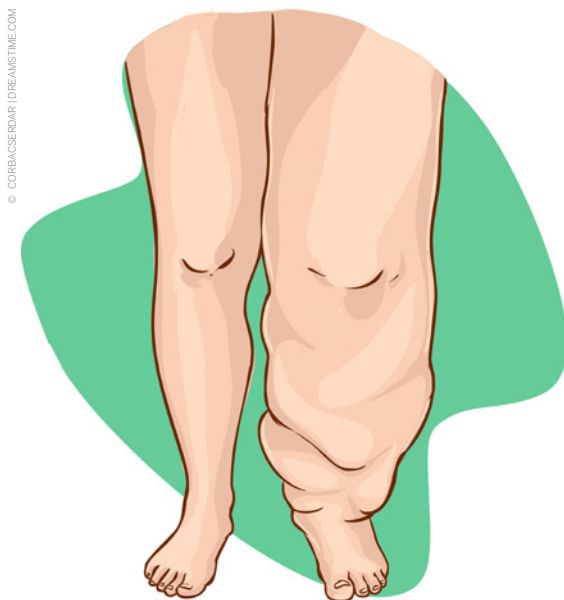


Figura 3.13 – Ilustração representativa de um caso de elefantíase.

Relativamente às possíveis formas de manifestação dos edemas, destacamos a ocorrência de *edemas generalizados ou edemas localizados*. O edema generalizado pode receber o nome de *anasarca* quando este for acompanhado pelo acúmulo de líquidos nas várias cavidades do corpo. Já considerando-se os edemas localizados, a coleção (acúmulo) de líquidos na cavidade pleural (revestimento pulmonar) é chamada de *hidrotórax*. Quando o acúmulo de líquidos se encontra no saco pericárdico (revestimento cardíaco), dá-se o nome de hidropericárdio. Ascite é o nome que nos remete ao acúmulo de líquidos na cavidade peritoneal.

Podemos também considerar uma diferenciação entre edemas baseando-nos na presença ou ausência de inflamação; edemas inflamatórios, ricos em proteínas, recebem o nome de *exsudatos*. Já edemas não inflamatórios, geralmente relacionados a distúrbios sistêmicos que rompem o equilíbrio entre a produção e absorção do líquido seroso em questão podem ser referidos como *transudatos*.



REFLEXÃO

Sem receio de incorrerem em exageros, podemos dizer que a manutenção da vida de muitos organismos multicelulares (incluindo homens e outros mamíferos) depende da integridade morfofuncional do sistema circulatório. Ao longo deste capítulo estudamos várias condições que comprometem esta integridade, expondo a riscos dos mais variados graus e prognósticos os órgãos e tecidos irrigados por este complexo sistema.

Muito tem se debatido ao longo das últimas décadas acerca de como nós, humanos, temos nos exposto a fatores de risco para doenças cardiovasculares. Além do tabagismo, da má-alimentação e do consumo de álcool, outros fatores de risco importantes já estão se tornando tão cristalizados em nossa sociedade moderna que muitas vezes nos esquecemos dos potenciais efeitos nocivos que eles têm sobre nosso sistema circulatório. Sem dúvidas o estresse e o sedentarismo lideram a lista de comportamentos prejudiciais à nossa saúde cardiovascular. Agora que você conhece a fisiopatologia básica dos principais distúrbios da circulação, amplie seu pensamento de modo a projetar as implicações patológicas que impomos a nós mesmos através de hábitos pouco saudáveis; estamos sobrecarregando demasiadamente um sistema que nos é vital. Pense nisso!



LEITURA

Sobre embolia de líquido amniótico

A embolia de líquido amniótico, como vimos, é uma condição pouco frequente mas que corresponde a altas taxas de mortalidade e a possibilidade significativa de desenvolvimento de déficits neurológicos permanentes. Muito tem se debatido sobre esta condição, uma vez que o diagnóstico rápido e inequívoco ainda não é uma realidade mundial. Dados epidemiológicos também podem ser conflitantes, a depender da pouca homogeneidade das metodologias adotadas por diferentes estudos. Para conhecer mais sobre esta condição clínica em seus aspectos relativos a incidência, fatores de risco e desfechos, sugerimos a leitura do seguinte artigo de revisão (texto em Inglês):

KNIGHT, M. et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 12, n. 7, 2012.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, P. C.; BARRETTO NETTO, M.; MONTENEGRO, M. R. **Perturbações Circulatórias**. In: FRANCO, M.; MONTENEGRO, M. R.; BRITO, T.; BACCHI, C. E.; ALMEIDA, P. C. (Org.). **Patologia: Processos Gerais**. 5ª ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2010. pp. 125-134.
- METZE, K. **Distúrbios da Circulação**. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Org.). **Bogliolo Patologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 151-181.
- MITCHELL, R. N. **Distúrbios hemodinâmicos, tromboembolismo e choque**. In.: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. (Org.). **Robbins Patologia Básica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. pp. 75-98.
- www.hemofiliabrasil.org.br. Acesso em: 01 de Junho de 2015.
-

4

Inflamação e Noções de Imunopatologia

O sistema imunológico, ou imune, é um importante mecanismo de defesa do organismo formado por componentes celulares e humorais, cujo conjunto de reações a um estímulo é conhecido como resposta imunológica. Com o avanço científico nas últimas décadas, a definição de resposta imunológica passou a ser mais abrangente, sendo atualmente definida como uma resposta fisiológica a componentes moleculares de microrganismos ou substâncias de origem não infecciosas que são reconhecidos como elementos estranhos. Dentro deste contexto, a inflamação é uma reação do organismo contra infecção ou lesão tecidual que tem como objetivo o restabelecimento da homeostase. A importância da inflamação é confirmada nos casos de deficiência de componentes do sistema imune na qual se observa um aumento na suscetibilidade a infecções. Por outro lado, respostas exacerbadas a moléculas inofensivas podem provocar danos teciduais (doenças por hipersensibilidade). Dentro deste contexto, respostas inapropriadas contra moléculas próprias podem induzir manifestações patológicas (doenças autoimunes). Doenças de hipersensibilidade e autoimunes são duas classes de doenças estudadas na imunopatologia.



OBJETIVOS

Ao final deste capítulo você será capaz de:

- Reconhecer os principais componentes do sistema imune inato e adaptativo descritos no capítulo, bem como a função individual e integrada destes componentes.
- Compreender a importância da resposta inflamatória no estabelecimento da homeostase.
- Reconhecer os fenômenos que acompanham o início, o desenvolvimento e a resolução de uma resposta inflamatória.
- Distinguir as diferenças existentes entre inflamação aguda e crônica.
- Reconhecer que respostas inflamatórias exacerbadas ou inapropriadas a moléculas inócuas ou próprias podem levar a diversas doenças, como as de hipersensibilidades e autoimunes.
- Estabelecer um elo conectivo entre este capítulo com os anteriores.
- Integrar o conhecimento aqui obtido com outras disciplinas como imunologia, farmacologia, histologia, parasitologia.

4.1 Noções gerais do sistema imunológico

O sistema imune é didaticamente dividido em 2 braços: imunidade inata (ou natural) e imunidade adaptativa (ou específica). Na realidade, estes dois sistemas formam juntos um integrado e cooperativo sistema de defesa. O sistema imune inato proporciona defesa efetiva e imediata contra invasão microbiana. No entanto, quando os microrganismos selecionados pela pressão evolutiva desenvolvem formas de evasão contra a imunidade inata, o organismo se utiliza de estratégia mais efetiva e especializada para erradicar a infecção: a imunidade adaptativa. A comunicação entre estes sistemas é bidirecional: enquanto a imunidade inata é responsável por estimular o sistema imune adaptativo influenciando a natureza e a eficiência da sua resposta, o adaptativo potencializa os mecanismos microbicidas do inato.

4.1.1 Sistema imune inato

O sistema imune inato, considerado a primeira linha de defesa do organismo, é composto por células especializadas e proteínas solúveis. Seus componentes existem previamente ao agente agressor, estando sempre disponíveis na resposta contra um microrganismo invasor ou danos teciduais, promovendo eliminação e reparo tecidual, respectivamente. Os mecanismos são específicos a estruturas que são comuns a grupos de microrganismos e não distinguem diferenças discretas existentes entre eles. Os principais componentes são: barreira epiteliais, células, fagócitos (neutrófilos e macrófagos), células dendríticas, linfócitos “natural killer” (NK) e proteínas plasmáticas.

A principal resposta do sistema imune no controle de agressões induzidas por infecção ou danos teciduais é a **inflamação**. O agente inflamatório (ou agente agressor) induz a liberação de duas classes de moléculas sinalizadoras de agressão: (i) substâncias microbianas exógenas denominadas padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs; agentes de natureza biológica) e (ii) moléculas endógenas liberada de células lesadas ou mortas conhecidas como padrões moleculares associadas a danos (DAMP; agente de várias naturezas). Estas moléculas são reconhecidos por receptores expressos em leucócitos conhecidos como “receptores de reconhecimento de padrões”. As duas classes mais importantes são os *receptores do tipo Toll* (TLR), uma família composta de mais de 10 receptores localizados na membrana plasmáticas ou endossomos

que reconhecem os PAMPs, e o *inflamossoma*, um complexo citoplasmático multiproteico que reconhece os DAMPs, que é responsável pela ativação da enzima caspase-1 que cliva moléculas precursoras da citocina interleucina (IL)-1 β em sua forma biologicamente ativa.

As *Barreira epiteliais (ou físicas)* são superfícies contínuas que impedem a entrada de microrganismos do meio ambiente externo para o interno e são responsáveis pela produção de mediadores químicos com propriedades antimicrobianas, como defensinas e catelicinas. As principais barreiras são a pele e as superfícies mucosas do sistema gastrointestinal, respiratório e gênito-urinário.

4.1.2 Células do sistema imunológico inato

Os *fagócitos*, principalmente os *neutrófilos e macrófagos*, são células que apresentam funções de eliminar agentes agressores, como microrganismos, tecidos necróticos e substâncias estranhas, por meio de mecanismos que envolvem internalização e produção de moléculas com atividades oxidantes ou enzimáticas. Além disso, liberam mediadores químicos sinalizadores (citocinas e derivados metabólicos do ácido araquidônico) cuja função é amplificar uma resposta imune ao recrutar mais leucócitos para o foco inflamatório.

Os *neutrófilos* (ou leucócitos polimorfonucleares) são células com núcleo segmentado (contendo de 3 a 5 lóbulos) e grânulos citoplasmáticos de dois tipos: azurófilos e específicos. Medeiam as fases iniciais da resposta inflamatória (até 24 horas), pois são as primeiras células a serem recrutadas para o local da agressão.

Os *macrófagos*, células teciduais derivadas de monócitos circulantes originados da medula óssea, desempenham funções centrais nas imunidades inata e adquirida. Quando os monócitos migram do sangue para os tecidos e maturam para macrófagos, além de aumento funcional de suas propriedades microbicidas, é observado alterações nas características morfológicas e funcionais que dependem do órgão residente, por exemplo, fígado (recebem o nome de células de Kupffer), baço e linfonodos (histiócitos sinusais), sistema nervoso central (microglia) e pulmões (macrófagos alveolares). Em condições inflamatórias, ao contrário dos neutrófilos, a migração dos monócitos é mais tardia (24-48 horas).

Dependendo do estímulo, os macrófagos podem ser ativados assumindo diferentes funções. Por exemplo, em uma infecção bacteriana, os macrófagos são ativados pela chamada via clássica (adquirindo o fenótipo de macrófagos do tipo M1) e são responsáveis pela eliminação do agente agressor através do processo de fagocitose. Após a erradicação do microrganismo, os macrófagos são ativados pela via alternativa (recebendo o nome de macrófagos M2) e passam a promover o reparo de tecidos danificados. As características dos macrófagos M1 e M2 estão apresentados na Tabela 4.1.

	ESTÍMULOS	PRODUTOS	FUNÇÃO
ATIVACÃO CLÁSSICA	Produtos microbianos (endotoxina), produtos de células T (citocinas) ou substâncias estranhas (materiais particulados)	Substâncias bactericidas (espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico e enzimas lisossomais) e mediadores que amplificam respostas inflamatórias (citocinas e eicosanoides)	Funções microbicidas (fagocitose), apresentação de antígenos para linfócitos T (imunidade adaptativa celular) e papel importante nas reações inflamatórias crônicas
ATIVACÃO ALTERNATIVA	Citocinas IL-4 e 13, glicocorticoides, prostaglandinas E2, lipoxinas e resolvinas	Citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TGF-β), fatores de crescimento	Papel no processo de resolução de inflamação, reparo tecidual, angiogênese, remoção de corpos apoptóticos e participação na formação de cicatriz e fibrose

Tabela 4.1 – Macrófagos M1 e M2 e suas características.

Os linfócitos “*natural killer*” (NK; *assassinos naturais*) são linfócitos pertencentes ao sistema imune inato e que executam funções diferentes dos linfócitos T e B, pois independem de ativação prévia. A ativação de células NK por meio de receptores de ativação que reconhecem carboidratos na membrana de células pode induzir a liberação de perforinas e granzimas grânulares que podem provocar a morte celular por apoptose. No entanto, as células NK também expressam receptores inibitórios (KIR) que reconhecem molécula de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC de classe I³) das células-alvos. Estes receptores, como o próprio nome diz, inibem a sinalização intracelular dos receptores de ativação, evitando assim a morte por citotoxicidade das células-alvo. Células cancerosas e infectadas por vírus ou bactérias intracelulares não expressam MHC de classe I e, portanto, são sujeitas a morte celular decorrente da ativação dos receptores de ativação.

As *células dendríticas* representam uma família de células precursoras da medula óssea com longas projeções similares a dendritos. Estas células encontradas constitutivamente em diversos tecidos do organismo (pele, parênquima dos órgãos e mucosas) apresentam eficiente capacidade fagocítica. As células dendríticas possuem dois papéis principais: (i) são considerados os mais versáteis sensores de reconhecimento de PAMP e DAMP devido à variedade de receptores que expressam e (ii) são as células mais importantes em ativar células T (recebendo a denominação de *célula apresentadora de antígeno* profissionais; APC) desempenhando um importante papel na conexão entre os sistemas imunes inato e adaptativo. Outras células, como linfócitos B e macrófagos, também são conhecidas como células apresentadoras de antígenos.

Finalmente, *mastócitos*, *basófilos* e *eosinófilos* são células envolvidas nas respostas imunes inata e adaptativa que apresentam como característica principal grânulos citoplasmáticos contendo mediadores inflamatórios. Mastócitos são células teciduais presentes nas mucosas e na pele e possuem grânulos citoplasmáticos contendo mediadores químicos pré-formados, como a histamina, que são liberados quando receptores para a porção Fc de anticorpos do tipo IgE são ativados. Esta célula está envolvida na defesa contra helmintos e nas respostas alérgicas (reação de hipersensibilidade tipo I). Os *basófilos*, por sua vez, apresentam características funcionais e morfológicas semelhantes aos mastócitos, mas estão presentes no sangue. Finalmente, os *eosinófilos*, granulócitos de núcleo bilobulado presentes na mucosa de órgãos do trato respiratório, gastrointestinal e geniturinário, nem a propriedade de desgranular ao entrar em contato com helmintos (responsável pela eliminação) e tecidos do próprio hospedeiro (promovendo respostas alérgicas).

4.1.3 Migração de leucócitos e fagocitose

Uma das características únicas dos leucócitos, particularmente os fagócitos, é a capacidade de movimentar-se de forma direcionada dos locais de maturação ou circulação para os locais de infecção ou agressão. A sequência de eventos associados à migração celular são: marginalização, rolamento, adesão firme de leucócitos ao endotélio, transmigração entre as células endoteliais (diapedese), e migração para os tecidos intersticiais (quimiotaxia) (Figura 1). Nas etapas de captura e rolagem, aderência e transmigração, ocorre através da interação entre moléculas de adesão expressas nas superfícies do endotélio e leucócitos

após sua ativação. A expressão ou mudança de avidéz¹ destas moléculas são decorrentes da liberação sequencial de mediadores químicos no local de lesão tecidual que estimulam a movimentação direcional dos leucócitos e restringem a resposta inflamatória, pois os mediadores são produzidos localmente.

Marginalização é um processo que tem início na vasodilatação (fase de fluxo lento), na qual os leucócitos deixam a região central da coluna sanguínea e se deslocam para a periferia dos vasos, aumentando a probabilidade de interação com as células endoteliais de revestimento.

Rolamento é o evento na qual os leucócitos marginalizados aderem de forma transitória e fraca ao endotélio, permitindo o deslocamento lento sobre a superfície endotelial. Esta etapa é dependente de uma classe de moléculas de adesão conhecidas como selectinas que se ligam a açúcares expressos em leucócitos ou células endoteliais. Os três principais membros desta família são E-selectina (expressa em células endoteliais), P-selectina (endotélio e plaquetas) e L-selectina (leucócitos). Em condições normais, a selectina-P endotelial não está expressa na superfície celular, sendo encontrada no interior de corpúsculos de Weibel-Palade. Durante uma resposta inflamatória, as células endoteliais são ativadas por exposição a trombina e histamina, e a P-selectina passa a ser exposta na superfície celular. A P-selectina se liga ao Sialil-Lewis X, um resíduo de oligossacarídeos presente nos leucócitos. Da mesma maneira, a E-selectina e, ligante de L-selectina passam a ser expressos quando em contato com mediadores químicos.

Adesão é uma etapa tardia mediada por moléculas de adesão, conhecidas como integrinas, que são expressas na superfície de leucócitos e que interagem com seus respectivos ligantes nas células endoteliais. Normalmente, as integrinas são expressas em estado de baixa afinidade para seus ligantes. No entanto, durante a resposta inflamatória, mediadores químicos conhecidos como quimiocinas* são liberados nos locais de infecção ou lesão tecidual, fixando-se na superfície do endotélio. Quando os leucócitos em rolamento encontram estas quimiocinas, as células são ativadas e suas integrinas sofrem alteração conformacional, adquirindo um estado de alta afinidade. Em paralelo ao evento acima

1 Avidéz. Força global de interação e estabilização entre duas moléculas (ex. anticorpo e antígeno, moléculas de adesão).

citado, as células endoteliais passam a expressar os ligantes específicos para integrinas quando ativadas pelas citocinas, fator de necrose tumoral (TNF)- α e interleucina (IL)-1 β . A ligação entre integrinas e seus ligantes ativa vias de sinalização intracelular que induzem alterações no citoesqueleto que resultam na adesão firme dos leucócitos ao endotélio. As principais integrinas são: LFA-1 (CD11a/CD18), que se liga a ICAM-1 (molécula 1 de adesão intercelular), e VLA-4, que se liga a antígeno de macrófago 1 (Mac-1 CD11b/CD18) e VCAM-1.

Quimiocinas. Proteínas de baixo peso molecular produzidas pelos leucócitos ou células endoteliais que, quando liberadas no interstício, estimulam o recrutamento de leucócitos para o seu local de produção por meio de um gradiente químico que diminui em direção ao vasos. Outros fatores quimiotáticos exógenos e endógenos conhecidos são: produtos do agente agressor (ex. peptídeos bacterianos), componentes do sistema complemento (C5a) e produtos da via da lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico (leucotrieno B₄; LTB₄). Todos fatores quimiotáticos se ligam a receptores específicos favorecendo a montagem de proteínas contráteis indispensáveis para a movimentação celular.

Diapedese é um processo ativo (gasto energético) migratório impulsionado pelo aumento da pressão hidrostática intravascular e direcionado pela produção de quimiocinas no local de lesão. Neste processo, os leucócitos aderidos ao endotélio migram através da parede do vaso pelas junções intercelulares. Quimiotaxia é a propriedade leucocitária na qual estas células migram através do interstício para o local de lesão após o seu extravasamento pelos vasos. Nesta etapa, os leucócitos avançam de forma centrípeta ao local agredido, movido pelo aumento do gradiente de concentração dos fatores quimiotáticos. No local de origem destes fatores, suas concentrações se tornam homogêneas, condição determinante para que os leucócitos permaneçam estacionados e iniciem suas funções.

O tipo de leucócito que migra é dependente do tempo da resposta inflamatória e do tipo do estímulo. Durante uma inflamação aguda, os neutrófilos predominam no exsudato nas primeiras 24 horas, sendo então substituídos por monócitos no período de 24 a 48 horas. Este fato ocorre porque os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes no sangue e respondem rapidamente a fatores quimiotáticos. A troca de predominância celular após 24 horas é explicada pelo fato de que os neutrófilos têm meia-vida curta, ao contrário dos

macrófagos (monócitos diferenciados). No entanto, mediante liberação de outros fatores quimiotáticos, diferentes tipos celulares podem ser prevalentes no local de lesão tecidual. Por exemplo, nas infecções por helmintos, eosinófilos são os leucócitos predominantes, ao passo que naquelas induzidas por agentes imunogênicos, ocorre a exsudação precoce de linfócitos.

Uma vez recrutados para o local de infecção ou lesão, os fagócitos são ativados por mediadores químicos que se ligam em diferentes classes de receptores expressos na sua superfície celular. Estes receptores ativam inúmeras vias de sinalização intracelulares que levam os fagócitos a desempenhar funções específicas, como a fagocitose.

Endocitose, processo geral na qual as células absorvem diferentes substâncias através da membrana plasmática, é uma propriedade comum de todas as células. Pinocitose é um processo geral de captação de pequenas partículas e macromoléculas. Fagocitose, por sua vez, é definida como a ingestão de partículas grandes que é realizada somente por células especializadas, como os *fagócitos* (Figura 4.1). O processo de fagocitose inicia com a aproximação dos fagócitos a um agente estranho ou microrganismo por um mecanismo dependente de estímulos quimiotáticos (quimiotaxia);

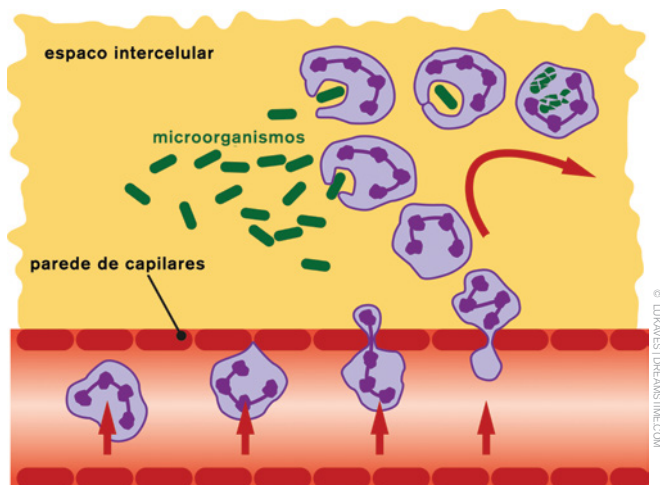


Figura 4.1. A sequência de eventos associados a migração e fagocitose de neutrófilos em uma infecção bacteriana: (1) marginalização, (2) rolamento e adesão ao endotélio, (3) transmigração entre as células endoteliais (diapedese), (4) migração para os tecidos intersticiais em direção aos microorganismos (quimiotaxia) e (5) fagocitose (engolfamento, formação do fagossoma/fagolisossoma e destruição dos microorganismos).

Tradução: microorganisms = microrganismo; capillary wall = endotelial; intercellular space = tecido intersticial.

Na sequência ocorre o reconhecimento (ou aderência) de microrganismos, células mortas ou proteínas do hospedeiro que revestem os microrganismos (opsonização²) através de receptores de superfície. As principais opsoninas são anticorpos da classe da imunoglobulina G (IgG) e componente do sistema complemento C3b que se ligam aos receptores FcγRI e CR3, respectivamente.

Os neutrófilos envolvem então os microrganismos através de pseudópodes (ingestão), incluindo estes em vacúolo fagocítico (ou fagossomo). Na próxima etapa, ocorre a fusão física do fagossomo com lisossomo (uma estrutura que contém inúmeras enzimas), acompanhado do processo de desgranulação (liberação do conteúdo interno dos lisossomos), formando o fagolisossomo (ou lisossomos secundários). Nesta etapa ocorre a destruição e degradação do material ingerido. Os fagócitos profissionais possuem inúmeros mecanismos específicos para matar e digerir microrganismos, como a produção de radicais livres (especialmente as espécies reativas de oxigênio; EROs), enzimas presentes nos grânulos lisossomais (lisozima, lactoferrina, proteínas catiônicas) e óxido nítrico (NO). Os neutrófilos também liberam verdadeiras “armadilhas” extracelulares (NETs; “neutrophil extracellular traps”), formadas de cromatina nuclear associada a enzimas ou peptídeos granulares que funcionam como redes fibrilares responsáveis pela captura e morte de microrganismos.

Entre os mecanismos acima citados, o mais comum é a produção de EROs durante um processo metabólico conhecido como explosão oxidativa. Este mecanismo é caracterizado pelo aumento súbito no consumo de oxigênio e formação do ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) pela enzima NADPH oxidase. A dismutação espontânea do superóxido leva à formação do peróxido de hidrogênio (H_2O_2). A enzima mieloperoxidase (presente em grânulos azurófilos), por sua vez, converte o H_2O_2 em HOCl (radical hipocloroso), um potente agente antimicrobiano que desnatura proteínas por oxidação.

Os componentes microbicidas permanecem confinados nos fagolisossomos com o intuito de proteger os fagócitos de danos a si próprios. No entanto, secreção extracelular de componentes granulares de vesículas fagocíticas ocorre em situações nas quais os materiais não são facilmente digeridos (ex. imuno-complexos depositados em superfícies) ou naquelas onde a membrana do fagolisossoma é lesada (ex. danos causados por sílica com extravasamento celular).

² Opsonização. Processo no qual moléculas do hospedeiro (anticorpos e componentes do sistema complemento) se ligam ao microrganismo aumentando a eficiência da fagocitose.

4.1.4 Mediadores derivados de proteínas plasmáticas

Os mediadores derivados de proteínas plasmáticas, também conhecidos como sistema proteolítico de contato, encontram-se na forma inativa. Este sistema é composto por quatro sistemas enzimáticos: complemento, cininas, coagulação e fibrinólise. Quando estas proteínas são ativadas pelo contato com superfícies eletronegativas (colágeno, imunocomplexos, polissacarídeos de parede bacteriana ou plaquetas ativadas) geram sequencialmente peptídeos com atividade proteolítica em um processo progressivo conhecido como *ativação em cascata*. Estes componentes apresentam funções biológicas importantes para a manutenção da homeostase. Embora diferentes agressores possam ativar um destes sistemas de forma isolada, é comum que mais de um destes sistemas sejam acionados simultaneamente devido a interconexão existente entre eles.

O sistema complemento é constituído de pelo menos 20 proteínas que são encontradas na forma inativa (enzimas proteolíticas, reguladoras e inativadoras naturais). Dentre os componentes, nove são identificados pela letra C seguida de um número de acordo com a ordem de descoberta (C1 até C9). A ativação do sistema complemento por proteólise pode ser realizada através de três vias principais (clássica, alternativa e das lectinas) que apresentam diferentes formas de ativação. A via clássica é ativada pela fixação do componente C1 a complexos antígeno-anticorpo (formado por IgM ou IgG), promovendo a clivagem de C4 (formando C4a e C4b) e C2 (formando C2a e C2b), que origina o complexo C4b2a (C3-convertase). O mecanismo desta via requer uma resposta imune preestabelecida. A segunda via, a alternativa, está relacionada com a ativação do C3 por componentes da parede bacteriana, como os lipopolissacarídeos. Este mecanismo não requer uma resposta imune preestabelecida. Por último, a via das lectinas, que depende da ligação de uma lectina plasmática denominada MPB (“mannose binding protein”) a resíduos de manose presentes na parede celular de microrganismos para ser ativada. A ativação desta via é composta pelos mesmos componentes da via clássica, mas na ausência de anticorpo.

A ativação do componente C3 é considerada o passo fundamental para geração de produtos do complemento biologicamente ativos. Este processo depende da formação da C3-convertase, produto da ativação das 3 vias e responsável pela quebra do C3 em C3a e C3b. Na próxima etapa, o C3b formado deposita na membrana da bactéria no local onde o complemento foi ativado previamente. A ligação do C3b com a C3b-convertase leva a formação do C5a convertase. C5a

convertase cliva o C5 em C5a e C5b. Finalmente, a fixação do C5b na membrana da célula-alvo e deposição e montagem sequencial de moléculas de C6, C7, C8 e C9, formando o complexo de ataque à membrana (MAC).

Os fatores derivados durante a ativação do complemento apresentam várias propriedades na inflamação aguda, sendo as principais: alterações vasculares (C3a, C4a e C5a) (aumento de permeabilidade vascular e vasodilatação decorrente a liberação de histamina de mastócitos), ativação de leucócitos (C3a, C5a e C4a) (aumento da adesão ao endotélio, quimiotaxia), opsonização (C3b) (potencializa a fagocitose) e formação do MAC (C5b, C6-C9) (Formação de poros hidrofílicos na parede de microrganismos que alteram o equilíbrio osmótico e favorecem a morte celular).

O controle da ativação inadequada ou exacerbada do sistema complemento é realizada via proteínas circulantes ou associada a células: inibidor de C1 (C1-INH; ligação irreversível com C1), fator acelerador de decomposição (DAF; limita formação de C3- e C5-convertases) e fator H (limita formação de convertases). Deficiências hereditárias dos mecanismos reguladores leva a ativação espontânea do complemento que é associada a inúmeras doenças: angioedema hereditária (deficiência em inibidor de C1), hemoglobinúria noturna paroxística (deficiência adquirida de DAF; lise de eritrócitos) e síndrome urêmica hemolítica (deficiência no fator H, doença renal).

O segundo sistema, o *sistema de coagulação*, é formado por moléculas geradas pela ativação do sistema de coagulação apresentam também propriedades de acentuar uma resposta inflamatória. A ativação do sistema de coagulação pode ser desencadeada pela ativação sequencial de fatores cujo início ocorre através de duas vias: a intrínseca (ou plasmático) e a extrínseca (ou tecidual) (para maiores detalhes ver capítulo 3.2). A via intrínseca é ativada pelo fator de Hageman que atua em conjunto de enzimas plasmáticas denominadas tromboplastinas, que convertem a protrombina em trombina. O ponto comum entre as duas vias é a ativação do fator X em Xa. Por sua vez, o fator Xa converte a protrombina em trombina. A trombina cliva o fibrinogênio solúvel, induzindo sua polimerização em um coágulo insolúvel formado de fibrina (trombo sanguíneo). A trombina também cliva o C5 em C5a conectando o sistema de coagulação ao sistema complemento.

O *sistema fibrinolítico* tem como função principal dissolver os trombos formados de polímeros de fibrina para manutenção do fluxo sanguíneo. Este sistema também é ativado pelo fator de Hageman que é responsável pela conversão

do pré-ativador de plasminogênio a plasmina, enzima que digere a fibrina em produtos solúveis. Uma segunda via de formação de plasmina é decorrente de danos teciduais que promovem a liberação de fator desativador de plasminogênio nas paredes dos pequenos vasos sanguíneos. A fibrinólise atua ainda nos fenômenos vasculares da resposta inflamatória. Por exemplo, a plasmina ativa a via alternativa do sistema complemento, clivando o componente C3 e liberando C3a; ativa o fator de Hageman (amplificando a ativação de outros sistemas enzimáticos) e gera ainda produtos derivados da degradação de fibrina e fibrinogênio que aumentam a permeabilidade vascular e exercem ação quimiotática na migração de fagócitos.

O último sistema, sistema de cininas, está intimamente associado ao sistema de coagulação. A geração de cininas é obtida por três reações enzimáticas sequenciais: ativação do fator de Hageman, ativação de pré-caliceína em caliceína e clivagem do cininogênio em cininas (bradicinina) pela caliceína. A bradicinina é um potente vasodilatador das arteríolas e, portanto, é responsável pelo aumento da permeabilidade vascular. Além disso, é um importante mediador envolvido na dor e liberação de prostaglandina (devido a ativação de fosfolipase C). Este peptídeo não é encontrada no exsudato inflamatório pois é uma molécula de vida média baixa sendo metabolizado rapidamente por diferentes enzimas (endopeptidase e carboxipeptidase) presentes no plasma e tecidos.

4.1.5 Sistema imunológico adaptativo

A resposta imune adaptativa é desenvolvida em resposta a dois tipos de infecção: intra- e extra-celular. As moléculas de natureza variada que induzem respostas imunes específicas através do reconhecimento pelo sistema imune adaptativo, por meio de anticorpos ou linfócitos, são denominadas de antígenos. Na verdade, o sistema imune adaptativo não reconhece o antígeno, mas apenas uma parte da molécula que é conhecida como *epítipo* (ou determinante *antigênico*). Este sistema tem como características principais: respostas específicas dirigida para moléculas distintas (*especificidade*), capacidade de lembrar e responder com mais eficiência e velocidade a exposição de um microrganismo com quem já teve contato prévio (*memória*); e respostas que envolvem uma elaborada interação entre mais de duas células por meio de contato físico ou mediadores secretados (*complexidade*). Os principais componentes deste sistema são os linfócitos e seus produtos secretados, como os anticorpos e citocinas.

No organismo, existem inúmeras subpopulações de linfócitos que diferem na maneira de reconhecer antígenos e de executar suas funções. **Linfócitos B** são células que reconhecem antígenos extracelulares e diferenciam-se em plasmócitos produtores de anticorpos (ou imunoglobulinas, Ig), proteínas solúveis consideradas os mediadores efetores da imunidade humoral. Por outro lado, **linfócitos T** são células da imunidade celular que são ativadas quando reconhecem peptídeos de microrganismos intracelulares que estejam ligadas a moléculas de classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC de classe II⁴). Estas moléculas são expressas na superfície de células apresentadoras de antígeno, especialmente as células dendríticas. Os linfócitos T são divididos em dois subtipos: CD4⁺ e CD8⁺. Quando ativados, os linfócitos T CD4⁺ auxiliam fagócitos a destruir microrganismos intracelulares (razão pela qual são chamados de células T auxiliares, ou “helper”) e os T CD8⁺ eliminam células infectadas por vírus por indução de apoptose.

Assim como outros leucócitos, os linfócitos ativados durante uma resposta inflamatória também migram para os tecidos orientados por quimiocinas. A resposta imune adaptativa ou seja, a ativação de linfócitos, pode ser descrita a partir de diversas etapas fundamentais (Figura 4.2):

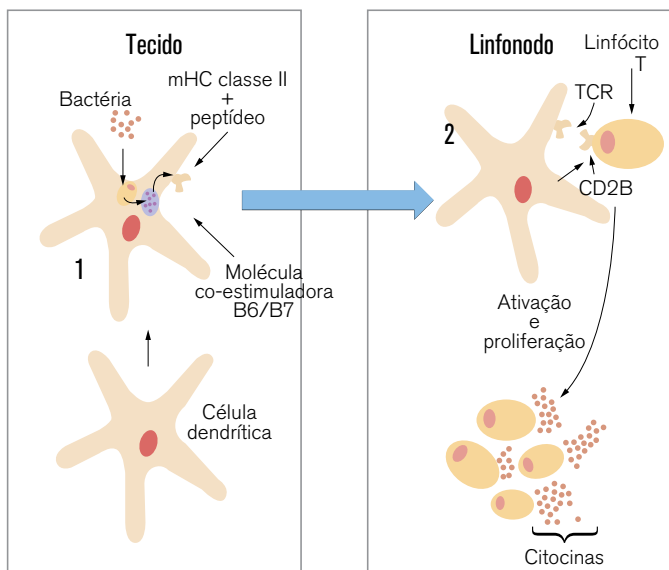


Figura 4.2 – Ativação de linfócitos T CD4⁺.

(1) Captura de microrganismo, processamento (digestão) e apresentação de antígenos (complexada com molécula MHC de classe II) pelas células dendríticas teciduais. Quando as células dendríticas são ativadas observa-se a expressão de moléculas co-estimuladoras B-6/B-7 e sua migração para os linfonodos; (2) Reconhecimento do antígeno por linfócitos virgens e ativação do linfócito T (proliferação e produção de citocinas). A ativação de linfócitos T depende da ligação de moléculas CD28 expressas em sua superfície com as moléculas co-estimuladoras B-6/B-7. Caso as células dendríticas não expressem moléculas co-estimuladoras B-6/B-7, as células T não são ativadas (mecanismo de tolerância). De acordo com o padrão de citocinas secretada, os linfócitos T CD4+ podem direcionar uma resposta inflamatória de acordo com a natureza do agente agressor (Tabela 2).

Na primeira etapa (*captura e apresentação de antígenos*), as células dendríticas localizadas nos tecidos, capturam os microrganismos por endocitose, digerem suas proteínas em peptídeos nos fagolisossomos e expressam em sua superfície peptídeos na forma de complexo com moléculas de MHC de classe II. Este complexo é responsável pela *apresentação de antígenos ao sistema imune adaptativo* (linfócito T). Na sequência, observamos a apresentação de antígeno aos linfócitos, na qual os antígenos são transportados até os linfonodos, onde estão presentes os linfócitos T virgens (linfócitos que não entraram em contato com nenhum antígeno), e atuam como células apresentadoras de antígeno (APC) expondo os peptídeos derivados de antígenos microbianos aos linfócitos T. Estas duas primeiras etapas tem a função de concentrar células dendríticas (apresentando o antígeno) e linfócitos T virgens (expressando receptores para este antígeno) em uma mesma localização anatômica (órgãos linfoides secundários).

Aqui, faremos uma breve pausa para comentar sobre os órgãos linfoides, que podem ser divididos em primários e secundários. Dentre os *órgãos primários ou centrais* (medula óssea, timo), a medula óssea contém células tronco hematopoiéticas que geram dois tipos de linhagens celulares: progenitora linfoide (fonte de linfócitos T e B, NK) e progenitora mielóide (fonte de hemácias, plaquetas, granulócitos e monócitos). A medula óssea e o timo são também responsáveis pela maturação fenotípica e funcional de linfócitos B e T, respectivamente. Os órgãos *secundários ou periféricos* (linfonodos e baço) são estruturas que favorecem a ativação de linfócitos virgens por meio de interações célula-célula com células dendríticas através do aumento de probabilidade de contato

entre estas células, uma vez que o quantidade de antígeno disponível e número de linfócitos específicos para estes antígenos são muito pequenos durante uma infecção. O sistema linfático, formado por um sistema vascular especializado, é responsável pela drenagem de tecidos e direcionamento de células dendríticas apresentando o antígeno microbiano para os linfonodos por meio de um fluido denominado linfa.

Na última fase, observamos o *reconhecimento do antígeno* por linfócitos virgens. No organismo, linfócitos T com receptores específicos para antígeno (TCR; receptor de linfócitos T) são produzidos aleatoriamente antes de um possível contato com o antígeno correspondente. O objetivo deste fenômeno é maximizar o potencial de reconhecimento a diversos microrganismos. Somente os linfócitos virgens que reconhecerem o complexo peptídeo-molécula de MHC apresentados pelas células dendríticas serão ativados. Além deste complexo, os linfócitos T reconhecem moléculas co-estimuladoras B6 e B7 (que são expressas somente na superfície das células dendríticas ativadas pelo contato prévio com microrganismos) através de receptores CD28 presentes na superfície de linfócitos T. Este fato assegura que os linfócitos T sejam ativados somente por antígenos de microrganismos, mas não por antígenos próprios. Os linfócitos ativados são responsáveis por duas respostas: a celular e a humoral.

Na *imunidade celular*, observa-se a ativação do linfócito T e eliminação de microrganismos intracelulares. Dependendo de citocinas presentes no microambiente, os linfócitos T CD4⁺ são ativados e diferenciados em diferentes subpopulações de linfócitos efetores: Th1 (presença de IL-12 e IFN- γ), Th2 (presença de IL-4) e Th17 (presença de IL-23, IL-6 e TGF- β). Os linfócitos T CD4⁺ ativados proliferam (expansão clonal) por um mecanismo dependente da liberação de IL-2, um fator autócrino de crescimento. Parte destas células diferenciam-se em células efectoras, deixando os órgãos linfoides e migrando para o local de infecção ou inflamação.

No tecido agredido, os linfócitos T CD4⁺ diferenciados entram em contato novamente com os antígenos microbianos que foram apresentados previamente pelas células dendríticas durante sua ativação nos linfonodos e iniciam a liberação de citocinas. De acordo com o padrão de citocinas secretada, cada subgrupo de linfócitos T CD4⁺ pode direcionar uma resposta inflamatória de acordo com a natureza do agente agressor (Tabela 2).

SUBGRUPOS	CITOCINAS SECRETADAS	FUNÇÃO NA RESPOSTA IMUNE	IMPORTÂNCIA (FISIOLÓGICA E PATOLÓGICA)
LINFÓCITOS TH1	IFN- γ	Ativação clássica de macrófagos (resposta celular) e inibe a ativação de células Th2	Fisiológica: Defesa contra microrganismos intracelulares fagocitados Patológica: Doenças autoimunes
LINFÓCITOS TH2	IL-4, 5 e 13	Ativação de linfócitos B para produção de IgE (resposta humoral), recrutamento e ativação de eosinófilos (resposta celular), ativação alternativa de macrófagos e Inibe ativação de células Th1	Fisiológica: Infecções helmínticas Patológica: Alergias
LINFÓCITOS TH17	IL-17	Secreção de quimiocinas responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos e monócitos e ativação endotelial	Fisiológica: Defesa contra microrganismos extracelulares (bactérias e fungos) Patológica: Doenças autoimunes

Tabela 4.2 – Subgrupos de linfócitos T CD4⁺ diferenciados e seu papel na imunidade.

A *apresentação de antígenos a linfócitos CD8⁺* é semelhante ao explicado para as células CD4⁺, mas estas células proliferam e diferenciam em linfócitos T citotóxicos (CTL), que destroem células infectadas do hospedeiro porque estas expressam antígenos de microrganismos intracelulares (ex. vírus) complexados à moléculas MHC de classe I. A morte celular induzida por CTL (apoptose) é dependente de um mecanismo semelhante ao utilizado pelas “células natural killer”, que eliminam reservatórios da infecção pela indução da apoptose.

Já na *imunidade humoral*, observamos a ativação do linfócito B e a eliminação de microrganismos extracelulares. Quando ativados por antígenos via receptor de célula B (BCR), os linfócitos B proliferam e diferenciam-se em plasmócitos, células que secretam diferentes classes de anticorpos com funções distintas. Os anticorpos existem em duas formas: uma fixada à membrana exercendo papel de receptor (BCR), e outra na forma solúvel (secretada). A forma secretada desempenha funções que impedem disseminação de microrganismos ou favorecem eliminação dos mesmos. A resposta de células B a antígenos proteicos exigem sinais ativadores de células T CD4⁺ auxiliares que permitem mudança de classe e aumento de afinidade pelo antígeno. Os anticorpos eliminam ou neutralizam os agentes agressores por diversos mecanismos: neutralização direta de toxinas e estruturas microbianas envolvidas no reconhecimento de células do hospedeiro, opsonização direta ou indireta (ativação do sistema complemento pela via clássica) e promoção de fagocitose.

Outra propriedade bastante importante do sistema imune adaptativo é a *memória*. Quando o agente agressor é eliminado, a resposta imune sofre uma fase de contração, na qual os linfócitos efetores morrem por apoptose e a homeostasia é restaurada. Mas durante a ativação inicial também são gerados linfócitos T e B de memória que sobrevivem anos após o término da infecção. Após a reexposição ao mesmo antígeno, as células de memória são reativadas rapidamente e passam a produzir citocinas e anticorpos em grandes quantidades (estratégia utilizada no desenvolvimento de vacinas*).

A vacinação é o método mais efetivo na prevenção de infecções que possibilitou a erradicação de diversas doenças (ex. varíola) nos países desenvolvidos. O mecanismo básico desta preparação biológica é a indução de plasmócitos de vida longa e linfócitos B de memória produtores de anticorpos de alta afinidade através da administração do microrganismo morto/atenuado ou de seus componentes específicos. Este tipo de imunidade no qual o indivíduo que entrou em contato com o antígeno desempenha papel ativo na produção de anticorpo é conhecida como imunidade ativa. Outra forma de imunidade é a imunidade passiva, na qual um indivíduo recebe uma transferência de soro contendo anticorpos contra antígenos específicos, como toxinas microbianas (ex. tétano) ou presentes no veneno de cobra. A imunidade ativa cria uma imunidade duradoura mas exige um tempo para montagem de uma resposta imunológica adaptativa eficiente, enquanto que a passiva confere resistência imediata ao indivíduo receptor mas não é induz memória imunológica.



CONEXÃO

Para obter mais informações sobre o sistema imunológico leia os artigos de revisão publicados na Revista Brasileira de Reumatologia (versão gratuita em português e inglês; <http://www.scielo.br/scielo.php?lng=en>) nas quais poderá obter mais esclarecimentos sobre resposta imune inata e periférica, tolerância e terapia imunobiológica utilizada nas doenças auto-imunes.

Cruvinel, Wilson de Melo et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. Rev. Bras. Reumatol., 2010, 50(4): 434-447.

Mesquita Júnior, Danilo et al. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Rev. Bras. Reumatol.*, 2010, 50 (5): 552-580.

Souza, Alexandre Wagner Silva de et al. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. *Rev. Bras. Reumatol.*, Dez 2010, 50(6): 665-679.

4.2 Inflamação

Inflamação é uma resposta inespecífica local dos tecidos vascularizados a um agente agressor (físico, químico ou biológico), sendo caracterizada morfológicamente por uma série de alterações vasculares e celulares. Em condições normais, os leucócitos e proteínas plasmáticas do hospedeiro se encontram circulantes no sangue. No entanto, durante uma infecção ou lesão por trauma, estes elementos precisam ser recrutados para o local da agressão. Deste modo, a função da reação inflamatória é direcionar estes componentes celulares e humorais para o foco de lesão tecidual, estabelecendo a integridade do organismo. Basicamente, a inflamação realiza a função de diluir, destruir e neutralizar agentes nocivos, como toxinas e microrganismos. Além disso, a inflamação tem a função de reparar os sítios da lesão. Sem inflamação, as infecções prosseguiriam sem controle e as feridas jamais regenerariam ou cicatrizariam. No contexto de infecções, a inflamação é parte de uma resposta protetora mais ampla relacionada a imunidade inata.

Embora a inflamação auxilie na remoção das infecções e outros estímulos nocivos, os diferentes componentes da reação inflamatória podem provocar lesões consideráveis se a reação for exagerada (infecção acentuada), prolongada (agente agressor resiste à erradicação) ou inapropriada (resposta contra antígenos próprios ou ambientais inofensivos).

4.3 Sinais cardinais da inflamação

Na antiguidade (Grécia), a inflamação era considerada uma doença. Celsius descreveu a inflamação e a caracterizou através de quatro sinais cardinais típicos: rubor (vermelhidão), calor (aquecimento), tumor (inchaço) e dor, sendo

o calor e rubor resultados do aumento da circulação, tumor consequência do aumento local do líquido intersticial (edema) e dor como acúmulo de substâncias biológicas próximas às terminações nervosas. Já no século XVIII, Hunter definiu a inflamação como uma resposta benéfica. No século XIX, Rudolf Virchow, conhecido como “pai da patologia moderna”, acrescentou *perda de função* como o quinto sinal.

Os sinais cardinais foram definidos a partir de observações visuais das inflamações de superfície e articulações, sendo que as mesmas características podiam ser visualizadas em outros tecidos agredidos. Estudos posteriores permitiram entender que estas manifestações da inflamação eram decorrentes de alterações vasculares e recrutamento de células. Por exemplo, em 1974, John Hunter aprofundou o entendimento da inflamação ao demonstrar sua relação com fenômenos circulatórios. No início do século XIX, descobertas como a do mediador inflamatório histamina por Barger e Dale e Lewis, possibilitaram a compreensão da resposta inflamatória e o avanço no desenvolvimento de drogas com propriedades anti-inflamatórias.

4.4 Fenômenos da inflamação

4.4.1 Fenômenos irritativos.

Como mencionado anteriormente, agentes agressores químicos, físicos e biológico induzem a liberação de duas classes de moléculas sinalizadoras de agressão (PAMPs e DAMPs) que se ligam em receptores conhecidos como “receptores padrões de reconhecimento”. A ligação de moléculas sinalizadoras exógenas e endógenas a estes receptores levam a ativação celular, promovendo uma série de respostas funcionais nas células, como a produção e liberação de mediadores químicos que desencadeiam inúmeros fenômenos biológicos. Os mediadores podem ser produzidos também a partir de proteínas plasmáticas que reagem com os micróbios ou tecidos lesados. Estas moléculas podem atuar em pequenos vasos sanguíneos promovendo a saída de plasma e induzindo o recrutamento de leucócitos para o local onde o agente infeccioso está instalado. Estes leucócitos são ativados e tentam eliminar o agente agressor através de propriedades específicas, como a fagocitose. No entanto, uma vez que estes mecanismos microbicidas dos leucócitos são inespecíficos (ou seja, não dependem da natureza do agente agressor), pode ocorrer lesões nos tecidos saudáveis do hospedeiro.

A liberação inicial destes mediadores definem a curso, a intensidade e a evolução da resposta inflamatória, determinando quais os leucócitos que chegam no foco inflamatório e qual o seu comportamento. Ou seja, os mediadores devem ser liberados em uma ordem cronológica correta (ou seja, os mediadores pro-inflamatórios antes dos anti-inflamatórios) para que os fenômenos de defesa (eliminação e contenção da agressão) e reparo (regeneração e cicatrização) atinjam seus objetivos. Qualquer desequilíbrio nesta sequência pode impedir o desenvolvimento de reação inflamatória ou torná-la exacerbada, persistente e/ou inapropriada. Se a agressão inicial induzir a liberação de uma quantidade maior de mediadores anti-inflamatórios, a resposta inflamatória pode ser suprimida aumentando a suscetibilidade do organismo a instalação de microrganismos invasores. Embora os mediadores sejam produzidos de inúmeras fontes, pertençam à classes distintas e possuam amplas atividades biológicas, eles são originados de células no sítio inflamatório (pré-estocados em grânulos e liberados após ativação celular ou sintetizados em resposta ao estímulo) ou circulem inativamente no plasma (adquirem atividades biológicas após clivagem proteolítica). Estas substâncias podem exercer seus efeitos pela ligação a receptores expressos nas células-alvo ou pela ação direta tóxica ou enzimática. Geralmente, os efeitos dos mediadores são de curta duração pois sofrem decomposição espontânea ou são inibidos por moléculas reguladoras específicas. Na Tabela 3 e 4 estão apresentados os principais mediadores inflamatórios conhecidos, bem como suas fontes e propriedades principais:

MEDIADORES DERIVADOS DE CÉLULAS			
MEDIADOR		FONTE	PROPRIEDADES
PRÉ-FORMADOS (ESTOCADOS)	Histamina	mastócitos, basófilos e plaquetas	Vasodilatação das arteríolas, aumento da permeabilidade vascular e ativação endotelial
	Serotonina (5-hidroxitriptamina)	plaquetas	Mediador liberado na agregação plaquetária, induz vasoconstrição durante coagulação
	Enzimas lisossomais	fagócitos	Proteases ácidas e neutras (degradação das proteínas da matriz)

MEDIADORES DERIVADOS DE CÉLULAS				
SINTETIZADO	Metabolitos do ácido araquidônico	Prostaglandina	mastócitos, leucócitos, endotélio	Derivados da ação da ciclooxigenase: PGE2: (vasodilatação, febre e dor) e PGI2 (prostaciclina) (vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária)
		Tromboxano	plaquetas	Derivados da enzima tromboxano-sintetase: TXA2 (agregação plaquetária e vasoconstritor)
		Leucotrieno	mastócitos, neutrófilos, outros leucócitos	Derivados da ação da 5-lipoxigenase; LTB4 (fator quimiotático) e LTC4 (aumento da permeabilidade vascular, vasoconstrição e broncoespasmo)
		Fator ativador plaquetário (PAF)	mastócitos, leucócitos, plaquetas	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e ativação leucocitária (desgranulação)
	Espécies reativas de oxigênio		Fagócitos	Moléculas oxidantes com ação microbida
	Óxido Nítrico		macrófagos, células endoteliais	Mediador oxidante com potencial microbida e provoca relaxamento do músculo liso vascular
	Citocinas	Inflamação aguda	macrófagos, células endoteliais e mastócitos	Proteínas que coordenam e regulam atividades da resposta imune: efeito local (ativação de células endoteliais e recrutamento de leucócitos) e efeito sistêmico (febre, síntese hepática de proteínas de fase aguda, anormalidades metabólicas e hipotensão)
		Inflamação crônica	Linfócitos T, células dendríticas	IL-17 (recrutamento de neutrófilos) e IFN- γ (ativação clássica de macrófagos)
	Quimiocinas		Leucócitos, endotélio, fibroblastos	Recrutamento e ativação de leucócitos e papel na organização anatômica de células imunes nos tecidos linfoides
	Neuropeptídeos		Fibras nervosas	Substância P (sinais dolorosos, regula o tônus vascular e modula permeabilidade vascular)

Tabela 4.3 – Derivados de proteínas plasmáticas e a propriedades dos mediadores formados a partir da sua decomposição.

DERIVADOS DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	PROPRIEDADES
SISTEMA COMPLEMENTO	Promove lise do agente agressor (MAC), alterações vasculares e quimiotaxia
SISTEMA DE CININAS	Aumento de permeabilidade vascular, contração do músculo liso, vasodilatação e dor
SISTEMA DE COAGULAÇÃO	Coagulação sanguínea (limitação da disseminação do agressor), ativação endotelial e recrutamento de leucócitos
SISTEMA FIBRINOLÍTICO	Controla formação e degradação dos trombos

Tabela 4.4 – Mediadores pré-formados ou sintetizados, suas fontes e propriedades.

4.4.2 Fenômenos vasculares

Os chamados fenômenos vasculares são provocados pelo aumento do fluxo sanguíneo decorrente de uma vasodilatação local e do aumento de permeabilidade vascular, induzindo alterações hemodinâmicas e reológicas da microcirculação cujo objetivo é direcionar leucócitos e proteínas plasmáticas para o local da agressão. Estas alterações são provocadas pela liberação acentuada de mediadores durante os fenômenos irritativos. De forma geral, os agentes agressores não possuem ação direta nos fenômenos vasculares.

Inicialmente, é observada uma vasodilatação arteriolar pela atuação de mediadores como histamina (liberado de mastócitos), bradicinina (proteínas plasmáticas), substância P (terminações nervosas), que é mantida tardiamente por metabólitos derivados do ácido araquidônico. A vasodilatação inicial é imediata, transitória e provocada pelo aumento do fluxo de sangue para a área agredida (hiperemia ativa), enquanto que a etapa mais tardia caracterizada por uma vasodilatação sustentada pela abertura de capilares. Estas alterações levam ao aumento na concentração de hemácias no local da inflamação (hiperemia passiva) devido as alterações nas propriedades reológicas do sangue (aumento da viscosidade) que torna a velocidade da circulação mais lenta. Na sequência, as vênulas menores sofrem vasodilatação enquanto que as maiores sofrem vasoconstrição, permitindo que ocorra uma elevação da pressão hidrostática circulatória que favorece os fenômenos exsudativos.

4.4.3 Fenômenos exsudativo

Estes processos são caracterizados pela saída dos elementos do leito vascular para o interstício que podem ser formados de plasma (exsudação plasmática) ou células (exsudação celular).

Os eventos relacionados com a *exsudação plasmática* geralmente começam nas etapas iniciais de hiperemia dando continuidade durante todo o processo inflamatório. O acúmulo de líquido rico em proteínas é denominado exsudato. Transudato, por outro lado, é o acúmulo de líquido intersticial com baixas concentrações de proteínas e de células. Os exsudatos são típicos da inflamação, enquanto que os transudatos se formam em condições não inflamatórias. Geralmente, os eventos relacionados com a exsudação plasmática antecede os da exsudação celular.

A saída do exsudato para tecidos extravasculares depende principalmente do aumento da permeabilidade vascular. Geralmente, este aumento ocorre em duas situações distintas: (i) na contração de células endoteliais de vênulas pós-capilares com formação de espaços intracelulares que permitem saída do plasma. Esta fenômeno pode ser imediato e de curta duração quando dependente da ação de histamina, bradicinina e leucotrienos. Por outro lado, quando a contração é mediada por citocinas pode ocorrer uma contração mais lenta e de longa duração, resultado de alterações na conformação do citoesqueleto das células endoteliais; e (ii) nas lesões graves (queimadura e infecções) que provocam necrose e desprendimento de células endoteliais que levam ao extravasamento vascular imediato. Este fenômeno pode persistir por horas ou dias até que os vasos danificados sejam reparados.

O aumento da permeabilidade vascular provoca um aumento da pressão osmótica do líquido intersticial, levando a um maior efluxo de água do sangue para os tecidos (formação do edema inflamatório). Outros fatores também favorecem o acúmulo de líquido nos tecidos extra-vasculares como, por exemplo, a exsudação de proteínas plasmáticas que eleva a pressão oncótica intersticial. Além disso, enzimas plasmáticas ativadas no interstício ou derivadas de células exsudadas atuam na substância fundamental quebrando moléculas de proteoglicanas e favorecendo a hidrofília local. Outro fator que torna o interstício mais hidrofílico é o aumento na síntese de ácido hialurônico. Ocasionalmente, a circulação linfática pode se encontrar sobrecarregada e neste caso seus vasos podem perder eficiência de drenagem, agravando a retenção de água no interstício.

Além de diluir agentes agressores (ex. toxinas), a exsudação plasmática favorece a saída de anticorpos e moléculas do sistema complemento, componentes humorais do sistema imune inato que possuem ação neutralizadora e opsonizadora sobre microrganismos. Este evento permite ainda a saída de fibrinogênio que se polimeriza em fibrina, que funciona como suporte físico para a migração de leucócitos e como barreira impedindo a disseminação de microrganismos pelo organismo.

A *exsudação celular* é considerado o fenômeno mais característico da inflamação. Como mencionado anteriormente, os fagócitos tem a função de eliminar o agente agressor. Em condições normais, os leucócitos (em especial os neutrófilos) se encontram fluindo rapidamente na circulação sanguínea. No entanto, durante uma resposta inflamatória, eles são recrutados e direcionados ao encontro do agente agressor como estudado no início do capítulo.

A importância dos leucócitos na defesa do hospedeiro é evidenciada em doenças genéticas ou adquiridas que são associadas a deficiências de funções leucocitárias específicas. Nestes casos, ocorre um aumento na suscetibilidade a infecções que, por sua vez, se tornam recorrentes e, eventualmente, graves. Diversas condições tem sido descritas na literatura como: as deficiências adquiridas pela supressão da medula óssea induzida por tumores, quimioterapia ou radiação (levando a diminuição de leucócitos); ou doenças metabólicas como o diabetes (provoca funções anormais dos leucócitos); e as deficiências genéticas na expressão de moléculas de adesão de leucócitos, na atividade microbicida (doença granulomatosa crônica), ou na formação de fagolisossomas.

Em contraste, em diversas circunstâncias, os leucócitos podem provocar lesão tecidual e propagar a inflamação para os tecidos normais do hospedeiro uma vez que os mecanismos envolvidos são inespecíficos, ou seja, os mecanismos efetivos na defesa do organismo são os mesmos envolvidos na lesão de órgãos, pois os leucócitos não são hábeis em distinguir o agente irritativo dos tecidos do hospedeiro. Por exemplo, na defesa contra microrganismos resistentes (difíceis de erradicar), os leucócitos contribuem mais para a destruição dos tecidos do hospedeiro no local da infecção do que na eliminação do próprio agente infeccioso, como observado na tuberculose e infecções virais.

No infarto do miocárdio, por outro lado, observa-se que, durante a remoção de tecidos lesados e mortos, os leucócitos exacerbam ainda mais os danos iniciais. Além disso, em outras condições, os leucócitos podem atuar ainda de forma inapropriada ou exacerbada contra tecidos do próprio hospedeiro ou

substâncias ambientais inócuas, como evidenciado na autoimunidade e alergia, respectivamente. Finalmente, durante respostas inflamatórias locais, pode ocorrer efeitos adicionais sistêmicos, como visto na produção exacerbada de citocinas por macrófagos que caem na circulação sanguínea levando ao desenvolvimento da síndrome inflamatória sistêmica (SIRS).

4.4.4 Fenômenos alterativos.

Compreendem as degenerações e a necrose que podem ser induzidos pelo agente agressor de forma direta ou indireta. Estes fenômenos podem surgir em fases iniciais ou durante o processo inflamatório.

4.4.5 Fenômenos resolutivos – Mecanismos anti-inflamatórios.

Toda resposta inflamatória é controlada e autolimitada uma vez que as células e os mediadores são ativados apenas em resposta a lesão. Quando o agente agressor é eliminado, os mediadores químicos são degradados rapidamente devido a sua vida média curta ou pela inativação enzimática. Se o agente não for eliminado, pode ocorrer uma inflamação crônica, como observado em diferentes condições patológicas.

O organismo possui outros mecanismos complexos que neutralizam estes mediadores e estão envolvidos resolução da inflamação. Por exemplo, pode ocorrer uma alteração do padrão de receptores expressos em células do exsudato e dos tecidos. A progressão de uma resposta inflamatória não está relacionada somente com o predomínio de mediadores mas também a uma maior expressão de seus receptores nos leucócitos exsudados ou ativados. Entretanto, alguns mediadores podem promover aumento na expressão de receptores funcionais nas células que geram sinais intracelulares envolvidos na inibição da síntese de moléculas inflamatórias ou redução da expressão de receptores envolvidas na amplificação da resposta inflamatória. Pode ocorrer também a geração local de mediadores de diversas classes com efeito anti-inflamatórios, tais como: lipoxinas, resolvinas e citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (forma uma alça negativa na ativação de macrófagos) e o TGF- β (também envolvido formação de fibrose no tecido de reparação).

A modificação funcional das células do exsudato que passam a exercer efeito anti-inflamatório e exsudação de células com função reguladora é um outro mecanismo envolvido na modulação da inflamação. Durante a contenção da resposta inflamatória, os monócitos exsudatos sofrem influência de mediadores e maturam para macrófagos M2, que são capazes de inibir a atividade pró-inflamatória de linfócitos T e macrófagos M1 (ver macrófagos neste capítulo). Linfócitos T especializados em regular a resposta imune adaptativa também migram para o foco infeccioso sofrendo diferenciação para dois tipos de linfócitos supressores ou reguladores que são produtoras de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TGF- β): linfócitos T reguladores CD4⁺CD25⁺, produzidos no timo, são reguladores de linfócitos auto-reativos, e CD4⁺CD25⁻, que podem ser induzidos a adquirir fenótipo de células supressoras durante a apresentação de antígeno. Outro mecanismo já comentado no capítulo 2 é a indução de apoptose das células do exsudato em condições de deficiência de fatores de sobrevivência.

4.4.6 Fenômenos reparativos.

Uma resposta inflamatória pode levar a lesões regenerativas ou necrose que podem ser reparadas por regeneração ou cicatrização, sendo orquestrados por células (paralelamente aos fenômenos resolutivos), como fibroblastos e macrófagos M2, que liberam diversos mediadores como os fatores de crescimento.

4.5 Inflamação aguda e crônica

Inflamação aguda é um tipo de reação de início rápido e de curta duração (com variação de poucos minutos a horas), sendo caracterizada pela formação de edema, migração de neutrófilos da microcirculação para o local da lesão e alterações vasculares (vasodilatação do calibre vascular que leva a um aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular que, por sua vez, favorecem os fenômenos exsudativos). Diversos estímulos podem iniciar uma inflamação aguda: infecções, trauma (corte, penetração e agentes químicos e físicos), necrose tecidual, corpos estranhos e reações imunológicas contra substâncias ambientais inócuas ou tecidos próprios (hipersensibilidade). A progressão da inflamação aguda, depende de diversos fatores, como a natureza e intensidade (extensão) da lesão, o agente agressor, o tecido afetado e as características genéticas do hospedeiro, podendo seguir três caminhos distintos.

O primeiro destes caminhos é a resolução (regeneração e reparo). Esta situação ocorre quando a resposta inflamatória é bem sucedida, na qual se observa restauração da arquitetura estrutural e funcional do hospedeiro. Geralmente acontece quando a lesão é breve ou limitada, com pouca ou nenhuma destruição tecidual e sobretudo em tecidos que regeneram. Processo da resolução se inicia antes da inflamação aguda ter finalizada. A sequência de eventos que ocorre neste processo usualmente são: neutralização do agente agressor, degradação dos mediadores químicos, normalização da permeabilidade vascular, cessação da migração de leucócitos, apoptose dos leucócitos extravasados, produção de mediadores pelos leucócitos com propriedades anti-inflamatórias, crescimento de vasos sanguíneos, proliferação de fibroblastos e células residentes, remoção do líquido do edema e de células dendríticas pela drenagem linfática (transporte de antígenos até os linfonodos e ativação da resposta imune adaptativa).

Outra possibilidade é a cicatrização, um processo de reparo que acontece após destruição grave de tecido ou naquelas situações em que o tecido não regenera. Neste caso, o tecido inicial é substituído por um depósito de tecido conjuntivo que pode evoluir para fibrose e comprometer funcionalmente o órgão (ver capítulo 2). Finalmente, pode ocorrer uma inflamação crônica, um processo que ocorre, por exemplo, quando não o agente agressor não é removido do organismo.

A *inflamação crônica* é uma resposta de duração prolongada (dias a anos), repetitiva, progressiva e caracterizada por diferentes fenômenos que acontecem simultaneamente como, por exemplo, influxo de linfócitos e macrófagos com proliferação vascular associada e fibrose (cicatrização). A inflamação crônica é o resultado de uma complexa interação entre várias populações celulares e de seus mediadores secretados. Por exemplo, os linfócitos T ativados produzem citocinas que recrutam e ativam macrófagos que, por sua vez, apresentam antígenos e secretam mais citocinas, criando assim um ciclo de reações celulares que se abastece positivamente e mantém a inflamação de forma crônica e progressiva.

Este tipo de inflamação apresenta algumas características comuns como a presença de exsudato celular com células mononucleadas infiltradas (macrófagos e linfócitos). Modificações no exsudato são frequentes dependendo da etiologia. Em algumas condições linfócitos T e B podem adquirir aspectos de linfoblastos e plasmócitos, respectivamente. Em outras condições mais severas,

pode ocorrer ainda um acúmulo de linfócitos, células apresentadoras de antígenos e plasmócitos que assumem características de órgãos linfoides com aparência de linfonodos, contendo folículos e centros germinativos (tecido linfóide terciário), como observado na sinóvia de pacientes com artrite reumatoide e na tireóide de pacientes com tireoidite auto-imune (doença de Hashimoto). Além disso é observado destruição tecidual e reparo (com crescimento de novos vasos e formação de fibrose).

A inflamação crônica ocorre em algumas situações, como nas infecções persistentes não erradicadas na qual determinados microrganismos levam ao desenvolvimento de respostas imunes mediadas por célula T (hipersensibilidade tardia); na exposição prolongada a agentes potencialmente tóxicos, como os agentes não-degradáveis endógenos (cristais de colesterol) ou exógenos (sílica, tabagismo) que são fagocitados por macrófagos levando a doenças como aterosclerose e silicose, respectivamente; nas doenças inflamatórias imuno-mediadas (distúrbios de hipersensibilidade) (como os antígenos desencadeadores não são eliminados porque fazem parte da própria estrutura do hospedeiro, estas doenças podem se tornar crônicas); e por último, nas doenças classificadas como distúrbios não inflamatórios, como as condições neuro-degenerativas, síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e algumas formas de câncer.

Embora as inflamações aguda e crônica apresentem diferenças quanto ao tempo de duração e tipo de leucócitos envolvidos, quando a primeira não é resolvida, como observado quando o agente agressor persiste ou na existência de uma falha no mecanismo de resolução, pode ocorrer uma evolução para inflamação crônica. Em outros casos, em determinadas respostas imunes, a inflamação crônica pode ocorrer desde o início, como observado nas doenças autoimunes ou infecções virais, nos quais os sinais de inflamação envolvidos com ativação do sistema imune adaptativo estão presentes desde o início. Entretanto, as duas formas de inflamação podem também se sobrepor e muitas outras variáveis podem modificar o curso ou aspecto histológico de ambas.

4.6 Classificação, formas e tipos de inflamação

A *exsudação plasmática e celular* e a inflamação aguda são refletidas em padrões morfológicos diferenciados. O reconhecimento destes padrões é de grande importância, uma vez que estão relacionados com o agente agressor

inicial e podem levar ainda a diferentes situações clínicas. A classificação baseada na sua etiologia é insuficiente para definir o agente agressor inicial, uma vez que diferentes agentes provocam danos com características semelhantes e um mesmo agente pode induzir diferentes padrões de reações inflamatórias. A classificação geralmente é, então, baseada nas particularidades morfológicas e na predominância dos fenômenos inflamatórios. A nomenclatura das inflamações é decorrente do nome do tecido acrescido ao sufixo -ite (ex. apendicite), recebendo adjetivos complementares de acordo com suas particularidades (ex. apendicite purulenta). Existem diversos critérios para a classificação de uma inflamação, podendo ser avaliado o tempo de duração (aguda e crônica), tipo do agente agressor (físico, químico e biológico), tipo do exsudato (serosa, fibrinosas, purulenta e hemorrágicas), tipo do fenômenos inflamatórios (exsudativa, alterativas, produtivas e granulomatosas) e inflamações especiais (úlcera e abscesso). Geralmente, as inflamações são classificadas utilizando mais de um dos critérios acima citados. A seguir, apresentaremos diferentes tipos de inflamação baseado, principalmente, no critério tempo de duração (aguda e crônica).

As *inflamação aguda* é caracterizada pelo exsudato cujo elementos presentes dependem da permeabilidade vascular. Quando a inflamação aguda ocorre nas serosas, ocorre um predomínio de exsudação plasmática. A inflamação serosa é caracterizada pelo extravasamento do exsudato fluido com aspecto de soro, relativamente pobre em proteína (exemplo: bolha cutânea resultante de queimadura ou traumas). Nas lesões mais graves, ocorre a inflamação fibrinosa, caracterizada por uma maior permeabilidade vascular que permite que o fibrinogênio, uma molécula grande, atravesse barreira endotelial e componha um exsudato rico em fibrina que se deposita nas serosas. Conforme ocorre a presença de outros elementos, as inflamações podem receber outras denominações como serofibrinosa (exsudato líquido e rico em fibrina), ou ainda, sero-hemorrágicas (presença de hemorragias devido a comprometimentos vasculares).

Na *inflamação mucosa* observada padrões morfológicas diferenciados. Por exemplo, na inflamação catarral, observa-se exsudação líquida com presença de leucócitos e de muco que formam o catarro, como encontrado nas faginites e laringites durante resfriados e gripes. Já na inflamação pseudomembranosa, observa-se exsudação de células e fibrina decorrente de necrose induzida por toxinas bacterianas. A fibrina depositada forma uma pseudomembrana

espessa sobre a mucosa, como observado na laringite e no tubo digestivo de pacientes com difteria e colite pseudomembranosa, respectivamente.

A *inflamação supurativa* (ou purulenta), induzida por agentes piogênicos (estafilococos e estreptococos), é caracterizada pela formação de pus devido à migração acentuada de neutrófilos que degradam enzimaticamente as células infectadas e os tecidos vizinhos ao foco infeccioso. Abscessos, uma forma de inflamação purulenta, são agregados de pus dentro de uma cavidade neoformada durante um processo inflamatório.

Inflamação crônica (Inflamação granulomatosa). Padrão distinto de inflamação crônica, caracterizada por conjuntos ou agregados circunscritos formados principalmente de macrófagos ativados, além da presença ocasional de linfócitos. A formação do granuloma “encerra” o agente agressor, sendo um mecanismo eficiente de defesa. No entanto, granuloma não leva a eliminação do agente agressor e, em algumas situações, a formação de fibrose pode ser a principal causa da perda de função de órgãos (como observado na tuberculose). Os granulomas podem ser de dois tipos:

Granuloma epitelióide (imunogênico ou de hipersensibilidade). Estruturas formadas de macrófagos, unidas como células epiteliais (denominadas células epitelióides) e organizadas em camadas concêntricas em torno do agente agressor. Estes granulomas apresentam algumas características que podem variar dependendo do estímulo imunogênico: perda funcional de propriedades celulares dos macrófagos (ex. fagocitose), pouca vascularização, presença de camadas de leucócitos circundando os macrófagos (principalmente linfócitos) e evolução para fibrose (granulomas mais velhos desenvolvem envoltório capsular formado de fibroblastos e tecido conjuntivo). Eventualmente, pode ocorrer fusão dos macrófagos ativados formando uma estrutura conhecida como células gigantes multinucleadas (grande massa de citoplasma contendo inúmeros núcleos) por mecanismos que dependem de fatores de crescimento e citocinas. Granulomas epitelióides são formados ao redor de agentes imunogênicos, particulados ou insolúveis, como ovo de *Schistosoma mansoni* e *M. tuberculosis*.

Os mecanismos de formação estão envolvidos com o desenvolvimento de imunidade celular, com a participação de linfócitos T CD4+ e de sua diferenciação para Th1 ou Th2 (granulomas do tipo Th1 ou Th2, respectivamente). Os granulomas Th1 (ex.

tuberculose) as citocinas IFN- γ e quimiocinas CXC estão envolvidas no processo ao ativar cronicamente os macrófagos, enquanto que nos granulomas Th2 (ex. esquistossomose), observa-se a participação das citocinas IL-4, 10 e 13 e quimiocinas CXC.

Granuloma do tipo corpo estranho (ou de baixa reposição celular). Granulomas mais frouxos e menores, formados de macrófagos em torno de agentes particulados inertes, não tóxicos e não imunogênicos, como fios de sutura e próteses. Este tipo de granuloma é bastante comum em pulmões de usuários de drogas ilícitas pela inalação de talco (usado como diluente de drogas) ou em doenças como sarcoidose (cuja etiologia ainda não é conhecida). Os macrófagos são caracterizados pela baixa transformação em células epitelióides.

Nos granulomas associados com alguns tipos de microrganismos, a presença de hipóxia ou lesões específicas pode levar a presença de centros necróticos (*necrose caseosa*). Os granulomas formados a partir de corpos estranhos ou sarcoidose geralmente não apresentam centros necróticos e, portanto, são conhecidos como granulomas não-caseosos.

4.7 Imunopatologia

Imunopatologia é definida como o estudo das lesões produzida por componentes do sistema imunológico. Neste contexto, estudaremos alguns aspectos relacionados com a etiologia e a patogênese das doenças por hipersensibilidade e autoimunes na qual o organismo desenvolve respostas inflamatórias inapropriadas a antígenos inócuos ou próprios.

4.8 Doenças por hipersensibilidade

Em condições normais, as respostas imunes adaptativas eliminam os agentes agressores por mecanismos celulares e humorais sem causar danos reais ao organismo. Entretanto, em algumas situações, estas respostas imunes são reguladas de forma inadequada, perdendo seu aspecto protetor e sendo direcionadas para estruturas próprias ou substâncias consideradas inofensivas e inócuas (antígenos ambientais) promovendo lesões no organismo. Na clínica, os mecanismos básicos deste tipo de agressão tecidual são conhecidos como do-

enças de hipersensibilidade. Os indivíduos chamados de “sensíveis” ao antígenos ambientais são aqueles que tem facilidade de desenvolver tais distúrbios. No entanto, pessoas normossensíveis podem tornar-se sensíveis por efeito das circunstâncias associadas ao antígeno ou às condições no momento da sua entrada no organismo. Geralmente, a participação de componentes genéticos ou particularidades nas características dos antígenos são fundamentais para a suscetibilidade e desencadeamento destas doenças. O principal problema das doenças de hipersensibilidade se deve ao fato que as resposta imunes associadas a elas são crônicas e progressivas uma vez que o antígeno é difícil ou impossível de ser eliminado ou evitado (auto-antígenos e antígenos ambientais). Entre diversas formas de classificação já realizadas, a mais utilizada é aquela proposta pelos imunologistas britânicos Phillip Gell e Robin Coombs, em 1963, baseada no tipo de resposta imunológica e de seus mecanismos efetores: Hipersensibilidade imediata (tipo I; reações anafiláticas) mediado por anticorpos IgE, Hipersensibilidade do tipo II (anticorpos que ativam complemento), Hipersensibilidade do tipo III (depósito de imunocomplexos) e Hipersensibilidade do tipo IV (imunidade celular).

As *doenças por hipersensibilidade do tipo I* (ou imediata) são também conhecidas como alergias, atopias ou reações anafiláticas. São respostas desencadeadas após exposição a antígenos exógenos (alérgeno) podendo ser localizadas (anafilaxia localizada) ou sistêmicas (choque anafilático). O desenvolvimento destas doenças seguem uma sequência de eventos imunológicos:

1. *Ativação de linfócitos CD4+ Th2.* Uma primeira exposição ao antígeno que depende de rota de entrada, cronicidade de exposição e dose, leva linfócitos T CD4+ desenvolverem uma resposta Th2 e liberação de diversas citocinas: IL-4, responsável pela ativação de linfócitos B específicas para o alérgeno ao induzir troca de classes de anticorpos e produção de IgE; e IL-5, promove proliferação, recrutamento e ativação de eosinófilos.

2. *Sensibilização de mastócitos.* A IgE sintetizada faz ligação com receptores Fcε (FcεI) expressos nas membranas de mastócitos (tecidos) e basófilos (sangue) que se tornam sensibilizados.

3. *Ativação de mastócitos e liberação de mediadores.* Esta segunda etapa acontece em indivíduos já sensibilizados que foram reexpostos ao mesmo alérgeno inicial. Este antígeno se liga a duas moléculas de IgE (na chamada ligação cruzada) pré-fixadas em mastócitos, induzindo a desgranulação de diversos

mediadores químicos: aminas vasoativas pré-formadas em grânulos (histamina), mediadores lipídicos recém-sintetizados (PAF, prostaglandina PGD2 e leucotrienos LTD4, LTC4 e LTB4) e citocinas (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-5 e a quimiocina eotaxina). Os compostos pré-formados são liberados rapidamente e são responsáveis pela reação imediata, enquanto que as citocinas pela reação de fase tardia.

4. *Reação imediata* (até 1 hora): Reação caracterizada pela vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular (edema), influxo de neutrófilos e eosinófilos e espasmos da musculatura lisa.

5. *Reação de fase tardia* (inicia após 2-8 horas e pode ter duração de dias): Reação caracterizada pela inflamação (caracterizada pela exsudação de linfócitos Th2, eosinófilos, basófilos e neutrófilos) e destruição tecidual.

4.8.1 Manifestações clínicas e patológicas

Anafilatoxia localizada. De modo geral, as manifestações aqui mencionadas têm a função de auxiliar na eliminação de agentes agressores. De acordo com o local anatômico que o organismo entra em contato com os agentes, diferentes reações são efetuadas, por exemplo, a eliminação de substâncias no pulmão ocorre através da tosse, nas vias aéreas através do espirro, no trato gastrointestinal através de vômito ou diarreia, e no caso da presença de parasitas através do recrutamento de eosinófilos. No entanto, quando estas reações se tornam inapropriadas a substâncias inócuas e inofensivas ao organismo, podem ocorrer respostas indesejadas.

As características clínicas e patológicas das reações alérgicas localizadas variam de acordo o local anatômico na qual o antígeno esta presente, como os pulmões (rinite alérgica e asma), o trato gastrointestinal (alergia alimentares) e a pele (urticária e eczema). A rinite alérgica (febre do feno) pode ser provocada por substâncias ambientais inócuas, como pólen de planta ou ácaros, e tem como manifestações clínicas principais: edema de mucosa, aumento da secreção nasal e lacrimal, infiltração de eosinófilos, conjuntivite alérgica, espirros e dificuldade em respirar. A asma é uma doença crônica caracterizada pela hipertrofia do músculo liso brônquico e hiper-reatividade para bronco-constritores. As alergias alimentares são caracterizadas pelo aumento do peristaltismo intestinal e da secreção gástrica. A urticária e o eczema são manifestações de reações aguda e de fase tardia propriamente dito, respectivamente.

Anafilaxia sistêmica. Reação de hipersensibilidade é resultado da exposição sistêmica a antígenos proteicos (ex. veneno de abelha) ou medicamentos (ex. penicilina) após absorção cutânea ou intestinal. A presença dos alérgenos na circulação provoca a liberação de mediadores vasoativos em grandes quantidades, levando a contração do músculo liso brônquico, edema de glote³, hipermotilidade intestinal, plurido generalizado (lesões urticárias) na pele, redução do tônus vascular e vazamento do plasma, e eventualmente a queda acentuada de pressão arterial (choque anafilático) que pode ser fatal.

As reações de Hipersensibilidade mediada por anticorpos (tipo II) estão relacionadas com doenças não sistêmicas nas quais os anticorpos (i) atuam contra antígenos celulares lesando células diretamente (ação citotóxicas) ou (ii) alterando as funções celulares do próprio hospedeiro. No primeiro caso, os anticorpos e componentes do sistema complemento se ligam a antígenos na superfície de células (opsonização). As células opsonizadas se tornando alvo para fagocitose por neutrófilos e macrófagos. Este é o principal mecanismo de lise de hemácias na anemia hemolítica autoimune ou plaquetas na púrpura trombocitopênica autoimune, induzindo anemia e sangramento, respectivamente. Os anticorpos podem se ligar ainda a antígenos teciduais e ativam o sistema complemento pela via clássica, recrutando fagócitos e provocando respostas inflamatórias teciduais como observado na glomerulonefrite mediada por anticorpos.

No segundo caso, os anticorpos se ligam a receptores celulares alterando a função celular sem induzir inflamação. Por exemplo, na miastenia gravis, anticorpos contra receptores de acetilcolina nas placas motoras dos músculos esqueléticos alteram a transmissão neuromuscular provocando fraqueza muscular e paralisia. Na doença de Graves, anticorpos contra receptores do hormônio estimulante da tireoide (TSH) estimulam células desta glândula a secretarem hormônios, induzindo o hipertireoidismo.

Os complexos antígeno-anticorpo são produzidos normalmente durante reações imunológicas, sendo fagocitados e eliminados de forma eficiente. Quando produzidos de forma inapropriada na circulação ou tecidos, eles podem provocar *hipersensibilidade mediada por imunocomplexos (tipo III)* ao depositar nos vasos sanguíneos ou interstício de tecidos, ativando o sistema complemento e induzindo respostas inflamatórias. O local onde os complexos imunes são formados é um fator determinante no tipo da lesão: se os complexos imunes são formados na circulação a lesão é sistêmica, mas se são formados em tecidos específicos, o dano é localizado.

3 Glote. Laringe.

A patogenia da doença sistêmica pode ser dividida em três etapas: (1) formação dos complexos antígeno-anticorpo na circulação, (2) depósito dos complexos imunes nos tecidos e (3) reação inflamatória nos locais de deposição. Existem inúmeras variáveis que determinam se a formação dos complexos imunes e sua deposição nos tecidos podem provocar uma doença, tais como: proporção de antígenos e anticorpos no complexo imune, tamanho e carga dos complexos imunes, valência dos antígenos, avidéz⁴ do anticorpo e características do leito vascular. Complexos grandes ou formados com excesso de anticorpos são pouco patogênicos pois apresentam baixa solubilidade e, portanto, são removidos eficientemente da circulação em órgãos (como o baço e fígado) via macrófagos residentes que atuam como verdadeiros “filtros”. Os complexos imunes formados com excesso de antígenos, por outro lado, são solúveis e não são reconhecidos pelos macrófagos, permanecendo assim por mais tempo na circulação e depositando nas paredes vasculares de diversos órgãos. Os complexos contendo antígenos catiônicos se ligam aos componentes carregados negativamente na membrana basal dos vasos sanguíneos. A suscetibilidade para o depósito dos complexos nos rins e articulações pode ser explicado pela alta pressão sanguínea local existente nos glomérulos e na sinóvia durante a formação de urina e líquido sinovial (processo de filtração).

Os complexos que depositam na parede dos vasos ativam o sistema complemento, recrutando neutrófilos que, por sua vez, lesam o tecido durante o processo de fagocitose dos complexos imunes. As principais características dos anticorpos relacionadas a eficiência em promover uma resposta inflamatória é a sua capacidade em fixar complemento (IgM > IgG) e ligar a receptores Fc (IgG). Muitas doenças são consequência da formação de anticorpos contra antígenos próprios. Por exemplo, a etiologia do lúpus eritematoso, que será discutido no tópico de autoimunidade, está relacionada à formação de anticorpos contra material nuclear do próprio hospedeiro.

A hipersensibilidade do tipo IV (associada a imunidade celular) é caracterizada pela ação de linfócitos T nos locais em que os antígenos exógenos e inofensivos estão presentes. As lesões causadas por esta forma de hipersensibilidade podem ser decorrente de uma resposta inflamatória mediada por citocinas produzidas por linfócitos T CD4⁺, que é caracterizada por uma sequência de etapas de ativação de células T CD4⁺ semelhantes àquelas observadas na imunidade celular.

4 Avidéz. Força global de interação e estabilização entre duas moléculas (ex. anticorpo e antígeno, moléculas de adesão).

Outro tipo de resposta mediada por células T é aquela observada na hipersensibilidade do tipo tardia (DTH), que é uma reação induzida pelo desafio com antígeno de um indivíduo previamente sensibilizado. O processo se inicia horas após o desafio (razão pela qual esta hipersensibilidade recebe o nome de tardia), que é o tempo que as células T precisam para ser recrutadas e ativadas. O exemplo clássico é o teste de tuberculina utilizado em indivíduos suspeitos de estar sensibilizados com *M. tuberculosis* (tuberculose). Oito a doze horas após o desafio subcutâneo com a substância, aparece uma inflamação local caracterizada pela presença de eritema (aumento de permeabilidade microvascular) e endurecimento do tecido (depósito de fibrina) que atinge o pico (1-2 cm de diâmetro) entre o período de 24-72 horas. Reações prolongadas da DTH contra microrganismos e outros estímulos podem resultar em uma reação com padrão morfológico característico da inflamação granulomatosa.

As reações de hipersensibilidade induzida por antígenos exógenos são bem definidas em duas situações: dermatite de contato e enteropatia por glúten. A dermatite de contato é induzida pela reexposição com diversos compostos sensibilizantes, como o decacatecol (encontrado em plantas como a hera venenosa), substâncias usadas nos materiais de limpeza e alguns metais (níquel e o cromo) que formam complexos com proteínas, ativando células T CD4+. Após seu recrutamento no tecido que contém o antígeno, as células T liberam citocinas que induzem danos nos queratinócitos formando vesículas intradérmicas, que é manifestada na forma de dermatite vesicular. Na enteropatia por glúten o composto sensibilizante é a gliadina. Esta molécula induz a infiltração de linfócitos e macrófagos na lâmina própria da mucosa do intestino delgado e hipertrofia das vilosidades, que são alterações que levam a distúrbios na absorção intestinal de nutrientes e a diarreia.

Em determinadas situações, a citotoxicidade celular direta mediada por células T CD8+ pode provocar lesões teciduais ao destruir células que expressam na sua superfície antígenos estranhos ou próprios em associação com molécula MHC de classe I. As células T CD8+ entram em contato com células alvo induzindo sua morte por apoptose. Este mecanismo tem um importante papel na rejeição de órgãos sólidos e na etiologia de doenças autoimunes, como observado na destruição de ilhotas pancreáticas no diabetes tipo I.

Como observado neste capítulo, o conhecimento dos mecanismos básicos das reações imunológicas de hipersensibilidade permitem o estudo de uma categoria de doenças de grande importância clínica: as autoimunes.

4.9 Doenças autoimunes

Uma vez que o sistema imune pode reconhecer todos os epítomos presentes nos antígenos, existe uma grande probabilidade do mesmo responder contra constituintes do próprio organismo. No entanto, o organismo possui mecanismos complexos de controle de agressões contra estruturas próprias.

Tolerância imunológica é caracterizada pela não responsividade a um antígeno, induzida pela exposição primária ao mesmo. Os antígenos que geram imunidade são chamados de imunógenos, enquanto que aqueles que geram tolerância são conhecidos como tolerogênicos. A auto-tolerância é uma importante propriedade do sistema imune adaptativo que mantém a tolerância do sistema imune contra antígenos próprios. Os linfócitos T reconhecem epítomos através de receptores em linfócitos T (TCR) e B (BCR), sendo que 20-50% destes reconhecem estruturas próprias, mas somente 2-5% da população (EUA) desenvolvem autoimunidade, sugerindo que os mecanismos são realmente eficientes e precisos na manutenção da auto-tolerância. Falhas nestes mecanismos podem levar a autoimunidade.

Em condições normais os linfócitos que reconhecem antígenos próprios são deletados, inativados ou sua especificidade é modificada. Estes mecanismos são ativados após o reconhecimento do antígeno próprio por linfócitos e podem ser divididos, de maneira geral, em tolerância central ou tolerância periférica:

4.9.1 Tolerância central.

Este mecanismo ocorre nos órgãos centrais primários timo (linfócitos T) e medula óssea (linfócitos B) cujos tecidos expressam antígenos próprios mas não estranhos (estes últimos são transportados para os órgãos linfoides periféricos). Os linfócitos imaturos que reconhecem antígenos próprios apresentados por timócitos podem sofrer apoptose (deleção clonal), mudança na especificidade de receptores (ou edição de receptores; somente em linfócitos B) ou alteração para células T regulatórias.

4.9.2 Tolerância periférica.

Este mecanismo acontece na periferia, na qual os linfócitos maduros que escapam da tolerância central e reconhecem estruturas próprias em tecidos periféricos morrem por apoptose. Além disso, pode ocorrer também anergia

(um estado conhecido pela não-responsividade funcional) quando o linfócito reconhece antígeno próprio apresentado pela célula dendríticas na ausência de moléculas co-estimuladoras (Figura 2). Nas células T, pode ocorrer ainda a mudança fenotípica para células T reguladoras que desempenham suas funções através de citocinas imunossupressoras, como IL-10 e TGF- β .

As doenças autoimunes, enfermidades que afetam entre 2 a 5% da população norte-americana, são caracterizadas pela resposta imunológica contra antígenos do próprio hospedeiro. Autoimunidade é, portanto, definida como uma reação imunológica de um indivíduo contra estruturas (ou antígenos) próprias. As principais perguntas referentes a estas doenças são relacionadas com sua etiopatogênese e progressão, uma vez que o desenvolvimento destas são associadas a defeitos na auto-tolerância e/ou ativação de linfócitos auto-reativos. Diversas características estão envolvidas autoimunidade:

4.9.3 Defeitos na auto-tolerância

Durante o desenvolvimento de linfócitos, alguns destes podem ser específicos para antígenos próprios (auto-reativos). Mas como visto acima, o organismo possui mecanismos de tolerância que deletam ou inativam linfócitos auto-reativos. Em alguns casos, no entanto, pode ocorrer que estes linfócitos não são eliminados durante sua maturação ou que células apresentadoras de antígeno apresentam antígenos próprios de uma maneira imunogênica (expressão de moléculas co-estimulatórias).

4.9.4 Fatores genéticos

Estudos familiares demonstram que fatores hereditários são importantes uma vez que, por exemplo, gêmeos univitelinos apresentam alta concordância no aparecimento de doenças autoimunes. Os mecanismos de auto-tolerância podem ser interrompidas pelos chamados genes de suscetibilidade, sendo que a maioria das doenças autoimunes são classificadas como distúrbios poligênicos complexos. Entre os genes envolvidos com a autoimunidade, os genes HLA7 tem uma maior contribuição, mas outros genes não associados ao MHC também estão envolvidos com a seleção de linfócitos auto-reativos.

4.9.5 Fatores ambientais

Estímulos ambientais, principalmente os agentes biológicos (infecções), podem induzir o desenvolvimento da autoimunidade por dois mecanismos principais: (i) ativação de células apresentadoras de antígeno (sistema imune inato), que levam a expressão moléculas co-estimuladoras e produção de citocinas que resulta na ativação de linfócitos T auto-reativos, e (ii) expressão de antígenos por microrganismos que contém a mesma sequência de aminoácidos que a de antígenos próprios. Este fenômeno é conhecido como mimetismo molecular e acarreta na ativação de linfócitos T auto-reativos. Um exemplo clássico é a cardiopatia reumática, uma doença caracterizada pela miocardite decorrente da ação de anticorpos produzidos após uma infecção por estreptococos β -hemolíticos que reconhecem de forma cruzada proteínas miocárdicas. Vale a pena mencionar que as lesões teciduais envolvidas com a autoimunidade não são decorrentes da ação direta do agente microbiano, mas de respostas imunes disparadas pelo microrganismo.

4.9.6 Etiologia multifatorial

Atualmente, acredita-se que a combinação de uma herança de genes de suscetibilidade que interrompem os mecanismos de auto-tolerância, e fatores ambientais, como infecções e lesões teciduais, levam a ativação de linfócitos auto-reativos e ao desenvolvimento da autoimunidade. No entanto, outros fatores podem estar relacionados com o desenvolvimento de doenças autoimunes, tais como (i) lesões específicas causadas por traumas ou inflamação que podem levar a exposição de antígenos ocultos (como aqueles presentes em regiões intra-oculares ou testículos) e indução de respostas contra estas estruturas; ou (ii) diferenças hormonais, que reflete na maior incidência de doenças autoimunes em mulheres do que em homens.

As doenças autoimunes podem ser sistêmicas ou locais (órgão-específicas), sendo a distribuição dos antígenos o fator que classifica entre uma ou outra possibilidade. Por exemplo, o lúpus eritematosos sistêmico é decorrente da presença na circulação de complexos imunes contra compostos nucleares, enquanto que miastenia gravis e diabetes melito tipo I são decorrentes de uma resposta imune específica contra antígenos especificamente expressos em um órgão, como a mielina do sistema nervoso central ou as células β produtoras de insulina das ilhotas pancreáticas, respectivamente.

As doenças autoimunes apresentam também cronicidade e características auto-perpetuadoras, pois as reações imunes desencadeadas por um antígeno próprio são sustentadas por alças de retroalimentação positivas (mecanismos amplificadores). Além disso, a resposta imune inicial pode levar a exposição de outros antígenos que estavam inicialmente escondidos, acarretando na ativação em cascata de linfócitos T auto-reativos (propagação de antígenos).

4.9.7 Doenças autoimunes humanas

Diversas doenças podem ser classificadas como autoimunes sendo que, como mencionado acima, podem ser órgão específicas (diabetes melito tipo, miastenia gravis, anemia hemolítica autoimune e doença de Hashimoto) ou sistêmicas (lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide). Abaixo, discutiremos sobre algumas delas.

O *lúpus eritematoso sistêmico (SLE)*, uma doença complexa, crônica, multi-sistêmica e recidivante⁵, é caracterizada por manifestações na pele (eritema facial em forma de borboleta), articulações (artrite não erosiva), rins (glomerulonefrite lúpica), sistema nervoso central (sintomas neuropsiquiátricos, como convulsões e psicose) e hematológicas (anemia hemolítica). Particularidades genéticas (associação familiar de 30% em gêmeos idênticos), raciais (afetam mais negros e hispânicos) e de gênero (proporção de 9 mulheres para 1 homem) estão envolvidos na sua patogênese.

Atualmente, um dos modelos propostos para a etiopatogênese do lúpus sugere que, em indivíduos geneticamente predispostos, fatores ambientais (luz ultravioleta, drogas e infecções) provocam morte celular por apoptose e liberação de antígenos nucleares. Os fatores genéticos provocam falhas na eliminação de linfócitos T e B auto-reativos e deficiência na ativação da via clássica do complemento (responsável pela remoção de antígenos) que, juntas, favorecem uma resposta imunológica (produção de anticorpos) contra antígenos nucleares próprios. Os diferentes tipos de auto-anticorpos contra estruturas nucleares (principalmente), citoplasmáticas e da membrana celular encontrados em pacientes com SLE são determinantes nas manifestações clínicas. Os anticorpos (ou fatores) anti-nucleares podem ser de quatro tipos: anti-DNA, anti-histonas, anti-proteínas não histonas ligadas a RNA e anti-antígenos nucleares; e são responsáveis pelas manifestações de vasculite, artrite e glomerulonefrite. Os

⁵ Recidivante. Característica de doença que acontece de forma recorrente ou repetitiva.

auto-anticorpos contra eritrócitos e plaquetas são responsáveis pela opsonização destas células e promovem anemia hemolítica e trombocitopenia, respectivamente. Outras manifestações também podem ser observadas nos pacientes com SLE, como febre, alopecia, mialgia e esplenomegalia.

Artrite reumatoide é uma doença autoimune crônica e sistêmica que atinge aproximadamente 1% da população mundial sendo qualificada por uma inflamação tecido-específica contra a sinóvia. Esta resposta inflamatória é caracterizada pela destruição articular óssea que compromete pequenas e grandes articulações das extremidades, como os dedos, punhos, ombros, cotovelos, joelhos e tornozelos. Outros órgãos, como pele, vasos sanguíneos, coração, pulmões e músculos também podem ser afetados, gerando complicações sistêmicas como vasculite (decorrentes do depósito de complexos imunes) e lesão pulmonar. Diferentes componentes das respostas humorais e celulares são encontradas na sinóvia, como células CD4⁺ Th1 e Th17 (produtoras das citocinas IFN- γ e IL-17, respectivamente), linfócitos B ativados, plasmócitos e fagócitos, em formações parecidas com estruturas linfoides. A sinóvia hiperplásica, rica em exsudato celular e plasmática, desenvolve-se na superfície articular formando um tecido conhecido como pannus que é responsável pela destruição irreversível do tecido cartilaginoso e erosão óssea.

Além das células T, os anticorpos auto-reativos (também conhecidos como fatores reumatoides) que reconhecem porções Fc de moléculas de IgG própria, também estão envolvidos na destruição articular. Estes anticorpos formam complexos imunes que ativam o sistema complemento que levam neutrófilos e macrófagos a desgranular substâncias tóxicas que destroem o tecido em questão. Outro anticorpo encontrado em pacientes com artrite reumatoide, mas raramente em indivíduos saudáveis, é aquele específico para peptídeos citrulinados cíclicos (CCP) que são derivados de proteínas formadas em ambiente inflamatório por conversão enzimática de resíduos da arginina para citrulina.

Assim como outras doenças autoimunes, a artrite reumatoide é um distúrbio multi-fatorial associado a eliminação da tolerância imunológica para auto-antígenos. Fatores genéticos ligado ao haplótipo HLA-DR4, por exemplo, explicam a suscetibilidade genética a doença, enquanto outros fatores ambientais, como tabagismo e infecções, induzem a citrulinização de proteínas próprias e formação de novos epítomos antigênicos. No entanto, o antígeno artritogênico iniciador da doença ainda é desconhecido.

A *doença de Hashimoto* é uma doença inflamatória crônica e progressiva caracterizada macroscopicamente pelo aumento da glândula tireoide e microscopicamente pela presença de uma população densa de infiltrados de células mononucleares (especialmente linfócitos B) que podem formar folículos linfoides com centros germinativos. Proporcionalmente, a doença é mais comum mulheres do que em homens (10:1). Nos pacientes são detectados anticorpos contra proteínas tireoidianas como anti-microsossomais da célula folicular, anti-tireoglobulina, anti-peroxidase da tireóide e anti-antígeno de superfície da célula folicular, mas ainda não existem evidências claras da participação destes anticorpos nas lesões teciduais. O processo de formação de dano tecidual parece ser do tipo de hipersensibilidade retardada e leva a destruição da tireoide, provocando o hipotireoidismo. Esta doença é considerada a principal causa de hipotireoidismo em regiões em que níveis de iodo são controlados na dieta.



CONEXÃO

Para saber mais sobre doenças autoimunes, acesse o site oficial da sociedade brasileira de reumatologia (www.reumatologia.com.br) e obtenha mais informações de definição, sintomas, formas de diagnóstico e orientações de tratamento destas doenças.



REFLEXÃO

Neste capítulo estudamos que o sistema imune tem importante papel na defesa do organismo, funcionando como um verdadeiro “sexto sentido”, detectando ameaças internas, ao contrário do tato, visão, audição e olfato que são responsáveis pela detecção de ameaças externas. Falhas neste sistema podem levar a diferentes tipos de doenças. Por exemplo, o seu mal funcionamento ou sua ineficiência podem levar ao aparecimento de infecções ou mesmo ao crescimento de células tumorais. Por outro lado. Respostas exacerbadas a antígenos próprios e ambientais (inócuos) podem levar ao aparecimento de doenças autoimunes e alergias. Outras doenças, como hipertensão e depressões, possuem também um componente inflamatório. Por outro lado, este sistema possui outras funções não defensivas, mas de reparo tecidual. Possivelmente, em um futuro próximo, as funções básicas do sistema imunológico sejam revistas e reinterpretadas para um aspecto mais amplo.



LEITURA

Recomendamos leitura do livro Bogliolo Patologia (2010) para observar fotos de lâminas preparadas com tecidos que sofreram alterações morfológicas devido as várias condições inflamatórias agudas e crônicas (principalmente os glanulomas) estudadas neste capítulo. O material permite a análise das características microscópicas de cada tipo de resposta inflamatória que são fundamentais no diagnóstico das doenças e de sua etiologia.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, K.A., LICHTMAN, A.H., PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**, 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora. 2012. 592p.
- FRANCO, M.; MONTENEGRO, M. R.; BRITO, T.; BACCHI, C. E.; ALMEIDA, P. C. (Org.). **Patologia: Processos Gerais**. 5ª ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2010. 350p.
- PEREIRA, F.E.L, **Etiologia geral das lesões**. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Org). Bogliolo Patologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 23-76.
- PEREIRA, F.E.L, **Inflamações**. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Org). Bogliolo Patologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 183-218.
- PEREIRA, F.E.L, **Imunopatologia**. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Org). Bogliolo Patologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 277-318.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Doenças do sistema imune**. In.: ____ Robbins Patologia Básica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. pp. 99-160.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Inflamação e reparo**. In.: ____ Robbins Patologia Básica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. pp. 29-75.
-

5

Distúrbios da Proliferação e Diferenciação Celulares

A proliferação celular é um fenômeno essencial para os organismos multicelulares. Perdas celulares decorrentes do processo de envelhecimento devem ser reparadas (na maioria dos tecidos) para que o organismo consiga se manter íntegro, tanto quanto possível, em seus aspectos morfofuncionais. Para assegurar a proliferação celular adequada, o organismo lança mão de um complexo e refinado sistema de controle, o qual estabelece limites estreitos que visam manter a população celular normal em níveis homeostáticos. Tal qual a proliferação, a diferenciação celular (especialização morfofuncional das células) também é essencial para que o organismo consiga se desenvolver e sobreviver adequadamente na idade adulta.

Tanto o processo de proliferação quanto o de diferenciação celulares estão sujeitos à influência de variados agentes internos e externos ao organismo. Neste capítulo você aprenderá que diferentes estímulos exigirão das células adaptações, as quais poderão ser fisiológicas ou patológicas. Conhecer o modo como os tecidos podem se adaptar a estímulos é de alta relevância para profissionais da saúde humana e animal, haja vista a frequência com que tais fenômenos ocorrem e os desfechos clinicamente significativos que podem provocar.

Ainda envolvendo aspectos de proliferação e diferenciação celulares você verá com maior detalhamento as neoplasias. Este assunto tão interessante quanto complexo mobiliza, em todo o mundo, incomensuráveis esforços científicos orientados à ampliação dos conhecimentos sobre a fisiopatologia e cura destas condições clínicas altamente prevalentes.



OBJETIVOS

Ao final deste capítulo você será capaz de:

- Compreender que distúrbios de proliferação e/ou diferenciação celulares podem ser agrupados essencialmente em: alterações de volume, alterações da taxa de divisão celular, alterações da diferenciação celular e alterações da proliferação e diferenciação celulares;
- Explicar as causas e apresentações (macro e microscópicas) das hipotrofias, hipertrofias, hipoplasias, hiperplasias, metaplasias e displasias;
- Reconhecer importantes lesões e condições pré-cancerosas;
- Compreender a nomenclatura mais comumente utilizada para neoplasias;
- Diferenciar neoplasias malignas de benignas considerando aspectos clínicos, evolutivos e histomorfológicos;
- Compreender os mecanismos e implicações das metástases.

5.1 Distúrbios de Proliferação e Diferenciação Celulares: Classificação e Nomenclatura

Os *processos de proliferação celular* (multiplicação celular, por vezes também referida como crescimento) e *diferenciação celular* (especialização morfológica e funcional das células) são muito importantes para os seres vivos em geral, pois sustentam diretamente a formação, desenvolvimento e sobrevivência de organismos multicelulares.

Muitos são os fatores (internos e externos ao organismo) que atuam sobre os mecanismos de proliferação e diferenciação celulares, potencialmente afetando a homeostasia do sistema. No capítulo 1 deste livro vimos que, na tentativa de reestabelecer o equilíbrio é que muitas células, tecidos e órgãos veem-se na necessidade de se adaptar. Estas adaptações podem implicar em distúrbios de proliferação e/ou diferenciação celulares, além de alguns distúrbios concernentes ao crescimento (volume) da célula em si. Ainda, a complexidade dos sistemas que controlam a proliferação e a diferenciação celulares abre a possibilidade não remota de ocorrência de distúrbios, os quais afetam estes dois processos sejam isoladamente, sejam conjuntamente.

Distúrbios de proliferação e/ou diferenciação celulares são de grande relevância clínica, razão pela qual veremos cada um dos mais importantes separadamente, em sequência a uma classificação que, embora não seja ideal, mostra-se bastante didática e pertinente.

Alterações do volume celular: o aumento de volume celular decorrente de uma alta taxa de estímulos para síntese de seus constituintes básicos configura o que chamamos de hipertrofia (do grego *hyper*= excesso; *trophos*= nutrição, metabolismo). Vale reforçar que este aumento de volume celular corresponde a um também aumento das funções celulares. Opostamente, a *hipotrofia* resulta de eventuais agressões que diminuem a nutrição da célula, consequentemente diminuindo seu metabolismo e capacidade de manter a integridade de suas estruturas e funções.

Alterações da taxa de divisão celular: à proliferação celular aumentada (mantendo-se a diferenciação normal) damos o nome de *hiperplasia*. *Hipoplasia*, contrariamente, refere-se à diminuição da taxa de divisão celular.

Você poderá encontrar em alguns materiais o termo aplasia sendo utilizado como sinônimo de hipoplasia, o que não é de todo correto, dado que a, em grego, significa “ausência”. Para evitar equívocos em uma comparação entre hipertrofia e hiperplasia, confira a figura 5.1 a seguir.

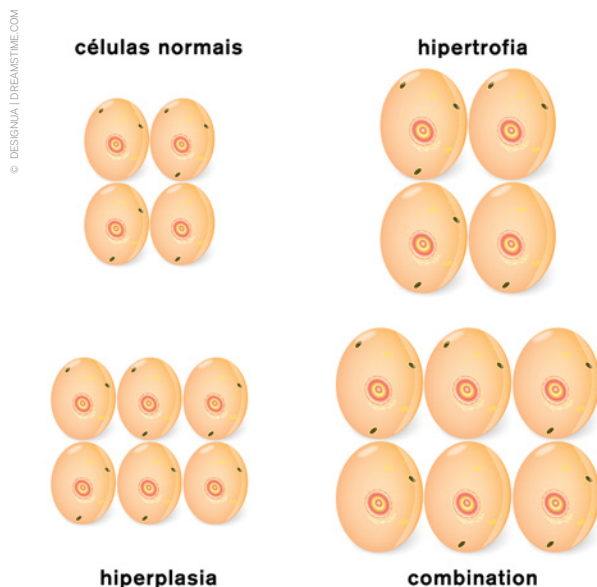


Figura 5.1 – Comparação entre hipertrofia e hiperplasia a partir de células normais. Observe também o resultado da comum combinação de um processo de hiperplasia com um processo de hipertrofia.

Alterações da diferenciação celular: modificações do estado normal de diferenciação em determinadas células de um tecido fazem destas *células metaplásicas*.

Alterações da proliferação e diferenciação celulares: alterações que concomitantemente afetam esses dois processos recebem o nome de *displasias*. Mais especificamente, casos onde se identifica proliferação celular autônoma, em geral acompanhada por perda de diferenciação, recebem o nome de *neoplasias*. Dada a relevância e complexidade do tema, aprofundaremos nosso conhecimento sobre neoplasias ao final do capítulo, separadamente dos demais distúrbios de proliferação e diferenciação celulares.

Outros distúrbios: diferentes materiais ou referências podem apresentar outros distúrbios da proliferação e/ou diferenciação celulares que não os citados acima. Dentre os principais não supramencionados podemos destacar a agenesia, condição congênita na qual um órgão ou parte de um órgão não se forma (por exemplo, agenesia do corpo caloso¹, agenesia renal, agenesia do septo interatrial do coração). Outro termo bastante utilizado especialmente na prática clínica é *distrofia*, palavra que abarca sob sua designação diferentes doenças degenerativas sistêmicas, genéticas ou não, como, por exemplo, as distrofias musculares. Designações menos comumente vistas incluem *ectopia* ou *heterotopia*, que é o nome dado à presença de tecido normal em local inadequado (como, por exemplo, a heterotopia gástrica no esôfago); *hamartia*, que é o crescimento excessivo focal de determinado tecido ou órgão que, quando forma tumor (benigno), recebe o nome de *hamartoma* (hamartoma hipotalâmico e hamartoma pulmonar, por exemplo); e *corístia*, um erro local do desenvolvimento caracterizado pelo crescimento de tecido normal de dado órgão em sítios onde não deveria ser encontrado (o que ocorre, por exemplo, na proliferação de cartilagem no pulmão longe dos brônquios, onde seria esperada).



CONEXÃO

Atualmente são conhecidas mais de trinta formas diferentes de distrofias musculares, sendo que uma das mais comuns (e a também mais grave) é a Distrofia Muscular de Duchenne. Estima-se que uma em cada 2.000 crianças nascidas vivas seja portadora de algum tipo de distrofia muscular, o que confere a este conjunto de doenças um caráter de alta incidência. Estas informações estão disponíveis no site da Associação Brasileira de Distrofia Muscular; para aprender mais sobre estes distúrbios, acesse o link www.abdim.org.br.

5.1.1 Hipotrofia

Conforme já colocado, a hipotrofia caracteriza-se pela diminuição quantitativa tanto dos componentes estruturais quanto das funções da(s) célula(s) acometida(s) (do grego *hypo* = pouco; *trophos* = nutrição, metabolismo). A diminuição dos componentes celulares estruturais é vista como resultado de uma maior degradação proteica e digestão de componentes internos orquestrada pela própria célula, sendo este o principal mecanismo subjacente à hipotrofia.

¹ Corpo caloso: estrutura situada na fissura longitudinal responsável por conectar os hemisférios cerebrais direito e esquerdo.

Salientamos aqui a ação de enzimas lisossomais, ativação do sistema calpaína-calpastatina e, principalmente, ativação da via ubiquitina-proteossomo como responsáveis pelo efeito hipotrófico final. Esta última via corresponde à “marcação” (ubiquitinação) das proteínas a serem degradadas com monômeros de uma pequena proteína chamada ubiquitina; após a ubiquitinação, as proteínas são reconhecidas e carregadas ao proteossomo, onde ocorrerá a proteólise. Dependendo da extensão do acometimento, a hipotrofia celular pode se refletir como a diminuição do volume do órgão afetado como um todo.

Nem sempre a hipotrofia corresponde a um processo patológico. Se pensarmos no processo de envelhecimento (senilidade), observaremos que o organismo tende a reduzir seu metabolismo e taxa de proliferação celular como um todo. Note que justamente por ser “como um todo” (afeta o indivíduo todo) não há um prejuízo funcional específico, pois o organismo se adequa para estabelecer nesta nova situação um novo estado de equilíbrio.

Contudo, há diversas situações nas quais a hipotrofia efetivamente corresponde a um processo patológico. Observe pela Tabela 5.1 abaixo alguns dos principais fatores causadores de hipotrofia e o respectivo mecanismo responsável por induzir a manifestação do fenômeno:

FATOR	MECANISMO
Inanição	Privação/deficiência nutricional pode exigir das células uma diminuição relevante de seu metabolismo para assegurar sua sobrevivência, podendo, inclusive, exigir degradação de algumas de suas próprias proteínas
Desuso	Tecidos não exigidos metabolicamente podem ter de reduzir significativamente suas funções
Compressão ou obstrução vascular	Uma queda importante do aporte de O2 e nutrientes submete as células a um funcionamento muito restrito
Prejuízo da estimulação nervosa	Lesões de nervos por traumas ou infecções remontam à situação de desuso do órgão acometido

FATOR	MECANISMO
Deficiências hormonais	Diferentes hormônios atuam sobre o crescimento das células (hormônio somatotrófico e gonadotrofinas, por exemplo); a ausência ou presença insuficiente destes pode não estimular determinadas células a sintetizarem proteínas que as farão crescer

Tabela 5.1 – Fatores causadores de hipotrofia.

A hipotrofia é um processo de adaptação às agressões considerado reversível. Vemos isto claramente na situação de desuso de alguma musculatura esquelética, por exemplo. Indivíduos acamados ou imobilizados temporariamente podem perceber a hipotrofia de alguma musculatura específica; porém, se o indivíduo é apto a recuperar sua funcionalidade, em pouco tempo perceberá que a musculatura outrora hipotrofiada retomará sua conformação (aparência e funcionamento) normal. Todavia, as consequências da hipotrofia podem não ser tão inofensivas em alguns casos. A depender do órgão acometido e de sua relevância para o organismo, a hipotrofia pode acarretar uma série de complicações. Hipotrofia renal por obstrução da artéria que irriga o órgão pode, por exemplo, trazer prejuízos ao indivíduo no que diz respeito à eficiência de filtração do sangue e eliminação de produtos tóxicos.

5.1.2 Hipertrofia

O processo de hipertrofia em geral ocorre de modo reativo, ou seja, a hipertrofia é uma estratégia das células e órgãos para se adaptarem a uma maior exigência de trabalho, seja esta fisiológica ou patológica. A hipertrofia fisiológica é compreendida como um fenômeno programado, como a hipertrofia da musculatura uterina observada durante a gestação. Já a hipertrofia patológica pode decorrer de uma série de estímulos aos quais células e órgãos tentam se adaptar, destacando-se: a hipertrofia da parede cardíaca em resposta à sobrecarga imposta por obstáculo ao fluxo sanguíneo (o que pode acontecer em casos de resistência vascular periférica aumentada e estenose² valvar, por exemplo; a Figura 5.2 mostra um caso de hipertrofia ventricular esquerda correspondente a

² Estenose: estreitamento anormal de um orifício ou canal do organismo.

esta explicação); a hipertrofia de músculos esqueléticos em resposta a atividades físicas intensas (além da hipertrofia dos músculos submetidos a maior esforço, em indivíduos atletas ou que executam atividades que requerem grande esforço físico pode se perceber também hipertrofia do miocárdio em resposta às maiores exigências metabólicas do organismo); a hipertrofia de músculos lisos da parede de órgãos ocos quando há uma obstrução ao fluxo do conteúdo da cavidade (hipertrofia da musculatura da bexiga na vigência de obstrução urinária por, por exemplo, hiperplasia prostática – situação que veremos com mais detalhes adiante – ou hipertrofia da parede intestinal em casos de obstruções do tubo digestório por neoplasias, por exemplo); hipertrofia de hepatócitos em decorrência do aumento de seus retículos endoplasmáticos lisos quando expostos a substâncias como barbitúricos e etanol.

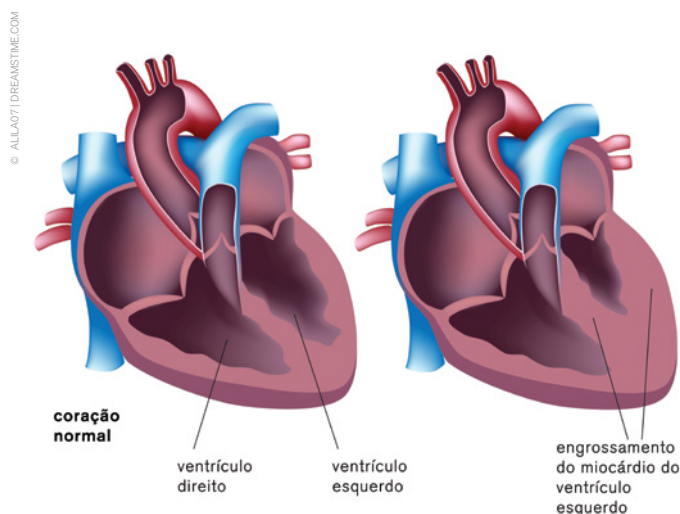


Figura 5.2 – À esquerda: coração normal. À direita: coração com hipertrofia ventricular esquerda.

A capacidade de hipertrofia difere de acordo com o tipo celular. Independentemente do local, a ocorrência de aumento do volume (e das funções) nas células hipertrofiadas depende de alguns aspectos. Devemos considerar que células de algum modo lesionadas não são capazes de hipertrofiar, pois há a necessidade de as organelas celulares estarem funcionalmente íntegras para que as reações necessárias à sobrevivência celular se deem sem prejuízos. Em concordância, a integridade da inervação também é relevante,

especialmente para células e tecidos cujas atividades dependam diretamente de estimulação nervosa. Como exemplo podemos citar o coração, órgão que, quando desnervado, não se hipertrofia. Ainda, como as células hipertrofiadas são mais exigentes, o aporte de nutrientes e de O_2 deve ser suficientemente grande para suplantar esta demanda aumentada, o que pode corresponder a um maior fluxo sanguíneo regional. Em termos de mecanismos, sabe-se que os estímulos que induzem a hipertrofia podem atuar sobre uma série de genes, incluindo genes codificadores de proteínas estruturais, de fatores de crescimento e de receptores para fatores de crescimento, além de estimularem a produção de novas organelas (mitocôndrias, especialmente).

Embora a hipertrofia altere o volume e o peso de dado órgão ou tecido (já que as células estão maiores e mais pesadas), devemos observar que não há mudanças na arquitetura da estrutura em questão. O que chama a atenção é que, em boa parte das situações onde se observa hipertrofia, observa-se também hiperplasia (proliferação celular aumentada com manutenção da diferenciação normal – tópico que veremos em maiores detalhes à frente), como ilustrado na Figura 5.1. Isso se deve ao fato de que a hipertrofia celular tem um limite, e alcançado este limite, a célula tende a se dividir ou, mais precisamente, liberar estímulos às células-tronco (CT) do tecido em questão para que estas se multipliquem e se diferenciem para o tipo celular que está sob intenso estímulo. O que determina este potencial regenerativo dos tecidos é o potencial replicativo de suas células.

A classificação das células sob o ponto de vista replicativo (lábeis são capazes de se replicar; estáveis replicam-se apenas sob necessidade; perenes não se replicam) foi proposta no final do século XIX e tem sido reconstruída conforme se aumenta o entendimento sobre regeneração tecidual. Os conhecimentos adquiridos sobre as CT têm mostrado que as coisas não são tão “simplórias” quanto parecem. Os tecidos adultos são majoritariamente formados por células altamente diferenciadas, as quais possuem tamanha especialização às custas da restrição (absoluta ou relativa) do potencial replicativo. Logo, mesmo situações triviais de renovação tecidual não podem depender exclusivamente de células que já são diferenciadas. Evidências apontam para a existência de *CT somáticas* (populações de células primitivas com alto potencial replicativo em tecidos adultos), as quais podem se dividir para produzir novas células que, por sua vez, sofrerão diferenciação e substituirão as células perdidas.

A presença de tais populações de CT se dá em praticamente todos os tecidos humanos, variando significativamente em quantidade. Assim, interpretamos tecidos constituídos por células lábeis como aqueles que mais possuem CT somáticas; tecidos formados por células perenes, em contrapartida, são os que menos as possuem.

Atletas que, por qualquer razão, precisam se afastar da prática de exercícios intensos geralmente veem seus músculos perderem o volume adquirido mediante o grande esforço físico. Podemos presumir, com este exemplo, que a hipertrofia é um processo reversível. Isto é de fato verdade para a maioria das células hipertrofiadas, as quais tendem a voltar ao normal uma vez cessado o estímulo que as hipertrofiou. Caso tenha havido hiperplasia juntamente com a hipertrofia, mecanismos de apoptose podem ser ativados para reduzir o excesso de células ao nível normal. Todavia, se o estímulo responsável por causar hipertrofia persiste por um longo período, como, por exemplo, na sobrecarga prolongada do coração, a apoptose também pode acontecer, só que com as células hipertrofiadas, levando o órgão entrar em insuficiência.

5.1.3 Hipoplasia

A diminuição da taxa de divisão celular (hipoplasia: do grego hypo = pouco; plasis = formação) resulta em diminuição do volume e do peso do órgão ou tecido afetado, embora se conserve a arquitetura regional básica.

Assim como as demais alterações vistas até o momento, a hipoplasia pode também ser fisiológica ou patológica, sendo que o que se observa em termos de mecanismos nada mais é do que a diminuição do ritmo de renovação celular, aumento da taxa de destruição das células ou a ocorrência de ambos os fenômenos concomitantemente. Como exemplo de hipoplasia fisiológica podemos mencionar a involução do timo³ a partir da puberdade. Já dentre os casos de hipoplasia patológica destacamos a relevância clínica das hipoplasias de medula óssea, sejam provocadas por agentes tóxicos, sejam resultado de uma infecção. Este quadro causa as *anemias hipoplásicas* (mais comumente referidas como anemias aplásicas, embora tenhamos visto que esta nomeação não é a mais adequada), que podem ou não estar acompanhadas de diminuição do número das demais células sanguíneas. Outro exemplo é o de pacientes diagnosticados com AIDS; nestes indivíduos é possível observar, com frequência, hipoplasia

³ Timo: Corpo glandular situado na cavidade mediastínica anterior com importante papel nos processos imunológicos (apresenta desenvolvimento máximo até a puberdade, etapa a partir da qual começa sua involução).

dos órgãos linfoides. Também verificamos a ocorrência de hipoplasias no período embrionário, configurando-se como um erro de formação de determinado órgão (ou parte de órgão), tal qual visto nos casos de hipoplasia renal, por exemplo. De menor impacto clínico mas de frequente incidência podemos mencionar a hipoplasia do esmalte dentário (Figura 5.3), visualmente caracterizada pela presença de manchas brancas, rugosas ou de sulcos no(s) dente(s) onde a hipoplasia ocorreu.



Figura 5.3 – Hipoplasia do esmalte dentário.

Com exceção das que ocorrem durante a embriogênese, as hipoplasias patológicas são consideradas fenômenos reversíveis, e as consequências da ocorrência deste distúrbio de proliferação celular dependerão da intensidade com que o processo ocorre e qual a extensão acometida no órgão ou tecido.

Atente-se para o seguinte: assim como vimos que hipertrofia e hiperplasia podem ocorrer concomitantemente, o mesmo é válido para hipotrofia e hipoplasia. Na prática usa-se chamar de *hipotrófico* um órgão com menor peso e volume, embora não possamos saber, macroscopicamente, se neste órgão há só hipotrofia, só hipoplasia ou uma mistura dos dois distúrbios (e se esse for o caso, em qual proporção cada um contribui para o efeito final). Deste modo, não confunda, em termos de patogênese, a hipotrofia de um órgão com a hipotrofia celular.

5.1.4 Hiperplasia

A hiperplasia é um processo que ocorre principalmente como resultado da proliferação celular aumentada (mantendo-se a diferenciação normal), mas também pode derivar, em alguns casos, do retardo da apoptose. Independentemente do mecanismo subjacente, o que se observa é o órgão ou tecido com volume e peso aumentados. Evidentemente, órgãos com células perenes (onde há pouquíssimas CT somáticas) não ficam hiperplásicos, mas sim, no máximo, hipertróficos.

Assim como discutido para a hipertrofia, para a hiperplasia também é válido dizer que se trata de um fenômeno adaptativo, sendo que aqui o estímulo é capaz de aumentar a síntese de fatores de crescimento e seus receptores, assim como é capaz de ativar rotas intracelulares que levarão, em última instância, à divisão e diferenciação celulares. Desta forma, são necessários para a hiperplasia os mesmos requisitos para que haja hipertrofia: suprimento sanguíneo suficiente para atender à maior demanda metabólica, integridade das células e da inervação do órgão. Não raramente o mesmo estímulo pode tanto desencadear hipertrofia quanto hiperplasia, uma combinação já ilustrada na Figura 5.1 e já comentada acima.

Podemos observar na prática tanto casos de hiperplasia fisiológica quanto de hiperplasia patológica. Situações fisiológicas incluem componentes do útero gravídico (a musculatura fica hipertrófica, mas glândulas e vasos tornam-se hiperplásicos), hiperplasia do epitélio glandular mamário na puberdade, e as *hiperplasias compensatórias* (como na regeneração hepática após hepatectomia parcial, e como a que ocorre em um rim após nefrectomia ou lesão grave do rim contralateral; Figura 5.4). Na hiperplasia compensatória geralmente coexiste a hipertrofia das células estimuladas. Digno de nota, este mesmo mecanismo de hiperplasia compensatória, ora fisiológico, pode evoluir para uma hiperplasia patológica. Durante o processo que começa conservando os padrões e a arquitetura do órgão atingido podem surgir alterações na quantidade e no arranjo das células recém-formadas, configurando hiperplasia patológica. Tal evolução é observada, por exemplo, nos casos de hiperplasias que se iniciam como uma forma de regeneração (regeneração hiperplásica de hepatócitos em vigência de um quadro de cirrose hepática).



Figura 5.4 – Rim normal de porco (à esquerda) em comparação ao rim de um animal que possui apenas um dos órgãos. "Journal.pone.0049735.g001" by van Vuuren SH, Sol CM, Broekhuizen R, Lilien MR, Oosterveld MJ, Nguyen TQ, Goldschmeding R, de Jong TP - PLoS ONE. Licensed under CC BY 3.0 via Wikimedia Commons - <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Journal.pone.0049735.g001.TIF#/media/File:Journal.pone.0049735.g001.TIF>

Hiperplasias inflamatórias também são consideradas hiperplasias patológicas. Como vimos no capítulo 4, as inflamações podem causar prejuízos morfológicos em alguns tecidos acometidos. O sistema lança mão de mecanismos de hiperplasia para conseguir regenerar, por exemplo, células epiteliais eventualmente destruídas, e para estimular a neoformação conjuntivo-vascular. Embora esta multiplicação celular idealmente ocorra somente na quantidade necessária para recuperar a estrutura dos tecidos lesados, em algumas inflamações crônicas a produção de células acaba sendo exagerada, caracterizando hiperplasia de epitélio ou de tecido conjuntivo em resposta ao excesso de produção de fatores de crescimento no tecido inflamado. A hiperplasia, neste contexto, pode resultar no que chamamos de lesões papilomatosas ou poliposas.

Outras hiperplasias patológicas incluem as secundárias à hiperestimulação hormonal, tais como a hiperplasia da glândula tireoide em resposta à produção excessiva do hormônio TSH (do inglês, *thyroid-stimulating hormone*) e a hiperplasia da mama e/ou do endométrio decorrente do aumento de estrógenos circulantes (estas situações em especial associam-se ao risco de desenvolvimento de câncer nestes órgãos, logo, podem ser consideradas lesões pré-cancerosas, como veremos adiante; Figura 5.5).

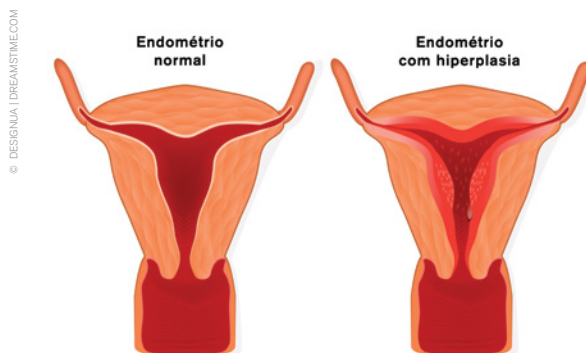


Figura 5.5 – Na hiperplasia endometrial o revestimento mucoso interno do útero (endométrio) torna-se demasiado espesso e, com frequência, sangra significativamente.

Uma consideração especial à frequente *hiperplasia prostática* benigna faz-se necessária. Trata-se de uma alteração relativamente comum, mas sem etiopatogênese totalmente definida. Possivelmente decorre das oscilações dos níveis circulantes de androgênios⁴ em homens com mais de 50 anos de idade. A Figura 5.6 ilustra a situação, evidenciando os efeitos da hiperplasia da próstata principalmente sobre o fluxo urinário a partir da bexiga pela uretra. Embora a figura não mostre, você já aprendeu neste capítulo que a parede (músculo liso) da bexiga, nesta situação, pode também apresentar-se hipertrofiada em resposta à dificuldade para o fluxo urinário imposta pelo tamanho aumentado da próstata. A esta hipertrofia vesical adaptativa à hiperplasia prostática damos o nome de bexiga de esforço.

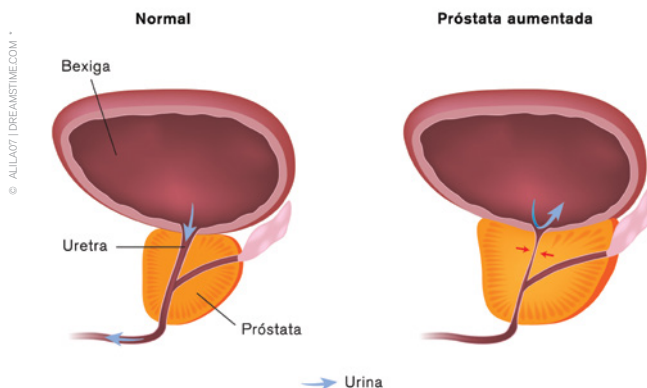


Figura 5.6 – Hiperplasia prostática benigna. À esquerda, estruturas normais. À direita, a próstata hiperplásica impõe dificuldade ao fluxo urinário a partir da bexiga pela uretra.

4 Androgênios: hormônios sexuais masculinos.

É importante reforçarmos que a capacidade de hiperplasia de tecidos com células lábeis e estáveis (grandes quantidades de CT somáticas) tem um limite, ou seja, as células não se multiplicam indefinidamente. Um dos principais aspectos subjacentes ao fenômeno é o fato de que as células hiperplásicas conservam os mecanismos de controle da divisão celular, embora configurem-se como uma nova população crescente no local estimulado. Ainda, tal qual a hipertrofia, a hiperplasia também é um processo reversível (mecanismos apoptóticos eliminam células no processo de reversão de hiperplasias). Se analisarmos esta situação com cautela, perceberemos que estas duas propriedades são fundamentais para a distinção entre hiperplasia e neoplasia (tópico que veremos mais detalhadamente a seguir): as células neoplásicas multiplicam-se de maneira autônoma e independente de estímulo. Todavia, na prática por vezes a situação é complexa; nem sempre é possível distinguir seguramente uma hiperplasia de um tumor benigno, devido ao fato de que nem sempre é possível reconhecer a existência ou não de um agente que estimule a proliferação celular. Lesões proliferativas de órgãos hormônio-dependentes, como a próstata, por exemplo, estão sujeitas à possibilidade de equívocos desta natureza. Como veremos adiante, algumas hiperplasias patológicas são consideradas lesões potencialmente neoplásicas.

5.1.5 Metaplasia

Entende-se por metaplasia a mudança de um tipo de tecido adulto (que pode ser epitelial ou mesenquimal⁵) para outro tecido adulto diferenciado da mesma linhagem. É importante ficar claro que um tipo de epitélio pode se transformar em outro tipo de epitélio, mas, via de regra, um epitélio não se modifica para um tecido mesenquimal e vice-versa. Casos onde ocorre a diferenciação de dadas células a células de linhagem diferente recebem o nome de *transdiferenciação*. Este fenômeno é perceptível, por exemplo, em processos de reparo e regeneração nos quais células epiteliais se diferenciam em fibroblastos.

O mecanismo subjacente à metaplasia é sutil e envolve a reprogramação gênica das CT somáticas sobreviventes de um tecido à medida em que elas se proliferam e se diferenciam objetivando reparar os danos provocados por um ambiente nocivo. Esta reprogramação envolve, essencialmente, a inativação de alguns genes determinantes para a diferenciação do tecido original, assim como o desligamento dos mecanismos de repressão envolvidos na diferenciação do

5 Tecidos mesenquimais: grupo que compreende o tecido conjuntivo, o tecido ósseo e cartilagens, vasos sanguíneos e linfáticos e o tecido muscular.

novo tecido em formação. A metaplasia é um fenômeno reversível, mas se o estímulo nocivo se estende cronicamente, há chances de se estabelecer uma lesão pré-cancerosa.

Assim como outros processos que vimos até agora, a metaplasia também é considerada uma forma de adaptação a estímulos, especialmente os agressivos. Podemos dizer que as células metaplásicas são mais resistentes a agressões, mas temos de ter parcimônia na interpretação desta colocação. Seria um equívoco assumir a metaplasia como algo “benéfico”, caso compreendêssemos o fenômeno como simplesmente uma troca de um tecido mais “frágil” por outro mais “resistente”, melhor adaptado à agressão. O tecido onde ocorreu metaplasia fica de fato mais resistente, mas às custas da presença de um tipo celular que não lhe é normal. Neste processo perdem-se características fisiológicas importantes do tecido original, tais como, produção de muco (epitélio respiratório) e capacidade absorviva (epitélio intestinal).

Importantes exemplos de estímulos agressivos capazes de mobilizar o maquinário celular para o processo de metaplasia incluem agressões mecânicas persistentes, irritação prolongada por calor e/ou por agentes químicos e inflamações crônicas. O tabagismo, em especial, é o exemplo clássico utilizado para compreensão do fenômeno de metaplasia por congregar em si todos estes tipos de estímulos agressores. A inalação da fumaça por indivíduos tabagistas agri-de as vias aéreas, destruindo células expostas por onde passa (cavidade oral, faringe, laringe, brônquios, bronquíolos e espaços alveolares). Além de uma agressão química, a fumaça dos cigarros também destrói células em virtude de sua alta temperatura e poder abrasivo (a fumaça carrega consigo materiais particulados como sílica, por exemplo). Como resultado temos, evidentemente, inflamação crônica e morte celular. Na tentativa de regenerar e reparar o tecido, mecanismos de metaplasia são ativados; surgem então lesões caracterizadas pela substituição do epitélio pseudoestratificado ciliado dos brônquios (epitélio respiratório normal) por epitélio estratificado pavimentoso (metaplasia escamosa). Este epitélio não é ciliado, o que se refletirá em prejuízo dos batimentos ciliares sincrônicos responsáveis por levar muco (e conseqüentemente partículas invasoras e micro-organismos ali detidos) trato respiratório acima para fins de eliminação. Esta inabilidade certamente expõe o organismo a um maior risco de infecções respiratórias, por exemplo. Esta situação deixa claro como é um equívoco associarmos a ocorrência de metaplasia a um processo desejável e benéfico ao *organismo*.

A classificação das metaplasias em diferentes tipos segue uma nomenclatura que evidencia a natureza do tecido metaplásico, deixando subentendido o tecido de origem. Por exemplo: quando falamos *metaplasia escamosa* estamos nos referindo às características do novo tecido (estratificado pavimentoso); o tecido de origem poderia ser estratificado, pseudoestratificado ou simples, com ou sem atividade secretória, que não faria diferença para fins de nomenclatura. Além da metaplasia escamosa, outro termo usado com certa frequência é *metaplasia epidermoide* (quando o tecido metaplásico é estratificado pavimentoso queratinizado). Acompanhe pela Tabela 5.2 os principais tipos de metaplasia com respectivos exemplos de ocorrência:

TECIDO ORIGINAL	TECIDO METAPLÁSICO	EXEMPLO
Epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado	Epitélio queratinizado	Ocorre no epitélio da boca e esôfago em resposta a irritação prolongada
Epitélio pseudoestratificado ciliado	Epitélio estratificado pavimentoso, queratinizado ou não	Ocorre nos brônquios de indivíduos tabagistas
Epitélio mucossecretor	Epitélio estratificado pavimentoso, queratinizado ou não	Ocorre na transformação do epitélio endocervical em epitélio ectocervical (cérvis uterina)
Epitélio glandular seroso	Epitélio com células caliciformes (epitélio mucíparo)	Metaplasia intestinal da mucosa gástrica

TECIDO ORIGINAL	TECIDO METAPLÁSICO	EXEMPLO
Epitélio estratificado es- camoso	Epitélio com células ca- liciformes (epitélio mucí- paro)	Esôfago de Barrett
Tecido conjuntivo	Tecido cartilaginoso ou ósseo	Ossificação de cicatrizes
Tecido muscular	Tecido ósseo	Miosite ossificante

Tabela 5.2 – Principais tipos de metaplasia.

5.1.6 Displasia

Em Patologia dá-se o nome de *displasia* a distúrbios onde concomitantemente ocorrem, em graus variados, alterações de proliferação e redução/perda da capacidade de diferenciação celulares. Mais uma vez estamos tratando de um fenômeno que inicia-se como uma estratégia tecidual para se adaptar a uma agressão capaz de destruir células. A proliferação celular aumenta na tentativa de reparar tais perdas, e, como já vimos, quanto maior a capacidade proliferativa, menor a capacidade de diferenciação. Deste desequilíbrio surgem as displasias.

Conforme salientam Oliveira e Bacchi (2010), o uso do termo *displasia* é muito difundido na prática clínica, tanto quanto é empregado inadequadamente. Com frequência vemos o termo sendo utilizado para designar lesões cujas alterações microscópicas são as mais diversas dentro do conjunto que abarca todas as alterações de proliferação e diferenciação celulares que vimos até aqui (especialmente as lesões hiperproliferativas). Devemos prezar pelo bom senso e critério científico para reconhecermos que só se emprega o termo displasia quando se é possível identificar, microscopicamente, alterações de proliferação e diferenciação celulares ocorrendo concomitantemente.

Com frequência observam-se atipias celulares e arquiteturais nas células displásicas, sendo a atipia mais prevalente a cariomegalia⁶. Em geral, tais atipias e a prejudicada capacidade de diferenciação resultam da elevada taxa de divisão observada nestas células, as quais se tornam instáveis e muitas vezes inaptas a corrigir eficientemente erros de replicação do DNA (especialmente se a agressão vem ocorrendo cronicamente). Não é incomum que o próprio agente agressor também seja capaz de lesar diretamente o DNA das células; quando esta capacidade é reconhecida, dá-se o nome de *agente genotóxico* ao estímulo agressor.

As displasias podem se estabelecer diretamente nos tecidos, assim como também podem se originar a partir de tecidos metaplásicos ou hiperplásicos (ou associarem-se a eles). Não raramente as displasias evoluem para o estabelecimento de neoplasias especialmente em tecidos epiteliais. As células sob intenso estímulo proliferativo vão perdendo a capacidade de diferenciação e, a depender da intensidade e duração do estímulo, podem se iniciar em um processo de transformação celular que será caracterizado pela capacidade adquirida de proliferação autônoma. Embora as displasias associem-se ao posterior aparecimento de câncer na área afetada, nem sempre o prognóstico é este; algumas displasias podem estacionar ou até mesmo regredir, caso a agressão cesse e as lesões já estabelecidas sejam de baixo grau (ver considerações sobre nomenclatura a seguir).

Em vista de tais considerações, podemos inferir que as displasias, por afetarem acentuadamente a proliferação e diferenciação celulares, são processos altamente complexos e de repercussões clínicas consideravelmente relevantes. Muitas displasias, inclusive, são consideradas lesões pré-cancerosas, quando não são, de fato, muito difíceis de serem discriminadas das neoplasias propriamente, em especial das estabelecidas em tecidos epiteliais. Isso motivou especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS) a atribuírem às displasias epiteliais o nome de neoplasias intraepiteliais, as quais podem ser classificadas, de acordo com a intensidade e a extensão das alterações celulares, como sendo de baixo grau (grau I), grau moderado (grau II) ou alto grau (grau III). Quanto mais alto o grau, mais grave o quadro e maiores são as chances de evolução para um câncer. Embora diferentes sítios possam apresentar displasia (mucosa gástrica e epitélio brônquico, por exemplo), esta nomenclatura é tradicionalmente empregada para caracterizar casos de lesões displásicas pré-cancerosas em tecidos epiteliais da pelve e períneo, a saber: neoplasias intraepiteliais vulvares

6 Cariomegalia: Crescimento nuclear acima do normal em resposta à maior quantidade de DNA e cromatinas gigantes.

(NIV), neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), neoplasias intraepiteliais penianas (NIP ou NIPe), neoplasias intraepiteliais prostáticas (NIP) e neoplasias intraepiteliais anais (NIA).

O exame ginecológico de Papanicolaou (ou colpocitologia oncótica) é reconhecido mundialmente como o exame padrão-ouro para a identificação de câncer de colo de útero ou de lesões celulares que podem dar origem ao câncer de colo de útero. Neste exame são coletadas por esfoliação células do endocérvid e do ectocérvid, as quais serão dispostas sobre uma lâmina histológica e coradas (pelo método de coloração desenvolvido pelo mesmo médico, o grego Geórgios Papanicolaou) para serem observadas microscopicamente em busca de alterações displásicas. Caso lesões desta natureza sejam encontradas, elas serão classificadas como NIC I, II ou III. Considerando que se indica a realização deste exame anualmente (mesmo na ausência de queixas ginecológicas), a chance de se identificar NIC ainda em grau I é grande, conferindo a este simples exame um valor preventivo considerável, dado que, quanto menor o grau das lesões, maiores as chances de tratamento para não evolução a um quadro de neoplasia maligna. A Figura 5.7 ilustra esquematicamente como se apresentam as células de colo uterino normais comparativamente a células do mesmo sítio onde podem ser observadas alterações displásicas variando de leves (NIC I) a severas (NIC III).

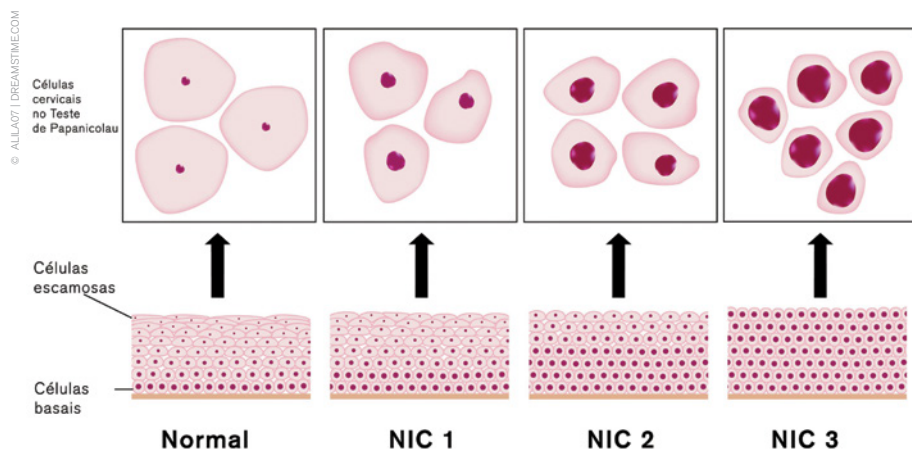


Figura 5.7 – Neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), graus I a III. Observe alterações proliferativas e aspectos morfológicos típicos de células primitivas, tais como aumento do tamanho do núcleo proporcionalmente ao citoplasma e basofilia celular.

5.2 Lesões e condições pré-cancerosas

Como vimos em diferentes momentos ao longo deste capítulo, algumas alterações patológicas associam-se à maior *probabilidade* de ocorrência de câncer no seu tecido de origem. Atente-se para o seguinte: estas *lesões ou condições pré-cancerosas* não vão invariavelmente caminhar para o estabelecimento de um câncer maligno no tecido em que se originaram. Elas simplesmente apresentam maior chance de caminhar para este desfecho do que o tecido normal, tanto que não nos é possível ao menos precisar quanto tempo se passa entre a identificação de uma destas lesões e o aparecimento do câncer propriamente. Tal qual pontuado por Brasileiro-Filho e colaboradores (2012), um nome mais adequado para tais lesões e condições talvez fosse “lesões e condições *potencialmente cancerosas*”.

As displasias são as principais lesões pré-cancerosas conhecidas. Vimos que, independentemente do tecido acometido (colo uterino, mucosa gástrica, epitélio brônquico, epitélio glandular da próstata ou epitélio vulvar, para mencionar os mais relevantes), quanto mais alto o grau da lesão, mais grave o quadro e maiores são as chances de evolução para um câncer em um curto espaço de tempo.

Além das displasias, destacamos também algumas hiperplasias que podem ser consideradas lesões pré-cancerosas (hiperplasia do endométrio e pólipos adenomatosos do intestino grosso, por exemplo). Lembre-se que as hiperplasias podem ser fenômenos associados à regeneração, tal qual a hiperplasia vista no fígado cirrótico. Neste caso, especificamente, a regeneração hiperplásica é considerada uma lesão pré-cancerosa que representa alta probabilidade de evolução para carcinoma hepatocelular.

No grupo de *condições pré-cancerosas* salientamos as alterações genéticas que cursam com maior predisposição ao desenvolvimento de certos tipos de câncer, tais como: polipose familiar do cólon, xeroderma pigmentoso, carcinoma colorretal hereditário sem polipose e carcinomas mamários hereditários. Observe que estas são condições e não lesões pré-cancerosas, uma vez que, pelo menos por certo tempo, não se observam alterações morfológicas dos órgãos ou tecidos que, no futuro, podem vir a ser acometidos pelo câncer.

A descoberta de alterações em oncogenes, genes supressores tumorais e genes reguladores do reparo do DNA tem contribuído para a compreensão de mecanismos envolvidos no aparecimento de diferentes tipos de câncer. Oncogenes são genes que, quando expressos, causam o aparecimento de câncer. Genes supressores tumorais são genes responsáveis por controlar a multiplicação e diferenciação celulares. Em indivíduos portadores de apenas um alelo normal do gene constata-se uma maior probabilidade de ocorrência de neoplasia. Genes de reparo do DNA são responsáveis por codificar moléculas que atuam sobre o reconhecimento e reparo de lesões no DNA; quando há mutações em tais genes, a chance de aparecimento de câncer aumenta significativamente. No carcinoma mamário hereditário, por exemplo, sabe-se que há mutações nos genes de reparo do DNA *BRCA-1* e *BRCA-2* em pelo menos 80% dos casos (nos casos de cânceres de mama esporádicos, tais mutações são pouco frequentes).

5.3 Neoplasias: nomenclatura e classificação

As neoplasias compreendem um amplo conjunto de desordens que podem ser agrupadas mediante a convergência de algumas características, tais como:

- Descontrole (aumento) da proliferação celular;
- Redução ou perda da diferenciação celular;
- Autonomia de crescimento (crescimento não subordinado ao controle fisiológico, principal característica que diferencia as neoplasias das hiperplasias e displasias).

Vemos com frequência as palavras *câncer*, *tumor* e *neoplasia* sendo utilizadas como sinônimos. Câncer é a tradução em latim da palavra grega *karkinos* (caranguejo), termo utilizado por Galeno para descrever sua impressão diante de um tumor maligno de mama cujas veias, intumescidas e ramificadas, lembravam as patas de um caranguejo. Atualmente podemos utilizar a palavra câncer para indicar neoplasias malignas. Tumor refere-se a qualquer aumento de volume localizado, não necessariamente associado a neoplasias (pode ser resultante de uma inflamação, por exemplo). Logo, no que diz respeito às neoplasias, o termo tumor pode ser utilizado para se referir a neoplasias em órgãos sólidos, onde podemos constatar o maior número de células formando uma massa, um volume. *Neoplasia* (do grego *neo* = novo + *plasis* = formação) é um termo mais genérico que preferencialmente será adotado neste capítulo.

Podemos classificar as neoplasias em duas grandes categorias com base em alguns aspectos relativos a evolução, apresentação clínica, características histomorfológicas e comportamento das mesmas: *neoplasias benignas* e *neoplasias malignas*. Em termos de evolução e comportamento clínico, as neoplasias benignas são relativamente menos agressivas e geralmente não letais, podendo existir em órgãos ou tecidos por anos sem causar prejuízo significativo (ou mesmo perceptível) aos organismos que as comportam (compreenderemos algumas reservas a esta interpretação adiante). Opostamente, as neoplasias malignas em geral evoluem de modo bastante acelerado, provocando alterações morfofuncionais perceptíveis que levam, frequentemente, o organismo acometido à óbito. A observação microscópica (histomorfologia) das lesões neoplásicas contribui substancialmente para a diferenciação inequívoca entre neoplasias benignas e malignas. Trataremos alguns exemplos particularmente relevantes adiante, cabendo-nos a esta altura reconhecer que tanto neoplasias benignas quanto malignas compartilham dos seguintes componentes: células neoplásicas (parênquima) + estroma conjuntivovascular. As formas como estes componentes se apresentam e interagem serão determinantes para as propriedades biológicas das neoplasias.



CONEXÃO

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Embora tenhamos evoluído consideravelmente na compreensão sobre a fisiopatologia e tratamento desta doença, ainda temos muito o que entender sobre esta condição multifatorial e profundamente complexa de implicações importantes para a sociedade moderna. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) é o órgão auxiliar do Ministério da Saúde no desenvolvimento e coordenação das ações integradas para a prevenção e o controle do câncer. As ações do INCA compreendem desde a assistência médico-hospitalar até a atuação em áreas estratégicas, como prevenção e detecção precoce, formação de profissionais especializados, desenvolvimento de pesquisas e geração de informação epidemiológica. Para saber mais sobre o INCA e sobre o câncer, especialmente no Brasil, acesse o link: www.inca.gov.br

A relevância da histomorfologia justifica a utilização deste parâmetro como aspecto central para atribuição da mais usual das nomenclaturas para neoplasias. De acordo com este critério, a neoplasia é identificada pelo tecido ou célula proliferante considerando as seguintes regras:

- Sufixo -oma: utilizado na composição do nome de qualquer neoplasia, seja benigna ou maligna;
- Carcinoma: refere-se a tumor maligno que reproduz epitélio de revestimento e, sendo usada como sufixo, sempre indica malignidade;
- Sarcoma: neoplasia maligna mesenquimal, e, sendo usada como sufixo, indica tumor maligno de determinado tecido;
- Blastoma: pode ser utilizada tanto como sinônimo de neoplasia quanto como sufixo relativo a tumor que reproduz estruturas com características embrionárias.

De acordo com a forma mais usual de denominação de uma neoplasia, parte-se do nome da célula, tecido ou órgão reproduzido e acrescentam-se os sufixos supracitados conforme pertinência (confira alguns exemplos na Tabela 5.3). Você poderá se deparar em seus estudos com nomenclaturas que consideram outros aspectos para designar certas neoplasias. Carcinoma epidermoide, por exemplo, refere-se a um epitélio neoplásico que produz queratina, logo, tem diferenciação semelhante à epiderme. Há de se considerar também o uso de epônimos⁷ no que diz respeito à nomenclatura de neoplasias (sarcoma de Kaposi, tumor de Wilms e linfoma de Hodgkin, por exemplo).

Um tipo especial de tumor é o *teratoma* (que pode ser benigno ou maligno). Teratomas são tumores cuja origem são células toti ou multipotentes, e que se formam principalmente nas gônadas. Em virtude de sua origem, os teratomas são constituídos por tecidos derivados de dois ou dos três folhetos embrionários. A Figura 5.6 mostra um exemplo de teratoma, o teratoma cístico (ou cisto dermóide). Trata-se de um tumor benigno que acomete um ou os dois ovários (casos bilaterais correspondem a 15% do total dos diagnósticos) de mulheres em idade reprodutiva. Em geral, é possível perceber macroscopicamente a diferenciação de tecidos pelas estruturas organoides variadas (dispostas de modo desorganizado), que podem incluir ossos, tecido muscular, tecido cartilaginoso, pele e anexos, tecido nervoso e dentes, dentre outros. Este alto grau de diferenciação usualmente corresponde a teratomas benignos; em teratomas malignos as células apresentam pobre diferenciação.

⁷ Epônimo: Palavra formada a partir do nome de uma pessoa (real ou fictícia).



Figura 5.6 – Teratoma cístico benigno com aproximadamente 4 cm de diâmetro. Observe a presença de pelos no interior do tumor. Microscopicamente observou-se também a presença abundante de neuroglia e de um neurônio. "Mature cystic teratoma of ovary" by Photograph by Ed Uthman, MD. - <http://web2.airmail.net/uthman/specimens/index.html>. Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mature_cystic_teratoma_of_ovary.jpg#/media/File:Mature_cystic_teratoma_of_ovary.jpg

A seguir nos concentraremos na divisão das neoplasias entre benignas e malignas. Características gerais serão abordadas, e eventuais exceções às regras serão devidamente ressaltadas conforme pertinência e relevância.

5.4 Neoplasias benignas

As neoplasias benignas são interpretadas como relativamente menos graves do que as neoplasias malignas especialmente pelo fato de mais raramente provocarem óbito do organismo acometido (exceção: tumores pancreáticos benignos secretores de insulina podem ser letais por submeterem o organismo a um nível hipoglicêmico potencialmente fatal). Entretanto, estas neoplasias podem ser causa de algumas complicações morfofuncionais resultantes principalmente de efeitos compressivos ou obstrutivos junto a vasos sanguíneos, linfáticos e órgãos adjacentes. Devemos considerar, contudo, que o crescimen-

to de neoplasias benignas, como já mencionado anteriormente, é lento, o que se deve ao baixo índice mitótico destas células. Assim, geralmente transcorre-se um longo período até que o tumor adquira tamanho suficiente para ser capaz de, por exemplo, causar necrose ou hipotrofia de estruturas circunvizinhas como resultado de uma obstrução ou constrição do aporte sanguíneo.

Diferentemente das neoplasias malignas, as células de neoplasias benignas via de regra não se infiltram em tecidos vizinhos e não se disseminam espontaneamente, ou seja, neoplasias benignas não originam metástases. Esta característica repercute diretamente sobre o prognóstico destes quadros: como as células crescem unidas entre si e geralmente formam uma massa esférica (crescimento expansivo, nodular) envolta por uma cápsula fibrosa (aspecto cístico; Figura 5.6), a retirada cirúrgica de tumores benignos é uma abordagem viável e frequentemente bem-sucedida (exceção: tumores localizados profundamente no encéfalo não podem ser acessados cirurgicamente; assim, embora alguns possam ser benignos, eles crescem até afetar a circulação e/ou áreas vitais, levando o paciente a óbito, sendo, por esta razão, chamados de biologicamente malignos). Pólipos intestinais, por exemplo, são neoplasias benignas (podem se transformar em malignas, em alguns casos) relativamente comuns, de crescimento nodular, que podem ser retirados pela colonoscopia (Figura 5.7).

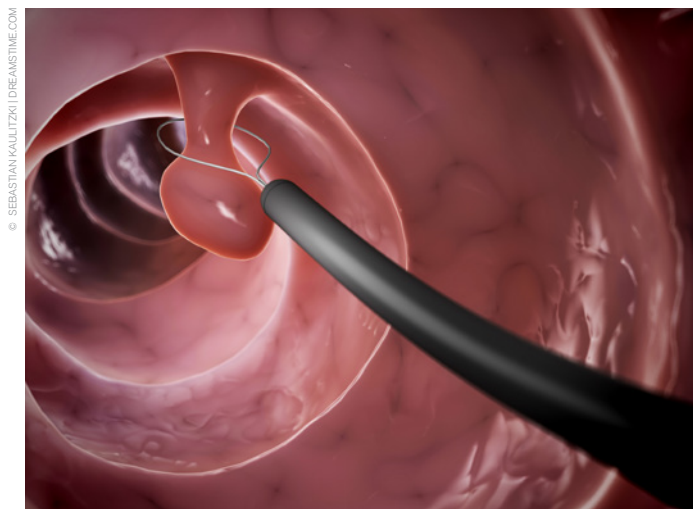


Figura 5.7 – Representação da retirada de um póipo intestinal (neoplasia benigna de crescimento nodular) por colonoscopia.

O risco de recidiva para as neoplasias benignas ressecadas cirurgicamente é menor do que o atribuído às neoplasias malignas (exceção: o adenoma pleomórfico de glândulas salivares, embora benigno, frequentemente recidiva após cirurgia). Atípias arquiteturais e celulares, quando presentes, são discretas, ou seja, células de neoplasias benignas são geralmente bem diferenciadas (reproduzem o tecido de origem).

5.5 Neoplasias malignas

Algumas propriedades e características das células pertencentes a neoplasias malignas devem ser conhecidas para que possamos ampliar nossa compreensão e entendimento sobre o câncer, seu prognóstico e formas efetivas de abordá-lo terapêuticamente. A seguir listaremos e discutiremos estas principais características e propriedades celulares:

Características bioquímicas: alterações na expressão de alguns genes durante o processo de carcinogênese podem resultar na produção de proteínas e enzimas que descaracterizam o perfil metabólico das células acometidas. Com certa frequência observa-se, por exemplo, a síntese de enzimas predominantes da fase embrionária, rápida captação de aminoácidos e açúcar e glicólise mais eficiente (glicólise anaeróbia). Em conjunto, estes fatores conferem à célula maligna uma maior capacidade de crescimento e sobrevivência às custas de processos metabólicos menos complexos, o que é uma vantagem sobre as células normais de origem.

Adesividade: as células de neoplasias malignas são sabidamente pouco diferenciadas. As características embrionárias que apresentam somadas à rápida capacidade de proliferação refletem-se na menor adesividade destas células entre si e aos tecidos vizinhos. Alguns aspectos moleculares são subjacentes ao fenômeno, tais como: alterações da membrana plasmática, perda de estruturas juncionais, redução da expressão de moléculas de adesão entre células (caderinas, por exemplo), diminuição de moléculas que fixam as células ao interstício, dentre outros.

Crescimento autônomo: as células de neoplasias malignas não respondem ao rígido controle fisiológico de crescimento.

Multiplicação e diferenciação celulares: neoplasias malignas apresentam alta taxa de multiplicação (alto índice mitótico) e pobre diferenciação celulares. Vale ressaltar que a evolução de uma neoplasia não é constante; um tumor pode se iniciar com baixa taxa de multiplicação e, em dado ponto de sua evolução, passar a crescer de modo acelerado. A diferenciação inadequada e o alto índice mitótico conferem às células malignas algumas atipias tais como: aumento da relação núcleo/citoplasma (o núcleo toma uma porção consideravelmente alta do tamanho total da célula), hiperchromasia nuclear (cromatina irregular e compacta), figuras de mitose (especialmente as atípicas, como mitoses multipolares, por exemplo) e pleomorfismo celular (variações significativas no volume e forma das células).

Motilidade e capacidade de originar metástases: a menor adesividade das células malignas possibilita que elas se movimentem, deslocando-se com facilidade e infiltrando-se em outros tecidos corporais para originar novas colônias tumorais, caracterizando o início de um processo de disseminação (metástase) que veremos com mais detalhes adiante.

Angiogênese: as células malignas são capazes de induzir a formação de novos vasos que lhe assegurem o aporte sanguíneo necessário para sobrevivência. A angiogênese aparece em tumores com tamanho superior a 1-2 mm.

Funções celulares: a perda de diferenciação das células neoplásicas malignas acarreta alterações das funções celulares, as quais, em concordância, acabam se tornando cada vez menos específicas (ou mesmo diferentes das funções exercidas por células normais). A não completa diferenciação pode acontecer em graus que variam de caso a caso; podemos encontrar desde tumores *anaplásicos* (que perderam totalmente as propriedades morfofuncionais originais) até tumores bem diferenciados (mesmo que sejam malignos), cujas características morfofuncionais reproduzem bem o tecido de origem. A aquisição de funções não pertinentes às células originais por parte de células malignas pode provocar problemas cujas implicações vão para além dos limites da neoplasia propriamente. Este é o caso de neoplasias de células não endócrinas que passam a produzir determinados hormônios tais como o hormônio adrenocorticotrófico

(ACTH) e o paratormônio, por exemplo. Como estas substâncias alcançam a circulação sanguínea, elas podem levar à manifestação de sinais sistêmicos que coletivamente podem caracterizar uma *síndrome paraneoplásica*.

5.5.1 Aspectos morfológicos das neoplasias malignas

Vimos que as neoplasias benignas em geral apresentam-se bem delimitadas, com crescimento expansivo e envoltas por uma cápsula de tecido conjuntivo. Para as neoplasias malignas a situação se torna um pouco mais complexa, uma vez que estamos tratando de neoplasias de crescimento usualmente infiltrativo e não delimitado.

Na tentativa de facilitar as orientações sobre diagnóstico (anatômico, clínico e por imagem), prognóstico e tratamento, podemos classificar as neoplasias malignas (que chamaremos nesta seção de *tumores*, já que estamos tratando de neoplasias em órgãos sólidos) de acordo com seus aspectos morfológicos. Em primeiro lugar, consideramos que os tumores podem ser císticos (na forma de um saco circunscrito por membrana) ou sólidos. Embora tenhamos visto que neoplasias císticas em geral são benignas, vale ressaltar que este não é um critério totalmente confiável para distinção entre casos benignos e malignos, haja vista que algumas neoplasias malignas também podem apresentar-se como císticas, assim como algumas neoplasias benignas podem crescer sem limites definidos por cápsula (como é o caso de alguns gliomas – tumores do sistema nervoso central – e algumas neoplasias vasculares). Digno de nota, as neoplasias podem possuir vasos sanguíneos, mas não possuem inervação. A dor sentida por pacientes com neoplasias decorre da infiltração ou compressão de órgãos e tecidos innervados. Orientemo-nos então ao estudo dos *tumores sólidos*, os quais podem se apresentar macroscopicamente sob quatro tipos, a saber:

Nodular: massa expansiva que tende a ser esférica. O crescimento nodular é tipicamente visto em tumores malignos originados em órgãos compactos como fígado, rins e pulmões. O carcinoma hepatocelular (Figura 5.7), por exemplo, é um tumor maligno que pode apresentar-se macroscopicamente como um tumor nodular (nódulos tumorais múltiplos ou único), de aparência esférica ou oval, bem circunscrito, mas não encapsulado.



Figura 5.7 – Carcinoma hepatocelular, um tipo de neoplasia maligna de apresentação morfológica nodular. "Hepatocellular carcinoma 1" by <http://web2.airmail.net/uthman/specimens/index.html>. Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hepatocellular_carcinoma_1.jpg#/media/File:Hepatocellular_carcinoma_1.jpg

Vegetante: tumores malignos (também pode corresponder a algumas neoplasias benignas) que crescem em superfícies – pele ou mucosas – formando uma massa de crescimento exófitico que pode assumir os tipos poliposo, papilomatoso ou em couve-flor. Tumores vegetantes tendem a se ulcerar precocemente.

Infiltrativo: são infiltrações maciças de neoplasias malignas em tecidos vizinhos, mas sem formar nódulos ou vegetações. Pode ser do tipo anular, que compromete a circunferência de órgãos ocos, como o intestino, provocando estenose. Pode também ser do tipo cirroso, que corresponde à formação de grande quantidade de estroma conjuntivo que fica duro, como no câncer de mama (Figura 5.8).



Figura 5.8 – Carcinoma de ducto mamário. Massa densa, irregular, preenchida por tecido adiposo. "Breast cancer" by John Hayman - Self-photographed. Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Breast_cancer.JPG#/media/File:Breast_cancer.JPG

Ulcerado: característica apresentada por tumores malignos que crescem infiltrando-se nos tecidos adjacentes e ulcerando-se no meio.

5.5.2 Propagação e disseminação de neoplasias malignas: metástases

A capacidade de se infiltrar nas adjacências, chegar a uma via de disseminação e a partir daí alcançar tecidos distantes onde darão início a novos tumores é, como você já deve ter percebido, uma das principais características das células neoplásicas malignas (e uma importante propriedade que as distingue das células neoplásicas benignas). Esta propriedade de propagação e disseminação corresponde, na prática, à gravidade da neoplasia e consequente prognóstico do quadro; quanto mais disseminada a doença, mais difícil a cura.

Uma consideração deve ser feita: nem sempre a invasão de tecidos vizinhos implicará invariavelmente na metastatização, embora seja necessário haver invasão para que haja metástase. Ilustram esta situação o carcinoma basocelular da pele e gliomas de alto grau que acometem o sistema nervoso, os quais são invasivos localmente mas não originam metástases. A seguir discutiremos mais detalhadamente esta complexa rede de fenômenos que legitima a malignidade de uma neoplasia.

Damos o nome de metástase a uma nova lesão tumoral formada a partir da neoplasia original em um sítio diferente do primeiro, considerando que não há continuidade entre as duas lesões (Figura 5.9). Diferentes tipos de câncer apresentam diferentes capacidades de metastatizar; carcinomas de células basais da pele, por exemplo, invadem tecidos adjacentes mas raramente evoluem para metástase. Já sarcomas osteogênicos normalmente se metastatizam. Neste caso específico, a formação de metástases é tão rápida que pode ser o primeiro sinal da neoplasia perceptível ao diagnóstico.

Em geral, podemos associar de maneira diretamente proporcional o tamanho e grau de anaplasia do tumor primário à probabilidade de disseminação metastática. Fato é que a identificação de metástase complica substancialmente o prognóstico e reduz muito as chances de cura. Metástase ainda é uma das principais causas de morte por câncer.



Figura 5.9 – Corte de um fígado humano apresentando múltiplos nódulos metastáticos originados de um câncer pancreático. "Secondary tumor deposits in the liver from a primary cancer of the pancreas" by Haymanj - Own work (photo by author). Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Secondary_tumor_deposits_in_the_liver_from_a_primary_cancer_of_the_pancreas.jpg#/media/File:Secondary_tumor_deposits_in_the_liver_from_a_primary_cancer_of_the_pancreas.jpg

Existem três vias a partir das quais as neoplasias malignas podem se disseminar, ou seja, originar metástases. Vamos abordar cada uma em detalhes:

Disseminação hematogênica: a disseminação de células malignas através dos vasos sanguíneos é a principal via para metastatização de sarcomas (embora carcinomas também possam se utilizar desta via para disseminação). A entrada das células para dentro dos vasos se dá mais facilmente em veias do que em artérias por questões da composição das paredes dos mesmos. Uma vez nas veias, as células neoplásicas deixam o órgão de origem e caminham com a corrente sanguínea, geralmente parando no primeiro leito capilar que alcançam. Considerando que toda a drenagem da área portal flui para o fígado e todos os fluxos sanguíneos cavais fluem para os pulmões, podemos compreender porque fígado e pulmões são justamente os dois órgãos secundários mais frequentemente envolvidos na metastatização por via hematogênica. No caso do câncer de próstata, em especial, a proximidade para com o plexo paravertebral contribui para a metastatização na coluna vertebral. Digno de nota é o fato de que, embora seja rica em capilares, a musculatura esquelética geralmente não é local de depósito secundário de células malignas. Isso nos sugere que há complexos mecanismos moleculares regendo a residência tecido-específica das células tumorais. A Figura 5.10 ilustra esquematicamente o processo de metástase por via hematogênica.

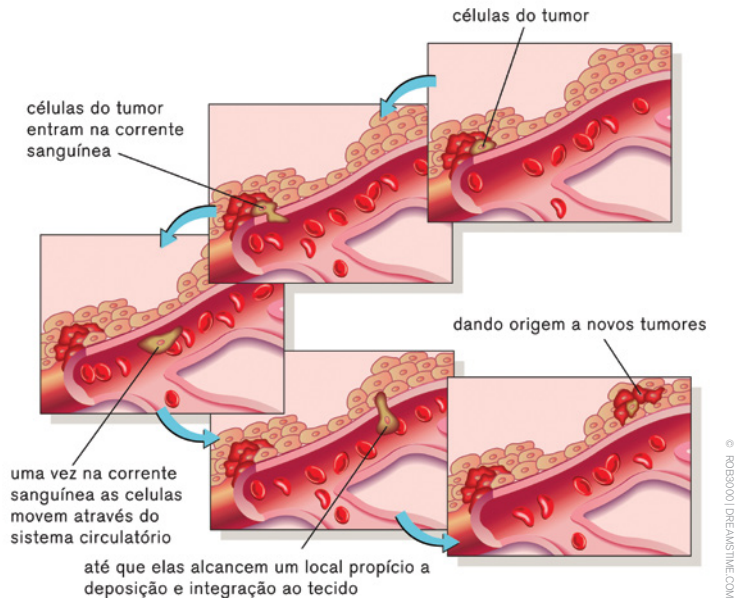


Figura 5.10 – Metástase por via hematogênica.

Nem sempre o padrão de distribuição sistêmica das metástases reflete uma simples associação entre local de origem da neoplasia e rede de drenagem venosa mais próxima. Carcinomas broncogênicos, por exemplo, tendem a metastatizar nas suprarrenais e no cérebro, já neuroblastomas podem originar colônias neoplásicas secundárias no fígado e nos ossos.

Ainda sobre esta associação entre disseminação de neoplasias e sistema circulatório faz-se importante comentarmos que certos carcinomas apresentam propensão a crescer dentro das veias (o que não corresponde, necessariamente, a ampla capacidade de disseminação). Este é o caso, por exemplo, de carcinomas de células renais, as quais podem crescer de maneira serpenteante dentro da veia renal, alcançando a partir daí a veia cava inferior e, eventualmente, o lado direito do coração.

Disseminação linfática: a disseminação de células malignas através dos vasos linfáticos é a via principal para metastatização de carcinomas. Não devemos nos esquecer que há várias conexões entre o sistema linfático e os vasos sanguíneos, logo, muitas vezes as metastatizações podem ocorrer envolvendo as duas vias simultaneamente. O local da neoplasia e a drenagem linfática na

região são determinantes para o padrão de envolvimento de dado linfonodo na disseminação das células malignas. Carcinomas pulmonares, por exemplo, tendem a se metastatizar primeiro para linfonodos bronquiais regionais, e depois para linfonodos traqueobronquiais e hilares. Um exemplo muito prevalente de disseminação linfática diz respeito ao câncer de mama. Carcinomas de mama frequentemente surgem no quadrante superior externo, o que facilita a rápida disseminação para linfonodos axilares pela proximidade (Figura 5.11). Linfonodos supra- e infraclaviculares podem ser posteriormente semeados.

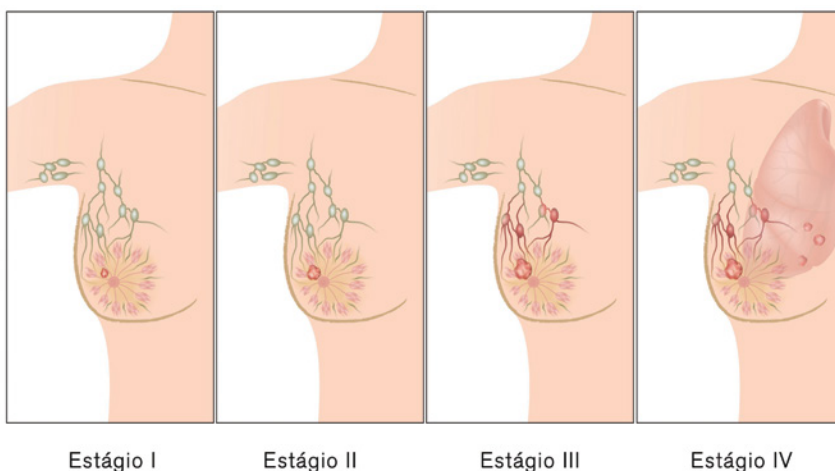


Figura 5.11 – Proximidade entre a neoplasia original (carcinoma mamário) e linfonodos axilares, favorecendo a metastatização por via linfática.

Disseminação por sementeira nas cavidades corporais: este tipo menos usual de disseminação ocorre quando as neoplasias invadem uma cavidade corporal, como a cavidade abdominal, por exemplo. As neoplasias de ovários disseminam-se preferencialmente desta maneira; nestas circunstâncias podemos observar a superfície peritoneal recoberta por metástases (o que não necessariamente implica na invasão dos demais órgãos da cavidade).

5.5.3 Neoplasias benignas *versus* neoplasias malignas: uma comparação

Tendo visto os mais diferentes aspectos patológicos concernentes às neoplasias benignas e malignas, é importante que você reconheça que, a partir de várias características, podemos traçar uma comparação entre estes dois tipos

de câncer. A Tabela 5.3 abaixo pode lhe ajudar nesta tarefa. Ainda nesta tabela você encontrará exemplos relevantes de como atribuímos a nomenclatura explicada às neoplasias benignas e malignas. Lembre-se que, em diferentes momentos ao longo deste capítulo, vimos exceções às regras de classificação; isso justifica a razão de tantos “geralmente” no conteúdo da tabela. Classificar neoplasias é uma tarefa difícil, que leva em conta múltiplos fatores e que deve estar aberta às exceções.

CARACTERÍSTICAS	NEOPLASIAS BENIGNAS	NEOPLASIAS MALIGNAS
Taxa de crescimento	Baixa	Alta
Grau de diferenciação morfo-funcional	Células bem diferenciadas	Células de bem diferenciadas a anaplásicas
Atipias celulares/arquiteturais	Raras	Frequentes
Tipo de crescimento	Expansivo (nodular)	Infiltrativo
Relação núcleo-citoplasma	Próxima ao normal	Geralmente aumentada
Invasão vascular	Ausente	Frequente
Cápsula conjuntiva	Geralmente presente	Geralmente ausente
Limites da lesão	Geralmente definidos	Imprecisos
Recidiva	Geralmente ausente	Frequente
Metástase	Ausente	Frequente
Síndrome paraneoplásica	Ausente	Rara, mas possível

TECIDO DE ORIGEM	NOMENCLATURA PARA NEOPLASIAS BENIGNAS	NOMENCLATURA PARA NEOPLASIAS MALIGNAS
Epitélio de revestimento	Papiloma	Carcinoma
Epitélio glandular	Adenoma	Adenocarcinoma
Tecido fibroso	Fibroma	Fibrossarcoma
Tecido ósseo	Osteoma	Osteossarcoma
Tecido hematopoiético		Leucemia
Órgãos linfoides		Linfoma
Tecido muscular estriado	Rabdomioma	Rabdomiossarcoma
Meninges	Meningioma	Meningioma maligno
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Angiossarcoma
Sistema melanógeno	Nevo	Melanoma maligno



REFLEXÃO

A incidência do câncer, assim como de outras doenças, incluindo as neurodegenerativas, está relacionada ao atual aumento da expectativa de vida. Por mais anos estamos expostos a fatores externos muitas vezes prejudiciais à nossa saúde, destacando-se a alimentação cada vez menos regrada e cada vez mais cheia de conservantes químicos e agrotóxicos, o seden-

tarismo, a poluição dos centros urbanos, as frustrações e estresse de uma vida com cada vez mais sobrecarga e cada vez menos prazer e descanso. Embora saibamos que determinados tipos de câncer têm um componente hereditário inegável, o caráter multifatorial desta doença é inquestionável.

Agora que você tomou conhecimento de diferentes distúrbios de proliferação e diferenciação celulares, incluindo a possibilidade de evolução de alguns casos para o real estabelecimento de uma neoplasia, reflita: para o câncer, a sábia máxima “é melhor prevenir do que remediar” tem sido considerada ao pé da letra ou temos muito mais nos preocupado em remediar do que prevenir?



LEITURA

Para um aprofundamento em mecanismos e aspectos moleculares da carcinogênese

Embora este capítulo não tenha se prestado a discutir os mecanismos de formação e desenvolvimento de neoplasias (carcinogênese), este tema é muito interessante, está em franca expansão e complementa a compreensão do capítulo como um todo, em especial de sua parte final. No material recomendado você encontrará um rico e atualizado texto para ampliar seus conhecimentos!

BRASILEIRO FILHO, G.; PEREIRA, F. E. L.; GUIMARÃES, R. C. **Distúrbios da proliferação e da diferenciação celulares.** In: BRASILEIRO FILHO, G. (Org.). *Bogliolo Patologia*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 219-276.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

OLIVEIRA, D. E.; LOURENÇO, S. V. **Transtornos do crescimento e da diferenciação celular.** In:

FRANCO, M.; MONTENEGRO, M. R.; BRITO, T.; BACCHI, C. E.; ALMEIDA, P. C. (Org.). **Patologia: Processos Gerais**. 5ª ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2010. pp. 245-253.

BRASILEIRO FILHO, G.; PEREIRA, F. E. L.; GUIMARÃES, R. C. **Distúrbios da proliferação e da diferenciação celulares.** In: BRASILEIRO FILHO, G. (Org.). *Bogliolo Patologia*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 219-276.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Neoplasia.** In: ____ (Org.). *Robbins Patologia Básica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. pp. 161-214.

P-15020057



ISBN 978-85-5548-150-5



9

788555

481505