

IMUNIDADE INATA E INFLAMAÇÃO

Sonia Jancar

Com a descoberta de Pasteur, no final do século passado, de que as doenças são causadas por germes, uma série de microrganismos com potencial patogênico foi catalogada. Entretanto, sabemos que um microrganismo patogênico não causa doença em todos os organismos que infecta, pois existem variações individuais quanto à suscetibilidade. Por exemplo, em uma epidemia de gripe, considerando a população que entrou em contato com o vírus, somente uma parcela fica doente. A maior parte da população, embora tenha entrado em contato com o vírus, não desenvolve a doença. Tais indivíduos são, portanto, resistentes a essa infecção. O que determina a **resistência** ou **suscetibilidade** às infecções é a eficiência da resposta imune para um determinado microrganismo em particular. Assim, o mesmo indivíduo pode ser resistente a certas infecções e suscetível a outras. A resposta imune pode ser determinada por mecanismos da **imunidade**

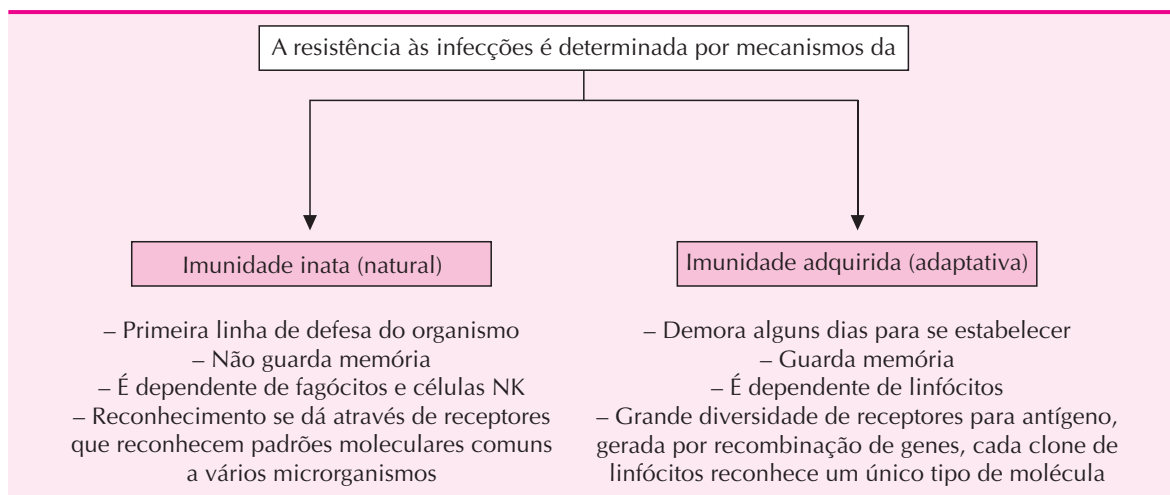
inata ou natural, ou por mecanismos da **imunidade adquirida** ou adaptativa (Quadro 2-1).

IMUNIDADE INATA

FAGÓCITOS

Os macrófagos e neutrófilos são as células centrais da imunidade inata. Na medula óssea, células precursoras da linhagem mielóide se diferenciam nas linhagens granulocítica e monocítica, amadurecem e vão para a circulação sanguínea. Os **neutrófilos** originam-se da linhagem granulocítica e são produzidos em grande número na medula óssea. Parte dos neutrófilos maduros fica na medula óssea como *pool*

QUADRO 2-1 Imunidade inata *versus* imunidade adquirida



de reserva e outra parte vai para a circulação. Eles têm vida média muito curta, sobrevivendo apenas algumas horas na circulação. Eles migram rapidamente para os tecidos inflamados ou infectados onde ficam ativos por um tempo um pouco maior (alguns dias) e depois morrem por apoptose e são fagocitados pelos macrófagos. Para passar do sangue para o tecido, eles aderem às células endoteliais do foco inflamatório ou infeccioso e espremem-se entre duas células endoteliais adjacentes sem danificar o endotélio. São as primeiras células do sangue a migrar para o foco infeccioso. Por causa disso, e pelo fato de possuírem mecanismos extremamente eficientes para matar microrganismos, os neutrófilos são considerados a primeira linha de defesa do organismo contra infecções. Após fagocitar e matar os microrganismos, os neutrófilos morrem no local, ao contrário dos macrófagos. Algumas bactérias (piogênicas) induzem uma migração massiva de neutrófilos, e a morte de um grande número dessas células no tecido é responsável pela formação do pus. É tão importante o papel dos neutrófilos no controle das infecções que indivíduos cujos neutrófilos apresentam defeitos na atividade fagocitária/microbicida ou não conseguem migrar para o foco infeccioso (por não expressarem certas moléculas de adesão) têm infecções recorrentes, septicemia e morrem precocemente.

Os **macrófagos** também se originam de células precursoras da medula óssea que se diferenciam em pró-monócitos. Estes vão para o sangue, onde são chamados de monócitos, e daí migram para os diferentes tecidos onde se transformam em macrófagos. Essas células, ao contrário dos neutrófilos, sobrevivem nos tecidos por longo tempo. Dependendo do tecido onde se instalam, os macrófagos adquirem funções e característica fenotípicas distintas. São chamados de um modo geral de células do sistema mononuclear fagocítico e se encontram no tecido conjuntivo de vários órgãos, como baço, linfonodos, fígado (células de Kupffer); em cavidades corporais, como a sinovial, peritoneal e pleural; nas mucosas gastrointestinal e respiratória (macrófagos alveolares); no cérebro (microglia) e nos ossos (osteoclastos). Existe um grupo de células do sistema mononuclear constituído pelas células dendríticas mielóides, assim chamadas para diferenciá-las de um outro grupo de células dendríticas presentes no timo e nos linfonodos e que tem origem de precursores linfóides. As células dendríticas mielóides, depois de fagocitarem antígenos nos tecidos, migram para os linfonodos, onde os apresentam para

os linfócitos T, iniciando a resposta imune adquirida.

Na infecção, o número de macrófagos no tecido afetado aumenta muito em virtude da migração de monócitos do sangue para o local. Essa migração se dá mais tardiamente que a dos neutrófilos. Além de fagocitar e matar microrganismos, os macrófagos removem células mortas, restos celulares e resíduos provenientes de tecidos lesados, sendo essenciais para o reparo tecidual. Além dessas funções, os macrófagos são as células de ligação da imunidade natural com a imunidade adquirida, pois eles têm a capacidade de fagocitar, processar e apresentar os antígenos de forma tal que estes possam ser reconhecidos pelos linfócitos. Essa capacidade dos macrófagos é fundamental para iniciar a resposta imune adquirida. A ação dessas células inicia-se com o reconhecimento de moléculas na membrana de microrganismos seguido da fagocitose ou internalização dos microrganismos, quando são acionados vários mecanismos que levam à destruição destes.

RECONHECIMENTO DE MICRORGANISMOS PELOS FAGÓCITOS

Os fagócitos possuem na sua membrana “sensores” de microrganismos conhecidos como receptores. Esses receptores reconhecem padrões moleculares repetitivos, presentes na superfície de diferentes microrganismos e ausentes nas células do hospedeiro, e são por isso chamados de receptores de reconhecimento de padrões moleculares (PRRs, *pattern recognition receptors*). O reconhecimento de microrganismos por esses receptores em macrófagos leva à ativação de sinais intracelulares que são fundamentais para que essas células iniciem o processo de fagocitose e produzam substâncias microbidas e inflamatórias (Fig. 2-1). Diferentes classes de microrganismos expressam diferentes padrões moleculares que são reconhecidos por diferentes receptores presentes em fagócitos. Esses receptores da imunidade inata reconhecem padrões moleculares, ao contrário dos receptores da imunidade adquirida, que exibem uma especificidade muito mais restrita. Um desses receptores em macrófagos é o **receptor para manose** (MR, *mannose receptor*), que liga carboidratos como manana ou manose terminal de glicoconjugados de microrganismos (células humanas não têm resíduos de manose terminais em proteínas e polisacarídeos da membrana celular). Outro receptor que reconhece polissacarídeos é **Dectina-1**, que

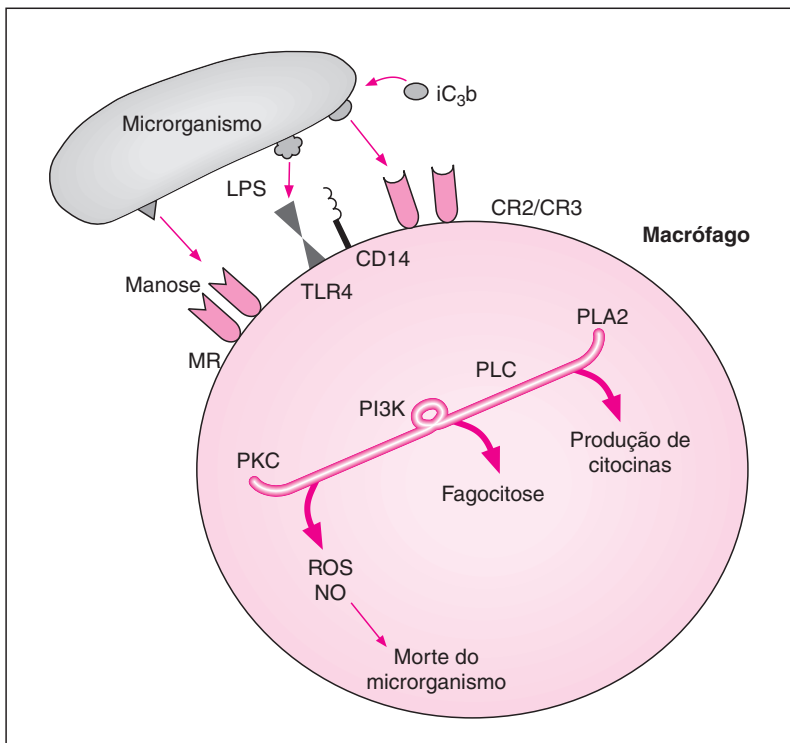


FIG. 2-1

Receptores da imunidade inata. Os fagócitos possuem receptores que reconhecem padrões moleculares presentes em microrganismos ou estruturas presentes em células mortas. Alguns desses receptores, como o receptor para manose (MR), desencadeiam a fagocitose e ativam mecanismos microbicidas. Por outro lado, os receptores tipo *toll* (TLR) não estimulam a fagocitose, mas induzem forte produção de moléculas microbicidas, como as espécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio (NO), assim como a produção de várias citocinas com atividade pró-inflamatória. Já os receptores *scavenger* (SRs), apesar de induzirem a fagocitose, geralmente inibem a resposta inflamatória por induzirem a secreção de citocinas antiinflamatórias. Ainda, o componente iC3b (gerado por ativação do sistema complemento) assim como as proteínas de fase aguda (produzidas durante o processo inflamatório) revestem os microrganismos e facilitam a sua fagocitose em virtude da presença de receptores para essas moléculas nos macrófagos (CR2 e CR3).

reconhece glucanas, presentes na superfície de alguns microrganismos. Hoje se sabe que existem outros receptores semelhantes aos de manose que reconhecem outros grupos de carboidratos. Cada um desses receptores tem o potencial de reconhecer diferenças sutis na estrutura desses compostos expressos na superfície de microrganismos. Outro grupo de receptores chamados de **receptores scavenger** (“lixo”) reconhece estruturas presentes em células apoptóticas ou necróticas, favorecendo assim a remoção de células mortas ou alteradas. Existe, ainda, um grupo de **receptores semelhantes ao toll** (TLR, *toll like receptors*), que são altamente conservados

entre as espécies. Os receptores *toll* foram descobertos em mosca de frutas, e a via de sinalização por eles acionada leva à produção de peptídeos antimicrobianos importantes na defesa contra infecções em moscas adultas. A sinalização através desses receptores é usada também na defesa da maioria dos organismos pluricelulares. Nos vertebrados, diferentes TLRs reconhecem distintos produtos microbianos. No homem foram identificados, até o momento, 10 receptores funcionais pertencentes à família de receptores *toll*. O TLR4 foi o primeiro a ser identificado em vertebrados e reconhece lipopolissacarídeos (LPS) presentes na parede celular de bactérias Gram-negativas. O

LPS associa-se à proteína de membrana CD14 que atua em conjunto com o **TLR4** para iniciar a sinalização intracelular. O LPS, também conhecido como endotoxina, é extremamente potente para ativar macrófagos e outras células e é responsável pelo choque séptico, uma resposta inflamatória sistêmica que pode ser fatal.

O **TLR2** reconhece peptidoglicanos de bactérias Gram-positivas e parede de leveduras (zimosan), e o **TLR5** reconhece a flagelina, componente comum a várias bactérias móveis que possuem flagelos. Nos vertebrados, a ativação dos TLRs resulta na ativação dos fatores de transcrição NF B e de AP-1, que ativam os genes para síntese de citocinas e de moléculas de adesão. Dessa maneira, são produzidas diferentes citocinas e moléculas microbidas, dependendo do TLR acionado, e, como consequência, serão induzidos diferentes padrões de ativação de acordo com o microrganismo. Os TLRs agem não só em combinação uns com os outros, mas também com outros receptores da imunidade inata.

Uma nova família de receptores para padrões moleculares foi descrita mais recentemente. Estes receptores chamados **NOD** (*nucleotide-binding oligomerization domain*) localizam-se no citoplasma dos fagócitos onde atuam como sensores de antígenos de bactérias intracelulares. O engajamento desses receptores induz a ativação do NF B e da caspase-1, culminando na transcrição de vários genes e/ou na apoptose de macrófagos. No caso de patógenos intracelulares de macrófagos, este pode ser um dos mecanismos que contribui para o controle da infecção.

O peptídeo **C3b**, gerado por ativação do sistema complemento, pode ligar-se à membrana de microrganismos, sendo reconhecido pelo receptor para complemento 1, **CR1**, expresso em macrófagos e neutrófilos. A forma inativa do C3b (iC3b) se liga aos receptores **CR2** e **CR3**. Ainda, uma proteína de fase aguda (proteína C reativa) pode ligar-se a fosfolípidos da membrana de microrganismos revestindo-os. Desta forma, os microrganismos, recobertos por C3b ou proteína C reativa são mais facilmente reconhecidos por receptores presentes em fagócitos, facilitando a fagocitose. Este fenômeno de facilitação da fagocitose recebe o nome de **opsonização** e o C3b e a proteína C reativa, entre outras moléculas que exercem função semelhante, são chamados de **opsoninas**. A estimulação da resposta imune adquirida induz a produção de anticorpos específicos para o patógeno, que o recobrem de modo a deixar

exposta a região da molécula denominada Fc (*fragment crystallizable*). Os macrófagos e neutrófilos possuem receptores para a região Fc do anticorpo da classe IgG, denominado **FcR**. Em resumo, os fagócitos reconhecem microrganismos através de receptores capazes de ligar moléculas presentes na superfície de microrganismos. Dentre esses receptores, temos os receptores para manose, receptores semelhantes ao *toll* e receptores para opsoninas. Após o reconhecimento, ocorre a fagocitose do microrganismo e a ativação celular, que resultará na produção de citocinas e de moléculas com potencial para matar os microrganismos e induzir uma resposta inflamatória.

FAGOCITOSE E DESTRUIÇÃO DE MICRORGANISMOS

Após a adesão dos microrganismos aos receptores de fagócitos, estes emitem pseudópodos que envolvem o microrganismo, formando um vacúolo fagocitário. Este se funde a lisossomos e outros grânulos citoplasmáticos (Fig. 2-2). O microrganismo pode então ser degradado pelas várias **proteínas contidas nos grânulos**. No caso dos neutrófilos, os lisossomos (grânulos primários) contêm lisozima, fosfatase ácida, catepsinas, mieloperoxidase e proteínas catiônicas. Os grânulos secundários, além da lisozima, contêm lactoferrina, um quelante de ferro que impede o crescimento de várias bactérias que dependem desse elemento para sua multiplicação, colagenase, cininogenase e ativador de plasminogênio, entre outros.

A atividade microbicida envolve a ação conjunta das proteínas presentes nos lisossomos e grânulos com a produção de metabólitos do oxigênio, como o **ânion superóxido**, o **peróxido de hidrogênio**, o **ácido hipocloroso** e o **radical hidroxila**. A produção destas **espécies reativas de oxigênio** (ROI, *reactive oxygen intermediates*) ocorre pela ativação de um complexo enzimático denominado sistema NADPH-oxidase. A ativação desse sistema é acompanhada por grande aumento no consumo de oxigênio pelos fagócitos, que é conhecido como **explosão respiratória**. O sistema da NADPH-oxidase é composto por várias subunidades protéicas que se organizam na membrana dos vacúolos fagocíticos. Na forma ativada, o sistema NADPH-oxidase converte o oxigênio molecular em ânion superóxido (O_2^-) usando a NADPH como co-fator. O ânion superóxido é então dismutado em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o qual

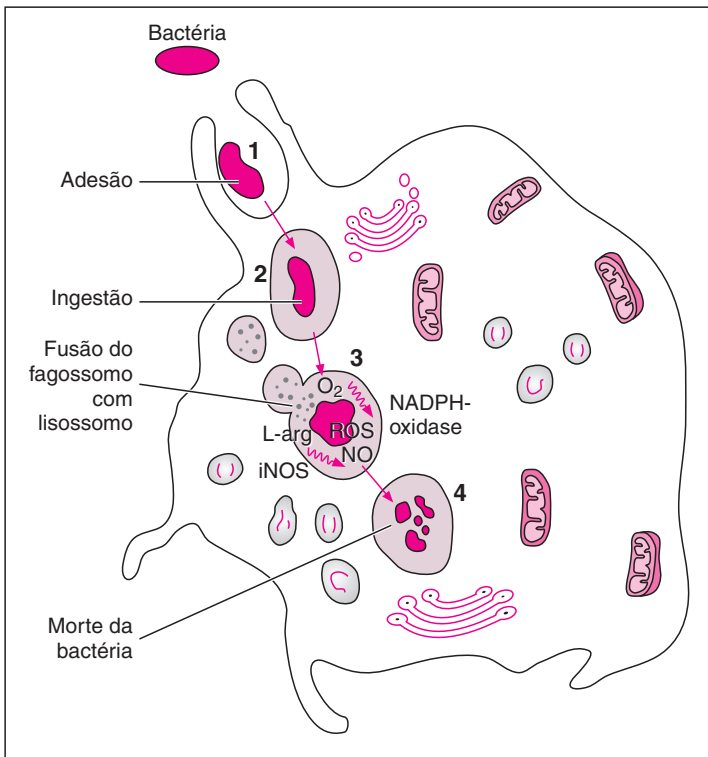


FIG. 2-2

Fagocitose e atividade microbicida dos fagócitos. Uma vez que o microrganismo aderiu à membrana do fagócito (1), este passa a emitir pseudópodos que englobam o microrganismo numa estrutura chamada fagossomo (2). O passo seguinte consiste na fusão do fagossomo com lisossomos (3) do fagócito e digestão do microrganismo pelas várias enzimas e proteínas tóxicas presentes nos lisossomos. Em paralelo, ocorre a ativação do sistema NADPH-oxidase na membrana do fagolisossomo com geração de vários metabólitos do oxigênio, como superóxido, água oxigenada, ácido hipocloroso, coletivamente chamados de espécies reativas do oxigênio (ROS). Além disso, ocorre geração de óxido nítrico (NO) a partir de L-arginina pela ação da NO-sintase (iNOS). A ação desses produtos em geral causa a morte do microrganismo (4).

pode então reagir com íons de cloro para formar o ácido hipocloroso (HOCl), em uma reação catalisada por mieloperoxidase. Enquanto o O_2 é fracamente bactericida, o HOCl é o componente microbicida mais potente, sendo produzido em grande quantidade tanto pelos neutrófilos quanto pelos macrófagos em razão da presença da enzima mieloperoxidase nessas células. Essa enzima é particularmente abundante nos grânulos primários dos neutrófilos e é liberada tanto para dentro do fagossomo como para o espaço extracelular.

Os neutrófilos fazem a glicólise anaeróbica via “shunt” da hexose-monofosfato. O produto final dessa via é o ácido pirúvico que, na ausência de oxigênio, é convertido em ácido láctico, o qual, acumulando-se nas células, ocasiona uma diminuição do pH nos vacúolos fagocitários também ajudando na eliminação de microrganismos. Os macrófagos, quando ativados, também derivam o seu metabolismo para esta via de glicólise anaeróbica. Isso tem a vantagem adicional de permitir que essas células consigam eliminar microrganismos mesmo em condições de anaerobiose, como no interior de abscessos e granulomas.

Os fagócitos sintetizam, ainda, o **óxido nítrico (NO)** formado a partir da L-arginina pela ação das NO-sintases. Células endoteliais dos vasos e em

neurônios apresentam formas constitutivas dessa enzima denominadas, respectivamente, eNOS e nNOS. A síntese de NO em fagócitos envolve uma forma induzida da enzima, a iNOS. O NO tem múltiplas funções, entre elas a regulação do fluxo sanguíneo, a neurotransmissão e a dor. Possui também importante ação microbicida, inibindo as enzimas mitocondriais responsáveis pela respiração celular, além de reagir com o superóxido, gerando o **peroxinitrito**, que é citotóxico.

OUTROS MECANISMOS EFETORES DA IMUNIDADE INATA

Desempenham também importante papel na imunidade inata as **células NK (natural killer)**, as quais estão especialmente envolvidas na morte de células tumorais e infectadas por vírus. Ao matar essas células, são também eliminados os reservatórios de vírus, e com isso a infecção é resolvida. As células NK têm papel essencial no início das infecções virais, antes da atuação da imunidade adquirida e também produzem IFN- γ , que inibe a replicação dos vírus. Além disso, o IFN- γ ativa os fagócitos, aumentando sua capacidade microbicida e tumoricida. Infecção por outros parasitas intracelulares também pode

ser erradicada por mecanismos semelhantes. Apesar de pertencer à linhagem linfóide, a célula NK é considerada como elemento da imunidade inata pelo fato de: a) não desenvolver memória, que é uma característica dos linfócitos T e B; b) seus receptores para antígeno possuem uma diversidade limitada, ao contrário dos receptores para antígenos dos linfócitos T e B, que apresentam grande diversidade, gerada por recombinação gênica.

O epitélio das mucosas contém, além das células NK, uma subpopulação de linfócitos T intra-epiteliais denominada **células T**, que também expressam receptores para antígeno (TCR) de diversidade limitada, razão pela qual podem ser consideradas células da imunidade inata como as células NK. São importantes na defesa das mucosas, pois secretam citocinas ativadoras de fagócitos. As **células B1**, uma subpopulação de linfócitos B (ver Cap. 10), também possuem receptores para antígeno (BCR) de diversidade limitada e produzem anticorpos da classe IgM específicos para antígenos polissacarídicos e lipídicos presentes em vários tipos de bactérias. Estes anticorpos pré-formados, chamados de **anticorpos naturais**, se constituem em um importante mecanismo de defesa contra microrganismos que venceram as barreiras epiteliais.

Outro mecanismo microbicida relevante da resposta imune inata é a ativação do **sistema complemento**, que pode levar à lise de microrganismos. A ativação desse sistema inicia-se pela clivagem (hidrólise espontânea) do componente C3 (*via alternativa*) e pela ligação do fragmento C3b a substâncias aceptoras presentes na membrana de alguns micróbios. A partir daí ocorre a ativação sequencial de várias proteínas do plasma e a polimerização dos componentes finais deste sistema na membrana da célula-alvo, de modo a formar poros e consequente lise do microrganismo. A ativação do sistema complemento também ocorre através de uma proteína, MBL (*manose binding lectin*), que liga resíduos de manose presentes na superfície de alguns microrganismos (via das lectinas). Essas vias de ativação do sistema complemento iniciam-se pela ligação de proteínas plasmáticas a componentes da membrana de microrganismos, componentes estes ausentes em células do hospedeiro (ver Cap. 6).

Outro grupo de proteínas plasmáticas que tem ação protetora contra infecções é o das **proteínas de fase aguda**, cujos níveis circulantes aumentam muito e rapidamente após infecção ou inflamação. Destas, uma das mais estudadas é a proteína C rea-

tiva, que se liga a fosfolípídeos de microrganismos recobrando-os, o que facilita a fagocitose. Funcionam, portanto, como opsoninas.

Os mecanismos de imunidade inata, entretanto, nem sempre conseguem eliminar todos os agentes infecciosos. Os linfócitos, que apareceram evolutivamente mais tarde, apenas nos animais vertebrados, compõem um sistema de defesa adicional que apresenta a grande vantagem de conferir maior especificidade à resposta imune e proteção aumentada à reinfeção (memória imunológica); tem, entretanto, a desvantagem de estabelecer-se apenas após 4 a 7 dias do início da infecção e, nesse período, a imunidade inata tem papel crítico no controle das infecções.

BARREIRAS NATURAIS

Os mecanismos de defesa inatos preexistem no organismo e agem imediatamente após a infecção. Entretanto, a ocorrência de infecção é rara, embora estejamos constantemente expostos aos microrganismos. Isso se deve às barreiras naturais representadas pela pele e mucosas e pelas substâncias antimicrobianas produzidas nesses locais, que são fundamentais para impedir que microrganismos se instalem nos tecidos.

A **pele**, além de ser uma barreira mecânica, impede a instalação de microrganismos patogênicos também pela ação microbicida das suas secreções. Assim, o ácido láctico, a lisozima, os ácidos graxos insaturados, além do pH ácido, matam vários microrganismos ou têm efeito citostático sobre eles. A contínua descamação das células da derme é um fator mecânico que ajuda na eliminação de microrganismos, e a flora normal da pele controla a instalação de organismos patogênicos. O epitélio produz também diversos peptídeos que funcionam como antibióticos naturais de largo espectro, conhecidos como *defensinas*.

As mucosas que revestem os tratos respiratório, digestivo e genitourinário são também importantes barreiras naturais. No **trato respiratório**, os cílios em constante movimento e o muco aglutinam e arrastam partículas maiores para a faringe, onde são deglutidas. Esse sistema é muito eficiente, sendo que a cada 30 minutos todo o muco que recobre o epitélio das vias aéreas é renovado. Os microrganismos que não foram assim eliminados e que alcançaram os alvéolos são fagocitados pelos macrófagos alveolares.

No **trato digestivo**, a saliva contém substâncias bactericidas e bacteriostáticas, e o fluxo constante da saliva carrega as partículas para o estômago. O pH baixo no estômago (em torno de 1) mata a maioria dos microrganismos. No intestino, os líquidos pancreáticos e biliares neutralizam o pH mas, aí, a flora normal abundante controla o desenvolvimento de microrganismos patogênicos. Além disso, a camada de muco e o peristaltismo também dificultam a instalação de patógenos.

No **trato geniturinário**, o fluxo da urina arrasta as partículas e o pH ácido limita o crescimento de bactérias. O pH da vagina também é ácido em razão da presença de lactobacilos na flora normal, que produzem ácido láctico. O substrato para esses bacilos é o glicogênio, cuja síntese é estimulada por estrógenos, razão pela qual alterações nos níveis desse hormônio podem afetar o crescimento destes microrganismos da flora normal, propiciando o desenvolvimento de organismos patogênicos.

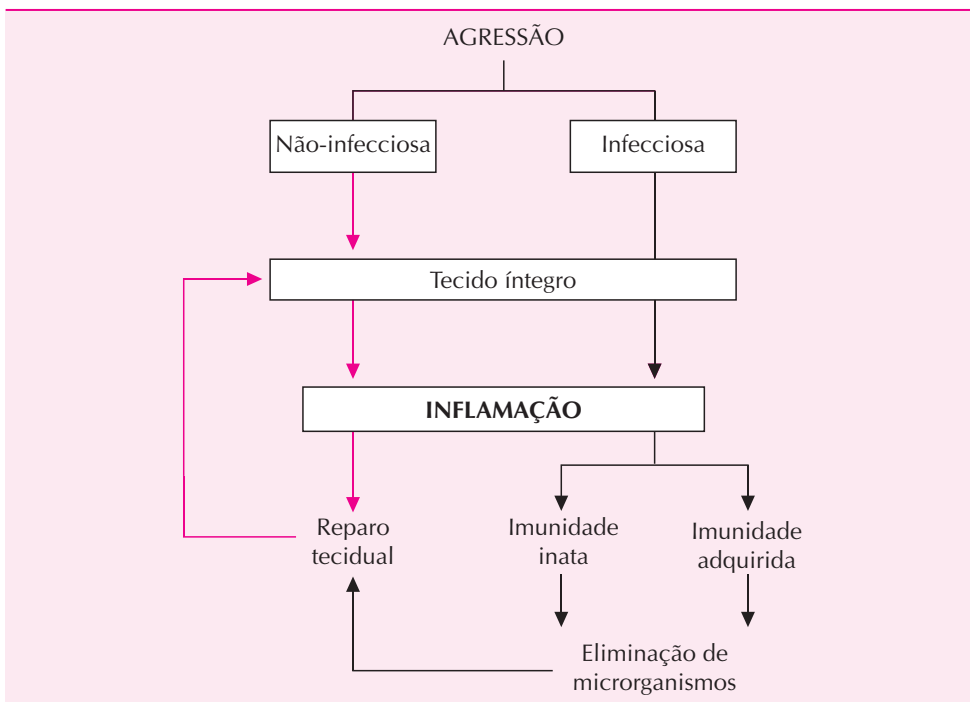
Ainda, na **conjuntiva dos olhos**, o constante fluxo de lágrimas arrasta os microrganismos para as fossas nasais. A alta concentração da lisozima presente nas lágrimas é efetiva contra vários microrganismos, por causar despolimerização de polissacarídeos da membrana de bactérias Gram-positivas e negativas.

Uma vez que o microrganismo tenha vencido essas barreiras e consiga instalar-se nos tecidos do hospedeiro, tem início uma reação inflamatória que propicia o influxo, para o local da infecção, de um grande número de fagócitos, os quais endocitam e eliminam os microrganismos através de potentes mecanismos microbicidas, como foi discutido anteriormente.

INFLAMAÇÃO

Vimos que as barreiras naturais dificultam o estabelecimento de infecções. Entretanto, a perda da continuidade da pele por cortes ou queimaduras ou, ainda, alterações metabólicas, nutricionais, hormonais, genéticas podem favorecer a instalação de microrganismos. Alguns são introduzidos diretamente por picadas de vetores, outros penetram ativamente. Como consequência, tem início um conjunto de alterações bioquímicas, vasculares e celulares denominado **reação inflamatória**. É importante lembrar que a inflamação ocorre sempre que há dano ou lesão, independentemente da presença de um agente infeccioso. No caso da agressão ser infecciosa, o microrganismo precisa ser eliminado para que a integridade seja res-

QUADRO 2-2 A inflamação como mecanismo de defesa



tabelecida (Quadro 2-2). Pode-se dizer que toda infecção (com exceção de alguns vírus latentes) é inflamatória, mas nem toda inflamação é infecciosa.

A inflamação é, portanto, um mecanismo de defesa do organismo contra agressões, pois propicia o acúmulo e a ativação de células fagocitárias no local da lesão, o que contribui para a eliminação de microrganismos. É também essencial para a restauração dos tecidos, sendo que a cicatrização não ocorre sem inflamação. A inflamação é, ainda, fundamental para o estabelecimento da imunidade específica. Os microrganismos que não são destruídos no local, os antígenos de microrganismos ou as células que fagocitaram microrganismos são drenados pelos vasos linfáticos até o linfonodo mais próximo. É nesse órgão que os linfócitos reconhecem os antígenos, devidamente processados e apresentados pelos macrófagos e outras células apresentadoras de antígenos ou APC (*antigen presenting cells*), o que é essencial para o início da resposta imune específica. Esta inicia-se, portanto, nos linfonodos, neste caso, ou no baço, no caso de infecção que atinja o sistema circulatório. Como consequência, são produzidos anticorpos e linfócitos ativados. Os anticorpos neutralizam os microrganismos ou suas toxinas e aumentam a capacidade dos fagócitos de interiorizar e matar os microrganismos. Os linfócitos ativados liberam substâncias (citocinas) que ativam os macrófagos, aumentando dramaticamente o seu potencial microbicida.

Com base no exposto, só se justifica intervir no processo inflamatório quando o desconforto causado for grande ou quando o processo deixar de ter função protetora, tornando-se ele próprio a causa da doença. Isso ocorre em doenças auto-imunes e alérgicas e em algumas infecções onde o processo inflamatório não se resolve, dando origem a uma inflamação crônica.

MICROCIRCULAÇÃO

A inflamação inicia-se na **microcirculação**. A função da microcirculação é a de suprir os tecidos dos micronutrientes essenciais e de remover os resíduos indesejáveis. Ela tem, ainda, papel importante no controle da pressão sanguínea. Compreende as arteríolas, capilares e vênulas pós-capilares, como ilustra a Figura 2-3. Esses vasos são constituídos por uma camada de células endoteliais revestidas externamente por uma membrana basal colagenosa.

As **arteríolas** têm diâmetro de menos de 100 micras e possuem de 1 a 3 camadas de células de

músculo liso. Por essa razão, podem relaxar ou contrair, por ação de mediadores, sendo assim importantes na regulação do fluxo sanguíneo através da microcirculação.

Os **capilares** têm em torno de 8 micras de diâmetro e são essenciais para a troca de nutrientes e eliminação de resíduos metabólicos dos tecidos. Consistem de uma monocamada de células endoteliais e não têm músculo liso. Existem, ainda, os esfíncteres pré-capilares, que são importantes no controle do fluxo sanguíneo na microcirculação.

As **vênulas**, que se seguem aos capilares, são o sítio principal de controle do processo inflamatório. É nas vênulas que ocorre o aumento da permeabilidade que leva à formação do edema e é onde se iniciam os eventos que levam ao acúmulo de células inflamatórias no tecido. O diâmetro das vênulas é semelhante ao das arteríolas, mas as vênulas não têm a camada de músculo liso. As vênulas estão ligadas a uma camada descontínua de pericitos perivasculares cuja função ainda não está esclarecida.

Há, ainda, os **vasos linfáticos** que se originam no tecido conjuntivo, como formações em dedos-de-luva, e formam redes de capilares linfáticos que dão origem a vasos linfáticos maiores, os quais, finalmente, despejam a linfa, coletada no corpo inteiro, na circulação venosa através do ducto torácico. Os vasos linfáticos são constituídos por uma camada de células endoteliais sustentada por fina camada de tecido conjuntivo, sem membrana basal. Eles têm uma pressão negativa que permite a absorção do líquido intersticial (linfa) e são responsáveis pelo controle dos níveis deste nos tecidos normais. Durante a reação inflamatória, o aumento do fluxo sanguíneo na microcirculação e o aumento de permeabilidade vascular favorecem o acúmulo de líquido nos tecidos (exsudato inflamatório), o qual é então drenado pelos vasos linfáticos.

EVENTOS INICIAIS DA REAÇÃO INFLAMATÓRIA

O processo inflamatório inicia-se com uma série estereotipada de eventos que ocorrem na microcirculação, começando por **alterações no calibre das arteríolas**, devidas à contração ou ao relaxamento dos músculos lisos que envolvem esses vasos, com conseqüente modificação do fluxo sanguíneo local. A vasodilatação é responsável pelo maior aporte de sangue para a região inflamada, causando o rubor e o calor. Seguem-se **alterações da permeabilidade**

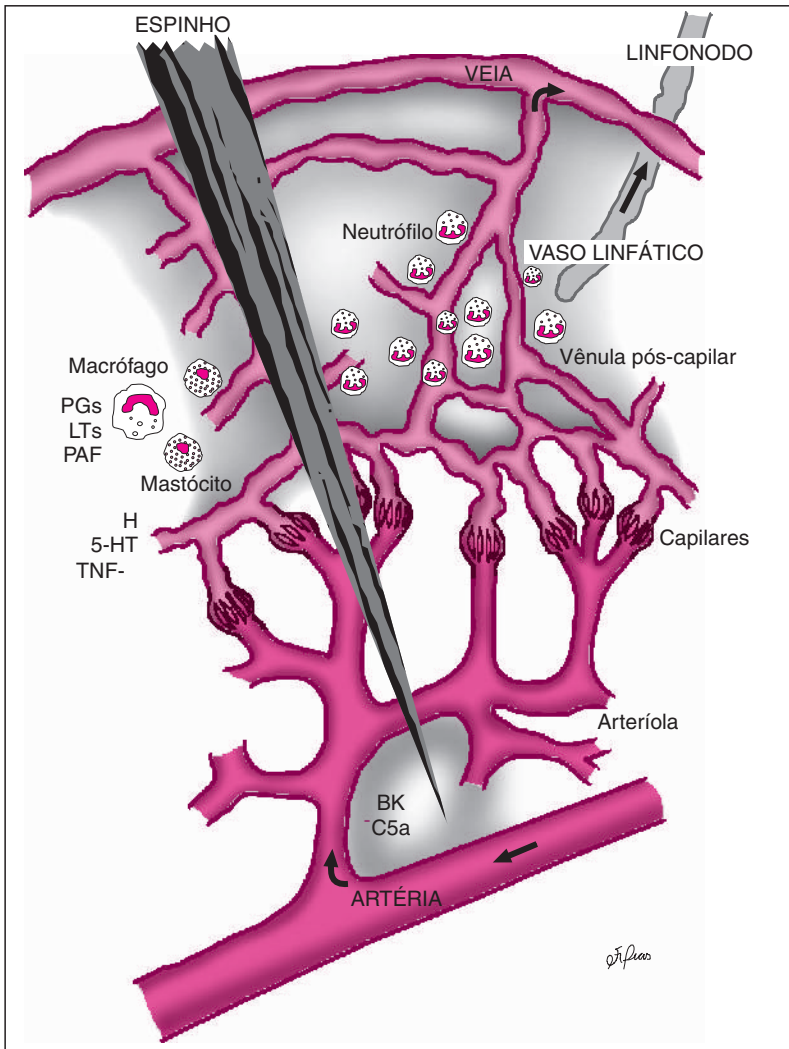


FIG. 2-3

A **microcirculação** é formada por arteríolas, capilares, vênulas e vasos linfáticos presentes no tecido conjuntivo, onde também se encontram macrófagos e mastócitos. A introdução de um espinho induz hemorragia e conseqüente ativação de sistemas plasmáticos, com geração de bradicinina (BK), e peptídeos derivados da ativação do sistema complemento, como o C5a. Os mastócitos desgranulam liberando histamina (H) e TNF-. Os macrófagos são também ativados e liberam mediadores lipídicos como prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT) e fator ativador de plaquetas (PAF). Essas substâncias causam alterações no calibre das arteríolas e na permeabilidade das vênulas, o que leva ao extravasamento de plasma para o tecido e à formação de edema. Essas substâncias e outras liberadas mais tardiamente promovem a saída de neutrófilos do sangue e o seu acúmulo no foco inflamatório. Vasos linfáticos drenam o plasma extravasado e células para o linfonodo mais próximo.

das vênulas em conseqüência da abertura das junções entre as células endoteliais. Experimentos elegantes de quase 40 anos atrás, usando partículas de carbono coloidal (tinta da China), mostraram inequivocamente que o aumento da permeabilidade ocorre nas vênulas por abertura das junções entre as células endoteliais. A abertura das junções deve-se à contração das fibras de miosina e actina presentes nas células endoteliais das vênulas. Tanto as alterações que ocorrem nas arteríolas como a contração das células endoteliais das vênulas são causadas por substâncias liberadas no local da inflamação, chamadas de **mediadores inflamatórios**.

Esses mediadores são produzidos em conseqüência da ativação dos mastócitos e macrófagos presentes no local da inflamação, por estimulação de

sistemas plasmáticos ou, ainda, por estimulação neurogênica. Os mastócitos, células presentes no tecido conjuntivo ao redor dos vasos sanguíneos, quando ativados, desgranulam e conseqüentemente liberam a histamina entre outras substâncias contidas em seus grânulos. A desgranulação pode ser mecânica ou induzida por ativação de alguns receptores nessas células, entre eles, o receptor para o fragmento C5a do sistema complemento. A histamina induz contração das células endoteliais das vênulas, aumentando assim a permeabilidade vascular. A ativação de mastócitos e macrófagos induz, ainda, a síntese de mediadores lipídicos, como prostaglandinas, leucotrienos e PAF (*platelet activating factor*), os quais também atuam nesta fase inicial da inflamação, como será visto mais adiante.

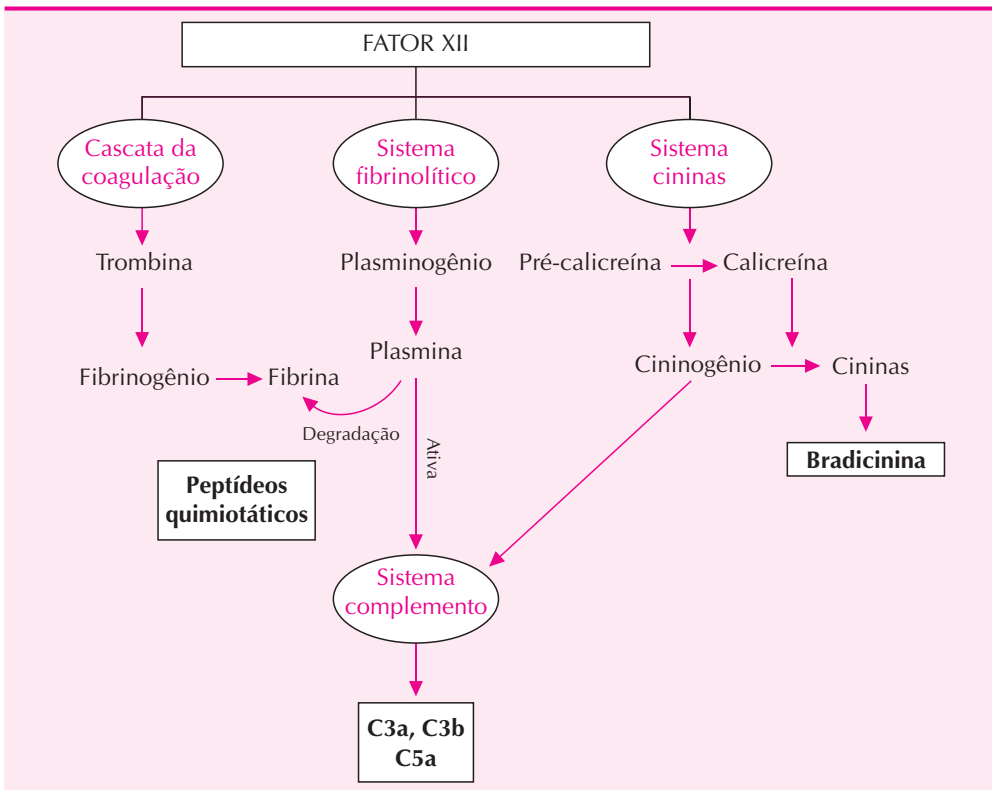
No local da inflamação podem ocorrer rompimento de vasos sanguíneos e hemorragia, como, por exemplo, quando da introdução de um espinho na pele. Em consequência disso, são produzidas várias substâncias biologicamente ativas. O contato de uma proteína do sistema da coagulação, o fator XII (fator de Hagemann), com moléculas carregadas negativamente presentes em microrganismos ou em matriz extracelular alterada por infecção ou inflamação tem como consequência imediata a ativação deste fator. O fator XII ativado, além de iniciar a cascata da coagulação, também ativa os sistemas fibrinolítico e das cininas, como ilustrado no Quadro 2-3. A ativação desses sistemas plasmáticos induz a geração de: a) peptídeos quimiotáticos derivados da degradação da fibrina, b) peptídeos C3a e C5a derivados da ativação do sistema complemento, os quais são quimiotáticos para neutrófilos além de induzirem aumento da permeabilidade vascular e c) bradicinina, que é potente vasodilatador, aumenta a permeabilidade vascular e causa dor.

Após estimulação de terminações nervosas sensitivas, da pele, por exemplo, os sinais são transmitidos para o sistema nervoso central através de

fibras nervosas tipo C, não mielinizadas. Entretanto, na região de bifurcação das fibras nervosas, uma parte do sinal pode voltar, estimulando de maneira antidrômica (propagação de um impulso pelo axônio em direção reversa ao normal) as terminações sensitivas da pele que, dessa forma, passam a secretar neuropeptídeos. Estes, principalmente a substância P e o CGRP (*calcitonin gene-related protein*), atuam diretamente sobre os vasos sanguíneos, causando vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, ou, ainda, induzem a ativação de mastócitos que passam a liberar mediadores (Fig. 2-4). Alguns mediadores farmacológicos, como a histamina, podem atuar em nervos sensitivos e, dessa forma, controlar a liberação de neuropeptídeos.

Qualquer tipo de inflamação aguda tem um componente neurogênico em maior ou menor grau. Entretanto, em algumas situações, a inflamação é quase estritamente neurogênica. A resposta da pele a um tapa ou raspão, por exemplo, é de rubor e calor, seguidos de edema. Experimentalmente foi visto que a estimulação elétrica prolongada de terminações nervosas sensitivas causa esses mesmos sinais, e neste caso é puramente consequência de estimulação neurogênica. Também no caso de picadas de insetos, as toxinas muitas vezes

QUADRO 2-3 Ativação de sistemas plasmáticos.



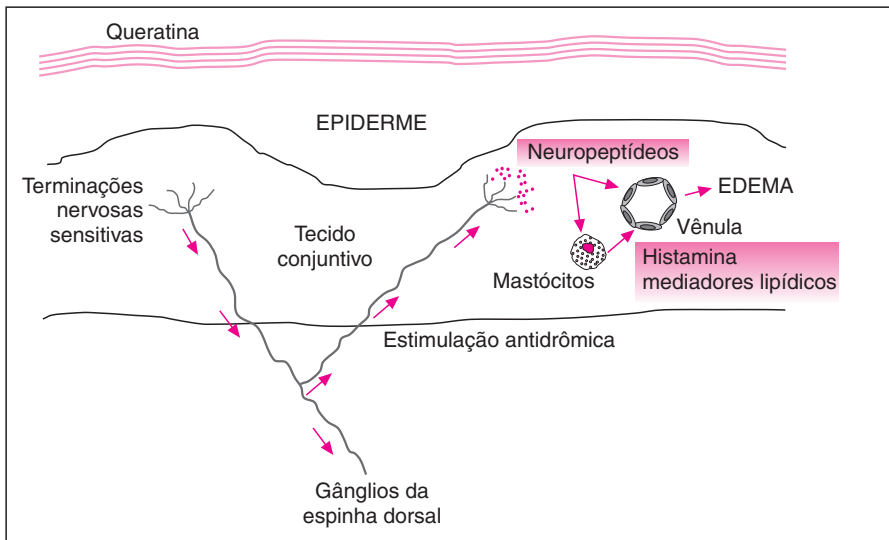


FIG. 2-4

Inflamação neurogênica. A estimulação antidrômica de terminações nervosas sensitivas leva à liberação de neuropeptídeos que induzem a dilatação e o aumento da permeabilidade vascular nas vênulas, diretamente ou em consequência da desgranulação de mastócitos e consequente liberação de histamina e produção de mediadores lipídicos.

induzem desgranulação de mastócitos e os mediadores liberados por essas células atuam diretamente sobre os vasos sanguíneos ou, indiretamente, por estimulação de nervos sensitivos, com liberação de neuropeptídeos resultando em vasodilatação e aumento da permeabilidade sem, ou com muito pouco, influxo de leucócitos.

O fluxo de plasma dos espaços intra para o extravascular e consequente retorno via vasos linfáticos é um processo fisiológico, mas, durante o processo inflamatório, o aumento da permeabilidade vascular e a vasodilatação favorecem o acúmulo de plasma no tecido, o que ocasiona o **edema** ou turgor. O acúmulo de proteínas plasmáticas no tecido passa então a exercer uma pressão oncótica tal que, mesmo após o fechamento das junções endoteliais, pode continuar ocorrendo acúmulo de líquido no tecido, agora em razão da saída de água por difusão transcitoplasmática.

O aumento de permeabilidade vascular é importante para trazer para o foco inflamatório os componentes plasmáticos que podem ajudar na eliminação dos microrganismos, como é o caso das proteínas do sistema complemento, as quais – quando ativadas – levam à lise de membranas celulares. É importante ainda para diluir eventuais toxinas ou venenos e para aumentar a drenagem linfática e, com isso, carregar antígenos de microrganismos

para os linfonodos, propiciando assim o desencadeamento da resposta imune específica.

O líquido acumulado nos tecidos pode pressionar terminações nervosas e causar **dor**. A dor inflamatória ocorre também por ação de mediadores. Estes podem atuar diretamente sobre os receptores de dor, como é o caso da bradicinina, ou, indiretamente, abaixando o limiar desses receptores de tal modo que concentrações muito menores de mediadores algésicos passam a causar dor, como é o caso das prostaglandinas.

MEDIADORES DA INFLAMAÇÃO

Os mediadores da inflamação em geral são substâncias normalmente produzidas no organismo para realizar funções fisiológicas. Cada mediador atua em um ou mais receptores específicos presentes na membrana de vários tipos de células. A ligação do mediador ao seu receptor gera sinais específicos que são transduzidos intracelularmente por moléculas e caminhos característicos para cada tipo de receptor ou de célula. Alguns mediadores podem ativar a transcrição de genes, e os produtos desses genes podem determinar ações celulares específi-

cas. A maioria dos mediadores é degradada no local da síntese por enzimas específicas.

Em situações patológicas, concentrações excessivas dessas moléculas, causadas por aumento da sua síntese ou por degradação ineficiente, podem causar efeitos deletérios, justificando uma intervenção farmacológica. Essa intervenção pode ser feita com fármacos que inibem a síntese ou que bloqueiam os receptores específicos do mediador em questão. É importante salientar que, na inflamação, vários mediadores podem exercer a mesma função. Essa redundância sugere que o processo inflamatório tenha um valor biológico importante.

Na fase inicial da resposta inflamatória são importantes as aminas vasoativas, principalmente a **histamina**, que existe pré-formada nos grânulos de mastócitos e basófilos. O receptor H_1 medeia o aumento da permeabilidade vascular e contração da musculatura lisa de vários órgãos e é antagonizado por drogas como a mepiramina. Receptores H_2 são encontrados nas células secretoras de ácido do estômago e são antagonizados por cimetidina.

A **bradicinina** tem papel fisiológico importante no controle da pressão sanguínea. No processo inflamatório a bradicinina causa aumento da permeabilidade e do fluxo sanguíneo e broncoconstrição. Além disso, é importante mediador da dor inflamatória, agindo de forma indireta, por estimular a liberação de mediadores hiperalgésicos, como a prostaglandina, ou direta, por ativação dos neurônios sensoriais primários presentes na maioria dos tecidos de mamíferos. São conhecidos receptores constitutivos (B_2) e receptores induzíveis (B_1). Antagonistas desses receptores estão sendo submetidos a ensaios clínicos.

Outro grupo de moléculas importantes no processo inflamatório é o dos **neuropeptídeos**, como a substância P, neurocinina A, VIP (*vasoactive intestinal peptide*), CGRP, somatostatina e encefalinas. Dos neuropeptídeos, a substância P e o CGRP têm efeitos pró-inflamatórios mais bem descritos e são responsáveis pela inflamação neurogênica. A substância P e as neurocininas atuam nos receptores NK_1 , aumentando o fluxo sanguíneo e a permeabilidade vascular, e em receptores NK_2 induzindo broncoconstrição.

Os **mediadores lipídicos** são produzidos como consequência da ativação de fosfolipases que clivam os fosfolipídeos constituintes da membrana celular, gerando prostaglandinas, leucotrienos e PAF (*platelet activating factor*).

As fosfolipases A_2 são uma família de enzimas que hidrolisam fosfolipídeos, produzindo ácidos

graxos livres e lisofosfolipídeos. Essas enzimas são detectáveis em quase todos os tipos celulares e desempenham papel importante na fisiologia celular, participando do metabolismo e *turn-over* dos fosfolipídeos. Elas fazem o ciclo de desacilação e reacilação que regula a biossíntese de fosfolipídeos e protege a membrana celular da peroxidação. Como pode ser visto na Figura 2-5, a fosfolipase A_2 (PLA_2) ativada cliva os fosfolipídeos de membrana de tal modo a liberar o ácido araquidônico (AA) ou ácido eicosatetraenóico.

O ácido araquidônico é um ácido graxo insaturado contendo 20 átomos de carbono e 4 duplas ligações constituindo de membranas celulares. Em humanos que consomem dieta típica de países do Ocidente, aproximadamente 20% dos ácidos graxos presentes nos fosfolipídeos de membranas celulares são ácido araquidônico, 2% são ácido linoléico e 1% de ácido eicosapentaenóico. Por isso o AA é o ácido graxo predominante na síntese de prostaglandinas e tromboxano da série 2 e leucotrienos da série 4.

Uma vez na forma livre, o AA poderá ser metabolizado por vários complexos multienzimáticos, incluindo o das ciclooxigenases, que se caracteriza por formar compostos cíclicos (os prostanóides), e o das lipoxigenases, que forma compostos não cíclicos, com 3 duplas ligações conjugadas (os leucotrienos HETEs, HPETEs e lipoxinas). Os produtos derivados do metabolismo do AA são conhecidos coletivamente como eicosanóides.

Grande parte dos lipídeos produzidos fica dentro da célula, sugerindo que aí exerçam parte de suas funções. Parte dos lipídeos produzidos são exportados para fora da célula, podendo atuar em receptores na própria célula ou em células próximas (ação autócrina ou parácrina, respectivamente). Os mediadores lipídicos geralmente não têm atuação à distância do local de sua produção (ação endócrina), pois são rapidamente metabolizados no próprio local da síntese ou no pulmão e no fígado.

Os receptores para os mediadores lipídicos fazem parte da superfamília de receptores acoplados à proteína G expressos na membrana plasmática e também na membrana nuclear. De maneira geral, a ligação dos leucotrienos aos seus receptores induz uma variedade de cascatas de sinalização, dependente do mediador e de sua concentração e do tipo celular no qual ele atua.

Esses mediadores têm importantes funções inflamatórias. Essas funções estão resumidas no Quadro 2-4.

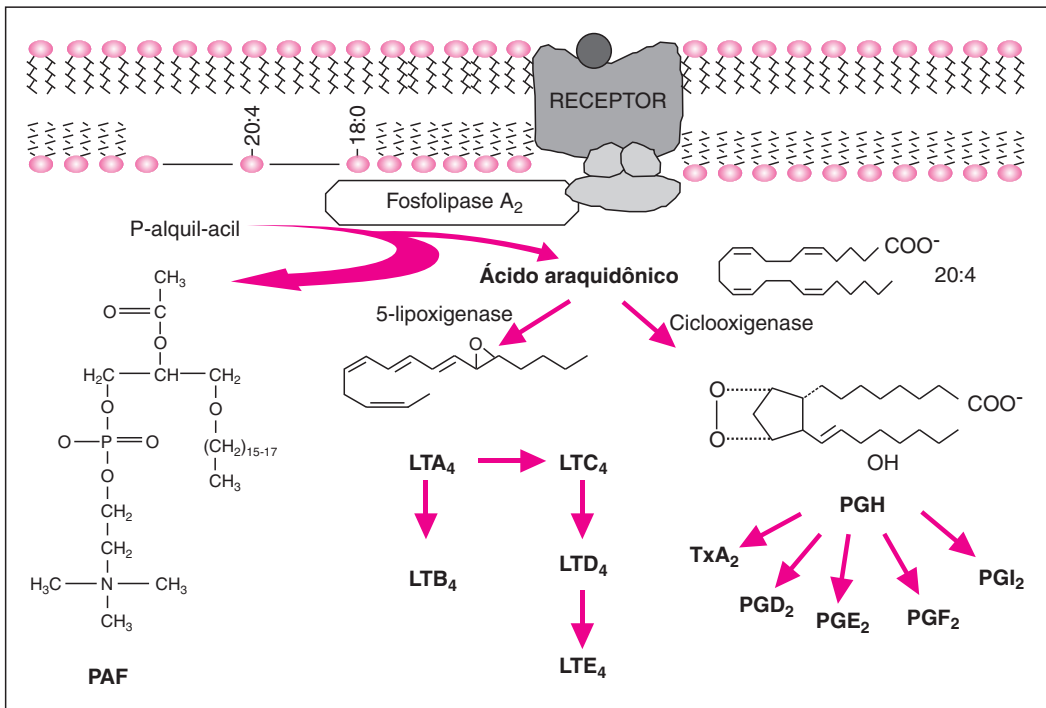


FIG. 2-5

Geração dos mediadores lipídicos. A ativação de receptores na membrana de fagócitos leva à ativação da fosfolipase A₂ que cliva fosfolípidos constituintes da membrana celular na posição 2, gerando o ácido araquidônico e o alquil-liso-fosfolípido. O ácido araquidônico na forma livre pode sofrer a ação de enzimas como ciclo oxigenases e lipoxigenases. Pela ação da ciclooxigenase são geradas várias prostaglandinas (PGE₂, D₂, F₂, PGI₂) e tromboxano (TXA₂). Pela ação da 5-lipoxigenase são gerados os leucotrienos (LTB₄, C₄, D₄ e E₄). O alquil-liso-fosfolípido, caso seja de colina, é acetilado, gerando o alquil-acetil-glicero-fosfolípido conhecido como PAF (*platelet activating factor*).

QUADRO 2-4 Algumas funções inflamatórias dos mediadores lipídicos

Prostaglandinas	Febre Hiperalgisia Vasodilatação potencialização do edema Contração ou relaxamento de músculo liso
Leucotrieno B ₄	Aumento da permeabilidade vascular Recrutamento de neutrófilos para foco inflamatório Ativação de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e células NK Contração ou relaxamento de músculo liso
Leucotrienos C ₄ /D ₄	Aumento da permeabilidade vascular Recrutamento de eosinófilos para foco inflamatório Produção de muco Contração de músculo liso
PAF	Aumento da permeabilidade vascular Recrutamento de neutrófilos e eosinófilos Sensibilização de macrófagos, neutrófilos e endotélio Contração de músculo liso Vários tipos celulares

As **prostaglandinas** são consideradas mediadores da reação inflamatória, pois foram encontradas em exsudatos inflamatórios; quando injetadas, elas reproduzem os sinais da inflamação, e drogas que inibem a sua síntese, inibem toda ou parte da reação inflamatória. As prostaglandinas são vasodilatadores potentes. Elas não aumentam a permeabilidade vascular, porém contribuem para o edema por seu efeito vasodilatador. Assim, em associação com a bradicinina e a histamina, as prostaglandinas aumentam o edema. Além disso, as prostaglandinas estão envolvidas nos processos de dor e febre. As prostaglandinas E2 e a prostaciclina não causam dor por si só, porém abaixam o limiar de excitação dos receptores algésicos, causando hiperalgesia, como já mencionado. Portanto, tanto na dor como no edema, as prostaglandinas atuam de modo sinérgico com outros mediadores.

As prostaglandinas são potentes agentes piréticos. Em infecções bacterianas e virais, os macrófagos produzem interleucina 1, a qual estimula a síntese de PGE₂ em células não neuronais, provavelmente nas células endoteliais dos vasos que perfundem o hipotálamo, causando febre.

As prostaglandinas podem atuar em diferentes receptores celulares. Muitas de suas ações são através dos receptores EP1 e EP2, os quais aumentam a atividade da adenil-ciclase e, conseqüentemente, os níveis intracelulares de AMPc. Em função disso, as prostaglandinas exercem efeitos supressores em algumas células, como nos macrófagos, onde a PGE₂ suprime a atividade microbicida.

A prostaciclina é produzida pelo endotélio vascular constitutivamente e também contribui para o edema inflamatório por sua ação vasodilatadora, causa hiperalgesia e inibe a agregação de plaquetas. O tromboxano é encontrado também em exsudatos inflamatórios, sendo produzido por plaquetas e outras células. Causa agregação de plaquetas, aumento da permeabilidade vascular e contribui para o influxo de neutrófilos.

As prostaglandinas têm também funções fisiológicas além das inflamatórias. No estômago, as prostaglandinas exercem função citoprotetora, talvez por seu efeito vasodilatador que permite um fluxo sanguíneo adequado nas mucosas ou, então, por promoverem a sobrevivência e proliferação das células epiteliais das mucosas. No rim, as prostaglandinas são responsáveis pela manutenção das funções renais. Na gestação e no parto as prostaglandinas têm também um papel relevante, contribuindo para o implante do ovo no início da gestação e para a contração da musculatura do útero

durante o parto. No sistema nervoso central foi encontrada expressão das ciclooxigenases tanto em áreas neuronais como não neuronais, mas o seu papel nessas áreas ainda não está esclarecido. As prostaglandinas atuam tanto extra como intracelularmente, e existem evidências de que atuam também no fenômeno de crescimento e morte celular.

Em 1990 foi descoberta outra isoforma de ciclooxigenase, a COX-2, a qual é induzível por estímulos inflamatórios. Essa descoberta propiciou o desenvolvimento de vários anti-inflamatórios novos com ação mais seletiva sobre a COX-2. Embora a expressão de COX-2 seja mais evidente em sítios de inflamação e a COX-1 seja responsável pela maior parte das prostaglandinas sintetizadas no trato gastrointestinal, o delineamento de suas funções não é tão claro. Existem exemplos tanto em estudos em animais como em estudos clínicos de que prostaglandinas produzidas pela COX-1 são importantes para a inflamação e outros em que a inibição apenas da COX-2 não é suficiente para inibir a inflamação. Existem também evidências de que a COX-2 está expressa constitutivamente no sistema nervoso central e que a inibição da COX-2 afeta a integridade do epitélio da mucosa gastrointestinal. Observações em animais geneticamente modificados reforçam as indicações de que as funções fisiológicas também podem ser mediadas por COX-2.

A 5-lipoxigenase (5-LO) induz a geração dos **leucotrienos**. Esta enzima localiza-se no citoplasma e no núcleo (Fig. 2-6). Quando uma célula recebe um estímulo externo, a 5-LO e a PLA₂ translocam-se para membrana nuclear. A PLA₂ cliva os fosfolípidos liberando o ácido araquidônico, que se liga à proteína FLAP (*five-lipoxigenase activating protein*) e, nessa forma, o AA torna-se substrato para a 5-LO, gerando um composto instável, o LTA₄. Este poderá sofrer hidrólise gerando LTB₄ ou então, pela ação de uma glutatona S-transferase (a LTC₄ sintase), receber um resíduo de 3 aminoácidos: ácido glutâmico, cisteína e glicina, gerando o LTC₄. Com a retirada enzimática do ácido glutâmico, forma-se o LTD₄ e, da glicina, o LTE₄. Esses leucotrienos são conhecidos como cisteinil-leucotrienos.

Dentre os produtos resultantes da ativação da 5-lipoxigenase, o leucotrieno B₄ tem funções importantes sobre os neutrófilos. O LTB₄ é agente quimiotático para neutrófilos e induz a aderência dessas células ao endotélio. Em situações particulares pode estimular a desgranulação dos neutrófilos com conseqüente liberação de enzimas dos grânulos, causando lesão tecidual. O LTB₄ foi implicado em processos inflamatórios que ocorrem, por exemplo, na colite ulcerativa, doença de Crohn, artrite reumatóide, psoríase

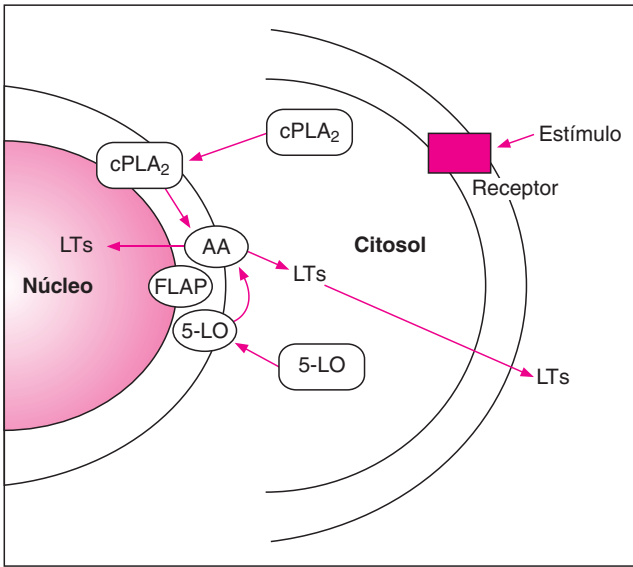


FIG. 2-6

Síntese dos leucotrienos. A estimulação de receptores de membrana promove a translocação da cPLA₂ do citosol até a membrana nuclear, onde a enzima vai clivar fosfolípidos liberando o ácido araquidônico (AA). Este se liga a FLAP (*five-lipoxygenase activating protein*) e nessa forma, o AA torna-se substrato para a 5-lipoxygenase (5-LO), que inicia a oxidação da molécula de AA para formar compostos denominados leucotrienos (LTs). Estes vão para o citoplasma ou para o núcleo ou, ainda, são liberados para o meio extracelular.

etc. Os cisteinil-leucotrienos são particularmente importantes no pulmão, onde causam potente broncoconstrição, além de aumentarem a secreção de muco. Eles foram implicados na asma alérgica, aterosclerose e fibrose pulmonar, entre outras doenças.

Uma importante ação dos leucotrienos na imunidade inata é a sua capacidade de controlar infecções por aumentar a atividade microbicida dos macrófagos. Os leucotrienos ativam a NADPH-oxidase e conseqüentemente a produção de espécies reativas de oxigênio, a produção de óxido nítrico e a secreção de defensinas.

A ativação das fosfolipases A₂ da membrana celular pode levar ainda à geração do **PAF** (1-0-alkil- 2-acetil-sn-glicero-3-fosfocolina). A fosfolipase A₂ cliva os fosfolípidos de membrana, produzindo quantidades equimolares de ácidos graxos livres e de lisofosfolípidos. A posterior acetilação de lisofosfolípidos de colina gera o alquil-acetil-glicerofosfocolina, que é conhecido como PAF. Este é rapidamente degradado por acetil-hidrolases que, retirando o acetato, o transformam em liso-PAF, e esse composto pode incorporar o ácido araquidônico e ser integrado na membrana celular (Fig. 2-7). Essas enzimas existem dentro de células e no plas-

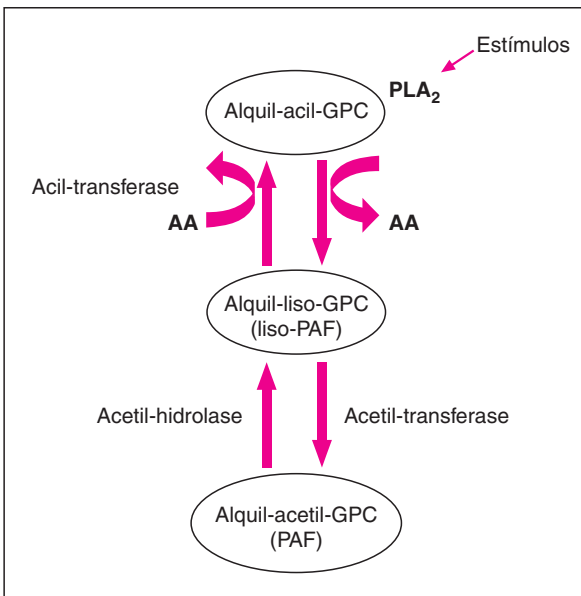


FIG. 2-7

Síntese do PAF. A ativação de fosfolipase A₂ (PLA₂) cliva o fosfolípido alquil-acil-GPC (glicero-fosfocolina), componente da membrana celular, gerando o ácido araquidônico (AA) na forma livre e o alquil-liso-GPC (glicero-fosforil-colina), o qual é transformado por ação de uma acetil-transferase em alquil-acetil-GPC conhecido como PAF.

ma e são responsáveis pelo controle dos níveis intra e extracelulares desse mediador. Em muitas células, inclusive em neutrófilos e células endoteliais, apenas uma fração do PAF sintetizado é liberada, o restante fica dentro da célula. O PAF parece ter funções intracelulares, porém ainda são pouco conhecidas.

O PAF é também mediador de eventos inflamatórios. Ele é um importante amplificador de sinais biológicos, sendo essa ação derivada da sua capacidade de “sensibilizar” diversos tipos celulares de tal modo que respondam de maneira amplificada a estímulos. O PAF age sobre leucócitos, induzindo a produção de eicosanóides, e sensibiliza essas células para liberação de citocinas.

O PAF também causa aumento da permeabilidade vascular e contribui para o recrutamento de neutrófilos e eosinófilos para o foco inflamatório. Causa, ainda, potente vasodilatação periférica e importante hipertensão pulmonar, sendo um dos mediadores do choque séptico.

À semelhança dos leucotrienos, o PAF também aumenta a atividade microbicida dos fagócitos e portanto a resistência do organismo a várias infecções. O mecanismo pelo qual ele exerce esse efeito, entretanto não é conhecido.

CITOCINAS DA IMUNIDADE INATA

Citocinas são moléculas protéicas de baixo peso molecular que regulam a imunidade inata e a adapta-

tiva. São sintetizadas por vários tipos celulares e se ligam em receptores específicos, induzindo uma ativação celular. Elas podem atuar em receptores na própria célula que as produziu (ação autócrina), em outras células próximas (ação parácrina) ou, se forem para a circulação, podem atuar à distância de sua produção (ação endócrina). Entre as citocinas produzidas durante a imunidade inata temos a interleucina (IL-1), o TNF- (*tumor necrosis factor*), o interferon tipo I (IFN- ou IFN-) a IL-6 e as quimiocinas. O TNF- é produzido por macrófagos, células NK e mastócitos (onde se encontra pré-formado) e age localmente no recrutamento de neutrófilos e na sua ativação. A IL-1 é produzida por macrófagos e, juntamente com o TNF-, atua no aumento da permeabilidade vascular na fase inicial da inflamação. Nas infecções virais os macrófagos e outras células podem produzir interferons do tipo I que inibem a replicação dos vírus nas células e ativam as células NK capazes de controlar a infecção. Além destas, os macrófagos produzem também IL-12 e IL-18, citocinas importantes na imunidade inata por induzirem a produção de IFN-, um importante ativador das funções dos macrófagos, pelas células NK (Quadro 2-5).

Além dos efeitos locais, essas citocinas podem ter efeitos sistêmicos. A IL-1 e o TNF- ligam-se a receptores termorreguladores no hipotálamo, causando febre através da síntese de prostaglandina E₂. Essas citocinas estimulam ainda o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com conseqüente aumento dos níveis

QUADRO 2-5 Algumas citocinas importantes na imunidade inata produzidas por macrófagos

Citocina	Principais efeitos biológicos
TNF-	Ativação de células endoteliais Ativação de neutrófilos Indução de febre por causar a síntese de prostaglandinas no hipotálamo Síntese de proteínas de fase aguda no fígado Caquexia
Interleucina 1	Aumento de permeabilidade vascular Indução de febre Síntese de proteínas de fase aguda no fígado
Interleucina 6	Aumento de permeabilidade vascular Síntese de proteínas de fase aguda
Interferon tipo I	Inibe replicação viral e ativa células NK
Interleucina 12 e 18	Síntese de IFN- por células NK
Quimiocinas	Migração de células do sangue para o foco inflamatório e sua ativação. Produzidas também por células endoteliais

de corticóides no sangue. Os níveis desses hormônios aumentam logo no início da inflamação, atingindo valores máximos 6 horas depois. O TNF- causa ainda mudanças metabólicas que levam à perda do apetite e de peso. Atua também na medula óssea, estimulando a produção de leucócitos e, conseqüentemente, aumentando o seu número no sangue. Essas duas citocinas, juntamente com a IL-6, agem também no fígado, aumentando a síntese de proteínas de fase aguda (Fig. 2-8).

Um grupo de citocinas fundamental para o recrutamento de leucócitos para o foco inflamatório/infeccioso é constituído por mais de 30 proteínas, pertencentes à superfamília das **quimiocinas**, as quais apresentam homologia estrutural. Estas são classificadas com base na localização dos resíduos de cisteína N-terminal. Existem duas principais famílias de quimiocinas: a CC, que apresenta resíduos de cisteína adjacentes, e a CXC, na qual os resíduos de cisteína estão separados por um ami-

noácido. Na inflamação, as quimiocinas CXC atuam principalmente sobre neutrófilos enquanto que as quimiocinas CC atuam principalmente sobre monócitos e linfócitos. As primeiras quimiocinas identificadas foram a **IL-8** que atrai neutrófilos e a **MCP-1** (*monocyte chemotactic protein*), a **MIP1** e a **MIP1** (*macrophage inflammatory protein*) que atraem monócitos. A IL-8 é produzida por macrófagos e por células endoteliais e fica associada ao endotélio, promovendo adesão e ativação de neutrófilos, passo essencial para o recrutamento dessas células para o foco inflamatório. As quimiocinas atuam em receptores presentes em vários tipos celulares, os quais possuem uma estrutura característica com 7 domínios transmembrana. Esse tipo de receptor é característico de uma família de proteínas de membrana acopladas à proteína G. A interação ligante-receptor neste caso ativa uma variedade de enzimas intracelulares, incluindo algumas que estimulam a locomoção celular.

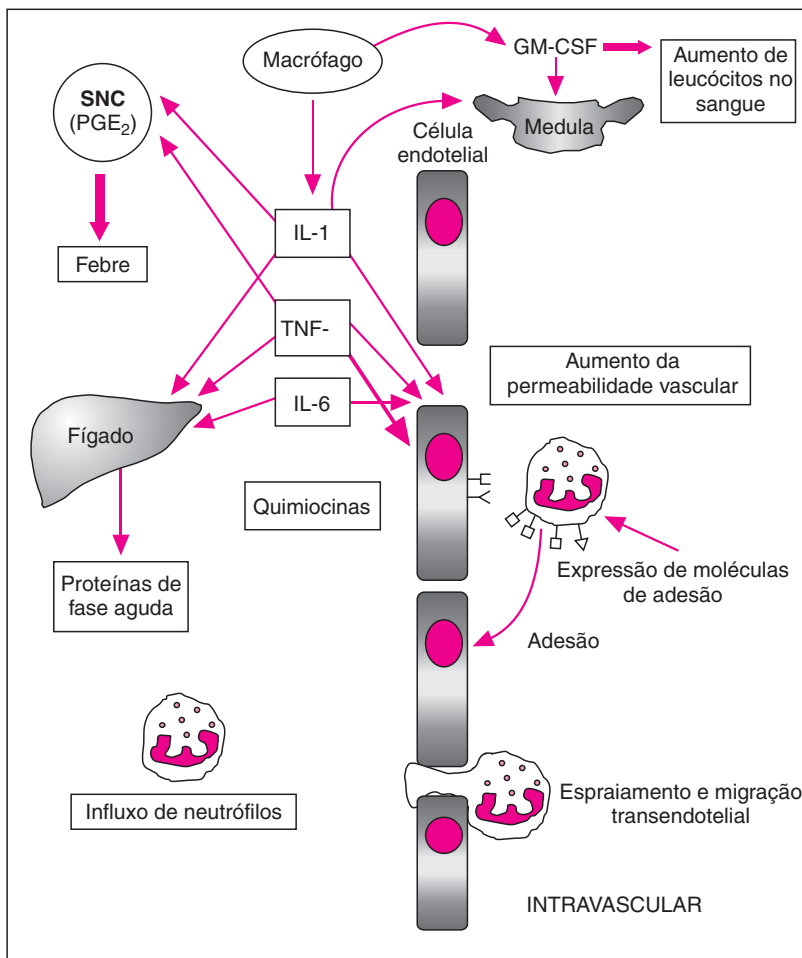


FIG. 2-8

Efeitos locais e sistêmicos das citocinas produzidas por macrófagos. Os macrófagos ativados liberam citocinas que atuam: a) no sistema nervoso central (SNC) causando febre; b) no fígado estimulando a produção de proteínas de fase aguda; c) na medula óssea induzindo a produção de fatores estimuladores de colônias para granulócitos e monócitos (GM-CSF) que aumentam o número desses leucócitos no sangue e d) no endotélio vascular causando aumento da permeabilidade e adesão/migração de neutrófilos.

É importante lembrar que algumas quimiocinas são expressas constitutivamente nos órgãos linfóides onde controlam o tráfego fisiológico de linfócitos através dos mesmos. As quimiocinas podem ser produzidas tanto por leucócitos em geral como por células endoteliais, epiteliais e fibroblastos. Sua produção é induzida por microrganismos, ou por citocinas, principalmente TNF- α e IL-1

RECRUTAMENTO DE FAGÓCITOS PARA O FOCO INFLAMATÓRIO

O evento seguinte é a saída de leucócitos dos vasos e seu acúmulo no foco inflamatório. O influxo de células inflamatórias é um evento central na inflamação contribuindo não só para a eliminação do agente, mas também para a resolução do processo inflamatório (cicatrização e regeneração). O fenômeno de migração transendotelial de leucócitos ocorre nas vénulas pós-capilares próximas ao foco inflamatório. Os neutrófilos são os primeiros a migrar e, para alcançar o espaço extravascular, eles passam através das junções entre as células endoteliais. Esse processo, chamado de diapedese, não causa lesão à célula endotelial. A saída de leucócitos dos vasos e seu acúmulo no sítio inflamatório implica em interações complexas das células endoteliais com os leucócitos circulantes, as quais envolvem moléculas de adesão, citocinas e outras moléculas ativadoras.

As **moléculas de adesão** envolvidas na migração transendotelial de leucócitos pertencem às famílias das selectinas, integrinas e superfamília das imunoglobulinas. As **selectinas** são lectinas expressas tanto pelas células endoteliais (E e P-selectinas) como pelos leucócitos (L-selectina). Nos leucócitos, a L-selectina é constitutiva, isto é, está presente normalmente na membrana das células; liga-se a proteoglicanos presentes nas células endoteliais. As P e E-selectinas, expressas pelas células endoteliais, ligam-se a grupamentos de carboidratos sialilados, presentes em vários leucócitos. A E-selectina não está expressa constitutivamente, mas é induzida por substâncias presentes no foco inflamatório (TNF- α , IL-1, LTB $_4$, C5a, histamina, entre outras). Já a P-selectina existe pré-formada nas células endoteliais e plaquetas e é rapidamente mobilizada para a membrana celular após estimulação.

As **integrinas** são expressas constitutivamente por leucócitos em geral. As integrinas importantes para a migração de leucócitos para o foco inflamatório são formadas por cadeias α (CD11a, CD11b, CD11c, CD11d) ligadas a cadeias β 2 (CD18) ou β 1. O heterodí-

mero de α 2, CD11a/CD18 ou LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen*), está presente na maioria dos leucócitos e interage com moléculas ICAM-1 e ICAM-2 (*intercellular adhesion molecule*) presentes no endotélio. Está estocado em grânulos e é rapidamente exposto na membrana quando o leucócito é ativado. O CD11b/CD18, também conhecido como Mac-1 ou CR3 (*complement receptor*), é o receptor para o fragmento iC3b e medeia a fagocitose de microrganismos recobertos pelo fragmento. O heterodímero de α -1, VLA-4, medeia a adesão de linfócitos, monócitos e eosinófilos a células endoteliais que expressam VCAM (*vascular cell adhesion molecule*).

As células endoteliais expressam moléculas da **superfamília das imunoglobulinas**, ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 e PECAM (*platelet-endothelial cell adhesion molecule*). As ICAM e VCAM são expressas constitutivamente, porém sua concentração na membrana aumenta muito quando as células endoteliais são ativadas por citocinas. PECAM é também constitutiva, porém sua expressão não aumenta quando as células são ativadas. O Quadro 2-6 apresenta algumas das moléculas de adesão relevantes para a migração de leucócitos.

A primeira etapa na migração dos neutrófilos envolve as selectinas. A interação da L-selectina presente na membrana de neutrófilos com moléculas presentes nas células endoteliais força os neutrófilos a diminuir a velocidade e rolar sobre o endotélio. Isso possibilita que os neutrófilos estabeleçam um contato mais estável com o endotélio através das integrinas.

A segunda etapa depende da interação das integrinas presentes na membrana dos neutrófilos, LFA-1 e CR3 com moléculas de adesão da superfamília das imunoglobulinas presentes na membrana do endotélio, ICAM-1 e ICAM-2. As integrinas que estão expressas numa conformação de baixa afinidade para as ICAMs têm que ser modificadas de modo a adquirir uma conformação de alta afinidade. Isso ocorre da seguinte forma: quimiocinas produzidas no foco inflamatório se ligam a proteoglicanos das células endoteliais de modo que essas células passam a exibir quimiocinas em sua membrana; algumas substâncias ativadoras, como o PAF, são produzidas pelas células endoteliais e ficam associadas a sua membrana; os neutrófilos, ao entrarem em contato com essas moléculas, se ativam, e neste processo as integrinas adquirem uma conformação de alta afinidade para ICAMs. Como consequência, os neutrófilos param de rolar, aderem firmemente e espraíam sobre o endotélio.

QUADRO 2-6 Algumas moléculas de adesão importantes para a migração de leucócitos do sangue para o foco inflamatório

Família	Moléculas de adesão	Expressas em	Ligantes
Superfamília das imunoglobulinas	ICAM-1 ICAM-2 VCAM-1	Células endoteliais	LFA-1 e CR3 LFA-1 VLA-4
	PECAM-1	Células endoteliais e leucócitos	PECAM-1
Integrinas 2 1	CD11a/CD18 (LFA-1) CD11b/CD18 (CR3 ou Mac-1)	Todos os leucócitos Leucócitos polimorfonucleares e monócitos	ICAM-1 e 2 ICAM-1
	VLA-4	Linfócitos, monócitos e eosinófilos	VCAM-1
Selectinas	L-selectina	Leucócitos	Selectinas
	E-selectina		
	P-selectina	Células endoteliais	

Na terceira etapa, os neutrófilos passam através das junções entre as células endoteliais, e para isso contribui a molécula de adesão da superfamília das imunoglobulinas, PECAM, a qual está expressa tanto nos leucócitos como nas junções entre as células endoteliais. Essa interação permite que o neutrófilo se “esprema” entre as células endoteliais e ganhe o espaço extravascular. Isso acontece sem que a estrutura da camada endotelial seja danificada (Fig. 2-9).

Uma vez fora dos vasos, os neutrófilos migram em direção ao sítio de inflamação/infecção. A migração de leucócitos se dá através de um gradiente de substâncias quimioatraentes, cuja concentração vai aumentando em direção ao foco inflamatório. Entre elas, temos as quimiocinas, descritas no item anterior, os mediadores lipídicos, como o LTB_4 e o PAF, e os peptídeos gerados por ativação de sistemas plasmáticos, entre eles, o C5a produzido por clivagem do componente C5 do sistema complemento que será estudado no Capítulo 6. Além dessas moléculas, os microrganismos podem também liberar peptídeos quimioatraentes como, por exemplo, o fMLP (*N-formyl Methionyl Leucyl Phenylalanine*). O fenômeno da migração de células em direção a um gradiente crescente de uma substância ativadora, seja ela uma quimiocina ou outros mediadores, é denominado **quimiotaxia**.

Da combinação particular das diferentes moléculas de adesão e de sua densidade, do tipo de citocinas/quimiocinas e de mediadores ativadores é que

vai resultar a migração de um ou outro tipo celular. A título de exemplo, e de maneira simplificada, a migração de neutrófilos depende da expressão das moléculas de adesão ICAM-1/LFA-1, da presença de citocinas como o TNF- e IL-1, de substâncias ativadoras como LTB_4 e PAF e de quimiocinas como IL-8 e NAP-2. Por outro lado, para que ocorra a migração de monócitos, é necessária a expressão de ICAM-1/LFA-1, a expressão de VCAM-1/VLA-4 além da presença das quimiocinas MIP-1 e MCP-1. Para a migração de eosinófilos são necessários os dois pares de moléculas de adesão citados, a presença da citocina IL-5, das quimiocinas RANTES e eotaxina e de substâncias ativadoras, entre elas o LTB_4 e o PAF.

O acúmulo de fagócitos no foco inflamatório/infecioso é fundamental para a eliminação de microrganismos ou agentes não infecciosos e para o reparo tecidual.

REGENERAÇÃO TECIDUAL

O resultado usual de uma inflamação aguda é a resolução e o reparo do tecido danificado. Para que isso ocorra, no caso de ter havido infecção, os microrganismos devem ser eliminados. Os neutrófilos que foram recrutados para o foco inflamatório/infecioso morrem após terem fagocitado e, mesmo no caso de inflamação sem infecção, essas células morrem por apoptose alguns dias após terem migrado, pois são dotadas de um programa de morte celular

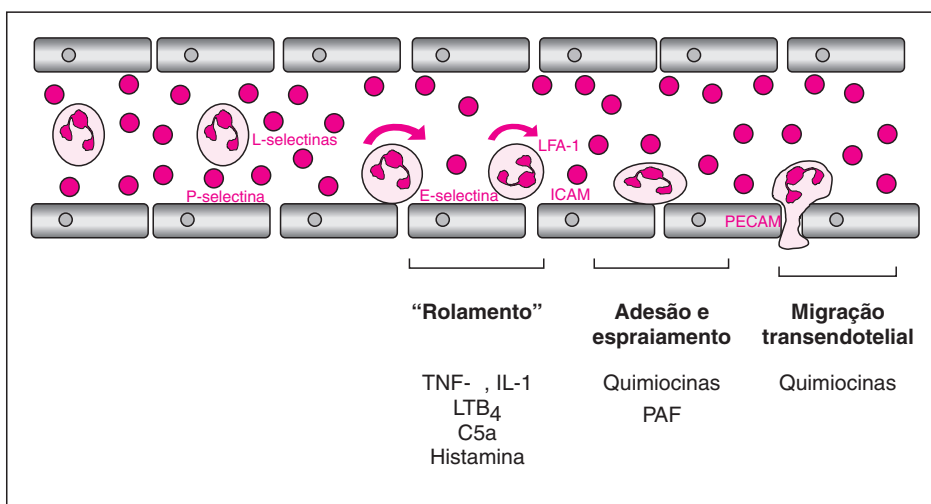


FIG. 2-9

A **migração de neutrófilos** depende de moléculas de adesão. As L-selectinas e as P-selectinas estão presentes constitutivamente em leucócitos e endotélio, respectivamente. As E-selectinas são expressas por células endoteliais após ativação com TNF- α , IL-1, LTB₄, C5a ou histamina, entre outros. Na primeira etapa, as L-selectinas dos neutrófilos ligam-se com glicosaminoglicanos sulfatados presentes em moléculas do endotélio, e as P ou E-selectinas expressas pelas células endoteliais ligam-se à substância Lewis X, contendo resíduos de ácido siálico, presente em glicoproteínas da membrana dos neutrófilos. Dessa forma os neutrófilos aderem e passam a “rolar” sobre o endotélio. A seguir, quimiocinas induzem mudanças conformacionais nas integrinas dos neutrófilos, aumentando sua afinidade pelas ICAMs. A expressão de ICAM pelo endotélio é aumentada pela ação de mediadores produzidos no foco inflamatório. O neutrófilo ativado adere firmemente ao endotélio e espalha sobre ele. Finalmente, os neutrófilos passam pelas junções entre as células endoteliais através da interação entre moléculas PECAM presentes tanto nos neutrófilos como nas células endoteliais.

chamado de apoptose. Os neutrófilos que entram em apoptose passam a expressar, em sua membrana, moléculas que são reconhecidas por macrófagos através de receptores *scavenger*. A fagocitose de células apoptóticas pelos macrófagos leva à produção de citocinas/mediadores que inibem os macrófagos. Portanto, o reconhecimento e a fagocitose das células apoptóticas regulam negativamente o processo inflamatório. Algumas das citocinas produzidas pelos macrófagos que fagocitaram células apoptóticas são, ao mesmo tempo, inibitórias e reparadoras do tecido, como é o caso do **TGF- β** (*transforming growth factor- β*) e **VEGF** (*vascular endothelium growth factor*) além de outros fatores de crescimento e proliferação celular. Essas moléculas induzem: a) proliferação e migração de fibroblastos; b) formação de novos capilares sanguíneos; e c) sín-

tese de componentes da matriz extracelular como fibronectina, colágeno e proteoglicanos.

O influxo de neutrófilos é seguido da migração de monócitos que se transformam em macrófagos no tecido, e com isso aumenta o número dessas células no foco inflamatório. Os macrófagos inflamatórios não morrem localmente, como os neutrófilos, mas saem do tecido pelos vasos linfáticos e migram para os linfonodos drenantes. A resolução da inflamação ocorre depois que os neutrófilos apoptóticos foram removidos e o número de macrófagos voltou ao normal.

Os macrófagos são, portanto, células essenciais por efetuarem a limpeza dos tecidos afetados pela inflamação/infecção, fagocitando células mortas e restos celulares e promovendo a síntese de componentes da matriz extracelular e a formação de novos vasos.

INFLAMAÇÃO COMO CAUSA DE DOENÇA

Se a causa da lesão inicial não foi totalmente eliminada, a inflamação aguda vai gradualmente dando lugar a inflamação crônica. A causa básica da inflamação crônica é a persistência do fator etiológico, seja o agente infeccioso ou então restos de microrganismos, corpo estranho, produtos do metabolismo, como sais de urato e cristais de colesterol, por exemplo, ou ainda reações de hipersensibilidade ou autoimunidade. Nessas situações, ocorre migração de um tipo de linfócito – linfócito Th1 (do inglês, *T helper*) – que libera citocinas ativadoras de macrófagos. Os macrófagos, assim ativados, tornam-se muito mais potentes para eliminar microrganismos, e esse mecanismo é particularmente importante na defesa contra parasitas intracelulares de macrófagos. Por outro lado, a ativação persistente dos macrófagos pode induzir fibrose pelos mesmos mecanismos usados para regenerar os tecidos. A inflamação crônica usu-

almente está associada a destruição irreversível do tecido normal e substituição por tecido fibroso, podendo comprometer seriamente o funcionamento dos órgãos afetados. A estimulação crônica dos macrófagos pode causar ainda a transformação dos macrófagos em células epitelióides ou células gigantes, levando à formação de granulomas.

Em outra situação de inflamação crônica, pode ocorrer a migração preferencial de outro tipo de linfócito (linfócito Th2) que produz citocinas indutoras da migração de eosinófilos e que causa a sua ativação. Como consequência, ocorre liberação do conteúdo de seus grânulos, que contêm substâncias lesivas ao tecido. No pulmão, em particular, essas substâncias causam destruição do epitélio das vias respiratórias, levando ao fenômeno da hiper-reatividade brônquica, que é um dos sintomas da asma alérgica. Por outro lado, esse tipo de inflamação pode ser benéfico, auxiliando na eliminação de vermes. A Figura 2-10 ilustra essa dualidade; os mesmos mecanismos usados pelo

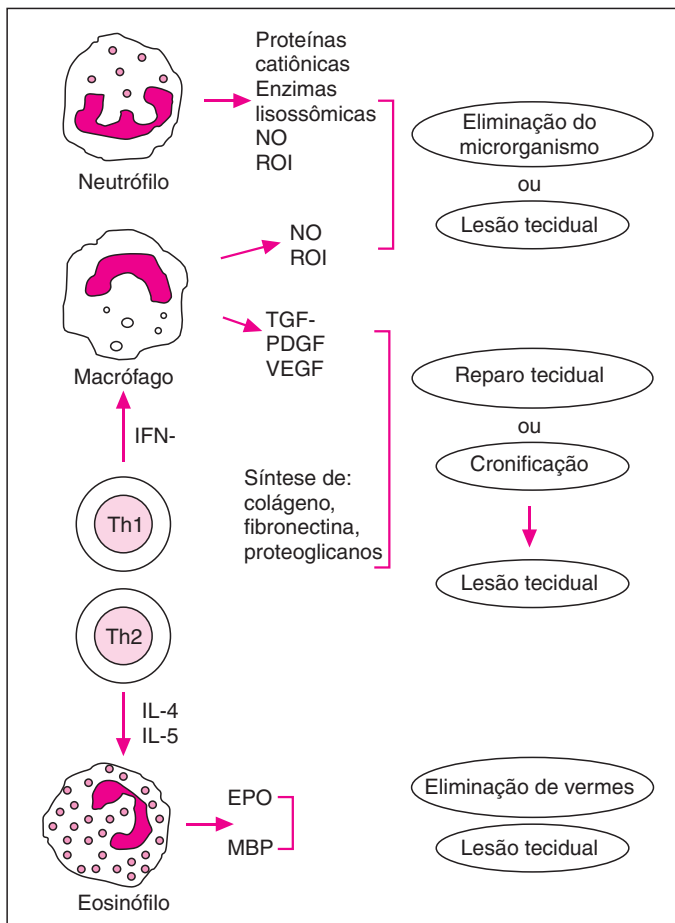


FIG. 2-10

Eliminação de microrganismo, reparo ou lesão tecidual. Os neutrófilos e macrófagos, quando ativados, liberam óxido nítrico (NO) e intermediários reativos do oxigênio (ROI) importantes para a eliminação de microrganismos, porém potencialmente causadores de lesão. Os macrófagos também liberam citocinas (TGF- β , PDGF, VEGF) importantes para o reparo tecidual. Os macrófagos ativados por IFN- γ , produzido por linfócitos Th1, têm sua capacidade microbicida e/ou lesiva muito amplificada. Os eosinófilos ativados por IL-4 ou IL-5 produzidas por linfócitos Th2 desgranulam, liberando a enzima peroxidase de eosinófilos (EPO) e a proteína básica principal (MBP), que são efetivas na eliminação de vermes mas que também podem causar lesão tecidual.

organismo para a proteção contra infecções podem, em situações particulares, ser causadores de doenças. O que determina a passagem de uma condição para a outra não é bem conhecido, e os limites são bastante tênues (ver Caps. 13 e 14).

A inflamação tem papel fundamental no sentido de aumentar o número de fagócitos no foco infeccioso, ampliando sobremaneira as chances de eliminação dos microrganismos. Entretanto, a capacidade destrutiva dessas células, particularmente dos neutrófilos, tão útil no combate às infecções, pode, em condições particulares, ser dirigida contra os próprios tecidos do hospedeiro, causando lesões teciduais. As enzimas lisossômicas e proteínas catiônicas contidas em seus grânulos e as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio produzidas podem danificar o endotélio vascular, destruir cartilagens ou ossos e modificar a matriz extracelular. Esse mecanismo é responsável por lesões, às vezes debilitantes, como as que ocorrem nas doenças reumáticas, nas pneumonites ocupacionais e em outras situações patológicas desencadeadas por neutrófilos ativados, como é o caso da artrite gotosa, colite ulcerativa, síndrome do desconforto respiratório do adulto e lesões decorrentes de reperfusion após isquemia prolongada. É bom lembrar que a simples presença de neutrófilos nos tecidos não causa lesão. A lesão tecidual depende de uma combinação de fatores, incluindo o grau e a dinâmica do contato dos neutrófilos com o endotélio e o estado de ativação do neutrófilo ou do endotélio.

INFLAMAÇÃO COMO ELO ENTRE A IMUNIDADE INATA E ADQUIRIDA

A inflamação fornece sinais que são fundamentais para que os linfócitos sejam ativados iniciando, assim, a resposta imune adquirida. Microrganismos que induzem fraca reação inflamatória, em geral, não induzem boa resposta imune. Por esta razão, na fabricação de vacinas, são utilizadas “substâncias adjuvantes” que têm por função induzir uma resposta inflamatória no local da inoculação da vacina, aumentando sobremaneira o seu potencial imunogênico.

A reação inflamatória aumenta o fluxo da linfa carregando antígenos e células apresentadoras de antígenos (células dendríticas e macrófagos) para os órgãos linfóides. Essas células residem na maioria dos tecidos e são derivadas de precursores mielóides da medula óssea. À semelhança dos macrófagos,

as células dendríticas também possuem receptores em sua membrana que reconhecem padrões moleculares comuns a vários microrganismos e os fagocitam. Após terem fagocitado, as células dendríticas imaturas migram para os linfonodos mais próximos onde se tornam maduras e passam a funcionar como células apresentadoras de antígeno (APC, *antigen presenting cell*) altamente eficientes.

A imunidade adquirida depende do reconhecimento do antígeno pelos linfócitos e da sua ativação. Para que isso ocorra, as APC têm que expressar moléculas de adesão e moléculas co-estimulatórias em sua membrana. As citocinas/mediadores produzidos no foco inflamatório, assim como produtos bacterianos, aumentam a expressão de moléculas de adesão e induzem a expressão de moléculas co-estimulatórias, como a B7 na membrana das APCs. O reconhecimento simultâneo do antígeno pelo receptor do linfócito T (TCR) em conjunto com o reconhecimento da molécula B7 por seu ligante (CD28) no linfócito é fundamental para que ocorra a ativação do linfócito T. Microrganismos que possuem LPS também induzem a expressão de moléculas co-estimulatórias em macrófagos e células dendríticas, em razão da ativação dos receptores do tipo *Toll*. Por outro lado, microrganismos que ativam o sistema complemento ficam recobertos com o fragmento C3d, que se liga ao receptor CR2 presente em linfócitos B maduros. O reconhecimento simultâneo do antígeno microbiano e do C3d ligado a ele ativa os linfócitos B para a produção de anticorpos.

Dependendo do contexto inflamatório, que é determinado pelo padrão de citocinas e outros mediadores produzidos no foco inflamatório, e que podem eventualmente ser drenados para o linfonodo, assim como do tipo de APC acionada, serão ativados preferencialmente linfócitos Th1 ou Th2. Por exemplo, numa inflamação que envolva produção de IL-12 pela APC, e essa citocina ative células NK a produzirem IFN- γ , a apresentação do antígeno aos linfócitos T, nos linfonodos, deverá ativar preferencialmente linfócitos Th1. Por outro lado, uma inflamação que envolva a produção de prostaglandina E2 pela APC e desgranulação de mastócitos e, portanto, a liberação de histamina, e a produção de IL-4 e de mediadores lipídicos, a apresentação do antígeno nos linfonodos promoverá a ativação preferencial de linfócitos Th2. Portanto, os sinais gerados durante a reação inflamatória não apenas são essenciais para desencadear a resposta imune como também regular essa resposta.

Alguns exemplos que ilustram o que acabamos de dizer foram retirados da literatura recente: a) os linfócitos expressam receptores para histamina, sendo que os linfócitos Th1 expressam preferencialmente receptores do tipo H1, que é estimulatório. Já o receptor de histamina do tipo H2 está expresso nos dois tipos de linfócitos T, e a histamina, agindo nesse receptor, suprime a resposta dos dois tipos de linfócitos e contribui para o fenômeno de tolerância. Em células dendríticas, a histamina atuando no receptor H2 induz a produção de IL-10, que é uma citocina supressora; b) existem evidências de que linfócitos e células dendríticas expressam receptores para bradicinina, o que levanta a possibilidade da bradicinina, liberada durante a inflamação, regular a intensidade ou o tipo de resposta imune a um dado antígeno; c) linfócitos Th2 e eosinófilos expressam receptor para a prostaglandina D2, o qual é

importante para a migração dessas células para o foco inflamatório. Assim, a produção de prostaglandina D2 pode perpetuar uma inflamação mediada por linfócitos Th2 como, por exemplo, a asma.

Em resumo, a inflamação é fundamental para o estabelecimento da resposta imune adquirida por: a) aumentar o fluxo da linfa e, conseqüentemente, o número de células apresentadoras carregando antígenos para os órgãos linfóides; b) aumentar a expressão de moléculas de adesão, entre elas as co-estimulatórias, nas APC; c) determinar o tipo de resposta imune (Th1 ou Th2) que será ativada frente a um antígeno.

PERGUNTAS ORIENTADORAS

1. Quais as principais diferenças entre a imunidade natural e a adquirida?
2. Que alterações vasculares ocorrem no início da resposta inflamatória?
3. Quais os principais mediadores responsáveis por essas alterações?
4. Como se dá a migração dos neutrófilos do sangue para o local da infecção?
5. Descreva os mecanismos microbicidas dos neutrófilos.
6. Cite algumas diferenças funcionais entre as duas células fagocitárias, os neutrófilos e os macrófagos.
7. Por que o macrófago é o elo de ligação entre a imunidade inata e adquirida?

LEITURA RECOMENDADA

Graves DR, Gordon S. Recent insights into the biology of macrophage scavenger receptors. *J Lipid Res* 2005;46:11-20.

Peters-Golden M. Mechanisms of disease Leukotrienes. *N Engl J Med* 2007;357:1841-54.

Taylor PR *et al.* Macrophage receptors and immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2005;23:901-944.

