

Inflamação e Antiinflamatórios

Soraia K P Costa

ICB-I, Sala 334 – scosta@icb.usp.br

Para compreender a fisiopatologia e farmacologia da inflamação, deve-se conhecer:

1. A seqüência e ocorrência dos sinais cardinais da resposta inflamatória no tecido;
2. Os principais componentes/mediadores químicos envolvidos na resposta inflamatória;
3. Os locais de síntese e ação bem como os efeitos locais/sistêmicos produzidos pelos mediadores químicos;
4. Ações farmacológicas da histamina e anti-histamínicos (mecanismos de ação, efeitos adversos e possíveis interações)

O que é Inflamação?



“ Resposta protetora do organismo, cujo maior objetivo é remover o agente causador da agressão e reparar o tecido lesado ”

Robbins pg. 51

Causas da Inflamação

Estímulos

- ▣ Infecção
 - Ferida contaminada
 - Pneumonia
 - Hepatite aguda
- ▣ Lesão/Irritação
 - Agentes físico/químico
 - Infarto
- ▣ Corpo estranho
 - Sutura/implante
 - Sílica



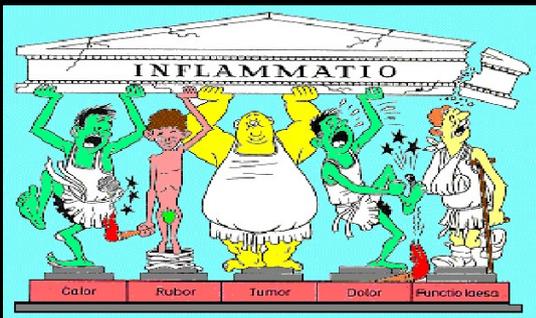
Resposta

- ▣ Eliminação do estímulo
- ▣ Remoção não imediata
- ▣ Progresso da doença

Resposta Imune

- **Inata (ou não-específica):**
 - Conjunto de sistemas bioquímicos celulares e humorais disponíveis contra infecções
 - Não requer contato prévio com agente infeccioso
 - Não gera memória imunológica
- **Adaptativa (específica):**
 - Obtida durante a vida
 - Altamente específica e requer contato prévio com um agente infeccioso / irritante para ser iniciada
 - Confere memória protetora contra o mesmo agente

Sinais Biológicos da Inflamação



Aspectos Clínicos da Inflamação



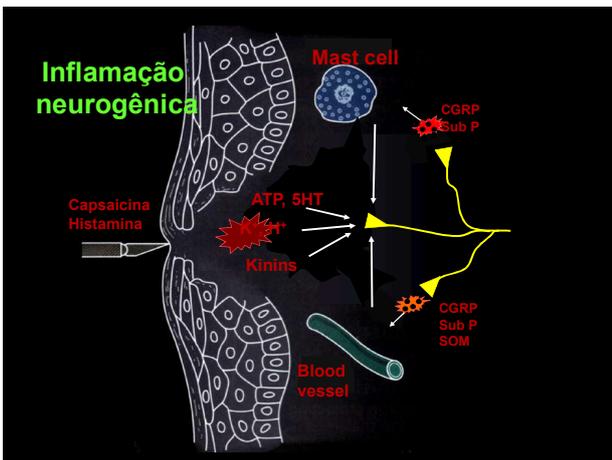
Reação Inflamatória - Histopatologia

➤ Aguda (minutos, horas e dias)

- Extravasamento de fluídos e proteínas (edema)
- Polimorfonucleares (quimiotaxia)

➤ Crônica ou proliferativa (semana/anos)

- Mononucleares, linfócitos e fibroblastos
- Regeneração/reconstrução da matriz conjuntiva
- Degeneração tecidual e fibrose



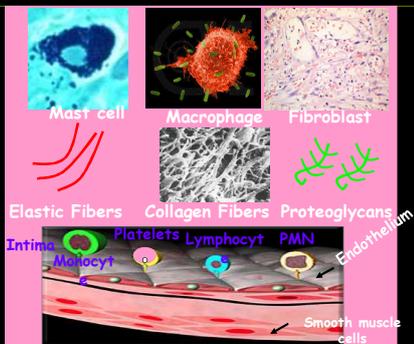
Componentes da Inflamação

▣ Cels Tecido Conjuntivo

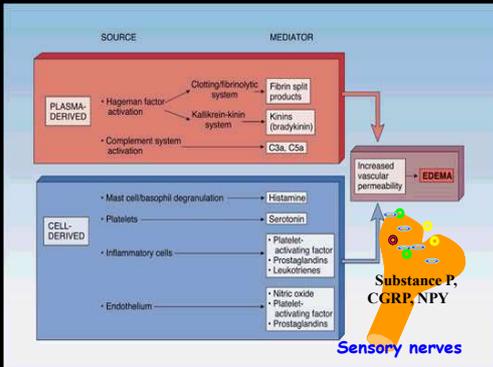
▣ Matriz Tecido Conjuntivo

▣ Vasos (cels sg)

▣ Mediadores químicos (solúveis ou não)



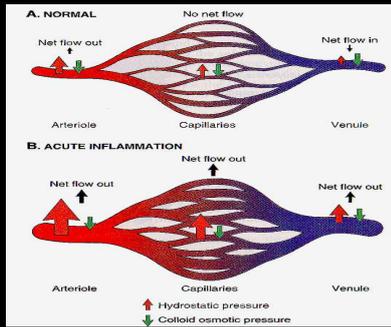
Mediadores químicos da Inflamação



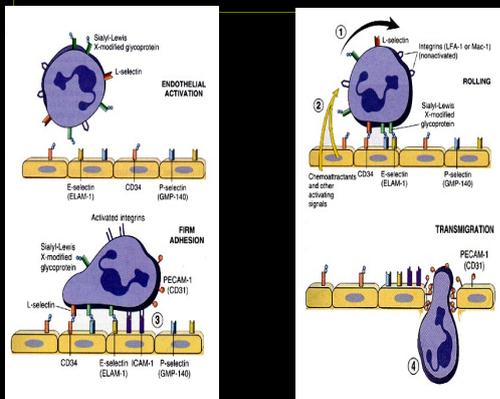
INFLAMAÇÃO

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES

- VASCULAR
- CELULAR



Inflamação ~ Resposta Celular



Reação Inflamatória

Efeitos Benéficos x Deletérios

- **Efeitos Benéficos (exsudato)**
 - diluição de toxinas/entrada de Ac
 - transporte de drogas/formação de fibrina
 - fornecer nutrientes e O₂/ativa resposta imune

- **Efeitos Deletérios (exsudato)**
 - destruição/digestão de tecido íntegro/normal
 - edema
 - resposta inapropriada/exacerbada (sistêmica)

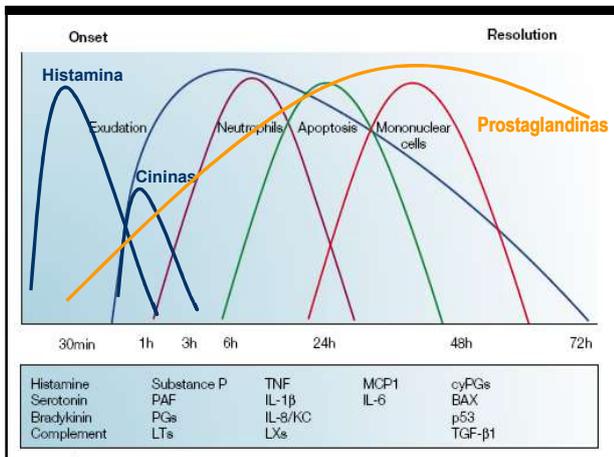
Mediadores Inflamatórios

''Autacóides''

- **Grego: Autos (auto) e akos (remédio)**

- **Conceito**
 '' Substâncias naturais do organismo, que apresentam estruturas químicas e atividades fisiológicas e farmacológicas variadas ''.

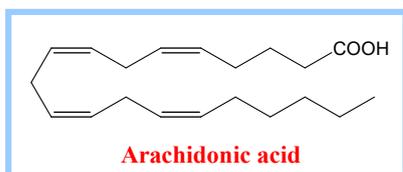
- **Características**
 - rapidamente metabolizados
 - atuam em locais específicos



- Eicosanóides (Prostaglandinas)
- PAF
- Histamina

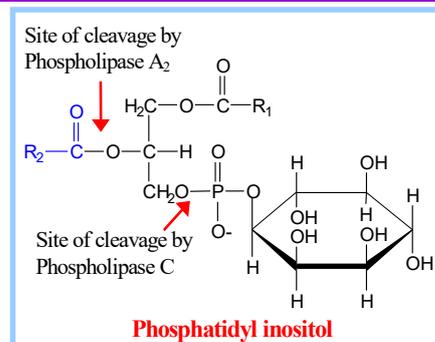
Fontes de AA

- Obtido na dieta ou sintetizado a partir do ácido linoléico.

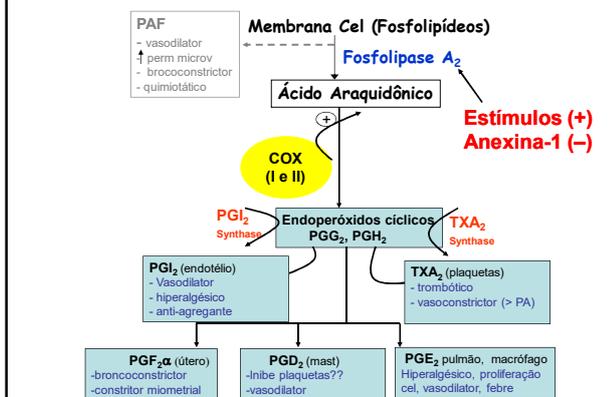


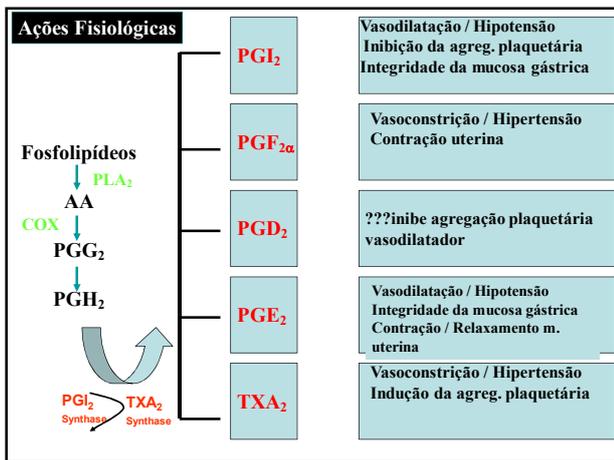
AA, a 20-C poly-unsaturated fatty acid (5,8,11,14-eicosatetraenoic acid)

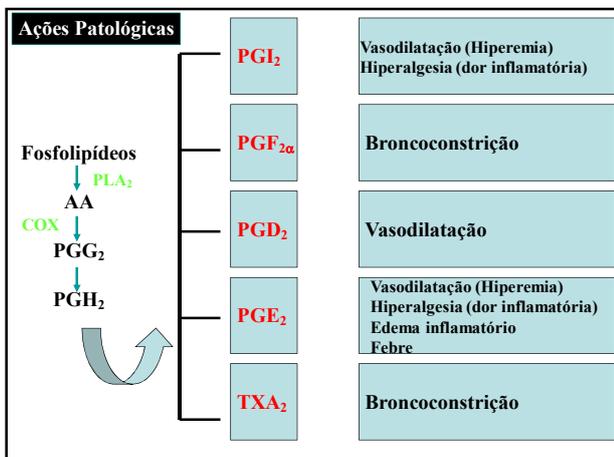
Fosfolipases

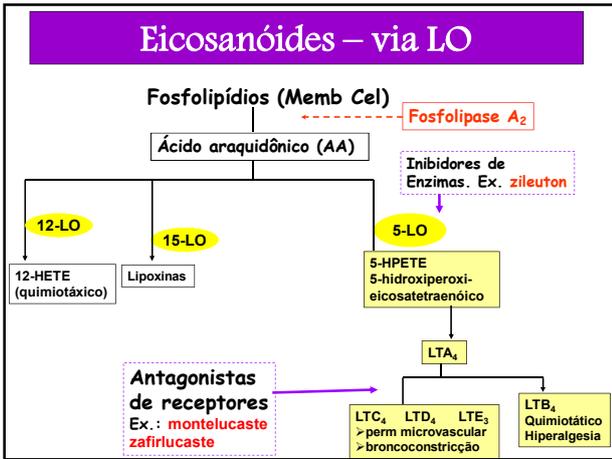


Biossíntese – Ações Fisiológicas Eicosanóides









Ações das lipoxinas na inflamação

Modulam o recrutamento de leucócitos

Interrompem infiltração de neutrófilos e eosinófilos

Bloqueiam expressão de IL-1 e IL-8

Bloqueiam secreção e ação do TNF- α

Reduzem edema

Reduzem sinais de dor

Serhan – *Prost. Leuk. Essent. Fatty Ac.* 2005

Outros "antiinflamatórios naturais": resolvinas, protectinas...

Histamina

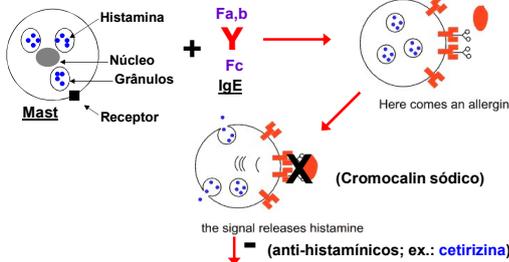
Mastócitos

NC(Cc1c[nH]cn1)C(=O)O >> NC(Cc1c[nH]cn1)N

Histidine $\xrightarrow{\text{Histidine Decarboxylase}}$ Histamine

Histamina – Reação de hipersensibilidade (Tipo I)

Reação alérgica aguda (IgE; hay fever)



Distúrbios respiratórios (broncoconstrição), edema de epiglote, erupção da pele, colapso vascular (vasodilatação), respiração dispnéica, **pode haver convulsões e morte**

Histamina – Tecido Cutâneo

Resposta Tríplice de Lewis

- Dilatação capilar e Rubor local
- Dilatação das arteríolas e Rubor
- Edema - Reflexo Axônico

↑ Fluxo sg local (rubor -1cm)
 ↑ Ativa Fibras sensoriais

Bloqueio

(rec H1)
 (rec H1)
 (rec H1 e H2)
 (ex.: pirilamina, cetirizina*)



* Isento de ação sedativa,

Histamina – Sistema Respiratório

Alergia



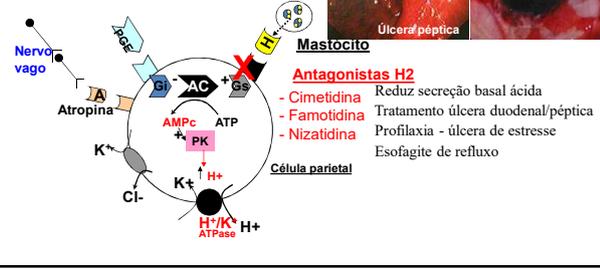
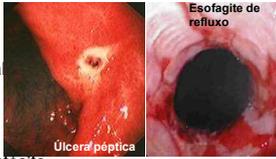
Pulmão

- **Receptor H1**
 - Produção de muco
 - Contraí ML dos brônquios e bronquíolos
- **Receptor H2**
 - Discreto efeito dilatador
- **Usos Clínicos (antagonistas H1)**
 - asma atópica leve, rinite
 - polinose, irritação de garganta e narinas
 - (ex. Loratidina, clorfeniramina+)

Histamina – Trato Digestório

● **Receptor H2**

- Potente agente secretagogo (↑ HCl)
- ↑ liberação catecolaminas/reflexo vago



Antagonistas H2

- **Cimetidina** Reduz secreção basal ácida
- **Famotidina** Tratamento úlcera duodenal/péptica
- **Nizatidina** Profilaxia - úlcera de estresse
- Esofagite de refluxo
