

## ***Inflamação:***

- ***Fenômenos vasculares***
- ***Migração de células***
- ***Mediadores***

***Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes***

***Departamento de Imunologia***  
***Instituto de Ciências Biomédicas***  
***Universidade de São Paulo***

# ***Tópicos Essenciais da Aula***

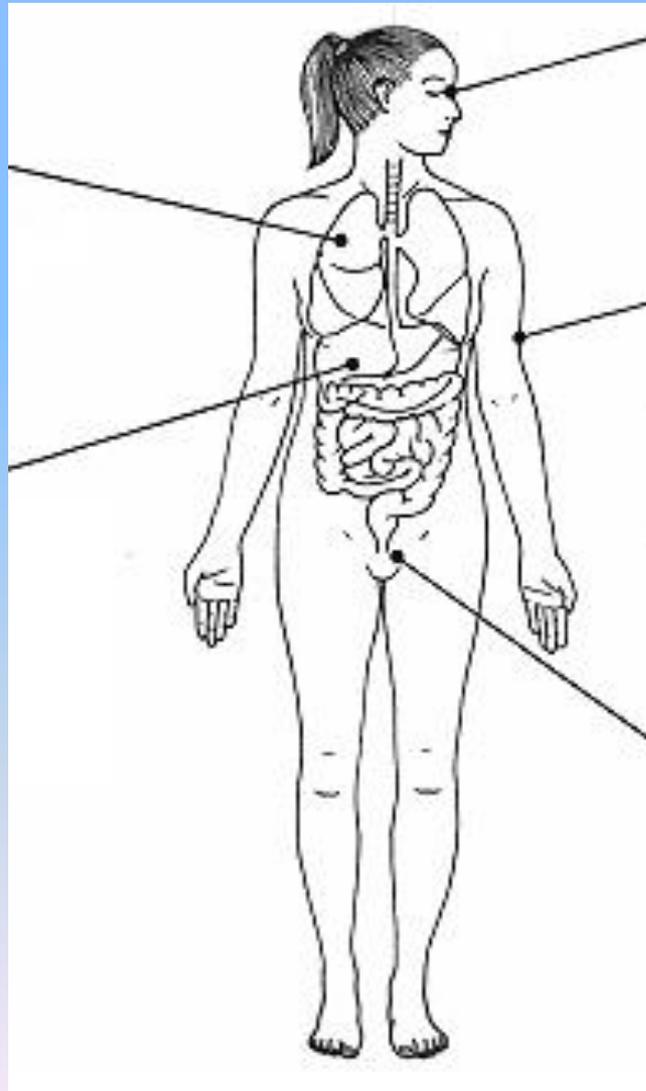
- 1. Como se inicia a inflamação?**
- 2. Quais elementos do sistema imunológico (células e moléculas) participam do processo inflamatório?**
- 3. Quais são os sinais clássicos (cardinais) da inflamação e como cada um deles é gerado?**
- 4. Quais as consequências do processo inflamatório para o tecido e para o organismo?**

# ***Imunidade Natural***

## ***Barreiras Constitutivas (Físicas e Bioquímicas)***

### **Trato respiratório**

- 1. Muco**
- 2. Epitélio ciliado**
- 3. Fagocitose**



### **Olhos**

- 1. Fluxo das lágrimas**
- 2. Lisozima**

### **Pele**

- 1. Barreira anatômica, suor, sebo**
- 2. Secreções antimicrobianas, ácido láctico, ácidos graxos livres**
- 3. pH ácido (glândulas sudoríparas)**
- 4. Microbiota comensal**

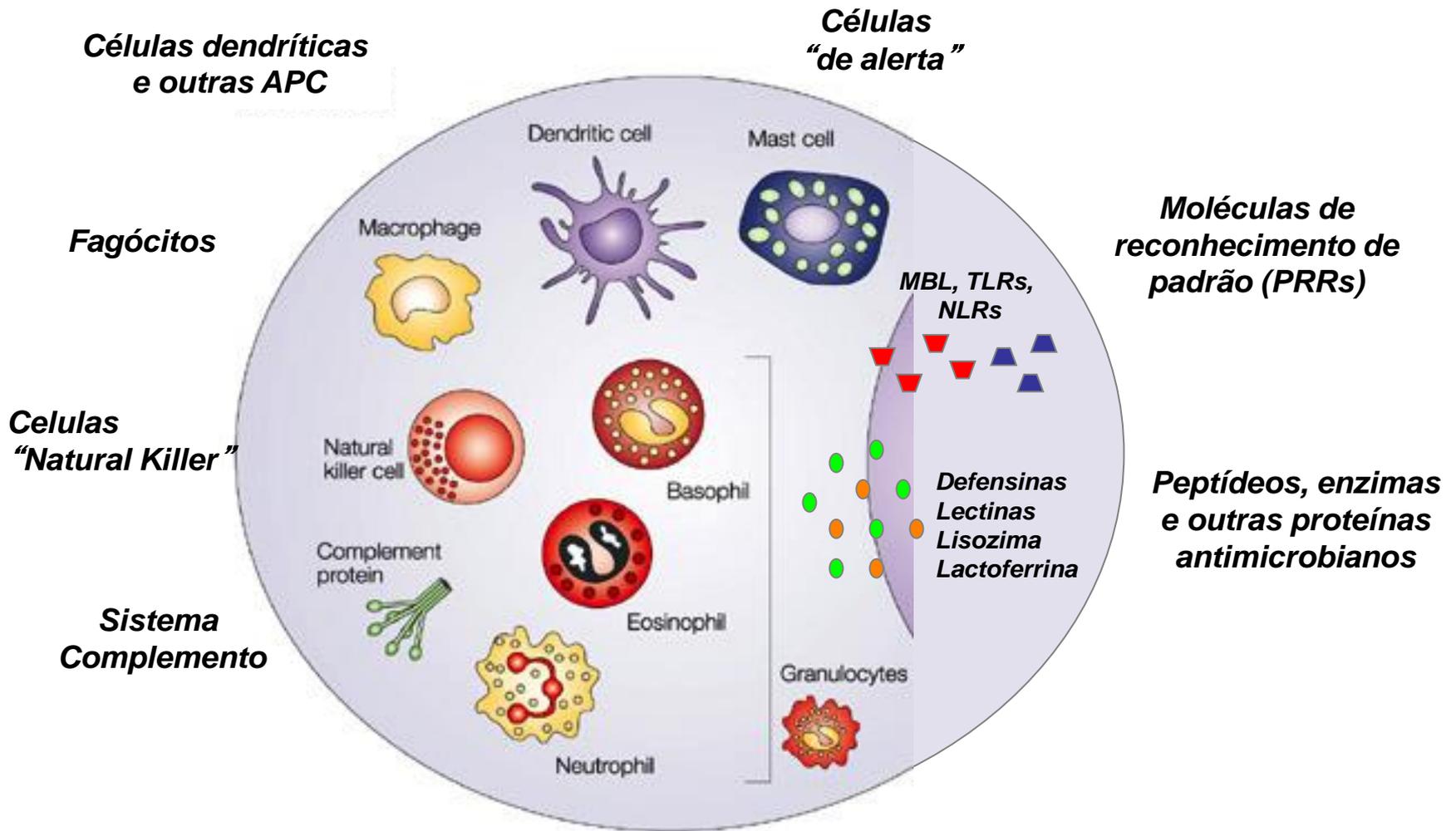
### **Trato genito-urinário**

- 1. Fluxo urinário**
- 2. pH ácido – urina**
- 3. Lisozima**
- 4. Ácido láctico vaginal**

### **Trato digestório**

- 1. pH ácido - estômago**
- 2. Microbiota normal**
- 3. pH alcalino - intestino**
- 4. Fluxo mecânico**
- 5. Enzimas**
- 6. Moléculas bactericidas**

# Imunidade Inata e seus elementos



# ***Inflamação: manifestações e agentes indutores***



## **ALTERAÇÕES TISSULARES**

- Células tumorais
- Transplantes
- Autoimunidade

## **TRAUMAS**

- Células lesadas

## **INJÚRIA**

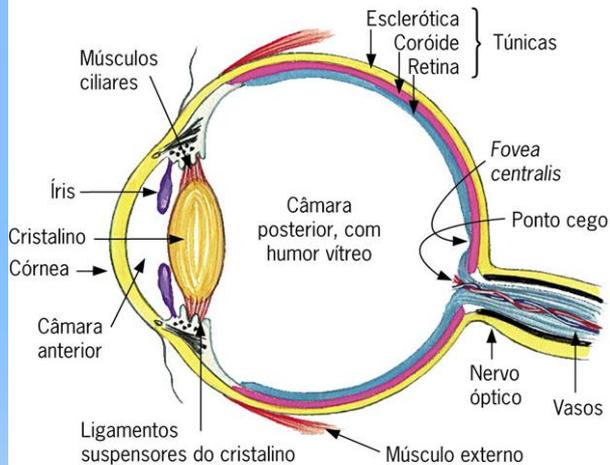
- Radiações ultravioletas
- Substâncias químicas
  - Venenos

## **INFECÇÕES**

- Patógenos
- Toxinas

# Inflamação: fenômeno vascular

Olho humano em corte

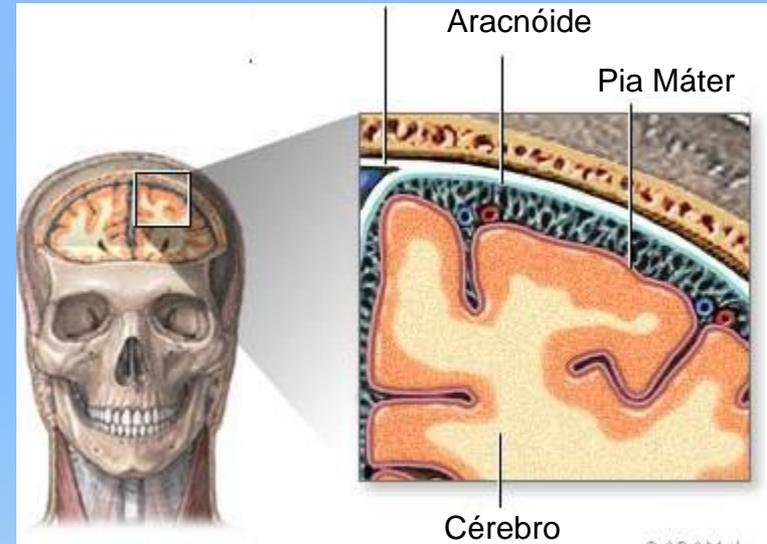


Editora Saraiva

Biologia — César e Sezar



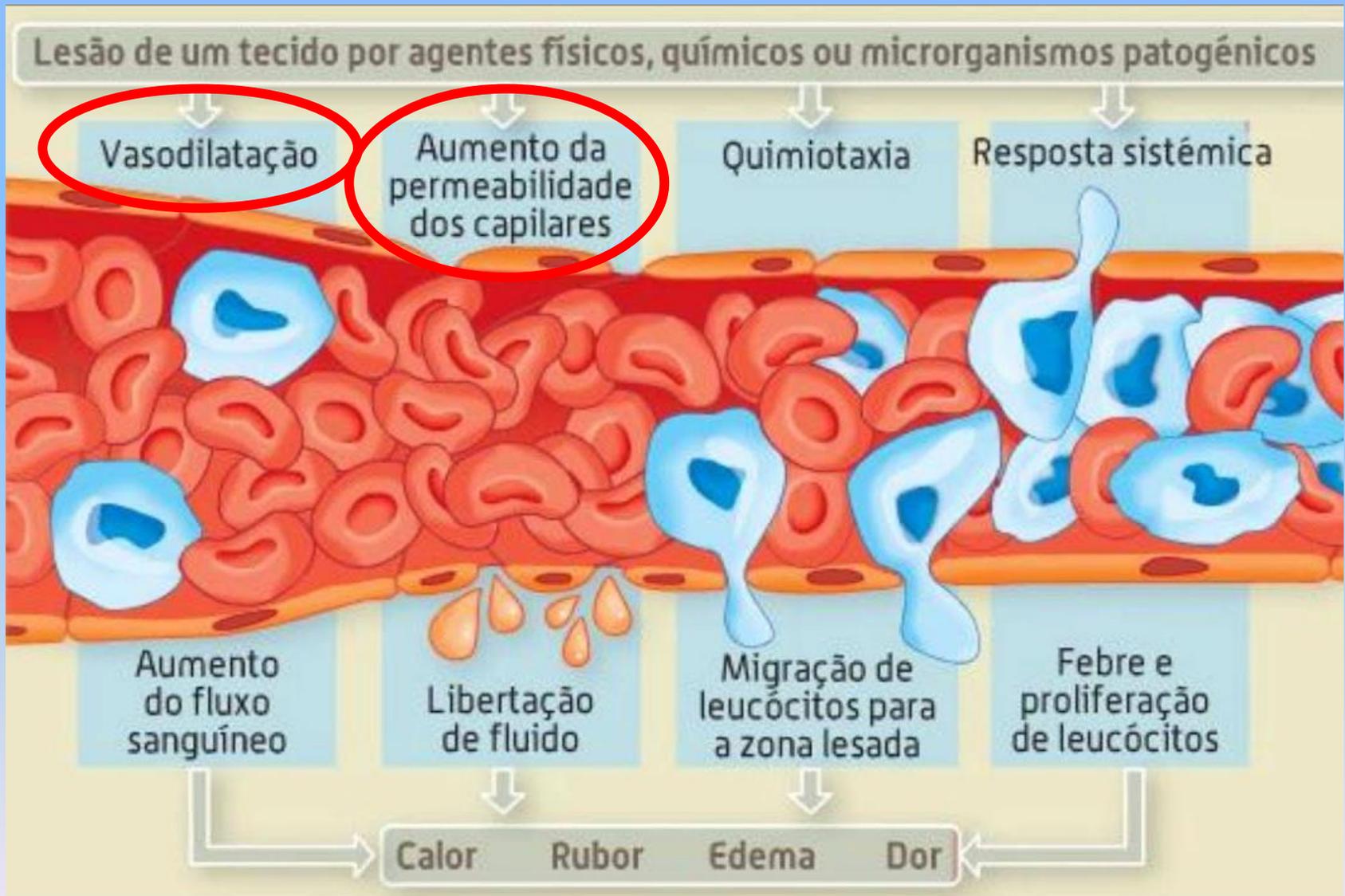
Dura Máter



© ADAM, Inc.



# Papel da Microcirculação na Inflamação



## ***Reflexo das interações entre:***

- 1. CÉLULAS RESIDENTES***
- 2. MEDIADORES INFLAMATÓRIOS e QUIMIOTÁTICOS***
- 3. CÉLULAS ENDOTELIAIS e MOLÉCULAS DE ADESÃO***
- 4. CÉLULAS INFLAMATÓRIAS***

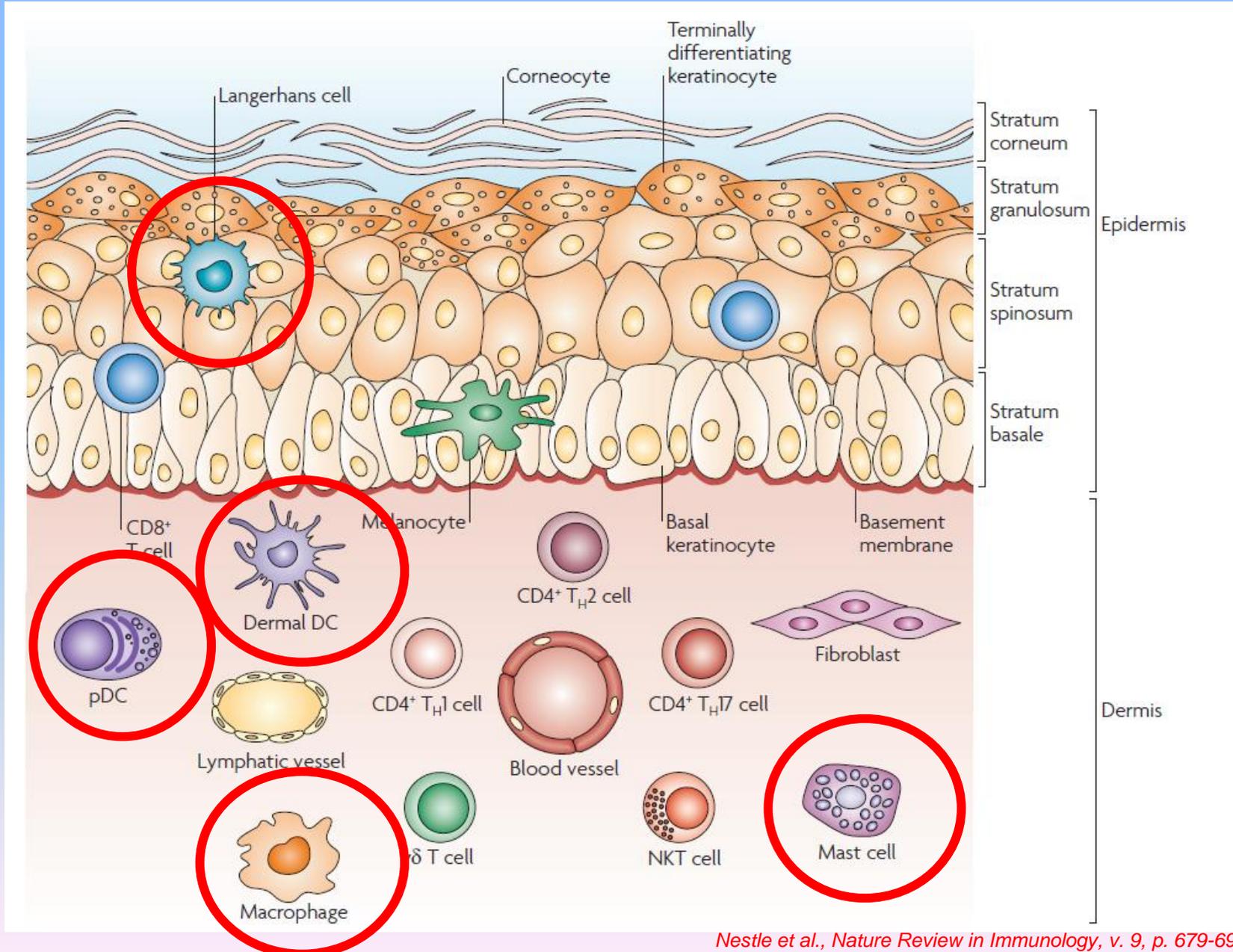
# ***Mecanismos Efetores da Inflamação***

- **Restabelecer barreiras lesadas**
- **Inativação de toxinas e venenos**
- **Reconhecimento de patógenos e outros agentes agressores**
- **Destruição do patógeno e neutralização dos agentes agressores**
- **Remoção de células e tecidos lesados**
- **Reparo tecidual**

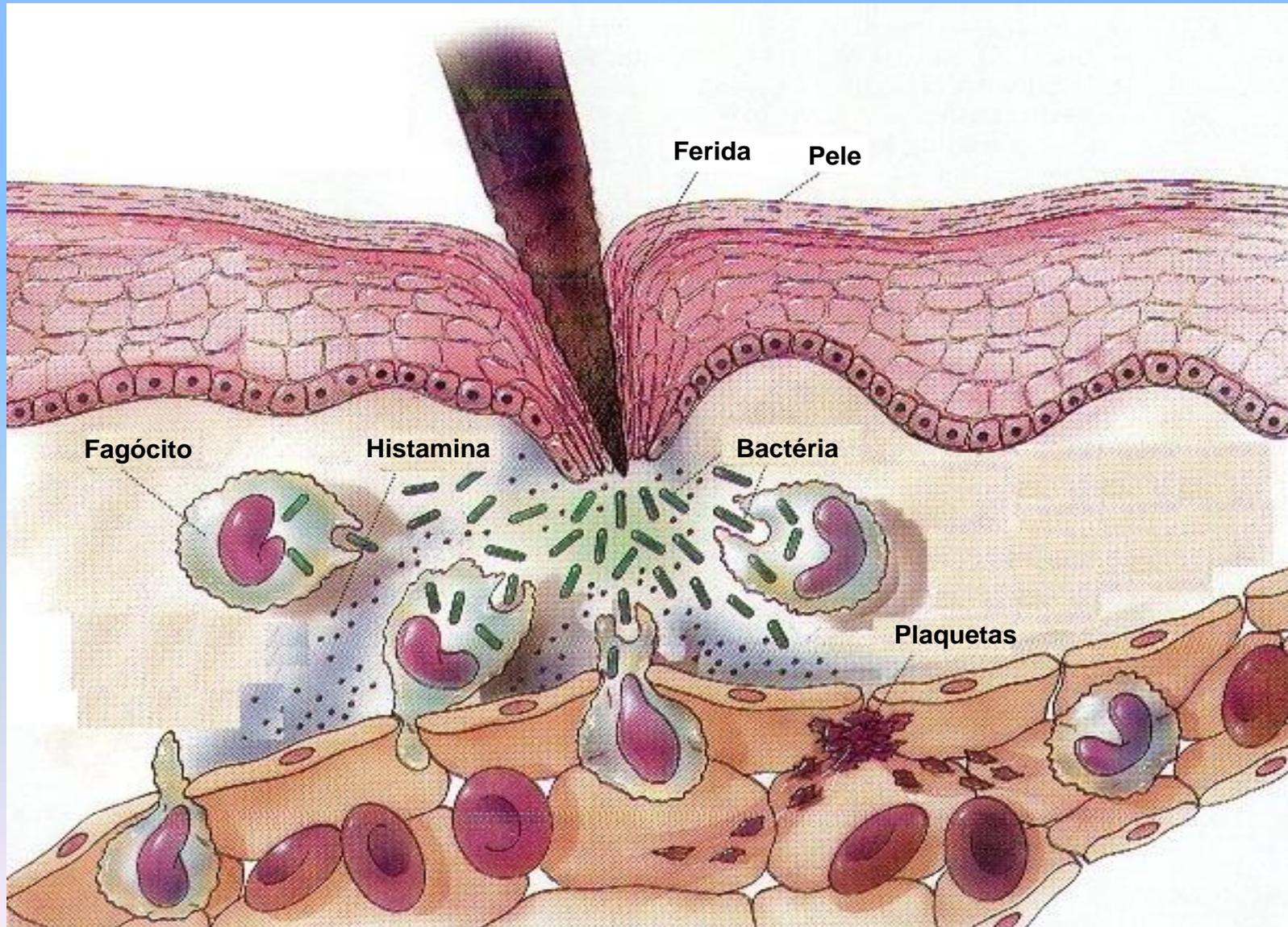
## ***Reflexo das interações entre:***

- 1. CÉLULAS RESIDENTES***
- 2. MEDIADORES INFLAMATÓRIOS e QUIMIOTÁTICOS***
- 3. CÉLULAS ENDOTELIAIS e MOLÉCULAS DE ADESÃO***
- 4. CÉLULAS INFLAMATÓRIAS***

# Células Residentes



# ***Ruptura de Barreira Física (Invasão)***



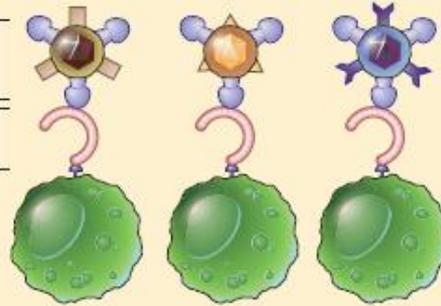
# Reconhecimento de Padrões Moleculares

Especificidade

Para estruturas compartilhadas por classes de microrganismos (padrões moleculares associados ao patógeno)

Microrganismos diferentes

Receptores de manose idênticos

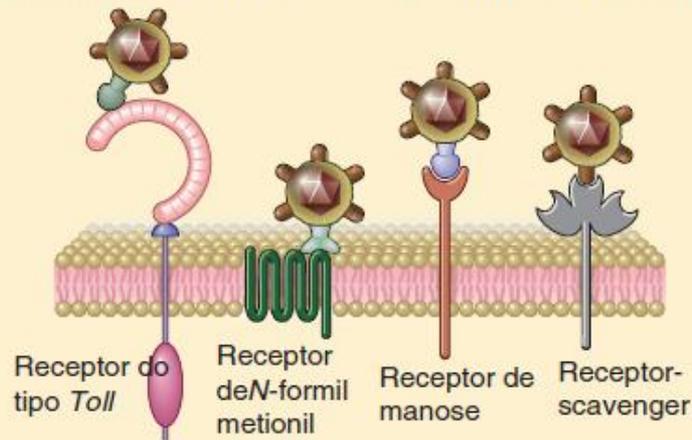


Número de moléculas microbianas reconhecidas

Cerca de 1.000 padrões moleculares (estimativa)

Receptores

Codificado na linhagem germinativa; diversidade limitada (receptores de reconhecimento de padrão)



Número e tipos de receptores

< 100 tipos diferentes de receptores invariáveis

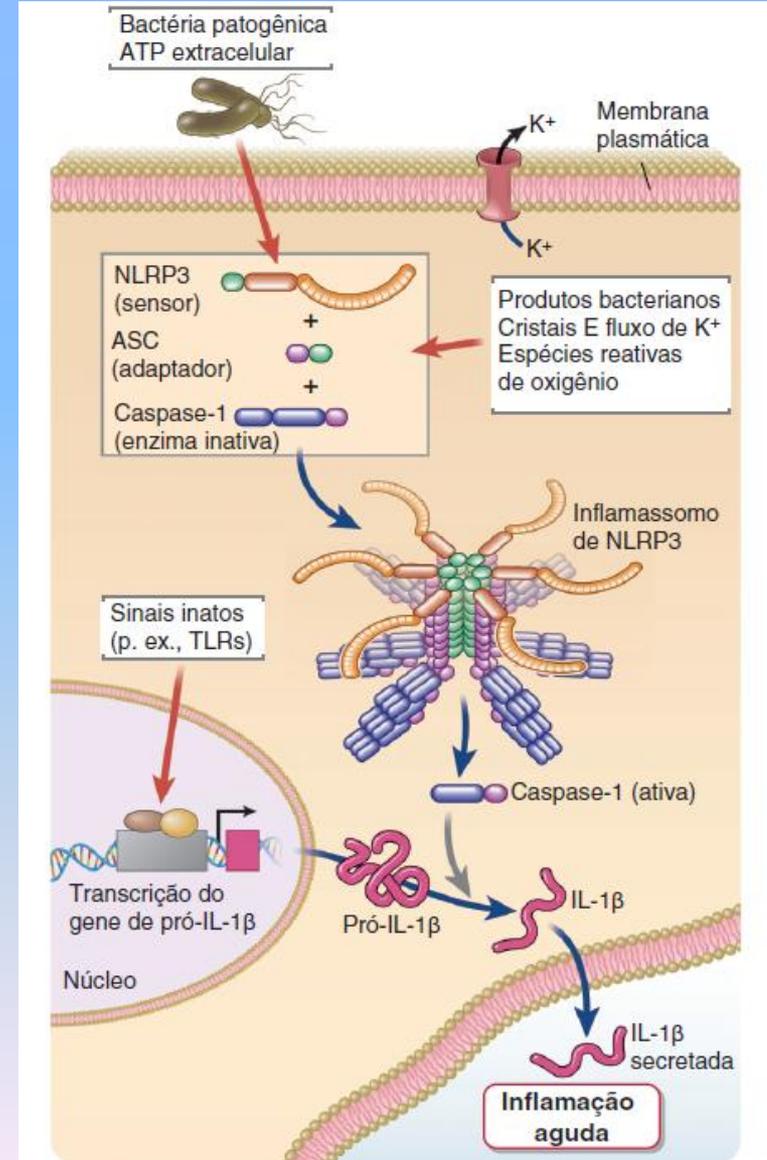
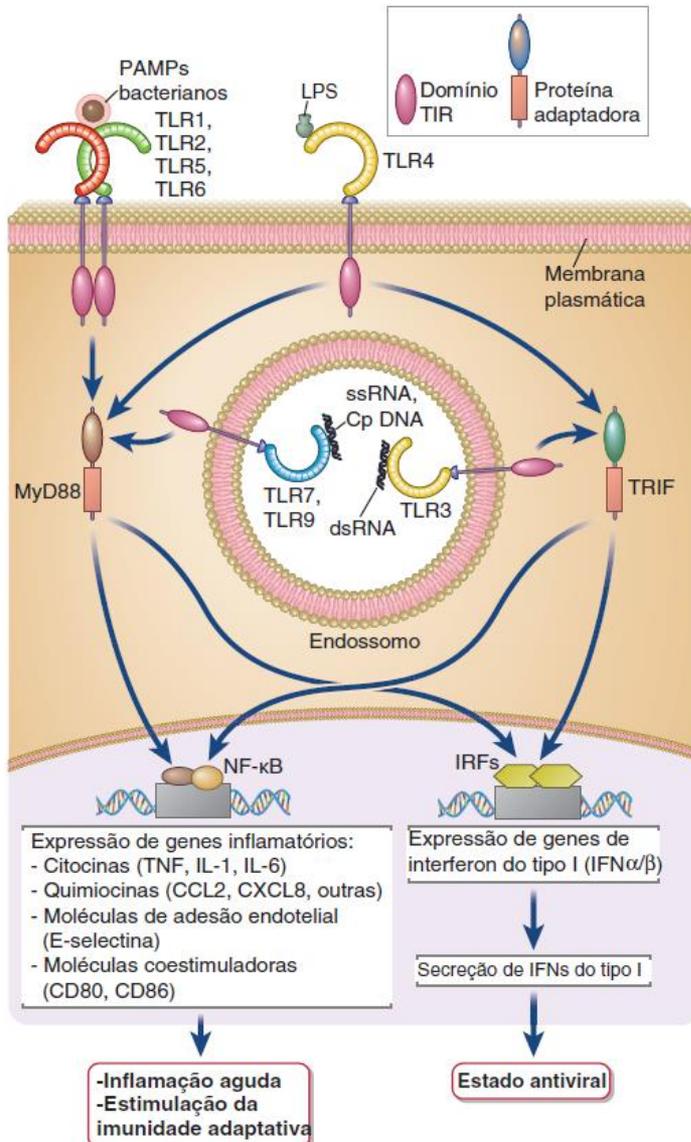
**MAMPs**

**PAMPs**

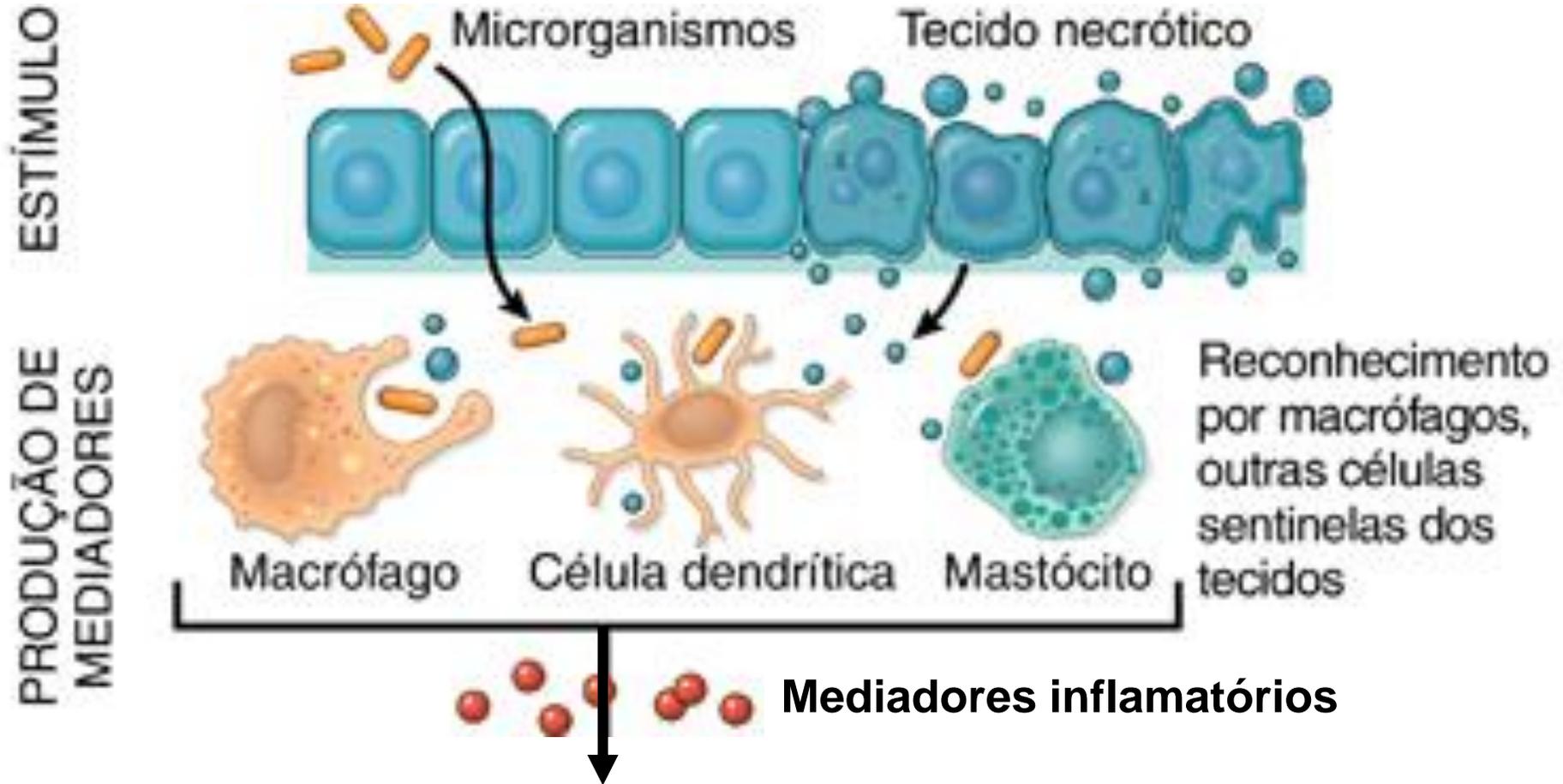
**DAMPs**

**PRRs**

# Sinalização pelos PRRs: Produção de Moléculas Inflamatórias



# Mediadores Inflamatórios e Quimiotáticos



***Citocinas/Quimiocinas: várias***

***Aminas Vasoativas: histamina e serotonina***

***Mediadores Lipídicos: leucotrienos e prostaglandinas***

***Sistema Complemento: C3a, C5a***

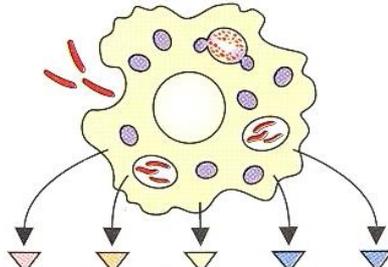
# *Inflamação*

## *Reflexo das interações entre:*

- 1. CÉLULAS RESIDENTES*
- 2. MEDIADORES INFLAMATÓRIOS e QUIMIOTÁTICOS*
- 3. CÉLULAS ENDOTELIAIS e MOLÉCULAS DE ADESÃO*
- 4. CÉLULAS INFLAMATÓRIAS*

# Citocinas Inflamatórias

O macrófago ingere e degrada bactérias Gram-negativas e é ativado pelo LPS a secretar monocinas



IL-1

IL-8

TNF- $\alpha$

IL-6

IL-12

## Efeitos locais

Ativa o endotélio vascular  
Ativa linfócitos  
A destruição local de tecido aumenta o acesso de células efetoras

O fator quimiotático para leucócitos aumenta o acesso de células efetoras  
Ativa a ligação por integrinas  $\beta_2$

Ativa o endotélio vascular e aumenta a permeabilidade dos vasos, o que leva à entrada aumentada de IgG, complemento e células, além de incrementar a drenagem de líquidos para os linfonodos

Ativação de linfócitos  
Aumentada a produção de anticorpo

Ativa células NK  
Induz a diferenciação de células T CD4 em células T<sub>H</sub>1

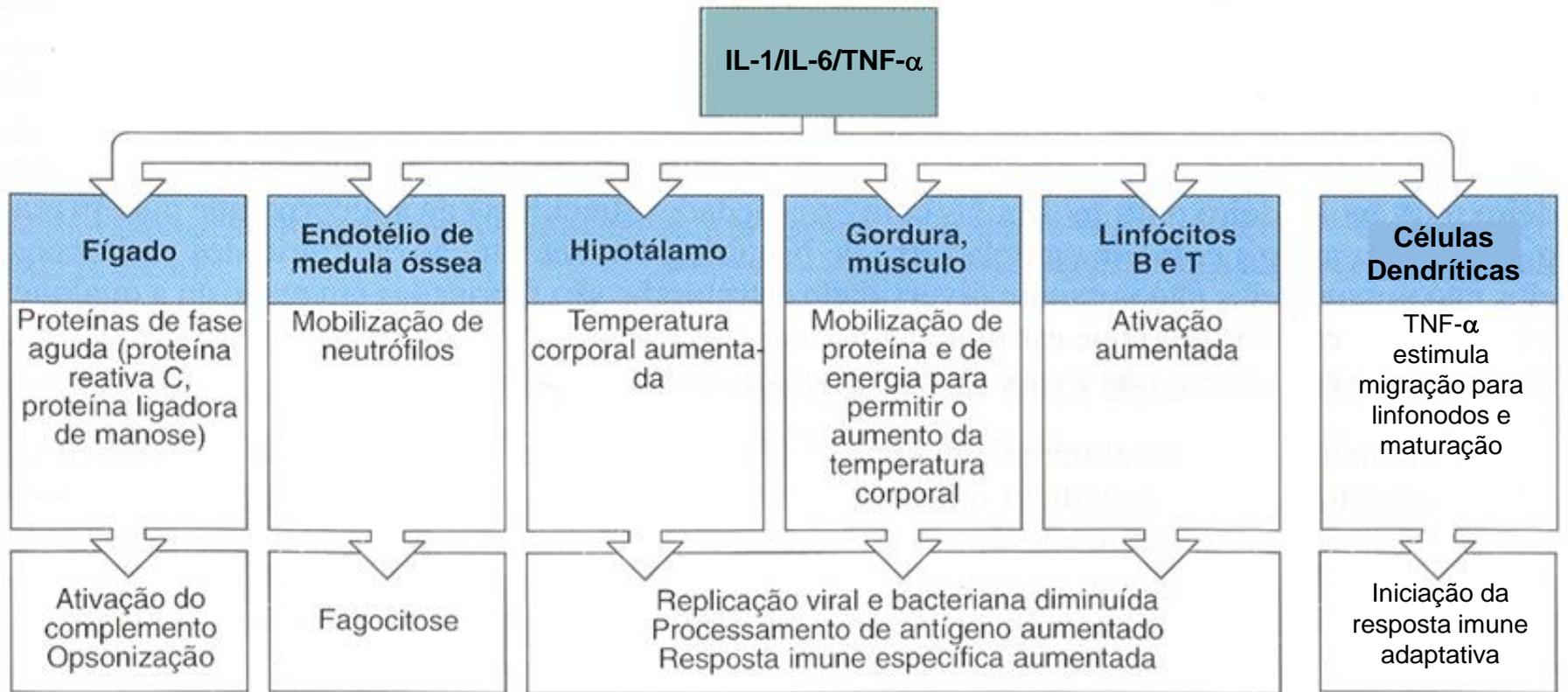
## Efeitos sistêmicos

Febre  
Produção de IL-6

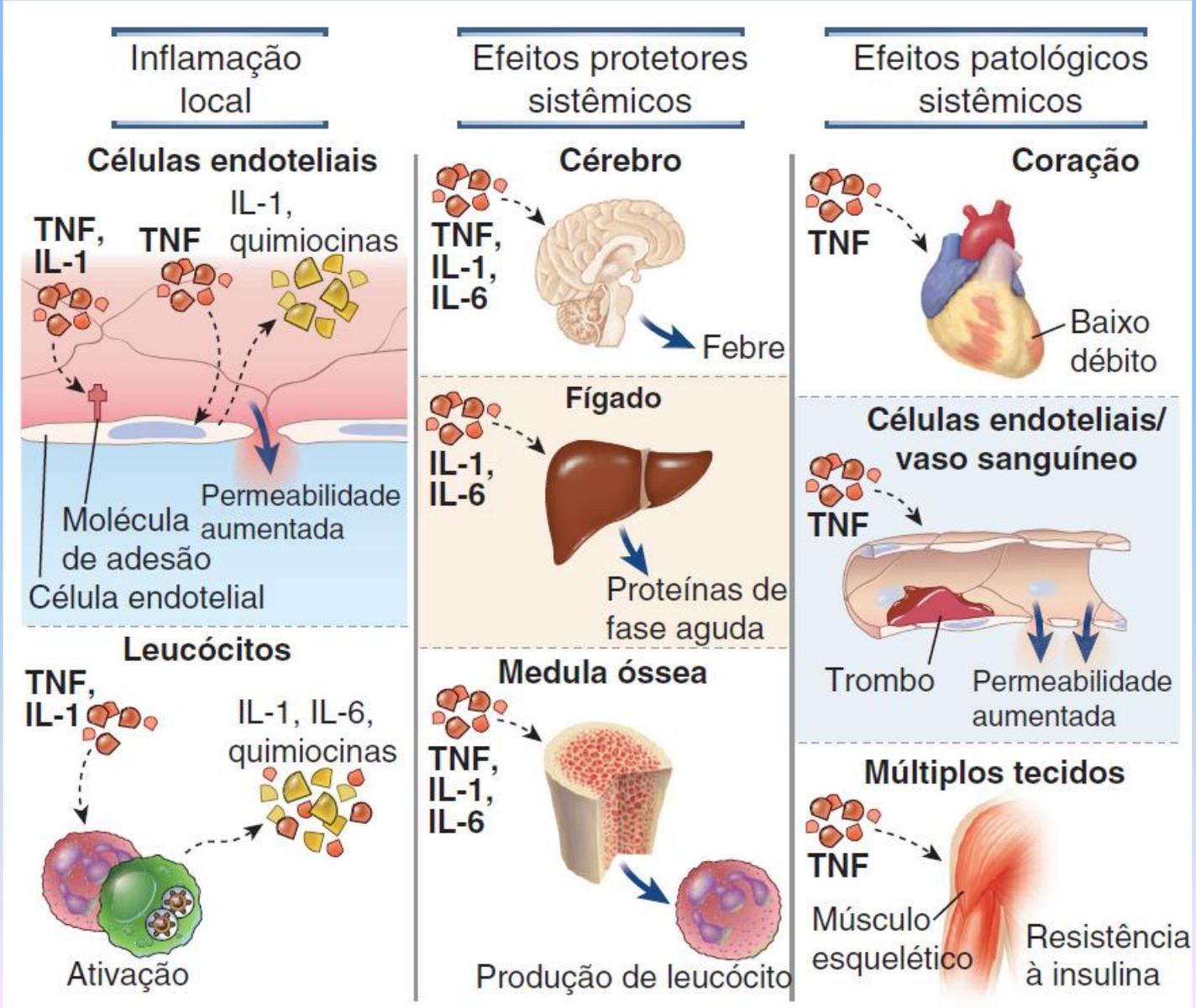
Febre  
Mobilização de metabolitos  
Choque

Febre induz a produção de proteína de fase aguda

# Citocinas Inflamatórias

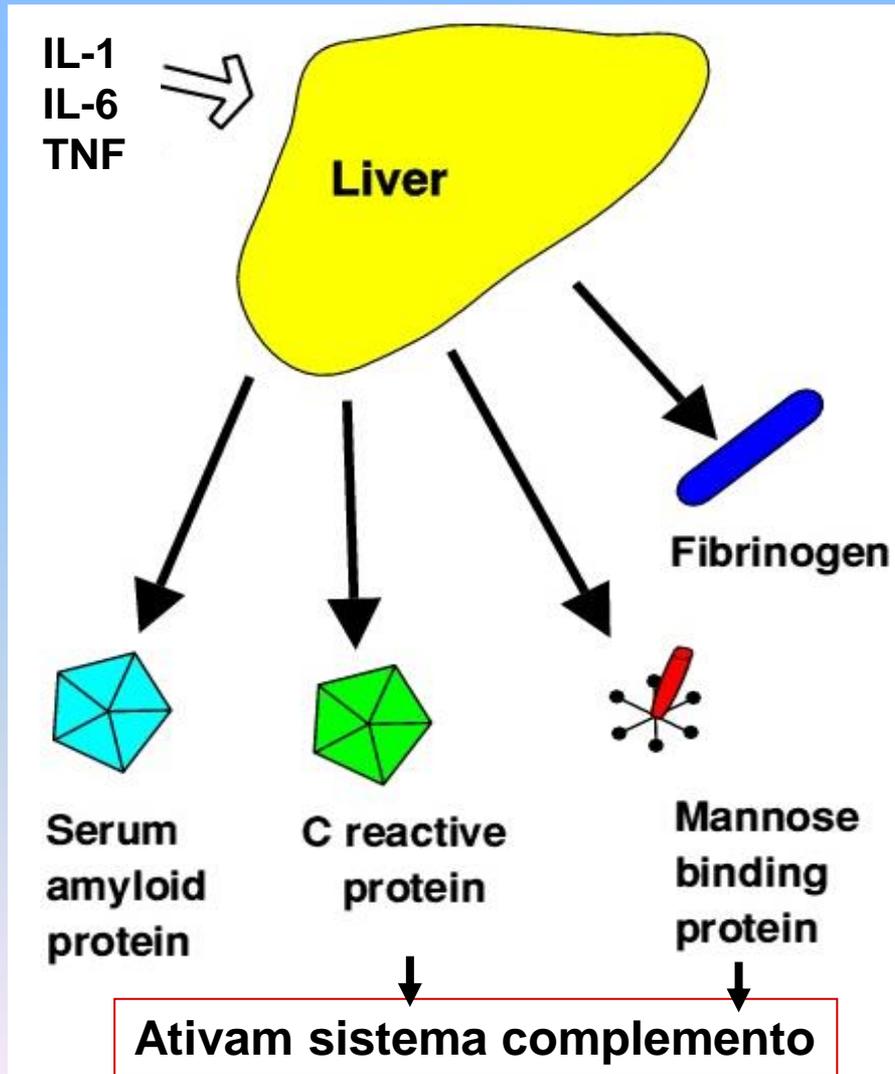


# Citocinas



# *Resistência Natural as Infecções*

## PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

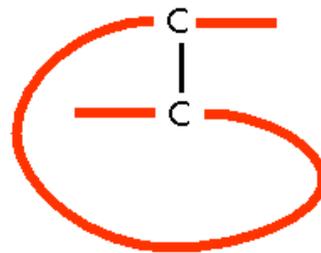


**Opsoninas**

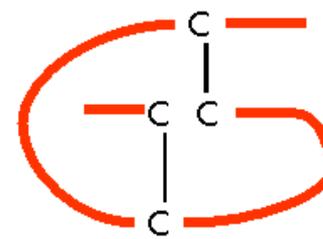
# Quimiocinas

**Quimiocinas:** classificadas segundo a presença de cisteínas conservadas que formam pontes dissulfeto. Em uma situação, a primeira cisteína pode estar sozinha ou acompanhada de uma segunda cisteína adjacente, separadas por um aminoácido ou por três aminoácidos

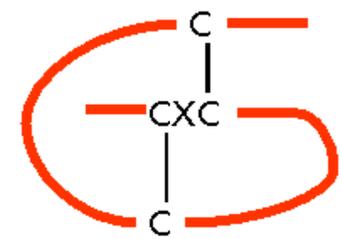
Structure of chemokine classes



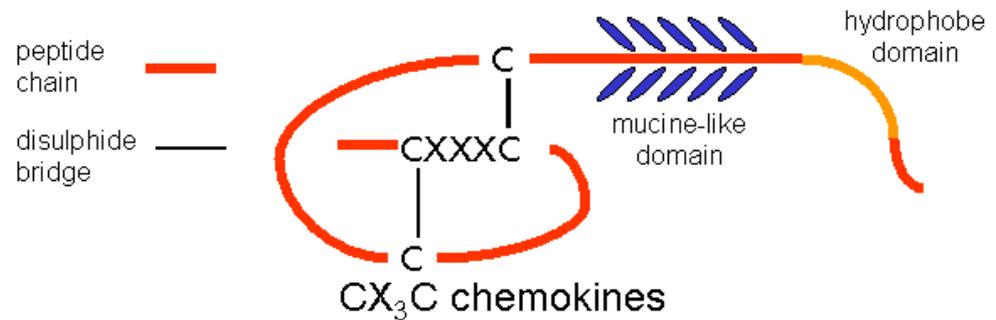
C chemokines



CC chemokines



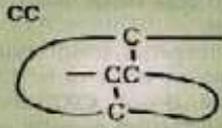
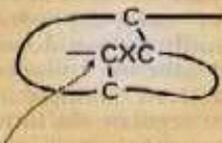
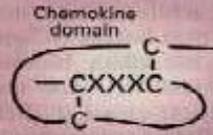
CXC chemokines



CX<sub>3</sub>C chemokines

© Kohidai, L.

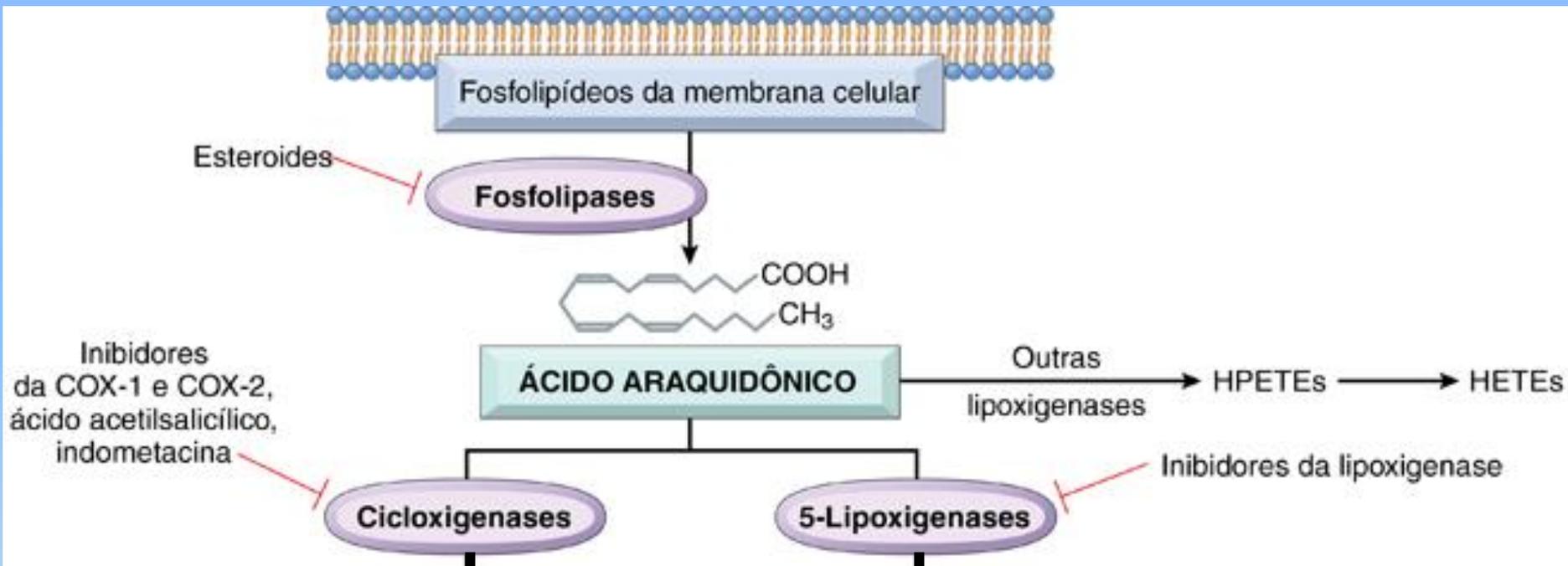
<https://en.wikipedia.org/wiki/Chemokine>

	Chemokine	Receptor	Cell Type	
		Chemokine receptor 		
	MCP-3, -4; MIP-1 $\alpha$ ; RANTES MCP-3, -4; eotaxin-1, -2; RANTES	CCR1 CCR3	Eosinophil 	
	MCP-1, -2, -3, -4, -5 MCP-3, -4; eotaxin-1, -2; RANTES	CCR2 CCR3	Basophil 	
	MCP-3, -4; MIP-1 $\alpha$ ; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES I-309 MDC, HCC-1, TECK	CCR1 CCR2 CCR5 CCR6 ?	Monocyte 	
	Fractalkine	CX <sub>3</sub> CR1		
	SDF-1	CXCR4		
	MCP-3, -4; MIP-1 $\alpha$ ; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 TARC MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES MIP-3 $\beta$ (ELC) PARC, SLC, 8CKine (Exodus-2)	CCR1 CCR2 CCR4 CCR5 CCR7 ?	Activated T cell 	
Fractalkine	CX <sub>3</sub> CR1			
IP-10, MIG, I-TAC	CXCR3			
	PARC, DC-CK1	?	Resting T cell 	
	Lymphotactin	?		
	SDF-1	CXCR4		
	MCP-3, -4; MIP-1 $\alpha$ ; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 MCP-3, -4; eotaxin-1, -2; RANTES TARC MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES MIP-3 $\alpha$ (LARC, Exodus-1) MDC, TECK	CCR1 CCR2 CCR3 CCR4 CCR5 CCR6 ?	Dendritic cell 	
	SDF-1	CXCR4		
	Interleukin-8, GCP-2 Interleukin-8, GCP-2; GRO- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ ; ENA-78; NAP-2; LIX	CXCR1 CXCR2	Neutrophil 	
		MCP-1, 2, 3, 4, 5 MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES	CCR2 CCR5	Natural killer cell 
		Fractalkine	CX <sub>3</sub> CR1	
IP-10, MIG, I-TAC		CXCR3		

Glutamic acid  
leucine  
arginine



# Metabólitos do Ácido Araquidônico



## **Prostaglandinas**

- Vasodilatação
- Aumento da Permeabilidade Vascular
- Hiperálgia e febre

## **Tromboxanos**

- Promove agregação plaquetária

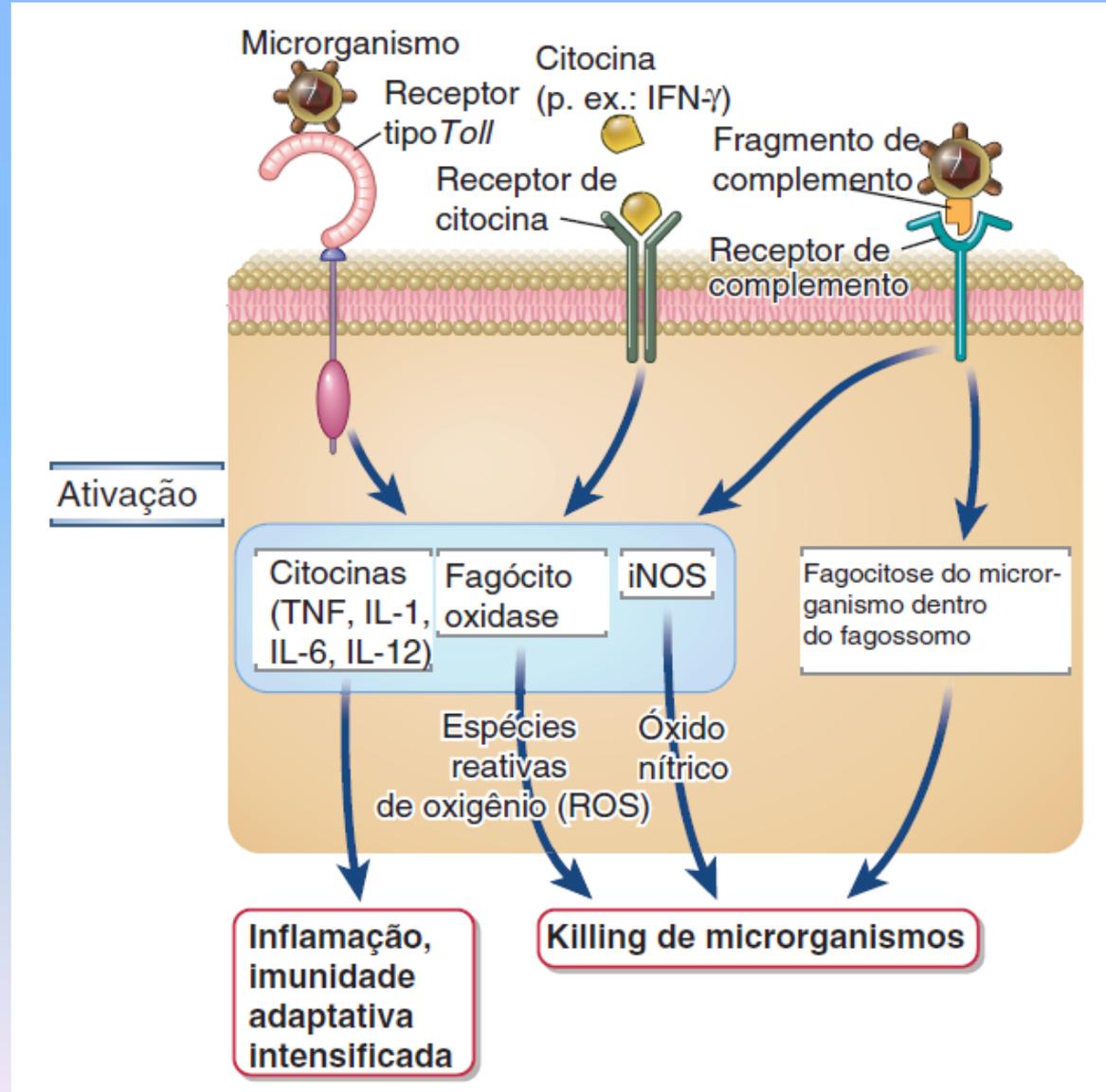
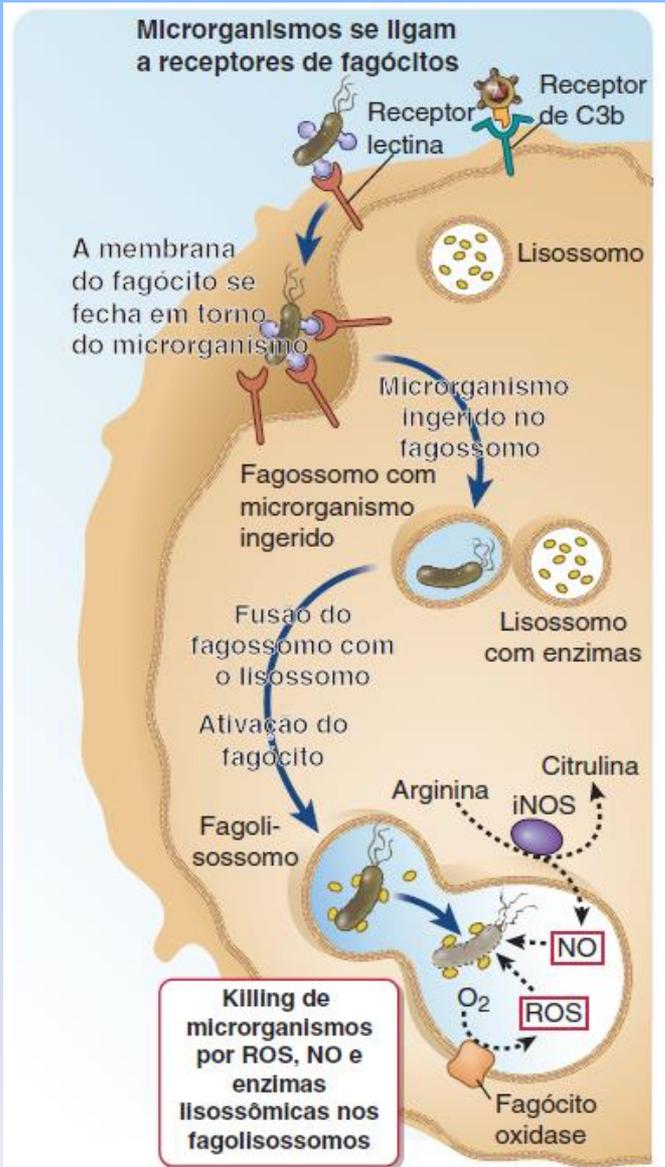
## **Leucotrienos**

- Quimiotaxia
- Ativação de Leucócitos
- Aumento da Permeabilidade Vascular

## **Lipoxinas**

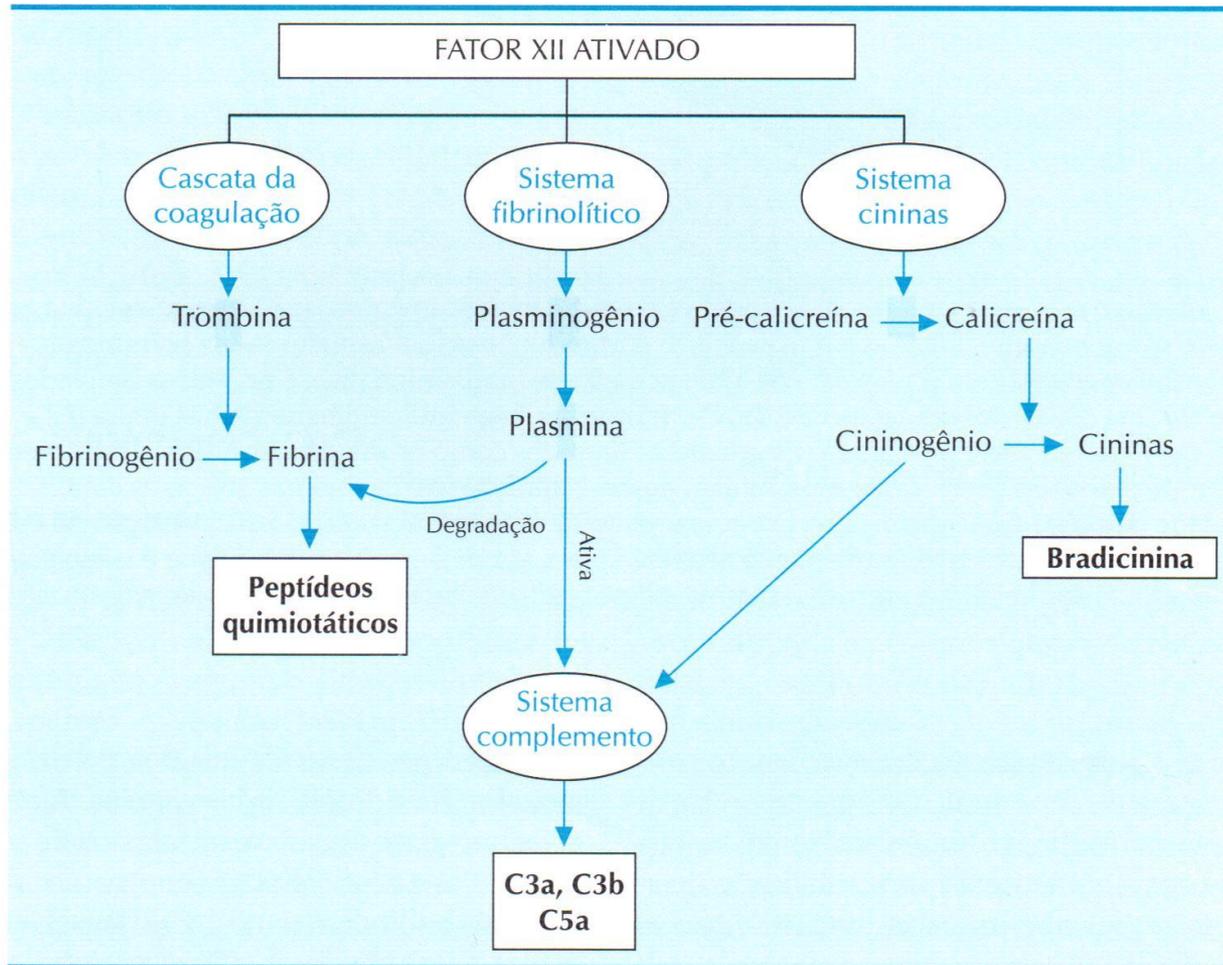
- Inibição da Inflamação

# Citocinas e Radicais Livres

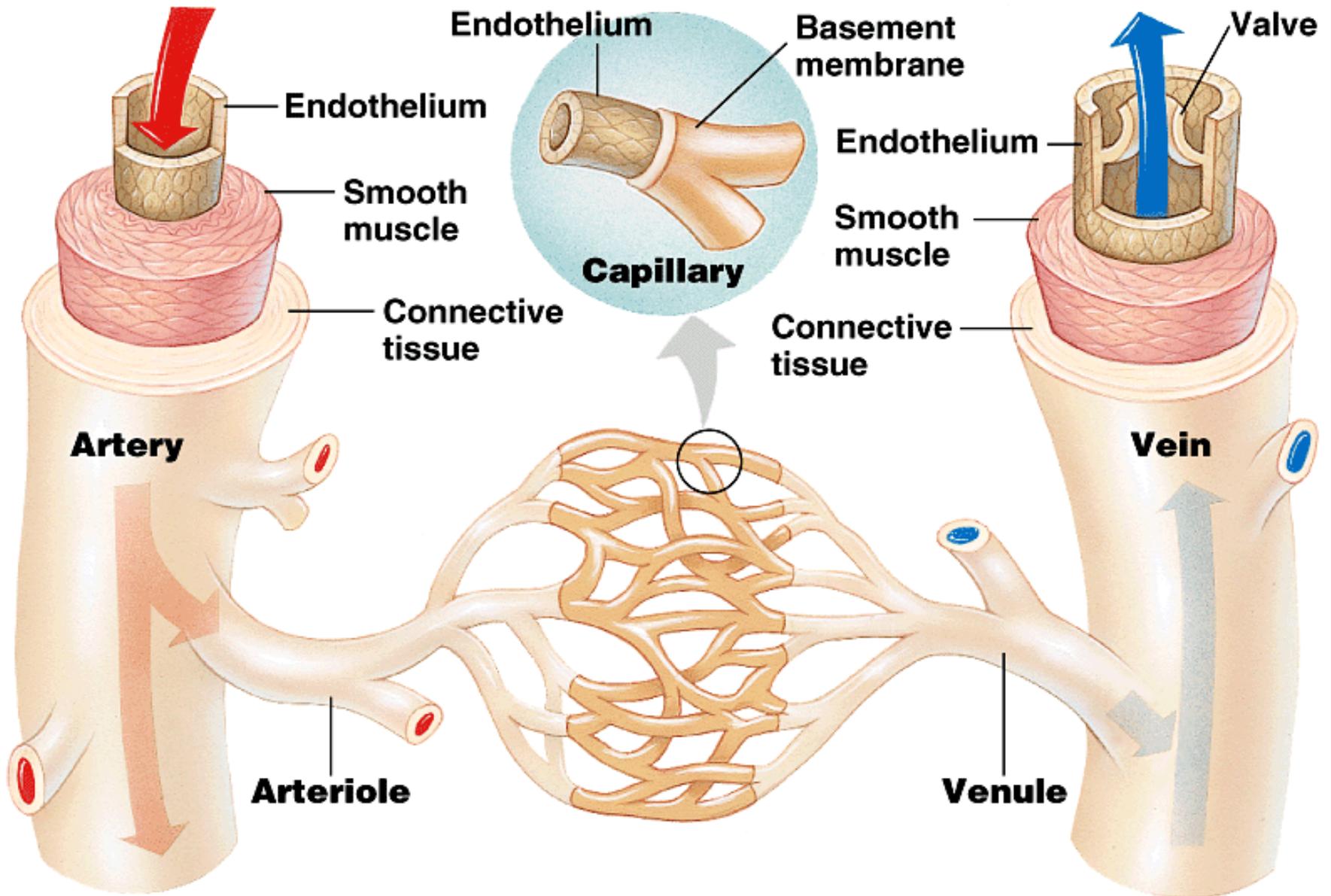


# Coagulação - Inflamação

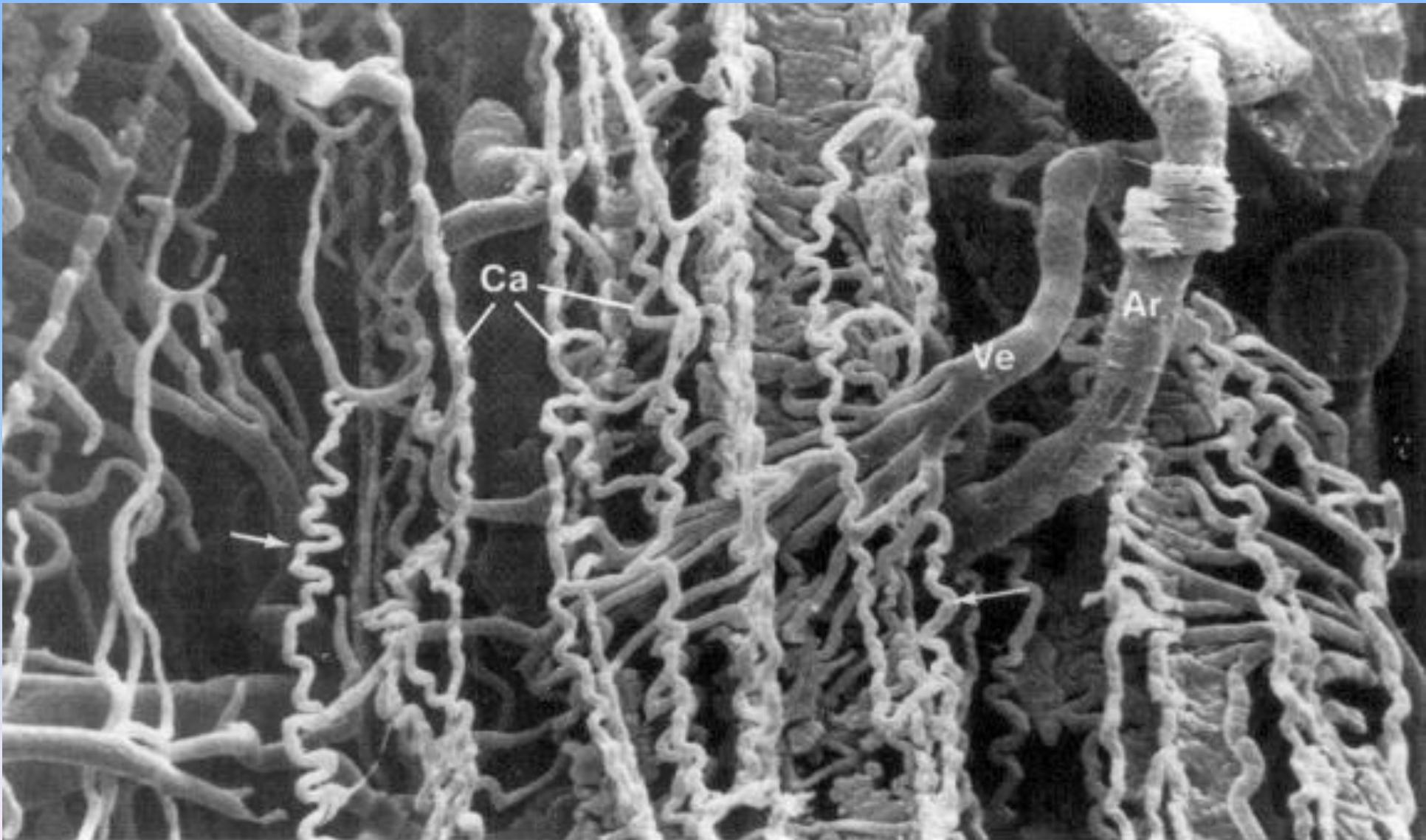
QUADRO 2-3 Ativação de sistemas plasmáticos



# Microcirculação

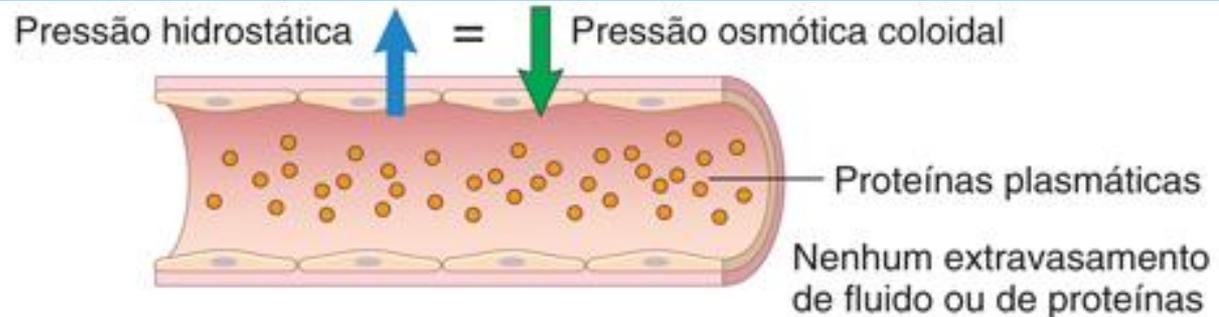


# ***Microcirculação***



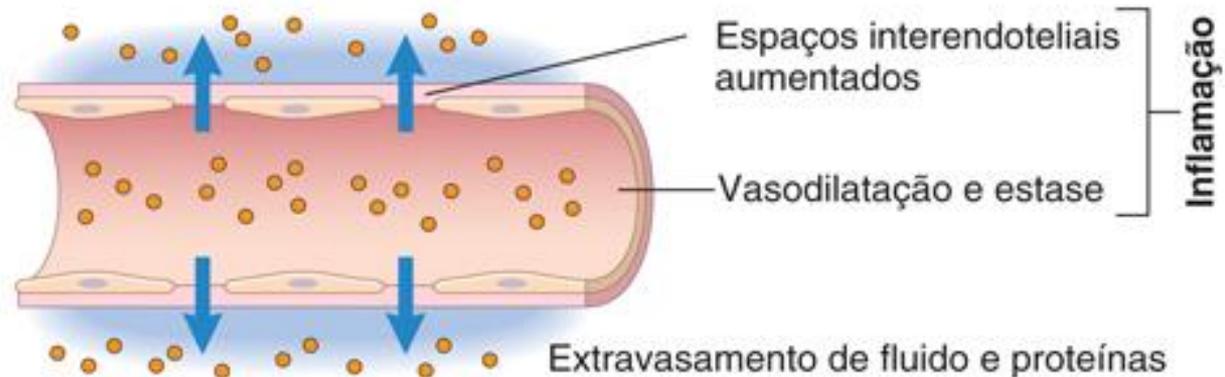
# Alterações Vasculares

## A. NORMAL

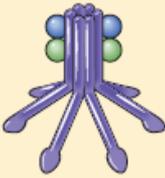


## B. EXSUDATO

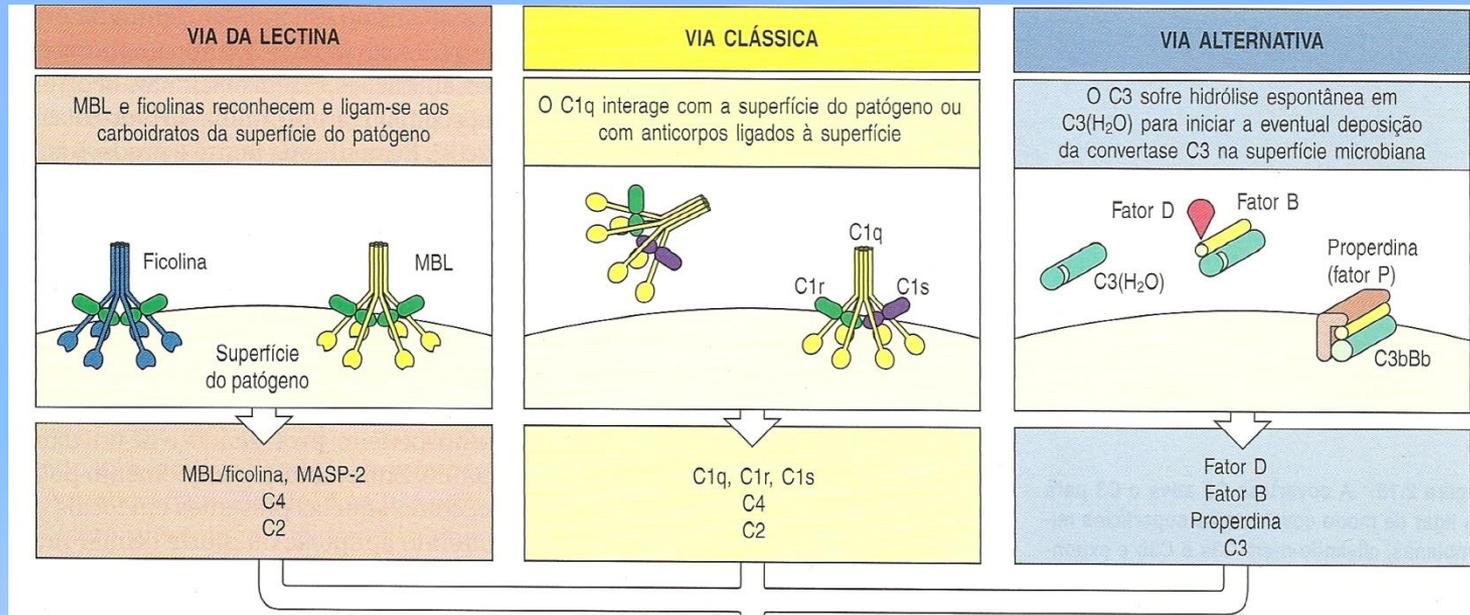
(alto conteúdo de proteínas e pode conter alguns leucócitos e eritrócitos)



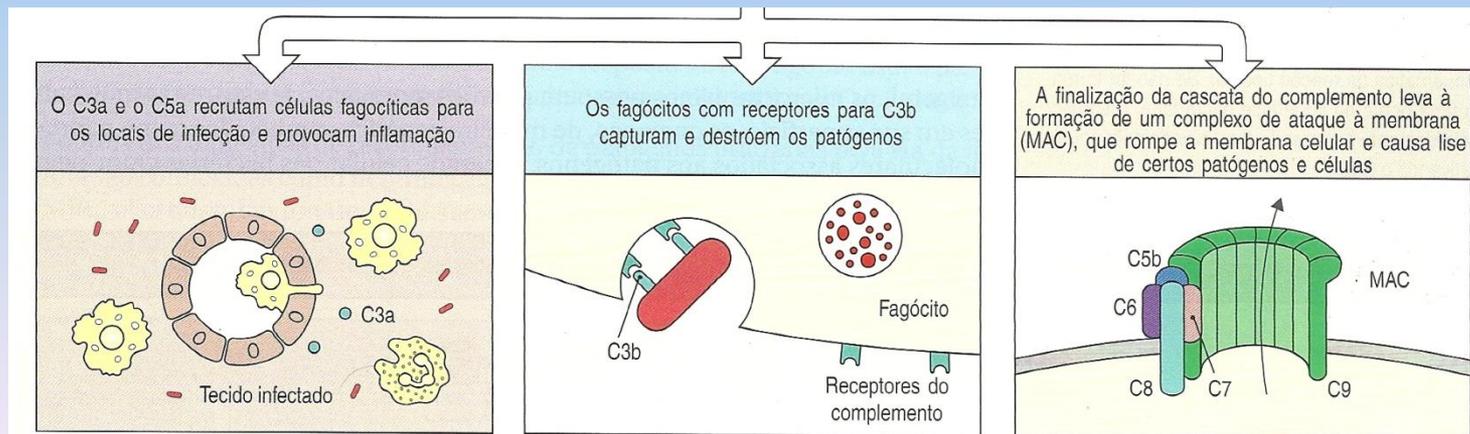
# Moléculas solúveis de reconhecimento

Receptores de Reconhecimento de Padrão Solúveis	Localização	Exemplos específicos	Ligantes (PAMPs ou DAMPs)
Pentraxinas 	Plasma	Proteína C reativa	Fosforilcolina e fosfatidiletanolamina microbianas
Colectinas 	Plasma Alvéolos	Lectina ligante de manose Proteínas surfactantes SP-A e SP-D	Carboidratos com manose e frutose terminais Várias estruturas microbianas
Ficolinas 	Plasma	Ficolina	Componentes <i>N</i> -acetilglicosamina e ácido lipoteicoico de paredes celulares de bactérias Gram-positivas
Complemento 	Plasma	Várias proteínas do complemento	Superfícies microbianas

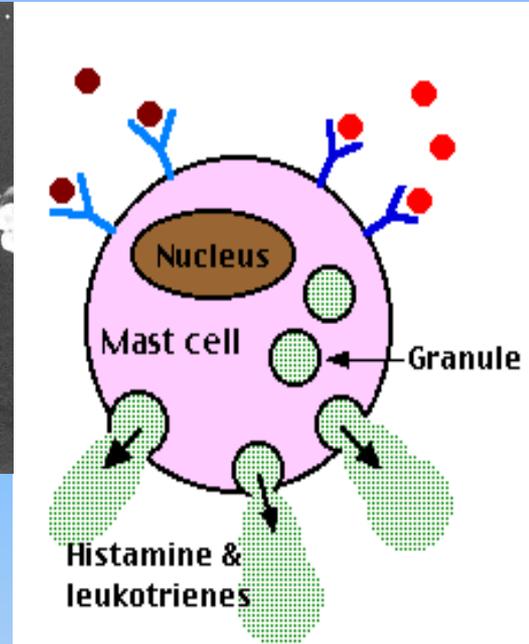
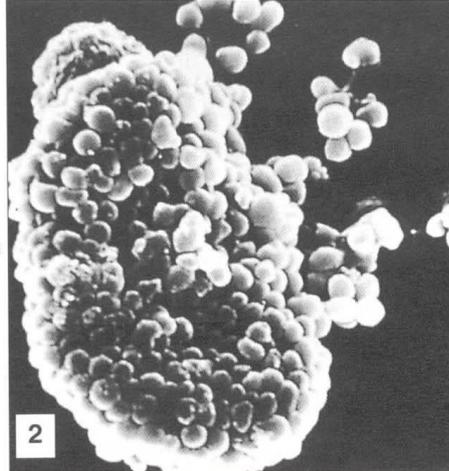
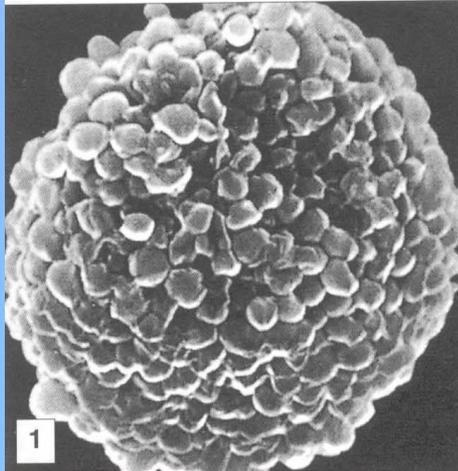
# Sistema Complemento



## Produção de C3 e C5 convertases

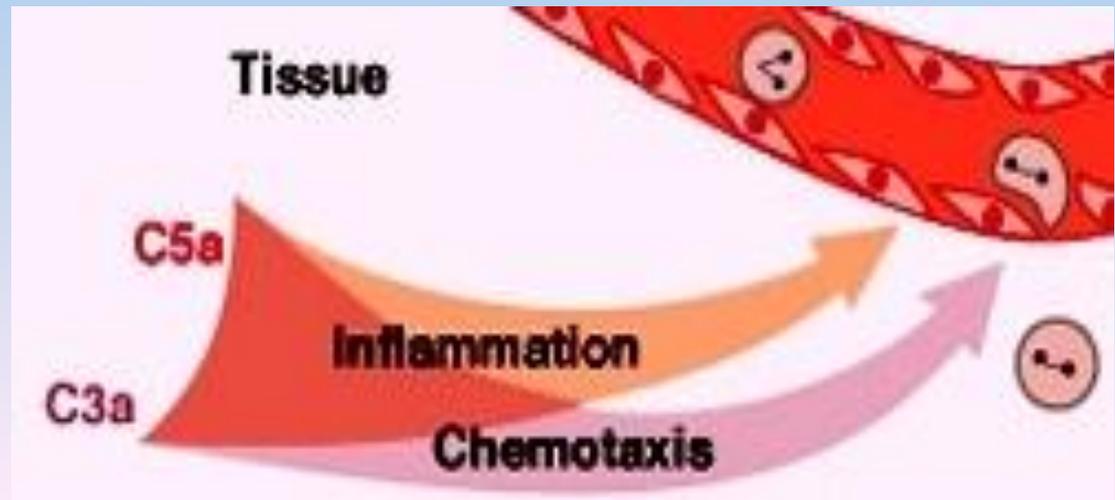


# Sistema Complemento



**C3a / C5a :**

- Anafilotoxinas
- Quimiotaxia de neutrófilos



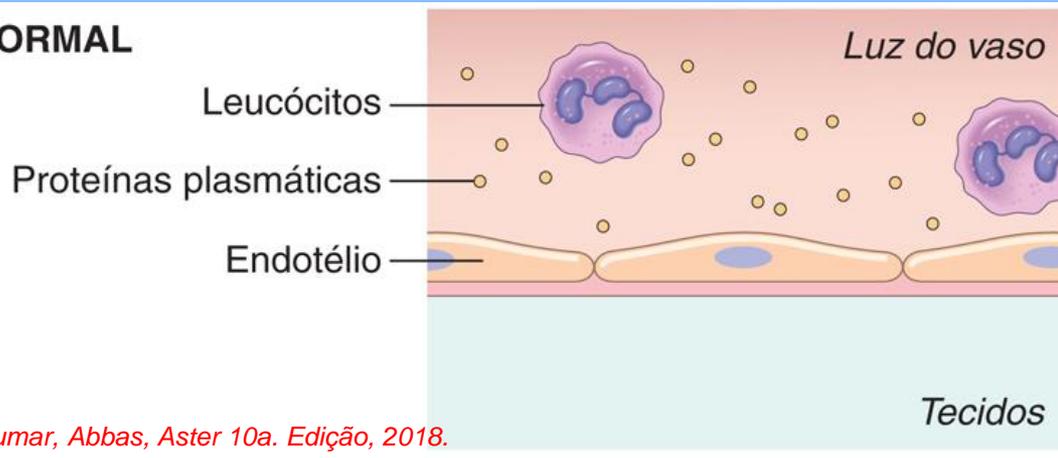
# *Inflamação*

## *Reflexo das interações entre:*

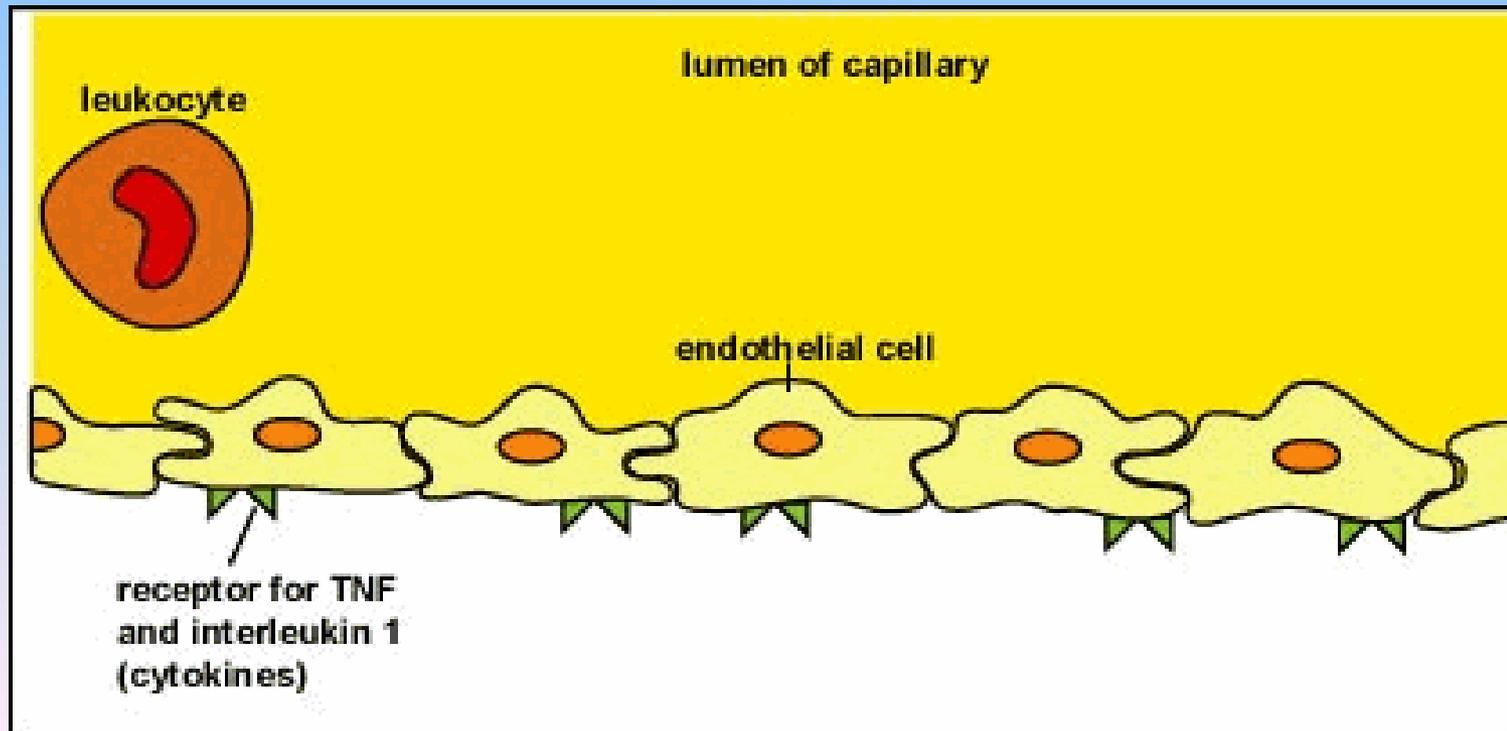
- 1. CÉLULAS RESIDENTES***
- 2. MEDIADORES INFLAMATÓRIOS e QUIMIOTÁTICOS***
- 3. CÉLULAS ENDOTELIAIS e MOLÉCULAS DE ADESÃO***
- 4. CÉLULAS INFLAMATÓRIAS***

# ***Células Endoteliais e Moléculas de Adesão***

**NORMAL**



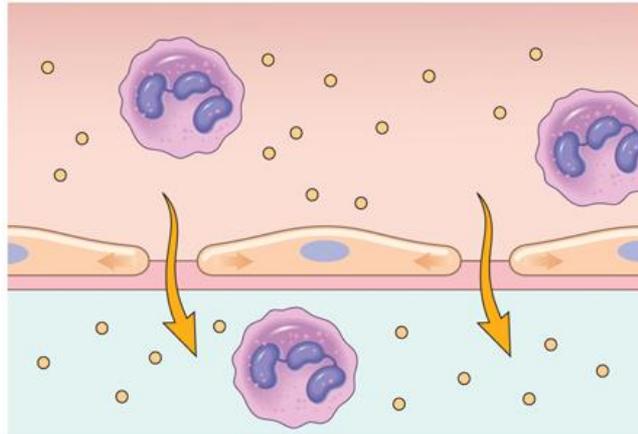
*Kumar, Abbas, Aster 10a. Edição, 2018.*



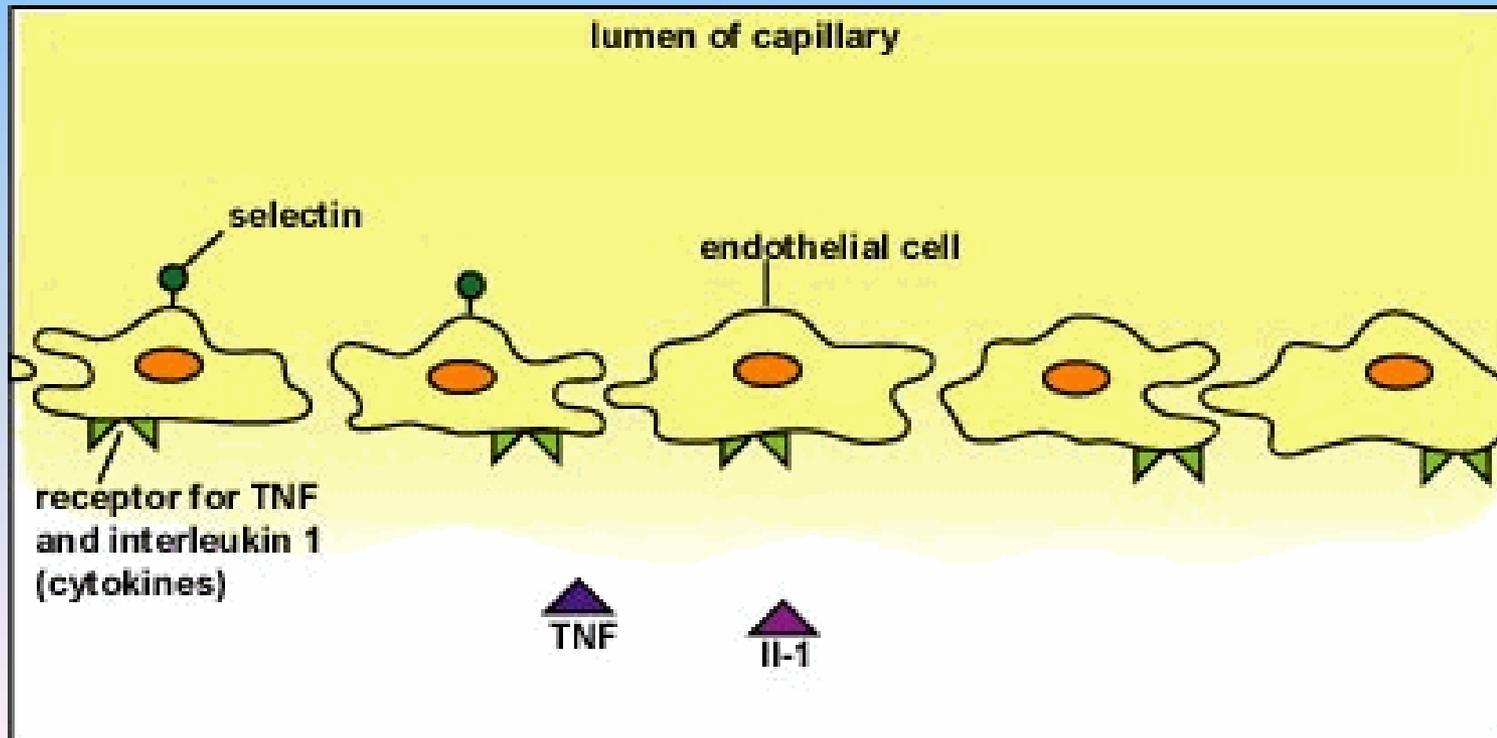
# ***Células Endoteliais e Moléculas de Adesão***

## **RETRAÇÃO DAS CÉLULAS ENDOTELIAIS**

- Induzida por histamina, outros mediadores
- Meia-vida curta e rápida (minutos)



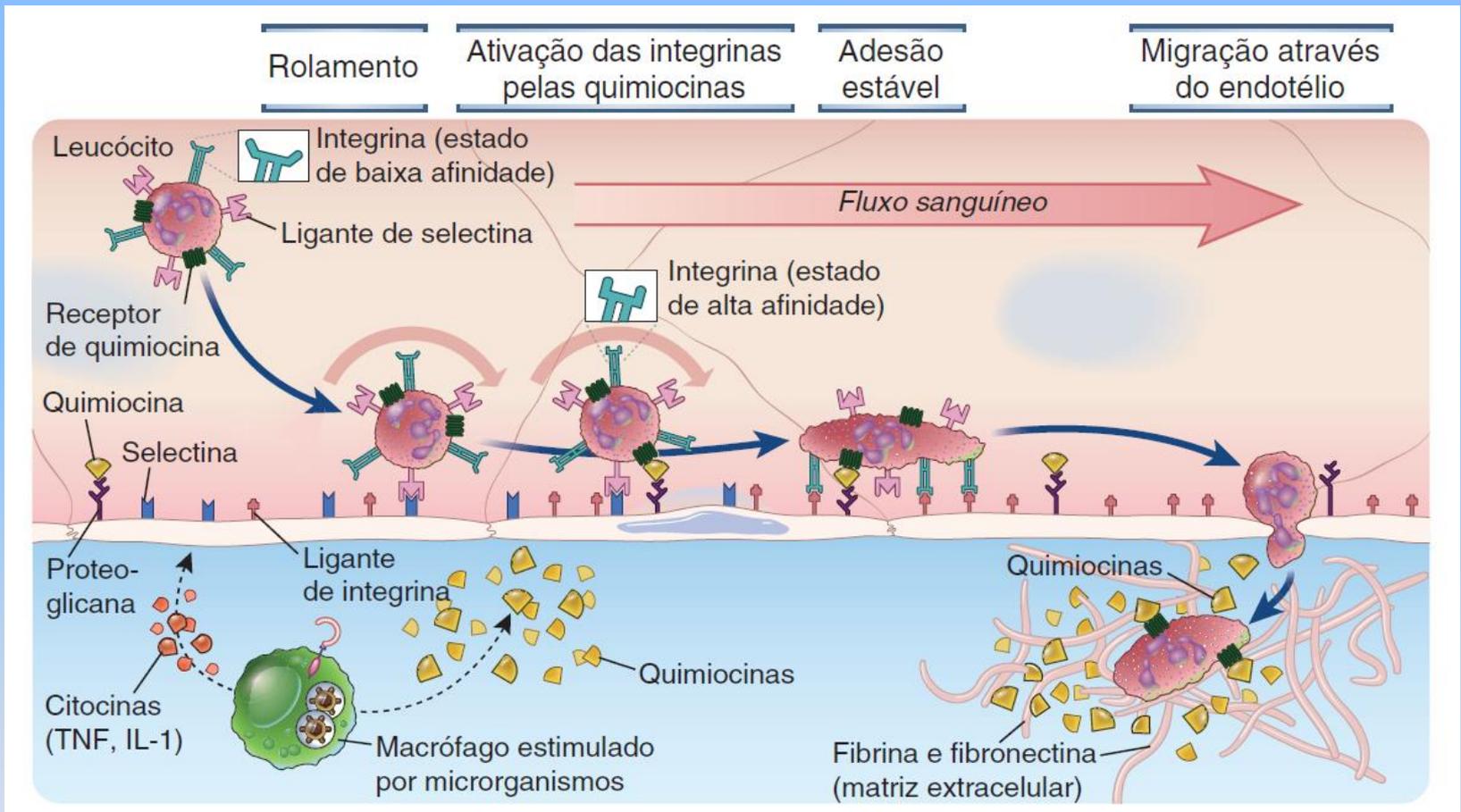
- Prostaglandinas
- Leucotrienos
- Fator de ativação plaquetária (PAF)
  
- TNF- $\alpha$
- IL-1
- IL-6
- quimiocinas



# ***Microscopia Intravital***

<https://www.youtube.com/watch?v=LB9FYAo7SJU>

# Células Endoteliais e Moléculas de Adesão

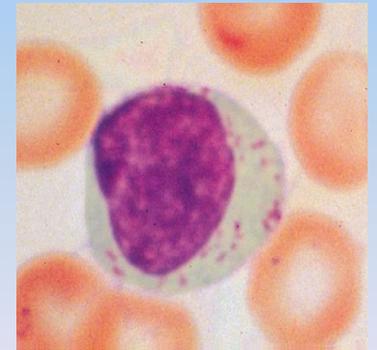
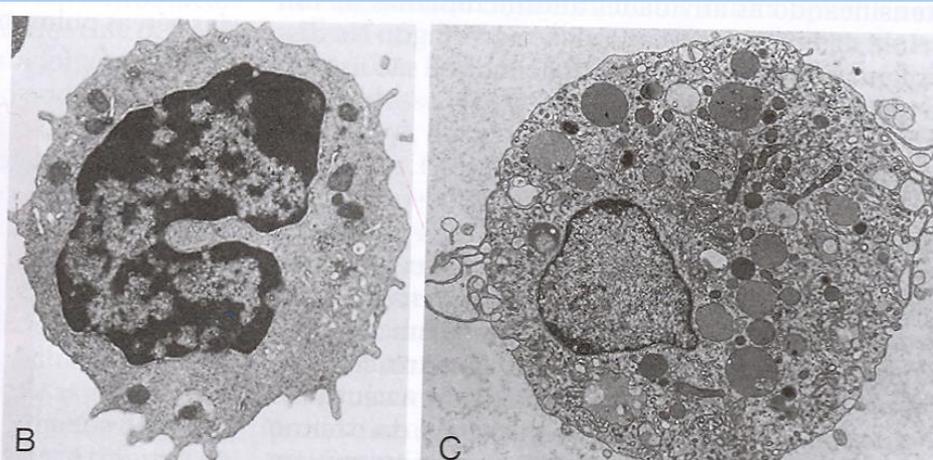
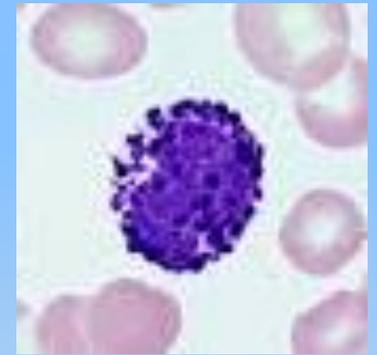
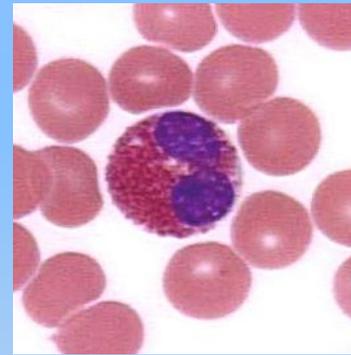
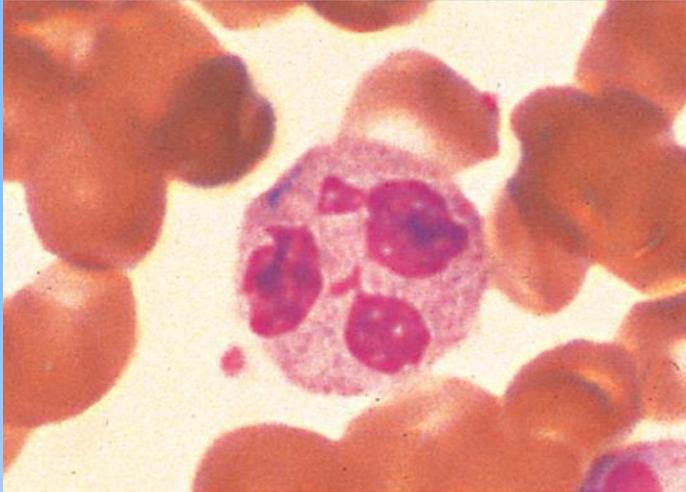


# *Inflamação*

## *Reflexo das interações entre:*

- 1. CÉLULAS RESIDENTES*
- 2. MEDIADORES INFLAMATÓRIOS e QUIMIOTÁTICOS*
- 3. CÉLULAS ENDOTELIAIS e MOLÉCULAS DE ADESÃO*
- 4. CÉLULAS INFLAMATÓRIAS*

# ***Células Inflamatórias***



# ***INFLAMAÇÃO***



**CALOR**

**RUBOR**

**EDEMA**

**DOR**

**PERDA  
DA FUNÇÃO**

**SINAIS CLÁSSICOS DA INFLAMAÇÃO**

# ***Mediadores Inflamatórios***

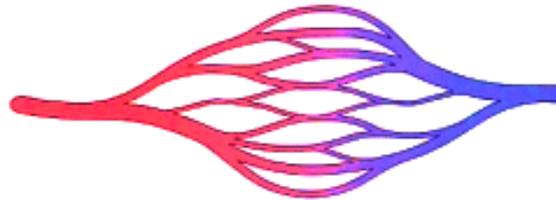
<b>Mediador</b>	<b>Fonte(s)</b>	<b>Ação</b>
Histamina/Serotonina	Mastócitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, ativação endotelial
Prostaglandinas	Mastócitos, leucócitos	Vasodilatação, hiperalgesia (dor), febre
Leucotrienos	Mastócitos, leucócitos	Aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia, adesão e ativação de leucócitos
Citocinas (TNF, IL-1, IL-6)	Macrófagos, mastócitos, células dendríticas, células endoteliais	Local: ativação endotelial (expressão de moléculas de adesão) Sistêmica: febre, anormalidades metabólicas, hipotensão (choque)
Quimiocinas	Leucócitos, macrófagos ativados	Quimiotaxia, ativação de leucócitos
Complemento	Plasma (produzido no fígado)	Ativação e quimiotaxia de leucócitos, desgranulação de mastócitos (anafilotoxinas), opsonização, lise celular (MAC),
Cininas	Plasma (produzidas no fígado)	Aumento da permeabilidade vascular, contração de músculo liso, vasodilatação, dor

# ***Resolução do processo inflamatório***

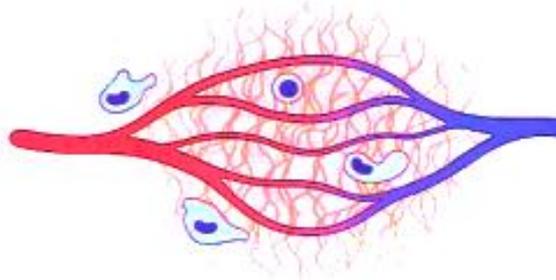
- 1) Eliminação do agente nocivo***
- 2) Retorno da permeabilidade vascular normal***
- 3) Eliminação de mediadores e células apoptóticas da inflamação aguda, como os neutrófilos***
- 4) Produção de fatores de crescimento (TGF- $\beta$ , VEGF)***
- 5) Migração e proliferação de fibroblastos***
- 6) Reparo do tecido ou formação de cicatriz (fibrose)***

# Possíveis evoluções do processo inflamatório

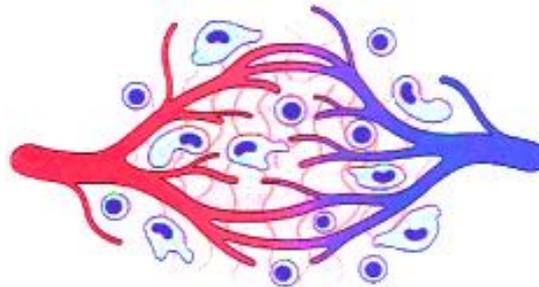
- Resolução do processo inflamatório e reparo do tecido danificado



- Cura por fibrose



- Progressão para inflamação crônica



## ***Inflamação crônica***

***Processo prolongado na qual a inflamação ativa a destruição tissular e a tentativa de reparar os danos ocorrem simultaneamente***

***A inflamação crônica surge nas seguintes situações:***

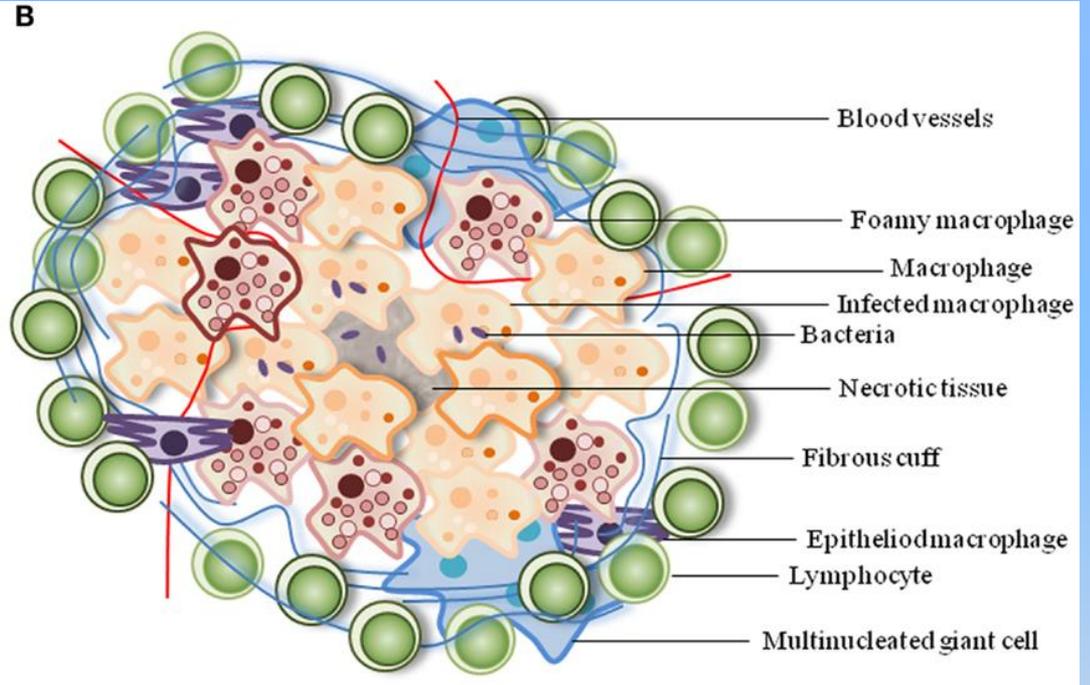
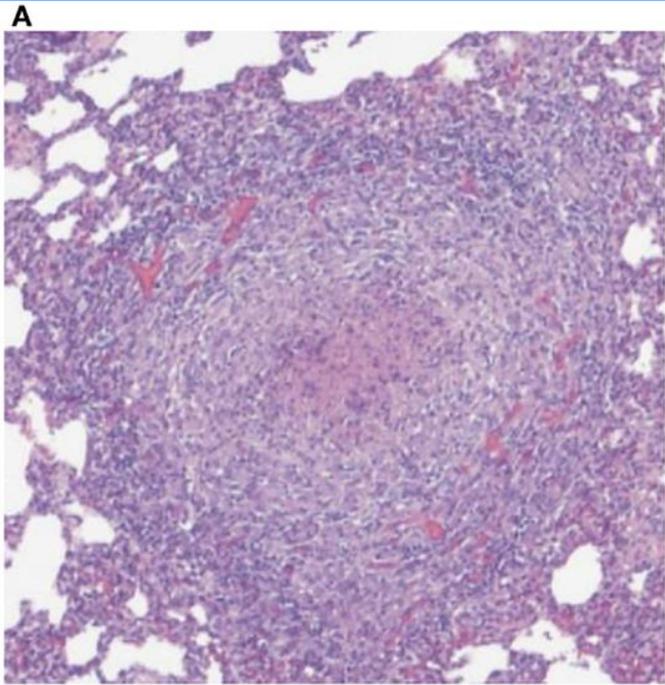
- ✓ *Nas infecções persistentes por determinados microrganismos. (Ex.: bacilo da tuberculose, Treponema pallidum (sífilis)), podendo causar hipersensibilidade tardia;*
- ✓ *Exposição prolongada a agentes potencialmente tóxicos exógenos ou endógenos. (Ex.: exógeno (sílica - doença pulmonar inflamatória chamada silicose), endógeno (lipídeos que se tornam tóxicos - aterosclerose));*
- ✓ *Doenças Autoimunes.*

## ***Características morfológicas da inflamação crônica***

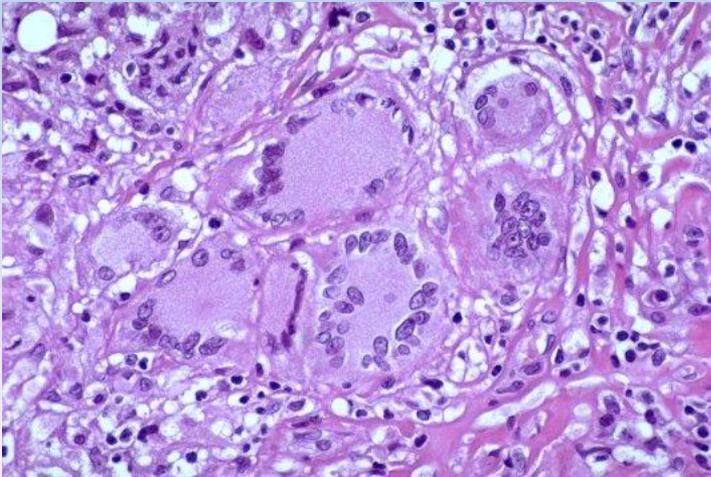
***Em contraste com a inflamação aguda, a inflamação crônica é caracterizada:***

- ✓ Infiltrado de células mononucleares, como macrófagos e linfócitos (em alguns casos neutrófilos, eosinófilos e basófilos);***
- ✓ Destruição tecidual induzida pela persistência do agente nocivo ou pelas células inflamatórias;***
- ✓ Tentativas de cicatrização pela substituição do tecido danificado por tecido conjuntivo - fibrose.***

# Granuloma: amigo ou inimigo?

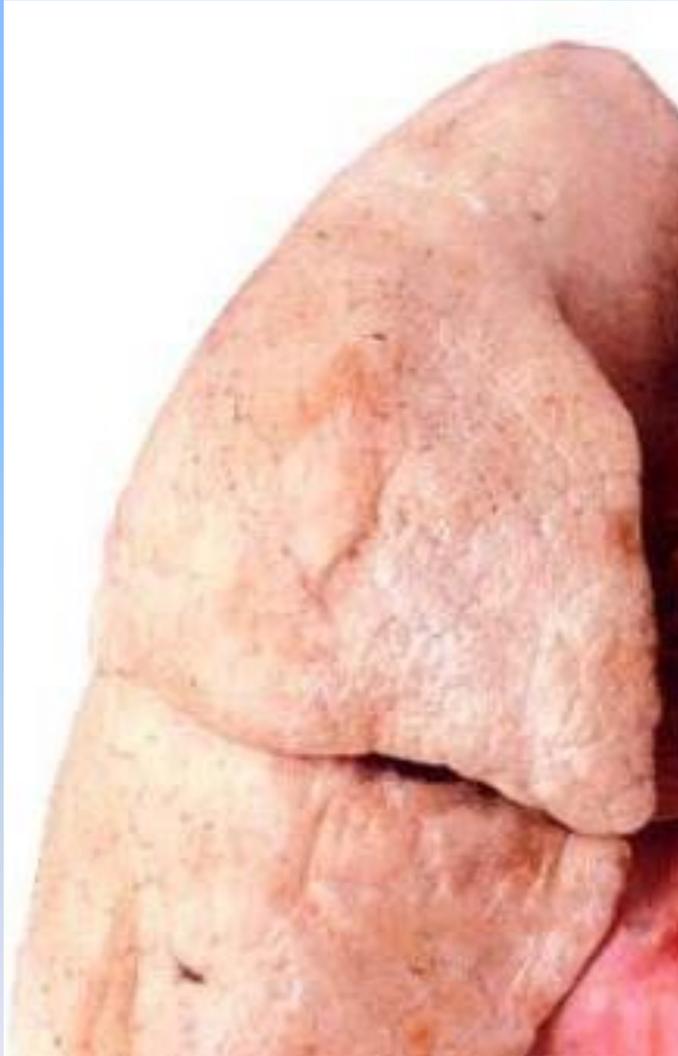


Guirado & Schlesinger, *Front. Immunol.*, 4:98, 2013.



[http://granuloma.homestead.com/giant\\_cell\\_S98-40211-03.jpg](http://granuloma.homestead.com/giant_cell_S98-40211-03.jpg)

# ***Necrose caseosa***



[https://www.reddit.com/r/puns/comments/382ck4/this\\_is\\_a\\_lung\\_shot/](https://www.reddit.com/r/puns/comments/382ck4/this_is_a_lung_shot/)

<http://library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ029.html>

# Possíveis desfechos – depende da intensidade

## INFLAMAÇÃO AGUDA

- Alterações vasculares
- Recrutamento de neutrófilos
- Mediadores

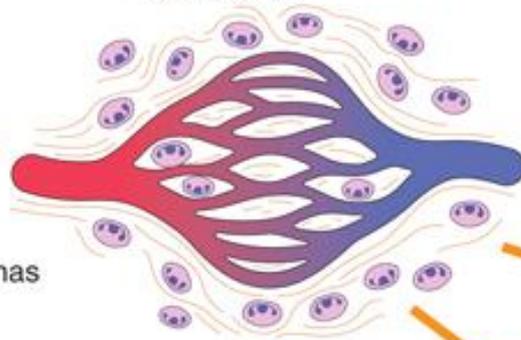
## RESOLUÇÃO

- Eliminação do estímulo lesivo
- Eliminação dos mediadores e das células inflamatórias agudas
- Substituição das células lesadas
- Função normal



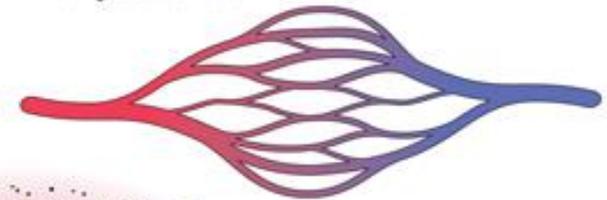
INJÚRIA

- Infarto
- Infecções bacterianas
- Toxinas
- Trauma



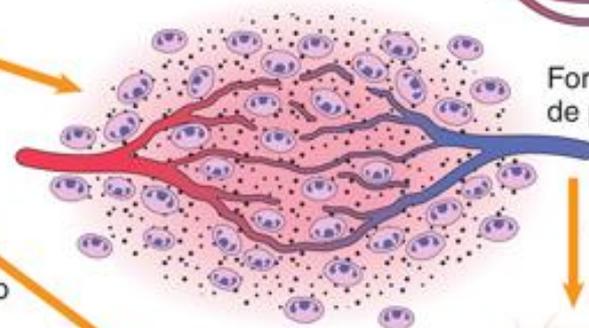
Progressão

Cicatrização



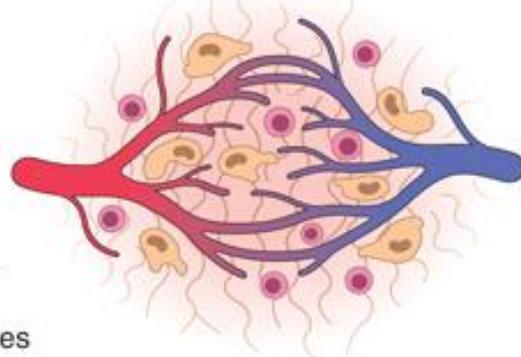
Formação de pus (abscesso)

Cicatrização

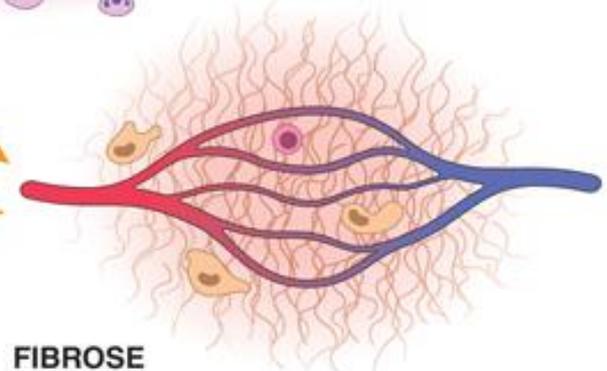


INJÚRIA

- Infecções virais
- Infecções crônicas
- Injúria persistente
- Doenças autoimunes



Cicatrização



## FIBROSE

- Perda de função

## INFLAMAÇÃO CRÔNICA

- Angiogênese
- Infiltrado de células mononucleares
- Fibrose (cicatriz)

# INFLAMAÇÃO



CALOR

RUBOR

EDEMA

DOR

PERDA  
DA FUNÇÃO

**SINAIS CLÁSSICOS DA INFLAMAÇÃO**