

2

IMUNIDADE INATA E INFLAMAÇÃO

Sonia Jancar

Introdução

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 a 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).

Quadro 2-1. Imunidade inata *versus* imunidade adquirida

Os fagócitos

Os macrófagos e neutrófilos são as células centrais da imunidade inata. Os **neutrófilos** são leucócitos polimorfonucleares presentes em grande quantidade no sangue e ausentes em tecidos normais. Eles têm vida média muito curta, sobrevivendo apenas algumas horas após deixar a medula óssea onde são formados. Eles migram rapidamente para os tecidos inflamados ou infectados e são considerados a primeira linha de defesa do organismo contra infecções. Dispõem de mecanismos microbicidas extremamente eficientes, porém morrem depois de terem fagocitado, 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 ou microbicida ou, ainda, não expressam certas moléculas de adesão têm infecções recorrentes, septicemia e morrem precocemente.

Os **macrófagos** estão presentes no tecido conjuntivo de vários órgãos, como baço, linfonodos, fígado (células de Kupffer), e em cavidades corporais, como a peritoneal e pleural. Estão presentes, também, nas vias aéreas (macrófagos alveolares), no cérebro

(microglia) e nos ossos (osteoclastos). Originam-se de promonócitos da medula óssea, os quais dão origem aos monócitos do sangue que, ao migrarem para os tecidos, transformam-se em macrófagos. Numa infecção, o número de macrófagos no tecido afetado aumenta muito em virtude da migração de monócitos do sangue para o local. Esta migração se dá mais tardiamente que a dos neutrófilos. Fagocitam e matam um grande número de microrganismos, além de removerem restos celulares e resíduos provenientes de tecidos lesados, sendo essenciais para a reparação tecidual. Além destas funções, os macrófagos são as células de ligação da imunidade natural com a imunidade específica pois eles têm a capacidade de fagocitar, processar e apresentar os antígenos de forma tal que estes possam ser reconhecidos pelos linfócitos. Esta capacidade dos macrófagos é fundamental para iniciar a resposta imune específica. 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 a destruição dos microrganismos.

Reconhecimento de microrganismos pelos fagócitos

Os fagócitos possuem vários receptores que reconhecem padrões moleculares repetidos presentes na superfície de microrganismos e ausentes nas células do hospedeiro. Diferentes classes de microrganismos expressam diferentes padrões moleculares que são reconhecidos por diferentes receptores presentes em fagócitos do hospedeiro. Estes receptores reconhecem uma gama de moléculas de antígeno ao contrário dos receptores da imunidade adquirida que exibem uma especificidade muito mais restrita. Um destes receptores em macrófagos é o receptor que liga carboidratos como manose e β glucana presentes na superfície de alguns microrganismos (células humanas não tem resíduos de manose terminais em proteínas e polissacarídeos da membrana celular). Vários receptores capazes de reconhecer padrões moleculares semelhantes aos reconhecidos pelo **receptor para manose**, foram caracterizados. Cada um destes receptores tem o potencial de reconhecer diferenças sutis na estrutura dos carboidratos expressos na superfície de microrganismos. Outro grupo de receptores chamados de **receptores scavenger** (“lixeiro”) reconhece estruturas presentes em células apoptóticas ou necróticas, favorecendo assim a remoção de células alteradas. Ainda, existe um grupo de **receptores semelhantes ao Toll** (TLR) 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 a produção de peptídeos antimicrobianos importantes na defesa contra infecções em moscas adultas. A sinalização via estes receptores é usada também na defesa da maioria dos organismos pluricelulares. Nos vertebrados, diferentes TLRs reconhecem distintos produtos bacterianos. No homem foram, identificados até o momento, 10 receptores pertencentes a família de receptores *toll*. O TLR4 foi o primeiro identificado em vertebrados e detecta a presença de bactérias gram-negativas. Ele reconhece lipopolisacarídeos (LPS) presentes na parede celular destas bactérias que associam-se com a proteína de membrana CD14 que atua em conjunto com o TLR4. O LPS é extremamente potente em 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 + e zimosan de leveduras e o TLR5 reconhece a flagelina, componente comum a várias bactérias móveis que possuem flagelos. Nos vertebrados a ativação dos TLRs resulta na ativação do NF κ B e de AP-1, que

são fatores de transcrição de genes para citocinas e moléculas de adesão. Dessa maneira são produzidas diferentes citocinas e moléculas microbicidas dependendo do TLR acionado e, como consequência, serão induzidas diferentes respostas ao 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 (do inglês, nucleotide-binding oligomerization domain) localizam-se no citoplasma dos fagócitos onde atuam como sensores de antígenos de bactérias intracelulares. O engajamento destes receptores induz a ativação do NF- κ 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 a membrana de microorganismos 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 bactérias passando a ligar o componente C1q do complemento e uma lectina que liga a manose (MBL) tem semelhança com o componente C1q. Assim, os microorganismos recobertos por C3b, MBL ou proteína C reativa podem ativar o sistema complemento com conseqüente lise do microrganismo ou estas moléculas são reconhecidas pelos receptores de complemento presentes em fagócitos facilitando a fagocitose. Este fenômeno de facilitação da fagocitose recebe o nome de **opsonização** e o C3b, MBL e C1q 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 (do inglês, *fragment crystallizable*). Os macrófagos e neutrófilos possuem receptores para a região Fc do anticorpo (FcR).

Em resumo, os fagócitos reconhecem microorganismos através de receptores capazes de ligar moléculas presentes na superfície de microorganismos. Dentre estes receptores, temos os receptores para manose, receptores semelhantes ao Toll e receptores para opsoninas. Após o reconhecimento, ocorre a fagocitose do microorganismo e a ativação de macrófagos que irão produzir citocinas e moléculas com potencial para matar os microorganismos e induzir uma resposta inflamatória.

Fagocitose e destruição de microrganismos

Após a adesão dos microorganismos aos receptores em fagócitos estes emitem pseudópodos que envolvem o microrganismo formando um vacúolo fagocitário. Este funde-se a lisossomos ou a grânulos citoplasmáticos dos fagócitos. O microrganismo pode então ser degradado pelas várias **proteínas contidas nos grânulos**. No caso dos neutrófilos, os grânulos primários contêm enzimas como a lisozima, hidrolases ácidas (fosfatase ácida, catepsina B e D), proteases neutras (elastases, catepsina G), 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 multiplicarem-se, colagenase, cininogenase e ativador de plasminogênio, entre outros.

A atividade microbicida envolve a ação conjunta das proteínas presentes nos grânulos com a produção de metabólitos tóxicos do oxigênio, como o ânion superóxido, o peróxido de hidrogênio, o ácido hipocloroso e o radical hidroxila. A produção destas **espécies reativas de oxigênio** ocorre pela ativação de um complexo enzimático denominado de sistema da NADPH oxidase. A ativação deste sistema é acompanhado por um aumento grande no consumo de oxigênio pelos fagócitos, que é conhecido como explosão respiratória. O sistema enzimático da NADPH-oxidase, é composto por várias sub unidades que se organizam na membrana dos vacúolos fagocitários. Nesta forma ativada, o sistema NADPH oxidase converte oxigênio molecular em anión superóxido (O_2^-) usando a NADPH como cofator. O anión superóxido é então convertido pela enzima superóxido dismutase (SOD) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e por mieloperoxidase na presença do íon cloro, em ácido hipocloroso (HOCl). Enquanto o O_2^- é fracamente bactericida, o HOCl é o componente microbicida mais potente e é produzido em grande quantidade tanto pelos neutrófilos quanto pelos macrófagos devido a presença da enzima mieloperoxidase nestas células. Os neutrófilos fazem a glicólise anaeróbia via */shunt/* da hexose-monofosfato. O produto final desta 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 microorganismos. Os macrófagos, quando ativados, também derivam o seu metabolismo para esta via de glicólise anaeróbia. Isto tem a vantagem adicional de permitir que estas células consigam eliminar microorganismos 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 por NO-sintases. Formas constitutivas dessa enzima são encontradas em células endoteliais dos vasos (eNOS) e em neurônios (nNOS). A síntese de NO em fagócitos envolve uma forma induzível da enzima (iNOS). O NO tem múltiplas funções, entre elas a regulação do fluxo sanguíneo, neurotransmissão e dor. Possui também importante ação microbicida, inibindo as enzimas mitocondriais responsáveis pela respiração celular, além de reagir com superóxido gerando o **peroxinitrito**, que é citotóxico.

Outros mecanismos efetores da imunidade inata

Desempenham também importante papel, na imunidade inata, as **células NK** (do inglês *natural killer*), as quais matam células infectadas por vírus e algumas células tumorais. 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; b) seus receptores para antígeno possuem uma diversidade limitada, ao contrário dos receptores para antígenos dos outros linfócitos que apresentam grande diversidade, gerada por recombinação gênica. As células NK produzem IFN- γ que inibe a replicação viral e têm papel essencial no início das infecções virais, antes da atuação da imunidade adquirida. Além disso o IFN- γ ativa os macrófagos, aumentando a sua capacidade microbicida e tumoricida (ver Cap. 3).

O epitélio das mucosas contém além das células NK, uma sub-população linfócitos T intra epiteliais, **células T $\gamma\delta$** . 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**, também possuem receptores para antígeno de diversidade limitada, e produzem anticorpos da classe IgM específicos para antígenos polissacarídeos e lipídeos 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 lise de microorganismos por ativação do **sistema complemento**. A ativação deste sistema inicia-se pela clivagem (hidrólise espontânea) do componente C3 (*via alternativa*) e ligação do fragmento C3b a substâncias aceptoras presentes na membrana de alguns microorganismos. A partir daí ocorre a ativação seqüencial de varias proteínas do plasma e a polimerização dos componentes finais na membrana de modo a formar poros e conseqüente lise do microorganismo. A ativação do sistema complemento também ocorre através de uma proteína que se liga à manose, presente na superfície de alguns microorganismos (via das lectinas). Estas 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). Estes mecanismos, 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 proteção à re-infecção (memória imunológica); entretanto, tem a desvantagem de estabelecer-se apenas entre 4 e 7 dias após o início da infecção e, nesse período, a imunidade inata tem papel crítico no controle das infecções.

Barreiras naturais

Os mecanismos de defesa inatos pré-existem no organismo e agem imediatamente após a infecção. Entretanto, a ocorrência de infecção é rara embora estejamos constantemente expostos a microrganismos. Isto se deve as barreiras naturais representadas pela pele e mucosas e pelas substâncias antimicrobianas produzidas nesses locais que são fundamentais para impedir que microrganismos se instalem no tecido.

A **pele**, além de ser uma barreira mecânica, impede a instalação de microorganismos patogênicos também pela ação microbicida das suas secreções. Assim, o ácido láctico, a lisozima, os ácidos graxos insaturados, além do pH ácido, matam vários microorganismos ou têm efeito citostático sobre eles. A contínua descamação das células da derme é um fator mecânico que ajuda na eliminação de microorganismos, e a flora normal da pele controla a instalação de organismos patogênicos. O epitélio produz também um grupo de 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. Este sistema é muito eficiente, sendo que a cada 30 min todo o muco que recobre o epitélio das vias aéreas é renovado. Os microorganismos 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 microorganismos. No intestino, os líquidos pancreáticos e biliares neutralizam o pH mas, aí, a flora normal abundante controla o desenvolvimento de microorganismos 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 deste hormônio podem afetar o crescimento destes microorganismos da flora normal, propiciando o desenvolvimento de organismos patogênicos.

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

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

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 microorganismos. 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 injúria, independentemente da presença de um agente infeccioso. Pode-se dizer que toda infecção (com exceção de alguns vírus latentes) é inflamatória, mas nem toda inflamação é infecciosa.

Quando um tecido íntegro sofre uma agressão, seja ela de natureza infecciosa ou não, o tecido responde no sentido de restaurar a integridade perdida. Esta resposta complexa do organismo é denominada inflamação. No caso da agressão ser infecciosa, o microorganismo precisa ser eliminado para que a integridade seja restabelecida (Quadro 2-2).

Quadro 2-2. A inflamação como mecanismo de defesa

A inflamação é, portanto, um mecanismo de defesa do organismo contra agressões, pois propicia o acúmulo e ativação de células fagocitárias no local da injúria, o que contribui para a eliminação de microorganismos. 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 microorganismos que não são destruídos no local, os antígenos de microorganismos ou as células que fagocitaram microorganismos 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 (do inglês, *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 microorganismos ou suas toxinas e aumentam a capacidade dos fagócitos de interiorizar e matar os microorganismos. 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. Isto 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 mostrado na Fig. 2-1. Estes 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 esta 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 estes vasos, com conseqüente modificação do fluxo sanguíneo local. A vasodilatação é responsável por um maior aporte de sangue para a região inflamada, causando o rubor e o calor. Seguem-se **alterações da permeabilidade 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 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 as prostaglandinas, leucotrienos e PAF (do inglês, *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 proteínas do sistema da coagulação com componentes da matriz extracelular tem como consequência imediata a ativação do fator XII, ou fator de Hagemann, que inicia a ativação da cascata da coagulação além de ativar 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 também quimiotáticos além de induzirem aumento da permeabilidade vascular e c) bradicinina, que é potente vasodilatador, aumenta a permeabilidade vascular e causa dor.

Quadro 2-3. Ativação de sistemas plasmáticos

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, desta forma, passam a secretar neuropeptídeos. Estes, principalmente a substância P e o CGRP (do inglês, *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. 2-2). Alguns mediadores farmacológicos, como a histamina, podem atuar em nervos sensitivos e desta 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, seguido de edema. Experimentalmente foi visto que a estimulação elétrica prolongada de terminações nervosas sensitivas causa estes mesmos sinais, e neste caso é puramente consequência de estimulação neurogênica. Também no caso de picadas de insetos, as toxinas muitas vezes induzem desgranulação de mastócitos e os mediadores liberados por estas 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 conseqüente 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 devido à 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 microorganismos, 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 isto, carregar antígenos de microorganismos 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 algênicos passam a causar dor, como é o caso das prostaglandinas.

Os mediadores da inflamação

Os assim chamados mediadores da inflamação são em geral 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 destes genes determinar ações celulares específicas. A maioria dos mediadores é degradada no local da síntese por enzimas específicas.

Em situações patológicas, concentrações excessivas destas moléculas, causadas por aumento da sua síntese ou por degradação ineficiente, podem causar efeitos deletérios justificando uma intervenção farmacológica. Esta 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. Esta 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 H₁ medeia o aumento da permeabilidade vascular e contração da musculatura lisa de vários órgãos e é antagonizado por drogas como a mepiramina. Receptores H₂ são encontrados nas células secretoras de ácido do estômago e são antagonizados por cimetidina. A desgranulação pode ser mecânica (pela própria lesão) ou induzida pelo fragmento C5a, um dos peptídeos gerados pela ativação do sistema complemento. Este fragmento é também quimioatraente para neutrófilos.

A **bradicinina** faz parte de uma família de peptídeos gerados no plasma por ação de enzimas em substratos chamados de cininogênios. A ativação dos receptores de bradicinina causa aumento da permeabilidade e do fluxo sanguíneo, broncoconstrição e dor. São conhecidos receptores constitutivos (B2) e receptores induzíveis (B1). Antagonistas destes receptores estão sendo submetidos a ensaios clínicos.

Um outro grupo de moléculas importantes no processo inflamatório são os **neuropeptídeos**, como a substância P, neurocinina A, VIP (do inglês, *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 NK₁ aumentando o fluxo sanguíneo e a permeabilidade vascular, e em receptores NK₂ induzindo broncoconstrição.

Os **mediadores lipídicos** são produzidos como consequência da ativação de fosfolipases que clivam os fosfolipídeos constituintes da membrana celular, gerando as prostaglandinas, leucotrienos e PAF (fator ativador de plaquetas). As fosfolipases A₂ são uma família de enzimas que hidrolisam fosfolipídeos produzindo ácidos graxos livres e lisofosfolipídeos. Estas 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 Fig. 2-5, a fosfolipase A₂ ativada cliva os fosfolipídeos de membrana de tal modo a liberar o ácido graxo insaturado, o ácido araquidônico (AA) ou ácido eicosatetraenóico.

O ácido araquidônico é um ácido graxo insaturado contendo 20 átomos de carbono e 4 duplas ligações que é constituinte de membranas celulares. Em humanos que consomem dieta típica de países do ocidente, aproximadamente 20% dos ácidos graxos presentes nos fosfolípidos de membranas celulares são ácido araquidônico, 2% são ácido linolêico e 1% de ácido eicosapentaenóico. Por isso o AA é o ácido graxo predominante na síntese de prostaglandinas e tromboxana 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 tenham funções intracelulares. 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 tem atuação a distância do local de sua produção (ação endócrina) pois são rapidamente metabolizados no próprio local da síntese ou no pulmão e fígado.

Os receptores para os mediadores lipídicos fazem parte da super família de receptores acoplados a proteína G expressos na membrana plasmática e também na membrana nuclear. De maneira geral, a ligação dos leucotrienos aos seus receptores elicitam uma variedade de cascatas de sinalização, dependente do mediador e de sua concentração e do tipo celular onde ele atua.

Estes mediadores tem importante funções inflamatórias. Estas funções estão resumidas no Quadro 2-5.

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 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 recentes de que atuam também no fenômeno de crescimento e morte celular.

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.

Além dos efeitos inflamatórios das prostaglandinas aqui discutidos, elas têm também efeitos antiinflamatórios mediados por aumento de AMP cíclico e conseqüente inibição de algumas funções celulares. Desse modo elas inibem a ativação de macrófagos, linfócitos e neutrófilos.

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 também encontrado 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.

Em 1990 foi descoberta uma outra isoforma de ciclooxigenase, a COX-2, a qual é induzível por estímulos inflamatórios. Esta descoberta abriu a possibilidade de se interferir com as prostaglandinas liberadas em processos inflamatórios sem afetar aquelas responsáveis pelos processos fisiológicos e 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 onde 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 claras que a COX-2 é constitutivamente expressa 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 podem ser também mediadas por COX-2 e sugerem que na inflamação aguda a falta de COX-2 pode ser substituída por COX-1.

A 5-lipoxigenase induz a geração dos **leucotrienos** através da formação de um composto intermediário instável, o LTA₄. Este poderá sofrer hidrólise gerando LTB₄ ou então, pela ação de uma glutathione 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 destas células ao endotélio. Em situações particulares pode estimular a desgranulação dos neutrófilos com conseqüente liberação de enzimas dos grânulos causando lesão tecidual. Os leucotrienos são ainda capazes de aumentar a atividade microbicida de macrófagos por potencializar a produção de espécies reativas de oxigênio. Os leucotrienos C₄, D₄ e E₄ são particularmente importantes no pulmão, onde causam potente broncoconstrição, além de aumentarem a secreção de muco e contribuírem para a hiper-reatividade brônquica .

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 fosfolípídeos de membrana produzindo quantidades equimolares de ácidos graxos livres e de lisofosfolípídeos. A posterior acetilação de lisofosfolípídeos de colina gera o alkil-acetil-glicerofosfocolina, que é conhecido como PAF. Este é rapidamente degradado por acetil-hidrolases que, retirando o acetato, o transformam em liso-PAF, e este composto pode incorporar o ácido araquidônico e ser integrado na membrana celular (Fig. 2-6). Estas enzimas existem dentro de células e no plasma 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 esta 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, ampliando as funções efetoras dos leucócitos.

O PAF causa também aumenta a permeabilidade vascular e contribue para a infiltração de células inflamatórias como neutrófilos e eosinófilos. Causa, ainda, potente vasodilatação periférica e importante hipertensão pulmonar, sendo implicado no choque endotoxêmico.

Citocinas da imunidade inata

Citocinas são moléculas protéicas sintetizadas por vários tipos celulares, que se ligam em receptores específicos induzindo uma resposta 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 a distância de sua produção (ação endócrina). Entre as citocinas produzidas durante a imunidade inata temos a interleucina

(IL)-1 β , o TNF- α (**do inglês *tumor necrosis factor***), o interfero tipo I (IFN- α ou IFN- β) a IL-6 e a quimiocina IL-8. O **TNF- α** é produzido por macrófagos, células NK e mastócitos (onde encontra-se pré-formado) e age localmente no recrutamento de neutrófilos e sua ativação. A **IL-1 β** é produzida por macrófagos e, juntamente com o TNF- α atua no aumento da permeabilidade vascular na fase inicial da inflamação. A **IL-8** é produzida por macrófagos e por células endoteliais, sendo que, nestas últimas, ela se mantém associada ao endotélio, promovendo a adesão e ativação de neutrófilos, passo essencial para o recrutamento destas células para o foco inflamatório. Além destas, os macrófagos e células dendríticas produzem também IL-12 e IL-18, citocinas importantes na imunidade inata por induzirem as células NK a produzir IFN- γ , um importante ativador das funções dos macrófagos.

Além dos efeitos locais, estas citocinas podem ter efeitos sistêmicos. A IL-1 β e o TNF- α , 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 de corticóides no sangue. Os níveis desses hormônios aumentam logo no início da inflamação, atingindo valores máximos 6 h depois. O TNF- α , causa ainda mudanças metabólicas que levam à perda do apetite e de peso. Atuam 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. 2-3).

Um grupo de citocinas fundamental para o recrutamento de leucócitos para o foco inflamatório é o das quimiocinas. As quimiocinas são classificadas com base na localização dos resíduos de cisteína N-terminal. As duas principais famílias são a C-C que apresenta resíduos de cisteína adjacentes, e a família Cx-C na qual os resíduos de cisteína estão separados por um aminoácido. Na inflamação, as **quimiocinas Cx-C** atuam principalmente sobre neutrófilos enquanto que as **quimiocinas C-C** são quimiotáticas para os monócitos. As primeiras quimiocinas identificadas foram a **IL-8** que atrai neutrófilos e a **MCP-1** (do inglês, *monocyte chemotactic protein*), **MIP1 α** e **MIP1 β** (do inglês, *macrophage inflammatory protein*) que atraem monócitos. Esta área teve um imenso avanço nos últimos anos tendo sido identificadas mais de 40 quimiocinas. As quimiocinas atuam em receptores presentes em vários tipos celulares os quais possuem uma estrutura característica com 7 domínios transmembrana. Este tipo de receptor é característico de uma família de receptores acoplados a proteína G. A interação ligante-receptor neste caso ativa uma variedade de enzimas intracelulares incluindo algumas que estimulam a locomoção celular.

É importante lembrar que algumas quimiocinas são expressas constitutivamente nos órgãos linfóides onde controlam o tráfego fisiológico de linfócitos através dos órgãos linfóides. As quimiocinas podem ser produzidas tanto por leucócitos em geral como por células endoteliais, epiteliais e fibroblastos. Sua produção é induzida por microorganismos ou por citocinas, principalmente TNF- α e IL1- β .

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 vênulas 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. Este processo, chamado de diapedese, não causa injúria 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 (Fig. 2-3).

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, LTB₄, 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 heterodímero de β 2, CD11a/CD18 ou LFA-1 (do inglês, *Lymphocyte function-associated antigen*), está presente na maioria dos leucócitos e interage com moléculas ICAM-1 e ICAM-2 (do inglês, *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 (do inglês, *complement receptor*) é o receptor para o fragmento iC3b e medeia a fagocitose de microorganismos recobertos pelo fragmento. O heterodímero de α -1, VLA-4, medeia a adesão de linfócitos, monócitos e eosinófilos a células endoteliais que expressam VCAM (do inglês *vascular cell adhesion molecule*).

As células endoteliais expressam moléculas da **superfamília das imunoglobulinas**, ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 e PECAM (do inglês *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 2-4 apresenta algumas das moléculas de adesão relevantes para a migração de leucócitos.

Quadro 2-4. Algumas moléculas de adesão importantes para a migração de leucócitos do sangue para o foco inflamatório

<i>Família</i>	<i>Moléculas de adesão</i>	<i>Expressas em</i>	<i>Ligantes</i>
Superfamília das imunoglobulinas	ICAM-1 ICAM-2 VCAM-1	Células endoteliais	LFA-1 LFA-1 VLA-4
	PECAM-1	Células endoteliais e leucócitos	PECAM-1
Integrinas	β2 CD11a/CD18 (LFA-1) CD11b/CD18 (CR3)	Leucócitos polimorfo nucleares e monócitos	ICAM-1 ICAM-1
	β1 VLA-4	Linfócitos, monócitos e eosinófilos	VCAM-1
Selectinas	L-selectina	Leucócitos	Glicosaminoglicanos sulfatados
	E-selectina		
	P-selectina		
		Células endoteliais	Carboidratos sialilados

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 faz com que eles adiram reversivelmente à parede dos vasos e comecem a rolar sobre o endotélio.

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 estão expressas constitutivamente em uma conformação de baixa afinidade para ICAMs. Quimiocinas produzidas no foco inflamatório ligam-se a proteoglicanos das células endoteliais e são exibidas em altas concentrações para os neutrófilos. A interação das quimiocinas com seus ligantes na membrana dos neutrófilos, ativa estas células e converte as integrinas para uma conformação de alta afinidade para ICAMs. Como consequência os neutrófilos param de rolar, aderem firmemente e espreadam sobre o endotélio.

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. Esta interação permite que o neutrófilo se “esprema” entre as células endoteliais e ganhe o espaço extravascular (Fig. 2-4).

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 quimiotáticas, entre as quais as quimiocinas, o leucotrieno B4 e peptídeo C5a,

cuja concentração vai aumentando em direção ao foco inflamatório. O fenômeno da migração de células em direção a um gradiente crescente de uma substância ativadora, seja ela uma quimiocina ou outros mediadores, é denominada 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- α e IL-1, de substâncias ativadoras como LTB₄ 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/LFA1, 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 acima, a presença da citocina IL-5, das quimiocinas RANTES e eotaxina e de substâncias ativadoras, entre elas o LTB₄ e o PAF.

O acúmulo de fagócitos no foco inflamatório/infeccioso 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. Os pré-requisitos para que isto ocorra são a eliminação dos microrganismos, que eventualmente infectaram o tecido, assim como dos neutrófilos que foram recrutados para o foco inflamatório/infeccioso. Estas células são dotadas de um programa de morte celular chamado de apoptose que faz com que morram poucas horas após terem entrado no tecido. Os neutrófilos e apoptose passam a expressar na sua membrana moléculas que são reconhecidas por macrófagos através de receptores *scavenger*. A fagocitose de células apoptóticas pelos macrófagos leva a produção de citocinas/mediadores que inibem os macrófagos. Portanto, o reconhecimento e fagocitose das células apoptóticas regula negativamente o processo inflamatório. Algumas das citocinas produzidas pelos macrófagos que fagocitaram células apoptóticas são ao mesmo tempo inibitórias e reparadoras como é o caso do **TGF- β** (do inglês *transforming growth factor- β*) e **VEGF** (do inglês *vascular endothelium growth factor*) além de outros fatores de crescimento e proliferação celular. Estas moléculas induzem: a) proliferação e migração de fibroblastos; b) formação de novos capilares sanguíneos; c) síntese 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 isto 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 efetuar a limpeza dos tecidos afetados pela inflamação/infeção, fagocitando restos celulares e promovendo a síntese de componentes da matriz extracelular e a formação de novos vasos.

A inflamação como causa de doença

Se a causa da injúria 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 microorganismos, corpo estranho, produtos do metabolismo, como sais de urato e cristais de colesterol, por exemplo, ou ainda reações de hipersensibilidade ou auto-imunidade. Nestas 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 microorganismos e este 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 está usualmente 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 ainda causar 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, estas 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, este tipo de inflamação pode ser benéfico, auxiliando na eliminação de vermes. A Fig. 2-7 ilustra esta dualidade; os mesmos mecanismos usados pelo 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. 12 e 13).

A inflamação tem papel fundamental no sentido de aumentar o número de fagócitos no foco infeccioso, ampliando sobremaneira as chances de eliminação dos microorganismos. 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. Este 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 reperfusão 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.

A 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. Microorganismos que induzem fraca reação inflamatória, em geral, não induzem boa resposta imune. Por esta razão, na fabricação de vacinas são utilizadas “substâncias adjuvantes” que tem 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. Estas células residem na maioria dos tecidos e são derivadas de precursores mielóides da medula óssea. A semelhança dos macrófagos, as células dendríticas também possuem receptores em sua membrana que reconhecem padrões moleculares comuns a vários microrganismos e os fagocitam e degradam intracelularmente. 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) altamente eficientes.

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 de células apresentadoras de antígeno. O reconhecimento simultâneo do antígeno pelo receptor do linfócito T (TCR) em conjunto com o reconhecimento da molécula B7 por seu ligante no linfócito (CD28) 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, devido a ativação dos receptores *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 LB para 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 IL12 pela APC, e esta citocina ativar células NK a produzir 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 e IL6 pela APC e desgranulação de mastócitos com liberação de histamina, IL4 e 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 determinam o tipo de resposta que irá ocorrer.

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. Porque o macrófago é o elo de ligação entre a imunidade inata e adquirida?