

Inflamação:

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

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

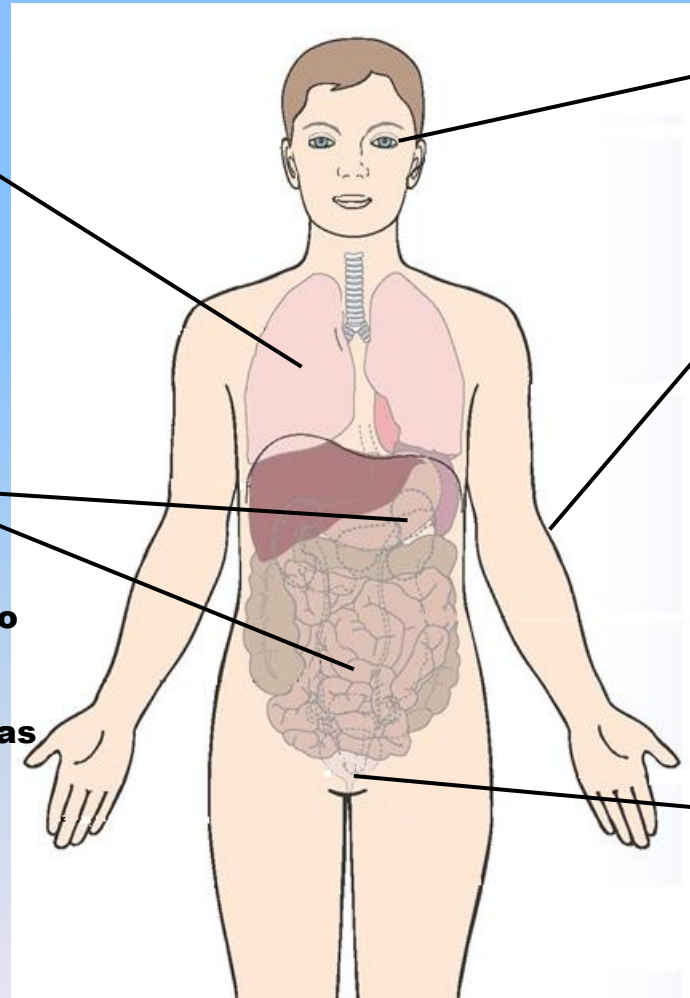
Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

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 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**

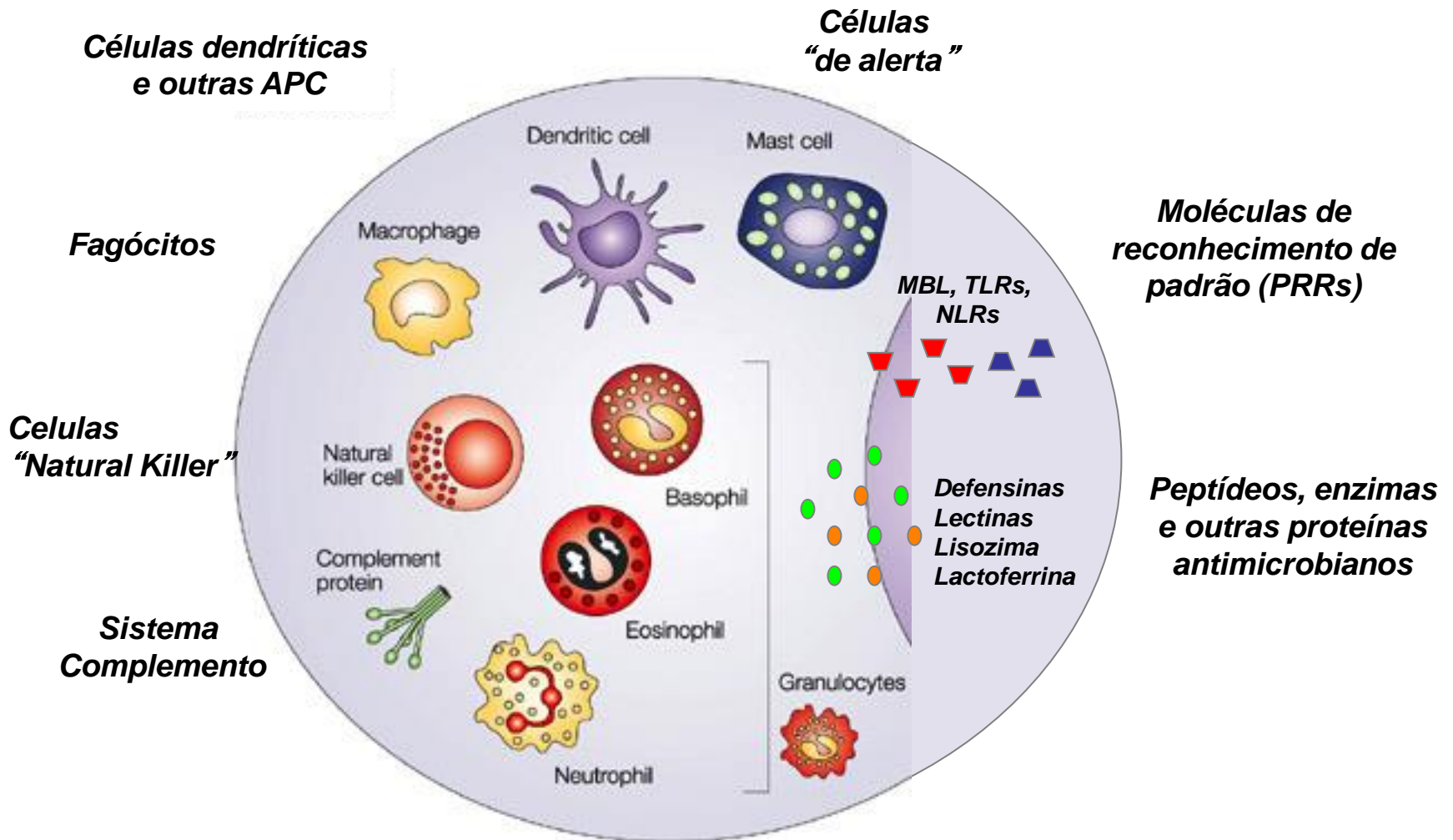
Trato digestório

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

Trato genito-urinário

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

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

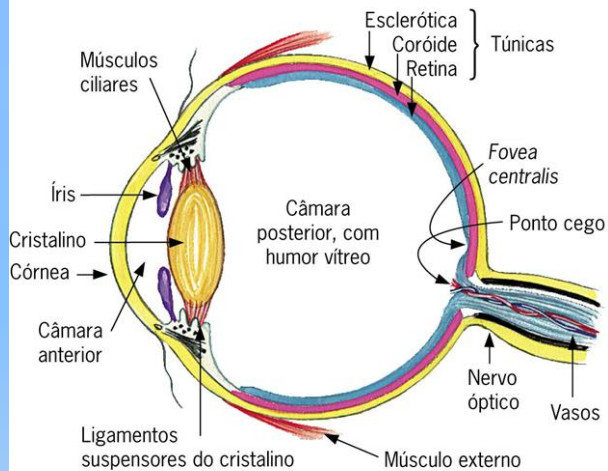
- Patógenos
- Toxinas

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**

Inflamação: fenômeno vascular

Olho humano em corte

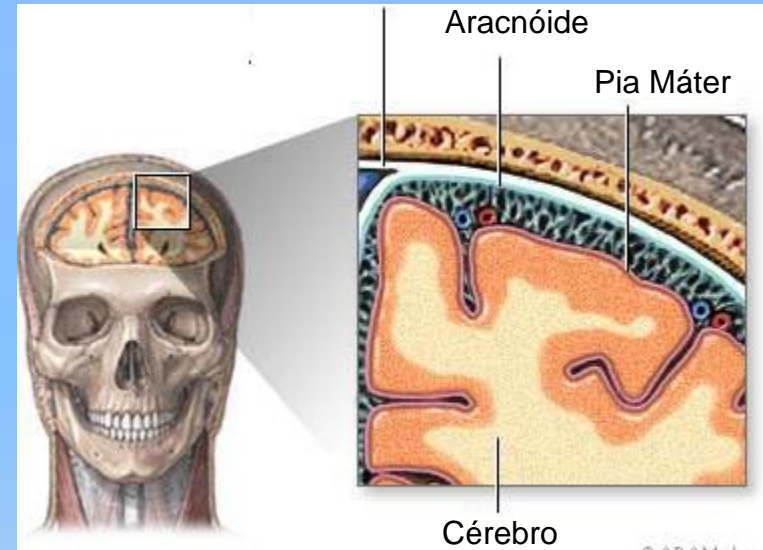


Editora Saraiva

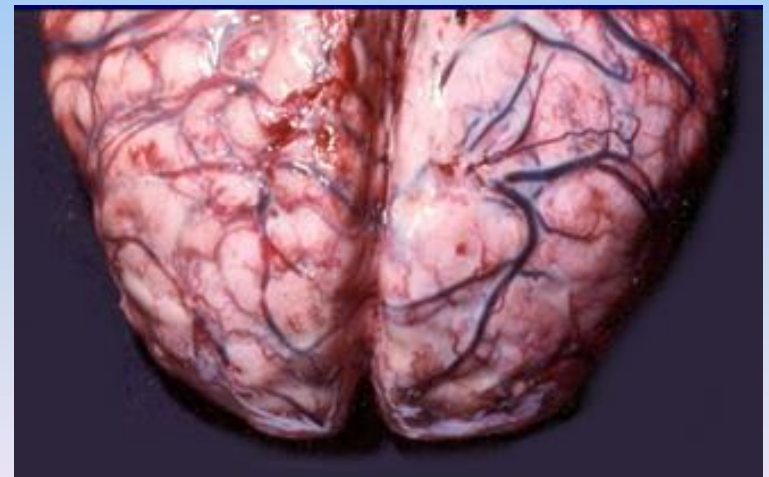
Biologia — César e Sezar



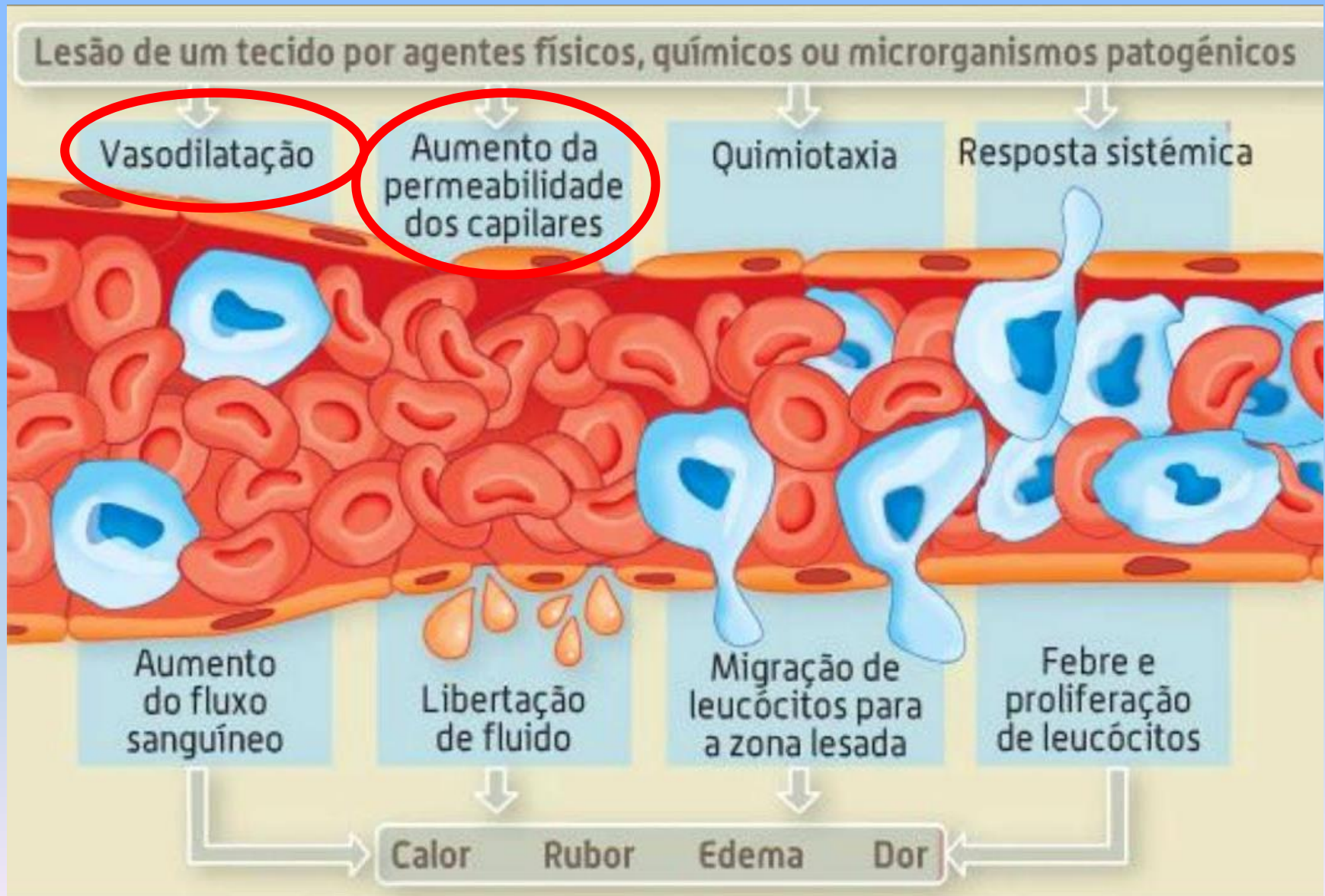
Dura Máter



© ADAM, Inc.



Papel da Microcirculação na Inflamação



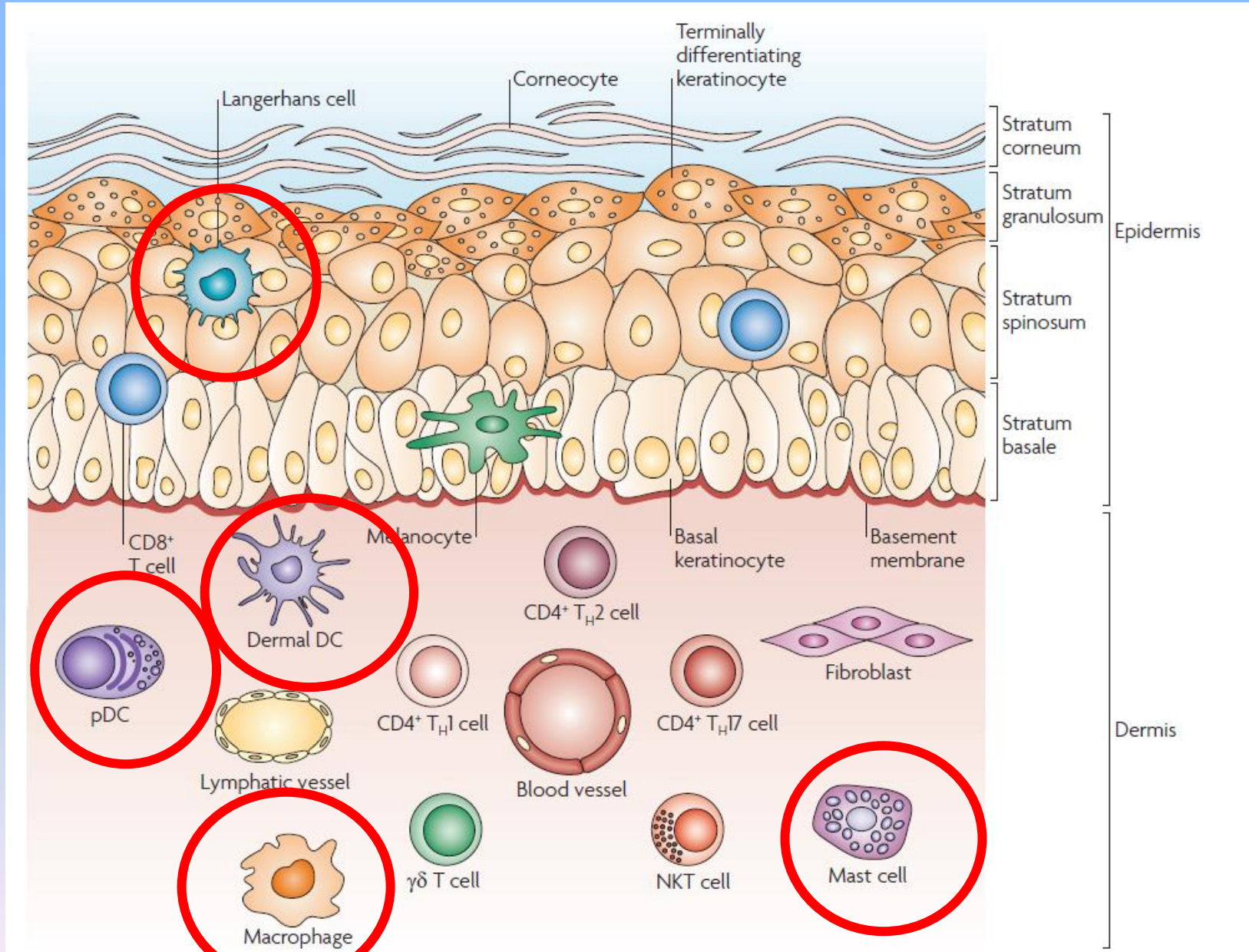
Reflexo das interações entre:

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

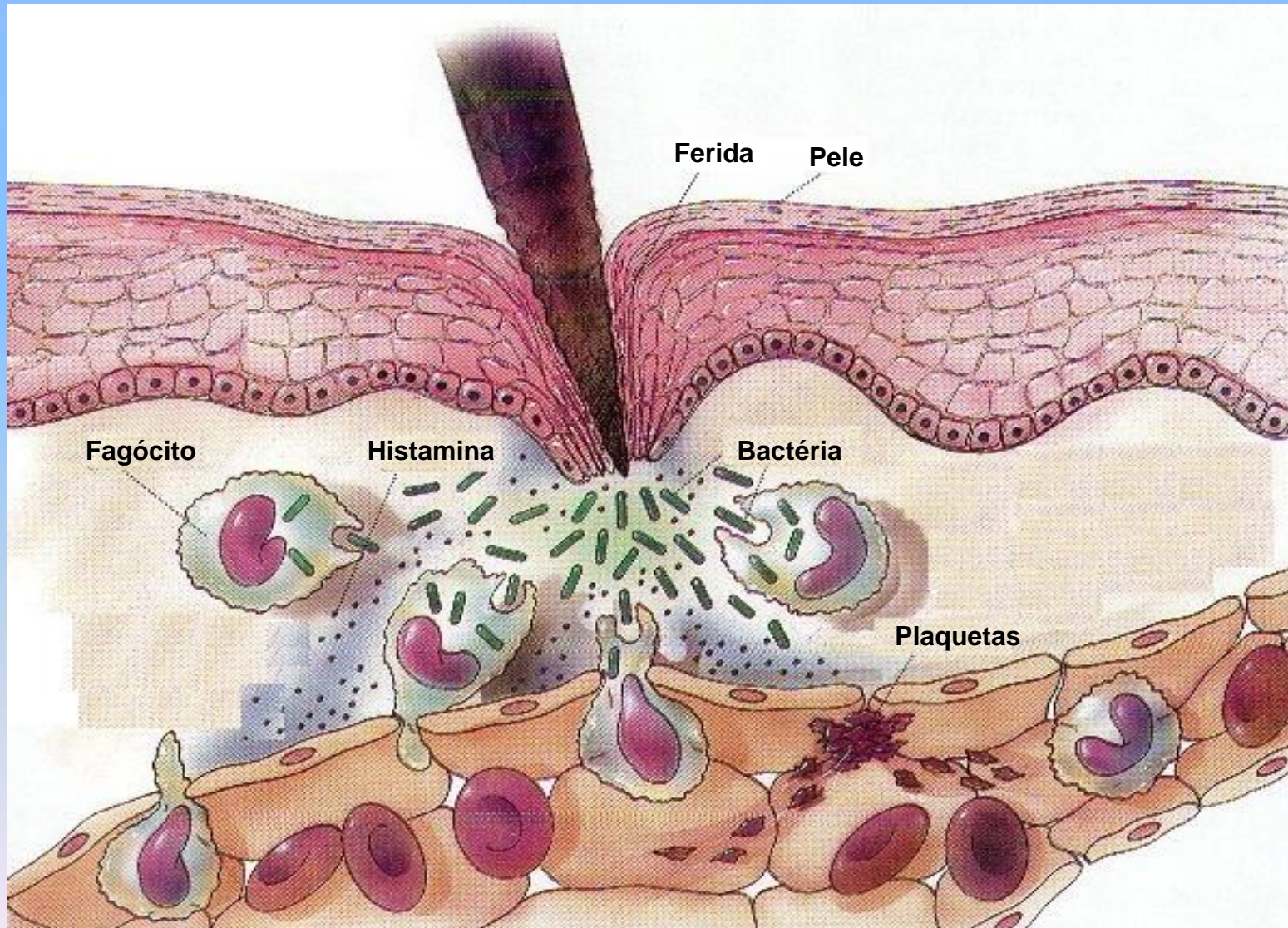
Reflexo das interações entre:

- 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)



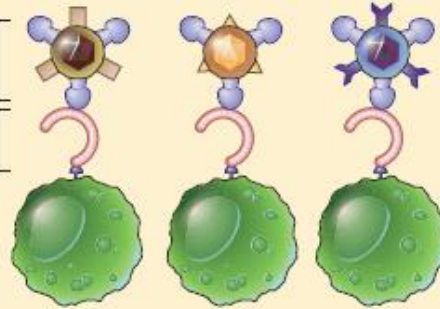
Reconhecimento de Padrões Moleculares

Especificidade

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

Microrganismos diferentes

Receptores de manose idênticos

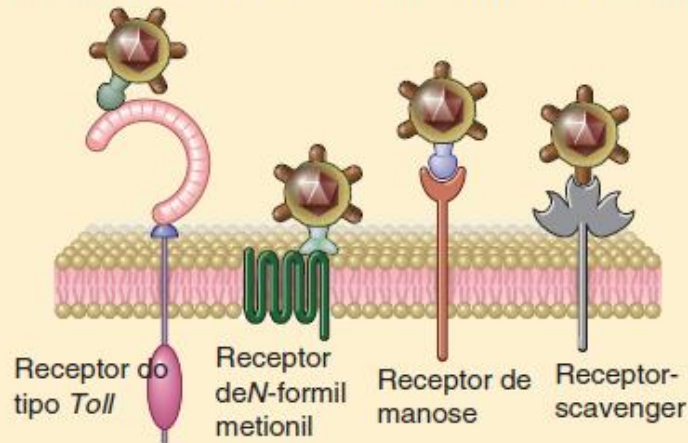


Número de moléculas microbianas reconhecidas

Cerca de 1.000 padrões moleculares (estimativa)

Receptores

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



Número e tipos de receptores

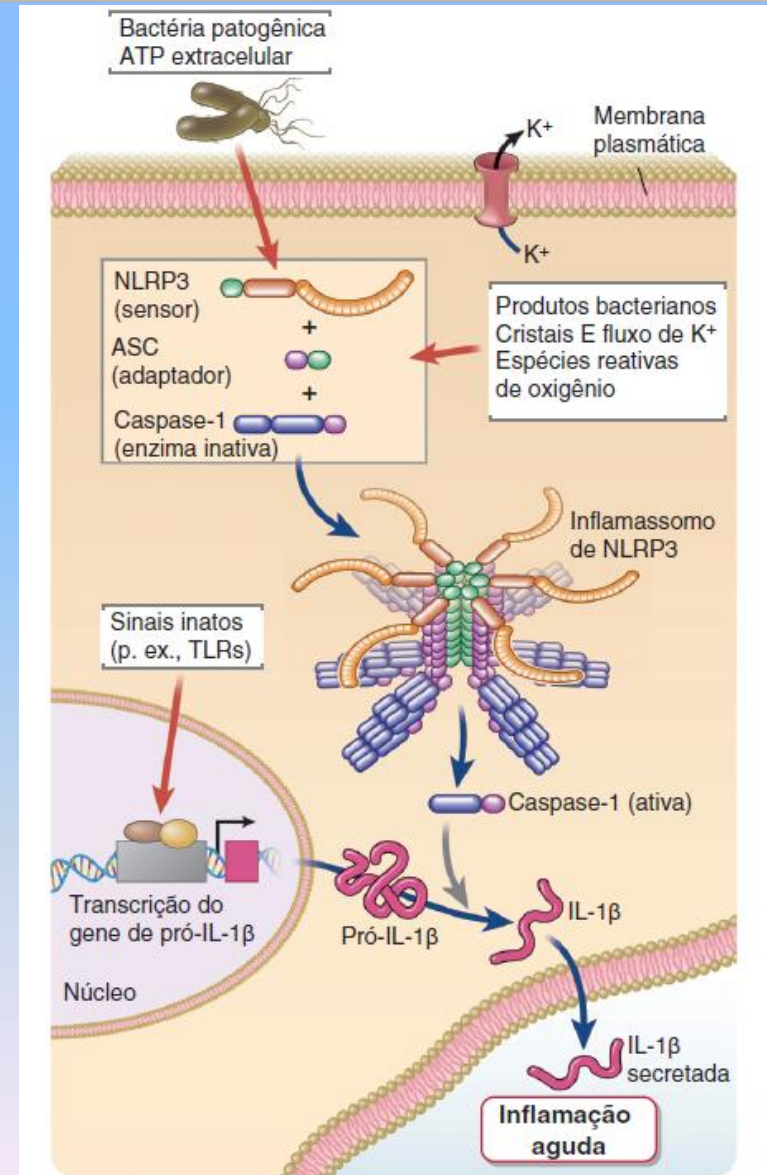
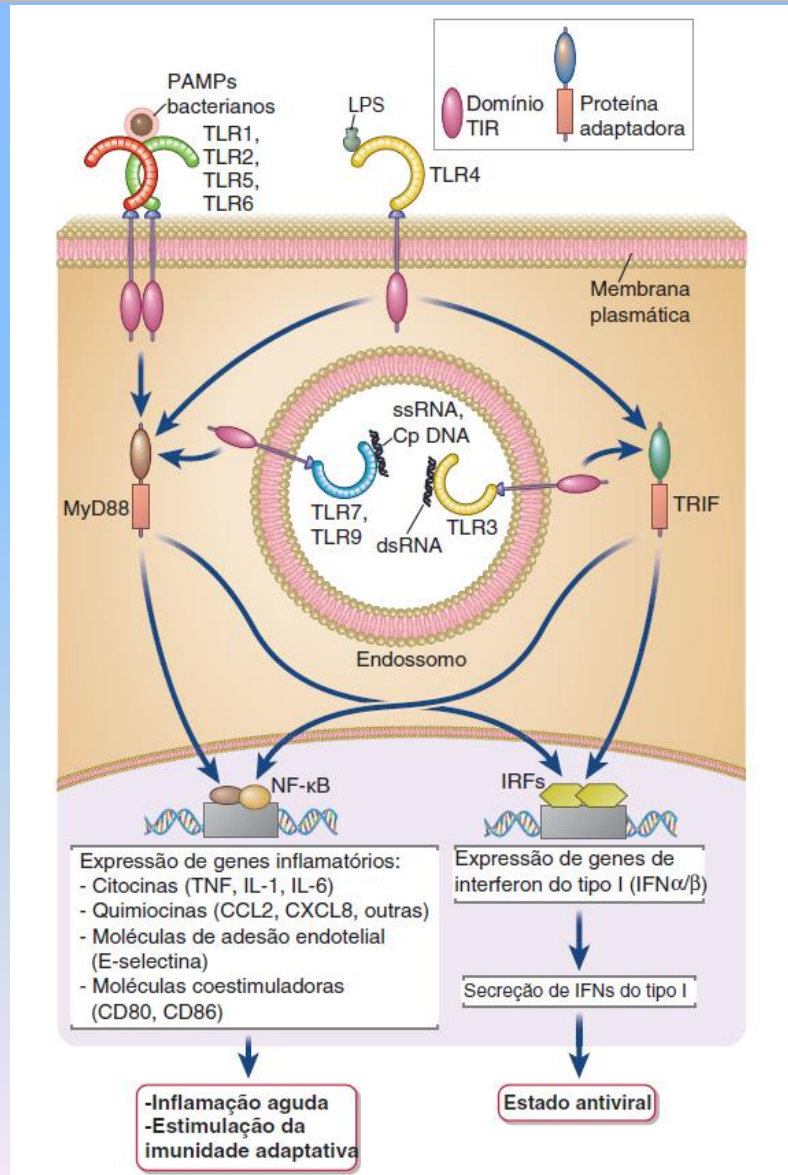
< 100 tipos diferentes de receptores invariáveis

PAMPs

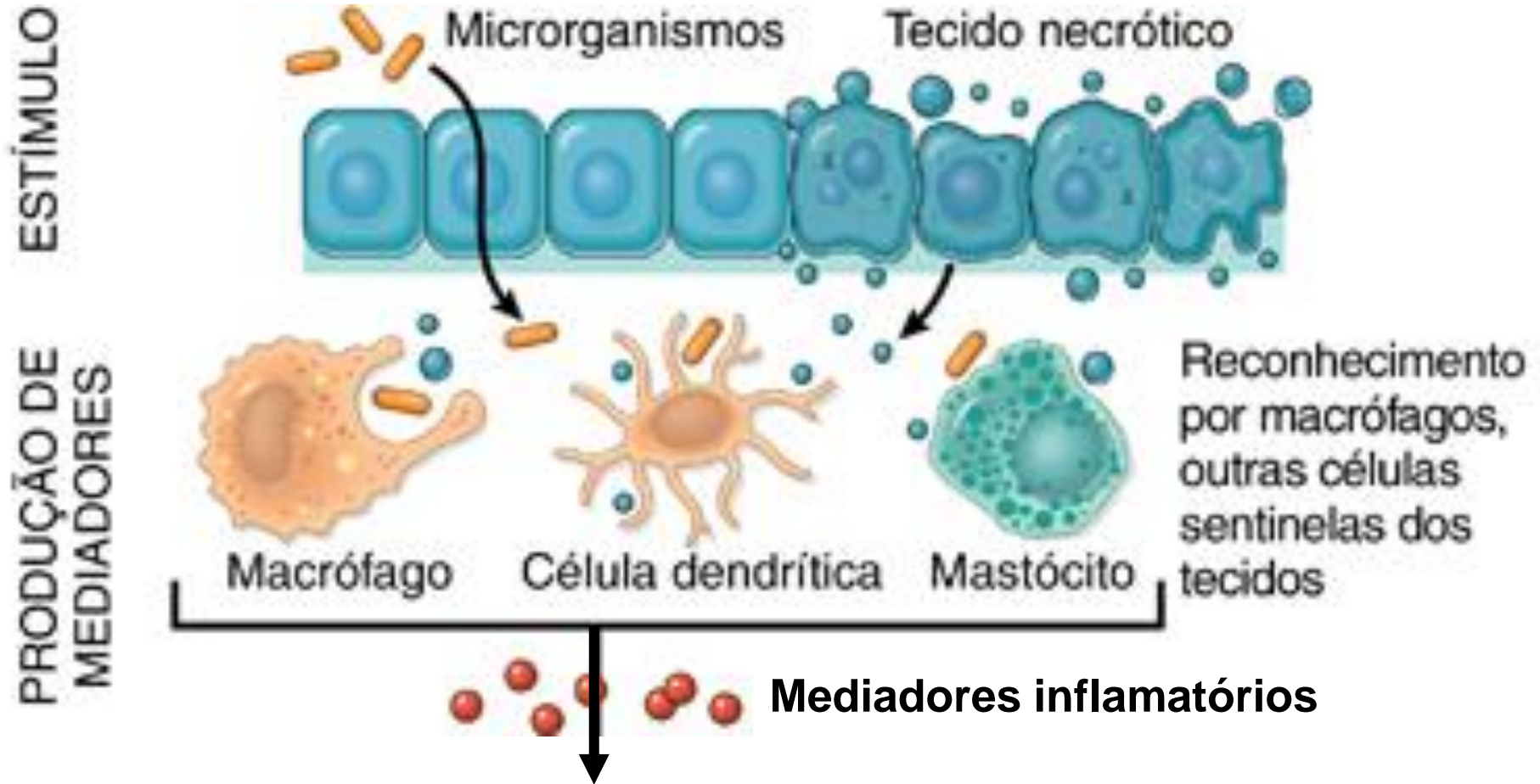
PRRs

DAMPs

Sinalização pelos PRRs: Produção de Moléculas Inflamatórias



Mediadores Inflamatórios e Quimiotáticos



Citocinas/Quimiocinas: várias

Aminas Vasoativas: histamina e serotonina

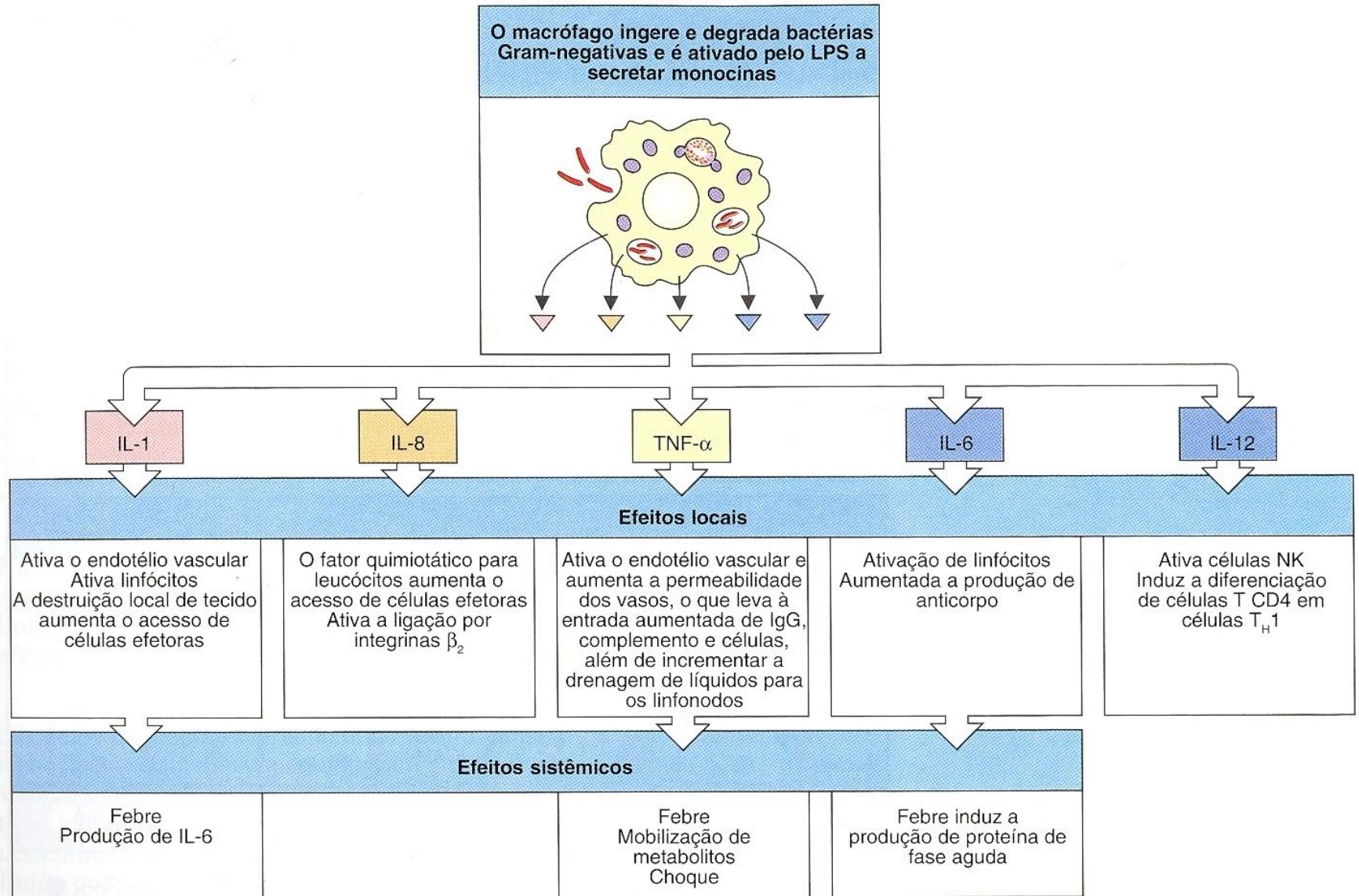
Mediadores Lipídicos: leucotrienos e prostaglandinas

Sistema Complemento: C3a, C5a

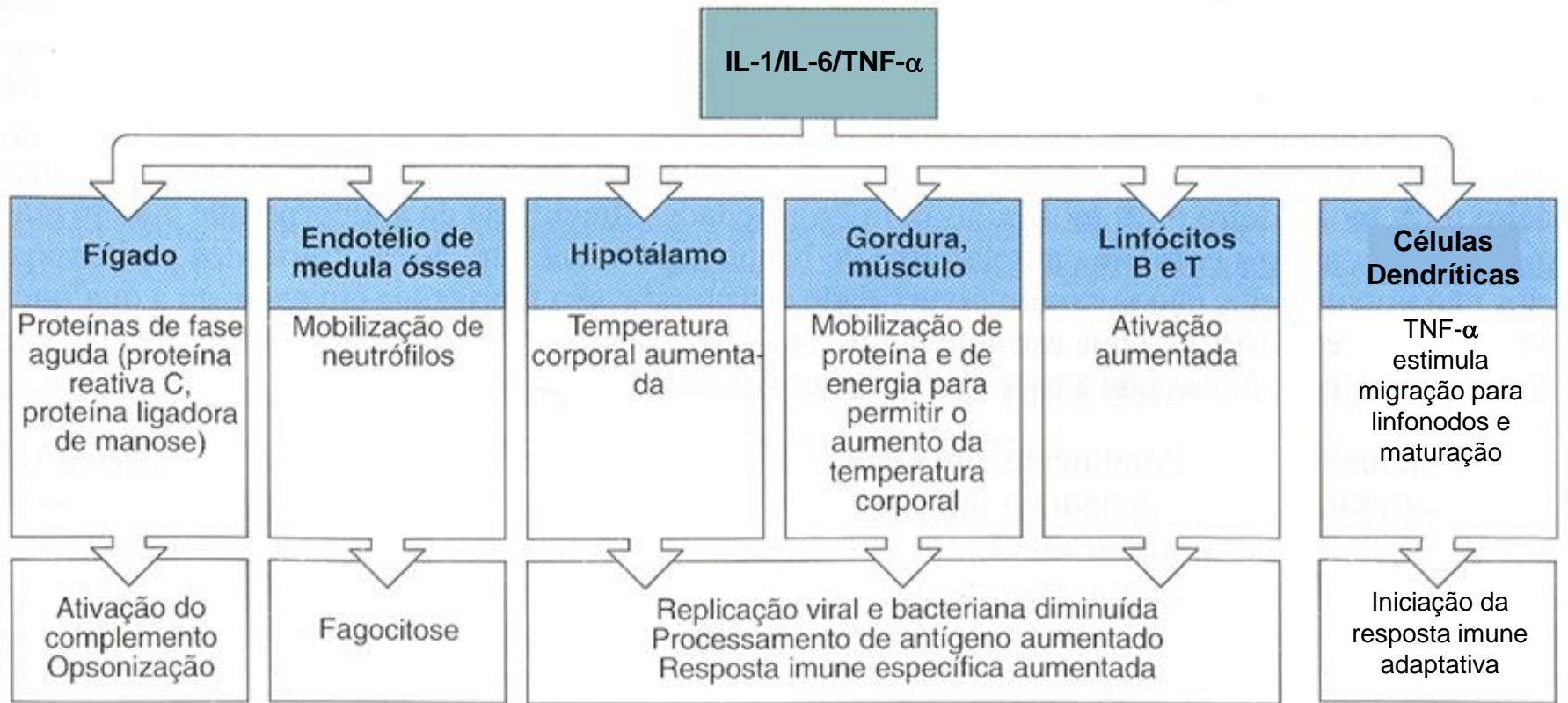
Reflexo das interações entre:

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

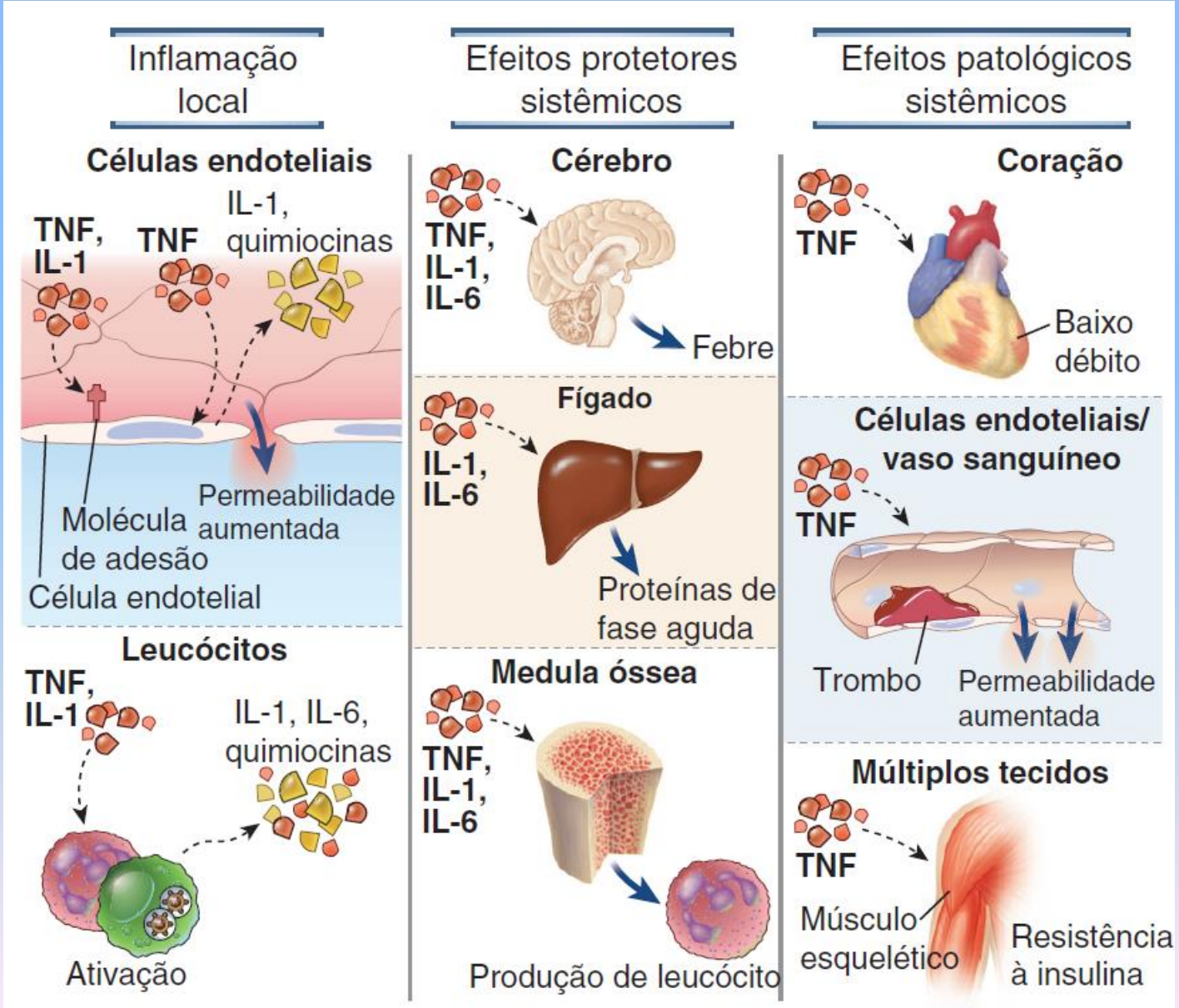
Citocinas Inflamatórias



Citocinas Inflamatórias

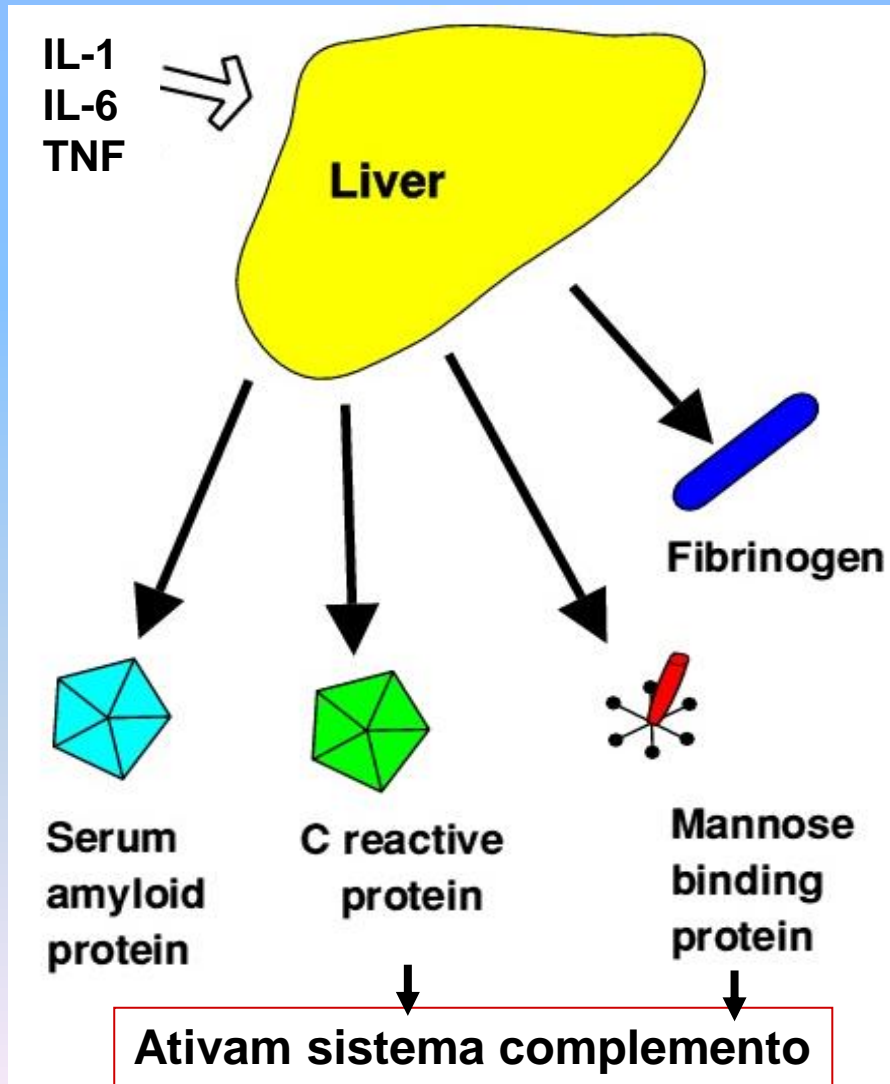


Citocinas



Resistência Natural as Infecções

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

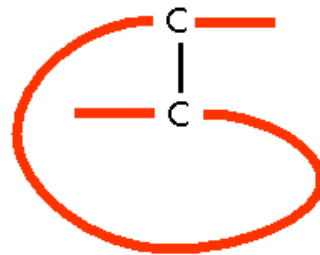


Opsoninas

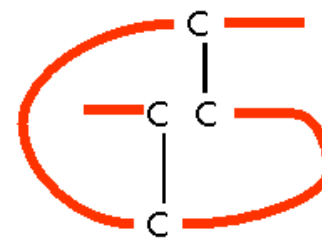
Quimiocinas

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

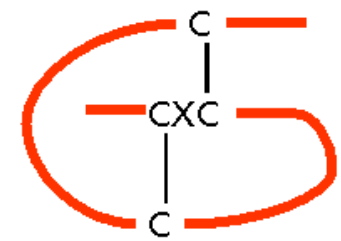
Structure of chemokine classes



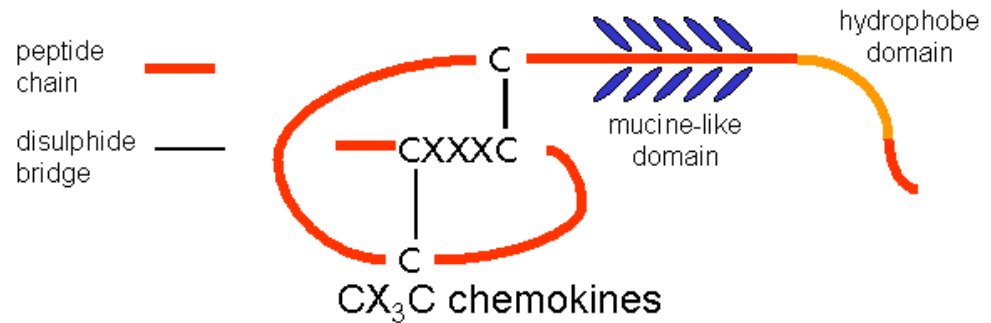
C chemokines



CC chemokines






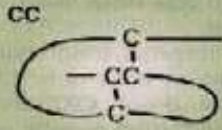




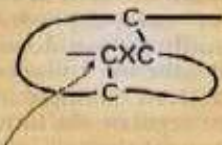


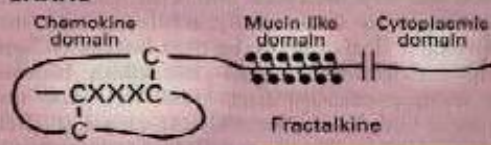

CXC chemokines



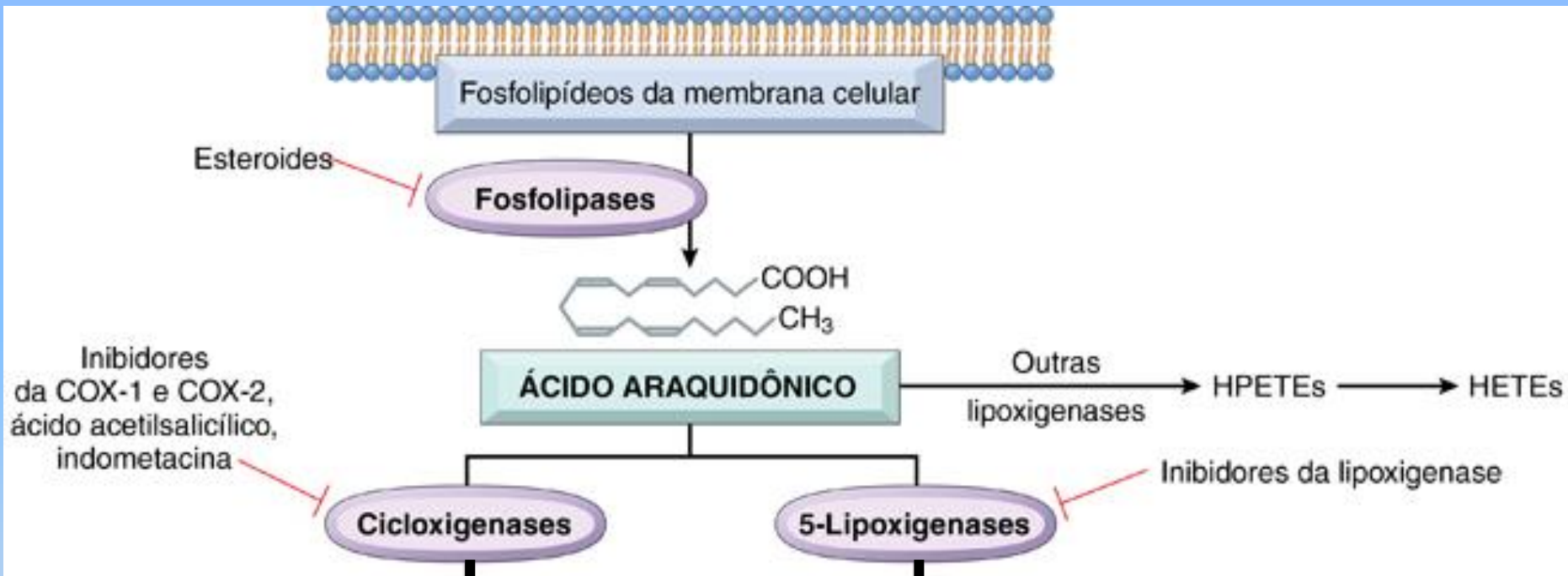
CX₃C chemokines

© Kohidai, L.

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

	Chemokine	Receptor	Cell Type		
		Chemokine receptor 			
	MCP-3, -4; MIP-1 α ; 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 α ; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES I-309 MDC, HCC-1, TECK	CCR1 CCR2 CCR5 CCR6 ?	Monocyte 		
	Fractalkine	CX ₃ CR1			
	SDF-1	CXCR4			
	MCP-3, -4; MIP-1 α ; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 TARC MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES MIP-3 β (ELC) PARC, SLC, 8CKine (Exodus-2)	CCR1 CCR2 CCR4 CCR5 CCR7 ?	Activated T cell 		
Fractalkine	CX ₃ CR1				
IP-10, MIG, I-TAC	CXCR3				
	PARC, DC-CK1	?	Resting T cell 		
	Lymphotactin	?			
	SDF-1	CXCR4			
	MCP-3, -4; MIP-1 α ; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 MCP-3, -4; eotaxin-1, -2; RANTES TARC MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES MIP-3 α (LARC, Exodus-1) MDC, TECK	CCR1 CCR2 CCR3 CCR4 CCR5 CCR6 ?	Dendritic cell 		
	SDF-1	CXCR4			
	Glutamic acid leucine arginine	Interleukin-8, GCP-2 Interleukin-8, GCP-2; GRO- α , - β , - γ ; ENA-78; NAP-2; LIX		CXCR1 CXCR2	Neutrophil 
		MCP-1, 2, 3, 4, 5 MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES		CCR2 CCR5	
		Fractalkine		CX ₃ CR1	
		IP-10, MIG, I-TAC		CXCR3	Natural killer cell 

Metabólitos do Ácido Araquidônico



Prostaglandinas

- Vasodilatação
 - Aumento da Permeabilidade Vascular
 - Hiperálgia e febre
- ### **Tromboxano**
- Promove agregação plaquetária

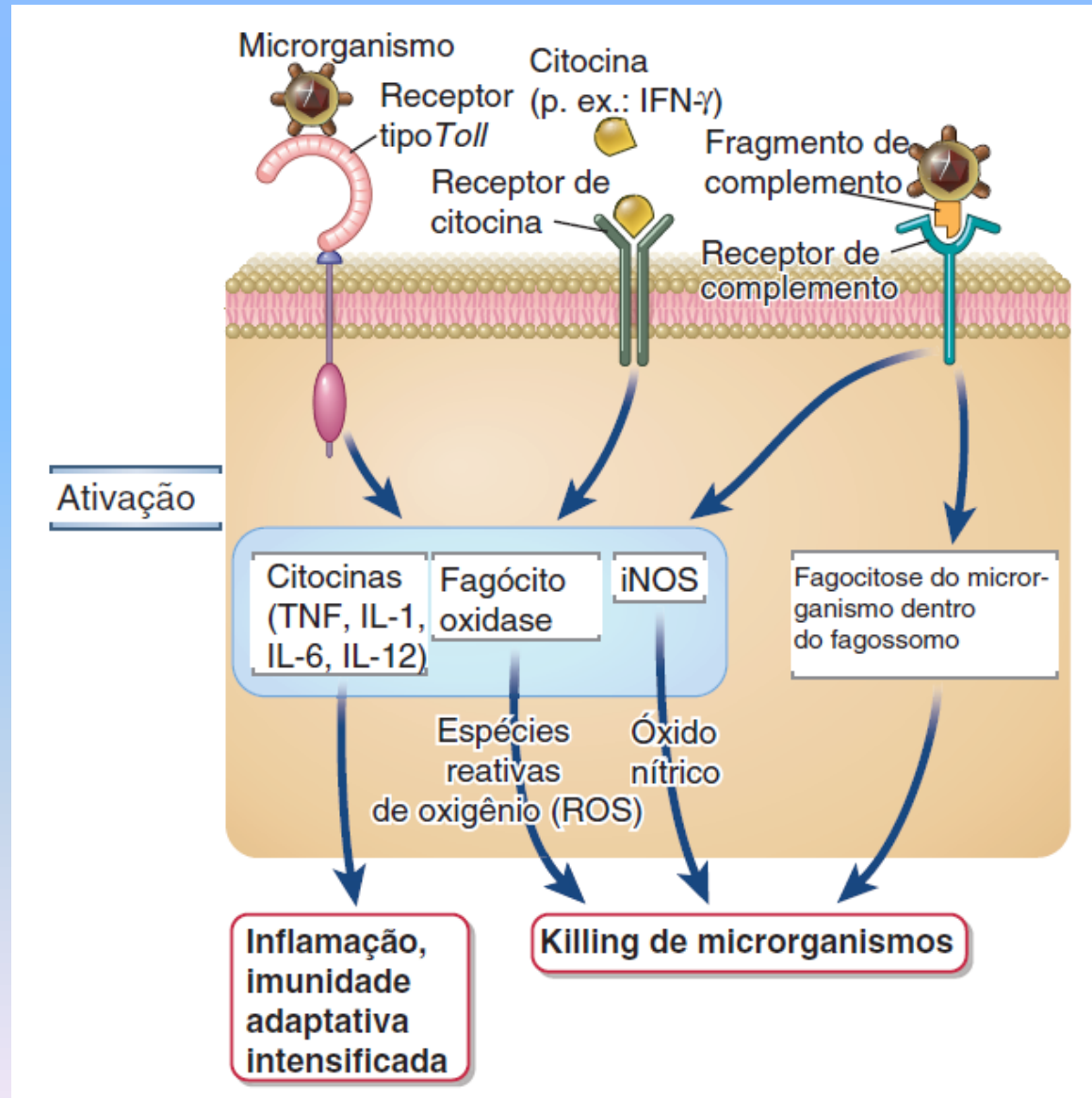
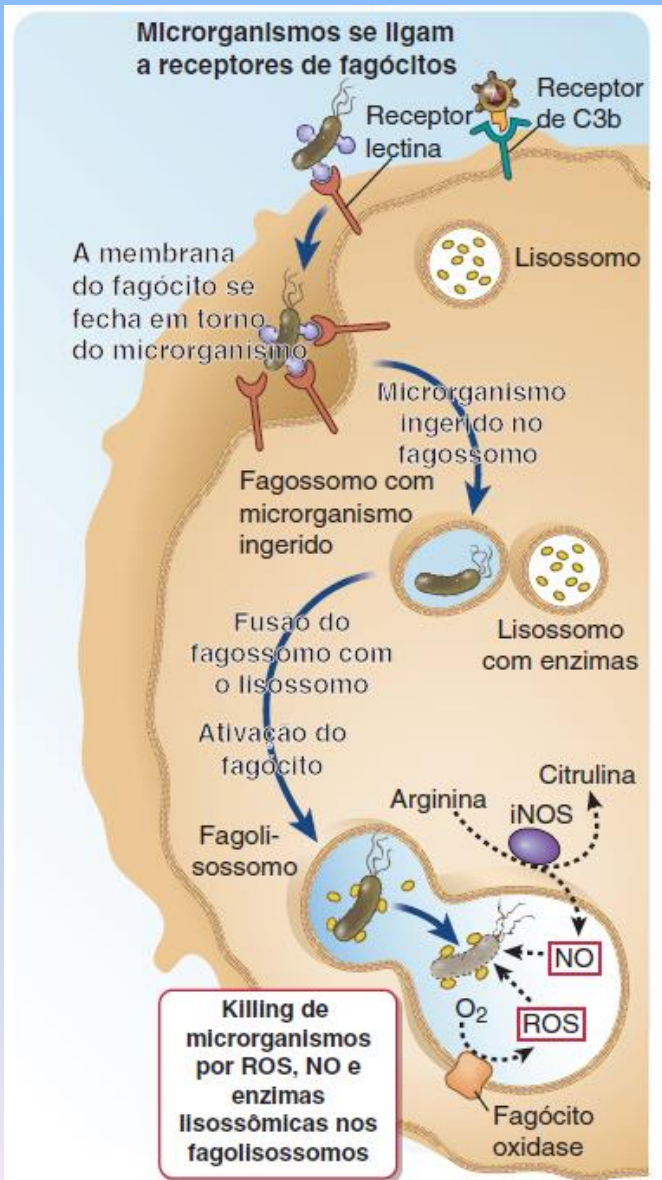
Leucotrienos

- Quimiotaxia
- Ativação de Leucócitos
- Aumento da Permeabilidade Vascular

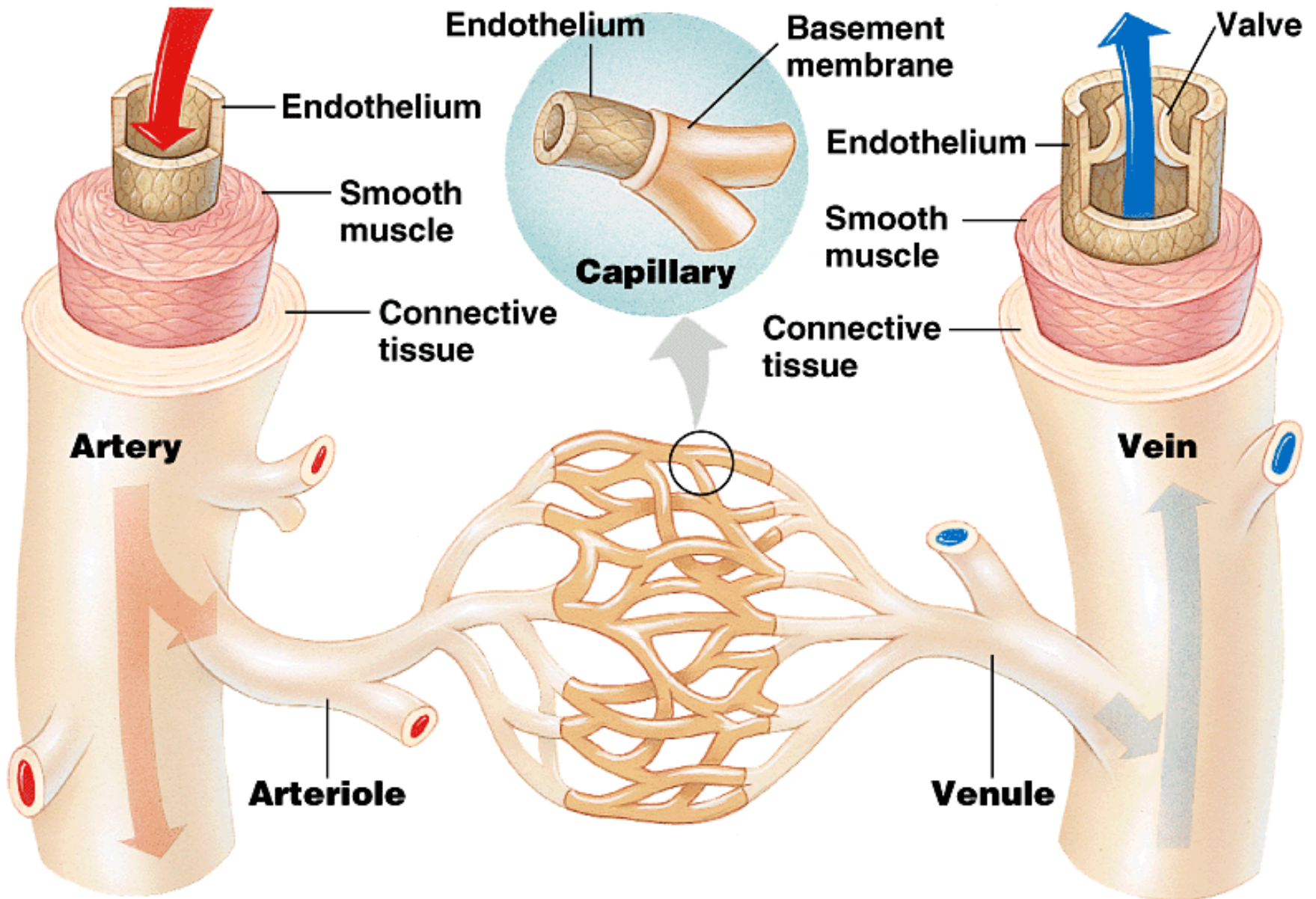
Lipoxinas

- Inibição da Inflamação

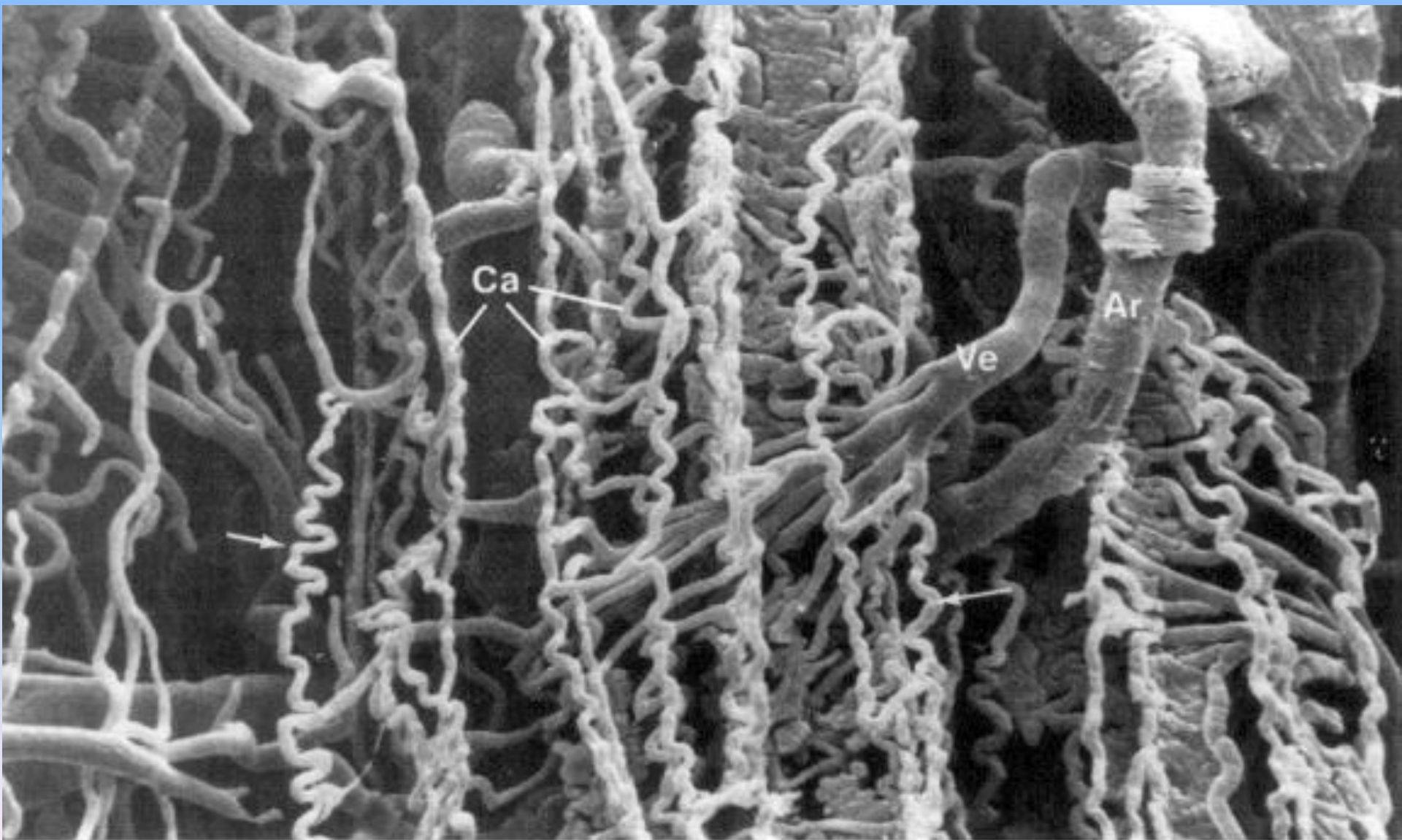
Citocinas e Radicais Livres



Microcirculação

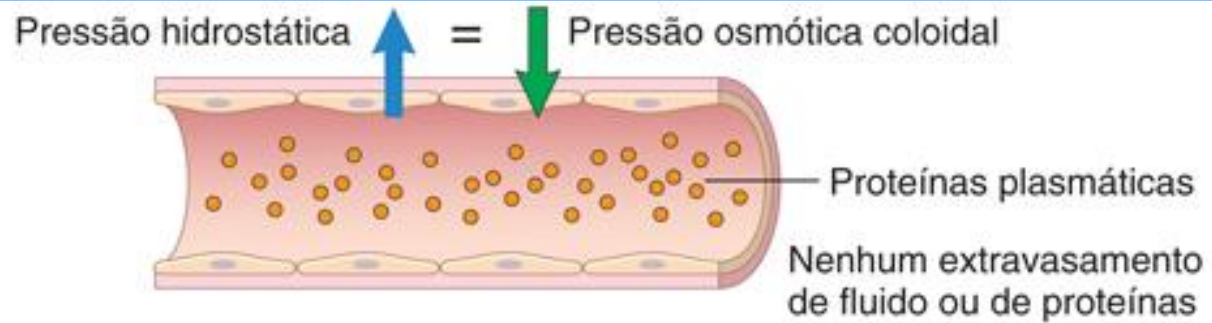


Microcirculação



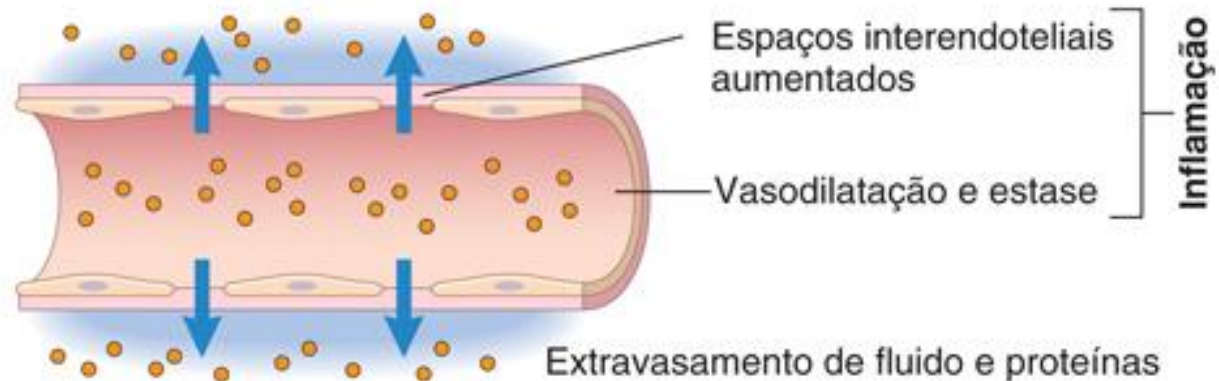
Alterações Vasculares

A. NORMAL


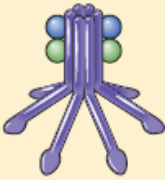




B. EXSUDATO

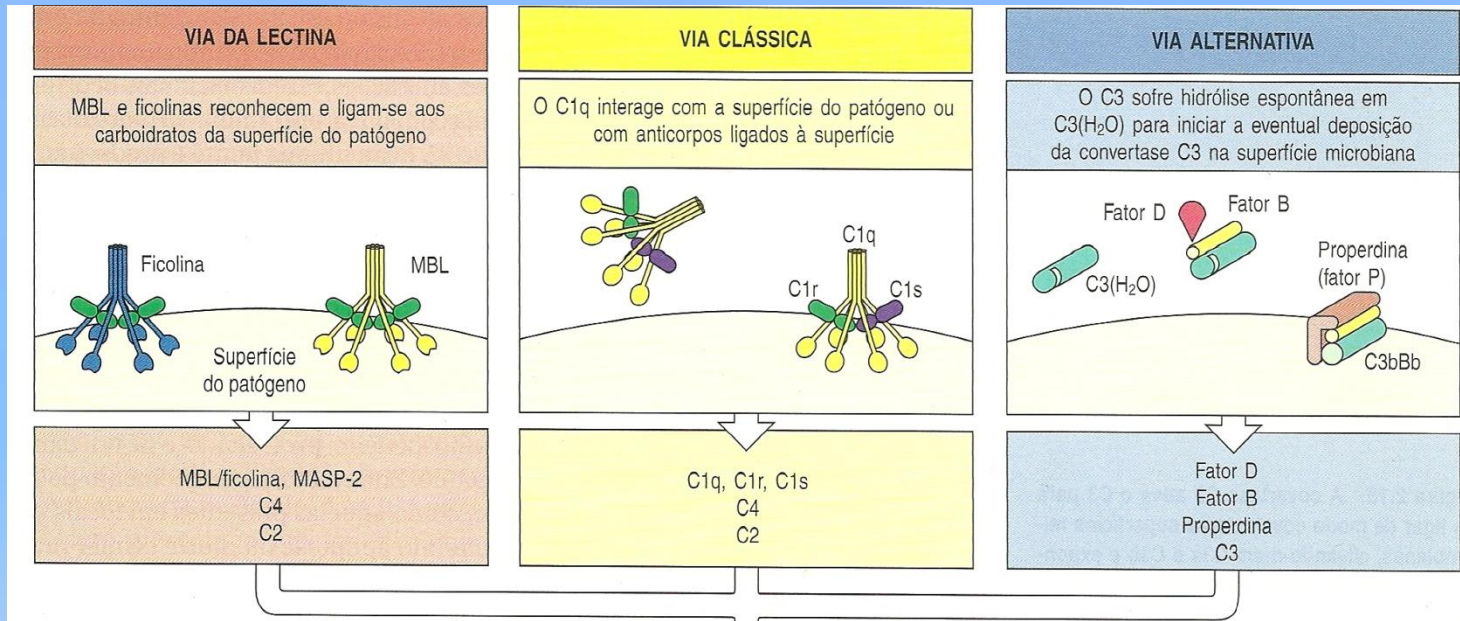
(alto conteúdo de proteínas e pode conter alguns leucócitos e eritrócitos)



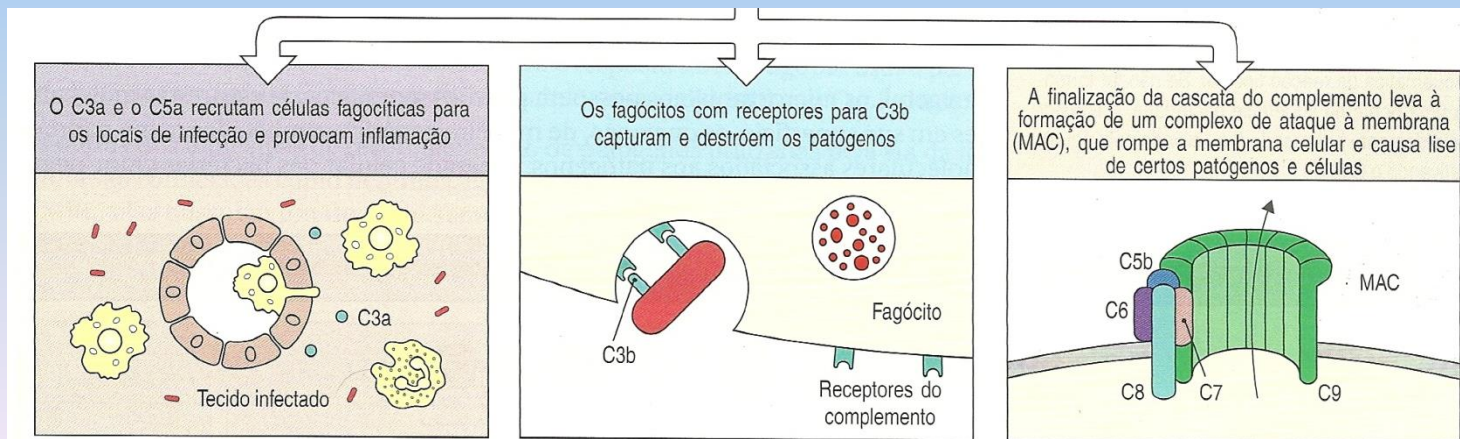
Moléculas solúveis de reconhecimento

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

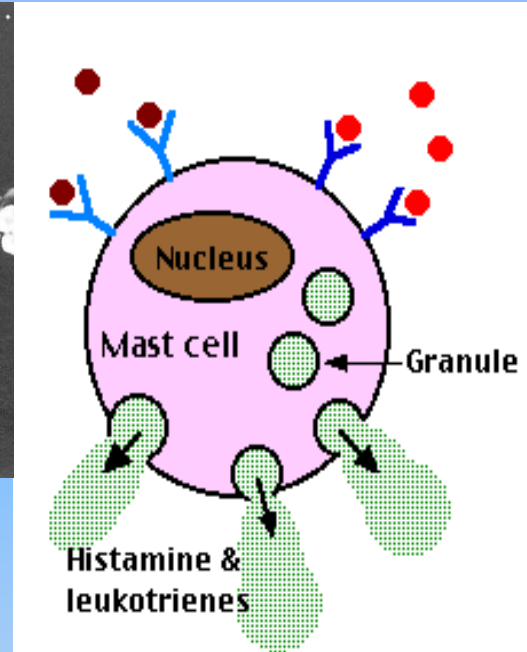
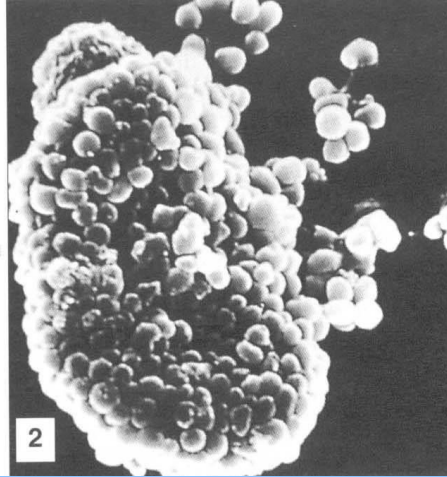
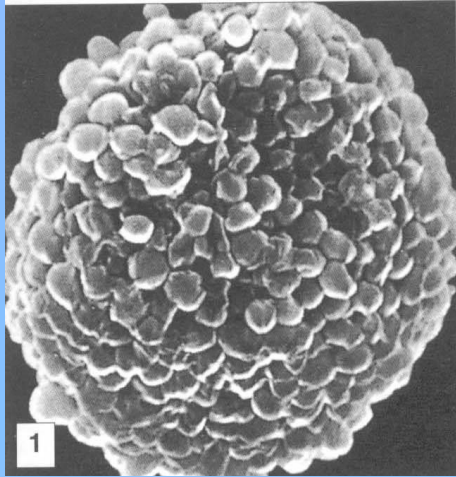
Sistema Complemento



Produção de C3 e C5 convertases

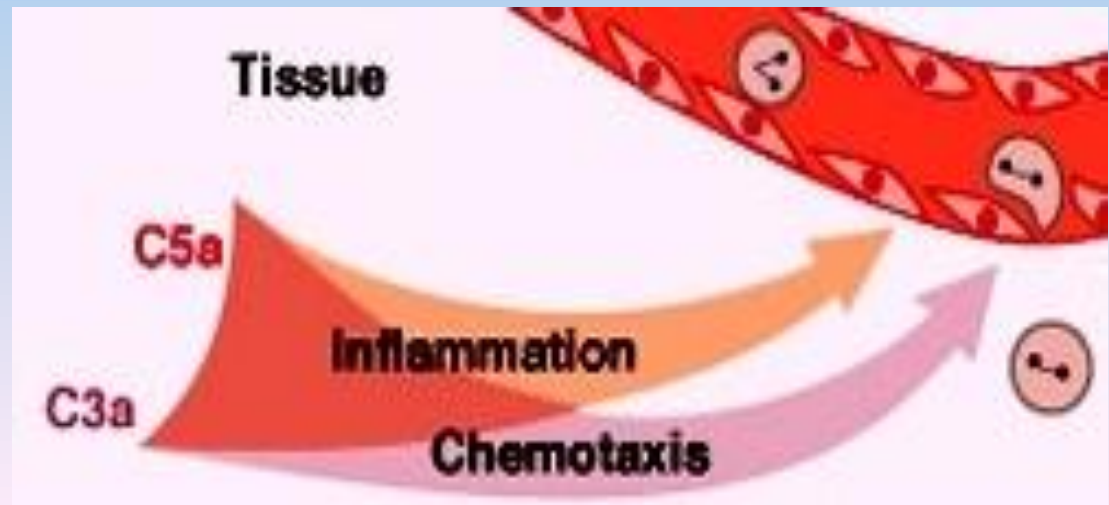


Sistema Complemento



C3a / C5a :

- Anafilotoxinas
- Quimiotaxia de neutrófilos



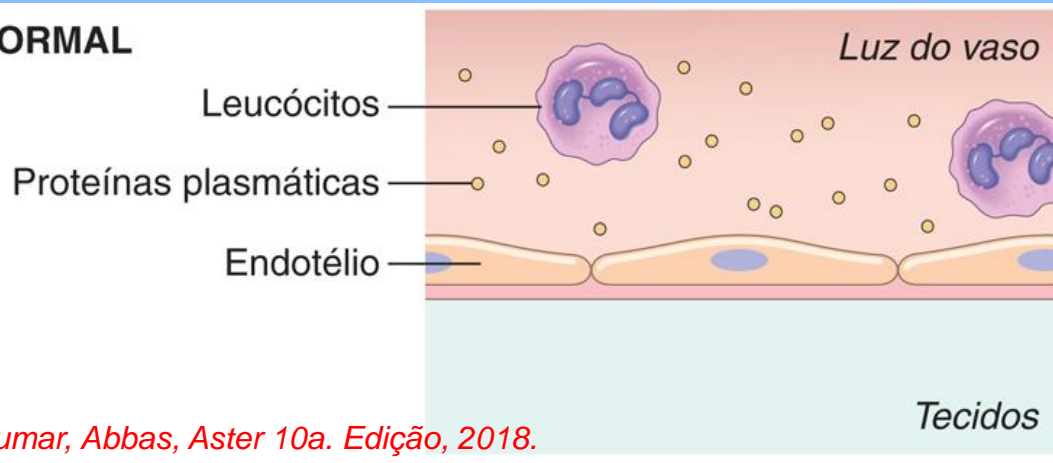
Inflamação

Reflexo das interações entre:

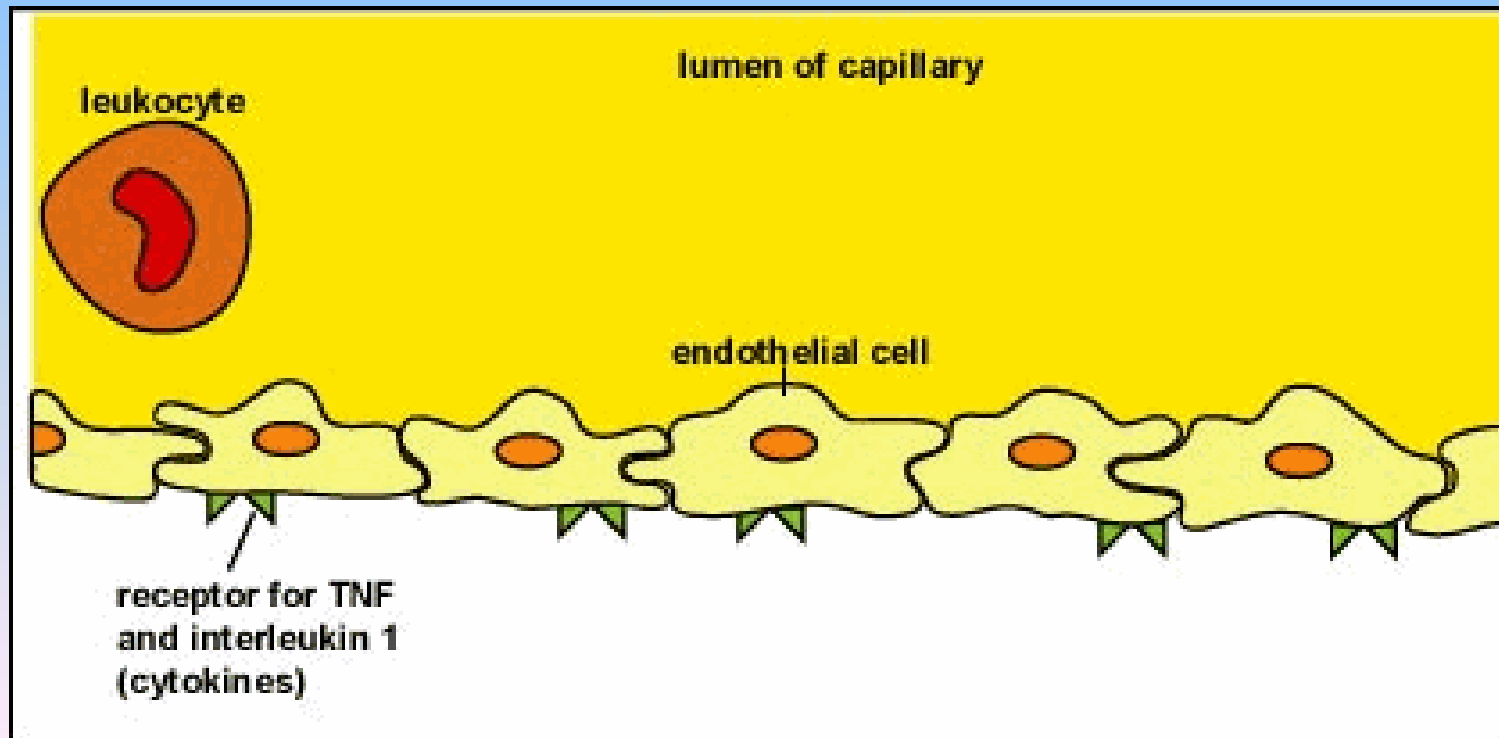
- 1. CÉLULAS RESIDENTES***
- 2. MEDIADORES INFLAMATÓRIOS e QUIMIOTÁTICOS***
- 3. CÉLULAS ENDOTELIAIS e MOLÉCULAS DE ADESÃO***
- 4. CÉLULAS INFLAMATÓRIAS***

Células Endoteliais e Moléculas de Adesão

NORMAL



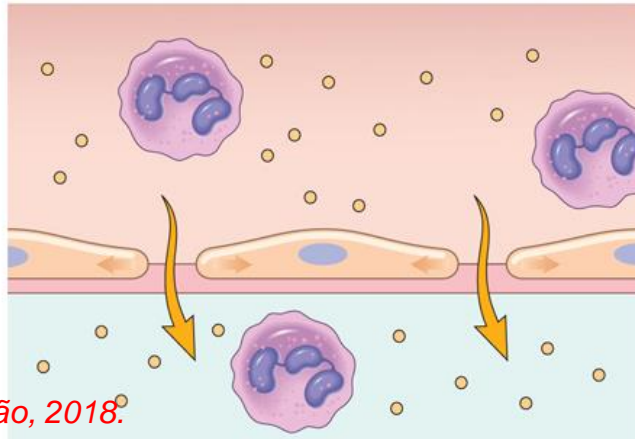
Kumar, Abbas, Aster 10a. Edição, 2018.



Células Endoteliais e Moléculas de Adesão

RETRAÇÃO DAS CÉLULAS ENDOTELIAIS

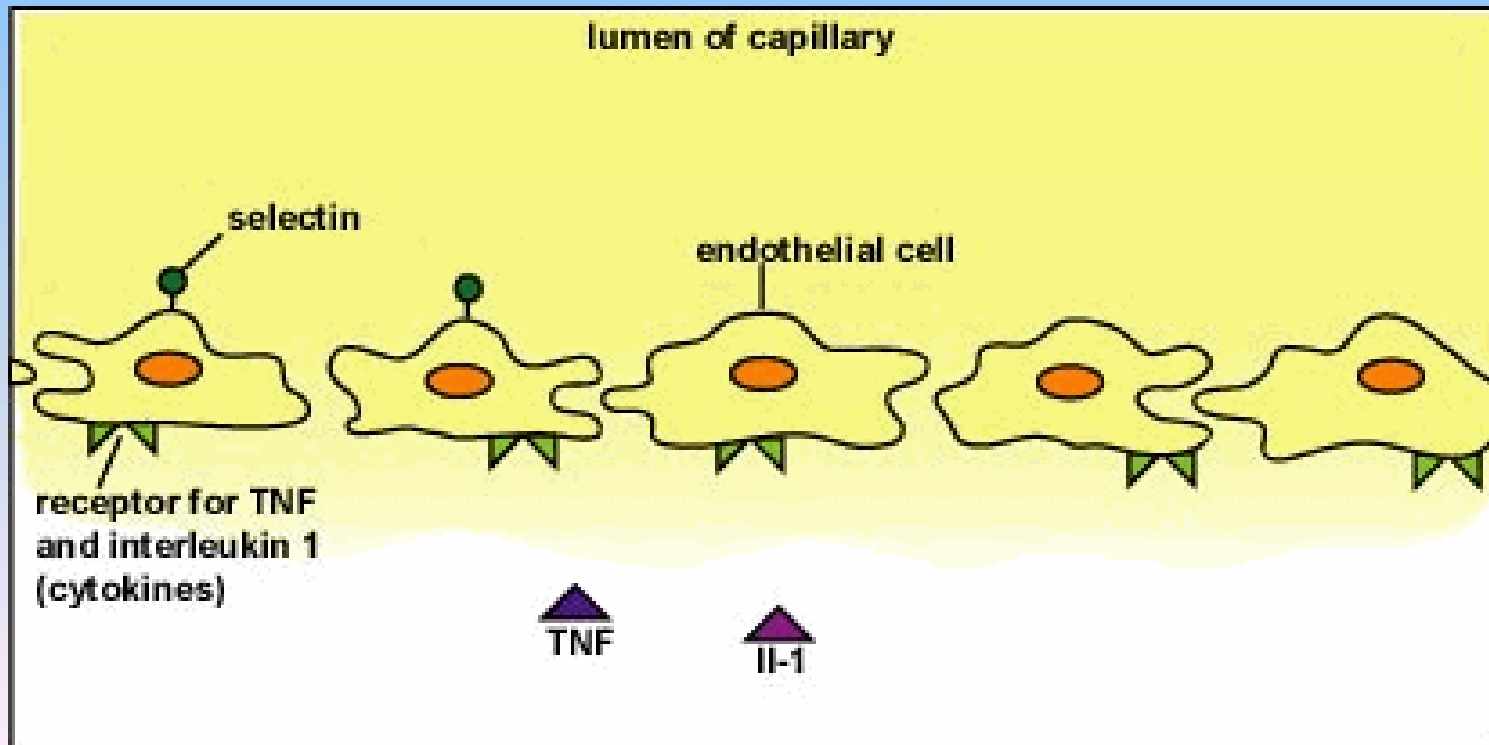
- Induzida por histamina, outros mediadores
- Meia-vida curta e rápida (minutos)



- Prostaglandinas
- Leucotrienos
- Fator de ativação plaquetária (PAF)

- TNF- α
- IL-1
- IL-6
- quimiocinas

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

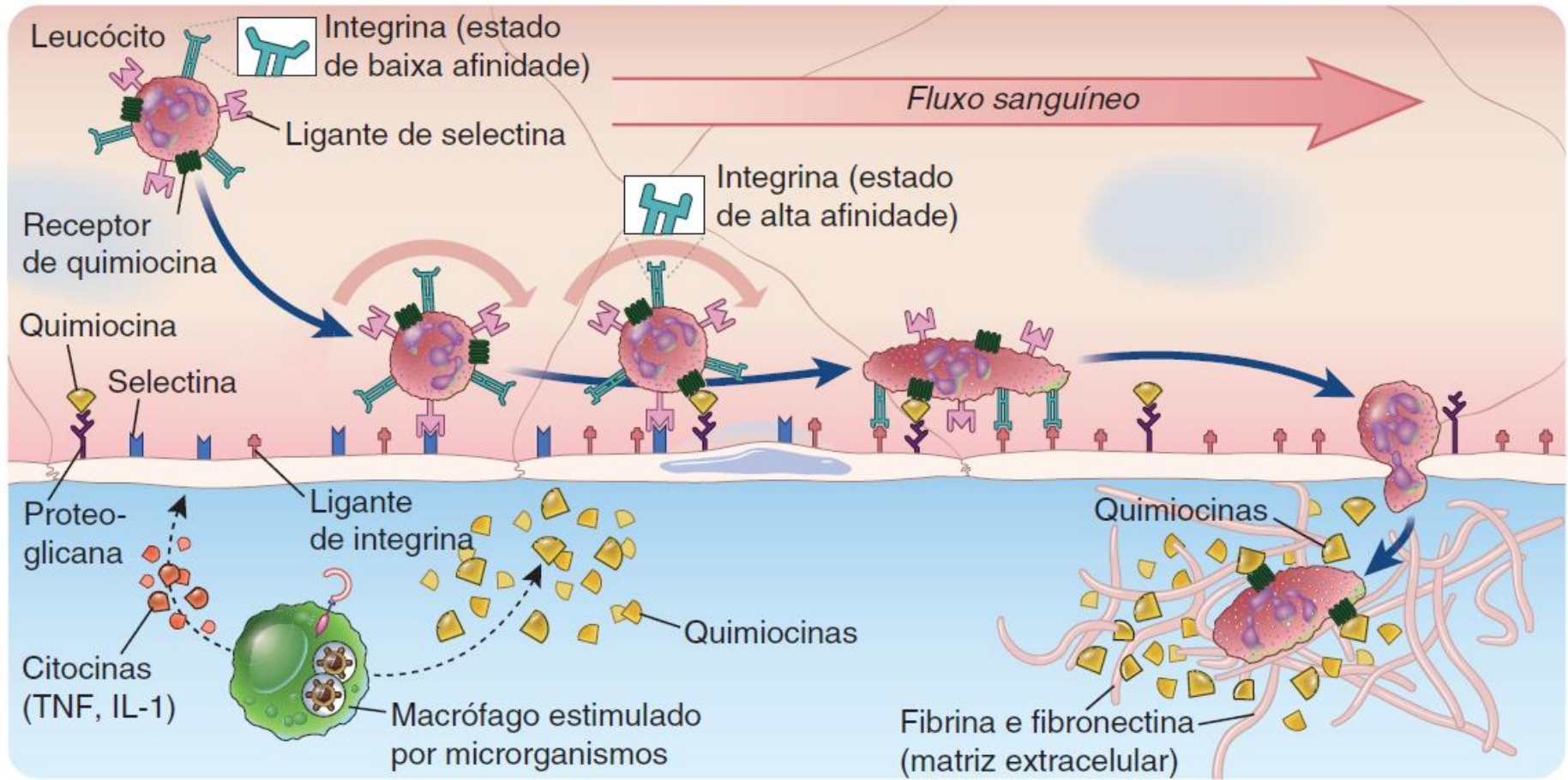


Microscopia Intravital

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

Células Endoteliais e Moléculas de Adesão

Rolamento Ativação das integrinas pelas quimiocinas Adesão estável Migração através do endotélio

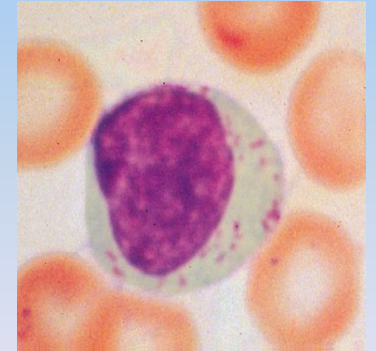
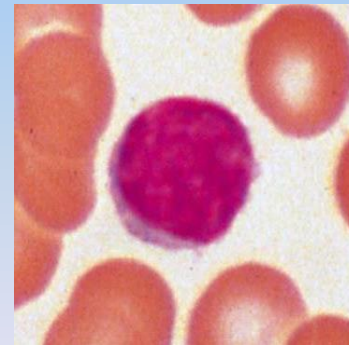
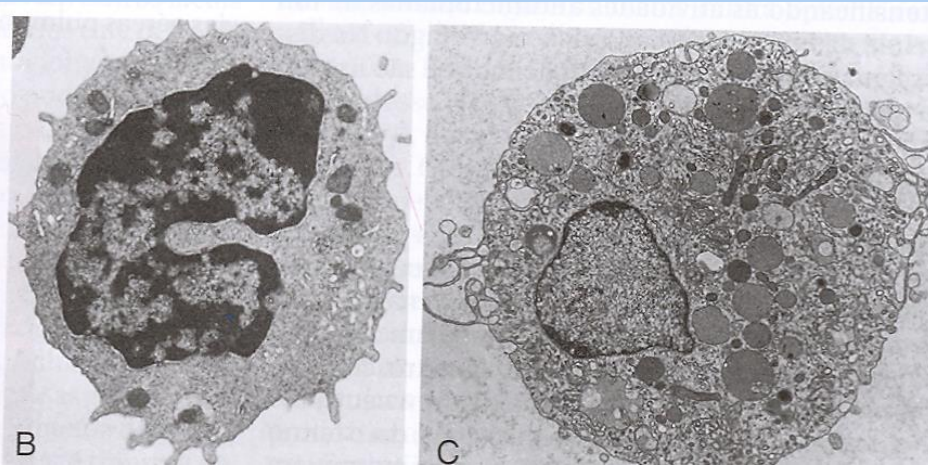
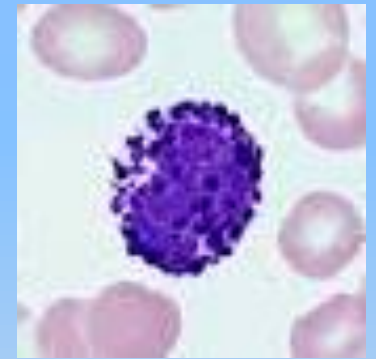
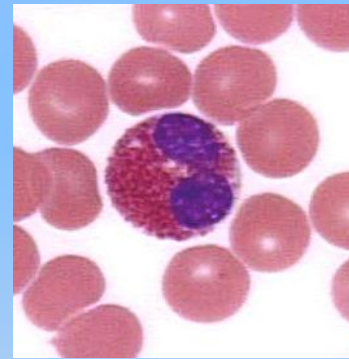
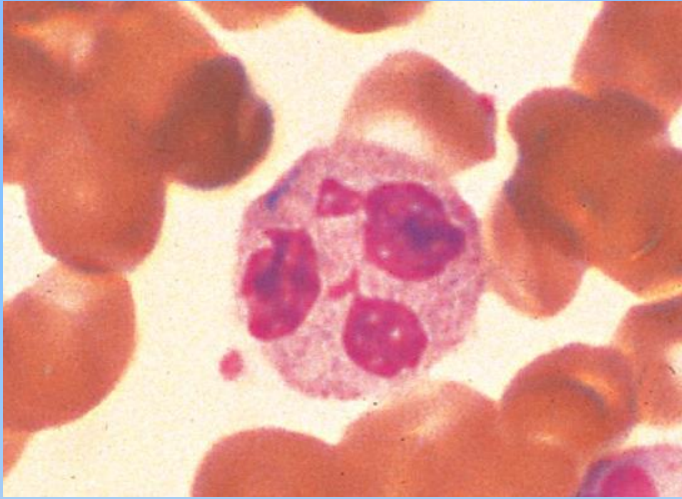


Inflamação

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

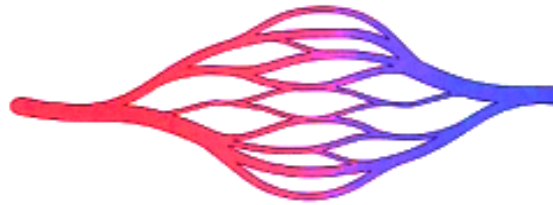
Mediador	Fonte(s)	Ação
Histamina/Serotonina	Mastócitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, ativação endotelial
Prostaglandinas	Mastócitos, leucócitos	Vasodilatação, hiperalgesia (dor), febre
Leucotrienos	Mastócitos, leucócitos	Aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia, 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

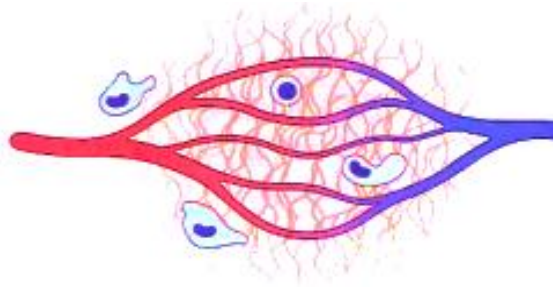
- 1) Eliminação do agente nocivo***
- 2) Retorno da permeabilidade vascular normal***
- 3) Eliminação de mediadores e células apoptóticas da inflamação aguda, como os neutrófilos***
- 4) Produção de fatores de crescimento (TGF- β , VEGF)***
- 5) Migração e proliferação de fibroblastos***
- 6) Reparo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

Possíveis evoluções do processo inflamatório

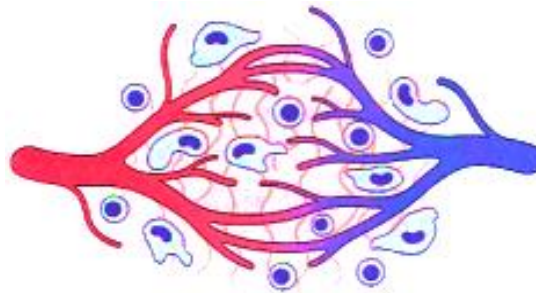
- Resolução do processo inflamatório e reparo do tecido danificado



- 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:

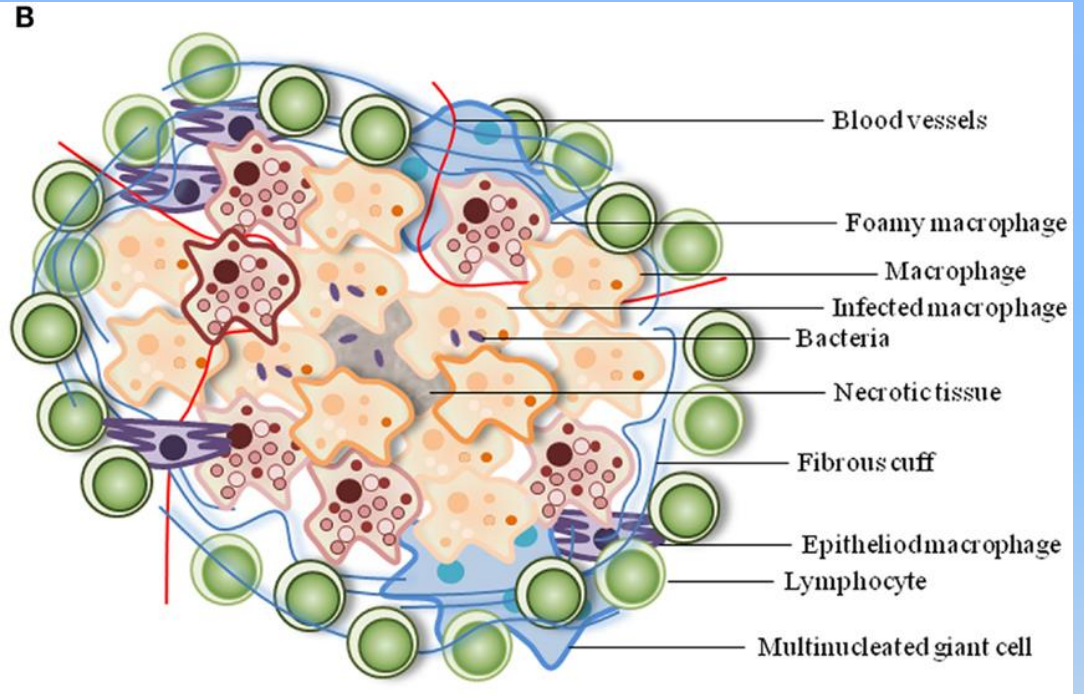
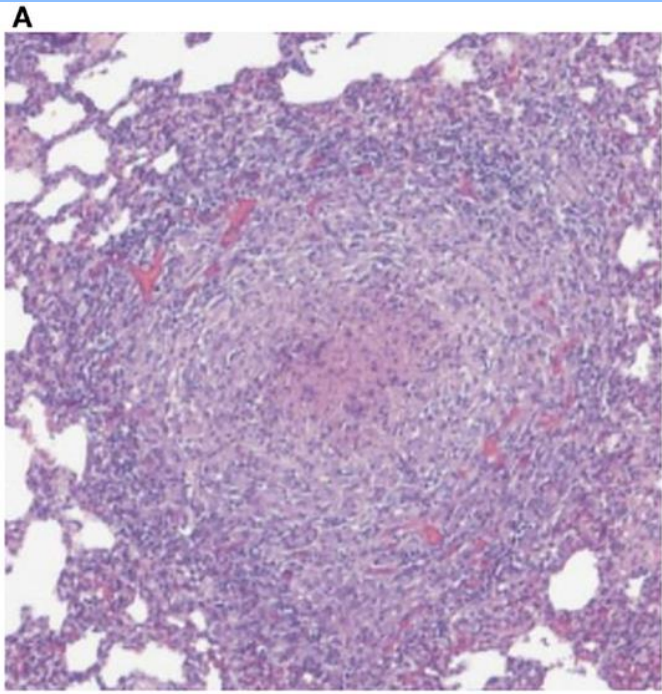
- ✓ *Nas infecções persistentes por determinados microrganismos. (Ex.: bacilo da tuberculose, Treponema pallidum (sífilis)), podendo causar hipersensibilidade tardia;*
- ✓ *Exposição prolongada a agentes potencialmente tóxicos exógenos ou endógenos. (Ex.: exógeno (sílica - doença pulmonar inflamatória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

Características morfológicas da inflamação crônica

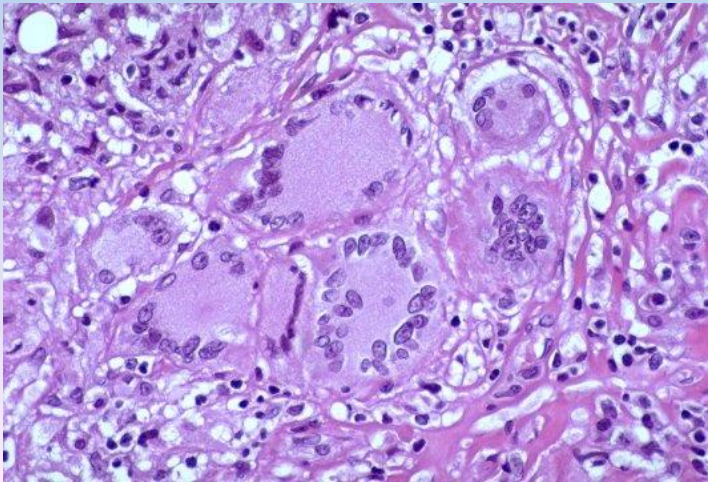
Em contraste com a inflamação aguda, a inflamação crônica é caracterizada:

- ✓ 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.



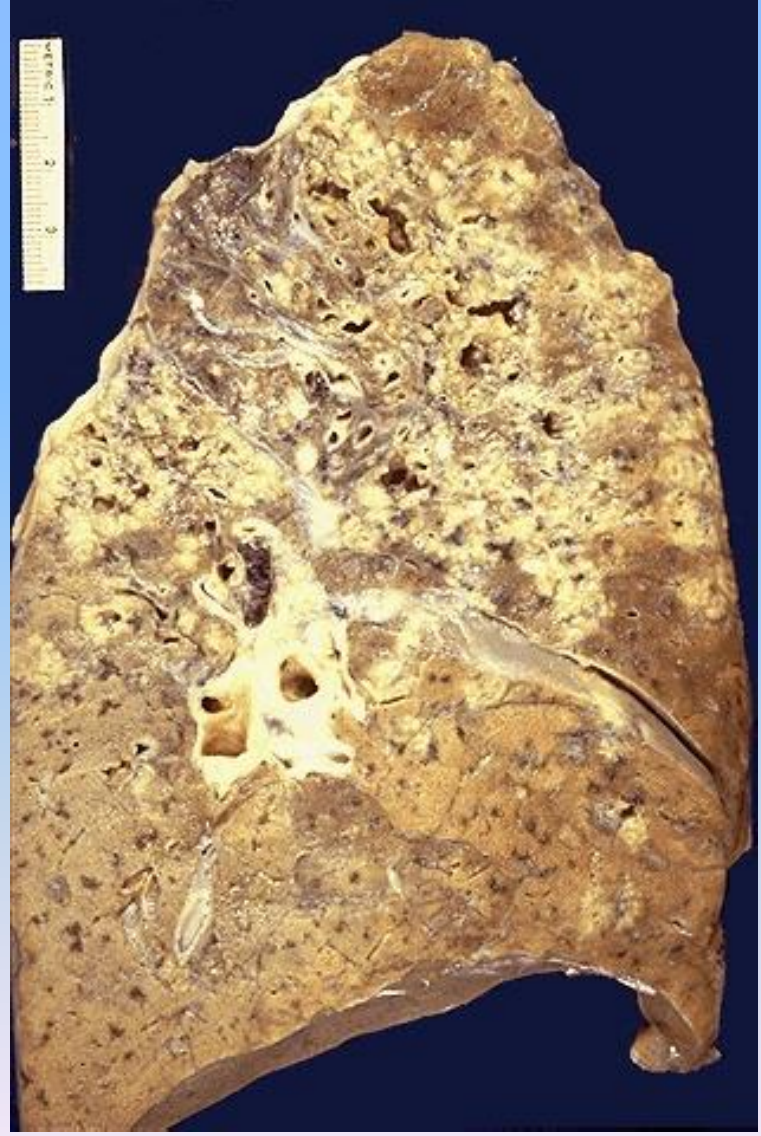
http://granuloma.homestead.com/giant_cell_S98-40211-03.jpg

Necrose caseosa

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

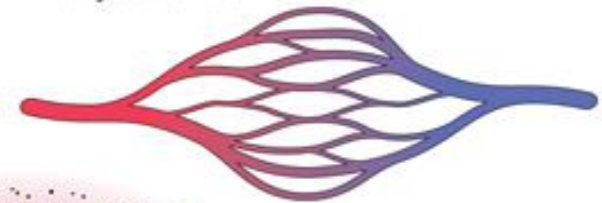
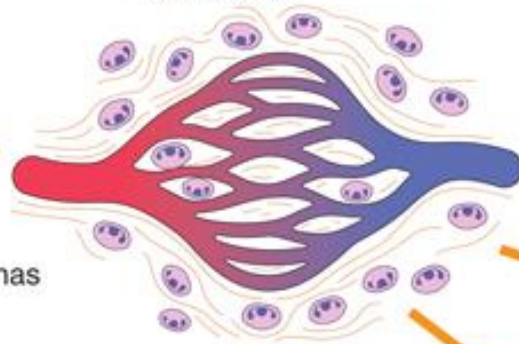
- Alterações vasculares
- Recrutamento de neutrófilos
- Mediadores

RESOLUÇÃO

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



- Infarto
- Infecções bacterianas
- Toxinas
- Trauma



Progressão

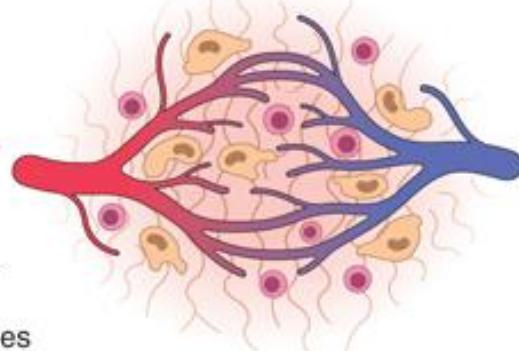
Cicatrização

Formação de pus (abscesso)

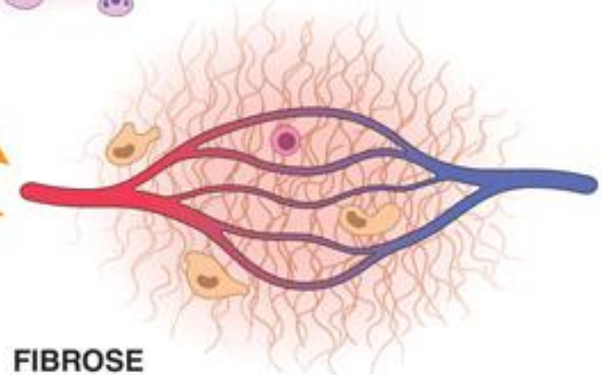
Cicatrização



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



Cicatrização



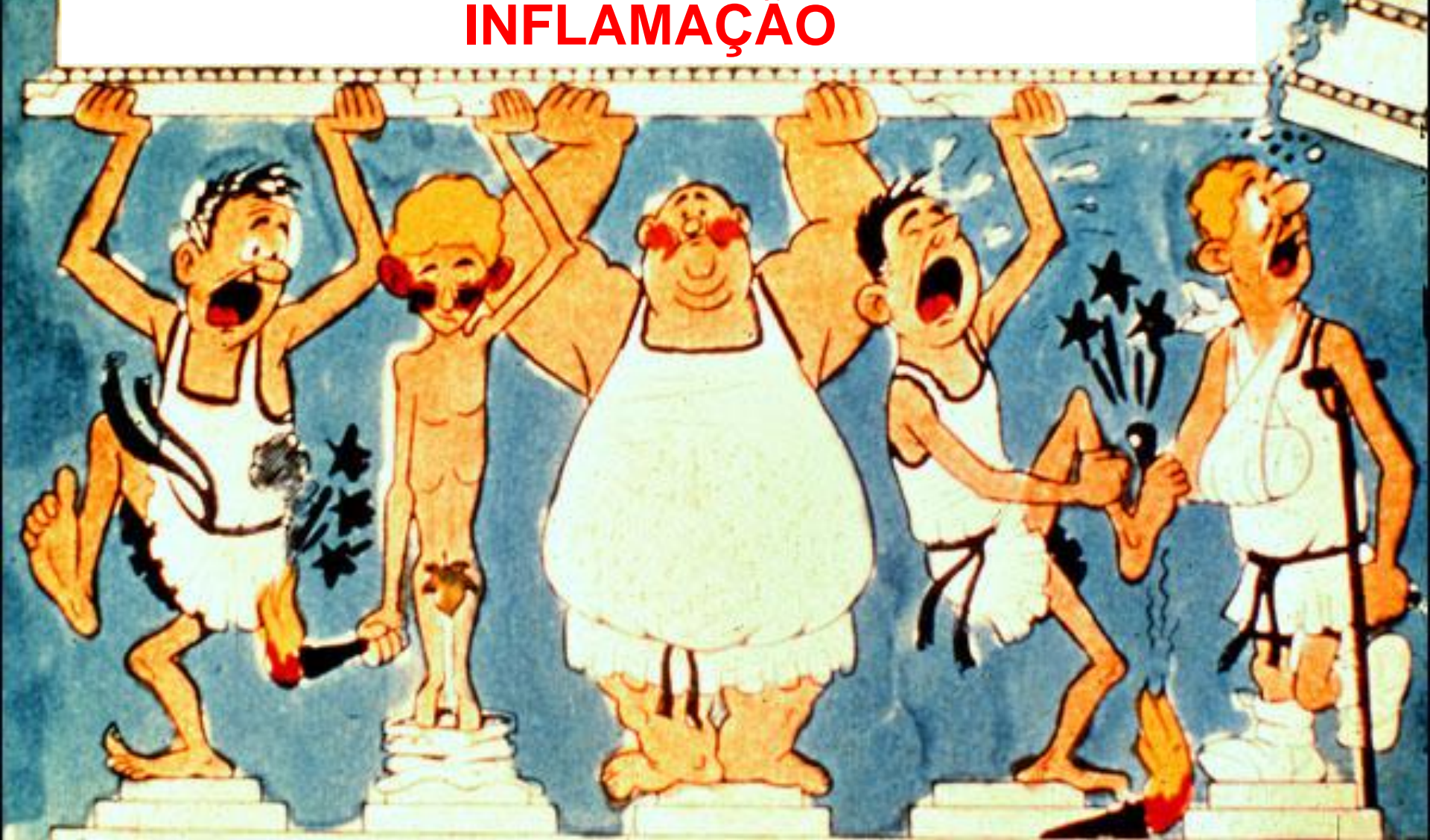
INFLAMAÇÃO CRÔNICA

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

FIBROSE

- Perda de função

INFLAMAÇÃO



CALOR

RUBOR

EDEMA

DOR

PERDA
DA FUNÇÃO

SINAIS CLÁSSICOS DA INFLAMAÇÃO