

RESUMO PATOLOGIA

NYARA MOURÃO – T. XXVII

PROF: CARLA BENTO

MEDICINA UFAC

1. LESÃO E MORTE CELULAR
2. DISTURBIOS NO METABOLISMO CELULAR
3. CALCIFICAÇÃO PATOLÓGICA E INFLAMAÇÃO
4. REGENERAÇÃO CICATRIZAÇÃO E FIBROSE
5. DISTÚRBIO HEMODINÂMICOS

Sumário

PATOLOGIA	5
1. LESÃO CELULAR, MORTE CELULAR E ADAPTAÇÕES	6
RESPOSTAS CELULARES AO ESTRESSE A OS ESTÍMULOS NOCIVOS.....	6
Hipertrofia.....	6
Hiperplasia	6
Metaplasia.....	6
Atrofia	7
CAUSAS DA LESÃO CELULAR	7
Lesão celular reversível.....	8
MECANISMOS DE LESÃO CELULAR	9
Hipóxia e isquemia	9
Lesão por isquemia-Reperfusão.....	10
Dano mitocondrial	10
Influxo de cálcio	11
Espécies reativas de Oxigênio	12
Mecanismos de dano à membrana celular.....	12
Dano do DNA.....	13
Locais de dano celular e bioquímico na lesão celular.....	13
MORTE CELULAR	13
NECROSE.....	14
Características microscópicas	14
Etiologia.....	15
Morfologia.....	15
Tipos de Necrose.....	15
APOTOSE	18
Causas da apoptose	18
Morfologia da apoptose.....	18
Desregulação da Apoptose	19
Patogênese da Apoptose	19
Mecanismos da Apoptose.....	19
Apoptose independente das caspases.....	20
AUTOFAGIA	21
Mecanismo.....	21
NECROPTOSE (Necrose regulada).....	22
OUTRAS FORMAS DE MORTE CELULAR	22
2. DISTÚRBIOS DO METABOLISMO CELULAR	23
Degeneração	23
Classificação.....	23

Patogênese dos Acúmulos intracelulares	23
Mecanismos de Deposição Intracelular	24
Degeneração Hidrópica	24
Etiologia.....	24
Patogênese.....	25
Acúmulos lipídicos	25
Alterações lipídicas	25
Esteatose	25
Patogênese:.....	25
Características microscópicas:	26
Etiopatogenias mais comuns	26
Aterosclerose	26
Acúmulos Proteicos.....	27
Alterações proteicas	27
Os defeitos adquiridos do colágeno	27
Acúmulo de Substância Hialina.....	28
Degeneração basofílica do colágeno - Elastose solar	28
Arterioloesclerose	29
Amiloidose	29
Classificação da Amiloidose	30
Acúmulos de Glicogênicos	30
Acúmulos Pigmentares	31
Antracose	31
Silicose.....	31
Tatuagem	32
Hemossiderina	32
Bilirrubina.....	32
Hematoidina.....	32
Lipofuscina	32
Pigmentação Melânica.....	33
Diminuição localizada da pigmentação melânica	33
3. CALCIFICAÇÃO PATOLÓGICAS	34
Ca2+	34
Mecanismo	34
Calcificação Distrófica	35
Calculose ou litíase.....	35
Calcificação Metastática	36
Evolução das calcificações	36
4. INFLAMAÇÃO	37

Mecanismo de defesa do organismo	37
Inflamação Aguda	38
Fase Vascular.....	38
Fase Celular	39
Fenômenos exsudativos.....	40
Resposta dos vasos linfáticos e linfonodos na inflamação aguda	42
Ativação dos leucócitos e remoção de agentes agressores.....	42
Metabólitos do ácido araquidônico	42
Função dos mediadores nas diferentes reações da inflamação	44
Classificação da inflamação conforme o tipo de exsudado	44
INFLAMAÇÃO CRÔNICA	45
Etiopatogenia:.....	45
Características morfológicas	45
Macrófagos	45
Função dos Linfócitos.....	46
Eosinófilos	47
Mastócitos.....	47
Neutrófilos	48
Agentes quimiotático e leucócito-alvo	48
Tipos de inflamação crônica.....	48
Efeitos sistêmicos da Inflamação	50
Mecanismo sistêmico de resolução de inflamações	51
Consequências da inflamação exagerada ou defeituosa	51
5. REGENERAÇÃO, CICATRIZAÇÃO E FIBROSE	53
REGENERAÇÃO DAS CÉLULAS E TECIDOS	53
Proliferação Celular.....	53
MECANISMOS DE REGENERAÇÃO TECIDUAL	54
Matriz extracelular e interações	54
Células tronco	55
Regeneração do fígado	56
REPARO POR CICATRIZES	56
Etapas na formação de cicatrizes.....	56
Cicatrização Por primeira Intenção.....	57
Cicatrização por segunda Intenção	58
Reparo de fraturas ósseas.....	58
Reparo de tecido cartilaginoso	59
Resposta à lesão neuronal nos SNP e SNC.....	59
Fatores sistêmicos modificadores da cicatrização	59
Fatores locais modificadores da cicatrização.....	59

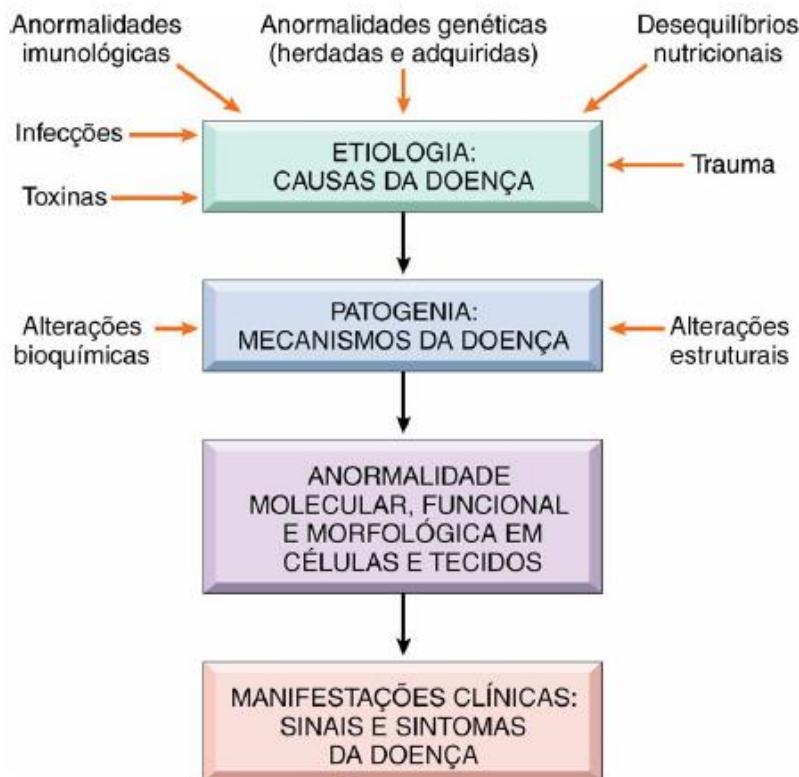
Complicações na cicatrização	60
MECANISMO DE FIBROSE	60
Cirrose hepática	60
Fibrose do miocárdio na hipertrofia cardíaca.....	60
RESISTÊNCIA DA FERIDA	61
ANORMALIDA DO REPARO DE TECIDOS	61
6. DISTÚRBIOS HEMODINÂMICOS	63
EDEMAS E EFUSÕES.....	63
Patofisiologia do Edema.....	64
HIPEREMIA E CONGESTÃO.....	65
Consequências da Hiperemia e congestão	66
HEMORRAGIA	67
Resolução das hemorragias:	68
TROMBO E TROMBOSE.....	69
Tríade de Virchow da trombose.....	69
Tipos de trombo:.....	70
Importância clínica	70
Destinos dos trombos	71
Coagulação intravascular disseminada (CID)	72
EMBOLIA E ÊMBOLO.....	72
Classificação da Embolia	72
Classificação dos êmbolos.....	73
Tromboembolismo pulmonar	73
Tromboembolismo sistêmico.....	73
INFARTO	74
Evolução Histológica do Infarto	74
Consequências do infarto	75
CHOQUE	75
Tipos de choque	75
Fases do choque.....	76

PATOLOGIA

- A etiologia refere-se à razão pela qual uma doença surge e a **patogenia** descreve o modo como uma doença se desenvolve.

- A Patologia permite determinar o Diagnóstico, Tratamento, prevenção e prognóstico (previsão da evolução da doença).

- *Para a realização de diagnósticos e orientação do tratamento na prática clínica, os patologistas identificam alterações na aparência macroscópica ou microscópica (morfologia) de células e tecidos e alterações bioquímicas nos fluidos corporais (como sangue e urina).*



1. LESÃO CELULAR, MORTE CELULAR E ADAPTAÇÕES

RESPOSTAS CELULARES AO ESTRESSE A AOS ESTÍMULOS NOCIVOS

- **Adaptação:** As células precisam se adaptar ao ambiente, **ajustando sua estrutura e função para se adequar as mudanças e estresses extracelulares.**

- Se o estresse externo for excessivo ou prejudicial, há o desenvolvimento de uma **lesão celular**, que dentro de certos limites pode se **reversível**, mas se for um estresse grave, persistente ou de início rápido pode ocorrer uma **lesão irreversível** e morte celular -> *Evento mais crítico na evolução da doença.*

- Formas da célula se adaptar as mudanças do ambiente:

1. Alteração do volume celular: **Hipotrofia ou hipertrofia**
2. Alteração da taxa de divisão celular: **Hiperplasia ou hipoplasia**
3. Alteração da diferenciação: **Metaplasia**
4. Alteração do crescimento e diferenciação celular: **Displasia**

Hipertrofia

- **Aumento do tamanho das células** que resulta em aumento do tamanho do órgão;

- Aumento dos componentes celulares

- Algumas células mais diferenciadas não se dividem mais, portanto sofre hipertrofia (ex: músculos esqueléticos e cardíacos)

- **Mecanismos:** ocorre como consequência do **aumento da demanda funcional, estimulação hormonal ou adaptação celular ao aumento na produção de proteínas.**

- Pode ser fisiológica ou patológica

- ✓ **Fisiológico:** Aumento do útero na gravidez (estimulação do estrogênio), aumento da massa muscular na musculação (estimulação funcional)
- ✓ **Patológico:** aumento do coração na hipertensão (coração precisa fazer mais força para bombear o sangue)

Hiperplasia

- **Aumento do número de células em um órgão** (o tamanho das células e função, permanecem preservados);

- Ocorre se o tecido tiver populações de **células capazes de divisão**;

- Pode ocorrer simultaneamente a hipertrofia e muitas vezes em respostas aos mesmos estímulos

- Pode ser fisiológica ou patológica:

- ✓ **Fisiológica:**
 - *Hiperplasia Hormonal* – proliferação do epitélio glandular na mama na puberdade e durante a gravidez.
 - *Hiperplasia compensatória* – tecido residual cresce após remoção ou perda, exemplo quando perde parte do fígado, e este é restaurado ao tamanho normal
- ✓ **Patológica:** Causada pela estimulação excessiva hormonal ou por fatores de crescimento. Ex: Hiperplasia prostática, estimulada por andrógenos.

Metaplasia

- Uma **célula adulta passa a adquirir características de outro tipo de célula adulta.**

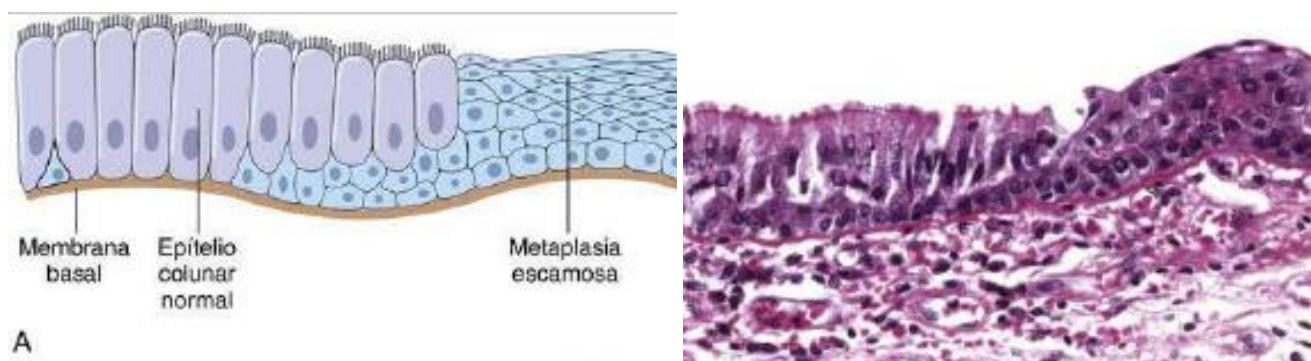
- Pode se desenvolver em tecidos expostos a prolongados traumatismos ou a irritações crônicas.

- Um tipo de célula sensível a um determinado estresse é substituído por outro tipo de célula com **maior capacidade de suportar o ambiente adverso**

- **IMPORTANTE:** Se transformam em células da **mesma linhagem celular**

- Não é exclusivo do tecido epitelial, pode ocorrer por exemplo no tecido conjuntivo
- Metaplasia escamosa: Tecido epitelial cilíndrico ciliado da traqueia pode adquirir características de tecido epitelial estratificado pavimentoso;

Se o agente etiológico que predispõem à metaplasia persistir, pode induzir a transformação maligna no epitélio metaplásico. E se remove, ele pode voltar ao seu estado de normalidade.



Atrofia

- Redução do tamanho da célula devido à perda de substância celular -> resultado da combinação da diminuição da síntese proteica e maior degradação de proteínas

- É uma forma de resposta de adaptação e pode culminar em morte celular;
- A atrofia atinge um tecido ou órgão;
- Pode ser:

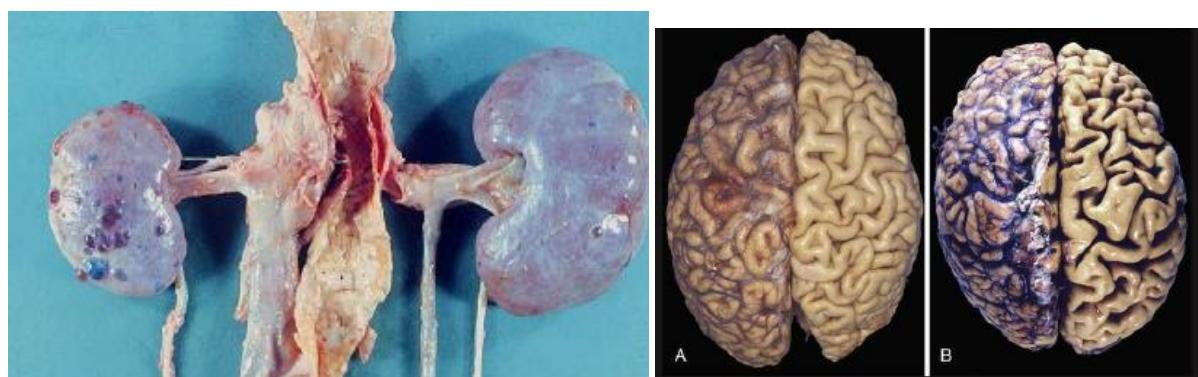
- ✓ Fisiológica
- ✓ Patológica

- **Fatores:** Diminuição de carga (atrofia por desuso); Perda de inervação (atrofia por desnervação); Diminuição do suprimento sanguíneo; Nutrição inadequada Perda de estimulação endócrina Envelhecimento (atrofia senil); Pressão

Mecanismo:

- ✓ Provavelmente há um aumento na degradação de proteína
- ✓ Há uma retração celular para sobrevivência da célula
- ✓ Diminuem os conteúdos celulares como mitocôndrias, mio filamentos, e retículo endoplasmático

- Em algumas situações não há diminuição do volume do órgão, mas suas células são substituídas por fibrose ou células gordurosas, constituindo também uma espécie de atrofia por haver menos células específicas.



CAUSAS DA LESÃO CELULAR

- **Hipóxia e isquemia:** Privação de oxigênio redução do suprimento sanguíneo. A isquemia priva a chegada de nutrientes essenciais e acúmulo de metabólitos tóxicos, e geralmente a hipóxia é resultado da isquemia.

- **Agentes físicos:** Traumas, extremos de temperatura, radiação, choque elétrico, mudanças na pressão atm., etc.
- **Toxinas:** Agentes químicos como poluentes do ar, inseticidas, CO, Amianto, fumaça de cigarro, etanol, drogas;
- **Agentes biológicos:** agentes patogênicos que causam doenças -> *Vírus, bactéria, fungos protozoários*.
- **Reações imunológicas:** Reações autoimunes contra o próprio tecido, reações alérgicas, respostas imunes excessivas.
- **Defeitos genéticos:** As anomalias genéticas podem resultar em alterações patológicas tão visíveis quanto as malformações congênitas e levar a lesão celular.
- **Desequilíbrios nutricionais:** A insuficiência proteico-calórica pode ser causa de lesão celular, baixa oferta de vitaminas, nutrientes.
- **Envelhecimento:** A senescência celular resulta em uma diminuição da capacidade de resposta das células ao estresse e, eventualmente, em morte das células e do organismo.

Lesão celular reversível

- É o estágio da lesão celular no qual a função prejudicada e a morfologia das células lesionadas **podem retornar ao normal se o estímulo prejudicial for removido**.

- Nas lesões reversíveis as células e organelas intracelulares **ficam tumeffeitas (inchadas, edema celular), pois absorvem água**.

- A absorção de água se dá pela **falha das bombas iônicas**, o que causa a incapacidade de manter a homeostasia iônica e líquida.

- Caracterizada por fosforilação oxidativa, depleção de adenosina trifosfato (ATP) e alterações na concentração intracelular de íons e água.

- Em algumas formas de lesão, organelas degeneradas e lipídios podem se acumular dentro das células lesionadas.

- Com **exposições nocivas excessivas ou persistentes**, a lesão celular passa para um **ponto “de não retorno” e há morte celular**.

- Esse limite, ponto de não retorno é marcado geralmente quando se **danifica as membranas das organelas e da própria célula, há lesão no DNA e lesão nas mitocôndrias (depleção de ATP, cessação da glicólise)**

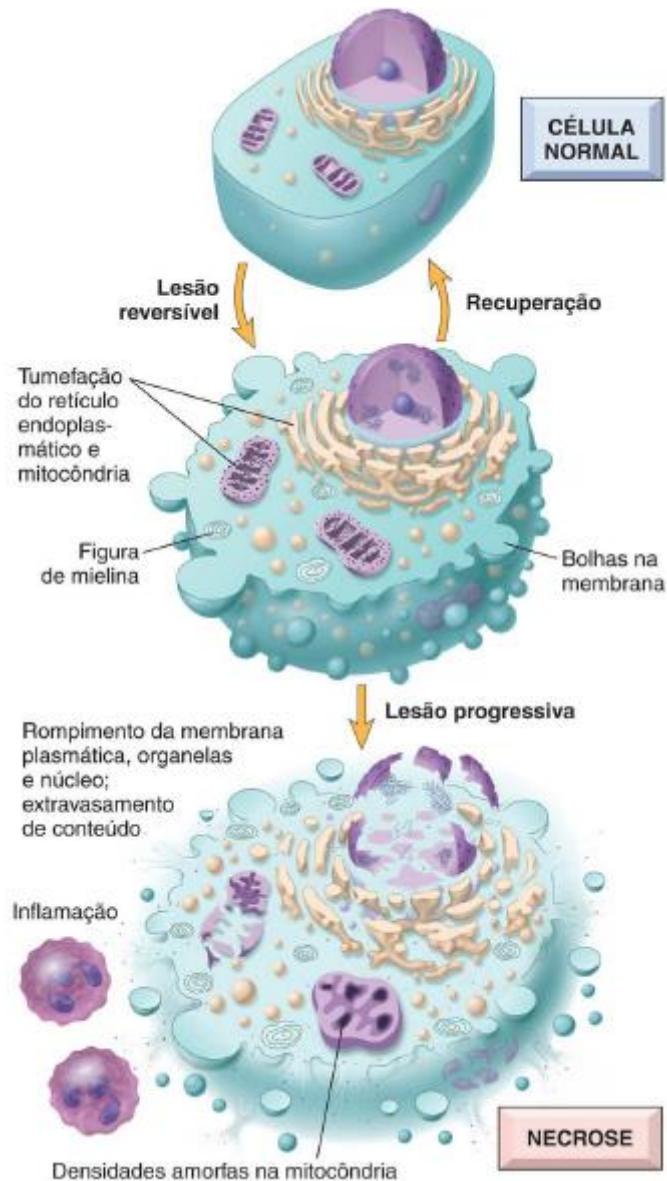
- Perda de proteínas intracelulares específicas pode indicar lesão celular de órgãos específicos.

- ✓ **Coração: Creatina-cinase e troponina**
- ✓ **Fígado: Transaminase**

Morfologia da lesão celular reversível

- Macroscopia:

- Palidez, aumento do edema e do peso do órgão afetado

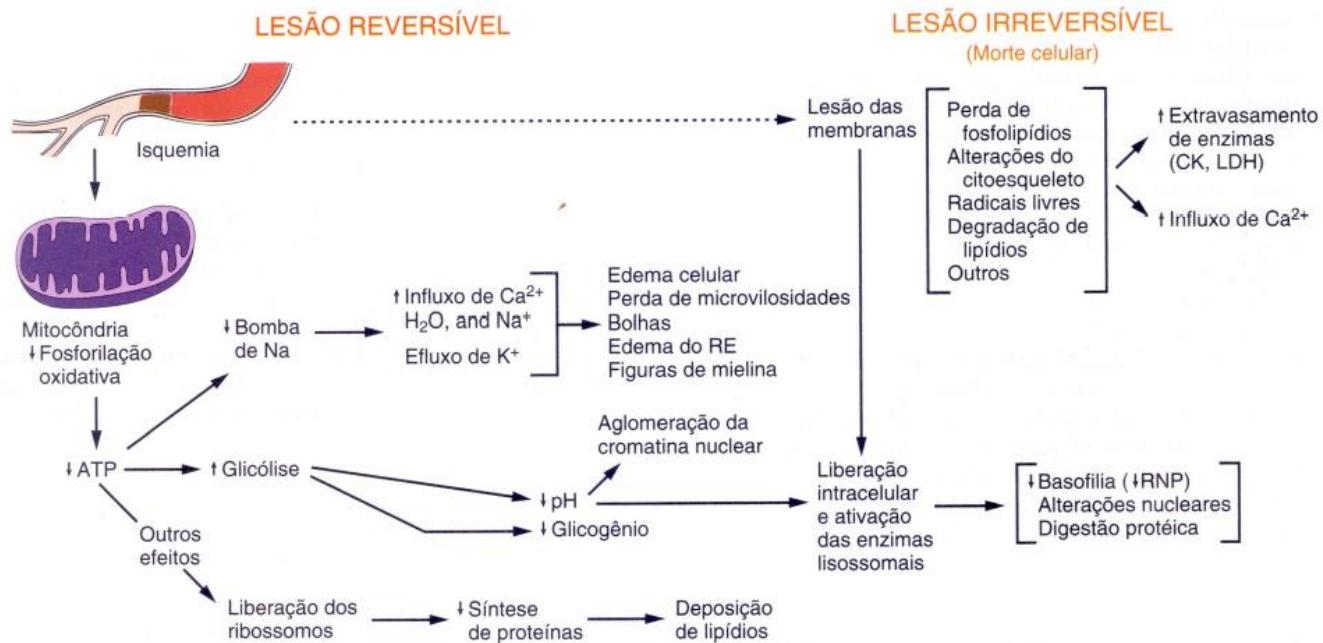


- Microscopia óptica:

- Edema Celular
- Vacúolos intracitoplasmáticos

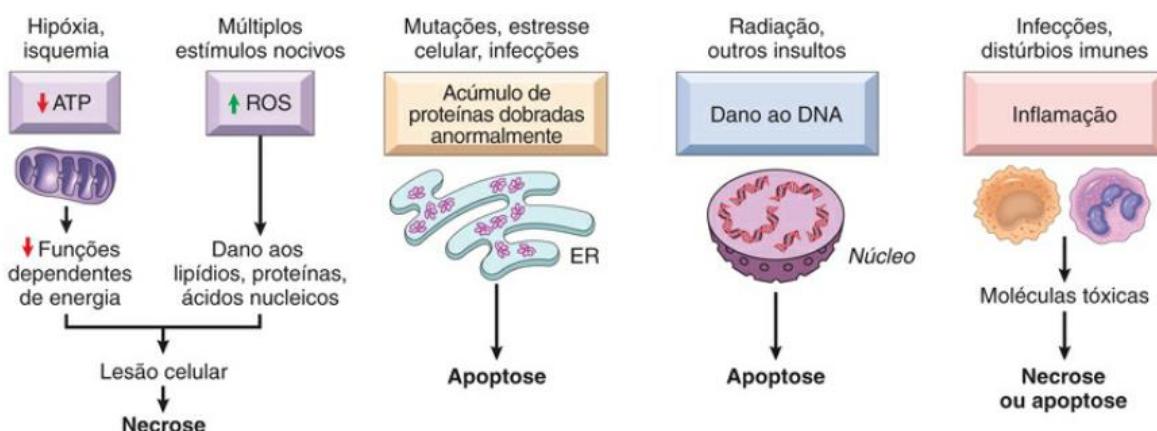
- Microscopia eletrônica

- Alterações da membrana plasmática;
- Alterações mitocondriais;
- Dilatação do retículo endoplasmático;
- Alterações nucleares.



MECANISMOS DE LESÃO CELULAR

- A resposta celular aos estímulos prejudiciais depende do tipo de lesão, da sua duração e da sua gravidade.
- As consequências de um estímulo nocivo também dependem do tipo, do estado, da adaptabilidade e da composição genética da célula lesionada. *Ou seja, a mesma lesão apresenta resultados diferentes a depender do tipo de célula.*
- A lesão celular geralmente resulta de anormalidades funcionais e bioquímicas em um ou mais componentes celulares essenciais.



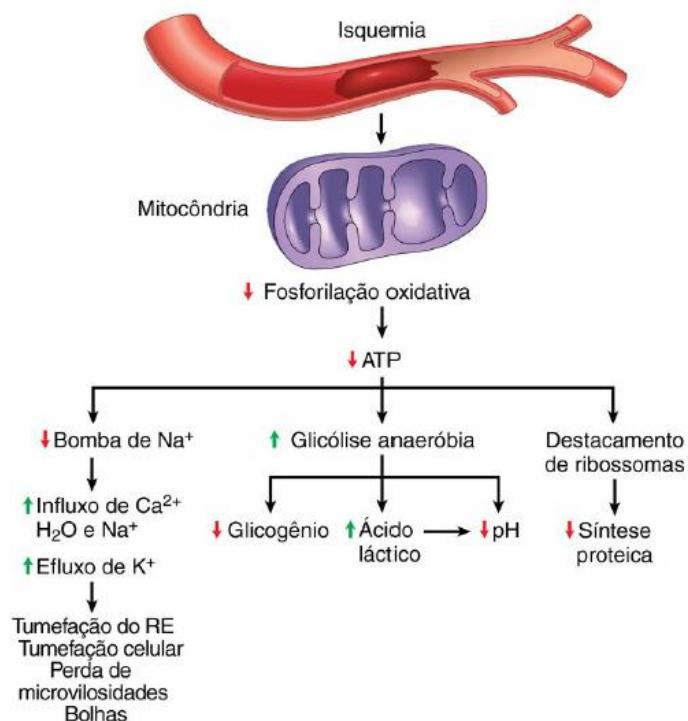
Hipóxia e isquemia

- A falta de O₂ leva a falha de muitas vias metabólicas dependentes de energia e pode levar a morte celular.

- A maior parte de energia da célula é proveniente do ATP, por meio da fosforilação oxidativa, sendo necessário para transporte da membrana, síntese proteica, lipogênese e as reações de desacilação-reacilação necessárias para a renovação dos fosfolipídios

- A hipóxia persistente ou grave e a isquemia, causam **falla na geração de ATP** e esgotamento dessas moléculas nas células

- A perda desse estoque exerce os seguintes efeitos:



- A bomba de sódio e potássio é dependente de ATP., dessa forma, vai ocorrer o **acúmulo de sódio intracelular e o efluxo de potássio**. O Aumento de sódio (solto) faz com que a célula ganhe água, causando a **tumefação celular e dilatação do RE**.
- **Desprendimento de ribossomos do RE granular (REG)** e dissociação de polissomas em monossomas, com consequente **redução da síntese de proteínas**.
 - Aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS)
 - A **glicose anaeróbia** (via fermentação), para a geração de ATP, utiliza a glicose derivada da circulação ou da hidrólise do glicogênio, causando a **redução do glicogênio, aumento do ácido láctico e consequente diminuição do pH**
- Por último, há danos irreversíveis às membranas mitocondriais e lisossômicas, **e a célula sofre necrose**. Embora a necrose seja a principal forma de morte celular causada pela hipóxia, também acredita-se que a apoptose pela via mitocondrial contribua.

Lesão por isquemia-Reperfusão

- Sob certas circunstâncias, a restauração do fluxo sanguíneo para os tecidos isquêmicos, **pode aumentar a lesão celular**.

- Principalmente após **isquemia no miocárdio e cerebral**

- Uma nova lesão pode ser iniciada durante a reoxigenação devido ao **aumento da geração de ROS**. Algumas ROS podem ser geradas por células lesionadas com mitocôndrias danificadas que não conseguem realizar a completa redução do oxigênio e, ao mesmo tempo, mecanismos celulares de defesa antioxidante podem estar comprometidos pela isquemia, exacerbando a situação.

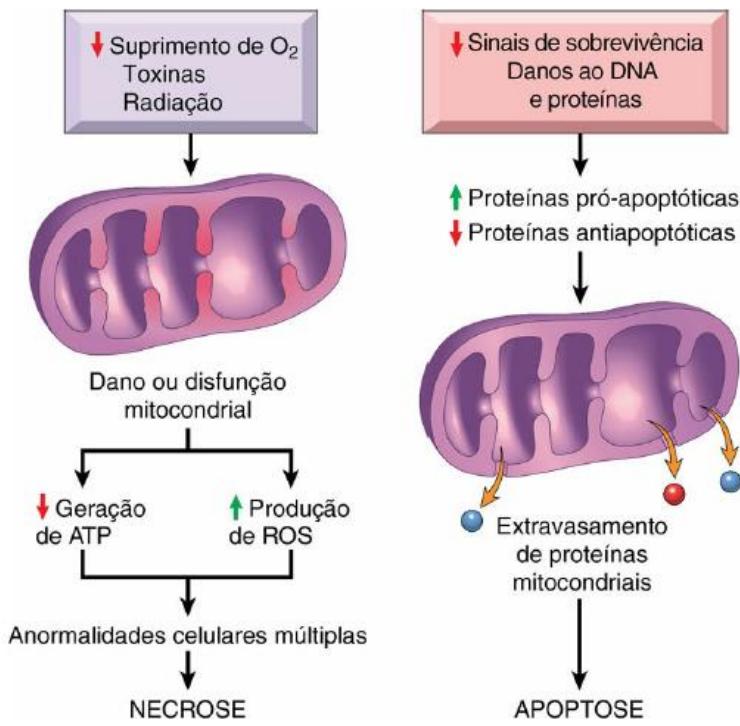
- **Sobrecarga de cálcio intracelular** (*ver abaixo o que causa*)

- A **inflamação** induzida pela lesão isquêmica pode aumentar com a reperfusão devido ao aumento do influxo de leucócitos e proteínas plasmáticas. **Os produtos de leucócitos ativados podem causar lesões teciduais adicionais**.

Dano mitocondrial

- As alterações mitocondriais podem resultar em várias anormalidades bioquímicas:

- A falha na fosforilação oxidativa leva a **diminuição de ATP e formação da ROS**, levando a **necrose celular**.



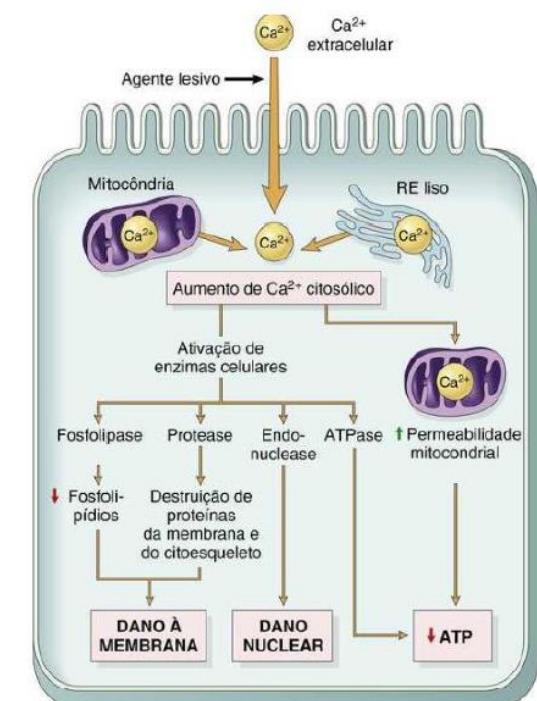
- Dano na mitocôndria leva a formação de **POROS DE TRANSIÇÃO de PERMEABILIDADE MITOCONDRIAL**. Esses poros faz com que a organela perca seu potencial de membrana e consequente alteração do pH.

- As mitocôndrias possuem ainda **proteínas** como **CITOCROMO C**, que ao serem liberadas **induzem a apoptose**. (informa a célula que há uma lesão).

Influxo de cálcio

- O Aumento do cálcio citosólico leva a:

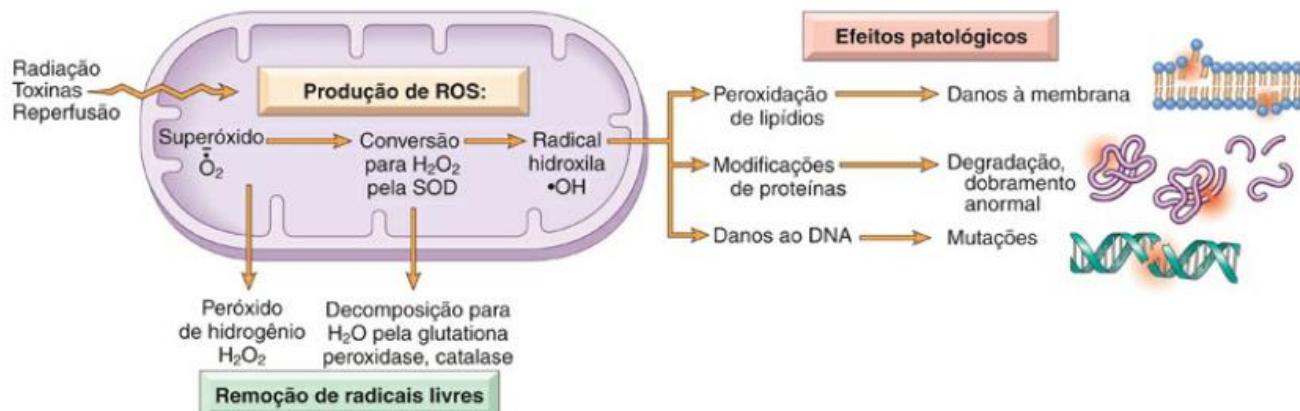
- Abertura dos poros de transição de permeabilidade Mitocondrial**, e consequentemente a falha/diminuição na geração de ATP.
- Indução da apoptose pela **ativação direta das caspases** e pelo aumento da permeabilidade mitocondrial.
- Ativa enzimas celulares prejudiciais, como:
 - Fosfolipases**: Dano aos fosfolipídios e consequentemente a membrana
 - Protease**: Destrução de proteínas da membrana e do citoesqueleto
 - Endonuclease**: Dano ao núcleo
 - ATPase**: Diminuição do ATP



Espécies reativas de Oxigênio

- As ROS são produzidas por duas vias principais:

- Produzidas normalmente em pequenas quantidades em todas as células durante as reações de redução-oxidação (redox) que ocorrem durante a respiração e a produção de energia mitocondrial (Na mitocôndria).
- As ROS são produzidas em leucócitos fagocíticos, principalmente em neutrófilos e macrófagos, como uma arma para destruir microrganismos ingeridos e outras substâncias durante a inflamação e a defesa do hospedeiro



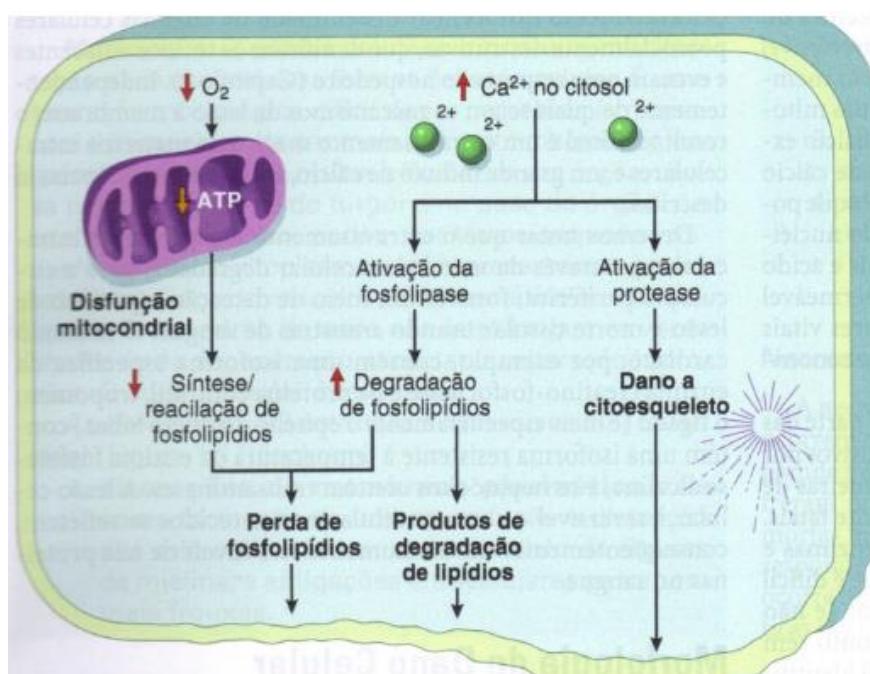
- As ROS são comumente removidas das células por vários mecanismos, porém pode ocorrer o acúmulo devido a velocidade de produção aumentada.

- As **ROS causam lesão celular** danificando múltiplos componentes de células:

- **LIPÍDEOS:** principal efeito da peroxidação de lipídeos é lesão de membranas celulares.
- **PROTEÍNAS:** podem causar mudanças conformacionais em proteínas, podendo alterar a sua função ou induzir sua degradação em proteassomos, ou má formação no dobramento
- **ÁCIDOS NUCLEICOS (DNA):** radicais livres interagem com ácidos nucleicos favorecendo mutações

Mecanismos de dano à membrana celular

Antioxidantes
Superóxido-dismutase Tiorredoxina Glutatona peroxidase Catalase
Transferrina Ferritina Ceruloplasmina
Vitamina E Vitamina C Carotenoides Cisteína Ácido úrico Bilirrubina



Resultado da Hipóxia e aumento de Cálcio:

- Espécies reativas do oxigênio
- Diminuição da síntese de fosfolipídios
- Aumento da degradação de fosfolipídios (pelos Fosfolipases)
- Anormalidades citosqueléticas.

Dano do DNA

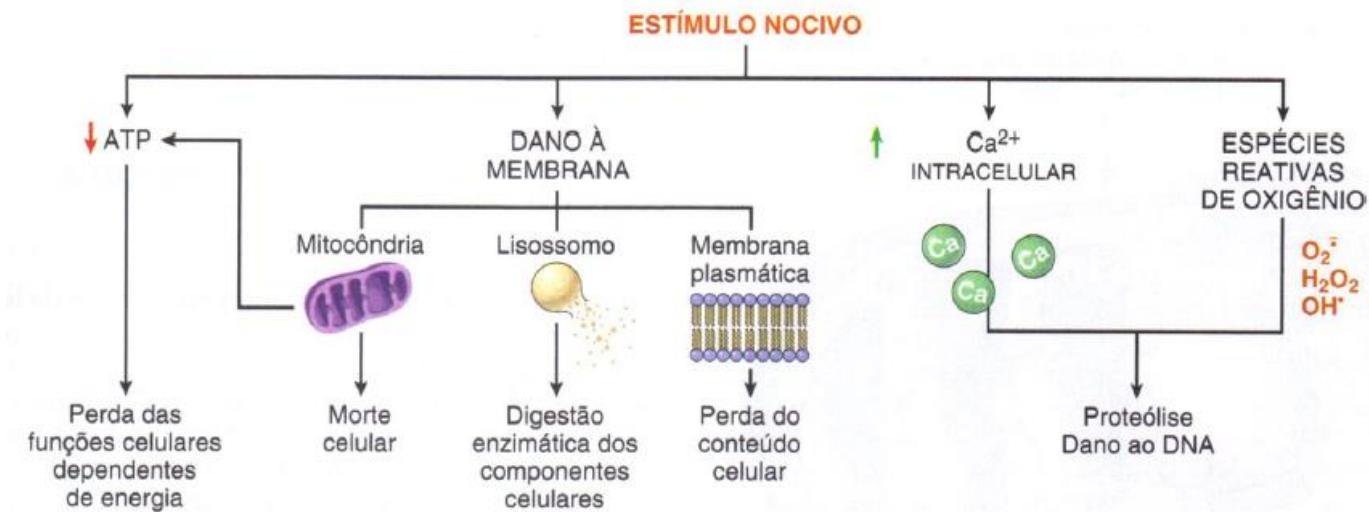
- O que causa dano ao DNA?

- Exposição das células a **radiação ou agentes quimioterápicos**
- Geração Intracelular de **ROS**
- **Mutações no DNA** que podem levar a apoptose

- Proteína p53 – GUARDIÃO DO DENOMA. Detectam erros no DNA e faz com que haja a reparação. Se o dano for muito grave, induz a apoptose

- Quando a p53 está mutada ou ausente, as células com DNA danificado sobrevivem, podendo levar a transformações neoplásicas.

Locais de dano celular e bioquímico na lesão celular



MORTE CELULAR

- Duas vias principais: **NECROSE** ou **APOTOSE**

- Aspectos morfológicos:

- Membrana plasmática -> formação de bolhas e perda de solução de continuidade
- Mitocôndria -> grande tumefação mitocondrial
- Núcleo
 - **Picnose** - diminuição de tamanho do núcleo, DNA se condensa em uma massa retráida e escura
 - **Cariorréxe** - Início da fragmentação nuclear
 - **Cariólise** - dissolução do material genético/DNA da célula -desaparece

Diferença básica: Necrose x Apoptose:

- **NECROSE:** ocorre **accidentalmente**, uma vez que a lesão é muito grave para ser reparada e muitos dos constituintes celulares simplesmente falham.

- ✓ *Lesões graves decorrentes de perda de oxigênio, isquemia, ação de toxinas, etc.*
- ✓ *Na necrose as membranas celulares se desintegram e as enzimas celulares extravasam e, por fim, digerem a célula.*

- **APOTOSE:** lesão menos grave. A apoptose é um processo que elimina as células que apresentam vários tipos de **anormalidades intrínsecas** e promove a **eliminação dos fragmentos das células mortas sem provocar uma reação**

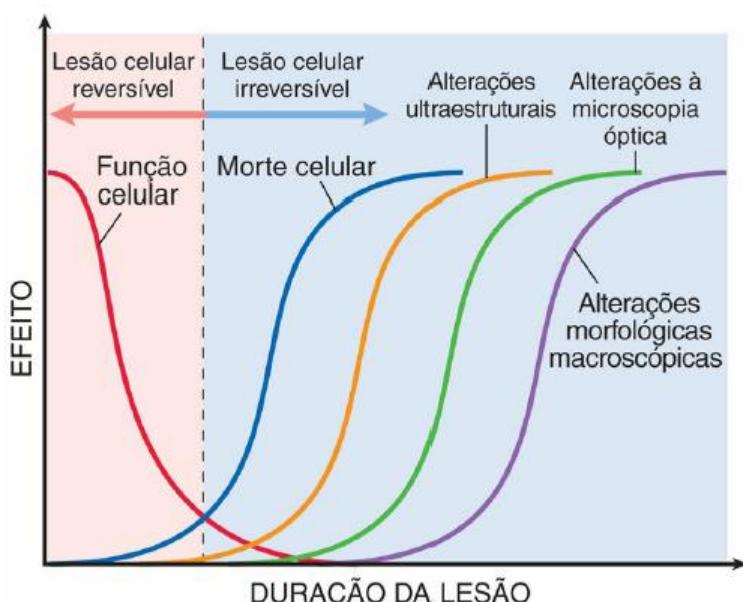
inflamatória. Esta forma “limpa” de suicídio celular ocorre em **situações patológicas quando o DNA ou as proteínas de uma célula são danificadas além da possibilidade de reparação** ou a célula é privada de sinais de sobrevivência necessários. E também pode ocorrer em tecidos saudáveis, para manter um número constante de células, esse tipo de morte celular fisiológico pode ser chamado de “*morte celular programada*”.

- ✓ A apoptose é regulada por vias bioquímicas que controlam o equilíbrio entre os sinais indutores de morte e sobrevivência, em última instância, a ativação de enzimas denominadas **caspases**.

Características da Necrose e da Apoptose

Característica	Necrose	Apoptose
Tamanho da célula	Aumentado (tumefação)	Reduzido (retração)
Núcleo	Picnose → cariorrexe → cariólise	Fragmentação em fragmentos do tamanho de nucleossomas
Membrana plasmática	Rompida	Intacta; estrutura alterada, especialmente a orientação dos lipídios
Conteúdos celulares	Digestão enzimática; extravasam da célula	Intactos; podem ser liberados nos corpos apoptóticos
Inflamação adjacente	Frequente	Não
Papel fisiológico ou patológico	Invariavelmente patológica (resultado da lesão celular irreversível)	Frequentemente fisiológica, eliminação de células não desejadas; pode ser patológica após algumas formas de lesão celular, especialmente danos ao DNA e proteína

- A função celular pode ser perdida muito antes da instalação da morte celular, e que as alterações morfológicas das células lesionadas (ou mortas) instalaram-se posteriormente à perda de função e viabilidade celular.



NECROSE

Características microscópicas

- Edema ou ruptura celular
- Desnaturação e coagulação de proteínas citoplasmáticas
- Ruptura de organelas

Etiologia

- Isquemia
- Agentes físicos
- Agentes infecciosos
- Agentes químicos
- Fenômenos imunológicos

Morfologia

- A necrose é caracterizada por alterações no citoplasma e no núcleo das células lesionadas:

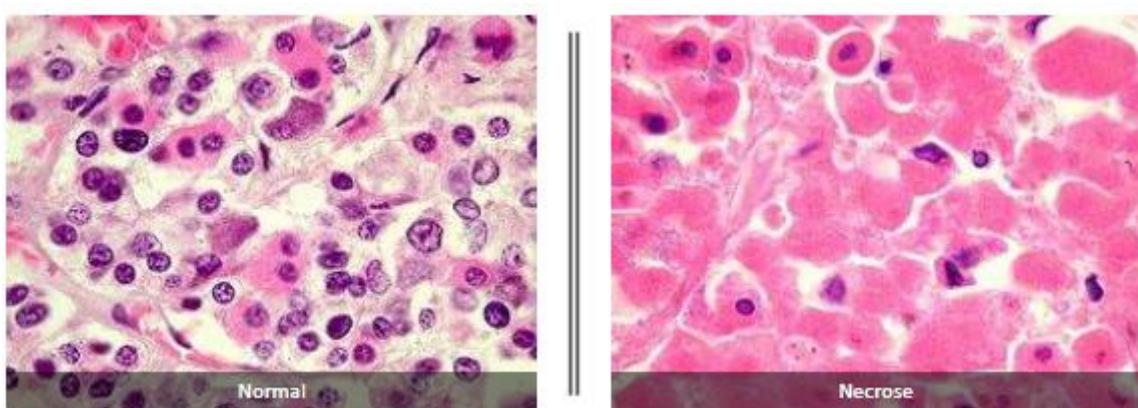
- Alterações citoplasmáticas:

- Eosinofilia (coradas de vermelho pela eosina) devido a degranulação ou desnaturação das proteínas citoplasmáticas.
- Descontinuidade da membrana plasmática e das organelas
- Dilatação da mitocôndria

- Alterações nucleares:

- Picnose
- Cariorrexia
- Cariólise

- Hipófise:



Tipos de Necrose

1) Necrose de coagulação

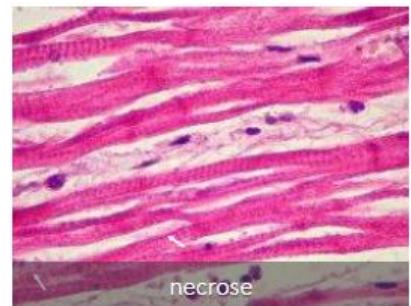
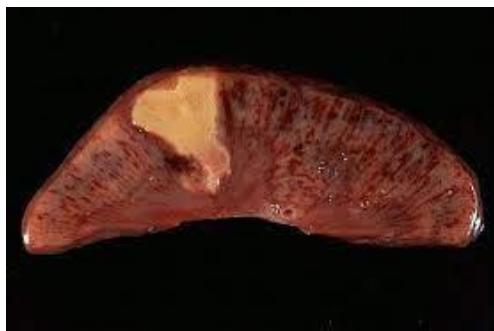
- Etiologia: **Isquemia**

- Frequentemente observada em **Infartos isquêmicos**

- A arquitetura básica dos sistemas é preservado por alguns dias após a morte, o tecido afetado adquire uma textura firme.

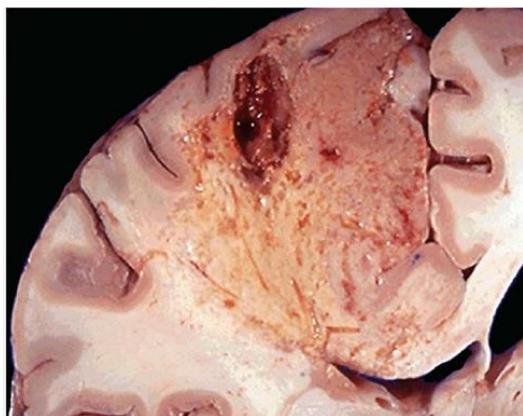
- Há **perda da nitidez dos elementos nucleares e manutenção do contorno celular** devido à permanência de **proteínas coaguladas no citoplasma**, sem haver rompimento da membrana celular

- Após alguns dias, os leucócitos são recrutados para o local da necrose e suas enzimas lisossômicas digerem as células mortas.



2) Necrose Liquefativa

- Comum em **infecções bacterianas**
- **Rápido acúmulo de células inflamatórias** e assim, as enzimas dos leucócitos digerem (liquefazem) o tecido
- Morte por hipóxia de células dentro do sistema nervoso central -> geralmente **NECROSE LIQUEFATIVA**. Independentemente da patogenia, as células mortas são completamente digeridas, transformando o tecido em uma massa viscosa líquida que eventualmente é removida por fagócitos.
- O processo inflamatório **origina PUS**.



3) Necrose Caseosa

- Tecido **esbranquiçado, granuloso, amolecido, com aspecto de "queijo friável"**.
- Microscopicamente, o tecido exibe uma massa **amorfa** composta predominantemente por proteínas.
- Arquitetura do tecido está completamente destruída, e os contornos celulares não podem ser distinguidos.
- É comum de ser observada na **tuberculose**, em **neoplasias malignas** e em alguns tipos de infarto. Na **sífilis**, por ter consistência borrachóide, é denominada de necrose gomosa.
- A área de necrose caseosa frequentemente está circundada por uma coleção de macrófagos e outras células inflamatórias -> lesão nodular inflamatória denominada **granuloma**



4) Necrose Gangrenosa ou Gangrena

- Em geral, aplica-se a um membro, que perdeu o seu suprimento sanguíneo e **sofreu necrose de coagulação**, envolvendo várias camadas de tecido. Quando a **infecção bacteriana se sobrepõe**, a aparência morfológica **muda para necrose liquefativa** devido ao conteúdo destrutivo das bactérias e dos leucócitos atraídos
- **ÚMIDA:** tecido necrótico contaminado por bactérias **saprófitas**, que digerem o tecido, amolecendo-o. Estas bactérias são geralmente anaeróbicas e produzem enzimas proteolíticas e fosfolipases. (Geralmente em feridas abertas)
- **SECA:** A área necrótica perde água para o ambiente, ficando seca, retraiada e com aspecto mumificado. Fica também negra, por alteração da hemoglobina.
- **GASOSA:** bactérias contaminantes do gênero **Clostridium**, com produção de gases.



Úmida ⇒ Diabetes



Seca ⇒ congelamento



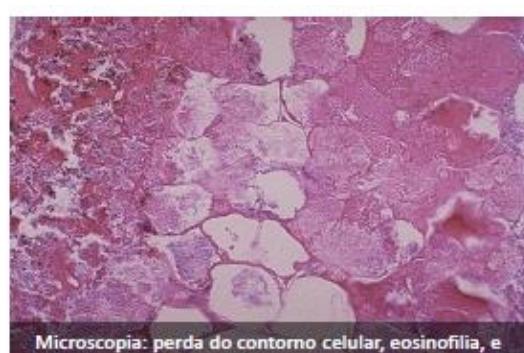
Gasosa ⇒ *Clostridium* ssp

5) Necrose Gordurosa ou Esteatonecrose

- Ocorre quando há **liberação de enzimas** nos tecidos.
- Observada **principalmente no pâncreas**, quando pode ocorrer **liberação de lipases**, as quais desintegram a **gordura neutra dos adipócitos** desse órgão.



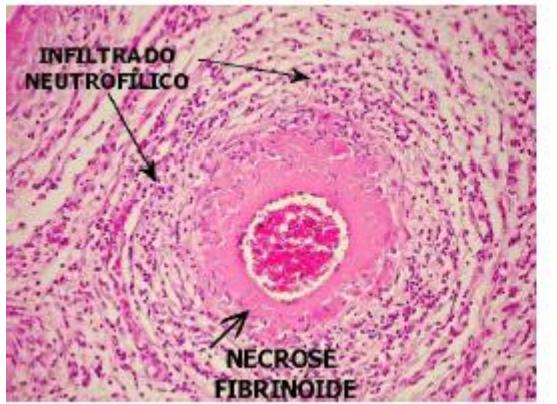
Aspecto macroscópico do pâncreas



Microscopia: perda do contorno celular, eosinofilia, e

6) Necrose Fibrinosa

- Forma especial de necrose geralmente observada nas **reações imunes** que envolvem os **vasos sanguíneos** -> **vasculites**;
- Esse padrão de necrose ocorre tipicamente quando **complexos de抗igenos e anticorpos** são depositados nas **paredes das artérias**.
- Os depósitos desses “**imunocomplexos**”, em combinação com a fibrina que extravasa, resulta em uma aparência amorfa rósea brilhante, na coloração de H&E, conhecida pelos patologistas como “**fibrinoide**”



APOTOSE

- Morte celular programada;
- Ocorre por ativação de mecanismos internos mantidos sobre controle pela própria célula;
- Comum na embriogênese e em **processos fisiológicos**;
- Pode ocorrer em situações patológicas;

Causas da apoptose

Fisiológica

- Embriogênese (*extrema importância na vida embrionária*)
- Alterações hormonais (*endométrio, próstata, ovários*)
- Epitélio intestinal (*Alta taxa de renovação*)
- Células inflamatórias (*excesso de leucócitos após inflamação*)
- Linfócitos auto reativos potencialmente danosos (*No timo, quando apresentam defeitos no reconhecimento do MHC, entram em apoptose*)
- Morte celular Induzidas por T citotóxica (*via extrínseca, células induzem a apoptose de células danificadas, por ex. cancerosas*)

Patológica

- Dano ao DNA, Acúmulo de proteínas mal dobradas, infecções
- Doenças Virais (hepatites)
- Estímulos nocivos
- Atrofia patológica dos órgãos parenquimatosos após obstrução ductal (Diminui fluxo sanguíneo para determinado tecido, diminui volume celular para se manter vivo)
- Tumores
- Pode ocorrer junto com a necrose

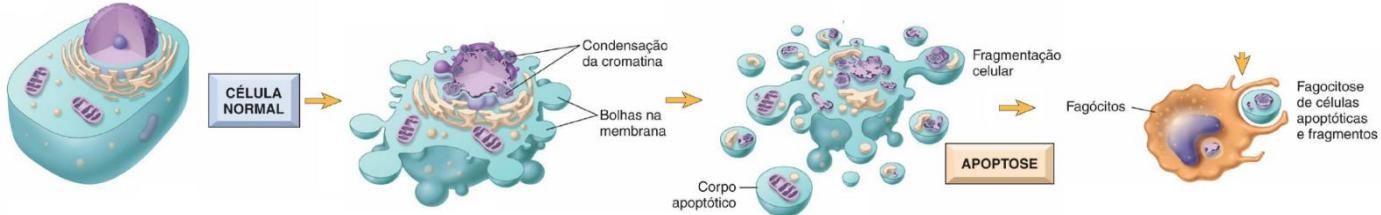
Morfologia da apoptose

- Diminuição do tamanho celular
- Degradação de proteínas – **Murchamento e diminuição do vol. citoplasmático**
- Condensação Nuclear (cromatina) – Inatividade celular, seguido da **decomposição do DNA**.
- **Formação de bolhas citoplasmáticas e corpos apoptóticos** – Fragmentação celular em bolhas com “restos” de organelas. Essas bolhas têm em sua superfície um receptor que **interage com os macrófagos, para que seja fagocitado (Limpeza celular)**.

(Em uma apoptose fisiológica, os macrófagos que atuam são residentes do tecido, não há resposta inflamatória)

- Fagocitose dos corpos apoptóticos por células adjacentes

- **Sem reação inflamatória adjacente** - A célula morta e seus fragmentos são limpos com pouco extravasamento de conteúdo celular, de forma que a morte celular apoptótica não causa uma reação inflamatória



Desregulação da Apoptose

- Apoptose defeituosa e aumento do tempo de sobrevida da célula;

- Cânceres;

- Doenças auto-imunes;

- Apoptose em excesso;

- Doenças neurodegenerativas;

- Infecções virais.

Patogênese da Apoptose

- Estímulos endógenos – receptores de membrana

- Estímulos exógenos – radiação ionizante, radiação UV, estresse oxidativo, agressão química, hipoxia, etc.

- Pode ser desencadeada:

- **Caspases**: Enzimas presentes no citosol de forma inativa -> recebem estímulos são ativadas e **ligam os genes pró apoptóticos**.
- **Citocromo C**: sai de dentro da membrana interna da mitocôndria e vai para o citosol onde se liga com as caspases ativas
- **Família Bcl** – Controlam a permeabilidade da mitocôndria. Bcl-2 e Bcl-XL mantêm a integridade das membranas mitocondriais e ficam inibindo genes pró apoptóticos (Bax e Bak)

Mecanismos da Apoptose

- **Caspases ativadoras ou iniciadoras** -> clivam pró formas inativas de caspases efetoras, ativando-as.

- Caspases 8, 9 e 10. (*No citoplasma*)

- **Caspases efetoras** -> clivam outras proteases que degradam diferentes substratos da célula incluindo: DNA, proteínas do citoesqueleto, resultando no processo apoptótico.

- Caspases 3, 6 e 7.

Via Mitocondrial (intrínseca)

- Mitocôndrias possuem várias proteínas que são capazes de induzir a apoptose, incluindo o citocromo C.

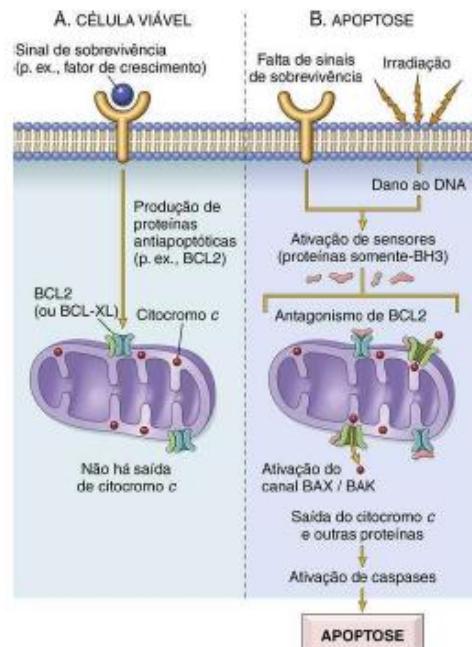
- Quando as **membranas mitocondriais se tornam permeáveis**, o **citocromo C escapa para o citoplasma**, desencadeando a **ativação das caspases e a morte apoptótica**.

- Genes **Inibidores da apoptose** ficam ativados (**Bcl2 e Bcl-XL**), após o estímulo para que ocorra a apoptose, **os genes promotores da apoptose inativam os inibitórios (Bax, bak)**.

- Bak e Bax inserem na membrana mitocondrial e formam canais através dos quais o citocromo c e outras proteínas mitocondriais extravasam para o citosol.

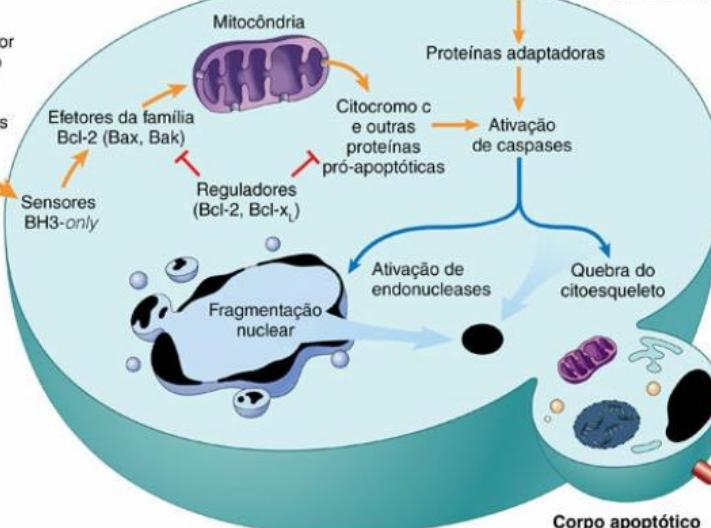
- Citocromo ativa as caspases-9, ativando uma cascata de caspases que desencadeia a fragmentação nuclear e formação de corpos apoptóticos.

- **Estímulo:** células são privadas de fatores de crescimento e sinais de sobrevivência, ou são expostas a agentes que danificam o DNA, ou acumulam quantidades inaceitáveis de proteínas mal dobradas.



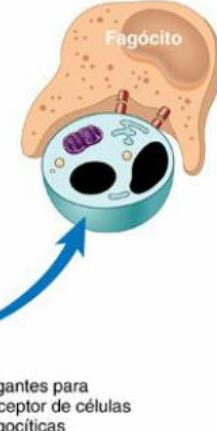
VIA MITOCONDRIAL (INTRÍNSECA)

- Lesão celular**
 - Retirada do fator de crescimento
 - Dano ao DNA (por radiação, toxinas, radicais livres)
 - Proteínas dobradas anormalmente (estresse do RE)



VIA DO RECEPTOR DE MORTE (EXTRÍNSECA)

- Interações ligante-receptor
 - Fas
 - Receptor de TNF



Via do receptor de morte (extrínseca) da apoptose

- As células expressam em sua superfícies receptores de morte que desencadeiam a apoptose (**TNF I e Faz**)

- O Ligante Faz/FasL é encontrado principalmente em linfócitos T ativados

- Quando as células T reconhecem alvos com o receptor Faz, ocorre a ligação **e ativam as caspases-8 no citoplasma**, desencadeando o processo de apoptose.

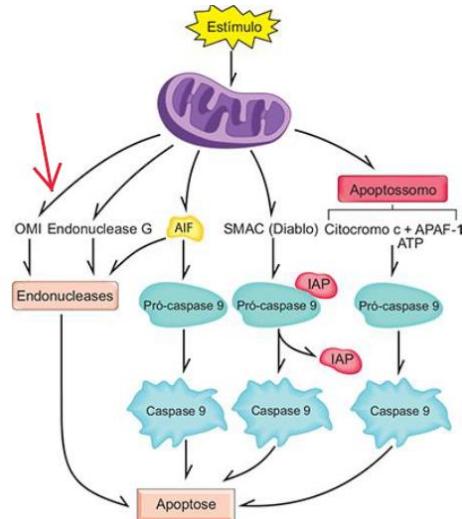
Apoptose independente das caspases

- Ocorre em algumas infecções virais em que **os vírus inibem as caspases**

- Nesses casos, há também aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial externa que libera OMI (serina protease), endonuclease G e AIF (apoptosis inducing factor);

- AIF induz condensação da cromatina, enquanto endonuclease G promove fragmentação do DNA, mas sem fragmentação do núcleo;

- A célula morre, com volume reduzido, núcleo condensado e cromatina agrupada na membrana nuclear, mas sem cariorréx; trata-se de morte celular em parte semelhante a apoptose, mas feita sem ativação de caspases



AUTOFAGIA

- Morte celular programada não apoptótica – Liberação de enzimas e destruição das estruturas celulares

(*Diferente da apoptose que sofre um murchamento, mas não tem a destruição de estruturas*)

- O processo no qual a célula digere seu próprio conteúdo

- Ela envolve a entrega de materiais citoplasmáticos ao lisossomo para degradação; Dependendo da forma como o material é entregue, a autofagia pode ser classificada em três tipos

- **Autofagia mediada por chaperonas**

- **Microautofagia** - Alguns compostos celulares são removidos da estrutura celular, **sem destruição de toda célula**
- **Macroautofagia** – autofagia

Mecanismo

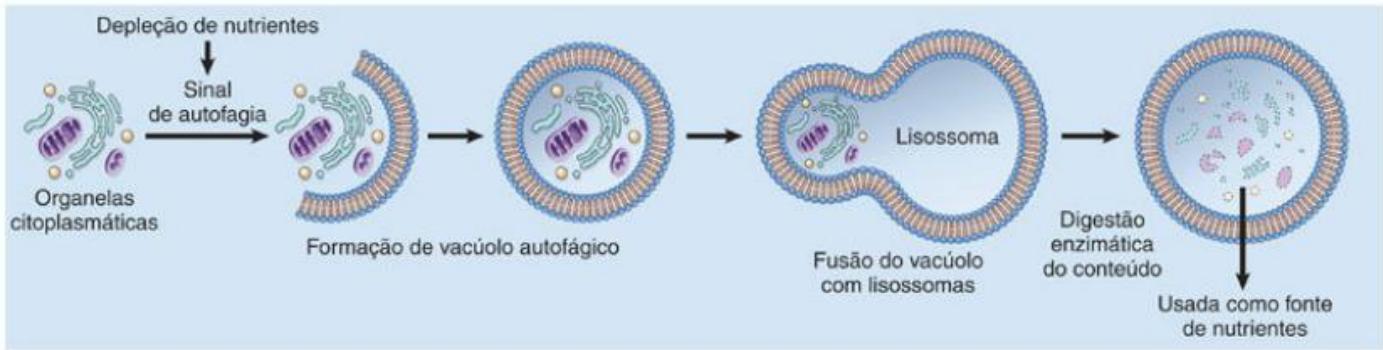
- Envolve o sequestro de organelas celulares em vacúolos autofágicos citoplasmáticos (autofagossomo) que se fundem com os lisossomos e digerem o material incluso;

- **Resposta adaptativa reforçada durante a privação de nutrientes**, permitindo que a célula se canibalize para sobreviver;

- A formação do autofagossomo é regulada por mais de uma dúzia de proteínas que atuam de forma coordenada e sequencial;

- A desregulação da autofagia ocorre em muitos estados de doença, incluindo cânceres, doenças inflamatórias intestinais e distúrbios neurodegenerativos.

- A autofagia desempenha um papel na defesa do hospedeiro contra certos microrganismos.



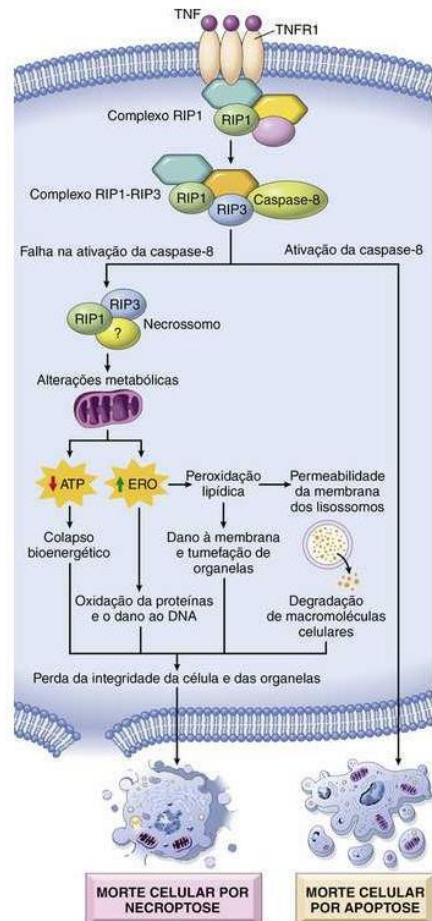
NECROPTOSE (Necrose regulada)

- Compartilha aspectos da necrose e da apoptose. Os seguintes aspectos caracterizam a necroptose:

- Assemelha-se morfológicamente à necrose e, patogeneticamente, à apoptose como uma forma de morte celular programada;
- A necroptose é desencadeada pela ligação de **TNFR1** e proteínas de vírus RNA e DNA;
- Morte celular programada “independente de caspases”;
- A sinalização de **RIP1 RIP3** reduz a geração mitocondrial de ATP, causa a produção de ERO e aumenta a permeabilidade de membranas lisossômicas, **causando tumefação celular e danos à membrana, como ocorre na necrose;**
- A liberação de conteúdo celular evoca uma **reação inflamatória como na necrose.**

- O processo da necroptose começa de um modo semelhante ao da **forma extrínseca da apoptose.**

- Embora a ligação de TNFR1 seja o modelo mais amplamente estudado de necroptose, muitos outros sinais, incluindo ligação de Fas, e sensores de DNA e RNA virais a serem identificados, bem como agentes genotóxicos, também podem desencadear a necroptose.



OUTRAS FORMAS DE MORTE CELULAR

- Piroptose
- Catástrofe mitótica
- Degeneração walleriana
- Corneificação de ceratinócitos
- Entose
- Morte excitotóxica
- Eriptose
- Netose

2. DISTÚRBIOS DO METABOLISMO CELULAR

Degeneração

- Definição: Lesão reversível secundária a alterações que resultam em acúmulo de substâncias no interior da células.
- 4 tipos de degenerações principais:

- 1) Por acúmulo de água
- 2) Acúmulo de proteínas
- 3) Acúmulo de lipídeo
- 4) Acúmulo de carboidratos

Sufixo *-OSE* é empregado para designar degeneração. Ex: glicogenose (degeneração glicogênica)

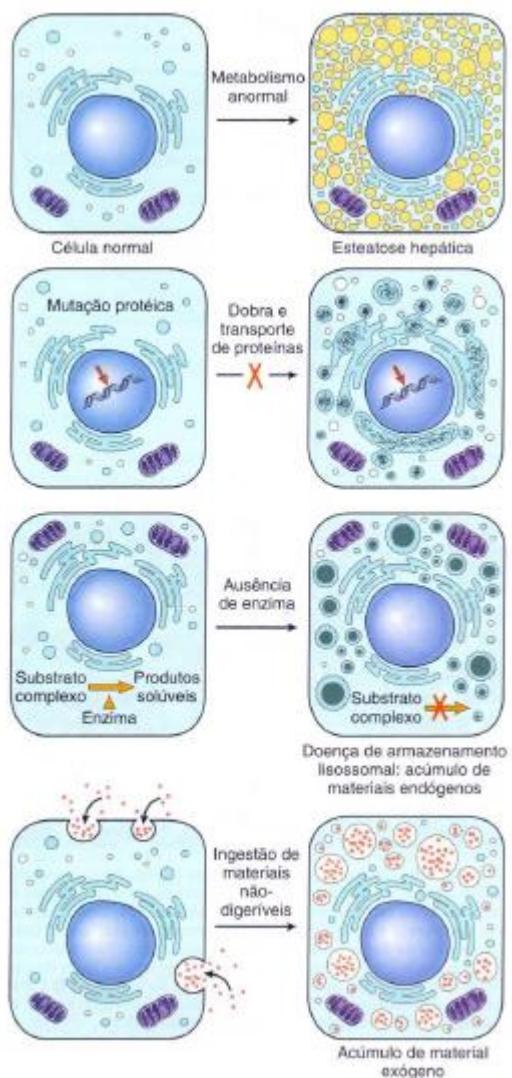
Classificação



Patogênese dos Acúmulos intracelulares

- Sob algumas circunstâncias, as células podem acumular quantidades anormais de várias substâncias, que podem ser inofensivas ou causar vários graus de lesão.
- Metabolismo anormal de substâncias endógenas -> A substância pode estar localizada no citoplasma, dentro de organelas (tipicamente lisossomos) ou no núcleo, e pode ser sintetizada pelas células afetadas ou pode ser produzida em outra parte.
- As principais vias de acúmulo intracelular anormal são a **remoção e a degradação inadequada** ou **produção excessiva de uma substância endógena**, ou **deposição de um material exógeno anormal**.
- O acúmulo se dá devido a fatores genéticos no metabolismo, armazenamento ou transporte ou secreção destas substâncias;
- Deficiência de enzimas críticas que previnem degradação de substratos nos lisossomos;

Mecanismos de Deposição Intracelular



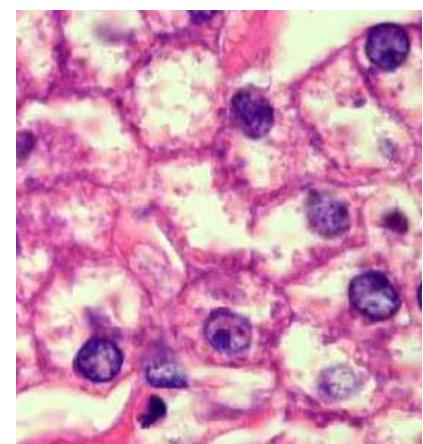
- Mecanismos de acúmulos intracelulares:

- (1) Metabolismo anormal, como na degeneração gordurosa no fígado.
- (2) Mutações que causam alterações no dobramento e transporte da proteína, de modo que as moléculas defeituosas se acumulam intracelularmente.
- (3) Deficiência de enzimas essenciais responsáveis pela degradação de determinados compostos, fazendo com que os substratos se acumulem nos lisossomos, como nas doenças de armazenamento lisossomial.
- (4) Incapacidade para degradar as partículas fagocitadas, como no acúmulo do pigmento carbono (material exógeno)

Degeneração Hidrópica

- Alteração Hídricas -> **Acúmulo de água no interior da células**
- Provocado por distúrbios no equilíbrio hidroelectrolítico.
- Acontece uma lesão e: diminui a produção de ATP, lesiona a membrana, interfere na integridade de moléculas que formam a bomba -> leva ao **mal funcionamento da bomba de sódio e potássio**, o desequilíbrio de eletrólitos (+ sódio, - potássio, + pressão osmótica) faz com que a célula **encha-se rapidamente de água**, empurrando **o núcleo**.
- Características microscópicas:

- **Células tumeffeitas;**
- **Núcleo empurrado para a periferia**
- Presença de **vacúolos no citoplasma**: Grandes e únicos ou pequenos e numerosos;
- Célula com aspecto de balão.



Etiologia

- Infecções agudas graves;
- Tóxicos exógenos e Tóxicos endógenos -> Lesam a MP

- Carência de Oxigênio;
- Fome grave.

Patogênese

- Pode existir numa mesma célula a tumefação turva e degeneração vacuolar;
- Entrada de água deve-se ao aumento de permeabilidade na membrana celular;
- A rapidez de entrada de água ocorre devido ao rápido comprometimento do mecanismo da bomba de sódio-potássio

Acúmulos lipídicos

- Triglicerídeos
- Colesterol/ ésteres de colesterol
- Fosfolipídios
- Lipídios e carboidratos

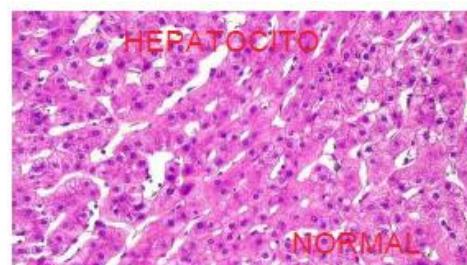
Alterações lipídicas

- Esteatose ou degeneração gordurosa
- Acúmulo de triglicerídeos nas células por defeitos entre a entrada dos ácidos graxos e a saída das lipoproteínas
- **Comum no fígado** (órgão envolvido no metabolismo de gordura) e coração
- Leve: não prejudica a função celular
- Grave: pode levar à morte celular

Esteatose

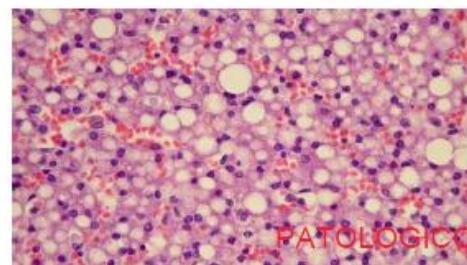
- **Acúmulo de gorduras** no citoplasma de células

- Acomete **principalmente fígado**, mas pode ocorrer coração, rins e tecido conjuntivo.
- O acúmulo se dá pela lesão celular em que um agente interfere no metabolismo dos ácidos graxos da célula, aumentando sua captação ou síntese ou dificultando sua excreção, utilização ou transporte.



Patogênese:

- Alteração progressiva celular;
- Ocorre nas células do:
 - parênquima,
 - estroma,
 - substâncias intercelulares;



Características microscópicas:

- Processo difuso no lóbulo, perilobular ou centro lobular – pode estar localizado em algumas regiões do fígado ou em todo órgão
- Citoplasma dos hepatócitos mostrando espaços vazios sob forma de pequenos ou grande vacúolos.

Etiopatogenias mais comuns

- Etilismo

- **Tóxina** – Lesa o RE rugoso, reduzem a síntese de lipoproteínas (*transportadoras de triglicerídeos e colesterol*)

- **Hipóxia** – aumento da síntese da ac. Graxos pelo acúmulo de acetil coA-> *com a diminuição do O₂, diminui a oxidação do Acetyl-coA, que se acumula.*

- Caquexia cancerosa

- Diabete melito

- **Desnutrição** – A carência nutricional de proteínas reduz a produção de lipoproteínas, que é responsável por transportar colesterol e triglycerídeos, levando ao acúmulo destes na célula. Além disso, a ingestão calórica deficiente causa a mobilização dos lipídeos do tecido adiposo, aumentando os ácidos graxos no fígado.

- Obesidade



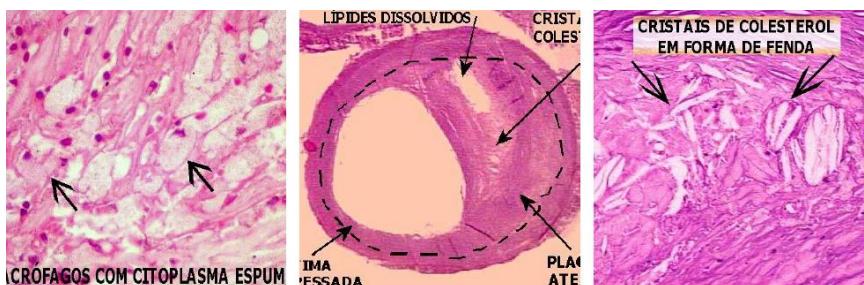
- Fígado amarelado, esteatoso, xantomatoso.

Aterosclerose

- Deposição de lipídeos em artérias

- Dislipidemias: **aumento de triglicerídeos e colesterol no plasma**

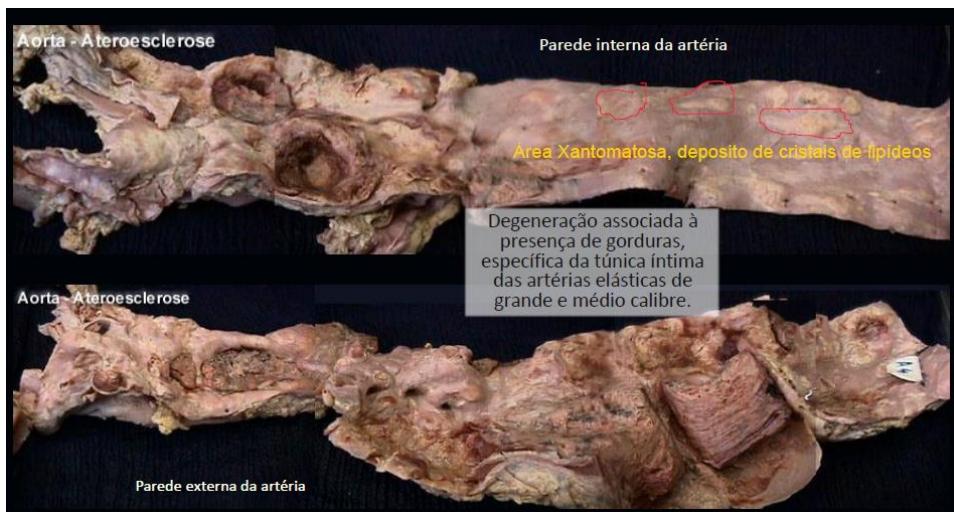
- Complicações: Ulceração, Embolia, Calcificação, Obstrução



- Macrófagos espumosos – tentam fagocitar a gordura

- Fina camada de tecido conjuntivo dos vasos, **Túnica íntima**, é onde irão se **depositar os lipídeos**, causando o espessamento desta.

- IMPORTANTE: Acontece em **Artérias de médio e grande calibres**, na **túnica íntima**.



Acúmulos Proteicos

- Gotículas, vacúolos ou agregados eosinofílicos no citoplasma;
- Ocorrem por **aumento da síntese de proteínas, defeitos na síntese, acúmulo de proteínas anormais**;
- Aparecimento de material nos tecidos cujo aspecto é róseo e vítreo nos preparos histológicos corados por hematoxilina e eosina.

Alterações proteicas

- As proteínas que se acumulam **podem ser proteínas normais secretadas que são produzidas em quantidade excessiva**;
- Defeito **intracelular no transporte e secreção de proteínas** fundamentais;
- Acúmulo de proteínas do citoesqueleto;
- Agregação de proteínas anormais.

Nos rins, por exemplo, quantidades mínimas de albumina filtradas pelo glomérulo são normalmente reabsorvidas por pinocitose nos túbulos contorcidos proximais. Entretanto, em distúrbios com extravasamento proteico maciço através do filtro glomerular (p. ex., na síndrome nefrótica), ocorre reabsorção muito maior de proteína e as vesículas que contêm essa proteína se acumulam, resultando na aparência histológica de gotículas citoplasmáticas hialinas róseas

Os defeitos adquiridos do colágeno

- Modificações em fibras colágenas e reticulares podem ocorrer por
 - Defeitos genéticos que comprometem a estrutura, a síntese ou a degradação do colágeno
 - Alterações adquiridas que interferem na sua síntese ou degradação
- As Doenças são complexas e manifestam-se
 - Na pele (elasticidade resistência alteradas)
 - Nos vasos sanguíneos (aneurisma, pois alguns defeitos são comuns às fibras elásticas)
 - No intestino, no globo ocular (a esclerótica é rica em colágeno)
 - Nos ossos (Onde o colágeno é constituinte importante da matriz)

- **Carência de vitamina C** leva à hidroxilação deficiente de colágeno, o que compromete também a glicosilação e a formação de ligações cruzadas. (*É o que ocorre no escorbuto, em que há alterações da membrana basal por modificações no colágeno do tipo IV, levando a fragilidade capilar e hemorragias. Além disso, há comprometimento dos alvéolos dentários e da dentina, podendo aparecer deformidades ósseas*)

- Existem substâncias que inibem a prolina-hidroxilase (hidralazina) ou impedem a formação de ligações cruzadas (penicilamina). (*Durante a gravidez, tais substâncias podem provocar alterações graves em fibras colágenas do feto*)

- A carência de cobre provoca diminuição na atividade da lisiloxidase; (*Em porcos, essa condição é acompanhada de alterações em fibras colágenas e elásticas*)

- **Degradação excessiva de colágeno** ocorre por ação de **colagenases liberadas por células fagocitárias em locais inflamados;**

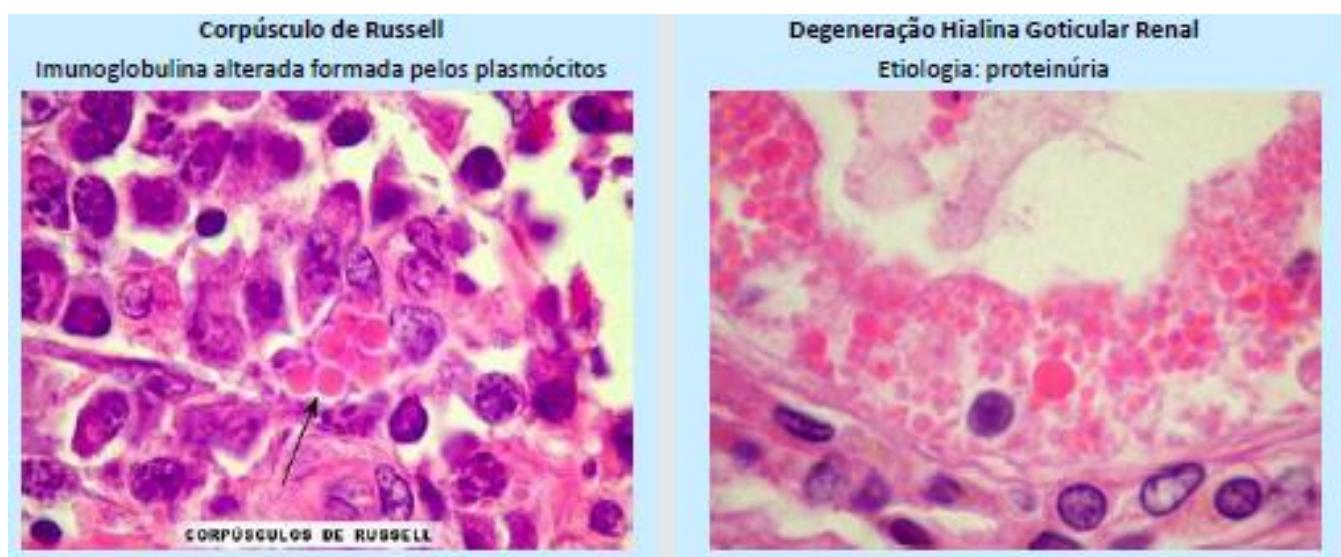
- **A deposição anormal de colágeno** e de outros componentes da matriz extracelular **acontece em doenças fibrosantes** denominadas fibroses.

Doenças congênitas do colágeno

Alteração básica	Doença
Mutação nos genes das cadeias alfa	Osteogênese imperfeita (I, II, IV) Síndrome de Ehlers-Danlos (VII)
Deficiência de lisina-hidroxilase	Síndrome de Ehlers-Danlos (VI)
Deficiência de glicosiltransferase	Epidermólise bolhosa congênita
Deficiência de pró-colágeno peptidase	Dermatopráxis
Deficiência de lisil-oxidase	Cútis flácida (cutis laxa) Síndrome de Menkes Síndrome de Ehlers-Danlos (V)
Desconhecida	Síndrome de Ehlers-Danlos (III, VIII) Osteogênese imperfeita (III)

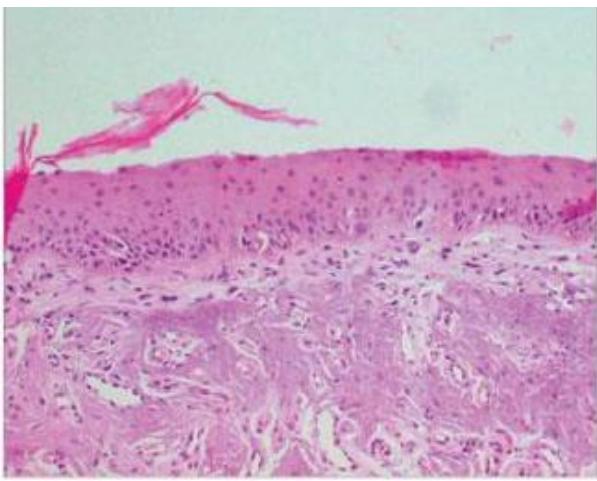
Acúmulo de Substância Hialina

- Acúmulo de material proteico e acidófilo nas células



Degeneração basofílica do colágeno - Elastose solar

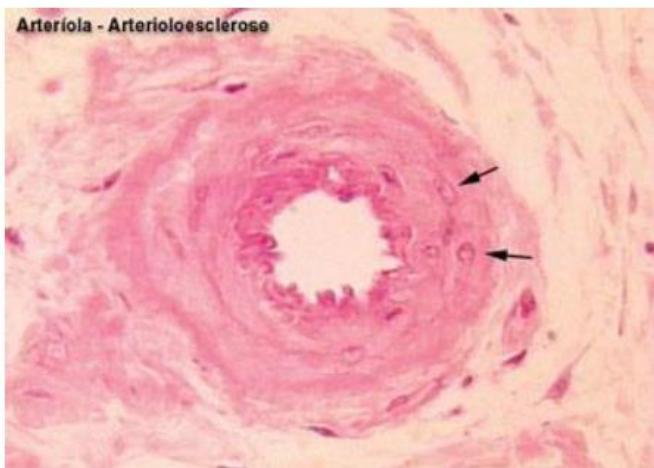
- Em lâmina, perde a coloração eosofílica e fica “descorado”



Arteriolosclerose

- Acúmulo de proteínas na **túnica média** em **pequenas artérias (arteríolas)**

- Arteríolas vão apresentar rigidez, aumento da resistência periférica, e aumento da pressão.
- Em diabéticos tem mais predisposição de acumular proteínas em capilares e arteoríolas, desencadeando várias outras patologias.



Amiloidose

- É resultado de um processo de **enovelamento anormal das proteínas**, que são **depositadas como fibrilas em tecidos extracelulares** e **interrompem o funcionamento normal**;
- A presença de grande quantidade de grupos de açúcares carregados nessas proteínas adsorvidas confere as características de coloração dos depósitos que pensava se que tinham semelhança com o amido -> amilose;
- Forma se em **tecido conjuntivo** e **parede de vasos**;
- Cora se com Vermelho congo;
- Na ultramicroscopia observa se fibrilas;
- Essa composição proteica é responsável por 95% da constituição do amilóide; os 5% restantes constituem glicoproteínas;
- Existem 20 proteínas diferentes podem se agregar e formar fibrilas com a aparência do amiloide.



Classificação da Amiloidose

Classificação da Amiloidose

Categoria Clinocopatológica	Doenças Associadas	Proteína Fibrilar Principal	Proteína Precursora Quimicamente Relacionada
Amiloidose Sistêmica (Generalizada)			
Discrasias dos imunócitos com amiloidose (amiloidose primária)	Mieloma múltiplo e outras proliferações de plasmócitos monoclonais	AL	Cadeias leves de imunoglobulina, principalmente do tipo λ
Amiloidose sistêmica reativa (amiloidose secundária)	Condições inflamatórias crônicas	AA	SAA
Amiloidose associada à hemodiálise	Insuficiência renal crônica	$\text{A}\beta_2\text{m}$	β_2 -microglobulina
Amiloidose hereditária			
Febre familiar do Mediterrâneo		AA	SAA
Neuropatias amiloidóticas familiares (diversos tipos)		ATTR	Transtiretina
Amiloidose sistêmica senil		ATTR	Transtiretina
Amiloidose Localizada			
Cerebral senil	Doença de Alzheimer	$\text{A}\beta$	APP
Endócrina	Diabetes tipo 2		
Carcinoma medular da tireoide		A Cal	Calcitonina
Ilhotas de Langerhans		AIAPP	Peptídio amiloide das ilhotas
Amiloidose atrial isolada		AANF	Fator natriurético atrial

- **Amiloidose primária:** não existe uma causa evidente para o aparecimento da Amiloidose. Ex: mieloma múltiplo;
- **Amiloidose secundária:** o aparecimento da Amiloidose se correlaciona com causas primárias, como uma inflamação crônica infecciosa e não infecciosa. São reativas a degradação celular prolongada. Ex: artrite reumatoide
- **Amiloidose secundária associada a hemodiálise:** altas concentrações de β 2 microbulina em pacientes com doença renal (60-80% dos pacientes de hemodiálise desenvolvem depósito amiloide na sinovia);
- **Amiloidose heredofamiliar:** maioria é rara e geograficamente limitada. A mais estudada é a Febre Familiar do Mediterrâneo (Armênia, Judeus e Árabes) causa inflamação na superfícies serosas;
- **Amiloidose de envelhecimento:** amiloidose cardíaca senil podem apresentar cardiomiopatias e arritmias.

Acúmulos de Glicogênicos

- Principalmente em células musculares cardíacas e musculares estriadas
- O acúmulo se dá pela **deficiência de enzimas envolvidas no processo de degradação do glicogênio**.
- O glicogênio é uma forma de armazenamento de açúcares nas células animais;

- Órgãos que mantêm depósitos de glicogênio:

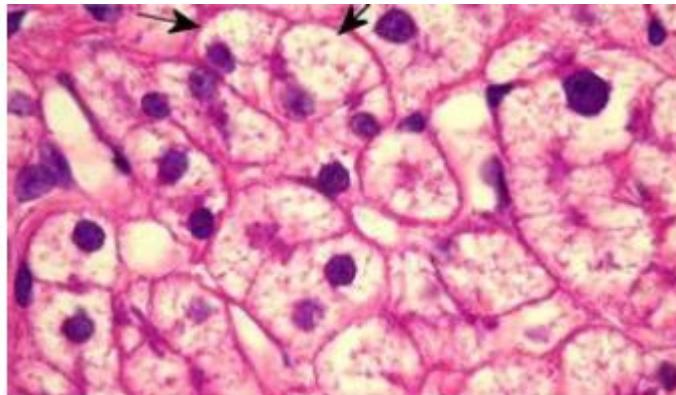
- Fígado até 6% do conteúdo citoplasmático: Pode exportar glicose para outros órgãos
- Músculo esquelético 0,7% do conteúdo citoplasmático: Utilizado pela própria fibra muscular

- A síntese e degradação do glicogênio envolvem conjuntos separados de enzimas funcionando de forma irreversível;

- Ao menos 8 enzimas envolvidas;

- A **falta das enzimas do metabolismo do glicogênio** acarreta várias doenças autossômicas recessivas chamadas glicogenoses. Há pelo menos 12 já descritas.

- Leva a -> Afuncionabilidade celular, prejudicando o funcionamento normal do órgão.



-> Diferente do edema, que o núcleo vai para a periferia, devido a rápida entrada de água, aqui o depósito de glicogênio é gradual, assim o núcleo está centralizado.

Acúmulos Pigmentares

- Exógenos (vem do meio ambiente para o organismo) ou endógenos (do próprio organismo)

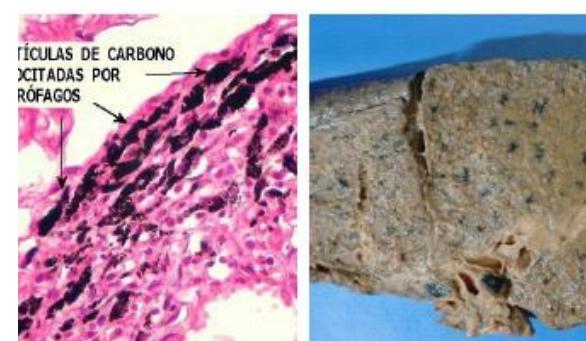
EXÓGENOS:

Antracose

- Partículas de **carbono** da poluição atmosférica que chegam aos alvéolos

- São inertes no citoplasma dos macrófagos ou no interstício. (Macrófago de poeira ou aoveolar)

- Macroscopia: manchas pretas pequenas na superfície pleural e de corte, nos pulmões e gânglios hilares e mediastinais

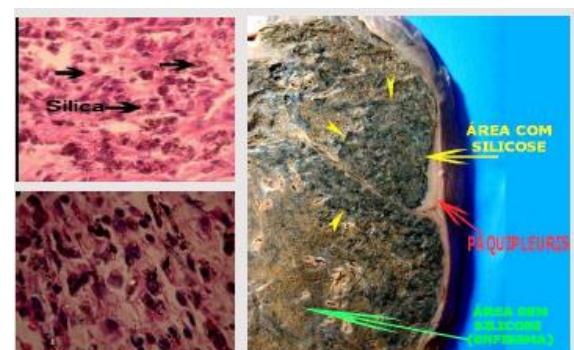


- Microscopia: pigmento negro, livre ou fagocitado Partículas muito finas, não refringentes

Silicose

- Lesão pulmonar permanente causada pela **sílica** (óxido de silício, SiO₂), **inalada por mineiros, trabalhadores em pedreiras, marmorarias, cerâmicas, etc.**

- **Fibrose permanente**, difusa ou nodular, do parênquima pulmonar, da pleura (paquipleuris) e dos linfonodos regionais.



- Causa pneumopatia restritiva (dificuldade de expansão pulmonar) Instalação gradual e insidiosa ao longo de vários anos.

- A fibrose prossegue inexoravelmente, mesmo após cessada a exposição à sílica.

- Microscopicamente: partículas birrefringentes (brilha com a luz) de sílica em meio ao tecido fibroso.

Tatuagem

- TATUAGEM feita por sais de enxofre, mercúrio, ferro e outros corantes. A **fagocitose, feita por macrófagos**, desses pigmentos **pode provocar a transferência destes para linfonodos regionais**.

- Cor: varia conforme o tipo de pigmento presente.

ENDÓGENOS:

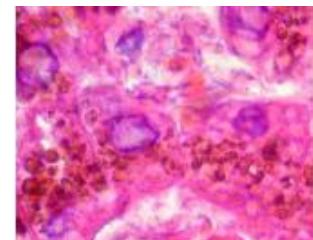
A pigmentação endógena pode ser dividida em dois grupos:

- **Grupo dos pigmentos hemáticos**
 - Lise da hemoglobina;
- **Grupo dos pigmentos não-hemáticos**
 - Melanina;
 - Lipofuscina.

Hemossiderina

- A hemossiderina é a armazenagem do **ion ferro cristalizado**

- **Oriunda da lise de hemácias**, de dieta rica em ferro ou da hemocromatose idiopática alteração da concentração da hemoglobina nos eritrócitos



- Coloração amarelo acastanhado.

Bilirrubina

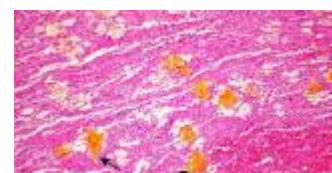
- Derivado da hemoglobina, mas não contém ferro, presente na bile



Hematoidina

- Pigmento de coloração mais amarelada que a hemossiderina, apresentando granulação sob a forma de cristais bem nítidos.

- Não possui ferro, semelhantemente à bilirrubina. **Forma-se em locais com pouco oxigênio.**



Lipofuscina

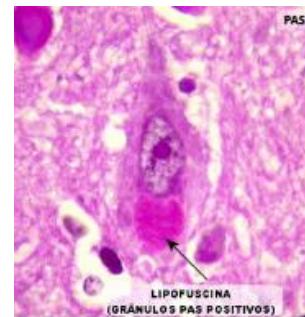
- Pigmento de **desgaste ou envelhecimento celular**;

- Habitualmente visto em células de vida longa que não se dividem -> neurônios e cardiomiócitos

- Emagrecimento intenso ou caquexia (perda de tecido adiposo e músculo ósseo)

- Atrofia parda;

- É uma **ipoproteína, não digerido pelos lisossomos e que nele se acumula**;



- Não lesa as células.

- *Características microscópicas:*

- Acumula-se em células do miocárdio, hepatócitos centrolobulares, na base de neurônios;
- Grânulos amarelo-pardacentos, insolúveis nos solventes de gordura.

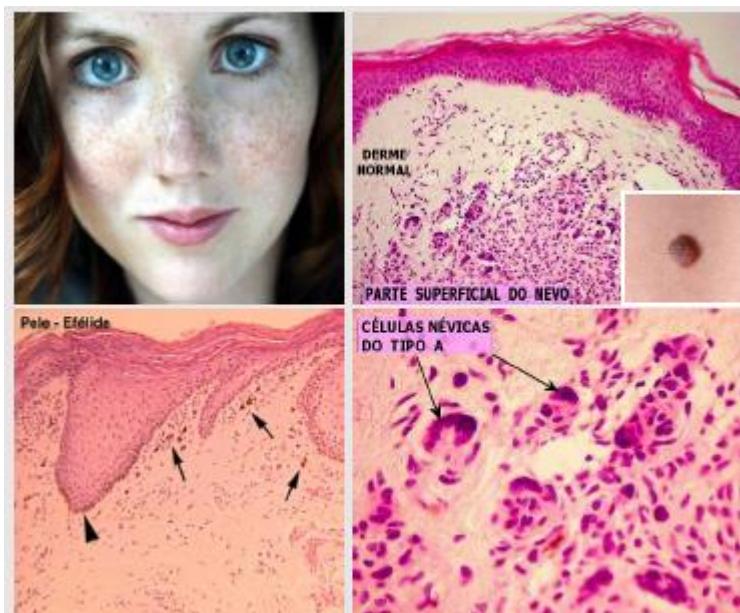
Pigmentação Melânica

- Pigmento

- **Sardas ou Efélides:** Reação orgânica do organismo, em reação ao sol. Locais mais expostas ao sol, é onde terão mais.

- **Acúmulo de melanócitos** -> Migração da camada epitelial para a lâmina própria (tecido conjuntivo) e então serão chamadas de células névicas.

- **Nevo** – Proliferação de melanócitos, formando pintas. Aumento volumétrico.



Diminuição localizada da pigmentação melânica

- **Vitiligo:**

- Predileção por mulheres;
- Hipomelanose autoimune adquirida;
- Causada pela **diminuição da quantidade de melanócitos produtores de pigmento na epiderme**;
- **Degeneração dos queratinócitos, melanócitos e células de Langhans da camada basal**, acompanhada por infiltrado inflamatório mononuclear com linfócitos e macrófagos na derme papilar;
- Sítios mais acometidos: cabeça, membros e tronco.

- **Albinismo:**

- É uma forma autossômica recessiva;
- Localizada principalmente na região do crânio;
- Os melanócitos encontram-se em número normal, mas não produzem pigmento.

3. CALCIFICAÇÃO PATOLÓGICAS

- É um processo comum em uma ampla gama de doenças e constitui uma **deposição anormal de sais de cálcio**.

Ca²⁺

- Calcificações patológicas ocorrem em concomitância **com necrose e degeneração celular** e pode estar presente na lesão crônica;

- É um elemento tóxico para as células;

- Por essa razão existem mecanismos diversos e complexos para manter um gradiente de concentração com cálcio intracitoplasmático rigorosamente baixo;

- Isto permite o seu papel como segundo mensageiro na tradução dos sinais participando de importantes processos como ativação, secreção, contração, exaustão e mesmo a morte celular.

(O cálcio tem sua concentração ideal para o funcionamento da célula, fora isso, se torna patológico)

Mecanismo

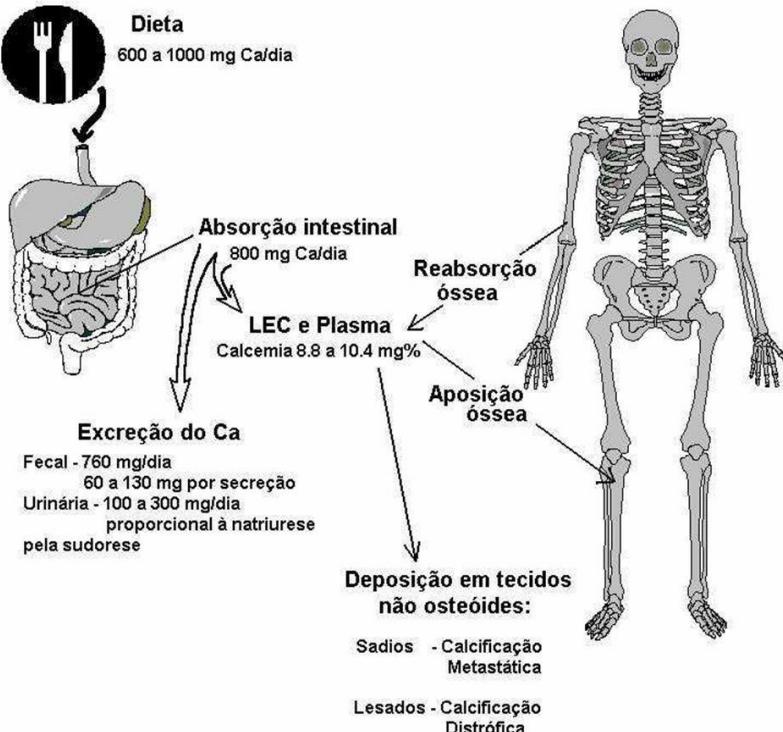
- Sempre deve se formar um **núcleo inicial**, principalmente de **hidroxiapatita**, que no caso é heterotópico.

- Esse núcleo pode, por exemplo, **iniciar-se nas mitocôndrias**, sede celular dos depósitos normais de cálcio na célula, quando esta entra em contato com grandes concentrações desse íon no citosol ou no líquido extracelular.

- Dependendo da situação envolvida em cada alteração funcional ou morfológica do tecido, podem-se distinguir três tipos de calcificação heterotópica:

- 1) Distrófica
- 2) Calculose (ou litíase)
- 3) Metastática

(Calcificação fisiológica = dos tecidos mineralizados, fora isso, patogênico)



Paratormônio – Disponibiliza cálcio ao organismo, proveniente dos ossos

Paratormônio age no osteoclasto, que faz a remoção do cálcio

A Calcitonina inibe diretamente a ação dos osteoclastos

Calcificação Distrófica

- Ocorre secundariamente, **após uma lesão**.

(Ex: necrose, paciente com tuberculose, o organismo pode calcificar o tecido como forma de aprisionamento do patógeno)

- **Incrustação de sais em tecidos previamente lesados**, com processos **avançados de lesões celulares irreversíveis ou necrose**.

- Se relaciona com áreas que sofreram agressões e que apresentam estágios avançados de lesões celulares irreversíveis ou já necrosadas.

- É comum observar **calcificações distróficas nas paredes vasculares** de indivíduos senis com **aterosclerose**, cujo processo se caracteriza por presença de necrose no endotélio vascular devido à deposição de placas de ateroma.



- Na polpa dentária:

- Essas calcificações apresentam-se lineares ou nodulares, estas com deposição mineral em lamelas concêntricas.
- Todos os depósitos de calcificação distrófica apresentam-se com padrão irregular, diferentemente das calcificações normais

Etiologia

- Algumas teorias foram criadas em função dos fatores que regulam as calcificações normais. Esses fatores geralmente implicam a **formação exagerada ou a secreção aumentada de fosfato de cálcio e carbonato de cálcio**, os quais são responsáveis pela formação inicial dos núcleo de calcificação. Os mais estudados são:

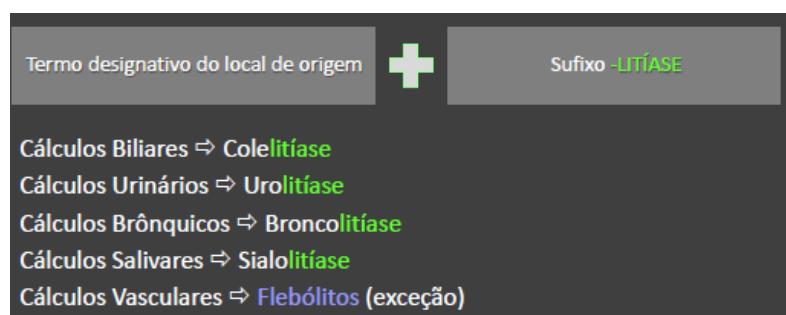
- **Fosfatase alcalina** (enzima): Comumente observada nos processos normais de calcificação. **Nos tecidos lesados é aumentada a sua liberação, o que facilita a formação de fosfato de cálcio**.
- **Alcalinidade**: Tecidos necrosados, a **alcalinidade está aumentada**, provocando uma **diminuição da solubilidade do carbonato de cálcio**. Este, agora menos solúvel, precipita-se mais facilmente.
- **Presença de proteínas extracelulares**: Acredita-se que algumas proteínas, como o colágeno, possuem afinidade pelos íons cálcio, principalmente nos processos normais de calcificação. **Em tecidos necrosados, essas proteínas podem estar "descobertas", mais livres para associação com o cálcio**, estimulando a deposição destes sobre essa matriz proteica.

Calculose ou litíase

- **Calcificação em estruturas tubulares** diferentes de vasos sanguíneos
- Não difere muito dos padrões de formação da calcificação distrófica (**necessário lesão prévia**)
- **Formação de um núcleo calcificado de forma distrófica, esse núcleo se desloca para a luz do ducto, onde cresce devido a sucessivas incrustações ao redor de sua estrutura**

- Ocorre principalmente pela presença de **pH alcalino** e pela **concentração de carbonato de cálcio e de fosfato de cálcio** no local

- A calcúlose pode levar à obstrução, à lesão ou à infecção de ductos, principalmente do pâncreas, da glândula salivar, da próstata e dos tratos urinário e biliar



Calcificação Metastática

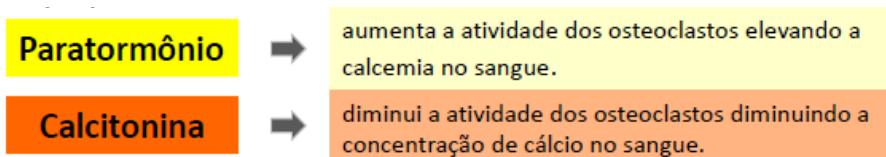
- **Aumento da calcemia (hipercalcemia)** em tecidos onde **não necessariamente existia lesão prévia**, ocorre depósito nos órgãos;

- Mais Disseminada no organismo

- **Etiologia:**

As principais causas de hipercalcemia são:

- **Absorção aumentada de cálcio no tubo gastrintestinal:** excesso de vitamina D
- **Mobilização excessiva de cálcio dos ossos:** reabsorções causadas por metástases ósseas, hiperparatireoidismo (**aumento da secreção de paratormônio** - Tumor na paratireoide → Remoção excessiva de cálcio dos ossos).



- Os tecidos calcificados metastaticamente (como pulmão, vasos sanguíneos, fígado e mucosa gástrica) podem ter sua função comprometida; Entretanto, a situação de hipercalcemia é mais preocupante clinicamente do que a calcificação em si.

(É preciso ser pesquisado o que está ocasionando a calcificação metastática, já que é algum mau funcionamento do organismo)

Evolução das calcificações

- As consequências da calcificação dependerão do local e da intensidade da deposição dos sais. Geralmente o depósito de cálcio é considerado inócuo e inerte, apesar de permanente e irreversível;

- A calcificação distrófica geralmente não tem grandes efeitos deletérios sobre o organismo, exceto quando afetando válvulas cardíacas;

- Pode ser considerada benéfica, **se encarcerar o agente agressor**;

- Em geral, a calcificação metastática não causa disfunção clínica significativa, **sendo a condição hipercalcêmica mais importante que a calcificação em si**, exceto quando compromete os pulmões ou os rins (nefrocalcinoze).

4. INFLAMAÇÃO

- A inflamação é uma **resposta** dos tecidos vascularizados às **infecções e aos danos teciduais** que **recruta células e moléculas do sistema de defesa** do hospedeiro **da circulação para os locais onde são necessários**, a **fim de eliminar os agentes agressores e reparar o dano tecidual**

- Reação dos vasos sanguíneos, que leva ao acúmulo de fluido e leucócitos nos tecidos extravasculares.

(*A resposta inflamatória é uma lesão vascular dos tecidos conjuntivos*)

MECANISMO DE DEFESA:

- Reação Vascular – Imunidade inata
- Reação Celular – Imunidade adquirida

CAUSAS

- Infecções (bactérias, vírus, parasitas, fungos)
- Necrose tecidual
- Corpos estranhos
- Reações imunes

Mecanismo de defesa do organismo

- **Inatos:** Primeira Linha de defesa, resposta rápida e inespecífica

- Mecânica pele (células justapostas), epitélio de mucosas, cílios
- Humoral (Sistema complemento, interferons, produtos secretados pelas mucosas)
- Celular neutrófilos, monócitos (sangue, no tecido é macrófago), eosinófilos, linfócitos, basófilos, sistema reticuloendotelial (SRE) ou sistema fagocitário mononuclear.

- **Adaptativos:** reconhecimento de抗ígenos, envolvendo ativação humoral e celular, resposta demorada, mas específica (macrófagos e linfócitos)

- **Etiopatogenia:** agentes físicos, químicos, infecciosos, e auto imune -> Agressão aos tecidos

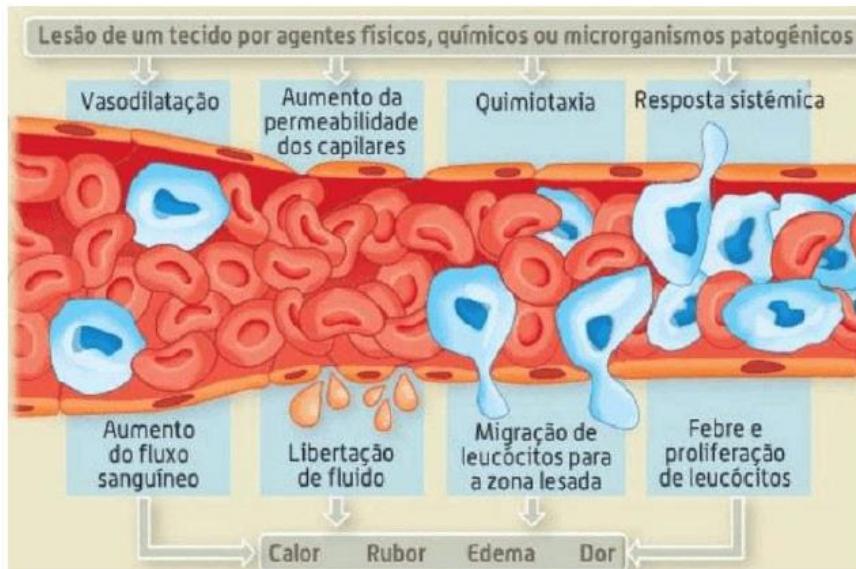
- **Tipos:** aguda e crônica

- A resposta inflamatória está intimamente ligada ao processo de reparo

- Objetivo processo inflamatório -> **Remoção do agente causal**

- Resposta Protetora: **Manter a Forma e homeostase**

- **Sinais Cardinais da Inflamação:** **Dor, Rubor, Tumor (edema), Calor, Perda de função**



- Aumento do calibre dos vasos, aumentando a circulação local, causando a vermelhidão

- Maior extravasamento de líquido para o interstício

- Maior migração dos leucócitos para a área lesionada

- Interferons causando aumento da temperatura - Febre

Inflamação Aguda

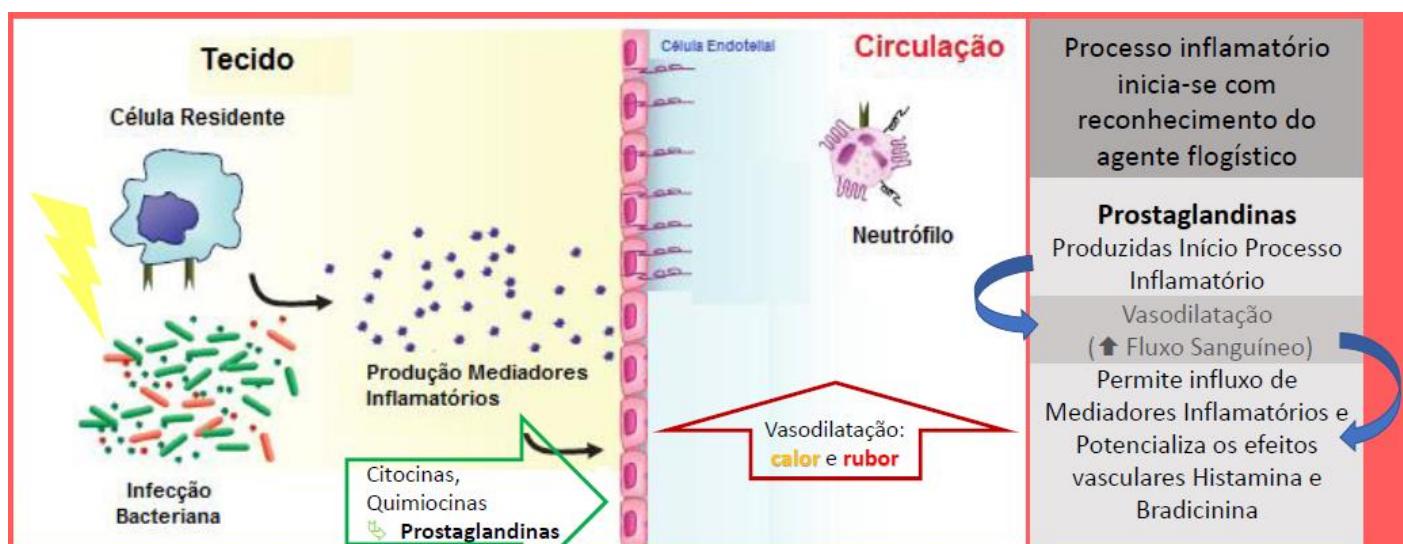
- Resposta Imediata do agente agressor: **primeira resposta frente uma agressão, fenômenos vasculares**
- Reação de **curta duração:** Minutos, Horas, Dias
- Sinais clínicos locais
 - Rubor - Vermelhidão
 - Calor
 - Tumor - Edema
 - Dor
 - Perda de função

- Alterações hemodinâmicas, 3 componentes principais da inflamação:

- 1) Vasodilação com aumento do fluxo sanguíneo**
- 2) Aumento da permeabilidade – Saída de células principalmente neutrófilos e proteínas plasmáticas**
- 3) Migração de leucócitos para o local da lesão** afim de eliminar o agente agressor (*intensa marginação dentro dos vasos, são os leucócitos tentando sair dos vasos – Citocinas levam essas células para as margens dos vasos para poder sair*)

Fase Vascular

- Reúne **todas as transformações ocorridas na microcirculação do local inflamado**
- As reações vasculares da inflamação agudam consistem em **alterações no fluxo sanguíneo e na permeabilidade dos vasos**, ambos destinados a **maximizar o movimento das proteínas plasmáticas e dos leucócitos para fora da circulação em direção ao local da infecção ou lesão**
- Alteração do Fluxo e calibre vascular:
 - 1) Vasodilatação induzida por mediadores, principalmente histamina, primeiro nas arteríolas -> **Aumento do fluxo sanguíneo: Calor e vermelhidão.**
 - 2) Aumento da permeabilidade vascular -> **Extravasamento de fluido rico em proteínas para o tecido extravascular**
 - 3) A perda de líquido e aumento do diâmetro levam a lentidão do fluxo sanguíneo, concentração de hemácias e aumento da viscosidade -> **Estase do fluxo sanguíneo**
 - 4) A medida que a estase se desenvolve, leucócitos, principalmente NEUTRÓFILOS acumulam-se ao longo de endotélio. Ao mesmo tempo células endoteliais são ativadas por mediadores provenientes dos locais do dano tecidual, expressam moléculas de adesão -> **Os leucócitos aderem ao endotélio e migram para fora do vaso.**

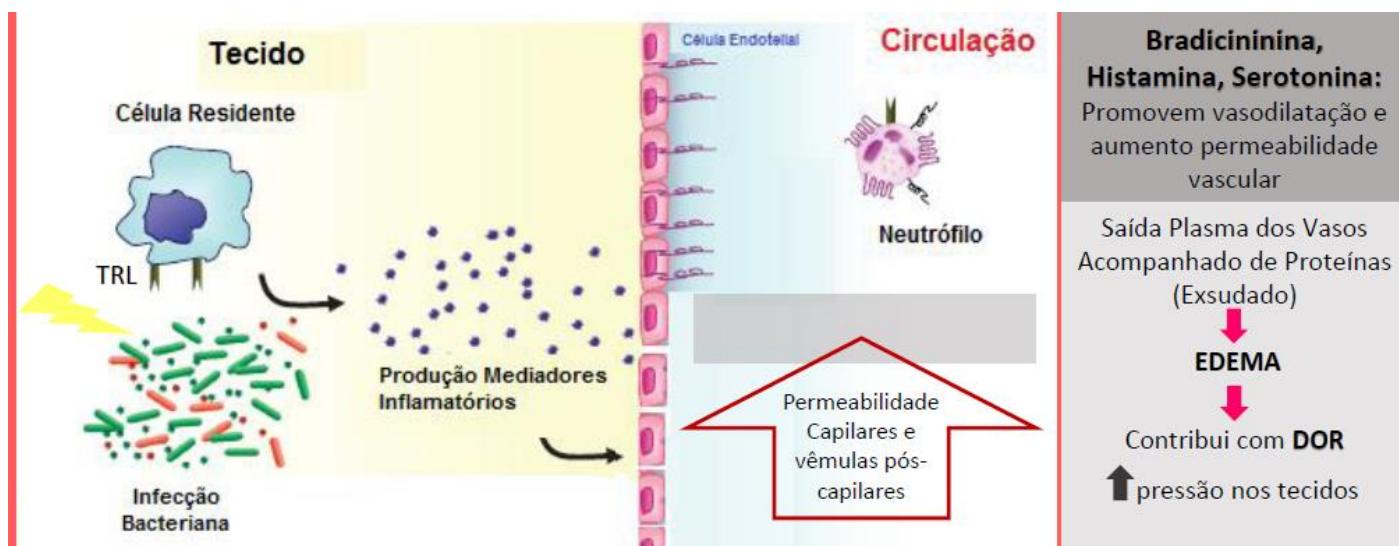


- Liberação dos Mediadores inflamatórios (ex: prostaglandinas) -> Diminuição da adesão dos endoteliócitos, alterando a permeabilidade dos vasos -> vasodilatação -> Rubor, vermelhidão e aumento da temperatura

- Flogose = Inflamação (ex: com sinais flogísticos)

- Histamina e Serotonina:

- Promovem vasodilatação (aumento do fluxo sanguíneo)
- Primeiro Passo da resposta inflamatória
- Efeito Imediato



- Ação da bradicinina, histamina, Serotonina -> Promoveram a vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular -> Saída de plasma dos vasos acompanhado de proteínas -> Edema -> Dor (aumento de pressão nos tecidos)

- Citocinas são sequenciais e uma aumenta a potencialidade da outra

Fase Celular

- Os leucócitos que são recrutados para locais de inflamação desempenham a função-chave de **eliminar os agentes ofensivos**. Os leucócitos mais importantes nas reações inflamatórias típicas são aqueles capazes de fagocitose, ou seja, **neutrófilos e macrófagos**.

Recrutamento de leucócitos para locais de inflamação

- Os neutrófilos e monócitos, migram para os locais da infecção ou lesão em resposta a **estímulos quimioatrativos produzidos por células teciduais**.

- Quando um agente infeccioso penetra no tecido, os **macrófagos residentes e outras células**, reconhecem o patógeno e respondem **produzindo citocinas**.

- **TNF e IL-1**: Estimulam as **células endoteliais dos vasos** próximos expressarem 2 moléculas: **E-Selectina e P-Selectina**. E Posteriormente expressar ligantes para **Integrinas**.

- Inicia o recrutamento em 4 etapas:

1) Rolamento:

- **Neutrófilos** Expressam carboidratos de superfície que **ligam fracamente nas SELECTINAS**.

- O fluxo sanguíneo destrói essa ligação, e ela se forma novamente mais adiante, e assim sucessivamente.

2) Aderência forte/marginação:

- **Leucócitos** expressam outras moléculas de adesão em suas membranas: **INTEGRINAS**

- No local da infecção, macrófagos e outras células produzem quimiocinas. Essas quimiocinas se ligam a glicoproteínas nas células endoteliais do interior do lúmen.
- Essas **quimiocinas aumentam a afinidade das Integrinas aos ligantes do endotélio**
- A **forte ligação** interrompe então o rolamento e faz **forte aderência**.

3) Diapedese

Movimento através das paredes dos vasos

- As Quimiocinas estimulam também a motilidade dos leucócitos

4) Migração

- Fora do vaso sobre a matriz extracelular, se dirige a locais específicos, por **quimiotaxia**

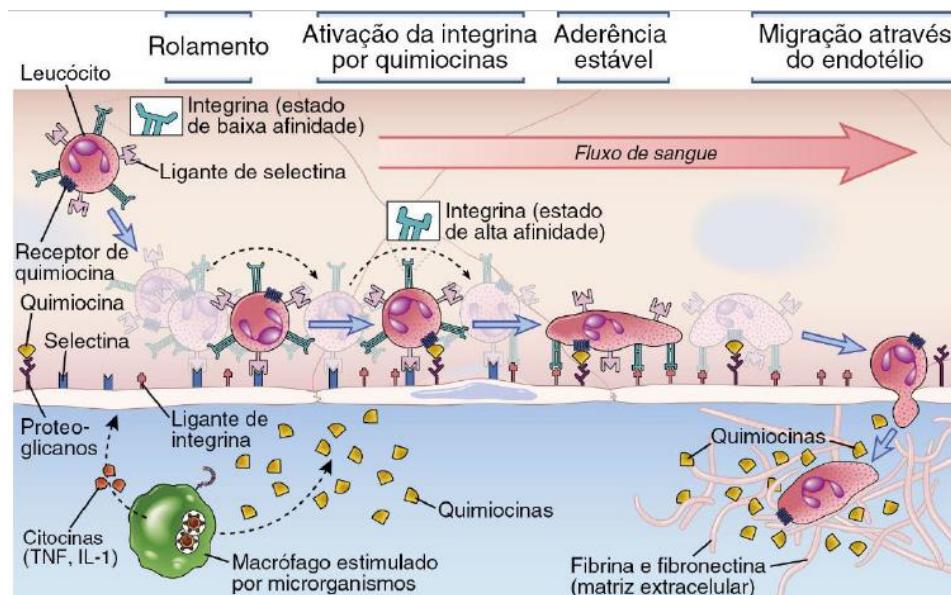


FIGURA 2-16 Sequência de eventos na migração dos leucócitos para os locais de infecção. Os macrófagos que encontram os microrganismos nos locais de infecção produzem citocinas (p. ex., fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1)) que ativam as células endoteliais das vênulas próximas a produzir selectinas, ligantes para as integrinas e para secretar quimiocinas. As selectinas são intermediárias na fraca ligação ao endotélio e no rolamento dos neutrófilos; as integrinas estimulam a forte adesão dos neutrófilos; e as quimiocinas ativam os neutrófilos, estimulando sua migração por meio do endotélio para o local da infecção. Os monócitos e os linfócitos T ativados usam os mesmos mecanismos para migrar para os locais de infecção.

Fenômenos exsudativos

- Migração de líquidos e células para o foco inflamatório;

- Nessa fase:

- Exsudação plasmática;
- Exsudação celular.

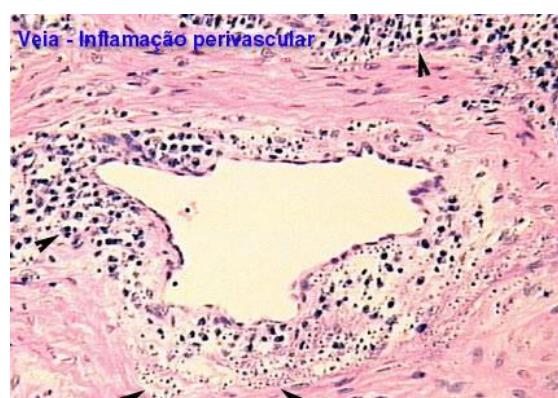
Exsudação Plasmática

- Saída de líquido, **principalmente das vênulas**:

- Pouco Observada em arteríolas e capilares
- Ocorre devido a característica histológica – *Vênulas possuem formato irregular, com a túnica média espacada, e menos células musculares lisa, mais fácil a saída por elas (menor ponto de resistência)*

- Aumento da permeabilidade

- **Mecanismos Diretos** – Ação de uma **lesão nos próprios endoteliócitos**



- **Mecanismos indiretos** – Ação dos **mediadores da inflamação**

- Responsável pelo edema Inflamatório

- Aumento da permeabilidade

- Edemas Inflamatórios

- **Imediato e transitório** - *Arranhado no chapisco por ex, rapidamente surge a vermelhidão e logo sai.*
- **Imediato e prolongado** – *Respostas alérgicas, edema imediato que persiste por muito tempo*
- **Tardio e prolongado** – *Queimadura por sol*

Exsudação celular

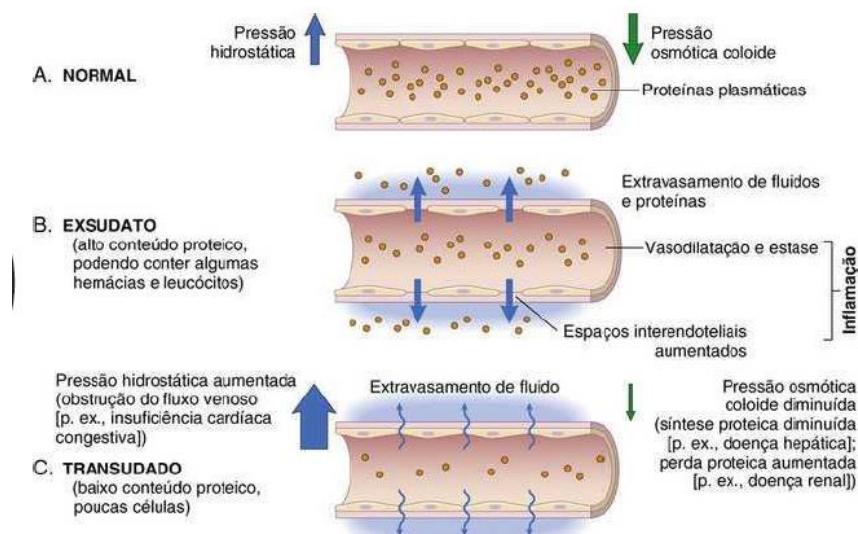
- Passagem de células pela parede vascular em direção ao interstício, ao local atuante do agente inflamatório.

- Os movimentos migratórios celulares são devidos principalmente a aberturas de fendas nas paredes dos vasos.

- Aumento da permeabilidade + mediadores químicos + diminuição do fluxo sanguíneo + adesividade das células aos endoteliócitos = EXSUDAÇÃO CELULAR

- Exsudado x Transudado:

- **Exsudado:** Alto conteúdo proteico, podendo conter algumas hemácias e leucócitos
- **Transudado:** Extravasamento de fluido. Baixo conteúdo proteico e poucas células



Permeabilidade vascular aumentada (extravasamento)

- Contração das células endoteliais resultando no aumento dos espaços interendoteliais é o mecanismo mais comum de extravasamento

- histamina , bradicinina , leucotrienos

- Lesão endotelial, resultando em necrose e separação das células endoteliais
– A saída de líquido dos vasos é muito maior

- Lesões com alvo nos endoteliócitos, os neutrófilos que se aderem ao endotélio durante a inflamação e podem amplificar a reação

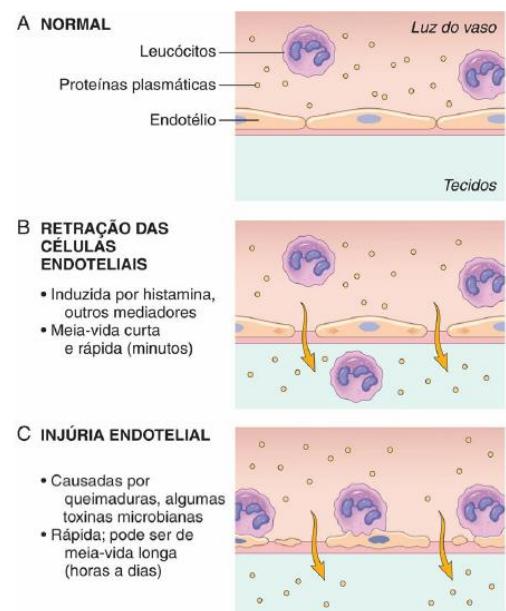


FIGURA 3.3 Principais mecanismos de aumento da permeabilidade vascular na inflamação e suas características e causas subjacentes.

Resposta dos vasos linfáticos e linfonodos na inflamação aguda

- Na inflamação, o **fluxo linfático é aumentado e ajuda a drenar o fluido do edema que se acumula** devido ao aumento de permeabilidade vascular.
- Além do fluido, os leucócitos e os resíduos celulares, bem como os microrganismos, podem encontrar o caminho até a linfa.
- Os **vasos linfáticos**, assim como os vasos sanguíneos, **se proliferam durante as reações inflamatórias** a fim de lidar com o aumento da carga.
- Linfangite e linfadenite.
- Com frequência, os linfonodos inflamados são aumentados por causa da hiperplasia dos folículos linfoideos e do aumento no número de linfócitos e macrófagos. Essa constelação de alterações patológicas recebe o nome de **linfadenite reativa ou inflamatória**. (*Os linfonodos estão tentando “segurar” o processo inflamatório*)
- Presença de estrias vermelhas perto de uma ferida na pele é sinal revelador de infecção. Essas estrias seguem o curso dos canais linfáticos e são diagnósticas de linfangite; podem estar acompanhadas de aumento doloroso dos linfonodos de drenagem, indicando linfadenite.



- Linfadenite ->

Ativação dos leucócitos e remoção de agentes agressores

- Os leucócitos podem eliminar os microrganismos e as células mortas **através de fagocitose**, seguida pela destruição nos fagolisossomos
- A destruição é causada **por radicais livres** (as espécies reativas de oxigênio ERO e as espécies reativas de nitrogênio óxido nítrico NO) gerados em leucócitos ativados **e enzimas lisossômicas**.
- **Os neutrófilos podem expulsar seu conteúdo nuclear para formar redes extracelulares que prendem e destroem os microrganismos.**
- Podem ser liberadas enzimas e EROs no ambiente extracelular.
- Os mecanismos que servem para eliminar os microrganismos e as células mortas (o papel fisiológico da inflamação) **também são capazes de lesar tecidos normais (as consequências patológicas da inflamação).**
- Os **mediadores anti inflamatórios finalizam a reação inflamatória** aguda quando não é mais necessária

Metabólitos do ácido araquidônico

- Os mediadores lipídicos prostaglandinas e leucotrienos são produzidos a partir do ácido araquidônico presente em fosfolipídeos da membrana e estimulam reações vasculares e celulares na inflamação aguda.
- O AA deriva de fontes da dieta ou da conversão a partir do ácido graxo essencial, o ácido linoleico
- Esterificado nos fosfolipídios da membrana

- Estímulos mecânicos, químicos e físicos ou outros mediadores liberam AA dos fosfolipídios da membrana através da ação de Fosfolipases celulares, principalmente a fosfolipase A2;

- Os sinais bioquímicos envolvidos na ativação da fosfolipase A2 incluem aumento do Ca²⁺ citoplasmático e ativação de várias cinases em resposta a estímulos externos.

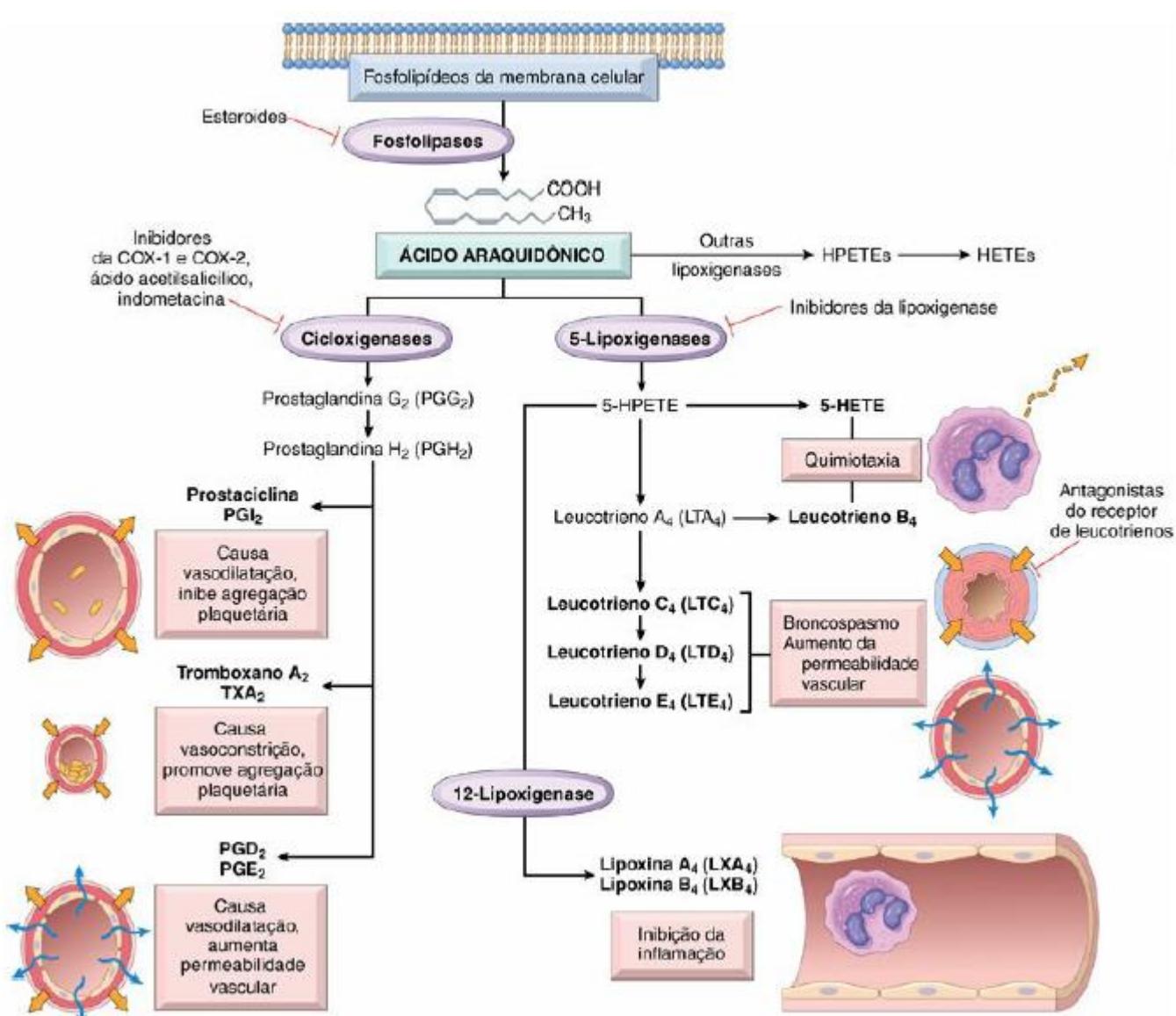
- Os mediadores derivados do AA eicosanoides, são sintetizados por duas classes principais de enzimas:

- **Ciclo oxigenases** – Síntese dos seguintes mediadores:

- **Prostaciclinas:** Vasodilatação e inibe a agregação plaquetária (pois se tiver o tamponamento plaquetário, impede a saída de substâncias de dentro dos vasos)
- **Tromboxano:** Causa vasoconstrição e agregação plaquetária (no momento de finalizar a resposta inflamatória)
- **Prostaglandinas:** Vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (potencializa a saída de moléculas)

- **Ciclo lipoxigenase**

- **Leucotrienos:** Broncoespasmos, aumento da permeabilidade vascular
- **Lipoxinas:** Inibição da inflamação



Função dos mediadores nas diferentes reações da inflamação

Reação de Inflamação	Principais Mediadores
Vasodilatação	Histamina Prostaglandinas
Aumento da permeabilidade vascular	Histamina e serotonina C3a e C5a (ao liberar aminas vasoativas a partir de mastócitos, outras células) Leucotrienos C4, D4, E4
Quimiotaxia, recrutamento e ativação de leucócitos	TNF, IL-1 Quimiocinas C3a, C5a Leucotrienos B4
Febre	IL-1, TNF Prostaglandinas
Dor	Prostaglandinas Bradicinina
Lesão tecidual	Enzimas lisossômicas de leucócitos Espécies reativas de oxigênio

- **Aminas vasoativas, principalmente histamina:** vasodilatação e aumento da permeabilidade

- **Metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos):** existem várias formas, e eles estão envolvidos nas reações vasculares, quimiotaxia dos leucócitos e em outras reações da inflamação; são antagonizados pelas lipoxinas

- **Citocinas:** proteínas produzidas por muitos tipos de células; em geral, têm curto alcance de ação, principalmente no recrutamento e na migração de leucócitos; as principais que estão presentes na inflamação aguda são o TNF, a IL 1 e as quimiocinas;

- **Proteínas do Complemento:** a ativação do sistema complemento por microrganismos ou anticorpos leva à geração de vários produtos de quebra, que são responsáveis por quimiotaxia leucocitária, opsonização, fagocitose de microrganismos e outras partículas, além de morte celular;

- **Cininas:** produzidas pela clivagem proteolítica de precursores, medeiam a reação vascular e a dor, bracina

Classificação da inflamação conforme o tipo de exsudado

- SEROSA

- Exsudado seroso com poucas células, Fluido Derivado do plasma
- Secreção de células mesoteliais: Peritônio, pericárdio, pleura.

- PURULENTA

- Exsudato purulento constituído por: neutrófilos, restos celulares necróticos liquefeitos, e fluido degenerados
- Abscesso: inflamação purulenta circunscrita com necrose liquefativa do tecido
- Empiema: acúmulo de pus em cavidades pré existentes
- Flegmão: presença de pus não circunscrito

- FIBRINOSA

- Presente em grandes extravasamentos, ou estímulo de pró coagulante local;
- Exsudato rico em plasma incluindo fibrinogênio, com precipitação de massas de fibrina
- Pericardite fibrinosa

Úlcera

- Defeito local ou escavação da superfície de um órgão ou tecido, que é produzida por perda (desprendimento) de tecido necrótico inflamado.

- Os mediadores lipídicos prostaglandinas e leucotrienos são produzidos a partir do ácido araquidônico presente em fosfolipídeos da membrana e estimulam reações vasculares e celulares na inflamação aguda.

INFLAMAÇÃO CRÔNICA

Para acontecer a inflamação crônica, é preciso da aguda. A partir do 3º dia em média, se tornaria crônica, já que já foram formadas as células da resposta aguda (neutrófilos), e começam a aparecer as células da inflamação aguda (macrófagos, linfócitos, eosinófilos)

- Resposta prolongada do hospedeiro a estímulos persistentes;
- É causada por **microrganismos que resistem à eliminação, às respostas imunológicas contra os抗ígenos próprios e ambientais e a algumas substâncias tóxicas**;
- É caracterizada pela coexistência de inflamação, lesão tecidual, tentativa de reparo através de cicatrização e resposta imunológica;
- O infiltrado celular consiste em **macrófagos, linfócitos, plasmócitos e outros leucócitos**;
- É mediada por citocinas produzidas por macrófagos e linfócitos (com destaque para os linfócitos T); as interações bidirecionais entre essas células tendem a amplificar e prolongar a reação inflamatória;
- A inflamação granulomatosa consiste em um padrão para a inflamação crônica induzido pela ativação de células T e macrófagos em resposta a um agente resistente à eliminação.

Etiopatogenia:

- Inflamações persistentes

- Doenças da hipersensibilidade
- Exposição prolongada a agentes potencialmente tóxicos, tanto exógenos quanto endógenos.
- Algumas formas de inflamação crônica podem ser importantes na patogênese das doenças que não são convencionalmente consideradas distúrbios inflamatórios:
 - síndrome metabólica;
 - doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer;
 - diabetes do tipo 2;
 - certas neoplasias em que as reações inflamatórias promovem o desenvolvimento de tumores.

Características morfológicas



- Infiltrado com células mononucleares
- Destrução tecidual
- Tentativa de reparo

Macrófagos

- São as células **predominantes da inflamação crônica**
- Oriundos dos monócitos;
- São células mononucleares conhecidas como fagócitos profissionais, tendo ação sobre ampla variedade de抗ígenos
- Observados mais comumente em estágios de cronicidade e granulomas.

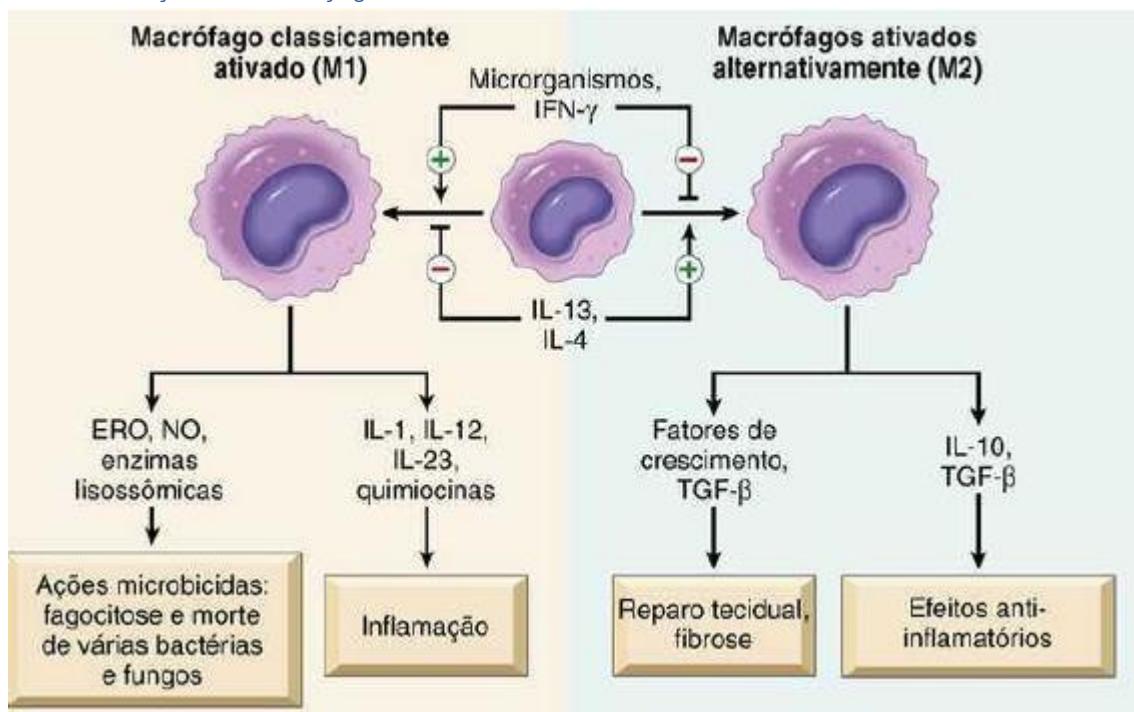
Subtipos:

- M1 (com funções pró inflamatória e anti tumoral)
- M2 (com propriedades anti inflamatória, pró angiogênica e pró tumoral-> Devolver ao tecido morfo-homeostase. Estimula a diminuição de vascularização, baixo poder fagocitário)

(Quando não é possível remover o agente agressor, tem-se a resposta inflamatória granulomatosa, que persiste por um longo tempo)

- Os produtos dos macrófagos ativados eliminam os agentes lesivos
- Início do processo de reparo (M2);
- São responsáveis por grande parte da lesão tecidual na inflamação crônica;
- Ingerem e eliminam os microrganismos e os tecidos mortos, como os outros fagócitos; (M1)
- Iniciam o processo de reparo tecidual e estão envolvidos na formação de cicatrizes e fibrose (M2);
- Secretam mediadores da inflamação, tais como as citocinas (TNF, IL 1, quimiocinas e outras, e eicosanoídes (prostaglandinas)). Dessa forma, os macrófagos são essenciais para a iniciação e a propagação das reações inflamatórias (M1);
- Apresentam抗ígenos para os linfócitos T e respondem a sinais das células T - (M1)

Vias de Ativação dos macrófagos

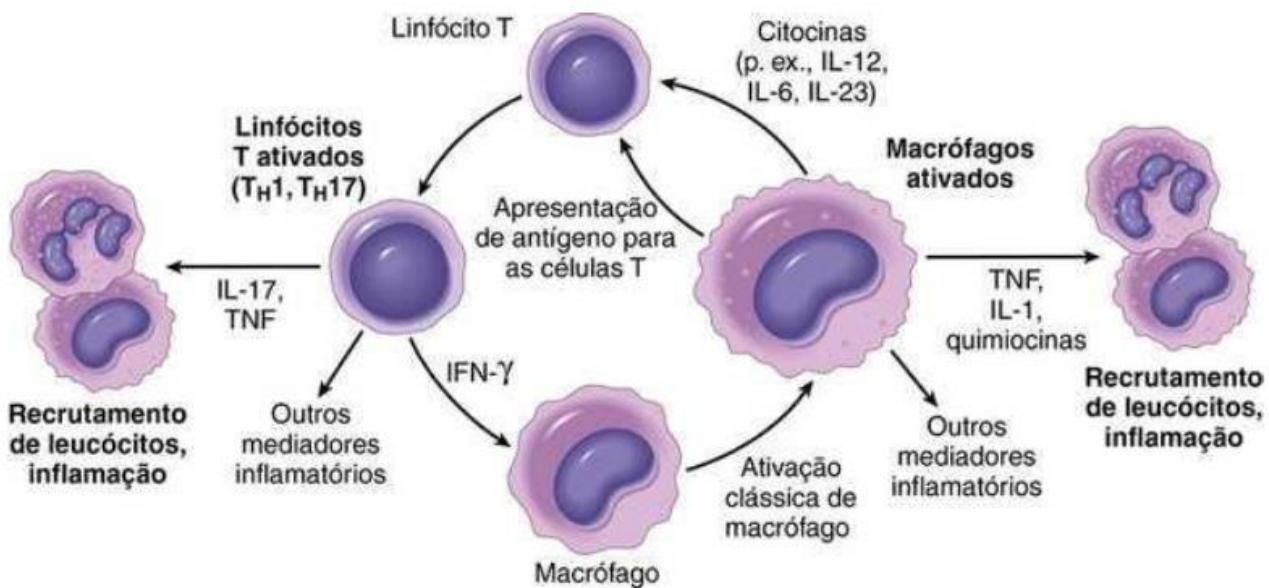


(Fibrose: Depósito de tecido conjuntivo em um local que antes não era esse tecido. Cicatrização no parênquima por ex.)

Função dos Linfócitos

- Em virtude de sua habilidade de secretar citocinas, os linfócitos T CD4+ promovem inflamação e influenciam a natureza da reação inflamatória.
 - Essas células T aumentam de modo acentuado a reação inflamatória inicial que é induzida pelo reconhecimento de microrganismos e células mortas como parte da imunidade inata.
 - Há três subtipos de células T CD4+ que secretam espécies diferentes de citocinas e produzem tipos de inflamação distintos.
- As células TH1 produzem a citocina IFN-γ, que ativa os macrófagos através da via clássica.

- As **células TH2** secretam a IL-4, a IL-5 e a IL-13, que **recrutam e ativam os eosinófilos** e são responsáveis pela via alternativa da ativação dos macrófagos.
- As **células TH17** secretam a IL-17 e outras citocinas (IL-22), que **induzem a secreção de quimiocinas responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos** (e monócitos) para reação.



Linfócitos B

- Linfócitos B ativados e os plasmócitos produtores de anticorpos estão presentes com frequência nos locais de inflamação crônica;

- Produção de Imunoglobulinas (IgA, IgG, IgD, IgE, IgM) – Apresentam-se nas Inflamações crônicas

Eosinófilos

- São abundantes nas **reações imunológicas mediadas por IgE e em infecções parasitárias**

- Seu recrutamento é acionado pelas moléculas de adesão (mediadores químicos), de modo similar àquele usado pelos neutrófilos e por quimiocinas específicas leucocitárias e células epiteliais

- Possui grânulos contendo a proteína básica principal, uma proteína altamente catiônica que é tóxica para parasitas, mas também causa lise das células epiteliais dos parasitas;

- Por isso são benéficos ao controle das infecções parasitárias, mas também contribuem para o dano tecidual nas reações imunológicas, como, por exemplo, alergias – Libera substâncias que promovem degranulação de mastócitos

Mastócitos

- São amplamente distribuídos nos tecidos conjuntivos e **participam de ambas as reações inflamatórias, aguda e crônica;**

- Expressam em sua superfície o receptor que liga a porção Fc do anticorpo IgE. Nas reações de hipersensibilidade imediata, os anticorpos IgE ligados aos receptores Fc das células reconhecem especificamente o antígeno, desencadeando, assim, a **degranulação e a liberação de mediadores como histamina e prostaglandinas**;

- Esse tipo de resposta ocorre durante as reações alérgicas aos alimentos, veneno de insetos ou fármacos, algumas vezes com resultados catastróficos

- Também estão presentes nas reações inflamatórias crônicas e, **pelo fato de secretarem um grande número de citocinas, podem promover reações inflamatórias em diferentes situações**

Neutrófilos

- Muitas formas de inflamação crônica que duram por meses continuam a mostrar grandes números de neutrófilos, induzidos tanto por microrganismos persistentes quanto por mediadores produzidos pelos macrófagos ativados e linfócitos T.

Na infecção bacteriana crônica do osso (osteomielite), um exsudato neutrofílico pode persistir por muitos meses;

Os neutrófilos também são importantes no caso da lesão crônica induzida nos pulmões por tabagismo e outros estímulos irritantes.

Agentes quimiotáctico e leucócito-alvo

Neutrófilos

- Quimiocinas agem em receptores;
- Anafilotoxinas -> C5a;
- Fibrinopeptídeos;
- Proteínas catiônicas de PMN;
- Produtos de degradação do colágeno e fibronectina;

Linfócitos

- Linfócitos T naives(virgens);
- Linfócitos T ativados;
- Linfócitos B -> quimiocinas que agem em receptores.

Monócitos

- Quimiocinas agem como receptores
- Anafilotoxinas
- Fibrinopeptídeos
- Proteínas catiônica de PMN
- Produtos de degradação do colágeno e fibronectina

Eosinófilos

- Fator eosinotáxico anafilaxia (mastócitos)
- Eotaxinas

Basófilos

- Quimiocinas liberadas por linfócitos T estimulados por抗ígenos proteicos que induzem reação do tipo Jones Motte

Tipos de inflamação crônica

- Não Granulomatosa ou inespecífica - - Não tem tipo celular predominante, finda com uma resolução.

- Granulomatosa (persistente) – Não consegue ser removida por:

- Corpo estranho
- Imunogênico

Inflamação crônica granulomatosa

- Presença de **Granuloma**

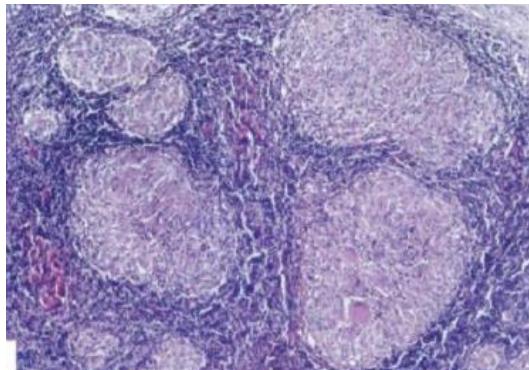
- Doenças que cursam com granuloma

- **Bactérias:** tuberculose, hanseníase, sífilis, salmonelose, brucelose, listeriose
- **Helmintos:** esquistossomose, triquiníase, filariase
- **Metais:** Beriliose, Silicose, granulomas por zircônio

- **Etiologia desconhecida:** sarcoidose, doença de Crohn, granulomatose de Wegener, cirrose biliar primária

- Componentes do Granuloma:

- Macrófagos M1 (em menor quantidade)
- Células epitelióides ou macrófagos epitelióides (função fagocitária reduzida – M2)
- Linfócitos
- Pode ter área central da lesão necrosada
- Outras células neutrófilos e eosinófilos e fibroblastos
- Célula gigante multinucleada ou gigantócito não obrigatório).



- Ao centro, macrófagos epitelióides (células epitelióides), ao redor, pontilhado mais arroxeados são linfócitos, principalmente linfócitos T.

- Os macrófagos epitelióides (células epitelióides), se fundem na tentativa de eliminar o agente agressor, formando as células gigantes multinucleadas.

- Granulomas -> tentativa de encarcerar o agente agressor

Células epitelióides

- Principal célula do granuloma;
- Origina-se devido a presença de substância exógena indigerível, pobremente digerível, ou de patógenos persistentes que não conseguem ser eliminados;
- As citocinas induzem a formação de macrófagos M1 ou M2, e células epitelioides (**macrófagos modificados**);
- No entanto, os agentes infecciosos persistentes podem estimular uma **mudança de fenótipo M1 para M2 à medida que essa reação inflamatória evolui de aguda para crônica**;
- Sob efeito de citocinas, especialmente TNF- α , IFN- γ e IL-6, **macrófagos transformam-se em células epitelioides, que tendem a ficar justapostas, semelhantes a células epiteliais**

Linfócitos

- **Cinturão ou halo periférico de linfócitos**(granulomas imunes);
- Linfócitos Th1 periféricos produzem IFN- γ ;
- Pode ter a presença de **linfócitos B e plasmócitos**;
- Podem estar ausentes no granuloma do tipo corpo estranho.

Células gigantes multinucleadas

- São macrófagos modificados por ação de linfocinas principalmente IFN γ) secretadas pelos linfócitos T;
- Maiores que os macrófagos comuns, com abundante citoplasma róseo e núcleo também maior , com cromatina mais frouxa e frequentemente alongado
- As células epitelioides não realizam fagocitose, entretanto possuem função secretória aumentam a liberação de quimiocinas.
- Dois tipos:
 - Células gigantes tipo Langhans apresentam menos de 20 núcleos - **núcleos dispostos na periferia em formato de ferradura**;

- Células gigantes tipo Corpo Estranho, apresentam mais de 20 núcleos – **Núcleos amontoados e centralizados**

- Granuloma imunogênico ou epitelioidé

- **Resposta a agentes inflamatórios imunogênicos** que induzem resposta adaptativa do tipo celular com **formação de granulomas**
- Forma-se em inflamações causadas por agentes inflamatórios imunogênicos, particulados ou insolúveis;
- Formados com macrófagos ativos (células epitelioides) envoltos por fibroblastos, linfócitos, Histiocitos, **células gigantes de Langhans**
- Pode apresentar **necrose central**

- Granuloma do tipo corpo estranho

- Células epitelioides e **células gigantes do tipo corpo estranho**
- Resposta a **agentes inflamatórios não imunogênicos** (ex: *fio de sutura no organismo*)

- Patogênese dos granulomas

- Bactérias resistentes à defesa inata se multiplicam
- Apresentação de抗原os aos linfócitos através do complexo de histocompatibilidade principal (HLA);
- Linfócitos T CD4 ativado produz citocinas (IL2 (M2) e INF γ (M1) que estimulam monócitos, outros linfócitos, eosinófilos e basófilos
- Transformação de macrófagos em células epitelioides e células gigantes
- Exemplo clássico: **granuloma da tuberculose (necrose caseosa central)**
- Os Mecanismos envolvidos na formação de granulomas epitelioides estão ligados à imunidade celular, com participação de linfócitos TCD4+, ora com diferenciação Th1 (granulomas do tipo Th1), ora com diferenciação Th2 (granulomas do tipo Th2)

Doença	Etiopatogenia	Reação tecidual
Tuberculose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Granuloma caseoso (tubérculo): foco de macrófagos ativos (células epitelioides), envoltos por fibroblastos, linfócitos, histiocitos, células gigantes de Langhan; necrose central com resíduos granulares amorfos; bacilos álcool ácido resistentes
Hanseníase	<i>Mycobacterium leprae</i>	Bacilos álcool ácido resistentes em macrófagos; granulomas não caseosos
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Goma sifilítica: lesão microscópica a macroscopicamente parcialmente visível, parede circundante de histiocitos; infiltrado plasmocitário; as células centrais são necróticas, sem perda do contorno celular
Doença da arranhadura do gato	Bacilo gram-negativo	Granuloma redondo ou estrelado contendo resíduos granulares centrais e neutrófilos reconhecíveis; células gigantes infreqüentes
Sarcoidose	Etiologia desconhecida	Granulomas não caseosos com macrófagos ativos abundantes
Doença de Crohn	Reação imune contra bactérias intestinais, possivelmente autoantígenos	Granulomas não caseosos ocasionais na parede do intestino, com infiltrado inflamatório crônico denso
Esquistossomose	<i>Schistosoma mansoni</i>	Granuloma semelhante ao tuberculoso. É comum que tenham um halo linfocitário e fibroblastos na periferia, em arranjo concêntrico, formando uma cápsula. Frequentemente é encontrada cascas de ovo do helminto fagocitada por células gigantes, e raramente são observados ovos intactos ou restos de vermes.

Efeitos sistêmicos da Inflamação

- **Febre:** citocinas (TNF, IL-1) estimulam a produção de prostaglandinas (PGE2) no hipotálamo;

- Produção de proteínas de fase aguda

- proteína C-reativa(IL-6),
- fibrinogênio (IL-6),
- proteína amiloide sérica A (SAA) -> IL-1 e TNF; síntese estimulada por citocinas agindo nas células hepáticas;

- **Leucocitose:** as citocinas (fatores estimuladores colônicos) estimulam a produção de leucócitos a partir dos precursores na medula óssea;

- Desvio para a esquerda
- Neutrofilia
- Linfocitose
- Eosinofilia
- Leucopenia

- Em algumas **infecções graves:**

- **Sepse grave:**
 - Hipoperfusão -> acidose, oligúria ou alteração aguda do estado mental
- **Choque séptico:**
 - Hipotensão, coagulação intravascular disseminada, alterações metabólicas, falência de múltiplos órgãos;
 - Induzida principalmente por altos níveis de TNF e IL-1

Mecanismo sistêmico de resolução de inflamações

- Glicocorticoides endógenos têm importante papel na resolução de inflamações pelos vários efeitos inibidores que possuem:

- **Diminuem a permeabilidade vascular, a quimiotaxia e a ativação de fagócito de linfócitos T CD4+;**
- Reduzem a ativação de fibroblastos e a síntese de matriz extracelular, modulando a capacidade de reparação da inflamação. Os glicocorticoides atuam sobretudo nas vias de ativação do fator de transcrição *NFkB* (**reduzindo a ativação de genes pró-inflamatórios**) e na indução da síntese de lipocortinas (anexinas), que são **potentes inibidores de ciclo-oxigenases**.

- Melanocortinas, MSH, endorfinas e ACTH também exercem efeitos anti-inflamatórios por ação em leucócitos, os quais possuem receptores para esses peptídeos ou no sistema nervoso central, em neurônios dos núcleos autonômicos, gerando respostas simpáticas e parassimpáticas;

- O SNA é importante modulador da inflamação, contribuindo principalmente para os fenômenos de resolução.

- A noradrenalina:

- em receptores beta, tem efeitos nitidamente anti-inflamatórios por reduzir a síntese de citocinas pró-inflamatória se a atividade fagocitária;
- em receptores alfa, ativa macrófagos, aumentando sua capacidade microbicida e de produzir citocinas pró-inflamatórias.

- A acetilcolina liberada em eferentes colinérgicos tem potente ação anti-inflamatória atuando no receptor colinérgico existente em macrófagos produzindo um efeito pró-inflamatório, especialmente por induzirem resposta inflamatória sistêmica(choque séptico).

Consequências da inflamação exacerbada ou defeituosa

- Causa aumento na suscetibilidade a infecção e uma demora na cura das feridas e lesões tissulares -> Inflamação subaguda (imunidade baixa, mais suscetível a novas infecções)

- **Excesso de inflamação:**

- Alergia (hipersensibilidade)
- Câncer, Alzheimer entre outras
- Doença autoimunes – (Lupus por ex)

- **Inflamação deficiente:**

- Substituição da medula óssea por leucemias e tumores metastáticos

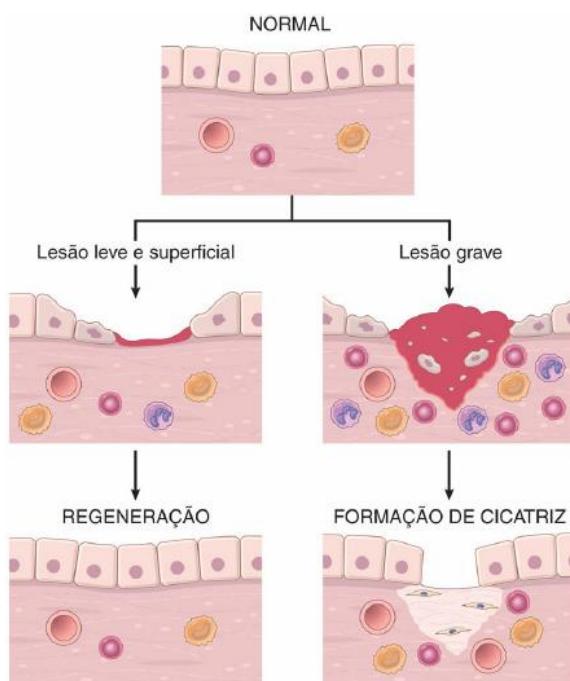
- Supressão da medula por terapias contra o câncer (eliminação de leucócitos)
- Rejeição de enxertos
- Anormalidades genéticas herdadas da adesão de leucócitos
- Anormalidades genéticas herdadas da função microbicida
- Deficiências do sistema complemento

5. REGENERAÇÃO, CICATRIZAÇÃO E FIBROSE

- A resposta inflamatória a microrganismos e tecidos lesados não serve apenas para eliminar esses perigos, mas também para iniciar o reparo.

- O reparo ocorre por dois tipos de reação:

- **Regeneração**
 - Por **proliferação das células residuais não lesadas** e **maturação das células tronco**.
 - Restituição dos componentes teciduais **idênticos àqueles removidos ou destruídos**
- **Cicatriz**
 - Deposição de **tecido conjuntivo**
 - Resposta **fibroproliferativa** que “remenda” o tecido



REGENERAÇÃO DAS CÉLULAS E TECIDOS

- Por **proliferação das células residuais (não lesadas)** e **Maturação das células tronco teciduais**, dirigidos por fatores de crescimento

- Substituição dos componentes lesados e **retorno do estado normal**

- Capacidade limitada de regenerar os tecidos e órgãos danificados, e **apenas alguns componentes** da maioria dos tecidos **podem se restaurar completamente**

- Depende da integridade da MEC e do desenvolvimento das células maduras a partir das células tronco

Proliferação Celular

- Tipos celulares que se proliferam:

- Células remanescentes do tecido lesado
- Células endoteliais vasculares (novos vasos que fornecem nutrientes para o processo de reparo)
- Fibroblastos (Fonte de tecido fibrose que forma a cicatriz e preenche os defeitos que não são corrigidos na regeneração)

- A **capacidade de regeneração dos tecidos**, depende da sua capacidade intrínseca de proliferação.

- **Tecidos lábeis**, que se regenera imediatamente após a lesão, as células são constantemente perdidas e substituídas por **novas células derivadas das células tronco (grupo pool) teciduais e progenitores imaturos**.
 - Ex: Epitélios superficiais da pele, cavidade bucal, vagina, colo do útero, trato gastrointestinal, útero, tubas uterinas, etc.
- **Tecidos Estáveis**, são constituídos por células que estão no **estágio G0** do ciclo celular, elas não proliferam mas **são capazes de dividir em resposta a lesão ou à perda de massa tecidual**.
 - Ex: Parênquima do fígado, rim e pâncreas.
- **Tecidos permanentes** são aqueles com células **não proliferativas**, em que a lesão vai resultar em cicatriz, como os Neurônios e células musculares cardíacas.

MECANISMOS DE REGENERAÇÃO TECIDUAL

- A regeneração dos tecidos lesados varia de acordo com o tipo de tecido e com a gravidade da Lesão
- A restauração da arquitetura do tecido normal pode ocorrer apenas se o tecido residual estiver estruturalmente intacto. Se o tecido estiver inteiramente lesado pela infecção ou inflamação a regeneração é incompleta e acompanhada de cicatrizes.
- A proliferação é impulsionada por sinais fornecidos por fatores de crescimento e a partir da matriz extracelular.
- Os fatores de crescimento são liberados por células próximas ao local lesado -> Esses fatores se ligam às proteínas da MEC e são exibidos no local da lesão em altas concentrações

- Fatores de crescimento são produzidos por:

- Macrófagos ativados
- Células epiteliais;
- **Células parênquimas e estromais**
- Fibroblastos
- Fibras musculares lisas
- Mastócitos
- Células endoteliais;
- Linfócitos

- A matriz extracelular é produzida pelas células e constituída por:

- uma rede complexa de proteínas colagênicas e não colagênicas (inúmeras glicoproteínas);
- ácido hialurônico (hialuronana);
- inúmeras proteoglicanas (glicosaminoglicanas unidas a uma proteína central);
- sistema elástico.

- Por meio desses fatores são ativadas vias de sinalização nas células que induzem a expressão gênica, que estimula a proliferação e também essas células podem se ligar a Integrinas das proteínas da MEC estimulando também a proliferação.

Matriz extracelular e interações

- A MEC é secretada localmente e agrupa-se ao redor das células;
- Armazena **água e fatores de crescimento**;
- Fornece **substrato para as células aderirem, migrarem e proliferarem**;
- A síntese e degradação da MEC ocorrem na cicatrização de ferimentos, fibrose, e metástases tumorais.

Colágeno:

- Existem 28 tipos diferentes codificados por 41 genes em 14 cromossomos;
- Colágenos intersticiais ou fibrilares: tipo I, II, III, V e XI;

- Tipo IV: colágeno não fibrilar (lâmina basal);
- Sintetizado como pró colágeno, e depois metabolizado em colágeno com o auxílio da Vitamina C.

TABELA 3-2 Tipos Principais de Colágenos, Distribuição Tecidual e Disfunções Genéticas

Tipo de colágeno	Distribuição tecidual	Disfunções genéticas
Colágenos fibrilares		
I	Ubíqua em tecidos moles e duros	Osteogênese imperfeita Síndrome de Ehlers-Danlos — tipo artrocalásico
II	Cartilagem, disco intervertebral, vítreo	Acondrogênese do tipo II, síndrome displásica espôndilo-epifisiária
III	Órgãos ocos, tecidos moles	Síndrome de Ehlers-Danlos vascular
V	Tecidos moles, vasos sanguíneos	Síndrome de Ehlers-Danlos clássica
X	Cartilagem, vítreo	Síndrome de Stickler
Colágenos da membrana basal		
IV	Membranas basais	Síndrome de Alport
Outros colágenos		
VI	Ubíquo nas microfibrilas	Miopatia de Bethlem
VII	Fibrilas de ancoragem nas junções dermoepidérmicas	Epidermólise bolhosa distrófica
IX	Cartilagem, discos intervertebrais	Displasias epifisárias múltiplas
XVII	Colágeno transmembrana em células epidérmicas	Epidermólise bolhosa atrófica benigna generalizada
XV e XVIII	Colágenos formadores da endostatina, células endoteliais	Síndrome de Knobloch (colágeno do tipo XVIII)

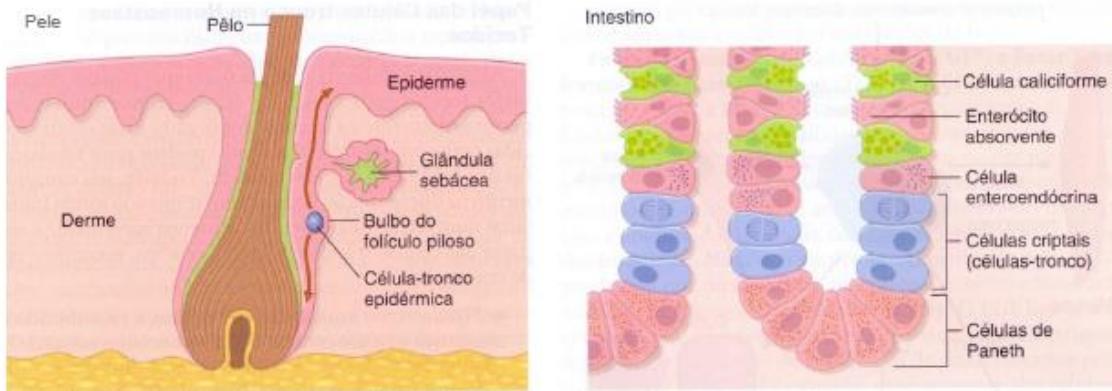
Outros componentes da MEC:

- Elastina, fibrilina e fibras colágenas -> confere elasticidade aos vasos, pele, útero e pulmão;
- Proteínas adesão celular (CAMs):

- Imunoglobulinas
- Caderinas
- Integrinas
- Selectinas
- Proteoglicanas e ácido hialurônico.

Células tronco

- Células com capacidade prolongada de auto renovação e que possuem replicação.
- Uma parte se auto replica, outra se diferencia em uma população madura e não divisora.
- Células presentes nos embriões, que podem dar origem a todos os tecidos do corpo humano.
- Clonagem terapêutica: a transferência de núcleos de uma célula para um óvulo sem núcleo.
- Células tronco adultas:
 - Presentes em tecidos de animais adultos;
 - Possuem capacidade de diferenciação reduzida, em geral de linhagem específica;
 - Tipos:
 - **Teciduais:** Capacidade de originar tecidos
 - **Hematopoiéticas:** células que possuem a capacidade de se autorrenovar e se diferenciar em células especializadas do tecido sanguíneo e do sistema imune.
 - Localizadas em nichos:
 - Istmo das glândulas estomacais,
 - Bulbo do folículo piloso

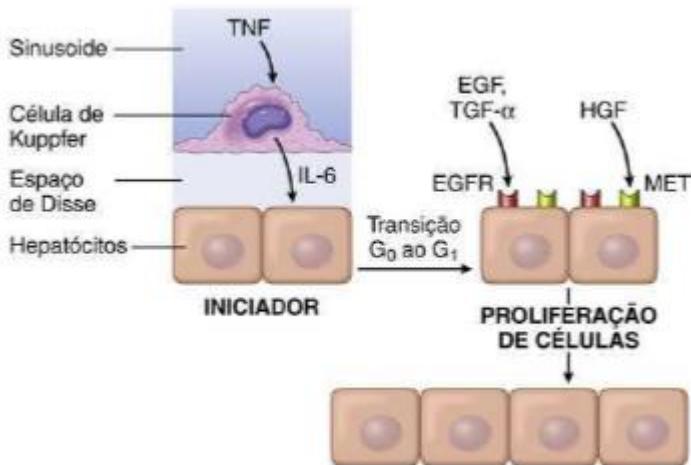


Regeneração do fígado

- Notável capacidade para se regenerar -> Após hepatectomia parcial ele se regenera

- Dois mecanismos principais:

- **Proliferação dos hepatócitos restantes:** Conduzido por citocinas, IL-6 (cel. De kupffer) e fatores de crescimento de hepatócitos (HGF).
- **Repovoamento a partir de células progenitoras:** Principalmente em situações em que a capacidade proliferativa dos hepatócitos é prejudicada (patologias crônicas, inflamações). Essas células progenitoras residem em nichos específicos chamados de canais de Hering.



REPARO POR CICATRIZES

- Quando o tecido não tem capacidade de se regenerar por completo, ou quando a lesão foi muito grave, o reparo acontece por meio de **tecido conjuntivo** -> **FIBROSE**, resultando na formação de **CICATRIZ**

- A cicatriz fibrosa não realiza a função das células perdidas, mas dá estabilidade estrutural para aquele tecido, permitindo o seu funcionamento.

- Condições para acontecer a cicatrização:

- Lesão grave ou crônica que resulta em danos das células parênquimas e epiteliais e tecido conjuntivo (inflamação ou necrose)
- Lesão em tecidos sem capacidade proliferativa
- Lesão da MEC: Fibrose do miocárdio, fibrose da pleura, ferimentos da derme.

Etapas na formação de cicatrizes

1) Inflamação:

- Indução de processo inflamatório em resposta à lesão inicial
- Macrófago M1 = Resposta inflamatória, remoção dos microrganismos e tecido necrótico

- **Macrófago M2** = principal agente no processo de reparo, produzem fatores de crescimento que estimulam a proliferação de muitos tipos celulares na próxima etapa do reparo.

2) Proliferação celular:

- Proliferação de vários tipos celulares que migram para fechar a ferida – 10 dias
- **Células epiteliais**: respondem a fatores de crescimento e migram sobre a ferida para cobri-la
- **Células endoteliais e células vasculares**: formação de novos vasos sanguíneos -> Angiogênese -> VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

- Ativação de fibroblastos e deposição de tecido conjuntivo

- **Etapa 1:** Migração e proliferação de fibroblastos no local da injúria
- **Etapa 2:** Deposição de proteínas da MEC produzidas por essas células
- Esses processos são regulados por fatores de crescimento como TGF β , PDGF, EGF, FGF, IL 1, TNF e citocinas produzidos no local principalmente pelos M2.
- *Em resposta às citocinas e aos fatores de crescimento, os fibroblastos penetram a ferida a partir das bordas e migram em direção ao centro. Algumas dessas células se diferenciam em células chamadas miofibroblastos, que contêm actina do músculo liso e apresentam atividade contrátil aumentada, e servem para fechar a ferida, “puxando” as margens em direção ao centro.*
- **TGF b é a citocina mais importante** -> causa migração e proliferação do fibroblasto, síntese aumentada de colágeno e fibronectina e degradação diminuída da MEC.



- **Formação de tecido de granulação** -> Combinação de fibroblastos em proliferação, tecido conj. Frouxo, novos vasos sanguíneos e células inflamatórias crônicas espalhadas (infiltrado) -> Aparência rósea, lisa e granular

- A medida que a cicatrização progride:

- Diminui o número de células endoteliais proliferantes e fibroblastos;
- Aumenta a quantidade de MEC depositada;
- Síntese da deposição de colágeno permanece -> a síntese de colágeno pelos fibroblastos inicia-se cedo no processo de cicatrização de feridas (3 a 5 dias) e continua por várias semanas, dependendo do tamanho da ferida.
- Ocorre regressão vascular -> *Cicatriz pálida*

3) Remodelação tecidual:

- Após a cicatriz ser formada, ela é remodelada para aumentar a sua força e contratilidade.
- Alteração do tipo de colágeno depositado, de colágeno do **tipo III** no **processo inicial** de reparo para o **colágeno tipo I mais resistente**.
- **Resistência da ferida**: Nas feridas cutâneas bem suturadas, entre 70% e 80% da força da pele normal pode ser recuperada em 3 meses.
- A **contração da ferida** é desencadeada inicialmente pelos miofibroblastos e, mais tarde, pelas ligações cruzadas das fibras de colágeno.
- Metaloproteinases irão degradar componentes da MEC;
- Com o passar do tempo, o tecido conjuntivo é degradado e a cicatriz encolhe.

Cicatrização Por primeira Intenção

- Regeneração epitelial com **formação mínima de cicatrizes, como a que ocorre nas incisões cirúrgicas com bordas bem aproximadas**

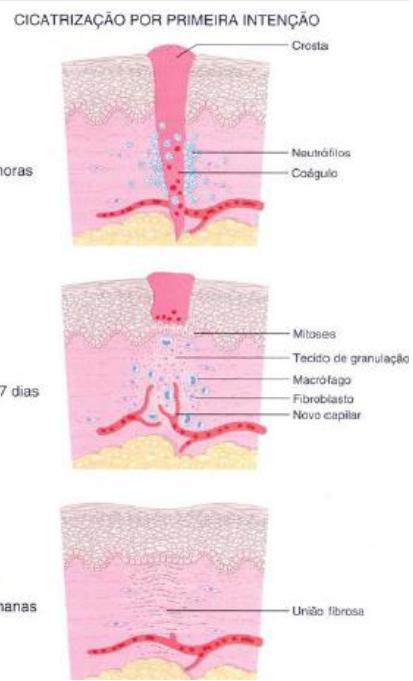
- Ferimento com **margens opostas**

- Em 24h neutrófilos aparecem nas margens, movendo se em direção ao coágulo



de fibrina

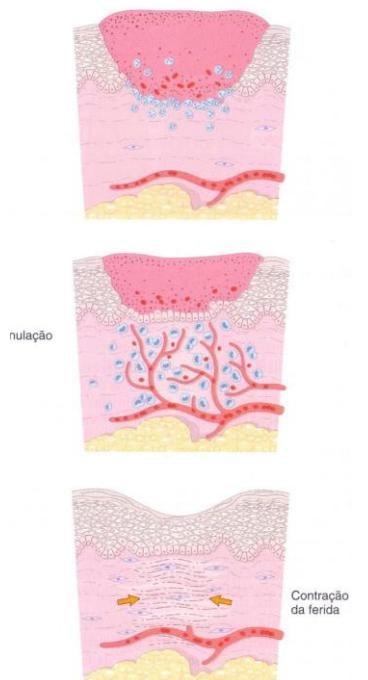
- 24 a 48h as células epiteliais movem se para fechar a ferida
- No 3º dia aparecem os macrófagos e inicia se a formação do **tecido de granulação**
- No 5º dia a **neovascularização é máxima, o colágeno fica mais abundante, a epiderme recupera a espessura normal**, e ocorre diferenciação das células epidérmicas;
- Na segunda semana, **ocorre aumento do colágeno e proliferação de fibroblastos, e regressão dos vasos**;
- Ao final de um mês, a **cicatriz está coberta por pele intacta**. Os anexos não se regeneram.



Cicatrização por Segunda Intenção

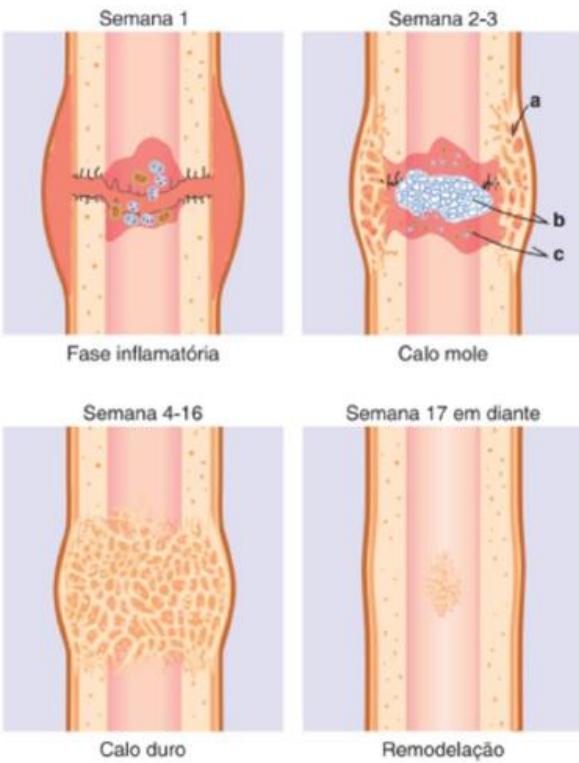
- Feridas maiores que cicatrizam por meio da combinação de regeneração e cicatrização,
- Ferimentos com margens separadas
- Reação inflamatória mais intensa
- Quantidade maior de tecido de granulação
- Formação de cicatriz e diminuição da epiderme
- Cicatrização de fora para dentro, com formação de crosta

CICATRIZAÇÃO POR SEGUNDA INTENÇÃO



Reparo de fraturas ósseas

- 24 hora -> hematoma -> Malha de fibrina
- 72 horas -> fase inflamatória
- 1 semana -> calo mole ou fibrocartilaginoso
 1. osso membranoso à partir do periôsteo
 2. tecido cartilaginoso neoformado
 3. tecido de granulação na área em que houve reabsorção do coágulo
- 3 a 6 semanas -> calo duro -> Ossificação
- 8 semanas -> Remodelamento



O que falou na aula:

- **Semana 1:** Proliferação do tecido conjuntivo, malha de fibrina (edema ao redor e resposta inflamatória)
- **Semana 2-3:** Calo mole – osso primário depositado, osso ainda não passou pelo processo de calcificação
- **Semana 4-16:** Tecido ósseo depositado a mais – calo duro
- **Semana 17:** Osteoclasto fazem remodelação, osso lamelar, organizado e 80% da força tensil.
- O osso geralmente fica mais espesso no local da fratura

Reparo de tecido cartilaginoso

- Reparo deficiente -> já que é um tecido não vascularizado, o pericôndrio quem fornece novas células;
- Depósito de fibra colágeno pelos fibroblastos -> Fibrocartilagem -> perde a flexibilidade

(Comum acontecer nas articulações, onde processos inflamatórios crônicos podem levar a substituição da superfície revestida por cartilagem hialina por cartilagem fibrosa que não tem absorção de impacto tão eficaz)

Resposta à lesão neuronal nos SNP e SNC

- Via de regra: Neurônio no **SNC** não entra em divisão celular -> Célula altamente diferenciada
- **SNP:** perda do axônio -> Células de Schwann vão se desprendendo dos resíduos de mielina -> começam a sofrer o processo de desdiferenciação e entrar em divisão -> elas começam a prolongar o citoplasma e formando novamente o axônio -> procuram o terminal onde faziam a conexão (músculo, glândula) -> Regeneração axônica

Fatores sistêmicos modificadores da cicatrização

- **Desnutrição:** Carência de vitamina C prejudica formação de fibras colágeno
- **Alterações metabólicas:** Diabetes -> Microangiopatia -> Hialinização dos capilares (deposição de material proteico) -> Diminui a oxigenação -> Prejudica formação de tecido de granulação e consequentemente o reparo.
- **Condição Circulatória** -> Aterosclerose, varizes
- **Hormônios com atividade anti-inflamatória** -> Corticoides -> Corta a resposta inflamatória a nível de SNC -> Dificuldade de reparo (*pacientes portadores de doenças imunes, pois tomam corticoides*)

Fatores locais modificadores da cicatrização

- **Infecção** -> retardo da cicatrização -> ela prolonga a inflamação e aumenta potencialmente a lesão tecidual local. (*inflamação crônica volta a ser aguda*)
- Fatores mecânicos -> aumento da pressão local ou torção podem causar separação ou deiscência da ferida
- **Corpos estranhos** -> como fragmentos de aço, vidro, ou mesmo osso, impedem a cicatrização.
- **Tamanho e local da ferida** -> Locais com maior mobilidade dificulta por exemplo tem maior dificuldade de reparo

Complicações na cicatrização

- **Formação deficiente de cicatriz:** deiscência (abertura) e ulceração da ferida;
- **Formação excessiva de cicatriz**
- **Cicatriz hipertrófica ou Queloide:** deposição em excesso de colágeno formando cicatriz elevada, fibra colágena mais curta e mais espessa.
- **Contraturas:** em geral após queimaduras, perda muito grande de tecido epitelial e tecido conjuntivo



MECANISMO DE FIBROSE

- O termo fibrose é utilizado para designar a **deposição excessiva de colágeno e outros componentes da MEC** em um tecido.
- A fibrose é um processo patológico induzido por estímulos prejudiciais persistentes, como infecções crônicas e reações imunológicas, e geralmente está associada à perda de tecido.
- As doenças fibróticas incluem diversas doenças crônicas e debilitantes, como: **cirrose hepática, fibrose do miocárdio, esclerose sistêmica, doenças fibrosantes pulmonares (fibrose pulmonar idiopática, pneumoconiose e fibrose pulmonar induzida por fármacos ou radiação), doença renal em fase terminal e pericardite constrictiva.**

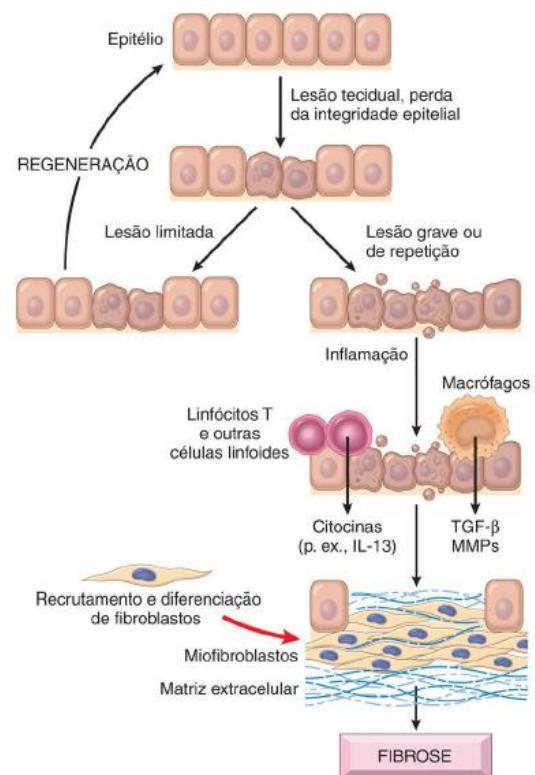
Mecanismos da fibrose -> A *injúria tecidual persistente leva a inflamação crônica e perda da arquitetura tecidual. As citocinas produzidas por macrófagos e outros leucócitos estimulam a migração e a proliferação de fibroblastos e miofibroblastos e a deposição de colágeno e outras proteínas da matriz extracelular. O resultado final é a substituição de tecido normal por fibrose.*

Cirrose hepática

- Ocorrem os mesmos processos da cicatrização de feridas.
- Há síntese de colágeno aumentada e degradação de colágeno diminuída, por estímulo persistente de ativação de macrófagos.
- *Proliferação de miofibroblastos que se multiplicam muito mais rápido que os hepatócitos, preenchendo os espaços com fibras colágenas -> Fibrose.*

Fibrose do miocárdio na hipertrofia cardíaca

- Após a morte celular (necrose) dos Cardiomiócitos, terá a substituição por tecido conjuntivo.



- Cada Cardiomiócitos tem um envoltório de endomísio (Membrana de tecido conjuntivo que envolve uma fibra (célula) muscular), esse endomísio se prolifera, nele estão os fibroblastos que começam a produzir fibra colágena que preenche o tecido lesionado.

RESISTÊNCIA DA FERIDA

- Após sutura as feridas apresentam aproximadamente 70% da resistência da pele normal.
- Com a remoção das suturas a **força é de aproximadamente 10% da resistência da pele normal**, porém isso aumenta rapidamente ao longo das próximas 4 semanas.
- A recuperação da resistência tênsil resulta do excesso da síntese de colágeno, e de modificações estruturais nas fibras colágenas (ligação cruzada e aumento do tamanho das fibras), depois de a síntese de colágeno ter cessado.
- A resistência da ferida alcança aproximadamente **70% a 80%** de sua normalidade dentro de **três meses**.

ANORMALIDA DO REPARO DE TECIDOS

- **Cicatriz Hipertrófica:** acúmulo excessivo de colágeno pode produzir uma cicatriz saliente (se cresce além das margens já é queloide)
- **Cicatriz atrófica:** é reconhecível quando há uma depressão na área da ferida -> Quantidade de colágeno depositado é menor. Contudo, isto se deve ao fato de que é resultado de um ferimento onde houve grande destruição de tecidos e a pele não foi capaz de regenerar completamente
- **Granuloma:** formação de quantidades excessivas de tecido de granulação, fazendo protrusão acima do nível da pele no entorno e bloqueando a reepitelização (esse processo, com muita frequência, é chamado de "carne esponjosa"). *A granulação excessiva deve ser removida por cauterização ou por excisão cirúrgica, a fim de permitir a restauração da continuidade do epitélio.*
- **Deiscência:** Ruptura de ferida, comum em cirurgias do abdome, pelo aumento da pressão intra-abdominal.
- **Ulceração:** As feridas podem ulcerar em consequência de uma vascularização inadequada durante a cura. Por exemplo, feridas nos membros inferiores de indivíduos com doença vascular periférica aterosclerótica costumam ulcerar.
- **Queloides:** Queloide é um crescimento anormal de tecido cicatricial que se forma no local de um traumatismo, corte ou cirurgia de pele .
 - Acomete ambos os sexos
 - A frequência de queloides em pessoas com pele mais pigmentada é 15 vezes maior do que em pessoas com pele menos pigmentada
 - Os queloides podem ocorrer em 5% a 15% das feridas cirúrgicas e apesar de benignos, tendem a recidivar mesmo depois de serem removidos por cirurgia
 - Se uma pessoa tem tendência a formar queloides, qualquer lesão que possa causar cicatriz pode levar à sua formação. Isso inclui um simples corte, uma cirurgia , uma queimadura ou até mesmo cicatrizes de acne severa
 - Os locais mais envolvidos são as áreas do tórax, do colo , do pescoço anterior, dos ombros , dos braços e das orelhas



Cicatriz hipertrófica



Cicatriz atrófica



Granuloma



Deiscência



Úlcera



Queloide

6. DISTÚRBIOS HEMODINÂMICOS

- Célula -> Unidade morfológica -> é necessário Homeostasia para seu bom desempenho -> Depende da circulação sanguínea -> Que libera Oxigênio, nutrientes e remove resíduos

- Quaisquer distúrbios que ocorra a nível do sangue implicará no estado de saúde da célula.

- Características do sangue:

- Volume e composição -> *Deve ser constantes, sem grandes alterações*
- Circuito Fechado -> *Deve circular dentro dos vasos, sem comunicação com o exterior*
- Estado fluido -> *sem coágulos e em vasos normais*

- Os distúrbios hemodinâmicos são decorrentes das alterações dessas características do sangue

EDEMAS E EFUSÕES

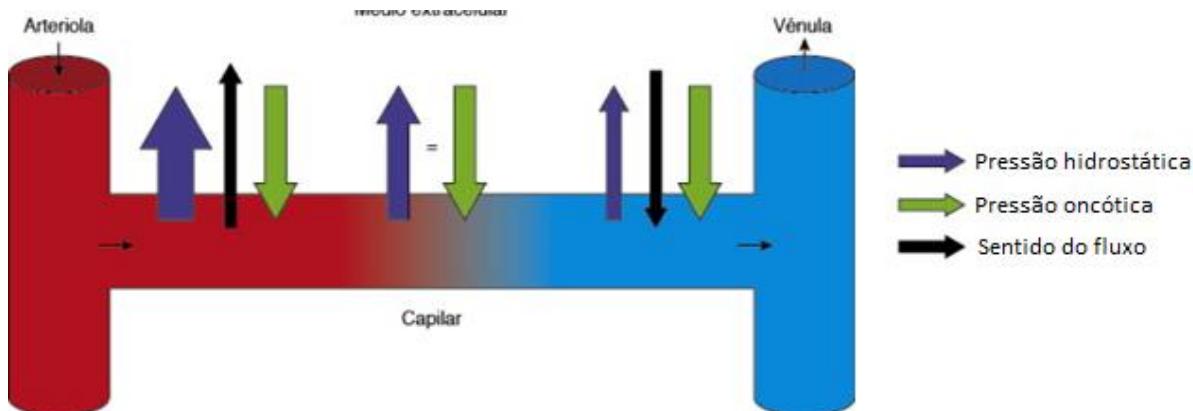
- **Edema:** acúmulo de líquido nos tecidos

- **Efusão:** Acúmulo de líquido nas cavidades corporais fechadas

- Circunstância normal:

- Pressão hidrostática vascular que empurra a água e sais de dentro dos capilares para o espaço intersticial é balanceada pela tendência da pressão coloidosmótica plasmática puxar a água e sais de volta para o leito capilar.
- Assim, ocorre um pequeno extravasamento de líquido para o meio intersticial, que é drenado pelo sistema linfático e retorna ao final para a corrente sanguínea, mantendo os tecidos secos.

- **Equilíbrio de Starling:** Hidrodinâmica entre os compartimentos intersticial e intravascular. Na porção arteriolar, a pressão hidrostática é maior do que na porção venular, o que permite a saída de líquido pela arteriola e a entrada deste pela vênula. O líquido restante é drenado pela via linfática.



- Alterações:

- **Pressão hidrostática elevada** (principalmente na porção arteriolar) ou **a pressão coloidosmótica diminuída** (principalmente na porção venular), altera o balanço, resultando na saída de líquido dos vasos.
- Se a taxa de saída de líquido exceder a capacidade de drenagem do sistema linfático, o líquido se acumulará.
- Nos tecidos, isso resulta em edema, e, se uma superfície serosa estiver envolvida, o líquido pode se acumular dentro da cavidade serosa do corpo resultando em uma efusão

- Aumento da pressão hidrostática:

O aumento na pressão hidrostática é causado, principalmente, por disfunções que **impedem o retorno Venoso**.

- Insuficiência cardíaca congestiva -> Leva a Hipertensão pulmonar
- Cirrose hepática -> Hipertensão portal
- Obstrução do retorno venoso -> Trombos e Neoplasias

- Diminuição da pressão oncótica sanguínea:

Sob circunstâncias normais, a **albumina** é responsável por quase a metade da proteína total de plasma; condições que levam à síntese inadequada ou ao aumento da perda da albumina da circulação são causas comuns da redução da pressão oncótica do plasma.

- Perda de proteína -> Parasitismo e Glomerulopatias
- Redução de síntese proteica -> Desnutrição e Cirrose

- Retenção de Sódio e Água:

O aumento da retenção de sal, associado obrigatoriamente à retenção de água, provoca tanto o **aumento da pressão hidrostática** (devido à expansão de volume líquido intravascular) quanto a **diminuição da pressão coloidosmótica** vascular (devido à diluição).

- Aumento da permeabilidade vascular:

- Lesão direta -> Esmagamento ou queimaduras
- **Inflamação** -> Histaminas, degranulação dos mastócitos, quimiocinas e citocinas
- Anafilaxia
- Toxinas
- Distúrbios da coagulação
- Distúrbios metabólicos

- Obstrução linfática:

Pressão hidrostática e oncótica normais, porém o **sistema linfático falha** -> Traumas, fibroses, tumores invasivos e agentes infecciosos podem romper vasos linfáticos e bloquear a eliminação de líquido intersticial, resultando em linfedema na parte afetada do corpo.

- Processos inflamatórios
- Neoplasias

Patofisiologia do Edema

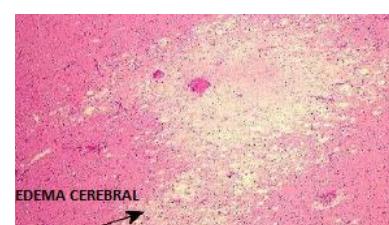
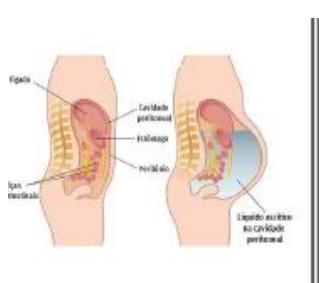
- Localizações mais comuns:

- **Subcutâneo** -> Difuso ou localizado -> possível doença cardíaca ou renal de base;
- **Causa renal** -> afeta todas as partes do corpo, mas manifesta-se principalmente na região periorbital;
- **Pulmonar** -> ocorre na insuficiência ventricular esquerda, insuficiência renal, infecções pulmonares;
No edema pulmonar, não só o acúmulo de líquido em torno dos capilares nos septos alveolares impede a difusão de oxigênio, como também o líquido de edema ocupando os espaços alveolares cria um ambiente favorável à infecção bacteriana.
- **Cerebral** -> localizado ou generalizado.

Apresenta risco de morte; quando grave, a substância cerebral pode herniar (ser expulsa) através do forame magno ou comprimir o suprimento vascular do tronco encefálico. Qualquer uma dessas condições pode lesionar os centros bulbares e levar ao óbito

- Composição do líquido:

- **Exsudado:** **Rico em proteínas** -> Oriundo de vasodilatação com saída de água, conteúdo proteico e células.
- **Transudado** -> **Pobre em proteínas** -> associado a problemas patológicos com diminuição de proteínas



HIPEREMIA E CONGESTÃO

- Aumento do volume sanguíneo em um tecido

HIPEREMIA

- Processo ativo

- Ocorre por alteração sistêmica

- **Mecanismo:** **Vasodilatação arteriolar** e **aumento de fluxo sanguíneo** -> Aumentando assim, o volume sanguíneo localizado em um órgão ou parte dele.

- **Característica:** Tecidos avermelhados (sague oxigenado)

- **Hiperemia fisiológica:**

- **Aumento do suprimento de O₂ e nutrientes**, paralelamente há demanda de maior trabalho;
- Ocorre expansão do leito vascular, com os vasos de reserva se tornando funcionais.
- Ingurgitamento vascular, com hemácias em posição periférica no fluxo laminar;
- *Ex: Tubo gastrointestinal durante a digestão; Musculatura esquelética durante exercícios físicos; Cérebro durante estudo; Glândula mamária durante lactação; Rubor facial após hiperestimulação psíquica.*

- **Hiperemia Patológica:**

- Aumento do fluxo sanguíneo devido à liberação local de **mediadores inflamatórios**, com relaxamento de esfíncteres pré-capilar e diminuição da resistência pós-capilar (venular).
- Vasodilatação.
- *Ex: Injúria térmica (queimaduras ou congelamento), Irradiações intensas, Traumatismos, infecções, Inflamação aguda*

Características da hiperemia patológica

Macroscópicas

↳ "In vivo" ⇒ Aumento de volume, avermelhamento, aumento da temperatura local, e às vezes, pulsação.

Microscópicas

↳ Ingurgitamento vascular, com leucócitos em posição periférica no fluxo laminar. "Marginação, pavimentação e diapedese leucocitária" ⇒ Hiperemia patológica.

CONGESTÃO

- Processo passivo

- **Mecanismo:** **Obstrução Venosa** -> Diminuição da drenagem venosa por aumento da resistência pós capilar

- **Característica:** Tecidos Vermelho escuro (cianose)

- **Congestão Local:**

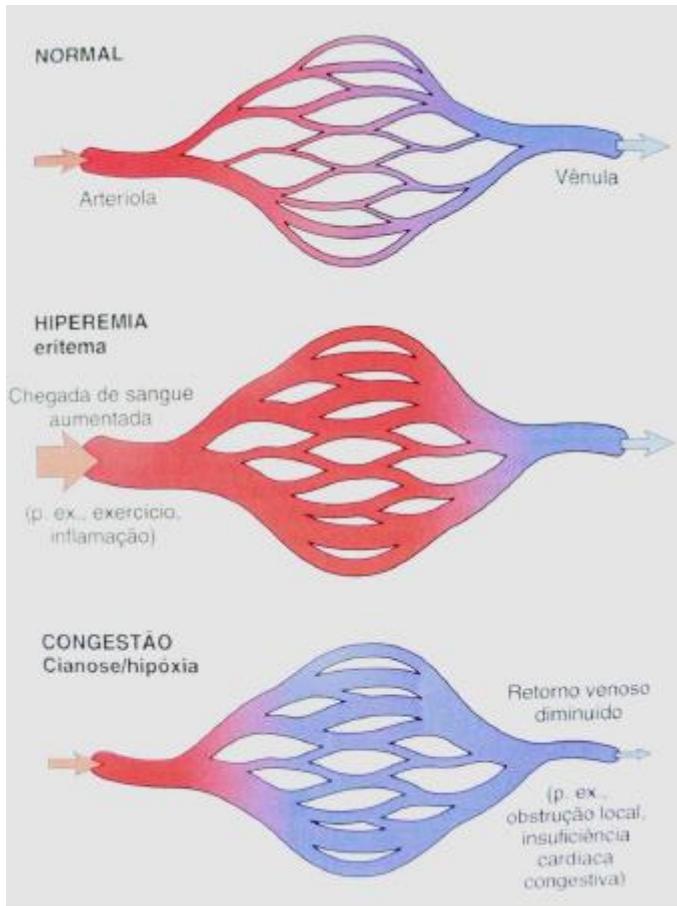
- Obstrução ou compressão vascular;
- Torção de vísceras, trombos venosos;
- Compressão vascular por neoplasias, abscessos, granulomas.

- **Congestão sistêmica:**

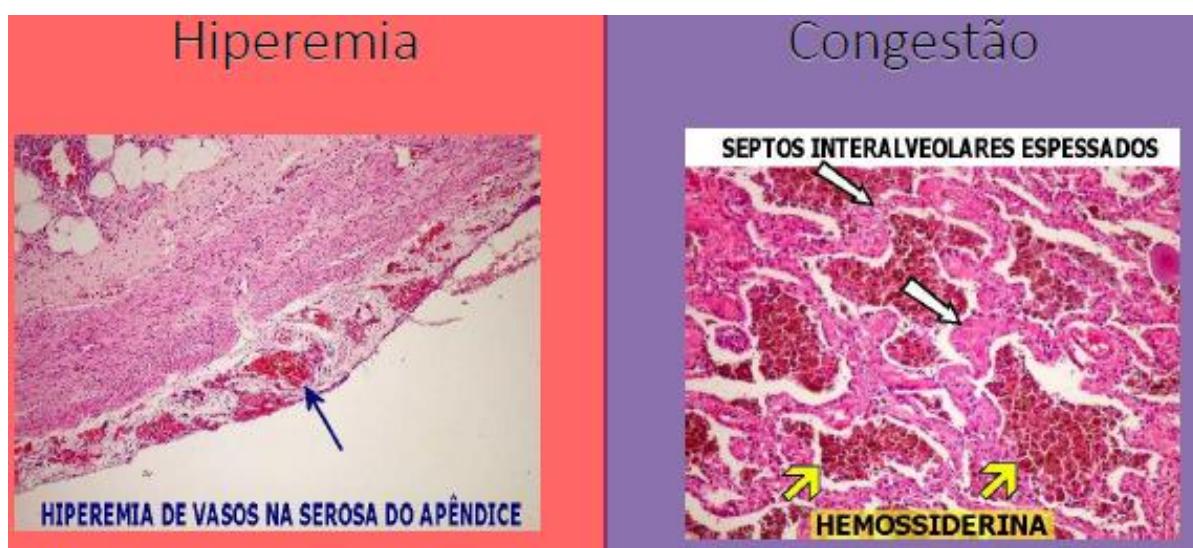
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Trombose e embolia pulmonar;
- Lesões pulmonares extensas.

Consequências da Hiperemia e congestão

- **Edema** por aumento da pressão hidrostática;
- **Hemorragia** por diapedese ou ruptura de capilares e vênulas;
- **Degenerações, necrose e fibrose** por redução do fluxo de O₂ e nutrientes;
- **Trombose** por diminuição do fluxo.



- Na hiperemia há a vasodilatação na porção arteriolar e nos quadros de congestão a obstrução é na porção venular.



HEMORRAGIA

- Saída do sangue para fora da luz do vaso

- Origem:

- Capilar
- Venosa
- Arterial
- Cardíaca

- Visibilidade

- Externa
- Interna

- Formação

- Ruptura ou rexe -> dos vasos
- Diabrose ou erosão dos vasos -> Perfurações
- Diapedese ou diástase -> As hemácias fluem através da parede vascular intacta. Visto comumente nas coagulopatias (diáteses hemorrágicas) e nas congestões prolongadas em vênulas e capilares.

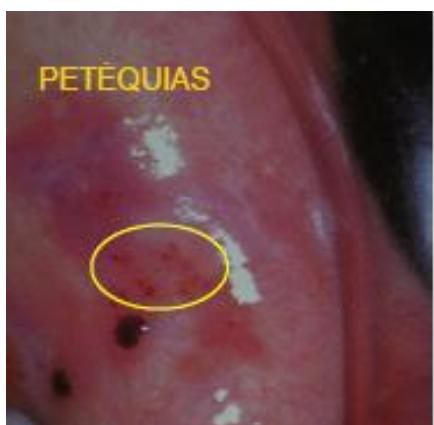
- Intensidade:

- **Leve:** Não interfere na vida do indivíduo
- **Moderada:** Inspira cuidados, mas sem risco de vida
- **Grave:** Afeta órgão essencial ou importante; Perda rápida de grandes volumes sanguíneos (ultrapassando 1/3 da volemia, 3 a 4 % do peso corporal); Risco de vida evidente: **Choque hemorrágico**

Fatores: Local, Volume, velocidade de perda -> Hemorragia nas artérias é jorrante

- Morfologia:

- Petéquias -> 1 à 2 mm;
- Púrpuras -> ≥ 3 mm;
- Equimoses Mancha
- Sufusões -> manchas;
- Grandes acúmulos:
 - Hemotórax,
 - Hemopericárdio,
 - Hemartrose.



Quadro 6.2 Nomenclatura das hemorragias

Epistaxe	hemorragia nas fossas nasais
Equimose	sangramento em pequenos focos, maiores que as petéquias
Hemartrose	sangue nas articulações
Hematêmese	vômito de sangue
Hematoma	sangramento circunscrito formando coleção volumosa
Hematúria	sangue na urina
Hemopericárdio	sangue na cavidade pericárdica
Hemoperitônio	sangue na cavidade peritoneal
Hemoptise	expectoração de sangue
Hemotórax	sangue na cavidade pleural
Melena	sangue “digerido” eliminado nas fezes
Menorragia	menstruação prolongada ou profusa, a intervalos regulares
Menstruação	sangramento uterino cíclico e fisiológico da mulher
Metrorragia	sangramento uterino irregular entre os ciclos
Otorragia	sangramento pelo conduto auditivo externo
Petéquia	sangramento puntiforme
Púrpura	múltiplos pequenos focos de sangramento
Sufusão	sangramento plano, difuso e extenso em mucosas

- **Etiopatogenia:**

- Traumas (mecânicos ou físicos)
- Aumento da pressão intravascular
- Doenças na parede vascular (aneurismas e invasão neoplásica)
- Diáteses hemorrágicas (tendência à hemorragia em múltiplos tecidos) devido a alterações no mecanismo de coagulação, por defeito da parede vascular

- **Apoplexia:** Hemorragia massiva, grave, intensa, com destruição orgânica e manifestações gerais graves -> AVC.

- **Características macroscópicas:**

- Avermelhamento vivo ou arroxeados na área atingida e/ou fluxo sanguíneo.
 - Eritrócitos são degradados e fagocitados pelos macrófagos;
 - A hemoglobina (**vermelha**) é convertida em bilirrubina (**azul-esverdeada**);
 - Depois é convertida em hemossiderina (**marrom-dourada**).
- Dependendo da extensão da hemorragia pode causar:
 - Pigmentação endógena -> *Grande liberação de hemácias reabsorção*
 - Fibrose Cicatricial -> *Para remover grande quantidade de hemácia, deve ter resposta inflamatória*
 - Choque hipovolêmico

Resolução das hemorragias:

- Hemostasia -> Controle da coagulação
- Absorção do coágulo (menores)
- Organização e fibrose (maiores)
- Encistamento
- Colonização Bacteriana -> Supuração -> presença de pus (infecção)

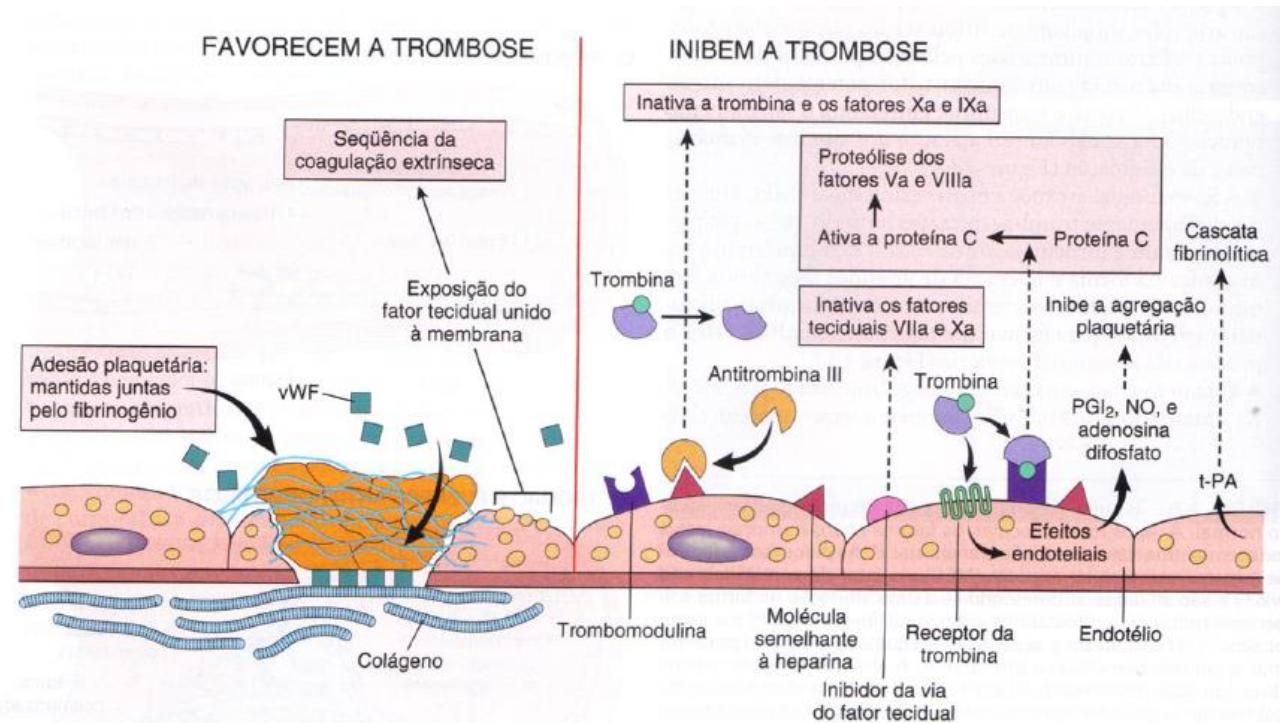
TROMBO E TROMBOSE

- **Trombo:** massa sólida formada pelo processo de trombose e **constituída pelos elementos do sangue**, aderido a parede do vaso.

- **Trombose:** Coagulação ou solidificação do sangue intravascular ou do coração no indivíduo.

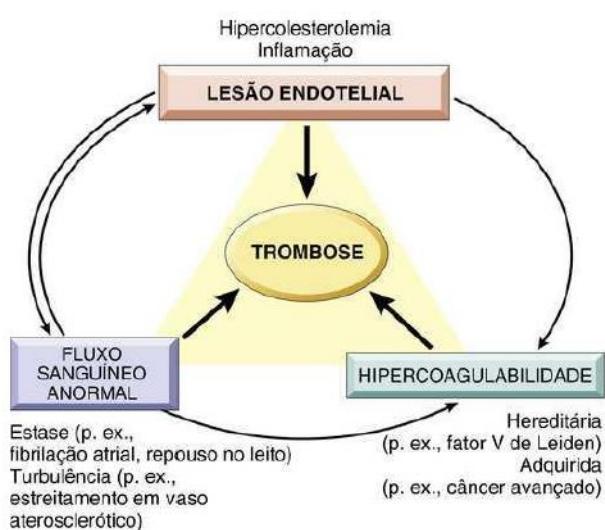
- Três elementos envolvidos:

- Parede Vascular
- Plaquetas
- Cascata de coagulação



Tríade de Virchow da trombose

- Anormalidades que levam a formação de trombos:



- **Lesão Endotelial:** Aterosclerose, vasculites, invasão neoplásica, trauma por cateter ou cirurgia, tabagismo, hipertensão arterial, inflamação.

- **Fluxo sanguíneo anormal:**

- **Estase** -> Fluxo laminar com baixa velocidade, ex. insuficiência cardíaca, anemia falciforme
- **Turbulência, agitação** -> fibrilação atrial, válvulas artificiais, aneurismas

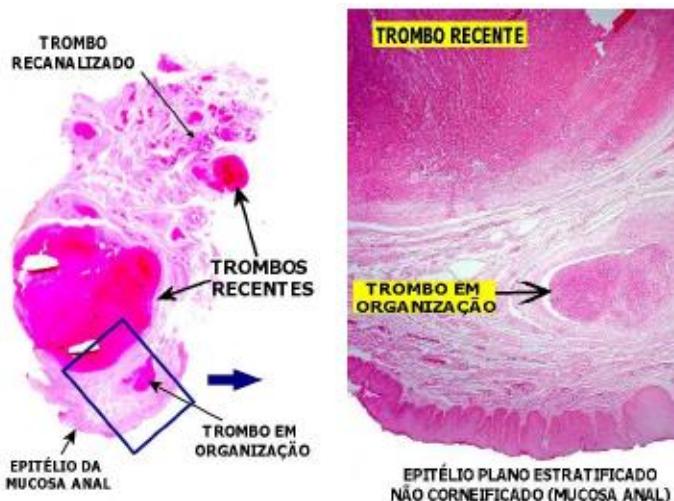
- **Hipercoagulação sanguínea:**

- **Genéticas** -> Mutações genéticas (fator V e aumento da produção de protrombina)
- **Adquiridas** -> repouso, câncer, cirurgias, gravidez, anticoagulante oral (ACO), anticoncepcionais

Morfologia do trombo:

- Ocorre em qualquer lugar
- Podem ser de qualquer tamanho -> pode afetar vasos de qualquer tamanho

- Possuem área de aderência ao local da lesão ou de origem -> *a cauda livre pode fragmentar, o trombo vai afunilando e sua porção final mais fina, pode se desprender e formar o "embolo"*



- **Trombo recente:** Massa, hemácias, leucócitos -> As hemácias ainda não estão degradadas

- **Trombo em organização** -> Liberação de fatores de crescimento, pois normalmente há uma lesão endotelial em associação. Resposta inflamatória, induz células indiferenciadas a se transformarem em fibroblastos, que começam a depositar fibras colágenas, e há também a indução da angiogênese. Desta maneira, induz o trombo entrar em organização, permitindo um mínimo de passagem de sangue na localização do trombo

Tipos de trombo:

- Quanto a composição:

- Branços** -> Presença de Leucócitos
- Vermelhos** -> Presença de Hemácias
- Mistos ou hialinos** -> Hemácias e leucócitos (coloração mais rosada)

- Quanto a localização no vaso:

- Parietais ou Murais** -> Obstrução parcial
 - Trombos arteriais aderidos à parede do vaso (ou estrutura)
- Oclusivos** -> Obstrução total
 - Aderidos ao local da lesão endotelial;
 - Tendência a crescer em sentido retrógrado à adesão;
 - Compostos de plaquetas, fibrina, eritrócitos e leucócitos (cor pálida);
 - Comuns nas aa. coronárias, cerebrais e femorais.

- Quanto ao Local:

- Arterial:** Oclusivos ou Murais. Aterosclerose é uma das principais causas
- Venoso**
 - Mais frequentes em **membros inferiores** e geralmente associadas à estase e estados de hipercoagulação;
 - Crescem **no sentido** do fluxo laminar;
 - Grande conteúdo de hemácias (cor vermelha);
 - Ponto de adesão ao endotélio;
 - Podem ser confundidos com coágulos post-mortem.
- Capilar**
- Arteriolar**

Importância clínica

- Causa obstrução de artérias e veias:

- Dor -> *Diminui oxigenação para determinados órgãos, células liberam ac. Láctico, pode começar o processo de necrose*
- Edema -> *Aumento da resistência periférica e pressão hidrostática, resultando na saída de líquido*
- Úlceras varicosas -> *Oclusão, Ruptura de vasos, com diminuição de oxigenação, levando a úlcera varicosa*

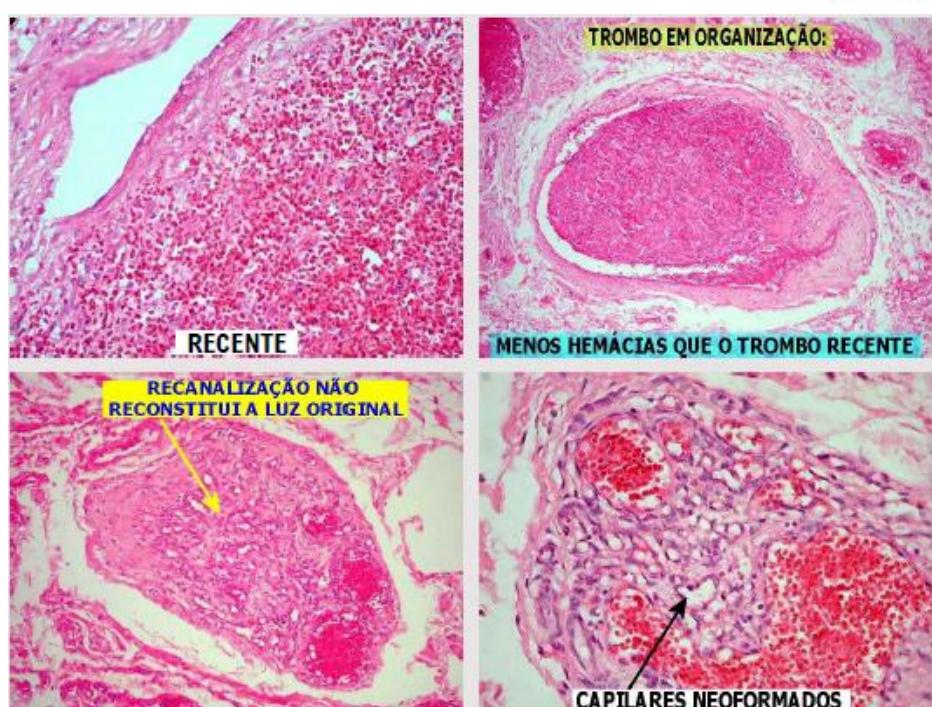
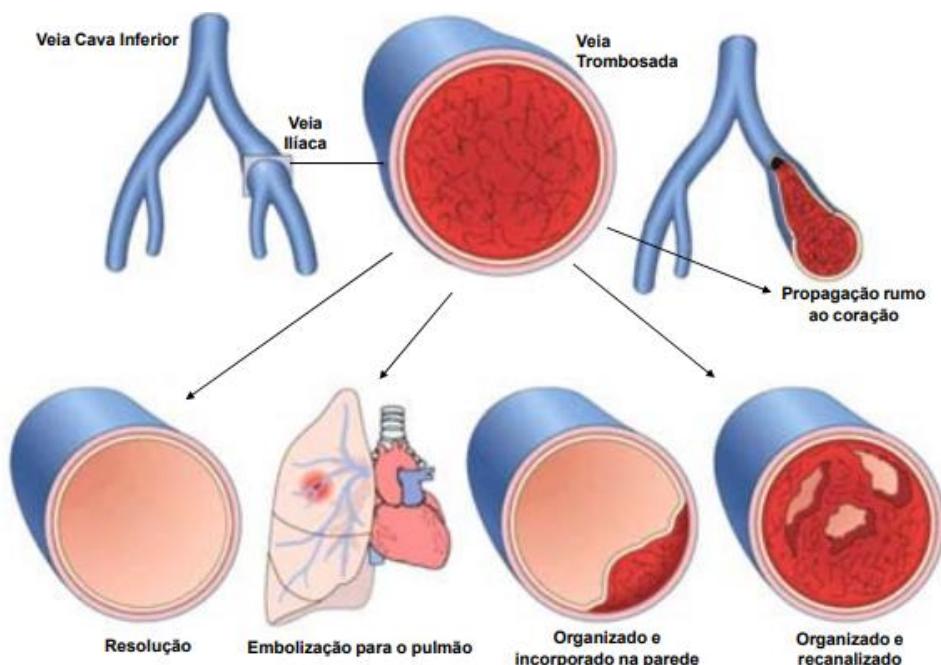
- Fonte de êmbolos:

- Tromboembolismo -> leva ao Infarto cardíaco, renal, cerebral -> Falência do sistema circulatório

Destinos dos trombos

Se um paciente sobreviver a um evento trombótico inicial, durante os dias ou semanas subsequentes o trombo evolui pela combinação dos quatro processos a seguir:

- 1) **Propagação:** O trombo aumenta, devido ao acréscimo de plaquetas e fibrinas, aumentando a margem de oclusão.
- 2) **Embolização:** O trombo todo, ou uma parte desloca-se e é transportado para outra parte na vasculatura
- 3) **Dissolução (Resolução):** Se o trombo é recém-formado, a ativação dos fatores fibrinolíticos pode levar à sua rápida contração e completa dissolução.
- 4) **Organização e Recanalização:** Os trombos antigos se tornam organizados pelo crescimento de células endoteliais, células da musculatura lisa e fibroblastos sobre e para dentro de um trombo. Ocasionalmente, formam-se canais capilares que – até certo ponto – criam condutos ao longo da extensão do trombo, restabelecendo a continuidade da luz original.



- Organização e recanalização do trombo

Coagulação intravascular disseminada (CID)

- Formação de **múltiplos microtrombos** em arteríolas, vênulas e capilares (microcirculação) acompanhados de diátese hemorrágica, devido a **ativação sistêmica da trombina**.

- Etiologia:

- bacteremia, viremia, septicemia;
- tumores malignos, toxinas naturais e sintéticas;
- queimaduras extensas, transfusões de grande volume de sangue;
- uso de circulação extracorpórea.

- Fases:

- **Fase 1** - Ativação do sistema de coagulação -> **Trombina**;
- **Fase 2** - Formação de **trombina e fibrina** (ainda em pequena quantidade), **com fibrinólise eficiente**;
- **Fase 3** - Formação de microtrombos continua mas **fibrinólise ineficiente**; má perfusão de órgãos, consumo de fatores plasmáticos e plaquetas podem resultar em hemorragias (diátese hemorrágica).

EMBOLIA E ÂMBOLO

- **Embolia:** presença de substância estranha ao sangue caminhando na circulação, levando à **occlusão parcial ou completa da luz do vaso** em algum ponto do sistema circulatório.

- **Âmbozo:** **Massa intravascular solta, sólida, líquida ou gasosa** que é carregada pelo sangue a um **local distante** do seu ponto de origem.

A **consequência primária da embolização sistêmica** é a **necrose isquêmica (infarto) dos tecidos a jusante**, enquanto a **embolização na circulação pulmonar** leva a **hipoxia, hipotensão e insuficiência cardíaca direita**.

- Consequências da embolia:

- **Depende:** da Natureza do âmbozo, volume e local atingido
- **Pode originar:** Morte súbita, hemorragias, isquemias, infartos.

Classificação da Embolia

- Embolia Direta:

- Esta é a forma mais comum e mais letal no ser humano;
- Âmbolos se deslocam **no sentido do fluxo sanguíneo**;
- Âmbolos oriundos de **artérias ou do lado esquerdo do coração** segue para a "árvore arterial sistêmica", na direção dos capilares (**Embolia sistêmica**) -> **comum nas endocardites vegetativas, nas tromboses murais pós infarto no miocárdio, na aterosclerose aórtica e nas arterites parasitárias**. Os "alvos" mais frequentes são o **cérebro, as extremidades, o baço e os rins**.
- Já os âmbolos **oriundos de veias ou do lado direito do coração** seguem para os pulmões (**Embolia pulmonar**), onde poderão determinar **Insuficiência súbita do coração (lado direito)** e **morte por hipoxia sistêmica**. -> **Esta é a forma mais comum e mais letal no ser humano, sendo determinada em 95% dos casos por tromboembolismo dos membros inferiores**. É importante verificar que normalmente **todo embolo formado em veias vai parar no pulmão**.
- Poderão determinar **Insuficiência súbita do coração** (lado direito) e morte por **hipoxia sistêmica**;

- Embolia Paradoxal ou cruzada:

- Raro
- A embolia paradoxal é a **transposição de um trombo originário da circulação sistêmica venosa** para a **arterial** através de um **defeito cardíaco**, mais comumente o forame oval pérvio (FOP). A manifestação mais comum é o acidente cerebrovascular.

- Embolia retrógrada:

- Êmbolos se deslocam **no sentido contrário ao do fluxo sanguíneo** -> A embolia retrógrada pode explicar a ocorrência de metástases vertebrais de adenocarcinomas prostáticos, situação na qual geralmente ocorre certo tenesmo, o que determina aumento da tensão intra abdominal durante a defecação. Tal aumento da pressão intra abdominal pode inclusive inverter a pressão vascular (venosa > arterial) e o fluxo (sangue venoso retorna á artérias, as vezes com êmbolos neoplásicos)

Classificação dos êmbolos

- Êmbolos sólidos:

- São os mais frequentes.
- A grande maioria **provém de trombos** (fragmentação ou descolamento integral)
- Massas neoplásicas, massas bacterianas, larvas e ovos de parasitos e mesmo fragmentos de ateromas ulcerados podem alcançar a circulação e **agir como êmbolos**.

- Êmbolos líquidos:

- São menos freqüentes.
- Classicamente têm-se a **Embolia amniótica** e a **Embolia lipídica ou gordurosa**.
- **Embolia Aminiotíca:**
 - Líquido amniótico é injetado pelas contrações uterinas durante o parto para dentro da circulação venosa, via seios placentários rompidos, predispondo à C.I.D. (Coag. Intrav. Disseminada) devido aos altos teores de trombina nesse líquido.
- **Embolia lipídica ou gordurosa:**
 - Esmagamento ósseo e/ou de tecido adiposo
 - Queimaduras extensas da pele;
 - Inflamações agudas e intensas da medula óssea e tecido adiposo (osteomielites e celulites);
 - Injeção de grandes volumes de substâncias oleosas via endovenosa;

- Êmbolos gasosos:

- São mais raros. Gases podem ocorrer na circulação nas seguintes situações:
 - Injeção de ar nas contrações uterinas durante o parto -> **Arterial**
 - Entrada de ar nas veias durante ato cirúrgico ou exames angiográficos -> **Venosa**
 - Nas descompressões súbitas

Tromboembolismo pulmonar

- Origina-se a partir de trombos das **grandes veias profundas dos membros inferiores**;
- Importante **causa de óbito quando ocluem a artéria pulmonar** em sua bifurcação (trombo a cavaleiro ou em sela);
- Podem ser assintomáticos quando **pequenos e numerosos** e **causar hipertensão pulmonar e falência cardíaca direita** (cor pulmonale);
- A obstrução embólica das **artérias de tamanho médio** e a subsequente **ruptura de capilares** que se tornaram anóxicos podem causar **hemorragia pulmonar**. Tal embolização normalmente não causa infarto pulmonar porque a área também recebe sangue através de circulação brônquica intacta (**circulação dupla**). Entretanto, um êmbolo semelhante no quadro de insuficiência cardíaca esquerda (e perfusão diminuída da artéria brônquica) pode levar a infarto pulmonar.

Tromboembolismo sistêmico

- Êmbolos **na circulação arterial**:

- Origem:

- 80% de trombos **murais**,
- 20% **aneurismas aórticos, trombos, placas ateroscleróticas ulceradas**;

- Destino principal:

- Extremidades inferiores (75%);
- Cérebro (10%);
- Intestino;
- Rim;
- Baço;

- Consequência -> **infartos**.

INFARTO

- **Isquemia**: Diminuição do afluxo de sangue em uma região

- **INFARTO**: é uma área de necrose isquêmica causada por oclusão do suprimento vascular para o tecido afetado.

- Resumindo: **Morte tecidual devido a falência vascular**
- A diminuição da quantidade de sangue ou a sua não chegada aos tecidos pode provocar a morte destes. Nesse caso, o processo de irreversibilidade da vitalidade tecidual é denominado de infarto.
- **Causas**: Trombose ou embolia arterial, Vasoespasmo e compressão extrínseca

- Tipos:

Branco ou anêmico ou isquêmico:

- Área de **necrose de coagulação (isquêmica)** ocasionada por **hipóxia**, em território com circulação do **tipo terminal (única artéria)**.
- A área afetada fica mais clara (branca ou amarela) **por não haver circulação arterial** colateral ou esta é insuficiente
- **Etiologia** -> Sempre **arterial** (oclusão tromboembólica, compressiva).
- Órgãos mais lesados -> **Órgãos sólidos** como **Rins, baço, coração e cérebro**.
- Características morfológicas:
 - **0-6 horas**: Sem alterações visíveis, mesmo em microscopia óptica
 - **6-12 horas**: Área pálida, pouco definida, com ou sem estrias hemorrágicas
 - **12-24 horas**: Área pálida determinada por halo hiperêmico -> hemorrágico, cuneiforme, com base voltada para a cápsula do órgão e vértice para o vaso ocluído;
 - **24-48 horas**: Área cuneiforme ou em mapa geográfico
 - **2º ao 5º dia**: Halo branco acinzentado leucocitário internamente ao hiperêmico, com deposição de fibrina na serosa capsular.
 - **5º dia em diante**: Proliferação fibroblástica e angioblástica (avermelhamento leve centrípeto com posterior cicatrização e retração cicatricial).

Vermelho ou hemorrágico

- Ocorre por obstruções **arterial ou venosa**.
- A área afetada fica vermelha devido à hemorragia, em órgãos com **estroma frouxo (pulmões) e, ou com circulação arterial dupla (pulmões, intestinos)** ou com **rica circulação colateral**.
- Se estas forem suficientes para nutrirem o território da artéria obstruída, em paciente hígido, não ocorrerá necrose isquêmica.

Evolução Histológica do Infarto

- Necrose coagulativa
- Resposta inflamatória inicial
- Resposta reparativa
- Tecido cicatricial

Consequências do infarto

- Dependem da extensão do infarto e do órgão acometido

- Variam de:

- Insignificantes (infarto esplênico) até Gravíssimo (infarto do miocárdio, nos pulmões, nas alças intestinais e no cérebro)
- Em geral há dor no local ou irradiante, febre, aumento a velocidade de hemossedimentação e de enzimas.

CHOQUE

- O choque é um estado no qual a **diminuição do débito cardíaco ou do volume sanguíneo circulante efetivo** prejudica a perfusão tecidual e **leva à hipóxia celular.**

- Há diminuição da perfusão de nutrientes para a célula devido a eventos letais como:

- Hemorragia grave
- Trauma extenso
- Infarto do miocárdio
- Embolia Pulmonar
- Sepse

- Resultado final:

- Hipotensão
- Vasodilatação periférica
- Perfusion tecidual deficiente
- Hipóxia

Tipos de choque

- CHOQUE CARDIOGÊNICO:

- Resulta do **baixo débito cardíaco** decorrente de **falha da bomba miocárdica.**
- **Causas:** dano miocárdico (infarto), arritmias ventriculares, compressão extrínseca (tamponamento cardíaco) ou por obstrução do fluxo de saída (p. ex., embolia pulmonar)

- CHOQUE HIPOVOLÉMICO

- Resulta do **baixo débito cardíaco** devido à **perda de volume sanguíneo ou plasmático**
- **Causas:** hemorragia, perda de fluido em decorrência de queimaduras graves, traumas.

- CHOQUE ASSOCIADO A INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

- associado à síndrome da resposta inflamatória sistêmica grave (SIRS).
- Origem microbiana ou não,
- Característica patogênica comum -> liberação de mediadores inflamatórios das células da imunidade inata e adquirida que produzem **vasodilatação arterial** -> Perda de líquido intravascular e represamento de sangue venoso.
- Essas anormalidades cardiovasculares resultam em **hipoperfusão tecidual, hipoxia celular e desarranjos metabólicos que levam à disfunção dos órgãos** e, se graves e persistentes, à falência de órgãos e morte.
- **Choque séptico** -> causados pela **infecção** microbiana, que se propaga na corrente sanguínea;
 - Geralmente bacilos gram – que produzem **endotoxina (LPS)**

LPS liga-se a Toll like receptor 4 (TLR 4), que ativam o endotélio e leucócitos, com produção de citocinas -> Mecanismos anticoagulantes naturais ficam deprimidos e ocorre coagulação -> Aparece a febre e síntese aumentada das proteínas de fase aguda -> Há vasodilatação sistêmica, hipotensão, contratilidade miocárdica diminuída, lesão endotelial disseminada, dano alveolar capilar pulmonar (SARA) e acidose metabólica -> Finalmente, ocorre a fase irreversível, progredindo para a morte.

- CHOQUE NEUROGÊNICO

- Situações como um acidente anestésico, lesões da medula espinal;
- Há perda do tônus vascular

- CHOQUE ANAFILÁTICO

- Uma reação de hipersensibilidade mediada por IgE -> Aumento da permeabilidade vascular

Fases do choque

- 1) **Fase não progressiva:** taquicardia, vasoconstrição periférica e manutenção de líquidos nos rins
- 2) **Fase progressiva:** Instaura se um quadro de hipóxia nos tecidos, o que leva à diminuição do efeito de vasoconstrição na microcirculação devido ao acúmulo de ácido lático. Isso leva a maior débito cardíaco e à parada do sangue nos pequenos vasos. Débito da função renal também já se faz presente.
- 3) **Fase irreversível:** os tecidos atingem um grau de degeneração e morte celular.