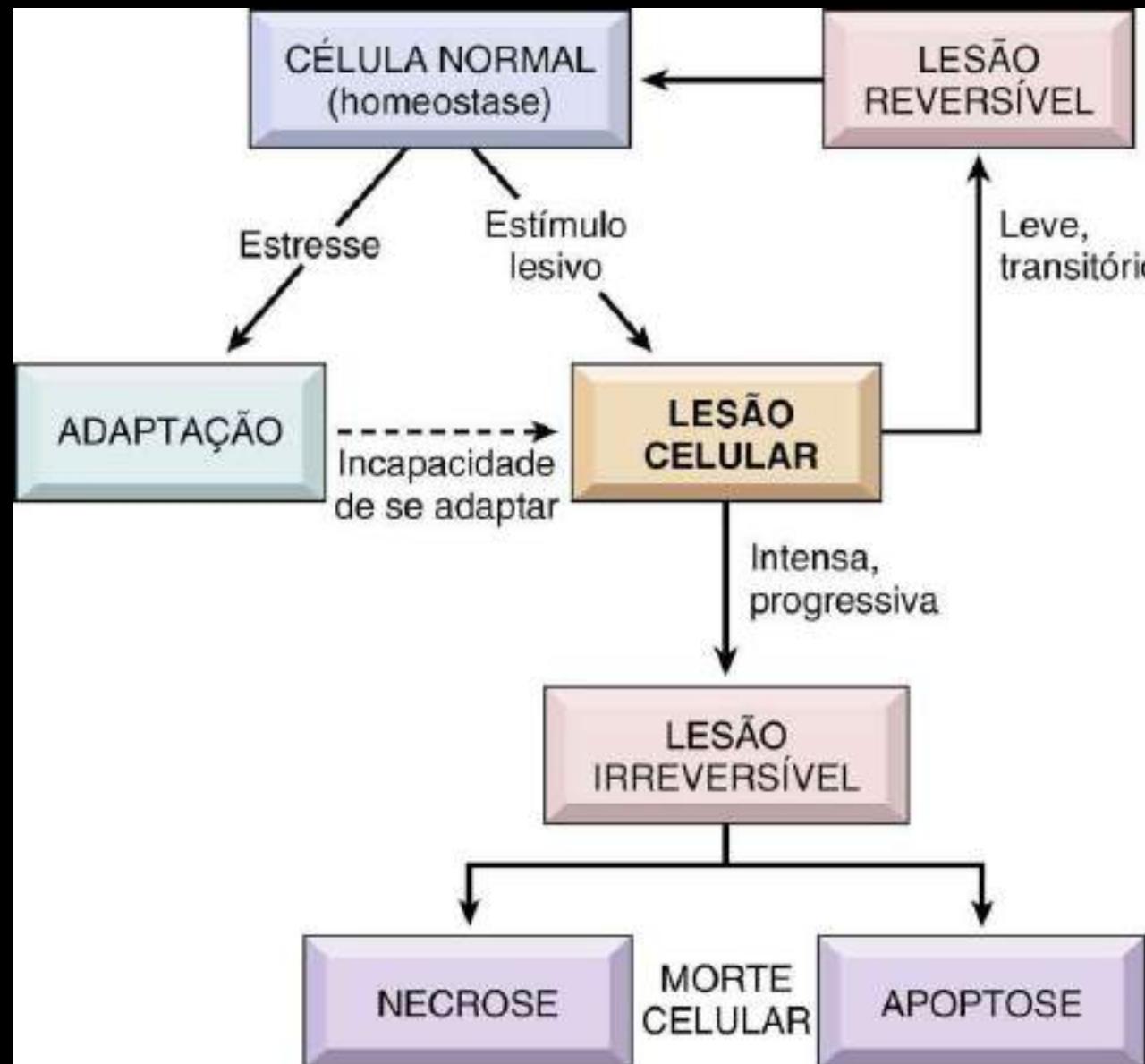


Profa. Dra. Leda Ferraz
Bases das Doenças/Processos Patológicos

Resposta ao Estresse e aos Estímulos Nocivos

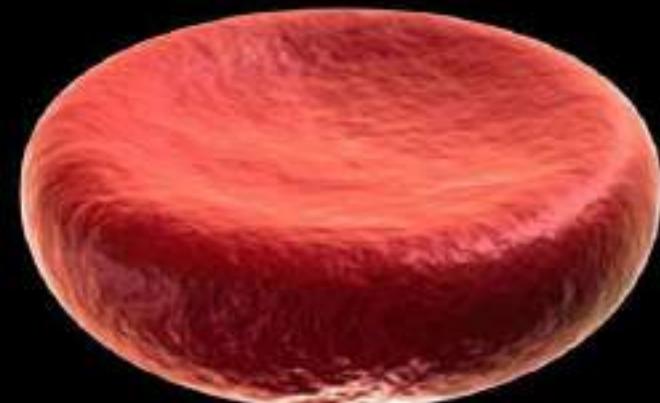
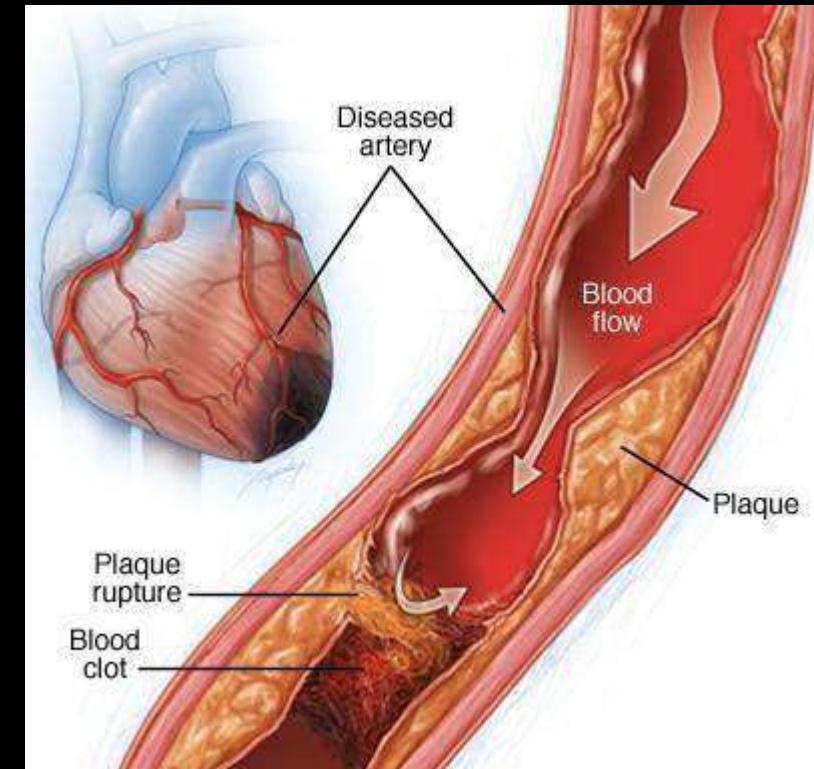
→ Células = alteração fisiológica ou evento patológico no microambiente



Causas de Lesão Celular

→ Privação de oxigênio =

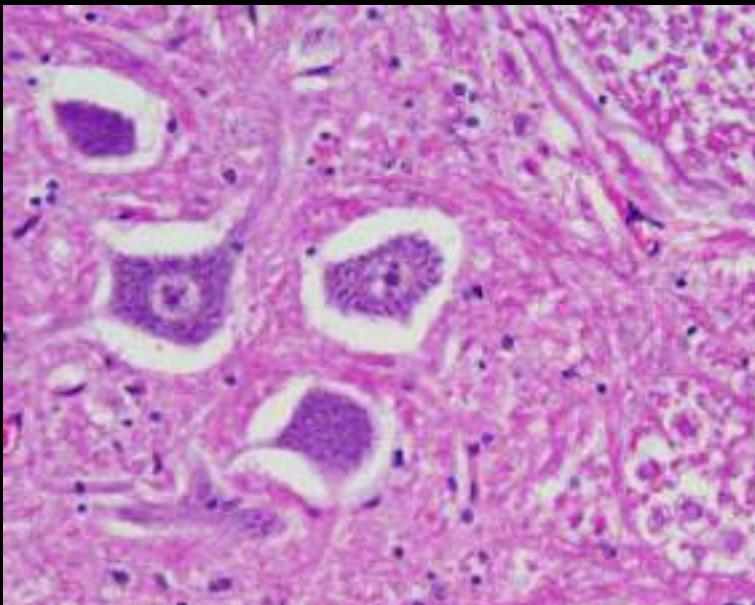
- **hipóxia** – redução no suprimento de oxigênio
- **anóxia** – perda completa no suprimento de oxigênio
- comprometem a fosforilação oxidativa
- **causas**
 - isquemia = redução no fluxo sanguíneo
 - insuficiência cardiorrespiratória
 - redução no transporte de oxigênio
- **consequência** = variável
 - velocidade de instalação
 - vulnerabilidade do tipo celular
 - taxa metabólica



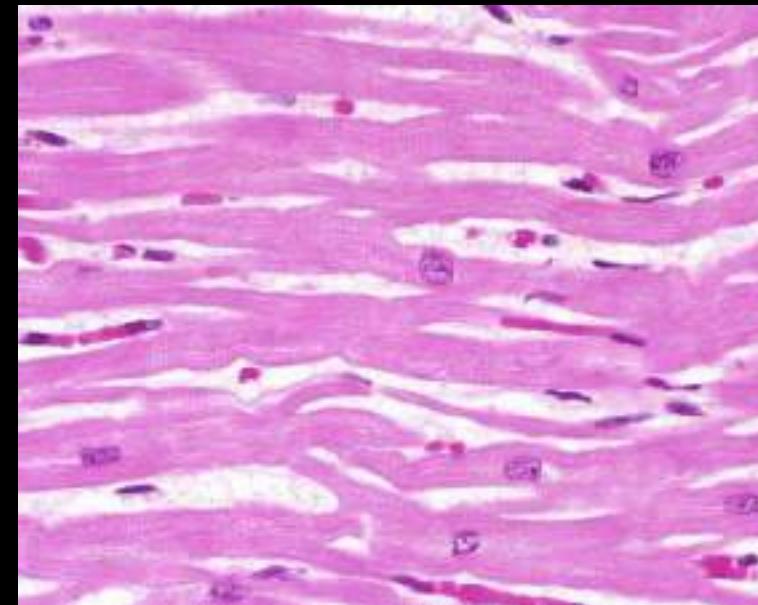
Causas de Lesão Celular

→ Privação de oxigênio =

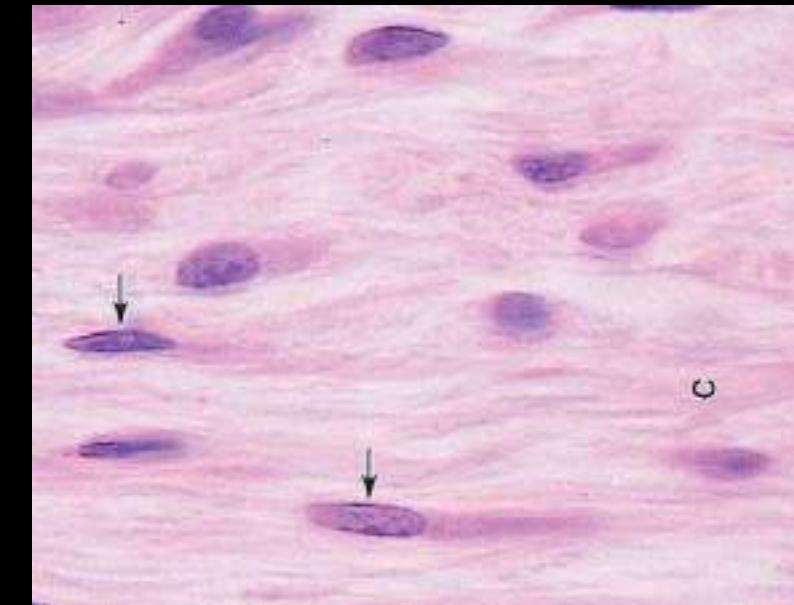
- vulnerabilidade do tecido à hipóxia



3 a 4 minutos



20 a 30 minutos



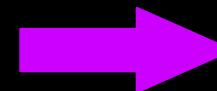
horas

Causas de Lesão Celular

→ Privação de oxigênio =

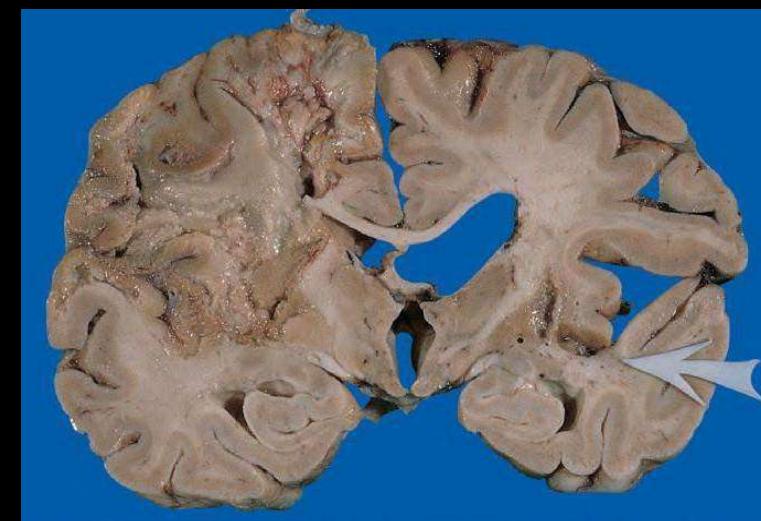
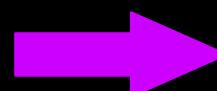
- velocidade de instalação

lenta
(anos)



adaptação
(atrofia)

rápida
(minutos)

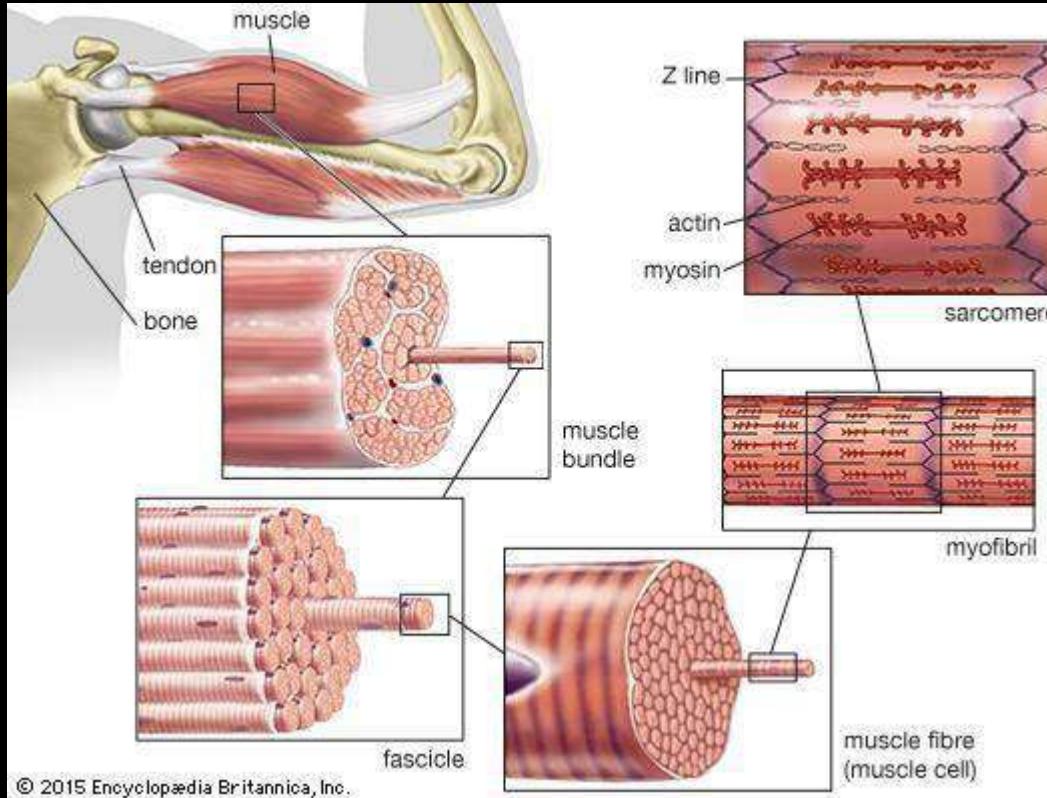


lesão irreversível
(necrose)

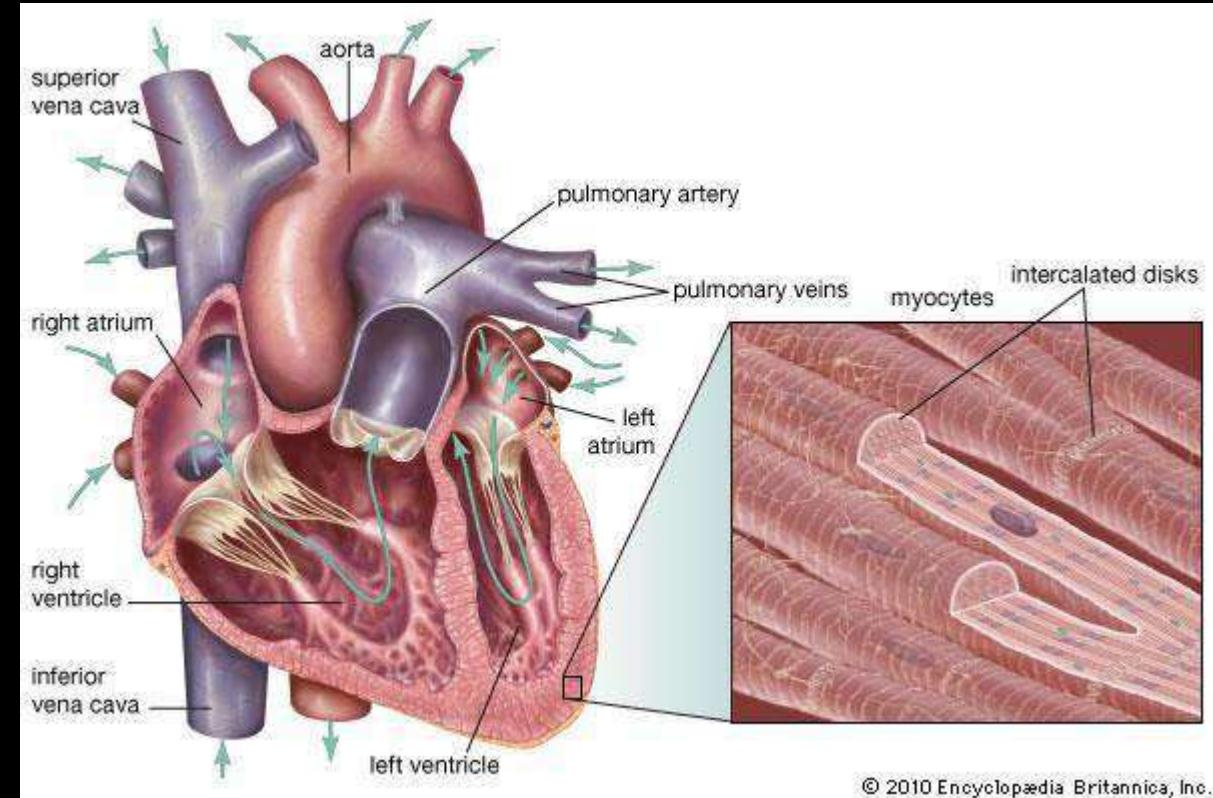
Causas de Lesão Celular

→ Privação de oxigênio =

- taxa metabólica



músculo esquelético
pode ser colocado em repouso



músculo cardíaco
não pode ser colocado em repouso

Causas de Lesão Celular

→ Agentes físicos =

- trauma mecânico
- calor e frio
- alterações bruscas na pressão atmosférica
- radiação
- choque elétrico



→ Agentes químicos e drogas =

- substâncias simples em concentrações elevadas
- produtos tóxicos à célula
- poluentes
- agrotóxicos
- medicamentos
- drogas de abuso

influenciado por polimorfismos em enzimas



Causas de Lesão Celular

→ Agentes biológicos =

- bactérias
- fungos
- vírus
- protozoários
- invertebrados



→ Sistema imunológico =

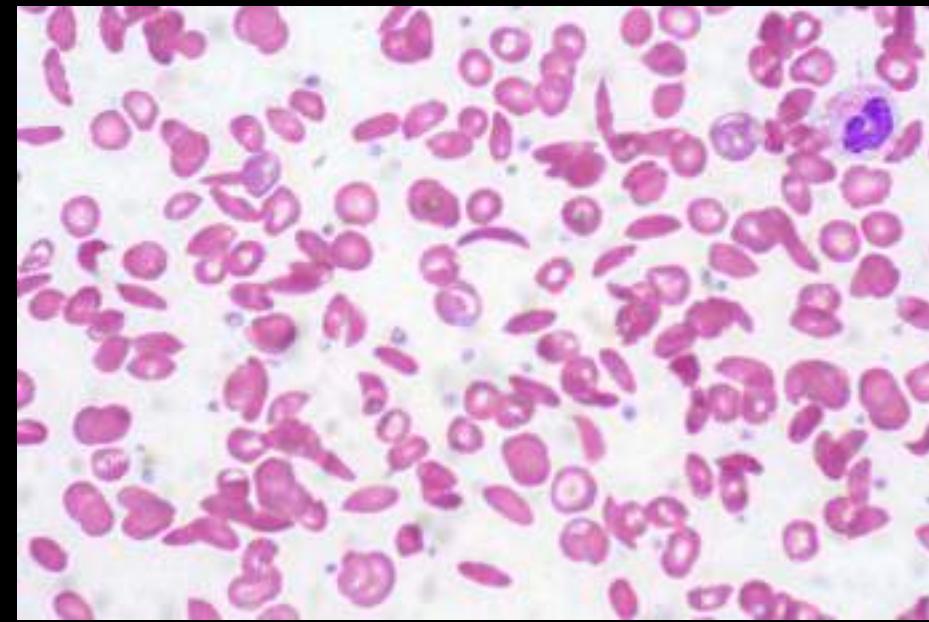
- reações exageradas a agentes externos
- reconhecimento e destruição de proteínas próprias = doenças autoimunes



Causas de Lesão Celular

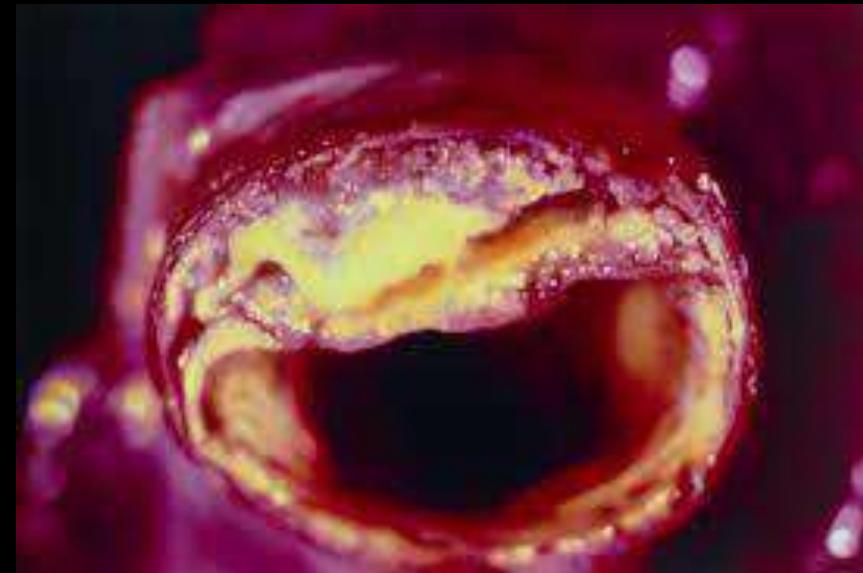
→ Distúrbios genéticos =

- alteração numérica de cromossomos
- mutações de pares de base
- alterações em proteínas estruturais e enzimas



→ Distúrbios nutricionais =

- deficiência de proteínas e/ou calorias
- deficiência de vitaminas
- hipercolesterolemia



Alterações Morfológicas na Lesão Celular

→ Sequência de alterações



Mecanismos da Lesão Celular

A lesão celular resulta de alterações bioquímicas e funcionais em um ou mais dos vários componentes celulares essenciais:

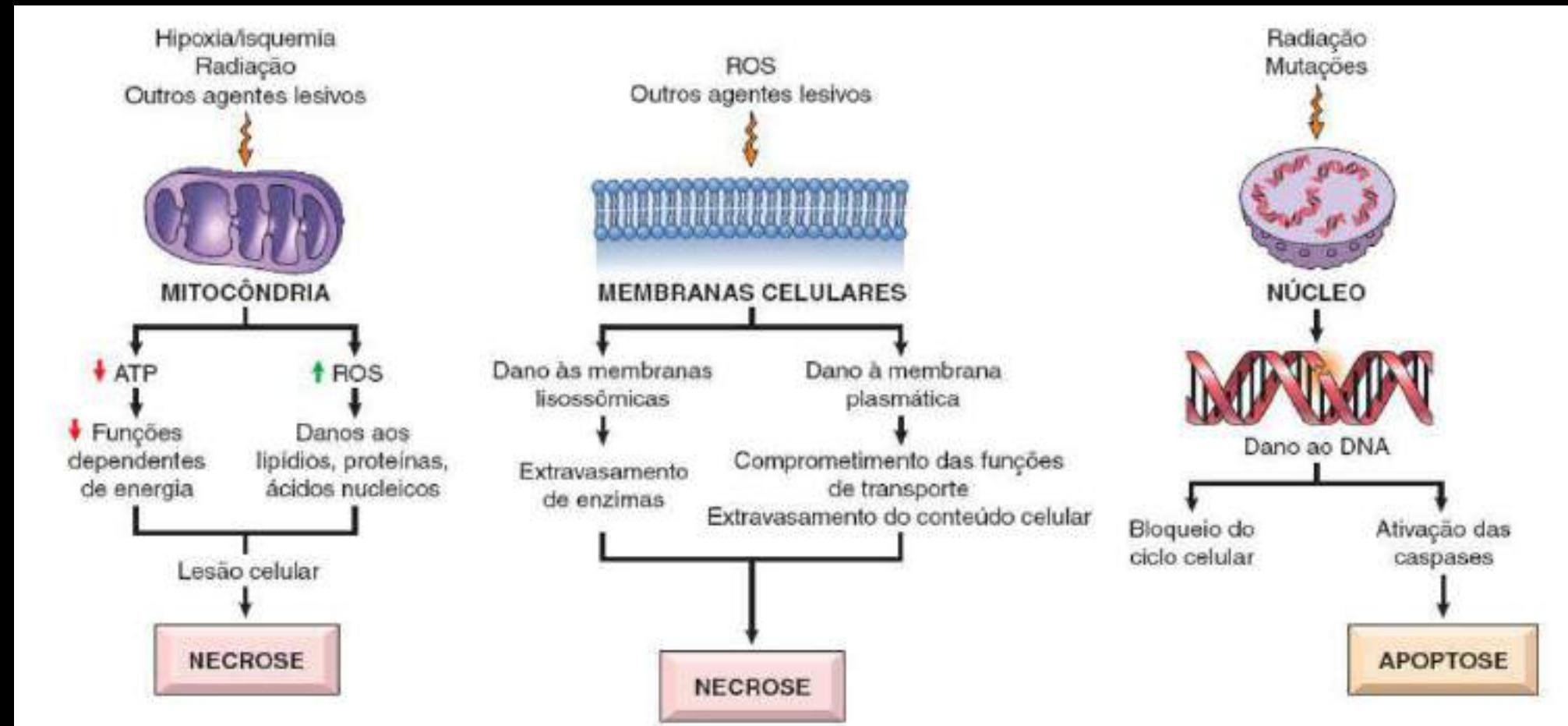


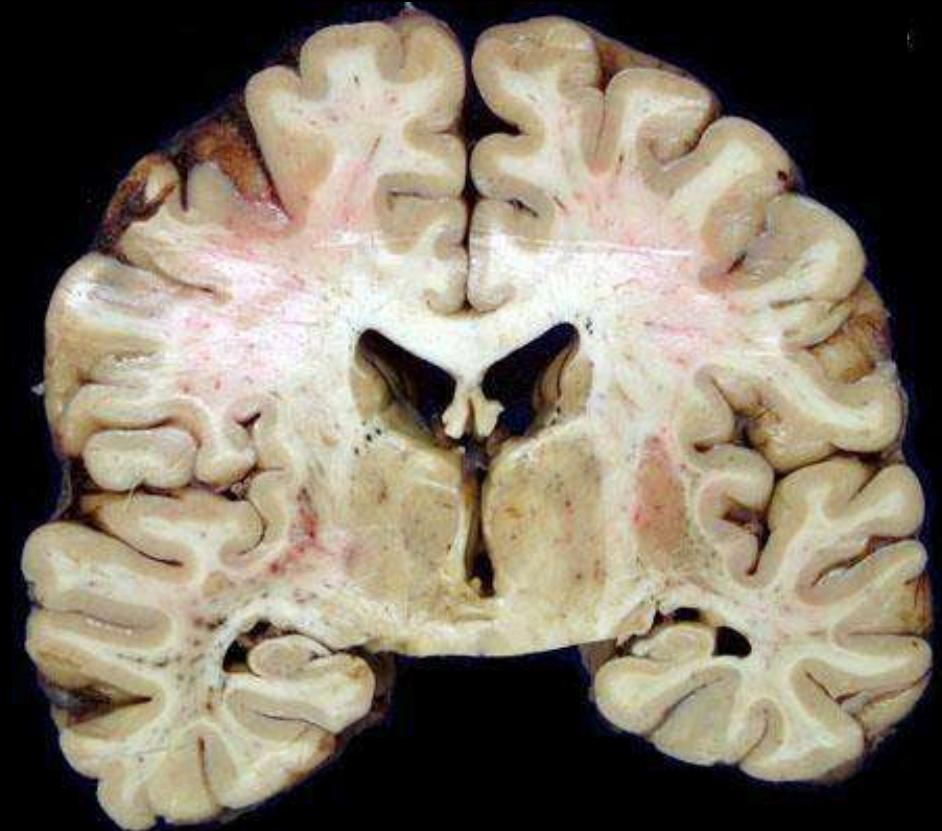
Figura 2.18 As principais formas e locais de dano na lesão celular. ATP, trifosfato de adenosina; ROS, espécies reativas de oxigênio.

Mecanismos da Lesão Celular

→ Depleção de ATP

- redução do ATP – causa fundamental de necrose
- associada a lesões isquêmicas e tóxicas
- ATP = produzido pela fosforilação oxidativa ou glicólise
- necessário para a manutenção da atividade celular

síntese de proteínas e lipídios
transporte através da membrana
degradação



1 a 2% do pesocorporal
consumo de 15% do débito cardíaco e 20% do oxigênio

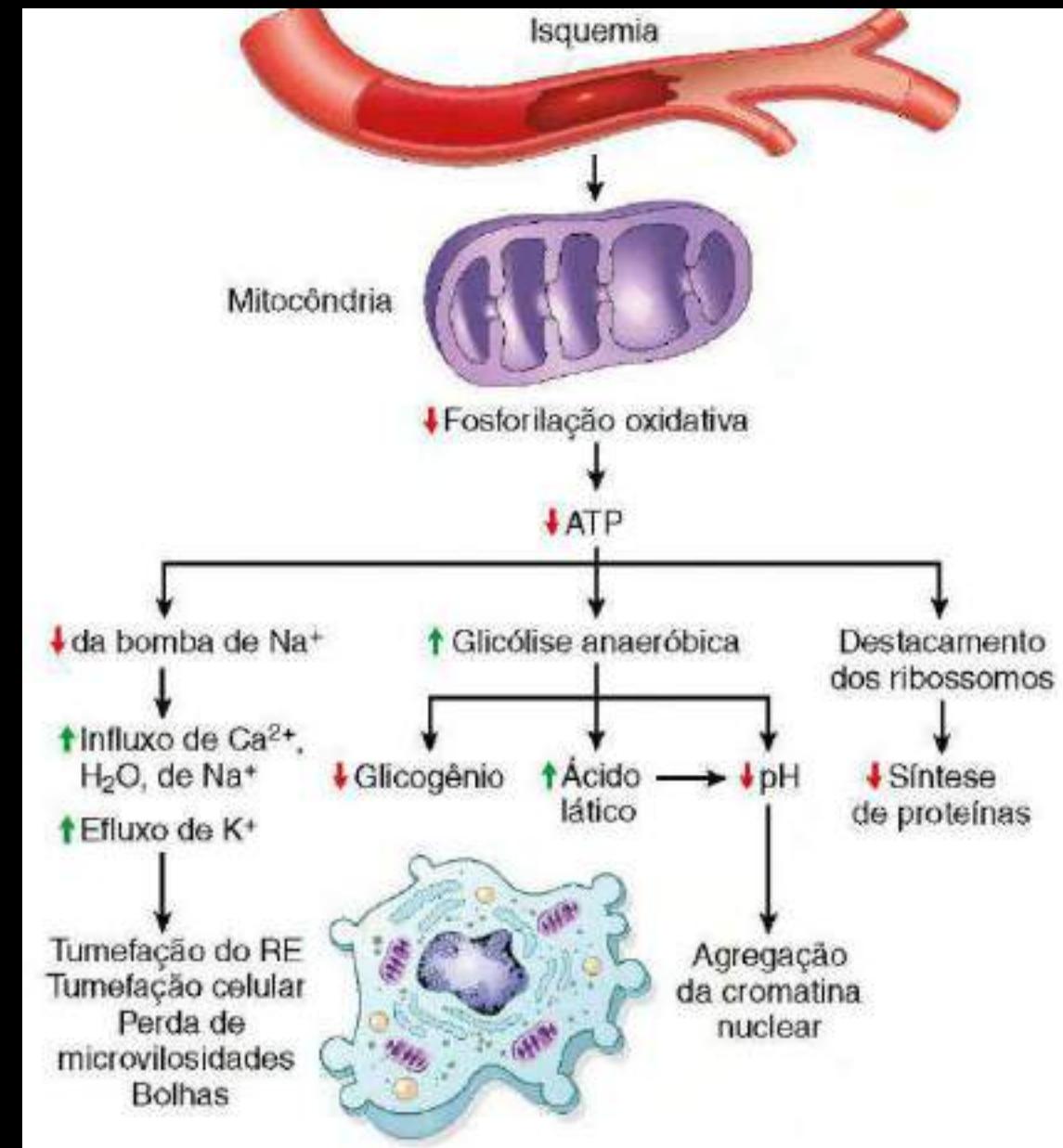
Mecanismos da Lesão Celular

→ Depleção de ATP

- reduz a atividade da Na⁺K⁺ATPase
- desvio do metabolismo energético para a glicólise (anaeróbio)
- destacamento dos ribossomos
- acúmulo de protéinas mal dobradas na luz do retículo endoplasmático (RE) = estresse do RE

Mecanismos da Lesão Celular

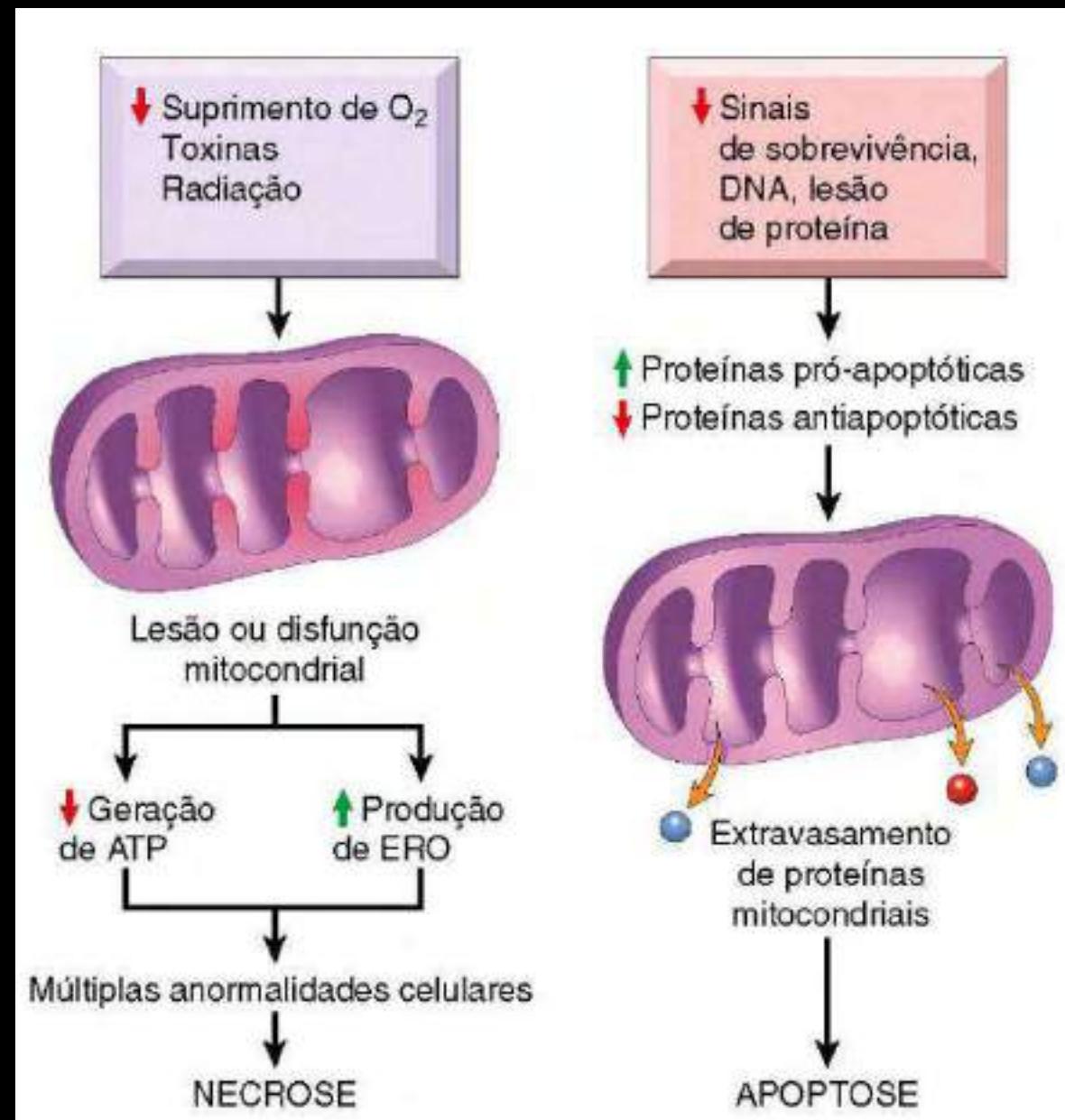
→ Depleção de ATP



Mecanismos da Lesão Celular

→ Danos mitocondriais

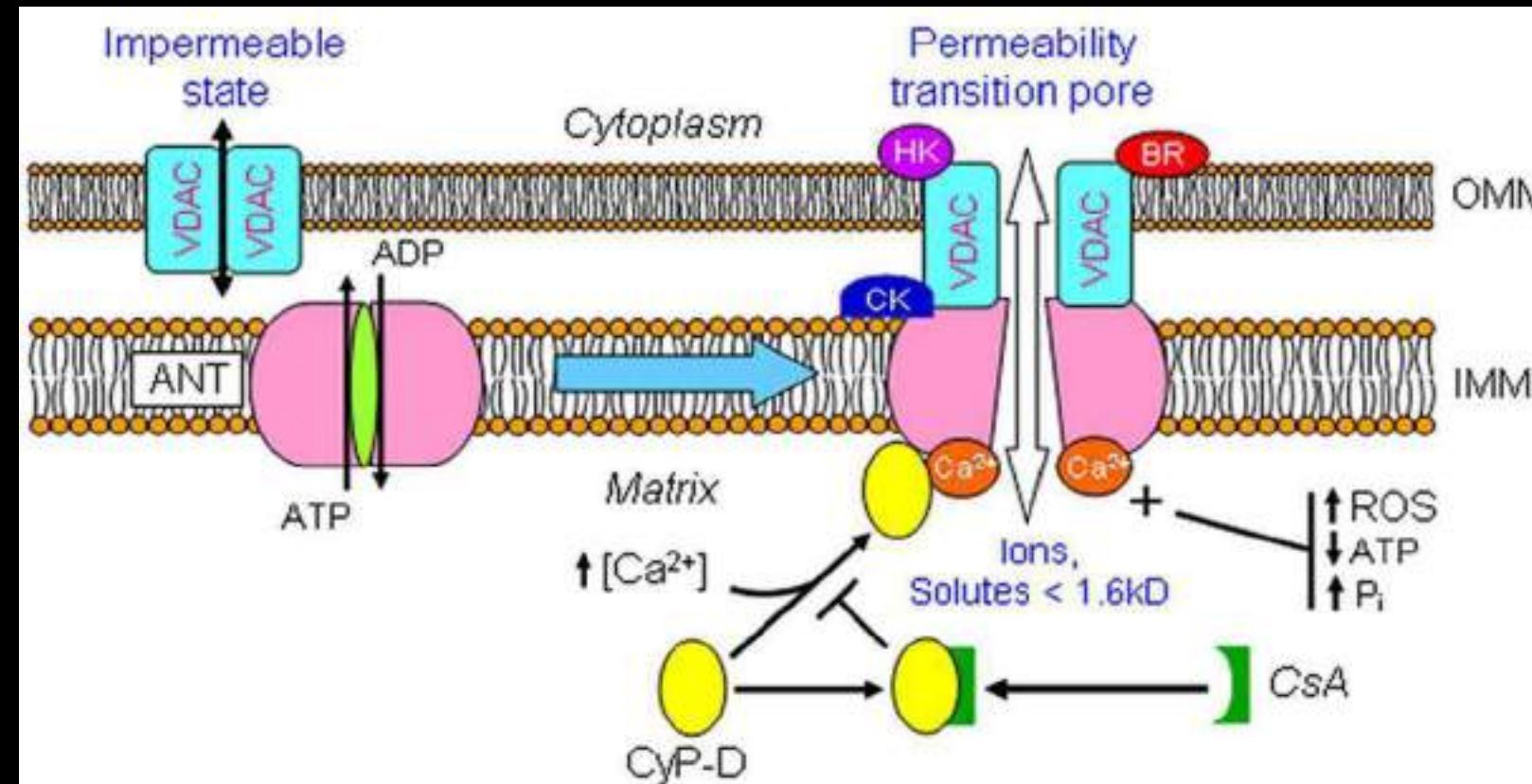
- Componentes críticos da lesão e processos de morte celular
- Lesadas por aumento de Ca^{+2} citoplasmático, espécies reativas de oxigênio, hipóxia e substância tóxicas
- Papel central na via intrínseca da apoptose



Mecanismos da Lesão Celular

→ Danos mitocondriais

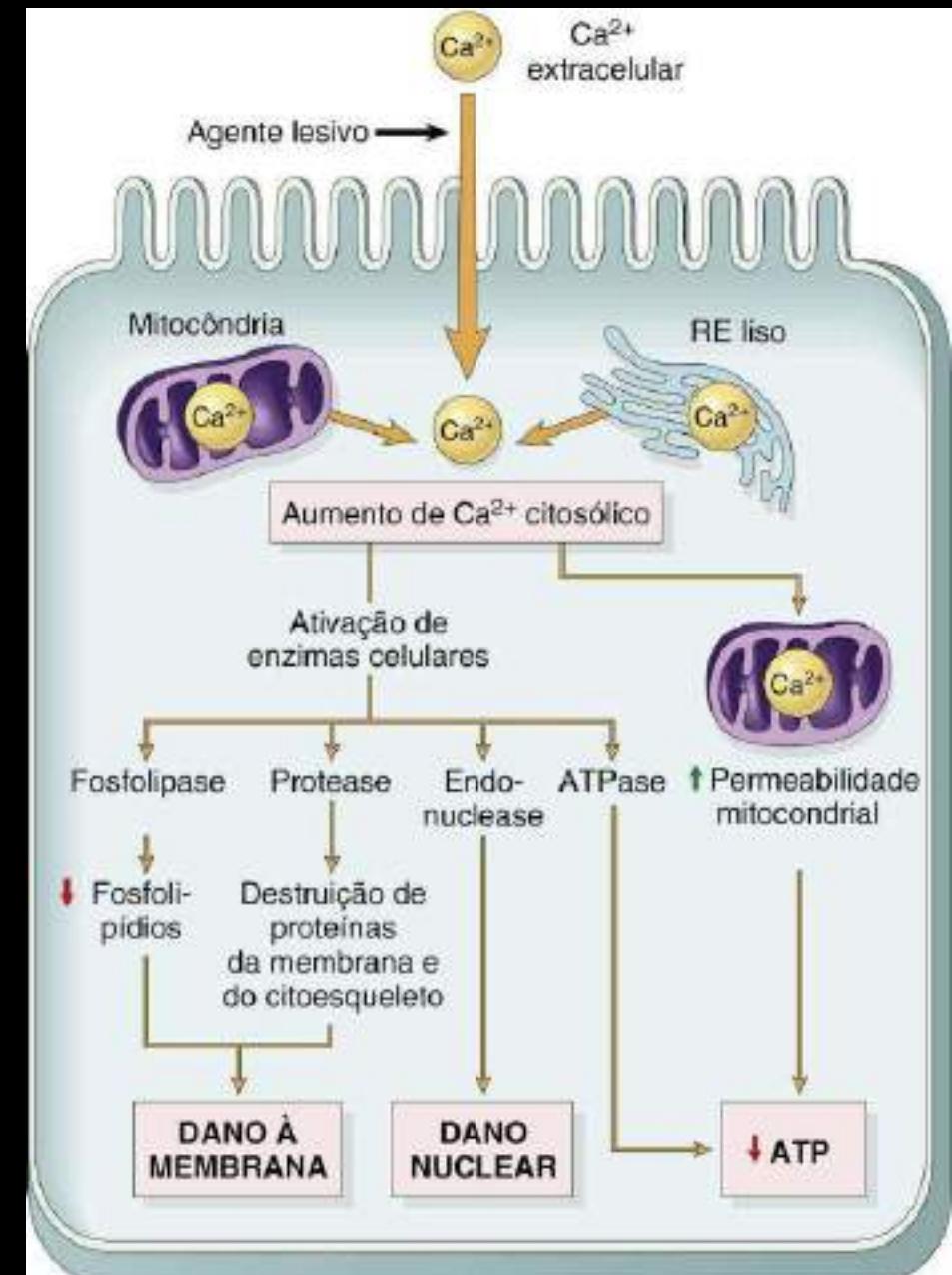
- consequências dos danos mitocondriais = formação do poro de transição de permeabilidade mitocondrial
- perda do potencial de membrana mitocondrial, falência da fosforilação oxidativa, depleção de ATP e necrose



Mecanismos da Lesão Celular

→ Influxo de cálcio

- Ca^{+2} = importante segundo mensageiro
- Níveis citoplasmático mantidos em concentrações baixíssimas = estocado nas mitocôndrias e REL
- Isquemia e substâncias tóxicas = liberação do Ca^{+2} das organelas e influxo a partir do meio extracelular



Mecanismos da Lesão Celular

→ Influxo de cálcio

depleção do ATP

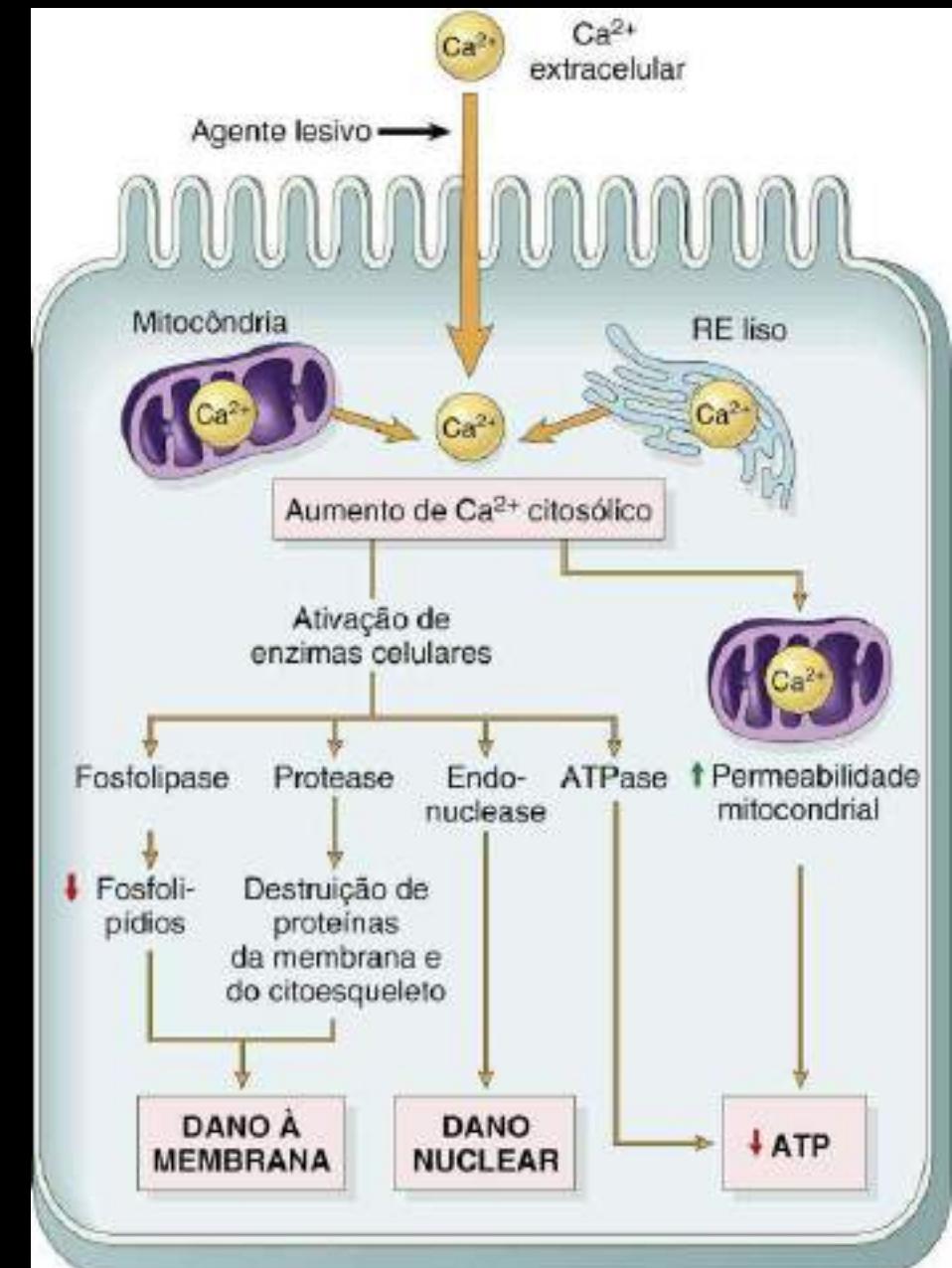
falência da Na^+K^+ ATPase

despolarização de canais de Ca^{+2}
dependentes de voltagem na
membrana plasmática

influxo de Ca^{+2}

ativação enzimática

LESÃO CELULAR



Mecanismos da Lesão Celular

→ Acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs)

- associado a lesões químicas, radiação, lesão de isquemia-reperfusão
- EROs (radicais livres) = elétrons não emparelhados no orbital externo = reagem com moléculas adjacentes, provocando modificações
- produzidos nas mitocôndrias e pelos fagócitos para a destruição de microrganismos intracelulares
- mantidos em níveis baixos e de forma transitória, sendo eliminados rapidamente
 - antioxidantes = vitaminas A, C e E, glutationa
 - sequestro de metais (ferro e cobre) por proteínas de ligação
 - remoção enzimática – catalase, superóxido dismutase, glutationa peroxidase

Mecanismos da Lesão Celular

→ Acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs)

- excesso de EROs = estresse oxidativo
- agem em reações autocatalíticas (propagação)

→ Defeitos na permeabilidade das membranas

- membrana celulares = permeabilidade seletiva, assimétricas, formação de domínios
- lesões das membranas mitocondriais, membrana plasmática e membrana dos lisossomos
- lesão das membranas = extravasamento de proteínas citoplasmáticas = dosadas no sangue

Lesão Celular Reversível

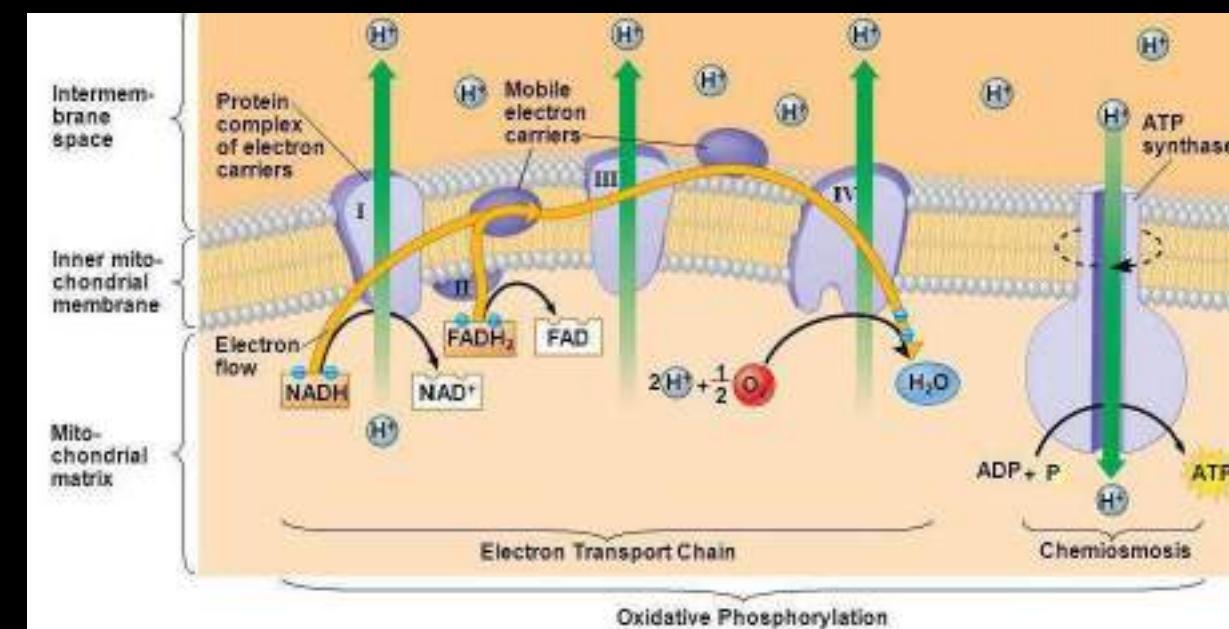
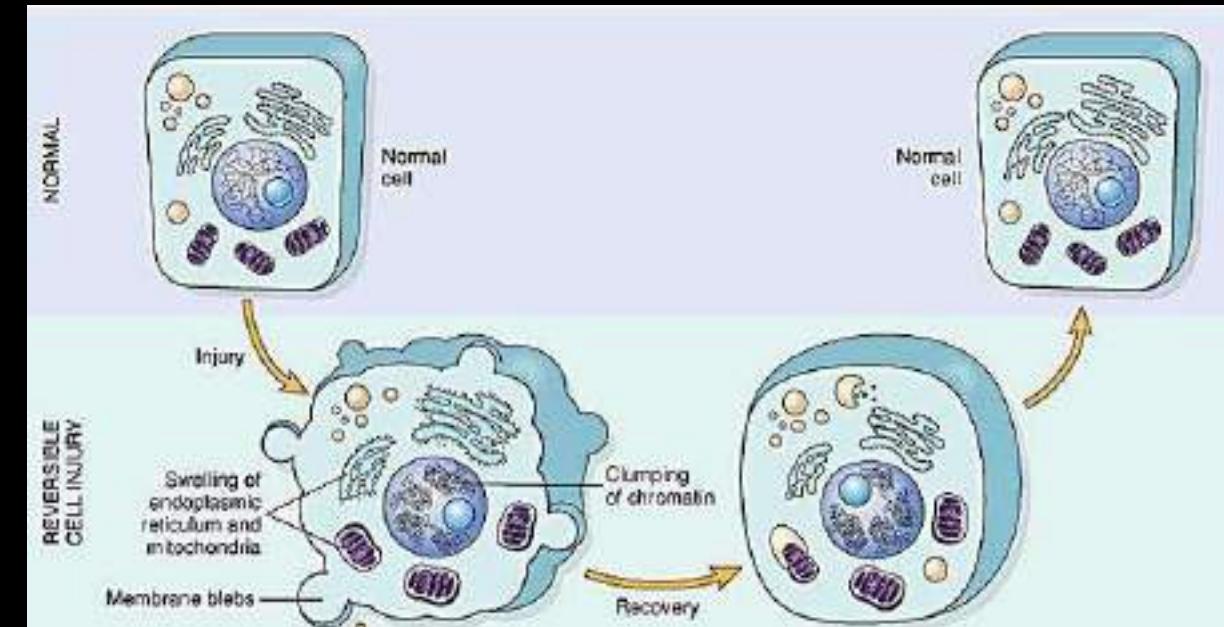
→ Lesão reversível

- as alterações morfológicas e funcionais são reversíveis se o estímulo nocivo for removido
- caracterizada pela redução da fosforilação oxidativa e depleção do ATP

- dois principais tipos de lesão reversível =

tumefação celular ou alteração hidrópica ou degeneração vacuolar

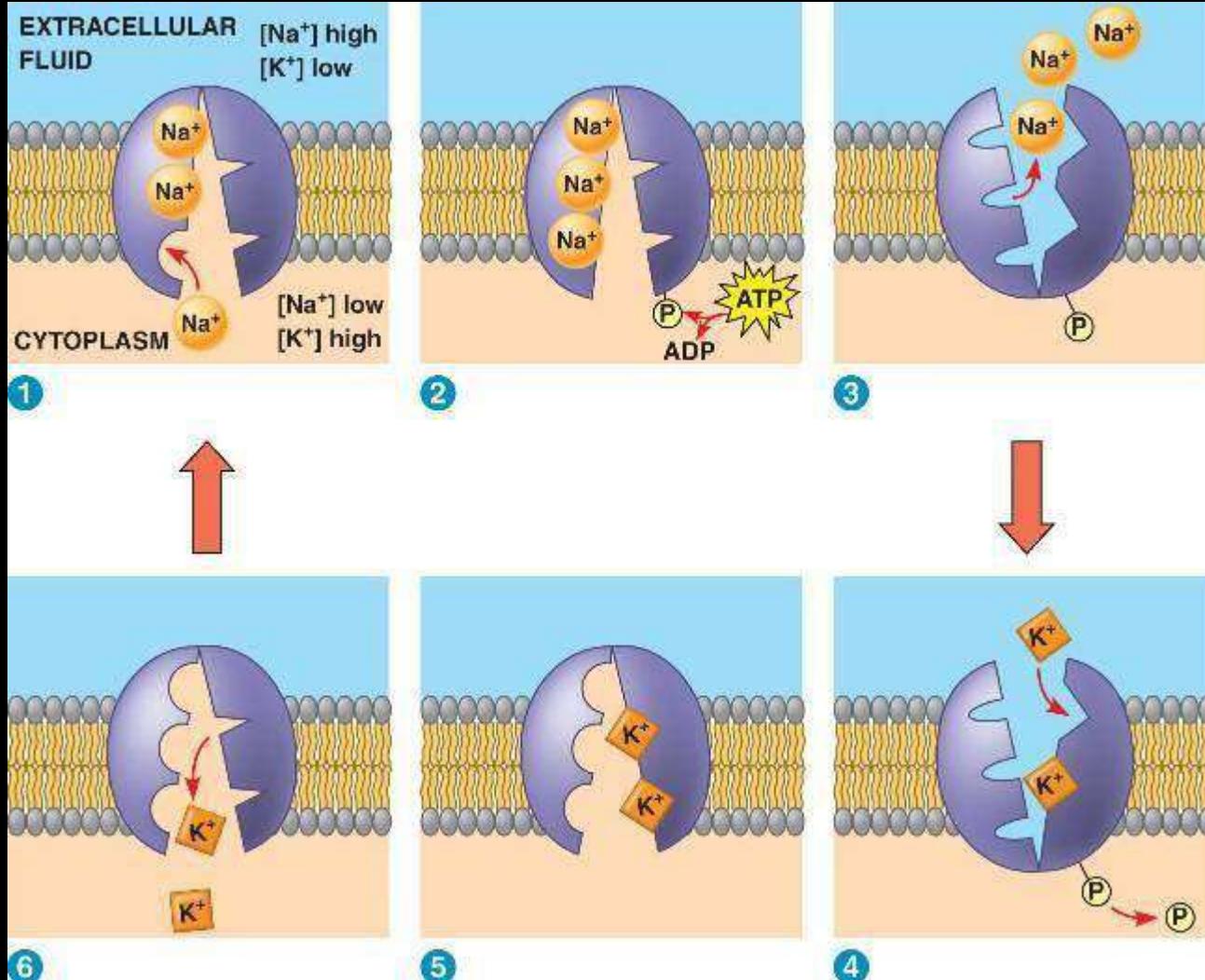
esteatose (degeneração gordurosa)



Lesão Celular Reversível

→ Tumefação celular = incapacidade de as células manterem a homeostase hidroeletrolítica

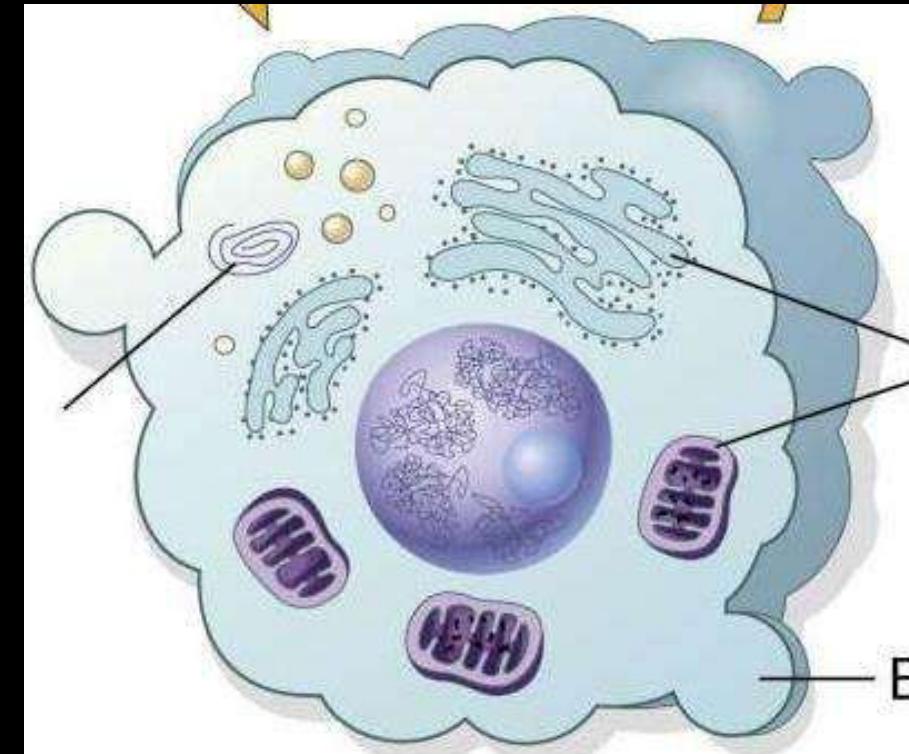
- células – manutenção de um estado de equilíbrio entre a distribuição do líquido intracelular e extracelular
- dependente do transporte através da membrana plasmática = bomba de sódio e potássio (Na^+K^+ ATPase) é fundamental



Lesão Celular Reversível

→ Tumefação celular = incapacidade de as células manterem a homeostase hidroeletrolítica

- hipóxia
- redução da fosforilação oxidativa
- depleção do ATP
- falência da Na^+K^+ ATPase
- influxo de sódio e efluxo de potássio
- entrada e acúmulo de água no citoplasma
- TUMEFAÇÃO CELULAR**



Lesão Celular Reversível

→ Tumefação celular = alterações morfológicas

- macroscopicamente – geralmente não é perceptível
aumento do peso
palidez discreta



rim normal

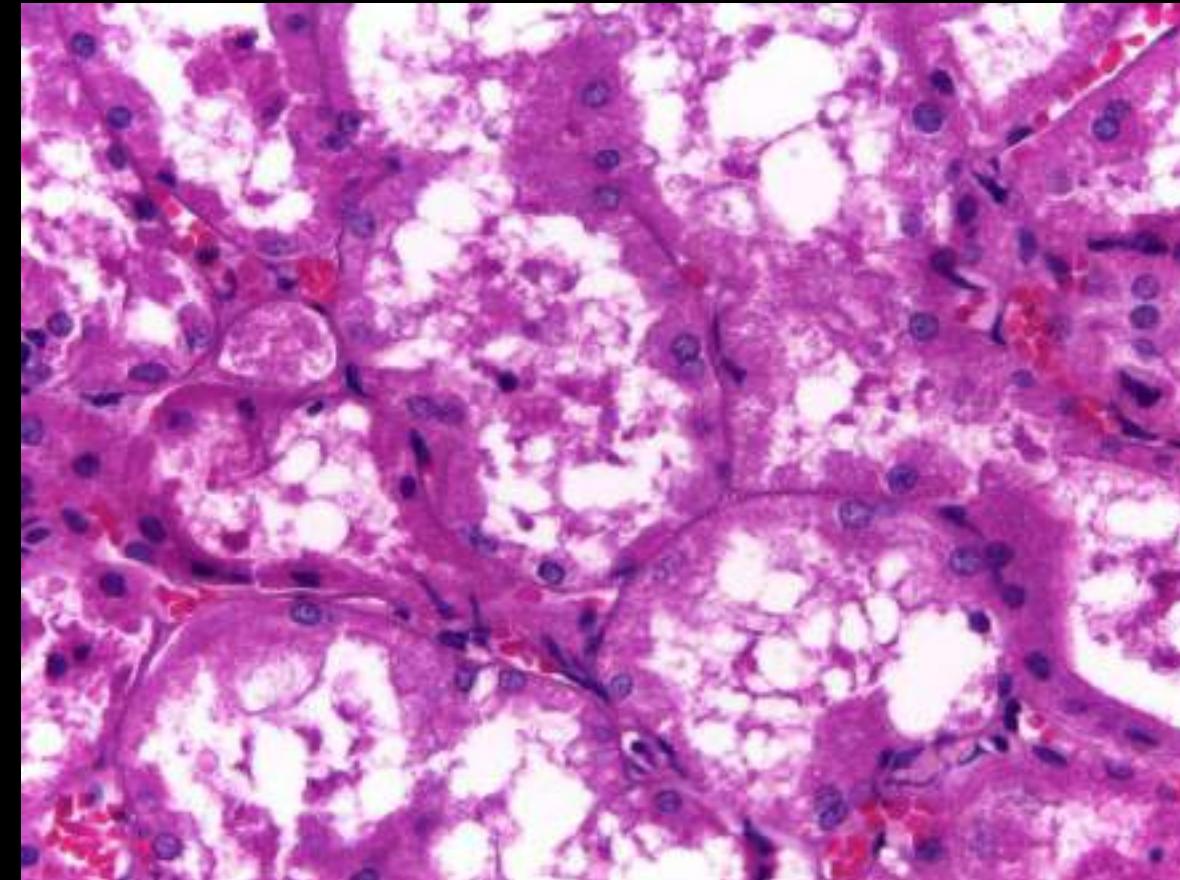
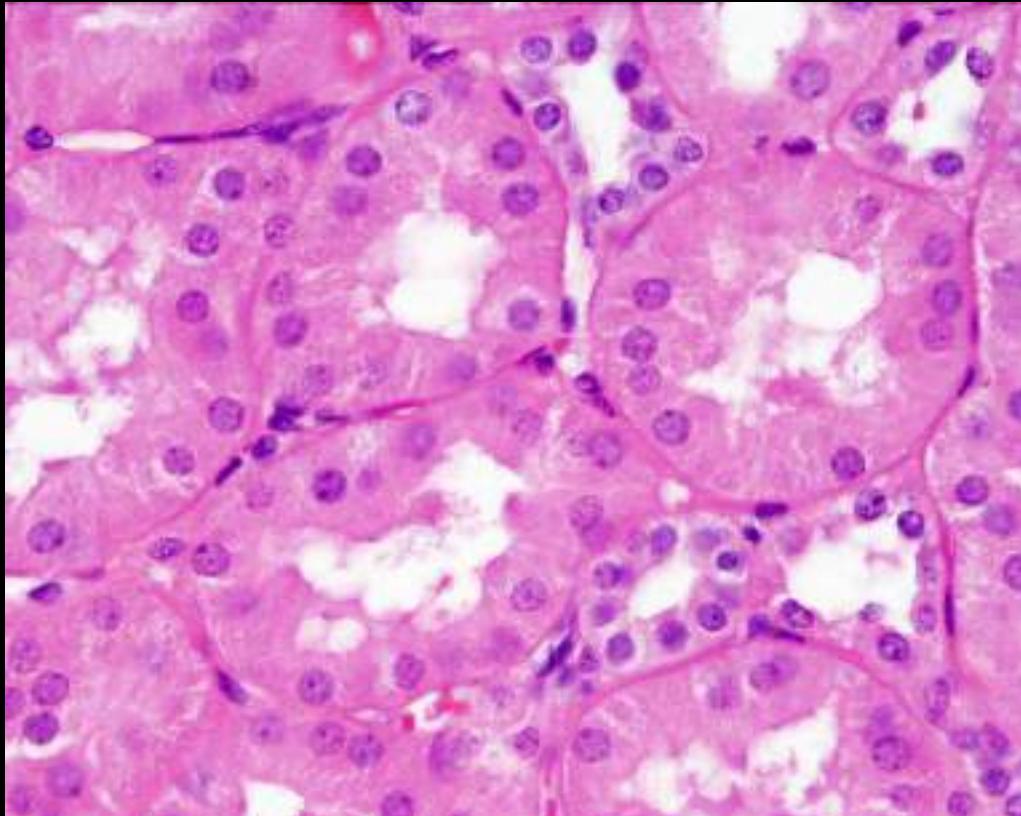


rim de choque

Lesão Celular Reversível

→ Tumefação celular = alterações morfológicas

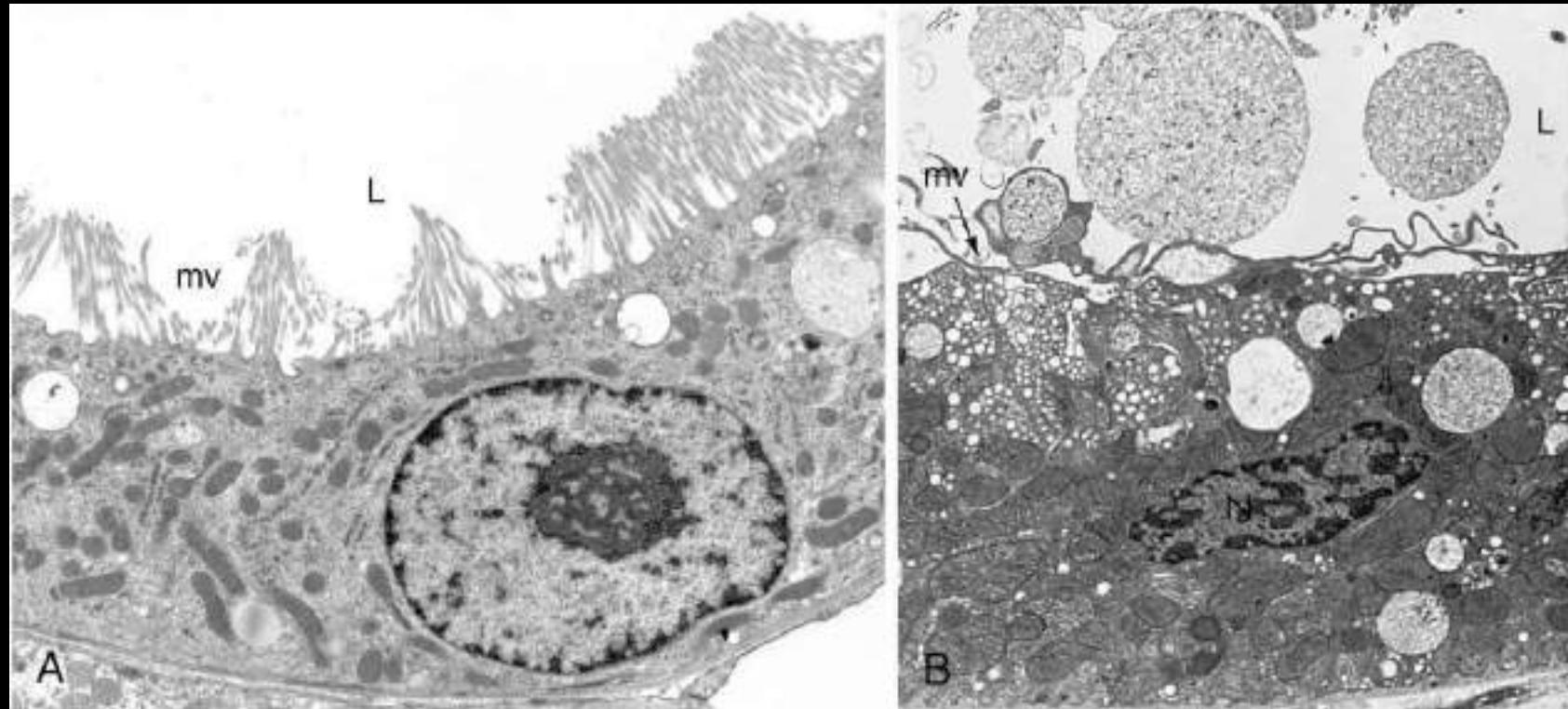
- **microscopia de luz (ML) –**
 - vacuolização citoplasmática (aspecto claro)
 - bolhas na superfície celular
 - perda das especializações de membrana



Lesão Celular Reversível

→ Tumefação celular = alterações morfológicas

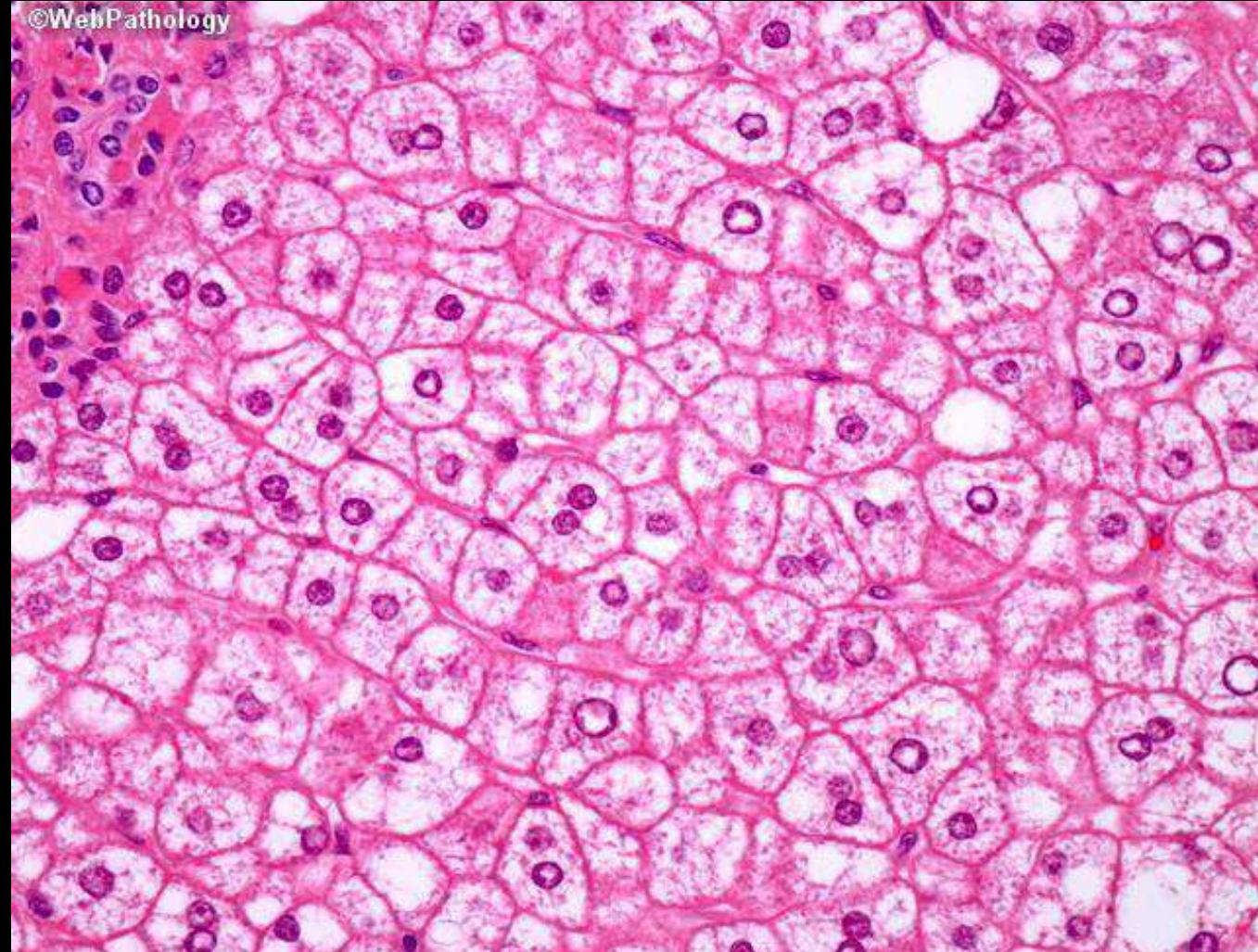
- **microscopia eletrônica (ME) –**
bolhas na membrana plasmática e perda de especializações
tumefação e densidades amorfas nas mitocôndrias
dilatação do retículo endoplasmático e destacamento dos ribossomos
desagregação dos elementos granulares e fibrilares do núcleo



Lesão Celular Reversível

→ Esteatose = alterações morfológicas

- exemplos – hepatócitos em hepatites virais, alcóolica e esteato-hepatite



Lesão Celular Irreversível

→ Morte celular = persistência da injúria celular = célula não consegue se recuperar e morre

- **necrose**
- forma accidental e desregulada
- danos às membranas plasmática e das organelas
- danos ao DNA
- suscita reação inflamatória
- exclusivamente patológica



- **apoptose**
- morte celular programada (suicídio celular)
- célula fragmenta-se de maneira ordenada
- integridade das membranas celulares
- restos são removidos por fagocitose
- não gera resposta inflamatória
- fisiológica ou patológica



Lesão Celular Irreversível

Tabela I-1 Características da Necrose e da Apoptose

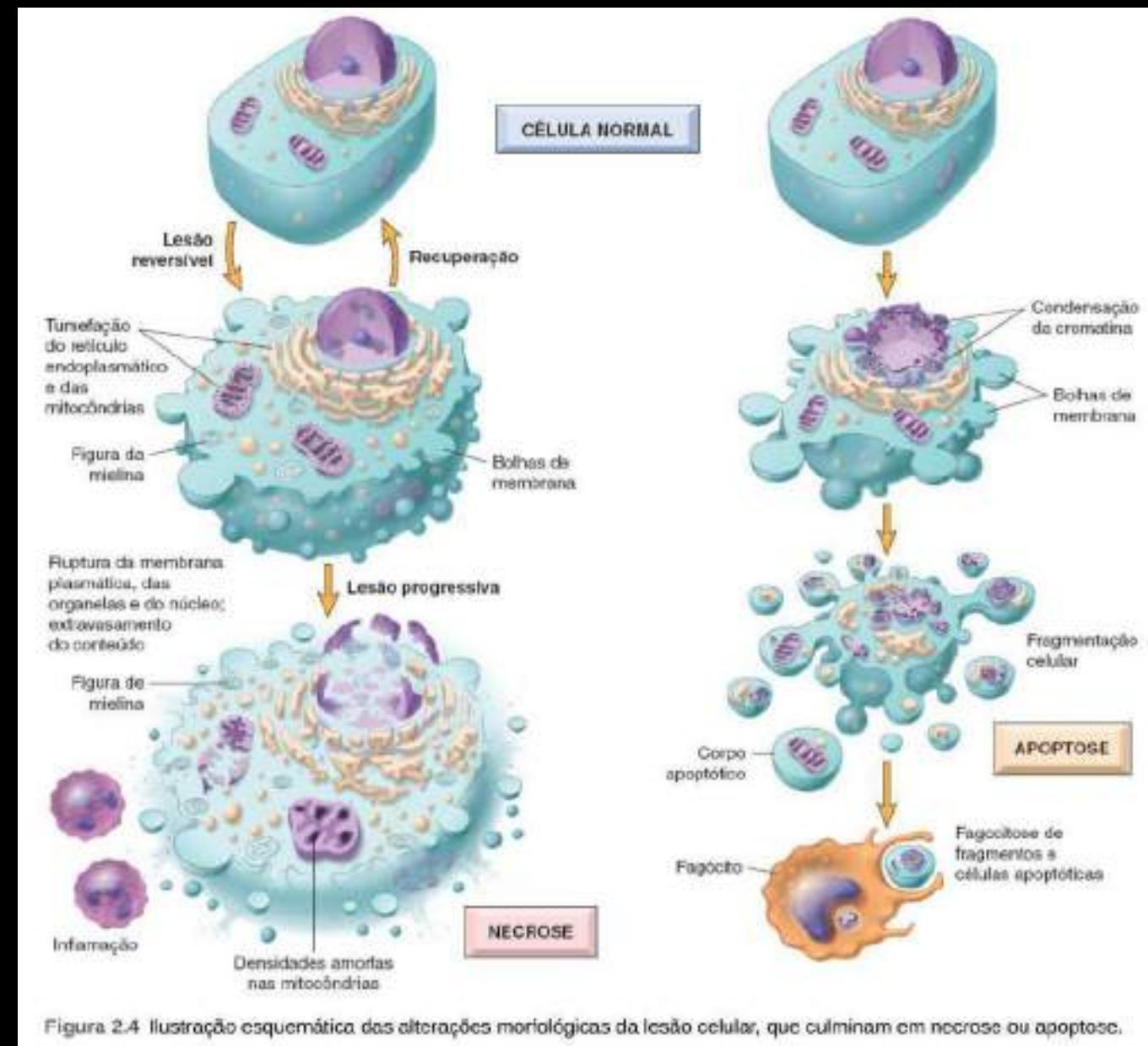
Característica	Necrose	Apoptose
Tamanho da célula	Aumentado (tumefação)	Reduzido (retração)
Núcleo	Picnose → cariorrexe → cariólise	Fragmentação em fragmentos do tamanho de nucleossomas
Membrana plasmática	Rompida	Intacta; estrutura alterada, especialmente a orientação dos lipídios
Conteúdos celulares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

DNA, ácido desoxirribonucleico.

Lesão Celular Irreversível

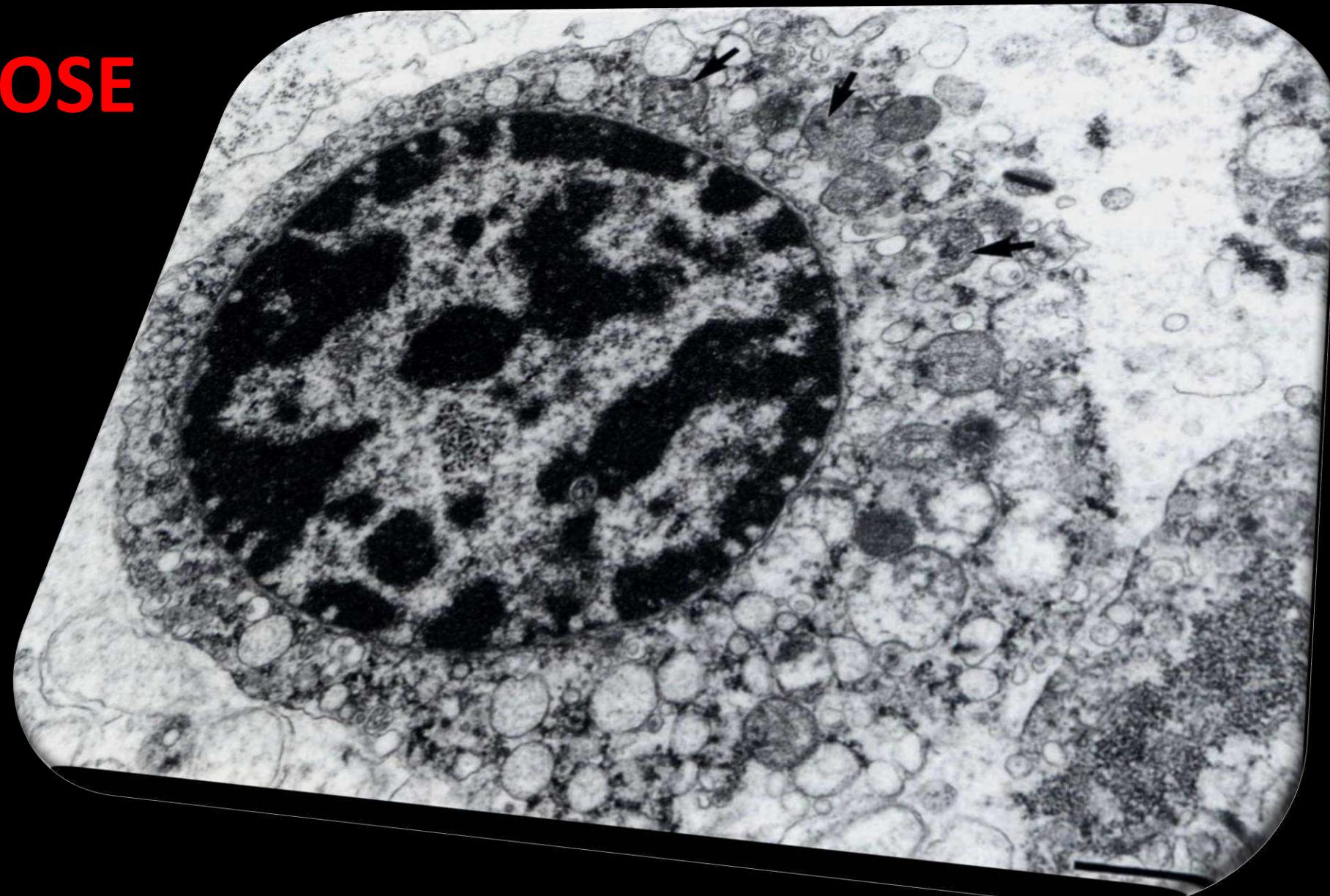
→ Morte celular =

- necrose X apoptose



Lesão Celular Irreversível

NECROSE

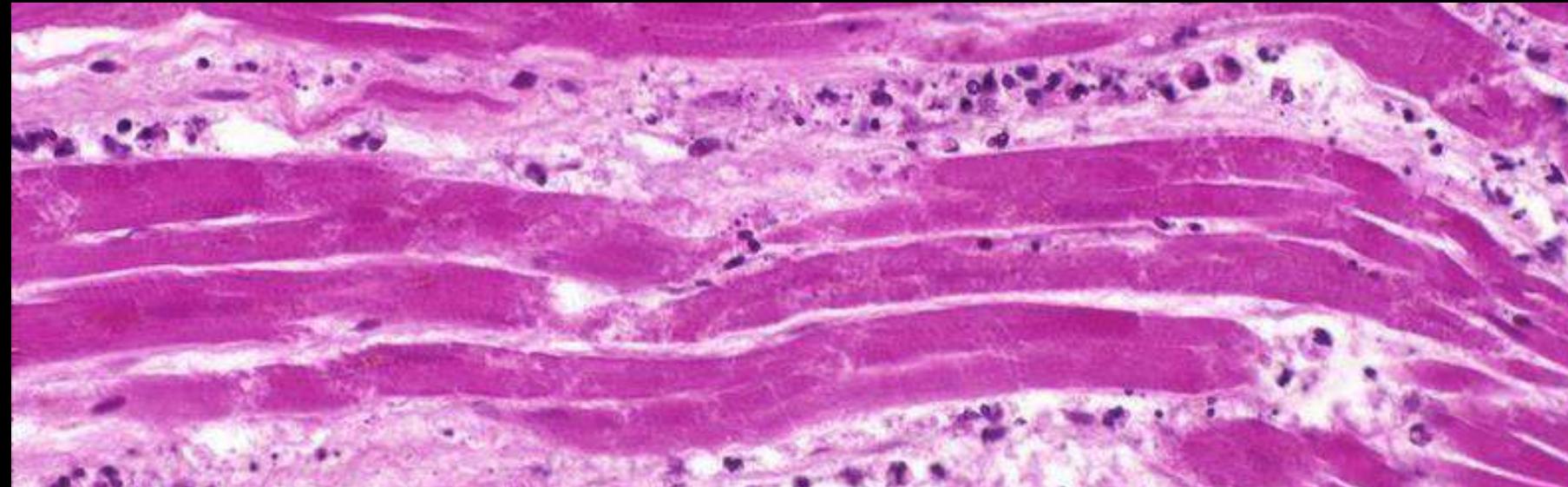


→ **Necrose = morte celular em um órgão ou tecido vivo**

- **padrão de morte celular associado à isquemia, exposição a substâncias tóxicas, infecções e traumas**
- **apresenta danos às mitocôndrias, ruptura da membrana dos lisossomos e perda da integridade da membrana plasmática**
- **conteúdo celular extravasa e causa lesão em células adjacentes**
- **provoca inflamação**
- **células mortas são digeridas pelas próprias enzimas lisossomais ou pelos leucócitos**
- **removidas por fagocitose da periferia para o centro**

Alterações Morfológicas da Necrose

- **Necrose** = alterações são resultantes da desnaturação das proteínas intracelulares e da digestão enzimática da célula
 - afeta grupos de células e provoca inflamação ao redor
- **Citoplasma** = aumento da acidofilia/eosinofilia
 - aumento da afinidade pela eosina = coloração intensamente rósea
 - desnaturação das proteínas e perda do RNA ribossômico
 - aspecto vítreo e homogêneo



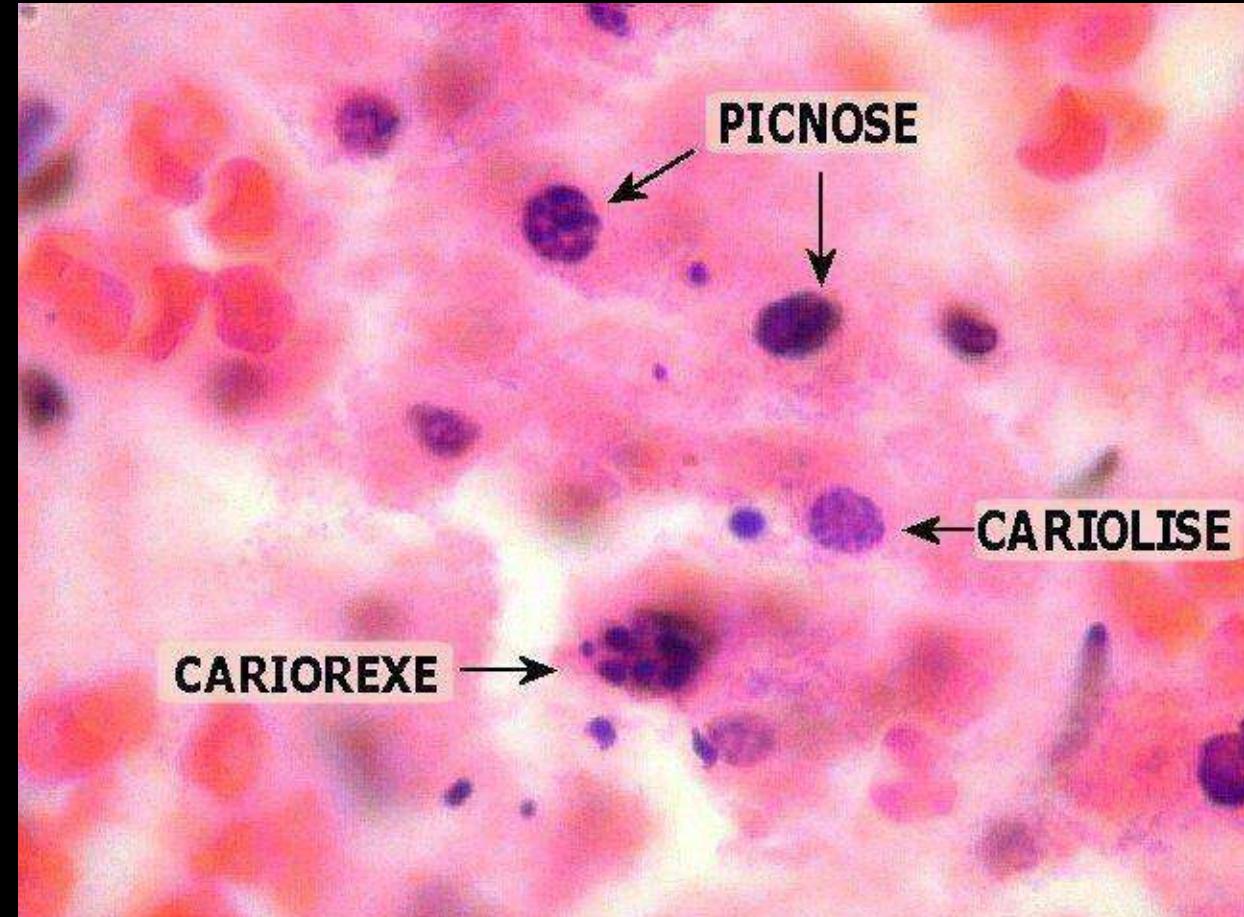
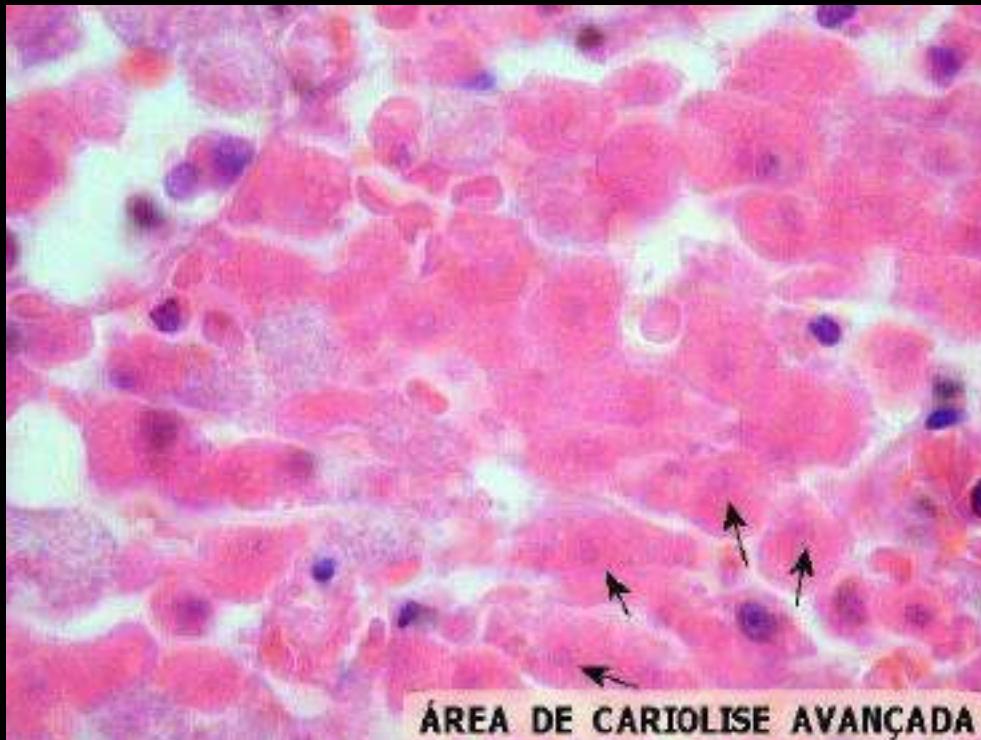
Alterações Morfológicas da Necrose

→ Núcleo = três possíveis apresentações

- **picnose** – retração nuclear e intensa basofilia (roxo escuro a preto)
- **cariorexe** – fragmentação do núcleo
- **cariólise** – esvaecimento (dissolução) da cromatina



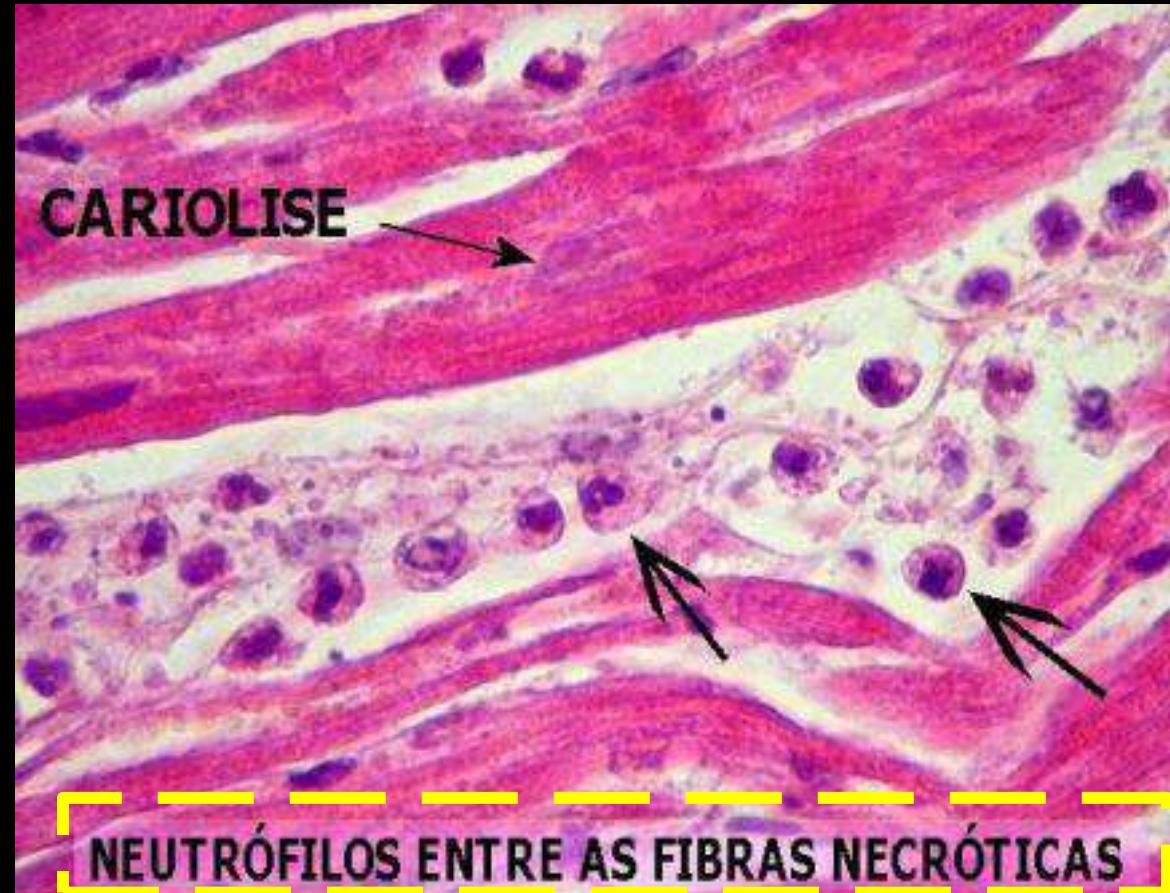
→ Progride para desaparecimento do núcleo



Alterações Morfológicas da Necrose

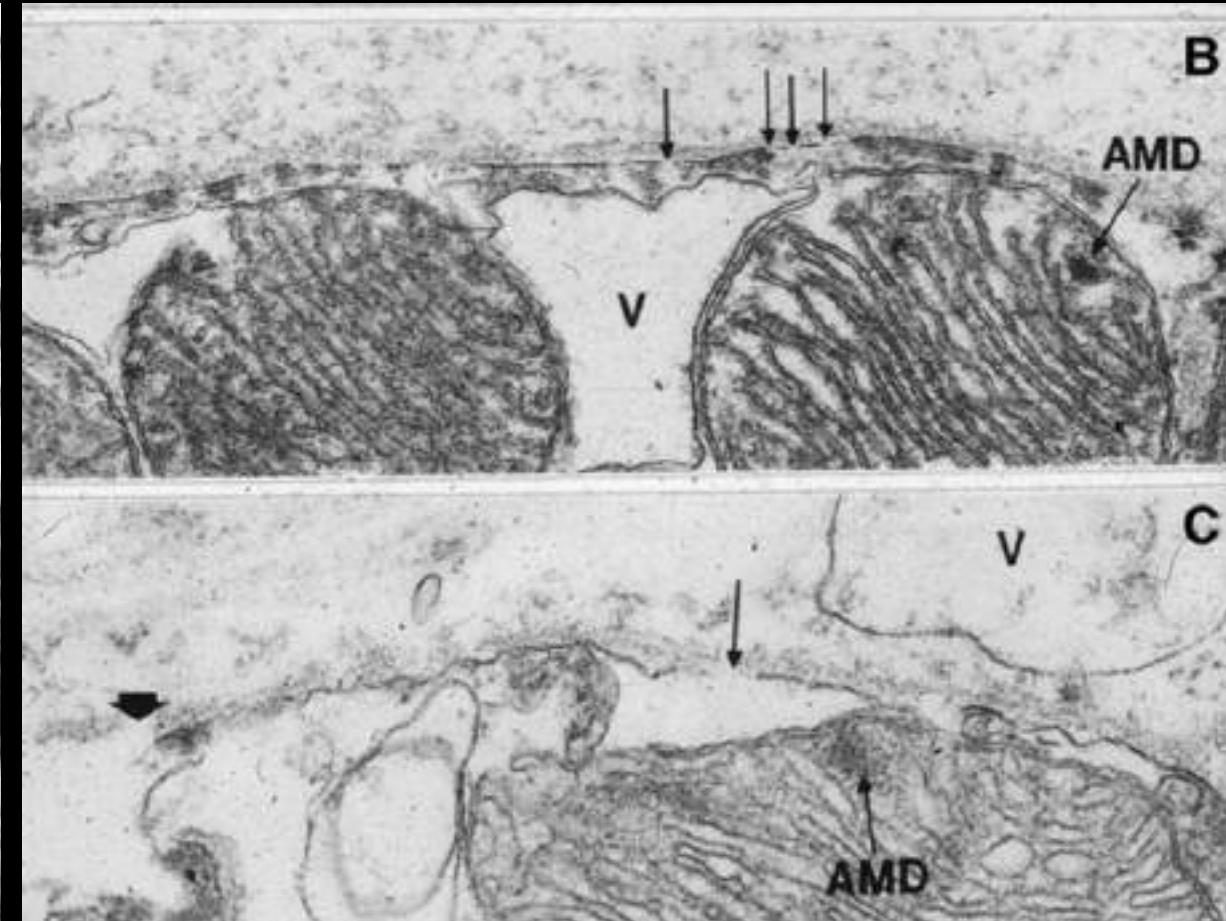
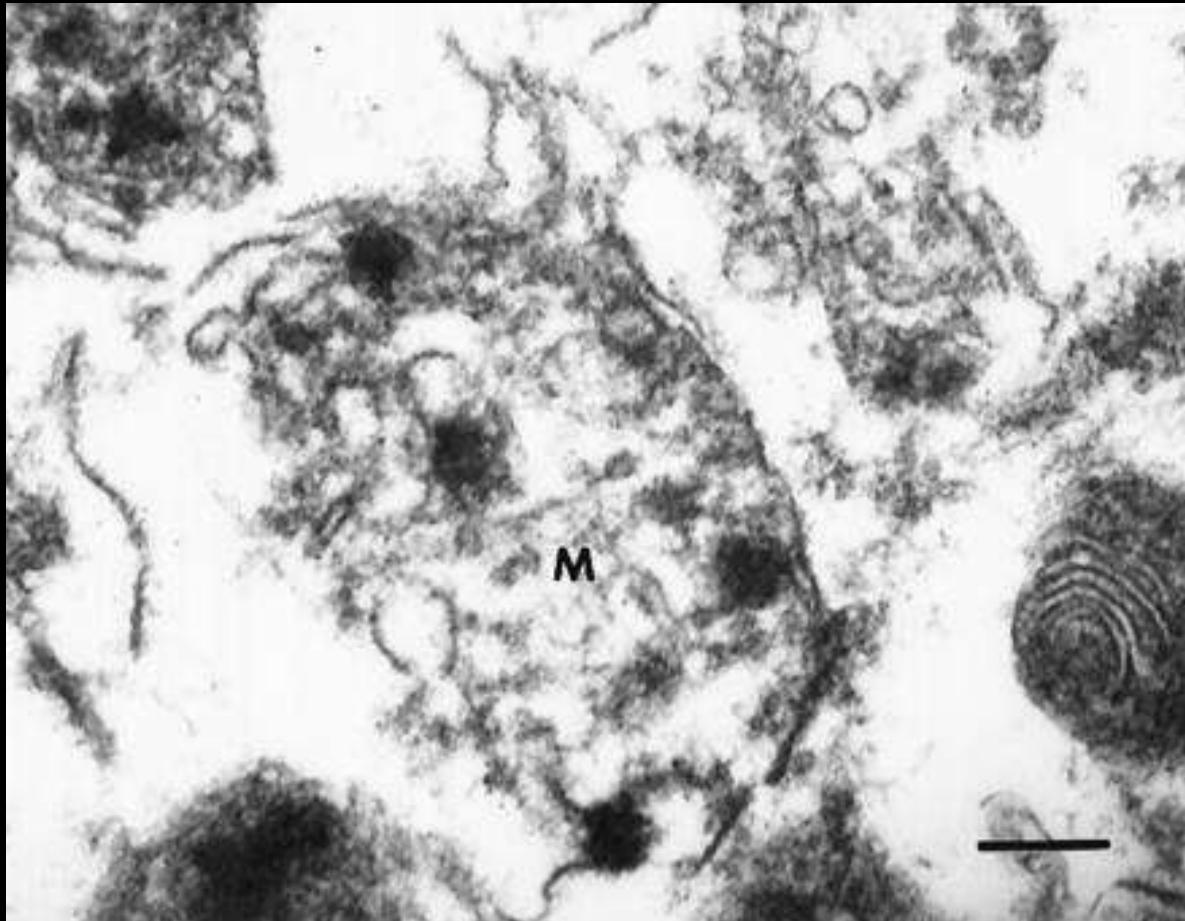
→ Núcleo = três possíveis apresentações

- **picnose** – retração nuclear e intensa basofilia (roxo escuro a preto)
- **cariorexe** – fragmentação do núcleo
- **cariólise** – esvaecimento (dissolução) da cromatina



Alterações Morfológicas da Necrose

→ Microscopia eletrônica = perda de glicogênio, tumefação das mitocôndrias, densidades mitocondriais e ruptura das membranas celulares



Tipos de Necrose

→ Necrose = dividida didaticamente em

- NECROSE COAGULATIVA
- NECROSE LIQUEFATIVA
- NECROSE CASEOSA
- NECROSE GORDUROSA (ESTEATONECROSE)
- NECROSE GANGRENOSA (GANGRENA)
- NECROSE FIBRINOIDE

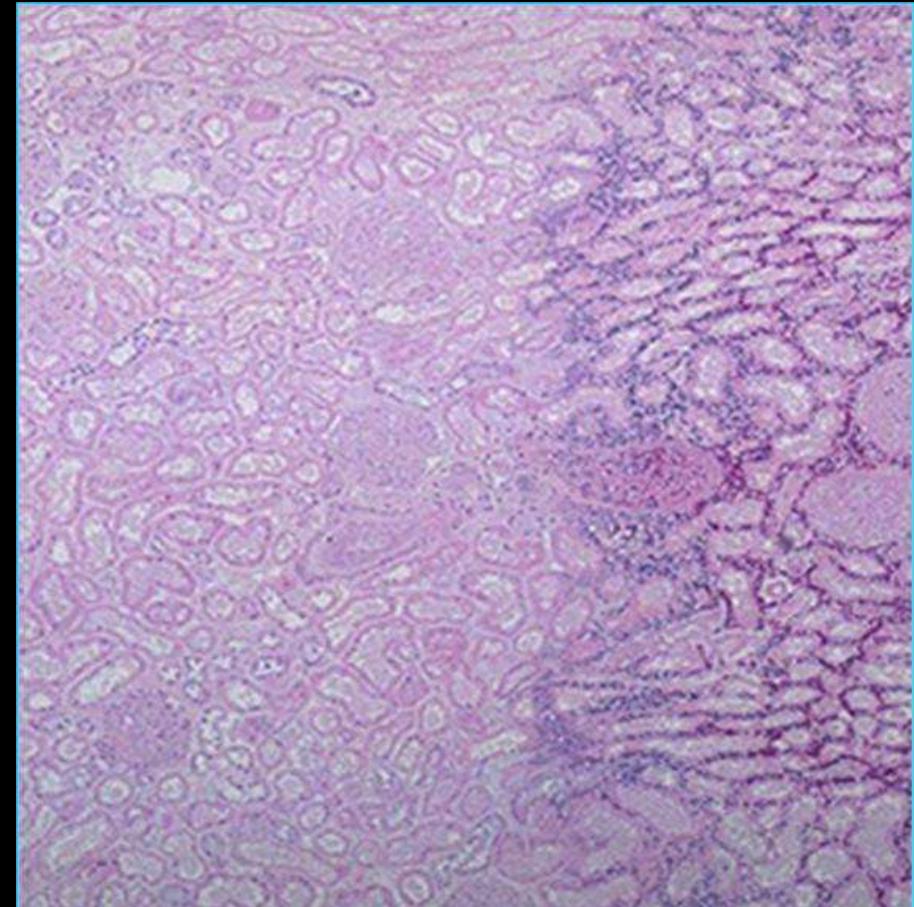
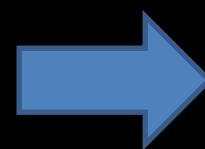
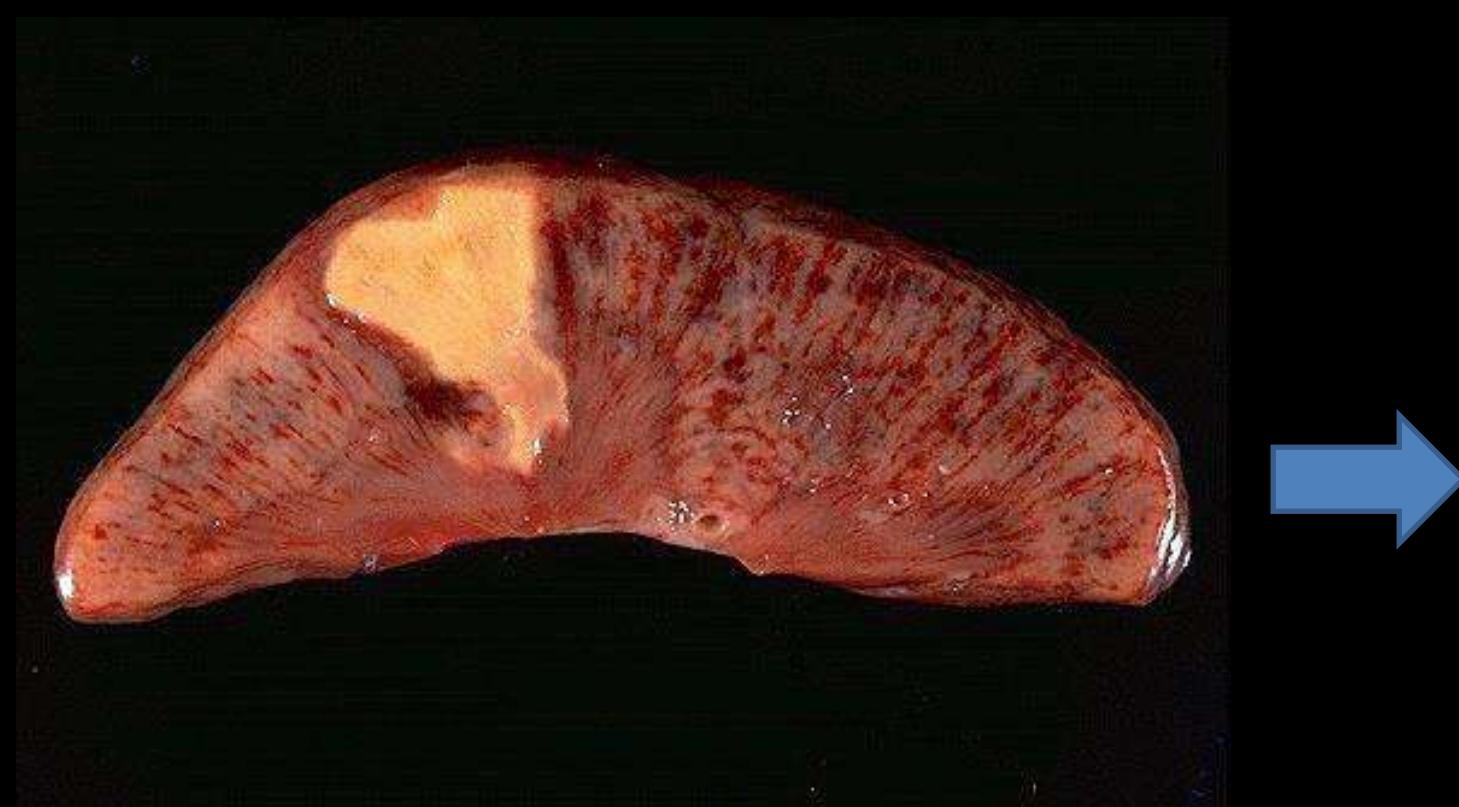
Tipos de Necrose

→ Necrose coagulativa = a arquitetura básica do tecido morto é preservada por alguns dias

- desnaturação das proteínas estruturais e enzimas = células não são eliminadas imediatamente
- células são digeridas por enzimas lisossomais dos neutrófilos e fagocitadas por macrófagos
- observada na maioria dos órgãos (exceto SNC) e causada por isquemia
- tipo de necrose observada em neoplasias malignas
- uma área delimitada de necrose de coagulação causada por obstrução vascular é denominada **infarto**

Tipos de Necrose

- **Necrose coagulativa** = a arquitetura básica do tecido morto é preservada por alguns dias
- **macroscopia** = tecido firme e de cor amarela pálida
 - infarto renal



Tipos de Necrose

- **Necrose coagulativa** = a arquitetura básica do tecido morto é preservada por alguns dias
- **macroscopia** = tecido firme e de cor amarela pálida
 - infarto esplênico



Tipos de Necrose

→ **Necrose coagulativa** = a arquitetura básica do tecido morto é preservada por alguns dias

- **macroscopia** = tecido firme e de cor amarela pálida
- infarto do miocárdio



Tipos de Necrose

- **Necrose coagulativa** = a arquitetura básica do tecido morto é preservada por alguns dias
- **macroscopia** = tecido firme e de cor amarela pálida
 - necrose tumoral



Tipos de Necrose

→ **Necrose coagulativa** = a arquitetura básica do tecido morto é preservada por alguns dias

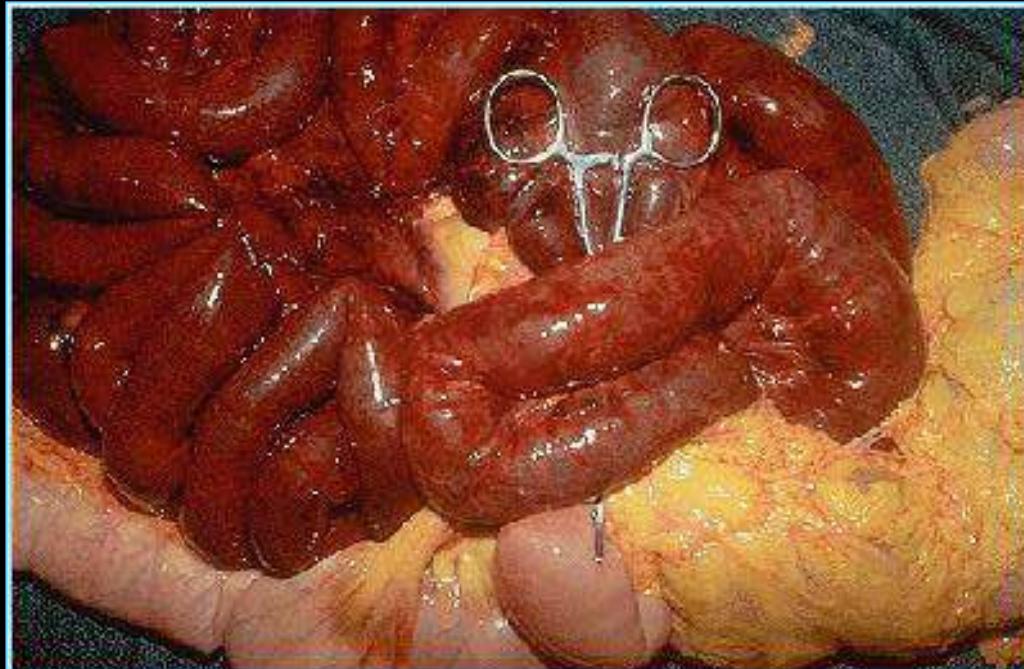
- **macroscopia** = em órgãos com estroma frouxo e circulação colateral, área infartada torna-se vinhosa ou enegrecida
- infarto pulmonar



Tipos de Necrose

→ **Necrose coagulativa** = a arquitetura básica do tecido morto é preservada por alguns dias

- **macroscopia** = em órgãos com estroma frouxo e circulação colateral, área infartada torna-se vinhosa ou enegrecida
- infarto intestinal



Tipos de Necrose

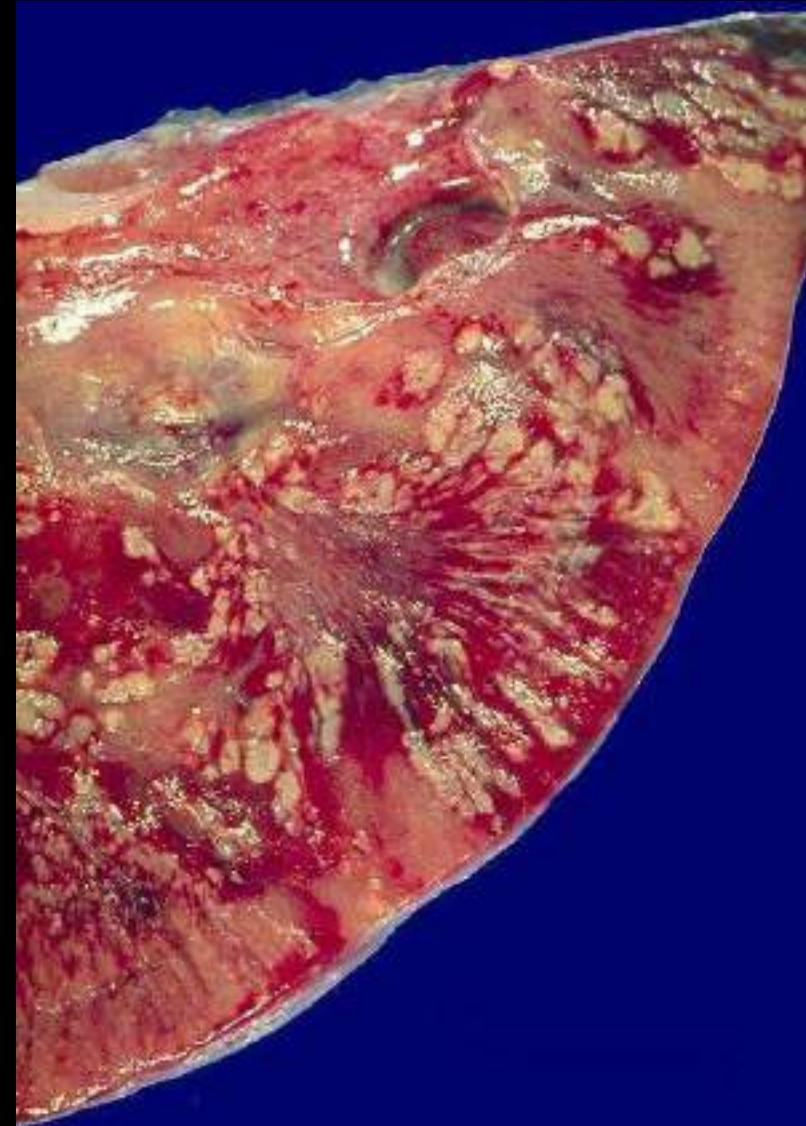
→ Necrose = dividida didaticamente em

- NECROSE COAGULATIVA
- **NECROSE LIQUEFATIVA**
- NECROSE CASEOSA
- NECROSE GORDUROSA (ESTEATONECROSE)
- NECROSE GANGRENOSA (GANGRENA)
- NECROSE FIBRINOIDE

Tipos de Necrose

→ **Necrose liquefativa** = digestão das células mortas, com transformação em líquido viscoso

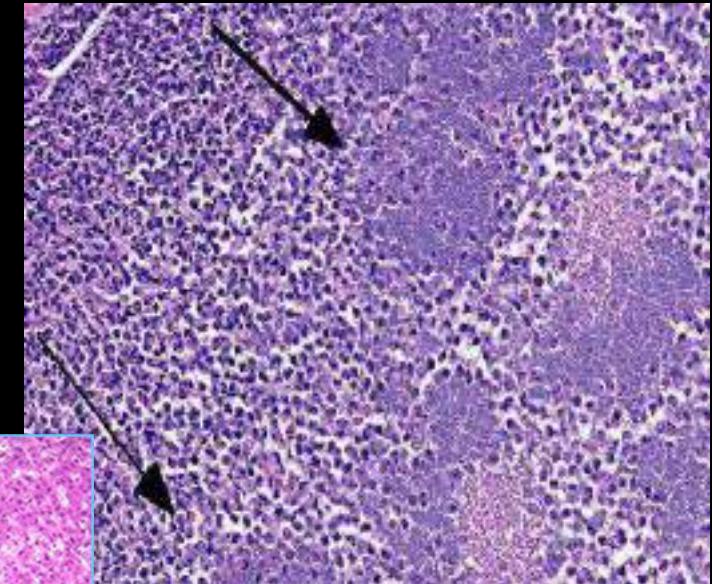
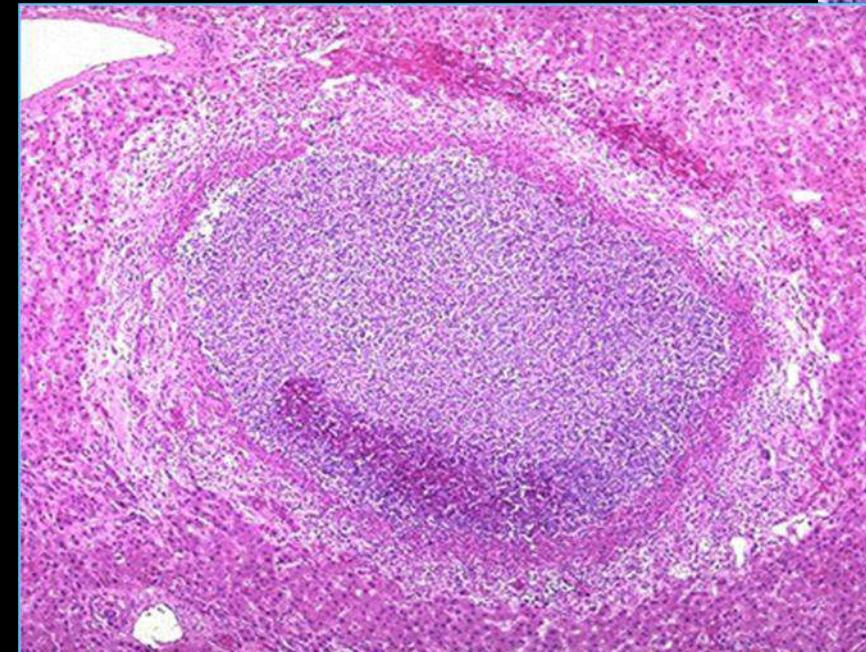
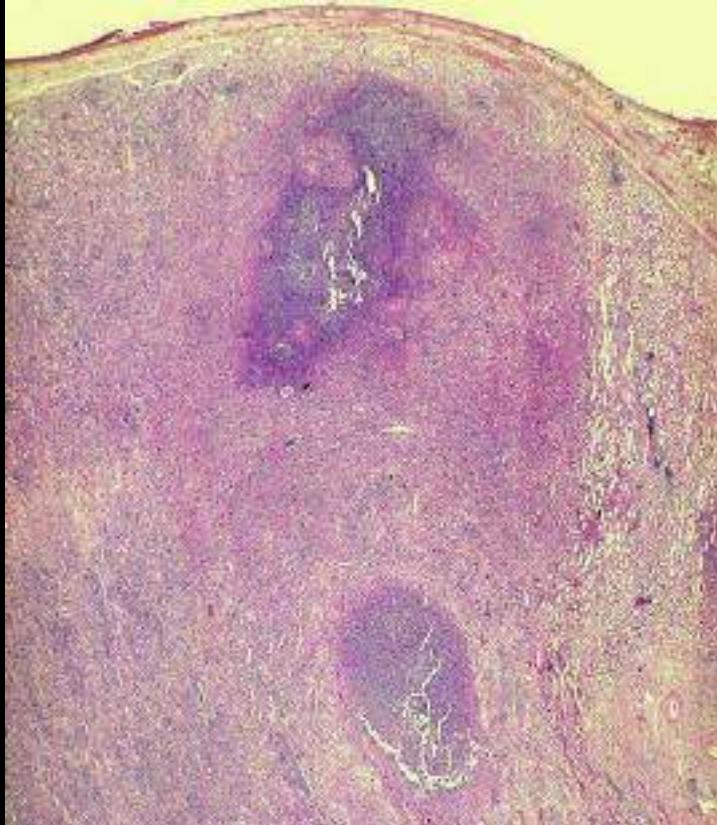
- infecções bacterianas ou fúngicas (ricas em neutrófilos)
- abscesso



Tipos de Necrose

→ **Necrose liquefativa** = digestão das células mortas, com transformação em líquido viscoso

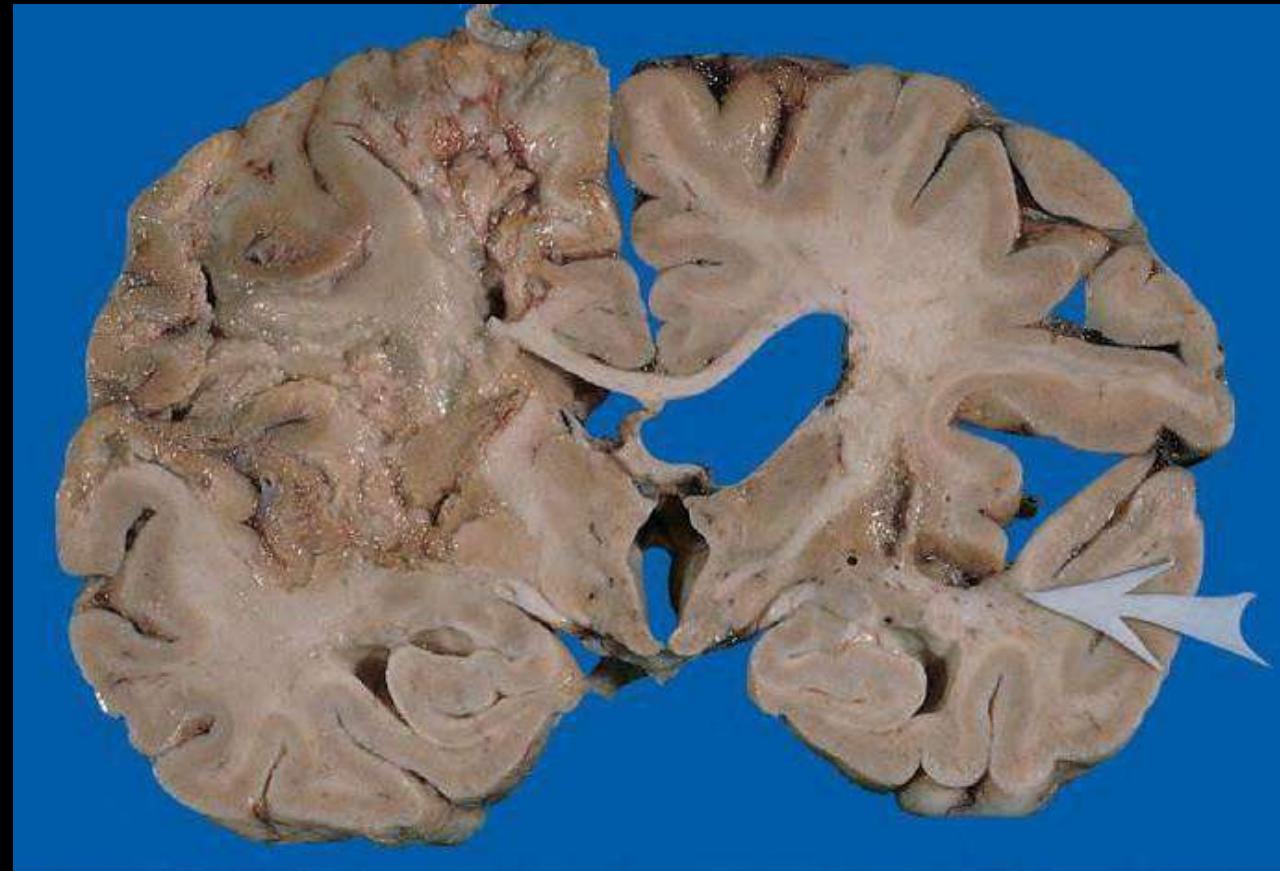
- infecções bacterianas ou fúngicas (ricas em neutrófilos)
- abscesso



Tipos de Necrose

→ **Necrose liquefativa** = digestão das células mortas, com transformação em líquido viscoso

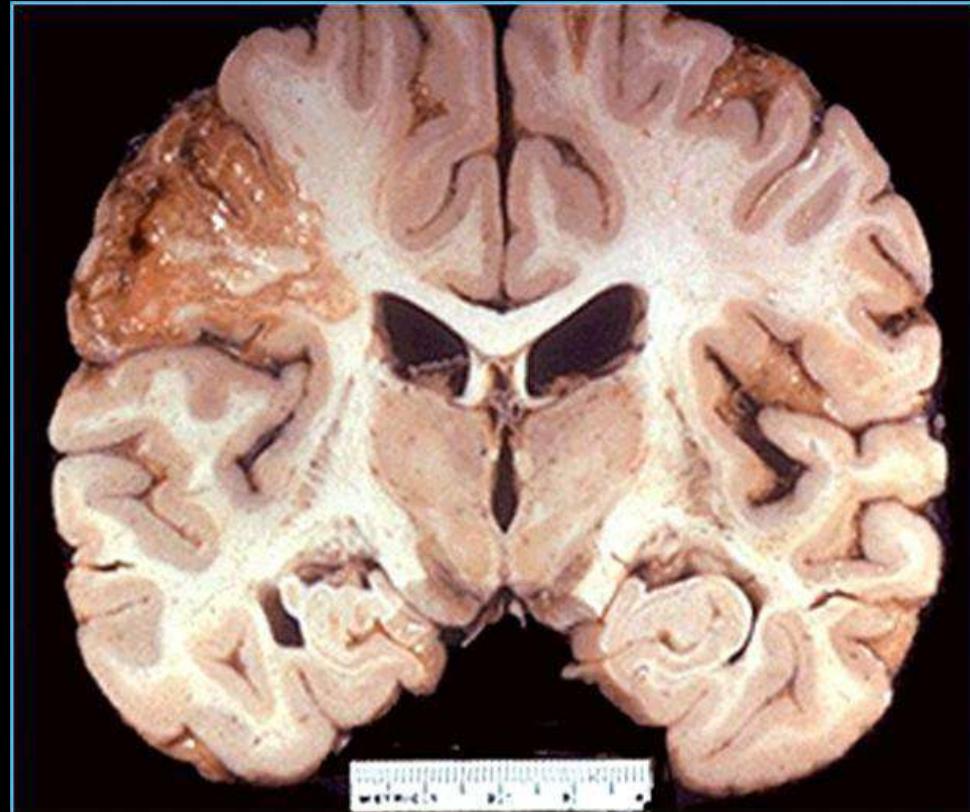
- isquemia na parte central do sistema nervoso
- AVC isquêmico (infarto cerebral)



Tipos de Necrose

→ **Necrose liquefativa** = digestão das células mortas, com transformação em líquido viscoso

- isquemia na parte central do sistema nervoso
- AVC isquêmico (infarto cerebral)



Tipos de Necrose

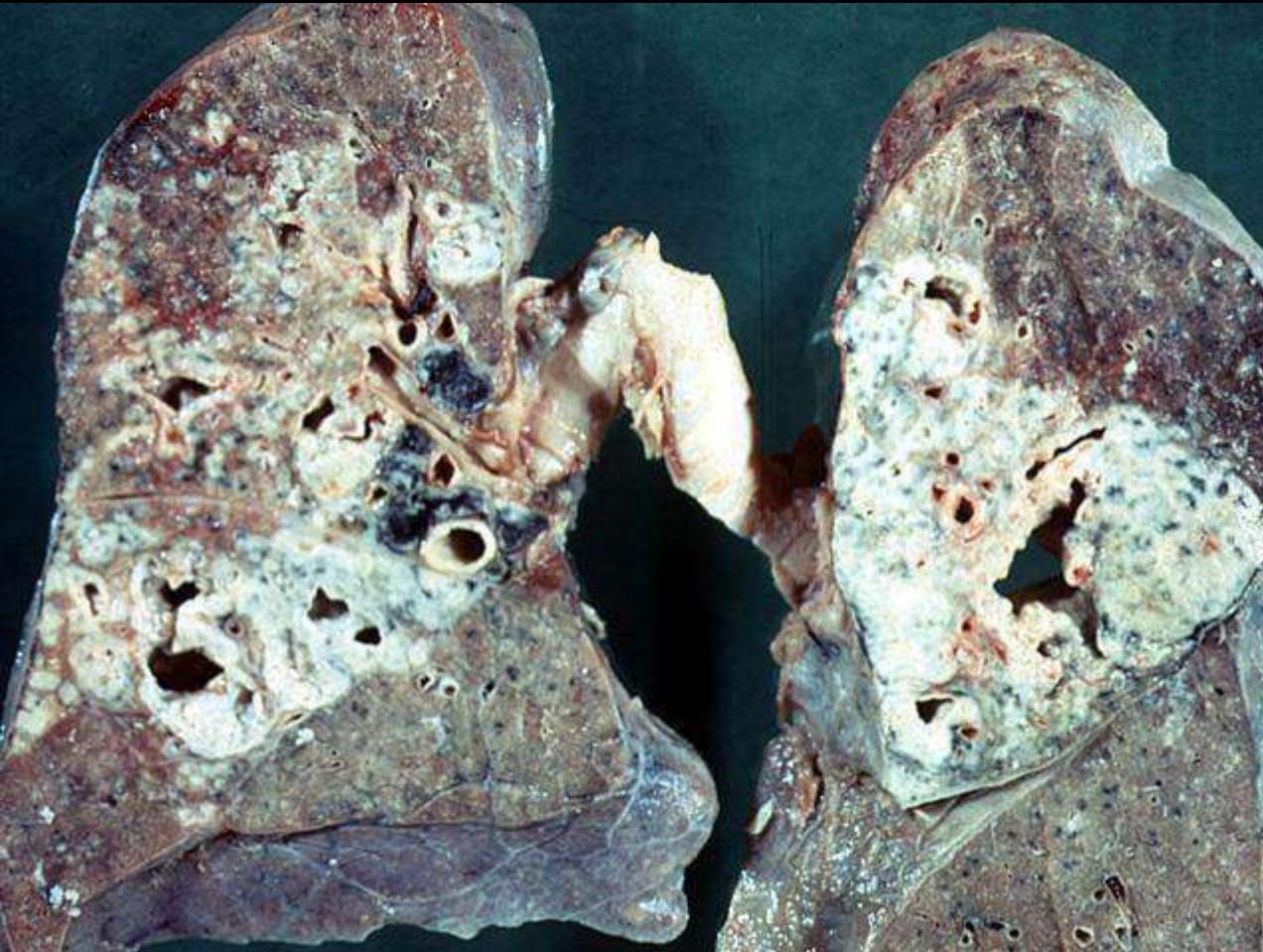
→ Necrose = dividida didaticamente em

- NECROSE COAGULATIVA
- NECROSE LIQUEFATIVA
- NECROSE CASEOSA
- NECROSE GORDUROSA (ESTEATONECROSE)
- NECROSE GANGRENOSA (GANGRENA)
- NECROSE FIBRINOIDE

Tipos de Necrose

→ Necrose caseosa = tecido necrótico adquire um aspecto esbranquiçado e friável

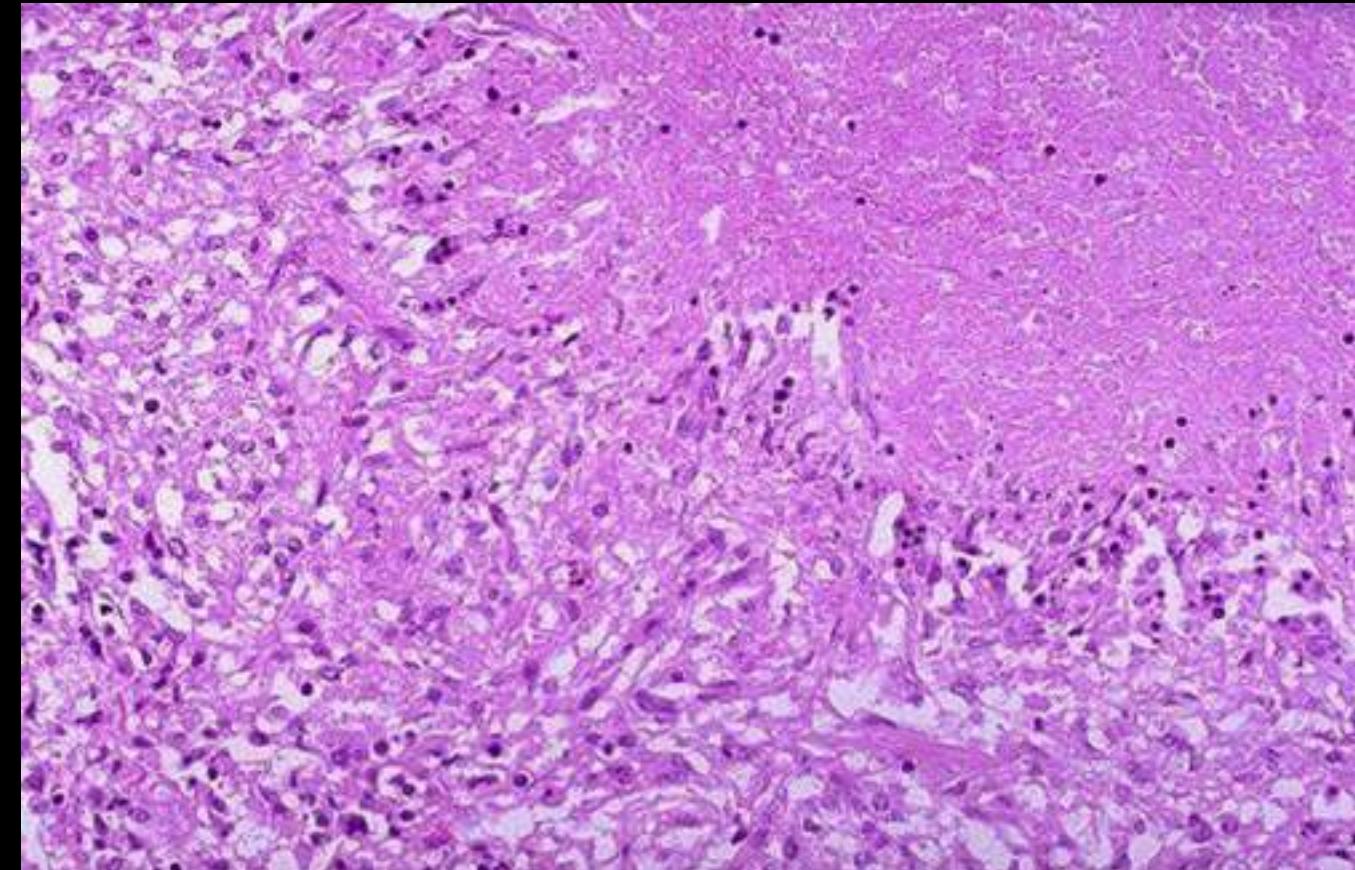
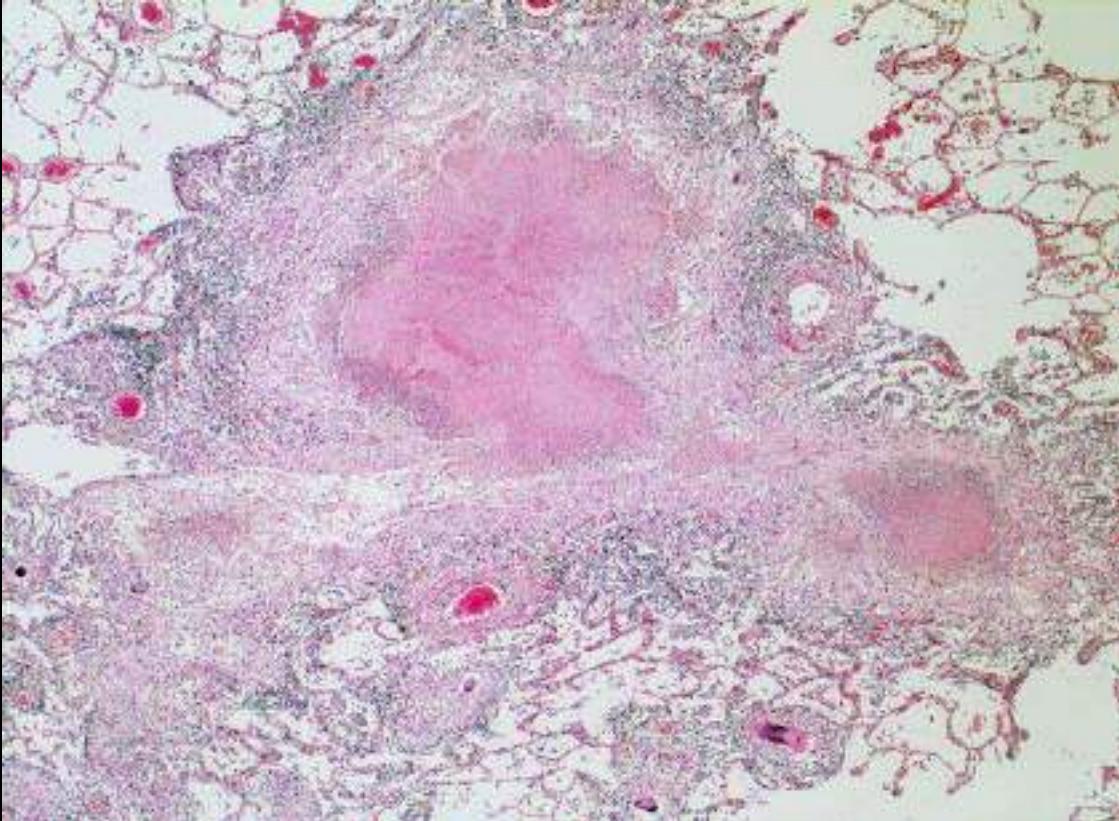
- típica da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*
- tuberculose pulmonar



Tipos de Necrose

→ Necrose caseosa = tecido necrótico adquire um aspecto esbranquiçado e friável

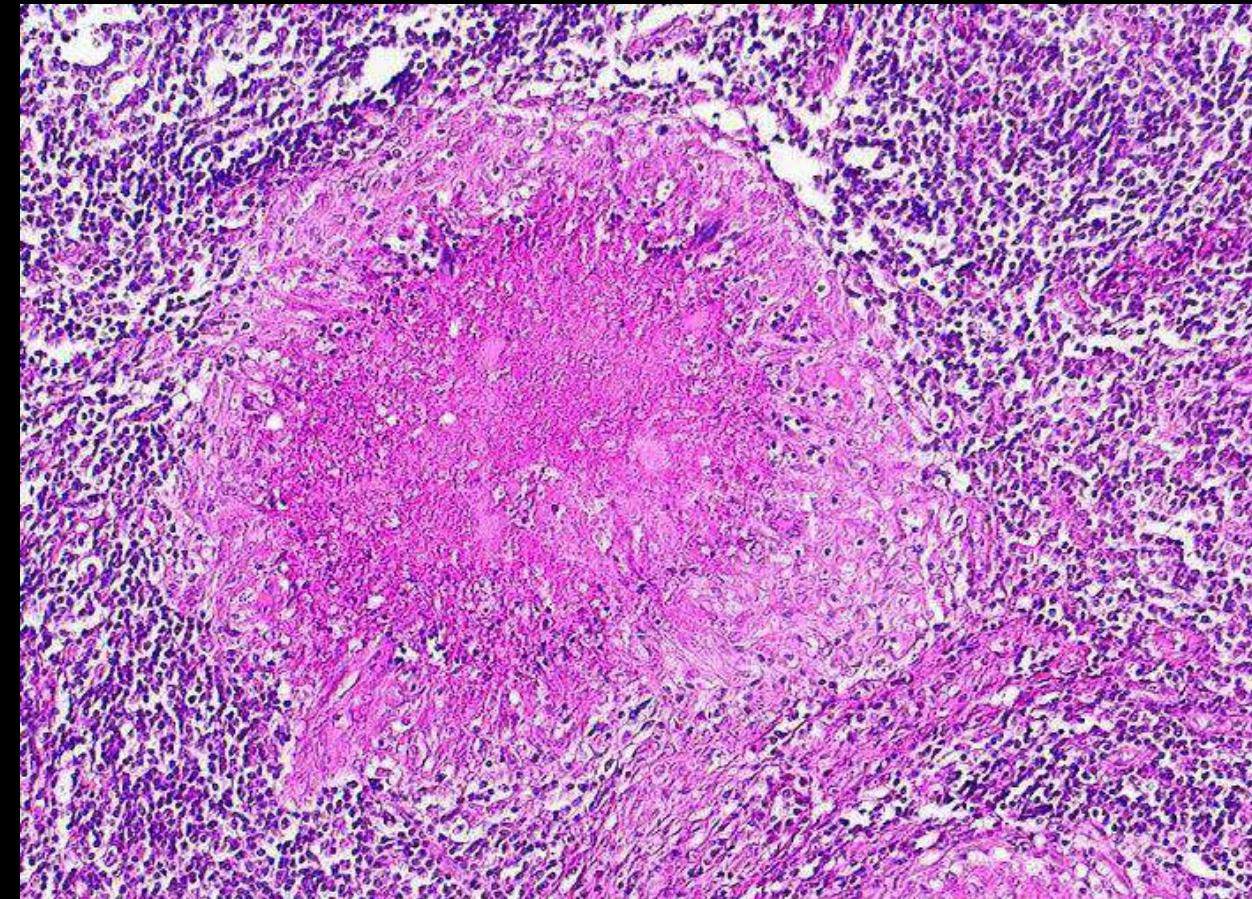
- típica da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*
- tuberculose pulmonar



Tipos de Necrose

→ Necrose caseosa = tecido necrótico adquire um aspecto esbranquiçado e friável

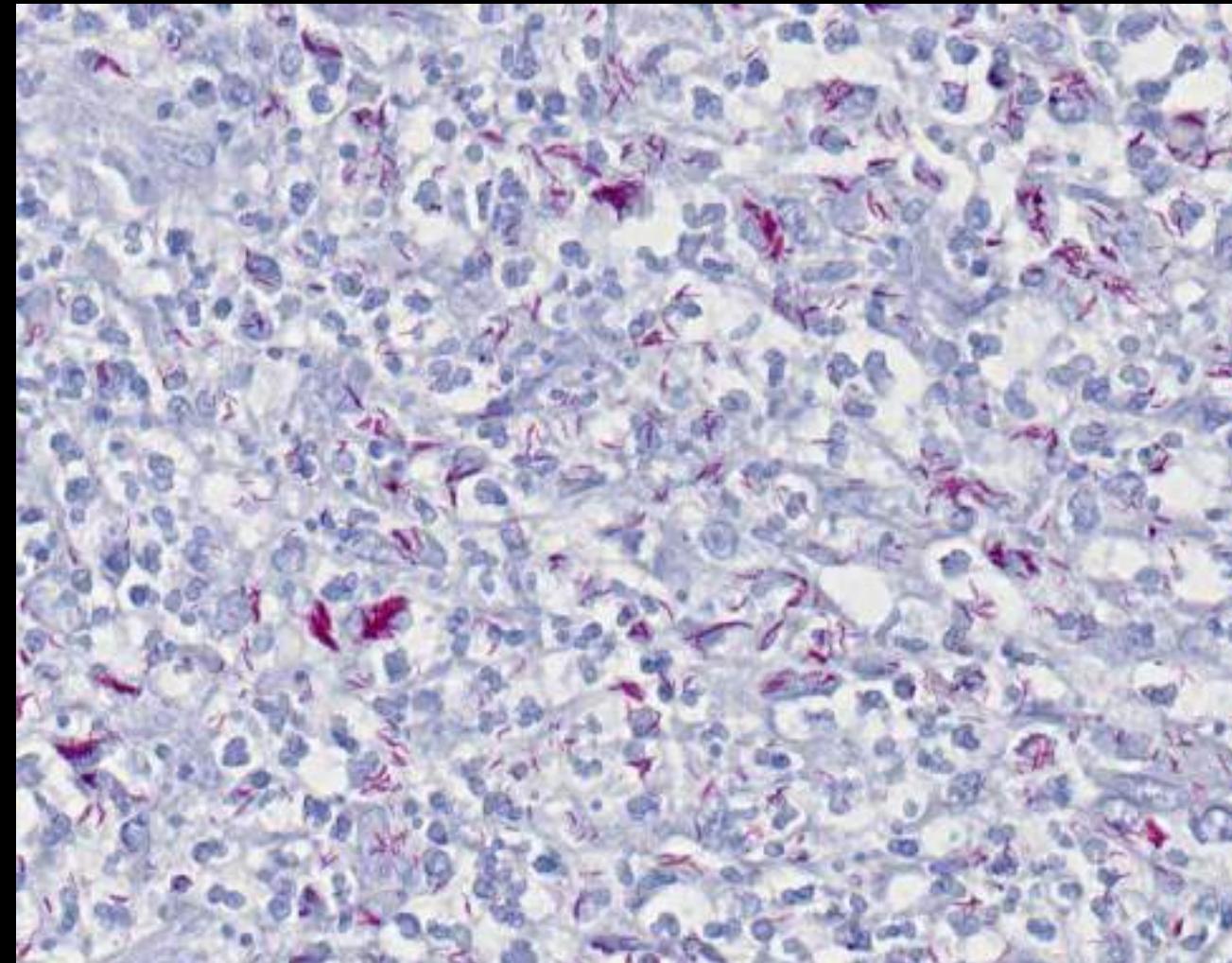
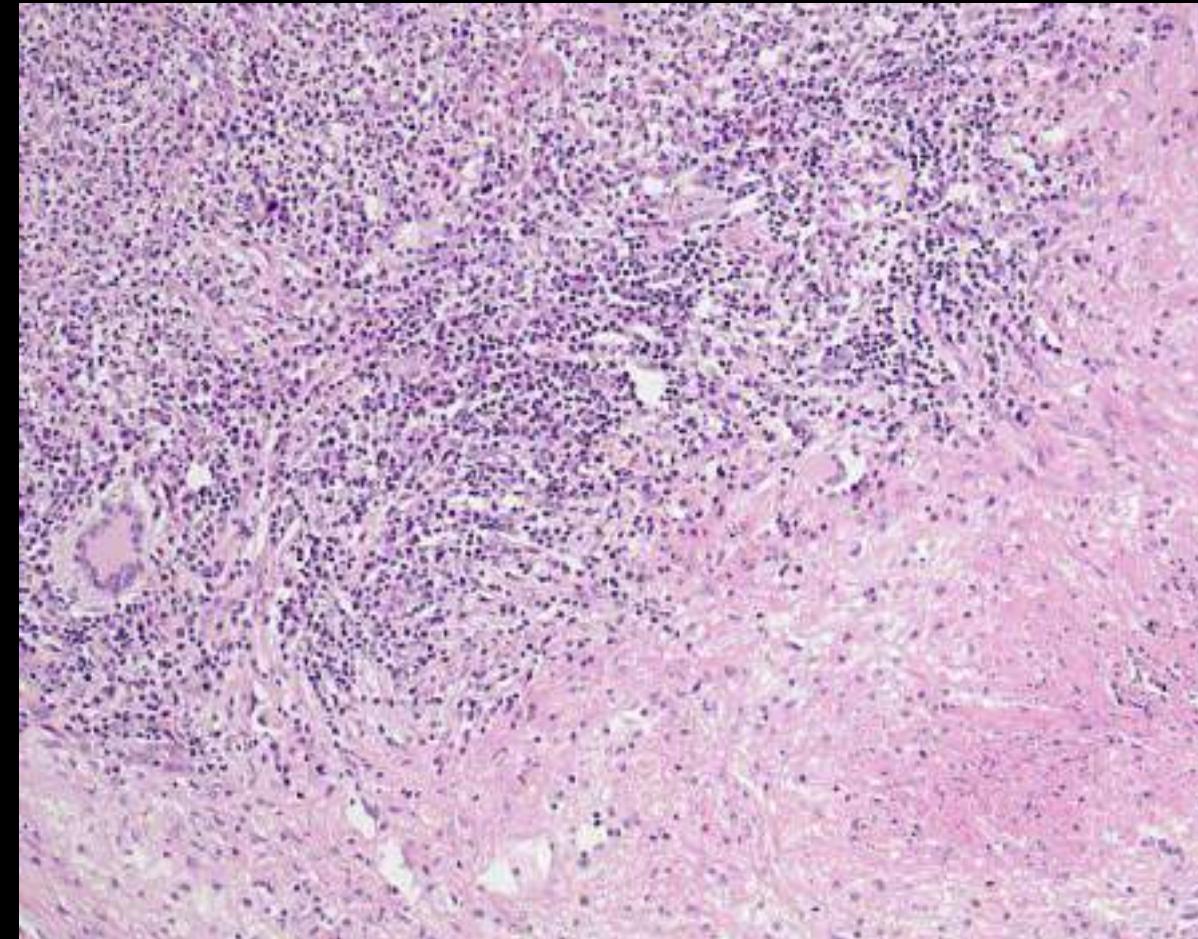
- típica da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*
- tuberculose nodal



Tipos de Necrose

→ Necrose caseosa = tecido necrótico adquire um aspecto esbranquiçado e friável

- típica da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*
- tuberculose nodal



Tipos de Necrose

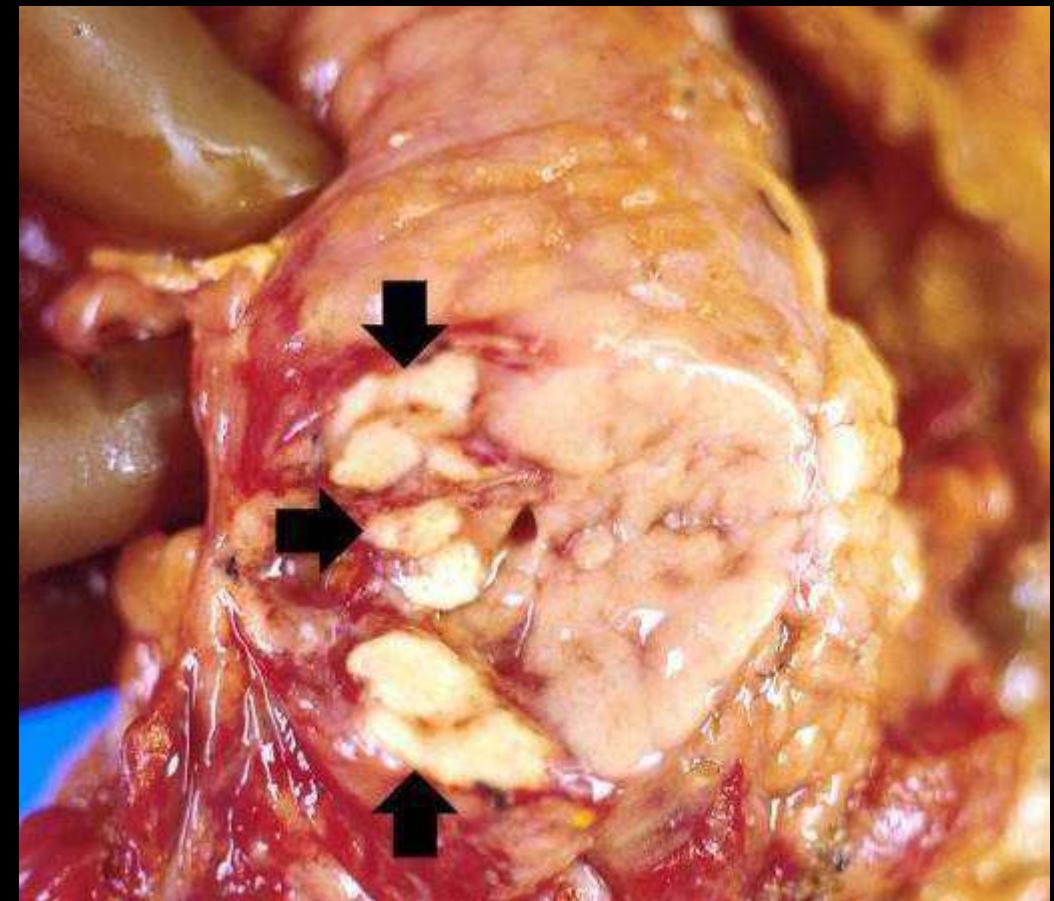
→ Necrose = dividida didaticamente em

- NECROSE COAGULATIVA
- NECROSE LIQUEFATIVA
- NECROSE CASEOSA
- NECROSE GORDUROSA (ESTEATONECROSE)
- NECROSE GANGRENOSA (GANGRENA)
- NECROSE FIBRINOIDE

Tipos de Necrose

→ Necrose gordurosa (esteatonecrose) = focos de destruição do tecido adiposo

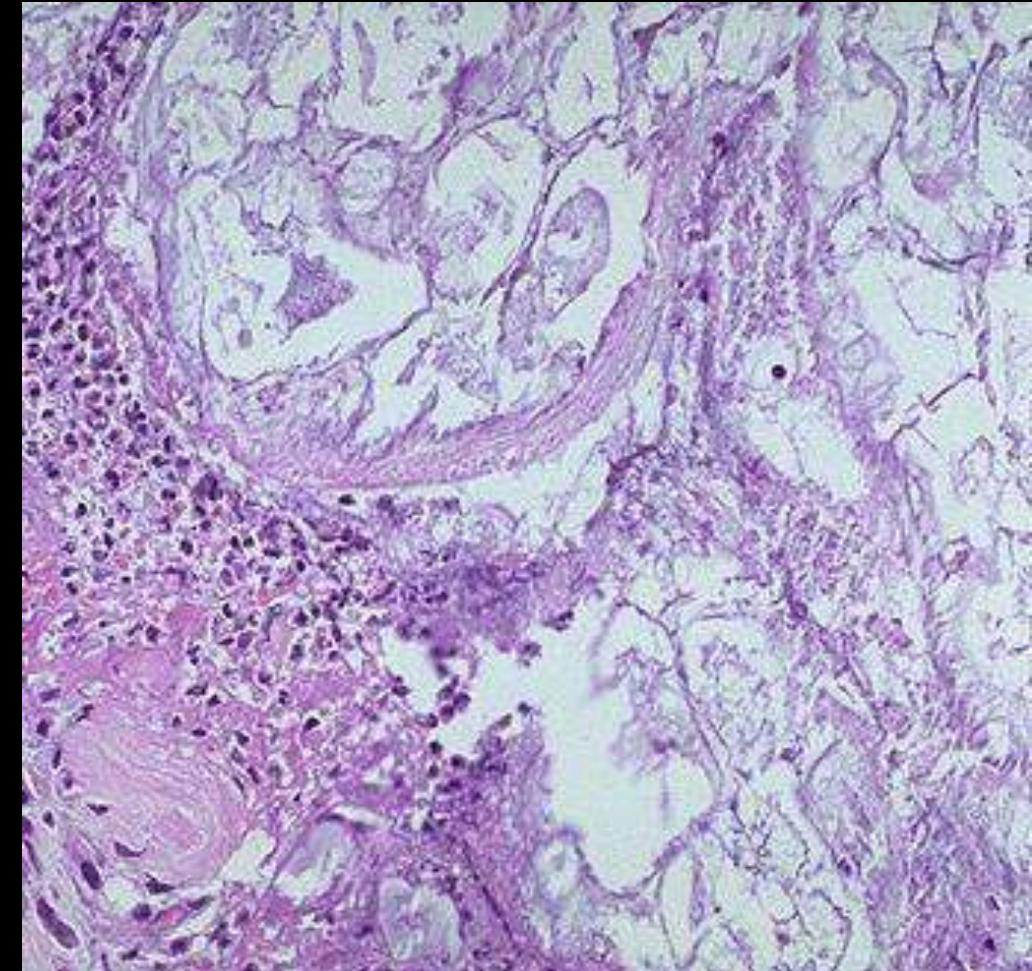
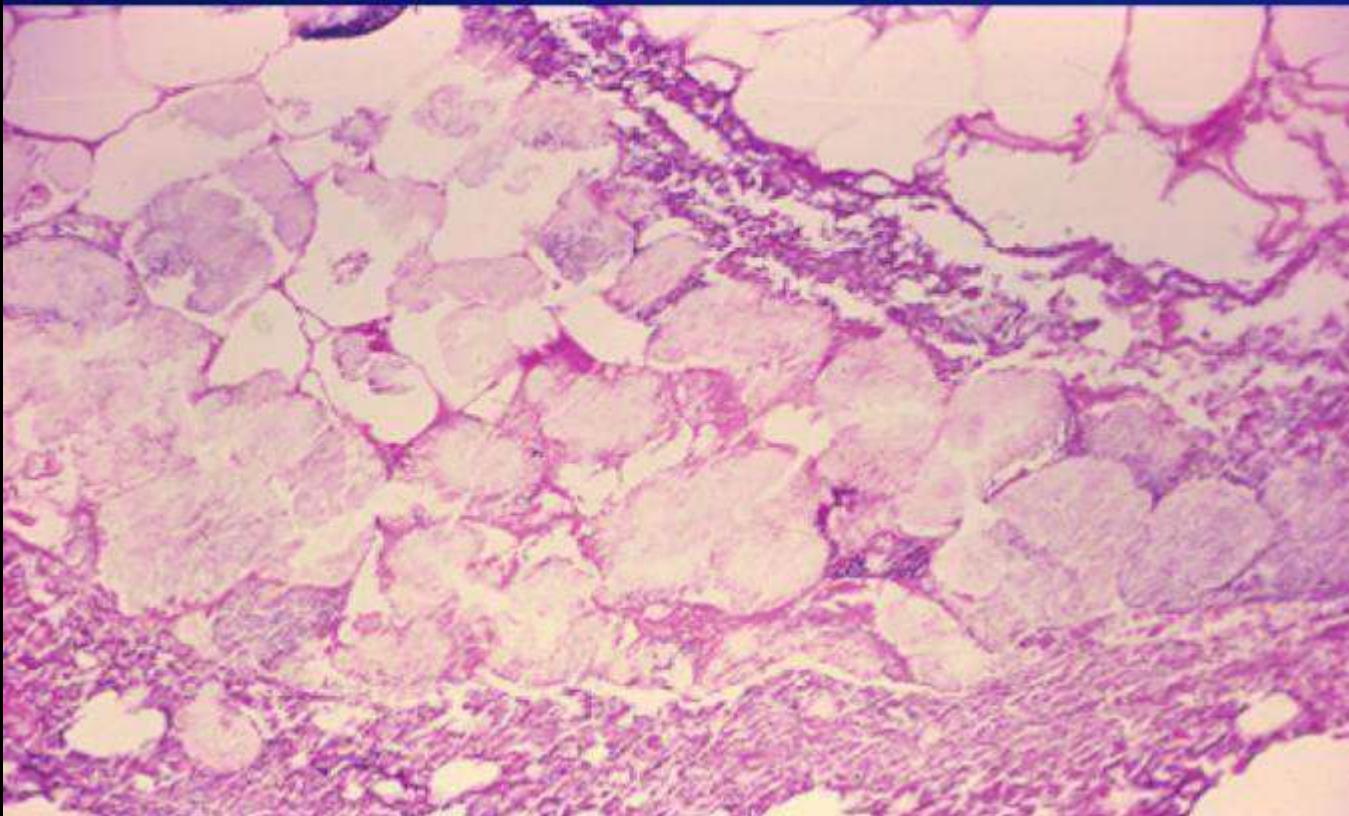
- necrose do tecido adiposo na pancreatite aguda



Tipos de Necrose

→ Necrose gordurosa (esteatonecrose) = focos de destruição do tecido adiposo

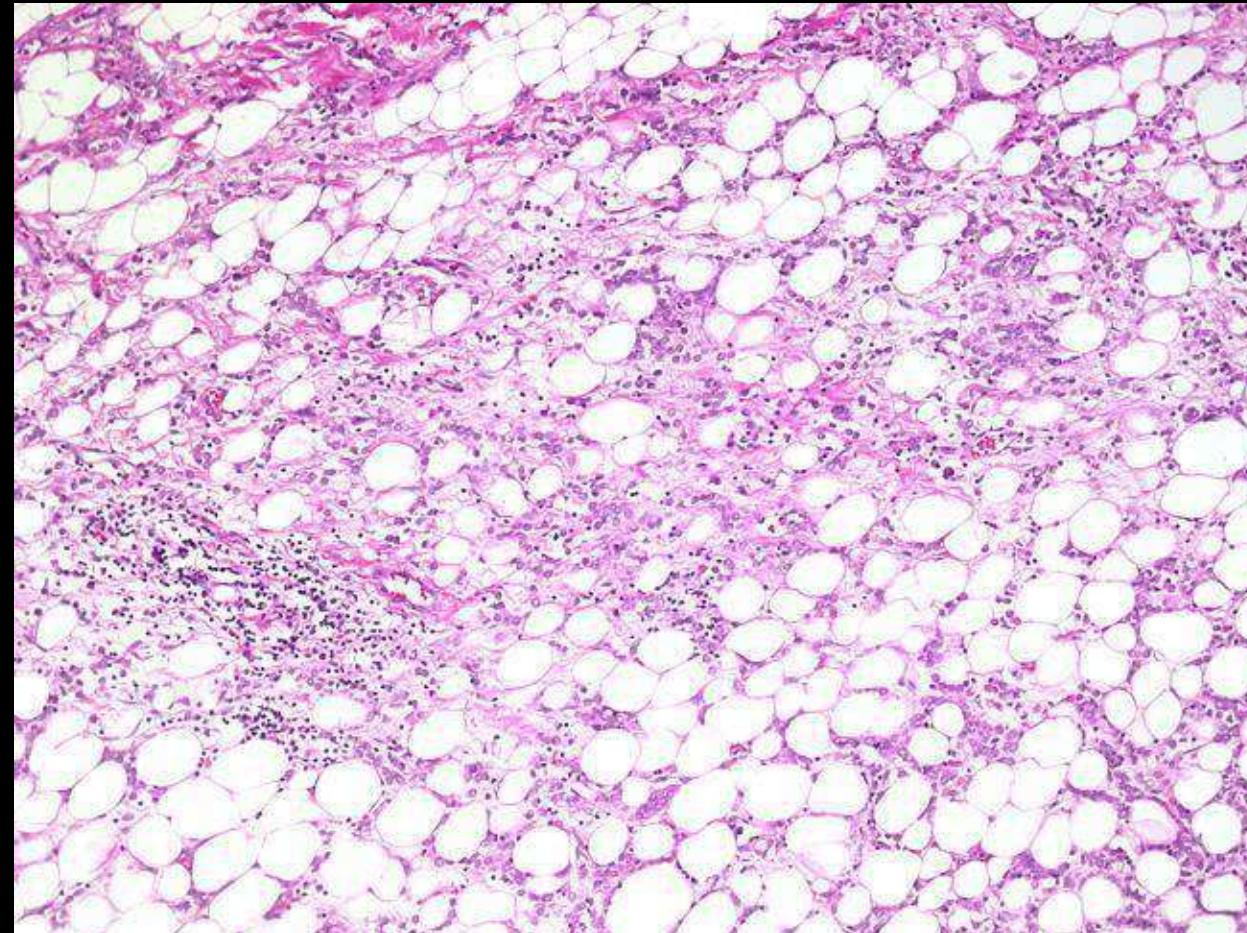
- necrose do tecido adiposo na pancreatite aguda



Tipos de Necrose

→ Necrose gordurosa (esteatonecrose) = focos de destruição do tecido adiposo

- esteatonecrose da mama após trauma



Tipos de Necrose

→ Necrose = dividida didaticamente em

- NECROSE COAGULATIVA
- NECROSE LIQUEFATIVA
- NECROSE CASEOSA
- NECROSE GORDUROSA (ESTEATONECROSE)
- NECROSE GANGRENOSA (GANGRENA)
- NECROSE FIBRINOIDE

Tipos de Necrose

→ **Necrose gangrenosa (gangrena) = necrose envolvendo diferentes tipos de tecido (vários planos teciduais)**

- isquemia de membros inferiores (necrose de coagulação em vários planos)
- gangrena seca (mumificação) ou gangrena úmida



Tipos de Necrose

→ Necrose = dividida didaticamente em

- NECROSE COAGULATIVA
- NECROSE LIQUEFATIVA
- NECROSE CASEOSA
- NECROSE GORDUROSA (ESTEATONECROSE)
- NECROSE GANGRENOSA (GANGRENA)
- NECROSE FIBRINOIDE

Tipos de Necrose

→ **Necrose fibrinoide** = necrose observada nas vasculites (não é necrose verdadeira)

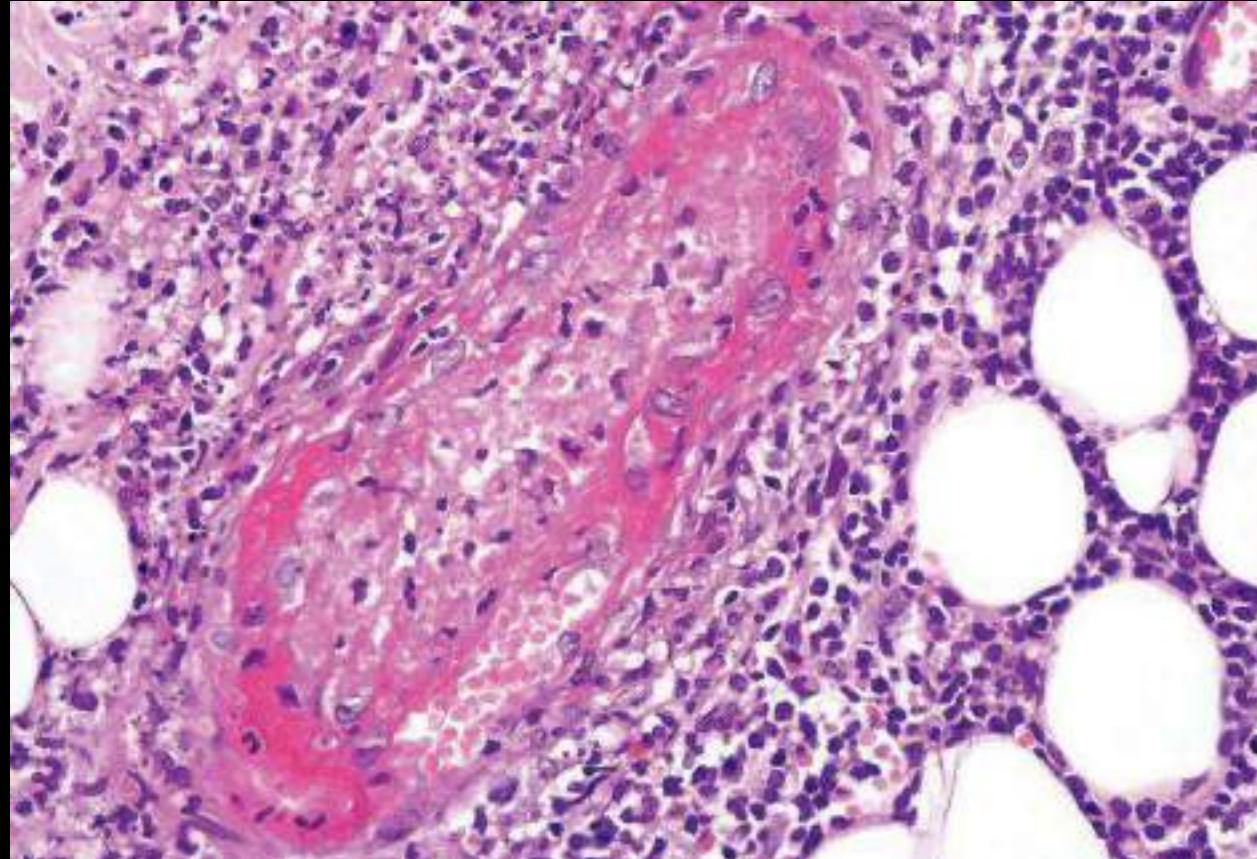
- deposição de complexos antígeno-anticorpos e fibrina na parede dos vasos = vasculites
- aspecto fibrinoide e coloração intensamente acidófila (eosinofílica)



Tipos de Necrose

→ **Necrose fibrinoide** = necrose observada nas vasculites (não é necrose verdadeira)

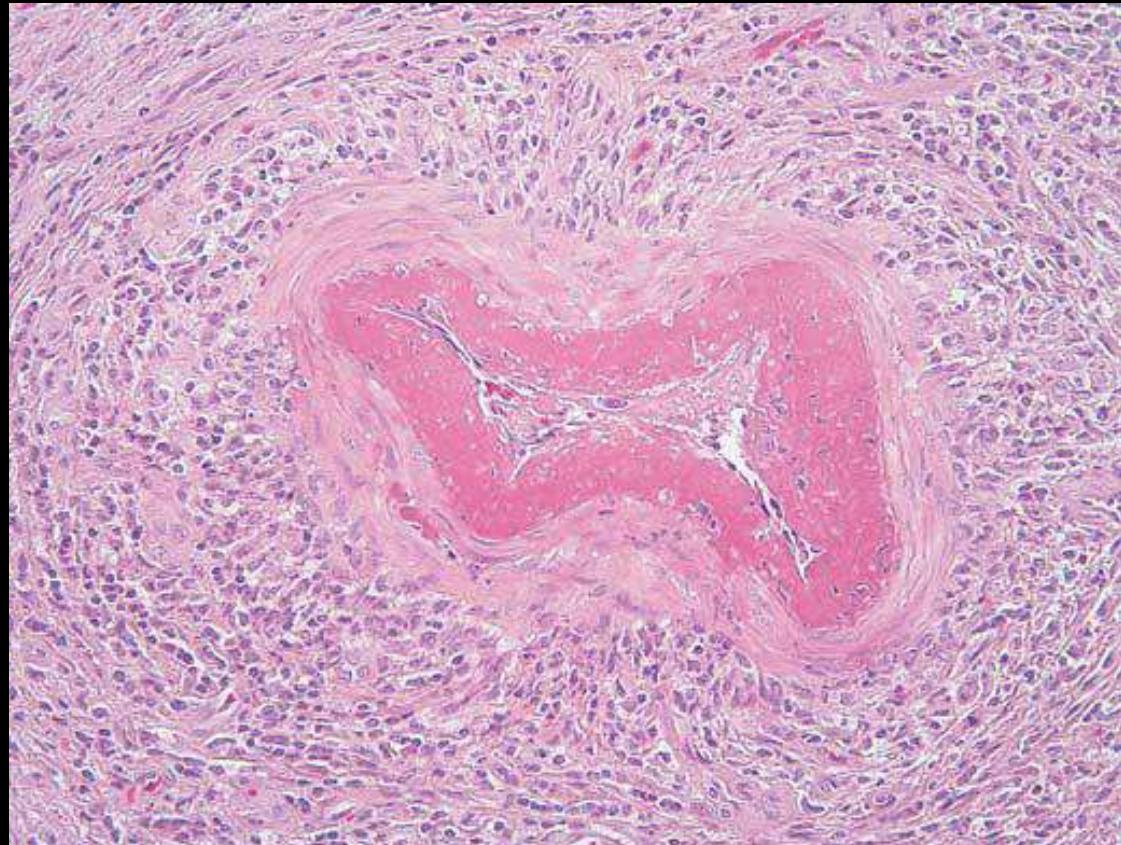
- deposição de complexos antígeno-anticorpos e fibrina na parede dos vasos
- aspecto fibrinoide e coloração intensamente acidófila (eosinofílica)



Tipos de Necrose

→ **Necrose fibrinoide** = necrose observada nas vasculites (não é necrose verdadeira)

- deposição de complexos antígeno-anticorpos e fibrina na parede dos vasos
- aspecto fibrinoide e coloração intensamente acidófila (eosinofílica)



Artéria inflamada de um paciente com arterite sistêmica.

Evolução da Necrose

- Tecido necrótico = digestão enzimática por neutrófilos e fagocitose pelos macrófagos
- restos necróticos residuais = sofrem calcificação



