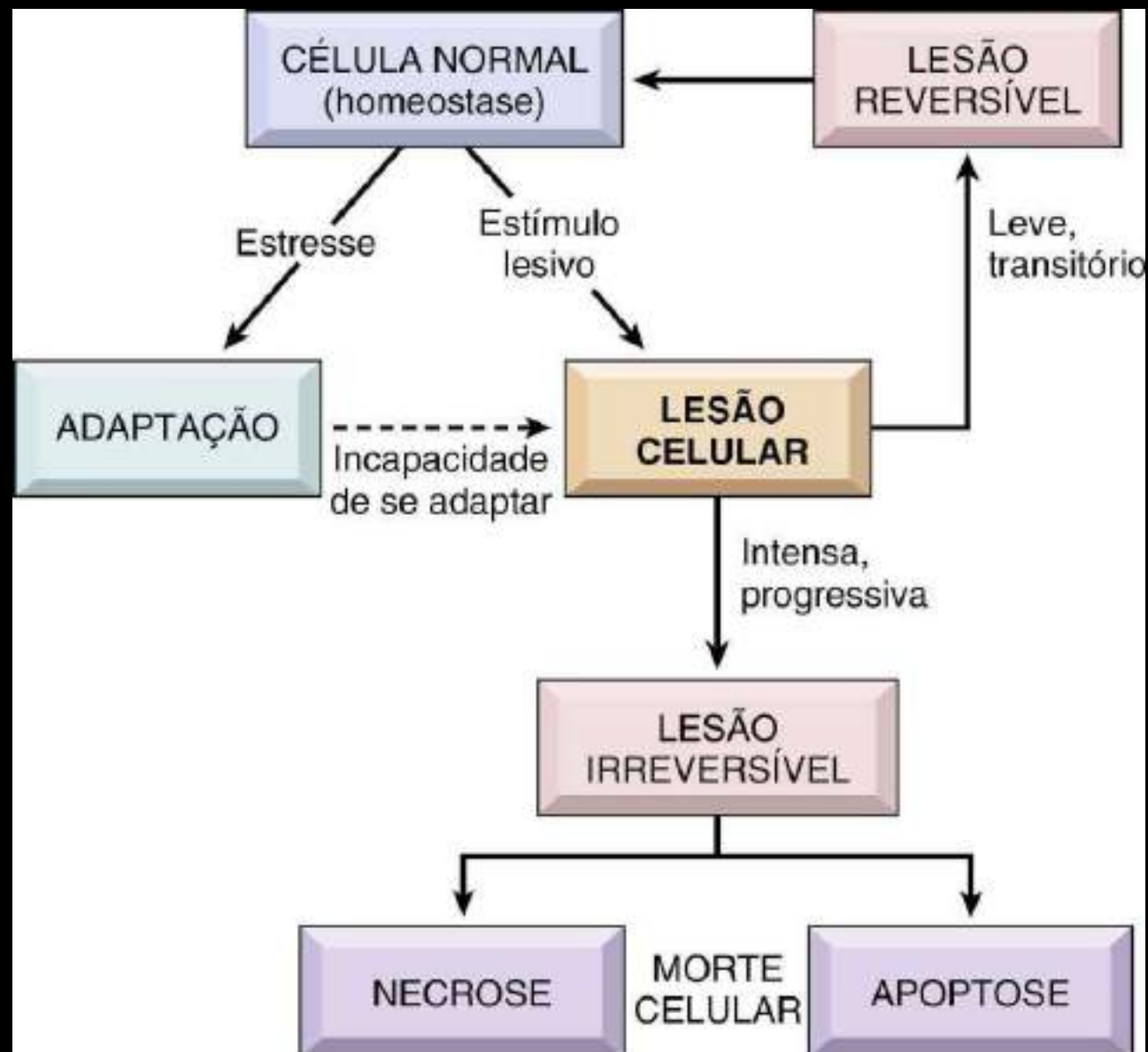


Lesão celular: Reversível e Irreversível (Morte celular)

Resposta ao Estresse e aos Estímulos Nocivos

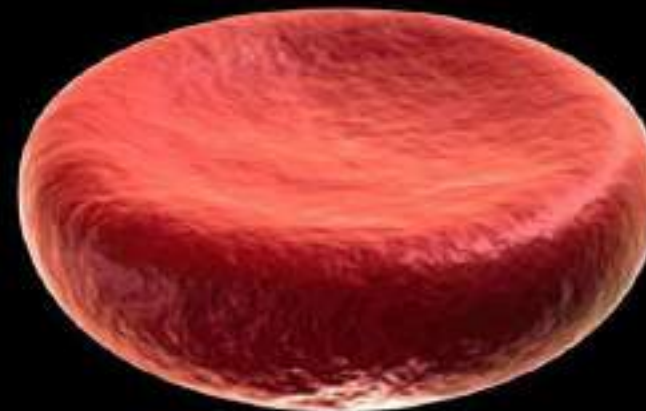
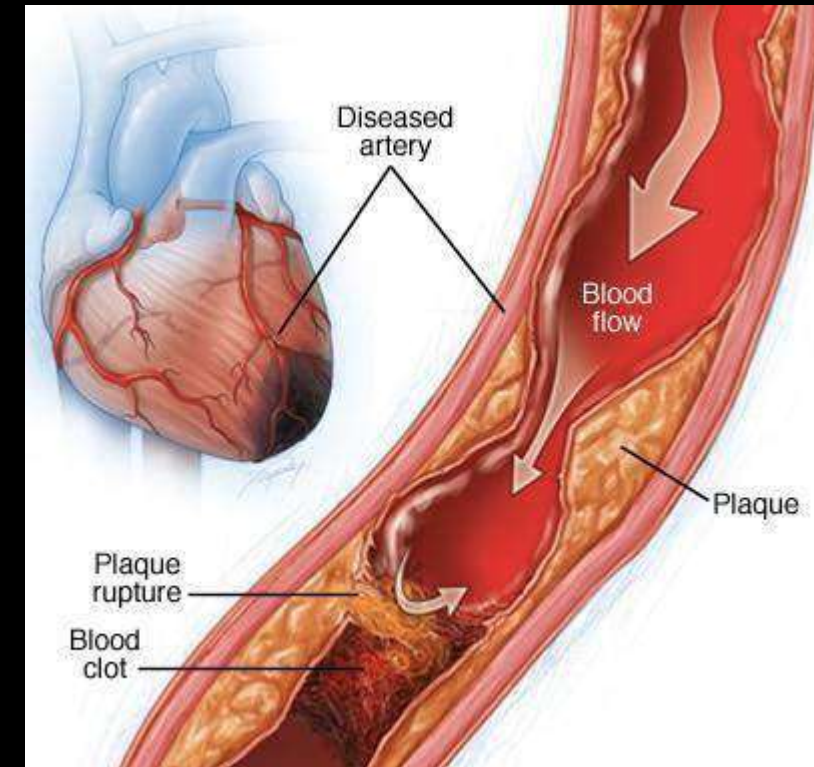
➡ **Células** = alteração fisiológica ou evento patológico no microambiente



Causas de Lesão Celular

➔ Privação de oxigênio =

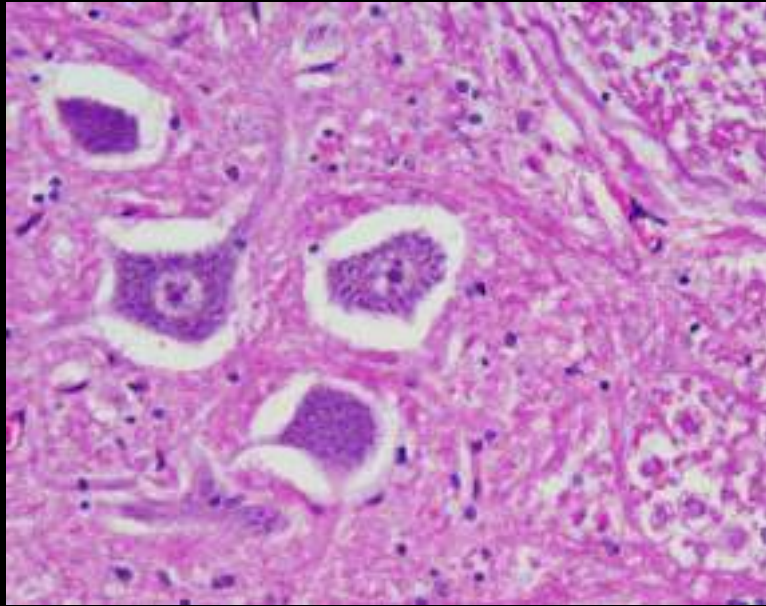
- **hipóxia** – redução no suprimento de oxigênio
- **anóxia** – perda completa no suprimento de oxigênio
- comprometem a fosforilação oxidativa
- **causas**
 - isquemia = redução no fluxo sanguíneo
 - insuficiência cardiorrespiratória
 - redução no transporte de oxigênio
- **consequência** = variável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



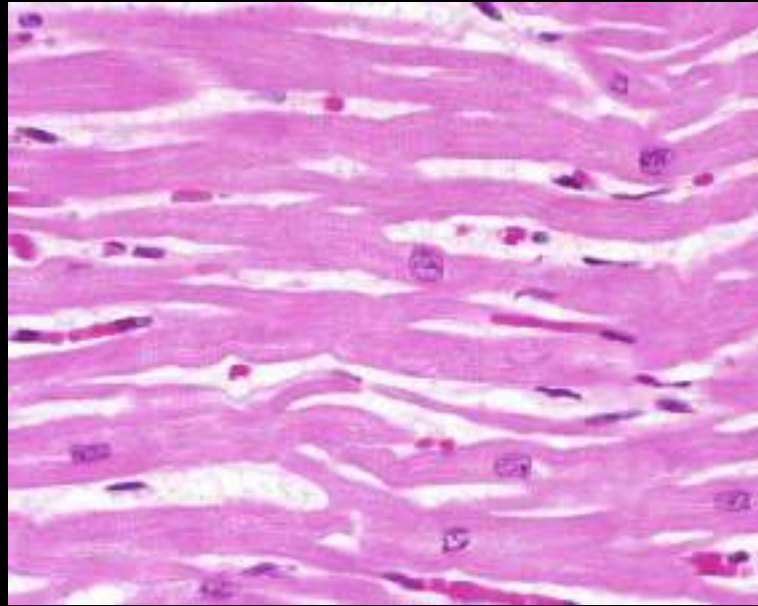
Causas de Lesão Celular

➔ Privação de oxigênio =

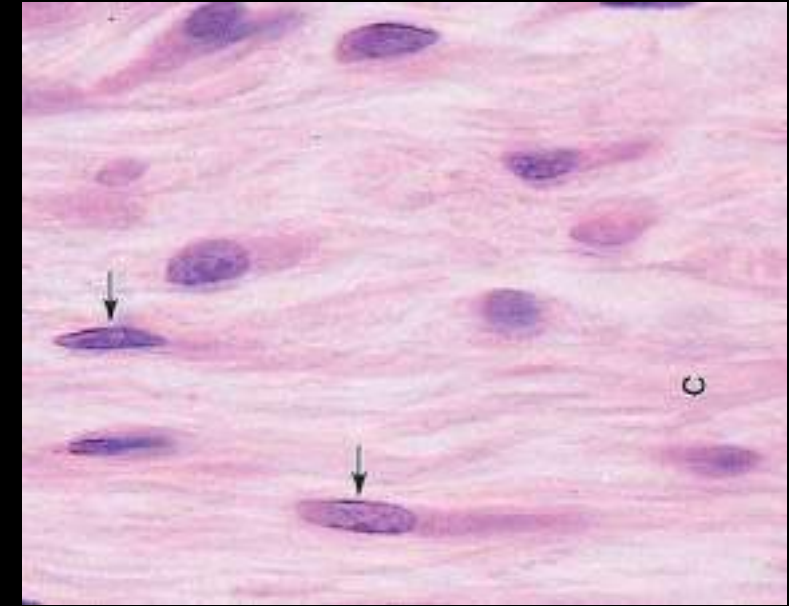
- vulnerabilidade do tecido à hipóxia



3 a 4 minutos



20 a 30 minutos



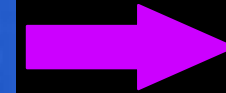
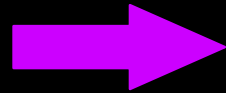
horas

Causas de Lesão Celular

➔ Privação de oxigênio =

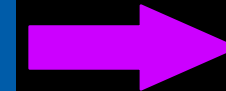
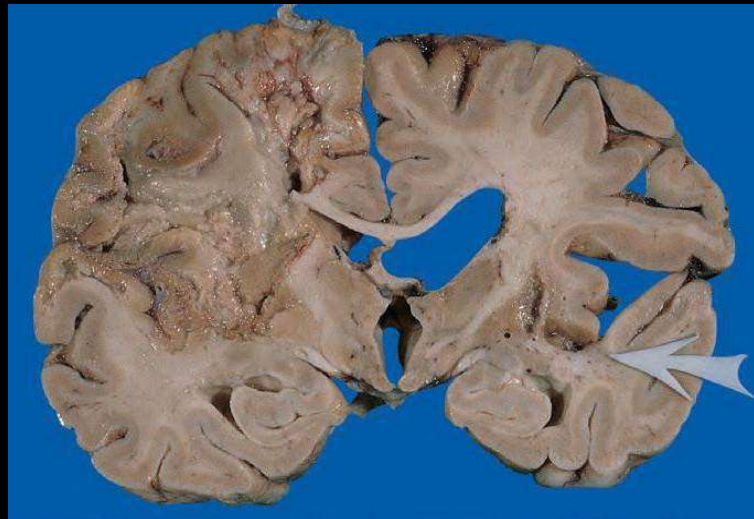
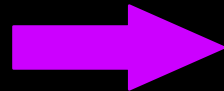
- velocidade de instalação

lenta
(anos)



adaptação
(atrofia)

rápida
(minutos)

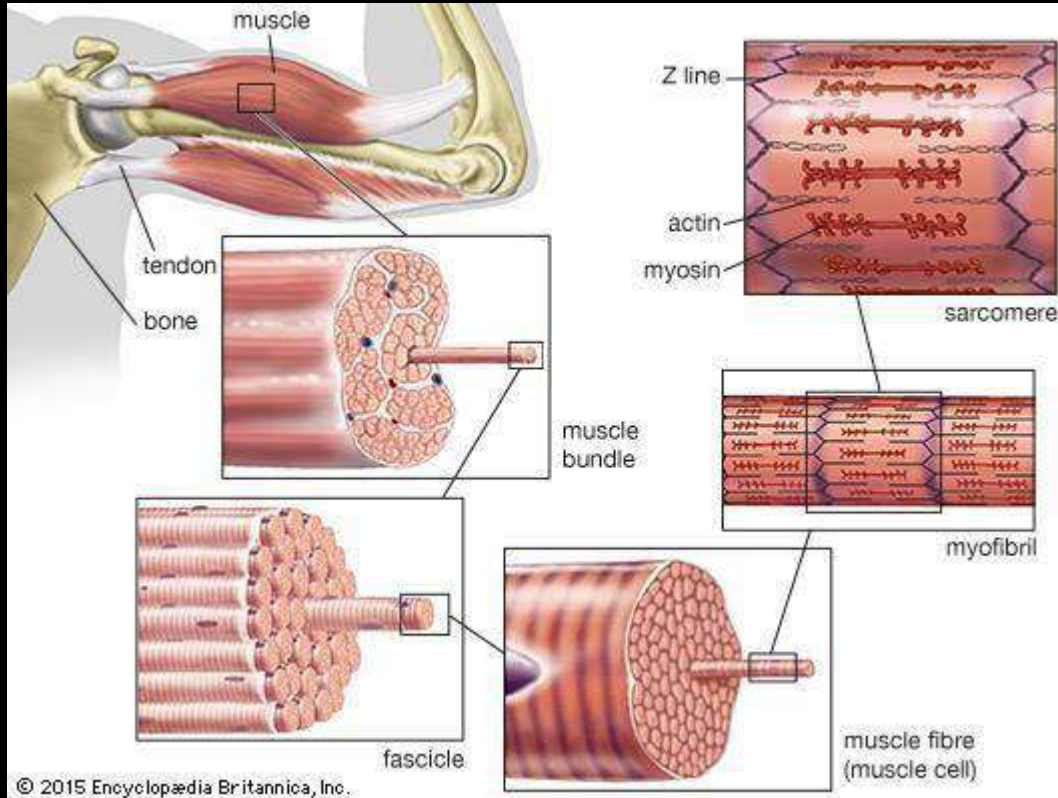


lesão irreversível
(necrose)

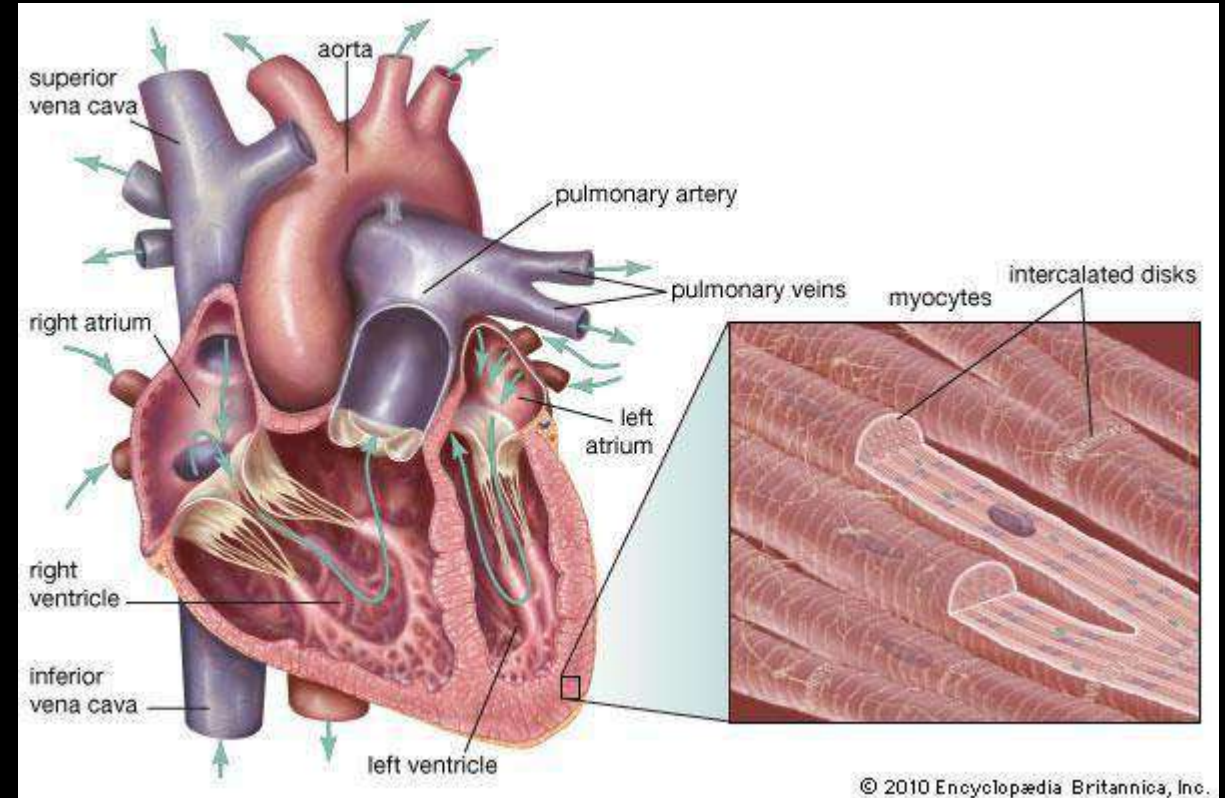
Causas de Lesão Celular

➡ 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 =

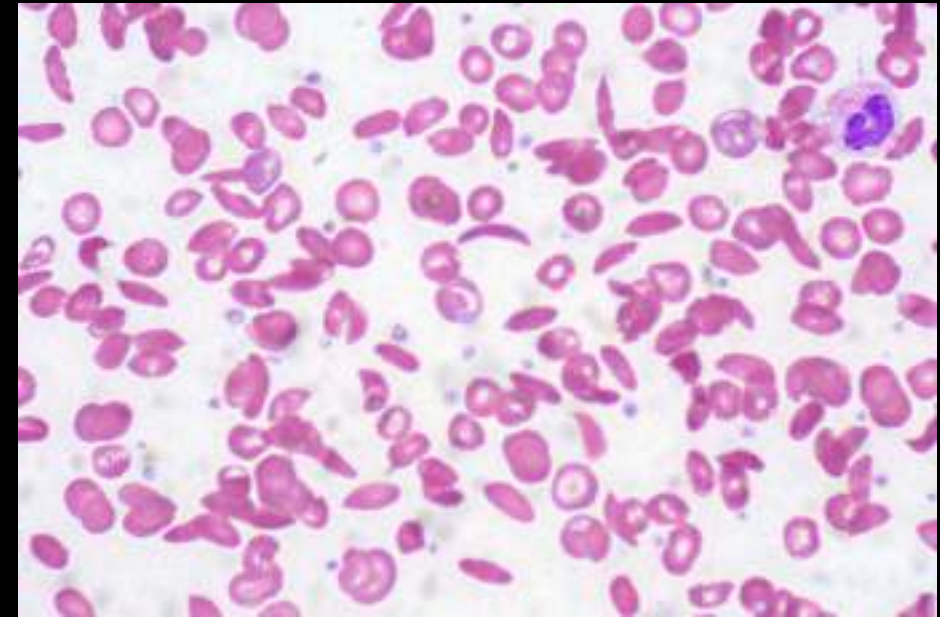
- reações exageradas a agentes externos
- reconhecimento e destruição de proteínas próprias = doenças autoimunes



Causas de Lesão Celular

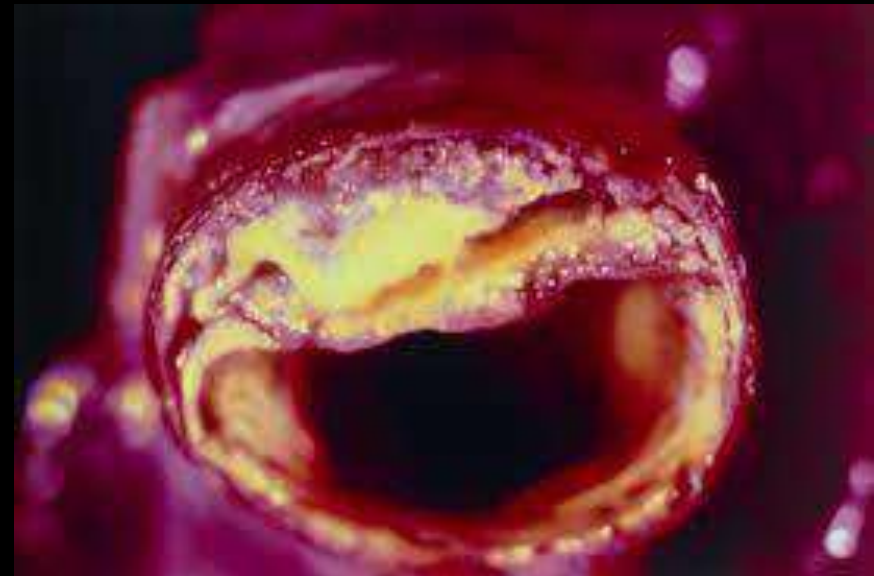
→ Distúrbios genéticos =

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



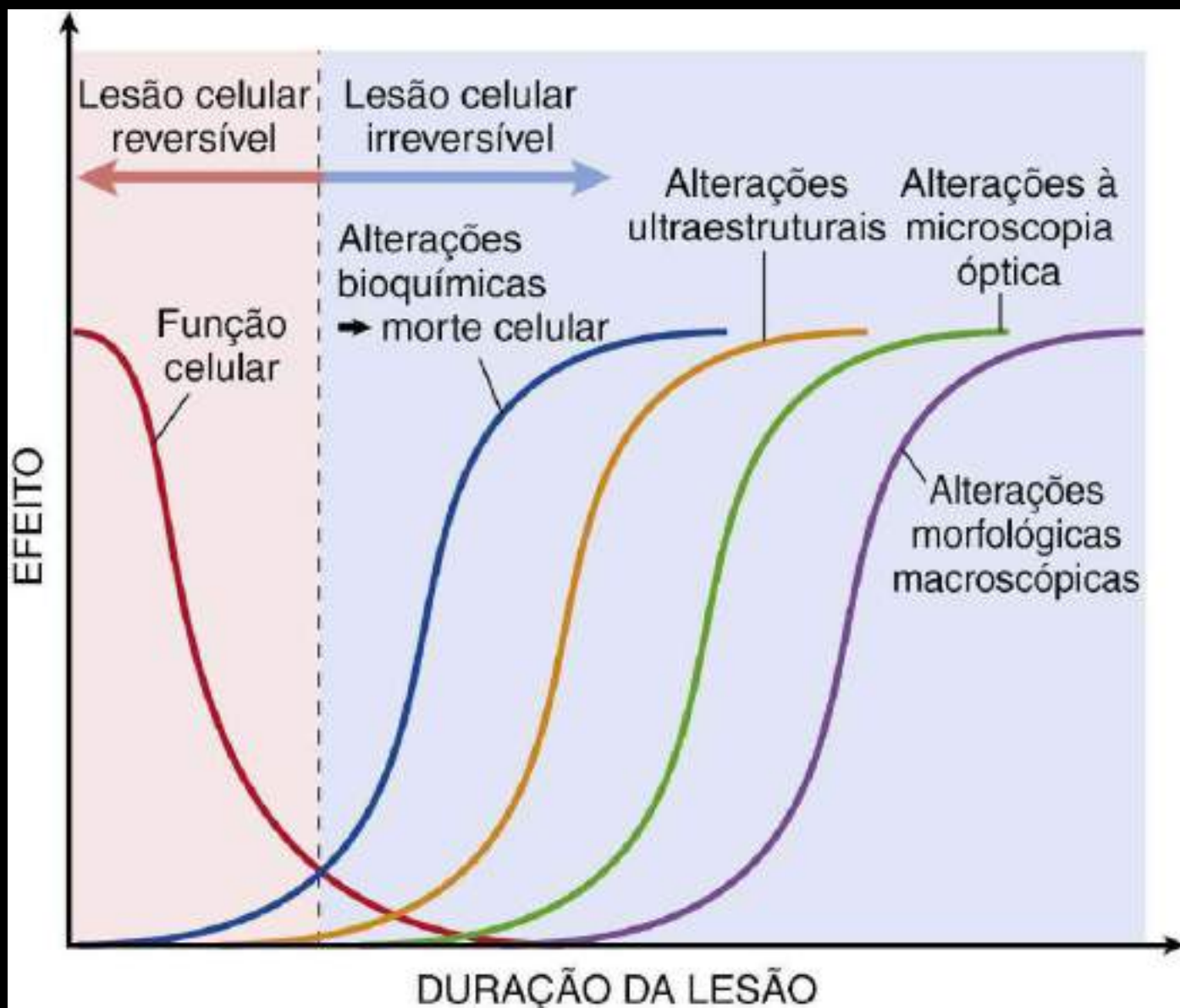
→ Distúrbios nutricionais =

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



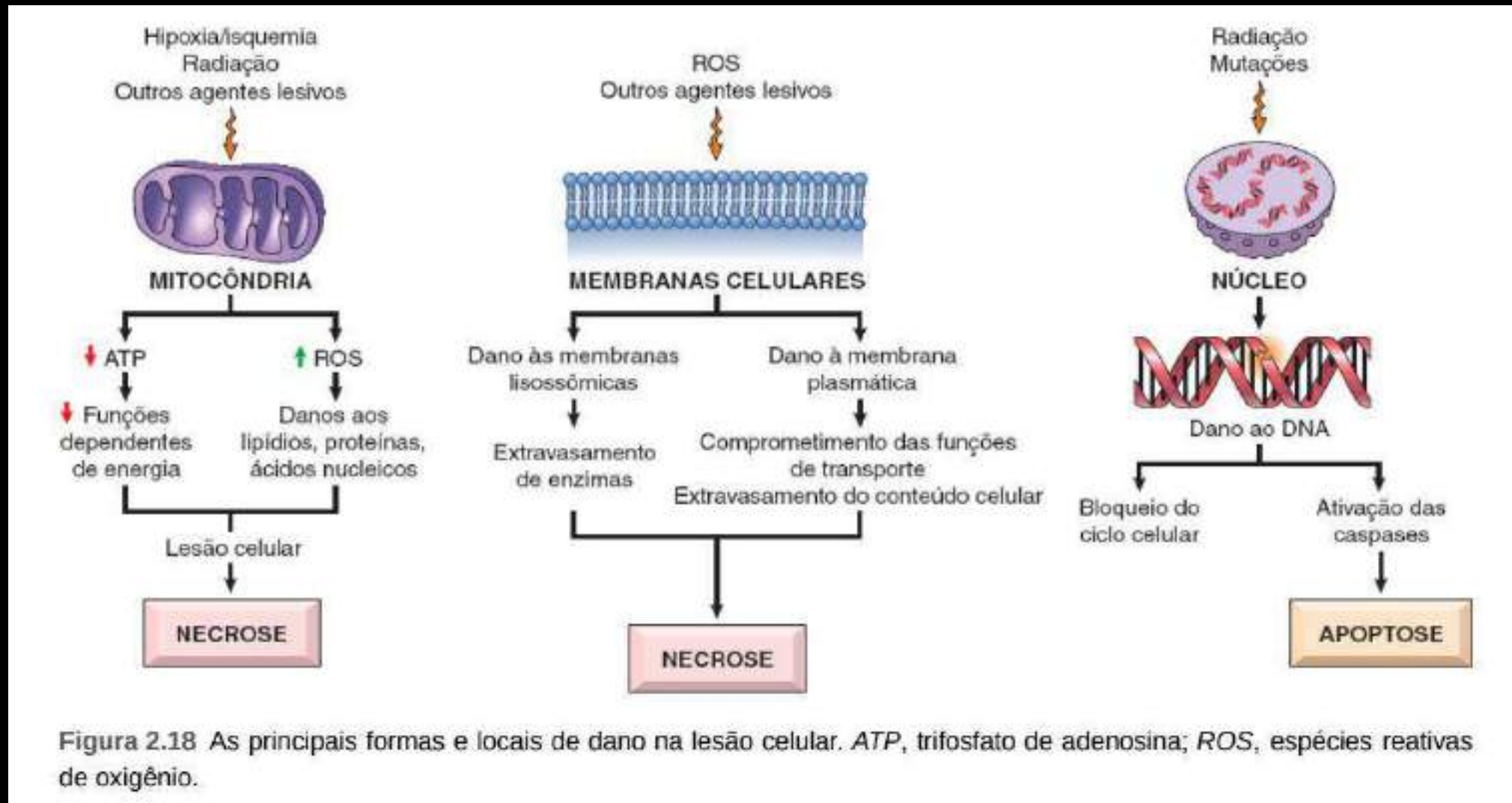
Alterações Morfológicas na Lesão Celular

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:

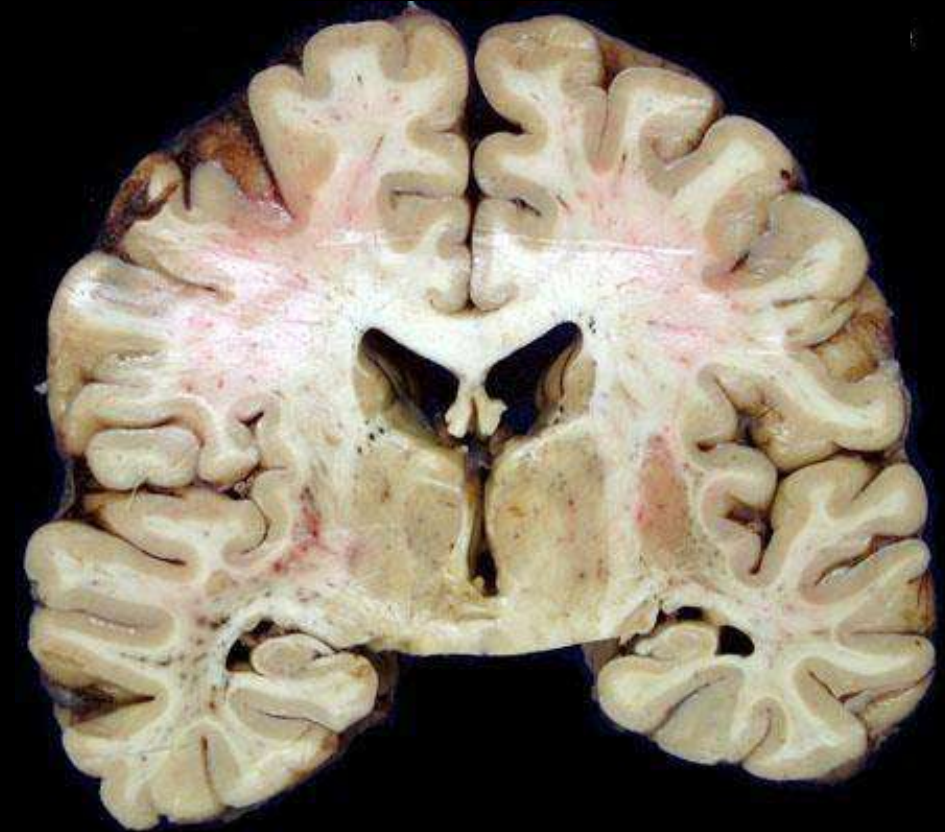


Mecanismos da Lesão Celular

→ 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 peso corporal

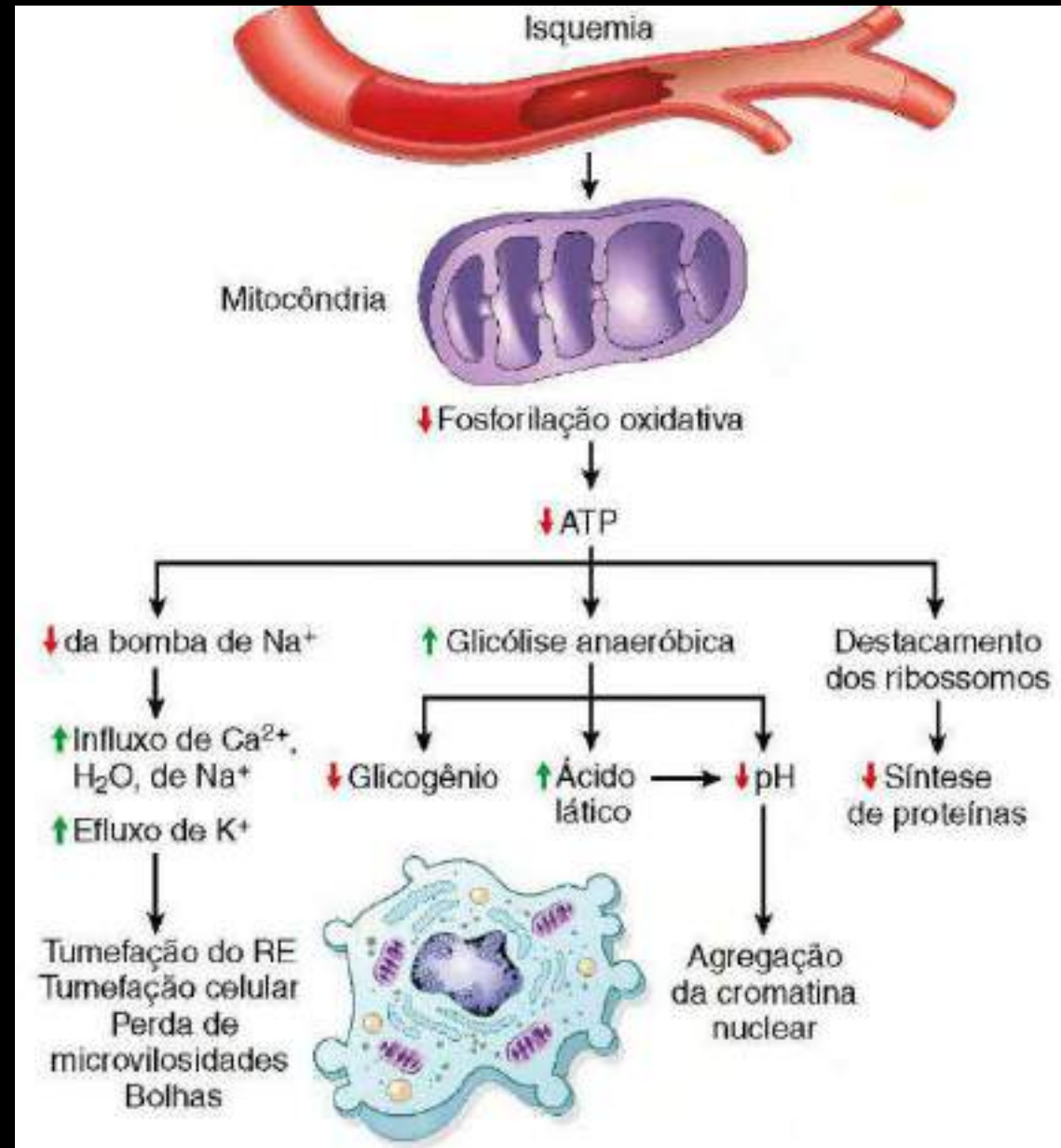
consumo de 15% do débito
cardíaco e 20% do oxigênio

→ Depleção de ATP

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

Mecanismos da Lesão Celular

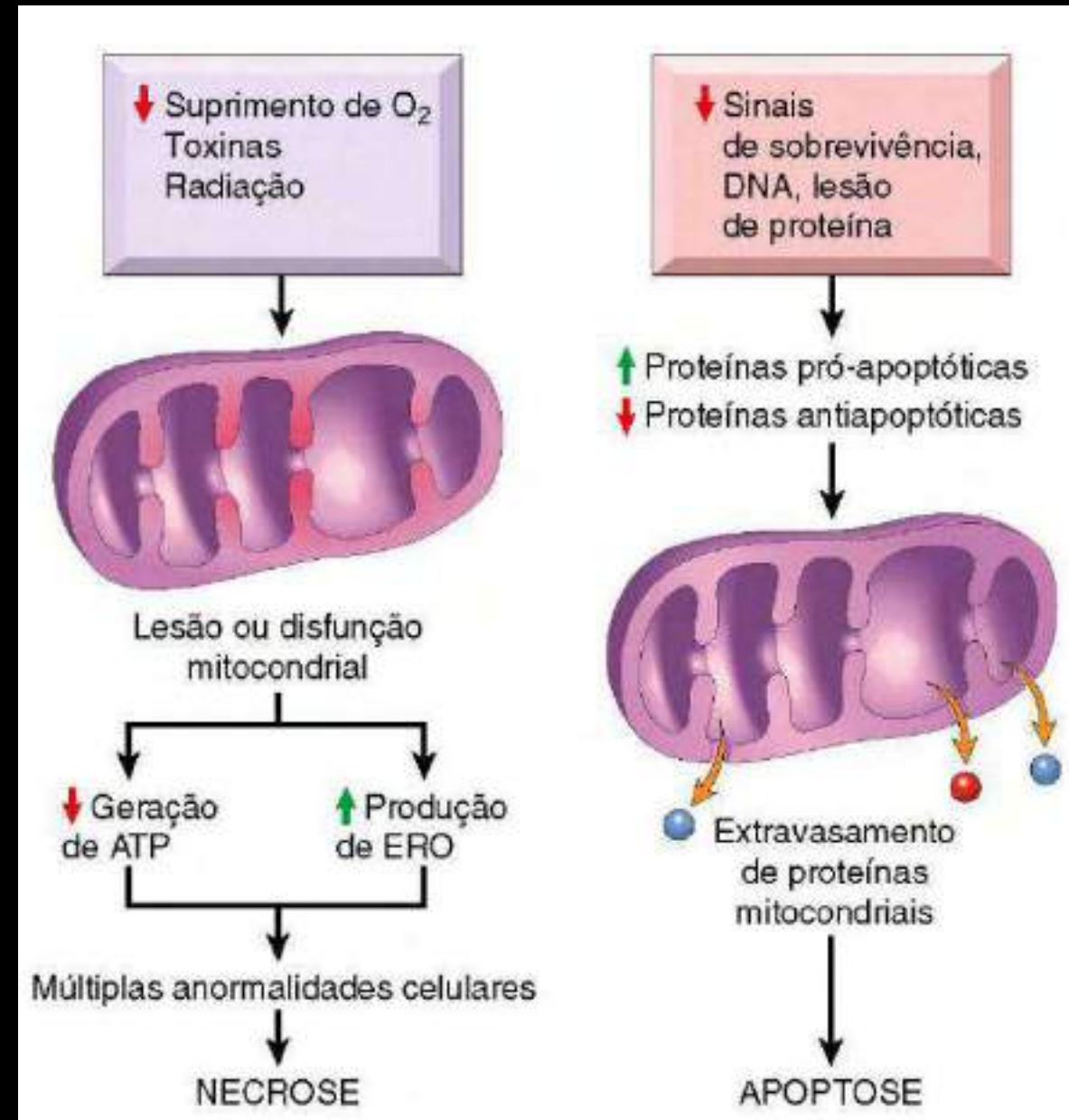
→ Depleção de ATP



Mecanismos da Lesão Celular

→ Danos mitocondriais

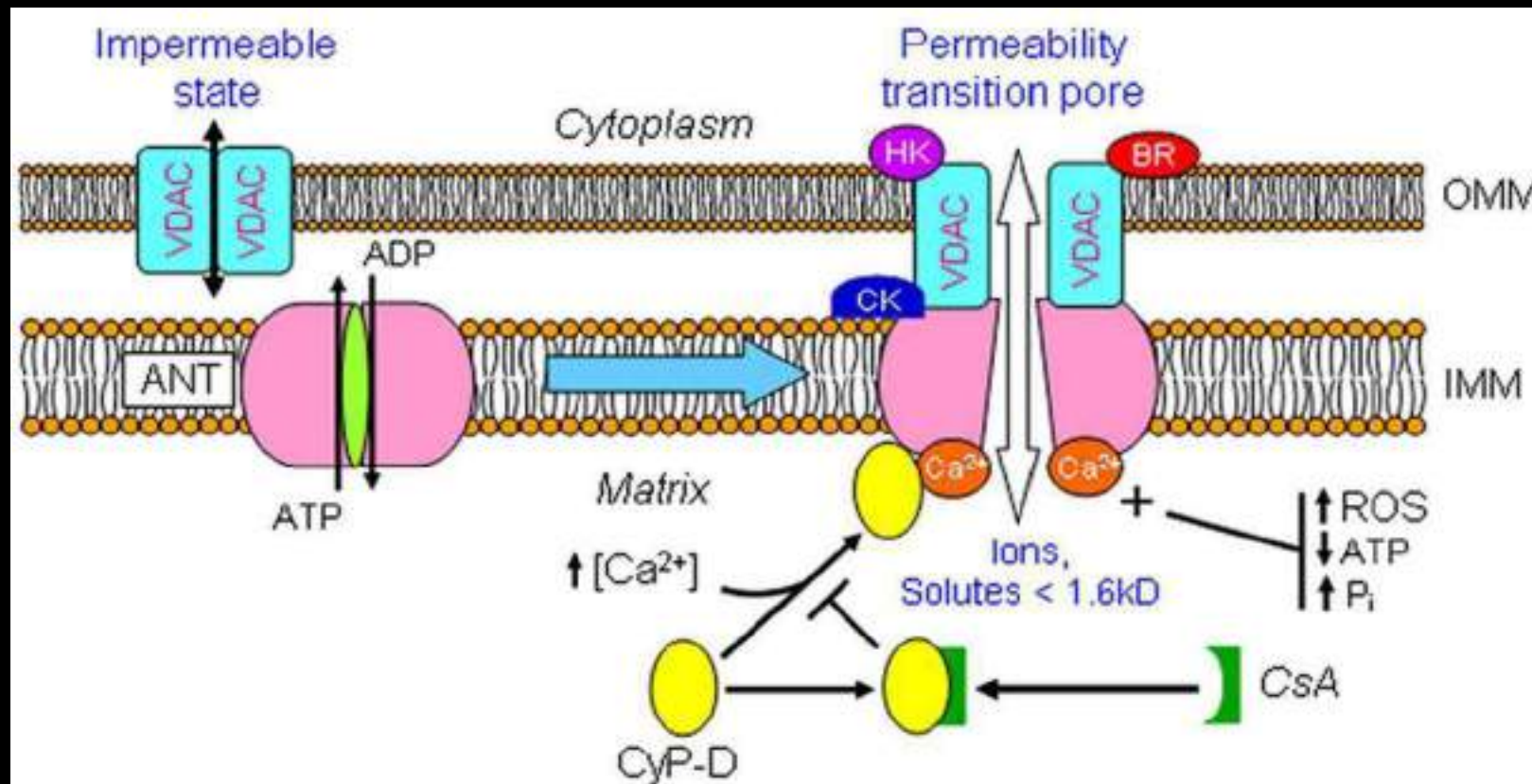
- Componentes críticos da lesão e processos de morte celular
- Lesadas por aumento de Ca^{+2} citoplasmático, espécies reativas de oxigênio, hipóxia e substância tóxicas
- Papel central na via intrínseca da apoptose



Mecanismos da Lesão Celular

→ Danos mitocondriais

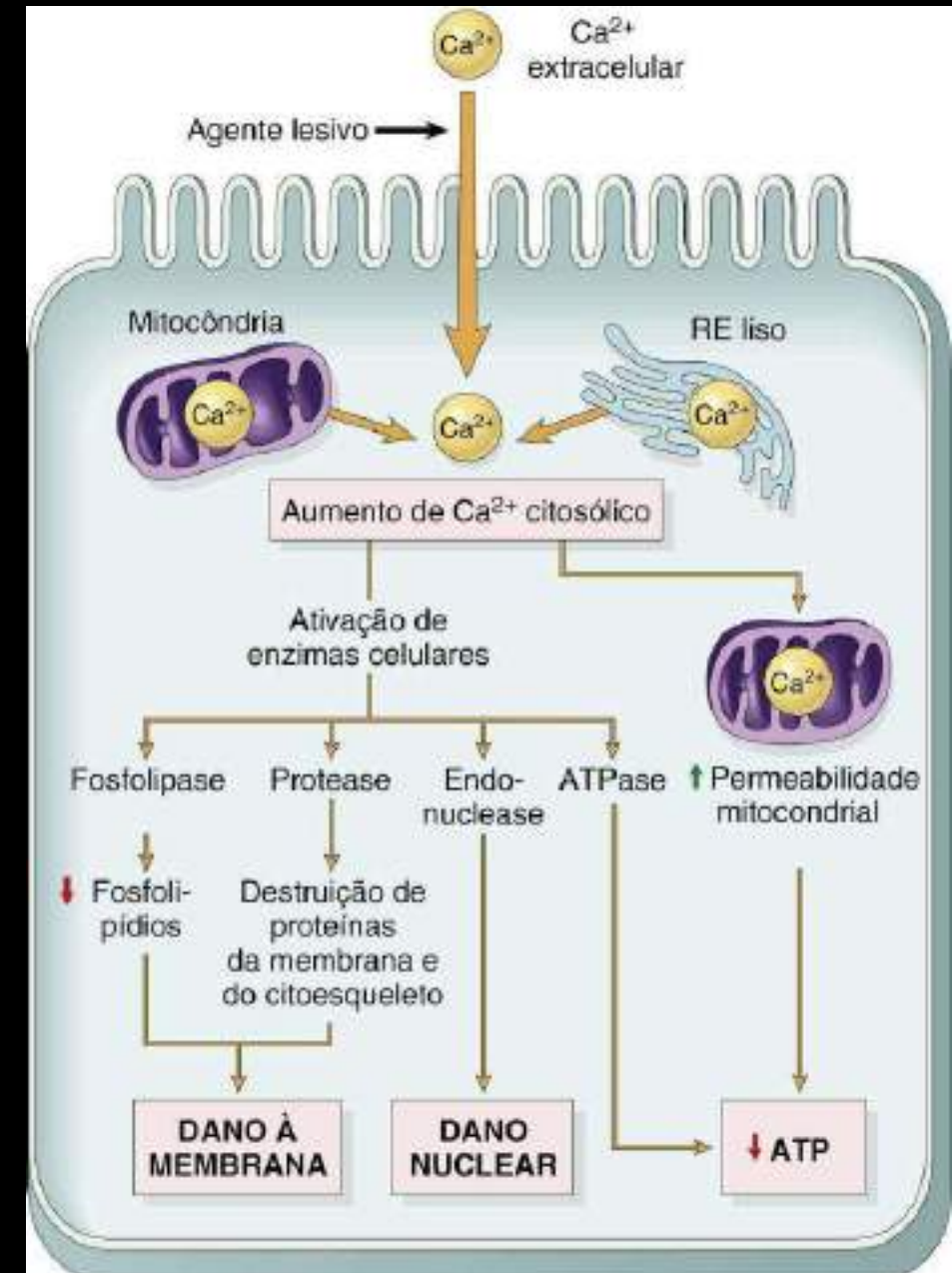
- **consequências dos danos mitocondriais = formação do poro de transição de permeabilidade mitocondrial**
- perda do potencial de membrana mitocondrial, falência da fosforilação oxidativa, depleção de ATP e necrose



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

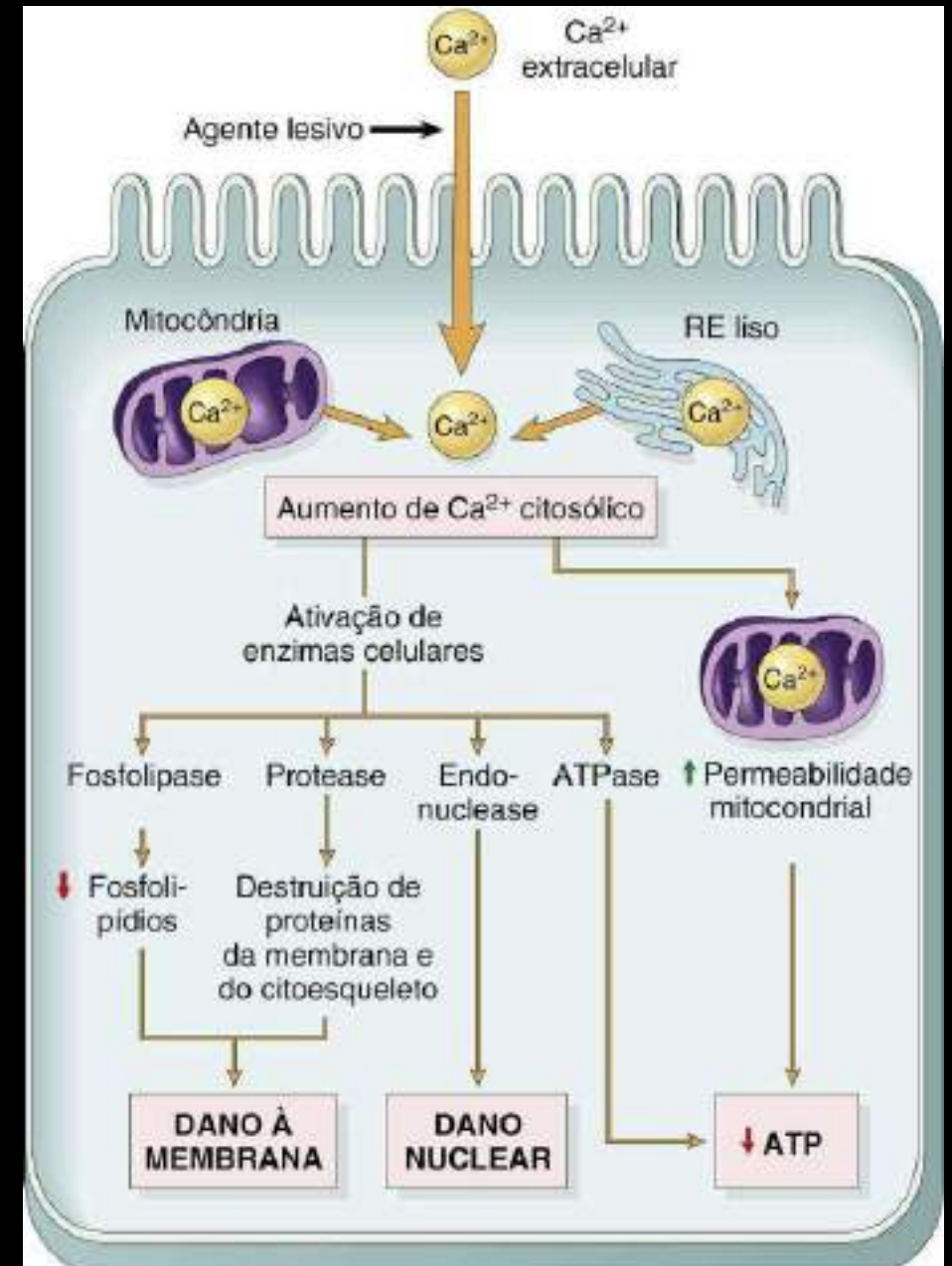
falência da $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$

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, glutathione
sequestro de metais (ferro e cobre) por proteínas de ligação
remoção enzimática – catalase, superóxido dismutase, glutathione peroxidase

Mecanismos da Lesão Celular

➔ Acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs)

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

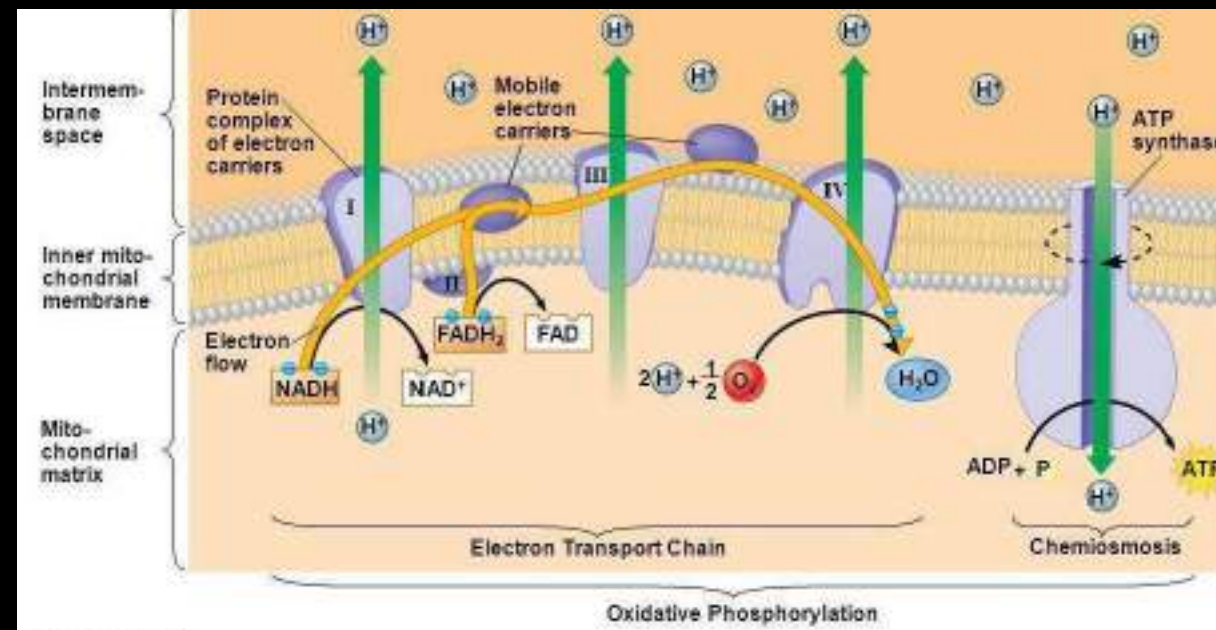
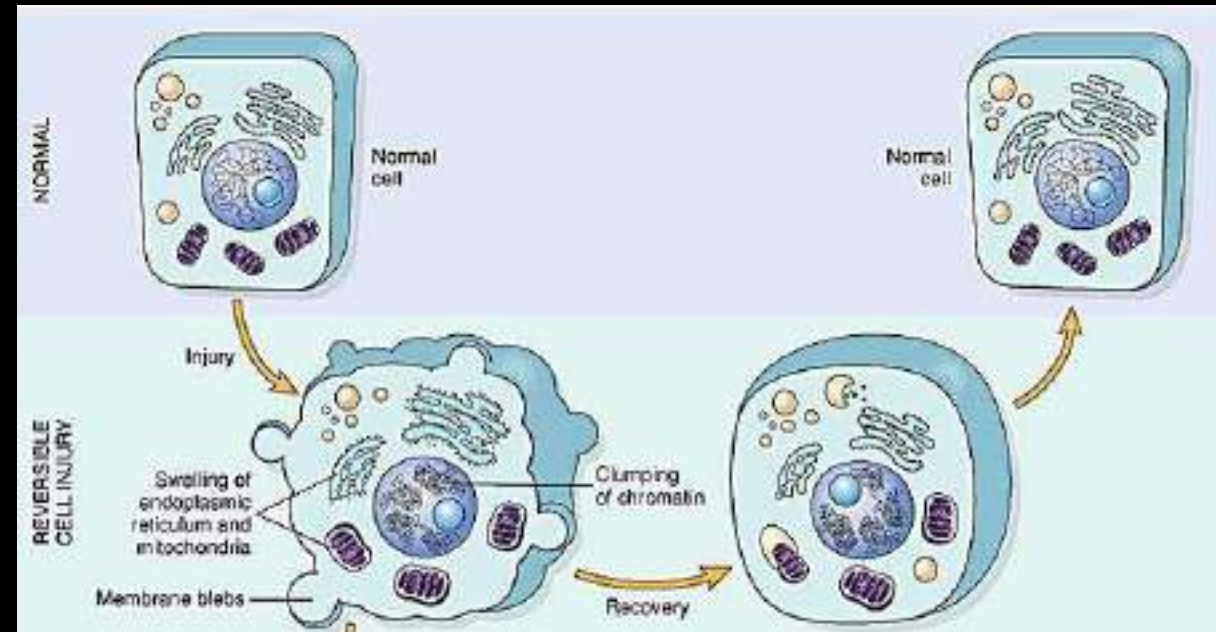
➔ Defeitos na permeabilidade das membranas

- **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

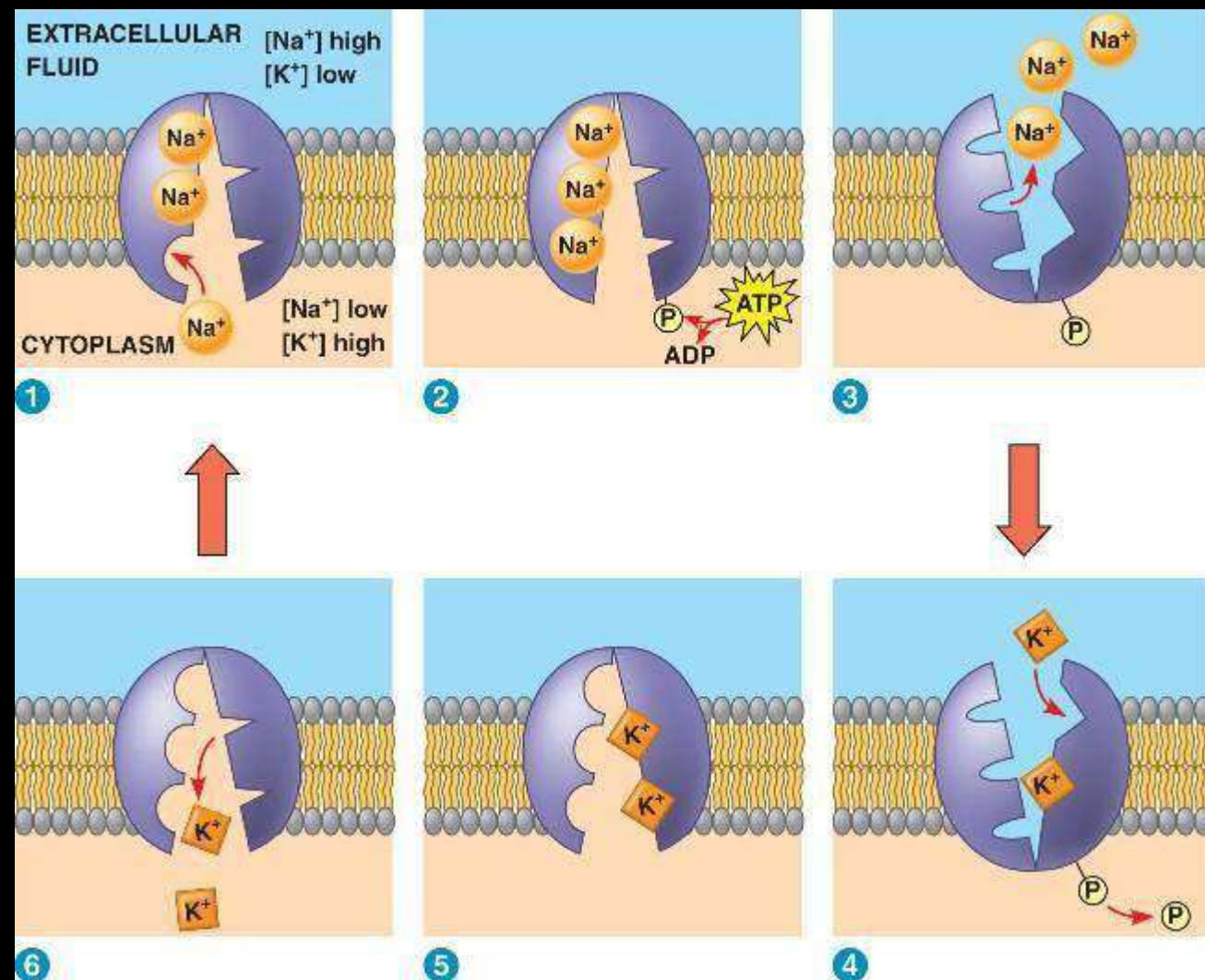
- as alterações morfológicas e funcionais são reversíveis se o estímulo nocivo for removido
- caracterizada pela redução da fosforilação oxidativa e depleção do ATP
- dois principais tipos de lesão reversível =
tumefação celular ou alteração hidrópica ou degeneração vacuolar
esteatose (degeneração gordurosa)



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 ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$) é fundamental



Lesão Celular Reversível

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

hipóxia

redução da fosforilação oxidativa

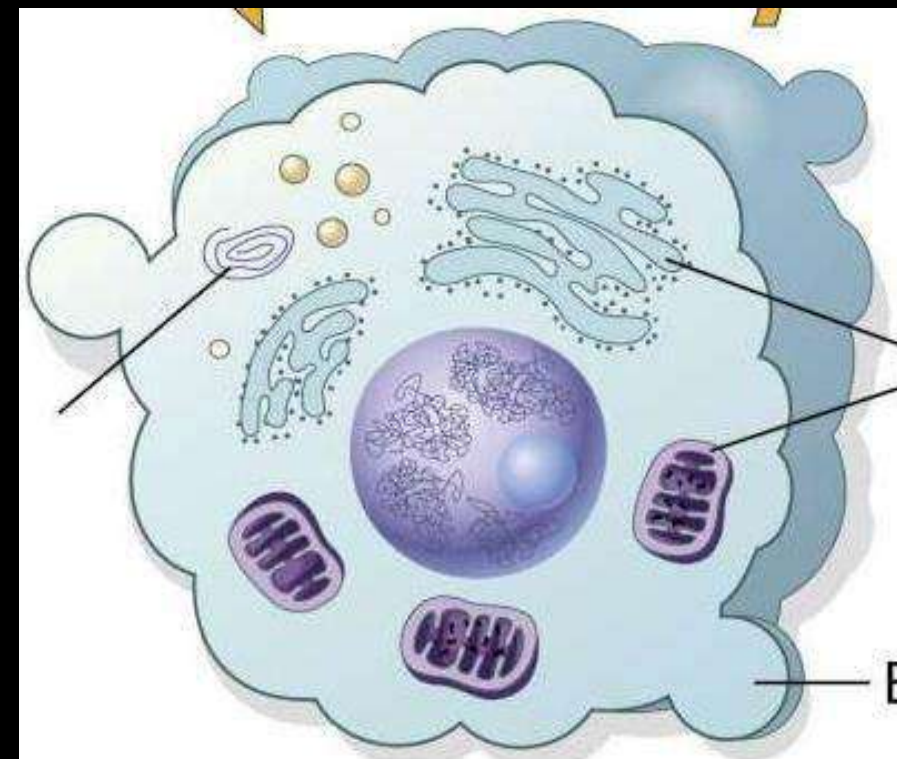
depleção do ATP

falência da $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$

influxo de sódio e efluxo de potássio

entrada e acúmulo de água no citoplasma

TUMEFAÇÃO CELULAR



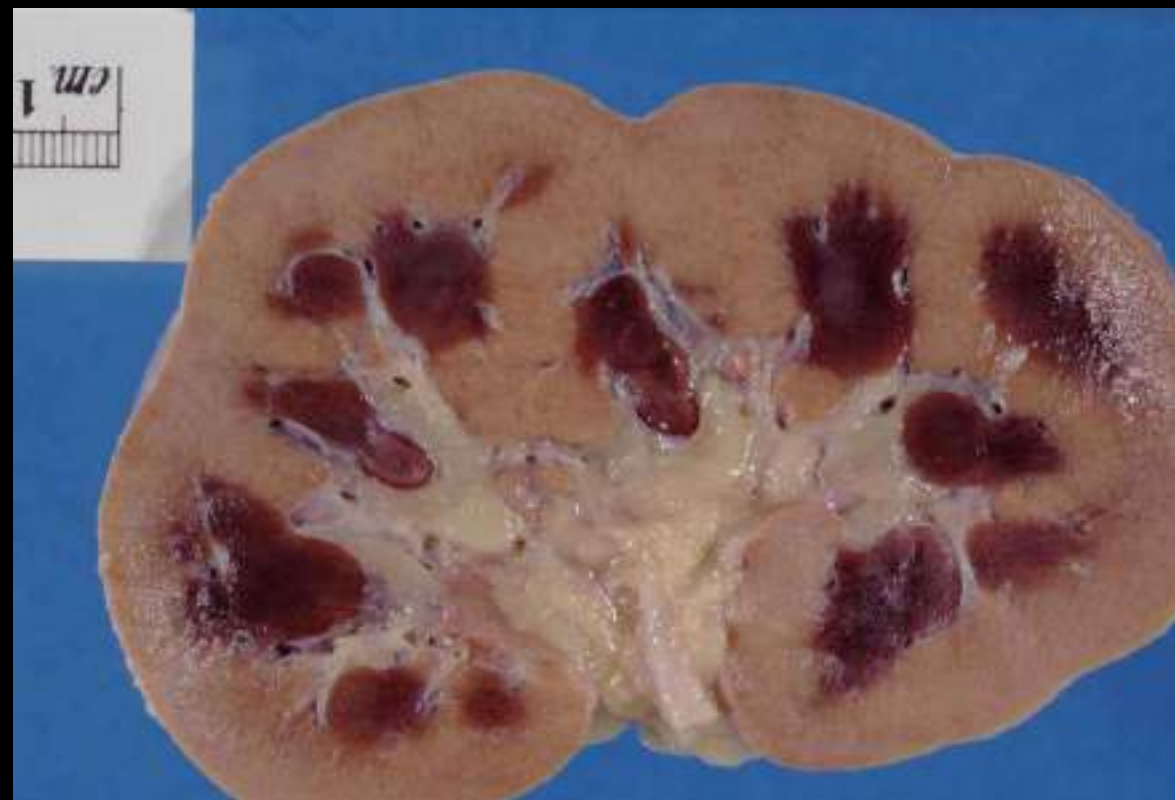
Lesão Celular Reversível

➔ **Tumefação celular** = alterações morfológicas

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



rim normal

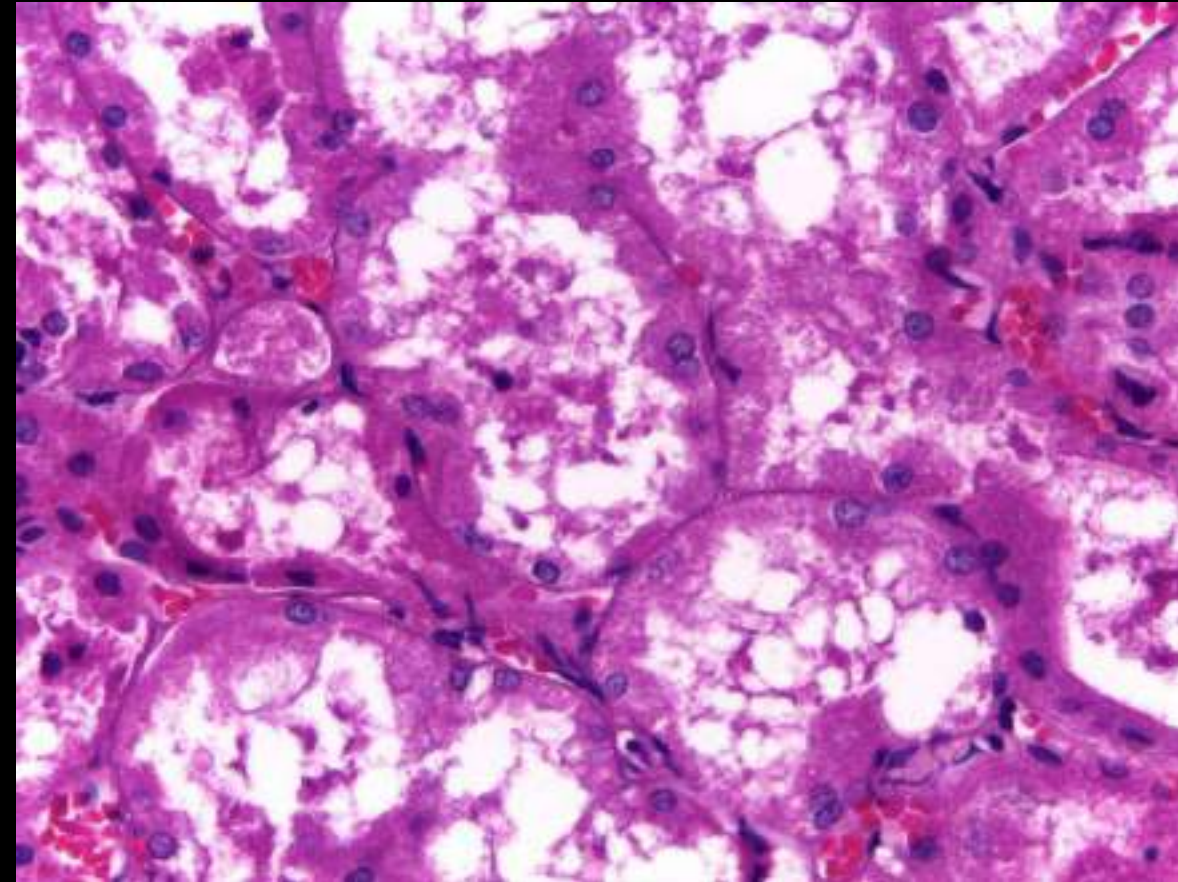
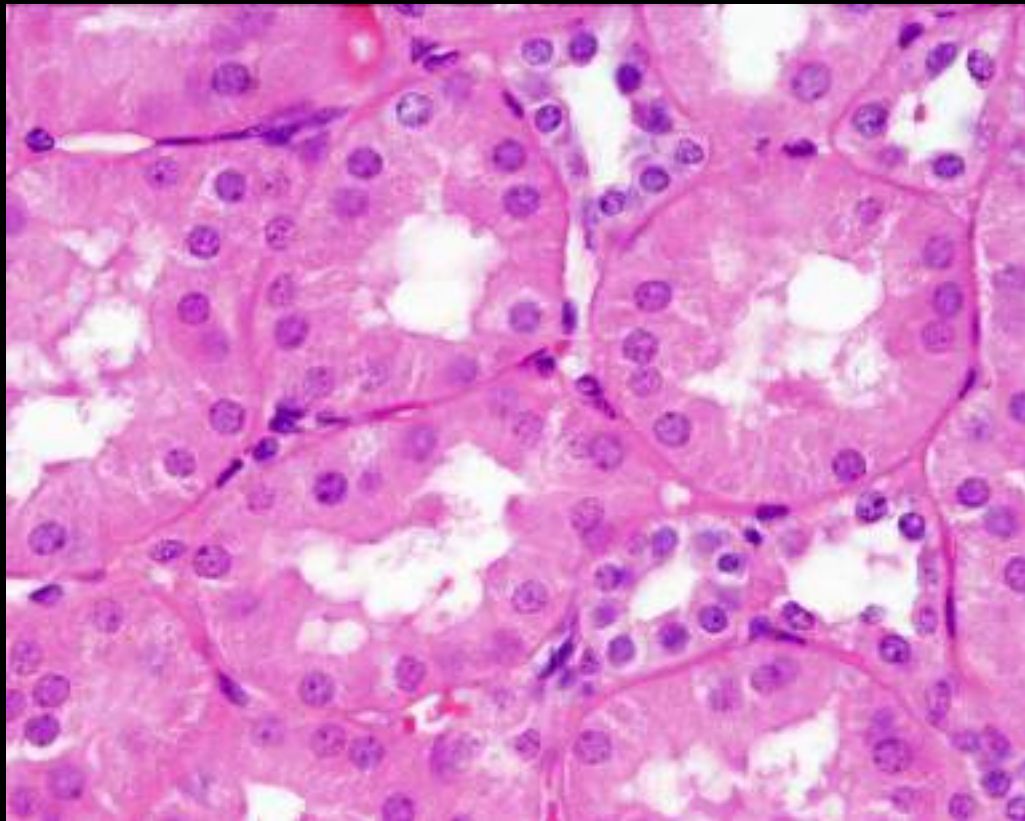


rim de choque

Lesão Celular Reversível

➔ **Tumefação celular** = alterações morfológicas

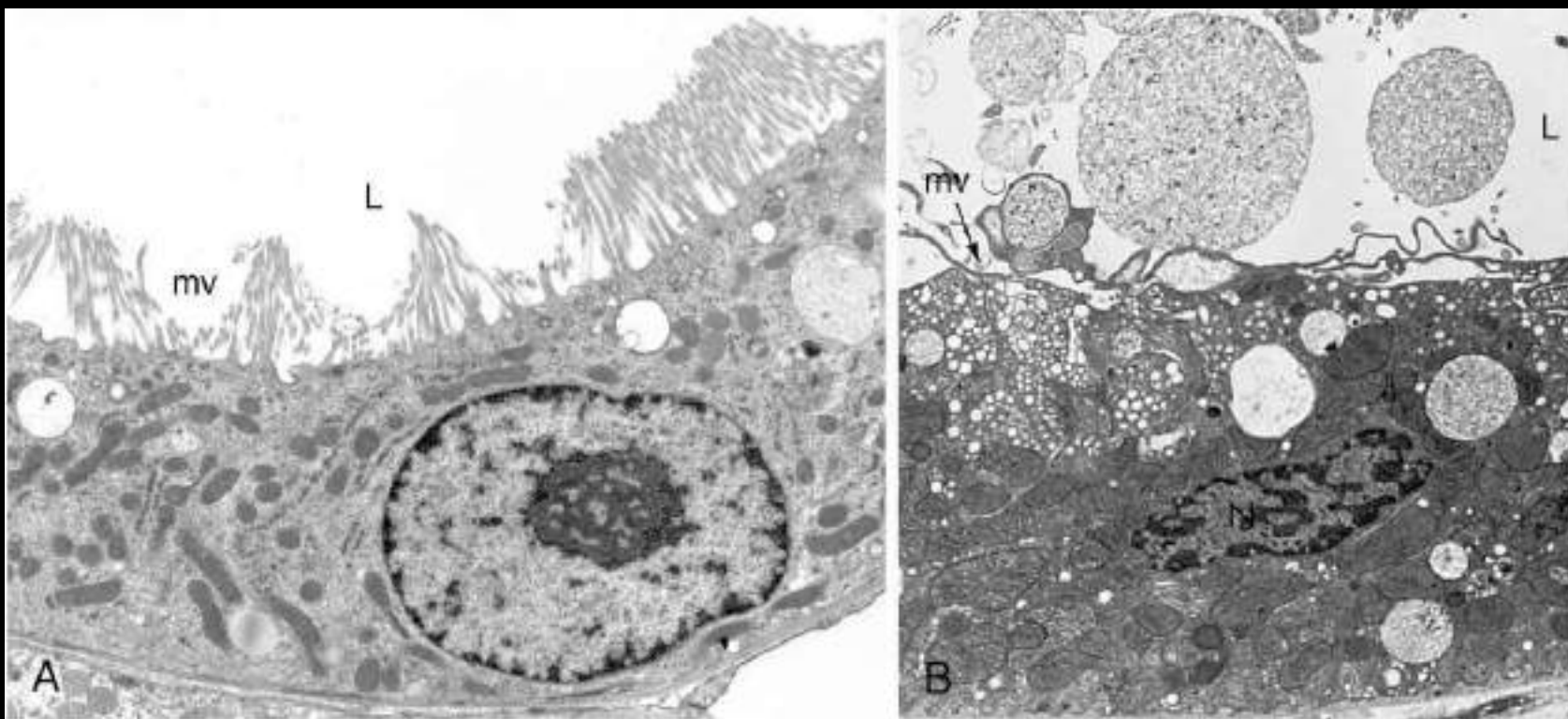
- **microscopia de luz (ML)** –
vacuolização citoplasmática (aspecto claro)
bolhas na superfície celular
perda das especializações de membrana



Lesão Celular Reversível

➔ **Tumefação celular** = alterações morfológicas

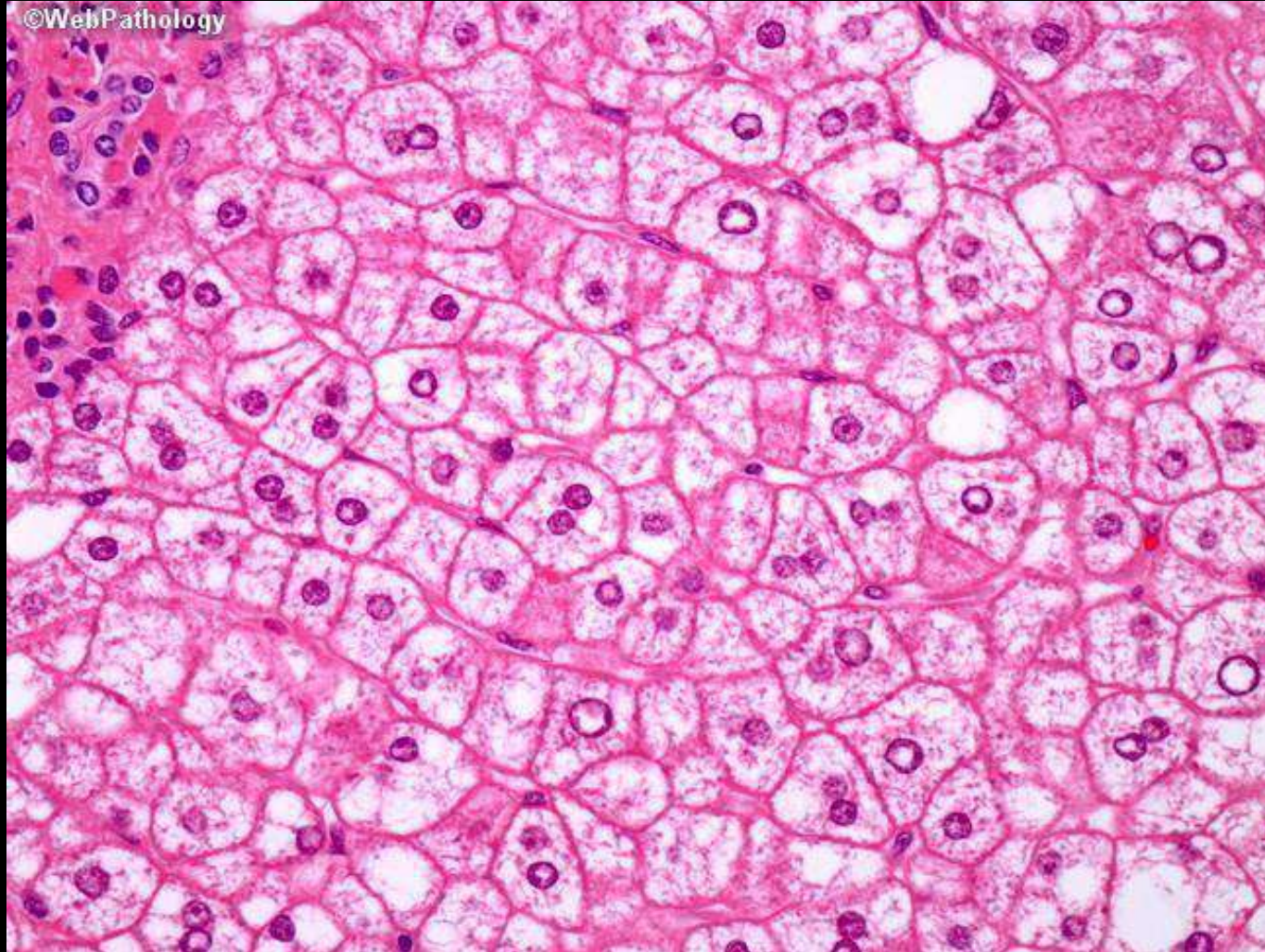
- **microscopia eletrônica (ME)** –
 - bolhas na membrana plasmática e perda de especializações
 - tumefação e densidades amorfas nas mitocôndrias
 - dilatação do retículo endoplasmático e destacamento dos ribossomos
 - desagregação dos elementos granulares e fibrilares do núcleo



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 1-1 Características da Necrose e da Apoptose

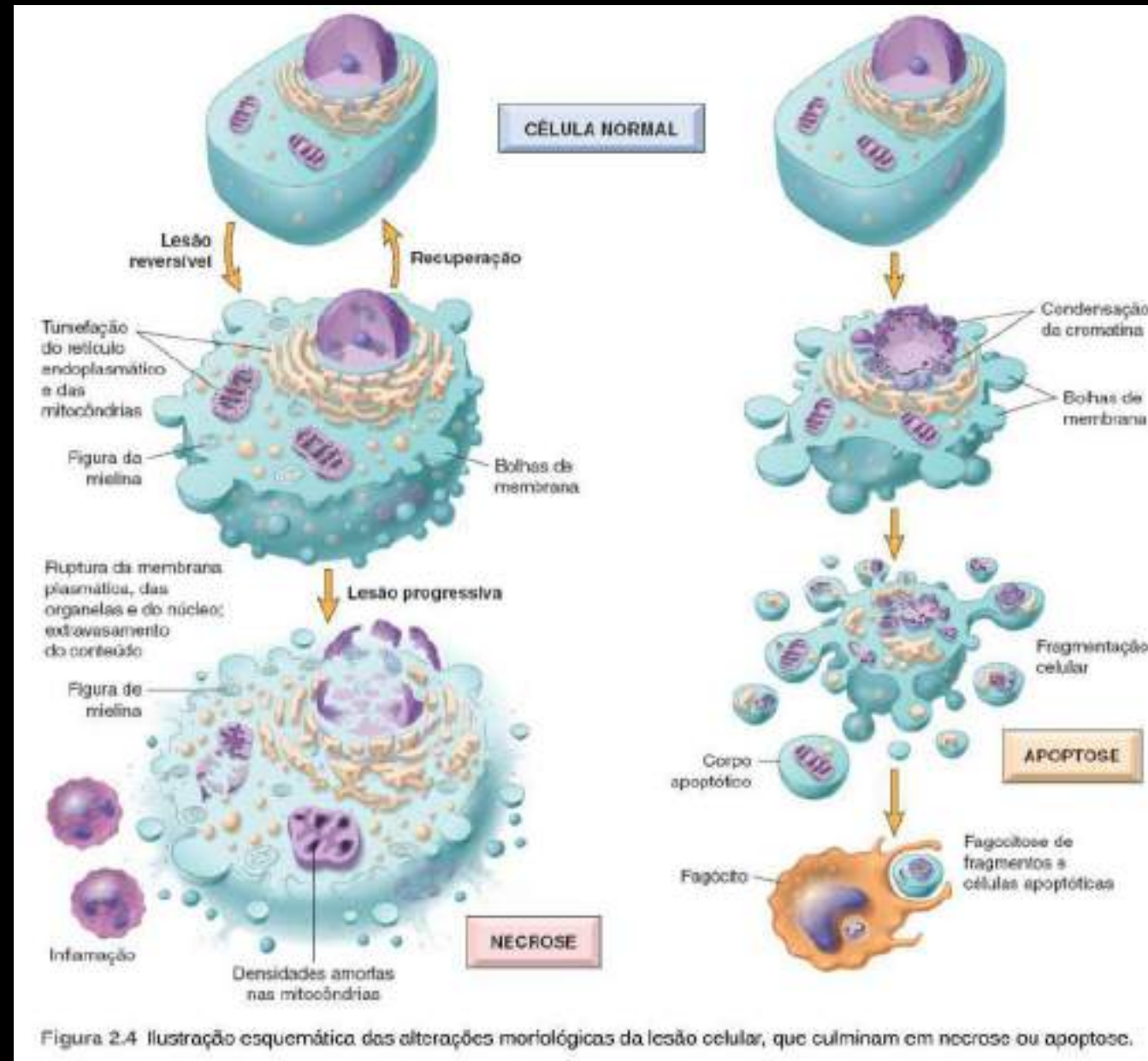
Característica	Necrose	Apoptose
Tamanho da célula	Aumentado (tumefação)	Reduzido (retração)
Núcleo	Picnose → cariorrexe → cariólise	Fragmentação em fragmentos do tamanho de nucleossomas
Membrana plasmática	Rompida	Intacta; estrutura alterada, especialmente a orientação dos lipídios
Conteúdos celulares	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.

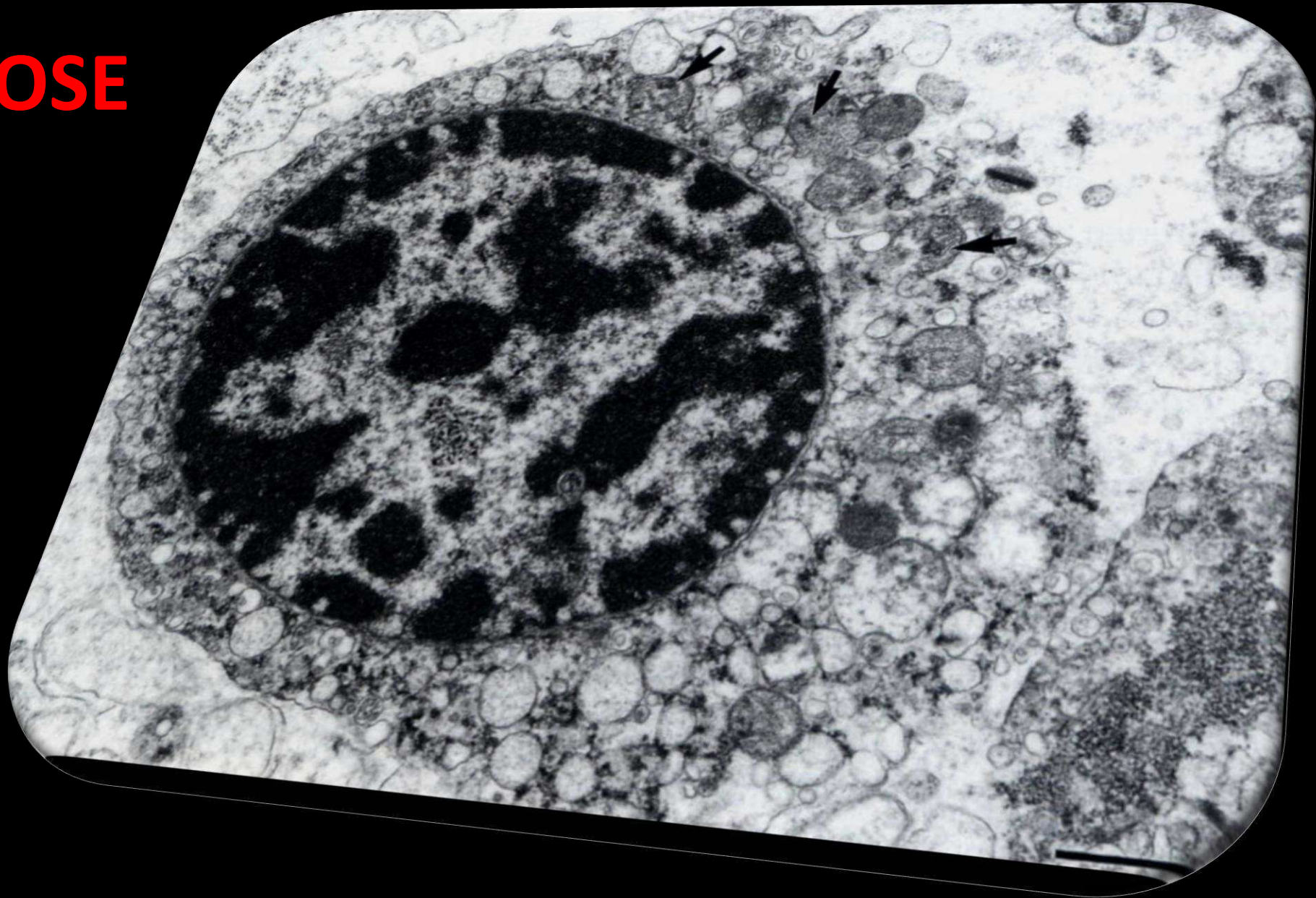
Lesão Celular Irreversível

➡ Morte celular =

- necrose X apoptose



NECROSE

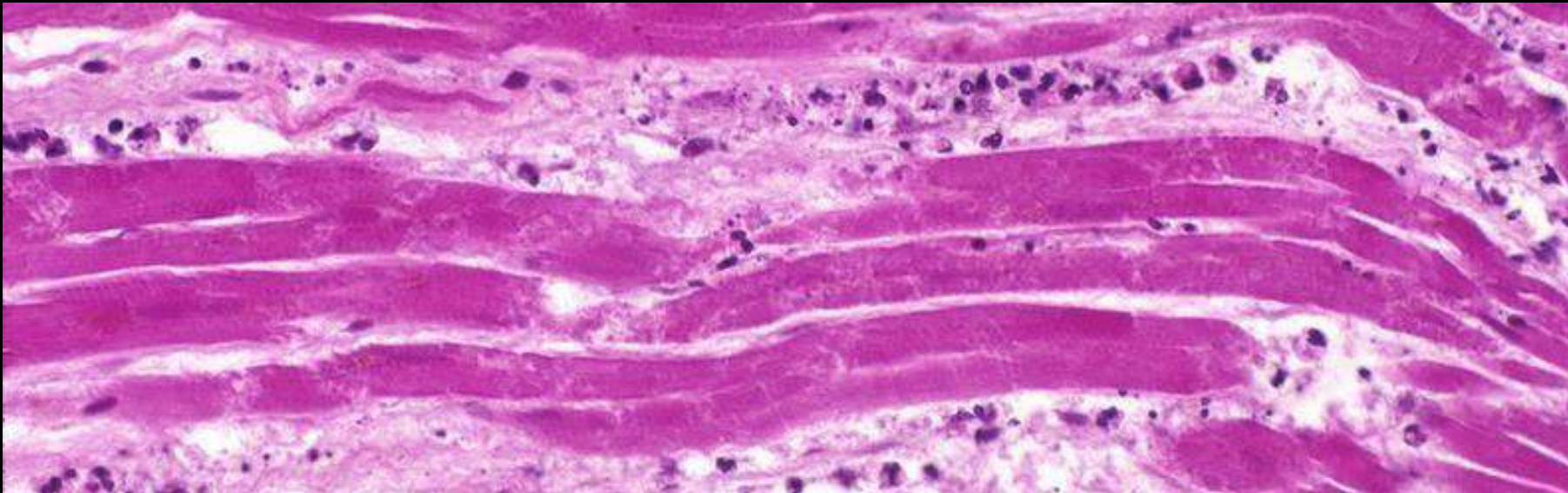


➔ **Necrose** = morte celular em um órgão ou tecido vivo

- 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



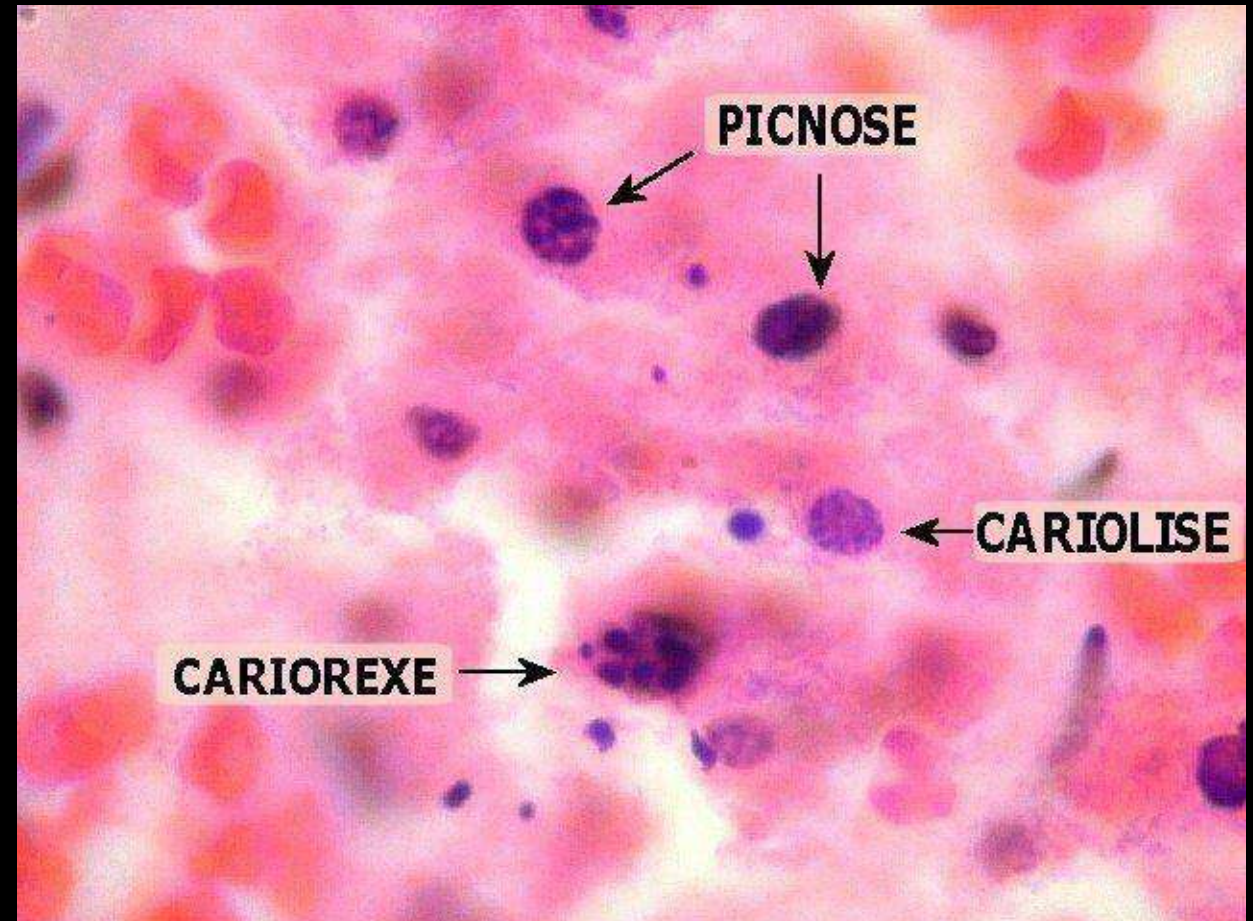
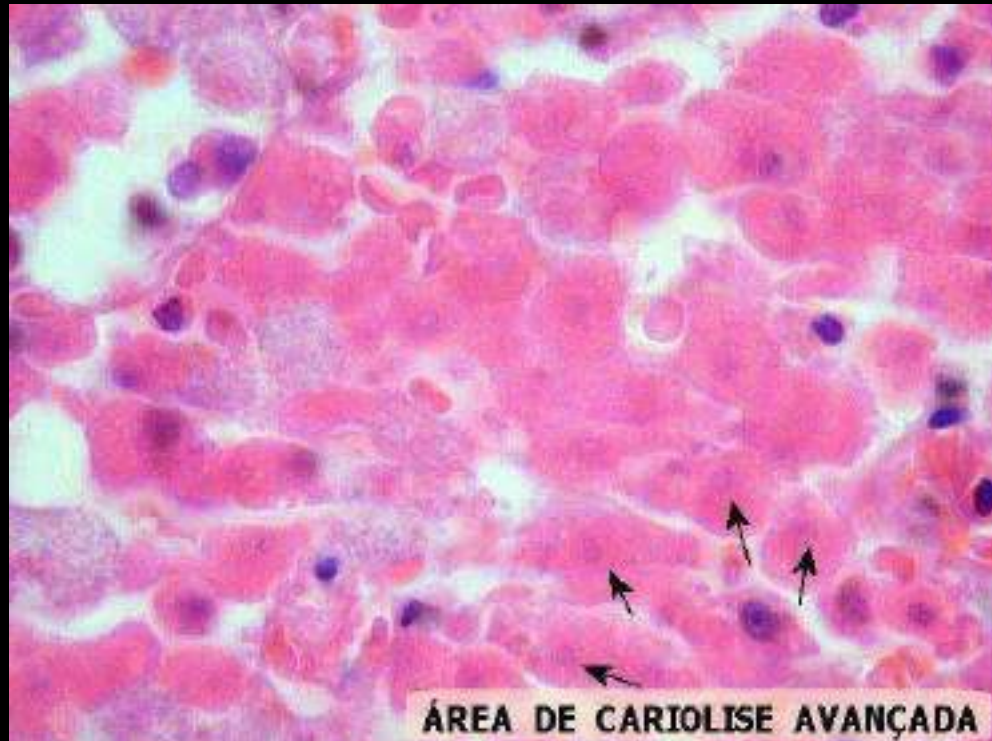
Alterações Morfológicas da Necrose

➔ **Núcleo** = três possíveis apresentações

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



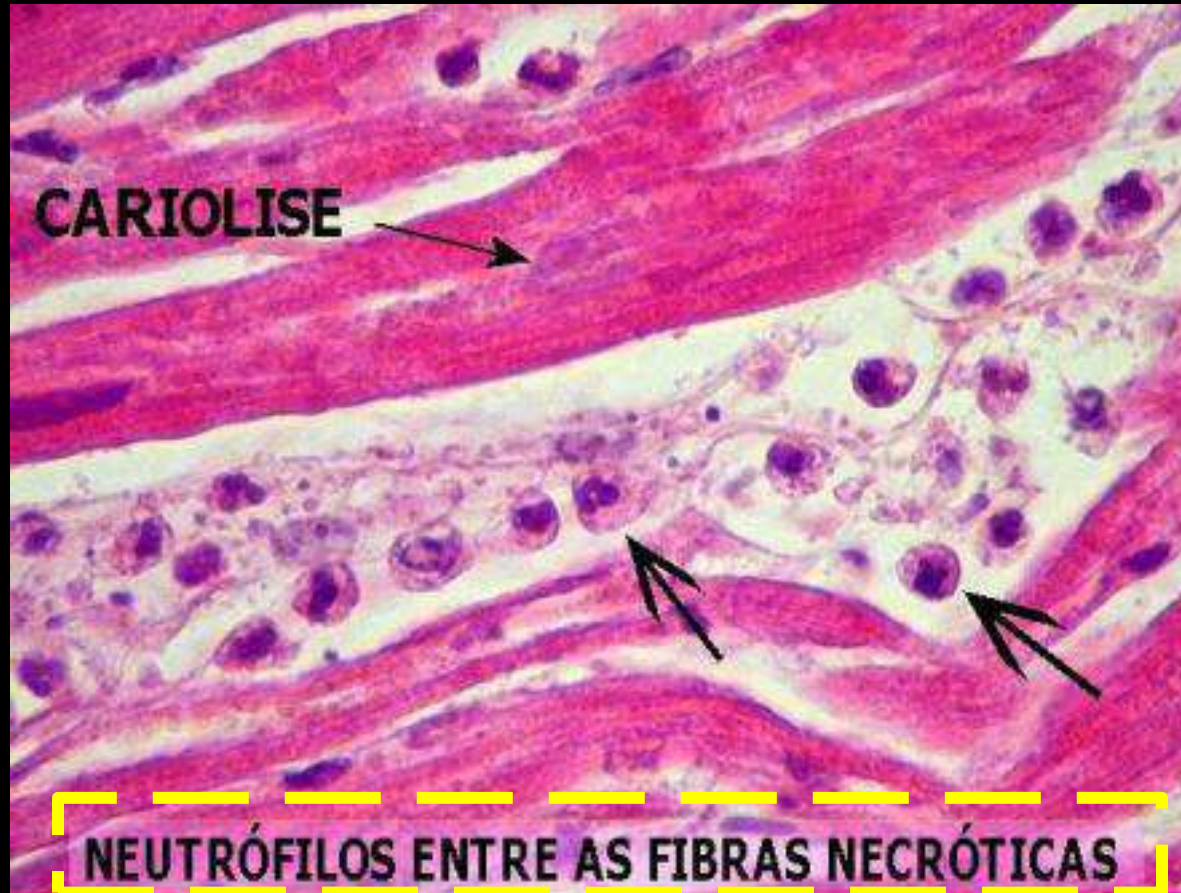
➔ Progride para **desaparecimento do núcleo**



Alterações Morfológicas da Necrose

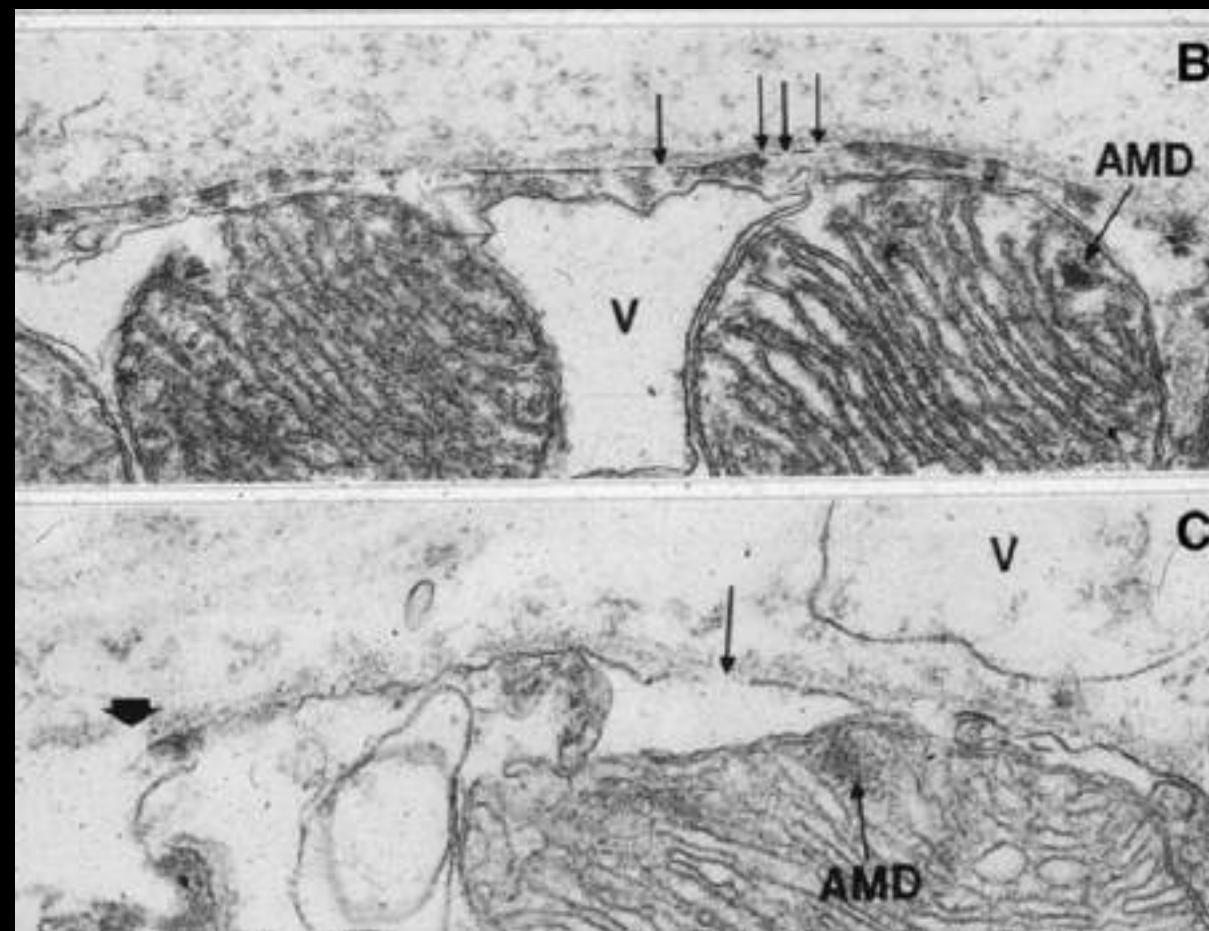
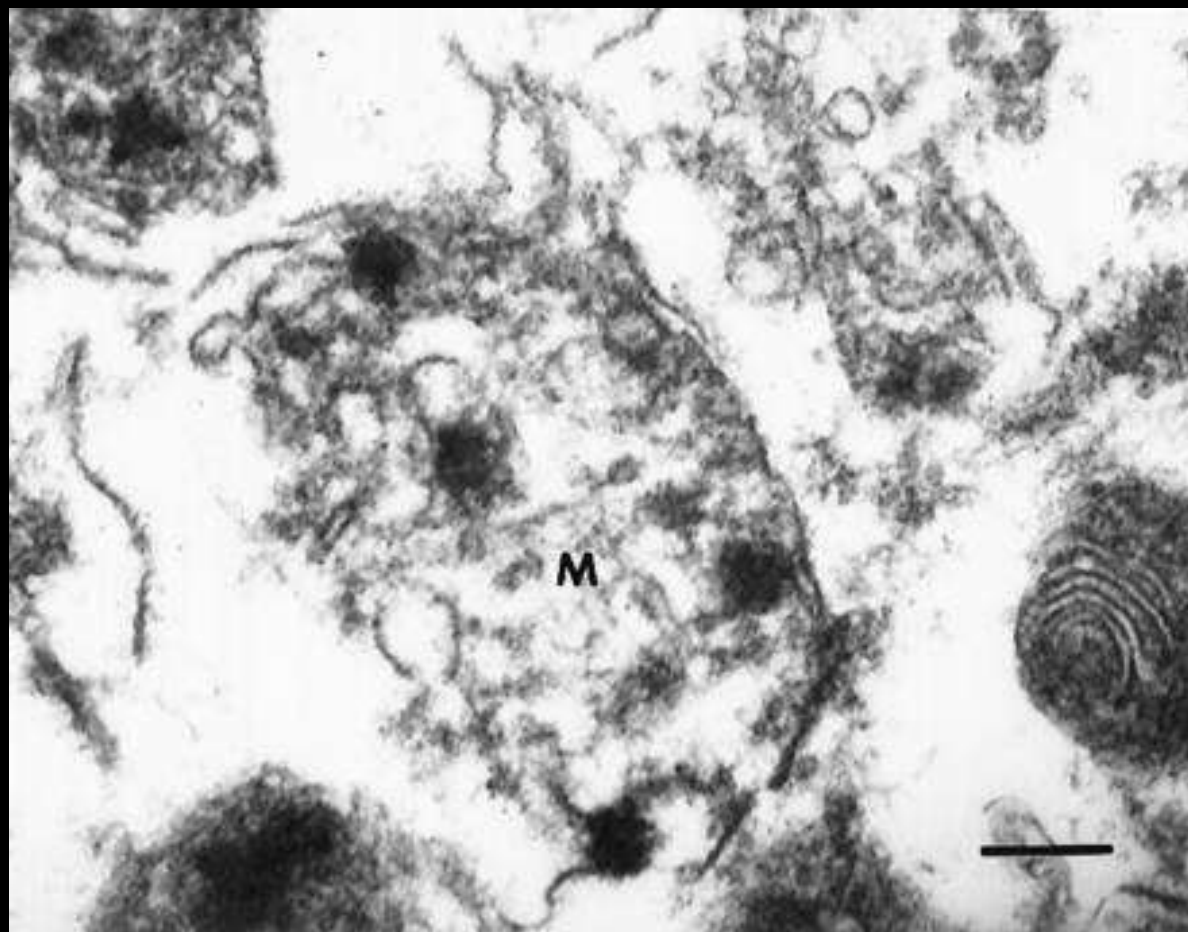
➔ **Núcleo** = três possíveis apresentações

- **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



➔ **Necrose** = dividida didaticamente em

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

Tipos de Necrose

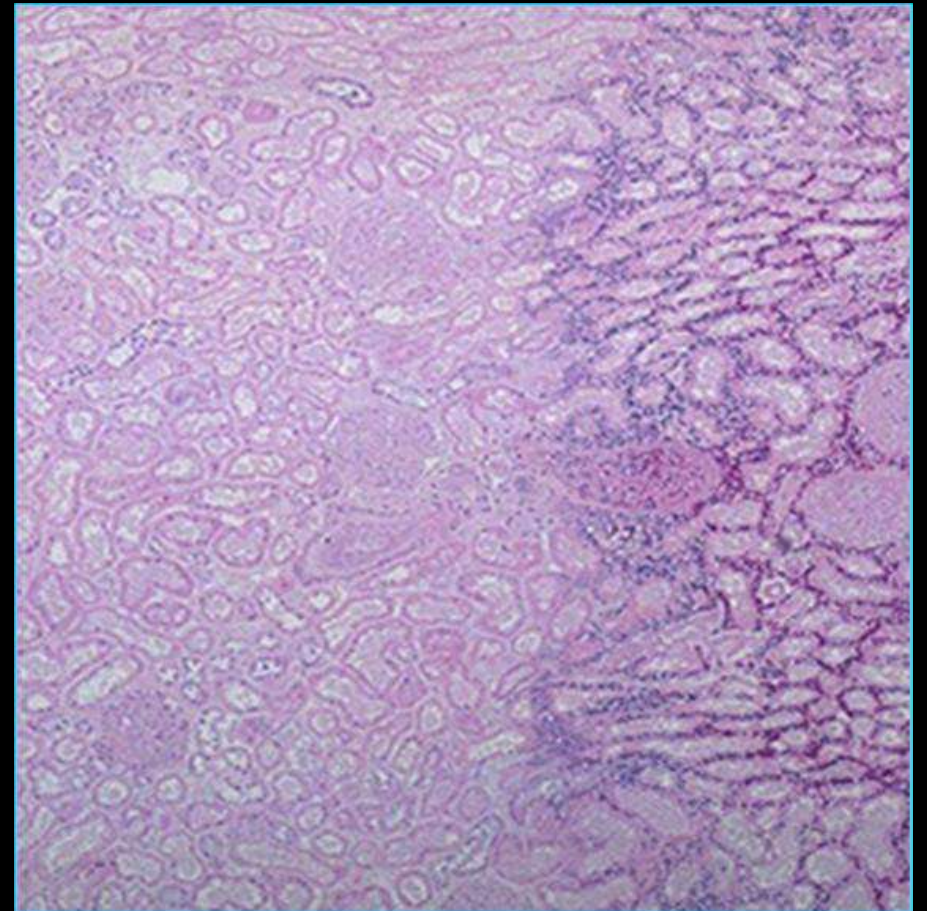
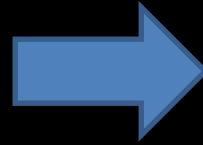
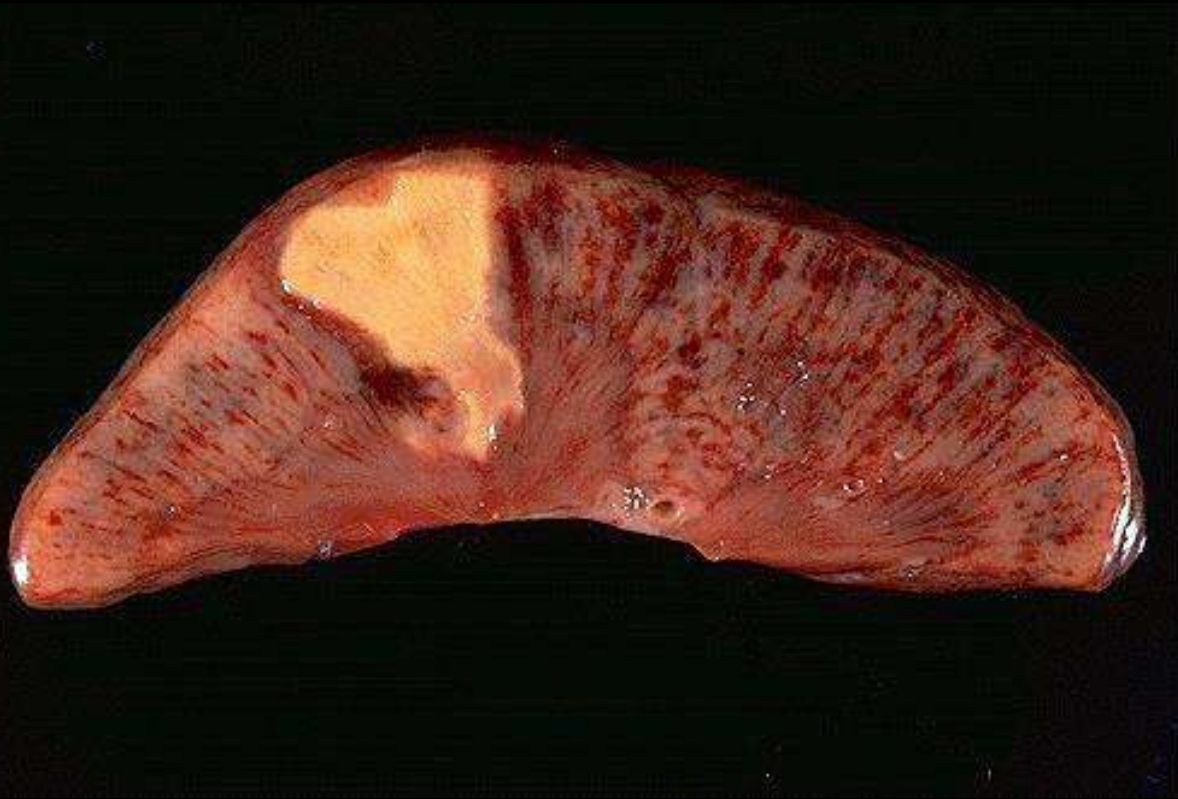
➔ **Necrose coagulativa** = a arquitetura básica do tecido morto é preservada por alguns dias

- 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



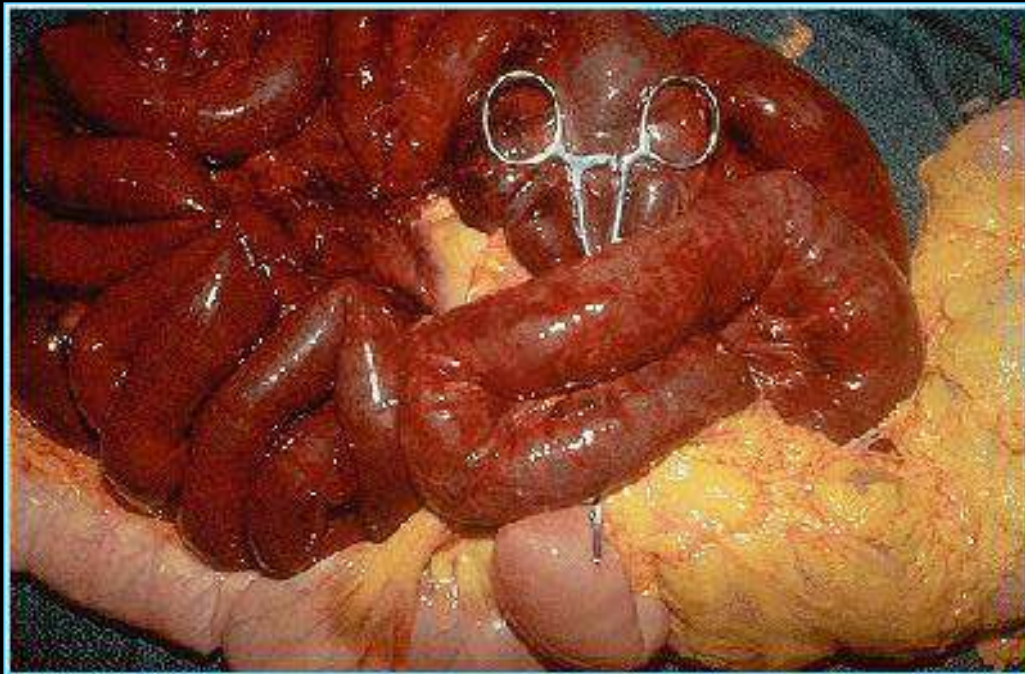
Tipos de Necrose

- ➔ **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



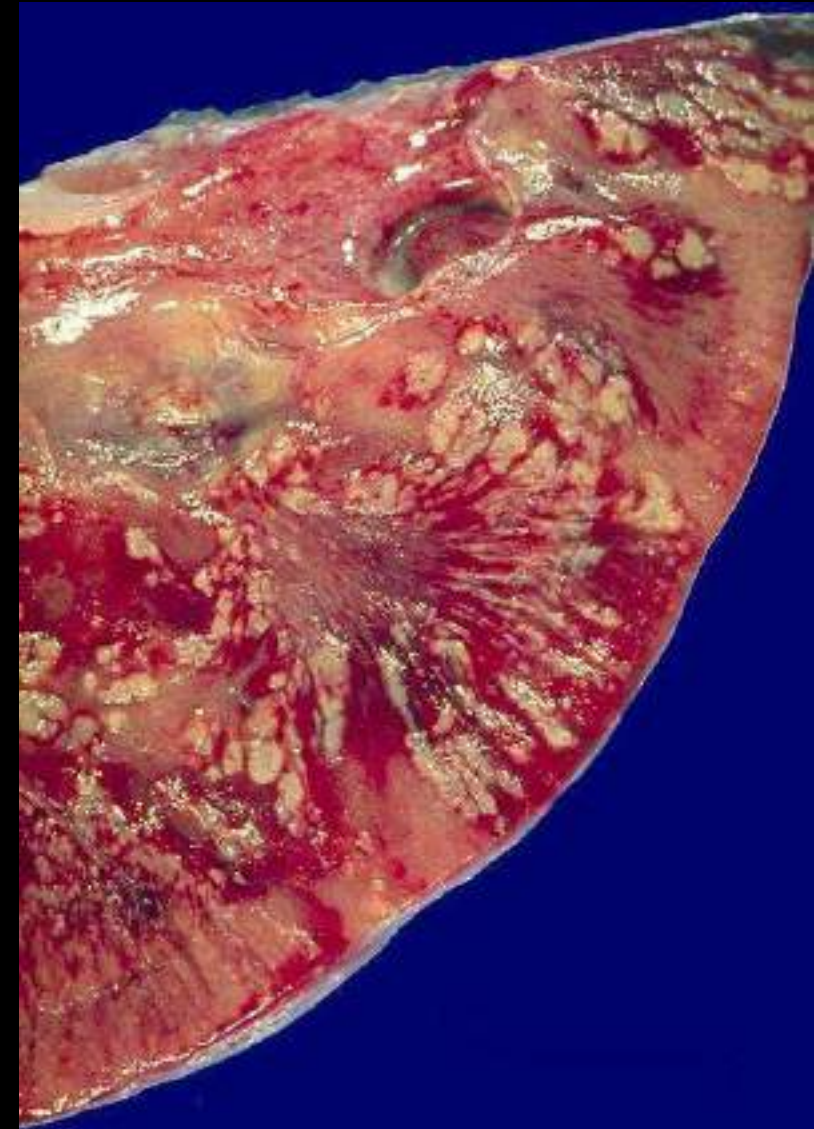
➔ **Necrose** = dividida didaticamente em

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

Tipos de Necrose

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

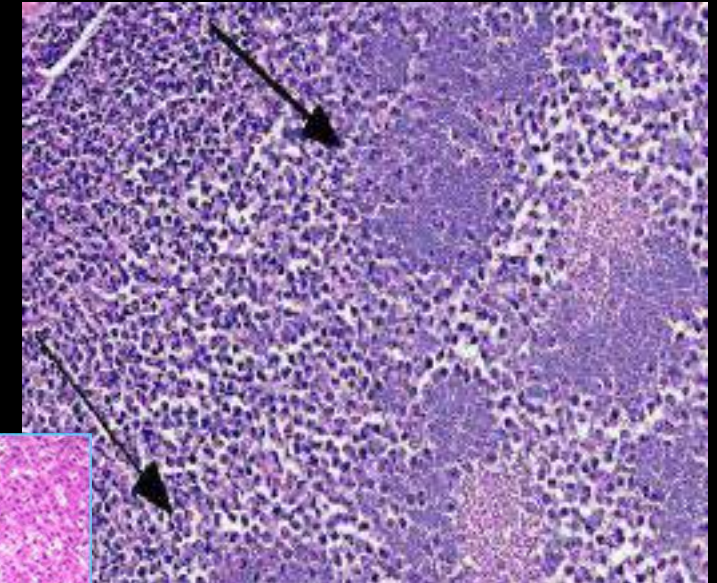
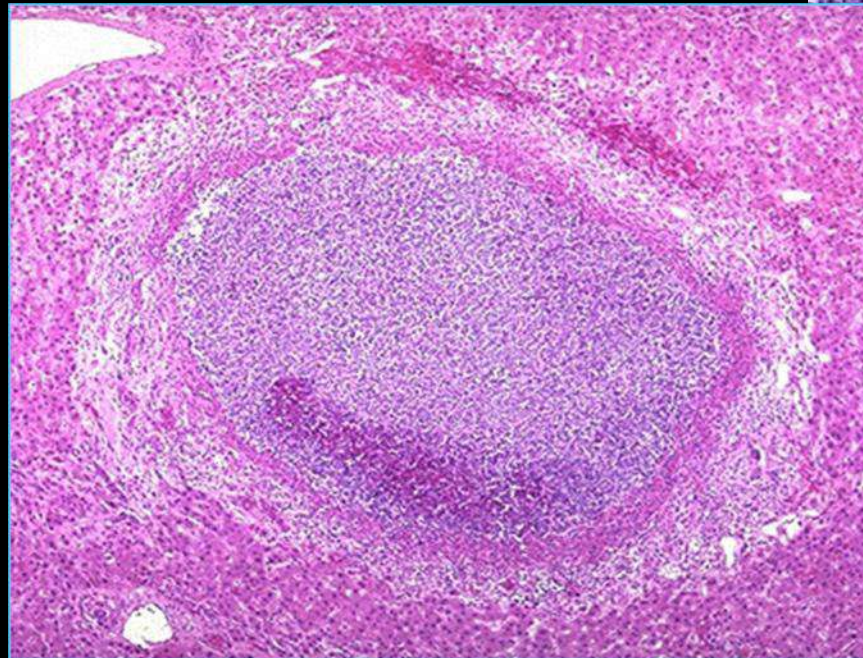
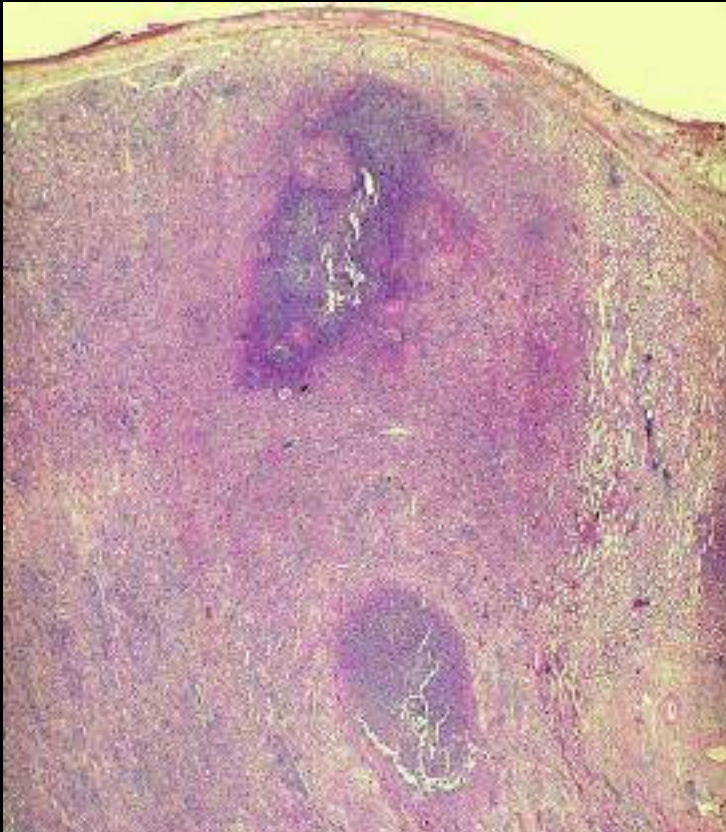
- infecções bacterianas ou fúngicas (ricas em neutrófilos)
- abscesso



Tipos de Necrose

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

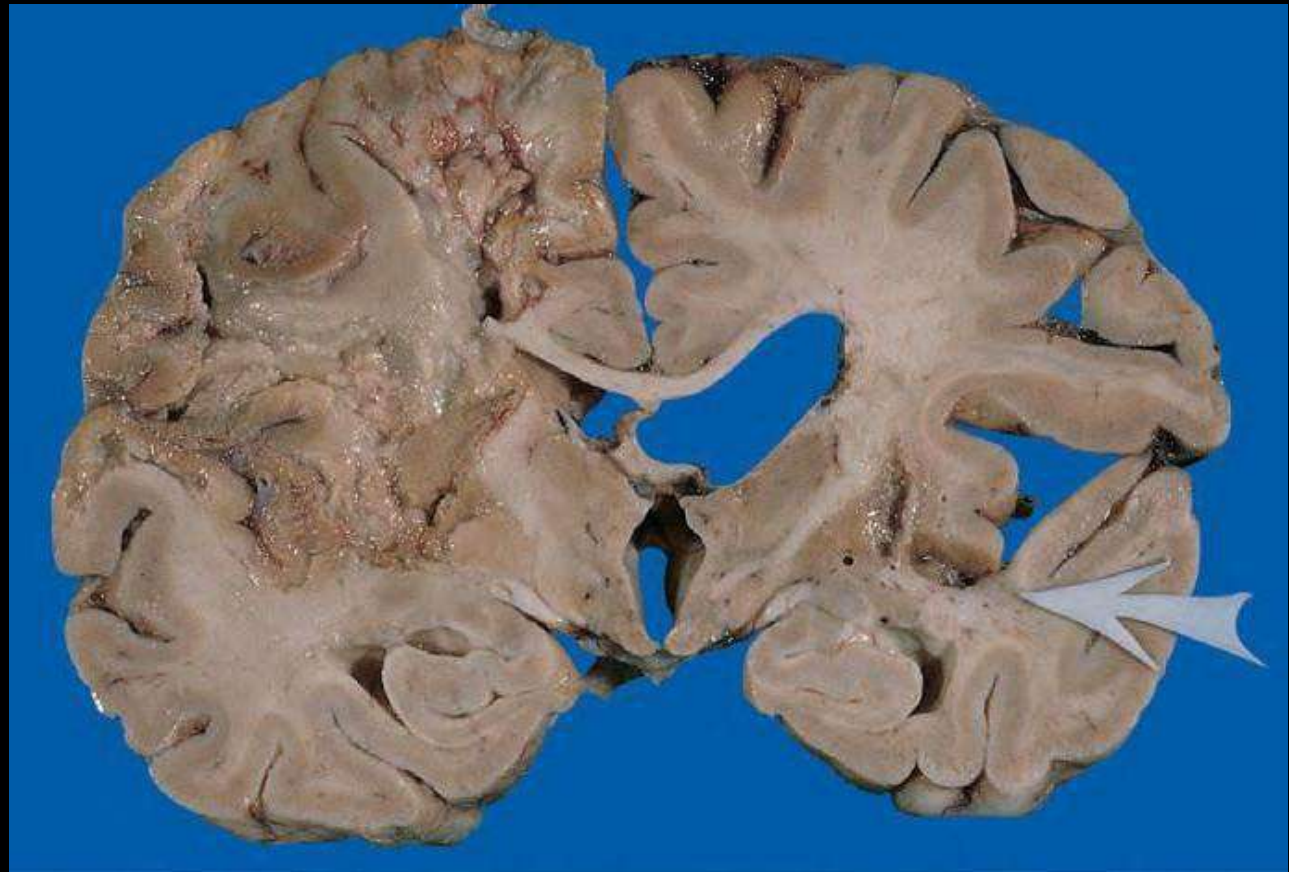
- infecções bacterianas ou fúngicas (ricas em neutrófilos)
- abscesso



Tipos de Necrose

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

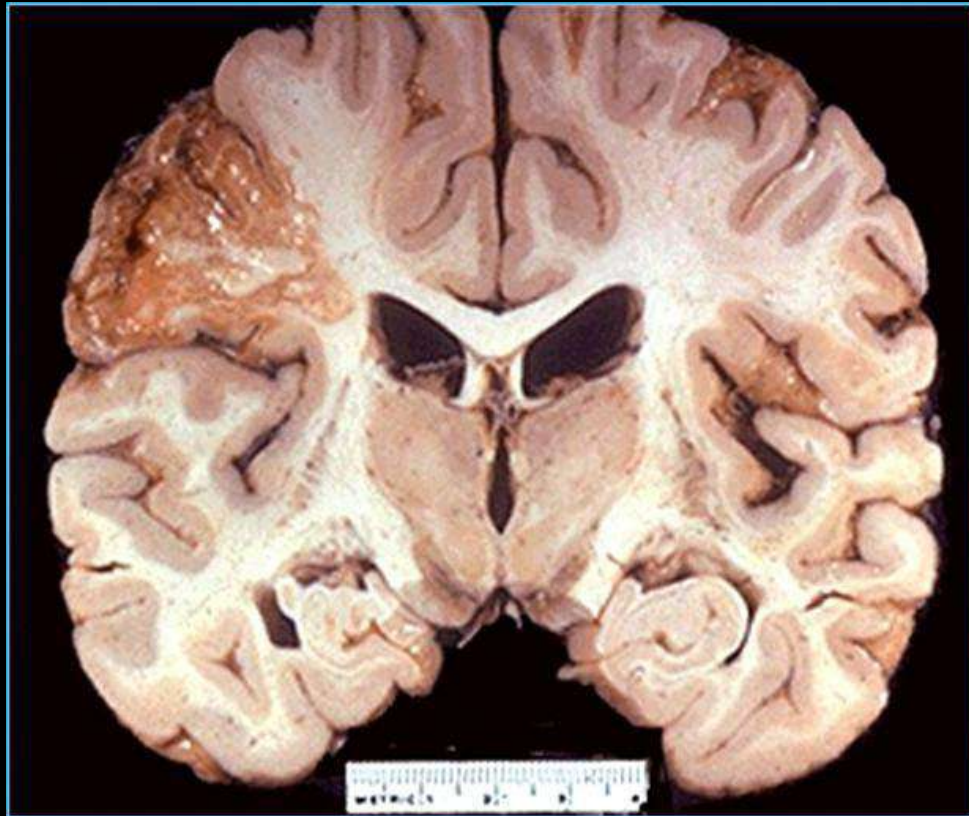
- isquemia na parte central do sistema nervoso
- AVC isquêmico (infarto cerebral)



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)



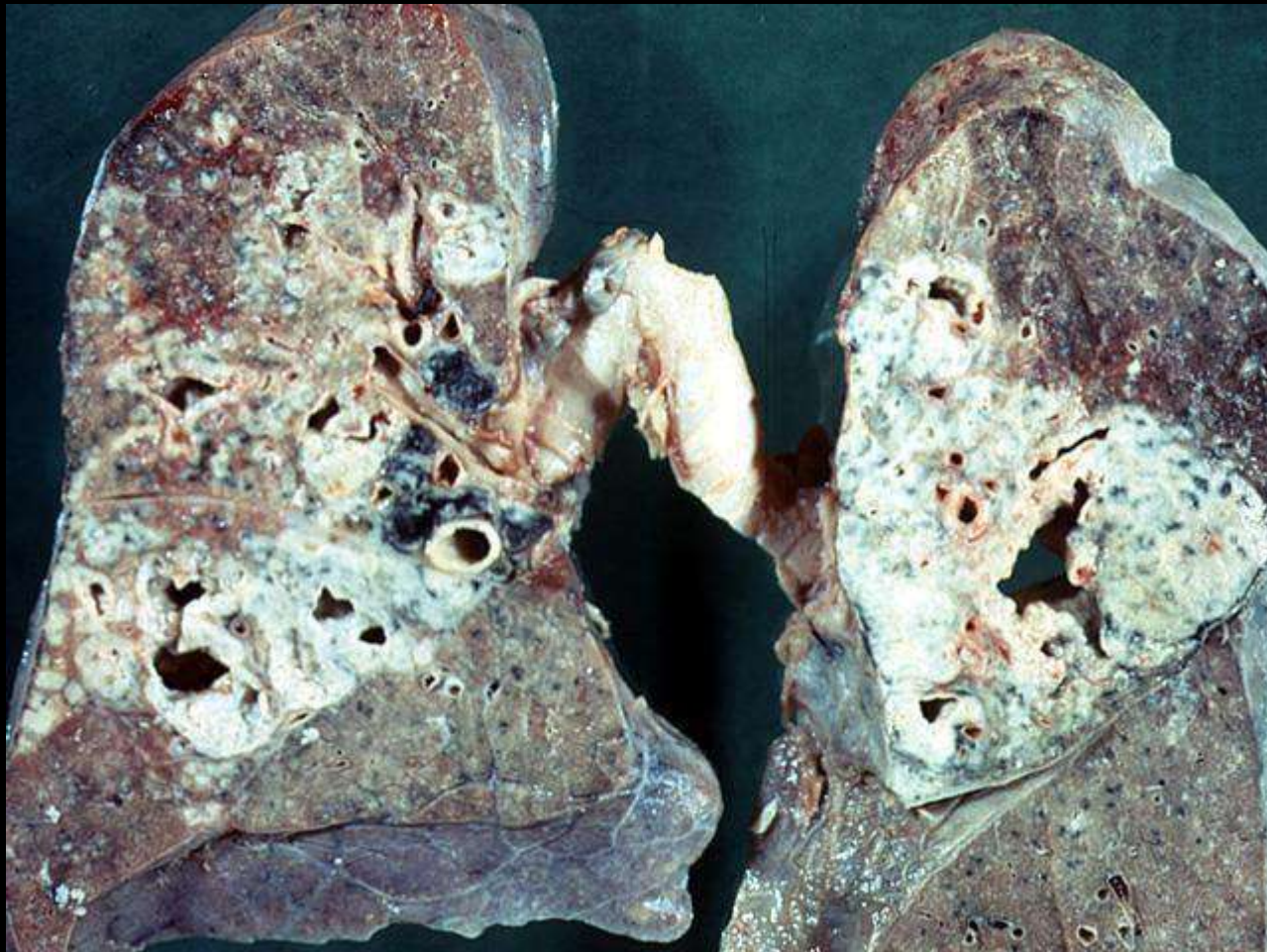
➔ **Necrose** = dividida didaticamente em

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

Tipos de Necrose

➔ **Necrose caseosa** = tecido necrótico adquire um aspecto esbranquiçado e friável

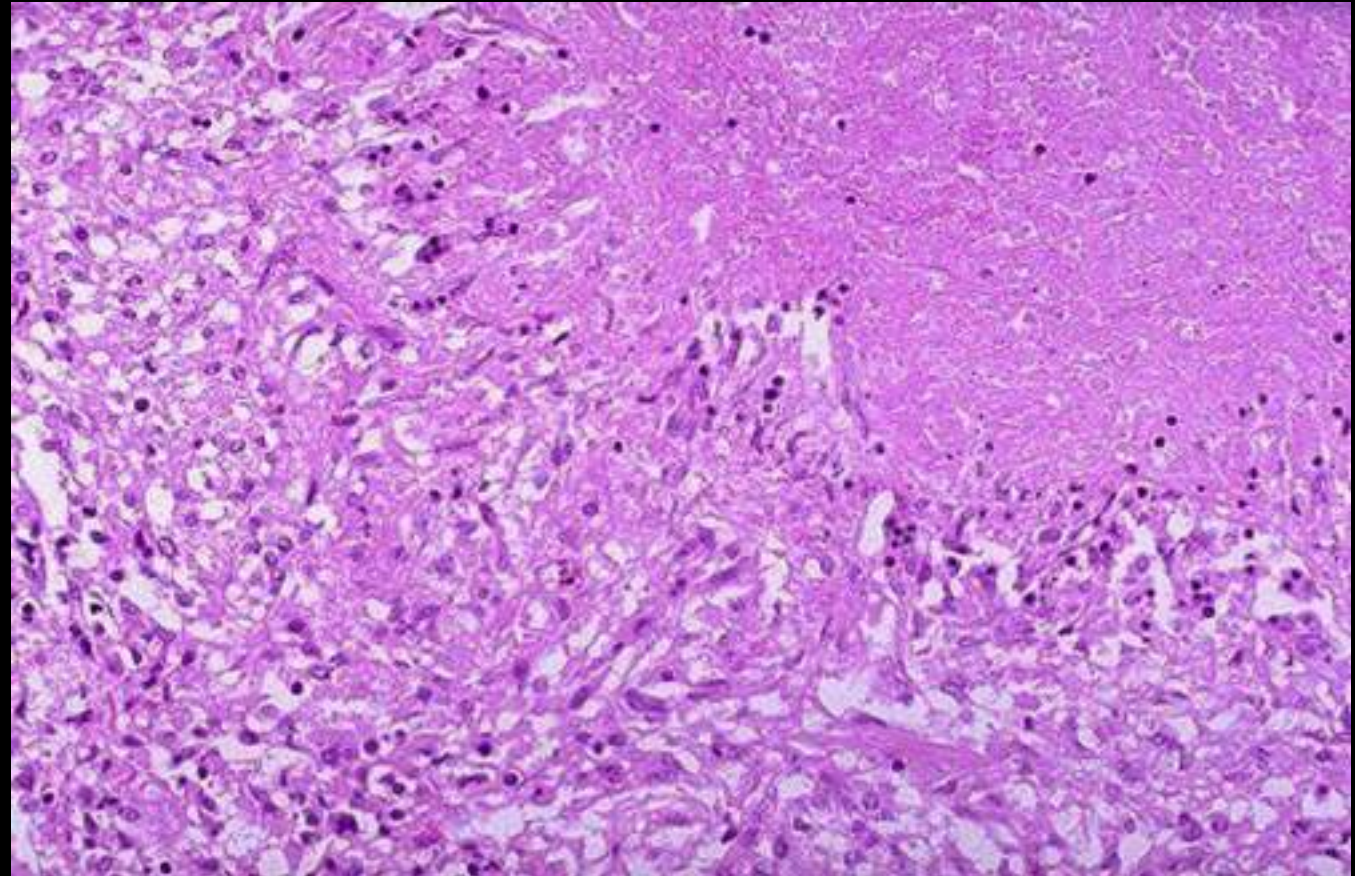
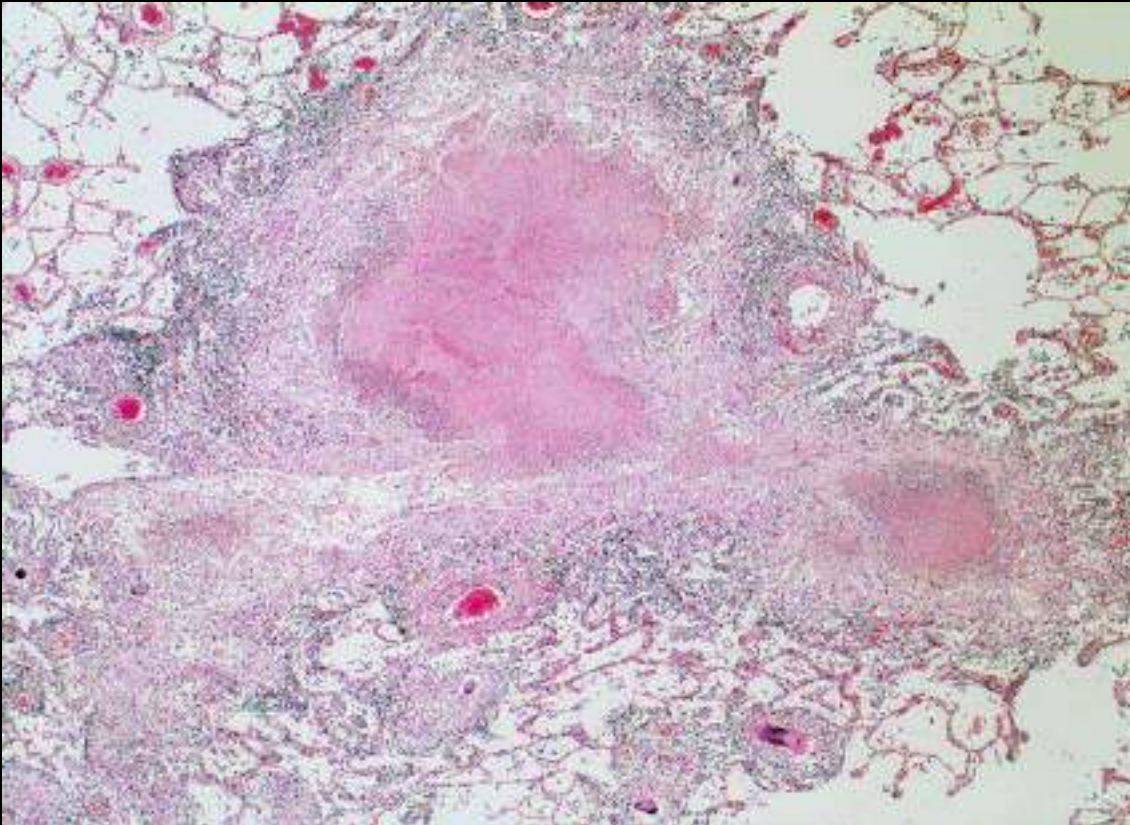
- típica da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*
- tuberculose pulmonar



Tipos de Necrose

➔ **Necrose caseosa** = tecido necrótico adquire um aspecto esbranquiçado e friável

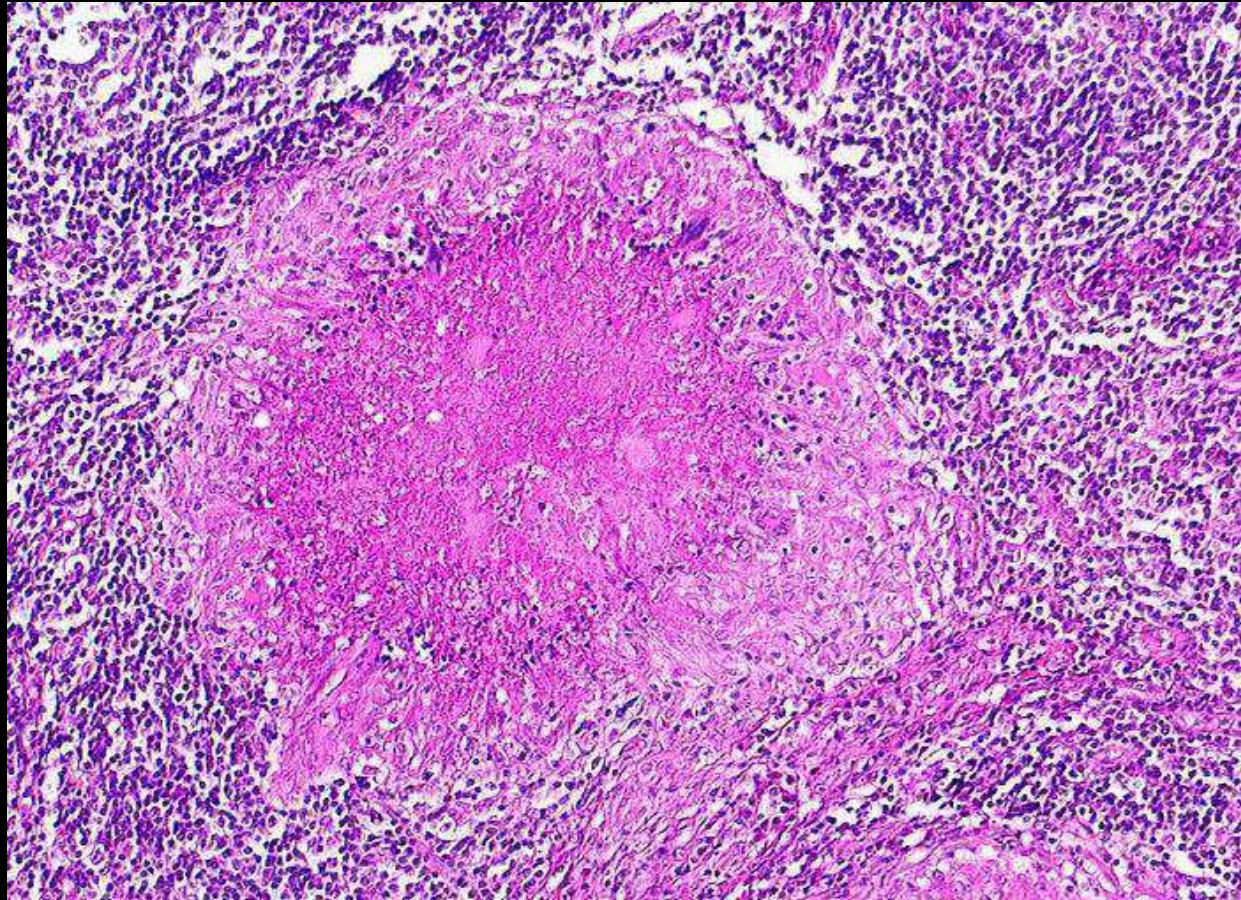
- típica da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*
- tuberculose pulmonar



Tipos de Necrose

➔ **Necrose caseosa** = tecido necrótico adquire um aspecto esbranquiçado e friável

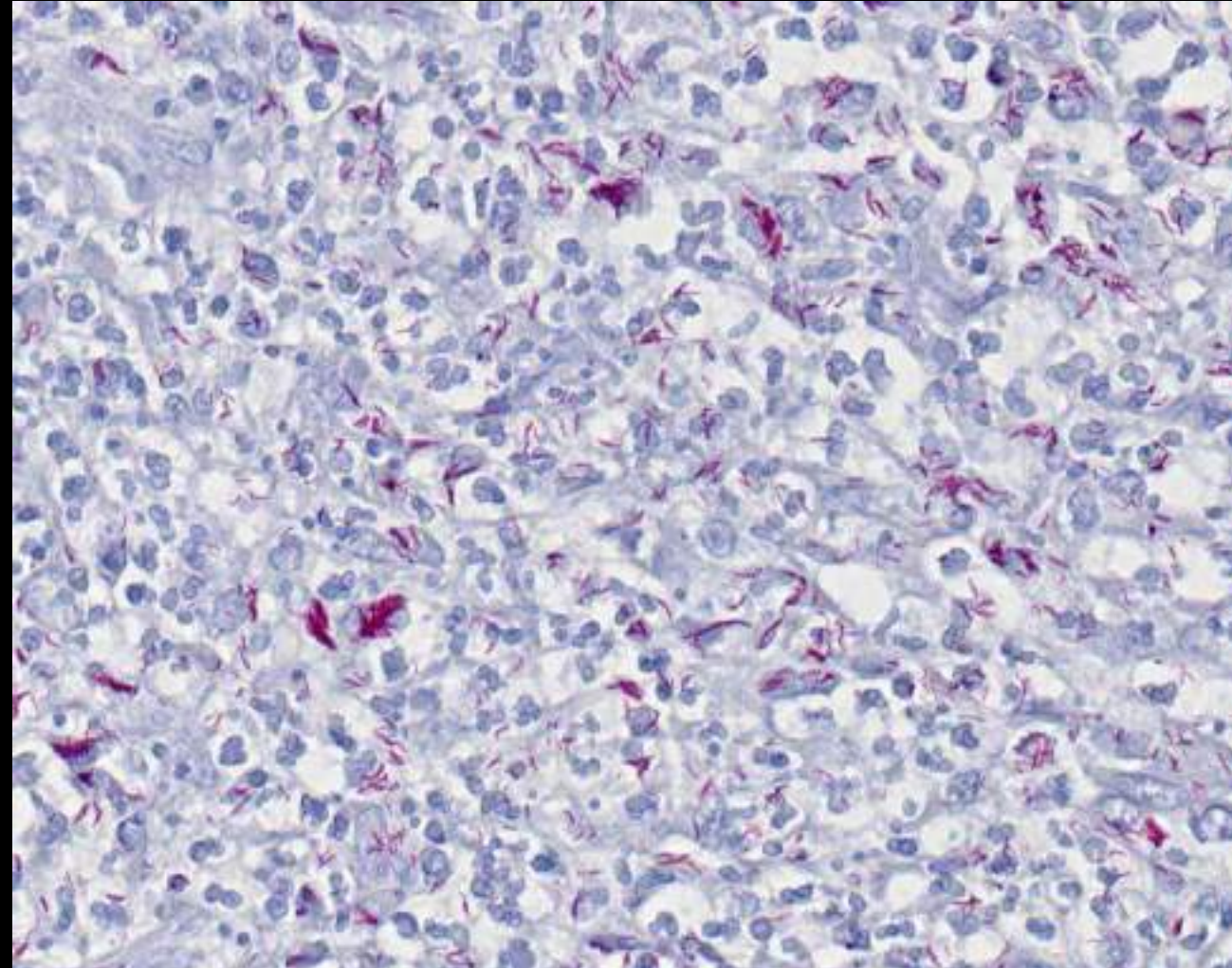
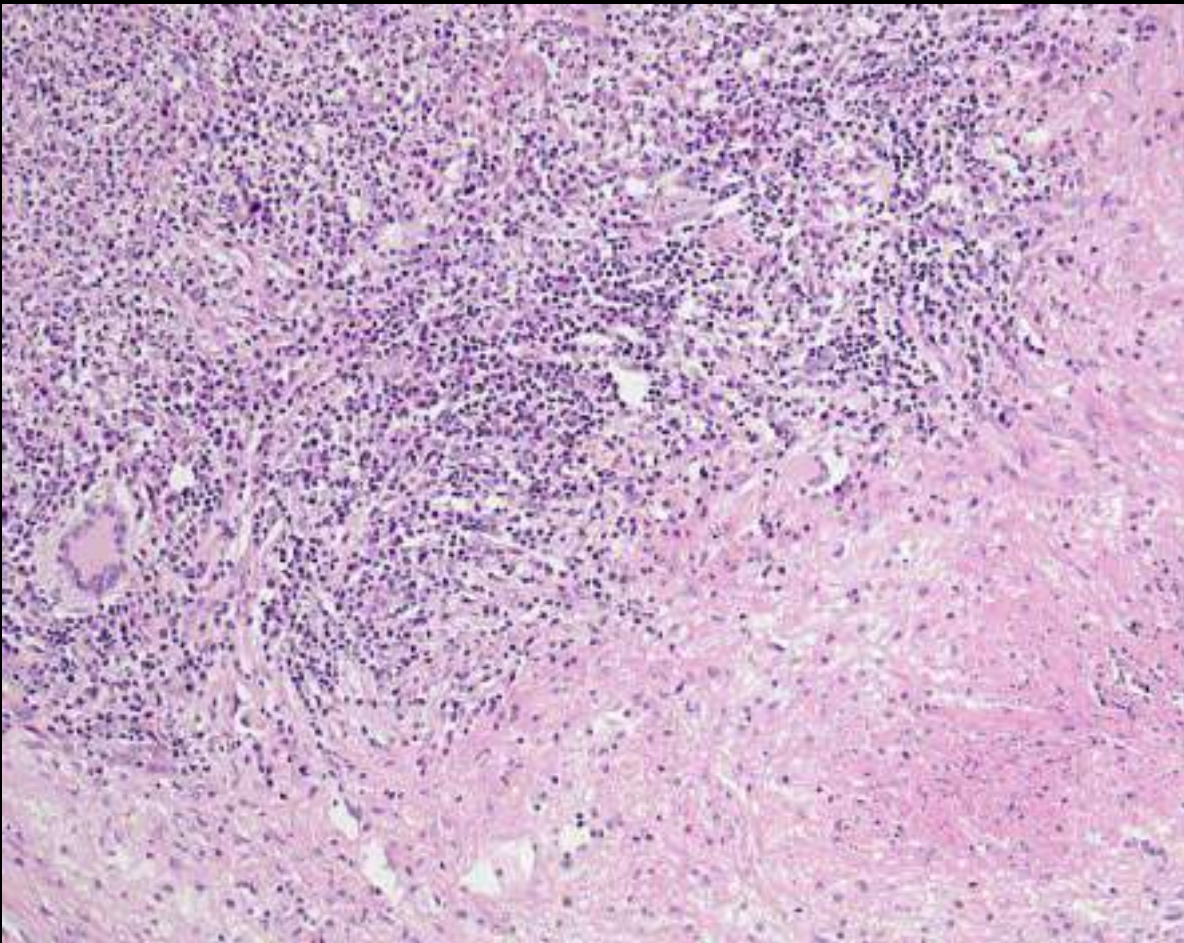
- típica da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*
- tuberculose nodal



Tipos de Necrose

➔ **Necrose caseosa** = tecido necrótico adquire um aspecto esbranquiçado e friável

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



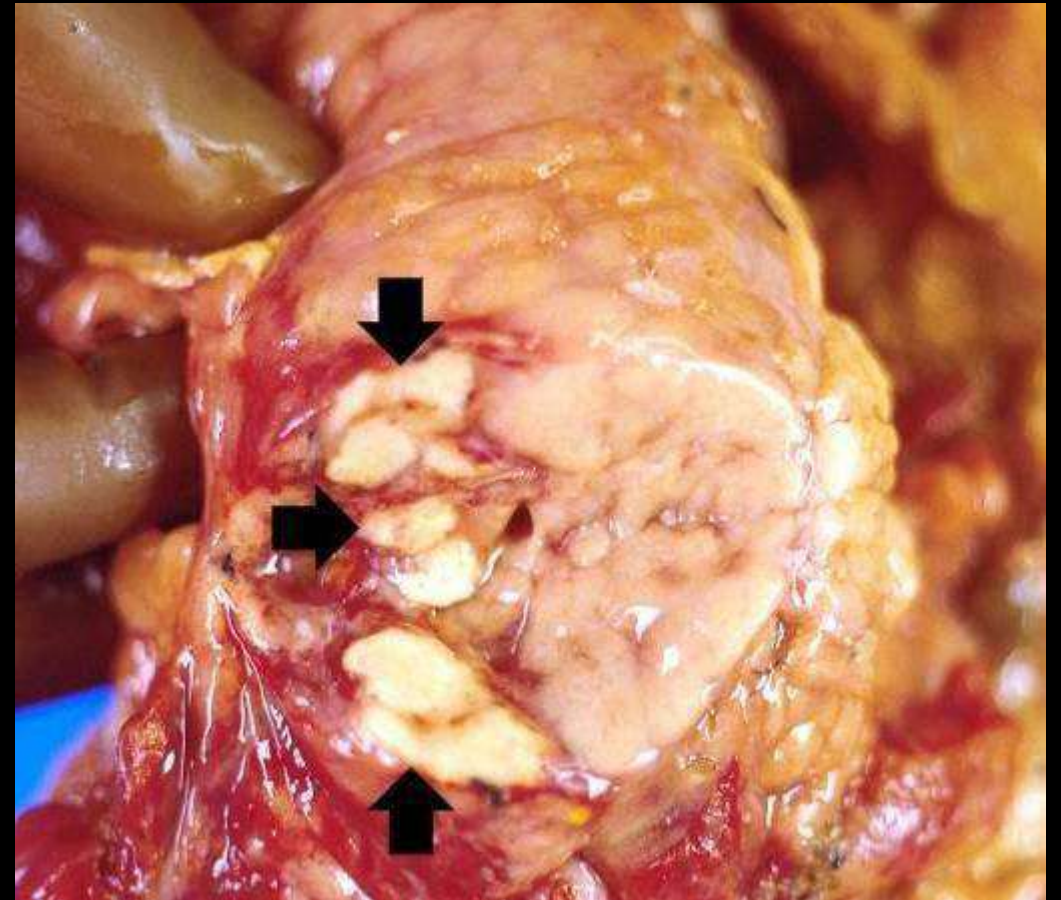
➔ **Necrose** = dividida didaticamente em

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

Tipos de Necrose

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

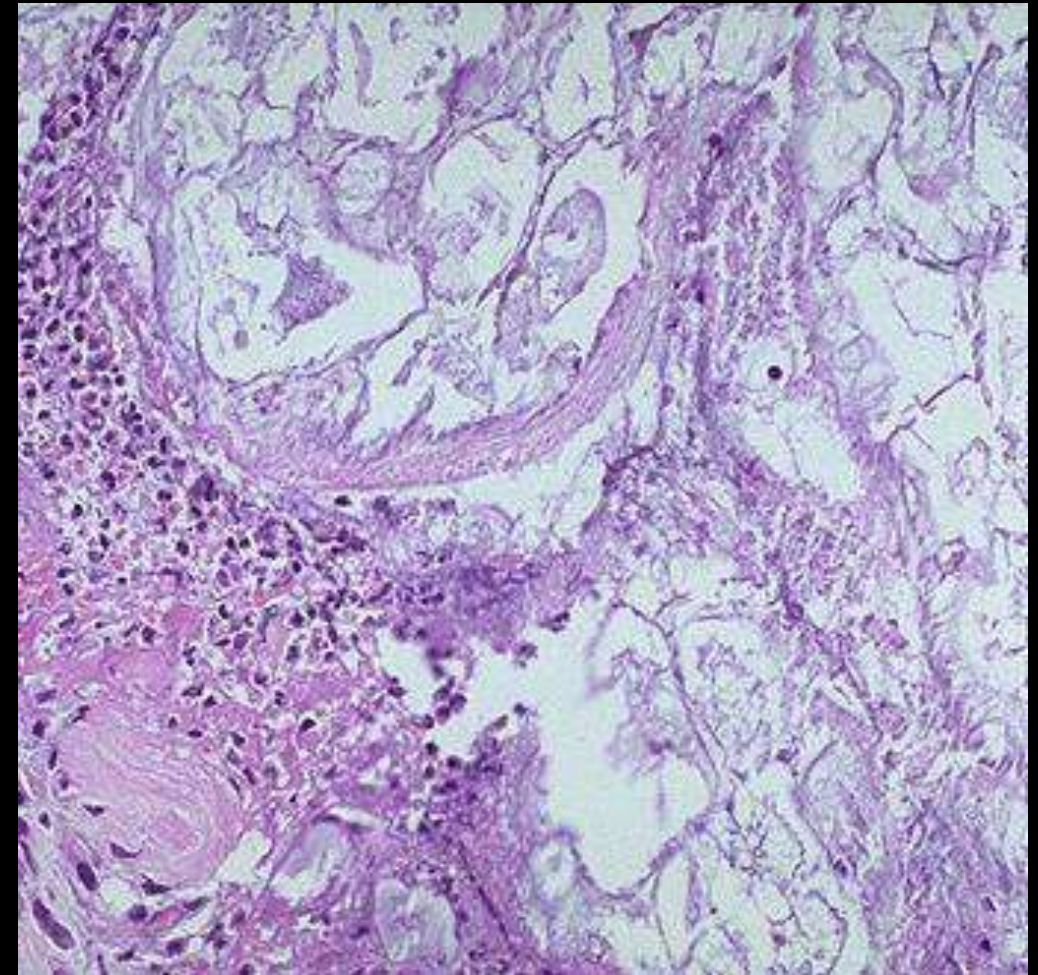
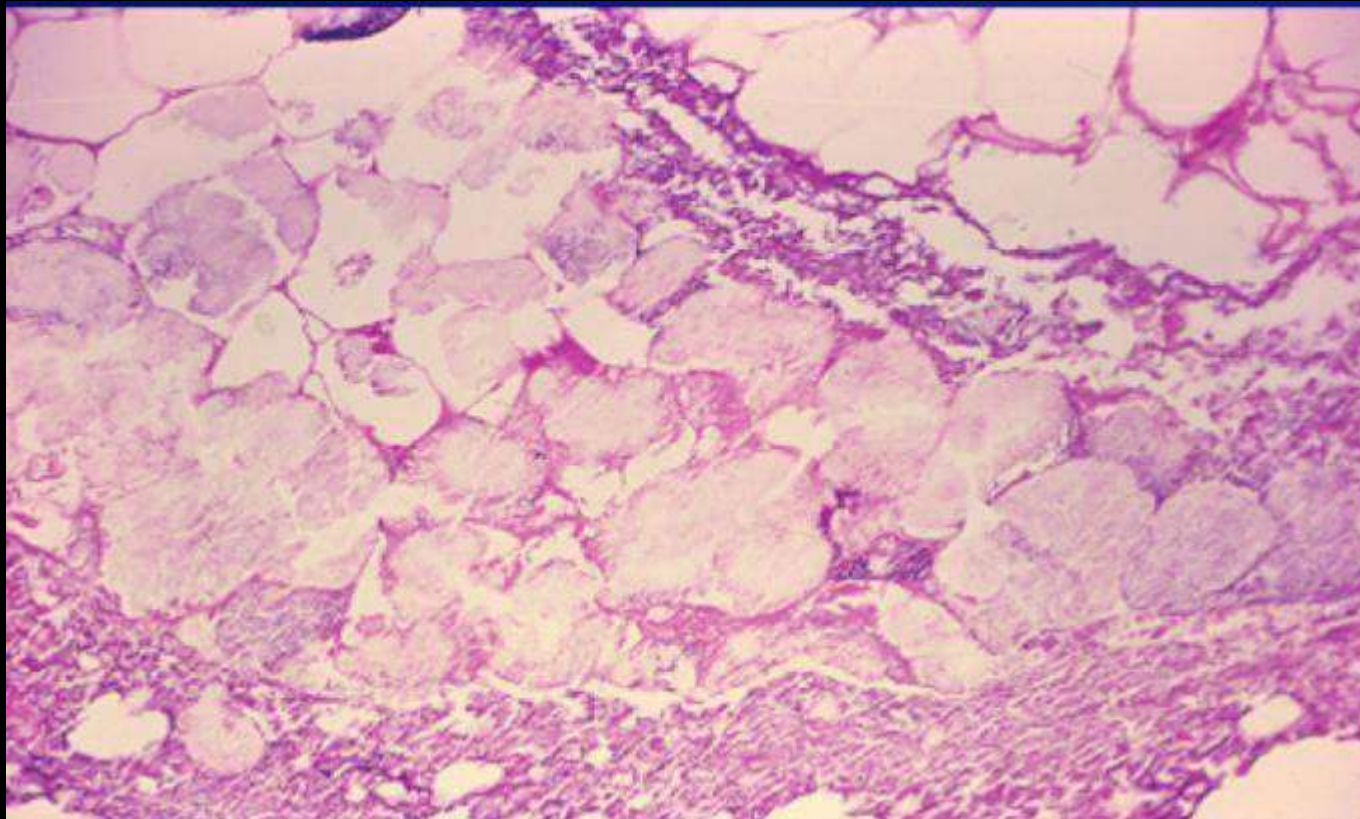
- necrose do tecido adiposo na pancreatite aguda



Tipos de Necrose

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

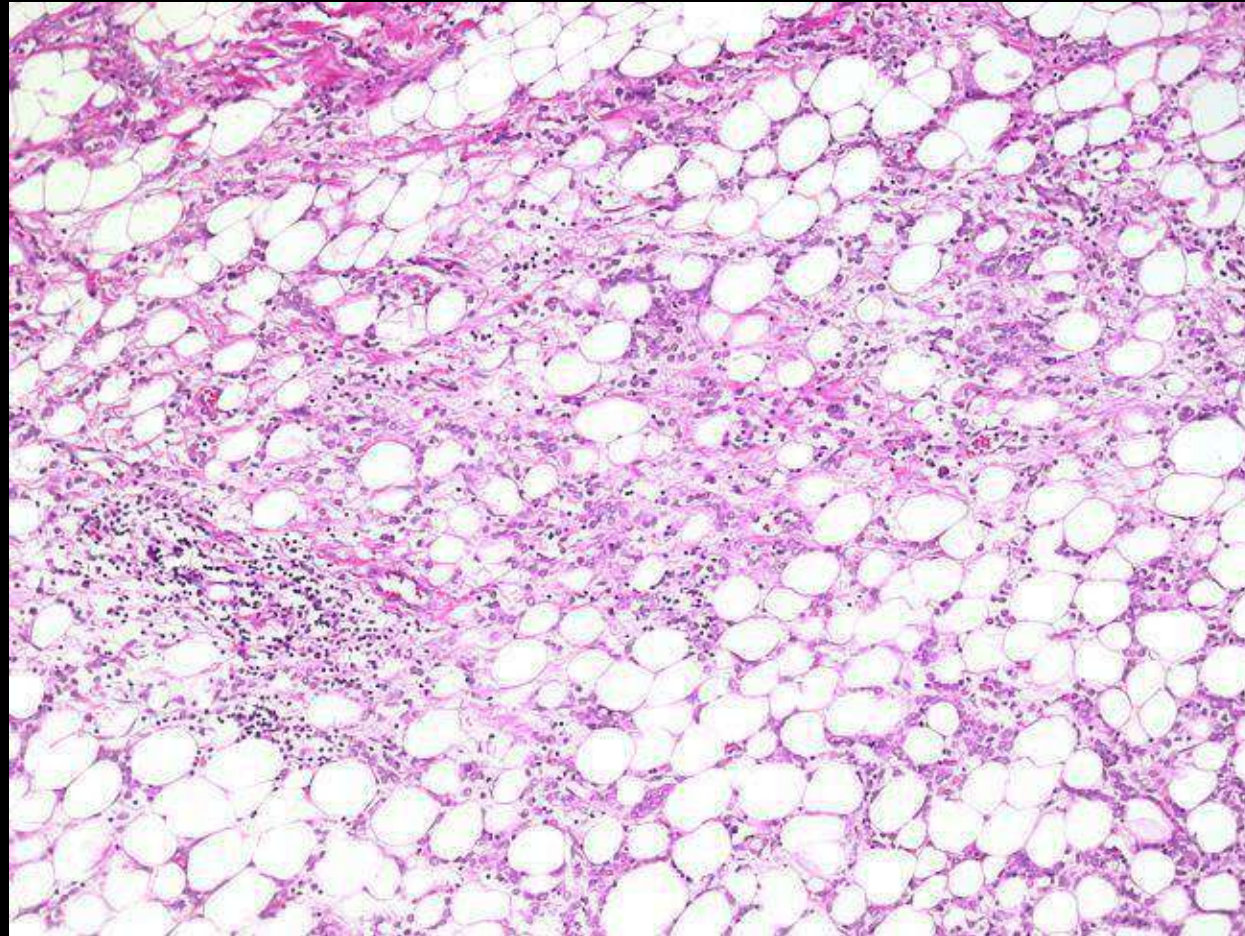
- **necrose do tecido adiposo na pancreatite aguda**



Tipos de Necrose

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

- esteatonecrose da mama após trauma

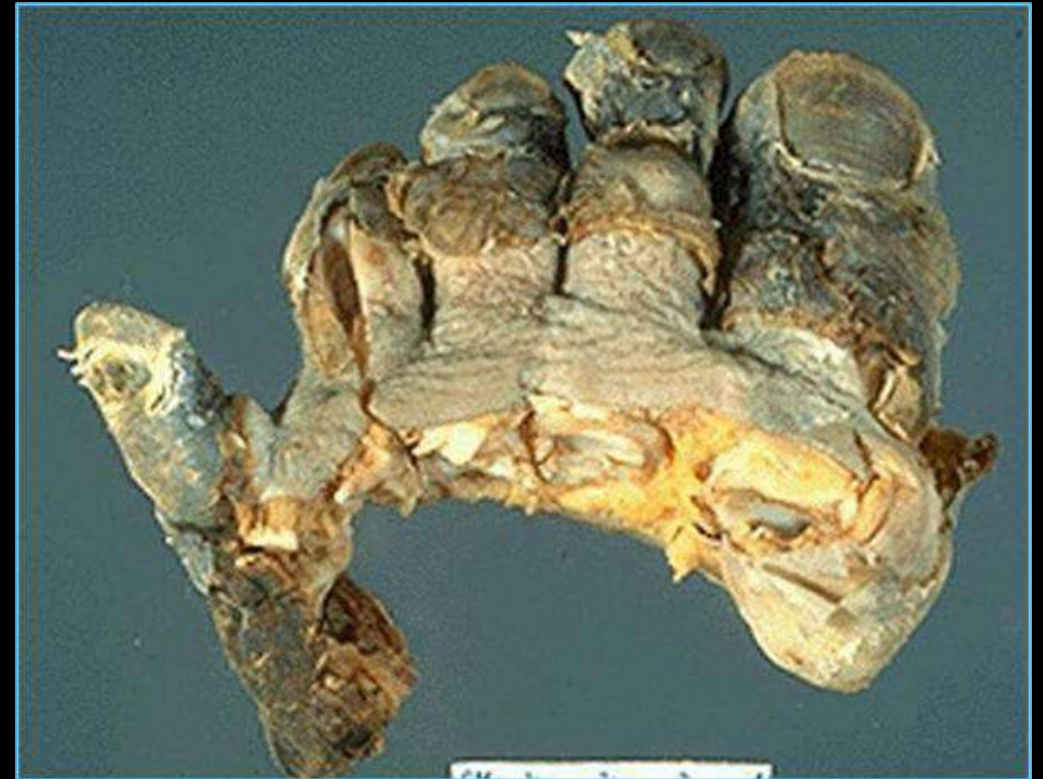


➔ **Necrose** = dividida didaticamente em

- **NECROSE COAGULATIVA**
- **NECROSE LIQUEFATIVA**
- **NECROSE CASEOSA**
- **NECROSE GORDUOSA (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



➔ **Necrose** = dividida didaticamente em

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

Tipos de Necrose

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

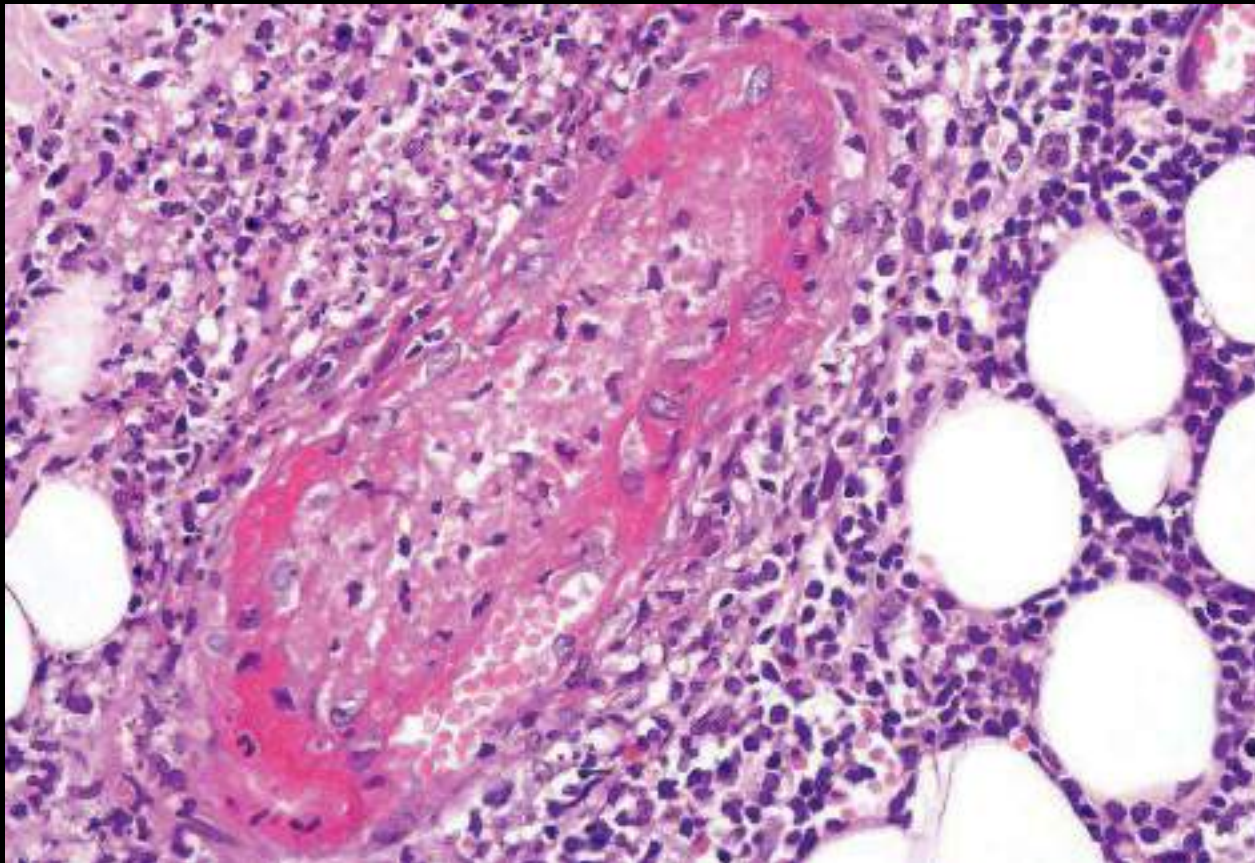
- deposição de complexos antígeno-anticorpos e fibrina na parede dos vasos = vasculites
- aspecto fibrinoide e coloração intensamente acidófila (eosinofílica)



Tipos de Necrose

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

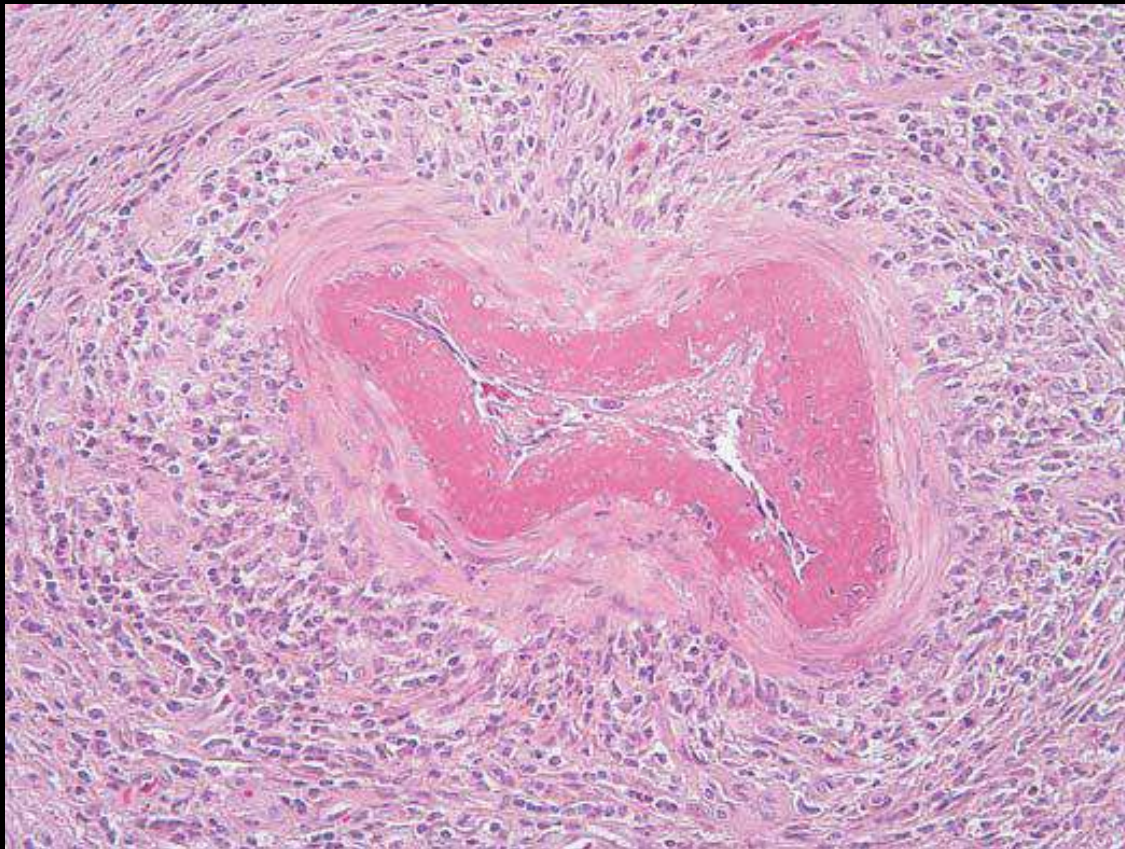
- deposição de complexos antígeno-anticorpos e fibrina na parede dos vasos
- aspecto fibrinoide e coloração intensamente acidófila (eosinofílica)



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**



