

# PATOLOGIA BÁSICA

## INTRODUÇÃO

A Patologia é o ramo da ciência médica que estuda as alterações morfológicas e fisiológicas dos estados de saúde. Quando essas alterações não são compensadas podemos dizer que um indivíduo está doente.

Etimologicamente, o termo "patologia" origina-se do grego ("pathos" = sofrimento, doença; "logia" = estudo). Conceitualmente, podemos posicionar a doença como sendo uma alteração de forma e de função não compensada de uma célula, de um órgão, de um sistema, de um indivíduo, de uma população e, finalmente, de uma sociedade. Já um "estado de saúde" é definido pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como sendo "o bem-estar físico, mental e social do homem".

É denominada de PATOLOGIA GERAL por restringir-se ao estudo dos mecanismos gerais envolvidos na determinação de um estado patológico, portanto, de doença, não se preocupando com as características peculiares de cada entidade em particular. O objectivo é transmitir a filosofia do processo patológico, descrevendo as características que definem o mecanismo de transição de um estado de saúde para um estado de doença.

Neste contexto, a primeira parte do programa de Patologia Geral engloba os tópicos de Degeneração, Infiltração, Alterações circulatórias, Pigmentação patológica e Necrose. Inflamação e processos reparativos são os assuntos que compõem a segunda parte do conteúdo programático. Os processos proliferativos e neoplásicos (distúrbios de crescimento e desenvolvimento) constituem a parte final do programa.

## DA CÉLULA À PATOLOGIA

De acordo com a teoria celular, a célula é formada por uma membrana, um citoplasma e um núcleo, que originam uma estrutura viva capaz de controlar seus níveis energéticos, mantendo-os em equilíbrio com o meio extracelular. As membranas são formadas pela combinação de moléculas básicas do tipo lipoproteínas e fosfolípidos; a polimerização dos nucleotídeos origina o núcleo, mais precisamente o DNA e o RNA, responsáveis pelo controle das reacções moleculares internas à membrana ou nela realizadas.

O DNA e o RNA formam o código genético e são as estruturas informacionais e controladoras da manutenção dos níveis energéticos internos, traduzida principalmente pela biossíntese de proteínas. O citoplasma, por fim, é composto predominantemente por proteínas imersas em um meio aquoso, originando uma espécie de "gel" no qual se processam inúmeras reacções químicas e o transporte de moléculas. No citoplasma estão imersas as organelas, compartimentos delimitados por membranas mais simples, com funções específicas de respiração, síntese energética e transporte.

Cada uma das partes da célula - organelas, núcleo, membrana e citoplasma - é constituída pelas macromoléculas já descritas. Imaginando a combinação desses elementos em unidades cada vez mais crescentes em complexidade, pode-se "viajar" da estrutura simples de uma bactéria (membrana e DNA) ou de um vírus (cápsula proteica e DNA) até às diferentes células dos vários sistemas estruturais do ser humano.

Estrutura celular	Componente macromolecular
<u>núcleos</u>	DNA e outras proteínas
<u>mitocôndrios</u>	lipoproteínas, fosfolípidos
<u>lisossomos</u>	proteínas
<u>ribossomos</u>	RNA, proteínas
<u>membranas</u>	lipoproteínas
<u>citoplasma</u>	proteínas

Principais macromoléculas encontradas em cada uma das estruturas celulares. Observa-se que a maioria das organelas é constituída de proteínas que, por sua vez, é originada a partir da complexa rede de reacções bioquímicas intracelulares observada na figura anterior.

Cada célula tem a propriedade de adquirir características e funções peculiares. A união de células com características comuns é denominada de tecido. O tecido, pois, é composto predominantemente por células e pela substância intercelular. Formada pelas mesmas moléculas primárias que compõem a célula, a substância intercelular é responsável pela arquitetura básica na qual a célula se apoia. É na substância intercelular que se processam as comunicações célula a célula, aspecto biológico muito estudado actualmente na Patologia Moderna.

Conhecida a célula e o ambiente na qual ela realiza suas funções, podemos nesse momento dissertar sobre como, durante a História, os estudiosos de Patologia abordavam esse assunto, considerado actualmente como extremamente multidisciplinar.

## Conceitos de Saúde e Doença

# MORFOSTASE E HOMEOSTASE

Os conceitos de Saúde e Doença invariavelmente referem-se aos termos "morfostase" e "homeostase". A MORFOSTASE e a HOMEOSTASE referem-se, respectivamente, ao equilíbrio da forma e da função. Portanto, pode-se dizer que

**"Saúde é a manutenção da morfostase e homeostase".**

Nos estados de saúde, as reacções energéticas do organismo ocorrem respeitando padrões de tempo, de local e de intensidade que indicam estados de normalidade dessas reacções. As reacções que obedecem esses padrões de normalidade são denominadas Reacções Homólogas. As reacções homólogas são assim chamadas por serem comuns a todos os indivíduos de uma determinada espécie, podendo-se determinar, com isso, suas formas e funções normais.

Já o termo "doença" pode ser compreendido como se segue:

**"A doença é resultado da acção de uma agressão que leva a uma alteração não compensada da homeostase e ou da morfostase."**

O conceito de doença utiliza como critérios de alterações as reacções heterólogas, as quais podem ser entendidas como as reacções homólogas em situações de anormalidade. Veja a seguir a classificação para as reacções heterólogas.

### REAÇÕES HETERÓLOGAS

O distanciamento dos padrões de normalidade e o estabelecimento do processo patológico são norteados por reacções ditas Heterólogas (diferentes na origem e na estrutura), ou seja, que são resultado da alteração das reacções homólogas e que modificam, assim, o estado normal do organismo. Compreendem, portanto, alterações no tempo, no local e na intensidade das respostas corpóreas a agressões, subdividindo-se, assim, em:

- 1) Reacções de heterocronia: o tempo de resposta do organismo é alterado. Um exemplo clássico de heterocronia seriam os casos de crianças com 5 anos que já apresentam pêlos na face.
- 2) Heterotopia: quando há o aparecimento de um tecido em um local onde não é comumente encontrado. A presença de glândulas sebáceas (Grânulos de Fordyce) na mucosa bucal pode servir como exemplo de heterotopia.
- 3) Heterometria: alteração na intensidade da resposta do organismo: Ex.: O aumento da quantidade de muco nas vias respiratórias, fato comum de estados gripais, é uma manifestação corpórea rotineira e que também constitui uma reacção heteróloga.

Para se iniciar qualquer especulação sobre os processos patológicos e suas reacções heterólogas é necessário, de início, discutir sobre a Etiopatogenia da doença, ou seja, sobre a relação da sua causa (etiologia) com a sequência de acontecimentos resultantes como respostas às agressões (patogenia).

Dependendo do modo de como os tecidos processam suas transformações morfológicas e funcionais em busca de saúde, a patogenia, ou mais especificamente, o carácter das respostas corpóreas às agressões pode ser de três tipos:

a) Submissão passiva: o tecido não dispensa energia (ATP) nas alterações morfológicas e funcionais consequentes à agressão, ou seja, participa passivamente. As Degenerações e Infiltrações pertencem a esse grupo.

b) Submissão activa: o tecido participa activamente em sua resposta à agressão, isto é, há um gasto de energia (ATP) para alcançar a morfostase e a homeostase. Nesse grupo, insere-se a Inflamação.

c) Submissão adaptativa: o tecido adapta-se à agressão, ora às custas do gasto de energia, ora passivamente. As Alterações de Crescimento e as Neoplasias encaixam-se nesse grupo.

Essa classificação dos processos patológicos usando como parâmetro seus níveis energéticos, e não somente suas transformações morfológicas, vai de encontro à nossa metodologia de divisão didáctica de Patologia Geral. Uma vez definidos esses conceitos básicos, portanto, segue-se a abordagem da primeira parte do programa que envolve os processos gerais das doenças, considerando-se, previamente, alguns aspectos sobre o que seriam as "Lesões celulares".

# TIPOS DE AGRESSÃO

Tipos de agressão sofrida pela célula e classificação actual destas com base nas alterações morfofuncionais que provoca.:

## Alterações Reversíveis e Irreversíveis

As lesões celulares podem ser Reversíveis, com restituição da morfostase e da homeostase e, portanto, da normalidade, e Irreversíveis, cujo processo caminha para a morte celular. Ambos os termos constituem o grupo das Alterações Regressivas, ou seja, das lesões relacionadas com as alterações metabólicas celulares.

Como se trata de alterações metabólicas, os processos regressivos afectam, originalmente, os sistemas celulares vitais: respiração aeróbica, manutenção da integridade das membranas, síntese proteica e preservação do aparelho genético.

Inúmeras são as causas ou os agentes responsáveis pelas alterações regressivas, sendo divididos em grupos conforme a natureza do agente. Assim, têm-se os agentes químicos, para designar o grupo das substâncias químicas, endógenas ou exógenas, que causam injúrias às células (ex.: tetracloreto de carbono, álcool); os agentes físicos, que agrupam as causas de natureza mecânica, eléctrica, radioactiva, de mudanças na temperatura etc.; e os agentes biológicos, englobando todos os seres vivos capazes de alterar a morfofunção celular (ex.: vírus, bactérias, fungos). A desnutrição e as anomalias genéticas também são causas de lesões celulares, constituindo grupos especiais de agentes agressores, por vezes associados com os grupos anteriores.

Quando o agente agressor entra em contacto com a célula, uma intrincada cascata de reacções bioquímicas se inicia em cada sistema celular atingido. A complexidade dessas reacções é tal que é difícil precisar a relação da causa com o sistema celular lesado. Em muitos casos, mais de um desses sistemas é vulnerável à causa; em outras ocasiões, a própria célula atingida tem uma variação no seu grau de adaptação quanto à agressão; a própria duração e a intensidade desta, por sua vez, determinam diferentes reacções nas células.

A hipoxia pode servir como ilustração das complicadas relações envolvidas nesses mecanismos de lesão, caracterizados, principalmente, por alteração metabólica na célula, por diminuir, invariavelmente, seus níveis energéticos, mantidos pelos sistemas vitais.

Significando carência de oxigenação, a hipoxia interfere directamente na respiração aeróbica celular, levando, no início, a uma diminuição da fosforilação oxidativa e dos níveis de ATP. O pouco ATP disponível à célula induz a uma redução do seu metabolismo. Assim, os processos de síntese de proteínas estruturais e enzimáticas ficam comprometidos, o que leva a consequências nocivas à integridade das membranas e à preservação do aparelho genético.

O exemplo ilustra bem o fato essencial envolvido com as alterações regressivas: nestas sempre existirá, como causa primária, uma redução energética celular, cuja origem dispõe de uma quantidade infinita de possibilidades. Na verdade, o mecanismo de instalação de um processo regressivo na célula não segue sequências lógicas e simplistas como as dissertadas no exemplo. O reconhecimento de uma alteração regressiva é baseado na diminuição geral das funções celulares, principalmente de produção de proteínas, com consequências directas nas membranas e no núcleo. As degenerações e infiltrações, categorias de alterações regressivas, são, portanto, manifestações celulares que

caracterizam a complexa desregulação bioquímica que acomete a célula. Já as lesões irreversíveis são manifestas pelos processos de necrose (morte celular).

## **A RESPIRAÇÃO AERÓBICA COMO FONTE DE ENERGIA**

A respiração aeróbica celular tem como objectivo principal produzir energia a partir da decomposição de carboidratos, gorduras e aminoácidos, utilizando, para tal, o oxigénio.

As reacções químicas de decomposição envolvidas com a produção de energia para a célula estão baseadas em um mecanismo electroquímico caracterizado pela transferência de electrões entre os substratos degradados participantes da reacção. O oxigénio funciona como um reagente responsável justamente por esse transporte de electrões, de modo a garantir que algumas substâncias recebam electrões e outras, os percam (são as chamadas reacções de óxido-redução, em que um substrato recebe electrões, portanto, fica reduzido, e outro que perde electrões, o oxidado).

Uma vez iniciadas essas reacções, a energia liberada é imediatamente armazenada em moléculas contendo, como elemento principal, o fósforo. São as famosas moléculas de ATP (Adenosin Tri Fosfato). Os ATPs podem ser considerados os protagonistas da fosforilação oxidativa – fosforilação por dar origem a moléculas de ATP, ou a outras contendo fósforo, e oxidativa por haver participação do oxigénio.

A fosforilação oxidativa é responsável pela produção de 90% do ATP dos organismos aeróbicos. Os outros 10% estão relacionados a outras formas de reacção em que não há a participação do oxigénio, como por exemplo, a quebra directa do alimento por enzimas, cuja energia é imediatamente convertida em ATP.

## **MEMBRANAS BIOLÓGICAS: LIMITES DINÂMICOS DA ESTRUTURA CELULAR**

As membranas biológicas são conjuntos de proteínas, lipídios e glicídios, dispostos em duas camadas, que circundam as células, suas organelas e seus produtos de secreção.

Altamente reactivas e com uma capacidade enorme de adquirir conformações espaciais as mais diversas, as membranas celulares constituem os limites identificadores das diversas organelas no interior celular e da própria célula, cabendo à membrana plasmática essa última função.

A membrana plasmática pode ser considerada como a entidade reveladora dos estados metabólicos celulares, uma vez que é responsável pelas relações intercelulares ou as realizadas entre a célula e o seu meio. Seu funcionamento e integridade dependem fundamentalmente da reposição de seus elementos constituintes, principalmente de proteínas. Qualquer alteração, portanto, dos sistemas celulares de produção de lipídios ou de proteínas afecta a membrana celular pela mudança em sua composição bioquímica. Desse modo, as funções da membrana plasmática ficam comprometidas, fato extremamente crítico para a manutenção da vitalidade celular.

# INFLAMAÇÃO

A inflamação ou flogose (derivado de "flogístico" que, em grego, significa "queimar") está sempre presente nos locais que sofreram alguma forma de agressão e que, portanto, perderam sua homeostase e morfostase. O processo inflamatório visa compensar essas alterações de forma e de função por intermédio de reacções teciduais, principalmente vasculares, que buscam destruir o agente agressor. A inflamação pode ser considerada, assim, uma reacção de defesa local.

Todo esse processo de restituição da normalidade tecidual é concluído pela reparação, fenómeno inseparável da inflamação. Ambos os fenómenos (inflamação-reparação) caminham juntos, mas, para efeito didáctico, serão abordados sepadamente. A íntima relação desses mecanismos fica clara quando se abordam os momentos da inflamação.



Abscesso agudo em ângulo mandibular. Veja a coloração avermelhada (eritematosa) que a reacção inflamatória aguda origina. O local da inflamação é extremamente quente devido ao aumento da vascularização e do aporte sanguíneo

## CONCEITOS

A inflamação constitui um mecanismo de defesa local, exclusivo de tecidos mesenquimais<sup>1</sup> lesados. Pode ser definida como sendo uma...

**"... resposta local do tecido vascularizado agredido, caracterizada por alterações do sistema vascular, dos componentes líquidos e celulares, bem como por adaptações do tecido conjuntivo vizinho".**

Essas alterações dos componentes teciduais são resultantes de modificações que ocorrem nas células agredidas, passando a adquirir comportamentos diferentes: movimentos novos, alterações de forma e liberação de enzimas e de substâncias farmacológicas.

Toda essa transformação morfológica e funcional do tecido, característica dos processos inflamatórios, visa destruir, diluir ou isolar o agente lesivo, sendo, portanto, uma reacção de defesa e de reparação do dano tecidual. Para tornar-se um agente inflamatório, ou seja, um estímulo que desencadeie esses fenómenos de transformação nos tecidos, o agente lesivo

---

<sup>1</sup> Os tecidos mesenquimais compreendem o tecido conjuntivo, o tecido ósseo e cartilaginoso, os vasos sanguíneos e linfáticos e o tecido muscular. As células que formam esses tecidos são oriundas do mesmo tecido germinativo ou seja grupos de células embrionárias com a mesma competência de multiplicação e indução.

tem que ser suficientemente intenso para provocar tais reacções e ultrapassar as barreiras de defesa externas (como a pele, por exemplo), sem contudo alterar a vitalidade do tecido em que actua. Portanto, qualquer causa de agressão é, potencialmente, um agente flogístico.

## **AS BARREIRAS EXTERNAS DE DEFESA**

As barreiras externas de defesa constituem o primeiro obstáculo que um agente agressor tem que enfrentar para atingir os tecidos susceptíveis à sua invasão. Essas barreiras incluem, no homem, principalmente os revestimentos cutâneo e mucoso, o quais promovem uma camada cuja protecção é, inicialmente, mecânica; isso quer dizer que a camada de queratina dessas estruturas actua como uma barreira física contra as agressões.

Algumas formas de defesa do corpo humano são de outra natureza, como por exemplo as de origem nervosa, ou seja, os reflexos humanos de fuga, de deslocamento imediato, de contracção vascular (isquemia) etc. Há também defesas químicas, representadas principalmente pelas pigmentações. A pigmentação melânica é um exemplo, aumentando de quantidade quando há agressão da luz solar; a própria pigmentação da íris do olho é uma barreira contra o excesso de luz.

No revestimento cutâneo, além da camada de queratina, encontram-se os anexos cutâneos: os pêlos protegem contra as variações externas de temperatura e funcionam como um obstáculo à penetração de partículas do meio exterior, essa última acção sendo importante principalmente na região de mucosas (nasal e ocular); as glândulas, tanto sudoríparas quanto sebáceas, por intermédio de suas secreções, impedem que agentes biológicos tenham livre acesso à penetração; além disso, essas secreções conferem um pH baixo à pele, fazendo com que esta fique resistente a alguns patógenos; a própria flora natural que habita essas glândulas também exerce um papel de defesa, mantendo a ecologia local.

Nas mucosas não se encontram anexos como na pele, mas ela possui cílios em sua estrutura que funcionam como os pêlos, ou seja, pela movimentação ciliar há a expulsão de partículas externas, impedindo a penetração destas nos órgãos frágeis (como o pulmão, por exemplo, que possui uma barreira eficiente na mucosa nasal e por todo o trato respiratório). O muco constitui a principal barreira das mucosas, pois mantém a humidade do local e faz com que haja menos atrito entre os corpos (como do bolo alimentar no trato digestivo); além disso, faz com que os microorganismos fiquem aglutinados, o que facilita a acção de limpeza dos cílios. A principal acção do muco reside em seu poder bactericida, ou seja, de eliminação de bactérias. Esse poder é atribuído pelos seguintes factores: pH baixo; presença de enzimas proteolíticas, capazes de destruir microorganismos; e presença de anticorpos.

A saliva, que pode ser entendida como o "muco" da cavidade bucal é rica em anticorpos e possui um sistema de controle do pH local bastante eficiente (tamponamento salivar), o que impede a proliferação de bactérias. Vale dizer que a mucosa bucal não possui cílios, o que faz com que a acção de protecção da saliva seja essencial para a defesa local.

O tempo de duração e a intensidade do agente inflamatório determinam diferentes graus ou fases de transformação nos tecidos, caracterizando uma inflamação como sendo, por exemplo, do tipo agudo ou crónico. Para o melhor entendimento desse conceito, passaremos a estudar, a seguir, as fases da inflamação.

# FASES DA INFLAMAÇÃO

Existem alguns fenómenos básicos comuns a qualquer tipo de inflamação e que não dependem do agente inflamatório. Essas fases caracterizam a inflamação do tipo aguda, a qual sempre antecede a inflamação do tipo crónica. A divisão dessas fases em cinco itens, a seguir explicitados, é meramente didáctica.

Todos eles acontecem como um processo único e concomitante, o que caracteriza a inflamação como um processo dinâmico. São eles:

1. **Fase irritativa:** modificações morfológicas e funcionais dos tecidos agredidos que promovem a liberação de mediadores químicos, estes desencadeantes das demais fases inflamatórias.
2. **Fase vascular:** alterações hemodinâmicas da circulação e de permeabilidade vascular no local da agressão.
3. **Fase exsudativa:** característica do processo inflamatório, esse fenómeno compõe-se de exsudado celular e plasmático oriundo do aumento da permeabilidade vascular.
4. **Fase degenerativa-necrótica:** composta por células com alterações degenerativas reversíveis ou não (neste caso, originando um material necrótico), derivadas da acção directa do agente agressor ou das modificações funcionais e anatómicas consequentes das três fases anteriores.
5. **Fase produtiva-reparativa:** relacionada á característica de hipermetria da inflamação, ou seja, exprime os aumentos de quantidade de elementos teciduais- principalmente de células-, resultado das fases anteriores. Essa hipermetria da reacção inflamatória visa destruir o agente agressor e reparar o tecido injuriado.

A manifestação clínica dessas fases se dá por intermédio de cinco sinais, intitulados Sinais Cardinais, que caracterizam a agudização do processo inflamatório. São:

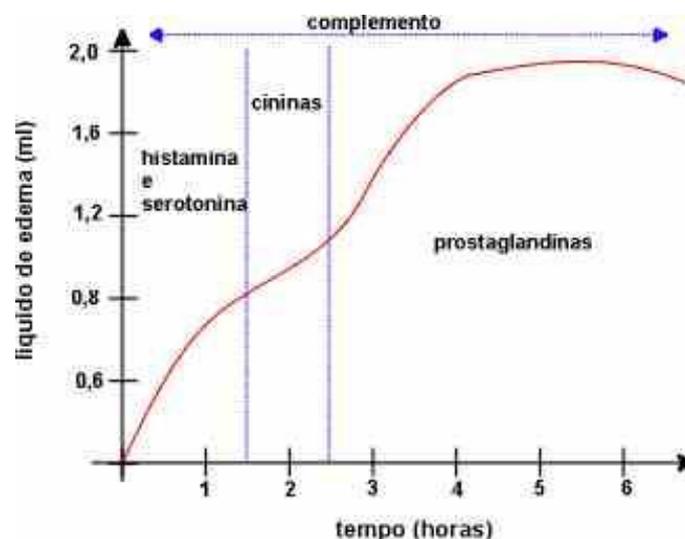
1. **O tumor** é causado pela fase exsudativa e produtiva-reparativa, representadas pelo aumento de líquido (edema inflamatório) e de células.
2. **O calor** é oriundo da fase vascular, em que se tem hiperemia arterial e, consequentemente, aumento da temperatura local.
3. **O rubor** ou vermelhidão também é decorrente desse mesmo fenómeno.
4. **A dor**, por sua vez, é originada de mecanismos mais complexos que incluem compressão das fibras nervosas locais devido ao acumulo de líquidos e de células, agressão directa às fibras nervosas e acção farmacológica sobre as terminações nervosas; portanto, engloba pelo menos três fases da inflamação (irritativa, vascular e exsudativa).
5. **A perda da função**, é decorrente do tumor (principalmente em articulações impedindo a movimentação) e da própria dor, dificultando as actividades locais.

## FENÔMENOS IRRITATIVOS

Os fenómenos irritativos estão intimamente ligados aos fenómenos vasculares, por envolverem a mediação química de fármacos que agem directamente sobre a parede vascular, ocasionando as alterações vasculares. Por questão de didáctica, serão abordados separadamente; contudo, é preciso lembrar que nem sempre essas duas fases da inflamação são abordadas desta maneira por outros autores.

Esta fase tem, como característica fundamental, a mediação química, ou seja, fenómeno em que ocorre a produção e/ou liberação de substâncias químicas diante da acção do agente inflamatório. Essas substâncias actuam principalmente na microcirculação do local inflamado, provocando, dentre outras modificações, o aumento da permeabilidade vascular. Vale dizer que em qualquer fase da inflamação observa-se a fase irritativa; em cada uma delas, há liberação de mediadores químicos diferentes.

A seguir, estão relacionados os principais grupos de mediadores químicos que actuam na inflamação. Eles estão divididos em dois grupos segundo o tempo de contacto dos tecidos com o agente inflamatório.



Alguns mediadores e sua influência, no decorrer do tempo, em relação à quantidade de líquido de edema (exsudação plasmática) que extravasa devido à acção desses fármacos na parede vascular. Veja que a **histamina e a serotonina** actuam nas primeiras horas, sendo de mediação rápida. Já as **cininas** actuam mais tardiamente, mas não provocam tanto aumento da permeabilidade vascular (há diminuição da quantidade de edema). Por fim, as **prostaglandinas**, de mediação tardia, incrementam a permeabilidade vascular, ou seja, há aumento da quantidade de líquido de edema. O **complemento**, considerado de mediação tardia, na verdade está presente em todos os momentos da inflamação.

**Mediadores de acção rápida:** liberados imediatamente após a acção do estímulo agressor. Têm acção principalmente sobre os vasos e envolvem o grupo das aminas vasoactivas.

**Aminas vasoactivas:** originárias do tecido agredido. Actuam sobre a parede vascular, não exercendo quimiotaxia sobre os leucócitos, como alguns mediadores de acção prolongada. Compreendem, entre outros, a histamina e a serotonina.

- **Histamina:** sintetizada nos granulócitos basófilos, nas plaquetas e, principalmente, nos mastócitos, que a liberam quando agredidos. Provoca contracção das células

endoteliais venulares, com conseqüente aumento da permeabilidade vascular, e vasodilatação. Tem destacada participação no mecanismo de formação do edema inflamatório.

- **Serotonina:** encontrada nas plaquetas, na mucosa intestinal e no SNC, a serotonina tem uma provável acção vasodilatadora e de aumento da permeabilidade vascular.

**Mediadores de acção prolongada:** liberados mais tardiamente, diante da persistência do agente flogístico. Actuam nos vasos e, principalmente, nos mecanismos de quimiotaxia celular, contribuindo para a exsudação celular. Compreendem substâncias plasmáticas e lipídios ácidos.

**1) Substâncias plasmáticas:** as substâncias plasmáticas estão divididas em três grandes sistemas: o sistema das cininas (envolvendo principalmente a plasmina e a bradicina), o sistema complemento e o sistema de coagulação (representado aqui pelos fibrinopéptides).

- **Plasminogênio/Plasmina:** a plasmina é uma protease que digere uma ampla gama de proteínas teciduais como fibrina, protrombina, globulina etc. Sua forma inactiva, o plasminogênio, é activada por enzimas lisossômicas, quinases bacterianas, teciduais e plasmáticas. A presença da plasmina incrementa a permeabilidade vascular, provoca o surgimento de fibrinopéptides, libera cininas e actua sobre o complemento.
- **Bradicinina:** activado no interstício, esse peptídeo tem acção vasodilatadora de pequenas artérias e arteríolas, também aumentando a permeabilidade vascular. Por actuar em terminações nervosas, pode provocar o surgimento de dor.
- **Complemento:** é um fragmento proteico originário de uma proteína plasmática termolábil que se rompe devido a algumas reacções entre proteínas plasmáticas e intersticiais (como, por exemplo, as reacções antígeno-anticorpo). Aumenta a permeabilidade vascular por provocar a liberação de histamina ou por acção directa sobre a parede vascular. Também tem actividade de quimiotaxia, contribuindo para a exsudação celular, principalmente de neutrófilos.
- **Fibrinopéptides:** produto da transformação do fibrinogênio em fibrina (no sistema de coagulação) ou da acção da plasmina sobre essas duas substâncias, os fibrinopéptides têm acção quimiotática sobre os leucócitos, evento observado na fase de exsudação celular, e podem aumentar a permeabilidade vascular.

**2) Lipídios ácidos:** representados principalmente pela prostaglandina.

- **Prostaglandina:** participa de fases mais tardias da inflamação; é um composto de cadeias longas formadas por ácidos graxos, tendo sido observado primeiramente no líquido seminal (daí ter o nome de prostaglandina - "prosta"=próstata; "glandina"=provavelmente "glândula"); provocam contracção das células endoteliais e vasodilatação e potencializam as respostas vasculares oriundas da acção da bradicinina.

## FENÔMENOS VASCULARES

A fase vascular reúne todas as transformações ocorridas na microcirculação do local inflamado. Isso ocorre após alguns minutos do início da acção do agente flogístico, intervalo em que se processa a liberação dos mediadores químicos.

As modificações vasculares incluem alterações no leito vascular e no fluxo sanguíneo, o que origina diferentes formas de hiperemia, estas moduladas pela intensidade do agente agressor e pelos graus de resposta do tecido. Acompanhando a hiperemia vêm a isquemia e o edema, outras duas formas de reacções vasculares. Esses três fenómenos, juntos,

formam um conjunto de respostas vasculares imediatas à presença do estímulo agressor, sendo esse conjunto denominado de *Tríplice resposta de Lewis*.

Em termos macroscópicos, assim, imediatamente após a agressão, observa-se inicialmente uma zona esbranquiçada (isquemia), a qual é substituída por uma zona avermelhada ou eritema (hiperemia) ao redor do local agredido; mais tardiamente, surge aumento de volume local (edema). O mecanismo dessa resposta pode ser o seguinte:

1. **Isquemia transitória:** devido à constrição arteriolar oriunda de um reflexo axo-axônico local provocado pelo estímulo agressor; há parada do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, o local fica esbranquiçado.
2. **Hiperemia:** arteriolar ou activa: após a contracção e a parada de circulação sanguínea, o fluxo é restabelecido, sendo os capilares totalmente preenchidos por sangue; essa reacção na microcirculação, aliada à parada da estimulação simpática vascular, o que resulta em uma vasodilatação arteriolar por toda rede microcirculatória local, leva ao aparecimento do eritema (zona avermelhada); venular ou passiva: dilatação das vênulas mediada por estimulação farmacológica, principalmente histamínica, com posterior exsudação plasmática e edema.
3. **Edema:** devido ao aumento da pressão hidrostática e da permeabilidade venular, provocando perda de água e electrólitos e diminuição da velocidade sanguínea. Será mais bem estudado na exsudação plasmática.

Essa tríplice resposta é desencadeada por reflexos nervosos locais provocados pelo agente inflamatório. A hiperemia e o edema são mantidos por mais tempo devido à acção da fase irritativa, o que leva à fase exsudativa. Portanto, seguinte a uma reacção puramente nervosa (eléctrica), tem-se uma reacção farmacológica.

## FENÔMENOS EXSUDATIVOS

Os fenómenos da exsudação referem-se à migração, para o foco inflamatório, de líquidos e células, provenham eles de vasos ou dos tecidos vizinhos. Distinguem-se dois tipos de exsudação nessa fase: a exsudação plasmática, composta essencialmente por líquidos, e a exsudação celular.

## EXSUDAÇÃO PLASMÁTICA

**"Saída de plasma para fora da luz vascular, com quantidades diversas de água, electrólitos e proteínas".**

A saída do líquido plasmático ocorre principalmente nas vênulas, sendo pouco observada nos capilares e arteríolas. Isso é devido à estrutura histológica das vênulas, que apresentam menor aderência intercelular na sua parede em relação às arteríolas, fato esse que facilita o aumento da permeabilidade venular.

O aumento da permeabilidade vascular pode ser originado de mecanismos directos, em que o próprio agente agressor actua sobre a parede vascular, ou indirectos, em que há acção de mediadores químicos. Nesse caso, o aumento da permeabilidade pode ser devido ao surgimento de fendas na parede, isto é, surgem poros entre as células endoteliais. Esses poros ainda constituem foco de estudos, mas algumas hipóteses já foram aventadas: os endoteliócitos se contraem e se separam; os endoteliócitos somente se contraem, mas suas junções ainda se mantêm, havendo aumento do espaço entre essas células sem separação delas.

A exsudação plasmática é a responsável pela formação do edema inflamatório. O edema inflamatório segue a definição dada aos edemas em geral. Difere destes por ser composto por macromoléculas como albuminas, globulinas, fibrinogênio etc., constituindo o exsudado. A passagem deste da luz para o interstício segue a mesma etiopatogenia dos demais edemas. O aumento da permeabilidade vascular, fato não observado nos demais fenómenos de saída de plasma para fora do vaso, é peculiar aos edemas inflamatórios.

Podem ser imediatos e transitórios, observados 15-30 minutos após a agressão e regredindo após 3 horas, sendo oriundos das vênulas (ex.: reacção de hipersensibilidade tipo I); imediatos e prolongados, aparecendo imediatamente após a agressão e regredindo depois 8 horas (ex.: queimaduras graves), havendo agressão directa do endotélio; e tardio e prolongado, surgindo 2-4 horas após o aumento da permeabilidade inicial e tendendo a aumentar e estabilizar após 6 horas do seu início (ex.: queimadura por exposição ao sol) (Guidugli-Neto, 1997).

## EXSUDAÇÃO CELULAR

**"Passagem de células pela parede vascular em direcção ao interstício, ao local actuante do agente inflamatório."**

Os movimentos migratórios celulares são devidos, principalmente, à abertura de fendas na parede vascular - o aumento da permeabilidade, como foi visto -, aliada à liberação de mediadores químicos com acção de quimiotaxia, citados na fase irritativa. Colaboram com esses factores a diminuição da velocidade sanguínea - decorrente das modificações hemodinâmicas apresentadas na fase vascular - e, principalmente, a adesividade das células do tecido vascular (como hemácias e leucócitos) aos endoteliócitos. A marginação dessas células e seus movimentos de diapedese em direcção às fendas previamente formadas é que caracterizam uma exsudação celular, ou seja, os fenómenos celulares.

## FENÔMENOS CELULARES

Os fenómenos celulares da inflamação envolvem o accionar das capacidades celulares de movimentação, de adesão e de englobamento de partículas. O principal fenómeno é a saída de leucócitos da luz vascular e sua migração para o local agredido. Esse fenómeno segue algumas fases (Guidugli-Neto, 1997):

1. **Pavimentação:** os leucócitos posicionam-se adjacentes aos endoteliócitos. Para tal, é necessário que ocorra a marginação leucocitária, ou seja, os leucócitos saem da porção central do fluxo sanguíneo (local onde são comumente encontrados) e vão para a periferia do fluxo. Isso é possível graças à diminuição da velocidade do fluxo (estase sanguínea), decorrente dos fenómenos vasculares.
2. **Migração:** os leucócitos migram pelas fendas entre os endoteliócitos, graças a movimentos amebóides que realizam (diapedese). Primeiramente, a célula emite um pseudópodo (estrutura semelhante a pé) e, depois, o corpo celular. Vale dizer que a célula escolhe o local por onde passa, e essa via acaba sendo preferencial para outras células. Esse mecanismo de escolha ainda não é conhecido. Juntamente com o leucócito, podem passar passivamente eritrócitos. Denomina-se de *leucodiapedese* os movimentos diapedéticos dos leucócitos; dos eritrócitos, são denominados de *eritrodiapedese*.

A quimiotaxia é um factor preponderante na exsudação celular. A célula possui, em sua membrana plasmática, receptores para algumas substâncias. Algumas destas podem entrar

em contacto com esse receptor; parece existir um mecanismo, baseado na mudança conformacional do receptor, que faz com que a célula "perceba" a existência de maior quantidade dessa substância em locais específicos. Percebendo essa maior quantidade, a célula migra para o local. A descrição desse mecanismo ainda é especulativa. As substâncias quimiotáticas já foram descritas na fase irritativa da inflamação.

A variação qualitativa e quantitativa dos diferentes elementos celulares presentes no foco inflamatório promove diferenciações nesse local, que podem caracterizar, entre outras classificações, uma inflamação aguda ou crónica (veja classificação das inflamações).

Entre os processos agudos e crónicos, distinguem-se, basicamente, os seguintes tipos celulares:

#### 1) Inflamação aguda:

- Neutrófilos: granulócitos típicos de fenómenos agudos da inflamação, presentes em maior quantidade nesta fase devido ao seu alto potencial de diapedese e rápida velocidade de migração. Têm acção fagocítica e, se mortos, podem provocar necrose tecidual devido a liberação de suas enzimas lisossômicas para o interstício.
- Eosinófilos: encontrados nas inflamações subagudas ou relativas a fenómenos alérgicos e em alguns processos neoplásicos. Também possuem capacidade de fagocitose, mas menor que os neutrófilos.

#### 2) Inflamação crónica:

- Basófilos e mastócitos: granulócitos que aumentam de número em processos crónicos. Os basófilos contêm grânulos de heparina e histamina; os mastócitos, de histamina.
- Macrófagos: originados dos monócitos, essas células mononucleares são os "fagócitos profissionais", tendo acção sobre ampla variedade de antígenos. Observados mais comumente em estágios de cronicidade e granulomas.

Linfócitos e plasmócitos: migram mais lentamente que os neutrófilos para o foco inflamatório, tendo acção coadjuvante nas actividades macrofágicas. Reconhecem antígenos e desenvolvem respostas para eliminá-los, principalmente em quadros inflamatórios crónicos e granulomatosos.

Segundo Guidugli-Neto (1997), é importante lembrar que a noção de que os polimorfonucleares são típicos de inflamações agudas e de que os mononucleares são característicos de inflamações crónicas é, muitas vezes, académica. Em algumas situações, inflamações crónicas podem ter predominância de neutrófilos (por exemplo, osteomielites supurativas) e inflamações agudas, de mononucleares (por exemplo, infecções virais).

### **AS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS**

O sangue é composto por plasma, hemácias, plaquetas e leucócitos, sendo que os dois últimos são de grande importância na inflamação. As plaquetas são anucleadas e constituídas por restos citoplasmáticos de células gigantes da medula. Ela é importante por poder liberar serotonina, um mediador químico que aumenta a permeabilidade vascular.

Os leucócitos são divididos em dois grupos, o das células que possuem granulações específicas visíveis por acção de corantes especiais em seu citoplasma (denominados de granulócitos) ou com várias formas de núcleo (polimorfonucleares), e o das que possuem granulações, porém essas não são visíveis com o auxílio desses corantes, agranulócitos. No primeiro grupo temos neutrófilos, eosinófilos e basófilos e, no segundo, linfócitos e monócitos. Esses últimos são também considerados mononucleares, ou seja, seus núcleos possuem forma constante, invariável.

Os neutrófilos possuem um núcleo com 3 a 5 lobos e granulações específicas pequenas. São importantes na defesa do organismo contra os microrganismos pois, quando em substrato sólido, emitem pseudópodos que fagocitam o invasor, formando um vacúolo onde serão liberados os grânulos de enzimas digestivas, ocorrendo a destruição do invasor. Os eosinófilos possuem núcleo bilobulado e granulações grandes; sua função é a mesma da dos neutrófilos, porém eles não fagocitam o invasor e, para matá-los, liberam o conteúdo dos grânulos no meio extracelular. Os basófilos possuem núcleo volumoso, seus grânulos são bem grandes e contêm histamina e factores quimiotácticos para neutrófilos e eosinófilos.

O citoplasma do linfócitos é escasso, sendo que o seu núcleo ocupa praticamente toda a sua área. Apesar da morfologia semelhante, os linfócitos são muito diferentes entre si devido às proteínas que se localizam na membrana. Temos, por exemplo, os linfócitos B, que fazem secreção de anticorpos, e os linfócitos T, que facilitam essa secreção. Para diferenciarmos os linfócitos teríamos que fazer uso de técnicas imuno-histoquímicas. Os monócitos têm o núcleo ovóide e excêntrico, com cromatina frouxa e dois ou três nucléolos identificáveis. Essa célula, enquanto está circulante no plasma, passa por um processo de maturação. Quando essa maturação está completa, ela atravessa a parede de capilares e vênulas e transforma-se no macrófago, célula com grande capacidade fagocitária.

## **FACTORES QUE ALTERAM A INFLAMAÇÃO**

Os factores que alteram a inflamação estão relacionados com o agente agressor e com o hospedeiro. Esses dois elementos (agressor e hospedeiro) estabelecem uma inter-relação que assume características particulares, ou seja, cada hospedeiro, dependendo de suas características próprias e da relação com as características do agente agressor, manifestará um quadro inflamatório peculiar a seu estado pessoal. Assim, ao se analisar um processo inflamatório, deve-se observar principalmente o binómio AGRESSÃO-REAÇÃO.

Segundo Guidugli-Neto (1997), a agressão-reacção é dependente de factores ligados ao agente agressor, ao hospedeiro e ao local agredido.

### **RELACIONADOS AO AGENTE AGRESSOR**

1. Tipo de agente agressor: a natureza dos agentes agressores pode ser física, química e biológica; cada desses tipos provoca uma reacção inflamatória particular; para cada um deles existem subtipos que também interferem directamente na reacção inflamatória; assim, a agressão por calor ou pela electricidade (ambos agentes físicos) determinam reacções diferentes, bem como um bacilo pode provocar quadros inflamatórios diversos dos provocados por bactérias.
2. Características do agente: além do tipo de agente, suas características também determinam reacções inflamatórias típicas. Essas características envolvem principalmente a fonte geradora, no caso dos agentes físicos, o composto activo, no caso dos agentes químicos, e a família, o género e a espécie, no caso dos agentes biológicos. Por exemplo, inflamações purulentas ou supurativas são originadas das chamadas bactérias piogênicas (estafilococos); já alguns bacilos, devido à sua virulência e patogenicidade, podem originar inflamações granulomatosas. Da mesma forma existem agentes químicos que causam necrose liquefativa logo que entram em contacto com o tecido, e existem outros que actuam mais nas outras fases da inflamação, não exacerbando a degenerativo-necrótica.
3. Intensidade do agente: em termos gerais, quanto maior for a intensidade do agente, mais exacerbada será a resposta inflamatória; essa afirmação deve ser entendida em termos gerais, pois obviamente o conceito de intensidade também depende das

características do hospedeiro, ou seja, um agente agressor pode ser intenso para mim, mas não para você, e assim por diante. A palavra "intensidade" pode ser empregada para os agentes físicos; mas, para os agentes químicos, a intensidade deve ser entendida pela concentração do agente; já para os agentes biológicos, a intensidade é sinónimo de quantidade de microorganismos inoculados.

4. Tempo de exposição: em termos gerais, quanto maior o tempo de exposição ao agente, mais exacerbada é a resposta inflamatória. A inflamação crónica, por exemplo, forma-se devido à maior permanência do agente agressor em contacto com o hospedeiro. Logicamente que os demais factores interferentes nesse processo devem sempre ser considerados (como, por exemplo, características do agente e intensidade).
5. Capacidade de invasão: a capacidade de invasão diz respeito às propriedades que o agente possui de ultrapassar as barreiras de defesa do organismo, principalmente as barreiras externas. Por exemplo, existem bactérias com maior capacidade de penetração do que outras, o que favorece a disseminação do quadro inflamatório; as que possuem baixa invasividade podem originar, por sua vez, quadros inflamatórios mais localizados. O mesmo acontece com agentes físicos e químicos; por exemplo, alguns adesivos empregados no processo de restauração dentária possuem maior capacidade de penetrar na dentina do que outros, podendo causar inflamações pulpares com mais frequência. Outro exemplo seria os raios X, que possuem maior penetração do que os raios beta (Guidugli-Neto, 1997).
6. Resistência a fagocitose e à digestão: os agentes agressores resistem à fagocitose e à digestão de formas diferentes. Por exemplo, algumas bactérias são facilmente fagocitadas e digeridas, o que faz com que o processo inflamatório tenha curta duração; já alguns bacilos, como o *M. tuberculosis*, possuem alta resistência a fagocitose, sendo a inflamação da tuberculose do tipo crónica. Balas de projecteis também são de difícil fagocitose, assim como a partícula de restaurações de amálgama (originando a tatuagem por amálgama).

Alguns factores interferentes na inflamação ligados ao agente agressor dizem respeito mais aos agentes biológicos. Factores desse tipo incluem as relações ecológicas entre microorganismos, como sinergismo e parasitismo. A porta de entrada do agente agressor (por exemplo, via oral ou via respiratória) também influencia no quadro da inflamação, como é o caso do *M. tuberculosis*; quando esse parasita entra no hospedeiro via trato digestivo e não via trato respiratório, é necessário quase o dobro da quantidade de microorganismo em relação ao que penetra pelo trato respiratório para que a infecção se estabeleça (Guidugli-Neto, 1997).

## **FACTORES LIGADOS AO HOSPEDEIRO**

1. Estado de saúde: indivíduos já portadores de outras doenças podem manifestar quadros inflamatórios mais graves. É o caso, por exemplo, de portadores de *diabetes mellitus*; esses indivíduos possuem dificuldade de reparação, principalmente por terem alterações metabólicas e anatómicas significantes (por exemplo, arterioesclerose), as quais influenciam directamente nos vários momentos da inflamação; um exemplo de inflamação crónica nesses indivíduos são as gengivites e a periodontites, de difícil controle e tratamento.
2. Estado fisiológico: idade, sexo, etnia são alguns factores que interferem no quadro inflamatório; por exemplo, os idosos, por terem baixa imunidade, geralmente são mais susceptíveis a infecções e inflamações do que os mais jovens.

3. Estado nutricional: carência de vitaminas e de proteínas pode interferir no sistema de defesa do organismo, originando inflamações com características diversas.
4. Estado hormonal: segundo Guidugli-Neto (1997), existem hormônios que favorecem a inflamação (chamados de protoflogísticos) e os que evitam ou diminuem a inflamação (os antiflogísticos). Os protoflogísticos aumentam a permeabilidade vascular (como o hormônio do crescimento) e os antiflogísticos, ao contrário, diminuem a permeabilidade vascular e fazem com que haja menor exsudação celular. Esses hormônios, portanto, actuam directa ou indirectamente nos momentos da inflamação.

### **FACTORES LIGADOS AO LOCAL AGREDIDO**

1. Tipo de tecido: as características anatómicas e fisiológicas dos tecidos que compõem os parênquimas dos órgãos são diversas e determinam diferentes padrões de inflamação. Por exemplo, nos tecidos ósseos não se observa edema, característico das inflamações agudas; ao contrário, são mais comuns inflamações crônicas nesse local; já nos tecidos mais frouxos, como pálpebra, por exemplo, facilmente se instalam fenómenos exsudativos plasmáticos.
2. Suprimento sanguíneo: em geral, os tecidos vascularizados são mais resistentes a agressão, uma vez que o processo inflamatório se instala mais rapidamente. Os tecidos não-vascularizados, como córnea e cartilagem, primeiro devem desenvolver neovascularização para depois iniciar seu mecanismo de defesa.

## **CLASSIFICAÇÃO DAS INFLAMAÇÕES**

Por resultarem em alterações morfológicas teciduais de diferentes características, as inflamações recebem classificações, estas podendo ser quanto ao tempo de duração ou quanto ao tipo de elemento tecidual predominante.

### **QUANTO AO TEMPO DE DURAÇÃO**

Podem ser agudas ou crônicas, as primeiras tendo um curso rápido (entre 1 a 2 semanas) e as outras constituindo processos mais demorados (superam 3 meses). A variação entre os dois processos está directamente vinculada aos factores que influenciam a inflamação. Assim, de modo geral, diante de estímulos de intensidade na qual o hospedeiro consiga reagir de modo a tornar esse estímulo de curta duração, presenciar-se-á o aparecimento de exsudações plasmáticas e de neutrófilos, ambos característicos dos processos agudos. Por outro lado, a persistência do estímulo - exigindo uma reacção diferente da anterior por parte do hospedeiro - promove um aumento dos graus de celularidade (principalmente dos elementos mononucleares), o que determina uma fase proliferativa e reparativa e, portanto, de inflamação crônica.

Obviamente, existem casos em que há um curso agudo da inflamação, mas morfológicamente não se observam os elementos clássicos de uma inflamação aguda (intensa exsudação plasmática e presença de neutrófilos); em outras situações, ainda, pode-se observar que um quadro inflamatório crônico, que dura semanas, passa a exibir grande quantidade de neutrófilos e os sinais cardinais típicos da inflamação aguda; nesse caso, diz-se que a inflamação crônica se agudizou. Portanto, a relação cronológica e morfológica nem sempre é constante.

## **Inflamações agudas**

**"Resposta inflamatória imediata e inespecífica do organismo diante da agressão".**

A inflamação aguda é dita imediata por se desenvolver no instante da acção do agente lesivo, e inespecífica por ser sempre qualitativamente a mesma, independentemente da causa que a provoque.

## **Inflamações crónicas**

**"Reacção tecidual caracterizada pelo aumento dos graus de celularidade e de outros elementos teciduais mais próximos da reparação, diante da permanência do agente agressor".**

A inflamação crónica é sempre precedida pela inflamação aguda, processo em que se desenvolvem as fases inflamatórias anteriormente citadas com o intuito de eliminar o agente agressor.

Clinicamente, nas inflamações crónicas não se observam os sinais cardinais característicos das reacções agudas. Porém, todas as alterações vasculares e exsudativas que originam esses sinais clínicos continuam acontecendo, culminando com o destaque da última fase inflamatória, a fase produtiva-reparativa

## **QUANTO AO TIPO DE ELEMENTO TECIDUAL PREDOMINANTE**

Os diferentes quadros inflamatórios dependem da quantidade predominante dos seguintes elementos: exsudação, proliferação de células teciduais e necrose. A exsudação diz respeito à fase vascular e exsudativa da inflamação; a proliferação de células teciduais indica a fase produtivo-reparativa; e a necrose, a fase degenerativo-necrótica. No tocante à inflamação aguda, a partir desses elementos, pode-se reconhecer pelo menos cinco tipos de inflamação:

1. **Serosa:** predomina a exsudação de líquido amarelo-citrino, com composição semelhante à do soro do sangue. Exemplos: pleurite, rinite serosa, bolha devido a queimadura etc.
2. **Fibrinosa:** predomínio de exsudado fibrinoso que origina, aliado à presença de tecido necrótico, placas esbranquiçadas principalmente sobre as mucosas e as serosas. A inflamação fibrinosa é também chamada de "inflamação pseudomembranosa", quando presente nas mucosas, pois apresenta essa camada superficial esbranquiçada sobre a área inflamada, como se fosse uma membrana. Exemplos: pericardite fibrinosa, inflamação diftérica etc.
3. **Hemorrágica:** assim classificada quando se observa o predomínio do componente hemorrágico no tecido inflamado. Exemplo: glomerulonefrite aguda hemorrágica.
4. **Necrotizante ou ulcerativa:** sempre presente nos focos inflamatórios como indicativa da irreversibilidade das lesões nos tecidos, apresentando exsudados serosos, fibrinosos ou purulentos. A necrose pode ser causada pela agressão directa do agente ou pelos factores citados quando na descrição da fase degenerativa-necrótica da inflamação. A ulceração se dá quando a necrose é superficial, levando à perda do revestimento epitelial.

5. **Purulenta:** também denominada de supurativa, esse tipo de inflamação é composto pelo pus, líquido de densidade, cor e cheiro variáveis, constituído por soro, exsudado e células mortas - principalmente neutrófilos e macrófagos. Pode se apresentar sob várias formas como pústula (circunscrita na epiderme), furúnculo (circunscrita na pele, sendo de origem estafilocócica), abscesso e flegmão (ou celulite).



Drenagem da coleção purulenta de um abscesso em mandíbula. A retirada desse conteúdo, aliada a outras medidas terapêuticas, promove a resolução desse foco inflamatório.

**Abcesso:** cavidade neoformada encapsulada, com centro necrótico e purulento, parede interna com predomínio neutrofílico já em processo regressivo (essa parede é chamada de membrana piogênica uma vez que gera o pus) e camada externa com neovascularização e fenômenos exsudativos. Dessa última camada partem as respostas cicatrizantes ou de fibrose, dependendo da evolução do processo. Essas respostas estão directamente ligadas à eliminação do agente etiológico (que é, geralmente, de origem infecciosa por bactérias piogênicas) e à saída da coleção de pus existente no local. Em relação ao último factor, podem-se realizar procedimentos de drenagem desse pus quando esta não está presente sob a forma de fístulas ou ulcerações no local.

**Flegmão ou celulite:** neste tipo de inflamação purulenta não há formação da membrana piogênica, ou seja, a coleção de pus não se encontra concentrada em uma cavidade, mas sim, difusa sobre o tecido; além disso, há predominância dos fenômenos vasculares, com evidente eritema (hiperemia) e edema. O exsudato purulento é mais fluido, infiltrando-se no conjuntivo frouxo adjacente ao local inflamado. O flegmão é também chamado de *celulite*, nome dado para designar a inflamação do tecido subcutâneo.

Os tipos de inflamação até agora vistos são de natureza aguda. Veja agora a classificação para as inflamações crônicas.

## INFLAMAÇÃO CRÔNICA E GRANULOMAS

O conceito de inflamação crônica apresentado na classificação das inflamações foi:

**"Reação tecidual caracterizada pelo aumento dos graus de celularidade e de outros elementos teciduais, diante da permanência do agente agressor".**

Em termos clínicos, na maioria das vezes, a inflamação crônica é entendida segundo seu critério cronológico, ou seja, é o tipo de inflamação que perdura por longo tempo, não sendo visíveis os sinais cardinais de dor, tumor, calor, rubor e perda de função. Existe ainda o critério biológico, em que se classifica uma inflamação crônica segundo seus elementos teciduais, quais sejam fibroblastos, linfócitos, macrófagos (células ditas do sistema

mononuclear macrófágico) e pouca quantidade ou ausência de fenómenos exsudativos plasmáticos.

Contudo, muitas vezes, o clínico pode classificar uma inflamação como sendo do tipo crónica, mas, ao olharmos no microscópio, poderemos visualizar elementos teciduais que não correspondam a uma inflamação crónica. Portanto, a visão microscópica (ou biológica) não necessariamente concorda com a visão clínica; o diagnóstico, nesses casos, deve ser feito considerando-se ambos os critérios.

## O SISTEMA MONONUCLEAR MACROFÁGICO

O sistema mononuclear macrófágico (ou fagocitário) é formado por células originárias da medula óssea. A forma mais embrionária que compõe esse sistema é denominada de "promonócito" (ou "stem cell"), o qual origina, por intermédio das inúmeras maturações que sofre, uma colecção de células ditas da série monocítica. Os monócitos do sangue, uma forma mais madura que o promonócito, origina, por sua vez, células ainda imaturas que possuem destinos diversos segundo as condições fisiológicas ou patológicas do organismo.

O macrófago surge do monócito quando este sai da circulação e atinge o tecido. Derivam, assim, dos monócitos os macrófagos pertencentes ao tecido conjuntivo (denominados de "histiócitos"), os macrófagos do fígado (denominados de "células de Kupffer") e do baço, do pulmão ("macrófagos alveolares") e dos gânglios linfáticos ("histiócitos sinusoidais"). Cada uma dessas células são macrófagos, mas revelam, em determinadas situações, características particulares.

Daí se criar a denominação de "sistema mononuclear macrófágico", pois cada um desses macrófagos pode desempenhar funções peculiares.

As células desse sistema mostram as seguintes propriedades:

- a. alta capacidade de fagocitose de células do organismo e de outros corpos (inertes ou não);
- b. tendência a aderir em superfícies;
- c. possuem receptores específicos para imunoglobulinas do IgG, participando activamente das reacções de hipersensibilidade, incrementando os mecanismos de activação, reconhecimento e fagocitose;
- d. alto poder de digestão, devido à grande quantidade de lisossomos e de produção de enzimas lisossomais.

Nas inflamações crónicas, os macrófagos activados contribuem para a destruição tecidual e para a fibrose, característica nesse tipo de inflamação, devido à secreção de enzimas proteolíticas, de factores quimiotácticos para neutrófilos, de collagenases remodeladoras, de factores de crescimento etc.

Classicamente, então, a inflamação crónica é composta por células do sistema mononuclear macrófágico (linfócitos, plasmócitos e macrófagos), por destruição tecidual, decorrente da permanência do agente agressor (fase degenerativo-necrótica), e por tentativas de reparação (fase produtivo-reparativa), traduzida pela formação de vasos sanguíneos (angiogênese) e pela substituição do parênquima (a parte funcional do órgão) por fibras (fibrose).

Como há variação na quantidade dos componentes das inflamações crónicas, estas, semelhantemente às agudas, podem ser classificadas em:

1. **Inespecífica (ou não-específica):** esse tipo de inflamação é composto por células mononucleares associadas a outros tipos celulares; não há predominância de um tipo

celular; em geral, são observados linfócitos, plasmócitos e macrófagos em quantidades variadas. Na Odontologia, com frequência são vistas inflamações crônicas inespecíficas, causadas tanto por agentes físicos e químicos, quanto pelos biológicos. Exemplos são as gengivites crônicas, as pulpites crônicas, as mucosites etc.

O termo "específico", oposto ao inespecífico, era utilizado para as inflamações granulomatosas, pois acreditava-se que esse tipo de inflamação era particular da tuberculose.

- 2. Produtiva (ou hiperplásica ou proliferante):** como há predomínio de grande quantidade de fibras colágenas e de células, por vezes a inflamação crônica pode manifestar o sinal cardinal de tumor, ou aumento de volume local. Há, assim, a presença de uma massa tecidual evidente. Um exemplo em Odontologia é a hiperplasia fibrosa inflamatória, uma lesão de natureza inflamatória frequentemente associada a agentes agressores mecânicos; essa lesão é causada pela persistência do estímulo agressor, por exemplo, uma prótese total (dentadura) mal adaptada no rebordo alveolar ou no palato, o que leva ao desenvolvimento de um processo inflamatório crônico manifestado por aumento de volume no local.

O termo "hiperplasia" indica aumento da quantidade de células, principalmente de fibroblastos e de células epiteliais; "fibrosa", por se observar a presença de grande quantidade de fibras colágenas; e "inflamatória" para descrever a natureza da lesão. Um outro exemplo é a hiperplasia gengival medicamentosa, a qual também provoca aumento de volume, este agora causado por medicação anticonvulsivante.

No exemplo acima, há proliferação de fibroblastos, que caracteriza a inflamação crônica produtiva. Uma outra característica dessa inflamação é a produção de vasos sanguíneos, principalmente de capilares. Um exemplo típico é o granuloma piogênico, que também se manifesta como aumento de volume local e, histologicamente, apresenta grande quantidade de vasos sanguíneos neoformados.

O termo "granuloma" é empregado devido a uma crença antiga de que essa lesão era realmente um granuloma verdadeiro (hoje não se considera como tal) causada por bactérias piogênicas (daí a nomenclatura "piogênico"), o que também hoje se sabe que não é verdade; a nomenclatura dessa lesão é considerada actualmente inadequada, por se considerar como sendo simplesmente uma resposta local a agentes agressores de longa duração caracterizada pela proliferação de vasos sanguíneos.

Em algumas inflamações crônicas produtivas, como na sífilis, por exemplo, observa-se a proliferação de células endoteliais, as quais ficam no estroma mas não originam vasos sanguíneos. Essas células podem provocar a obliteração dos pequenos vasos, fenómeno denominado de endarterite obliterante ("endo" + "arterite" = endarterite; inflamação da arteríola, principalmente de sua camada íntima, levando a obstrução - "obliterante").

Portanto, a inflamação crônica produtiva é formada pela proliferação de fibroblastos, de células parenquimatosas (por exemplo, as células epiteliais na hiperplasia fibrosa inflamatória também proliferam), de vasos sanguíneos (capilares em sua maioria) e de células endoteliais.

- 3. Exsudativas:** algumas inflamações crônicas podem manifestar a presença de pus, principalmente se o tecido não for adequado para o desenvolvimento de uma inflamação aguda, como é o caso do tecido ósseo (veja factores locais que influenciam na inflamação). Esse tecido, ao ser agredido, manifesta imediatamente componentes teciduais de inflamação crônica, apesar de ter ainda um tempo de duração de

inflamação aguda. O pus é frequentemente visto em inflamações no osso, principalmente se a origem for infecciosa (como as osteomielites, por exemplo).

Um outro exemplo é as fístulas, formadas para promover a drenagem da coleção purulenta de abscessos de longa duração (veja a foto ao lado). Infecções causadas por fungos que provocam supuração e são resistentes a fagocitose (veja factores ligados ao agente agressor que influenciam a inflamação) também podem ter um curso crônico com a formação de pus (como a Blastomicose em pele e mucosa bucal).

Granulomatosa (formação de granulomas): tipo de inflamação em que se observam os granulomas, formações especiais de células que, de tão características, permitem um diagnóstico da doença mesmo sem a visualização do seu agente causal. Manifesta-se macroscopicamente ou clinicamente sob a forma de pequenos grânulos; daí o nome "granuloma".

**Granuloma:** pode ser definido como:

**"Hiperplasia focal, avascular, do sistema mononuclear macrófago, como resposta a agentes agressores de baixa virulência".**



Tuberculose miliar evidenciando a presença de grânulos, os quais se juntam e originam formações maiores denominadas de "tubérculos"; daí o nome "tuberculose".

São compostos fundamentalmente por macrófagos ou pela fusão destas células - as chamadas células gigantes ou multinucleadas. Essas células estão com quantidade aumentada ("hiperplasia") e restritas a uma local ("focal"). Não existem vasos na estrutura do granuloma, somente em sua periferia (daí o termo "avascular"). Linfócitos em grande quantidade e granulócitos escassos fazem parte também de sua constituição. Por fim, os agentes agressores são de baixa virulência, isto é, possuem poucas propriedades de agressão ao tecido (por exemplo, produção de toxinas), mas de alta patogenicidade, isto é, provocam ampla resposta no tecido.

A formação dos granulomas segue um padrão de defesa inflamatório em que se distinguem respostas de hipersensibilidade (imunológica). Inicialmente, há a proliferação de macrófagos, na tentativa de fagocitar o agente; essas células maturam e podem adquirir um padrão semelhante a célula epitelial, passando a chamar célula epitélioide; podem ainda se fundir, originando as células gigantes multinucleadas. Essas células ocupam, inicialmente, a porção central do granuloma. Na periferia, são observados linfócitos do tipo T, os quais caracterizam uma resposta de hipersensibilidade tardia; acredita-se que modulem a resposta dos macrófagos. Mais na periferia ainda proliferam fibroblastos e vasos sanguíneos, os primeiros para dar suporte a estrutura granulomatosa e os segundos, para nutri-la. Com o passar do tempo e o crescimento de granuloma, sua porção central pode

sofrer necrose caseosa, devido a carência nutricional. Forma-se, então, um centro necrótico.

Existem classificações para os granulomas utilizando critérios anatómicos e morfológicos, de etiologia (envolvendo a causa do processo) ou de patogenia (envolvendo os mecanismos de origem). Podem ser difusos e focais, conforme se distribuam pelos limites agredidos; simples e compostos, quando apresentam apenas macrófagos ou macrófagos associados a células gigantes, respectivamente; complexos (ou tuberculóides), quando se considera um padrão de granuloma composto, associado aos fenómenos de defesa imunitária do paciente; imunitários e não-imunitários, em que se mede principalmente o padrão de manutenção da estrutura granulomatosa a partir de elementos de defesa imune, como linfócitos; assim, diz-se que são imunitários os granulomas em que há diminuição do agente agressor; contudo, isso não garante que o granuloma seja resolvido; ao contrário, em muitas situações, os mecanismos de defesa imune contra o agente podem provocar maior destruição tecidual, aumentando o foco de necrose e contribuindo para a manutenção da estrutura inflamatória; supurativos ou não-supurativos, quando exibem pus, causado principalmente por bactérias piogênicas de baixa virulência.

O processo evolui para a cura mediante o desaparecimento do agente desencadeante, surgindo cicatrização ou regeneração.

## A TUBERCULOSE

A tuberculose é o exemplo clássico utilizado para a explicação das inflamações granulomatosas, devido principalmente ao seu aspecto histórico (essa lesão já vem sendo descrita há muito tempo). É causada principalmente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (existem ainda o *M. bovis* e o *M. tuberculosis avís*, também causadores da tuberculose, mas em menor escala), um bacilo aeróbico com alta resistência a fagocitose. A via de penetração desse bacilo é pelo trato respiratório, trato gastrointestinal ou pele, esses dois últimos mais raramente observados.

Existem duas formas da doença: a tuberculose primária e a secundária. A tuberculose primária ocorre quando o indivíduo entra em contacto com o bacilo pela primeira vez e não necessariamente manifesta a doença; na maioria dos casos, a forma primária é facilmente curável, estando muitas vezes restrita a um local do pulmão. Já a tuberculose secundária ocorre por uma reinfecção ou pela recidiva da primeira doença, assumindo uma evolução de cura mais difícil; nessa forma, a disseminação da doença para outros órgão, como rins, intestino etc. é mais observada. A forma primária é caracteristicamente granulomatosa; já na forma secundária a destruição tecidual é mais intensa.

O indivíduo, quando em contacto com o bacilo, desenvolve uma defesa específica para o microorganismo, na maioria das vezes bem eficiente, capaz de evitar uma reinfecção. Existem também vacinas compostas por formas inactivas do bacilo, que suscitam o desenvolvimento natural da imunidade. Contudo, as vacinações nem sempre são eficientes. Nos países em desenvolvimento actualmente, se evidencia a tuberculose como uma doença endêmica.

## A REPARAÇÃO

A reparação pode ser entendida como:

**"Processo de reposição do tecido destruído observado após a extinção dos agentes flogísticos".**

Como o conceito enfatiza, o processo de reparação só consegue se estabilizar e atingir o seu mais alto grau quando da eliminação do agente inflamatório. O tecido inflamado e que foi destruído vem sendo repostado durante toda a inflamação, traduzido pela fase produtivo-reparativa. Diz-se que há reparação completa quando houver restituição da morfostase e homeostase tecidual, iniciado já na fase irritativa da inflamação.

A reparação pode acontecer sob dois tipos, dependendo do estado de destruição do tecido e dos graus de transformação sofridos por este durante a flogose. São eles:

1. Regeneração: reposição de tecido idêntico ao perdido.
2. Cicatrização: substituição do tecido perdido por tecido conjuntivo fibroso.

A contracção (ou morfalaxia) dos tecidos, um fenómeno muito comum em animais inferiores, também constitui uma forma de reparação. As células se adaptam mecanicamente à nova situação do tecido após a agressão. No homem, a contracção é vista somente em nível microscópico.

Qualquer que seja a forma de cura das inflamações, é importante que se tenha conhecimento de como se processa cada tipo de reparação, com o intuito de estimular e/ou corrigir esses processos.

## REGENERAÇÃO

**"Organização tecidual com substituição das células mortas ou lesadas por novas células, idênticas às originais".**

A regeneração promove a restituição da integridade anatômica e funcional do tecido. Todo o procedimento regenerativo se realiza em tecidos onde existem células lábeis ou estáveis, isto é, células que detêm a capacidade de se regenerar através de toda a vida extra-uterina (por exemplo, células epiteliais, do tecido hematopoiético etc.); por intermédio da multiplicação e organização dessas células origina-se um tecido idêntico ao original. Além dessa condição, a restituição completa só ocorre se existir um suporte, um tecido de sustentação (como parênquima, derma da pele etc.) subjacente ao local comprometido. Esse tecido é o responsável pela manutenção da irrigação e nutrição do local, factores essenciais para o desenvolvimento da regeneração dentro dos padrões normais.

É normal no organismo a reposição de células, tipo de regeneração classificado como **fisiológica**, ou seja, a proliferação celular é contínua para manter a estrutura e o funcionamento dos órgãos. Um exemplo é a mucosa bucal (e as demais mucosas), em que o epitélio prolifera continuamente para a renovação das camadas epiteliais. Há ainda a regeneração compensadora, observada nos órgãos pares (por exemplo, pulmão, rins etc.); quando um dos órgãos é destruído, o outro assume processos regenerativos mais intensos para compensar a destruição do seu par. Por fim, diz-se que há regeneração patológica quando houver destruição tecidual e perda da homeostase e da morfostase.

As fases da regeneração incluem um momento em que há demolição das células lesadas e inflamação, seguido por intensa proliferação (respectivamente, **fases de demolição e**

**progressão**). Inúmeras hipóteses vêm sendo formuladas para explicar o processo regenerativo, envolvendo, dentre outros, elementos humorais, circulatórios etc. Actualmente sabe-se que algumas proteínas da matriz extracelular estimulam a proliferação celular, bem como existem alguns genes responsáveis pela mitose celular. As experiências nesse campo hoje em dia são bem actuanes.

Um conceito importante a ser considerado nos processos de regeneração é a **diferenciação celular**, transformações que a célula desenvolve durante seu ciclo de vida pelas quais vai adquirindo especializações; assim, uma célula embrionária, para atingir o "status" de célula epitelial, passa por estágios de transformação (principalmente de suas organelas e de seu metabolismo) até assumir um comportamento de célula epitelial.

Nos processos regenerativos, em geral, quanto mais diferenciada for uma célula (isto é, mais especializada), menor é seu grau de multiplicação e regeneração. Contudo, esse princípio não pode ser generalizado para todos os tipos celulares, pois a localização e a capacidade da célula de sofrer agressões influenciam em seu comportamento regenerativo. Por exemplo, as células da mucosa bucal (células lábeis) são mais facilmente regeneradas do que as de pele (também lábeis); já as células da medula óssea (novamente lábeis) têm regeneração completa.

As células estáveis (com menor poder mitótico em relação às lábeis e bem diferenciadas) possuem capacidade de regeneração bem variável de órgão para órgão. O fígado, por exemplo, regenera-se completamente, inclusive sua estrutura estromática, ou seja, vasos sanguíneos, sistema de ductos, arcabouço conjuntivo etc. Já no rim, o glomérulo não se refaz após destruição completa, mas o epitélio tubular pode se regenerar completamente. A cartilagem, por outro lado, não se refaz, assim como os ácinos das glândulas salivares. O tecido ósseo tem regeneração mais complexa, mas também pode adquirir sua estrutura original.

Para as células permanentes (ou perenes) (com baixíssimo poder mitótico e alta especialização), a regeneração praticamente inexistente. As células nervosas, por exemplo, não se proliferam, portanto, não se regeneram. O tecido nervoso periférico, quando agredido (por exemplo, rompimento da fibra), pode se restituir não por proliferação da célula, mas pelo prolongamento do axônio mais próximo, juntamente com a acção de células satélites ao feixe vascular (as células de Schwann). Portanto, é um processo reparativo, mas não uma regeneração. Processo semelhante é visto nas células musculares, cuja reparação advém principalmente do sarcoplasma.

## **CICATRIZAÇÃO**

Diante de grandes destruições teciduais, que ultrapassam os limites da regeneração, ou perante a destruição de células perenes, a reposição tecidual é feita às custas da proliferação de células menos diferenciadas, como é o caso das pertencentes ao tecido conjuntivo. Dá-se início, então, ao processo de cicatrização.

### **"Reposição de tecido destruído por conjuntivo neoformado não especializado".**

A cicatrização é a forma mais comum de cura dos tecidos inflamados. Nela se tem uma reposição tecidual, porém a anatomia e a função do local comprometido não são restituídas, uma vez que se forma a **cicatriz**, tecido conjuntivo fibroso mais primitivo que substitui o parênquima destruído.

Para que possa haver cicatrização completa, são necessárias eliminação do agente agressor, irrigação, nutrição e oxigenação. Esses factores são os que determinam o

equilíbrio de eventos que compõem a cicatrização, eventos esses divididos didacticamente em três fases:

1. Fase de demolição: após 24h da ocorrência da lesão há predomínio de mononucleares, principalmente os macrófagos, no local. Estes promovem a digestão do tecido morto, do agente agressor e do coágulo - formado a partir do extravasamento de sangue no local - , elementos que levam ao desencadeamento das fases inflamatórias. Formações como fibrina, crosta composta de soro e hemáceas, impedem que o tecido se resseque, mantendo um ambiente favorável à reparação.
2. Fase de crescimento do tecido de granulação: proliferação de fibroblastos e de células endoteliais dos capilares vizinhos à zona agredida. Essas células formam pequenos brotos endoteliais que crescem e penetram na zona agredida, onde se canalizam, anastomosam-se a outros brotos, constituindo alças capilares. Este sistema vascular neoformado apresenta aumento de permeabilidade nas suas novas junções capilares, com grande saída de elementos sanguíneos, água, electrólitos e proteínas. Fibroblastos acompanham o tecido endotelial, migrando para essa nova matriz tecidual e secretando fibras colágenas.

Clinicamente, observa-se, no local da lesão, grânulos avermelhados e brilhantes, os quais correspondem aos brotos vasculares, mergulhados em um material gelatinoso, translúcido e frouxo. Daí o nome "tecido de granulação". O tecido de granulação é, assim, constituído por brotos capilares em diferentes formas de organização, estroma essencialmente proteico, leucócitos e hemácias. Dele partem as repostas da terceira e última fase da cicatrização.

Lembre-se que o tecido de granulação é diferente do [granuloma](#); o mesmo deve ser dito do tecido fibrinoso (que contém muita fibrina) e do tecido fibroso (que contém grande quantidade de fibras colágenas).



Tecido de granulação sobre a pele após queimadura. As setas apontam os "grânulos" avermelhados, representativos de brotos capilares recém-formados. Veja que a consistência desse tecido é gelatinosa e a superfície é húmida. Com o amadurecimento do tecido de granulação e o início da fibroplasia, esse tecido se desidrata e vira uma crosta, que se solta espontaneamente.

3. Fase de maturação ou fibroplasia: ocorre proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno, que comprime os capilares neoformados, diminuindo a vascularização (desvascularização). A pressão contínua do colágeno e sua retracção conduzem à contracção da cicatriz fibrosa. Na pele, por exemplo, a regeneração do epitélio principia por volta do segundo e terceiro dias e, no conjuntivo, observa-se proliferação fibroblástica preenchendo o defeito do tecido. Ao final, tem-se, com a collagenização,

uma cicatriz acelular relativamente clara, que pode atenuar ou mesmo desaparecer clinicamente.

O tecido de granulação é formado principalmente nas inflamações exsudativas, tanto supurativas quanto fibrinosas, nas inflamações crônicas em geral, em processos de trombose, quando há reorganização do trombo, em neoplasias e em ferimentos com grande perda tecidual. Nas extrações dentárias, por exemplo, a perfeita reparação do alvéolo dental depende fundamentalmente da permanência do tecido de granulação dentro do alvéolo, originado a partir da hemorragia provocada pela extração.



Tecido de granulação em cicatrização de abscesso, uma inflamação supurativa. A seta aponta os pequenos grânulos observados nesse tecido.

As cicatrizes promovem contração do tecido adjacente pois as fibras colágenas, ao amadurecerem, diminuem de tamanho e perdem a elasticidade. Essa perda de elasticidade, por sua vez, faz com que a cicatriz seja pouco resistente ao estiramento. Em alguns casos, por exemplo, a reparação pode se complicar. Essas complicações incluem infecções durante o processo reparativo (retardando este por se iniciar novamente uma inflamação aguda no local), alterações pigmentares (pode haver, por exemplo, depósito de hemossiderina) e dor (principalmente quando está envolvida a cicatrização de fibras nervosas).

O quelóide, cicatriz tumoriformes, mais comuns nos indivíduos de raça negra, também consiste uma complicação da reparação, em que forma um tecido liso e brilhante, com superfície elevada, devido ao fenômeno de hialinização de fibras colágenas.



Múltiplos quelóides originados de hábito de mordedura das mãos (um tipo de hábito parafuncional). Veja que a cicatriz é volumosa e de superfície lisa.

## FACTORES QUE ALTERAM REPARAÇÃO

As fases da cicatrização referem-se às cicatrizações de primeira intenção, ou seja, que se desenvolveram dentro dos limites normais de intensidade e duração. Esses itens, se alterados, determinam o desenvolvimento da cicatriz por segunda intenção, cujas fases acontecem mais lentamente e cujo tecido de granulação é hiperométrico. Acontece em tecidos com perdas muito grandes, exsudado abundante e feridas com margens traumatizadas. Os factores que alteram a reparação, tornando-a patológica, podem ser locais ou gerais. Até certo ponto, esses factores coincidem com os interferentes no processo inflamatório.

### FACTORES LOCAIS

1. Tipo de agente: nesse factor, devem ser considerados os mesmos aspectos envolvidos nas inflamações. De modo geral, agentes agressores de curta duração, de baixa patogenicidade, etc., permitem que se desenvolva um processo regenerativo ou uma cicatrização por primeira intenção. Assim, incisões cirúrgicas realizadas com técnica e instrumental adequados provocam um processo reparativo ideal; o contrário, por outro lado, também é verdadeiro. Os mesmos princípios são aplicados para os demais agentes agressores.
2. Contaminação: as contaminações constituem um factor de retardo da reparação. Em geral, as feridas não expostas ao meio externo não possuem resistência alguma às infecções nas primeiras seis horas, havendo acréscimo da resistência com o passar do tempo; já as feridas expostas são mais resistentes.

Deve-se abordar também a origem da infecção; as infecções de origem externa devem ser consideradas com cuidado nos actos operatórios, dada a sua alta probabilidade de ocorrência; as endógenas (de origem interna), por sua vez, podem ser de difícil resolução, pois são resultado de bacteremias transitórias (grande quantidade de bactérias circulantes no sangue), a qual tem grande afinidade pela colecção proteica local (necrose, hematomas, tecido de granulação) propiciada pelos processos reparativos.

3. Características da ferida: feridas maiores demoram mais tempo para cicatrizar do que feridas menores, estando susceptíveis às infecções. O local da ferida também constitui um factor interferente; as diferenças de tensividade que existem entre os tecidos pode ser um factor complicador, pois, faz parte do processo de cicatrização a contracção do tecido fibroso; em tecidos com alta tensividade, essa contracção fica dificultada. Além disso, a cicatriz final não consegue adquirir o mesmo grau de elasticidade inicial.
4. Outros factores: a manutenção da irrigação sanguínea é fundamental para a reparação; tecidos pouco vascularizados ou com isquemia tendem a ter reparação mais lenta. As bordas dos tecidos submetido a acto cirúrgico devem ser mantidas imóveis, para o bom andamento da reparação.

Por fim, traumas na região com processo reparativo praticamente não interferem neste; ao contrário, em algumas situações, facilitam a reparação, pois praticamente se elimina a fase de demolição.

## **FACTORES GERAIS**

Incluem o estado fisiológico (principalmente idade) e estado nutricional do paciente, temperatura do local e terapêutica com medicamentos. Pacientes com mais idade têm uma tendência a reparar mais lentamente, devido às deficiências de circulação. A ausência de vitamina C (denominada "escorbuto") e a deficiência de proteínas também impedem a cicatrização. Hormônios em excesso, como os corticosteróides da adrenal, também podem prejudicar a cicatrização. Por fim, a utilização de medicamentos contendo zinco facilita o processo reparativo; já drogas antineoplásicas, ao contrário, são contra-indicadas em pacientes com cicatrizações em andamento.

## ALTERAÇÕES DE CRESCIMENTO E DIFERENCIAÇÃO

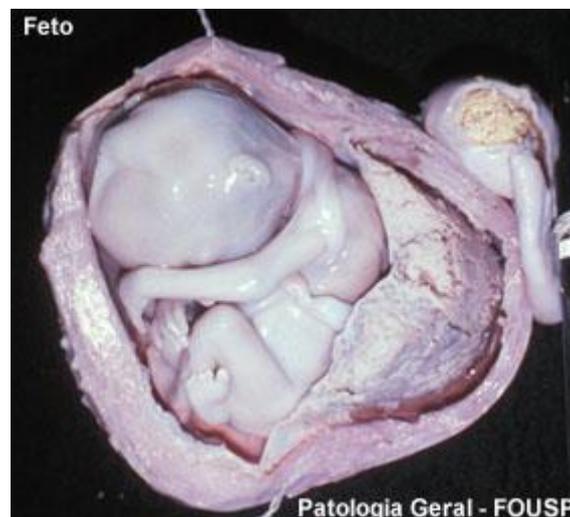
Quando se aborda sobre o desenvolvimento de um indivíduo, imediatamente deve-se pensar nos processos de crescimento e de diferenciação, elementos essenciais para a dinâmica de formação do ser. Através da mudança quantitativa (o crescimento) e qualitativa (diferenciação) das células, obtêm-se as variantes de forma e de função teciduais. Os inúmeros tipos de tecido assim formados, sob um regime de morfostase e homeostase constante, promovem, por assim dizer, a organização e caracterização do indivíduo.

O potencial de crescimento e diferenciação varia de célula para célula. Quanto ao potencial e multiplicação, as células podem ser classificadas em perenes (baixa multiplicação devido à seu alto grau de diferenciação), estáveis (multiplicam-se mais que as perenes, mas possuem baixo índice mitótico se comparada com as lábeis) ou lábeis (alto grau de mitoses). Cada um desses grupos celulares manifestará diferentes aspectos morfológicos diante de agressões.

Quando existem alterações nos processos de crescimento e diferenciação instauram-se os chamados distúrbios de desenvolvimento e crescimento. Estes podem ser divididos em distúrbios congênitos e distúrbios adquiridos.

**Os distúrbios congênitos** estão presentes ao nascimento, enquanto os distúrbios adquiridos desenvolvem-se após o nascimento durante os processos de renovação das populações celulares (a qual também envolve morte, multiplicação e diferenciação). Especificamente para os distúrbios congênitos, existe uma disciplina que se dedica somente a ele (denominada Teratologia).

**Os distúrbios adquiridos**, por outro lado, são estudados por várias disciplinas (não que os congênitos também não o sejam), não havendo uma especialização dessa matéria.



Feto dentro do útero materno. Nessa fase de formação dos tecidos elementares do ser podem actuar agentes que provocam distúrbios os quais podem se manifestar ao nascimento (distúrbios congênitos).

As alterações em cada fase de organização do ser - crescimento, desenvolvimento e diferenciação - possuem características peculiares, principalmente em relação ao elemento celular envolvido. Assim, constituem processos distintos de distúrbios, recebendo nomenclaturas específicas, as quais estão listadas em "alterações de desenvolvimento", "alterações de crescimento" e "alterações de diferenciação".

## EMBRIOLOGIA E TERATOLOGIA

A teratologia aborda os distúrbios congênitos (presentes ao nascimento).

**“A Teratologia (*teratos* = monstro; *logus* = estudo) consiste no estudo das malformações congênitas, ou seja, das anomalias de desenvolvimento que provocam alterações morfológicas presentes ao nascimento”.**

As alterações morfológicas, citadas no conceito, podem variar de uma formação defeituosa de um ou mais órgãos até a ausência completa destes. Para se entender a origem das malformações, devem ser considerados os conceitos de Embriologia Humana, entre eles, o de indução embrionária.



Feto diencéfalo, ou seja, com dois encéfalos. Devido ao nascimento de aberrações como esta é que surgiu a disciplina Teratologia (*teratos* = monstro; *logia* = estudo).



Vemos aqui uma criança que, durante a organogênese, desenvolveu um segundo feto em seu abdômen. Esse fenômeno é decorrente de agentes teratogênicos.

A indução embrionária consiste na capacidade de um tecido orientar a diferenciação e evolução de tecidos vizinhos. Assim, um grupo primário de células determina (induz) a multiplicação e a diferenciação de um segundo grupo celular, que por sua vez age em um terceiro, e assim sucessivamente. O desenvolvimento embrionário, pois, pode ser definido como uma série sucessiva de induções de ordem crescente, ou seja, em que há, a cada indução, influência de um grupo cada vez maior de células.

A sequência dos processos de indução promove uma variedade morfofuncional das células embrionárias, que passam a se organizar em grupos conforme a sua semelhança. Formam-se, então, os tecidos, a partir dessa diferenciação (especialização) e crescimento celular. São traçados os primeiros esboços dos órgãos do futuro ser nessa fase embrionária, denominada "organogênese".

Na organogênese, é de crucial importância a migração celular. A atividade dinâmica dessas migrações é orientada pelos fenômenos indutores e, principalmente, pelo meio em que se encontra o embrião. Assim é que o efeito gravitacional, o gradiente de concentração do meio, oxigenação etc. são elementos determinantes na organização do ser.

Diante da complexidade dos acontecimentos que envolvem os processos de desenvolvimento embrionário, fica evidente que qualquer irregularidade nos fenômenos de transformação presentes neste processo pode levar ao aparecimento de malformações. Uma acção perturbadora sobre a proliferação, a migração ou a diferenciação celular pode induzir uma cascata de efeitos que culminam nas anomalias de desenvolvimento. Daí o período de organogênese ser o mais vulnerável aos efeitos teratogênicos (agentes que comprovadamente agredem as células durante a fase embrionária), uma vez que, nesta fase, estas três actividades - proliferação, migração e diferenciação - são constantemente observadas. Os tecidos já diferenciados também podem ser afectados pelos agentes teratogênicos, apesar de o risco de malformações ser reduzido depois que a morfogênese está completa.

## AGENTES TERATOGENICOS

Os agentes teratogênicos - ou teratógenos - são os responsáveis pelo aparecimento das malformações. Podem ser de origem genética ou ambiental.

### FACTORES GENÉTICOS

- a. factores gênicos: envolvem a herança dos genes que causam a anomalia. Um exemplo de malformação oriunda desse factor é a polidactilia (o indivíduo apresenta mais de cinco dedos, principalmente nas mãos).
- b. factores cromossômicos: abordam as aberrações cromossômicas representadas pelo número anormal de cromossomos. Um exemplo seria a Síndrome de Down.

### FACTORES AMBIENTAIS

- a. agentes infecciosos: um teratógeno desse tipo é o vírus da rubéola, cuja infecção, nas primeiras quatro semanas após a concepção, possui altos riscos de gerar malformações do tipo lesões cardíacas, microcefalia (encéfalo pequeno), retardo no crescimento etc.



Duas crianças gêmeas unidas (fusionadas) pelo tronco. Esse distúrbio é decorrente de algum teratógeno, provavelmente de origem ambiental.

- b. agentes químicos: envolvem substâncias químicas e drogas. Exemplos clássicos seriam o álcool (causando hipoplasia maxilar (maxila pequena), microcefalia (encéfalo pequeno)

e retardo do crescimento) e a talidomida, uma droga utilizada no passado durante a gestação para alívio de enjoo (provocando focomelia, ou seja, mãos e pés inseridos directamente no tronco) etc.

- c. agentes físicos: destaca-se, principalmente, a radiação. Pode causar cegueira, defeitos cranianos e microcefalia (encéfalo pequeno).

### **FACTORES CRONOLÓGICOS**

Dependendo do estágio de desenvolvimento embrionário no qual actua o teratógeno, as manifestações das malformações são variadas. Um exemplo seria a rubéola que, se adquirida durante a sexta semana, determina o aparecimento de alterações oculares. Por outro lado, se a infecção corre na oitava semana, há o condicionamento de surdez congénita.

### **FACTORES CONSTITUCIONAIS**

A constituição genética de uma população é um factor importante de predisposição a determinado efeito teratogénico. Assim, um agente comprovadamente teratogénico para um grupo não necessariamente o seja para indivíduos de outra espécie. A mesma afirmação é válida para populações de diferentes raças pertencentes a mesma espécie.

## **ALTERAÇÕES DE DESENVOLVIMENTO**

As alterações de desenvolvimento constituem modificações da forma original devido a algum desequilíbrio durante a acção do binómio crescimento-diferenciação. Podem acometer um pequeno grupo de células, um órgão inteiro ou um indivíduo como um todo (como no caso das teratologias).

Dependendo do grau de acometimento e do grupo celular afectado, as alterações de desenvolvimento adquirem particularidades morfológicas, as quais recebem nomenclaturas:

**AGENESIA:** ausência total ou parcial de um órgão. Comum nas anomalias congénitas. Um exemplo é agenesia de dentes (principalmente de incisivos laterais). Em alguns casos, a agenesia de algum órgão (como encéfalo - anencefalia) pode não ser compatível com a vida.

**APLASIA:** há somente um esboço embrionário de uma região ou órgão, sem o completo desenvolvimento destes.

**HIPOPLASIA (*hipo = escassez; plasia = formação*):** formação deficiente de parte ou totalidade de um órgão ou tecido. Há diminuição do número de células, porém, estas conservam morfologia e função normais; o tecido ou órgão é que tem o volume e a função diminuídos. Em algumas situações, como em órgãos pares, a hipoplasia pode passar despercebida.

**ATRESIA:** quando não há o completo desenvolvimento de um órgão oco ou de um ducto, não permitindo a distinção dos lúmens desses órgãos.

**ECTOPIA:** quando um tecido ou órgão se localiza em local não comumente observado. Por exemplo, glândulas sebáceas na mucosa bucal (grânulos de Fordyce) (lembre-se de que a mucosa bucal não possui glândulas sebáceas normalmente).

## OUTRAS ALTERAÇÕES DE CRESCIMENTO

As alterações de crescimento envolvem variantes morfológicas em que se notam modificações quantitativas, ou seja, alterações no volume ou no peso de um órgão ou tecido. Recebem as seguintes nomenclaturas:

**ATROFIA:** diminuição do volume de uma região ou de um órgão, quando estes já atingiram a idade adulta (já estão formados). A quantidade de células diminui devido a carência nutricional, a isquemia da região, a factores fisiológicos (por exemplo, na senilidade os tecidos diminuem de volume) ou por desuso do órgão (por exemplo, a atrofia muscular em indivíduos imobilizados por muito tempo). 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.

**HIPERPLASIA (hiper = excesso; plasia= formação):** aumento do número de células parenquimatosas, que mantêm seu tamanho e função normais. Porém, o tecido ou órgão hiperplásico tem seu volume aumentado, bem como sua função. Comum em células lábeis ou estáveis. Ex.: aumento de volume do tecido conjuntivo fibroso em pacientes portadores de próteses totais desajustadas. À essa lesão dá-se o nome de hiperplasia fibrosa inflamatória.

**HIPERTROFIA (hiper = excesso; trofia = nutrição):** aumento do volume celular provocado pelo aumento individual do tamanho da célula, sem alteração do seu número. Comum em células permanentes ou estáveis (células musculares, principalmente). Ex.: atleta halterofilista apresenta suas células musculares aumentadas.

Tanto a hiperplasia quanto a hipertrofia podem ser de origem hormonal, em que actuação de hormônios para o aumento da quantidade ou de volume celular; pode ainda ser compensadora, ou seja, para compensar algum estímulo; e, por fim, nutricional, em que há aumento da quantidade ou do volume celular em função do aumento da vascularização no local.

## ALTERAÇÕES DE DIFERENCIAÇÃO

As alterações de diferenciação envolvem modificações qualitativas das células, ou seja, há alterações em seu comportamento. São distinguidas as seguintes nomenclaturas

**METAPLASIA (meta = mudança; plasia= formação):** 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. Ex.: a célula cilíndrica dos epitélios respiratórios pode adquirir características de célula escamosa (semelhante a do epitélio cutâneo). Esse processo é denominado de metaplasia escamosa.

**DISPLASIA (dis = diferente; plasia = formação):** proliferação celular excessiva, acompanhada de ausência ou escassez de diferenciação. Precedido por uma irritação ou inflamação crônica, o processo displásico pode regredir se retirada a causa irritante. Constitui uma forma reduzida de anaplasia.

**ANAPLASIA:** desdiferenciação celular, ou seja, as células adultas adquirem características mais primitivas (embrionárias). Indica desvios da normalidade mais acentuados do que na displasia, além de ser irreversível. Representa o melhor critério para o diagnóstico de malignidade dos tumores (neoplasias).

# NEOPLASIAS

As neoplasias podem ser conceituadas como:

**"Proliferações locais de clones celulares cuja reprodução foge ao controle normal, e que tendem para um tipo de crescimento autônomo e progressivo, e para a perda de diferenciação."**

O conceito indica bem a origem da palavra "neoplasia": "neo"= novo; "plasia" = formação. O crescimento autônomo de uma população celular, bem como a liberdade de diferenciação (a perda da diferenciação pode ser entendida como uma acção que a célula adquire de se especializar segundo novas regras, interpretada por nós como sendo uma perda da diferenciação normal) indicam que há um novo tecido se formando no local.



Hepatocarcinoma, neoplasia maligna epitelial no fígado. Veja como já na macroscopia é possível ver que se trata de realmente um tecido novo, dada suas características bastante distantes do órgão normal (veja o destaque e as setas). O tecido neoplásico parece ser elevado e com superfície irregular, enquanto o tecido normal é plano e com superfície lisa.

Alguns autores chamam as neoplasia de "tumor", a despeito de esse termo se referir a qualquer aumento de volume (lembre-se do **sinal cardinal "tumor"** nas inflamações) não necessariamente neoplásico. Trata-se de um convenção cuja adopção e proposta devem ser sempre esclarecidos pelo grupo que a adopta.

Um ponto importante desse novo tecido no local, com características próprias, é que as células que o compõem estão alteradas geneticamente (a teoria de que a origem das neoplasias, bem como dos demais grupos de patologias está no código genético está cada vez mais forte hoje, haja visto o projecto genoma, de âmbito mundial...). Isso indica que a célula-mãe, estando alterada geneticamente, passará essa alteração para as células-filhas.

Esse fato, aliado ao desconhecimento do mecanismo completo de formação das neoplasias e de sua etiologia, fazem destas um grupo de patologias de cura difícil e de inúmeros investimentos em pesquisa no mundo inteiro.

## ETIOLOGIA

Os agentes causadores das neoplasias ainda constituem um mistério. Devido à complexidade de alterações celulares presentes, ainda não se conseguiu isolar o agente agressor. De qualquer forma, estes foram agrupados como se segue, tendo uma participação no mecanismo neoplásico ainda não muito bem definido.

As pesquisas envolvendo a etiologias das neoplasias abordam uma possível origem a partir da alteração directa do DNA. Isso implica que o agente agressor foi de tal ordem que suplantou os mecanismos de reparação do DNA naturalmente disponíveis. Acredita-se hoje que, para uma célula se tornar neoplásica, são necessárias inúmeras mutações, ou seja, várias modificações no código genético em intervalos de tempo distintos para que a célula adquira fenótipo neoplásico. Vale dizer que uma célula normalmente sofre mutações no decorrer do seu ciclo (segundo Guidugli-Neto (1997), cerca de 1000000 mutações ocorrem no ciclo normal celular, devido à imperfeição do nosso sistema de reparo do DNA).

Em termos genéticos, os genes alterados e ditos promotores das neoplasias são denominados de oncogenes. Esses oncogenes podem ter seu alelo activo ou inactivo (nesse último caso, conhecido como "proto-oncogene"); produzem grande quantidade de proteínas, as quais já bem conhecidas e pesquisadas. Essas proteínas podem servir futuramente como fonte de diagnóstico precoce neoplasia, por intermédio de sua detecção (utilizando sistemas de marcação proteica de rastejamento genético) já nos primeiros momentos da formação da célula neoplásica.

Um outro mecanismo de origem das neoplasias envolveria os agentes epigenéticos, ou seja, que causariam alterações na expressão do DNA mas não directamente em sua estrutura. Um exemplo são alguns agentes químicos que promovem a carcinogênese (origem do câncer) não por lesão directa da estrutura do DNA, mas provavelmente por seleccionarem e facilitarem a viabilidade de alguns elementos celulares já mutados.

Didacticamente, os agentes neoplásicos podem ser divididos em:

### **AGENTES FÍSICOS**

- a. energia radiante: representadas pela radiação ultra-violeta e pelo raio X. Provocaram danos directos à estrutura do DNA.
- b. energia térmica: principalmente exposições constantes ao calor ou queimaduras, envolvendo principalmente lesões em pele. A constante exposição ao calor implica um alto grau de renovação celular, principalmente do epitélio cutâneo, o que faz com que a célula se multiplique constantemente, aumentando a probabilidade de mutações. Carcinoma epidermóide (neoplasia maligna epitelial) em lábio inferior é muito comum em países tropicais, acredita-se devido à grande exposição sol e à fragilidade do revestimento cutâneo e mucoso dessa região labial.

### **AGENTES QUÍMICOS**

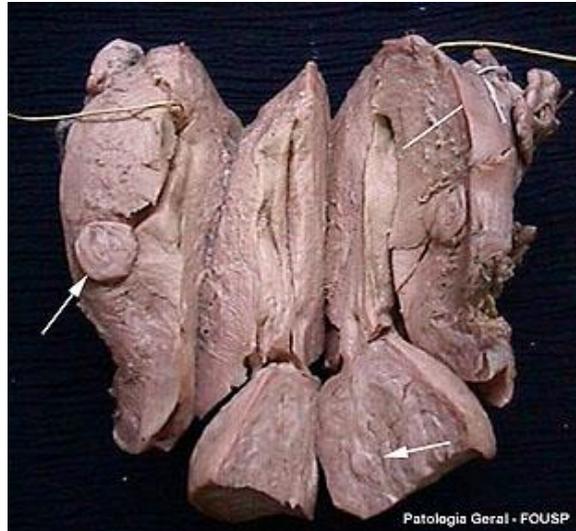
- a. corantes: as anilinas, por exemplo, têm sido relacionadas ao desenvolvimento de cânceres no trato urinário.
- b. fumo: a queima do tabaco também pode ser um agente promotor de transformação maligna (veja as campanhas antifumo).

### **AGENTES BIOLÓGICOS**

- a. virais: o DNA-vírus incorpora-se ao genoma humano ou participa directamente dos mecanismos de multiplicação celular, incluindo suas proteínas nesse processo. Os RNA-vírus, ao contrário, copiam sequências genéticas humanas e passam a interferir directamente nos mecanismos celulares. Acredita-se hoje que muitos vírus participem dos processos neoplásicos hajam vistos sua interferência no genoma humano. Os mais estudados são o HPV (papilomavírus humano), como possível causador de carcinomas de colo uterino, e o citomegalovírus, como causador de linfomas.
- b. bacterianos: ainda não se conhece bem a participação de bactérias no mecanismo de formação neoplásica (alguns autores nem acreditam que tenha participação); contudo, têm sido fonte também de pesquisas.

## NOMENCLATURA

A nomenclatura das neoplasias benignas segue a regra de se acrescentar o sufixo *oma* ao nome do tecido de origem. Ex.: papiloma (origem do epitélio escamoso), adenoma (origem do epitélio glandular), fibroma (do tecido conjuntivo), lipoma (do tecido adiposo) etc.



Leiomíoma uterino, neoplasia benigna (sufixo "oma" do tecido muscular liso "(prefixo "leiomio"). As setas apontam algumas formações nodulares originárias da proliferação das células musculares lisas do útero. O aumento de volume do órgão em decorrência da neoplasia também é observado.

Para os tumores malignos, utiliza-se a expressão *carcinoma* para os de origem epitelial e *sarcoma* para os de origem mesenquimal. Ex.: carcinoma epidermóide (origem do epitélio escamoso), adenocarcinoma (epitélio glandular); fibrossarcoma (tecido conjuntivo), osteossarcoma (origem do tecido ósseo) etc. Para algumas neoplasias malignas, porém, utiliza-se a regra de nomenclatura das benignas. Ex.: linfomas (origem mesenquimal hematopoiética), melanoma (origem epitelial).



Hepatocarcinoma (hepato - fígado; carcinoma - neoplasia maligna epitelial). Há proliferação neoplásica do hepatócito, uma célula cuja origem é epitelial (setas).

Vale dizer que a nomenclatura desse grupo de lesões está em constante modificação e comporta certa incoerências de padronização (como é caso das lesões ditas exceções, como os linfomas, por exemplo, reconhecidamente malignos mas com nomenclatura de benignos). Às vezes, uma lesão já sabidamente não-neoplásica ainda comporta uma nomenclatura com o sufixo "oma"; é o caso de "**granuloma**" (processo inflamatório crônico).

## CLASSIFICAÇÃO

Existem critérios de classificação para as neoplasias conforme os padrões de comportamento destas (se agressivas ou não). Esses critérios dizem respeito À **CLASSIFICAÇÃO PROGNÓSTICA**, pela qual, basicamente, as neoplasias podem ser divididas em **BENIGNAS** ou **MALIGNAS**. Dentro dessa classificação, esses dois tipos possuem características macroscópicas e microscópicas peculiares:

### CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS MACROSCÓPICAS

Critérios	Neoplasias benignas	Neoplasias malignas
velocidade de crescimento	lenta	rápida
forma de crescimento	expansiva	expansiva e infiltrativa
crescimento a distância (metástases)	ausente	presente



Classificação prognóstica das neoplasias em benignas ou malignas conforme a macroscopia. À direita vemos uma neoplasia benigna (fibroma em útero), em que se nota aumento de volume do órgão como um todo (crescimento expansivo), sem alteração de superfície; a coloração está meio alterada (mais esbranquiçada, em decorrência do acúmulo de fibras colágenas). À esquerda vemos um carcinoma em fígado, uma neoplasia maligna. Olhe como é irregular a distribuição do tecido neoplásico (mapeamento), parecendo infiltrar-se no tecido hepático (crescimento infiltrativo e expansivo). A superfície é mais rugosa e também há alteração de cor.

### CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS MICROSCÓPICAS

Os **tumores benignos** apresentam suas células semelhantes às do tecido de origem. Seus núcleos não estão alterados, ou seja, a célula neoplásica é indistinguível da normal. Porém, há formação de um arranjo tecidual diferente que segue os padrões de formação citados anteriormente.

As **neoplasias malignas** apresentam células com núcleos alterados: há irregularidades na forma, tamanho e número; podem surgir mitoses atípicas, hiper cromasia nuclear (=grande quantidade de cromatina), pleomorfismo (variados tamanhos e formas de núcleo e da célula como um todo) etc. O citoplasma dessas células pode ter a relação núcleo/citoplasma alterada. Essas características microscópicas são consideradas índices de atipia.

Além da classificação prognóstica, existe a **CLASSIFICAÇÃO HISTOGENÉTICA** das neoplasias, que tem como critério o tecido de origem. Comentamos alguma coisa na **nomenclatura das neoplasias**. Basicamente, as neoplasias dentro dessa classificação podem ser:

### **EPITELIAIS**

- a. do epitélio de revestimento: as benignas são denominadas "papilomas" e as malignas, "carcinomas";
- b. do epitélio glandular: as benignas são denominadas "adenomas" e as malignas, "adenocarcinomas".

### **MESENQUIMAIS**

- a. não-hematopoiéticas: incluem todas as células mesenquimais não derivadas do tecido hematopoiético (sanguíneo). As benignas recebem o nome segundo o tecido de origem seguido do sufixo "oma"; as malignas recebem a terminação "sarcoma".
- b. hematopoiéticas: incluem as células que são exportadas para o sangue (principalmente com relação aos glóbulos brancos). A grande maioria tem comportamento maligno; quando há formação de massas distinguíveis, chamamos de "linfoma", "plasmocitoma" etc.; quando há exportação de células tumorais da medula directamente para o sangue, dizemos "leucemia".

Observe que a classificação prognóstica aparece sempre acompanhada da histogenética. Às vezes, não é possível estabelecer a origem da célula, tal é o grau de desdiferenciação que ela apresenta. Em outros casos, ainda, o estabelecimento da classificação prognóstica também é dificultoso, dada a complexidade de critérios de benignidade e malignidade, os quais variam de tecido para tecido.

## **ANATOMIA**

A anatomia das neoplasias pode ser estudada tanto em nível macroscópico quanto microscópico. Já falamos alguma coisa a respeito em **classificação das neoplasias**, pois o critério morfológico é um dos indicadores para a classificação prognóstica.

As seguintes características podem ser analisadas para o **diagnóstico dos processos neoplásicos**:

### **MACROSCOPIA**

- a. volume: pode ser microscópico ou ocupar o órgão inteiro; o volume da neoplasia não é indicativo de prognóstico (se benigno ou maligno), pois depende do tipo de tecido e de sua localização. Os carcinomas ditos in situ, por exemplo, geralmente são microscópicos e restritos dentro do epitélio e já são considerados malignos.
- b. forma: os benignos tendem a ser esféricos e com limites bem definidos; os malignos, por sua vez, têm limites indefinidos e formato bem irregular.
- c. superfície: as neoplasias podem ter superfície lisa, ulcerada, necrótica, granulosa ou papilar, dependendo do tecido e da forma de crescimento. As neoplasias malignas, por exemplo, principalmente as epiteliais de revestimento, aparecem muitas vezes ulceradas.
- d. cor: variações de cor podem ser vistas, por exemplo, em decorrência de hemorragias ou de necrose no tecido neoplásico. No caso de crescimento secundário (metástases), o tecido neoplásico pode ter cor do seu tecido de origem.
- e. consistência: em geral, os tecidos neoplásicos têm consistência mais firme do que o tecido no qual está localizado.

## MICROSCOPIA

- a. parênquima: as células neoplásicas benignas, como já dissemos na [classificação prognóstica](#), é indistinguível da célula normal, com exceção do padrão tecidual que gera, o qual difere do normal. Já a célula neoplásica maligna apresenta modificações significativas com relação à célula normal, as quais também já foram ditas na [classificação prognóstica](#).
- b. estroma: o tecido de sustentação da neoplasia em geral não está alterado (não apresenta graus de anaplasia, ou seja, de desdiferenciação). Pode ser escasso ou exuberante, dependendo do tipo de tecido neoplásico.

Pela análise da anatomia das neoplasias, juntamente com outros exames complementares, é possível se chegar ao seu [diagnóstico](#).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das neoplasias é feito, inicialmente, por intermédio da observação do tumor (de suas características clínicas). Exames complementares para o diagnóstico das neoplasias incluem, dentre outros, exames imagenológicos (radiografias, tomografias etc.), bioquímicos e histopatológicos. Para estes últimos, é necessária a retirada de fragmento do tecido em questão, o qual é processado para análise microscópica.

Os métodos de retirada do fragmento tecidual incluem:

### BIÓPSIA

Retirada e exame histopatológico (macroscópico e microscópico) do tecido lesado, obtendo-se a natureza da doença e seu estágio. Pode ser excisional, ou seja, toda a lesão é retirada, ou incisional, na qual somente se corta um fragmento de tecido para ser examinado. A biópsia pode ser, ainda, realizada mediante o procedimento de punção - aspiração do material com agulhas finas ou grossas - ou curetagem - fragmentos teciduais obtidos por raspagem.

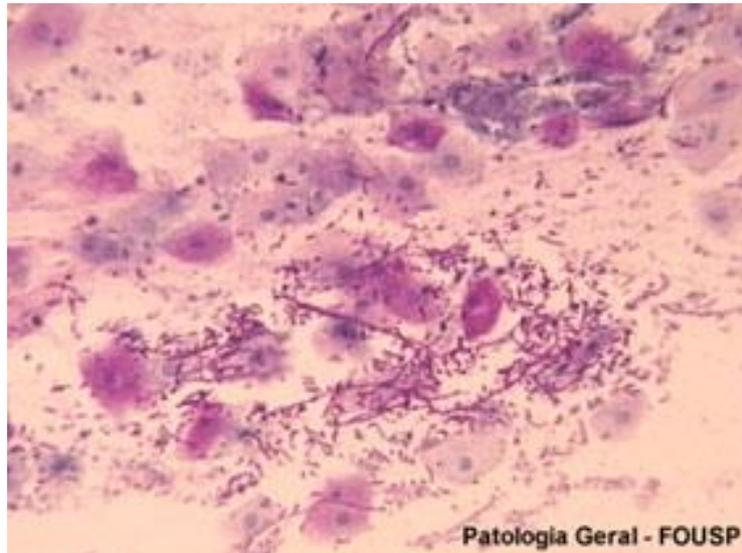
A biópsia está indicada para lesões que provoquem alterações morfológicas significativas (não necessariamente neoplásicas), para o diagnóstico diferencial com outras entidades patológicas, para avaliação do grau de malignidade ou do resultado do tratamento instituído (se as células neoplásicas ainda estão presentes ou não).

### CITOPATOLOGIA ONCÓTICA

Pesquisa individual dos elementos neoplásicos, com material obtido por intermédio de raspagem do local (e não de incisão como na biópsia). Não há uma organização tecidual neste estudo, o que dificulta um diagnóstico preciso. Pela análise desse exame, são atribuídas classes (classes de Papanicolaou), as quais dizem respeito ao grau de diferenciação das células presentes. A descrição a seguir das classes aplica-se mais para as biópsias em boca; os critérios de classificação nessas classes são bastante variáveis e, por vezes, subjectivos.

- grau I: as células encontram-se bem diferenciadas e não há presença de células inflamatórias concomitantes;
- grau II: as células encontram-se bem diferenciadas e existem algumas células inflamatórias;
- grau III: as células apresentam um certo grau de desdiferenciação ou de indiferenciação; elementos inflamatórios podem estar presentes;
- grau IV: as células apresentam médio grau de desdiferenciação ou de indiferenciação; elementos inflamatórios estão comumente presentes;

- grau V: alto índice de indiferenciação ou de desdiferenciação (já um estado neoplásico maligno); geralmente há grande quantidade de células inflamatórias associadas.



Citopatologia oncótica. As células são obtidas por raspagem, para observação microscópica. Não existe organização tecidual e a análise é feita nos elementos celulares individualmente. A coloração aqui utilizada serve para a detecção de fungos e bactérias. Vemos que esse quadro citológico está cheio de fungos por entre as células (são células epiteliais).

A citopatologia oncótica está indicada para a detecção precoce de neoplasia malignas. Ela é utilizada também em Odontologia para detecção de infecções, principalmente por Cândida (Candidíases), a semelhança da ginecologia.

## CRESCIMENTO SECUNDÁRIO

As neoplasias podem se desenvolver no seu local de origem, com crescimento dito primário ou *in situ*. Porém, diante de um desenvolvimento neoplásico maligno, podem-se observar crescimentos secundários, ou seja, há um desenvolvimento neoplásico distante do seu local de origem.

Os crescimentos secundários podem se desenvolver de duas maneiras:

- a. por invasão: as células neoplásicas penetram os tecidos vizinhos, estas mantendo continuidade anatômica com a massa neoplásica de origem. Factores como proliferação celular, movimento amebóide das células, pouca adesividade etc. contribuem para esse tipo de crescimento. Para haver invasão, as células neoplásicas devem se fixar à matriz intersticial, para terem uma base concreta para seus movimentos de migração, e devem ter pouca adesividade entre si (já está comprovado que células neoplásicas malignas possuem baixa adesividade entre si, talvez devido a deficiências estruturais das junções intercelulares, a pontes de hidrogénio fracas etc.).

As vias de disseminação do crescimento por invasão estão baseadas na resistência dos tecidos. Os planos de menor resistência tecidual, como tecidos moles ou frouxos, constituem uma dessas vias; outras seriam as vias canaliculares vasculares, com infiltração neoplásica em vasos linfáticos, capilares e vênulas e cavidades de órgãos. As células tumorais, atingindo a circulação pelos vasos sanguíneos ou linfáticos, podem originar as metástases.

- b. por metástase: constitui um crescimento à distância, sem continuidade anatômica com a massa neoplásica de origem. Para tal, é necessário que haja invasão e desgarro das células neoplásicas, circulação destas (**embolia**) e implantação em um novo local que contenha condições de proliferação celular. A dificuldade de estabelecimento da metástase se resume nesta última condição uma vez que as condições de implante são muito difíceis.

As vias de disseminação das metástases são principalmente a rede linfática (devido a presença marcante em tecido conjuntivos e sua estrutura sensível). A via hematogênica também pode ser responsável por este tipo de crescimento neoplásico devido a permeabilidade de células em capilares e vênulas. Os carcinomas, em geral, se disseminam por via linfática; já os sarcomas, via hematogênica. Outras vias seriam a linfo-hematogênica, a canalicular (de ductos envolvidos por epitélio) e a transcelômica (passagem de células neoplásicas através das cavidades serosas atingindo um local distante do primário).

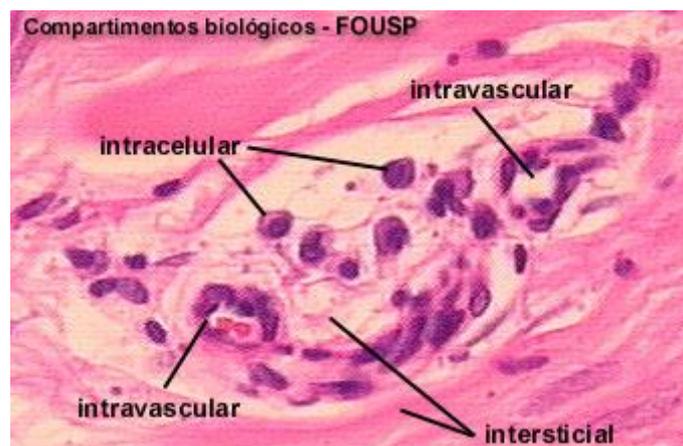
Os órgãos mais afectados por metástases são o pulmão, o fígado, os rins, o cérebro e os ossos. Algumas teorias tentam explicar essa predilecção; uma primeira teoria aborda a fisiologia tecidual desses órgãos, a qual seria propícia para a implantação das células neoplásicas; uma segunda teoria aborda a arquitetura vascular do órgão e a fisiologia de circulação, propiciando o contacto das células neoplásicas com esses órgãos.

É importante acrescentar que uma célula que atinja a corrente sanguínea não significa que haverá metástase. Essa célula pode ou ser destruída por mecanismos de defesa ou formar um êmbolo e um trombo, vindo a morrer mais tardiamente. Quando penetra no interstício, a massa neoplásica pode se instalar fragilmente e iniciar sua multiplicação (formando-se daí a metástase), ou cair novamente na corrente sanguínea, continuando seu caminho.

## DISTÚRBIOS HEMODINÁMICOS

As alterações circulatórias estão relacionadas com distúrbios que acometem a irrigação sanguínea e o equilíbrio hídrico. Essas alterações são comuns na clínica médica, podendo muitas vezes ser causa de morte.

Segundo Guidugli-Neto (1997), os fluidos do corpo transitam por três compartimentos: intracelular, intersticial e intravascular. Esses compartimentos encontram-se em homeostase; quando há rompimento desse equilíbrio, surgem alterações, que comumente podem ser agrupadas dentro dos distúrbios circulatórios. Compreendem alterações hídricas intersticiais (edema), alterações no volume sanguíneo (hiperemia, hemorragia e choque) e alterações por obstrução intravascular (embolia, trombose, isquemia e infarto)



Os três compartimentos biológicos (intracelular, intersticial e intravascular) estão em homeostase. O intracelular está representado nesta imagem por plasmócitos; o intravascular, por capilares; e o intersticial, pelas fibras colágenas e pelos espaços brancos (formados por proteínas, água e glicoproteínas) (HE, 400X).

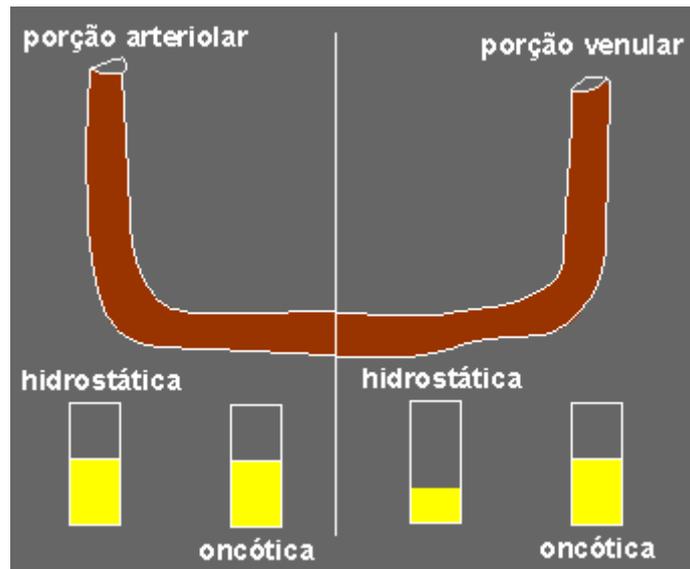
## EDEMA

**“Acumulo de líquido no tecido intercelular (intersticial), nos espaços ou nas cavidades do corpo”.**

O edema é resultado do aumento da quantidade de líquido no meio extracelular, sendo externo ao meio intravascular.

Normalmente, 50% da quantidade de líquido corpóreo se localizam na célula, 40% estão no interstício, 5%, nos vasos e os outros 5% compõem os ossos. Essa distribuição dos líquidos intersticial e vascular é mantida às custas da existência de uma hidrodinâmica entre esses dois meios, que mantêm uma troca equilibrada desses líquidos.

O movimento do líquido do sistema intravascular para o interstício ocorre, em grande parte, devido à ação da pressão hidrostática do sangue. Essa saída do líquido do vaso se localiza na extremidade arterial da rede vascular. O seu retorno do interstício para o vaso se dá, principalmente, às custas da pressão oncótica sanguínea, aumentada na porção venosa. Durante essa dinâmica, fica uma certa quantidade de líquido residual nos interstícios. Esse líquido é drenado pelos vasos linfáticos, retornando depois para o sistema vascular.



**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 arteríola e a entrada deste pela vênula. O líquido restante é drenado pela via linfática.**

## Hidrodinâmica vascular

A hidrodinâmica vascular, ou seja, a troca de líquidos entre o meio intravascular e intersticial, é regida principalmente por dois tipos de pressão: a pressão hidrostática, exercida sobre a parede vascular pelo próprio líquido (tanto por seu volume quanto por seu fluxo), e a pressão oncótica, aquela exercida pela quantidade de proteínas presentes, equivalendo à pressão osmótica exercida pelos sais. Na porção arteriolar da microcirculação, a pressão hidrostática é maior do que na porção venular, decorrente principalmente do volume de sangue que chega pelas arteríolas e pela sua capacidade de contração dada a sua anatomia. Já a pressão oncótica na porção venular é maior, devido à concentração proteica nessa região. Essas pressões estão em constante relação com as pressões do interstício. A tabela abaixo contém essas pressões:

Sangue	Interstício
Pressão hidrostática arteriolar - 30mmHg	Pressão hidrostática - 8mmHg
Pressão hidrostática venular - 12mmHg	Pressão oncótica - 10mmHg
Pressão oncótica arteriolar - 10mmHg	
Pressão oncótica venular - 25mmHg	

*Adaptado de Best; Taylor, 1965.*

O aumento ou a diminuição da permeabilidade vascular depende, dentre outros factores, das oscilações dessas pressões. Assim, o aumento da pressão hidrostática arteriolar, por exemplo, pode levar a um aumento da permeabilidade desse vaso, provocando maior saída de água; esse fenómeno também se exacerba do lado venoso, onde há maior permeabilidade e, conseqüentemente, maior saída de água. Vale dizer que as vênulas são muito mais permeáveis do que as arteríolas, devido à sua anatomia, propícia ao maior intercâmbio de líquido, principalmente para a entrada deste no meio intravascular.

O desequilíbrio entre os factores que regem essa hidrodinâmica entre interstício e meio intravascular é que origina o edema. Esses factores compreendem a pressão hidrostática sanguínea e intersticial, a pressão oncótica vascular e intersticial e os vasos linfáticos:

- 1) **Pressão hidrostática sanguínea:** quando essa pressão aumenta, ocorre saída excessiva de líquido do vaso, situação comum em estados de hipertensão e drenagem venosa defeituosa (por exemplo, em casos de varizes, insuficiência cardíaca etc).
- 2) **Pressão hidrostática intersticial:** se diminuída essa força, o líquido não retorna para o meio intravascular, acumulando-se intersticialmente.
- 3) **Pressão oncótica sanguínea:** a redução da pressão oncótica provoca o não deslocamento do líquido do meio intersticial para o interior do vaso. Essa variação da pressão oncótica é determinada pela diminuição da quantidade de proteínas plasmáticas presentes no sangue.
- 4) **Pressão oncótica intersticial:** um aumento da quantidade de proteínas no interstício provoca o aumento de sua pressão oncótica, o que favorece a retenção de líquido nesse local. Além disso, o aumento dessa força contribui para a dificuldade de drenagem linfática na região.
- 5) **Vasos linfáticos:** se a função destes de drenagem dos líquidos estiver comprometida, pode surgir o edema. Esse quadro é observado, por exemplo, em casos de obstrução das vias linfáticas (ex. elefantíase).
- 6) **Acumulo de sódio no interstício:** ocorre quando há ingestão de sódio maior do que sua excreção pelo rim; o sódio em altas concentrações aumenta a pressão osmótica do interstício, provocando maior saída de água do vaso.

Os edemas podem aparecer sob duas formas: localizado e sistémico. O exemplo clássico de edema localizado é o edema inflamatório, cuja constituição é rica em proteínas. Daí o líquido desse tipo de edema ser denominado de "exsudado".

O edema sistémico é formado por líquido com constituição pobre em proteínas. Esse líquido é denominado de "transudado", estando presente, por exemplo, no edema pulmonar. O significado clínico dos edemas sistémicos reside no facto de que a presença desses líquidos pode originar infecções, trazendo complicações maiores para o local afectado. Assim, os edemas pulmonares podem originar pneumonias e insuficiência respiratória; o edema cerebral, por sua vez, pode ser mortal.

## **HIPEREMIA OU CONGESTÃO**

**“Aumento do volume de sangue em uma região por intensificação do aporte sanguíneo ou diminuição do escoamento venoso”.**

Ao contrário da isquemia, a lesão tecidual de causa hiperêmica é resultado de uma excessiva quantidade de sangue no local, inundando essa região. A intensificação do aporte sanguíneo, citado no conceito, caracteriza a hiperemia do tipo arterial ou activo. O grande volume de sangue presente nesse caso provoca eritema, pulsação local e calor. A hiperemia é acompanhada de prévia isquemia ou pode estar sob a tríade isquemia-hiperemia-inflamação.

A diminuição do escoamento venoso, também causa citada da hiperemia, caracteriza esta agora como sendo do tipo venoso ou passivo: nesse caso, não há retirada do sangue da zona em questão. A hiperemia venosa pode provocar edema, estase sanguínea, hiperpigmentação, proliferação fibrosa etc.

As causas de cada tipo de hiperemia estão citadas abaixo:

- 1) Hiperemia arterial: órgãos em actividade, inflamação, queimaduras, radiação, venenos.
- 2) Hiperemia venosa: interferência na drenagem venosa devido a doenças primárias ou secundárias a região.

## TROMBOSE

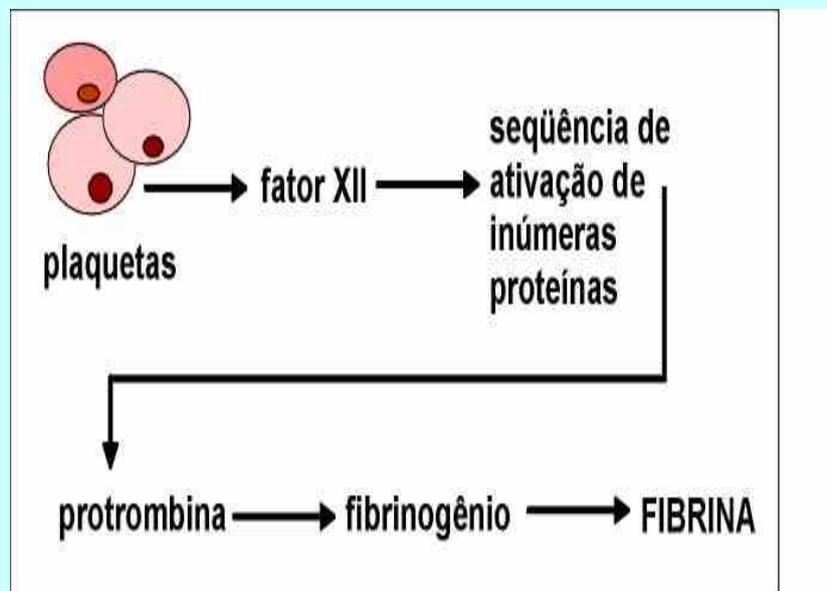
**“Coagulação intravascular do sangue em um indivíduo vivo”.**

A trombose consiste em uma alteração circulatória oriunda de uma reacção hiperométrica (heterométrica) do sistema de coagulação ou de hemostasia.

### O MECANISMO DE COAGULAÇÃO (HEMOSTASIA)

Diante de uma lesão na parede vascular, há exposição do tecido subendotelial, que entra em contacto com o sangue. Imediatamente, as plaquetas aderem-se ao colágeno ou à membrana basal exposta, formando o tampão ou o trombo plaquetário. A massa plaquetária, apesar de aumentar e de se organizar, é ainda instável e pode ser arrastada pela corrente sanguínea, diluindo-se. As plaquetas, estimuladas, liberam substâncias quimiotácticas (por exemplo, a serotonina), provocando mais acumulo de plaquetas.

A intensa estimulação dessas células activa a cascata da coagulação, a seguir representada:



Todo esse mecanismo de coagulação (existe a via intrínseca e a extrínseca; a figura acima representa parte da via intrínseca; a via extrínseca é relacionada à estimulação dessa cascata por intermédio de estímulos teciduais, particulares a cada tecido) visa a obtenção da fibrina, proteína que confere ao local alto grau de adesão dos elementos existentes.

Quando o trombo atinge um certo tamanho, há deposição de fibrina e de leucócitos, originando uma massa celular compacta, fibrosa e áspera, que permite mais agregação de plaquetas, depois de fibrina e hemáceas, e assim por diante. Com isso, o mecanismo de coagulação

completa-se, selando novamente a parede endotelial e não permitindo a saída de sangue do sistema circulatório. Refeita a parede lesada, com reposição da sua arquitectura original, uma outra cascata de acções é activada, com actividades fibrinolíticas (com acção principalmente sobre a fibrina, tentando a quebra dessa proteína e acabando com o sistema de adesão) agindo para eliminar o coágulo e promover uma circulação sanguínea livre.

A trombose nada mais é do que a exacerbação do mecanismo de coagulação com o seu controle fibrinolítico alterado, levando à formação de uma massa granulosa, seca e opaca como produto final, ao contrário do coágulo, que tem superfície brilhante e húmida, estrutura homogénea, é elástico e não adere à parede vascular ou cardíaca.

Diante de uma lesão vascular, esse sistema de coagulação entra em acção a fim de evitar o extravasamento sanguíneo. O aumento na intensidade de acção desse sistema, aliado à diminuição da velocidade sanguínea, induz a formação de um tampão sólido — o trombo — anormal que, ao mesmo tempo que exerce sua função selante, impede também o bom funcionamento dos vasos e da circulação sanguínea, tal a sua grande proporção. Daí o nome trombose, indicativo de uma formação anormal do trombo no vaso.

A origem da trombose é multifactorial, com vários eventos relacionados às transformações circulatórias decorrentes de lesões vasculares agindo concomitantemente. Assim, modificações anatómicas da parede vascular podem originar um fluxo sanguíneo turbulento (como, por exemplo, as placas de ateroma na aterosclerose), levando à periferização de plaquetas, que imediatamente aderem à parede e iniciam a formação do trombo; alterações da composição do sangue, como a redução da actividade fibrinolítica e aumento da viscosidade do sangue, facilitam a formação e a manutenção da arquitectura do trombo; e, finalmente, a redução da velocidade sanguínea faz com que as plaquetas, circulantes no meio do fluxo sanguíneo, passem para a periferia, o que facilita seu contacto com a parede e, conseqüentemente, sua adesão à ela.

Todos esses factores - que também estão presentes nos mecanismos normais de coagulação -, associados e com intensidades alteradas, contribuem para a génese da trombose.

Os trombos podem ser dos seguintes tipos:

1. Quanto à composição: brancos (predomínio de plaquetas), vermelhos (predomínio de hemácias), mistos ou hialinos (mais comuns em capilares ou vênulas).
2. Quanto à localização no vaso: parietais ou murais (na parede vascular ou de cavidades) ou oclusivos (na luz do vaso).
3. Quanto ao local: arteriais (principalmente na aorta, nos membros inferiores e nas artérias viscerais, cerebrais e coronárias), venosos (oriundos da estase venosa), de capilares e arteríolas e cardíacos.

A trombose pode evoluir para a sua total lise (devido à acção do sistema fibrinolítico da hemostasia), sofrer deslocamento ou embolização, calcificar-se (calcificação distrófica) ou organizar-se (é invadido por capilares e fibroblastos, sofrendo recanalização). Além da embolia, o trombo pode obstruir as vias sanguíneas, levando à morte celular da região irrigada (isquemia e infarto).

## EMBOLIA

**“Presença de substância estranha ao sangue caminhando na circulação, levando à oclusão parcial ou completa da luz do vaso em algum ponto do sistema circulatório”.**

A substância estranha referida no conceito é denominada de *êmbolo*. Segundo Cotran et al., 99% dos êmbolos são originários de trombos. Podem ser de constituição sólida, líquida ou gasosa:

1. Sólida: compreende trombos (nesse caso, o processo é chamado de tromboembolia), segmentos de placa de ateroma, parasitas e bactérias, corpos estranhos (por exemplo, projétil de arma de fogo), restos de tecidos (por exemplo, de placenta durante a gestação), células neoplásicas etc. O êmbolo se distingue do trombo por não estar aderido à parede do vaso e por não assumir a anatomia da luz vascular, como acontece com o trombo. Os êmbolos sólidos podem levar a morte súbita, infarto ou hemorragia.
2. Líquidas: os êmbolos líquidos estão principalmente sob a forma de gorduras; pacientes com extensas queimaduras corpóreas ou fracturas generalizadas, principalmente dos ossos longos, podem promover a circulação de glóbulos gordurosos, os quais se deslocam da medula óssea e do tecido adiposo. A embolia gordurosa pode causar morte rápida, devido à sua alta capacidade de penetração em arteríolas e capilares, obstruindo a micro circulação. Um outro tipo de embolia líquida, agora bem mais raro, é a infusão de líquido amniótico na circulação durante ou pós-parto.
3. Gasosa: o êmbolo gasoso pode ser de origem venosa (por exemplo, entrada de ar nas veias durante ato cirúrgico ou exames angiográficos) ou arterial (por exemplo, durante o parto ou aborto, em que há grande contracção do útero e rompimento de vasos).

A embolia pode originar isquemias — devido a obstrução dos vasos — ou infartos, consequência da isquemia

## ISQUEMIA

**“Diminuição do fluxo de sangue em uma região”.**

O termo "isquemia" costuma ser empregado para as situações em que ocorre ausência total de fluxo sanguíneo em um local, devido a inúmeros factores, a seguir descritos. Para as diminuições parciais do aporte sanguíneo, costumasse empregar o termo "oligoemia". Usa-se "anemia" nos casos em que há diminuição total do volume sanguíneo, sendo utilizada também como sinónima da isquemia e da oligoemia; nesse caso, é mais adequado utilizar "anemia local".

As causas da isquemia podem ser *angiomecânicas extrínsecas* (acção mecânica sobre o sistema sanguíneo ocasionada por agente externo ao organismo, por exemplo, compressão arteriolar por próteses totais sobre a mucosa) ou *intrínsecas* (ocasionadas por agentes intrínsecos ao organismo; por exemplo, doenças vasculares, como trombose, embolia e aterosclerose); *angioespáticas* (contracções vasculares reflexas) e *distúrbios na distribuição sanguínea*.

Existem vários graus de isquemia, cada um deles trazendo diferentes consequências para o tecido. Estas podem variar de simples adaptações teciduais ao novo nível de oxigénio (comum nas isquemias relativas e transitórias), passando por alterações funcionais manifestas por degenerações (como a esteatose), até quadros de morte celular. Os factores ligados a essa diversidade de quadros isquêmicos envolvem o grau de afluência sanguínea

comprometida, a existência ou não de uma circulação colateral existente e a demanda metabólica dos tecidos atingidos pela carência de irrigação sanguínea.

Segundo Guidugli-Neto, nas isquemias relativas prolongadas, os órgãos ficam com volume menor (atrofia), e podem evoluir para a necrose. Já nas isquemias absolutas, a necrose tecidual pode ser extensa, resultando em infarto. Casos, por exemplo, de isquemia leve e gradual nas coronárias não necessariamente chegam a quadros de infarto, devido ao desenvolvimento de uma circulação colateral intercoronária.

## EFEITOS DA ISQUEMIA SOBRE AS CÉLULAS

A principal consequência da isquemia para os tecidos atingidos é a hipóxia ou a anóxia, ou seja, a deficiência parcial ou total de oxigênio, respectivamente. A carência de oxigênio provoca alterações directas nas mitocôndrias, o que ocasiona a diminuição da fosforilação oxidativa e, conseqüentemente, dos níveis de ATP. A queda dos níveis de ATP compromete totalmente o sistema de produção proteica celular e a bomba de sódio e potássio, aumentando os níveis de cálcio e levando à tumefacção celular.

Até aqui, os danos são reversíveis. Com a persistência da isquemia, ocorre uma vacuolização das mitocôndrias, as quais podem ser vistas 30 a 40 min. após a isquemia em tecidos como o miocárdio, por exemplo. Nesse estágio, instauram-se eventos de lesão celular irreversível, actuando principalmente nas membranas. Há uma perda contínua de proteínas, enzimas e ácidos ribonucléicos (RNA), essenciais para a célula. Membranas lisossômicas são rompidas, levando ao extravasamento das enzimas lisossomais para o citoplasma. Essas enzimas provocam digestão enzimática dos componentes celulares, ocasionando a morte celular por autólise.

Portanto, a isquemia provoca lesões reversíveis e irreversíveis, as quais são devidas principalmente a alteração dos níveis de ATP e de cálcio. Este é um importante mediador das alterações bioquímicas e morfológicas que levam à morte celular, vinculada directamente ao dano nas membranas celulares.

O parênquima de um órgão é mais susceptível às alterações dos níveis de oxigênio do que o estroma, pois este possui metabolismo mais baixo. Ao exame microscópico, observa-se que o estroma mantém-se intacto mediante à isquemia (Guidugli-Neto, 1997).

## INFARTO

**“Morte tecidual devido à 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.

Os infartos podem ser do *tipo branco ou isquêmico*, no qual ocorre tumefacção e palidez local. O infarto isquêmico é comum no tecido cardíaco (por exemplo, infarto do miocárdio). Há ainda o *infarto vermelho ou hemorrágico*, caracterizado pela permanência do sangue do local no momento da obstrução arterial. Pode ainda ocorrer oclusão de veias, ocasionando também a permanência de sangue no local. Esse tipo é comum em tecidos frouxos (por exemplo, o pulmão), onde o extravasamento sanguíneo é facilitado.

Os factores condicionantes ao infarto compreendem aqueles que predispõem ao estabelecimento da isquemia. Assim, o estado geral do sistema cardiovascular, a anatomia da rede vascular (circulação dupla ou paralela, obstrução parcial e/ou venosa da circulação

única, circulação colateral) e a vulnerabilidade do tecido a isquemia (por exemplo, o tecido nervoso e o cardíaco) são alguns exemplos desses factores.

O factor determinante da instalação do infarto reside principalmente na vulnerabilidade do tecido acometido (resistência celular a hipóxia) e, principalmente, na disponibilidade de uma fonte alternativa ou recém-adquirida de irrigação sanguínea que esse órgão possui (Cotran et al.). O fígado e o pulmão, por exemplo, possuem um sistema duplo de irrigação; os pulmões possuem um sistema de artérias pulmonares e um sistema de artérias brônquicas; já o fígado, é formado por um sistema originário da artéria hepática e outro da veia porta. Obstruindo um desses sistemas, o outro equilibra a distribuição sanguínea. O mesmo não acontece com os rins, que possui um sistema único de irrigação terminal (da artéria renal).

O desenvolvimento de circulações colaterais também dificulta o desenvolvimento de infartos, como se observa no coração, que possui pequenas anastomoses entre os três troncos coronarianos principais. Vale dizer que as oclusões que ocorrem mais lentamente permitem que o tecido se adapte, diminuindo as possibilidades de um infarto.

Em termos gerais, os factores envolvidos com as alterações circulatórias degenerativas e obstrutivas, principalmente nos processos de arterioesclerose e aterosclerose, estão directamente envolvidos.

## HEMORRAGIA

**“Saída do sangue para fora da luz dos vasos”.**

As hemorragias podem ser classificadas, segundo Guidugli-Neto, em relação a:

- *Origem:*
  - ✓ capilar,
  - ✓ venosa,
  - ✓ arterial ou cardíaca.
- *Visibilidade:*
  - ✓ externa - quando o sangue é visível clinicamente,
  - ✓ interna - não é visível.
- *Volume:*
  - ✓ petéquias - pequenas manchas; equimoses - áreas mais extensas,
  - ✓ hematoma - colecção de sangue, em geral coagulado, localizada em cavidade neoformada,
  - ✓ púrpura - empregado para hemorragias espontâneas,
  - ✓ apoplexia - efusão intensa em um órgão, em geral, o sistema nervoso central.
- *Local:* as hemorragias recebem terminologia específica (por exemplo, epistaxe - sangramento do nariz; hemartrose - sangue em uma articulação).



Hemorragia externa decorrente do rompimento de vasos sanguíneos devido a trauma (batida). Observe a diferença entre o sangue coagulado (mais escuro) e o sangue vivo decorrente do fluxo hemorrágico. Essa distinção às vezes é útil para o reconhecimento de sangue proveniente de coágulo e o do sangue proveniente de hemorragia.

A patogenia da hemorragia se relaciona principalmente com a parede vascular. A passagem dos elementos sanguíneos através dessa parede (mecanismo denominado de diapedese), devido a descontinuidade desta (denominada *rexís*, que significa "rotura") ou sua erosão (diabrose, que significa "dia = através; brosis = perfuração"), constitui a etiopatogenia do processo hemorrágico. O aumento da permeabilidade vascular sem lesão prévia também pode provocar a saída de hemácias para fora do sistema vascular.

As causas da hemorragia incluem traumas (mecânicos ou físicos), aumento da pressão intravascular, doenças na parede vascular (por exemplo, aneurismas, ou seja, adelgaçamento da parede vascular, e invasão neoplásica) e diáteses hemorrágicas (tendência à hemorragia em múltiplos tecidos) devido a alterações no mecanismo de coagulação ou por defeito da parede vascular.

Se a perda de sangue for local e não envolver órgão vitais, as hemorragias não possuem maiores significados clínicos; a massa sanguínea é reabsorvida sem grandes complicações. Dependendo da extensão, podem causar pigmentação endógena ou até mesmo fibrose cicatricial.

Se, por outro lado, a hemorragia for sistêmica, pode originar o choque hemorrágico. Este é causado por uma diminuição do aporte sanguíneo periférico devido a perda excessiva de sangue. Perdas que envolvam mais que um terço do volume sanguíneo corpóreo (cerca de 1,5 a 2 litros) podem levar à morte. É importante acrescentar que, dependendo da localização, pequenas hemorragias podem gerar efeitos clínicos mais graves, como é o caso das hemorragias cerebrais.

## CHOQUE

**“Deficiência aguda da corrente sanguínea no leito vascular periférico”.**

O choque é provocado por uma diminuição da perfusão de nutrientes para a célula devido à deficiência do aporte sanguíneo. Isso pode ser causado por uma queda do volume sanguíneo circulante (é o que ocorre no choque hemorrágico), por uma propulsão cardiopulmonar inadequada ou por uma grande vasodilatação periférica (de capilares e veias).

Sem uma circulação sanguínea ideal, os tecidos sofrem hipóxia e carência nutricional, o que leva a alterações reversíveis. A mudança de um sistema de respiração aeróbico para um

anaeróbico, em decorrência da falta de oxigênio, induz ao acúmulo de ácido láctico no local, provocando a instauração de lesões irreversíveis e a morte celular.

Os tipos de choque incluem o neurogênico, o cardiogênico, o traumático, o hemorrágico, por queimaduras, cirúrgico etc. A evolução clínica desses tipos depende do grau de recuperação do equilíbrio hemodinâmico conseguido pelos tecidos atingidos. No caso do choque hemorrágico, por exemplo, esse equilíbrio pode ser restituído por intermédio de uma transfusão sanguínea imediata ou pela introdução de outros líquidos.

Os tipos de choque mais comuns são:

- a. **Choque cardiogênico:** causado por uma lesão no miocárdio (devido a infarto, por exemplo), por arritmias ou por obstrução do fluxo de saída sanguínea (por exemplo, embolia pulmonar); esses factores levam à falência da bomba miocárdica, o que impede o bombeamento do sangue, levando ao choque.
- b. **Choque hipovolêmico ou hemorrágico:** as grandes perdas sanguíneas como consequência de hemorragias levam à diminuição do volume sanguíneo. Grandes queimaduras ou outros tipos de traumatismos também levam à diminuição do volume sanguíneo (nesse caso, o choque é denominado de "traumático").
- c. **Choque séptico:** é decorrente da disseminação de microorganismos no sangue oriundos de infecções locais graves. Esses microorganismos, principalmente bacilos Gram-negativos, liberam endotoxinas, as quais actuam nos leucócitos e células endoteliais. Essas endotoxinas promovem lesões nessas células ou alteram as funções destas. Dentre essas alterações, estão a maior capacidade de adesão dos leucócitos aos endoteliócitos e a maior capacidade de desencadear mecanismos de coagulação. Essas alterações culminam com a formação de trombos capilares e a coagulação intravascular exacerbada, o que altera a circulação sanguínea.
- d. **Choque anafilático:** decorrente de reacções por hipersensibilidade do tipo I (anticorpos), promovendo grande permeabilidade vascular e saída de líquido para fora do vaso, diminuindo sua volemia.
- e. **Choque neurogênico:** acidentes com anestésicos ou lesões traumáticas na medula espinal podem desencadear vasodilatações periféricas generalizadas, levando ao choque.

### O CHOQUE ANAFILÁTICO

O choque anafilático é produto da reacção imunológica a antígenos mediada por anticorpos em indivíduos previamente sensibilizados. A reacção é rápida, ocorrendo minutos após o contacto com o antígeno. O termo "choque anafilático" é empregado no meio médico para indicar a manifestação culminante dessa reacção de hipersensibilidade (anafilaxia).

A patogenia para essa reacção é explicada do seguinte modo: anticorpos do tipo IgE já produzidos contra o antígeno são estimulados por ele a se prender na membrana plasmática dos mastócitos, o que provoca a liberação de mediadores químicos produzidos por essa célula (histamina, heparina e factor quimiotáctico para neutrófilos). Esses mediadores actuam directamente na parede vascular, promovendo um aumento da permeabilidade e intensa exsudação plasmática, o que leva a edemas generalizados (pálpebras, lábios, pavilhão auricular, conduto auditivo externo). Instaura-se, assim, um quadro de hipotensão grave, com falência da circulação periférica. Manifestam-se também dificuldade respiratória, devido ao espasmo da musculatura bronquial e do edema que se desenvolve na mucosa brônquica e na glote. Prurido cutâneo generalizado oriundo dos altos graus de liberação de histamina também está presente.

As causas do desenvolvimento desse quadro de choque incluem injeção de drogas ou de soro (soroterapia), picadas de insectos e ingestão de alimentos (como camarão, peixes, certas frutas etc.).

## A EVOLUÇÃO DO CHOQUE

O choque é um distúrbio progressivo, que tende a evoluir em três estágios:

- a. **Fase não-progressiva:** são activados mecanismos reflexos de compensação, para manter a perfusão sanguínea nos órgãos vitais. Esses mecanismos incluem, dentre outros, a liberação de catecolaminas, a activação de barorreceptores para a manutenção da pressão sanguínea e a liberação do hormônio antidiurético. Os efeitos desses agentes são, respectivamente, taquicardia, vasoconstrição periférica e manutenção de líquidos nos rins. Nessa fase, o quadro de choque pode ser reversível.
- b. **Fase progressiva:** os graus de hipoperfusão sanguínea vão aumentando, atingindo os órgãos vitais. Instaura-se um quadro de hipóxia nos tecidos, o que leva à diminuição do efeito de vasoconstrição na microcirculação devido ao acumulo de ácido láctico (há diminuição do pH local que impede a acção das catecolaminas). Isso leva a maior débito cardíaco e à parada do sangue nos pequenos vasos. Débito da função renal também já se faz presente.
- c. **Fase irreversível:** os tecidos atingem um grau de degeneração e morte celular que, mesmo corrigindo-se os distúrbios hemodinâmicos, a sobrevida é impossível. A perda da função miocárdica e a falência da função renal devido à necrose dos microtúbulos são quadros característicos dessa fase.

Resumo elaborado a partir da fonte:

Patologia Geral  
Universidade de São Paulo.  
<http://www.fo.usp.br/lido/patoartegeral/patoartecir.htm>