

# PROCESSO INFLAMATÓRIO.

## 1. Alterações Vasculares e Mediação Química

*G.H. Bechara & M.P.J. Szabó*

*"Inflammation is a process, not a state" (Adams, 1926)*

### **INTRODUÇÃO**

A inflamação pode ser definida como a reação do tecido vivo vascularizado à injúria local. Invertebrados sem sistema vascular, organismos unicelulares e parasitas pluricelulares têm suas próprias respostas aos estímulos externos danosos.

A injúria representa um sem número de agressões de natureza diversa: química, física ou biológica. A resposta inflamatória às injúrias, apesar de complexa, manifesta-se de maneira essencialmente estereotipada, caracterizada basicamente pela reação de vasos sangüíneos, levando ao acúmulo de fluidos e células sangüíneas. Deve-se lembrar, entretanto, que em sua complexidade, em estímulos de média ou alta intensidade, o processo envolve o organismo como um todo, passando o sistema neuro-endócrino a exercer mecanismos modulatórios sobre o mesmo, ora inibindo ora facilitando o seu desenvolvimento. Nesse sentido, por exemplo, hormônios da córtex adrenal, especificamente os corticosteróides, atuam como antiinflamatórios, enquanto que a insulina, produzida pelas células  $\alpha$  do pâncreas endócrino, desempenha papel facilitador, ou pró-inflamatório.

O processo inflamatório, sob determinado ponto de vista, pode ser encarado como um mecanismo de defesa do organismo e, como tal, atua destruindo (fagocitose e anticorpos), diluindo (plasma extravasado) e isolando ou seqüestrando (malha de fibrina) o agente agressor, além de abrir caminho para os processos reparativos (cicatrização e regeneração) do tecido afetado. Entretanto, a inflamação pode ser potencialmente danosa, uma vez que em sua manifestação pode lesar o próprio organismo, às vezes de forma mais deletéria que o próprio agente injuriante, como ocorre por exemplo na artrite reumatóide do homem e em alguns tipos de pneumonia. Mas, a tendência da maioria dos estudiosos ao se referir a este processo concentra-se em exaltar suas ações benéficas e minimizar as indesejáveis.

De um modo geral, em resposta a um estímulo lesivo (físico, químico ou biológico), o organismo animal reage com a liberação, ativação ou síntese de substâncias conhecidas como mediadores químicos ou farmacológicos da inflamação, que determinam uma série de alterações locais, que manifestam-se inicialmente por dilatação de vasos da microcirculação, aumento do fluxo sangüíneo e da permeabilidade vascular, com extravasamento de líquido plasmático e formação de edema, diapedese de células para o meio extravascular, fagocitose, aumento da viscosidade do sangue e diminuição do fluxo sangüíneo, podendo ocorrer até uma estase. Assim, o processo inicial, agudo, se manifesta localmente de forma uniforme, padronizada ou estereotipada, qualquer que seja a natureza do estímulo lesivo.

Devemos, no entanto, ter em mente que trata-se de um processo único e que estes fatores estão intimamente relacionados, e é a natureza do estímulo que originou a inflamação que irá determinar o curso de sua evolução, agudo ou crônico, bem como o tipo de exsudato inflamatório agudo, se purulento, hemorrágico, fibrinoso, mucoso, seroso, ou misto. E, muito embora a reação inflamatória se manifeste localmente, ela envolve o organismo como um todo, com a participação dos sistemas nervoso e endócrino na regulação do processo e o aparecimento de manifestações gerais, dentre outras a febre, leucocitose, taquicardia, fibrinólise, alterações na bioquímica do sangue.

## **HISTÓRICO**

Em se tratando de um processo complexo, e principalmente devido à sua importância em Patologia - lembre-se que é observado no homem e animais domésticos com mais frequência que qualquer processo degenerativo, neoplásico, congênito, imune ou tóxico - a inflamação tem sido intensamente investigada desde o início da era cristã, quando Celsus (30 a.C.-36 d.C.) definiu os quatro sinais principais ou cardeais da inflamação (rubor, tumor, calor e dor): “*Signa inflammationis quatuor sunt: rubor et tumor, cum calor et dolor*”. A estes sinais, Galeno, médico da Antiguidade, segundo alguns autores, ou Virchow, segundo outros, no século XIX, acrescentou um quinto sinal, a perda de função (*functio lesae*) da parte afetada.

A Idade Média pouco ou nada contribuiu para o conhecimento do processo inflamatório e para as ciências em geral; pelo menos, não há relatos importantes da época sobre o tema. Novos avanços na Medicina só vão acontecer na Renascença, com os estudos anatômicos realizados pelos italianos.

A primeira referência na literatura científica sobre o papel salutar da inflamação aparece com a publicação em 1794 do livro de John Hunter, médico do Hospital São Bartolomeu em Londres, onde afirma que “A inflamação em si mesma não deve ser considerada uma enfermidade, mas sim uma condição saudável, consequência de alguma violência ou padecimento”. Mas é na segunda metade do século XIX, com os patologistas alemães Virchow, Conheim, Arnold, Ziegler e com o naturalista russo Metchnikoff, que o processo inflamatório experimenta novos e importantes avanços - a *fagocitose*, o *papel primordial das alterações vasculares*, *diapedese de células do sangue por junções inter-endoteliais*. Nessa mesma época, Paul Ehrlich lança a teoria humoral da resposta imune, e por esse trabalho divide com Metchnikoff o Prêmio Nobel de Medicina em 1906.

Merece destaque também nesse breve histórico a descrição de Lewis (1927) sobre a *tríplice resposta cutânea à injúria*: eritema local, eritema adjacente e edema, em que sugere a participação de uma dada substância H (histamina) na mediação do eritema local e do edema, e de terminações nervosas (arco reflexo axônico) para o desenvolvimento do eritema adjacente secundário. A injeção intradérmica de histamina em pele normal induz ao aparecimento dessa reação tríplice, e baseado nisso desenvolveu-se o teste aplicado no diagnóstico de lepra cutânea.

Sem sombra de dúvida, com o advento dos microscópios de luz, fluorescência, e mais tarde o eletrônico (de transmissão e de varredura), de técnicas histológicas/histoquímicas, autorradiografia, e de muitas outras, o nosso

conhecimento sobre o processo inflamatório tem ampliado de forma exponencial; basta ler a literatura científica mundial especializada sobre o assunto.

Pesquisadores brasileiros também participaram na formação histórica da inflamação; não poderíamos deixar de citar aqui, entre outras: i) Maurício Rocha e Silva e colaboradores, pela descoberta em 1949, no Instituto Biológico de São Paulo, da bradicinina, um dos mediadores químicos do processo; ii) equipes de João Garcia Leme e Sérgio H. Ferreira, discípulos de Rocha e Silva, pelas pesquisas desenvolvidas na década de 70, na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, e que contribuíram para um melhor conhecimento da participação de células, mediação química e regulação neuroendócrina da inflamação e mecanismo de ação de drogas antiinflamatórias - esses últimos trabalhos levaram ao Prêmio Nobel de Medicina em 1984, ganho pelo pesquisador inglês John Vane, de cuja equipe participou ativamente Sérgio H. Ferreira, e por pesquisadores suecos com trabalhos sobre estrutura e metabolismo de prostaglandinas; iii) Mario Mariano, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia-USP, também na década de 70, pelos trabalhos realizados sobre o granuloma inflamatório e a teoria de formação de células gigantes no processo pela fusão de macrófagos.

## **ALTERAÇÕES VASCULARES NA INFLAMAÇÃO AGUDA**

Para uma melhor compreensão e distribuição didática dos assuntos envolvidos no processo, a inflamação geralmente é estudada de forma compartimentada. Assim, os diversos aspectos: vasculares, celulares, mediadores, reguladores, exsudativos e proliferativos, apesar de interrelacionados no desenvolvimento do processo inflamatório costumam ser apresentados em separado nas aulas e livros-texto.

As alterações que ocorrem nos vasos sanguíneos da microcirculação nas primeiras horas após uma injúria subletal envolvem, em graus variados, três tipos de processos, a saber:

- *modificação no calibre dos vasos e no fluxo sanguíneo;*
- *aumento da permeabilidade vascular;*
- *exsudação de plasma e de células para o meio extravascular.*

Uma vez desenvolvida a reação inicial à injúria, a *extensão* da lesão local dependerá da *intensidade*, *natureza* e *duração* do estímulo lesivo. Assim, se este for de curta duração, ou rapidamente anulado pelos mecanismos de defesa do organismo, as alterações inflamatórias sofrerão rápida resolução ou deixarão uma quantidade variável de tecido cicatricial na área lesada. Entretanto, muitos estímulos nocivos são de duração mais longa e a injúria tissular poderá continuar além do período necessário para o desenvolvimento completo dos estágios iniciais do processo inflamatório; neste caso as alterações subseqüentes na área afetada dependerão da natureza do agente lesivo.

Dessa forma, a inflamação é dividida nos padrões *agudo* e *crônico*, segundo a idade, duração ou tempo de evolução do processo. A inflamação *aguda* é de *curta* duração, de alguns minutos ou horas ou um a dois dias, dependendo do estímulo causal, e suas principais características são a *exsudação de fluidos e proteínas do plasma* e *emigração de leucócitos*, predominantemente *neutrófilos*. Como

anteriormente citado, qualquer que seja a natureza do agente injuriante, a inflamação aguda é mais ou menos *estereotipada ou uniforme*. Isso pressupõe a participação de substâncias comuns no processo, os *mediadores químicos da inflamação*, assunto que será abordado mais tarde. Já a inflamação *crônica* é *menos uniforme*. De duração *mais longa*, é associada histologicamente com a presença de *linfócitos e macrófagos* e com a proliferação de vasos sanguíneos (*neovangiogênese*) e do tecido conjuntivo (*fibroplasia*).

Muitas das respostas vasculares e celulares são mediadas por fatores químicos derivados da ação do estímulo inflamatório sobre células e plasma. Uma série desses mediadores agindo em conjunto, ou seqüencialmente, influenciam então a evolução da resposta inflamatória. Mas, é importante lembrar que determinados estímulos como toxinas, bactérias e isquemia causam diretamente necrose celular, e o tecido necrótico, por sua vez, pode desencadear a secreção de mediadores da inflamação.

### **A Microcirculação normal**

A microvasculatura é constituída de vasos sanguíneos com diâmetro menor que 100  $\mu\text{m}$ , ou seja *arteríolas, capilares e vênulas* (Fig. 1). Os vasos que a constituem são formados basicamente, como os da macrovasculatura, por: endotélio e espaço subendotelial (túnica *íntima*), fibras musculares lisas (túnica *média*), e elementos fibrilares e celulares do tecido conjuntivo (*adventícia*), em variadas proporções e espessuras. Por exemplo, os capilares são desprovidos de fibras musculares, e possuem tão somente um endotélio, membrana basal e pericitos.

**ESTRUTURA:** embora o padrão detalhado da microcirculação varie nos diversos tecidos, existe um arranjo anatômico básico comum de pequenos vasos sanguíneos pelo corpo. O sangue entra na microcirculação por um vaso com uma parede muscular espessa, a *arteríola*, e a deixa via *vênulas* maiores e de parede fina. As *arteríolas* e as *vênulas* são unidas pelas *metarteríolas*, que tem uma estrutura intermediária entre *arteríolas* e *capilares*, e por *capilares*.

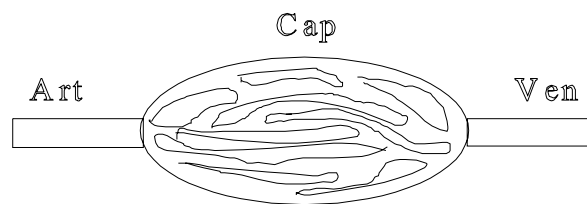


Fig. 1 - A microcirculação sanguínea

Como já ressaltado, fibras musculares lisas estão ausentes da parede dos capilares, mas na sua origem fibras musculares circundam as *metarteríolas* para formar o *esfincter pré-capilar*. Alguns capilares são maiores e chamados de *canais preferenciais*, e outros menores que são os *verdadeiros capilares*.

As conexões entre as células endoteliais (*junções endoteliais*) são do tipo *fascia occludens* em alguns capilares e do tipo *zonula occludens* em outros. A estrutura *occludens* (junção ocludente), revelado através de técnicas de criofatura, caracteriza-se por uma aposição estreita das camadas mais externas das membranas plasmáticas de células vizinhas. Há uma fusão dessas camadas em

alguns pontos aonde as proteínas da membrana se sobressaem. A fusão desses pontos forma uma estrutura em forma de rede que é mais densa nas células epiteliais da bexiga, por exemplo, e mais escassa entre as células endoteliais, permitindo uma certa permeabilidade. A estrutura *zonula* indica que essa rede circunda toda a célula e a *fascia* que a rede está presente apenas em determinados pontos da membrana (não contínuo).

As *junções intercelulares* do endotélio vascular variam caracteristicamente de um segmento para o outro na microvasculatura:

i. nas *arteríolas*, o endotélio apresenta junções contínuas e bem elaboradas (junções ocludentes com sulcos e saliências complementares bem organizadas) apresentando junções comunicantes interpoladas;

ii. no endotélio *capilar* há junções ocludentes formadas por fibras ramificadas ou alternadas; não se encontram junções comunicantes;

iii. nas *vênulas pericíticas* as junções ocludentes são frouxamente organizadas (*fascia*), apresentando descontinuidade nos sulcos e saliências complementares. Não foram encontradas junções comunicantes nestes vasos;

iv. nas *vênulas musculares* encontram-se junções semelhantes às encontradas nas vênulas pericíticas (sulcos e saliências descontínuos). Além disso, elas apresentam junções comunicantes isoladas de menor tamanho e em menor frequência do que nas arteríolas.

**FUNÇÃO:** o fluxo sangüíneo pelos capilares não é contínuo; ocorre por uma série de esguichos ocasionados pela contração intermitente de metarteríolas e esfíncteres precapilares. Os eritrócitos passam ao longo dos capilares em fila única devido ao pequeno diâmetro do vaso, e podem se deformar ao passarem por vasos menores. Os capilares não são utilizados ao mesmo tempo em tecidos em repouso, e a proporção de eritrócitos/plasma varia em diferentes capilares em uso - uma condição conhecida por "*skimming*" do plasma. Nos vasos mais calibrosos, tanto arteríolas como vênulas, o fluxo sangüíneo é dividido em duas zonas - uma *periférica*, com plasma e quase desprovida de células, e uma corrente *axial ou central* com eritrócitos e glóbulos brancos em contato íntimo. Esse padrão é conseqüência do fluxo laminar em todos os vasos sangüíneos maiores que capilares. No fluxo laminar, a velocidade aumenta e a pressão lateral diminui progressivamente da parede vascular para o centro da corrente. Conseqüentemente, os elementos figurados acumulam-se na parte central de pressão baixa da corrente do fluxo sangüíneo, produzindo o chamado *fluxo axial*.

O fluxo sangüíneo total pelos diferentes tecidos varia bastante em diversos estados fisiológicos. Aumento de atividade como exercício muscular, secreção glandular ou absorção intestinal por exemplo, é geralmente acompanhado por aumento do fluxo sangüíneo na área ativa. Acredita-se que uma atividade miogênica intrínseca da parede vascular e fatores humorais e neurogênicos sejam os principais controles do fluxo em arteríolas e vênulas. Esses fatores, no entanto, parecem ter importância secundária na regulação intrínseca do fluxo no leito vascular terminal. O fluxo capilar parece ser modulado por substâncias da atividade tissular liberadas localmente.

### ***Modificação no calibre dos vasos e no fluxo sangüíneo***

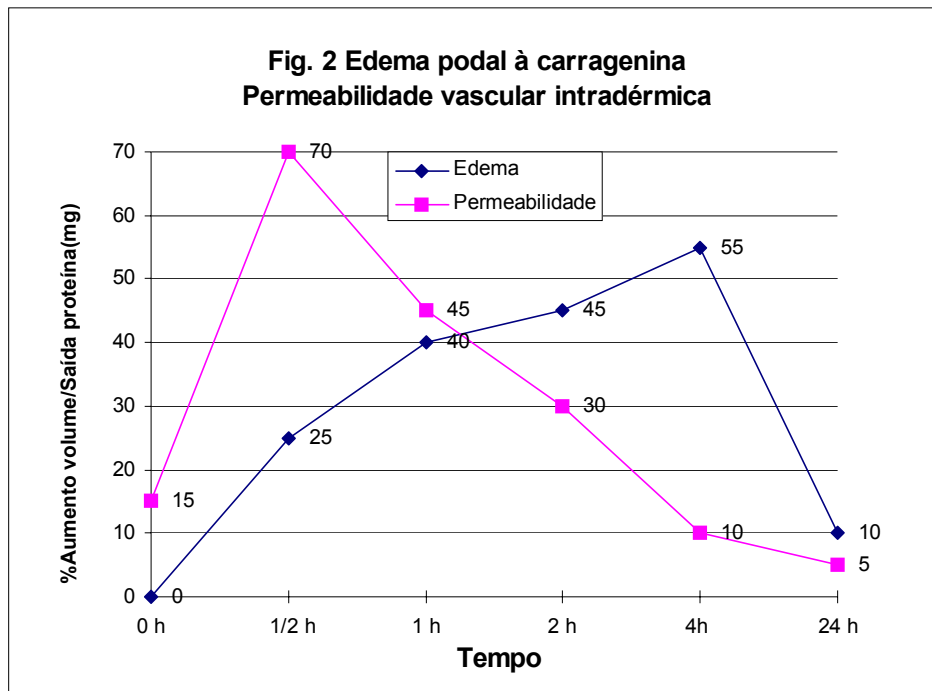
Pode ser melhor observada em tecidos finos e translúcidos, como o mesentério e saco linfático da rã, ou orelha do coelho. Descrições detalhadas sobre estas alterações foram feitas primeiramente por Julius Conheim no final do século XIX. Começam logo após a injúria, desenvolvendo-se em várias gradações dependendo da severidade do estímulo. Tais alterações ocorrem na seguinte ordem:

i. Inicialmente há uma *vasoconstrição arteriolar transiente*, isto é, de curta duração. É um achado inconstante e, em formas mais brandas de injúria, desaparece em três a cinco segundos. Parece estar associada à liberação de substâncias, como a *adrenalina*, atuando sobre a musculatura lisa vascular. Em injúrias mais severas, como queimaduras, a vasoconstrição pode durar muitos minutos; neste caso, parece estar associada a trauma direto do calor sobre a parede vascular, causando necrose da mesma.

ii. O próximo e fundamental evento é a *vasodilatação*. Ela envolve primeiro as *arteríolas* e depois resulta na abertura de novos leitos microvasculares na área, resultando em *aumento do fluxo sangüíneo local* - a principal característica das alterações hemodinâmicas iniciais na inflamação aguda, e responsável pelo *rubor e calor*, dois dos sinais cardeais da inflamação de Celsus. Nesse estágio, o aumento do volume sangüíneo nos vasos dilatados pode resultar no *aumento da pressão hidrostática* local, suficiente para causar transudação de fluído pobre em proteínas para o espaço extravascular. O fluxo pelos vasos sangüíneos dilatados é extremamente rápido de início. A dilatação *venular* ocorre pela ação de mediadores químicos liberados localmente, principalmente a *histamina*, e a dilatação *arteriolar* devido a *reflexo axônico antidrômico*, aquele que não chega ao SNC, como relatado primeiro por Lewis (1927).

iii. Segue-se a *diminuição da velocidade do sangue* devido ao *aumento da permeabilidade vascular*, com a saída de fluído rico em proteína para os tecidos extravasculares. Entretanto, evidências experimentais de trabalhos do laboratório do Dr. Garcia Leme, nos anos 70, envolvendo marcação de proteínas plasmáticas com azul de Evans e edema de pata de rato induzido por carragenina, um irritante químico derivado de algas marinhas, contrariam o que foi dito até agora e apontam inicialmente, em torno de 30 minutos, um aumento de permeabilidade vascular a *proteínas plasmáticas*. Com o aumento da pressão colóide osmótica do fluído extravascular, ocorreria uma maior permeabilidade à *água e eletrólitos*, resultando em edema inflamatório, que atinge seu pico entre 4 e 6 horas (Fig. 2).

Essas alterações resultam na *concentração de eritrócitos* em vasos pequenos e *aumento da viscosidade do sangue*. Em cortes histológicos, esse fenômeno é representado por vasos dilatados repletos de hemácias, a *estase*.



iv. Enquanto a *estase* se desenvolve, pode-se ver a orientação periférica dos leucócitos, principalmente neutrófilos, ao longo do endotélio vascular, processo denominado de *marginção leucocitária*. Os leucócitos se aderem à parede endotelial, primeiro de forma transiente, depois mais avidamente; logo depois, migram ativamente através de *diapedese* pela parede do vaso, por entre junções interendoteliais, em direção ao espaço extravascular; é a *migração leucocitária*. *Hemácias* também migram, porém de forma *passiva*, aproveitando a saída dos leucócitos.

A escala de tempo desses acontecimentos é variável. Com estímulos brandos a *estase* pode não se tornar aparente senão até 15 a 30 minutos pós estímulo, enquanto que, com lesões mais severas, a *estase* pode ocorrer em alguns minutos. Além do mais, se o agente injuriante é difusível ou se existe um gradiente de injúria, os vasos mais próximos ao estímulo apresentam alterações hemodinâmicas rápidas e severas, enquanto na periferia as alterações são mais brandas.

### **Permeabilidade vascular normal**

De acordo com a hipótese de Starling, o equilíbrio normal de fluidos é mantido por dois tipos de forças opostas: a *pressão osmótica do fluido intersticial* e a *pressão hidrostática intravascular*, que determinam a *saída* do fluido da circulação; e a *pressão osmótica das proteínas plasmáticas* e *pressão hidrostática dos tecidos*, que induzem a *entrada* de fluido na circulação. O equilíbrio dessas forças é mantido de modo que existe nos capilares musculares periféricos um pequeno, mas nítido movimento de líquidos para fora dos vasos, mas que normalmente é drenado para os linfáticos, evitando assim a formação de edema.

A permuta normal de líquidos depende muito de um endotélio intacto. O

endotélio normal é um *epitélio fino pavimentoso simples*, adaptado de forma a permitir a permuta livre e rápida de água e de pequenas moléculas entre o plasma e o interstício, porém capaz de limitar a passagem das proteínas plasmáticas com restrição crescente conforme aumenta o tamanho da molécula protéica. O revestimento endotelial de todas as arteríolas e vênulas e da maioria dos capilares no organismo é do tipo *contínuo*, possuindo uma camada citoplasmática ininterrupta com junções intercelulares intimamente apostas. O endotélio *fenestrado* é característico de glândulas endócrinas, intestino e glomérulo renal, enquanto que o endotélio *descontínuo* ou *aberto* é observado no fígado, baço e medula óssea. Estudos fisiológicos explicam a permeabilidade vascular normal para pequenas moléculas hidrosolúveis pela existência de *pequenos poros* preenchidos por água, com 6 nm de raio. Postula-se também a existência de sistema de *grandes poros* (25 nm de raio) para explicar as pequenas quantidades de proteínas e outros solutos maiores que normalmente atravessam a parede capilar.

Microscopistas eletrônicos admitem que as *vesículas micropinocíticas* representam os poros grandes. Não se sabe ao certo o equivalente morfológico do sistema de poros pequenos. Existem duas hipóteses: uma delas estabelece que o sistema de poros pequenos é representado por *canais transendoteliais contínuos*, formados pela fusão de vesículas pinocíticas (*transcitose*), e a outra sugere que *junções intercelulares abertas* transferem as pequenas moléculas hidrosolúveis através da parede capilar (Fig. 3).

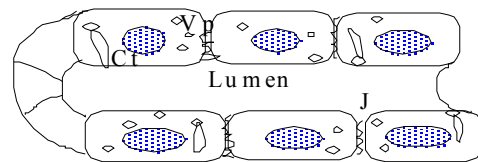


Fig. 3 - Sistema de pequenos (J e Ct) e grandes (Vp) poros. J= junções endoteliais; Vp= vesículas pinocíticas; Ct= canais transendoteliais

É nas *pequenas vênulas* que existem as junções intercelulares estruturalmente menos complexas e mais permeáveis. Além disso, essas junções constituem estruturas lábeis e suscetíveis de serem alargadas por inúmeros fatores físicos e químicos. Na realidade, a maioria dos mediadores químicos da inflamação induz o aumento da permeabilidade vascular através do aumento das lacunas ("gaps") existentes nas junções intercelulares endoteliais.

Várias moléculas polianiónicas, como as sialoglicoproteínas e heparan sulfato, estão localizadas em domínios específicos da superfície luminal do endotélio (vesículas, fenestras, junções intercelulares). Esses locais aniônicos podem muito bem representar um papel na permeabilidade vascular normal e aumentada, repelindo moléculas aniônicas e facilitando o transporte de proteínas catiônicas.

Deve-se ainda ressaltar que, apesar de sua estrutura relativamente simples, a célula endotelial vascular é metabólica e funcionalmente ativa, capaz de secretar uma variedade de substâncias biologicamente ativas. Essas incluem prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), fatores pró-coagulantes (fator VIII) e anticoagulantes (ativador do plasminogênio) e proteínas do tecido conjuntivo (colágeno).

### **Bases morfológicas do aumento de permeabilidade vascular**



ESTUDO EXPERIMENTAL: O aumento da permeabilidade vascular pode ser demonstrado ou quantificado experimentalmente de várias maneiras:

- i. Medida do volume de exsudato em pleurisia ou edema de pata induzido experimentalmente;
- ii. Avaliação do extravasamento em locais inflamados de proteínas plasmáticas marcadas com corantes injetados (p.e. azul de Evans) ou com isótopos radioativos (p.e. iôdo);
- iii. Marcação vascular com carvão coloidal (ou tinta da China) em cremáster ou diafragma de ratos. As partículas de carvão extravasam através do endotélio com permeabilidade aumentada, porém são retidas na membrana basal.

As alterações estruturais da parede vascular responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular induzida por mediadores do tipo da histamina foram inicialmente descritos por Majno e Palade (1961) e Majno, Palade e Schoefl (1961). Estes autores descobriram que estes agentes causavam uma abertura transiente das junções entre células endoteliais adjacentes formando lacunas de 0,1 - 0,4  $\mu\text{m}$  de largura. Nesses casos não há evidência de lesão concomitante do citoplasma da célula endotelial, e quando o vazamento ("*leakage*") cessa, as células se aproximam novamente para refazer uma junção morfológicamente normal.

A formação de lacunas parece ser mediada pela ativação de proteínas contráteis do citoplasma das células endoteliais. Sugere-se que estas proteínas sejam representadas por filamentos de actina-miosina (Gabbiani e Majno, 1980). De qualquer forma, isso leva à separação das células endoteliais a partir de suas junções. Majno e colaboradores (1969) demonstraram em fotomicrografias que a forma de células adjacentes à lacuna se alterava de modo compatível ao de uma contração ativa, podendo-se ver núcleos sanfonados em células endoteliais contraídas.

Desde os trabalhos de Guido Majno no início dos anos 60, tornou-se claro que a formação de "gaps" interendoteliais e também o vazamento de fluidos e proteínas dos vasos sangüíneos (não danificados) na inflamação ocorre primariamente nas *vênulas*. Entretanto, vasos sangüíneos de tamanho e estrutura similares em tecidos diferentes podem variar quanto à sua resposta a fatores de permeabilidade. Assim, vênulas de alguns órgãos sólidos, tais como testículo, rim, glândula salivar, SNC, mucosa do intestino delgado e de alvéolos pulmonares e em tecido de granulação recente, não reagem à histamina. A razão dessa resposta variada dos vasos a esses fatores é desconhecida.

A contração das células endoteliais das vênulas se dá pela ação de mediadores químicos; sabe-se que tais células endoteliais são as que possuem receptores para mediadores químicos da inflamação em maior concentração. Estudos de Jancsó e colaboradores durante a década de 60 sugerem um aumento da permeabilidade vascular de natureza *neurogênica*, que dar-se-ia pela liberação da *substância "P"* (que aumenta a permeabilidade) quando a *inervação sensitiva* é estimulada. O bloqueio desse processo pode ser obtido pelo pré-tratamento com *capsaicina* - substância extraída do condimento paprika - que degenera as fibras "C" e que possuem receptores para a substância "P".

Quanto à permeabilidade vascular por *injúria direta* dos vasos, devemos ter em mente que, embora pouco se saiba sobre o metabolismo de células endoteliais

lesadas, seria normal supor a existência de um intervalo entre o *estímulo lesivo* desses elementos e o aparecimento de suas conseqüências funcionais, o *aumento da permeabilidade*, como acontece em outros tipos celulares.

**MEMBRANA BASAL:** é provável que cada célula endotelial participe da edificação de sua própria membrana basal que atua como suporte e como conexão do endotélio com os tecidos vizinhos. Ao mesmo tempo quando da lesão da célula endotelial, uma membrana basal íntegra, presumivelmente, atua como guia das células em regeneração.

A membrana basal tem *permeabilidade seletiva* e sugere-se que trate-se da principal barreira de filtração (Majno, 1965); água e pequenas moléculas passam livremente, já partículas coloidais acima de 100 Å são retidas. Na inflamação os *leucócitos* passam livremente pela membrana basal (Grant, 1965) graças aos seus movimentos amebóides. A passagem de *eritrócitos*, embora passiva, não é ainda bem entendida.

**PERICITOS:** Até o momento é difícil decidir se os pericitos são meramente células pluripotenciais, capazes de se diferenciar em várias direções, ou se desempenham algum papel na contração e permeabilidade vasculares (Majno e cols., 1969). Uma outra função atribuída aos pericitos é a sua habilidade em fagocitar material estranho (Majno e Palade, 1961 e Tanaka, 1960). Estão presentes em capilares e vênulas.

**MASTÓCITOS:** embora não façam parte da barreira endotelial, há tempos suspeita-se de sua participação na regulação do sistema microcirculatório devido à sua proximidade com as paredes vasculares. Por enquanto, sabe-se que participam em fenômenos patológicos envolvendo aumento da permeabilidade vascular pela produção e liberação de histamina e serotonina estocadas em grânulos citoplasmáticos.

O aumento da permeabilidade vascular é observado clinicamente sob a forma de *edema*. A passagem de proteínas plasmáticas (albumina, globulinas e fibrinogênio) para o meio extravascular altera a diferença entre as pressões osmóticas intra e extravascular, favorecendo a saída de água e eletrólitos do vaso, que leva ao aparecimento de edema. Como já explicado anteriormente (Fig. 2), existe uma nítida dissociação no tempo entre o máximo aumento da permeabilidade vascular e a máxima intensidade de edema. Pelo menos em inflamações induzidas por estímulos de média intensidade, o fenômeno se desenvolve em duas fases: uma primeira caracterizada pelo aumento da permeabilidade vascular a proteínas plasmáticas e uma fase seguinte, na qual as proteínas já acumuladas no interstício favorecem a exsudação de água e eletrólitos para o meio extravascular, mantendo o desenvolvimento do edema.

### ***Padrões de aumento de permeabilidade vascular***

Através do uso de técnicas experimentais, já citadas, demonstrou-se padrões variáveis de permeabilidade vascular aumentada na pele de animais expostos a lesões de severidade variável (Fig. 4) . A classificação nesses padrões surgiu a partir de determinadas formas de injúria vascular envolvendo mediadores

"clássicos" (histamina e bradicinina) e lesão da microvasculatura pelo *calor*. Em uma inflamação "natural", mais de um tipo de padrão pode se desenvolver.

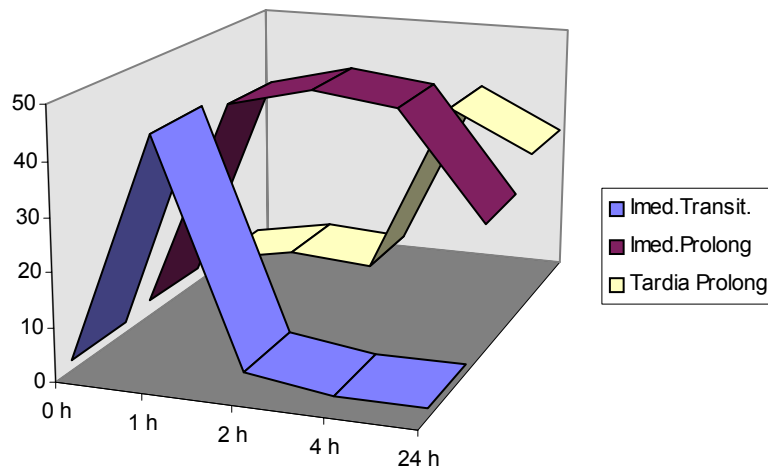


Fig. 4 - Padrões de permeabilidade vascular

i. *resposta imediata transitória*: começa imediatamente após o estímulo lesivo, atinge um máximo em 5 a 10 minutos e desaparece dentro de 15 a 30 minutos. A resposta é induzida pela *histamina*, como em picadas de insetos, e por outros mediadores químicos (*serotonina*, *bradicinina*) em injúrias de *fraca intensidade*, como o aquecimento da pele de cobaia a 54°C por 5 segundos. É também a resposta típica da erupção alérgica vista na *hipersensibilidade do tipo I* e na *urticária*.

O aumento de permeabilidade ocorre apenas nas *vênulas* pequenas a médias, mas com menos de 100  $\mu\text{m}$  de diâmetro, devido ao aparecimento de aberturas ("gaps") interendoteliais.

O porquê da ação dos mediadores do tipo da histamina exclusivamente nas junções de vênulas é ainda incerto, mas há alguma evidência de que o endotélio venular tem uma concentração maior de receptores para histamina que o endotélio arteriolar e capilar.

Essa resposta pode ser inibida por *antagonistas de receptores anti-H1 da histamina*, como o Fenegan e Benadril .

ii. *resposta imediata prolongada*: presente nas injúrias severas, normalmente associadas com a necrose de células endoteliais. O aumento da permeabilidade começa imediatamente após o estímulo lesivo e se mantém em níveis altos por horas e continua por um ou mais dias, até que o vaso lesado seja reparado ou sofra trombose. Neste caso todos os vasos da microcirculação são afetados, incluindo *vênulas*, *arteríolas* e *capilares*. O mecanismo de aumento de permeabilidade vascular, no caso, parece ser uma *lesão direta* pelo estímulo nocivo. Um exemplo clássico e marcante é o observado após *queimadura grave*. Experimentalmente, este tipo de permeabilidade vascular pode ser observado injetando-se subcutaneamente *dextrana* em coxim plantar de pata de rato.

iii. *resposta tardia prolongada*: é um tipo curioso de resposta que se inicia após uma pausa e dura diversas horas ou mesmo dias e envolve *vênulas e capilares*. Nos capilares, o vazamento ("leakage") se deve à *lesão direta* do endotélio pelo estímulo inicial. A microscopia eletrônica demonstrou que esse vazamento é predominantemente *intercelular*, mas curiosamente não há contração da célula endotelial. Não se sabe porque há a formação de "gaps" no leito capilar, nem porque o vazamento é tardio.

Trata-se de uma resposta relativamente comum e que pode ser visto após *lesão térmica de branda a moderada*, após irradiação por *raios X ou ultravioleta*, com certas *toxinas bacterianas* e nas reações de *hipersensibilidade tardias* (tipo IV). Um exemplo comum dessa resposta tardia é observável nas *queimaduras do sol* que podem ser vistas apenas horas depois que a pessoa deixou a praia.

Embora seja possível separar os três padrões em modelos experimentais, na maioria das reações inflamatórias acidentais os padrões se sobrepõem. Isso ocorre porque existe uma intensidade graduada da lesão do centro para a periferia da área afetada. Além disso, mediadores químicos diferentes podem ser ativados em fases consecutivas da resposta inflamatória, e serem responsáveis, assim, por respostas mantidas e prolongadas.

## **VASOS LINFÁTICOS NA INFLAMAÇÃO AGUDA**

O sistema de vasos linfáticos têm uma estrutura especialmente adaptada para recolher proteínas extravasculares e devolvê-las para a circulação sangüínea. A entrada de marcadores grandes como o carvão coloidal, injetados nos tecidos extravasculares entram nos linfáticos via junções intercelulares, que parecem estar abertas nos tecidos normais ou abrem-se por estímulos fisiológicos triviais.

Na inflamação, quando da exsudação, os linfáticos terminais da área afetada estão bastante dilatados e muito mais proeminentes do que nos tecidos normais, isso devido a filamentos finos que unem a superfície externa dos linfáticos com estruturas extravasculares e que são distendidos no caso de acúmulos nessa região; há também um aumento no número de lacunas ("gaps") no endotélio desses vasos. Os mecanismos de formação desses "gaps" é desconhecido.

O exsudato proveniente dos vasos sangüíneos inflamados entra nos linfáticos terminais via essas aberturas, portanto, a drenagem da área inflamada aumenta tanto em volume como em conteúdo protéico. Dessa forma, edema local irá surgir apenas se a taxa de formação de exsudato dos pequenos vasos sangüíneos exceder a capacidade de remoção do mesmo dos linfáticos.

## **MEDIAÇÃO QUÍMICA DAS ALTERAÇÕES VASCULARES NA INFLAMAÇÃO AGUDA**

Sir Thomas Lewis (1927) foi o primeiro a sugerir a ação de mediadores químicos na inflamação. Baseou-se em um experimento simples, que ficou conhecido como resposta tríplice cutânea à injúria. Neste, a pele do antebraço de um indivíduo normal foi pressionado por um instrumento pontiagudo, quando então três alterações nítidas foram observadas:

- i. primeiro surgiu uma linha vermelho escura (*hiperemia*) dentro de segundos ao longo da área riscada;
- ii. na seqüência, um halo avermelhado brilhante (*hiperemia secundária*) apareceu em torno da linha inicial, efeito esse relacionado com *arco reflexo axônico*; e
- iii. por fim tornou-se evidente uma tumefação e esbranquiçamento do local (*edema inflamatório*).

Lewis observou ainda que o halo vermelho podia ser abolido pela secção dos nervos sensitivos locais da pele, mas que nem a marca vermelha inicial, nem a tumefação subsequente podiam ser abolidos dessa maneira. Ele sugeriu que uma substância humoral, semelhante a *histamina*, liberada dos tecidos lesados poderia ser a causa da linha vermelho escura que ele relacionou com a vasodilatação, assim como a tumefação ele relacionou com a permeabilidade vascular local aumentada.

Atualmente uma série de mediadores químicos, com atuação sobre a vasculatura, são conhecidos. Merecem destaque:

1. *aminas vasoativas* - a histamina e a serotonina estão relacionadas com a primeira fase do aumento de permeabilidade. Estão normalmente estocadas em grânulos citoplasmáticos de mastócitos, basófilos e plaquetas. Causam também vasodilatação.

2. *proteases plasmáticas* -

2.1. *sistema complemento*: as anafilatoxinas C3a e C5a aumentam a permeabilidade vascular pela liberação da histamina de mastócitos e plaquetas. O C5a também ativa a via lipoxigenase em neutrófilos e macrófagos levando à formação de outros mediadores que aumentam a permeabilidade vascular.

2.2. *cininas plasmáticas*: formadas pela ativação do fator XII da coagulação sangüínea (ou de Hageman), levam à formação da *bradiginina*, potente agente vasodilatador e que aumenta a permeabilidade vascular, descoberta em 1949 por Rocha e Silva e colaboradores.

2.3. *sistema de coagulação*: via sistema fibrinolítico ativa o fator de Hageman.

3. *metabólitos do ácido araquidônico* -

3.1. pela *via ciclooxigenase*: *prostaciclina* (PGI<sub>2</sub>), que promove vasodilatação; *tromboxano A<sub>2</sub>*, que produz vasoconstrição; *PGE*, que induz vasodilatação;

3.2. pela *via lipoxigenase*: *endoperóxidos HPETE*, que promove vasoconstrição e aumento da permeabilidade vascular; *leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>*, responsáveis por vasoconstrição e aumento da permeabilidade vascular; e *leucotrienos B<sub>4</sub> e HHT*, que produzem aumento da permeabilidade vascular.

4. *constituintes lisossômicos*: *proteínas catiônicas* dos grânulos azurófilos dos neutrófilos aumentam a permeabilidade vascular, diretamente ou via mastócitos.

5. *radicais livres de oxigênio*: aumento da permeabilidade vascular por lesão celular com a ativação do C5a, por exemplo.

6. *fator ativador de plaquetas* : causa vasoconstricção, em concentrações muito baixas, aumento da permeabilidade e vasodilatação, estimula a síntese de prostaglandinas e leucotrienos.

7. *citocinas* : a *interleucina 1 (IL-1)* e o *TNF* estimulam a síntese de PGI<sub>2</sub>, um potente vasodilatador, pelas células endoteliais.

## **CONTROLE HORMONAL DA REAÇÃO INFLAMATÓRIA**

Há considerável interação entre o sistema neuroendócrino e o componente vascular da inflamação. A reatividade vascular e a resposta inflamatória são afetadas pelos níveis de hormônios circulantes, portanto, disfunções endócrinas podem alterar as respostas microcirculatórias. Nesse sentido, Garcia Leme e cols. (1974) demonstraram que o *diabetes* diminui a resposta a fatores de permeabilidade como resultado da utilização deficiente de glicose. A administração de *insulina* restaura, temporariamente, a atividade funcional dos vasos da microcirculação, possuindo assim o hormônio atividade pró-inflamatória.

Por outro lado, *corticosteróides* exercem efeitos antiinflamatórios modificando as reações vasculares do processo (Garcia Leme e Wilhelm, 1975). A cortisona induz vasoconstricção e reduz o fluxo sangüíneo e a exsudação vascular (Ashton e Cook, 1952). O *glucagon*, segundo Garcia Leme (1975), atua como hormônio antiinflamatório, de forma indireta, elevando os níveis sangüíneos de corticosteróides.

Uma atividade pró-inflamatória de linfócitos em inflamação aguda não imune, através da produção e liberação de um ou mais fatores pró-inflamatórios, foi descrita por Bechara e Garcia Leme em meados da década de 70 e confirmada por Bechara e Willoughby nos anos 80. Tais fatores, estruturalmente semelhantes à glutathione, que por sua vez é desprovida de ação inflamatória, desempenhariam papel semelhante ao de um hormônio, exercendo seus efeitos até em pequenas doses.

## **BIBLIOGRAFIA**

- BATES, M.B., BECHARA, G.H., SEDGWICK, A.D., SIN, Y.M., MACKAY, A. R., WILLOUGHBY, D.A. Effect of a lymphocyte-derived pro-inflammatory factor on carrageenin-pleurisy in the rat. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.*, 73:189-190, 1984.
- BECHARA, G.H. Revisão: Dez anos de história sobre o fator proinflamatório de linfócitos (FpIL). *Comun. cient. Fac. Med. Zootec. Univ. S. Paulo*, 11:49-52, 1987.
- BECHARA, G.H., BATES, M.B., DUNN, C.J., WILLOUGHBY, D.A. A pro-inflammatory role of lymphoid cells in acute pleurisy in rats. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.*, 79:419-422, 1986.
- BECHARA, G.H., SUDO, L.S., RIBEIRO DOS SANTOS, R., GARCIA LEME, J. Modulation by lymphocytes of the vascular effects caused by inflammatory mediators and carrageenin in the rat. *Br. J. exp. Path.*, 57:497-504, 1976.

- FORTES, Z.B. Aspectos Vasculares da Inflamação. *In: Anais do XIV Simpósio Anual da Academia de Ciências do Estado de São Paulo*, 1989, pp. 139-150.
- GARCIA LEME, J., BECHARA, G.H., SUDO, L.S. The pro-inflammatory function of lymphocytes in non-immune inflammation: effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents. *Br. J. exp. Path.*, 58:703-711, 1977.
- GARCIA LEME, J., BECHARA, G.H., RIBEIRO DOS SANTOS, R. A pro-inflammatory factor in lymphocytes. Its role in the development of acute, non-immunological inflammatory reactions. *Br. J. exp. Path.*, 57:377-386, 1976.
- KALEY, G. & BURTON, M. *Microcirculation*. University Press, Baltimore, 1980, pp. 143-159.
- MAJNO, G. & PALADE, G. E. Studies on Inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 11:571-605, 1961.
- MARIANO, M.; SPECTOR, W.G. The formation and possible role of giant cells (macrophage polykarions) in chronic inflammation. *In: Future Trends in Inflammation*, Piccin Medical Books, pp.85-101, 1974.
- MORAES, F.R. Modelos Experimentais Aplicados à Patologia. Apostila, Pós-Graduação em Patologia Animal, FCAVJ-UNESP, 1992, pp. 01-05.
- MOVAT, H.Z. *The Inflammatory Reaction*. Elsevier, Oxford, 1985, pp. 49-71.
- PÉREZ-TAMAYO, R. *Introducción a la Patología. Mecanismos de la Enfermedad*. Editorial Medica Panamericana, 2º edición. Buenos Aires, 1987. pp. 191-198.
- RIBEIRO DOS SANTOS, R., GARCIA LEME, J., FERREIRA, S.H., BECHARA, G.H., SUDO, L.S. Does the pro-inflammatory factor in lymphocytes (LpIF) explain the role of these cells in acute inflammation? *Agents and Actions*, 6:690-693, 1976.
- ROCHA E SILVA, M; BERALDO, W.T.; ROSENFELD, G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am. J. Physiol.*, 156:261-273, 1949.
- ROBINS, S.L., COTRAN, R.S. & KUMAR, V. *Pathologic Basis of Disease*. W.B. Saunders Company, 4th edition. London, 1989, pp. 40-45 e 52-58.
- SPECTOR, W.G. *An Introduction to General Pathology*. Churchill Livingstone, 2nd ed. London, 1980, pp. 58-75.
- ZWEIFACH, B.W.; GRANT, L.; MCCLUSKEY, R.T. *The Inflammatory Process*. 3 vols., 2nd ed., Academic Press, 1974.