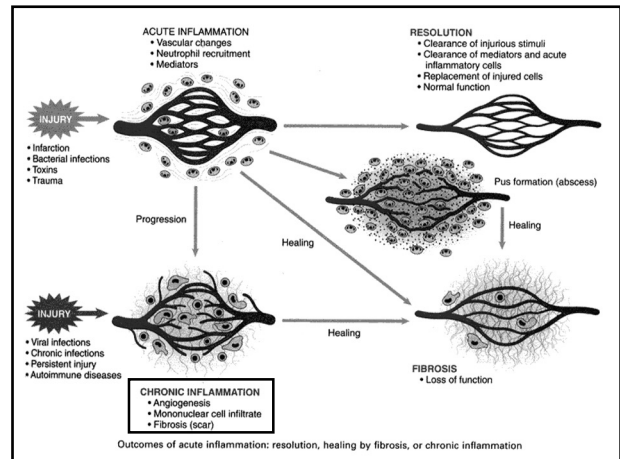


# INFLAMAÇÃO CRÔNICA

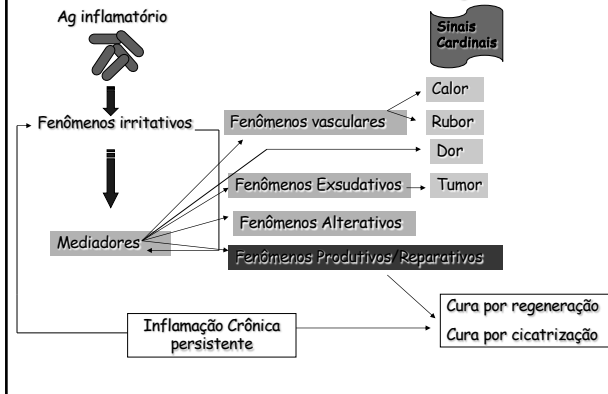
Profª Aline Araújo

1



2

## Fenômenos da Inflamação



3

## Conceito

- É aquela na qual, devido á persistência do agente inflamatório ou em consequência de fenômenos auto-imunitários, o processo se mantêm por mais tempo, onde os fenômenos vasculares e exsudativos persistem ao lado de fenômenos reparativos

4

## Causas da inflamação crônica

- Substância inerte
- Substância insolúvel
- Patógeno latente
- Exposição prolongada a agentes tóxicos
- Auto-imunidade

5

## Características da inflamação crônica

- É de longa duração > 3 meses a anos
- Fenômenos vasculares e exsudativos persistem ao lado de fenômenos reparativos
- Sinais cardinais menos evidentes ou ausentes
- Monócitos e Linfócitos

6

## Características da inflamação crônica

- Neoformação conjuntivo-vascular  
Os vasos podem surgir de "células do conjuntivo" ou de vasos remanescentes
- Destruição tecidual
- Proliferação de fibroblastos e colágeno - reparação tecidual

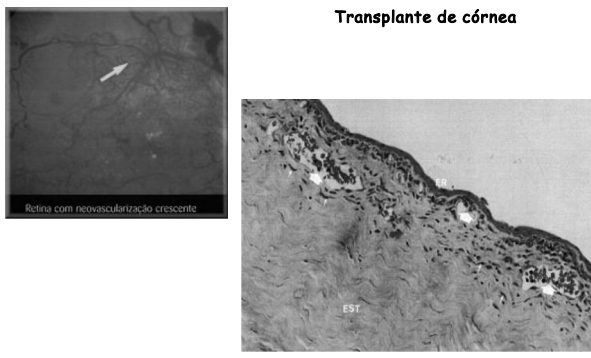
7

## Características da inflamação crônica

- Neoformação vascular: dependente de fatores de crescimento
- Fator de crescimento epidérmico
- Fator de crescimento derivado de plaquetas
- Fator de crescimento de fibroblastos
- TGF $\alpha$  e  $\beta$
- IL-1 e TNF

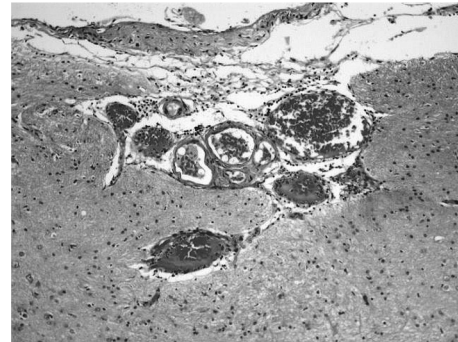
8

## Neoformação vascular



9

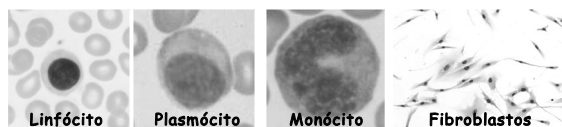
## Neoformação vascular no cérebro



10

## Componentes celulares da inflamação crônica

- Predomínio de células mononucleares (macrófagos e linfócitos) - Inibição da apoptose por ação de citocinas como o GM-CSF

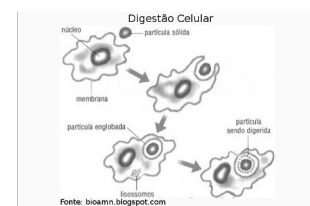


11

## Componentes celulares da inflamação crônica

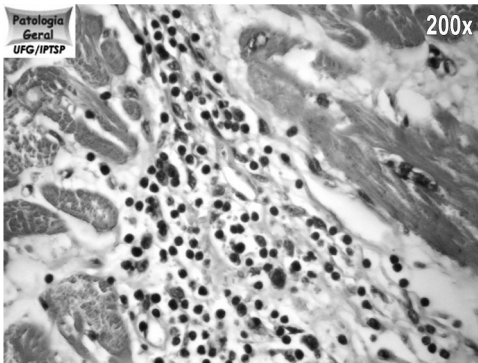
- As células da inflamação crônica podem sofrer várias modificações morfológicas e funcionais (**Fenômenos produtivos**)

- Macrófagos: maior poder fagocitário e microbicida



12

## Inflamação crônica



13

## Reparação tecidual - Fenômenos reparativos

- Formas de cura
- Restituição da integridade - Regeneração
- Cicatrização
- Encistamento
- Calcificação

14

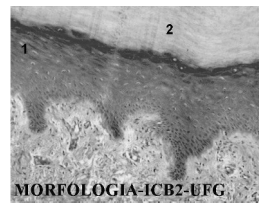
## Regeneração

- Crescimento de células e tecidos para substituir estruturas perdidas
- Restituição da integridade anatômica e funcional
- Tecido de sustentação e irrigação
- Fases:  
Demolição das células lesadas e inflamação  
Progressão - intensa proliferação
- Células lábeis e estáveis

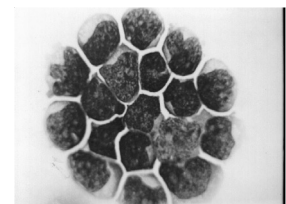
15

## Cura por regeneração

- Células lábeis: Constante renovação



Tecido epitelial

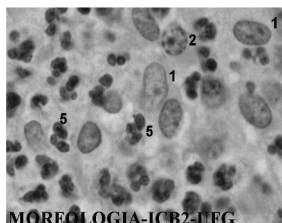


Células tronco hematopoiéticas

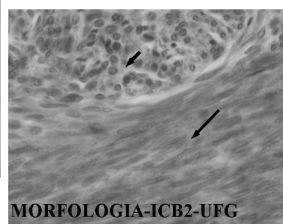
16

## Cura por regeneração

- Células estáveis: Baixo índice mitótico



Tecido conjuntivo

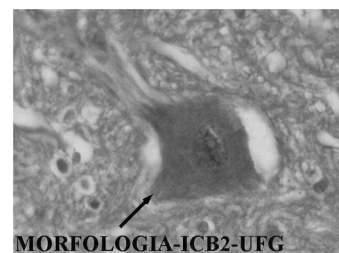


Tecido muscular liso

17

## Cura por regeneração

- Células perenes: Não se dividem após o nascimento



Tecido nervoso

18

## Reparação tecidual - Fenômenos reparativos

- Formas de cura
- Restituição da integridade - Regeneração
- **Cicatrização**
- Encistamento
- Calcificação

19

## Cicatrização

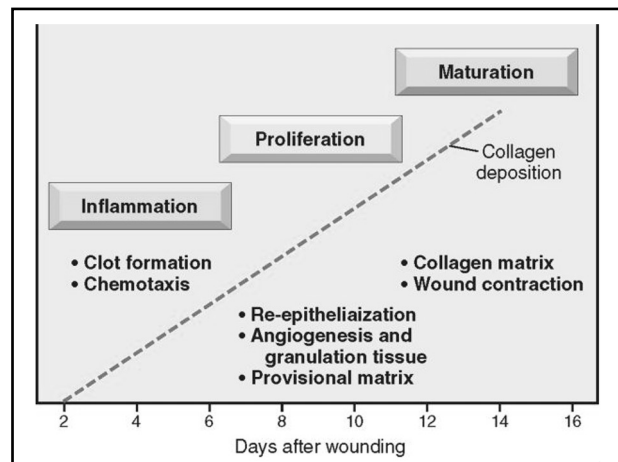
- Resposta tecidual a um ferimento, aos processos inflamatórios ou à necroses em órgãos incapazes de regeneração
- Reposição de tecido destruído por conjuntivo neoformado não especializado
- Cura dos tecidos inflamados
- Reposição tecidual

20

## Fases da cicatrização

- Fase de demolição - Fase Inflamatória
- Fase de crescimento do tecido de granulação - Fase proliferativa
- Fase de maturação e fibroplasia - Fase de remodelamento ou maturação

21



22

## Fase inflamatória

- Inicia-se imediatamente após a lesão tecidual
- Estabelecimento da hemostasia
- Coagulação sanguínea
- Liberação de mediadores químicos
- Alterações vasculares
- Exsudação plasmática e celular

**INFLAMAÇÃO AGUDA**

23

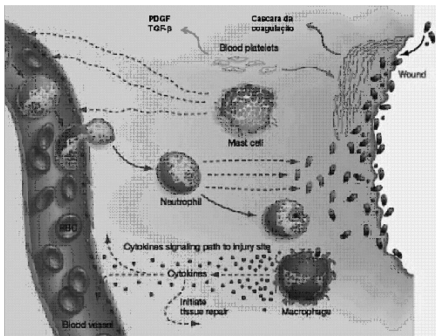
Table 1. Inflammatory Phase of Wound Healing: Association of Time, Visible Changes, and Microscopic Constituents

Approximate Timing	Process	Associated Visible Changes	Cells	ECM Components	Key Regulators/Mediators
0-15 min	Hemostasis	Blanching	Endothelial cells		Epinephrine Prostaglandins Thromboxanes
		Clot formation	Platelets Endothelial cells	Fibrin Fibronectin	Thrombin
15 min-day 6	Inflammation	Erythema, heat, swelling, pain	Endothelial cells Mast cells Neutrophils Macrophages T lymphocytes	Provisional fibrin-based matrix	Sympathetic nervous system Histamine Kinins Leukotrienes Thrombin Complement proteins PDGF IL-8 GRO- $\alpha$ /CXCL-1 TGF- $\beta$ IL-1 $\alpha$ IL-1 $\beta$ IL-6 TNF- $\alpha$

CXCL = chemokine (C-X-C motif) ligand; ECM = extracellular matrix; GRO = growth-related oncogene; IL = interleukin; PDGF = platelet-derived growth factor; TGF = transforming growth factor; TNF = tumor necrosis factor.

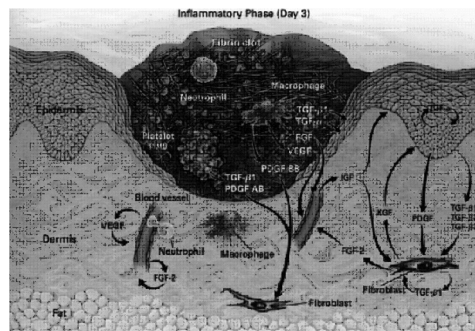
24

### Fase inflamatória



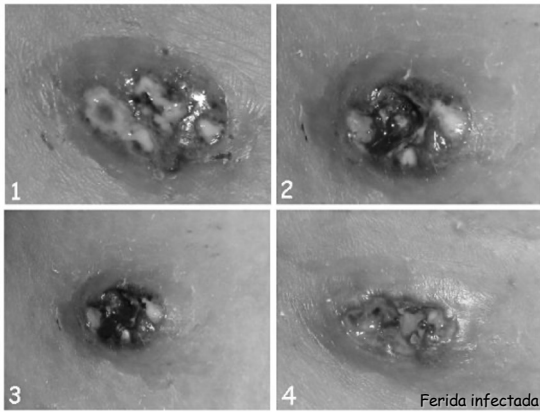
25

### Fase inflamatória



26

### Fase inflamatória



27



28

### Fase inflamatória



Escara de decúbito ou úlcera de pressão

29

### Fase inflamatória



Pé diabético

30

## Fase proliferativa

- Inicia-se cerca de 4 a 21 dias após a lesão tecidual
- Angiogênese
- Presença de fibroblastos
- Formação do tecido de granulação

31

## Tecido de Granulação

- Neovascularização acompanhada de células (neutrófilos, macrófagos, linfócitos plasmócitos e fibroblastos)



32

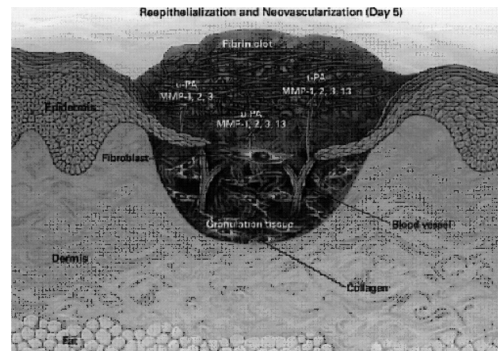
Table 2. Proliferative Phase of Wound Healing: Association of Time, Visible Changes, and Microscopic Constituents

Approximate Timing	Associated Visible Changes	Process	Cells	Cell Adhesion Molecules	ECM Components	Key Growth Factors and Enzymes
24-48 hours	Eschar sloughing	Reepithelialization	Keratinocytes	$\beta_1$ integrins	Provisional ECM Collagen	MMP/TIMP FGF-2 FGF-7 FGF-10 GM-CSF IL-6 Nitric oxide Leptin GRO- $\alpha$ /CXCR-1
	Neoepidermis				Fibronectin Vitronectin Tenascin E	TGF- $\beta$ NGF HGF HB-EGF
Days 4-7	Granulation tissue	Angiogenesis	Endothelial cells	$\alpha_v\beta_3$ integrin	Provisional ECM Collagen GAG Proteoglycan	MMP/TIMP VEGF FGF Angiopoietin TGF- $\beta$ PDGF
Days 3-21	Net collagen deposition		Fibroblasts	Integrins		EGF IGF-1 FGF-2
Day 2-several weeks	Growth factor production		Macrophages			CTGF Cyr61 S1P

CTGF = connective tissue growth factor; Cyr61 = cysteine-rich 61; ECM = extracellular matrix; EGF = epidermal growth factor; FGF = fibroblast growth factor; GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GAG = glycosaminoglycan; GRO = growth-related oncogene; HB-EGF = heparin-binding epidermal growth factor; HGF = hepatocyte growth factor; IGF = insulin-like growth factor; IL = interleukin; MMP = matrix metalloproteinase; NGF = nerve growth factor; PDGF = platelet-derived growth factor; s1p = secretory domain of  $\beta$ -amyloid precursor protein; S1P = sphingosine-1-phosphate; TGF = transforming growth factor; TIMP = tissue inhibitor of metalloproteinase; VEGF = vascular endothelial growth factor.

33

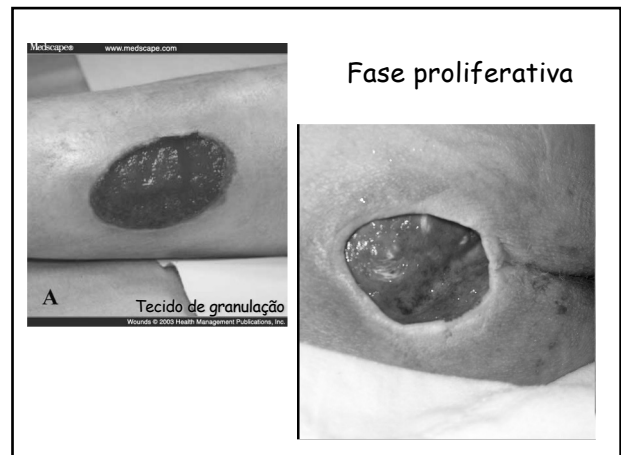
## Fase proliferativa



34



35



36

## Fase de remodelamento ou maturação

- Inicia-se cerca de 21 dias a 1 ano após a lesão tecidual
- Redução da neoformação vascular e do tecido de granulação
- Contração da ferida
- Diminuição da vermelhidão e do inchaço
- Aumento da resistência

37

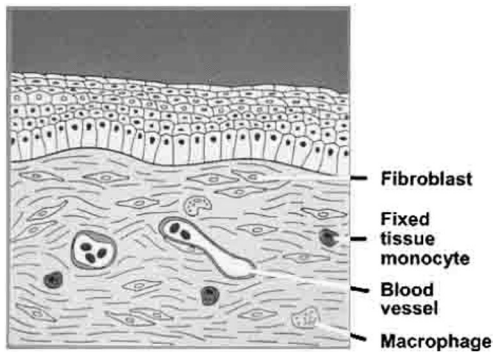
Table 3. Maturation Phase of Wound Healing: Association of Time, Visible Changes, and Microscopic Constituents

Approximate Timing	Associated Visible/Functional Changes	Processes	Cells	ECM Components	Key Growth Factors and Enzymes
Days 4-14	Wound edge reapproximation	Contraction	Myofibroblasts	Collagen	PDGF TGF-β NGF
3 wk	Increased strength (20% of normal dermis)	ECM remodeling	Fibroblasts	Collagen Proteoglycans Water	MMP/TIMP TGF-β PDGF
6 wk	Increased strength (70% of normal dermis)				IL-1 Cyr61
6 mo	Increased strength (80% of normal dermis)				
Weeks to months	Decreased induration	Regression of inflammatory process	Macrophages T lymphocytes		IL-10
Weeks to months	Decreased redness capillary density	Regression of	Endothelial cells		TSP-1 TSP-2 <sup>a</sup> Angiostatin <sup>a</sup> Endostatin <sup>a</sup> Vasostatin
Indefinite	Absence of normal appendages	Inability of scar to reproduce appropriate niche <sup>a</sup>			

Cyr61 = cysteine-rich 61; ECM = extracellular matrix; IL = interleukin; MMP = matrix metalloproteinase; NGF = nerve growth factor; PDGF = platelet-derived growth factor; TGF = transforming growth factor; TIMP = tissue inhibitor of metalloproteinase; TSP = thrombospondin.  
<sup>a</sup>Proposed involvement.

38

## Fase de maturação e remodelamento



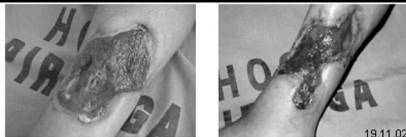
39

## Fase de remodelamento



40

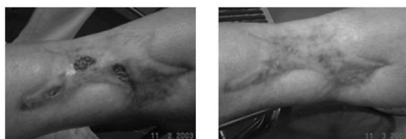
➤ Tecido de granulação



➤ Fase Proliferativa



➤ Fase de maturação



41

## Fase proliferativa e de remodelamento



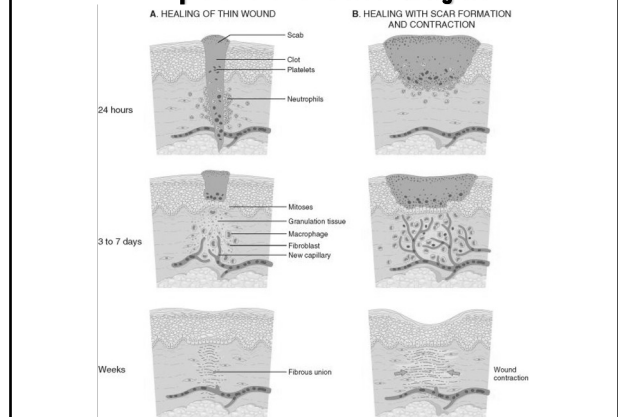
42

## Tipos de cicatrização

Característica diferencial	Por primeira intenção	Por segunda intenção
Tipo de Ferida	Linear, Pouco traumatizada, com perda mínima de substância	Irregular, traumatizada, com perda de substância (comum em úlceras)
Contaminação	não contaminada	Contaminada ou não
Intensidade da reação inflamatória	Menor	Maior
Formação de tecido de granulação	Menor	Maior, as vezes exuberante
Volume da cicatriz final	Menor	Maior, as vezes com formação de quelóide
Retração cicatricial	Menor	Maior
Perda de células especializadas	Menor	Maior
Tempo de Resolução	Menor	Maior

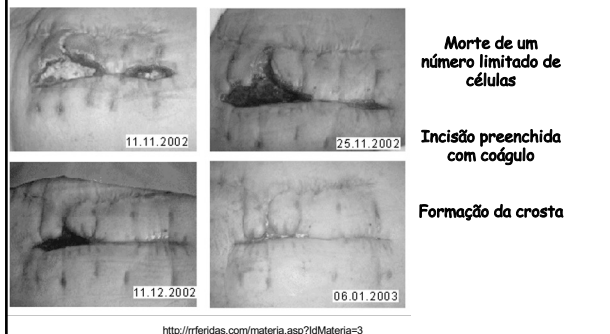
43

## Tipos de cicatrização



44

## Cicatrização por primeira intenção (Ferimentos com margens opostas)



45

## Cicatrização por segunda intenção (Ferimentos com margens separadas)



46

Cicatrização por segunda intenção



47

## Fatores que alteram a reparação

### Fatores locais

- Tipo de agente: duração, patogenicidade
- Contaminação: exposição ao meio externo, origem da infecção
- Características da ferida: tamanho, local
- Outros fatores: irrigação sanguínea, movimentação, traumas

48



## Fatores que alteram a reparação

### Fatores gerais

- Nutrição
- Temperatura
- Terapêutica com medicamentos



49

## Quelóide

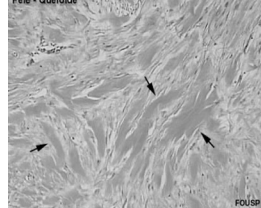
- Frequentes em jovens negros ou amarelos
- Descontrole na síntese do colágeno ou redução na degradação da matriz extracelular - causa desconhecida
- Formação excessiva de tecido conjuntivo denso em cicatriz cutânea, a qual pode adquirir volume considerável

50

## Quelóide



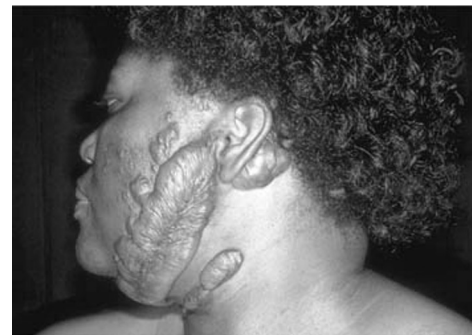
Fibras colágenas irregulares, grossas formando feixes distribuídos ao acaso.



- Múltiplos quelóides originados de hábito de mordedura das mãos
- Cicatriz é volumosa e de superfície lisa.

51

## Quelóide



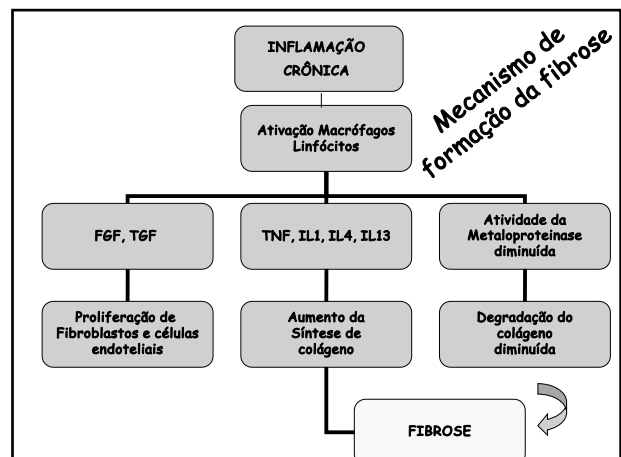
52

## FIBROSE

- Aumento do estroma conjuntivo de um órgão decorrente de cicatrização normal ou exagerada ou de um processo reacional em que a produção de matriz extracelular não está relacionada com o processo reparativo

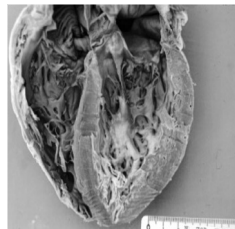
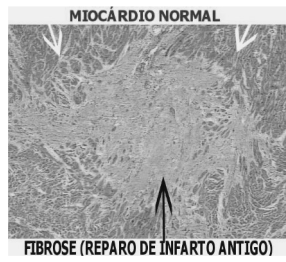
- EX:  
Cirrose  
Miocardite chagásica

53



54

## Fibrose



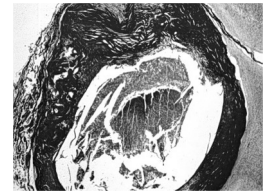
Fibroelastose endocárdica

55

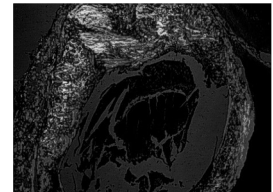
## Neurocisticercos



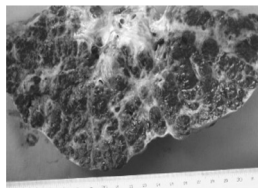
HE



Picro-sírius

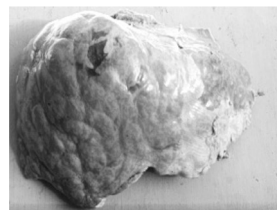


56



Cirrose hepática

57

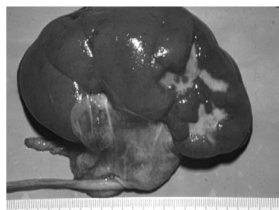


## Esquistossomos

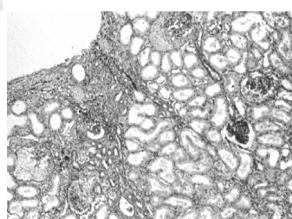
e



58



Rim  
Infarto antigo



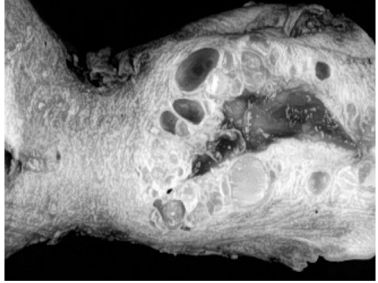
59

## Reparação tecidual - Fenômenos reparativos

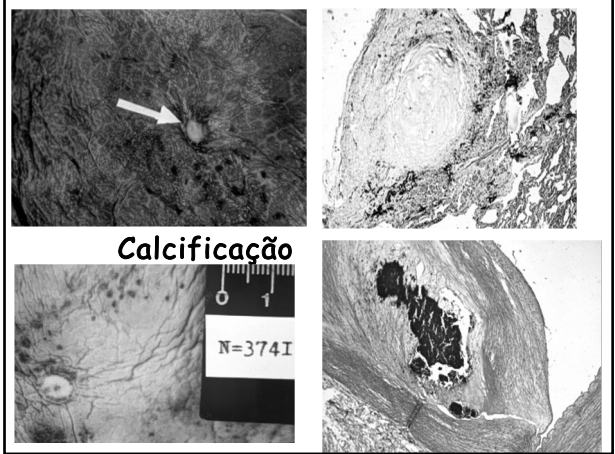
- Formas de cura
  - Restituição da integridade - Regeneração
  - Cicatrização- Fibrose
  - Encistamento
  - Calcificação

60

**Encistamento**



61



62