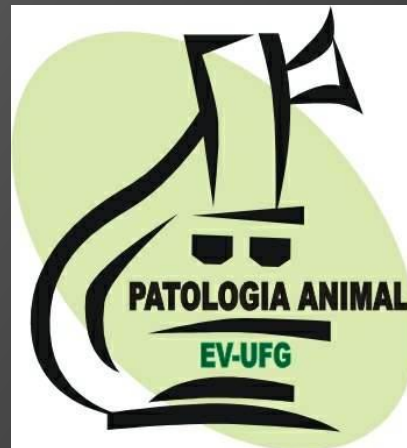




Patologia Geral

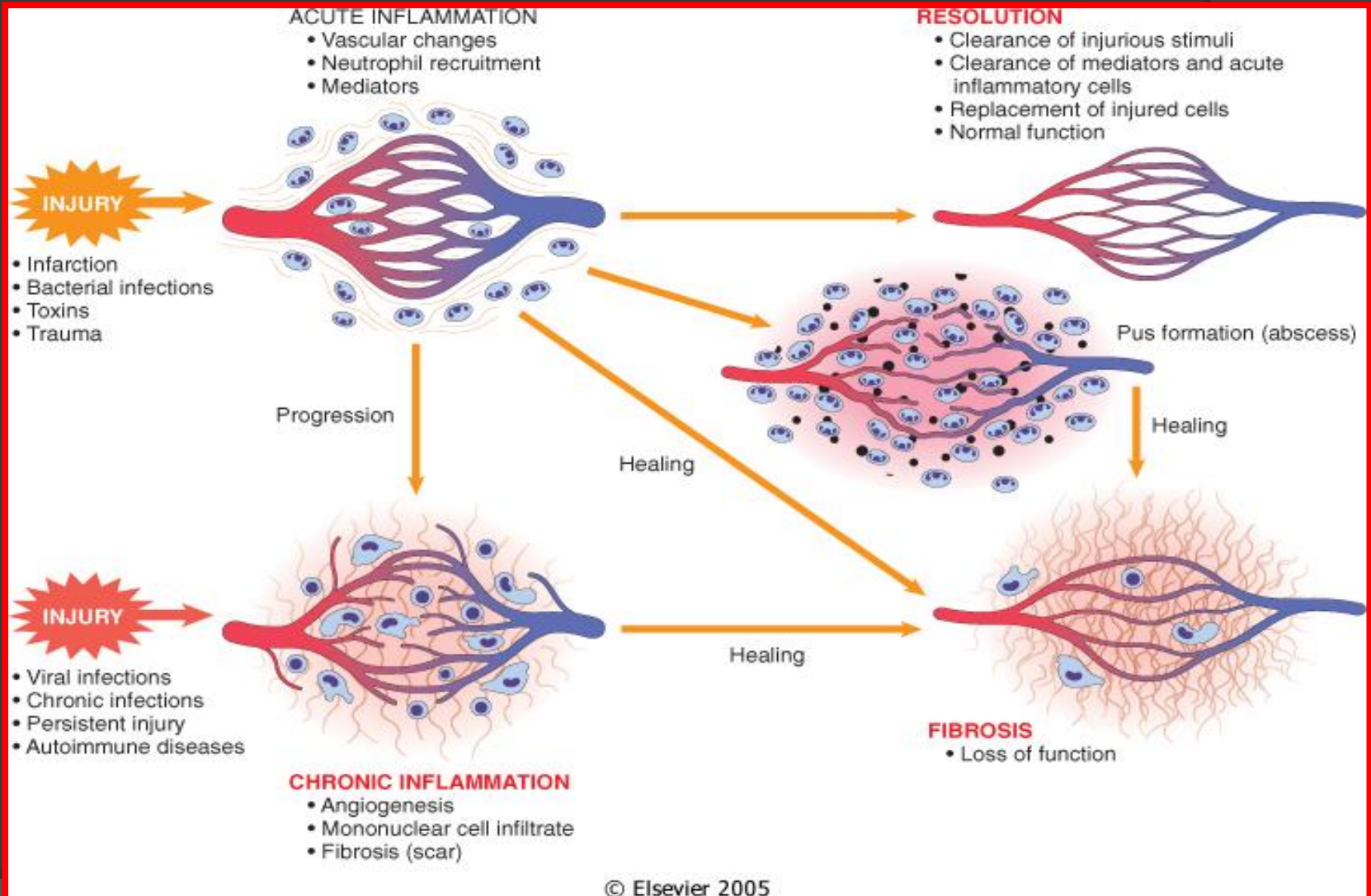
1. Inflamação Crônica

2. Cicatrização e Reparação



Prof. Dr. Luiz Augusto B. Brito
Setor de Patologia Animal
Escola de Veterinária e Zootecnia
Universidade Federal de Goiás

Diagrama dos Eventos no Processo Inflamatório



Inflamação Crônica

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

- ✓ A transição da Inflamação Aguda para a Inflamação Crônica é variável
- ✓ A maior influência na Inflamação Crônica é a persistência do agente etiológico no sítio da lesão.

Quando a Inflamação Crônica ocorre ?

- Na transição de uma Inflamação aguda
- Em ataques recorrentes de Inflamação aguda
- Diretamente sem evidências de Inflamação aguda

Inflamação Crônica

Definição:

Processo inflamatório onde predominam fenômenos proliferativos ou seja:

- ✓ Infiltração de células mononucleares, principalmente de Macrófagos, Linfócitos e Plasmócitos.
- ✓ Proliferação fibroblástica e angioblástica = (Tecido de Granulação)

- É um processo de longa duração onde ocorre, destruição tecidual e tentativa de cura
 - ✓ Inicia-se de modo insidioso
 - ✓ Como uma resposta de baixa intensidade
 - ✓ Frequentemente assintomática

Inflamação Crônica

Surge nos seguintes contextos:

1. Infecções persistentes por microrganismos que apresentam:

- Baixa toxicidade
- Induzem reação imunológica → *Hipersensibilidade Tardia*
- Adota geralmente padrão específico → Reação do tipo Granulomatosa

Surge nos seguintes contextos:

2. Exposição prolongada a agentes potencialmente tóxicos

➤ Exógenos ou Endógenos , tais como:

- Substâncias inertes não degradáveis:
 - Sílica = Silicose;
 - Amianto ou asbesto = Asbestose;
 - Carvão = Antracose
 - Pneumoconicoses

Inflamação Crônica

Surge nos seguintes contextos:

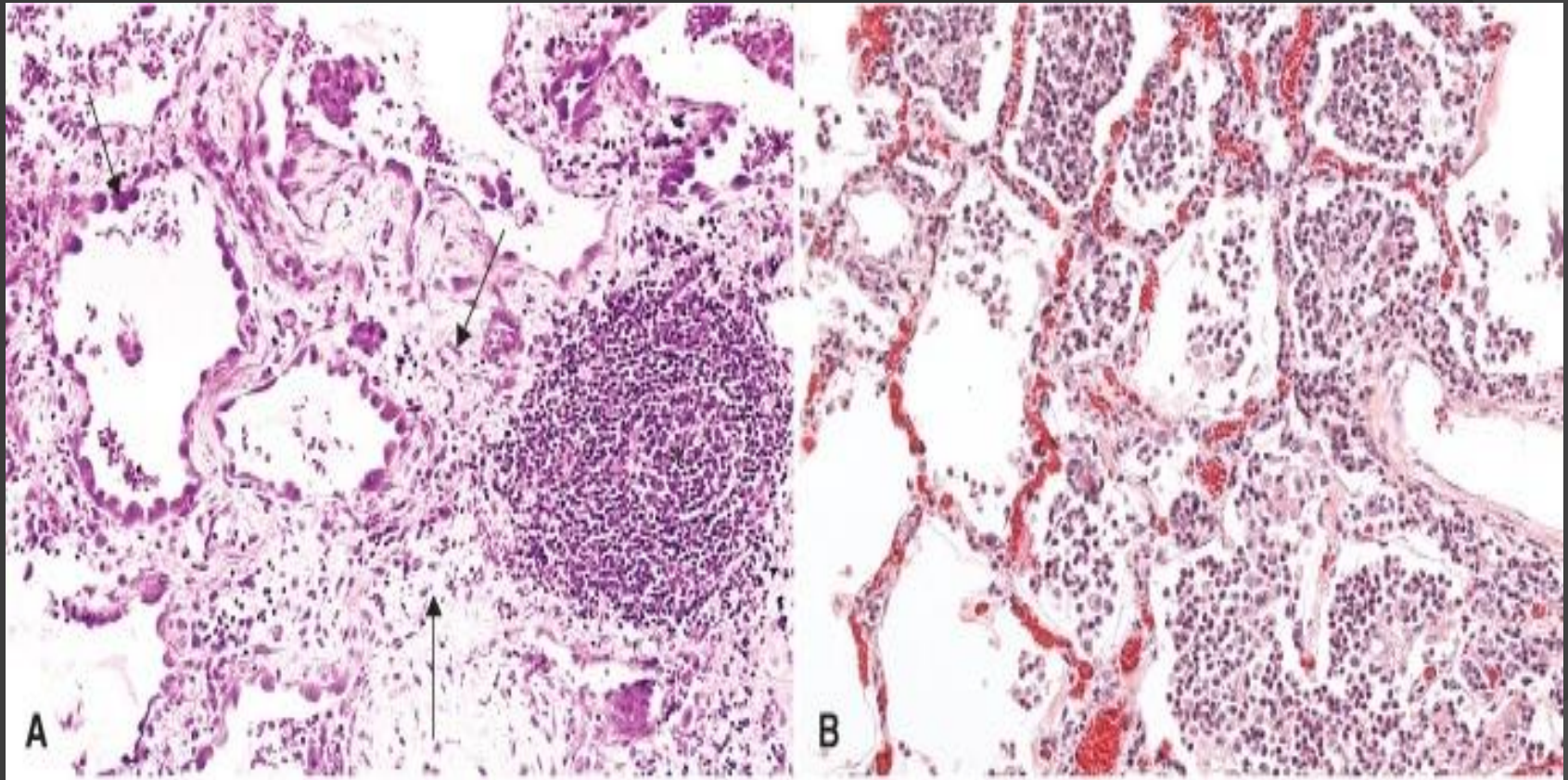
3. Sob determinadas condições nas doenças auto-imunes onde:

- Auto-antígenos desencadeiam reação imunológica autoperpétua
- Resultando em doenças inflamatórias crônicas comuns como a Artrite e o *Diabetes mellitus do tipo 1*

Características Celulares da Inflamação Crônica

1. Predominância de células do sistema mononuclear macrofágico.
 - macrófagos
 - linfócitos
 - plasmócitos
2. Destruição tecidual induzida pelas células
3. Reparação mediante a substituição por tecido conjuntivo (*Tecido de Granulação*):
 - Proliferação de vasos , ou seja, *Angiogênese ou Neovascularização*
 - *Fibrose*
4. O tecido é geralmente *Firme e Pálido*
5. Os eventos vasculares são de pouca significância ao contrario da Inflamação Aguda, o que reduz os fenômenos exudativos na inflamação crônica.

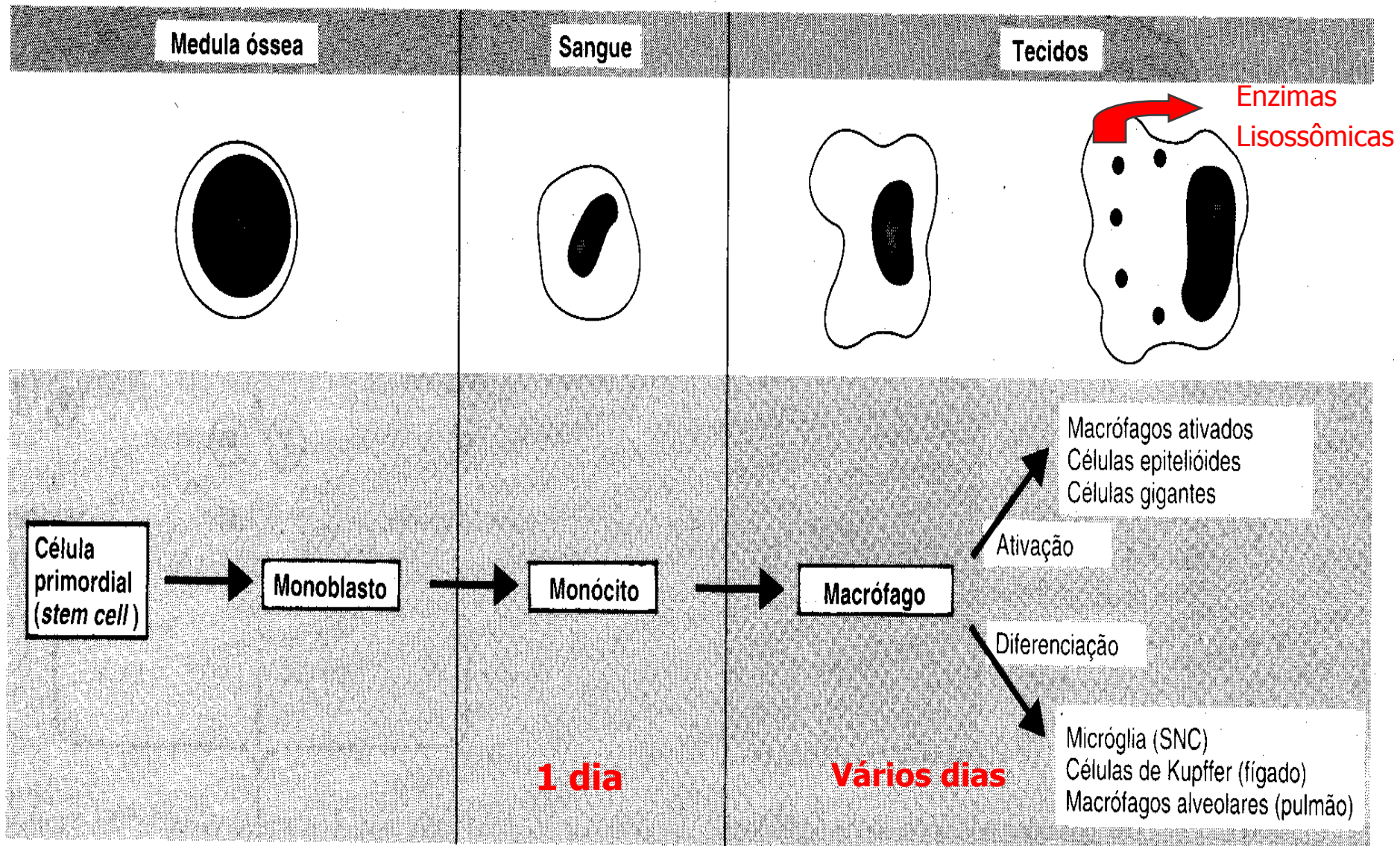
Diferença da Inflamação Crônica com a Inflamação Aguda no Pulmão



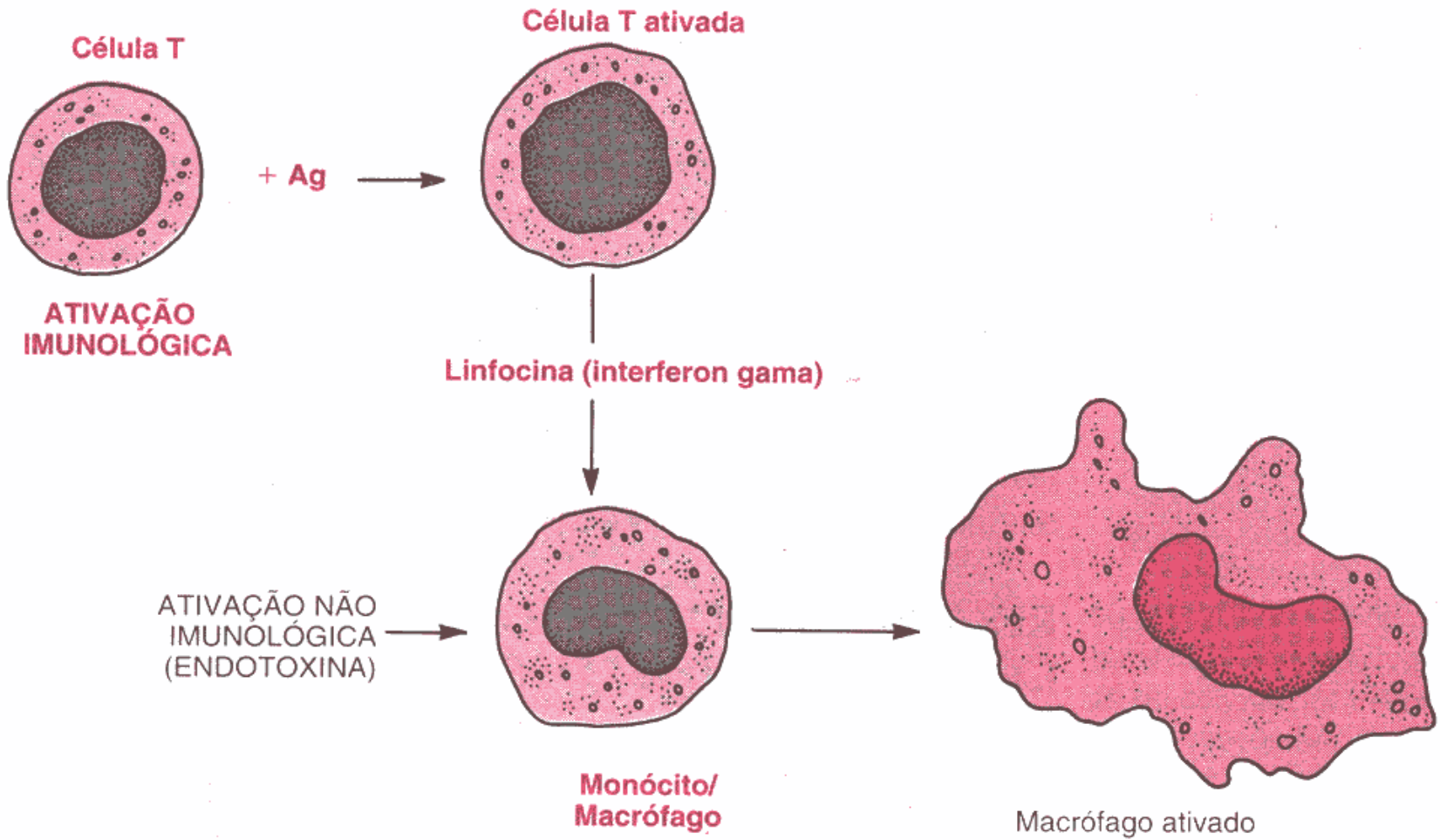
Inflamação Crônica - Infiltração Mononuclear:

- Macrófago
 - É a figura central na Inflamação Crônica
 - Produz inúmeros mediadores celulares:
 - ✓ da destruição tecidual
 - ✓ da proliferação vascular
 - Induz à proliferação de fibroblastos
 - Induz à deposição de colágeno
- ✓ A destruição tecidual é uma das principais características da inflamação crônica

Maturação dos fagócitos mononucleares (Macrófagos)



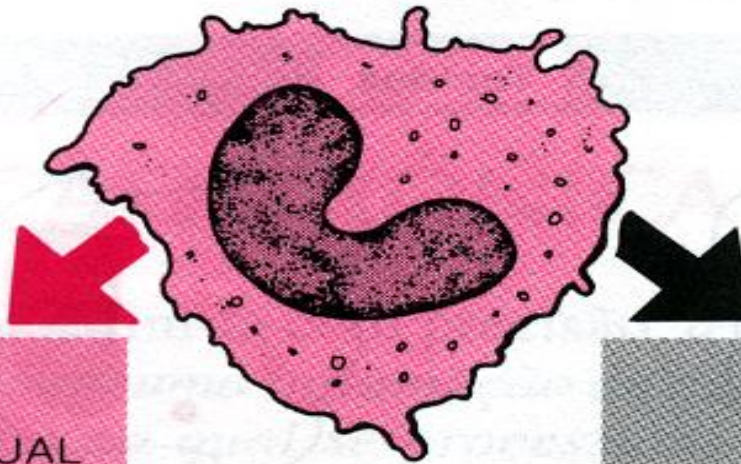
Ativação dos Macrófagos sob interferência dos Linfócitos



Quando ativados os macrófagos secretam importantes mediadores :

1. da destruição tecidual ; 2. da proliferação vascular ; 3. da fibrose

Macrófago ativado



AGRESSÃO TECIDUAL

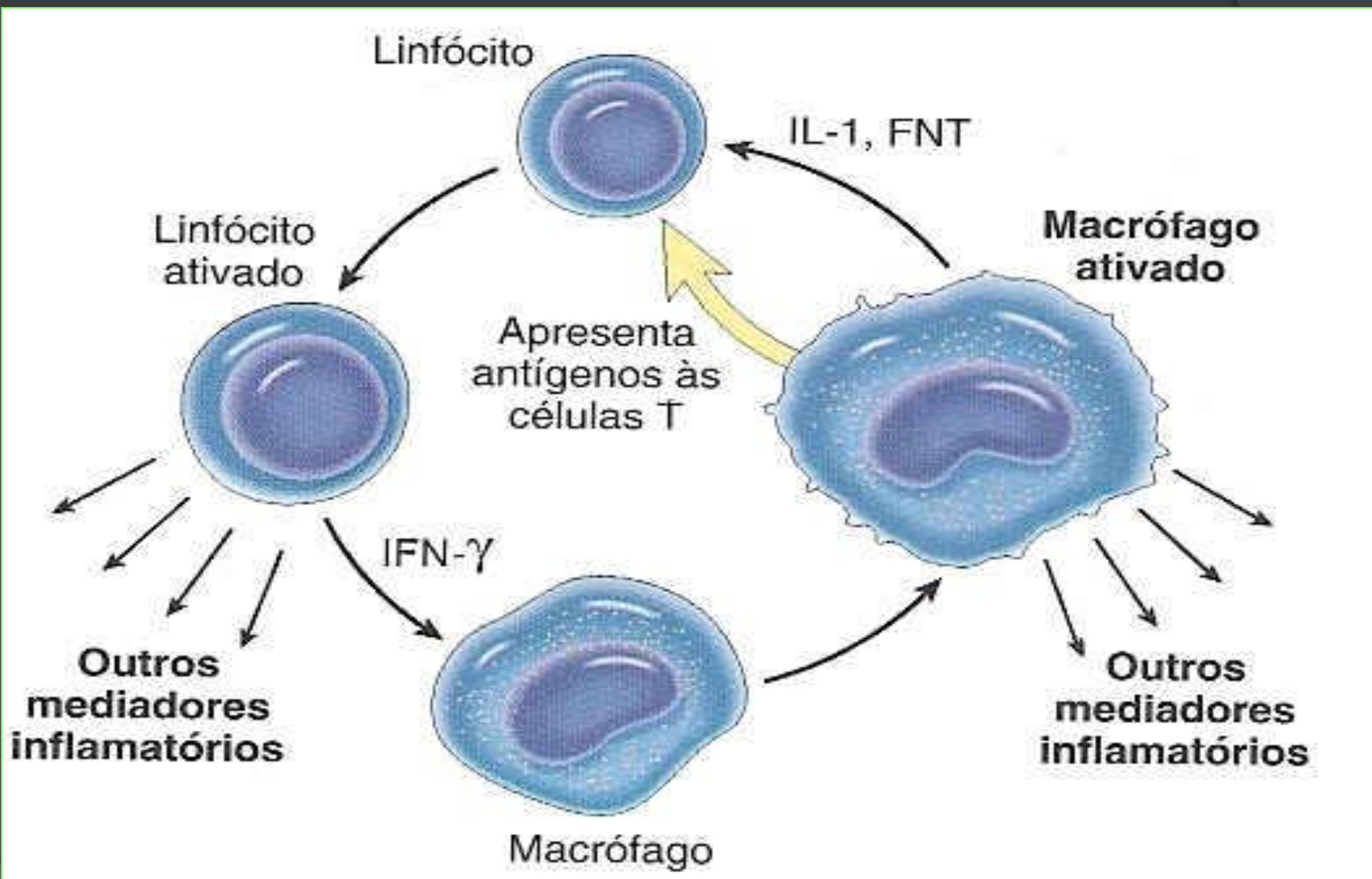
- Metabólitos tóxicos do oxigênio
- Proteases
- Fatores quimiotáticos dos neutrófilos
- Fatores de coagulação
- Metabólitos do AA
- Óxido nítrico

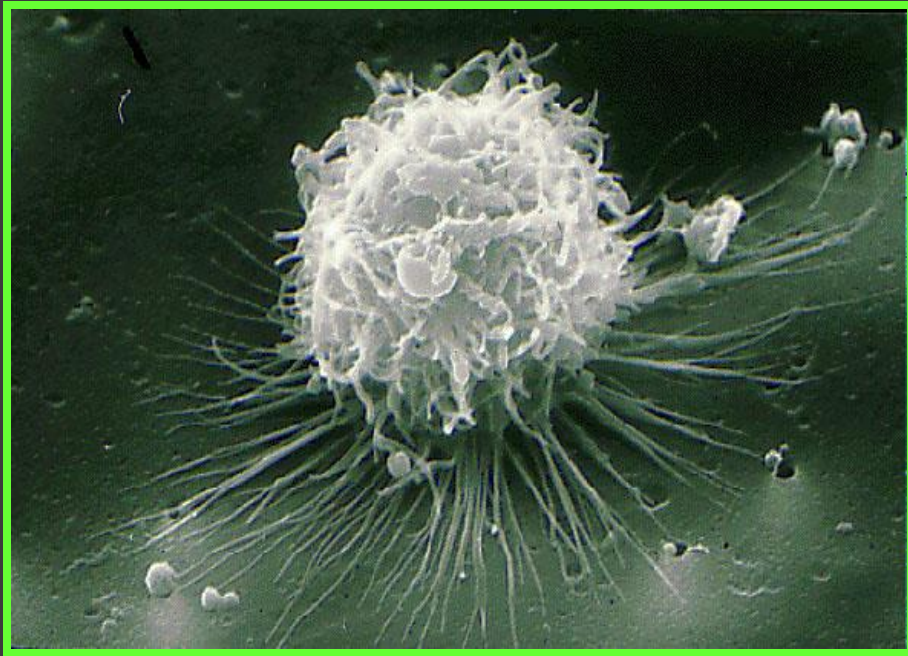
FIBROSE

- Fatores de crescimento (PDGF, PGF, TGF β)
- Citocinas fibrogênicas
- Fatores de angiogênese (FCF)
- Colagenases "remodeladoras"

Interação macrófago-linfócito na Inflamação Crônica

Quando ativados influenciam uns aos outros e liberam mediadores inflamatórios que afetam outras células



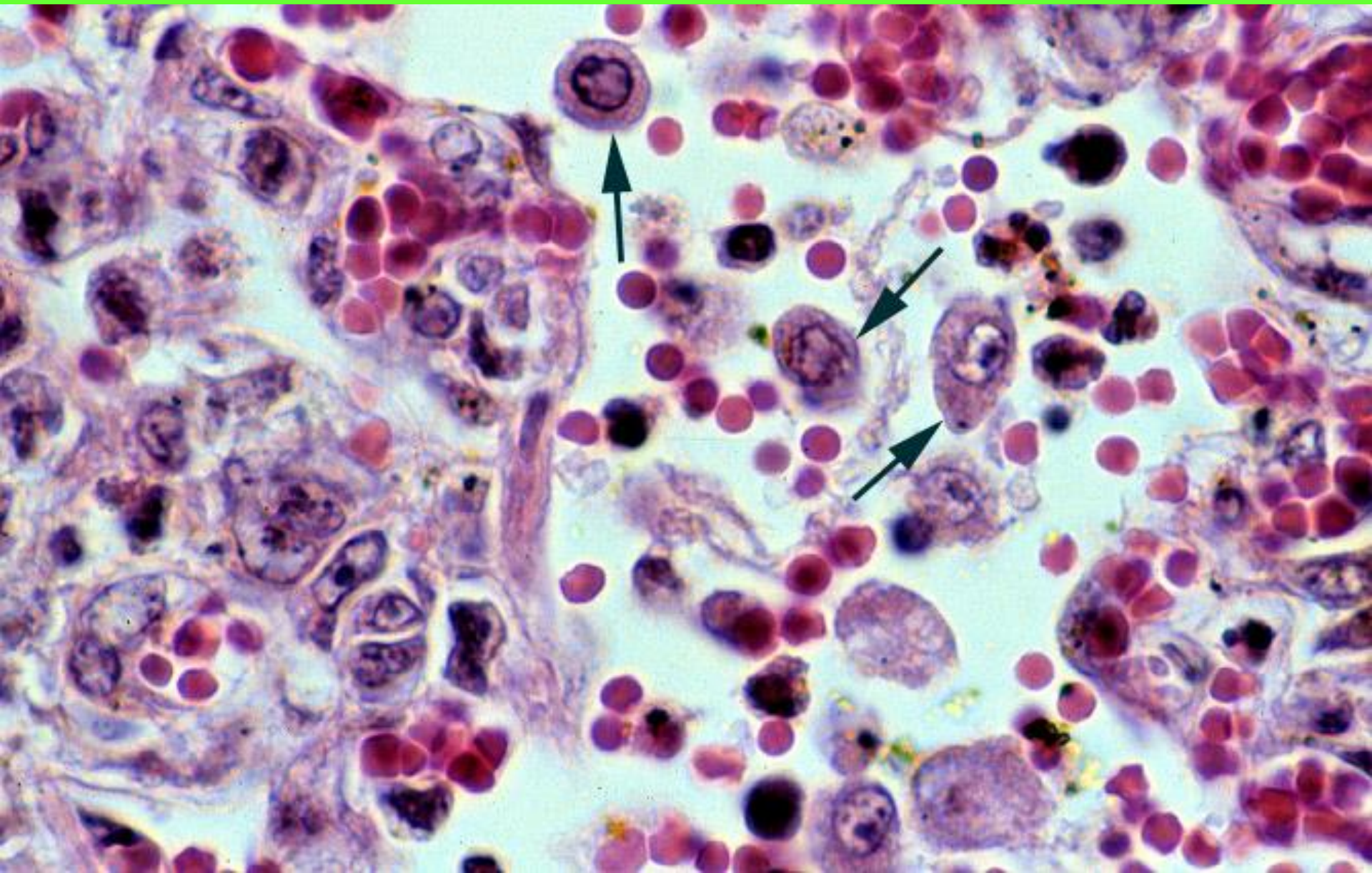


Macrófago Normal



Macrófago afetado por virus da PRRS

Macrófagos Alveolares



Inflamação Crônica - Infiltração Mononuclear:

- **Linfócitos**
 - São mobilizados nas reações imunológicas:
 - ✓ Mediadas por células
 - ✓ Por anticorpos
 - ✓ Por motivos desconhecidos
- **Plasmócitos**
 - Produzem anticorpos contra:
 - ✓ Antígenos persistentes
 - ✓ Componentes teciduais alterados
- **Eosinófilos**
 - São característicos das reações imunes e das infecções parasitárias
 - ✓ suas granulações contém uma proteína tóxica para os parasitos
 - ✓ que também pode levar a lise de células (basófilos)

Classificação das Inflamações Crônicas

1. Inespecífica:

- ✓ 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.

Exemplos: Gengivites e Pulpites Crônicas

Classificação das Inflamações Crônicas

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 seja, aumento de volume local. Há, assim, a presença de uma massa tecidual evidente.

O termo "hiperplasia" indica aumento da quantidade de células, principalmente de fibroblastos e de células epiteliais

Classificação das Inflamações Crônicas

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

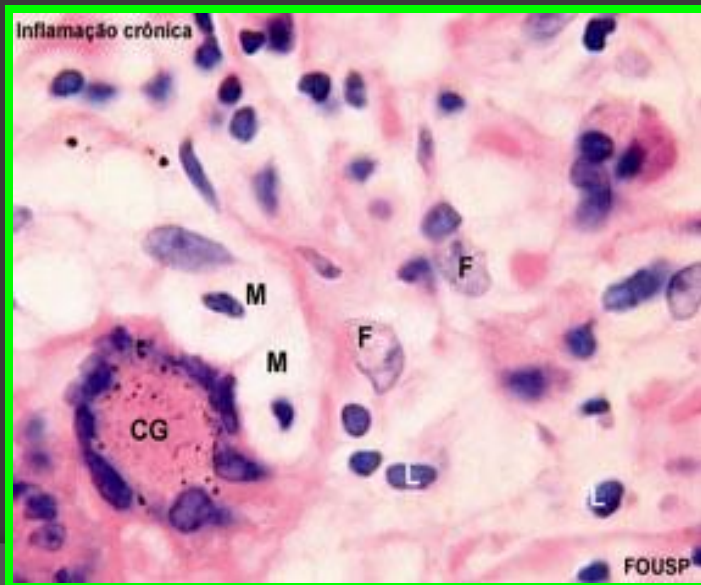
Esse tecido, ao ser agredido, manifesta imediatamente componentes teciduais de inflamação crônica, apesar de ter ainda um tempo de duração de inflamação aguda.

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

Classificação das Inflamações Crônicas

4. 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".



Exemplo: Célula gigante

Existem dois tipos principais de células gigantes que compõem os granulomas:

1. as de **corpo estranho**, em que os núcleos estão dispostos aleatoriamente no citoplasma,
2. e a de **Langhans**, na qual os núcleos tendem a ocupar a periferia do citoplasma e exibem um arranjo em "colar" (HE, 400X).

Granuloma

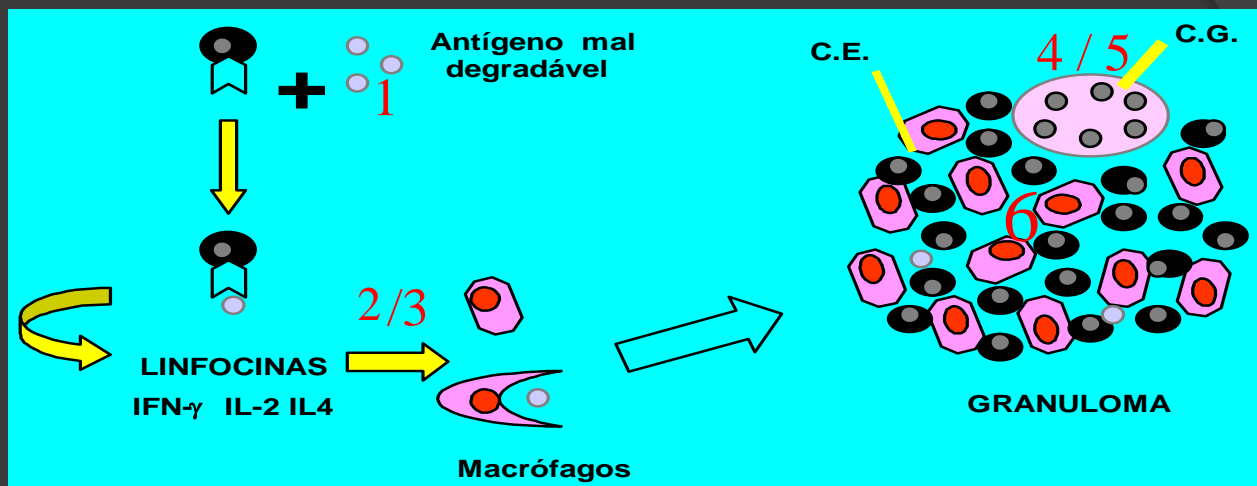
"Hiperplasia focal, avascular, do sistema mononuclear macrofágico, como resposta a agentes agressores de baixa virulência".

- ✓ São compostos por macrófagos ou pela fusão destas células, as chamadas células gigantes ou multinucleadas.
- ✓ Essas células estão em quantidade aumentada ("hiperplasia") e restritas a um 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.
- ✓ 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.

Inflamação Granulomatosa

- ❖ É um padrão diferenciado de reação inflamatória crônica
 - onde o tipo celular predominante é um *Macrofago Ativado*
 - está vinculada às reações imunológicas
 - ✓ Tuberculose, Pneumonias Crônicas Recidivantes, etc.

- ❖ Um Granuloma é um tipo especial de reação inflamatória crônica em que os macrófagos sofrem modificações estruturais e funcionais para aumentar a eficiência da fagocitose.
 - consiste em uma agregação microscópica de macrófagos
 - cercada por um colar de leucócitos mononucleares:
 - ✓ principalmente linfócitos e plasmócitos

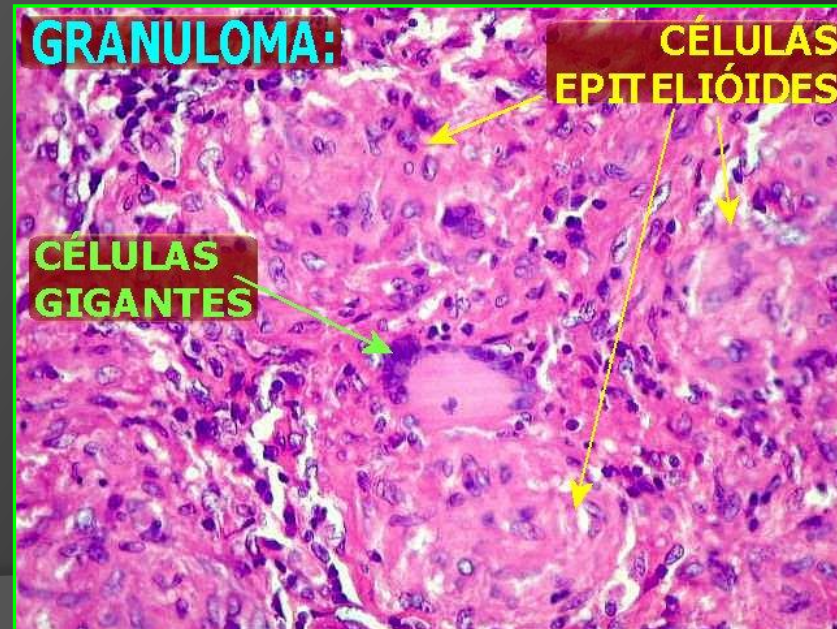
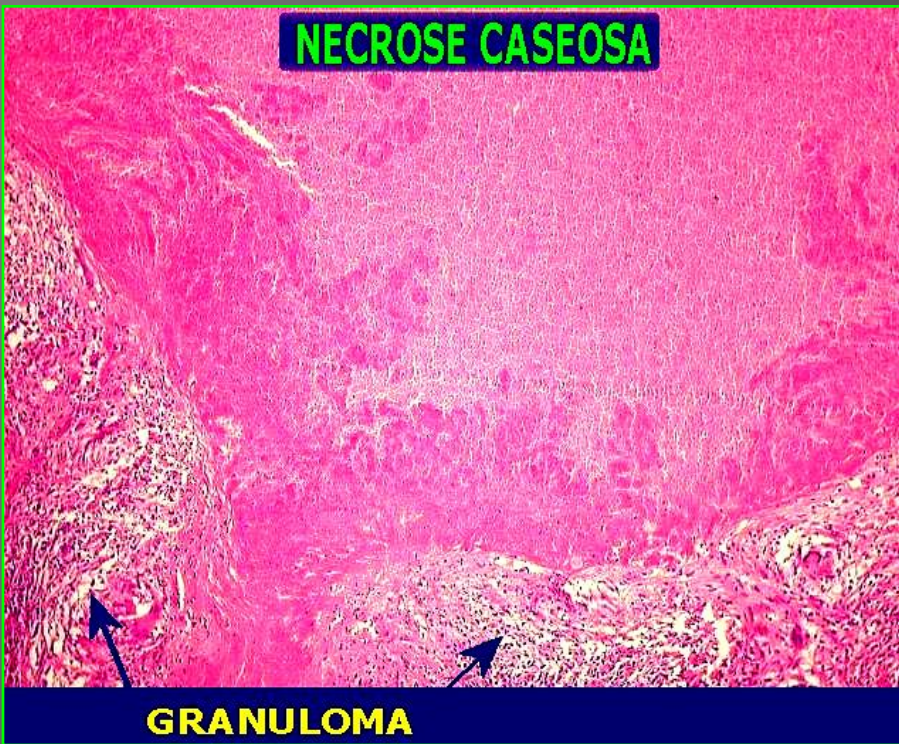


1. A partir da entrada do agente agressor, há uma resposta aguda, inespecífica e de curta duração;
2. Chegada de macrófagos;
3. Emigração de linfócitos T sensibilizados, produzindo fatores que promovem maior atração de macrófagos
4. Transformação dos macrófagos em células epitelióides (CE)
5. Fusão de macrófagos, originando as células gigantes multinucleadas (CG);
6. Necrose freqüente da área central do granuloma, seja por ação do próprio agente causal, seja pela falta de irrigação.

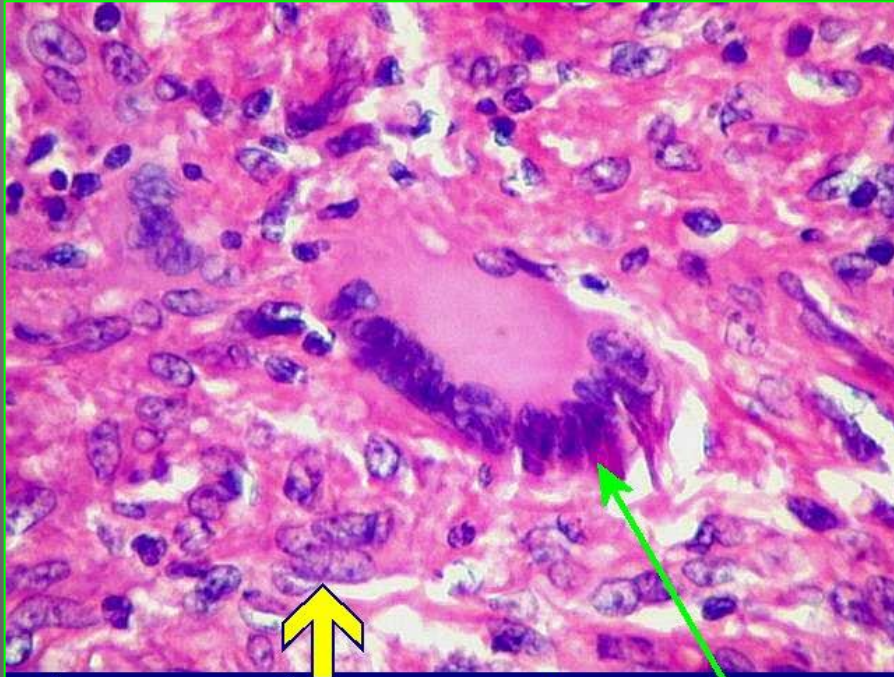
➡ pode ocorrer infiltração de eosinófilos ou de neutrófilos, levando à transformação do granuloma em abscesso

Obs: TNF= fator de necrose tumoral; IL= interleucina

Inflamação Crônica



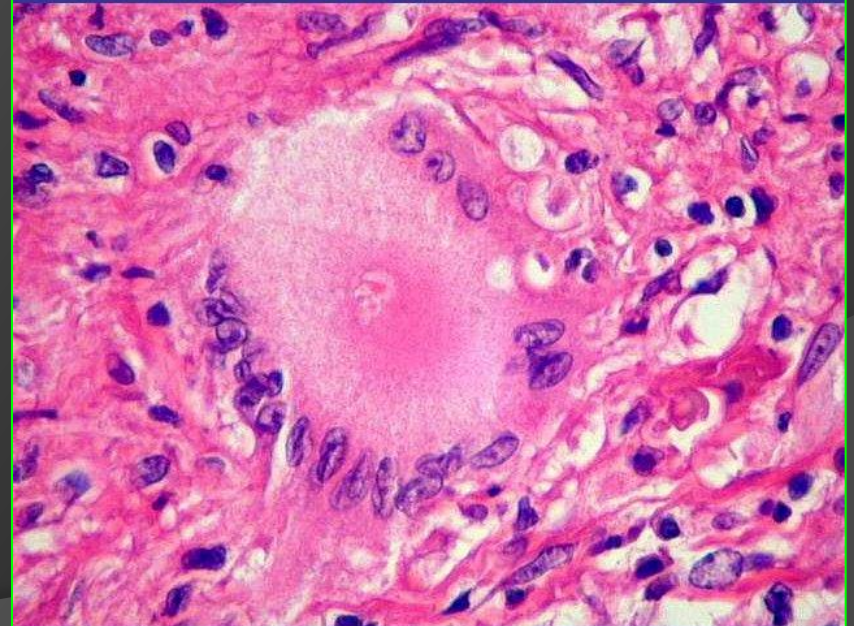
Inflamação Crônica



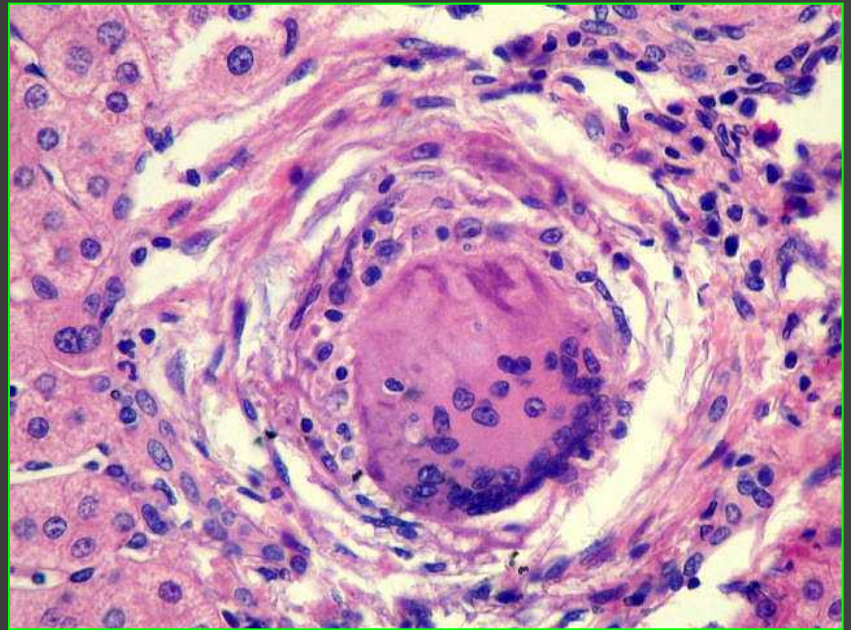
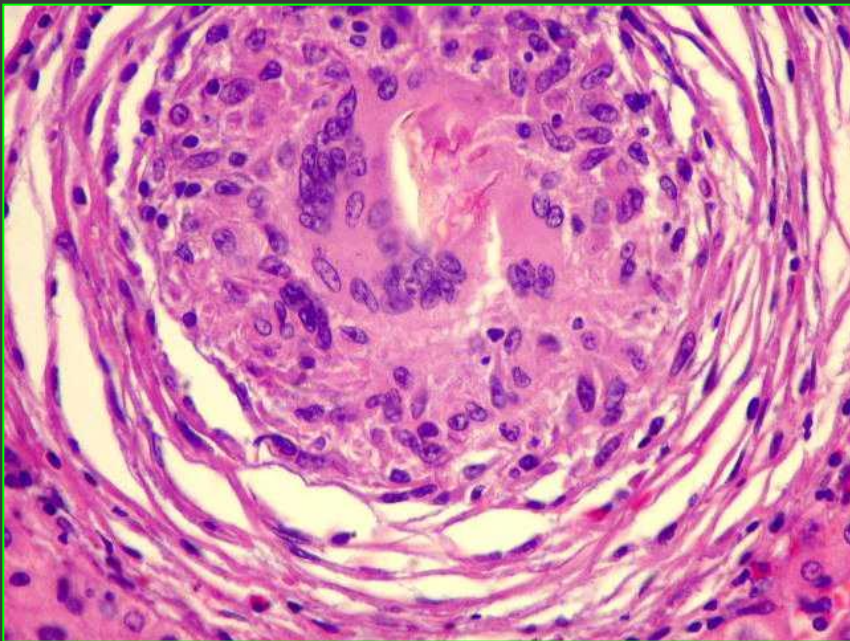
CÉLULAS EPITELIÓIDES

GIGANTÓCITO TIPO LANGHANS

CÉLULA GIGANTE DE LANGHANS



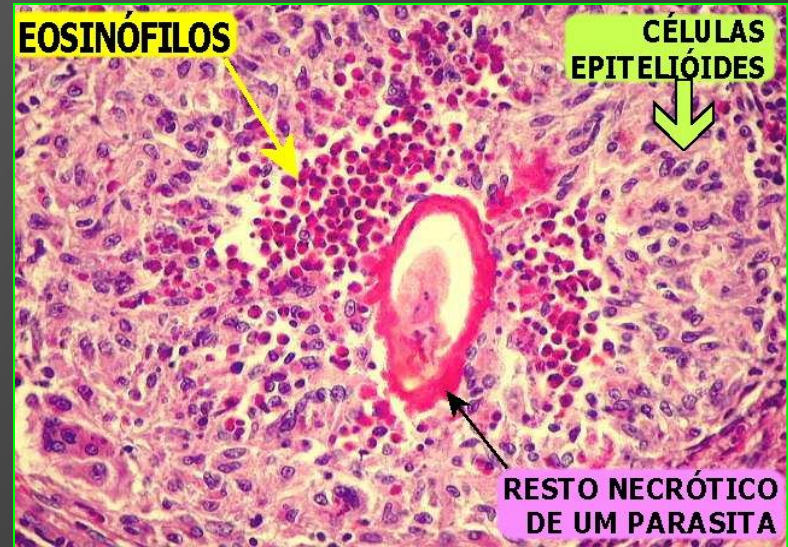
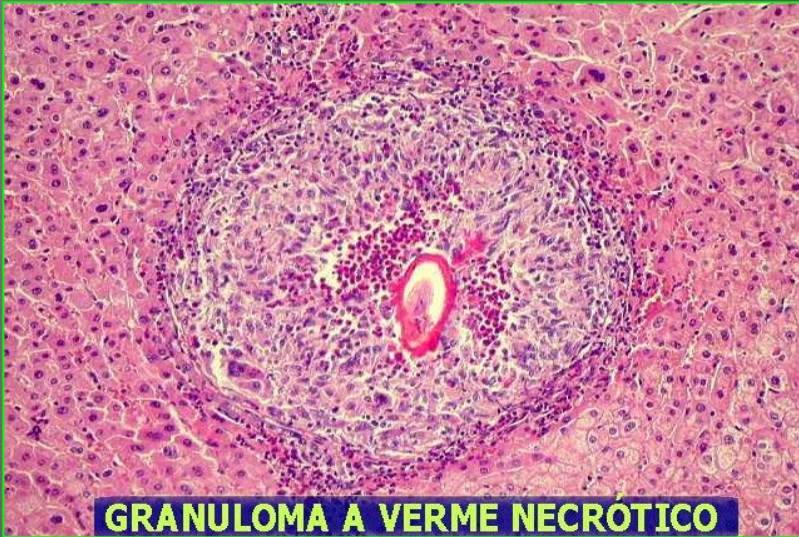
NÚCLEOS EM FERRADURA NA PERIFERIA



**Granuloma Hepático
decorrente de
parasitismo**

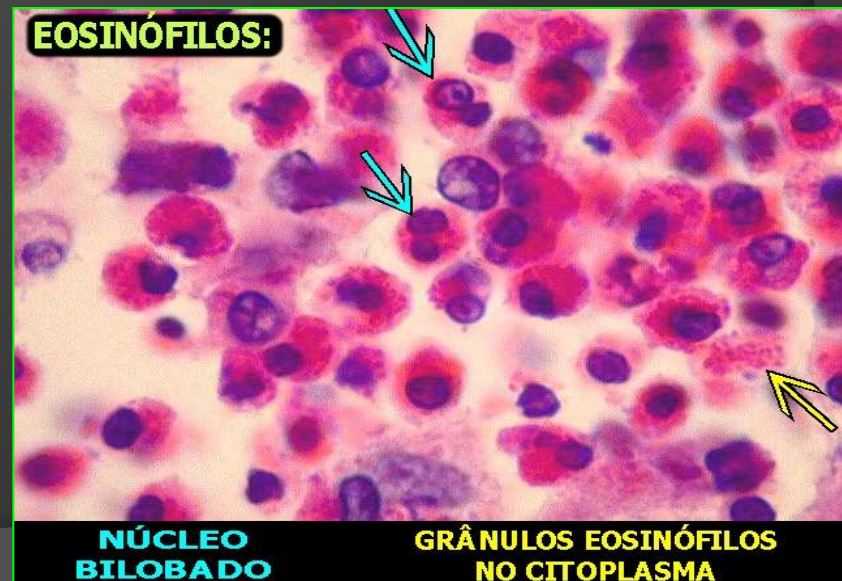


Inflamação Crônica



Granuloma Hepático

Reação alérgica ao parasito



Inflamação Granulomatosa

Pode ser:

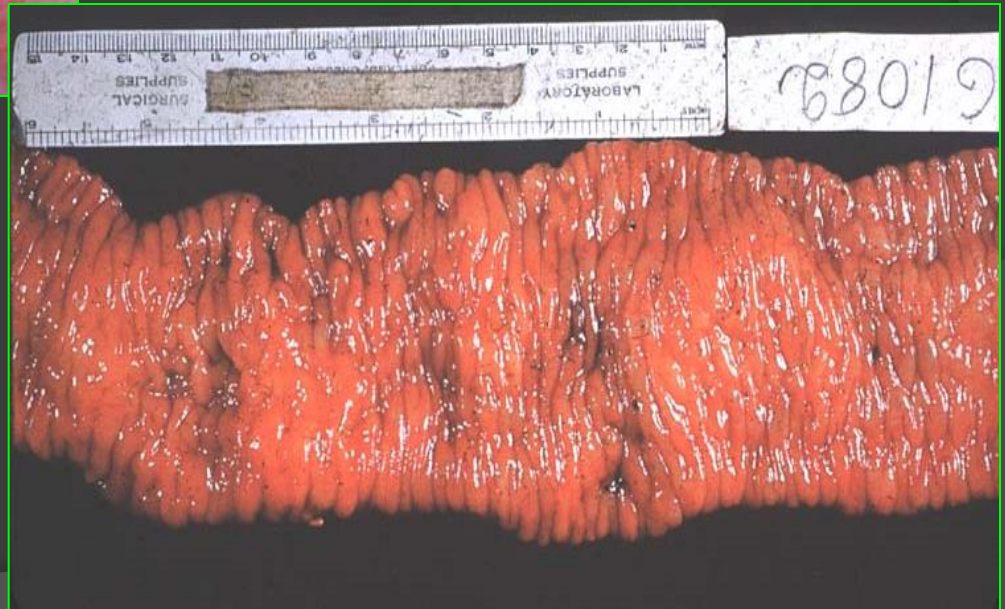
1. Difusa

2. Em nódulos

➤ **Difusa:**

- Infiltração do tecido por células epitelióides, misturadas com linfócitos

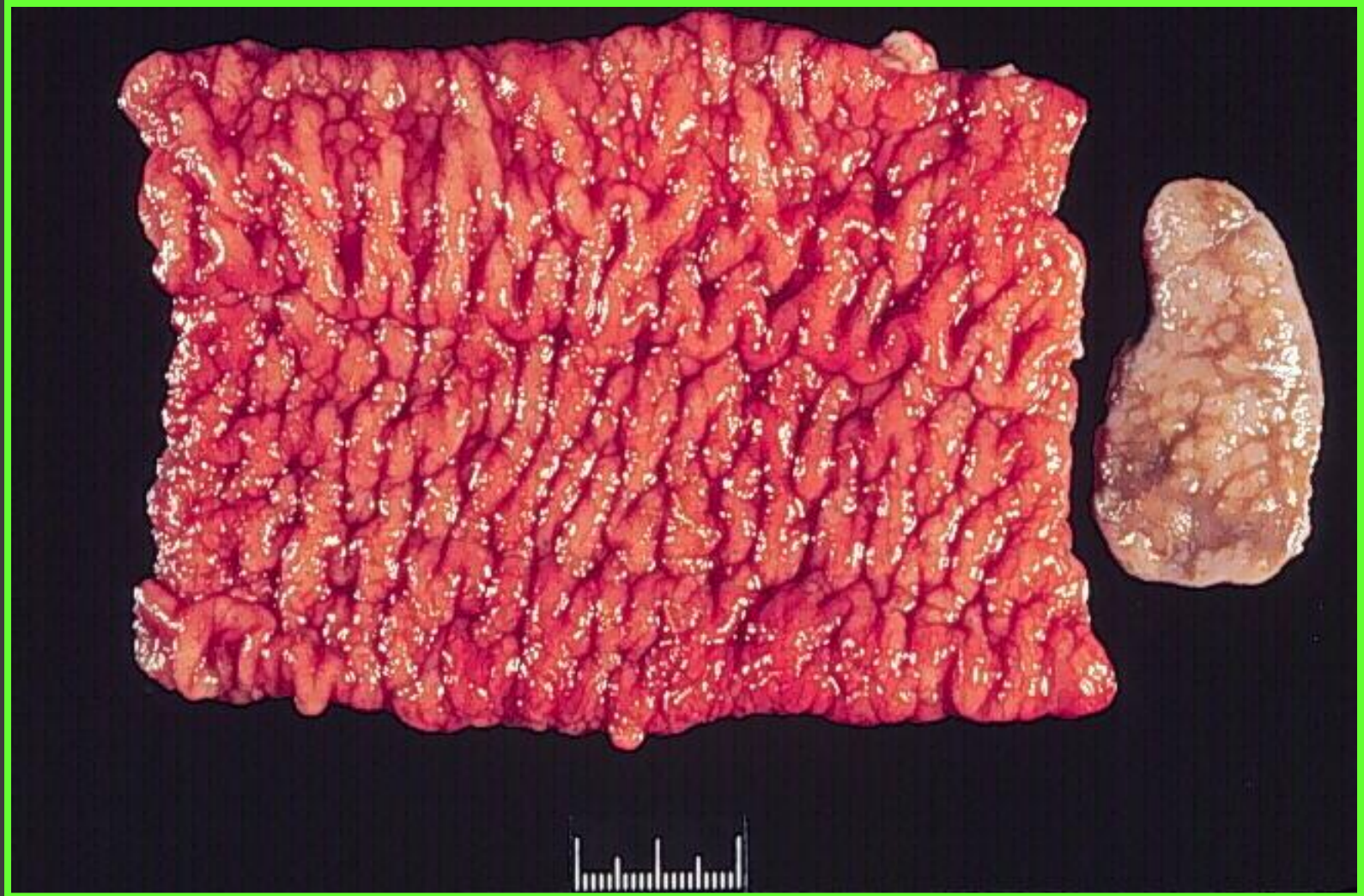
Intestino de Bovino - Enterite Granulomatosa Difusa
Doença de Johne ou Paratuberculose



Intestino de Bovino - Enterite Granulomatosa Difusa

Paratuberculose ou Doença de Johne

Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (Map).

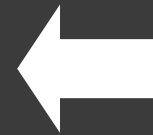
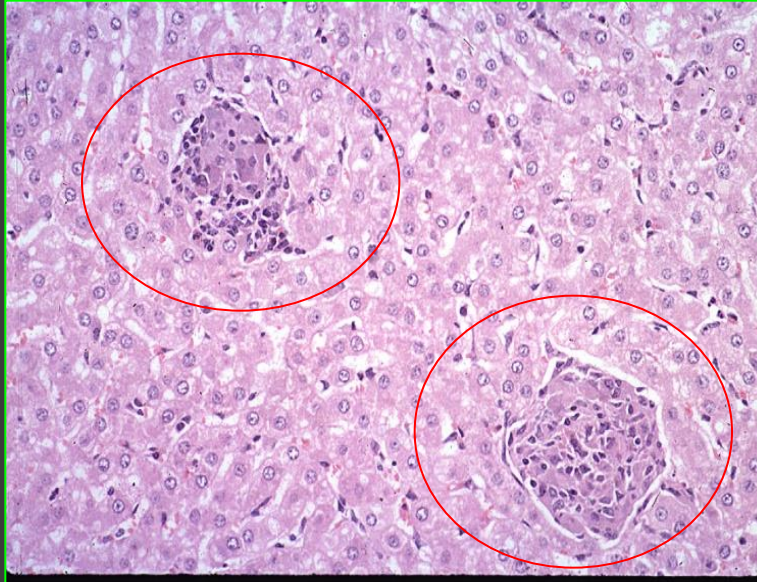


Inflamação Granulomatosa Difusa

Doença de Johne ou Paratuberculose

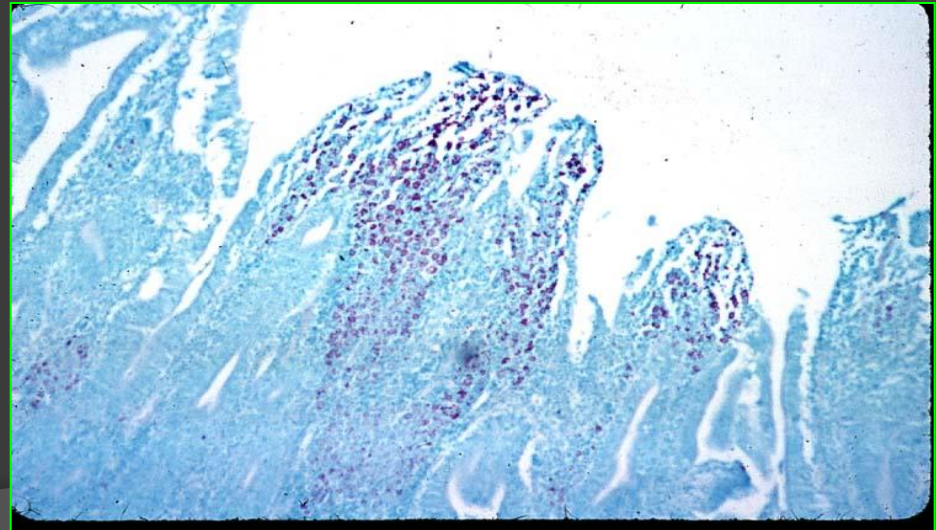


Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (Map)

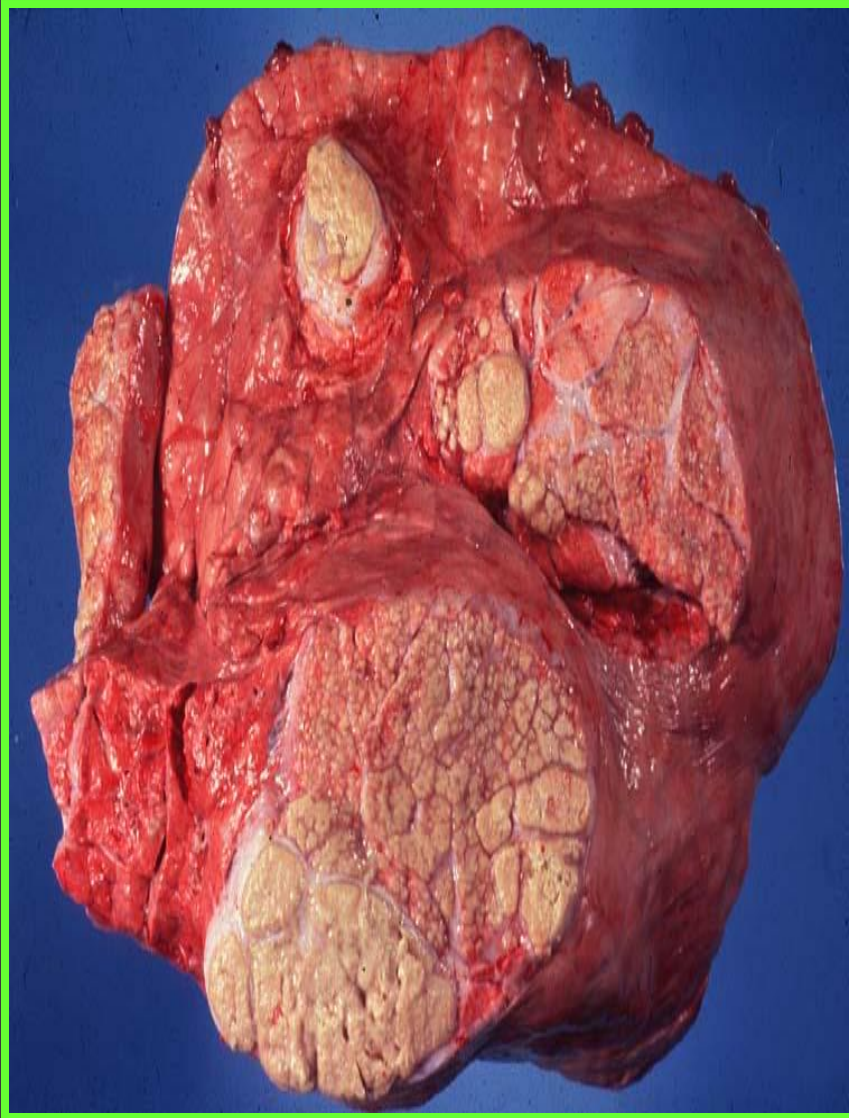


Fígado mostrando múltiplos macrófagos

Intestino mostrando macrófagos



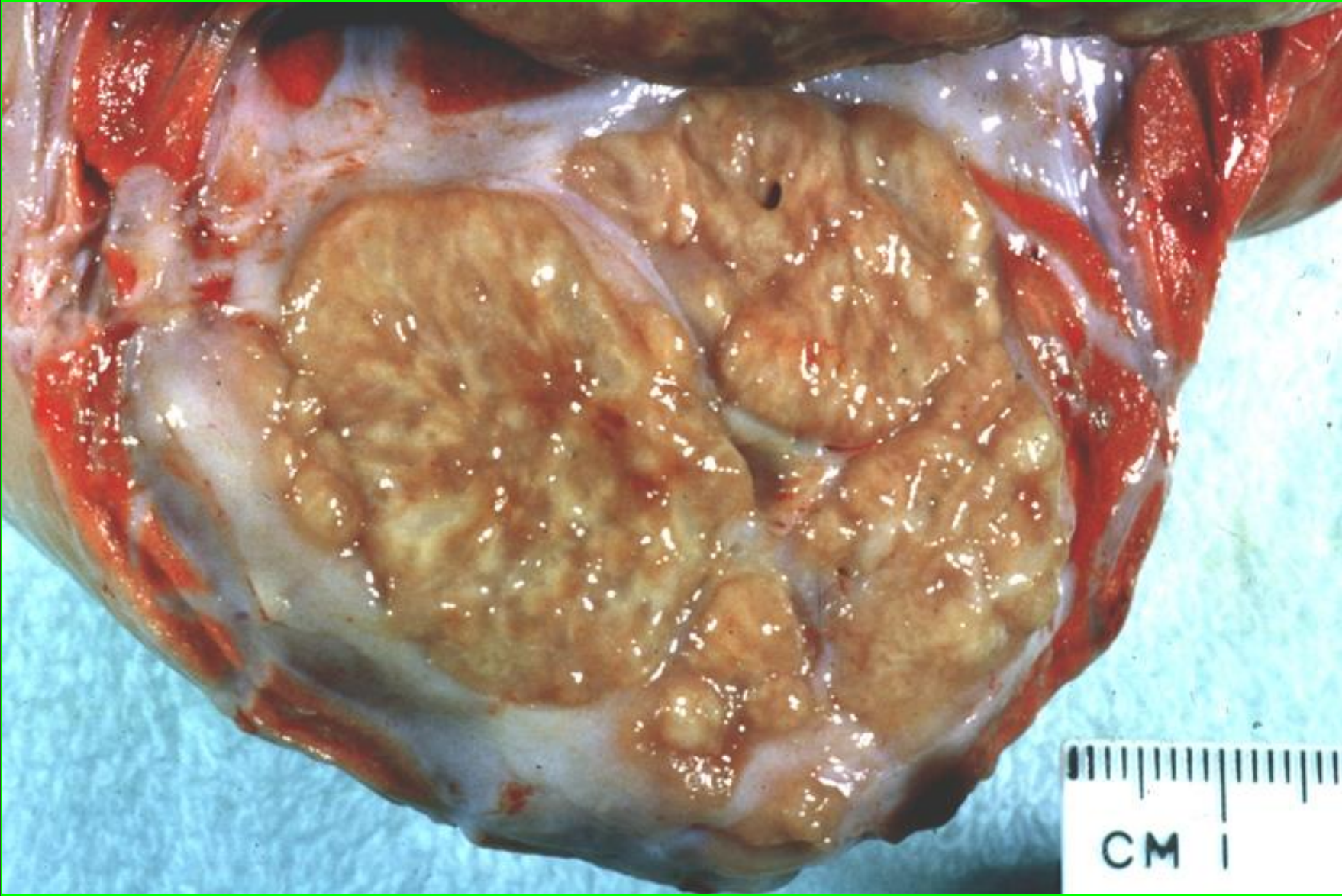
Tuberculose Pulmonar



Búfalo



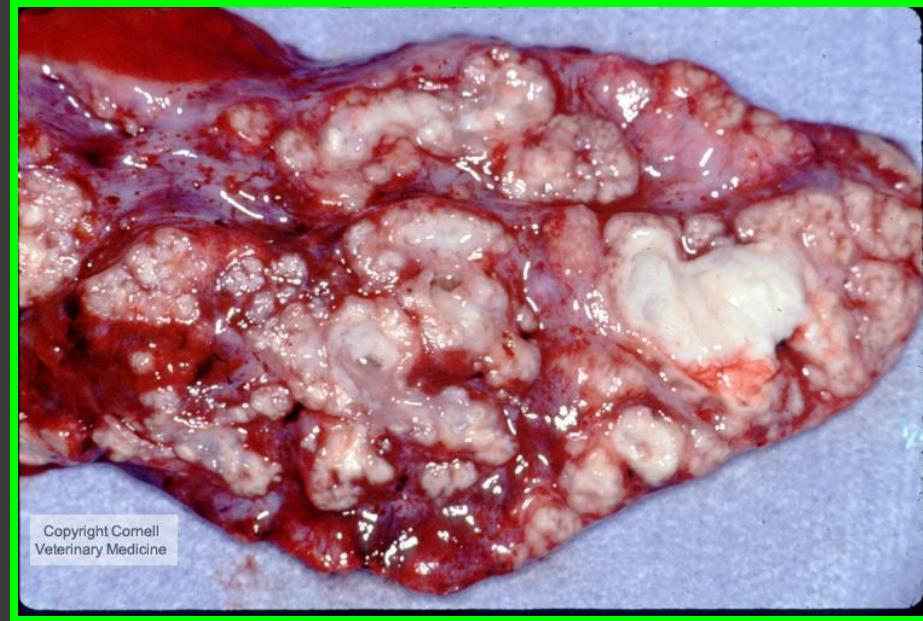
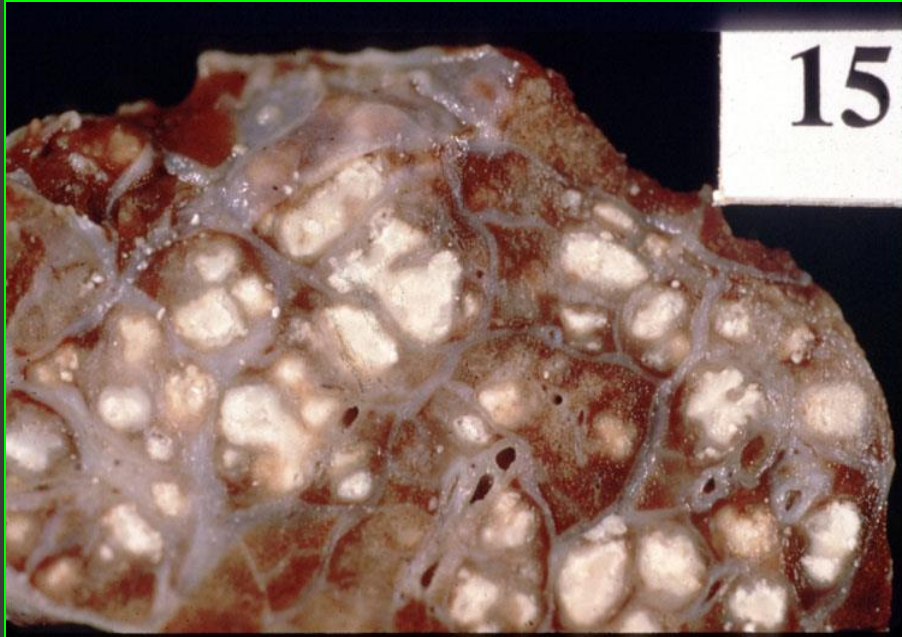
Bovino



Tuberculose Pulmonar –Granuloma Multifocal – *Mycobacterium bovis*



Tuberculose Bovina

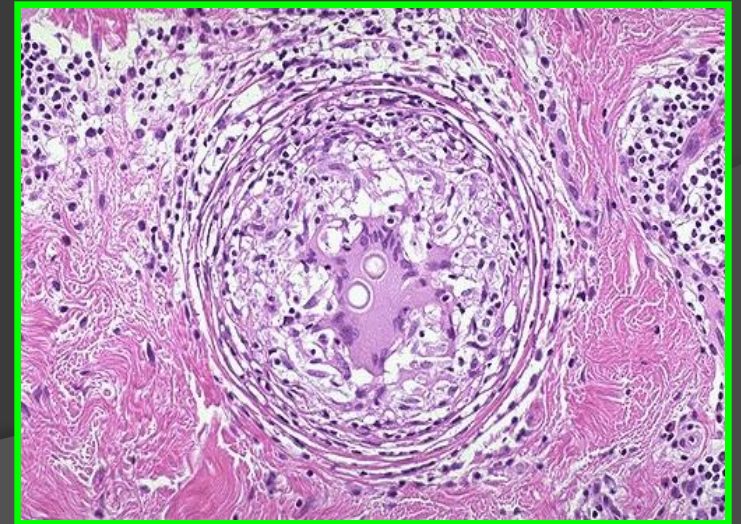
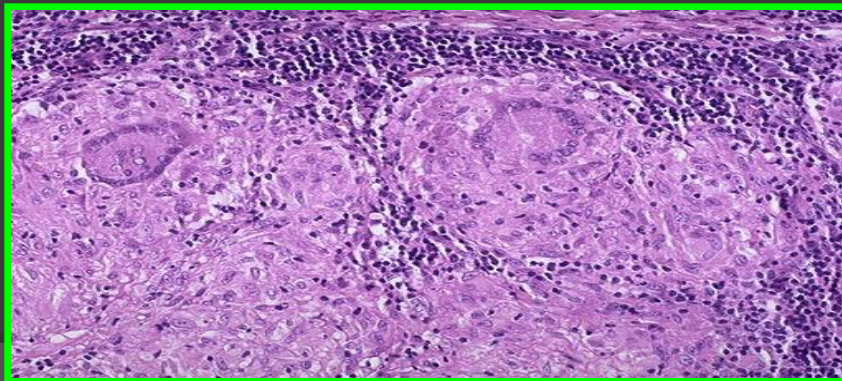


Tuberculose Bovina
Linfonodo Retrofaríngeo

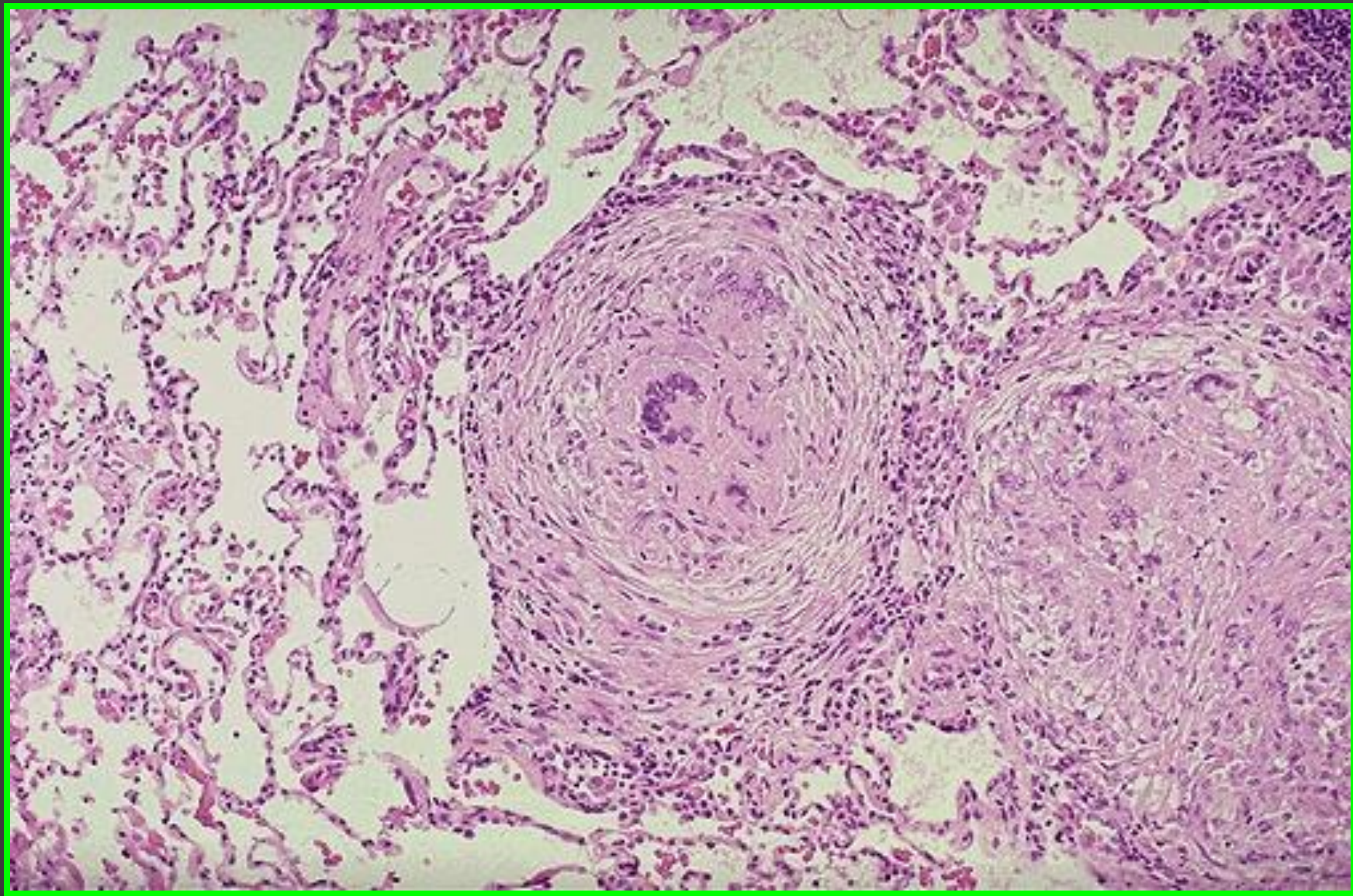


Linfadenite Granulomatosa
Crônica

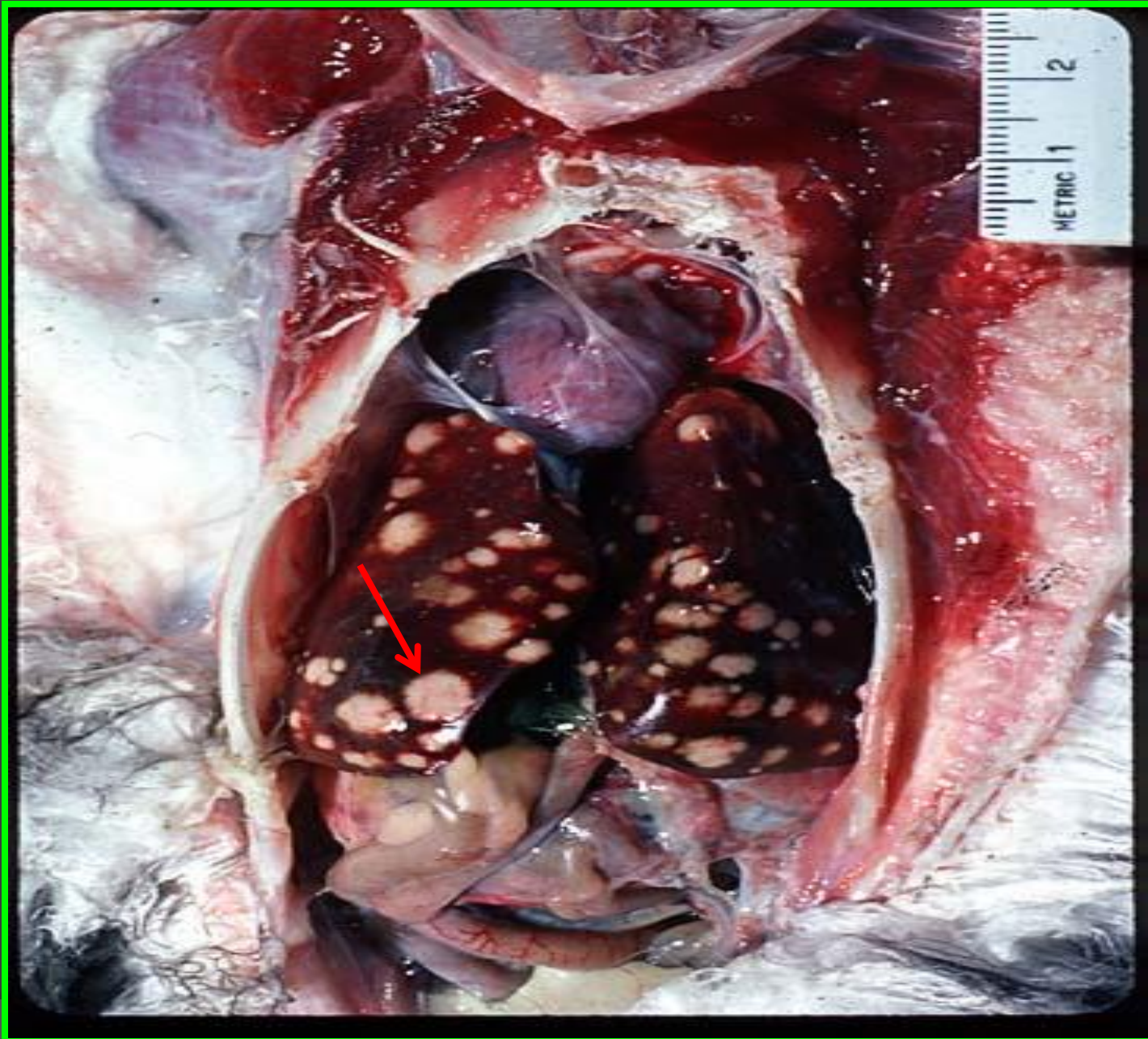
Tuberculose Miliar



Tuberculose Pulmonar - Búfalo



Tuberculose Aviária



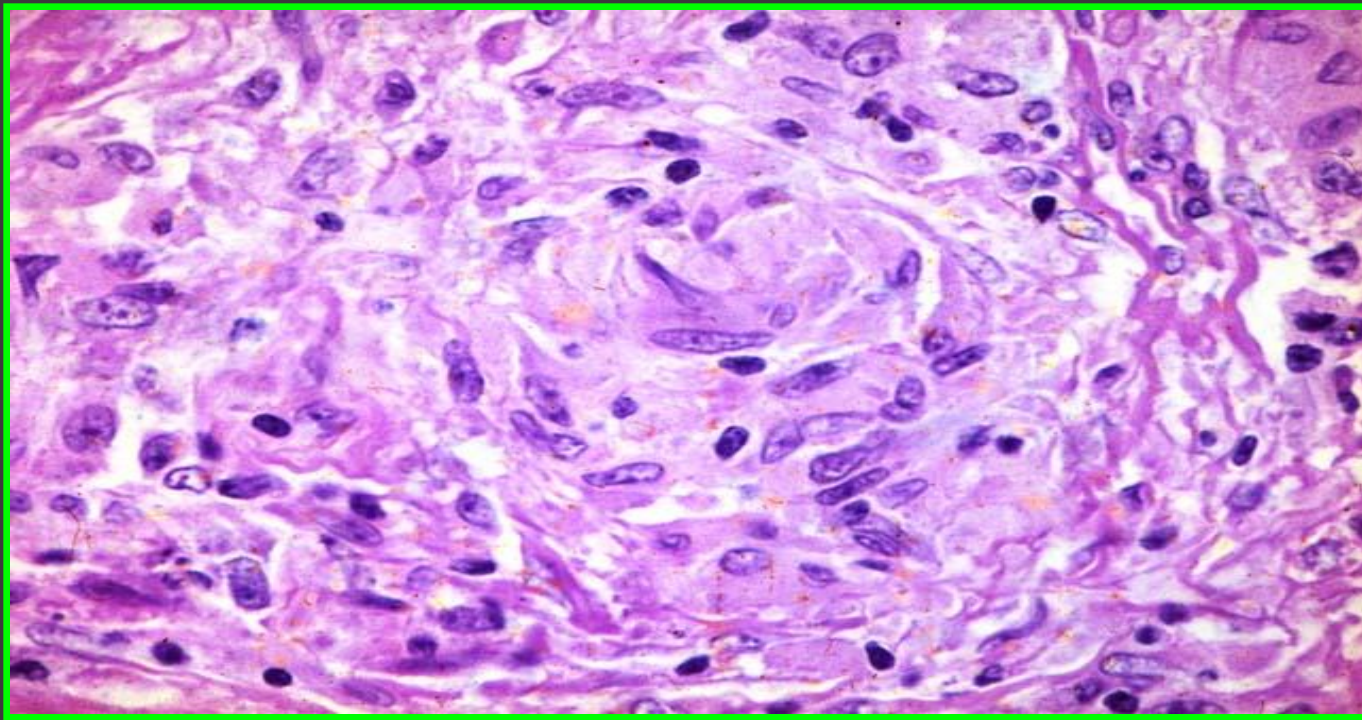
Inflamação Granulomatosa

Em Nódulos

- **Granuloma Clássico**
 - Necrose Caseosa Central
 - Zona de células epitelióides ou gigantes
 - Zona de linfócitos (principalmente células T)
 - Zona externa de fibroblastos e fibrose.

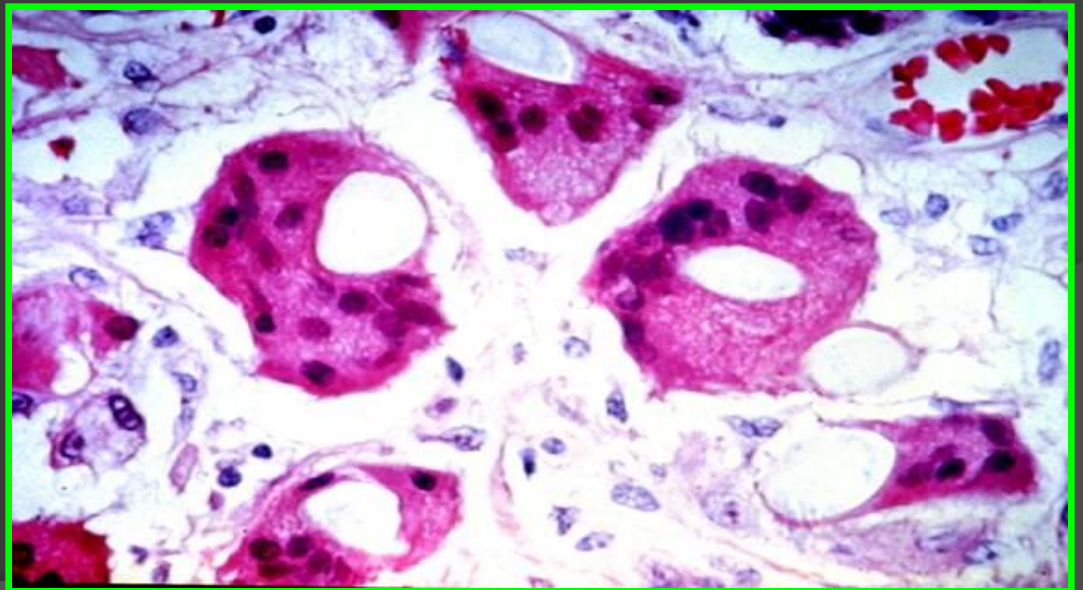
Inflamação Granulomatosa em nódulos cutâneos - Eqüino





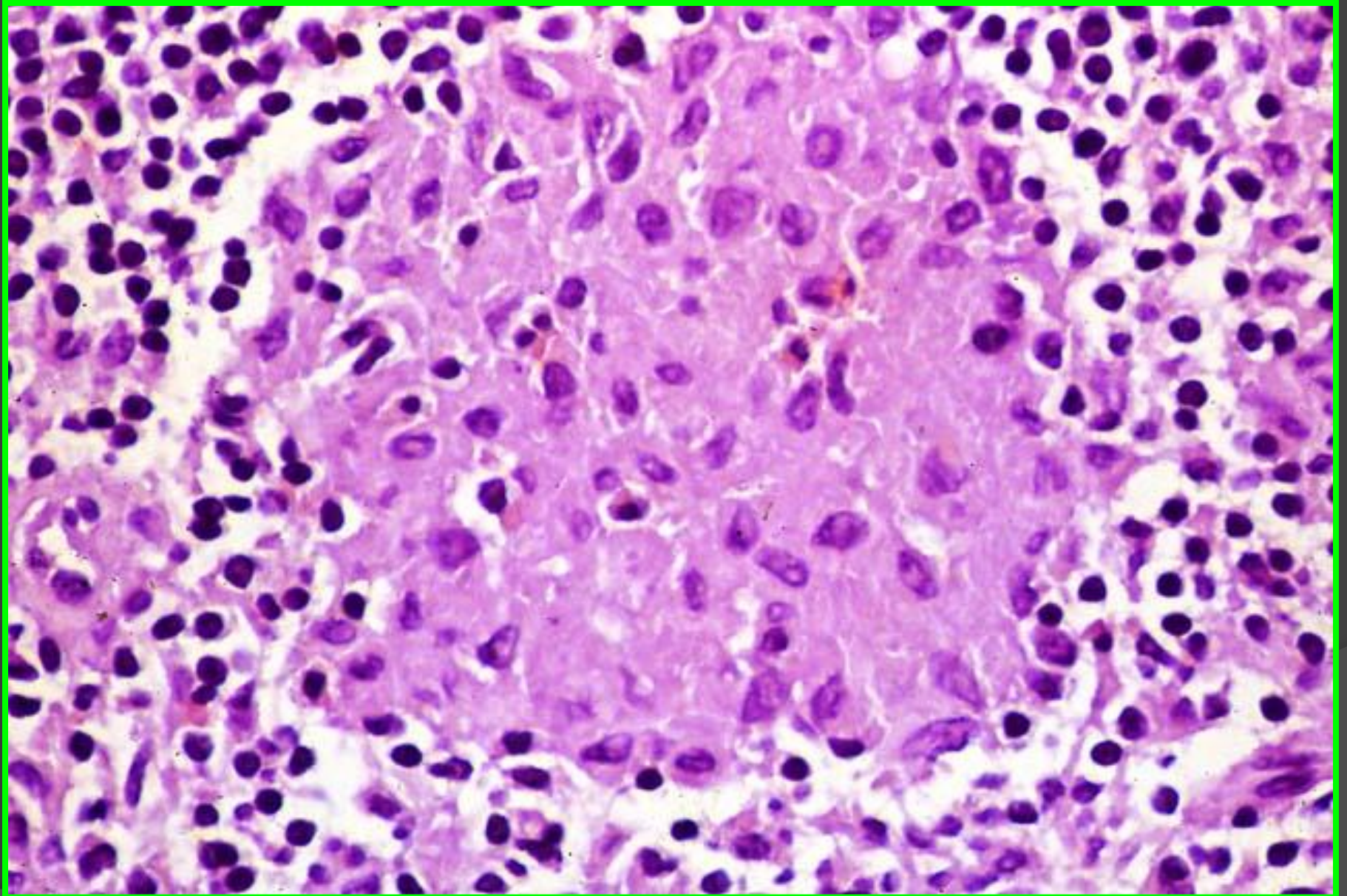
Células Epitelióides

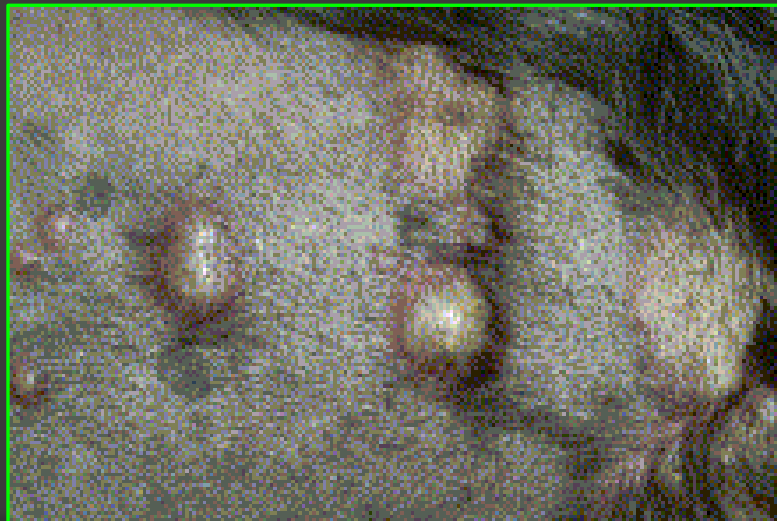
Granuloma



Células Gigantes de Corpo Estranho

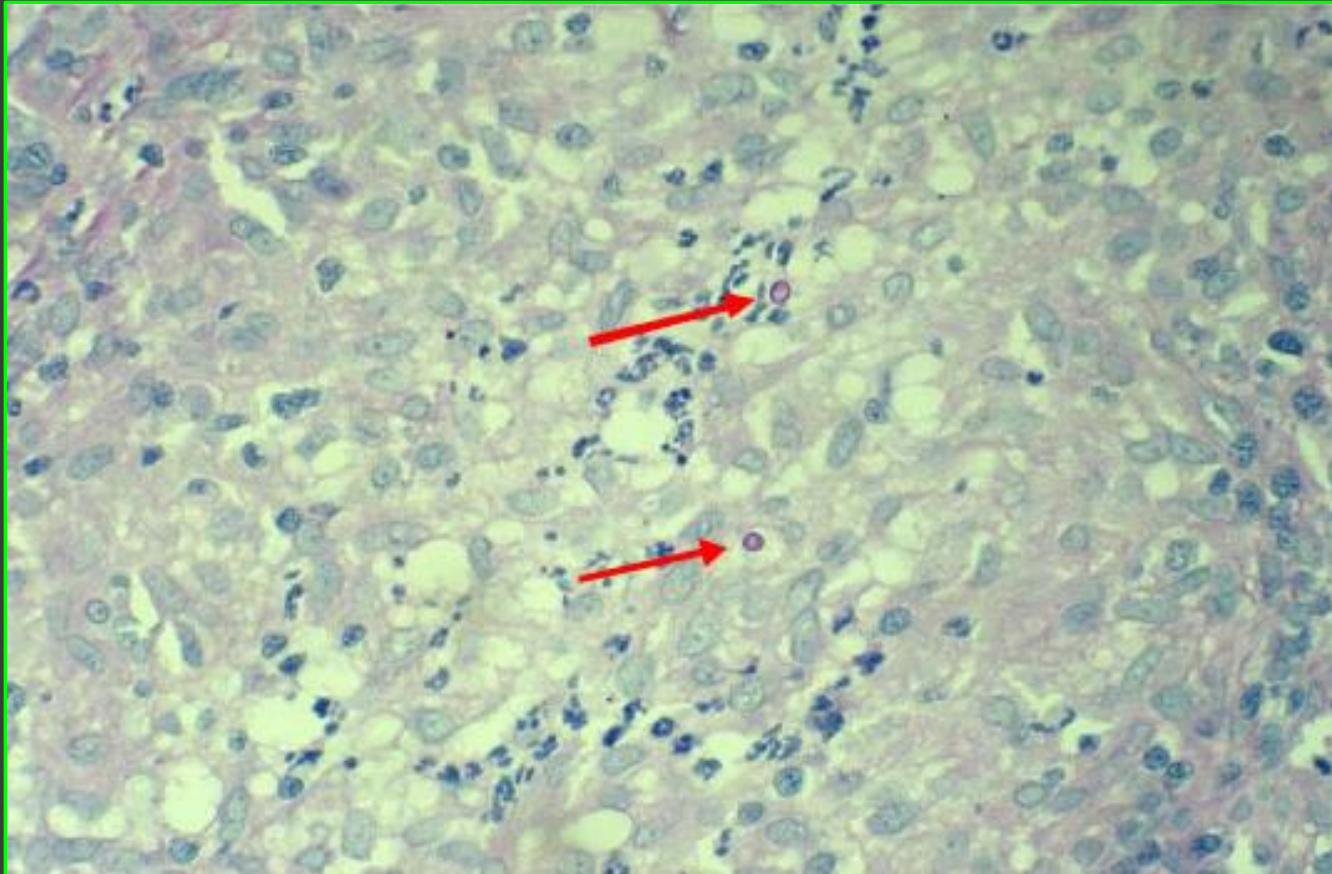
Inflamação Crônica - Células Epitelióides





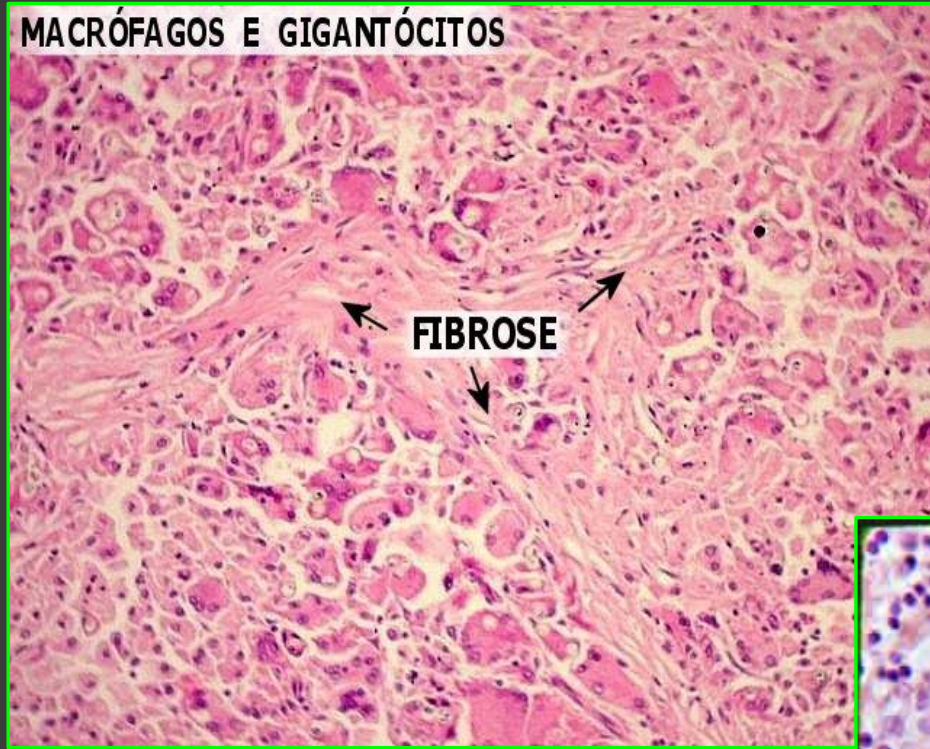
Inflamação Granulomatosa em
nódulos cutâneos

Piogranuloma em pele de cão



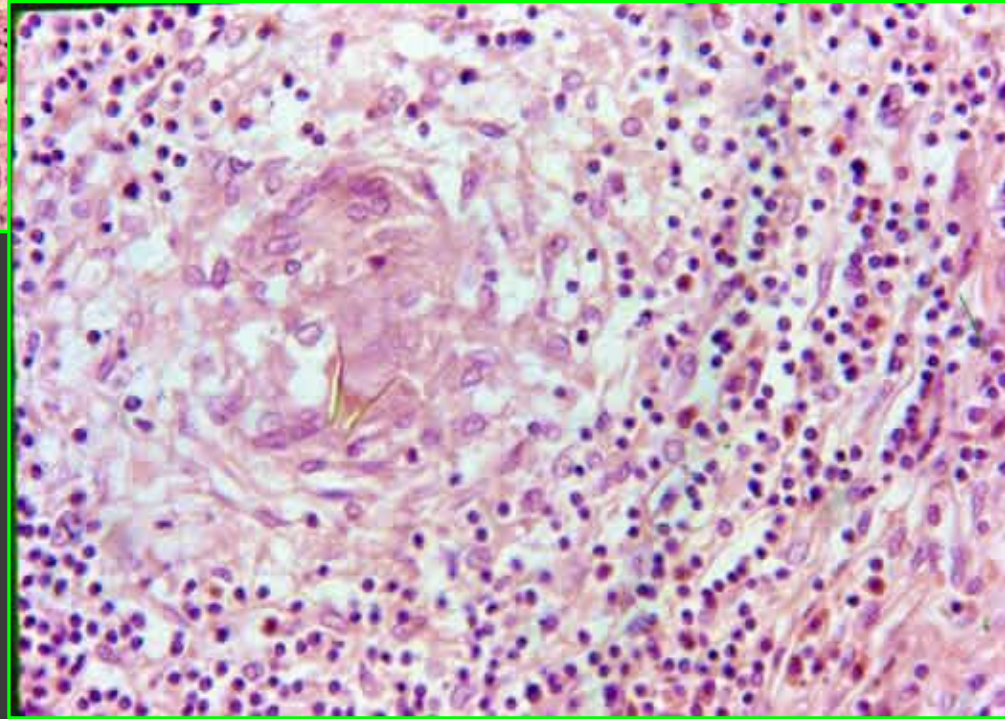
Cão - Porção central do granuloma com dois esporos. PAS

MACRÓFAGOS E GIGANTÓCITOS



Inflamação Crônica Granulomatosa

Blastomicose

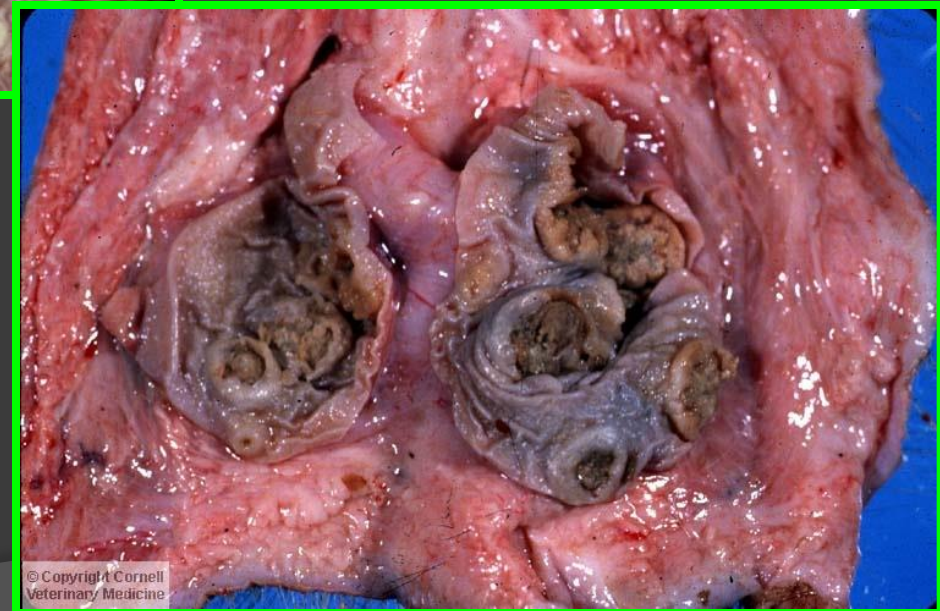


Granuloma da esquistossomose. *S. mansoni*

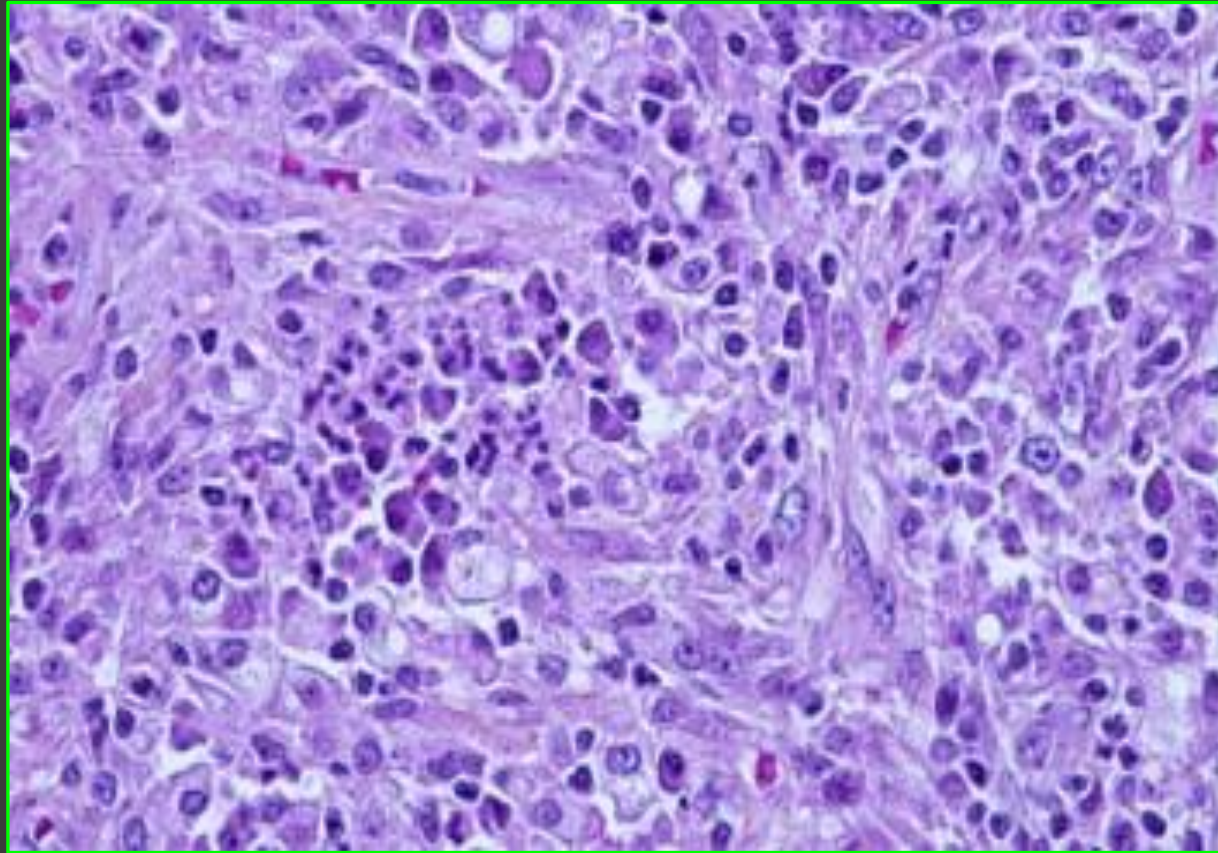
Inflamação Granulomatosa em nódulos



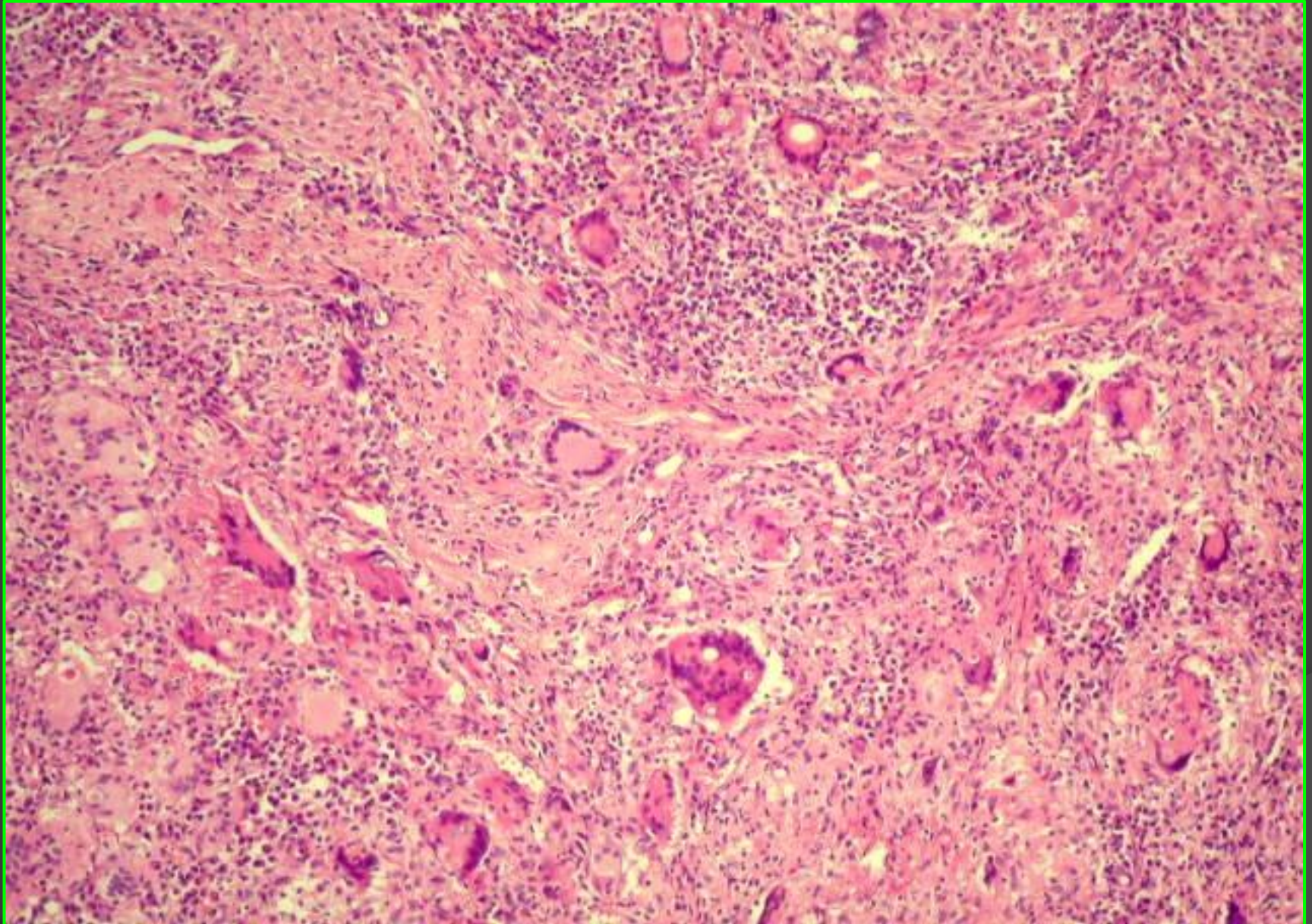
Prepúcio de Suíno



Inflamação Crônica no testículo em área de micro-abscesso



Inflamação Crônica inespecífica



Doença Crônica Autoimune

Lupus Erytematosus em cães

1. Crostas nasais
2. Severa ulceratite ao redor dos olhos

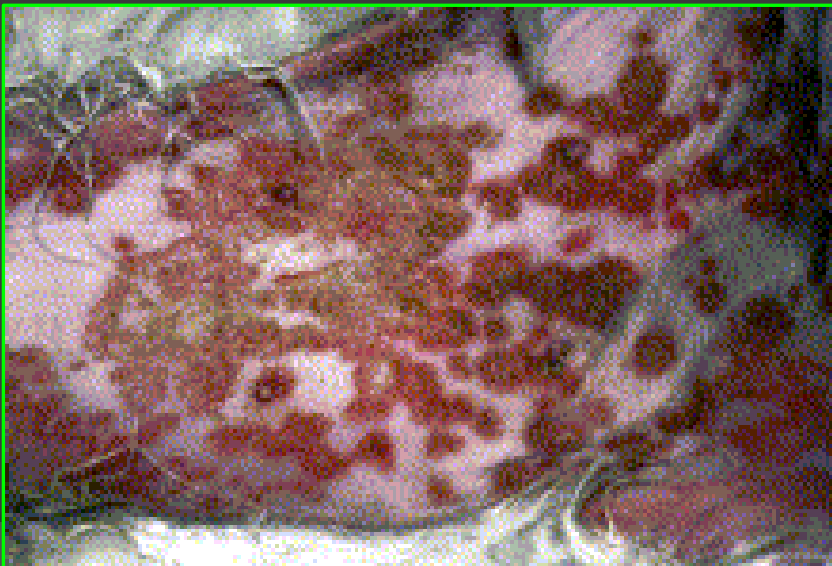




Doença Crônica Autoimune

Pemphigus Vulgaris

Dermatites Erosivas



Cicatrização e Reparação

Ocorrem por dois principais mecanismos:

1. Regeneração
2. Substituição

Cicatrização por Regeneração

- Resulta em total ou quase total retorno à normalidade estrutural e funcional do tecido.

Principais influências:

- Integridade do Estroma
- Capacidade regenerativa das células parenquimais

Cicatrização por Substituição

Ocorre quando há:

- ❖ dano ou perda na estrutura do tecido conectivo.

Caracterizada por:

1. desenvolvimento sequencial do *Tecido de Granulação*
2. *Fibrose*
3. *Cicatriz .*

Tecido de Granulação

- Melhor definido como um tecido conectivo fibrovascular.

Não confundir com a Inflamação Granulomatosa !

Inflamação Crônica - Tecido de Granulação

1. Formação de novos vasos sanguíneos (Angiogênese)
2. Migração e proliferação dos fibroblastos
3. Deposição da matriz extracelular
4. Maturação e organização do tecido fibroso

□ Principais eventos na formação e resolução do Tecido de Granulação:

1. Estágio Inflamatório

- ✓ Estímulo inicial inflamatório
- ✓ Macrófagos removem os restos celulares

2. Estágio Proliferativo

- ✓ Rápido crescimento de fibroblastos e células endoteliais (angiogênese)

3. Estágio de Remodelação

- ✓ Ocorre contração da ferida
- ✓ Ocorre remodelação colágena
- ✓ Regressão de fibroblastos e vasos sanguíneos neoformados

**Neo-formation
of Capillaries
in Granulation
Tissue**

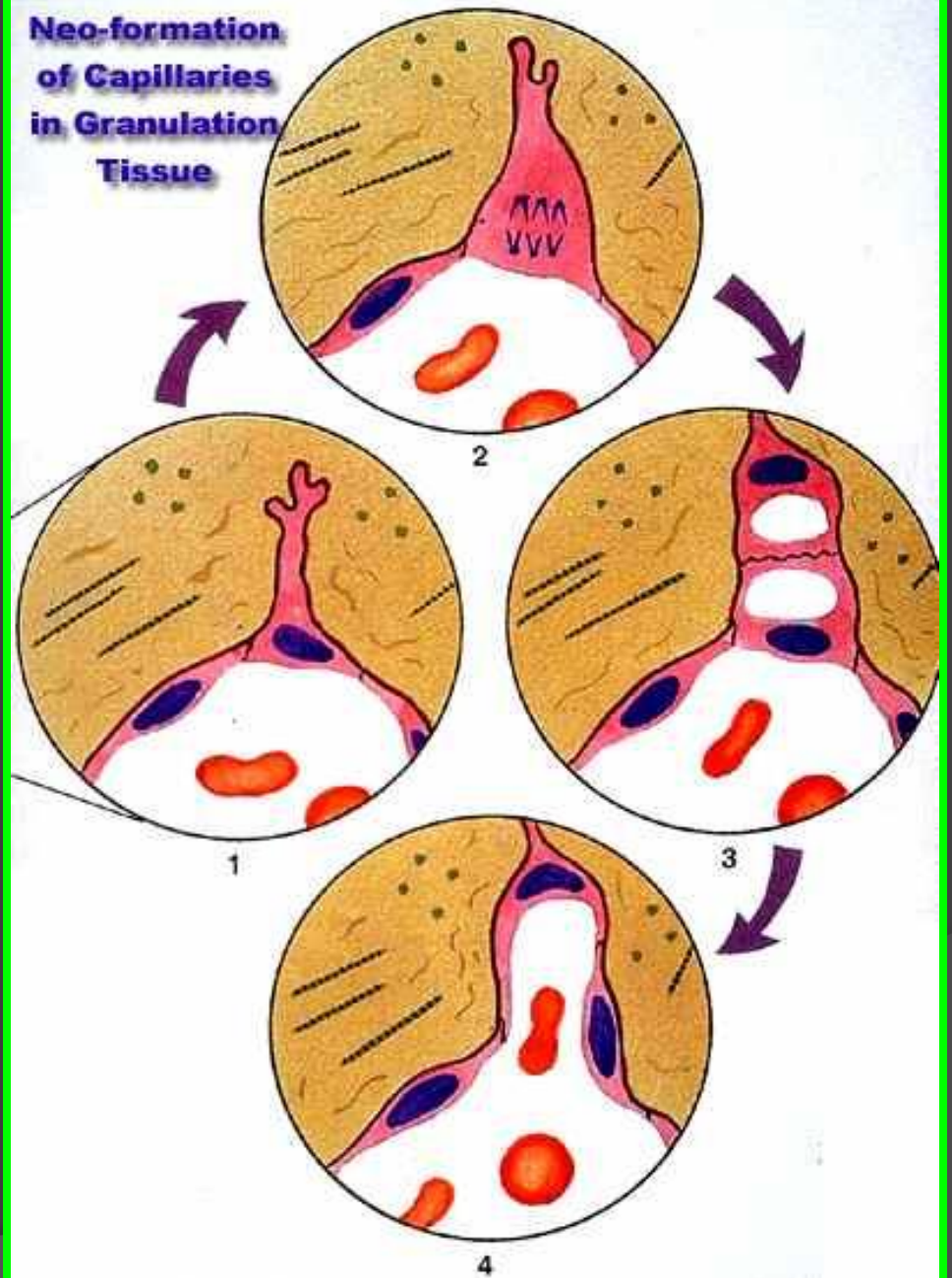
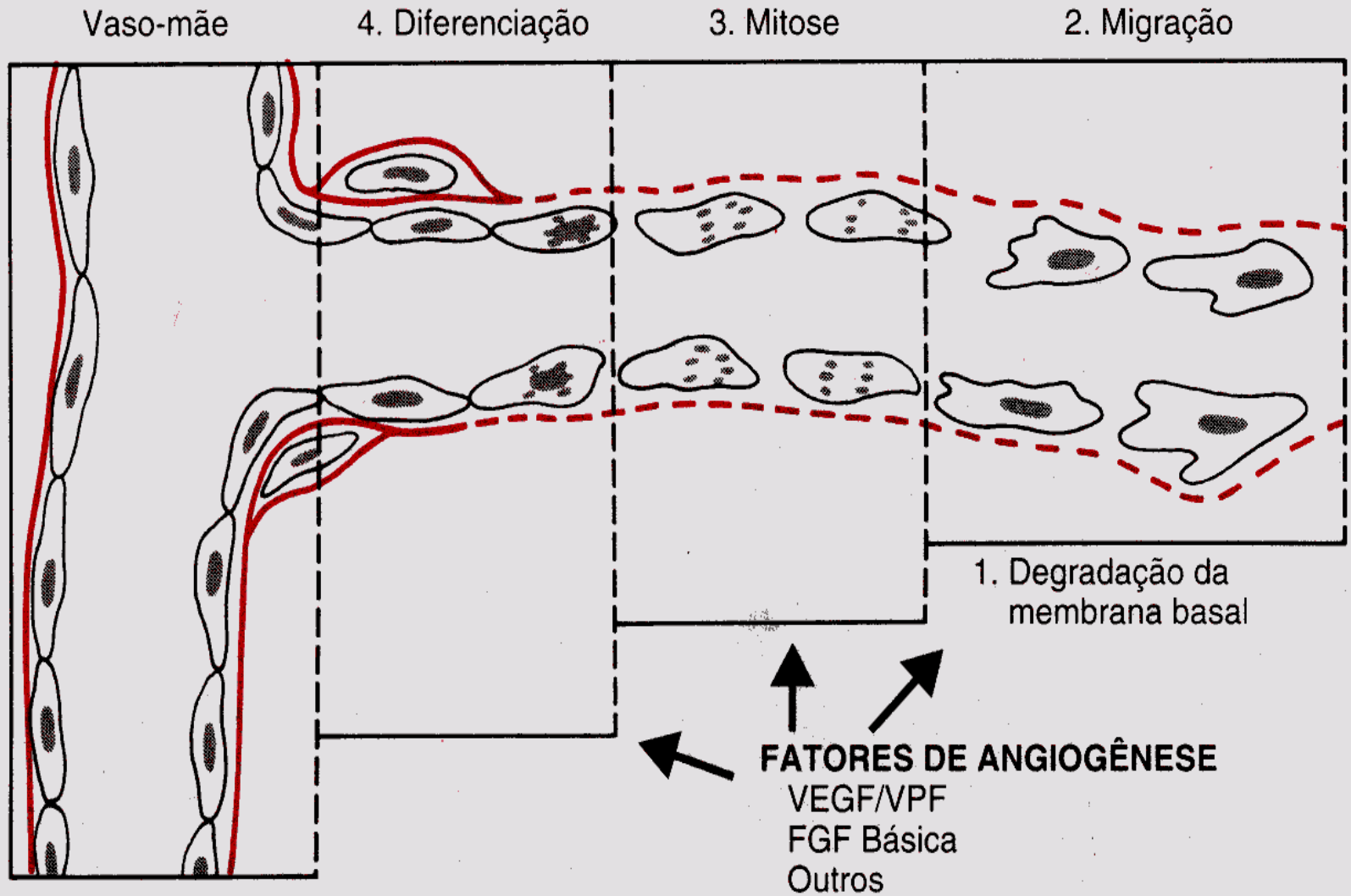


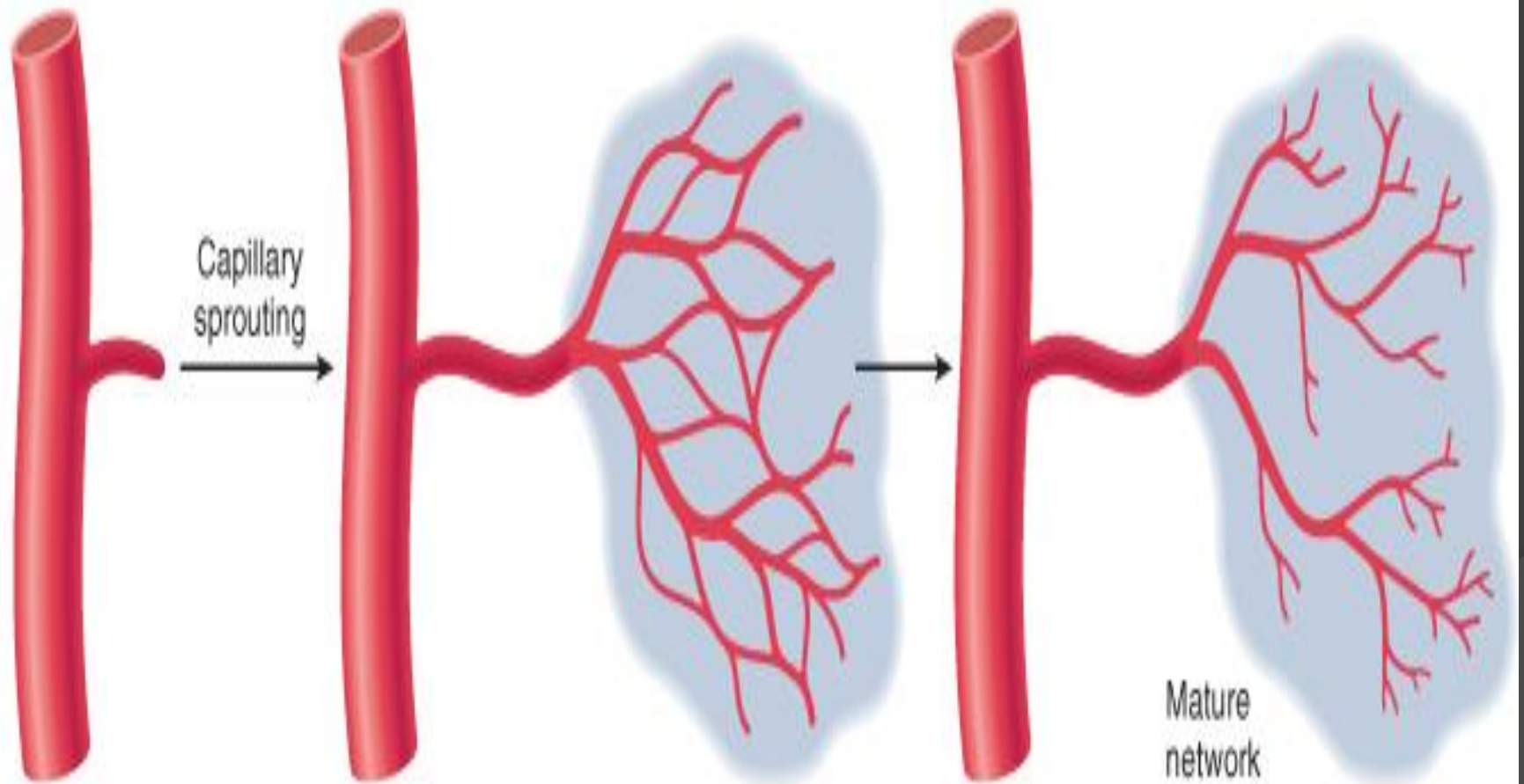
Diagrama da
Neoformação Vascular
no
Tecido de Granulação

Etapas da Angiogênese



Etapas da Angiogênese

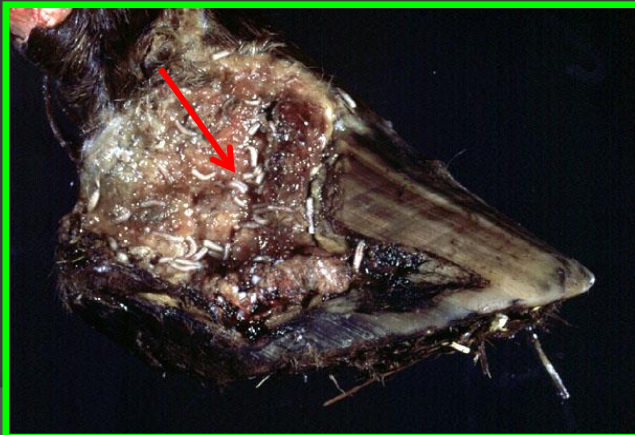
B. Angiogenesis from pre-existing vessels



Míiase com exuberante Tecido de Granulação



Míases com exuberante Tecido de Granulação



Míases cutâneas com exuberante Tecido de Granulação



Míases na face de caprinos: *evolução do quadro até a cura*

07/01/07



10/01/07



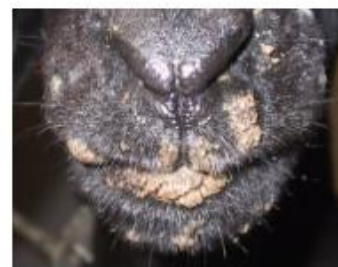
13/01/07



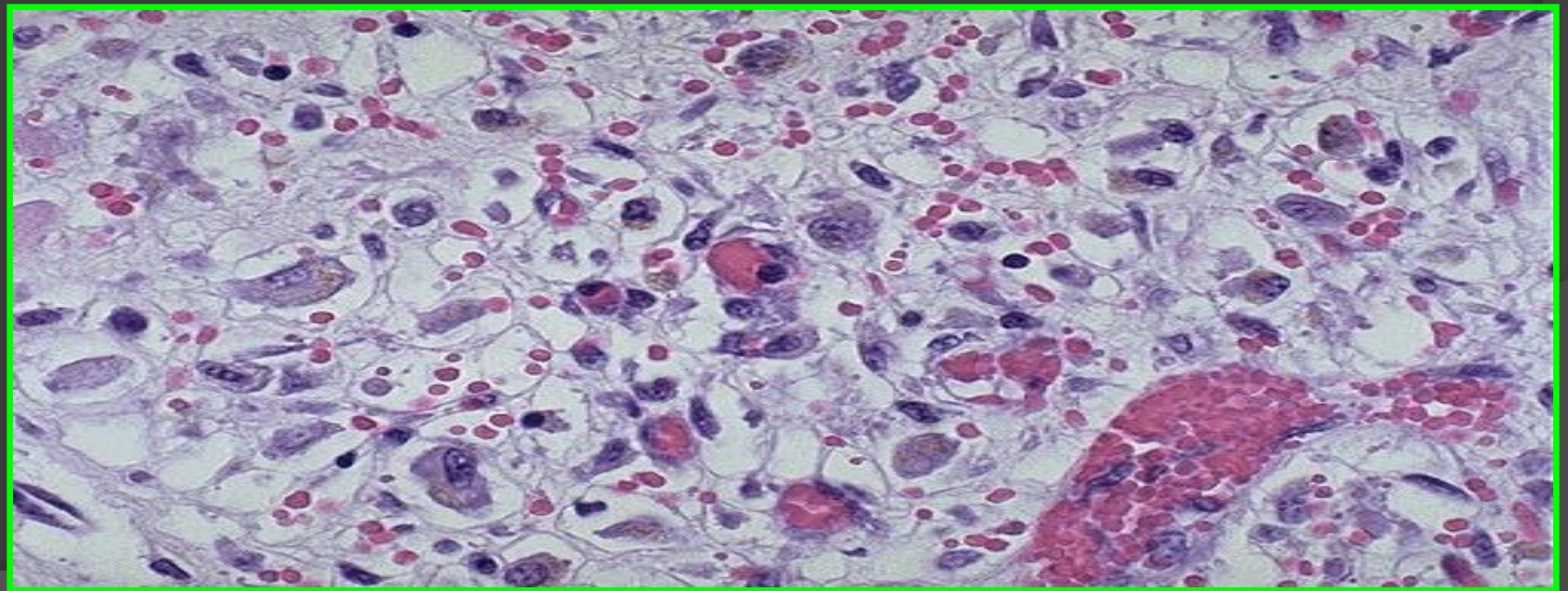
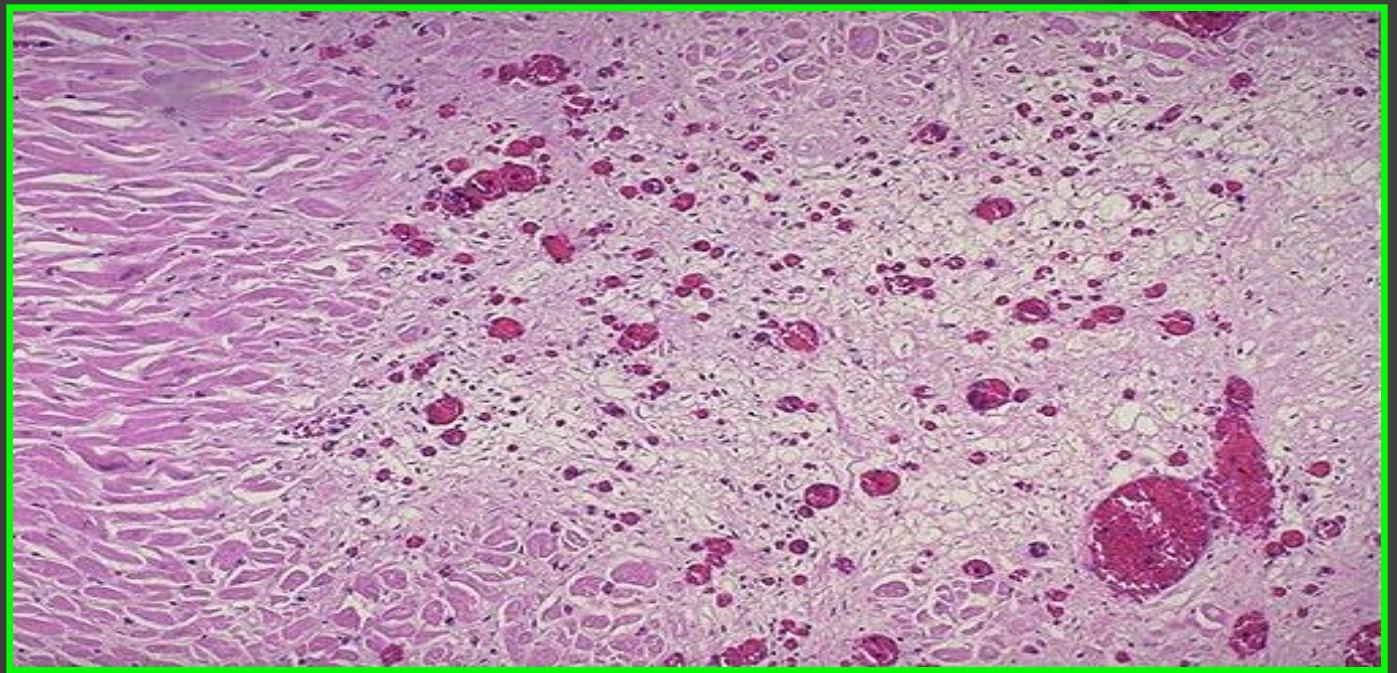
18/01/07



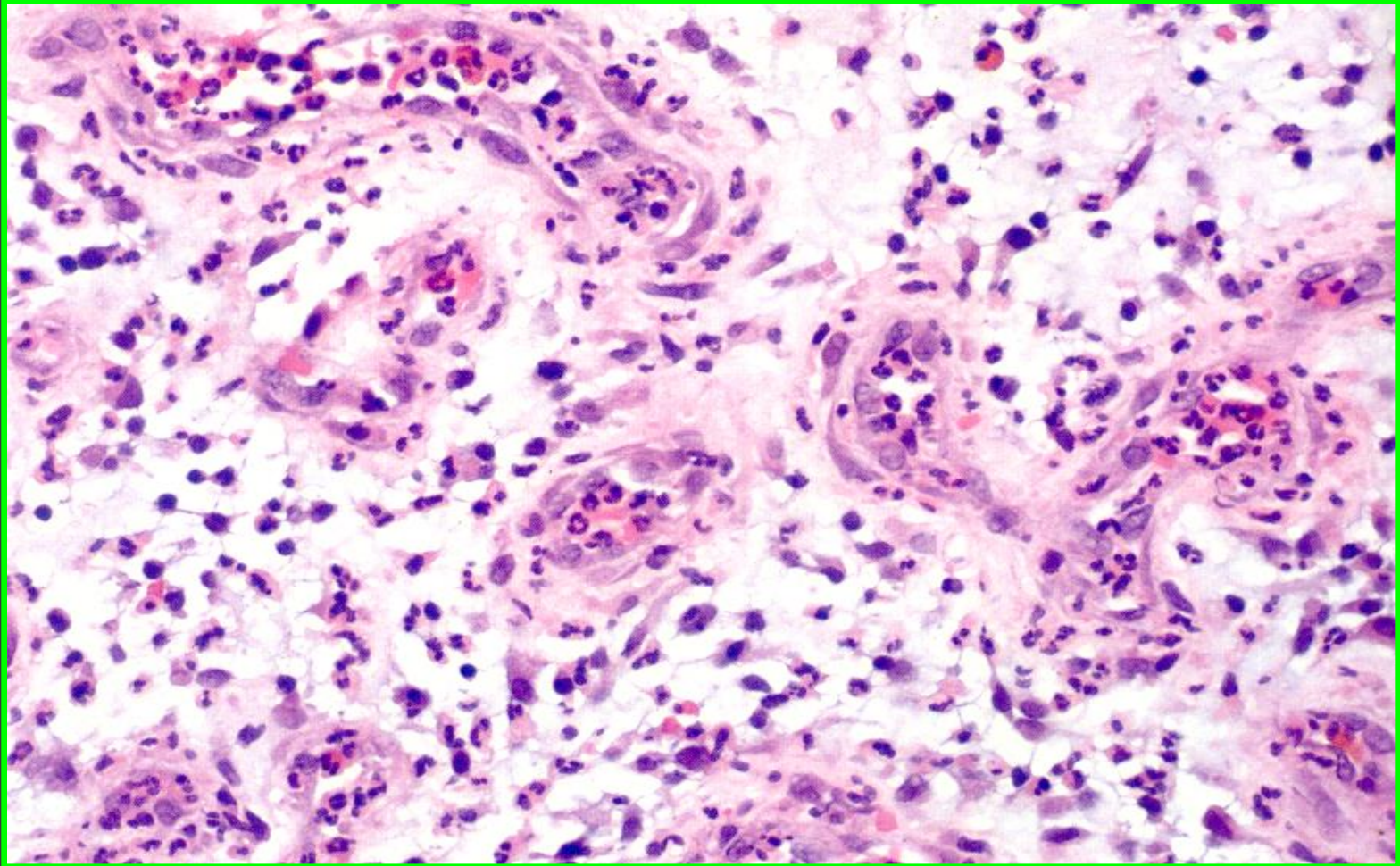
21/01/07



Microscopia de
Tecidos
de Granulação

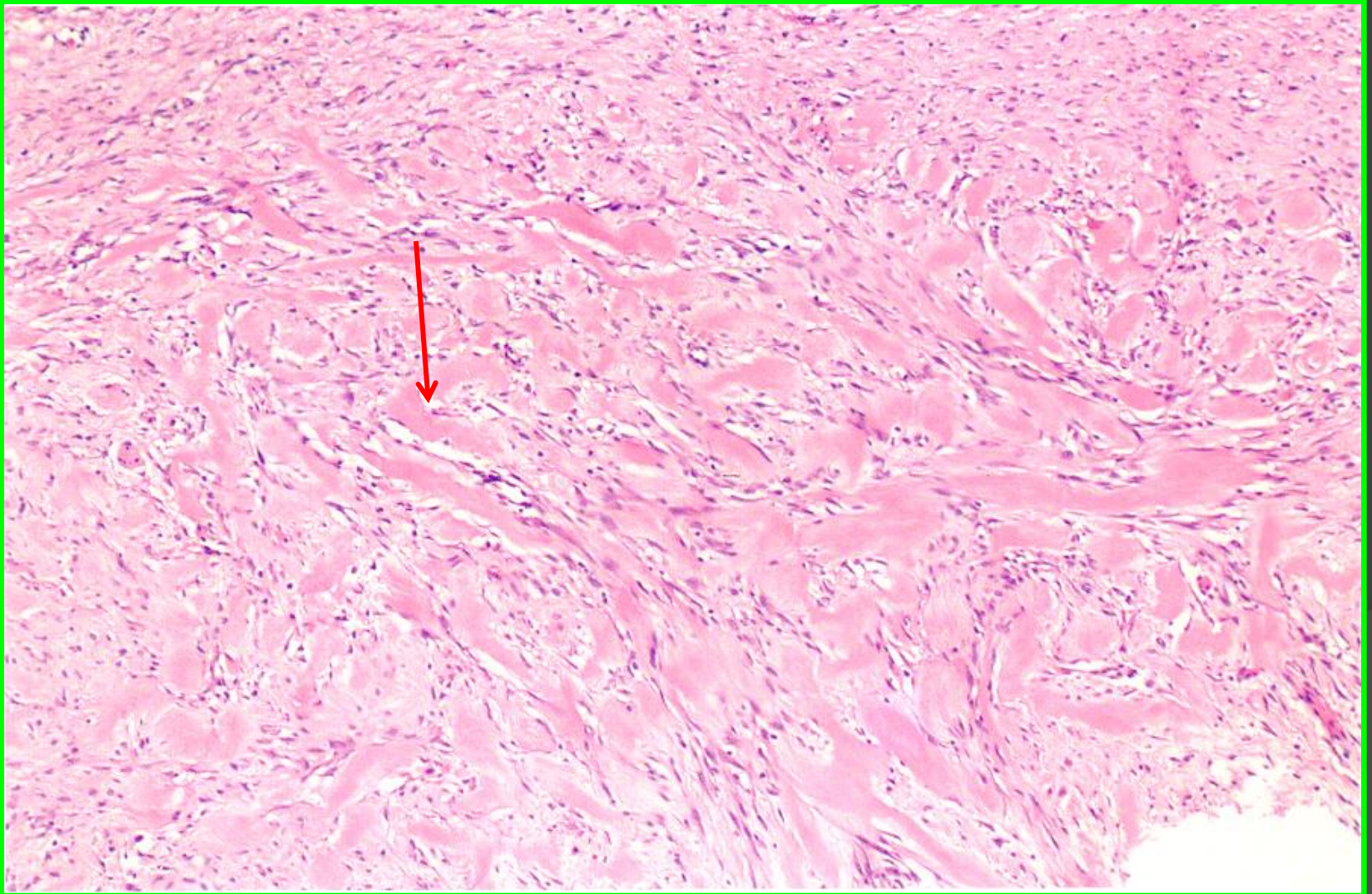


Microscopia de Tecido de Granulação Maduro



Tecido de Granulação Maduro

Fase de Reparação
preenchimento colágeno



Reparação por Regeneração X Fibrose

Lesão e
Inflamação



Regeneração



Fibrose



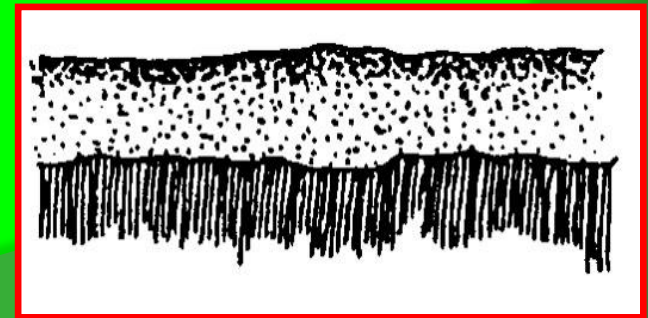
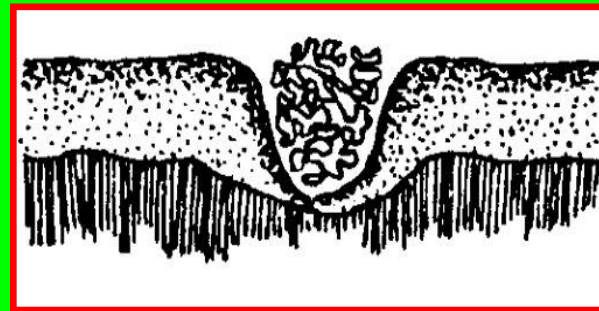
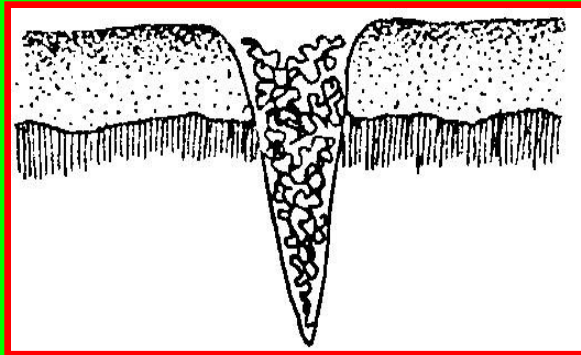
Favorece a Fibrose:

1. Severa/prolongada lesão
2. Grande quantidade de exsudato
3. Falta de renovação celular

Cicatrização de Feridas

Cicatrização de Primeira Intenção

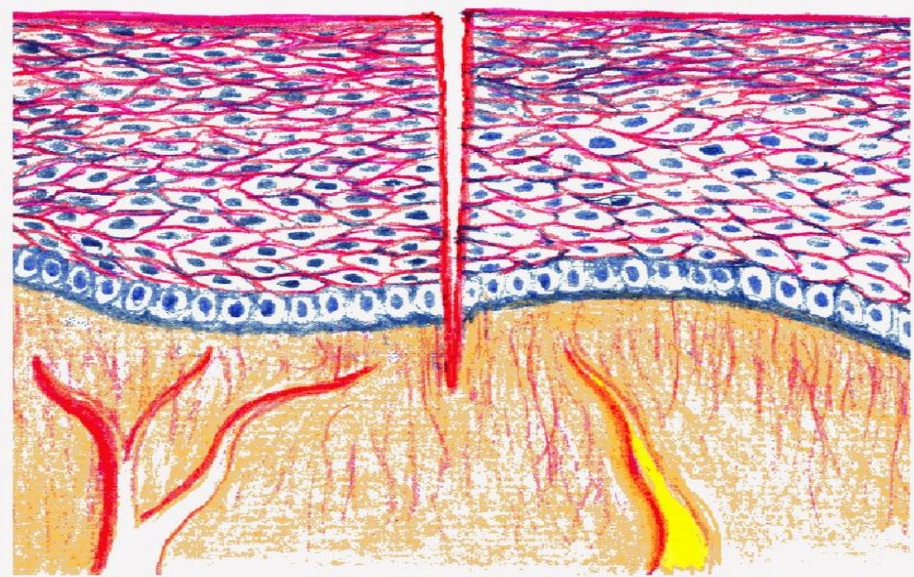
- *Melhor representado por incisão cirúrgica da ferida.*
- *Bordos incisoriais regulares*



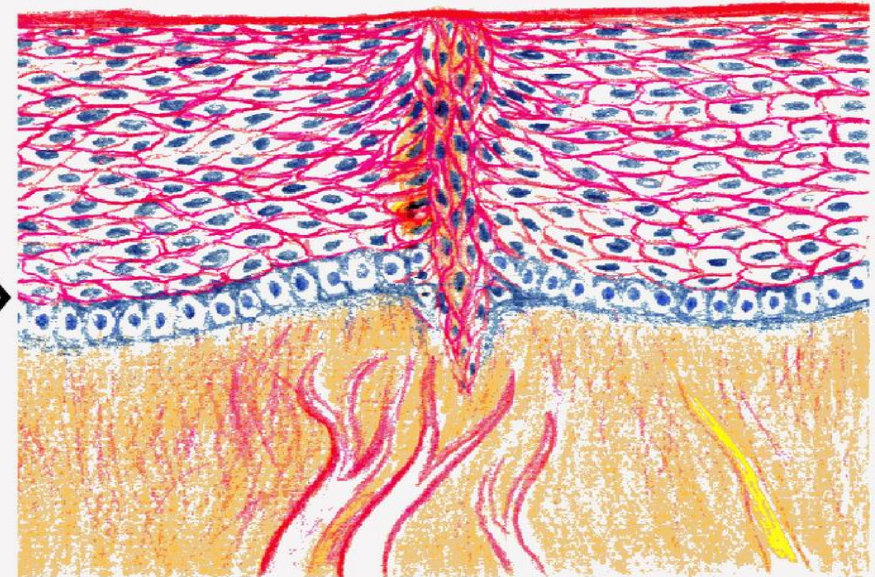
Cicatrização de Primeira Intenção

- **Incisão cirúrgica da ferida.**
- **Bordos incisoriais regulares**

Ferida Incisional



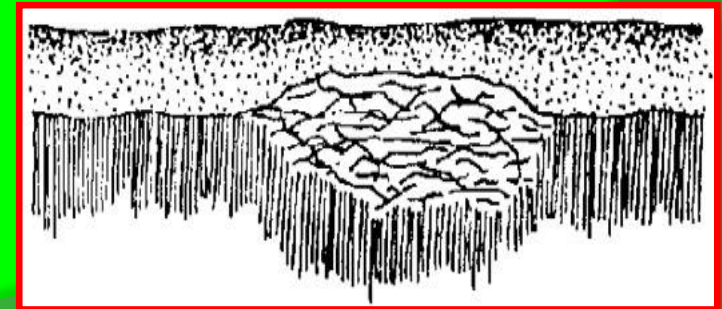
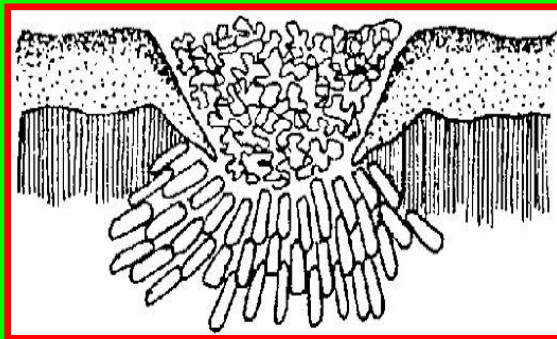
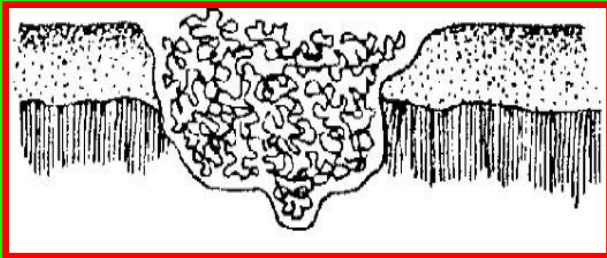
Cicatriz



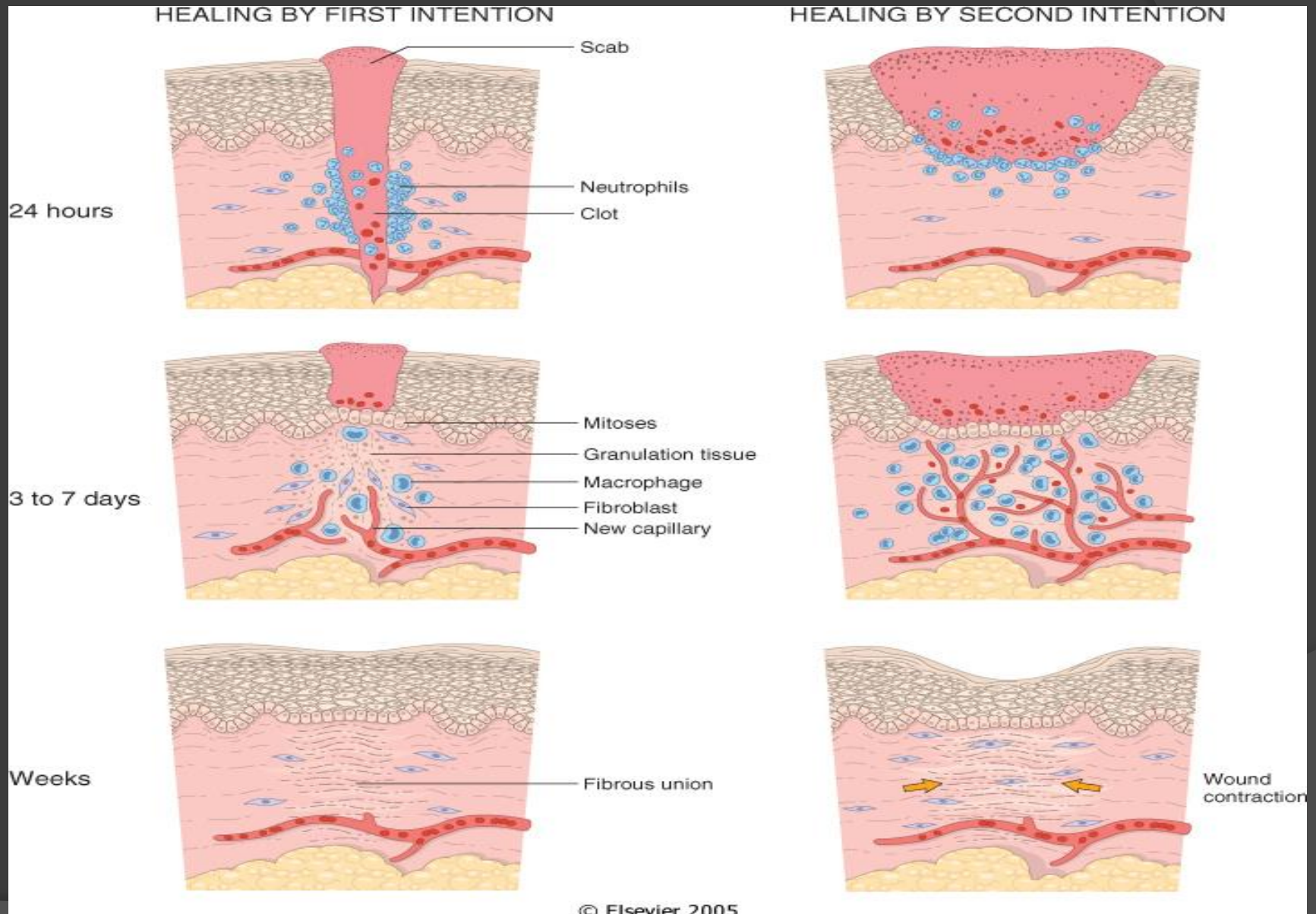
Cicatrização da Feridas

□ Cicatrização de Segunda Intenção

- Melhor representada por incisão com bordos irregulares da ferida.
- *Laceração do tecido*



Cicatrização de Primeira e Segunda Intenção



A Cicatrização de *Segunda Intenção*, difere da Cicatrização de *Primeira Intenção* por apresentar:

1. Maior quantidade de fibrina
2. Restos necróticos e exsudato
3. Reação inflamatória mais intensa
4. Maior quantidade de tecido de granulação
5. Ausência de drenagem para a superfície
6. O fenômeno de contração da ferida é bastante evidente.



Obrigado a Todos.
*Agora é só dar uma
espiada nos textos dos
livros indicados!*

