

# INFLAMAÇÃO CRÔNICA

---

A inflamação crônica acontece dentro de semanas ou meses e é caracterizada por inflamação ativa (infiltrado de células mononucleares), com destruição tecidual e tentativa de reparar os danos (cicatrização). Pode ser a continuação de uma reação aguda, mas, muitas vezes, acontece de maneira insidiosa, como uma reação pouco intensa e, freqüentemente, assintomática. Os macrófagos ativados secretam vários mediadores da inflamação, os quais, se não controlados, podem levar à destruição tecidual e fibrose características desse tipo de inflamação.

As causas da inflamação crônica são, principalmente: infecções persistentes; exposição prolongada a agentes potencialmente tóxicos, endógenos ou exógenos; auto-imunidade, dentre outras.

Os monócitos circulantes são recrutados para a área de inflamação, aderem ao endotélio vascular e emigram para o tecido, transformando-se em macrófagos teciduais, que serão ativados. Tal ativação pode ocorrer por via não-imunológica, através da endotoxina, fibronectina e mediadores químicos ou através da via imunológica, com a presença de células T ativadas, que produzem citocinas, sendo a principal delas o Interferon gama (IFN- $\gamma$ ). A ativação macrocitária vai causar lesão tecidual, devido à produção de metabólitos tóxicos de oxigênio, proteases, fatores quimiotáticos dos neutrófilos, fatores de coagulação, metabólitos do ácido aracônico e óxido nítrico. A fibrose ocorrerá porque os macrófagos produzem ainda fatores de crescimento (PDGF, TGF, TGF- $\beta$ ), citocinas fibrinogênicas, fatores de angiogênese (FGF) e collagenases de remodelamento.

A presença de macrófagos do tecido cronicamente inflamado é garantida pelo recrutamento de monócitos no sangue, proliferação local de macrófagos e imobilização local dos macrófagos, sendo o primeiro mecanismo o mais importante.

A destruição tecidual é uma das características mais marcantes da inflamação crônica. Outras substâncias podem contribuir para o dano tissular, além daquelas produzidas pelos macrófagos. As próprias células necróticas do tecido inflamado podem iniciar a cascata inflamatória, ativando o sistema das cininas, coagulação e fibrinolítico e liberação de mediadores pelos leucócitos responsivos ao tecido necrótico.

Outras células também estão envolvidas na inflamação crônica, como linfócitos, plasmócitos, eosinófilos, mastócitos e neutrófilos.

As citocinas produzidas pelos macrófagos, principalmente IL-1 e TNF, serão importantes no recrutamento de leucócitos, prolongando a resposta inflamatória. Linfócitos e macrófagos interagem de maneira bidirecional, estimulando-se mutuamente. Os macrófagos ativados apresentam antígenos para os linfócitos T CD4+, além de expressarem moléculas co-estimulatórias. Esses linfócitos serão ativados, principalmente na linhagem Th1, com a produção de IL-12, o que, por sua vez, estimula a ativação de outros macrófagos, amplificando a resposta. Outra possibilidade é a estimulação subsequente de linfócitos B, com sua diferenciação em plasmócitos e a produção de anticorpos específicos. Essa via requer sinais moleculares diferentes da anterior (IL-4, por exemplo).

A *inflamação granulomatosa* é um padrão distinto de reação inflamatória crônica, caracterizada pelo acúmulo focal de macrófagos ativados, que geralmente desenvolvem uma aparência epitelióide (semelhante ao epitélio). Ocorre em algumas condições imunomediadas, em doenças infecciosas e em doenças não-infecciosas. A tuberculose, a sífilis, a hanseníase e a doença da arranhadura do gato são algumas condições em que esse tipo de inflamação se desenvolve.

Um granuloma consiste em um agrupado de macrófagos epitelióides cercados por um colar de leucócitos mononucleares, especialmente linfócitos, e ocasionalmente plasmócitos. Os granulomas podem ser de dois tipos: granuloma de corpo estranho (apresentado células gigantes de corpo estranho) ou granuloma imune.

### **Bibliografia**

- Patologia – Bases Patológicas das Doenças, Robbins e Cotran; 7ª edição.