

Inflamação e Autacóides (BMF 115)

Soraia K P Costa

ICB-I, Sala 334 – scosta@icb.usp.br

Objetivos da aula:

1. Conhecer a Fisiopatologia e Farmacologia da Inflamação.
2. Duração e fisiologia dos sinais cardinais da Inflamação frente ao agente lesivo.
3. Aprender sobre os mecanismos moleculares da infiltração celular no processo inflamatório.
4. Conhecer os componentes/mediadores químicos envolvidos na resposta inflamatória.
5. Conhecer seus efeitos locais e sistêmicos.

Referências

1- The Pharmacological Basis of Therapeutics. *Goodman & Gilman's*. 10th ed. (2001). McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York.

2- Farmacologia. H. P. Rang, M.M. Dale., J.M. Ritter, P.K. Moore. 5th ed. (2003). Elsevier Ed.

3- Farmacologia Integrada. Roberto de Lúcia & Ricardo M de Oliveira Filho, 2^a ed. (2004). Revinter Ed.

4- Pain and Neurogenic Inflammation. S.D. Brain, P.K. Moore. (1999). Ed. Birkhauser Verlag, Switzerland.

5- Pathological Basis of disease. Cotran, Kuman & Robbins. 5th ed. Saunders.

O que é Inflamação?



'' Resposta protetora do organismo, cujo maior objetivo é remover o *agente* causador da agressão e reparar o tecido lesado''

Robbins pg. 51

Causas da Inflamação

Estímulos

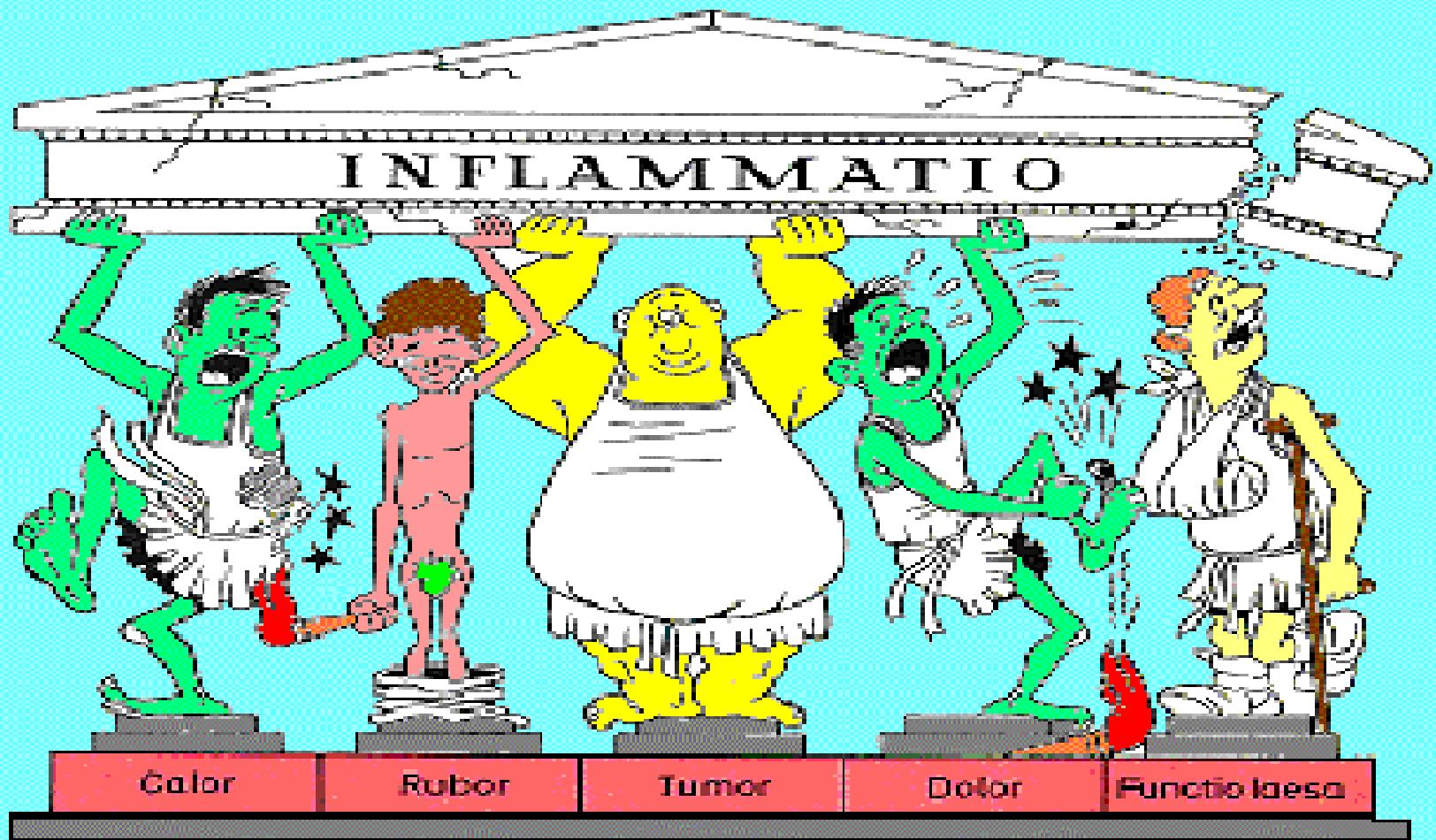
- **Infecção**
Ferida contaminada
Pneumonia
Hepatite aguda
- **Lesão/Irritação**
Agentes físico/químico
Infarto
- **Corpo estranho**
Sutura/implante
Sílica



Resposta

- **Eliminação do estímulo**
- **Remoção não imediata**
- **Progresso da doença**

Sinais Biológicos da Inflamação



Aspectos Clínicos da Inflamação

Fisiologia

Sintomas

- Liberação de mediadores solúveis
 - Vasodilatação
 - Aumento fluxo sg
 - Extravasamento de fluídos (perm)
 - Influxo Celular (quimiotaxia)
 - Metabolismo celular aumentado
-
- Calor
- Rubor
- Tumor
- Dor

Reação Inflamatória - Histopatologia

➤ **Aguda (minutos, horas e dias)**

- Extravasamento de fluídos e proteínas (edema)
- Polimorfonucleares (quimiotaxia)

➤ **Crônica ou proliferativa (semana/anos)**

- Mononucleares, linfócitos e fibroblastos
- Regeneração/reconstrução da matriz conjuntiva
- Degeneração tecidual e fibrose

Componentes da Inflamação

- Cels Tecido Conjuntivo

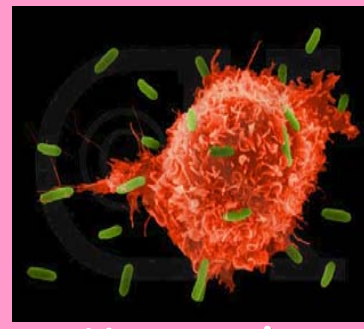
- Matriz Tecido Conjuntivo

- Vasos (cels sg)

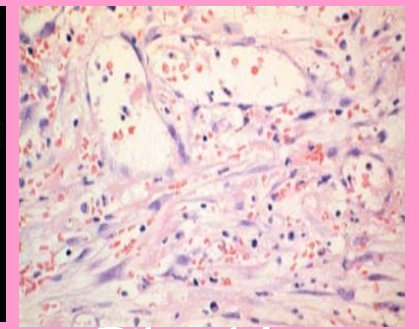
- Mediadores químicos (solúveis ou não)



Mast cell



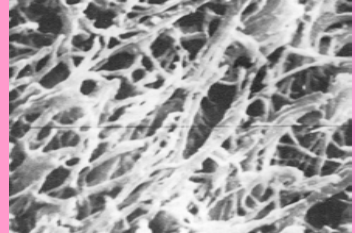
Macrophage



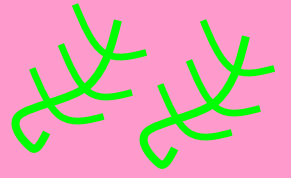
Fibroblast



Elastic Fibers



Collagen Fibers



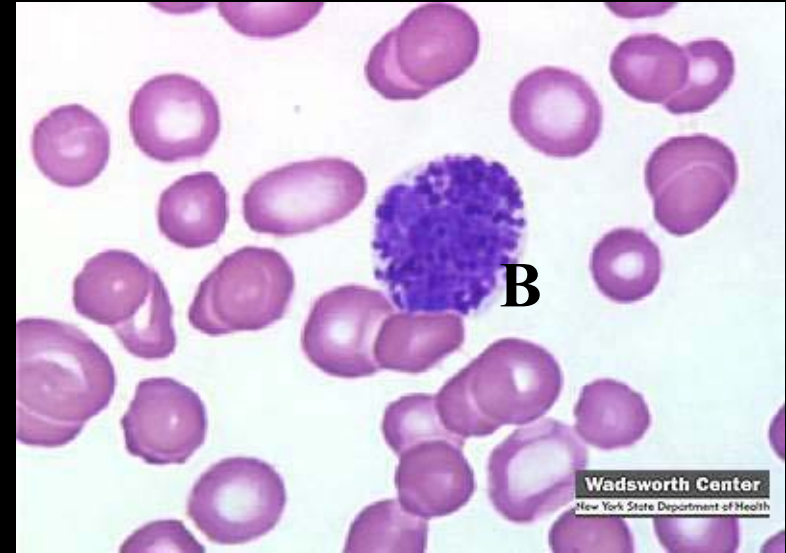
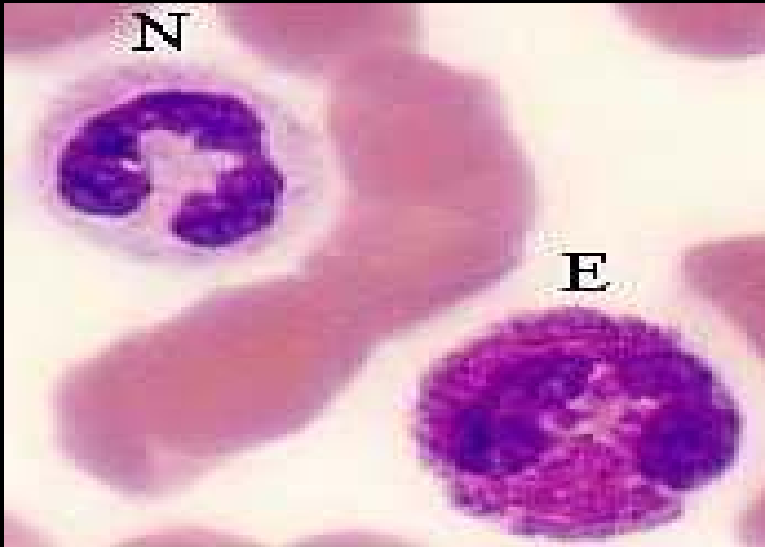
Proteoglycans



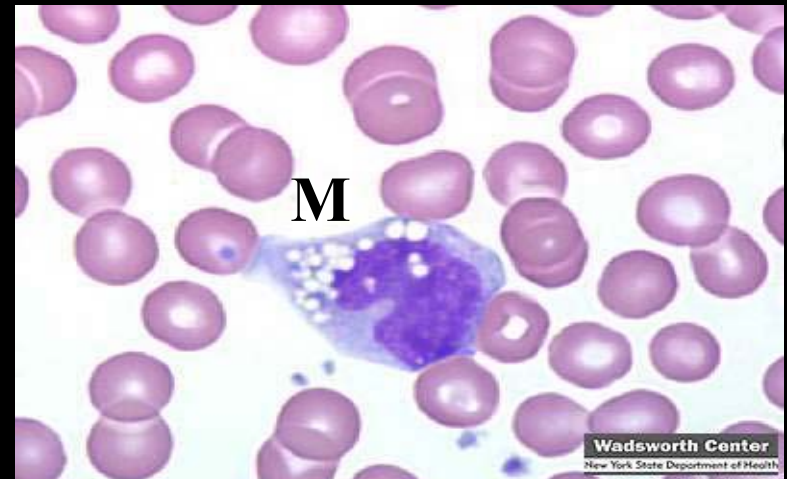
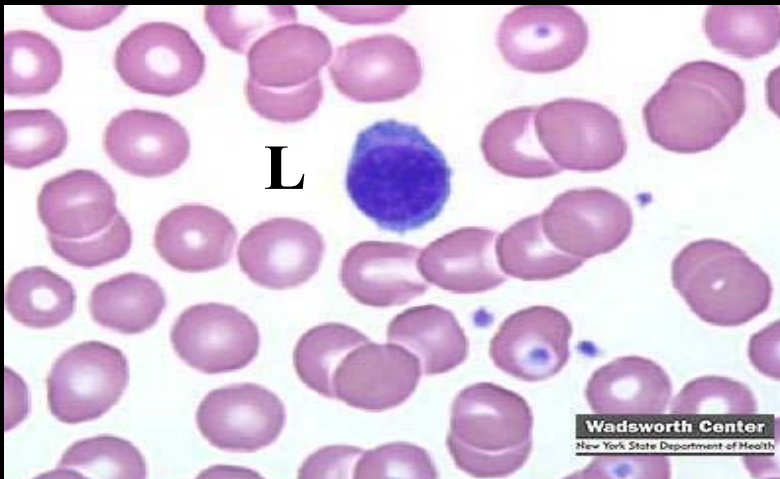
Complemento, Cascata coag, sistema cinina, (neuropeptides, AA metabolites, NO, amines,

Componentes da Inflamação - Celular

A- Polimorfonuclear

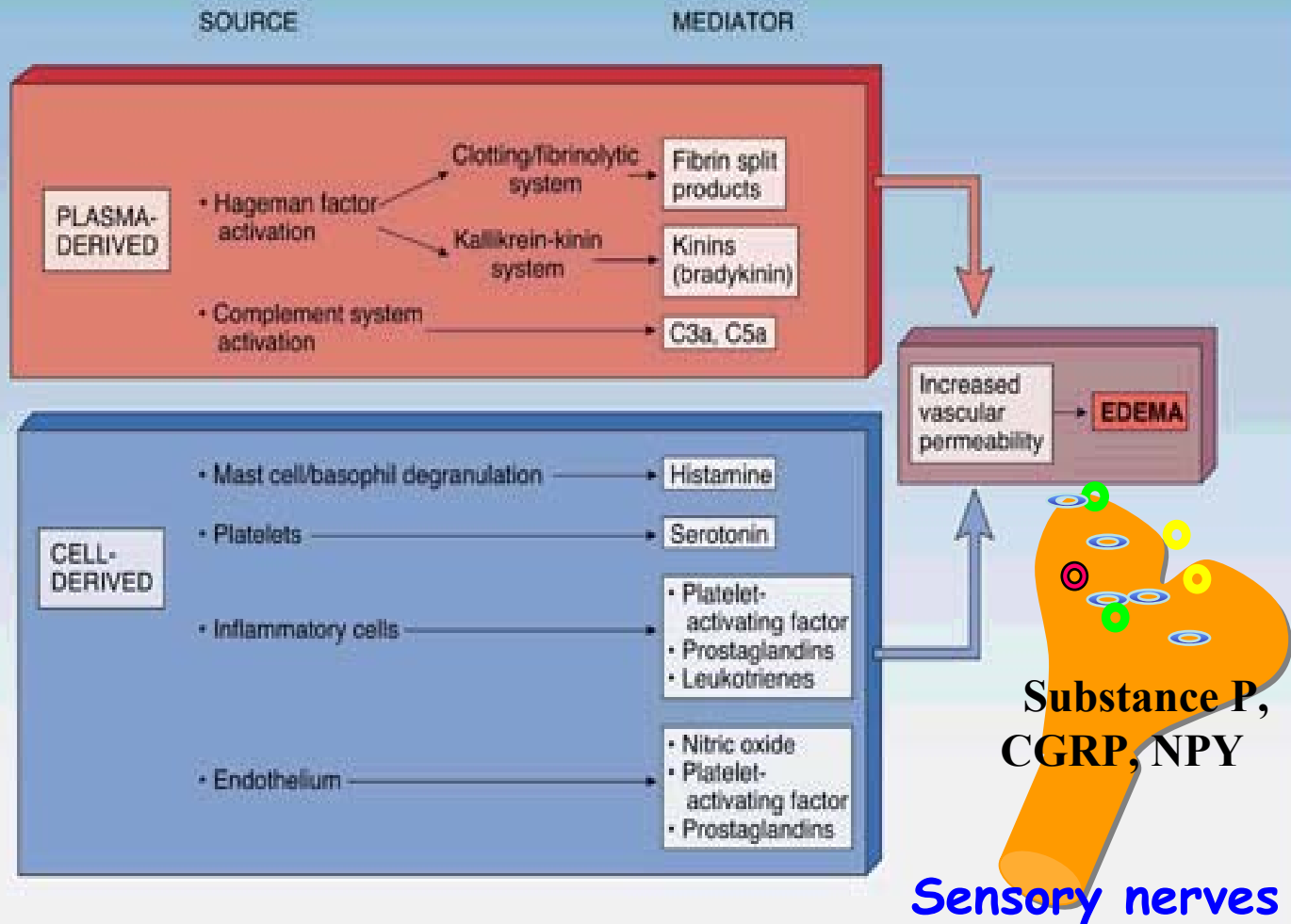


B- Mononuclear



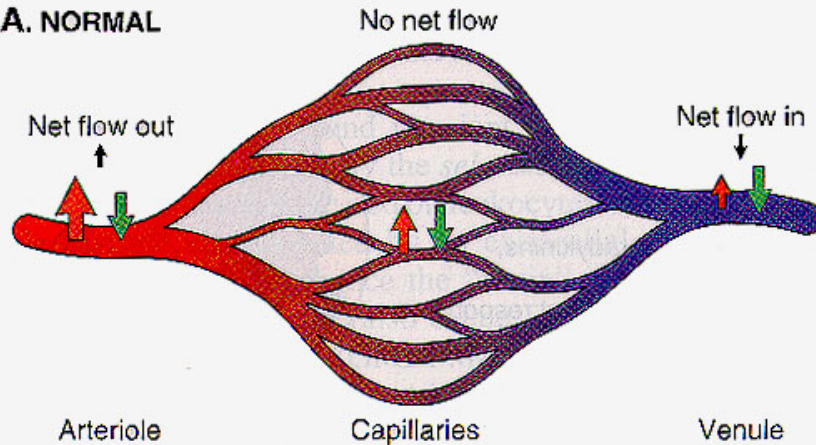
Componentes da Inflamação

(Mediadores Químicos)

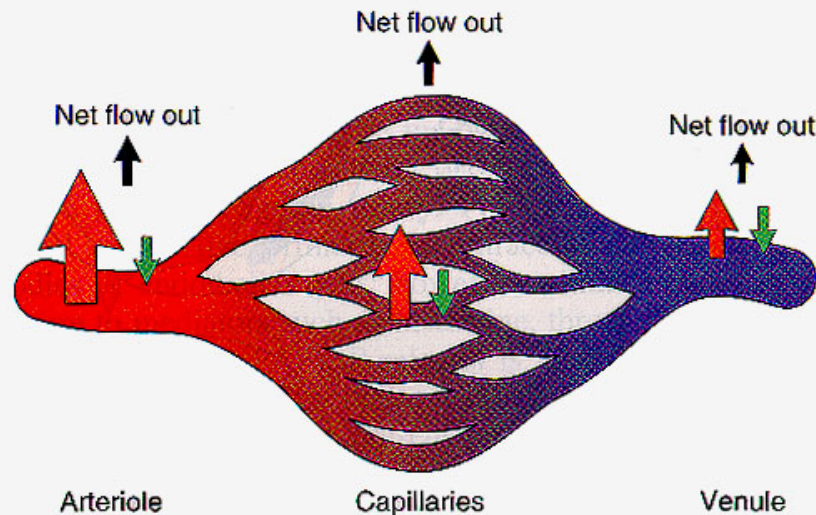


Inflamação – Resposta Vascular

A. NORMAL

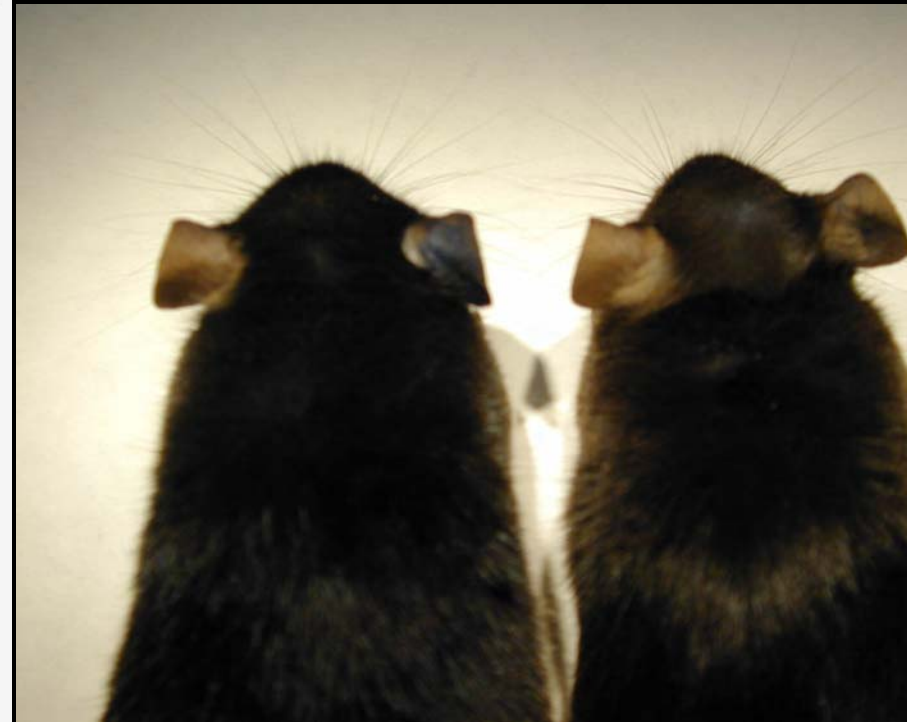


B. ACUTE INFLAMMATION

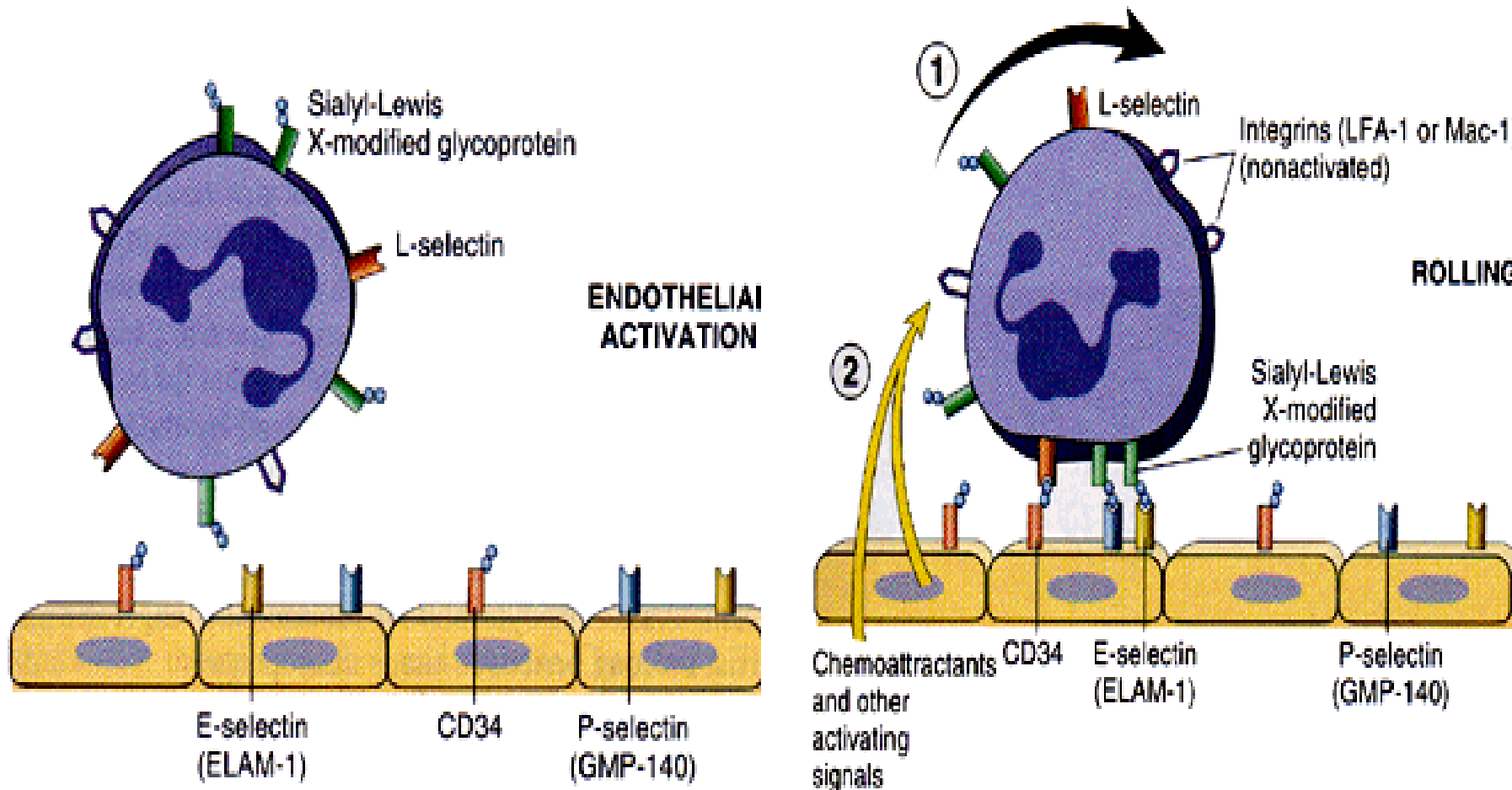


↑ Hydrostatic pressure
↓ Colloid osmotic pressure

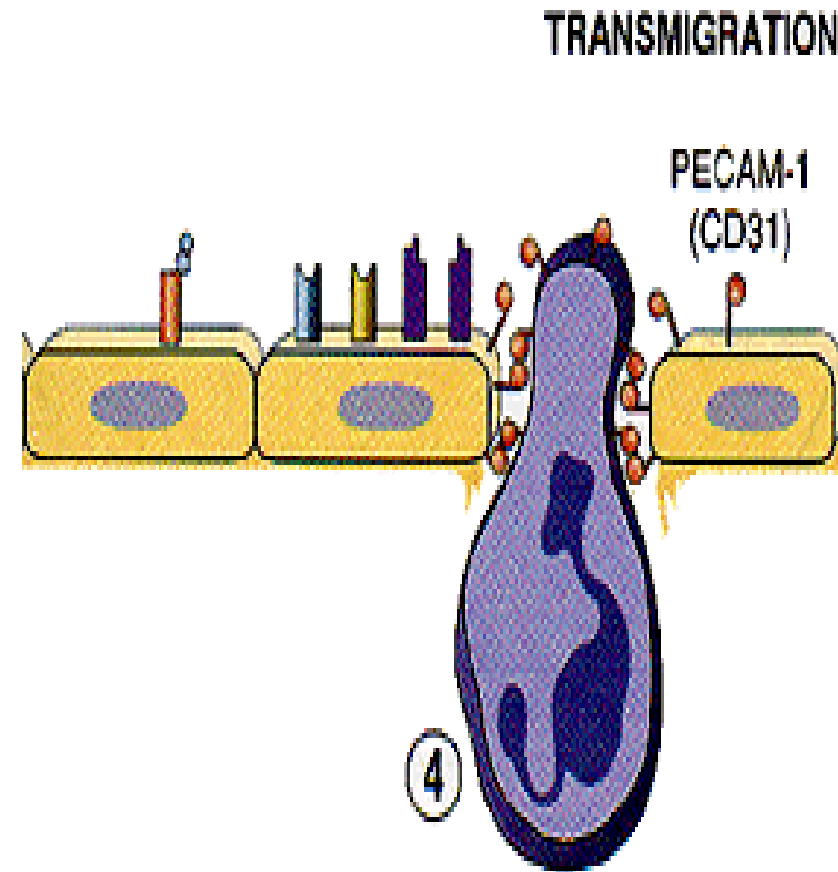
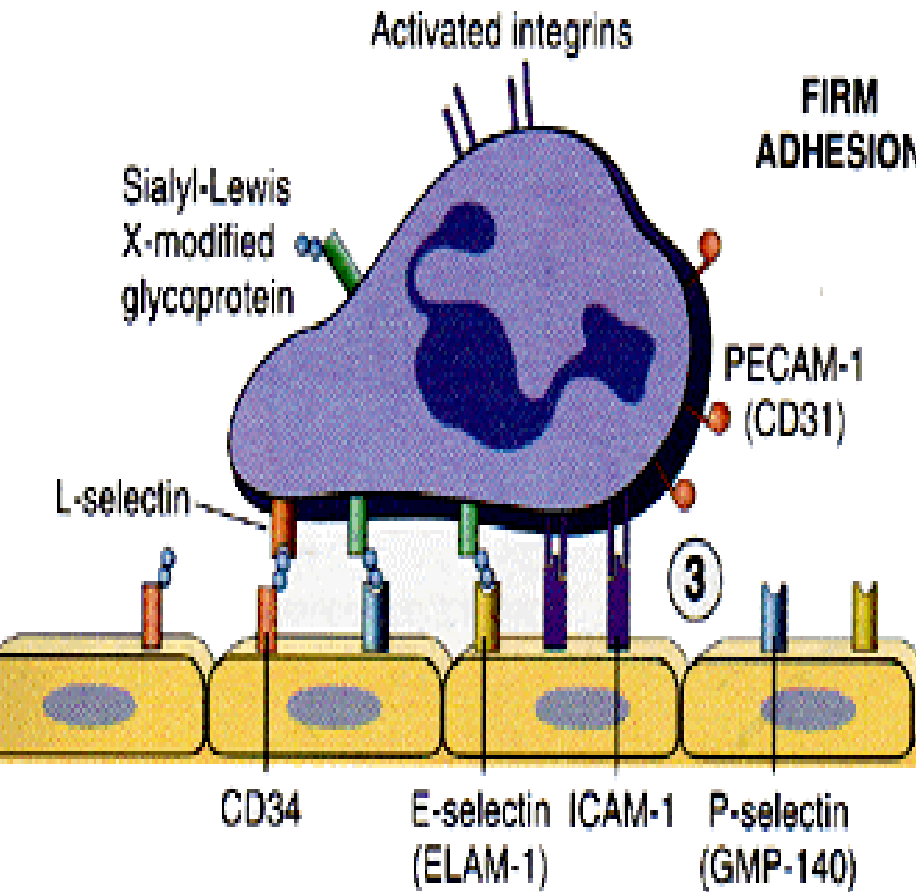
Lesão tissular (queimadura)



Inflamação - Resposta Celular

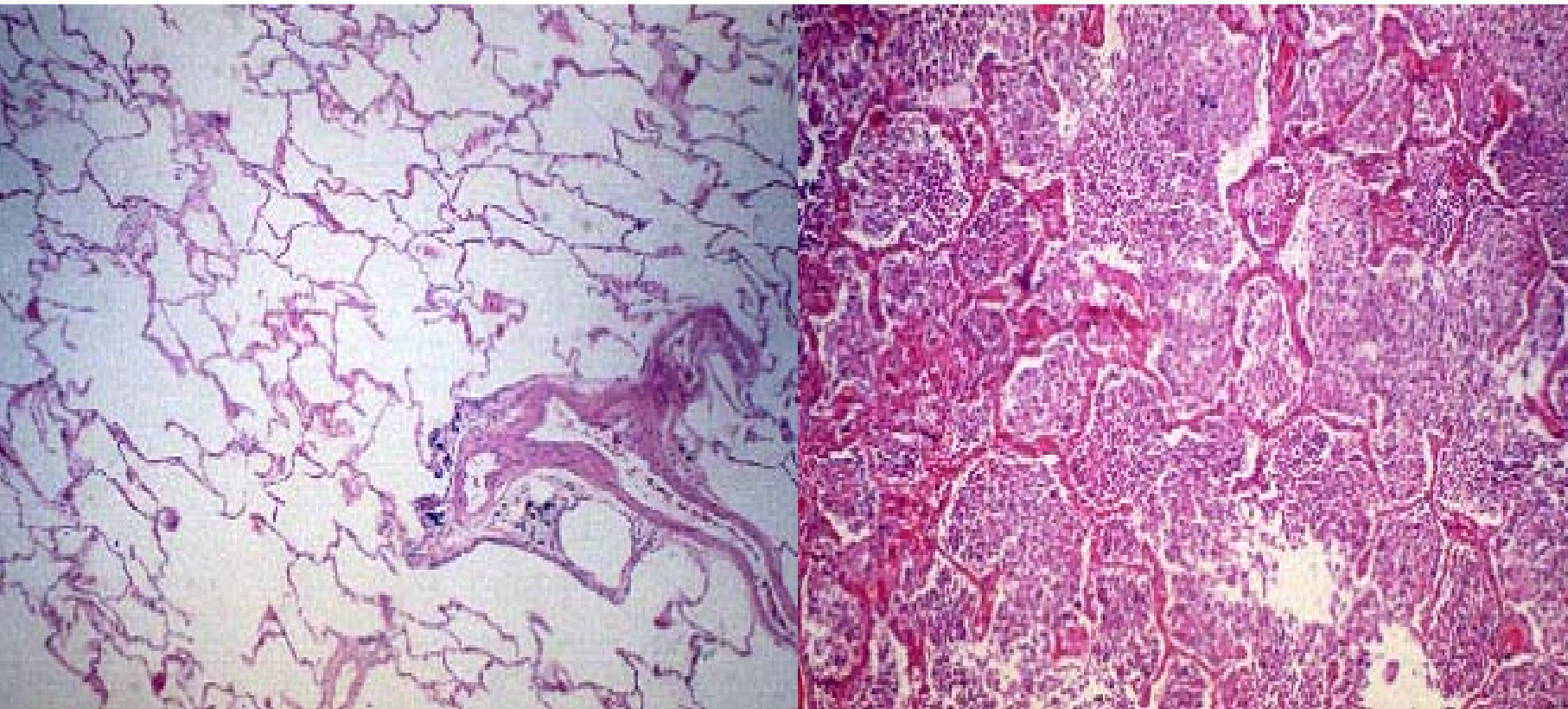


Inflamação - Resposta Celular



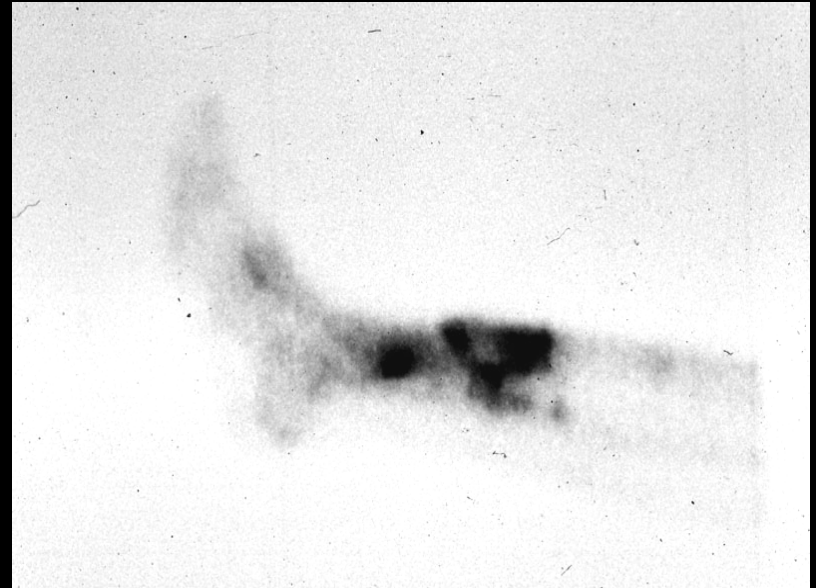
Normal Lung

Pneumonia

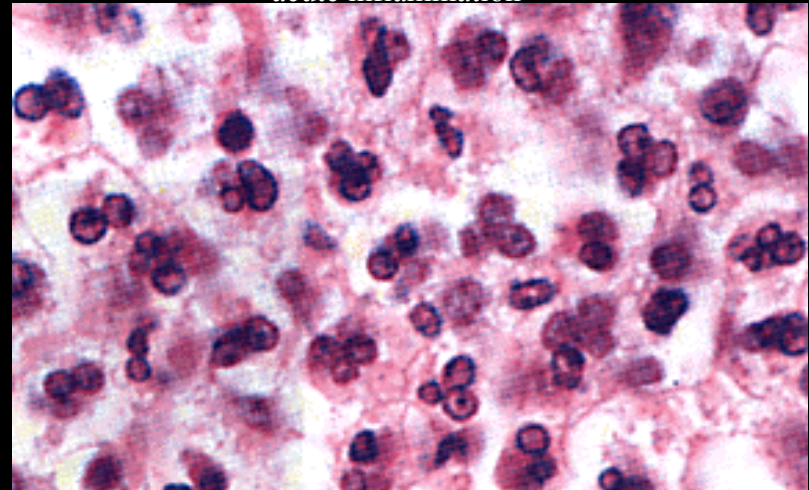
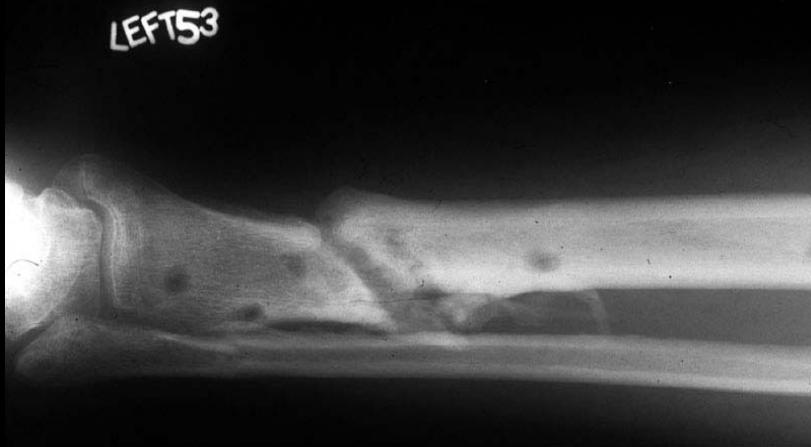


Sinais clínicos da Inflamação

Staphylococcus aureus osteomyelitis



The accumulation of neutrophil polymorphs within the extracellular space is the diagnostic histological feature of acute inflammation



Reação Inflamatória

Efeitos Benéficos x Deletérios

- **Efeitos Benéficos (exsudato)**
 - diluição de toxinas/entrada de Ac
 - transporte de drogas/formação de fibrina
 - fornecer nutrientes e O_2 /ativa resposta imune
- **Efeitos Deletérios (exsudato)**
 - destruição/digestão de tecido íntegro/normal
 - edema
 - resposta inapropriada/exacerbada (sistêmica)

Mediadores Inflamatórios (Autacóides)

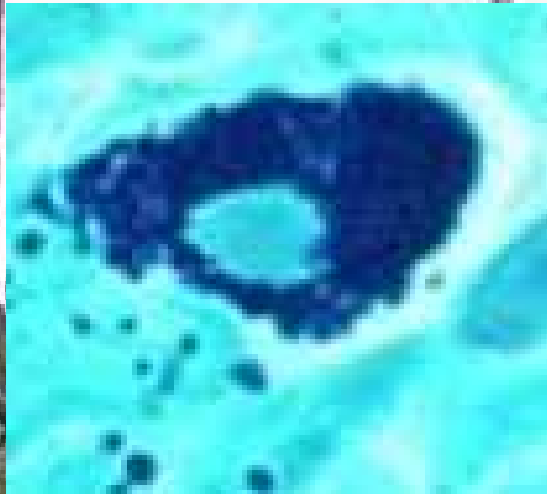
- Histamina
- Eicosanóides e PAF (derivados de lipídeos)
- Serotonina, NO
- Peptídeos (Cininas, neuropeptídeos, citocinas)

Mediadores Inflamatórios

''Autacóides''

- **Grego:** *Autos* (auto) e *akos* (remédio)
- **Conceito**
'' Substâncias naturais do organismo com estruturas químicas e atividades fisiológicas e farmacológicas variadas ''.
- **Características**
 - rapidamente metabolizados, atuam em locais específicos.

Histamina



Mastócitos

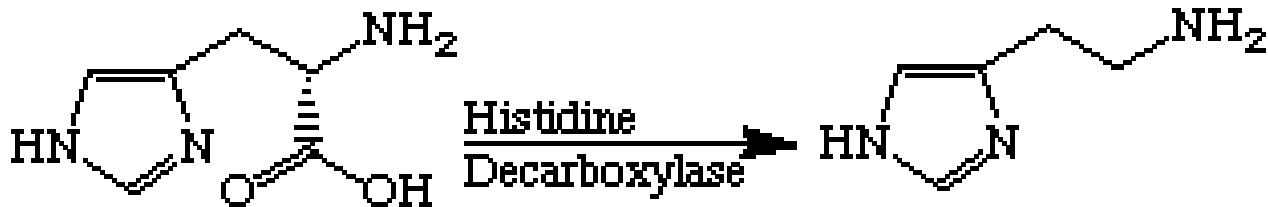


Basófilo



Substance P,
CGRP, NPY

Plaquetas e Nervos



Histidine

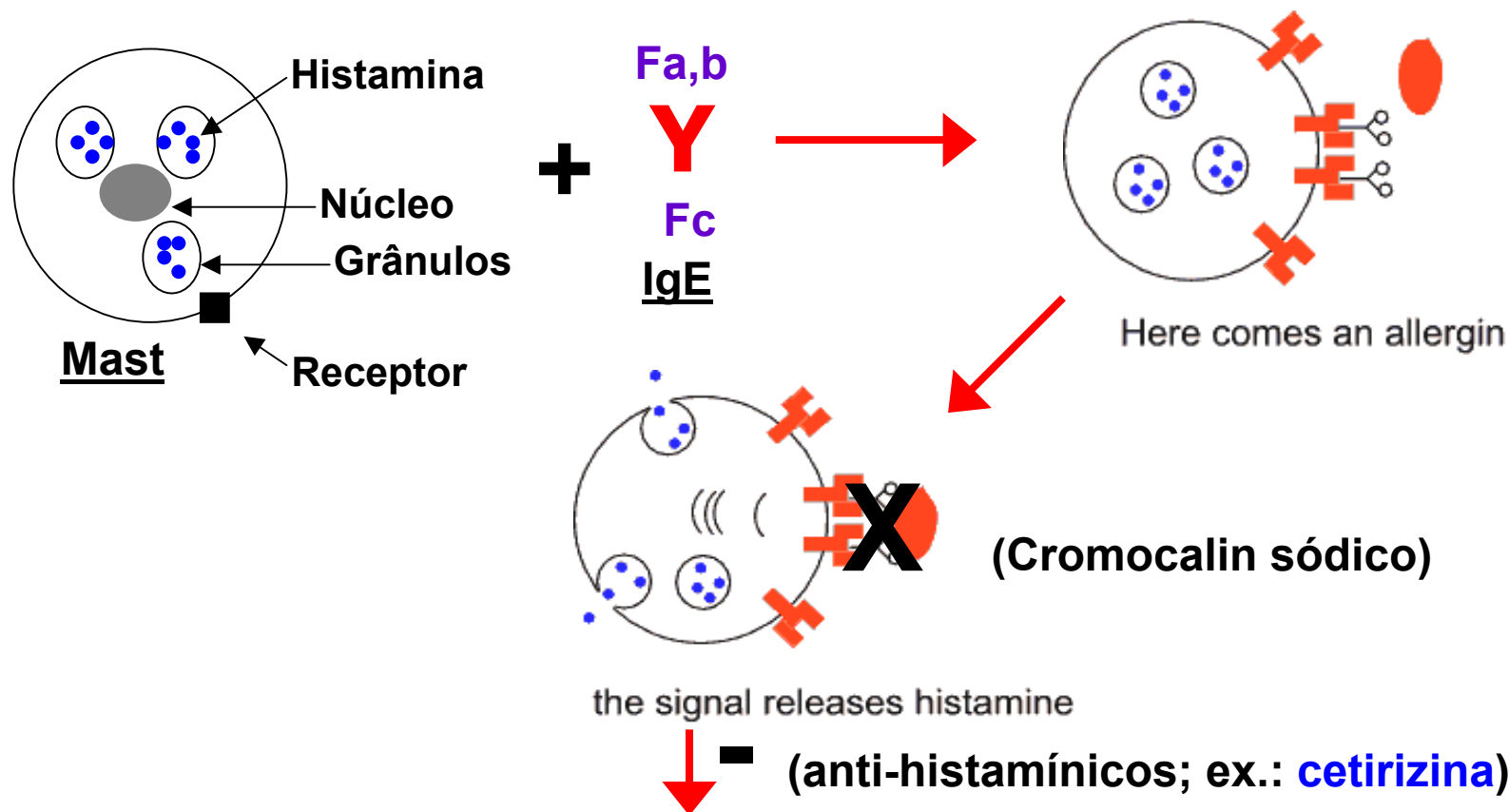
Histamine

Histamina – Tipos de Receptores

H1	Usual/te $G_{q/11}$	Ativa PLC (SNC, <<células MLV, célula endotelial, adrenal e coração)	DAG, IP3, ativa PKC e $\uparrow [Ca^{2+}]_i$
H2	Usual/te G_s	Ativa AC (TGI) (TGI, coração, célula MLV e imune, <<SNC)	\uparrow AMPc, ativa PKs,
H3	Usual/te $G_{i/o}$	Inibe AC (pré-sináptico em neurônio histaminérgico e não histam., no SNC e SNP)	\downarrow AMPc
H4	Usual/te $G_{i/o}$	Inibe AC (leucócitos periféricos, baço, timo e cólon)	\downarrow AMPc

Histamina – Reação de hipersensibilidade (Tipo I)

Reação alérgica aguda (IgE; hay fever)



Explosão de mediadores (PAF, cininas, 5-HT, PGs)/efeitos farmacológicos:
brônquioconstrição, < pressão sanguínea, > permeabilidade capilar, edema.

Histamina – Tecido Cutâneo

Resposta Tríplice de Lewis

- Dilatação capilar e Rubor local
- Dilatação das arteríolas e Rubor
- Aumento de Permeabilidade/
- Edema - Reflexo Axônico

Bloqueio (ex.: pirilamina, cetirizina*)

(rec H1)

(rec H1)

(rec H1 e H2)



* Isento de ação sedativa,

Histamina – Sistema Respiratório

Alergia



Pulmão

● Receptor H1

- Produção de muco
- Contraí ML dos brônquios e bronquíolos

● Receptor H2

- Discreto efeito dilatador

● Usos Clínicos (antagonistas H1)

- asma atópica leve, rinite
- polinose, irritação de garganta e narinas
(ex. Levocabastina, Loratidina, clorfeniramina+)

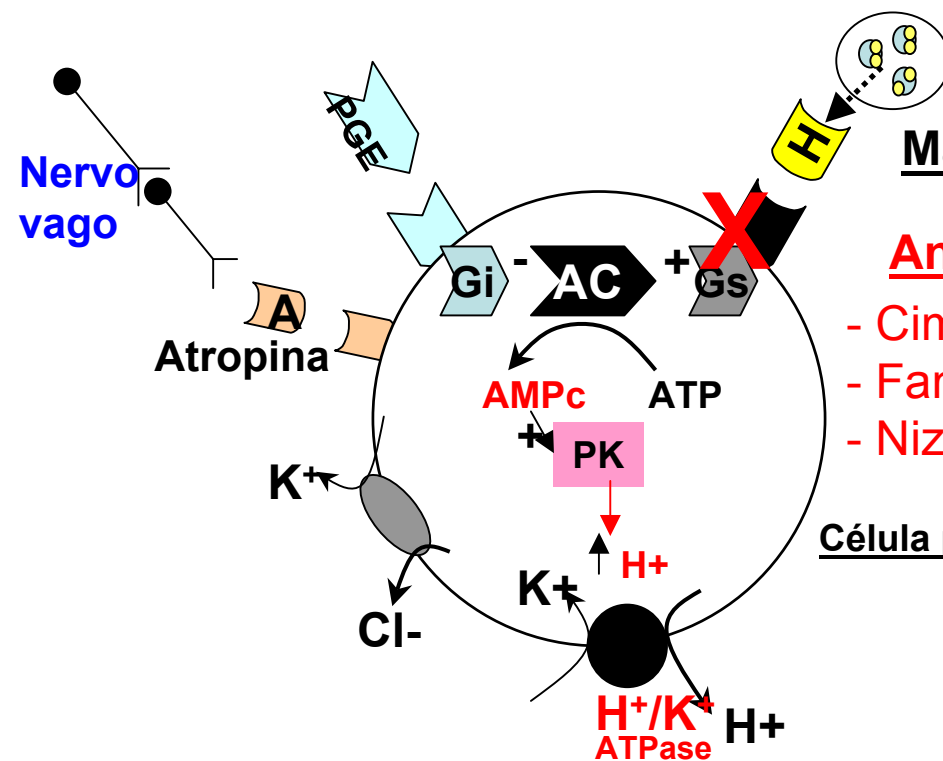
● Receptor H2 em Basófilo

- Histamina causa inibição da degranulação do basófilo (-feedback)

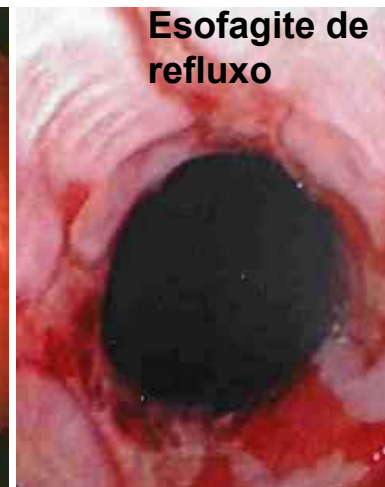
Histamina – Trato Digestório

● Receptor H2

- Potente agente secretagogo ($\uparrow H^+$)
- \uparrow liberação catecolaminas/reflexo vago



Úlcera péptica



Esofagite de refluxo

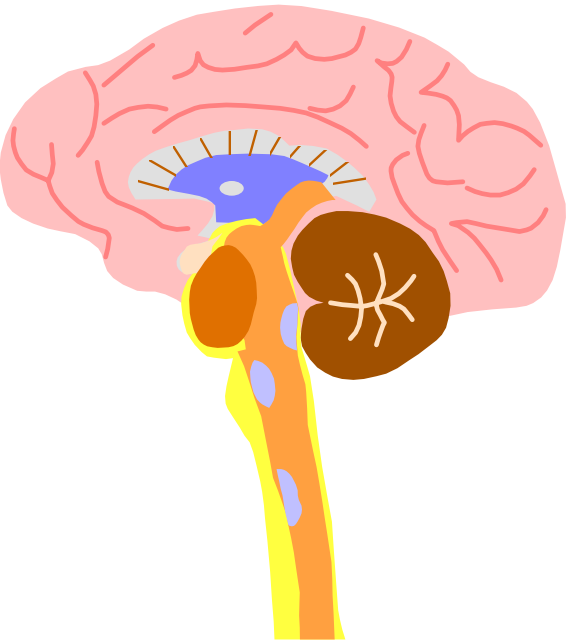
Mastócito

Antagonistas H2

- Cimetidina Reduz secreção basal ácida
 - Famotidina Tratamento úlcera duodenal
 - Nizatidina Tratamento úlcera péptica
- Profilaxia - úlcera de estresse
Esofagite de refluxo

Célula parietal

Histamina – Sistema Nervoso



- H1 - Estimulante/excitante
 - H1 – Aumenta Appetite
 - H3 – Pré-sináptico - inibe a liberação de neurotransmissores de terminais nervosos, possui ação sedativa, antagoniza ações dos receptores H₁.
- Aumenta ingestão de líquidos/comida
-Controla temperatura corporal
-Percepção de dor

Anti-H1

Anti-depressivo (**dibenzoxepina**) e sedativos (**prometazina**)
Doenças de movimento, cinetose (**cinarizina, ciclizina**)

Anti-H3

impromidina, tioperamida

Anti-histamínicos – Efeitos Adversos

Grupo	Receptor	Efeitos
Dibenzoxepina (Doxepin)	H1	Náusea, tontura, ações colinérgicas
Etanolamina (difenidramina)	H1	Sedações, ações anti-muscarínicas
Etilenediaminas (pirilamina)	H1	Sedação, ações TGI
Alquilaminas (clorfeniramina)	H1	Tontura > que os demais, zumbido, fadiga, estimula SNC
Piperazinas (ciclizina)	H1	Deprime SNC
Fenotiazinas (prometazina)	H1	Ação anti-colinérgica, ação sedativa potente
Cimetidina	H2	Cefaléia, vertigem, dor muscular, ginecomastia, diminuição função sexual e potencialização drogas (inibe cit P450)

Autacóides derivados de lipídeos

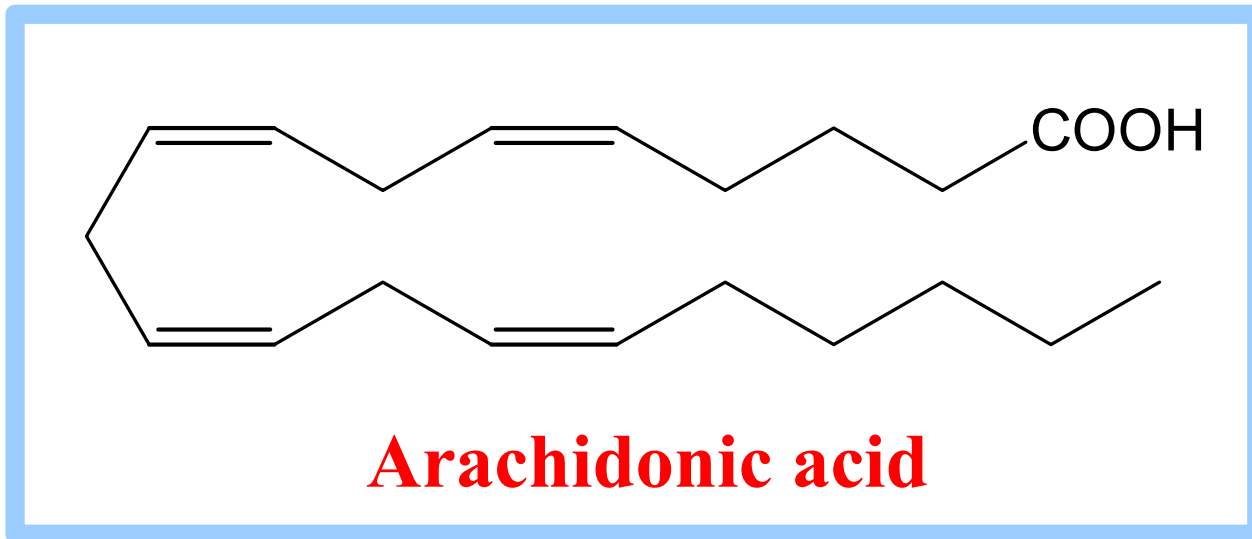
-Eicosanóides

-PAF

- PAF

Fontes de AA

- Obtido na dieta ou sintetizado a partir do ácido linoléico.



AA, a 20-C poly-unsaturated fatty acid (5,8,11,14-eicosatetraenoic acid)

Enzimas - Fosfolipases

Fosfolipase A_2 (PLA₂)

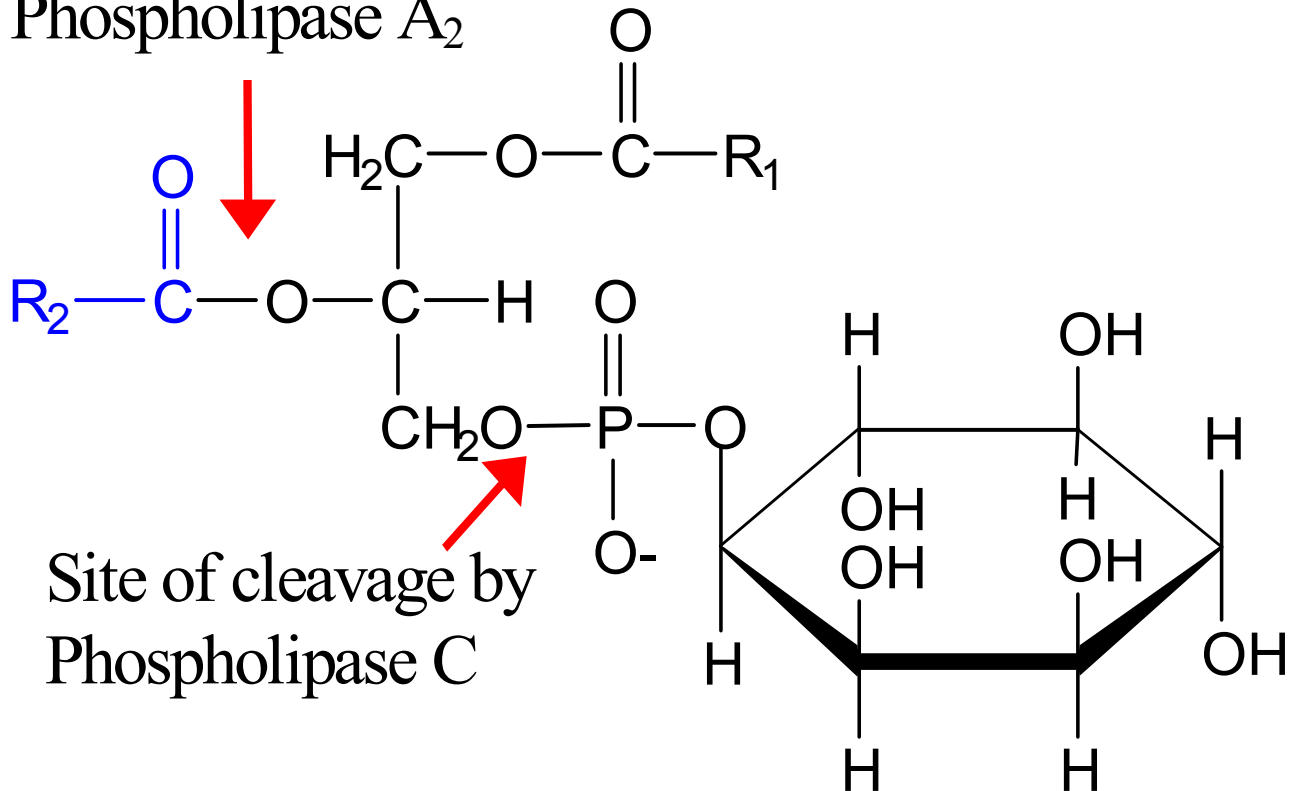
'' Carro chefe '' na liberação do AA e síntese dos eicosanóides

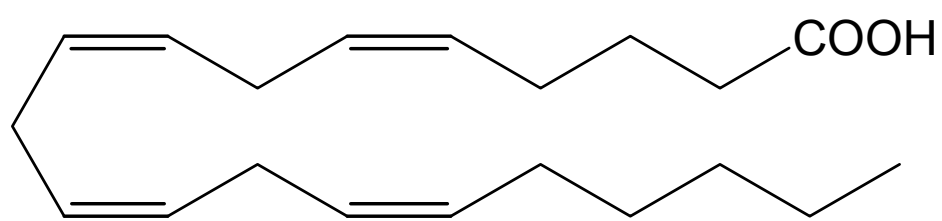
PLA₂ - 2 formas

1. Intracelular: síntese de eicosanóides.
2. Extracelular: síntese de lisoglicerofosforilcolina, o precursor do PAF.

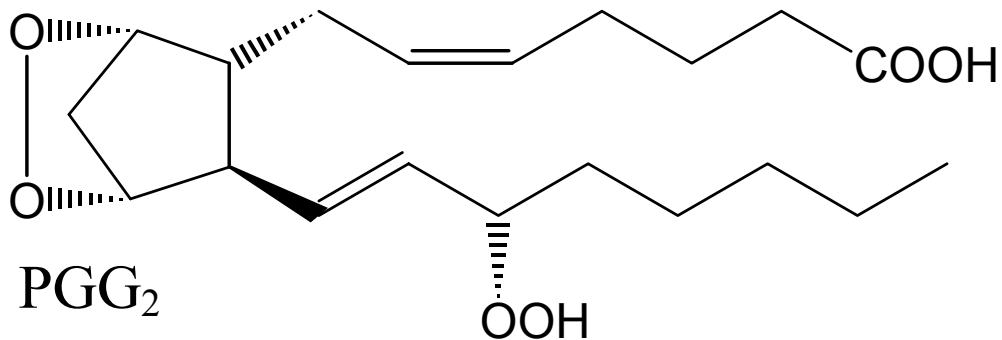
Fosfolipases

Site of cleavage by
Phospholipase A₂

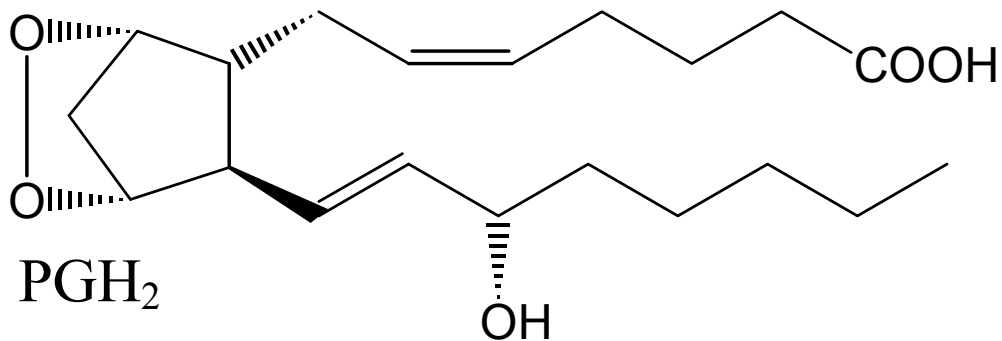




arachidonic acid



PGG_2



PGH_2

Existem 2 isoformas de PGH_2 sintase: **COX-1** e **COX-2** (Ciclooxigenase I e II).

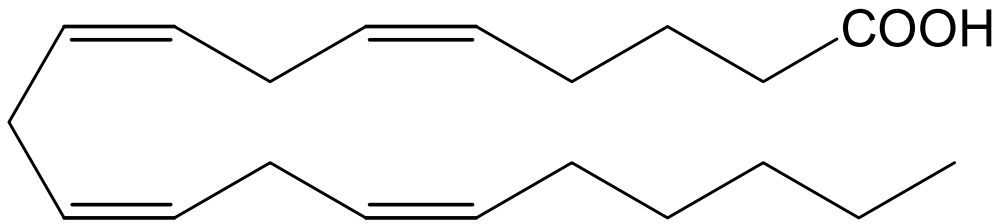
- ◆ **COX-1** - constitutiva.

Mantém a integridade do epitélio TGI.

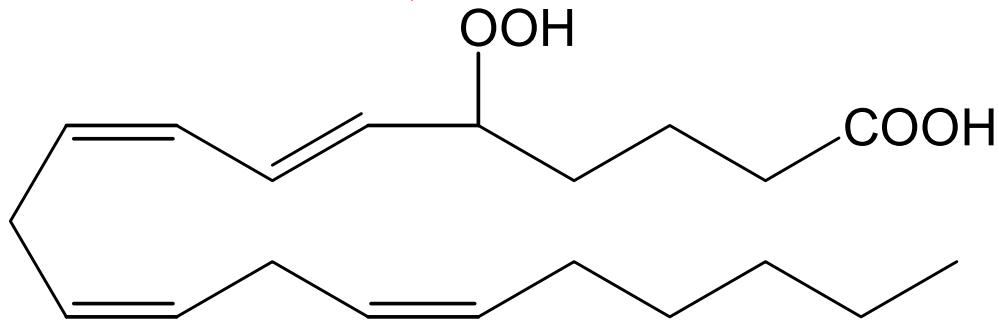
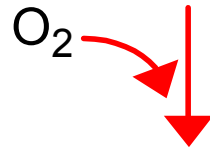
- ◆ **COX-2** - induzível

Níveis elevados em estados inflamatórios.

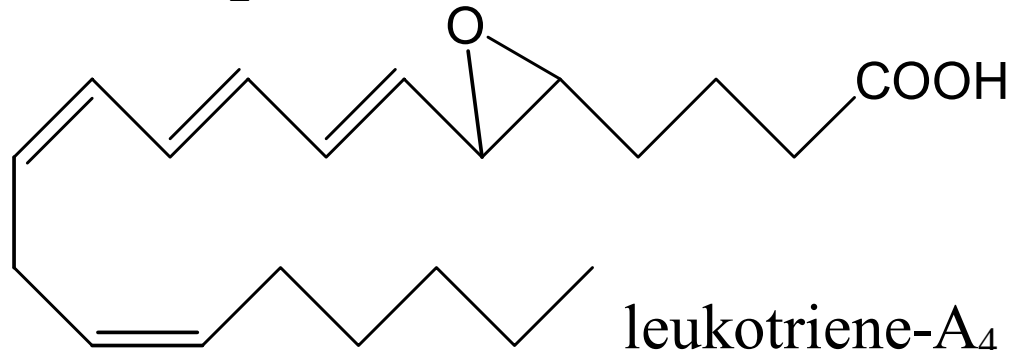
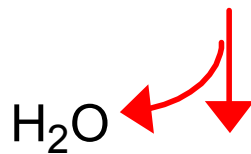
Catalyzed by 5-Lipoxygenase:



arachidonate

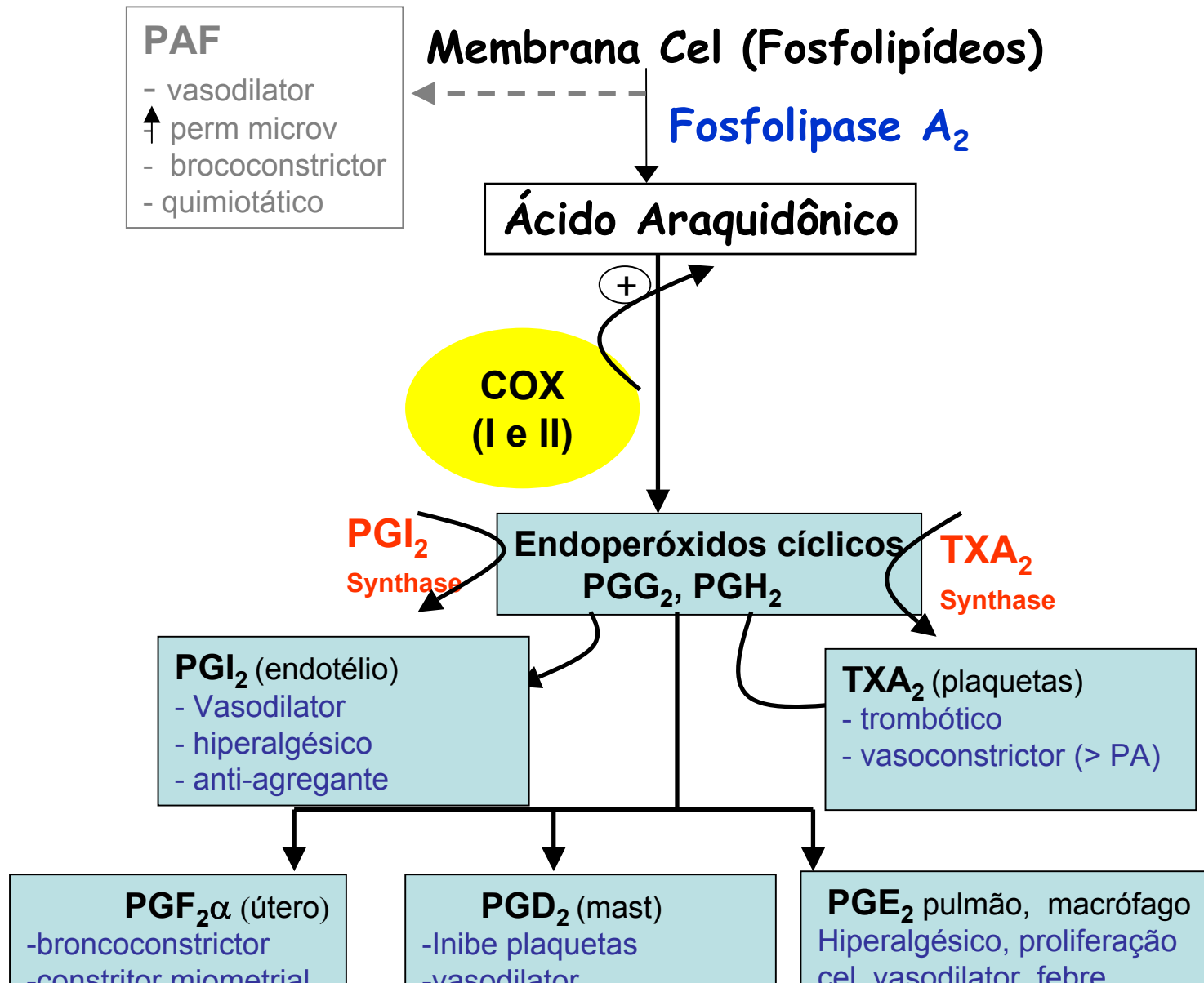


5-HPETE

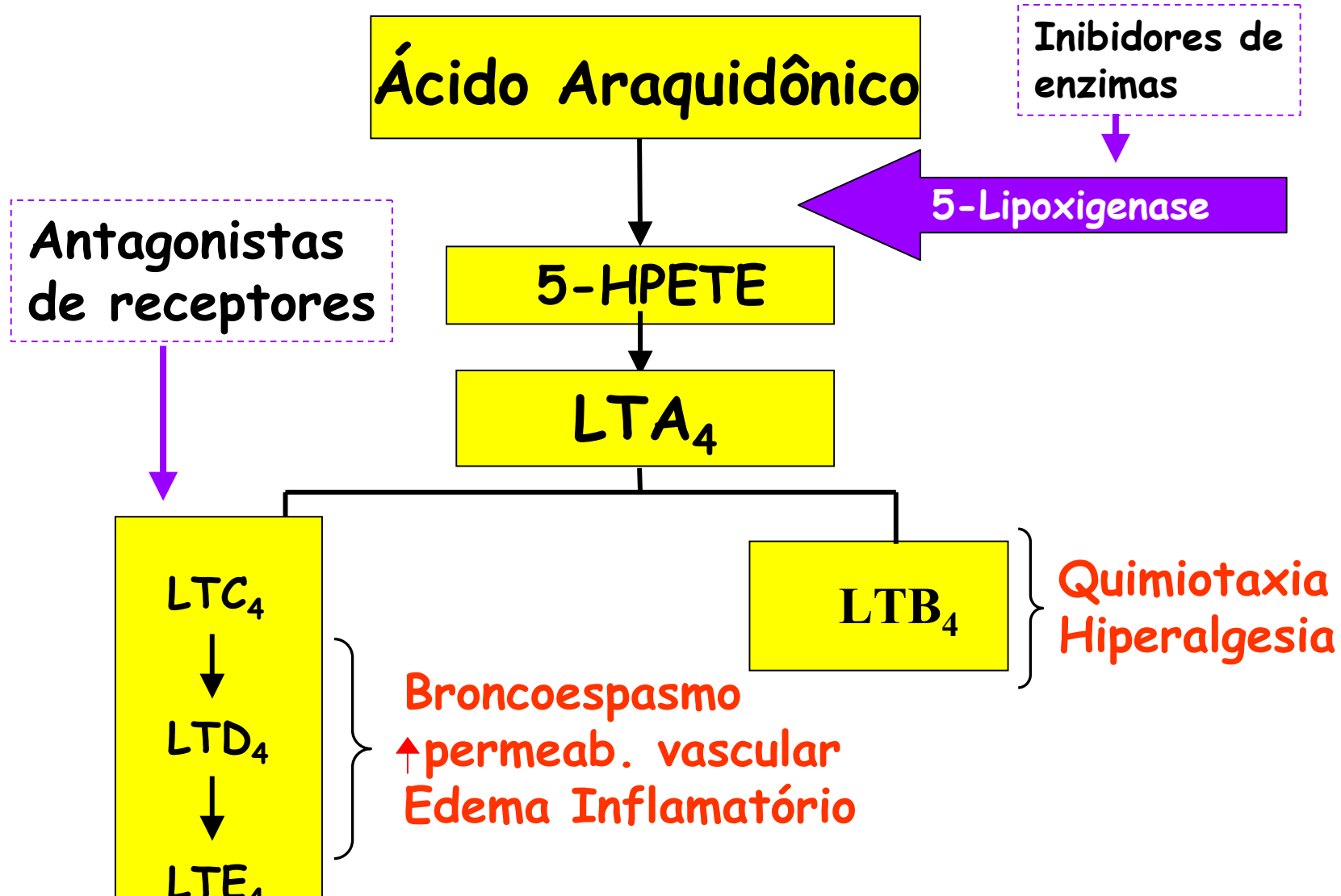


leukotriene- A_4

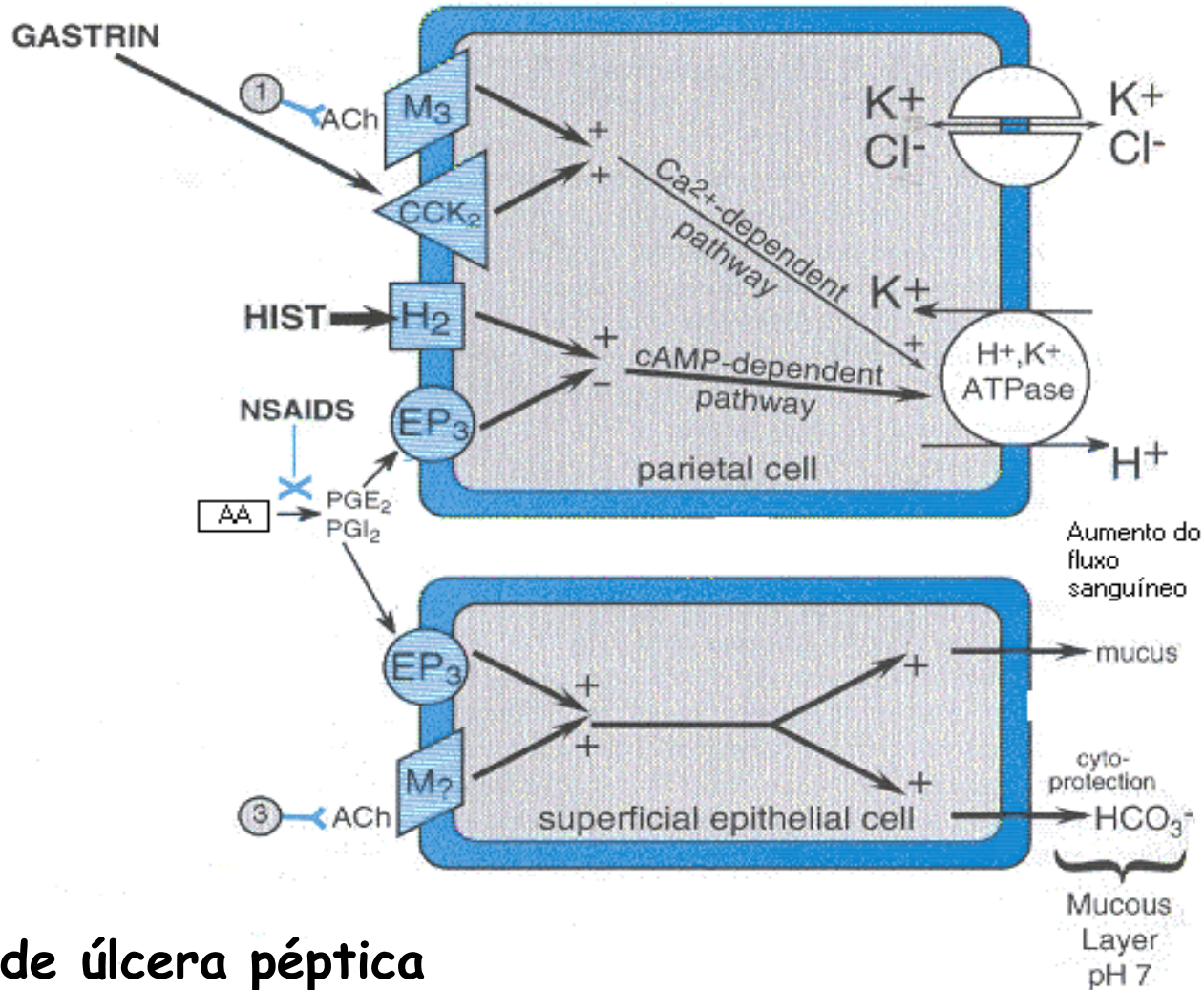
Biossíntese – Eicosanóides Via COX



Eicosanóides – via LO



Proteção da Mucosa Gástrica



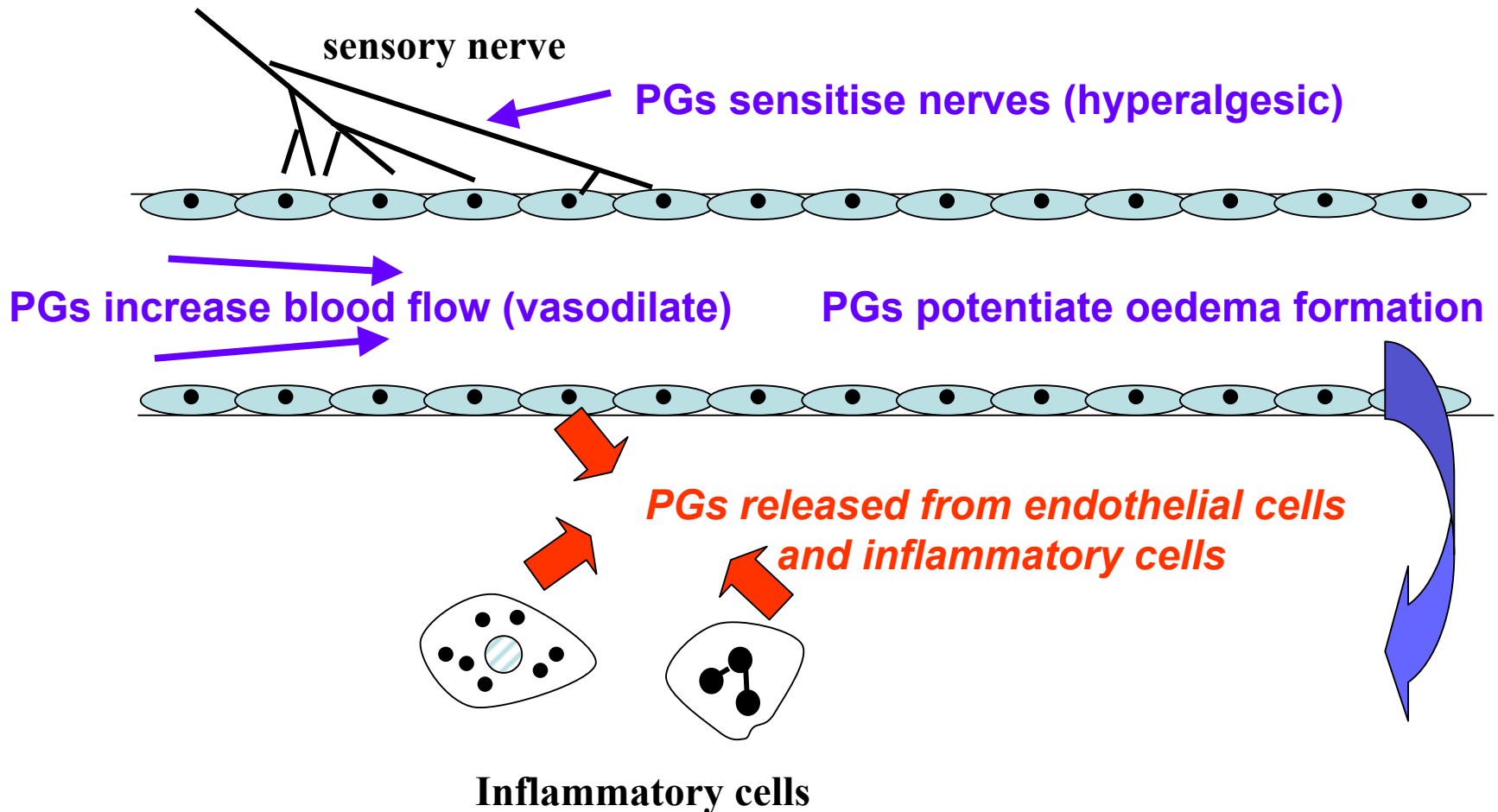
Tratamento de úlcera péptica

Análogos de PGE₁ (misoprostol/Citotec*)

Análogos de PGE₂ (Emprostil)

*Aborto!!

Liberação e papel das PGs na Inflamação



Intervalo: **15 min**

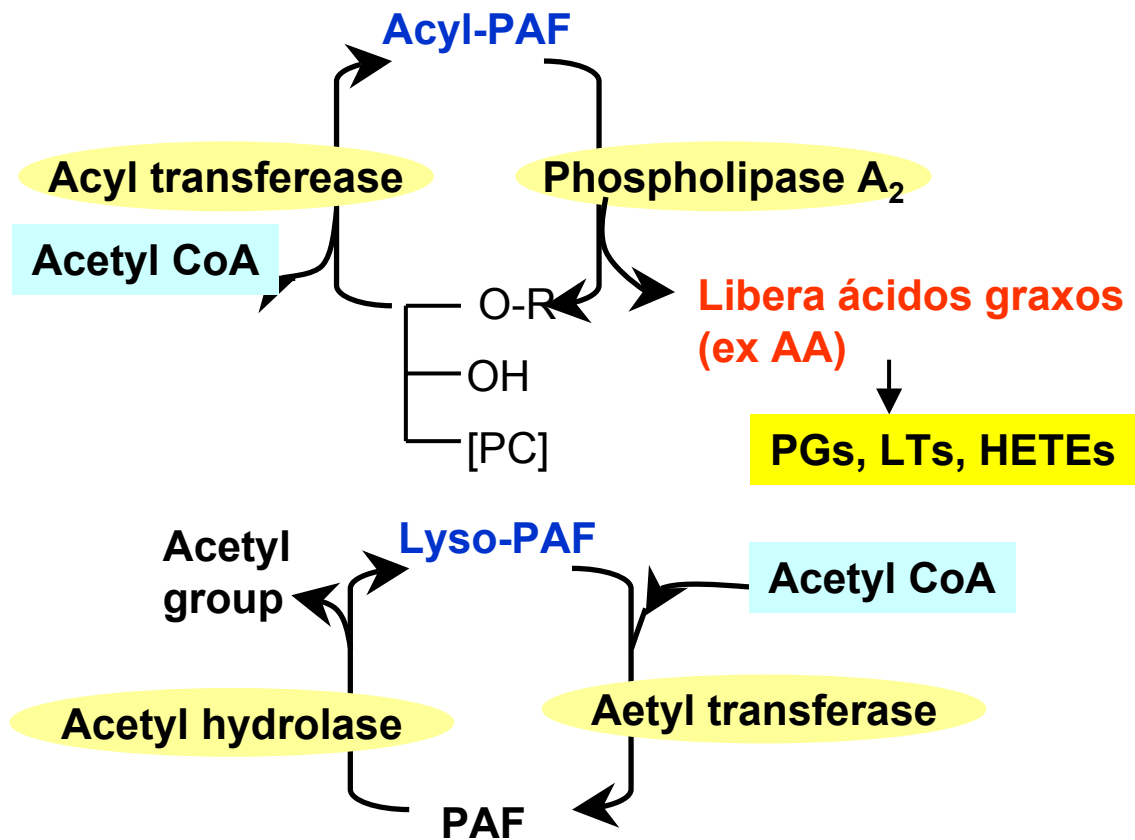


Autacóides derivados de lipídeos

- PAF

- Eicosanóides

Fator de Ativação Plaquetária

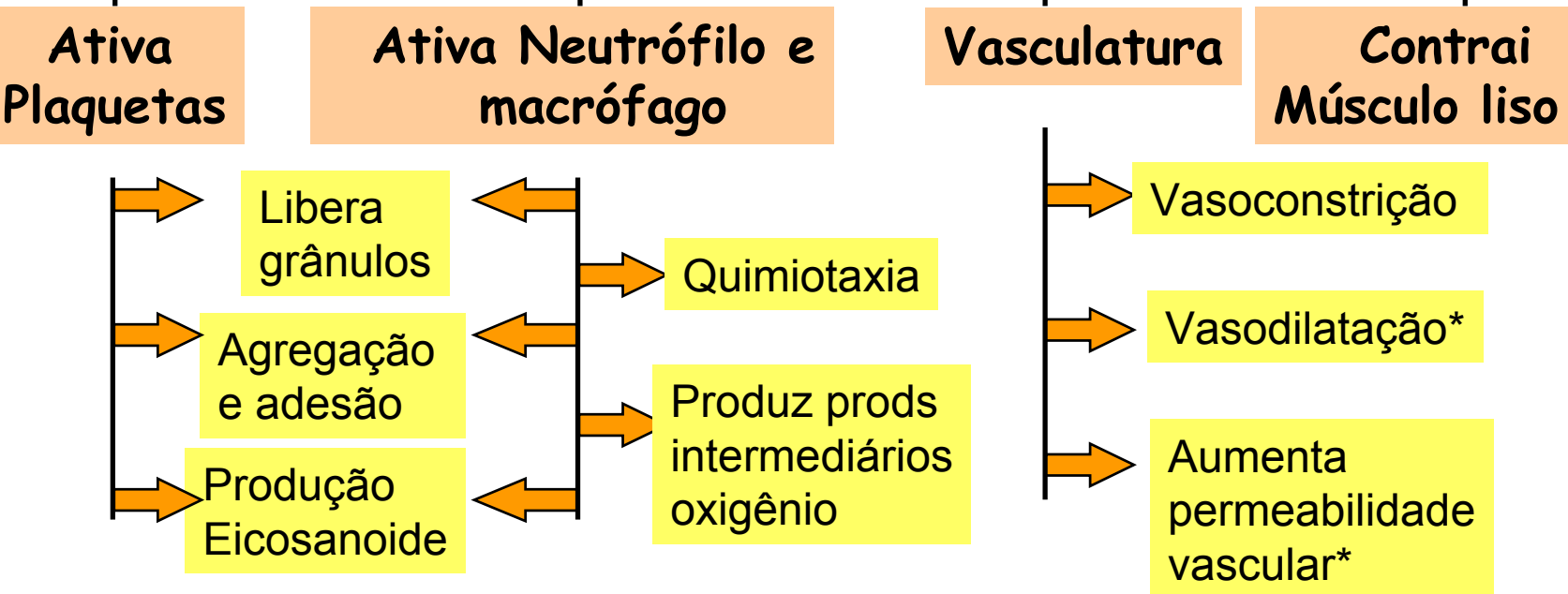


Fonte: maioria das cels inflamatórias ativadas (neutrófilos, macrófagos, mastócitos, plaquetas).

PAF – Principais ações

Ativação Celular (endotelial, inflamatória e tissular)

PAF (PLA₂)



* 100 a 10,000 X mais potente que histamina

Anti-PAF – Usos clínicos

Não existe

- ❖ Estudos clínicos (fase III) - Antagonista competitivo PAF e lyso-PAF acetil transferase na asma
 - (WEB2086) potente anti-inflamatório usado em pesquisa experimental
- ❖ Ação anti-inflamatória dos glicocorticóides deve-se, em parte, à inibição de síntese do PAF.

Serotonina

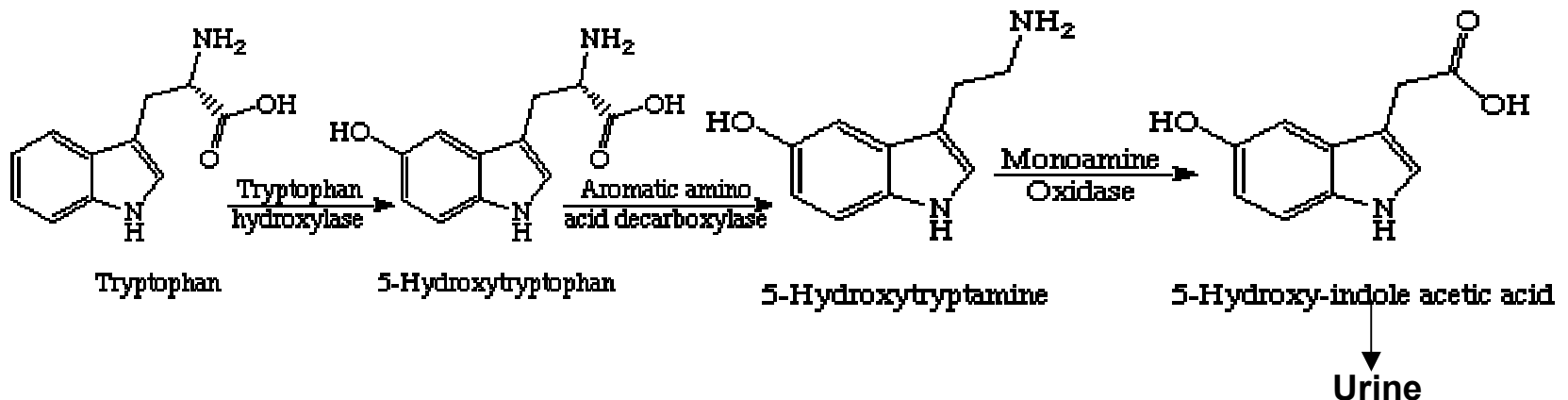
5-Hidroxitriptamina (5-HT)



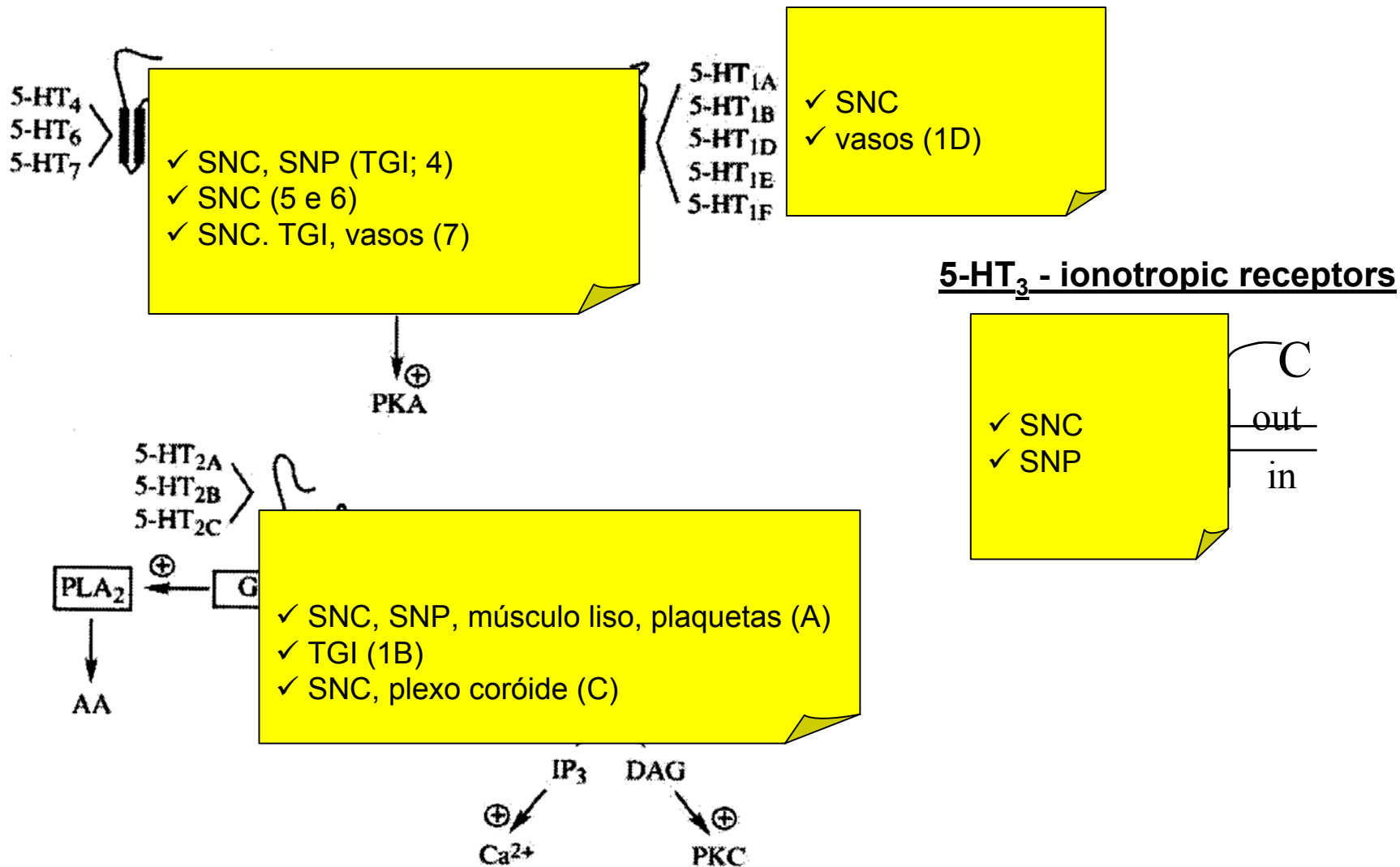
Serotonina – Biossíntese e Distribuição

Histórico

- Page (1948) – identificou 5-hidroxitriptamina (5-HT) em plaquetas
- Hoje: SNC, SNP, cels cromafins, músculo liso visceral e vascular, plaquetas etc.



Serotonina – Receptores



Serotonina – Principais Ações e Usos Clínicos

❖ Agonistas de Receptores 5-HT₁

- Inibição neuronal (êemese, distúrbios do humor, ansiedade)

Ex.: buspirona

- Vasoconstrição cerebral (enxaqueca)

Ex.: sumatripan, ergotamina

- Contração uterina (previne hemorragia pós-parto)

Ex.: ergometrina)

❖ Agonistas de Receptores 5-HT₂

- Excitação neuronal, distúrbios comportamentais (LSD)
- Contração (fundo gástrico) (α -Me-5-HT)
- Secreção LCR (SNC/plexo coróide) (α -Me-5-HT e LCD)

Serotonina – Principais Ações e Usos Clínicos

❖ Agonistas de Receptores 5-HT₃

Êmese, efeitos comportamentais (clorofenilbiguanida)

❖ Agonistas de Receptores 5-HT₄

Síndrome do intestino irritado, motilidade TGI
(Tegaserode, metaclopramida)

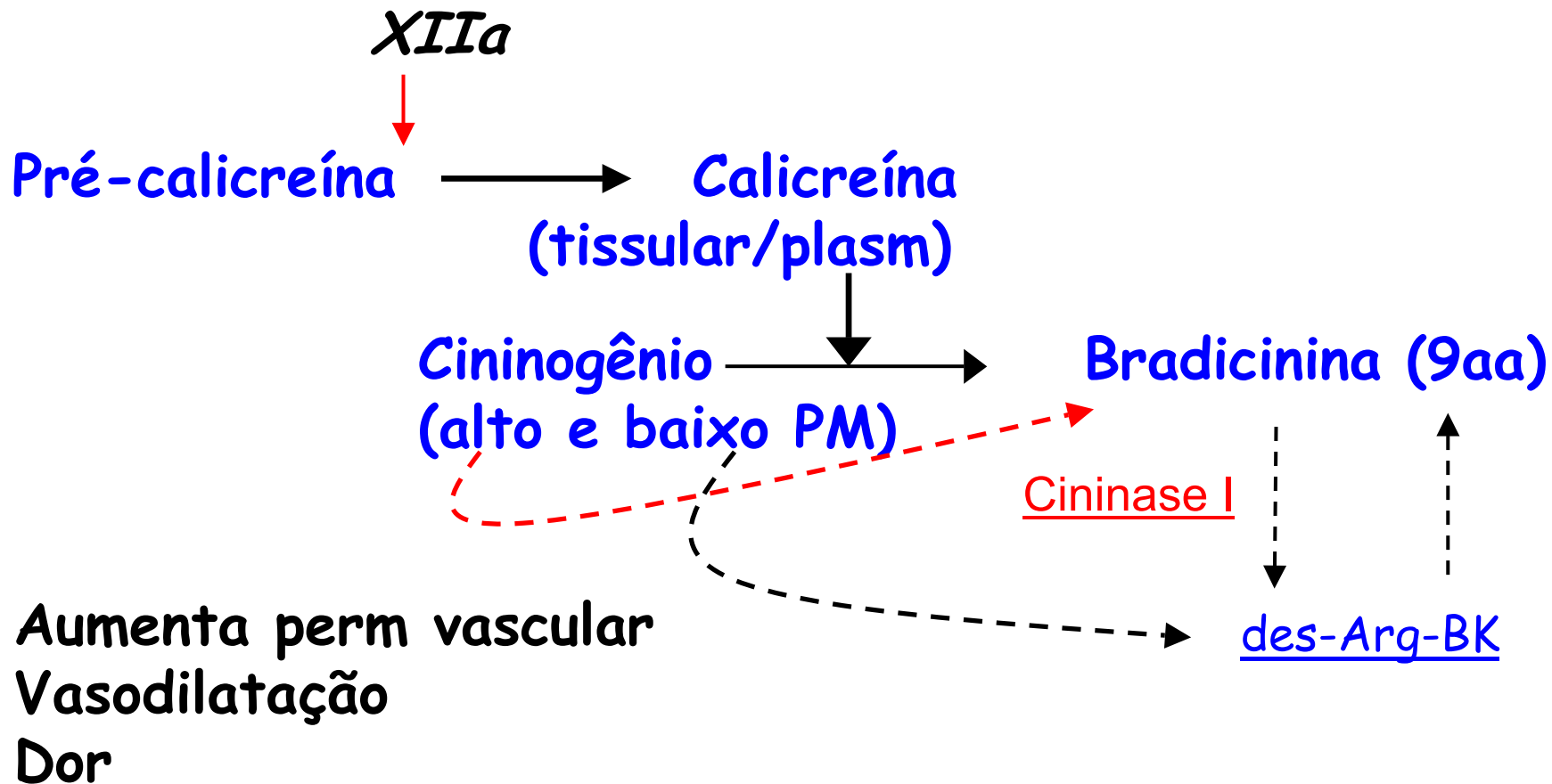
Cininas

- bradycinina
- calidina



Cininas - Biossíntese

□ **Bradicinina e calidina**: peptídeos formados pela ação de enzimas (calicreínas) sobre substratos protéicos cininogênio (α -globulinas)



Cininas – Receptores e principais ações

Receptor

Agonista

Antagonista

B1

Calidina>BK (induzível)

Des-ArgHoe140

B2

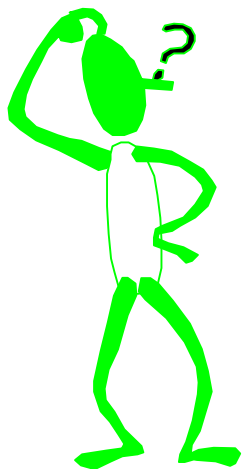
BK>calidina (constitutivo)

Hoe 140

- Vasodilatação dependente do endotélio (NO)
- Aumenta permeabilidade microvascular (vênulas)
- Dor: sensibiliza terminais nervosos sensoriais
- ↑ Contração de músculo liso intestinal e uterino

Cininas/anti-cininas – Principais usos clínicos

Somente ferramentas farmacológicas!!!!



Estudos clínicos/experimentais com

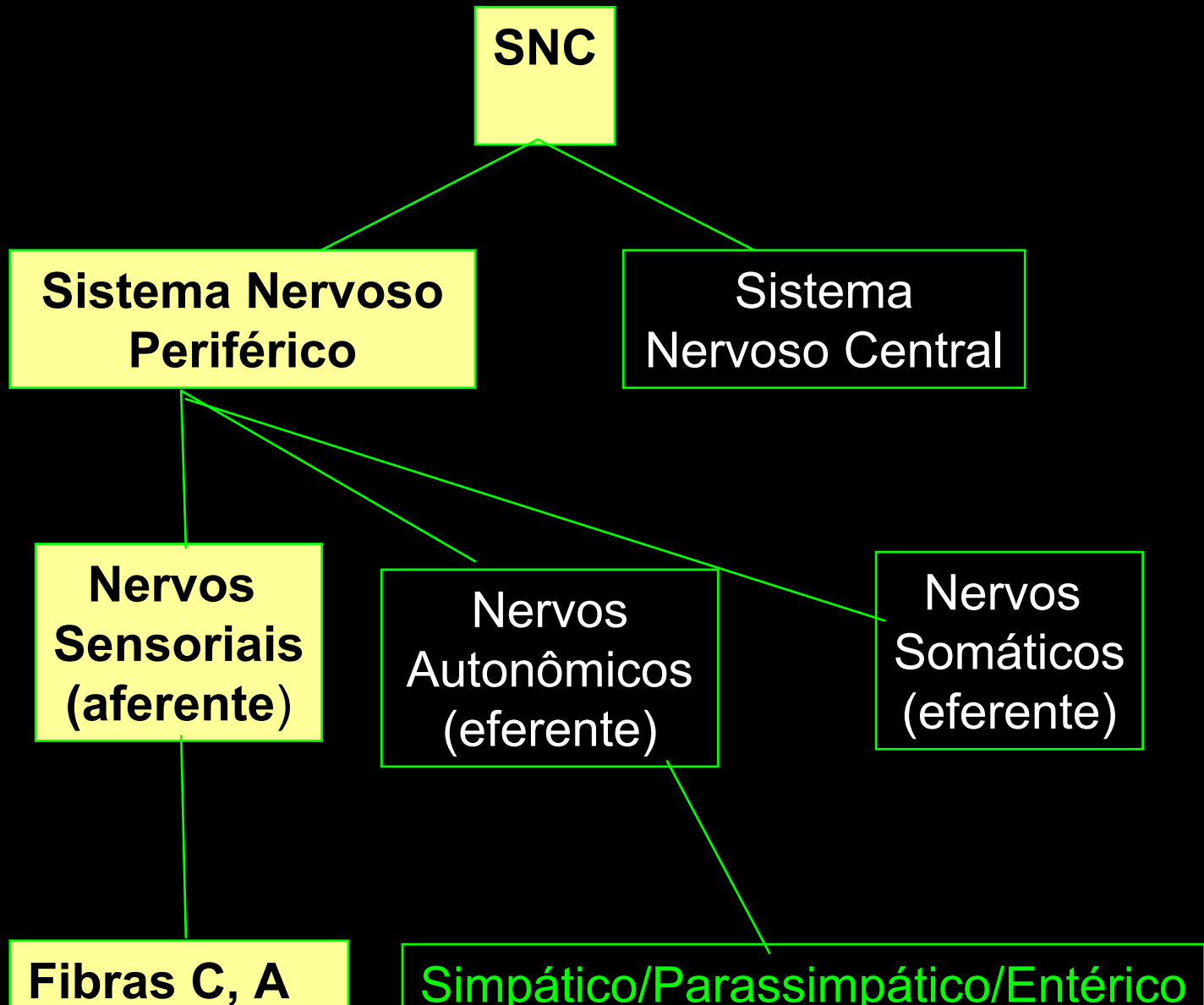
-antagonistas B2 HOE140, WIN64338

-antagonistas B1 leu8-desArg9BK

Sugere-se alívio em:

- Processo alérgico**
- Síndrome carcinóide**
- Desordens TGI**
- Pancreatite (dor)**

Neuropeptídeos



Inflamação neurogênica

Capsaicina
Histamina

ATP, 5HT

K^+ , H^+

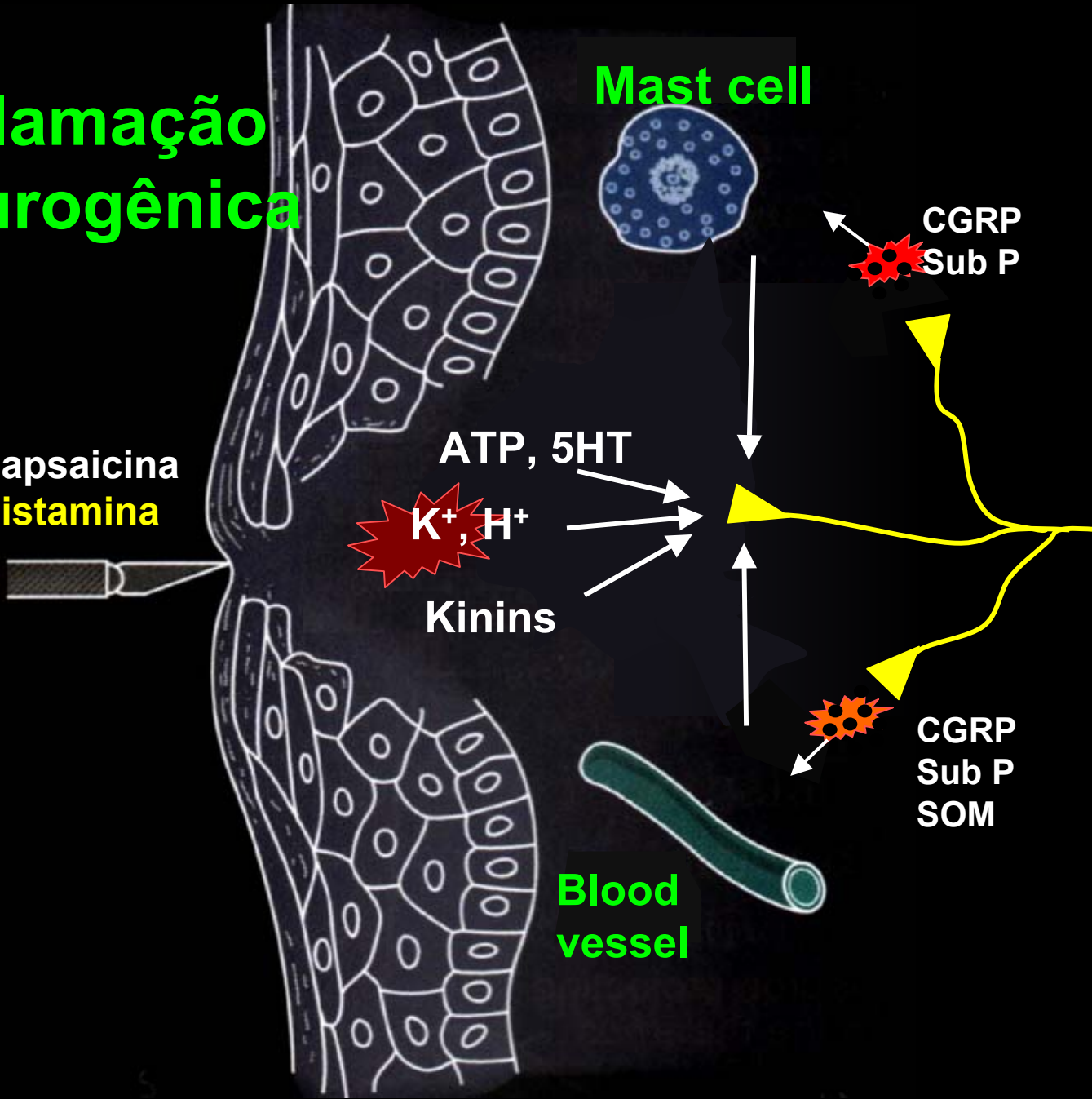
Kinins

Mast cell

CGRP
Sub P

CGRP
Sub P
SOM

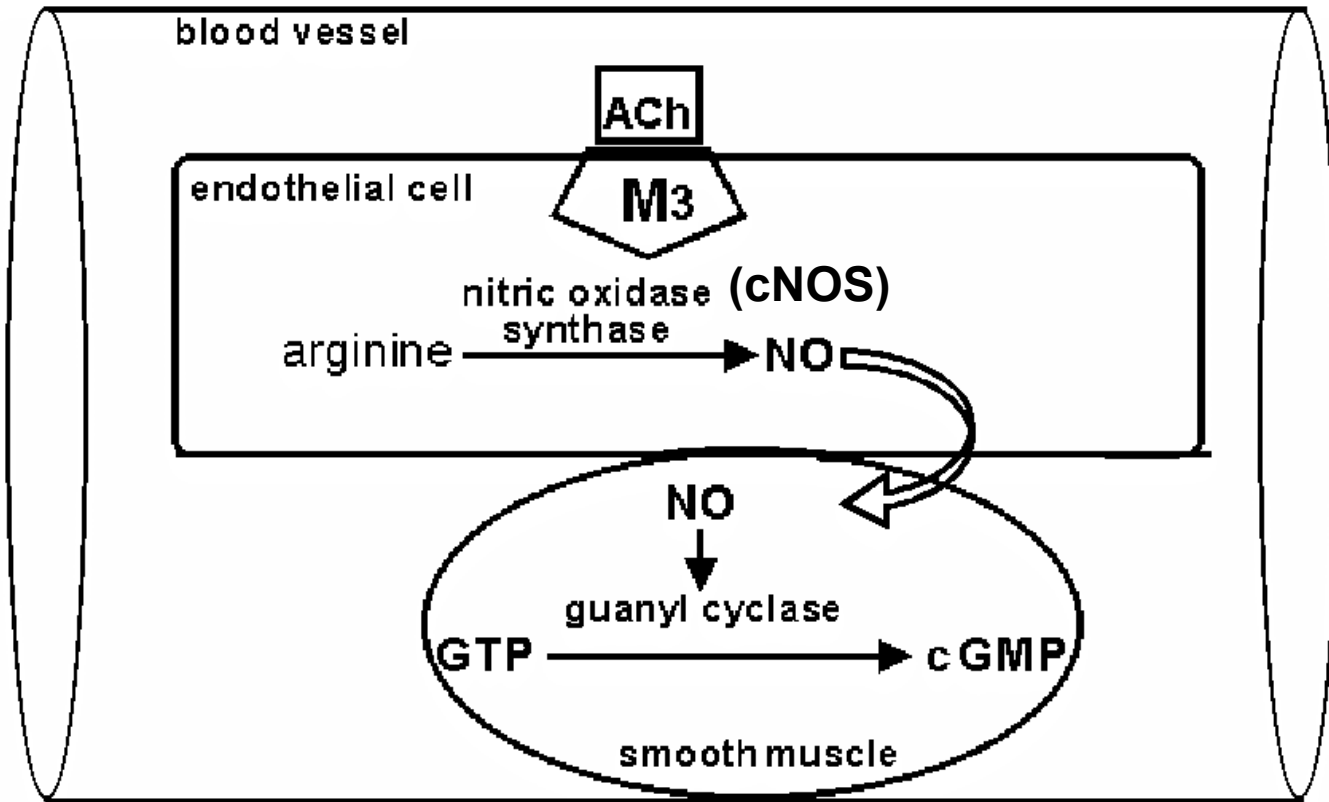
Blood vessel



Neuropeptídeos – Principais ações

- **NK₁ (substância P>NKA>NKB)**
 - Extravasamento plasmático, vasodilatação, angiogênese, dor
 - *up-regulated* em locais inflamados, periodontite
 - (ensaios clínicos: analgésico, antiinflamatório, antiemético)
- **NK₂ (NKA>NKB>>substância P)**
 - Broncoconstrição, ativa leucócitos, causa dor
- **NK₃ (NKB>NKA>substância P)**
 - Efeito Central
- **CGRP1 (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina)**
 - Potente vasodilatador (enxaqueca) - Trials (BIBN)

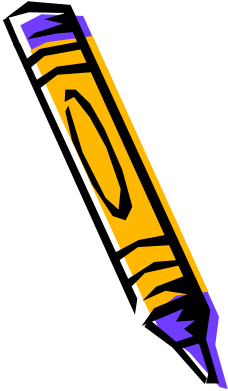
Óxido Nítrico (NO)- Síntese



cyclic GMP → smooth muscle relaxation → vasodilation

Síntese de NO em outras cels (macrófagos) envolve iNOS

Óxido Nítrico (NO) – Efeitos Biológicos



- Regula pressão sanguínea
- **Defesa:** reage com O_2 - formando radicais citotóxicos (ex.: ONOO) capaz de causar morte celular.
- Neurotransmissão (NANC)
- Dor, edema, acúmulo de leucócitos
- Inibe agregação plaquetária.

Citocinas

- São proteínas regulatórias capazes de regular mecanismos fisiológicos e patológicos, incluindo resposta imune, ações endócrinas e hormonais.
- Possuem efeitos **autócrino**, **parácrino** e **endócrino**.

Citocinas

- Principais: interleucinas (1, 6 e 8), fator de necrose tumoral (TNF).
- Papel na inflamação:
 - aumenta o influxo celular
 - ativa endotélio e fibroblastos
 - efeitos sistêmicos na inflamação (febre)
 - estimula liberação de esteróides da adrenal (anti-inflamatório glicocorticóides)

Até Sábado!!



RESUMO

ESTÍMULO LESIVO

**AMINAS (histamina, 5-HT)
BK/NEUROPEPTÍDEOS
EICOSANÓIDES/PAF**

RESPOSTA INFLAMATÓRIA

VASODILATAÇÃO

**↑ PERMEABILIDADE
VASCULAR**

**INFILTRAÇÃO
CELULAR**

RESOLUÇÃO

CRONIFICAÇÃO