

«O que faz com que uma lâmina
seja uma faca é o seu fio.
Não há fio sem lâmina; não
há lâmina sem fio»
(Confúcio)

de grande importância

«Para que os ramos de uma
árvore cheguem ao céu, as suas
raízes devem chegar ao inferno»

A Anatomia Patológica está intimamente relacionada com todas as especialidades da Medicina. A aquisição, neste momento, de boas bases é de grande importância para a melhor compreensão das várias cadeias do ciclo clínico que se seguirá.

Este trabalho tem por intenção dar aos colegas uma orientação sobre alguns dos variados assuntos tratados nas aulas teóricas e teórico-práticas.

Que os colegas que se vão servir destes apontamentos como meio de estudo, não os encarem como um livro único; o estudo da Anatomia Patológica terá forçosamente que ser alicerçado na consulta de livros apropriados aprovados pelo respectivo serviço, assim como em todos os apontamentos que os alunos retirarem das aulas (que são essenciais), pois que não foi propósito do autor fazer uma exposição exaustiva dos assuntos.

Esperando que estes apontamentos vos sejam úteis para o estudo da Anatomia Patológica,

O Autor
David Teodoro

INFLAMAÇÃO

III CONCEITO EM TERMOS DE PATOLOGIA GERAL

A Inflamação pode ser definida como a série de mudanças que têm lugar nos tecidos vivos após a lesão dos mesmos.

A inf. é o substrato morfológico de numerosas situações patológicas, distinguindo-se o foco inflamatório das zonas normais pelos 4 sinais clássicos de Celso - rubor, calor, tumor e dor; enquanto os primeiros podem ser observados pelo médico (sinais clínicos), a dor é referenciada pelo doente (signo); o rubor é a mudança de cor da zona atingida, devido a fenómenos vasculares; o calor é o aumento de temperatura no local de inflamação, o que não quer dizer que o indivíduo tenha febre; o tumor é o inchaco, é toda a modificação de forma da zona inflamada, não querendo significar que o indivíduo tem uma neoplasia; a dor é localizada, pode não doer só por si, mas se se carrega, doí.

Asshoff foi o responsável pelo acrescento de um quinto sinal, a perturbação funcional; se bem que na inflamação haja sempre uma perturbação funcional (o mais que não seja, o facto de uma ferida ser já uma microperturbação funcional), este quinto sinal refere-se mais ao evoluir da inflamação; assim, ele surgiria c/ maior facilidade nos tecidos estranhos e intermediários, do que nos tecidos líberis; quer dizer, se há o *restitutio ad integrum*, então não há perturbação funcional; é mais fácil o *restitutio ad integrum* na pele do que no fígado; esta perturbação funcional ajuda na definição do que é uma lesão superficial e uma lesão profunda; a lesão superficial seria aquela que permite o *restitutio ad integrum*, sem per-

103
funcional, ao passo que uma lesão profunda ou crônica uma cicatriz, um defeito de forma a não corresponder um defeito de função, uma lesão funcional.

Deve-se lembrar que a inflamação é vista apenas como uma resposta do organismo às condições externas, às agressões; é um processo puramente antropocêntrico, que as leis biológicas são vistas organizadas apenas a favor do homem; a inflamação deve ser vista como uma adaptação do organismo às agressões do meio ambiente, como uma adaptação do homem ao meio.

É um processo reaccional do sist. conjuntivo, desenvolvido no tempo.

Podemos dizer que a inflamação nem sempre ocorre. Se vemos aceitar as teorias de evolução celular, em que se passa por fases moleculares, movimento de enzimas, de ARN, de ADN, de RNA e assim sucessiva/te até atingir seres pluricelulares e/ sist. nervoso, circulatório, etc, então podemos dizer que a inflamação surgiu num certo passo da evolução. Isto porque o processo inflamatório é o que ocorre nos seres unicelulares; portanto um factor de desequilíbrio e de reação, mas não há P.I.; ela ou morre ou sobrevive. A inflamação vai surgir apenas quando existe um tecido conjuntivo, que é o suporte essencial da vascularização e da inervação. Se temos um metazoário, e/ vasos sanguíneos, e/ nervos, e/ elementos figurados, etc, então, neste caso, já há P.I.; se houver uma invasão de qualquer das suas fronteiras biológicas, haverá reação, haverá P.I.

O tec. conjuntivo comum tem início nos tecidos básicos de e/ e é o suporte essencial

de vascularização e de células. A inflamação é a principal capacidade de resposta do tecido conjuntivo comum. Não há inflamação dos epitélios no caso do tecido; todos os tecidos, mesmo os epiteliais, podem sofrer consequências da inflamação, mas o P.I. é uma propriedade reaccional do Tec. conjuntivo.

Então, se há um rotura do equilíbrio biológico, vai haver uma reacção, um P.I.. Neste contexto biológico não podemos considerar um P.I. de bom ou de mau, pois que ele pode ser ecológica/te funcional mesmo quando mata seres humanos. Podemos então dizer que o P.I. surge como reacção a um estímulo, não sendo nunca um processo espontâneo.

O P.I. origina uma estrutura inflamatória, que não é aquilo que existe, é antes uma estrutura em constante modificação, e/ou uma evolução no tempo. É impossível fazer uma descrição de todas as variedades quase infinitas de P.I.; podemos, no máximo, organizar o que há de comum na sua evolução!

No que respeita ao seu programa de desenvolvimento a maior parte dos processos inflamatórios têm uma auto-limitação, não são processos permanentes; ao contrário de neoplasia, o P.I. está regulado de tal maneira que contém em si as condições físicas e fisiológicas para ele próprio se terminar.

O P.I. é portanto um processo reaccional do tec. conj., desenvolvido no tempo.

II Inflamação Monofásica e Difásica

A inflamação desenvolve-se no tempo, por fases. Genérica/te podemos dizer que existem de início alterações vasculares, depois mobilização de E.M.N., depois mobilização de ϕ s mononucleadas (macrófagos e linfócitos) e por fim a cicatriza-

isto é que se quer dizer que isto se passa sempre
a inflamação pode nunca chegar à cicat-
rização ou à mobilização de ϕ s mononucle-
ares.

Quer dizer que numa 1ª fase o P.I. é monofásico, é monomorfo, (quer dizer, tem as mesmas características seja qual for o agente desencadeante);
é uma resposta estrutural do tecido mesenquimato-
sial vascularizado em hiper, havendo depois ten-
dência para voltar quase à normalidade.

Algumas situações do P.I. só têm 1ª fase, chamam-se restitution ad integrum, isto é, a constituição integral da estrutura - chamam-se inflamações monofásicas ou P.I. decapitado.

Ex: Placa de urticária - o organismo, em poucas horas fica normal, pois eliminou o P.I. a substância que a tinha produzido.

Ex: Picada de abelha - o mesmo efeito pode ser produzido experimentalmente com a injeção na pele de uma pequena quantidade de histamina - Reação histamínica.

Ex: Edema da glote súbito: observa-se por vezes em crianças, que ao inspirarem um resumo, têm um edema tão forte, que pode levar à morte por asfixia.

Outros P.I. evoluem para uma 2ª fase (crônicas), e, por vezes, 3ª fase (trifásicos).

Esta 2ª fase já é modelada pelas características do agente causal, o que depende da intensidade e qualidade do agente, mas também das características do indivíduo, do local envolvido, etc. - agor vasculares e alterações

inflamação aguda, subaguda e proliferativa

classica/te os P.I. eram classificados em agudos (os que demoram

um pouco tempo), subagudo (os que demoram assim) e crónico (os que demoram muito tempo). Hoje, difícil/te conseguimos encontrar este conceito, e como tal, temos que entrar c/ a noção de integração temporal; quer dizer, o P.I. desenvolve-se no tempo, ã pode ser considerado como algo fixo, algo matemático. Assim, diremos que:

P.I. agudo → equivale à 1ª fase em que há o calor, o rubor, o tumor e a dor.

P.I. subagudo → é uma evolução no tempo da 1ª fase; quer dizer, um P.I. nunca pode começar por ser subagudo. Corresponde já à 2ª fase, em que se mantêm os mesmos sinais de fase aguda, mas mais atenuados, sem expressão tão viva.

P.I. crónico (ou proliferativo) → quando a acção persiste ao longo do tempo, havendo necessidade de criação de novas estruturas.

II Modelação do P.I. segundo a causa

As causas do P.I. são diversas; podemos esquematizar:

1) agentes animados → P.Ex, uma bactéria, a qual poderá actuar por si mesma ou por intermédio de toxinas.

2) Aquecimento prolongado → P.Ex.: queimadura

3) Anestesiamento " → P.Ex, uma geladura

4) Agentes químicos

5) " físicos

O P.I. é caracterizado essencial/ por alterações vasculares e alterações celulares. tecido inflamatório é o tec. onde há alterações vasculares e de diferentes tipos de células.

É lógico, que a atitude celular e vascular será diferente conforme tiver que lutar c/ uma fenda de um pau ou c/ uma bactéria.

Há quem não conta apenas o agente causal,
 mas também os fatores; há intervenções de outros di-
 versos fatores; uma determinada bactéria,
 num determinado momento, pode causar em
 um indivíduo um P.I. e é o fazer outra pessoa.
 Portanto, há intervenções de factores inerentes
 ao próprio indivíduo (Idade, nutrição, estado
 de equilíbrio endócrino, etc), mas também
 fatores genéticos familiares e raciais. Para
 além disso, o momento, o local, a situação geo-
gráfica, têm tb importância. Ex: suponha-
 mos um indivíduo nórdico, adaptado às con-
 dições do país em que vive, vem de avião até
 um sítio; entã, ele põe-se ao sol uma ma-
 nhã quente; ele vai ficar c/ um P.I. generalis-
 sado a todas as zonas que apertam sol; ao
 regressar esta pessoa passados dias, vemos que
 desenvolve o P.I., introduziram-se na estrutura
 celular pelo uma série de modificações (espe-
 cialmente dos diversos estratos, granuloso, lu-
 cido etc e acentuado aumento dos granulos de
 melanina); Repare-se que tudo isto foi provo-
 cado por uma alteração do meio ecológico do
indivíduo; houve uma ruptura de fronteira
 ecológica devido a uma modificação do meio.

Neste caso, nestas circunstâncias, houve esta
 evolução; noutras circunstâncias, c/ outro agente
 causal, a evolução poderia ser completa / te dife-
 rente. Por vezes, basta que uma única f. se-
 ja atingida, para que haja P.I.

O tecido inflamatório, varia portanto
 conforme as circunstâncias. Poderemos di-
 stinguir:

- 1ª fase : há tecido inflamatório simples
- 2ª " : " " de granulação
- 3ª " : " granuloma ou há quelóide

II Breve resumo da teoria dos sistemas aplicada à análise do P.I.

Consideramos 3 sistemas

1) Sist. de equilíbrio - \bar{S} os sistemas mais simples, aqueles que têm uma capacidade limitada de absorver informações, e/ou uma resposta monótona e uniforme. Têm como contrapartida morfológica a forma fixa e como contrapartida funcional a rigidez; quer dizer, \bar{S} sistemas fixos, sem nenhuma capacidade de modificarem a sua lógica interna; Ex: o sist. vaso \rightarrow tem forma fixa e responde sempre da mesma maneira, é funcional / rígido. As lesões dos sist. de equilíbrio \bar{S} sempre rotinas do equilíbrio.

2) Sist. homeostáticos - \bar{S} aqueles que têm como lei interna uma regulação de feed-back. A ação de feed-back é temporal, e significa que: 1º uma ação está a produzir uma reação e 2º essa reação está a modificar a ação. A velocidade de funcionamento ação-reação é essencial, e quanto + curta a unidade de tempo, maior a eficiência do sist. (Ex: há regimes que demoram um determinado tempo a fazer a sua função, ao passo que outros a fazem mais rapidamente, portanto, mais eficientemente). O sist. homeost. tem como contrapartida morfológica a forma variável e como contrapartida funcional a flexibilidade. No entanto, a sua capacidade de resposta é ainda limitada e, quando a informação é demasiada, ele não consegue absorver, havendo então a lesão, a falência do sist. Ex: o sist. cardiovascular

3) Sist. Adaptativos - \bar{S} os mais complexos, e só existem no mundo biológico;

... computador é capaz de se adaptar. O sistema que se regem por leis físicas, imprevisíveis; é sistemas que já conseguem criar, que não são estes limitados na sua função; a sua capacidade de resposta é ilimitada, é imprevista. Assim, diz-se que a contrapartida morfológica é a neoformação e que a contrapartida funcional é a imprevisão. Ex: as neo-

3.º E.º. funciona para uns agentes como anti-homocostático, mas para outros como hist. adaptativo. Ele é homeostático nos 1.º e 2.º fases, mas que sabemos que mais ou menos rápida/re em um caso no Restitutio ad Integrum, ou quase, e adaptativo no 3.º fase em que há criação de uma neoformação.

Ex: Quando há uma cicatrização em que não há restituição, a chamada cicatrização de 1.º intenção, após uma boa intervenção cirúrgica, em que há aproximação do epitélio, quase não se notando cicatrizações, temos o restitutio ad Integrum (se excluirmos o risco de haver uma fina destruição de tecido elástico que difícil/te se reconstitui). Mas se por qualquer motivo há infecção e o processo se mantém por um ou dois meses, o resultado será um cicatrizado duro, estrobucado, que às vezes rompe a pele -> é uma cicatriz de 2.º intenção, uma cicatriz quelóide. Este quelóide é uma neoformação, é uma resposta morfológica, no 3.º fase, e foi criado para responder à necessidade de reparar uma longa perda de substâncias e criar condições para que os agentes microbianos se não pudessem desenvolver.

Parágrafo: Apesar do quelóide ser de 3.º fase, não se lhe deverá chamar granuloma, que é constituído por fibras, sem fs.

Fig 2 - microcirculação

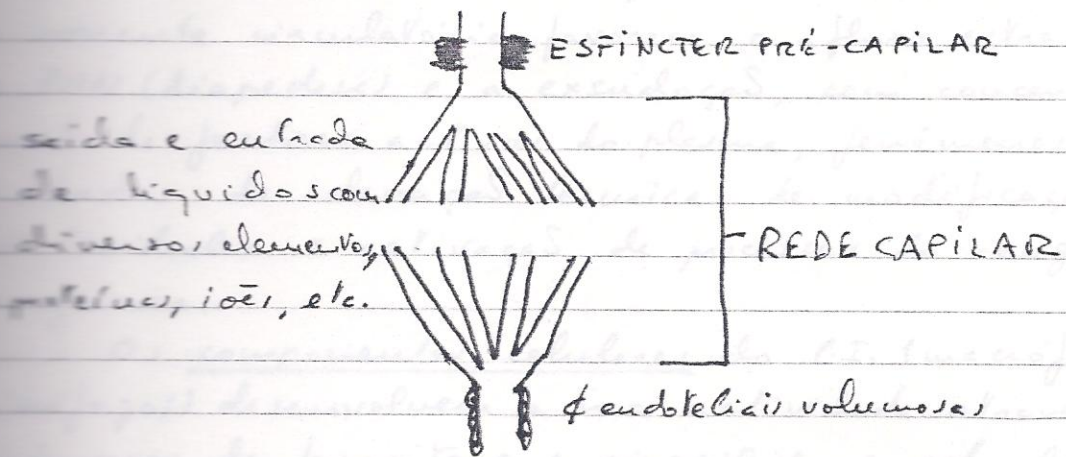
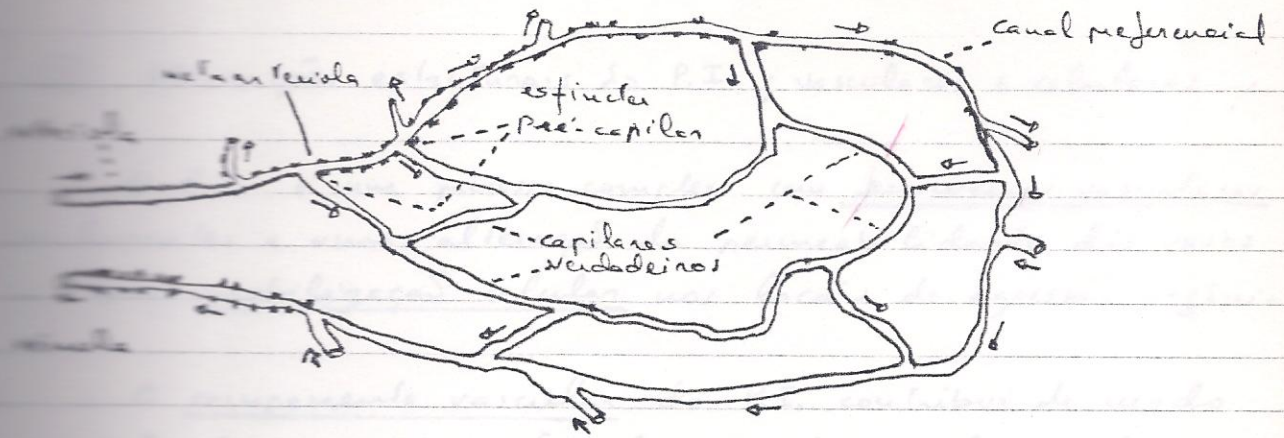
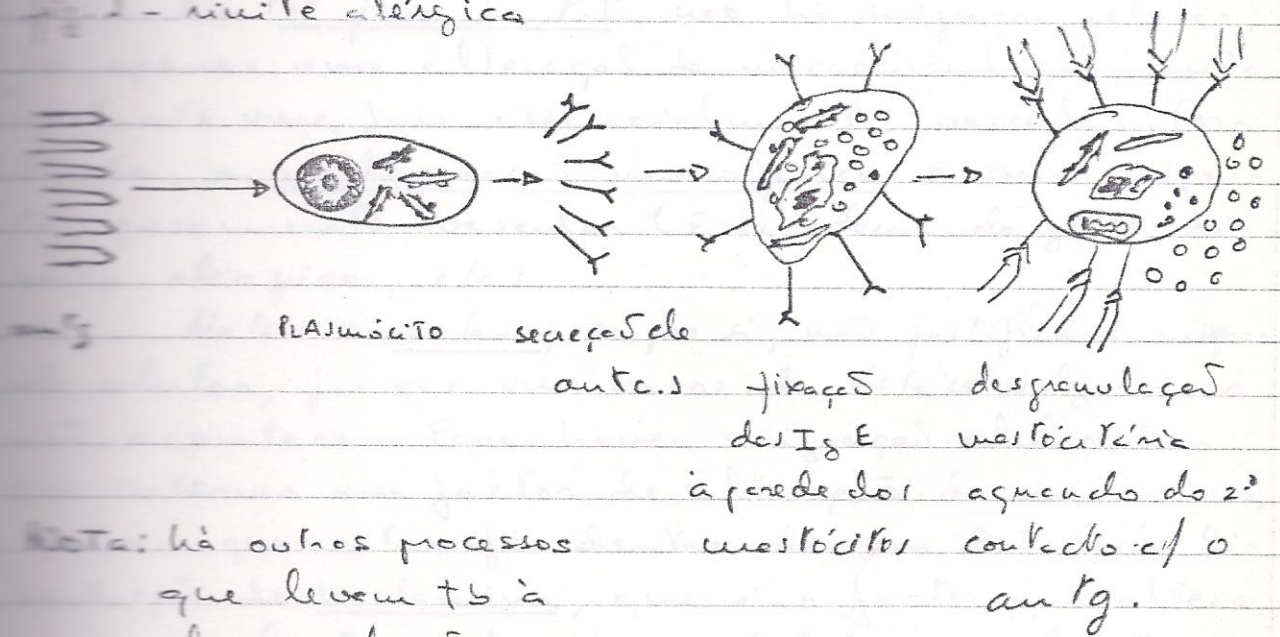


Fig 3 - reação alérgica



INFLAMAÇÃO (CONT.)

[E] Alterações estruturais do P.I. ; vasculares e celulares

O P.I. é um processo complexo com fenómenos vasculares conducentes a uma alteração da permeabilidade dos vasos e com mobilização celular nos locais de agressão orgânica.

O componente vascular do P.I. contribui de modo importante para o estabelecimento e desenvolvimento do mesmo. A vasodilatação local com retardamento da corrente circulatória favorece o afluxo extravascular de PMN (diapedese) e a exsudação, com concentração local de factores activos do plasma, fenómenos associados de elevação térmica, de modificação do pH tecidual e activação de processos de coagulação sanguínea.

Os componentes celulares do P.I. (macrófagos e micrófagos) desenvolvem a sua actividade através de fenómenos de fagocitose e pinocitose, e pela libertação de substâncias com actividade proteolítica.

Na 1ª fase do P.I. não há migração celular; há apenas uma alteração da microcirculação, sendo portanto uma fase essencialmente vascular. Portanto, a inflamação monofásica é uma resposta puramente vascular (Ex: edema de glote, urticária alérgica, etc.).

Nota: a estase, só por si, não justifica a migração celular, já que em casos de estase vulgar isto não acontece. Para haver migração celular tem que intervir um factor de alteração da membrana, temos que estar já dentro de um P.I. com libertação de histamina, que é o factor que altera a carga eléctrica dos fs endoteliais e do PMN; a migração celular não se realiza a não ser que os endotélio(s) estejam já preparados pela histamina, levando à adesividade do PMN à ϕ endotelial.

Na a partir da 2ª fase há migração celular, enquanto que a 1ª fase se resume quase exclusivamente a uma alteração da microcirculação (fig. 1).

A microcirculação começa num vaso especial, a metarteri-
ola, que aparece logo a seguir à arteri-
ola. As arteri-
olas têm uma forte camada muscular lisa contínua, ao passo que as metarteriolas são circundadas por fibras musculares lisas apostas, não contínuas, mas muito activas. Além disso, no ponto em que o capilar deixa a metarteriola, um pequeno tracto muscular pré-capilar, em geral composto de uma única fibra muscular lisa espiralada, circunda a origem do capilar. Portanto, é da metarteriola que vai partir o capilar, que se anastomosa com outros, formando uma rede capilar. Alguns dos capilares são muito grandes e passam quase directamente para a vénula, e são chamados canais preferenciais. As vénulas têm tb camada muscular lisa, mas muito menos extensa do que a das arteriolas. As vénulas por capilares caracterizam-se tb pela importância das suas ps endoteliais, não sendo o seu lúmen alongado e achatado como nos outros.

Este sector, pelas suas características próprias, tem uma fisiologia própria, uma inervação própria, e uma capacidade de resposta aos medicamentos, diferente da verificada na restante árvore arterial. Isto é importante na compreensão do facto de a inflamação ser um processo local e não geral - um indivíduo não se inflama desde os pés até à cabeça, pois há diferenças de estrutura a este nível e concomitantemente diferenças de resposta a medicamentos que, note-se bem, são difusíveis em todo o organismo.

Em condições normais há uma pulsatibilidade de capilar; o sangue entra pela arteriola, viaja no território capilar anastomosado, saindo depois pelo território venoso. Como sabemos, as leis do equilíbrio osmótico, do equilíbrio coloidal e da pressão hidrostática, regulam a saída e a entrada de líquidos e iões para e dos tecidos. No território capilar há um trabalho

metabólico que é conduzido não só por equilíbrios tensionais, mas tb pela permeabilidade capilar, assegurada pela estrutura das ϕ s endoteliais que durante o repouso se interdigitam por pontos de união e durante a sístole se rectificam; se este mecanismo não existisse, o endotélio romperia de cada vez que o vaso pulsasse. Há aqui uma troca de substâncias entre o sangue do capilar e os interstícios tecidulares, quer por gradientes de concentrações, quer por pressão osmótica, coloidosmótica (ou as duas) e ainda pela pressão venosa na saída dos capilares.

Imaginemos então que existia agora uma agressão: por ex, que se libertou uma pequena parte da membrana de uma ϕ ou que se injectou a glicoproteína que constitui o veneno de abelha.

Essa perturbação produz uma estimulação eléctrica (por modificação do pH local) dos terminais nervosos do esfíncter pré-capilar, que responde com vasoconstrição. Portanto, a 1ª resposta do P.I. surge alguns décimos de segundo após o estímulo, e é a vasoconstrição do esfíncter pré-capilar; é uma vasoconstrição súbita, de origem neurogénica, devida ao aparecimento quer de proteínas, quer de polipeptídeos, ou de AA. livres, que alteram o pH local. Este espasmo dura pouco tempo e é o responsável pela palidez da zona, o que corresponde à isquemia capilar, ao esvaziamento sanguíneo dos capilares.

Este tempo de isquemia, contribui por si só para produzir libertação de mediadores, ajudado pelos desequilíbrios de pH intersticial. Há então, quase simultaneamente, uma actuação sobre os mastócitos (basófilos do sangue), levando à sua desgranulação; a histamina vai ser rapidamente libertada, pois as ligações que a unem às granulações são muito fracas.

Então, devido à acção da histamina, a vasoconstrição desaparece. A histamina actua essencialmente em 2 pontos: ① sobre o esfíncter pré-capilar, produzindo uma vasodilatação sustentada, paralisada (e fica em período refractário, não respondendo com

...estrictos mesmo perante o estímulo nervoso); ② so-
m as φs endoteliais dos capilares e, essencialmente da
zona pós-capilar, contraindo-as, ao actuar sobre o sist.
ativa-miocrino, e permitindo portanto um intervalo
entre as φs, o qual deixa passar facilmente a água,
os sais, a glicose, etc. É portanto este intervalo entre
as φs que origina o edema e o tumor da zona infla-
mada. Note-se que as alterações da permeabilidade vascular
com consequente edema, são de origem estrutural, e não por
alteração do equilíbrio das pressões osmótica, coloidosmótica e
hidrostática (isso só acontece + tarde). O edema de infla-
mação monofásica deve-se a alterações estruturais que condi-
cionam a perda da estanquidade do território da microcirculação.
Caso se a acção histamínica for muito intensa, os pontos fixos
das φs endoteliais rompem, levando ao seu desprendimento e
criando uma úlcera endotelial.

Mas esta descarga de histamina foi momentânea; portanto
logo a causa não se mantém, não haverá reabsorção
deste edema e o retorno às condições de permeabilidade
relativa das φs endoteliais. A reabsorção do edema vai ser fei-
ta pelo sistema linfático (que não foi activado pela histamina pois
não lhe é sensível) e tb pelo sist. venoso. Por fim, aparece o
Restitutio ad Integrum.

Isto foi uma inflamação monofásica, como acontece p.e.
na ruína alérgica (fig. 2): há um antg com o qual o indivíduo
tem o 1º contacto; então, o plasmócito sintetiza antic. contra esse
antg; alguns desses antic. são citofílicos (IgE), têm capacidade de
aderência ao mastócito; num segundo contacto, o antg vai formar
complexos com o antic. da parede do mastócito, levando à despe-
ndência mastocitária, e libertação de histamina e heparina, e toda
uma série de fenómenos de 1ª fase que daí resultam.

Nota: nos crâneos, a resposta histamínica é mais intensa.

Nota: Se o alérgico, num segundo contacto, em vez de ser
só em comunicação com os tecidos, de fronteira biológi-
ca, for injectado por v. intravenosa, então, dá-se uma descar-
ga mastocitária brutal pelos mastócitos circulantes
(eófilos) a que se associa de imediato

uma resposta dos mastócitos dos tecidos, o que leva ao chamado choque anafilático; este, pode levar à morte por exsudação pulmonar, peritoneal, alteração do ritmo cardíaco, etc.

Mas se por acaso o agente causal se mantém, não sendo eliminado, então, a inflamação mantém-se, a alteração da permeabilidade mantém-se.

Há então arteriolespasm e dilatação endotelial, originando estase, quer dizer, um retardamento da corrente sanguínea, chegando mesmo esta a parar.

Esta estase vai fazer conseqüências:

- 1) Baixa do metabolismo celular e/ou alteração estrutural
- 2) Tendência para a formação de fibrina monomérica no interior dos vasos
- 3) Alterações tensionais
- 4) Alteração das plaquetas e/ou descamamento de factores plaquetários 3 e 4 que levam à transformação da protrombina em trombina
- 5) Libertação de enzimas que estimulam o sistema cininogénio-cininas, etc.

Há portanto uma resposta homeostática em hiper, e/ou hipercoagulação, hiperpermeabilidade, hiperviscosidade, etc, iniciando então a 2ª fase do P.I., em que o componente celular tem importância fundamental.

Mas deixaremos a 2ª fase para mais tarde.

II Mediadores da resposta inflamatória

Para uma melhor compreensão, talvez seja melhor que tentemos organizar global/te os intervenientes no P.I..

Consideramos o componente humoral e o componente celular.

- 1) Componente celular: nele incluímos

os diversos elementos celulares que entram no P.I., e que s̄ : a) ϕ endotelial b) mastócito c) P.M.N. d) plaquetas e) monócito-macrófago

a) Para além das ^{alterações de forma} ~~modificações~~ que se podem observar nas modificações de permeabilidade vascular, a ϕ endotelial participa no controlo do sist. da coagulação-fibrinólise. Por um lado sabe-se que fragmentos de membr. da ϕ endotelial, conseguem activar o factor XII (no caso de ela estar lesada). Ao mesmo tempo, é função normal da ϕ endotelial produzir substâncias fibrinolíticas, que permitem que o sangue circule sem que o atito o faça coagular.

b) Mastócitos, ou basófilos do sangue: s̄ ϕ s que andam na circulação (basófilos), mas que aparecem tb nos tecidos (mastócitos). A desgranulação surge devido a estímulos diversos, tais como o calor ou o frio, ou substâncias químicas tais como fragmentos de fibrina, etc.. A própria histamina, fragmentos de membrana dos plaquetas, detergentes, etc, levam à desgranulação mastocitária. A descarga do mastócito faz-se pela produção de uma invaginação da membrana quando surge uma substância ou uma situação (calor, frio) que é activa sobre os mastócitos; essa invaginação entra na célula até encontrar os grânulos; assim que encontra estes corpos, as duas membranas fundem-se imediatamente e os grânulos saltam cá para fora. O mecanismo de libertação dessas substâncias ã é uma exocitose, ã é uma excreção, mas é uma repulsa electrostática; é por isso que é um fenómeno instantâneo. Se tiver havido uma desgranulação intensa numa determinada área, essa área irá haver tb um período refractário em que ã há mastócitos capazes de desgranular-se, mesmo que os factores agres-

sivos continuam a exercer a sua acção. Mas o que são essas granulações? São proteínas próprias do mastócito que têm capacidade de fixar na sua superfície histamina, 5HT e heparina; estas 3 substâncias não são sintetizadas pelo mastócito, mas são aí introduzidas e fixadas nessas vesículas por mecanismos puramente eléctricos.

c) P.M.N.: ele é produzido na medula óssea onde passa por fases de mieloblasto, promielócito, mielócito, metamielócito e por fim P.M.N.; depois é lançado no corrente sanguínea, donde exercerá ou não a sua função; a sua função é realizada nos tecidos; se há um P.I. ele aí será ~~chamado~~ chamado; então, envelhece no corrente circulatória e esse próprio envelhecimento condiciona alterações de membrana que permitem que ele passe aos tecidos onde ele morre. Se vimos imagens de cinematografia, vemos que o P.M.N., no corrente circulatória, quando é novo, choca muitas vezes e/ou as ϕ s endoteliais, mas logo se liberta, continuando o seu caminho; mas essa capacidade de se libertar vai-se perdendo e há uma certa alma em ele choca e/ou a ϕ endotelial mas não se consegue libertar; então ele sai e morre. A diferença essencial do comportamento do P.M.N. durante o P.I., é que ele vai adquirir características de membrana que fazem e/ou que ele seja obrigado a ficar ligado à ϕ endotelial, por aderência electrostática; tb a ϕ endotelial adquire características de membrana que vão permitir a adesividade do P.M.N.

d) Plaquetas: elas derivam da fragmentação do citoplasma do Megacariócito; este deriva do promegacariócito, o qual deriva do megacarioblasto. São produzidas na medula óssea. As plaquetas não são ϕ s, não têm núcleo, não mantêm a regeneração dos seus próprios elementos. Assim,

em vida curta, mantendo-se em circulação
muitas vezes o tempo que lhes é consentido pela
manutenção da estrutura. Diversos mecanismos,
físicos, químicos, etc, levam à sua desinte-
gração, libertando a substância e/actividade
enzimática que estimulam a cascata de coagu-
lação. A plaqueta exerce uma acção discreta,
localizada exacta/ no ponto onde está; ã
possibilidade de produzir uma grande res-
posta sistémica, mas é eficaz na formação
de um pequeno coágulo no local onde actua. A
plaqueta possui também substâncias de tipo histo-
amínico (as plaquetas ã o maior reservatório de
histamina do ser humano) que se libertam aquan-
do de desintegração e que vão produzir uma
contração de ϕ endotelial, fazendo e/que a
superfície de contacto de ϕ e/ o sangue fique me-
nos, criando condições à estimulação do factor
de ~~von~~ Hageman, e/ simplificação do P.I.

2) Monócito - Macrófago: Até aqui, todas as
respostas dos elementos celulares estudados eram
nonspecíficas, ã distinguíam se o factor que os
impulsava em movimento foi o frio ou o calor, ou
um agente físico ou químico; até aqui, a
resposta dos ϕ s era inespecífica. Com o
sistema monocítico-macrofágico isso já ã aconte-
cido (assim como e/ o linfócito), já passa a haver
uma distinção entre o factor causal A ou B, e
a resposta efectuada pela ϕ . Os monócitos-
macrófagos ã ϕ s e/ capacidade de recircula-
ção, existindo no sangue (monócitos) e nos
tecidos (macrófagos). Estes ϕ s têm a capaci-
dade de macrofagocitose, que é uma fagoci-
tose que permite o englobamento de partículas
maiores do que conseguem os ~~leucócitos~~ PMN, pro-
prietariamente e/ mediadores diferentes e e/ caracte-
rísticas tb diferentes da macrofagocitose.

O complemento atua por: citólise, in-
maderência (que promove a fagocitose), aumento da coagulação,
e por participação na inflamação por leu-
cotaxinas, acetilatoxina - histamina e através do
sist. fibrinolítico.

Temos então que:

C_3 → fagocitose, aumento da aderência, geração de acetil-
atoxina e de leucotaxina (quimiotaxina), e opsonina

C_5 → geração de acetilatoxina e de leucotaxina,
opsonina e opsonina

C_567 → geração de acetilatoxina e leucotaxina

C_7 → leucotaxina

C_8 e C_9 → citólise

A ativação dos factores do complemento seria
em cascata, por forma que à medida que aquela pro-
priedade vai aumentando o nº de factores estimulados.
Esta é uma ativação em cadeia.

O sist. do complemento interacciona c/ os outros
sistemas, não sendo um sistema isolado.

C_{20} e/ou C_4 é capaz de activar o sist. das
enzimas, e outros factores são capazes de activar
o sist. das prostaglandinas.

2) SIST. da coagulação - fibrinólise: é Tb um sist.
em cascata, que leva à transformação de diversos
elementos dando origem à fibrina. Mas a fibrina não
é ainda o fim do sistema, pois que este sist. leva
à intervenção de enzimas c/ capacidade fi-
brinolítica, sendo a principal a plasmina. Resulta
portanto uma hidrólise plasmínica de fibrina,
c/ um interesse no P.I..

Os fragmentos de fibrina parecem ser capazes
de interferir quer na utilidade, quer na permeabi-
lidade vascular, mas o seu principal efeito é
a sua capacidade leucotóxica, quer dizer, vão
exercer um quimiotatismo sobre os PMN. Os fragmen-
tos de fibrina são Tb estimulantes do sist. intrínseco
da coagulação.

A plasmina actua tb como activadora do sist. do complemento, quer actuando sobre C_1 , quer sobre C_3 , e sobre o sistema dos cininas ao transformar a me-calincina em calicraína. Além disso, a plasmina ciude o factor de Hageman activado em fragmentos.

3) Sist. dos cininas: são essencial/te a bradicinina e a lililbradicinina que actuam neste sistema, que tb é um sist. em cascata.

O seu principal efeito é o aumento da permeabilidade venular; originam tb vasodilatação, que se pensa ser mais intensa no sector arterial que no venular; para além disso, possuem tb actividade quimiotáctica sobre os PMN.

4) Aminas vaso-activas (histamina e 5HT): a histamina é libertada pelos mastócitos e pelas plaquetas, enquanto que a serotonina é libertada pelas plaquetas, tendo sido ainda demonstrada em mastócitos humanos (mas não demonstrada em mastócitos de roedores). A libertação de histamina pelos mastócitos está dependente de factores físicos (frio, calor, traumatismos mecânicos), de factores químicos (alterações do pH, detergentes, fármacos) e de factores zoológicos (depósito de imunocomplexos sobre a membrana mastocitária). A libertação de hist. pelas plaquetas é precedida pela transformação viscosa plaquetária, que surge logo após o aprisionamento da plaqueta na malha de fibrina, mesmo na monomérica. Juntamente c/ a histamina, a plaqueta liberta tb a serotonina.

A hist. e serotonina provocam um aumento da permeabilidade, sobretudo nas veículas pós-capilares; esta acção é conseguida, actuando tb só sobre a parede vascular, mas tb sobre a ϕ endotelial, que contraem (ao actuar sobre o sist. actina-miosina); convém dizer

entanto que é discutível que a serotonina tenha uma acção importante no homem, com excepção de situações de perturbação da musculatura lisa do pulmão.

A histamina, (ou talvez outra substância que se liberta juntamente com ela pelos mastócitos), parece ter actividade quimiotáctica para os PMN eosinófilos; isto verifica-se principalmente nas reacções em que há libertação de histamina por mecanismo imunológico, como acontece nas reacções do tipo anafilático.

No processo de travagem da libertação de histamina, intervinem diversos factores (consumo ou regeneração total dos mastócitos locais, actividade quimiotáctica histaminética existente em todas as ϕ s, concentração de prostaglandinas E_1); para além disso, um teor em AMP cíclico intracelular alto inibe a desgranulação mastocitária.

5) Lípidos ácidos: são substâncias libertadas por ϕ s e que resultam da hidrólise de lípidos; chamam-se ácidos por terem grupos polares ácidos activos, livres. Os principais são as prostaglandinas e as slow reacting substances of Anaphylaxis (SRSA).

As prostaglandinas aumentam a permeabilidade vascular e contraem a musculatura lisa; a prostaglandina E_1 em grande quantidade inibe a agregação, ao inibir a agregação.

As SRSA aumentam a permeabilidade vascular de uma forma sustentada; têm tb forte actividade quimiotáctica para os eosinófilos (estes, possuem no citoplasma uma enzima - ARYL-SULFATASE - que actua neutralizando a SRSA, funcionando assim como freio do sistema).

Todas as ϕ s podem produzir prostaglandinas, ao passo que as SRSA são sintetizadas nos mastócitos.

6) Enzimas lisossômicas (moléculas ácidas e neutras):
 há moléculas que são activas em meio neutro, e outras que são activas em meio ácido, o que quer dizer que estas enzimas vão actuar durante um longo período de tempo no decorrer do processo inflamatório, que a princípio é meio ácido, tornando-se para a neutralização. As moléculas são específicas, pois actuam sobre uma grande quantidade de substratos; essencialmente há actuação sobre o colágeno, sobre a elastina e sobre elementos das membranas basais.

Estas moléculas podem tb activar a casca- ta do complemento, e tb actuar sobre os cinquínios, e/ todas as consequências daí provenientes.

Para além disso, a actividade colagenolítica vai activar os fibroblastos, trazendo uma resposta que leva à cicatrização.

7) Linfocinas: 3 substâncias de origem linfocítica, e/ importantes no processo inflamatório; estudá-las-emos mais tarde.

III Intervenção dos sistemas homeostáticos (do complemento, da coagulação e cinquínios) na regulação da resposta inflamatória.

Todos estes sistemas são muito importantes na resposta inflamatória; todos eles são capazes tb de matar, e por isso, ao mesmo tempo que há uma cadeia de activações, há tb uma cadeia de inactivações. Estes mediadores têm funções bem definidas, mas se actuam em quantidades exageradas podem levar à morte. É o que acontece, por ex, em alguns casos de alergia; há casos de indivíduos que levam um injecção de penicilina e que morrem poucos momentos; isto acontece por se dar uma reacção im^{to} intensa, que leva à activação

ocorrência destes 3 sistemas (principal/re o das cini-
nas), tornando a vida impossível (há edema ce-
rebro, edema pulmonar, edema de todo o or-
ganismo, o que leva à morte); acontece mesmo que
quando se realiza a autópsia não se encontram qual-
quer sinais do que aconteceu, e isto porque bastam
poucos minutos de cadaverização para fazer desaparecer
estes sinais de edema (a chamada autópsia branca).

Nota: neste tipo de reacção há tb intervenção de his-

torina.

Há portanto necessidade de um correcto funciona-
mento dos diversos sistemas de activação e de
inibição, para que não surjam problemas.

Como devem saber, são múltiplos os factores que
colocam em movimento os 3 sistemas; é no entanto
interessante de verificar, que existe um factor \dagger que
unice os 3 elos de ligação destes sistemas; assim,
o Factor XII (ou de Hageman) activado, vai ter essen-
cialmente 3 efeitos:

1) activa o sist. intrínseco de coagulação, per-
mitindo a transformação de protrombina em trom-
bina, que actua sobre o fibrinogénio transformando-o
em fibrina. Ao mesmo tempo, actua sobre o plasmí-
nógeno transformando-o em plasmina.

2) Actua sobre os cinurogénios, iniciando a
cascata das cininas

3) Actua sobre C_1 iniciando a via clássica do
complemento

Nota: o factor XII \bar{u} é o único a ter estas
actividades, há outras substâncias C_1 estas actividades;
importante é ver que ele actua sobre os três sis-
temas, parecendo ser o elo comum entre eles.

O factor XII é activado por contacto, por
múltiplas situações, tais como calor, frio, radiações,
pH alterado (a acidez do plasma activa o factor XII),
reacções anti-anti, etc. Os próprios fragmentos
de C_1 e C_5 podem activar o factor XII, glic...

do um circuito que leva ao consumo do complemento (e este consumo é o travão do sist. I). Os fragmentos de fibrina activam tb o factor XII.

Nós vimos anteriormente que estes sistemas têm acções uns sobre os outros, interagindo. É deste jogo que surge o equilíbrio dos sistemas. Se algum mecanismo falha, surge a doença.

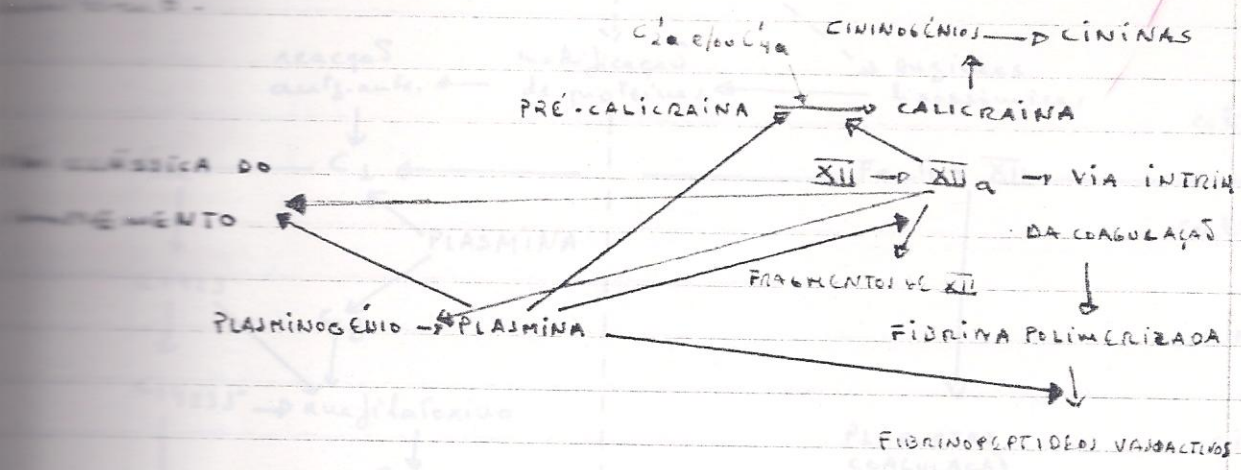
Ex₁: Há determinadas inflamações produzidas por endotoxinas G⁻, que provocam insuficiência renal, pancreática, hepática, cerebral, etc; isto porque os vasos capilares ficam obstruídos pela coagulação, por isso não é compensada com a fibrinólise - síndrome de coagulação intravascular disseminada. Ou seja dizer, a endotoxina, ao mesmo tempo que activa o factor XII, inibe a actividade de plasminica. Há portanto um mau funcionamento do sistema de lavagem da coagulação.

Ex₂: Se por qualquer razão as cininas deixarem de ser destruídas, (pois que o travão das cininas é a sua destruição - a bradicinina é um decapeptídeo que é depois transformado sucessivamente em octapeptídeo e hexapeptídeo, este já sem actividade), isso vai provocar situações de edema generalizado, que podem levar à morte.

Mas, em condições normais, estes 3 sistemas são equilibrados, influenciam-se mutuamente, e a acção de cada um provoca resposta nos outros, interferindo assim na resposta inflamatória e contribuindo para a homeostasia do meio.

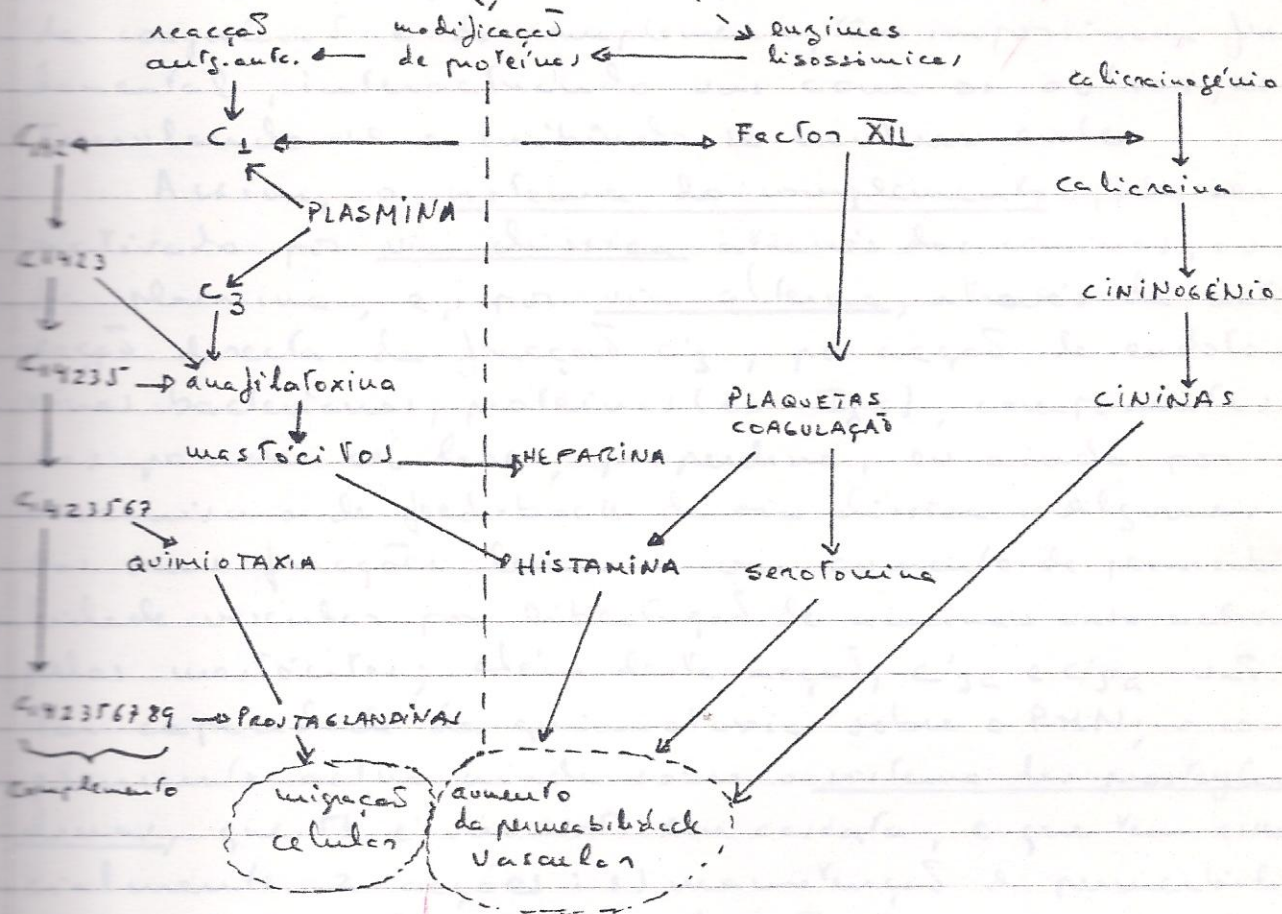
Há tb acção importante destes sistemas no efeito que têm sobre os elementos celulares; quer dizer, o jogo de regulação não pára nos três sistemas, mas estende-se a sistemas exteriores, a células, que com os seus medi-

... não continuam o jogo
 É de todo o conjunto de ações e reações hu-
 manas e celulares, que vai surgir o tecido infla-



DAVID ANDRADE

LESÃO ESTÍMULO



INFLAMAÇÃO AGUDA (monofásica exudativa)

REGENERAÇÃO (melhor, Restitutio ad Integrum) ←

→ INFLAMAÇÃO CRÓNICA

I] Esquema operacional de reacçõs inflamatória multimediada

Na manutenção do P.T., os sistemas das cininas, da coagulação e do complemento, têm importância fundamental, interagindo uns com os outros, estimulando-se e inibindo-se mutuamente.

Assim, o sistema do complemento pode ser activado por via clássica através das cininas, ou da plasmina, e, por via alterna, através da activação directa da fracção $C'3$, por acção de endotoxinas bacterianas, proteínas (ex. IgG), componentes das paredes celulares, no peridone, ou ainda por mecanismo de feed-back da via clássica. Algumas das suas fracções levam a um aumento de permeabilidade vascular por libertação de aminas vaso-activas pelos mastócitos; além deste acção, $C'3a$ e $C'5a$ vão ter capacidade de quimiotaxia sobre o PMN; o complemento actua ainda sobre o sistema das prostaglandinas, que TB é um sist. em cascata, e que tem essencialmente 2 acções: 1) manutenção da permeabilidade celular alterando as junções da membrana das ϕ s endoteliais e 2) quimiotaxia para PMN.

Quanto ao factor de Hageman, exerce um papel fundamental na coagulação, fibrinólise e na geração das cininas. A sua actividade inicia a via intrínseca da coagulação e dá origem na inflamação ao trombo primário, e não a uma coagulação mecânica, pois que as doses de heparina libertadas, juntamente com a histamina pelos mastócitos, em pouco tempo tornam o sangue incoagulável na microcirculação alterada. O trombo primário fibrino plaquetário é ultramicrocópico; para além da acção de heparina, venimos, ainda a considerar a acção da plasmina, contida nos ϕ s endoteliais. O factor XII leva ainda à formação de plasmina, que ainda a fibrina polimerizada em fibrinopeptídeos, vaso-

... e o factor XII activado em fragmentos. Tanto o XII como a plasmina actuam sobre o activador de pré-calicrina (ou calicriogénio), que transforma a pré-calicrina em calicrina, que por sua vez actua sobre os cinisogénios, levando à formação de cininas.

As cininas provocam hiperpermeabilidade por alteração das junções da membrana (bomba Na^+) e efeitos de manutenção da vasodilatação paralisica. A plasmina pode actuar sobre o complemento, activando-o, quer por via directa quer por via indirecta. Em suma, os 3 sistemas interactivam despendendo e regulando o P.I.

Note-se entretanto que a inflamação, como processo complexo que é, joga, conforme as situações, com estes 3 sistemas, mas tb com todos os mediadores já falados. Todos têm uma acção definida, todos vão colaborar no evoluir do P.I., na sua resolução ou no seu agravamento.

Mas não são apenas os mediadores que actuam. Importante como a sua acção, os diversos elementos celulares vão responder, uns especificamente, outros inespecificamente, dando origem a que o processo inflamatório é uma resposta complexa, em que intervêm factores humoriais, mas tb importantes factores celulares.

Alterações celulares do P.I.: fases da resposta dos P.M.N.; mecanismo da fagocitose e da acção microbicida; trans. formação piocitina.

Devido às alterações da microcirculação, o lento movimento circulatório, dá-se a marginação leucocitária; quer dizer, a corrente de PMNs aproxima-se das ϕ s endoteliais; mas isto não é a verdadeira marginação

leucocitária; a verdadeira marginação leucocitária exige adesividade do PMN à ϕ endotelial (existem situações de estase venosa e/ou sangue quase parado, sem que a marginação se verifique); a marginação só existe após a intervenção da histamina, que altera as cargas eléctricas da memb. dos P.M.N. e das ϕ s endoteliais, vindo-se estes por atracção electrostática. Mas o P.M.N. pode ainda ser apançado de ϕ pela corrente circulatória (se isso acontece ele terá no sangue uma vida mais curta). Há uma fase intermédia entre a marginação e a diapedese que é a fixação, que seria movável/te conseguida através da concentração de IO $_2$, Ca $^{++}$ no ponto da membrana do PMN que contacta com a ϕ endotelial, a qual possui à superfície cargas eléctricas negativas. Portanto, o PMN é + e a ϕ endotelial é -. Após a fixação, o P.M.N. movimenta-se activamente até a uma gap junction (junção entre as ϕ s ficando os folhetos externos separados 2 nm, que permite comunicação entre elas), pela qual atravessa para o interstício; a acção da histamina, contraindo a ϕ , vai aumentar o poro, de modo que a passagem se possa dar. Então, ele lança um pseudópode que penetra um pouco no poro; agora, através de uma movimentação metabólica do tipo amebóide, o PMN transfere o seu citoplasma para o pseudópode, ajudando-se na substância glicoproteica, PAS $^+$, que envolve as ϕ s endoteliais, ficando e/ou um aspecto de cogumelo, de chapéu de cogumelo; mas falta ainda passar o núcleo; o núcleo passa já cil/te, puxado pelo resto do citoplasma, pois é fragmentado. Mas o PMN ainda está mergulhado no cimento glicoproteico que envolve as ϕ s endoteliais; alguns, mais idosos, já têm capacidade metabólica,

o movimento; mas a maioria consegue atravessar este material furando-o c/ enzimas do tipo elastase; este material, por ter capacidade de taxotropismo, adquire depois a sua forma inicial.

Vencido este 1º obstáculo o PMN atinge o leito leso, dissociado pelo edema, e vade até ao local onde é necessário; ele é atraído a este local por factores quimiotéticos, que são normalmente produzidos pelo agente causal, os produtos do complemento. Há também substâncias de capacidade quimiotética.

Ex: A Terebentina produz migração celular; era utilizada para provocar abcesso de pus. Os manuebos, quando de inspecção sanitária, injectavam terebentina misturada c/ água-roz à volta do joelho; ele inchava, exigindo por vezes o médico que pensava que era artrite; ficavam livres de tropa. Havia quem utilizasse parafina, e eram frequentes os doentes que apareciam nos hospitais c/ gostomas de parafina.

A intensidade desses factores quimiotéticos é inversa da sua concentração.

O PMN, quando vade, tem uma transformação amebóide, em girino, tendo uma fronteira citoplasmática e uma cauda (demonstrado na microcinematografia).

O facto de o PMN ser atraído por quimiotáticos não quer dizer que após a diapedese ele se postura por movimentos ao acaso. O PMN tem movimentos amebóides que são cíclicos (quer dizer, passa por períodos de repouso e períodos de movimento), e, no caso de existirem muitos agentes microbianos as suas deslocações são realizadas ao acaso, não são dirigidas.

As ϕ s em necrose Tb têm capacidade quimiotática, mas apenas durante o processo tendente para a necrose, ou seja, na necrobiose. As ϕ s já necrosadas ã possuem esta capacidade. A capacidade das ϕ s em necrobiose atrair os PMN chama-se Neuotactismo.

O PMN aproxima-se do agente microbiano e, quando está perto dele, pára; isto permite a quimiotaxia, já o dissemos, dá-se contra gradientes de concentração; a quimiotaxia é suficiente para a aproximação, mas ã permite a fagocitose; para que esta se dê, é necessário que o agente causal esteja prévia/te preparado para a fagocitose; é a isso que se chama opsonização.

A opsonização pode ser específica e inespecífica. A opson. esp. consegue-se, por ex, através do depósito sobre a membrana do agente causal, de Igs e/ capacidade de aut. ; os gútes são agentes de opsonização excelentes, talvez os mais eficazes. A opson. inespecífica é conseguida através de outras proteínas, como sejem por ex certos factores activados do complemento. A opsonização não será mais do que a cobertura das membranas do PMN e do agente causal, o que faz e/ que a repulsão electrostática que deveria tornar impossível a fagocitose, não funcione. Ela é um concentra de cargas eléctricas negativas na periferia do agente microbiano, que vão permitir uma atracção electrostática e/ as cargas eléctricas positivas do PMN.

Pode-se dar então a fagocitose; o PMN e o agente encostam-se; no ponto de encosto a membrana está neutra e vai esboçar uma espécie de crescente (a do PMN) encostado ao próprio agente. A partir do momento em que se encostam, e numa superfície de membra-

que \bar{u} é aquela que está em contacto c/ o agente, o PMN inicia uma síntese de membrana. A membrana \bar{u} é uma estrutura elástica; ela constantemente se sintetiza e se deixa destruir; a destruição tem que ser precedida de síntese de membrana. Essa síntese de membrana é precedida por um conjunto de alterações; o PMN precisa fazer c/ que as suas estruturas microtubulares, que tb permanentemente se fazem e refazem no citoplasma, permaneçam algum tempo sem serem hidrolizadas; o PMN é uma célula com movimento e esse movimento é feito à custa da fixação de pontos de membrana que deixam entre si pontos não fixos, a partir dos quais a célula lança o pseudópode, o pouco de membrana que \bar{u} está preso ao esqueleto; há necessidade que o mecanismo de formação-destruição dos microtúbulos seja parado durante algum tempo para que esta zona que está encostada ao agente) fique fixa, pois se \bar{u} estiver quieta \bar{u} se inicia a síntese de membrana à volta do agente. Portanto, a síntese envolve tb o correcto funcionamento do mecanismo de síntese da Tubulina e da Actina, todo o ciclo metabólico, bioquímico, manutenção do citoesqueleto.

Fechada a membrana, acabada a fagocitose, o agente entra de imediato em movimento, do local onde se deu a fagocitose, e depara-se com o agente. Vai então iniciar-se a digestão. Para que isso possa acontecer é necessário que o agente venha libertar as suas ligações de membrana periférica, que se transforme num vacúolo de endocitose, num fagossoma. Se o agente fica encostado à membrana, o agente microbiano que lá está dentro tem condições para iniciar ele próprio a sua divisão e passa a multiplicar-se; a sua di-

visão é geral / te mto rápida, e o PMN ã pode fazer nada contra esse agente; pelo contrário, o facto dele estar envolvido pela membrana celular protege de quaisquer acções metabólicas, permite que ele continue a proliferar; quando o vacuolo atinge determinadas dimensões, ele rebenta para o exterior, liberta os agentes, e complica mais a situação (isto acontece por ex se o PMN não consegue levar o vacuolo para dentro do citoplasma, se o PMN tem defeitos metabólicos, ou se o doente está sujeito a determinados medicamentos que alteram a fagocitose).
 Bom, mas se o PMN consegue puxar o vacuolo para dentro do citoplasma, então, o fagossoma é puxado em direcção ao lisossoma (para m^{tes} autores, o deslocamento rápido do PMN após a fagocitose iria facilitar o choque entre o fagossoma e o lisossoma, que é fixo). Este choque seguir-se-ia da fusão da membrana do fagossoma c/ a memb. do lisossoma primário, libertando-se então o conteúdo do lisossoma dentro desse novo vacuolo, o fagolisossoma ou lisossoma secundário. Esta fusão é que vai fazer c/ que as enzimas lisossômicas (de princípio inactivas) se tornem activas; admite-se que são os componentes lipídicos da membrana do fagossoma que activam as enzimas lisossômicas; Tb se sabe que os lipopolissacarídeos e lipoproteínas da membrana de certas bactérias, nomeadamente das ~~bact~~ gram⁻*; a endotoxina é talvez o melhor activador das enzimas lisossômicas.

O agente é então destruído pelas enzimas lisossômicas; no entanto, isto está dependente das defesas do microorganismo, o agente pode ser destruído, pode libertar-se de imediato do fagossoma, destruindo as suas membranas, ficando livre no citoplasma.

* possuem idêntica acção

Para isso, o PMN possui no seu citoplasma um sistema microbica quimico, o chamado sistema Klebanoff; o PMN tem um sistema c/ capacidade de oxidacao da agua; depois, uma peroxidase libera o O_2 activado e depois uma enzima conjuga-o c/ cloro, bromo e sobretudo iodo, levando a uma hiperoxigenacao do meio, que mata o microbio; alguns agentes, que vivem normal/te em anaerobiose ou que são microbios facultativos, ã conseguem sobreviver no ambiente superoxigenado.

Além deste sistema, a introdução de um microorganismo no citoplasma do PMN faz c/ que todas as suas vias metabólicas sejam exal-
tadas. Algumas dessas exaltações matam o agen-
te microbiano sem contudo matarem o PMN. As-
sim, há vias que levam à produção de ácido lácti-
co, e há alguns agentes que não conseguem sobre-
viver no citoplasma acidificado.

Mas se o microorganismo ã foge pelo o citoplas-
ma, ele é digerido no fagolisossoma. Mas há
um problema: o PMN não consegue parar o
processo que se iniciou dentro do lisossoma
secundário; vai-se dar a lesão de própria
membrana do PMN lisossoma, liberando-se as
enzimas no citoplasma do PMN; dá-se então
a hidrólise química do PMN, transformando-o
em piócito.

Segue-se então a destruição da membrana
do PMN liberando-se as suas enzimas no pró-
prio tecido, exercendo lb aí a sua acção proteo-
lítica; e pode haver uma proteólise de tal
extensão grande, que o tecido inflamatório
proliferado se vá transformar apenas numa
cavidade cheia de pus, a que nós chamamos
abscesso. Note-se que a designação de abscesso
designa-se apenas à transformação cavitária

purulenta devida à destruição enzimática de um tecido; nas cavidades clonícas pode Tb ocorrer uma inflamação purulenta, mas o aparecimento de pus nesses cavidades pré-existentes ã se chama abscesso, chama-se empíema - (pleural, pericárdico, peritoneal, articular, etc).

O PMN nunca pode experimentar a transformação purulenta a não ser que tenha realizado fagocitose de algo, nem sempre de agentes microbianos.

O abscesso termina quando se constituem determinadas formas de escleromorfos que são insensíveis à ação enzimática; se o indivíduo ã tem capacidade de síntese desses escleromorfos, (por ex, se o indivíduo passa fome), a infecção baixa, nunca mais se detém; camudamos entã para o FLEIMÃO. Fleimão é uma supuração purulenta que ã se limita.

A presença de PMN não representa de maneira alguma evolução purulenta, mesmo que estes sejam em grande nº; pare que haja supuração verdadeira, é necessário que o PMN sofra uma transformação estrutural, que se caracteriza pelo início de um rápido processo de autodigestão, feito a partir de enzimas proteolíticas, liberadas no interior do seu citoplasma; é isto que caracteriza a supuração; a transformação pirocítica (para além da posterior proteólise dos tecidos). O pirocito é o resultado da transformação do ~~PMN~~^{PMN}, mas ã é um polinuclear amoro - as alterações nucleares da morte do PMN ã são suficientes para explicar a supuração, temos que ter a certeza que estamos perante um processo de digestão autolítica.

Quando há verdadeira evolução para a supuração, isso significa que o PMN não pode realizar de qualquer maneira a lise dos agentes microbianos; isto depende das particularidades

o próprio agente microbiano ou dos condições
do PMN.

As acções do PMN vão avançar c/ a 2ª fase
do P.I.; ele é essencial/re resultante da mi-
gração celular, principal/re dos P.M.N.; se ã hou-
ver migração celular a inflamação é mono-
nuclear.

Agora, c/ o desenvolvimento deste 2º fase
vamos ter nova/re a libertação de proteínas
alteradas, de factores procoagulantes, de cininas,
etc.; vamos ter vasodilatações, etc.; vamos ter
um 2º processo, agora mais lento, podendo
haver alterações dos tecidos, c/ necrose, le-
vando ao já falado abscesso, à volta do qual
podemos ter um processo suplenatório que pode
durar anos (para isso basta que persista o agen-
te causal); Ex: Osteomielite crónica por
estafilococos, que dura anos sem deixar de ter
as mesmas características, a ã ser um aumen-
to progressivo de esclerose periférica. O maior
estímulo para a produção do colagénio é a
actividade colagénica; a cicatriz fibrosa
será tanto maior quanto maior for a destrui-
ção de colagénio na fase inicial.

Nota acerca da diapedese: se ã persistir o
agente causal, passadas 24 ou 48 horas, os vasos
tornam-se refractários à saída de f's; estes fe-
nómenos são de origem electostática (despola-
rização da membrana).

Nota acerca da fixação: como sabemos, pela acção
de histamina a f endotelial contra-se e permite uma
passagem do PMN; além disso ele muda as cargas de
permissão a fixação, a aderência do PMN à f endo-
telial. Mas além disso, a f endotelial pode ainda
ser estimulada pela serotonina libertada pela plaquetas,
e possui o mesmo efeito de histamina nos mastócitos.
Mas as rugosidades da f endotelial vão ainda

Ajudar na desagregação plaquetária, iniciando a formação de uma rede de fibrina no local, a qual vai prender os PMNs, ajudando-os portanto na sua fixação.

É um peptídeo que o megatioroblasto / tem a origem na membrana endotelial de tipo II, a qual se encontra depositada nas camadas íntimas das paredes vasculares e em quantidades com um período intermitente de grande número de células.

Nota: raramente presentes em agregações de plaquetas; isto é um caso de que o megatioroblasto vai sintetizar a fibrina, a qual se fixa no substrato a partir de que é liberada e se deposita.

DAVID ANDRADE

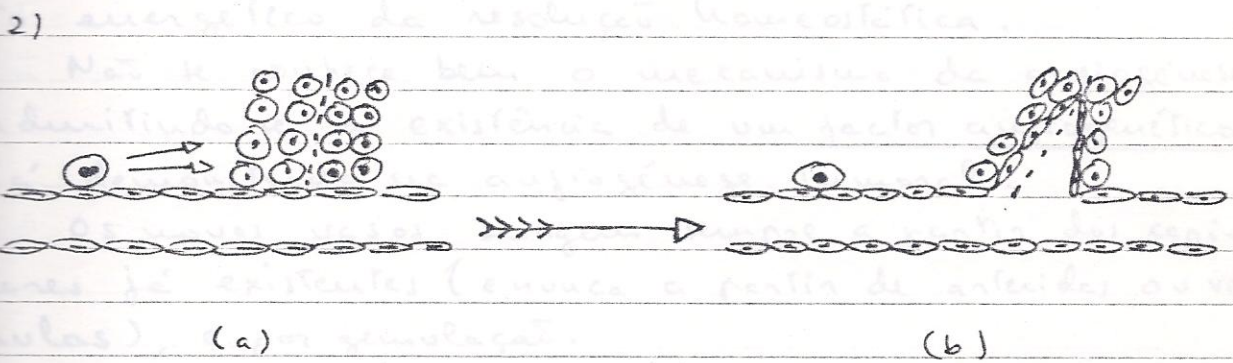
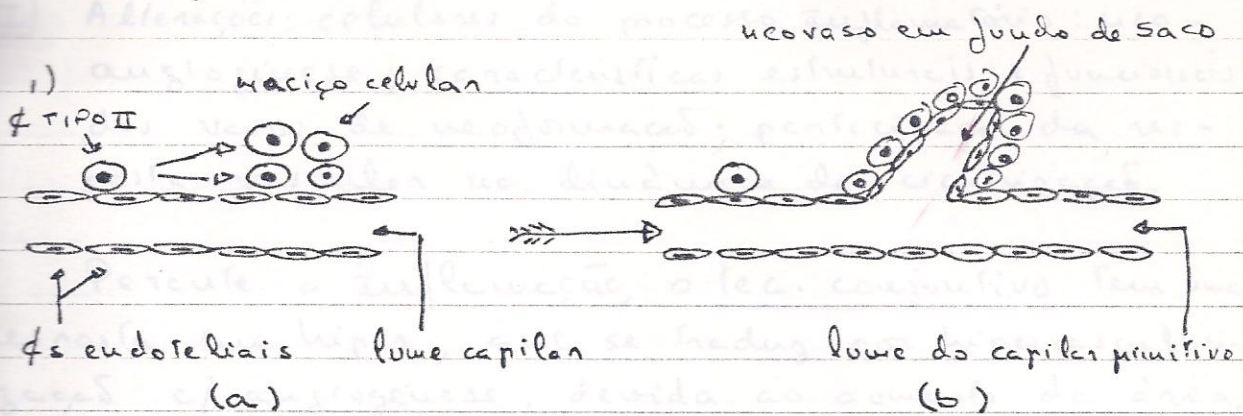
Aditamento à 13ª aula

Na pag. 13.3, linha 23 (..... dentro dos neovasos.), de-
ver-se-á ainda dizer que:

é bem possível que o miofibroblasto tenha origem na ϕ endotelial de tipo II, a qual se poderia diferen-
ciar em miócito da parede vascular e em fibroblasto,
com um período intermediário de grande síntese de cola-
géio.

Nota: antigamente falava-se em colagenização da fi-
brina; isto é um erro. O que acontece, é que à medi-
da que o miofibroblasto vai sintetizando colagéio, es-
sa fibra vai substituir a fibrina, que é reabsorvida e de-
saparece.

Neovangiogénese



Essencialmente há 2 teorias que tentam explicar a formação do neovaso:

1) Do lado das células endoteliais dos capilares, há as endoteliais de tipo II, que são stem; estas se movem ao longo do capilar, formando uma massa de células que se organiza, ficando o novo vaso formado regular de células que se crescem a partir das endoteliais do capilar formando um novo vaso (Fig. 1)

2) Teoria da diferenciação: as células endoteliais de tipo II formam 2 camadas de um lado a 2 camadas do outro; dessas 4 camadas, as interiores diferenciam-se em células endoteliais, criando um lume capilar e se acham de novo (Fig. 2).

Donde se vê que, nestes vasos, há uma maior vascularização, o que os torna mais eficazes nos processos metabólicos e no transporte de energia, ao ser de células endoteliais, mas a sua formação de diferenciação está associada por se desenvolver, tal como os outros capilares já existentes, ou de vasos já existentes.

II Alterações celulares do processo inflamatório: neo-angiogénese; características estruturais e funções dos vasos de neoformação; participação da resposta vascular na dinâmica de cicatrizações.

Perante a inflamação, o tec. conjuntivo tem uma resposta em hiper, que se traduz por hipervascularização e/ angiogénese, devida ao aumento da área, pelo edema e pela entrada de novos fs, ao aumento energético da resolução homeostática.

Não se conhece bem o mecanismo da angiogénese, admitindo-se a existência de um factor angiogénico, já demonstrado na angiogénese tumoral.

Os novos vasos surgem sempre a partir dos capilares já existentes (e nunca a partir de artérias ou vénulas), e por gemulação.

Essencial/te há 2 teorias que tentam explicar como se dá a neoangiogénese:

1) Ao lado dos fs endoteliais dos capilares, há fs endoteliais de tipo II, que são stem; estas fs iniciam formar ao lado do capilar um cordão mecido de fs, as quais se organizariam, ficando e/ uma disposição regular de fiadas, que ao crescerem atracem as fs endoteliais do capilar, formando uma continuidade, dando origem aos novos vasos (fig. 1)

2) Teoria da diferenciação: as fs endoteliais de tipo II formam 2 camadas de um lado e 2 camadas do outro; dessas 4 camadas, as interiores diferenciam-se em fs endoteliais, criando um lume capilar que se enche de sangue (fig. 2).

Durante algum tempo, estes neocapilares terminam num fundo de saco, o que os torna pouco eficazes na troca metabólica e no fornecimento de energia ao tecido inflamatório; mas e/ o evoluir da situação eles acabam por se anastomosar, talvez ao acaso, e/ outros capilares pré-existentes ou de neoformação.

Se as condições de funcionamento desses fundos de saco fossem idênticas às dos vasos normais, formaria-se imediatamente um trombo no seu interior, pois estes divertículos têm durante um tempo possibilidades de fluxo; são como que mini-aneurismas, sendo portanto todas as condições para a trombose. Porém, o sangue não coagula, porque as ϕ s endoteliais neoformadas têm grande capacidade de produção de heparina.

Outra característica destes neovasos é que eles não possuem substância intersticial. Além disso têm membrana basal constituída, nem têm durante algum tempo as ϕ s que produzem o circuito endotelial permanente, ou, se as têm, estas não permanecem.

Os neovasos têm a mesma capacidade de controle selectivo da entrada e saída de líquidos, e constituem portanto umas solidões dos vasos principais por onde se faz constantemente a exsudação. Mas eles tb são pouco ou nada sensíveis à acção dos mediadores do P.I., não respondendo à SHT, à histamina, às cininas, etc, e por isso contribuem para o aumento do P.I. sob o ponto de vista de forte edema e saída de elementos celulares.

Nota: há uma excepção: os neocapilares do cordeão telangiectásico respondem da mesma maneira que os capilares adultos pré-existent.

Mas estes capilares de neoformação não se mantêm, sofrendo um processo de involução que acompanha a diminuição do componente exsudativo, directo pela circulação venosa e principal/te pela circulação linfática, e ainda por uma acção enzimática dos elementos celulares que a si se encontram. Esta involução capilar faz-se através da colagenização do material glicoproteico que constitui o ci-

mento endotelial, e envolve 2 tipos de ϕ s:

1) a ϕ endotelial de tipo II que num determinado momento começa a produzir tb material que sofre organização reticulínea e material que sofre organização colagénica.

2) o miofibroblasto: é uma ϕ c/ características próprias, que a individualizam do miócito ou do fibroblasto; tem grande capacidade de contração (mas menor que a do miócito) e de movimentação. Tem origem capilar e existe nos capilares, arteríolos e vénulas; pode diferenciar-se em fibra muscular lisa das paredes dos vasos, ou em fibroblasto do tecido conjuntivo após ter tido um período de grande síntese de colagénio. Ele é o elemento essencial que produz as fibras colagénicas que vão constituir o suporte da cicatriz. A produção do colagénio é estimulada pelos fragmentos de fibrina do P.I.; isto porque a fibrina estimula uma hiperplasia dos miofibroblastos. Esta fibrina movém em grande parte dos neovasos, pois que se deu um embolamento progressivo dos ϕ s endoteliais, que deixaram de produzir heparina, permitindo a coagulação dentro dos neovasos.

Portanto, este tecido sofre uma evolução, transformando-se num tecido rígido onde a circulação é cada vez menor, até desaparecer por completo; forma-se nesse local uma cicatriz.

II Gomo Carundo Telangiectásico

O tecido conjuntivo da derme, quando ã se encontra epitelizado, cria uma neoformação vascular c/ as características dos capilares adultos funcionais pré-existentes — o gomo carundo telangiectásico.

Este tipo de tecido aparece m^{to} nas lesões

nos membros inferiores, sobretudo no terço infe-
rior de perna, e tb nos lábios e nas extremi-
dades; ele continua ser a delícia dos curandeir-
es que o destroem c/ umhato de mata ou outros
medicamentos; ele é aquilo a que o povo costuma
chamar "ferida c/ carne esponjosa".

Estas inflamações observam-se normal/te
em 2 situações:

1) Quando há ulcerações do revestimento, quan-
do o tecido conjuntivo fica desnudado e se tor-
na saliente

2) Quando há grande pressão hidrostática
local, como acontece nos membros inferiores.

Segundo parece, a principal causa de angio-
genese é o abaixamento da pressão da pele quando
esta fica ulcerada e se torna saliente; tudo in-
dica que a neocangiogénese depende de pressão in-
tericial do tecido conjuntivo. P.Ex, supondo que
obrigamos a pressão de um vaso a zero, verificamos
que as ϕ s endoteliais se tumescem, se mul-
tiplicam, e que preenchem o vaso na sua tota-
lidade; por outro lado, havendo pressão no interior,
esta proliferação vai fazer-se para o exterior, pe-
rmitindo uma neocangiogénese, a que se segue to-
do o processo de cicatrização já falado

O gomo carnudo surge entã quando o
estímulo angiogénico ã desaparece, quando
se dá a cicatrização, pois que o processo prolife-
rativo é constante.

Quando se retina o epitélio, o tecido
conjuntivo desnudado vai reagir, vai tb ter uma
resposta fibroblástica, ao mesmo tempo que se
dá a neocangiogénese, e é toda esta proliferação
que vai dar aquele aspecto de carne esponjosa.

Se analisarmos o gomo carnudo, nele
encontramos todo o processo de neocangi-
ogénese anterior/te falado: à superfície tem

necrose e exsudado fibrinoso que está a perder-se, pois que não existe uma verdadeira fronteira, existe apenas tecido conjuntivo desnudado, exposto para o exterior; imediatamente abaixo aparece edema acentuado c/ vasos de neoformação, e, à medida que nos aproximamos do pé do gomo carnudo, de sua profundidade, vamos encontrar vasos c/ material eosinófilo, em seguida c/ material mais amarelado, e por fim uma zona de hialinização.

Este gomo carnudo ã vai ter possibilidade de dominar a sua evolução, a não ser que se faça a epidermização; no entanto, o epitélio só regenera se for para cobrir uma superfície situada ao mesmo nível ou mais abaixo, e não regenera se a superfície ulcerada estiver acima da sua — para isso, para baixar a ferida e permitir a regeneração do epitélio, é que os curandeiros queimavam as feridas.

Os gomos carnudos telangiectásicos constituem o substrato estrutural e morfológico das chamadas Úlceras de Barraud. Estas, podem ter diversas causas, entre as quais podemos considerar aquelas relacionadas c/ problemas circulatorios (varizes); estas úlceras ã difíceis de cicatrizar, pois que há ulcera e grande pressão hidrostática; este factor angiogenético está constantemente a ser debitado em grande quantidade, ã permitindo portanto a cicatrização pois o epitélio ã não pode cobrir a zona; o gomo torna-se saliente devido à grande pressão intersticial e ã cicatriza.

Os curandeiros usavam o seguinte método no seu tratamento: primeiro mandavam o doente estar deitado um dia inteiro c/ a perna ligeiramente mais alta do que o corpo (corrigem assim o factor hidrostático, que é crítico); em seguida fazem o envolvimento da área da ferida, cor-

ajuda c/ este envolvimento a estase venosa,
o que é mais importante, comprimindo o
saco de tal forma, que ele fica ao nível do
sistema permitindo a sua regeneração. Se vin-
mos a ferida 48 horas após esta operação,
verificamos que ela já está reduzida a me-
tade ou menos, que a cicatrização já está
quase completa. O único tecido que ã regene-
ra fácil/te é o tecido elástico.

Portanto, o gomo carundo telangiectásico
é um tipo de resposta essencial/te edemática e
vascular, em que a ϕ endotelial é chamada
a responder.

Cicatriz Queloidiana

A resposta conjuntiva que acompanha a invo-
lucão da angiogénese pode ser alterada, pode ha-
ver um erro, uma disfunção dos ϕ s miofibroblás-
ticos, c/ hiperplasia do miofibroblasto e hiper-
produção de colágeno; quer dizer, em vez do
influxo ser detida pela homeostasia que
resulta da cobertura epitelial, a cobertura epi-
telial tarda, ã se dá, e então o processo proli-
ferativo fibroblástico é grande, c/ enorme produ-
ção de colágeno; então, vai-se produzir ã uma
cicatriz lisa e regular, mas o contrário, a ci-
catriz queloidiana, o quelóide.

O quelóide é essencial/te uma lesão proliferati-
va hiperplásica, que resulta do não funcionamento
do mecanismo de travagem da resposta mesenqui-
matosa que deveria ocorrer quando o epitélio
estiver reconstruído; o epitélio reconstrói-se, mas
baixo, o tecido conjuntivo continua c/ uma
resposta proliferativa, como se ainda precisasse
de crescer, ou seja, como se ainda não estivesse
controlado pelo epitélio funcional.

A cicatriz queloidiana tem entre uma alteração de forma, fica uma cicatriz saliente, exuberante, dura e cordonal; o maior problema é que as relações epitélio-mesênquimatosas não são completamente perturbadas porque um corion quelóide (quer dizer, uma derme quelóide) não tem diferenciação estrutural própria, não forma uma verdadeira derme. Este corion não vai possuir estruturas essenciais como sejam as glândulas sudoríparas e as glândulas sebáceas; tb não tem foliculos pilosos e a inervação vegetativa de pele, (sobre a qual pouco sabemos, que tem certamente uma função importante), pode estar muito comprometida, não existir; isto passava-se na derme média, mas tb a derme profunda está alterada. A principal actividade da derme profunda, para além do transporte dos vasos principais, é o estabelecimento das relações da pele c/ a hipoderme, c/ importância sobretudo na atenuação dos fenómenos traumáticos; não podemos caminhar na pele e fazer um movimento de deslizamento, que ela aguenta; mas no ~~que~~ quelóide, a perda do tecido elástico, muito forte, compromete a possibilidade de deslizamento do conjunto derme-epiderme sobre a hipoderme; então, esta pele, c/ todas estas alterações estruturais e funcionais, fica sujeita à destruição fácil; as próprias unidades hexagonais não se dispõem correctamente, e as ϕ s epiteliais não sofrem a sua evolução normal, são ϕ s epiteliais anormais. Tudo isto forma o quelóide um tecido de fácil ulceração.

O quelóide é portanto uma má cicatrização devido a disfunção das ϕ s miofibroblásticas, c/ consequências estruturais e funcionais de desorganização da pele.

Nota: tanto o quelóide como a formação de doença de Dupuytren (a estudar a seguir) são molificações c/ possibilidade de evolução; o cola-

que é criado a mais por estes ϕ s, tem uma capacidade de modelação, e, c/ o tempo, a cicatriz pode desaparecer quase completamente sendo então o tecido conjuntivo reestruturado.

Doença de Dupuytren

Há casos em que o miofibroblasto pode ter uma proliferação espontânea, fazendo aparecer cicatrizes onde não houve nenhum processo inflamatório. Este tipo de comportamento pode aparecer em ex. nos palmos das mãos e nos plantos dos pés; aparecem nos palmos das mãos cordões duros, fibrosos, que a certa altura impedem a movimentação dos dedos, ficando a mão numa abdução fixa — Doença de Dupuytren.

O exame histológico mostra um tecido infiltrado c/ ϕ s miofibroblásticas e excessivo colágeno, que não se deixa atravessar pelo tecido intersticial.

A doença de Dupuytren é portanto um exemplo de comportamento dos miofibroblastos.

Sistema Monocítico-Macrofágico: estrutura e funções. Mecanismo geral de mobilização deste sistema.

O sist. M.M. possui tal como os PMN e os linfócitos, um território stem (medula óssea), um território de permanência (vasculas) e uma possibilidade de circulação através dos tecidos.

É real a importância deste sistema, não só na captura e processamento do antígeno, mas TB como elemento participante e auxiliar do mecanismo efectos dos ϕ s imunocompetentes. Assim, este sistema estimula a actividade imunológica es-

pecífica dos linfócitos.

O sist. monocítico-macrofágico actua nas situações mais diversas, e tem grande importância no desenvolvimento da inflamação, na qual intertem na 3ª fase.

O monócito, representante sanguíneo do macrofago, nasce na medula óssea; há um monoblasto, depois um promonócito e por fim o monócito, no sangue periférico.

Na hemogramas, o monócito aparece com 2,5 a 8%, quantidade muito variável de pessoa para pessoa e com um significado qualitativo quase nulo; isto é, quando nos aparece uma taxa de PMN ou de linfócitos muito aumentada, podemos tirar conclusões sobre o estado do doente, mas quando a taxa de monócitos varia, nada podemos concluir: isto porque o monócito no sangue é uma célula inactiva, ainda não é um órgão effector; para se tornar effector ele tem que chegar aos tecidos, onde completa o seu desenvolvimento funcional, adquirindo capacidade fagocítica.

É a travessia transendotelial que faz com que o monócito desperte para as suas funções fagocíticas, que faz com que ele se transforme num macrófago.

Em condições fisiológicas, o macrofago é responsável pela fagocitose de detritos proteicos ou outros, resultantes dos processos normais de turnover do colágeno, de produtos das membranas basais, de produtos de secreção, etc.

Este macrófago fisiológico tem prolongamentos muito compridos no

Por isso, e um movimento amebóio muito rico, nunca estando imóvel. No processo inflamatório estas células vão exercer funções suprafisiológicas, vão ser estimuladas; vão ter uma maior actividade estrutural, citoplasmática com aumento fraco de funções, e vão ter uma certa acalmia na sua movimentação. Criou-se então o macrófago estimulado ou activado, que é estimulável pela fagocitose de muitos agentes microbianos e pela secreção (função que os PMN não possuem, pois só secretam substâncias activas quando no local de hidrólises ácidas, proteólises activas em meio neutro, euglicinas activadoras de fracções do complemento, lisosima, etc. Portanto, a reacção fagocítica vai ser continuada por uma acção lítica no exterior. Mas a fagocitose dos macrófagos é diferente da dos PMN. O macrófago faz macrofagocitose, que é uma propriedade semelhante à dos PMN (microfagocitose), mas talvez com mediadores diferentes e tb com possibilidades diferen-

O PMN fagocita apenas pequenos elementos como os cocos, mas já não fagocita os bacilos; daí para cima são os macrófagos que actuam, fagocitando mesmo elementos que são maiores que eles.

O macrófago pode exercer uma fagocitose "intencional"; quer dizer, não uma fagocitose casual como a dos PMN (resultante de uma diapedese local quando da vasodilatação e do quimiotaxis).

mo), mas é uma fagocitose intencional, mediada por sinais, proteicos ou celulares; há não só um quimiotatismo (como com os PMN), mas, para os fazer sair em determinado sítio, há uma distorsão direccional, isto é, o macrófago é chamado para aparecer num certo sítio e aí exercer uma determinada função; há factores que estimulam o monócito no sangue, que vai p.e. a viajar na V. cava inferior, que lhe estimulam, que lhe dizem em que sítio do sistema vascular ele tem que sair para ir desempenhar uma determinada função.

Contrariamente aos PMN, que morrem na inflamação, as fs do sistema M.H., (assim como as linfóides), voltam normalmente ao sangue ainda em condições de capacidade vital; o macrófago possui enzimas muito fortes que lança no vacuólo de fagocitose, mas não necessita de morrer como o PMN, pois segrega para o exterior a maior parte das enzimas que activou nos ~~vacuólos~~ vacuólos de fagocitose.

Isso significa que o macrófago tem uma capacidade de intervir sobre o território onde está, de uma maneira muito mais forte do que o PMN.

Se o macrófago não tivesse este poder, se não fosse capaz de criar à sua volta um ambiente de actividade enzimática capaz de destruir p.e. a elastina, a reticulina, o colagénio, ele teria a sua movimentação, depois da fagocitose, muito limitada; o macrófago poderia andar apenas nos tecidos intersticiais mais flosos, podia estar dentro dos vasos ou sair deles, mas dificilmente

seria permitida uma migração extensa nos
tecidos conjuntivos. Portanto, devido à sua
capacidade enzimática, o macrófago consegue
fazer migrações extensas, mesmo na der-
ma, que é rica em fibras elásticas, de re-
tículo e colagénio.

Esta intervenção sobre os tecidos é importan-
te pois os fragmentos de colagénio resultan-
tes de toda a actividade colagenolítica, seriam
principalmente os sinais capazes de exercer o
quimiotatismo direccionel sobre as ϕ s do sist.
M.M. Além disso, a actividade colagenolítica
é o melhor estimulante da actividade
magenoformadora.

Este sistema M.M. é capaz de fagocitar
específica, estimulada não pela natureza do
agente invasor, mas pela configuração espacial
tridimensional, das substâncias; assim, fo-
ram as substâncias que estão no estado físi-
camente cristalino despertam a macrofagocitose,
independentemente da sua constituição qui-
mica. Biologicamente, para que as substân-
cias sejam aceites, têm que estar no estado
crystalino.

P.ex.: as ϕ s do corpo amarelo produzem hor-
mona esteróide, a progesterona, em estado a-
morpfo, que pode assim ser utilizada para a
ocorrer sobre a mucosa do útero e depois
metabolizada. Mas, se por alteração dinâmi-
ca do corpo amarelo se acumula progesterona
no seu interior durante algum tempo, en-
tão, esta grande quantidade de progesterona
tem tendência para cristalizar; a partir
do momento em que cristaliza, e apesar
de ser uma substância produzida pelo pró-
prio organismo, uma hormona natural, ela
comportar-se em relação às ϕ s do sist.

M.M. como uma substância estranha, sendo de imediato fagocitada. Nós observamos nestes ovários o aparecimento de lesões granulomatosas, com cristais de progesterona no interior do citoplasma dos macrófagos.

Ex. 2: O mesmo se passa em relação ao colesterol que é eliminado pela bile; em certas alterações da vesícula o colesterol pode precipitar, formando cálculos; se estes cálculos forem de colesterol amolecido (cálculos arredondados, moles, que podemos pulverizar facilmente), não há problemas; mas se o colesterol cristaliza no interior da vesícula, isso vai originar um processo inflamatório, uma colecistite. Ao fazermos o exame histológico vamos encontrar inúmeros ϕ s gigantes que têm no citoplasma cristais.

O que são ϕ s gigantes? — Por vezes, há massividade de uma evolução no macrófago; por ex., se uma ferpa de madeira penetra na pele e não é retirada, nós vamos observar a formação de uma espécie de jóia à volta dessa ferpa, constituída por degeneras, centenas de células, agora multinucleadas. São ϕ s com vários núcleos, 4, 8, 16, 32 núcleos, e que durante muito tempo conservam uma relação núcleo-citoplasma normal; estes ϕ s chamam-se ϕ s gigantes e são uma evolução de optimização dos macrófagos, no intuito de aumentarem a sua capacidade digestiva, de aumentarem a sua capacidade enzimática. Esta ϕ gigante mantém ainda a capacidade de fagocitar.

Podemos distinguir três tipos de ϕ s gigantes: as ϕ s gigantes de Langhans, as ϕ s gigantes de corpo estranho e as ϕ s gigantes que aparecem em certos tumores.

1) ϕ s gigantes de Langhans — quando

injeção pelo bacilo de Koch, o núcleo do macrófago divide-se progressiva e consecutivamente até que se atinja o equilíbrio entre a capacidade que o bacilo tem de estimular a divisão e o grau de divisão já manifestado; os núcleos distribuem-se regularmente à periferia, constituindo uma forma de fechadura, a relação núcleo-citoplasma é normal.

2) Os gigantes de corpo estranho: há subtipos inertes que têm tb um efeito estimulante da divisão nuclear, mas este efeito é condicionado por um mecanismo metabólico; este mesmo condicionamento metabólico origina ϕ s com 2 aspectos essenciais: a) os núcleos têm tendência a distribuírem-se regularmente, amontoando-se e dispersando-se à volta do corpo estranho, como as múltiplas localizações que este toma no citoplasma; b) a estimulação da divisão nuclear vai-se mantendo, o número de núcleos vai aumentando, a combato pelo citoplasma, até que se forma um ϕ inviável, que se autodestrói.

3) Já as ϕ s gigantes que aparecem em certos tumores melígnos apresentam uma diferença essencial que é a perda da relação normal núcleo-citoplasma, em favor do núcleo.

Os macrófagos podem funcionar agentes, excretando as suas enzimas para os tecidos, e criar condições para a manutenção do processo inflamatório. Criar um tecido com tendência para a cronicidade, o tecido granulomatoso crónico, ou as variações deste tecido, um subtipo, que entende já uma organização estrutural dos macrófagos nos tecidos, a que chamamos granuloma.

Não se deverá portanto confundir o tecido granulomatoso crónico com o granuloma, e aiu-

da com um terceiro tipo de tecido já referido, o tecido de granulação. Vamos estabelecer resumidamente as suas características.

Nós tivemos aquela inflamação puramente exudativa, que nos ia dar o tecido inflamatório simples.

Tivemos tb aquela P.E. em que havia intervenção de neutrófilos, com libertação de enzimas lisossômicas, que nos ia dar um tecido inflamatório de granulação.

Depois fizemos um outro tecido em que havia intervenção de f.s. mononucleados, que era o tecido granulomatoso crônico ou o seu subtipo, o granuloma.

O tecido de granulação será portanto aquele que se forma quando há uma inflamação com abundante neovascularização, e tem este nome pois refere-se a um conceito clínico de observação macroscópica; estas feridas, abertas, quando observadas diariamente pelo médico, mostram umas formações nodulares, umas granulações, umas formações salientes na sua profundidade; há uma granulação, um crescimento; então, o clínico diz que está a observar granulação no fundo da ferida, diz que esta ferida está a cicatrizar porque granula bem.

O granuloma é já completamente diferente. Usa-se o sufixo "oma" não porque este tecido seja tumoral, mas porque apresenta uma forma nodular; este tecido pode tb chamar-se proliferativo ou produtivo, querendo isto dizer que há produção de f.s. — enquanto os outros tecidos possuem f.s. resultantes da exudação capilar, no granuloma (e no tecido granulomatoso) há um neoaparecimento, há enriquecimento dos tecidos

as novas que eventualmente até prolifera-

Macroscopicamente, vemos as lesões granulomatosas com carácter nodular, circunscrito. Se olharmos para um pulmão com qualquer tipo de inflamação granulomatosa, por ex, um pulmão com nódulos de inflamação nodular (tuberculose), vemos nódulos espalhados no pulmão, mais densos, regulares, amarelados, branco amarelado, consistentes, que não crepitam, que não têm ar, porque a estrutura alveolar está ocupada por um fe-

Se ao lado tivermos um pulmão com neoplasias (pulmonares) neoplásicas, um verdadeiro "tumor", um verdadeiro tumor, nós podemos enganar-nos e dizer que estamos perante uma tuberculose; se bem que haja alguns sinais que ajudam na distinção, no diagnóstico, o patologista facilmente pode cometer um erro. Então, o exame histológico vai ser decisivo.

E então, na inflamação granulomatosa, podemos encontrar diversos tipos de ϕ s, como os macrófagos, as ϕ s gigantes, as ϕ s epitelíoides e os linfócitos; aparece tb o plasmócito, ϕ efectora do sistema linfóide B.

Sabemos então que a inflamação granulomatosa crónica é caracterizada por uma exclusão de actividade macrofágica, por vezes mesmo com formação de ϕ s gigantes.

E quando é que se pode falar de granuloma? — o granuloma caracteriza-se por uma resposta diferente dos macrófagos, que se transformam em ϕ s epitelíoides. Estas, ϕ s de citoplasma eosinófilo, amplo e bem definido, com núcleo central, e que se jus-

tapõem como as ϕ s do tecido epitelial, unidas por desmossomas e gap junctions, permitindo a passagem de informações de umas ϕ s para as outras; há um aumento do RER. As ϕ s epitelioides não são activamente fagocíticas, mas podem ter uma função secretora.

Não se conhecem bem os factores que influem na transformação do macrófago em ϕ epitelioide; elas aparecem em reacções imunológicas do tipo de hipersensibilidade retardada, e a sua transformação pode ser mediada pelas ϕ s linfóides.

Para já, aceitamos que a transformação em ϕ epitelioide ocorre sempre que o agente transformador seja fagocitado e permaneça dentro do citoplasma de ϕ sem ser destruído e sem destruir o macrófago, durante um período de tempo mais ou menos longo.

Nessa zona da inflamação, aparecem tb outras ϕ s, os linfócitos T. Estes linfócitos possuem determinados receptores, que são específicos em relação a determinados antígenos. Então, quando este antígeno contacta com os receptores, vai originar toda uma série de transformações, que leva à produção pelos linfócitos de certas proteínas, denominadas linfocinas. Tem-se atribuído às linfocinas uma larga série de acções, como sejam:

- 1) inibição da migração dos macrófagos "in vitro" \rightarrow MIF \rightarrow macrophage inhibitory factor
- 2) quimiotactismo positivo para macrófagos e PMN
- 3) activação inespecífica dos macrófagos (MAF)
- 4) " " específica " " (SMAF)
- 5) " " da produção de antígenos pelas ϕ s

B

- 6) inibição da migração dos leucócitos,
- 7) Acção mitogénica sobre linfócitos em cultura (LMF); etc

Isso permite-nos compreender melhor a formação das epitelíides. É que, o facto do macrófago ficar com os agentes no seu interior por tempo, permite que as linfocinas actuem; resulta, que o quimiotactismo positivo para os macrófagos funciona, fazendo macrófagos até ao local onde se encontra o macrófago com os agentes, e que o MIF actue, inibindo a movimentação de novos macrófagos chegada ao local. Estes então criam condições para que se possam estabelecer relações estruturais e funcionais entre as ϕ s, formando-se então um pequeno nódulo, o granuloma. A justaposição das ϕ s inibe a própria migração, por inibição de membrana.

Vemos então que o macrófago é uma ϕ com fundamental importância em inumeros tipos de situações, respondendo conforme as circunstâncias; há uma relação de especificidade entre a causa (a etiologia) e a histogénese dos processos em que o sist. M.M. colabora.

As inflamações produtivas têm uma variedade (* relação com a), com a qualidade, com a constituição das substâncias que as constituem (contrariamente aos PMN); daí as lesões produtivas, granulomatosas ou proliferativas, sejam tb chamadas de lesões específicas.

Vimos tb que o sist. M.M. tem importância na recepção e processamento dos antígenos, e que coopera com o sistema linfocitário.

O antg seria fagocitado e seguiria 2 destinos diferentes:

- 1) a maior parte seria degradada nos ossomas
- 2) uma pequena parte seria colocada

na sua membrana.

Deste modo, só parte do antg. é utilizado na estimulação linfocitária. Admite-se que o antg., por acção do macrófago, se-ria decomposto em unidades de pequena dimensão, a quem compete então a estimulação dos ϕ s imunocompetentes. O antg. pode ficar intacto muito tempo no macrófago, o qual manipula a mensagem antígenica, difundindo-a e transmitindo-a às ϕ s imunocompetentes, libertando-a lentamente.

Existem elementos para supôr que o processamento do antg. pelos macrófagos, envolve de algum modo o acoplamento do antg. ao ARN.

Na fase ajuente da reacção imune, caberia tb ao macrófago o papel de lampião, um papel regulador do estímulo antígenico; como sabemos, doses demasiado altas, ou demasiado baixas, de antg., não activam o sist. imune; entã, o macrófago actuaria impedindo o estabelecimento da tolerância imunológica, ou favorecendo-a.

Certos antg.s apresentam afinidade para receptores de superfície dos macrófagos, e aí se fixam; entã, este macrófago vai possuir fagocitose específica, pois que terá capacidade para incorporar na sua membrana os antg.s respeitantes aos antg.s referidos (que tinham sido sintetizados pelos plasmócitos e oferecidos à membrana do macrófago); assim, ele restringe o crescimento ou destrói os microorganismos que possuem este antg.

Entã, para que os factores antígenicos atinjam o sist. imunocompetente é necessária a intervenção do sistema M.M.

Assim, se um individuo tem uma doença do sistema M.M., se os macrófagos

em fagocitarem, então esse doente não consegue imo-
bilizar-se, é um indivíduo anérgico — prova
de cooperação macrófago - linfócito.

Contra-prova: os estafilococos possuem antígenos
na sua membrana. O mesmo acontece com
o estreptococos. As crianças do nosso país
são capazes de ter estafilococis e estreptoco-
cas de repetidas, sem contudo adquirirem
imunidade. Isto é explicado pelo facto de
o estreptococos e os estaf., em condições nor-
mais, serem fagocitados, pelos PMN, sem in-
fluência do sistema M.M. Mas se há doen-
ça do PMN, se estes deixam de fagocitar,
ou se fagocitam e não destroem o agente, en-
tão o sist. M.M. é chamado a actuar e pas-
sa a fagocitar os estaf. e os strep., pas-
sando a haver sensibilização, e formou-
r-se a doença granulomatosa crónica da
meninges.

Podemos então dizer que a acção do
sist. monocítico-macrofágico é o ponto de
origem da inflamação difusa para a tri-
nidade; esta 3ª fase é já uma fase im-
muneológica.

Para terminar vamos falar nos ϕ s do
sist. M.M. que perderam a capacidade de viajar,
ou seja ϕ s fixos, pertencentes estruturalmente a
determinados órgãos, fazendo parte integrante de-
les, mas que têm uma função igual à dos ϕ s
móveis do sist. M.M. — capacidade de macrofa-
gocitose de substâncias num determinado estado
físico ou com determinadas características anti-
génicas.

Algumas destas ϕ s fixos, podem, no entanto,
adquirir a capacidade de se movimentarem, co-
mo sejam as ϕ s de Kupfer do fígado, ou as
macrófagos do glomérulo renal.

Assim, as fs de Kupfer ou células pulmoas,
o que prova a sua possibilidade de viajarem.

M^{ts} dos granulocitos do fígado s^{ão} constituídos por
fs de Kupfer, pelo menos em parte; este facto foi
já demonstrado em relação à silicose.

A silicose tem uma parte sistémica, e parte des-
te material que circula e depositado em diversos or-
gãos que não os pulmões, como por ex, o fígado; assim,
foi já demonstrado o aparecimento de SiO_2 silica no
citoplasma das fs de Kupfer.

Outras fs que pertencem a este sist. M.M. s^{ão} as
fs mesangiais do glomérulo renal — s^{ão} tb capazes
de entrar em circulação.

As fs de neuroglia pertencem tb a este sist.
— nos hemorragias cerebrais, os eritrócitos que saem
dos vasos s^{ão} hemolisados, libertando hemossiderina, que
se acumula no estado coloidal (n^{ão} se dissolve), produzindo
reações fagocíticas por parte das fs de neuroglia.

As fs de tipo II do revestimento alveolar, desca-
mam facilmente, fagocitam poeiras e s^{ão} eliminadas pe-
la expectoração junto /te c/ fs do revestimento bron-
quiolar; podem tb atravessar o interstício pulmonar,
atingindo a circulação e indo localizar-se nos gân-
glios.

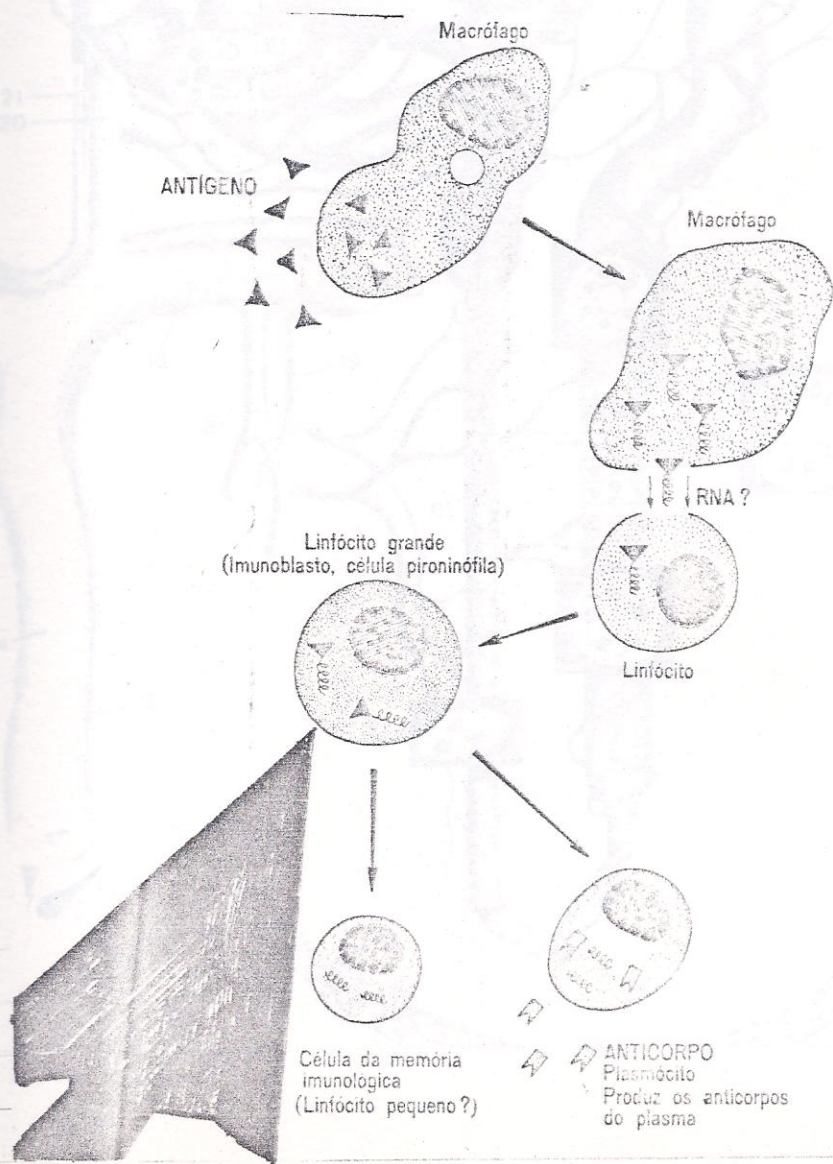
Repare-se que estas fs surgiram no decurso
de uma evolução da espécie humana, acabando
por se localizar em órgãos vitais, onde há necessi-
dade repetitiva de limpeza de detritos ou de produtos
secundários.

Do ponto de vista da vida embrionária haveria elemen-
tos do sist. M.M., que, tendo origem na medula óssea,
seriam colocados nos diversos órgãos, passando a
constituir elementos estruturais desses órgãos.

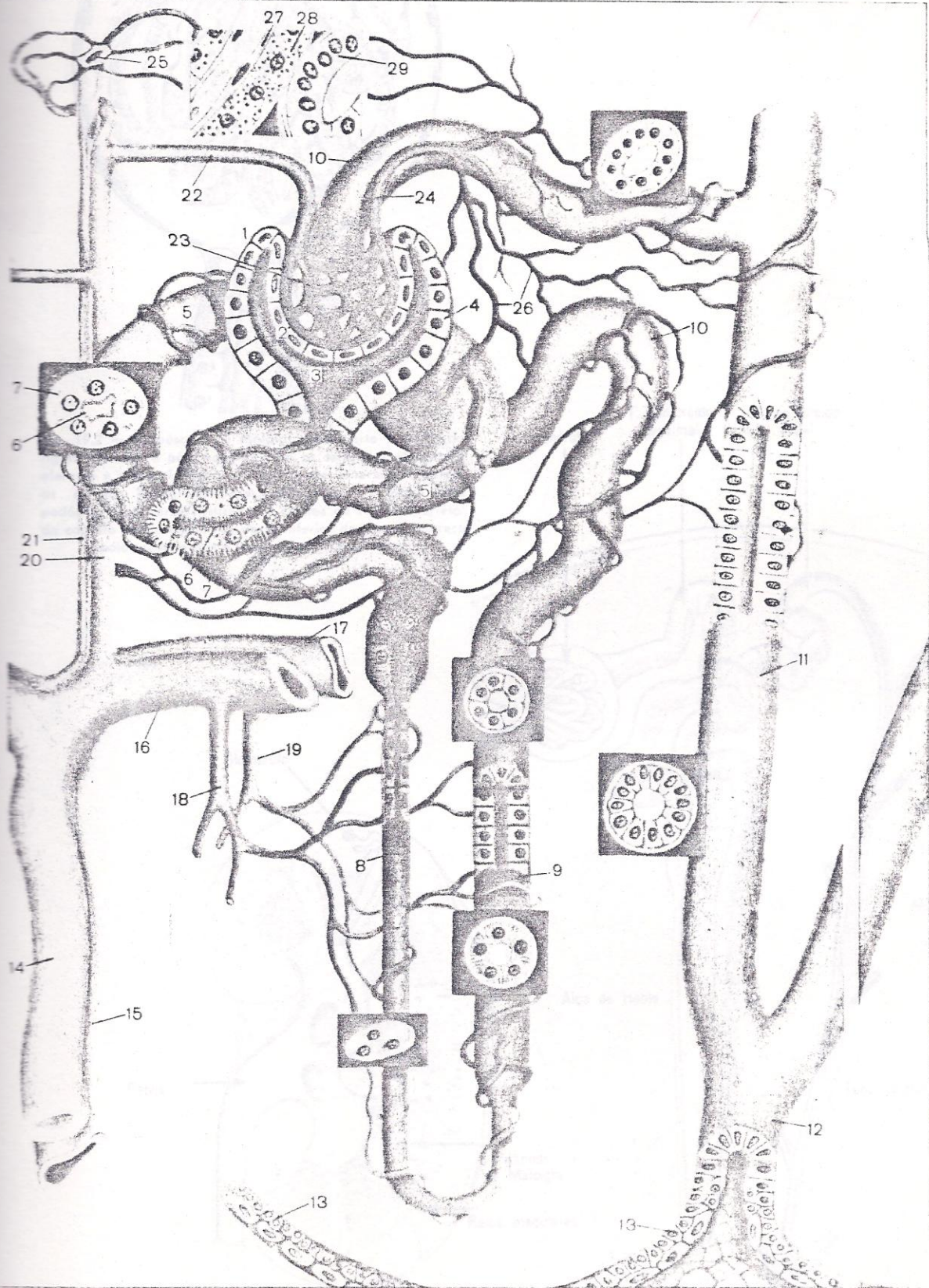
Estas fs do sist. M.M. temiam portanto
muita "sobredonia" no desempenho das suas fun-
ções. Mas mesmo assim, estas fs morrem e a
elas se seguem outras geradas pela medula, não
① tornam já em contacto das.....

... sendo possível que as que morreram ensinasse
 ... que aprenderam ao macrófago, à stem cell
 ... medula óssea.

O sist. responsável pelo fenómeno da "memória
imunológica", quer seja de espécie, de população,
 ... ou individual é o sist. linfóide, e é
 este sist. que iremos estudar a seguir



DAVID ANDRADE



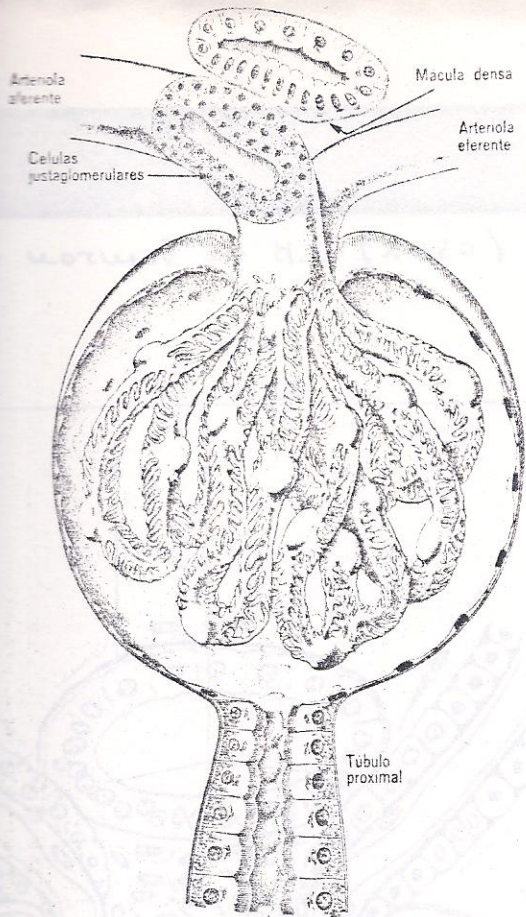


Fig. 19.2 — Corpúsculo de Malpighi. Na parte superior da figura aparece o pólo vascular com as arteriolas aferente e eferente e a mácula densa. A parede das arteriolas mostram as células justaglomerulares. Observar a forma dos podócitos e as características das células do folheto parietal da cápsula de Bowman. Na parte inferior da figura aparece o pólo urinário com o túbulo contorcido proximal.

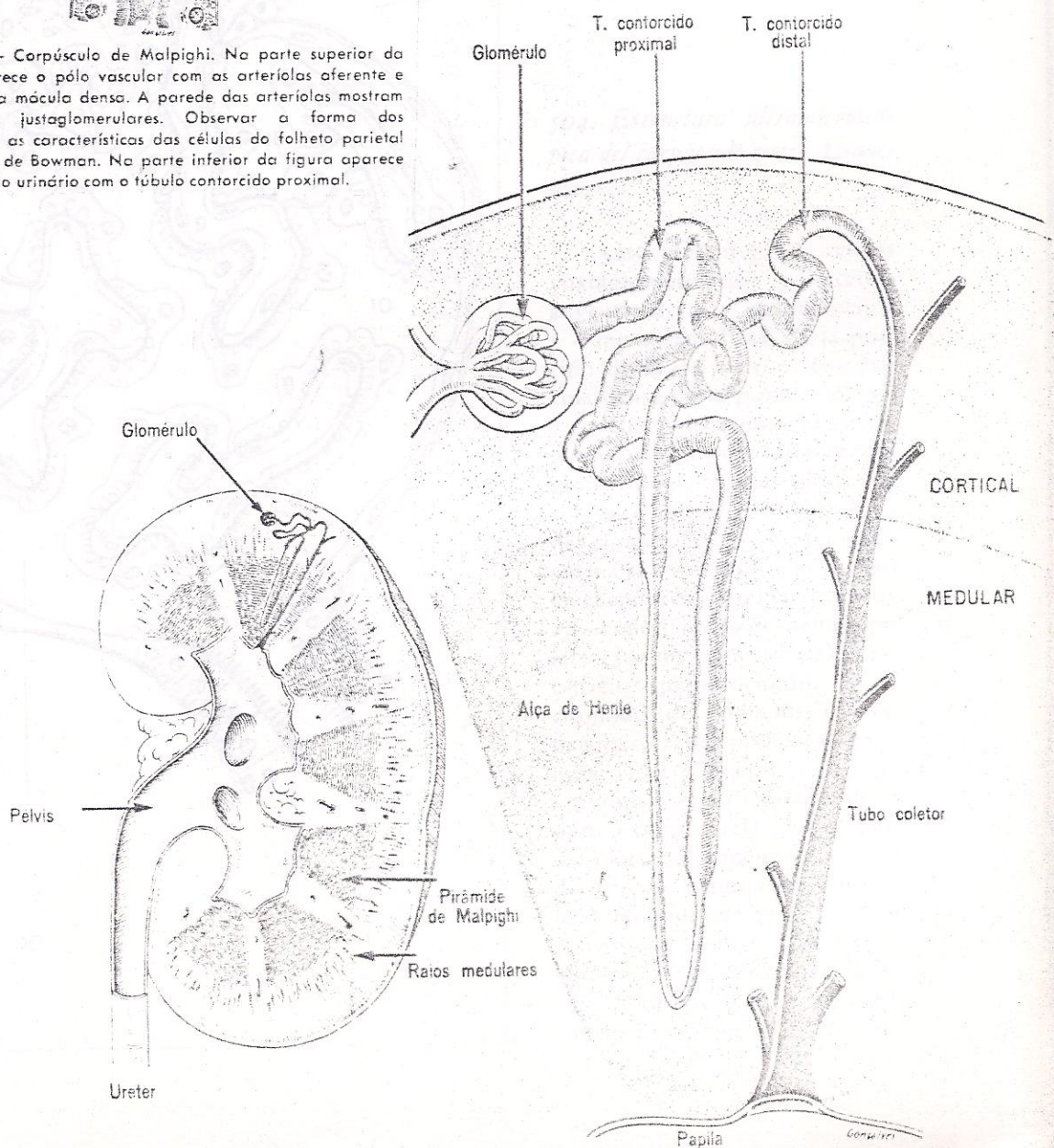
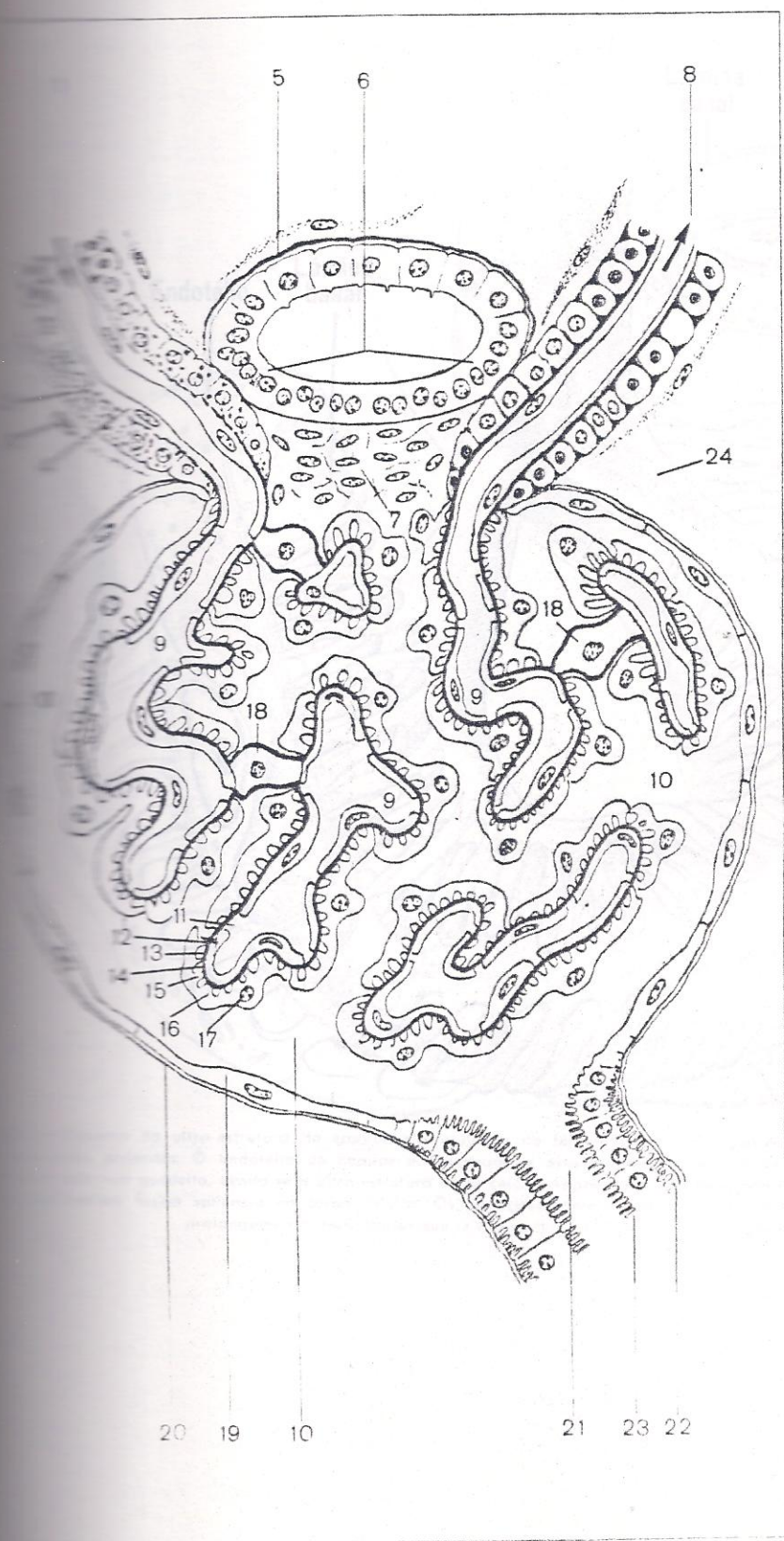


Fig. 19.1 — À esquerda, corte esquemático do rim, representando a topografia geral do órgão. A figura da direita mostra a localização cortical e medular dos componentes do néfron e do sistema de ductos coletores. Os ductos coletores estão represen

Normalis ad H.L. (x220) →



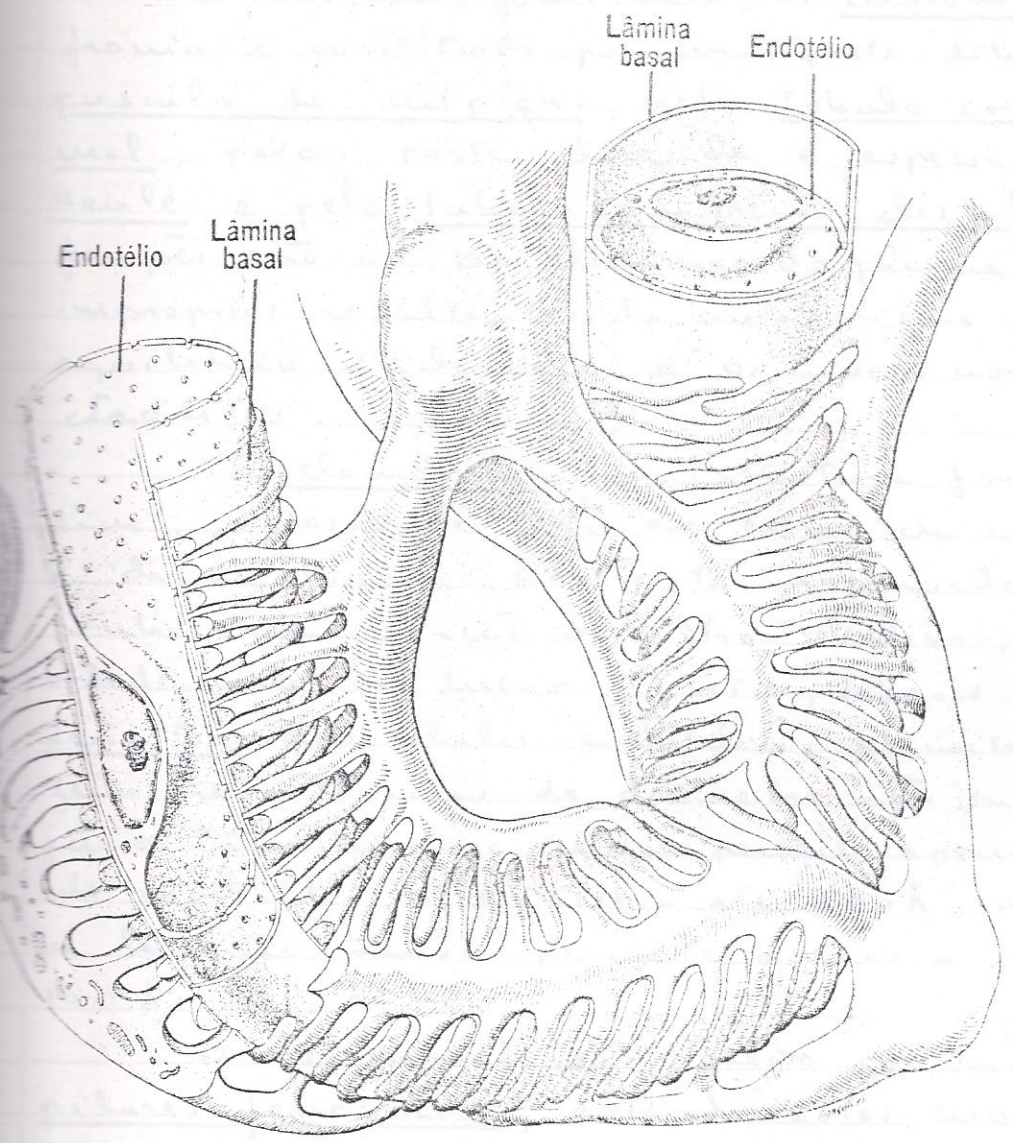
504. Estructura ultramicroscópica del corpúsculo renal. Esquema.

- 1 - vaso aferente; 2 - células yuxtglomerulares; 3 - célula adventicial; 4 - endoteliocono; 5 - membrana basal de la porción distal del nefrón; 6 - mácula densa de la porción distal; 7 - células del complejo yuxtglomerular; 8 - vaso eferente del glomérulo del corpúsculo renal; 9 - luces de los hemocapilares del glomérulo; 10 - espacio capsular del corpúsculo; 11 - poro en el endoteliocono hemocapilar; 12 - endoteliocono del hemocapilar; 13 - membrana basal; 14 - espacio subpodocitario; 15 - citopodos del podocito; 16 - citotrabécula del podocito; 17 - núcleo del podocito; 18 - mesangiocitos; 19 - células de la parte externa de la cápsula glomerular; 20 - membrana basal de la parte externa del corpúsculo glomerular; 21 - porción proximal del nefrón; 22 - estrias basales; 23 - limbo estrigilado; 24 - fibras de tejido conectivo (según E. Kotovsky).

Glomerulonefrite

II Estrutura da junção da rim

Os raios são constituídos pelo epitélio de revestimento, um feixe fibrilar, os vasos e a cápsula de Bowman.



Esquema da ultra-estrutura do capilar glomerular e do folheto visceral da capsula de Bowman. Este folheto e constituído por podócitos. O endotélio do capilar é fenestrado e está apoiado numa lâmina basal contínua. A esquerda vê-se um podócito, vendo-se a ultra-estrutura desta célula. Aparecem ainda dois podócitos não cortados, observando como fazem saliência no corpo celular. Os podócitos contêm prolongamentos primários, dos quais partem os prolongamentos secundários que se vão apoiar na lâmina basal do capilar.

... e os raios são constituídos pelo epitélio de revestimento, um feixe fibrilar, os vasos e a cápsula de Bowman. Os raios são constituídos pelo epitélio de revestimento, um feixe fibrilar, os vasos e a cápsula de Bowman. Os raios são constituídos pelo epitélio de revestimento, um feixe fibrilar, os vasos e a cápsula de Bowman.

Glomerulonefrites

I Estrutura e funções do rim

Os rins são constituídos pela associação de numerosas unidades funcionais, os nefrônios. Cada nefrônio é constituído por uma parte dilatada, o corpusculo de malpighi, pelo tubulo contorcido proximal, pelas partes delgada e espessa da cunha de Henle e pelo tubulo contorcido distal. As suas funções são as de eliminar do plasma os produtos impróprios resultantes do metabolismo e manter o equilíbrio ácido-base e os níveis normais de eletrólitos.

O glomerúlo é a estrutura fundamental do rim; o restante gira em torno da sua estrutura e da sua função. Ele está programado para desempenhar uma função de filtro selectivo, de permissividade cada vez menor; assim, sabe-se p.e., que as fenestras das células endoteliais permitem a passagem de moléculas de diâmetro não superior a 1000 \AA ; já a lâmina rara interna permite apenas a passagem de moléculas de diâmetro até 200 \AA , ao passo que a lâmina densa permite apenas a passagem até 100 \AA .

O glomerúlo é formado por um tufo de capilares fenestrados, estando estes envolvidos pela membrana basal glomerular, que pode ser dividida em três camadas: 1) a camada mais interna, em contacto com as células endoteliais, chamada lâmina rara interna; 2) uma camada central, chamada lâmina densa; 3) uma camada externa, a lâmina rara externa. Todo este tufo vai estar envolvido pela cápsula de Bowman, que possui 2 folhetos: 1) um folheto interno, em contacto com a basal glomerular; 2) um folheto externo, contíguo com o interno, e que forma como que

... para onde são lançados produtos filtrados, que se chama espaço capsular (estes líquidos são depois sujeitos a reabsorção).

O folheto externo ou parietal da cápsula de Bowman é constituído por um epitélio simples paravascular que se apoia na lâmina basal e numa fina rede de fibras reticulares. As ϕ s do folheto interno ou visceral modificam-se durante o desenvolvimento embrionário, adquirindo características próprias. Estas ϕ s são chamadas de podócitos e formadas por um corpo celular donde partem diversos prolongamentos citoplasmáticos, os pedículos. São estes pedículos que envolvem a lâmina basal; os podócitos localizam-se sobre a lâmina basal do capilar, mas a maior parte do corpo celular não se acola à lâmina basal; as ϕ s ficam um pouco afastadas dos capilares, permanecendo a uma distância deles.

Como suporte do tufo de capilares, os capilares glomerulares possuem ϕ s mesangiais em certas regiões da sua parede, ainda dentro da membrana basal. Crê-se que estas ϕ s têm 2 funções principais: 1) função de suporte dos capilares; 2) a função de resíduos que, pela filtração, ficam na parede do capilar glomerular.

O glomérulo filtra diariamente cerca de 180 litros, que são reabsorvidos pelos tubulos na quase totalidade, eliminando-se apenas cerca de 1,5 litros de urina por dia.

A glomerulonefrite, lesão inflamatória do glomérulo, como se pode esboçar, pode ser de frequência bastante grave, podendo mesmo levar à morte. É destas alterações que passamos a ocupar-nos durante esta aula. Elas ocorrem com frequência associadas a diversas doenças, podendo ser induzidas por um agente imune.

II Patogenia das lesões glomerulares induzidas por mecanismos imune. Tentativa de correlações entre as características morfológicas e funcionais do glomérulo renal e a ação patogénica dos complexos imunes em circulação. Conceito de glomerulonefrite.

O termo glomerulonefrite diz respeito a um grupo de doenças, em que as lesões renais são primariamente glomerulares, e as demais alterações dos rins são consequência da lesão glomerular. Neste grupo não se incluem as lesões renais devidas a infecção (pielonefrite). Ainda que não se conheça bem nenhum tipo de glomerulonefrite, hoje em dia há uma forte evidência de que na maioria dos tipos de glomerulonefrites a lesão é causada por depósitos de imuno-complexos nas paredes dos capilares glomerulares.

Os estudos em animais de experiência e em doentes com glomerulonefrites levaram à definição de dois mecanismos de lesão glomerular alérgica:

- 1) lesões mediadas por anticorpos anti-membrana basal glomerular
- 2) localização no glomérulo de complexos anti-g-antc.

O último mecanismo contribui para a maior parte das nefrites espontâneas no homem e no animal, embora na maior parte das nefrites humanas não se conheça o anti-g. responsável. O 1º mecanismo parece representar apenas 2 a 3% dos casos de nefrite, sendo no entanto responsável por grande número de doentes com nefrite fulminante (rapidamente progressiva).

O estudo experimental do 1º mecanismo foi feito por Matsui, no rato, utilizando antes anti-membrana basal do glomérulo renal - Ne-

nefrotóxica ou de Meserji. Sabe-se que no
caso de Goldfarb existe um mecanismo
do tipo, não só contra a memb. basal glomé-
rular, mas tb contra a memb. basal pulmonar.
Descobriu-se a causa que origina a formação
de auto-anti-memb. basal. Uma das hipóteses
é a perda de tolerância dos ϕ s T às baixas con-
centrações de auto-antígenos derivados da membr. basal,
principalmente nos líquidos extracelulares, e que
eventualmente resultariam de sua alteração qui-
mica por agentes ambientais.

Na maior parte dos casos a formação de au-
to-anti-memb. basal sem de causa durável
não permite que se façam transplantações renais,
quando já não se detectam estes auto-ant., o que
eventualmente acontece 12 a 18 meses após a ne-
frose.

A doença por imunocomplexos já é causada
pelo amissionamento no interior do glomérulo de
complexos auto-ant. circulantes. O glomérulo
é uma vítima inocente da sua própria
reação de filtração.

Quando estes imunocomplexos chegam ao glo-
mérulo, podem ou não, consoante as suas ca-
racterísticas físicas, fixar-se à parede.

Os imunocomplexos de grandes dimensões,
conseguem passar através das fenestras e como
tal não provocam lesão, continuando em circula-
ção e sendo eliminados por ϕ s do sist. M.M.

Os imunocomplexos muito pequenos, tb não cau-
sam lesão pois atravessam facilmente os filtros.

Os imunocomplexos que podem causar lesões, são os
de dimensões médias, que podem ficar presos na
parede endotelial ou na membrana basal, na lâmina
parietal ou na lâmina densa, ou ainda nos ϕ s
residuais.

Tem tb importância a proporção relativa de

antg e de auto., Quando há excesso de auto., os complexos formados são de grandes dimensões e são completamente eliminados pelo sistema M.M. Quando há grande excesso de antg. os complexos são demasiado pequenos e são eliminados facilmente. Há lesões quando há excesso de antg., mas em quantidade moderada, não exagerada.

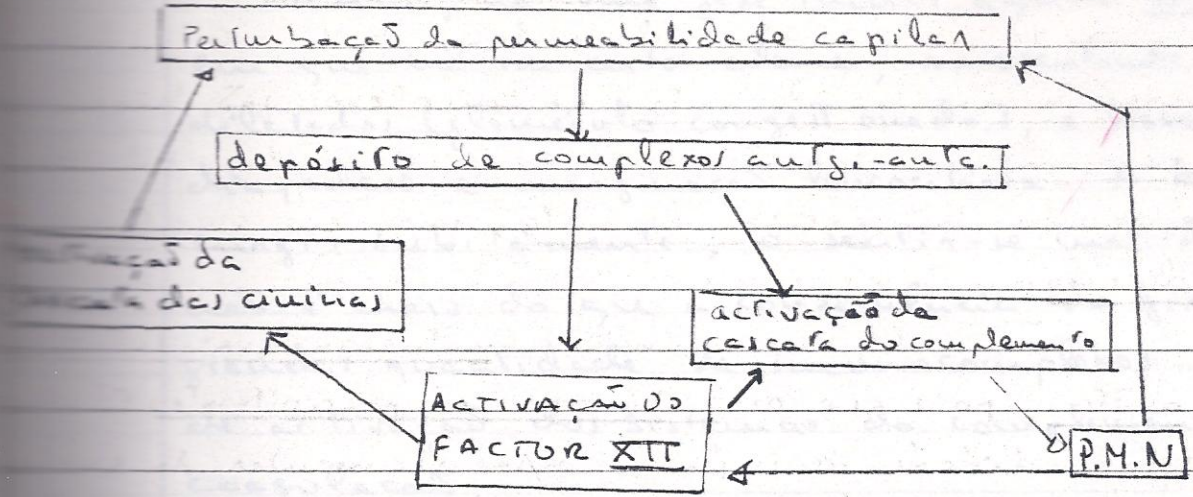
Tem tb importância a natureza qualitativa do auto., pois que os anticorpos não precipitantes têm maior probabilidade de induzir lesão glomerular do que os anticorpos que induzem precipitação.

Há ainda outros factores que podem influenciar a deposição e localização dos complexos antg. auto., como sejam alterações da permeabilidade capilar e da pressão arterial. Além disso, o aumento de permeabilidade induzido pelo imunocomplexo, pode por si só, facilitar a deposição destes e a lesão.

Se bem que haja lesões glomerulares não dependentes do complemento (p. e., glomerulonefrites que surgem em animais delectados de complemento ou quando se usam auto. não fixadores do complemento, como os das aves ou os IgG₂ de carneiro), a maioria delas tem a interferência do complemento, sendo ele um factor posterior da evolução da glomerulonefrite. É a união do complemento aos complexos imunes que vai desencadear toda a situação, principalmente pela sua acção sobre os PMN, com libertação de enzimas lisossómicas.

Os complexos imunes, ao mesmo tempo que activam a cascata do complemento, activam tb o factor de Hageman que desperta o sistema intrínseco de coagulação e o sistema das cininas (Factor XII → Kallicreinogénio → calicreína → cininas).

aumento da permeabilidade vascular, migração
celular) e ainda tb o sist. do complemento.



Esta lesão inflamatória não é semelhante
à do tecido celular subcutâneo; neste re-
corte a inflamação inicia determinando edema e acu-
mulação de PMN e glóbulos brancos. Mas a glo-
merulo a intensificação que não existe, não se cons-
tata o infiltrado inflamatório e sendo o líquido
do edema eliminado pela árvore excretora. A
exsudativa da glomerulonefrite é extre-
mamente pobre, reduzida apenas pela presen-
ça de P.M.N. na sua fase inicial.

Obs.: no esquema da perturbação da permea-
bilidade capilar; não é apenas a perturbação pro-
vocada pelos PMN e pelos químicos, mas tb a pertur-
bação provocada pelas próprias complexos imunes ao
depositarem-se sobre as ϕ endoteliais (complexos
imunes \rightarrow ativação do complemento \rightarrow desgranulação
de mastócitos locais \rightarrow histamina \rightarrow causa estagne-
za glomerular \rightarrow estão criadas condições para uma
nova fixação de imu-complexos).

Todos os factores acima descritos vão (ag) ori-
ginar diversos tipos de glomerulonefrite, conforme
manifesta mais ou menos um ou outro com-

povente.

Assim, há uma fase inicial aguda exsudativa, em que há um certo edema, apresentando-se os vasos dilatados (glomerúlo congestionado), e havendo hiperdiapedese e marginação leucocitária. A lesão pode surgir subitamente; o sentir-se mal de repente não é mais do que a consequência da fixação de grandes quantidades de imunocomplexos com grande activação dos sistemas do complemento e da coagulação.

Em consequência deste primeiro ataque vai haver uma resposta glomerular, em duas fases: primeiro, proliferativa endocapilar, e depois proliferativa extracapilar.

Na glomerulonefrite proliferativa endocapilar: As ϕ s endoteliais são afectadas umas das outras e necrosadas, descauando; então, elas são rapidamente substituídas, por uma proliferação endocapilar. O tufo glomerular vai apresentar um aspecto compacto e maior. Por enquanto, o espaço de Bowman está limpo.

Depois, há uma fase proliferativa extracapilar. É que enquanto tb se introduzirem no mesângio substâncias que em condições normais não apareciam aí; então, as ϕ s mesangiais não conseguem realizar bem a sua função, e têm uma resposta proliferativa ou pelo menos tornam-se maiores. Além disso, os elementos epiteliais tb são afectados pela filtração de substâncias anormais; então, os podócitos reagem por uma fusão dos pedicelos, tentando fechar o início do espaço capsular, mas não o conseguindo; as ϕ s epiteliais, ao serem lesadas, descauam para o espaço de Bowman, sendo depois

substituídas. Esta substituição é feita por um processo proliferativo. Esta proliferação pode ser tanto crônica, que aparece no espaço capsular crônica epitelial, que depois evoluem para fibroepiteliais (e quando se atinge este fase a lesão é irreversível). É o que acontece por exemplo na glomerulonefrite rapidamente progressiva, em que as células proliferativas iniciais, em vez de se alternarem com a atenuação de estímulos, vão ser como um processo autônomo — As células epiteliais mesangiais proliferam abundantemente, depositando-se entre elas grandes camadas de fibrina e fibras colágenicas, o que torna a estrutura glomerular muito rapidamente inutilizada. Estes doentes fazem um quadro de insuficiência renal tb rapidamente progressiva (em poucas semanas passam de oligúria a anúria completa) e irreversível. Os crônicos epiteliais são típicos da glomerulonefrite rapidamente progressiva.

Conclui-se portanto que a glomerulonefrite crônica traduz-se histologicamente por uma proliferação de todos os elementos da estrutura glomerular, donde resulta uma situação de bloqueio funcional. Há uma avulsão total do funcionamento glomerular por: 1) perturbação da permeabilidade com distensões dos vasos; 2) infiltração de PMN; 3) resposta proliferativa das células epiteliais e depois das células mesangiais e epiteliais — todos estes fenômenos são chamados para tentar resolver uma situação, em que as células e o interstício estão cheios de detritos, fibrina, de PMN, etc, dando um aspecto de hiperplasticidade.

O doente, que a principio tinha proteinúria, hematúria, leucocitúria, vai entrar em anúria. Para além da anúria o doente tem tb hipertensão, porque um glomérulo fechado faz aumentar sensivelmente a pressão na arteriola aferente e na artéria capilar; há uma espécie de curto circuito com passagem do sangue sem perfusão capilar, (passagem do sangue directamente para a arteriola eferente), o que vai estimular as cs do aparelho juxta glomerular (na arteriola aferente), capazes de captar o sinal que resulta do glomérulo fechado. A estimulação destas cs leva à activação do sistema hipertensio-génio-hipertensivo, com aparecimento de hipertensão activa — hipertensões de início muito súbito.

Antigamente, antes de se saber algo sobre a patogenia da glomerulonefrite, os doentes eram tratados pela dieta da fome e sede durante 3 dias, seguida do assalto de água. Quando a pessoa entrava em anúria (nessa altura e já estavam inchadas; tinham retenção de sódio e consequentemente de água, por perturbação do funcionamento renal), deixavam de lhe dar de comer e de beber durante 3 dias, ficando deitada; ao 3º dia era obrigada, no espaço de uma hora, a beber 2 ou 3 litros de água; alguns doentes morriam nesta fase de hiperhidratação; outros, passado 1-2 horas, entravam em poliúria brutal, eliminando grande quantidade de urina, e depois esse fluxo diminuía progressivamente. A medida que a urina se clarificava e ia ficando cada vez menos rica em proteínas, glóbulos rubros e leucócitos, os clínicos sabiam que o caso era de bom prognóstico.

Note-se que o processo inflamatório do glomérulo

espaço, porque lhe falta o substrato conjuntivo
resistente não chegou sequer à fase de fibrose
abundante, é constituída exclusivamente por uma
matriz proteica; entretanto, todo o exudado infla-
matório acumula-se muito pouco, tendo atingido para
o caso de Bowman; é por isso que os doentes, raramente

No caso do exudado ser atinado para o espa-
ço capsular, há a reconstrução da matriz proteica
e o glomérulo fica normal; reconstruí-se o endo-
télium, as células epiteliaes, as mesangias limpam os
espaços, readquirindo o glomérulo a sua forma
e estrutura normais. Éra isto que se conseguia
com a terapêutica antiga — o facto de o doente
começar ou beber 3 dias diminuía sensivelmente
a produção de novos complexos, e portanto
o factor desencadeador não aumentava; depois, a
limpava o glomérulo.

Portanto, a glomerulonefrite difusa aguda
evolui espontaneamente para uma regressão
completa das lesões, para a cura total.

Infelizmente, não é o que acontece sempre,
e com tratamento adequado, podendo ficar le-
sões em vários glomérulos, lesões essas que são
indicações já por um mecanismo diferente.

É o que acontece na glomerulonefrite la-
te, em que há a persistência de uma respos-
ta proliferativa endo ou extracapilar (ou em am-
bas), como se os sinais que inicialmente le-
varam à proliferação persistissem.

Não se sabe ainda o que condiciona esta
situação. Sabe-se que em alguns indivíduos que
têm glomerulonefrite difusa aguda, quando

se lhes vai fazendo biópsias renais de 6 em 6 meses ou de ano a ano, permanecem lesões, relativamente pouco activas mas identificáveis. Pensa-se que as lesões permanecem porque: 1) continuam a constituir-se pequenas quantidades de imunocomplexos, que mantêm a reacção epitelial ou endotelial; 2) ou o próprio mecanismo inflamatório persiste a partir de alterações do próprio glomérulo.

A lesão latente não tem grande importância; pode explicar as proteinúrias discretas, com que alguns glomerulonefriticos permanecem toda a vida. A sua gravidade adquire sobretudo da sensibilidade de destes doentes a factores nefritogénicos (Tornam-se muito mais sensíveis), com os quais podem vir a contactar mais tarde; são doentes que, em qualquer momento, podem apresentar uma nefropatia muito mais grave do que outro, por causa menor. P.e.: um indivíduo com glomerulonefrite latente que venha a ter uma agressão sérica (ex. uma dupla aplicação de soro antitetânico), vai fazer uma forma muito mais grave de glomerulonefrite. ~~por isso~~ É possível que uma glomerulonefrite latente possa tb condicionar o agravamento das lesões renais resultantes da arterioesclerose.

Um outro tipo de evolução da glomerulonefrite aguda exudativa é a glomerulonefrite membrano-proliferativa, caracterizada essencialmente por um espessamento da membrana basal, mas tb por uma proliferação dos ϕ s mesangiais e epiteliais; há ainda espessamento das paredes das arcos capilares, por vezes com obliteração do lume. O depósito imune, nesta lesão, fixa-se essencialmente na área subendotélio sanguíneo; as ϕ s mesangiais respondem, tentando fa-

... os complexos imunes.

Finalmente, temos a glomerulonefrite crônica, doença que leva os doentes à morte; é a forma final de muitas lesões renais, e tb da glomerulonefrite proliferativa aguda pós-estreptocócica.

... consequência de muitas outras afecções renais em estágios desta aula.

O que caracteriza esta lesão é uma esclerohialinização dos glomérulos, na sua quase totalidade.

... dizendo de se reconhecer os capilares glomerulares e o espaço de Bowman. Esta hialinização é

... à isquemia, e não se pode fazer sem a

... manutenção da estrutura glomerular com a pro-

... de colágeno. A colagenização é muitas vezes

... de aderências ou focos de fusão, entre o

... glomerular e a cápsula de Bowman; nestas

... que se fazem na fase aguda, o espaço ca-

... desaparece; o doente pode regressar à nor-

... liberdade libertando completamente o tufo ca-

... mas alguns pontos do tufo podem ficar pe-

... à cápsula, aqui ou acolá; parecem ser estas

... que criam as condições para a conta-

... colágena da estrutura glomerular. Se

... evolução das lesões não tiver havido colagenização,

... não haverá hialinização do glomérulo; este não

... fibras colágenas no seu interior, e só hialiniza-

... se a receber de fora ou a partir da estrutura

mente perdido. É por isso que o tratamento destes doentes é essencialmente um tratamento de substituição; só se consegue fazer através de diálise ou de transplantação renal.

A insuficiência renal com oligúria, hipertensão, retenção agotada, etc, constitui o quadro final da manifestação anatomo-clínica desta situação de rius esclerosados; os rius esclerosados, diminuídos, com descapsulação difícil, apresentando na sua superfície externa um granulado uniforme, estando os dois rius atingidos (a glomerulonefrite é difusa e bilateral), caracterizam a glomerulonefrite crônica.

Mas mais característico ainda, é o aspecto da superfície de corte: a camada cortical está reduzida a uma feta esbranquiçada (foi a camada que sofreu a hialinização), enquanto que a camada medular e a arvore pielo-calicial estão relativamente inalteradas.

Por último, conviene referir que o atingimento glomerular é variável, e por isso se fala em três tipos de glomerulonefrites:

1) Glomerulonefrite difusa ou dispersa, em que há o atingimento da maioria dos glomérulos e dos dois rius (bilateral); é a forma mais frequente

2) Glomerulonefrite focal, quando a lesão atinge apenas alguns glomérulos

3) Glomerulonefrite segmentar, quando atinge apenas uma parte do tufo glomerular. São formas que podem não ter sido nunca precedidas de um quadro exsudativo-proliferativo agudo ou pode o doente não ter qualquer história de infecção estreptocócica. Simplesmente, a partir do estudo de biópsias renais, verificamos a existência em vários glomérulos de uma lesão focal — não são glomérulos atingidos irregularmente, nem

glomerulais (* com glomerulos); a lesão segmentar
é uma lesão que, no conjunto das ansas de um deter-
minado tufo glomerular, atinge apenas uma de-
terminada área, atinge apenas uma ou duas an-
sulas capilares, das 5 ou 6 que podem gerar-se a
volta do infundíbulo. Esta glomerulonefrite
pode apresentar diversas formas tb, tal como for-
mas exsudativas - proliferativas e/ou extra ca-
pitulares. A glomerulonefrite segmentar não tem
grande importância do ponto de vista evolu-
tivo, é uma lesão perfeitamente compatível com
uma situação normal.

Podemos então dizer que glomerulonefrite é
uma expressão variável de lesões glomerulares depen-
dentes de factores vários como a estrutura e
a capacidade reaccional do glomerulo e o tipo
de complexos imunes indutores das lesões glome-
culares exsudativas, proliferativas extra e intra-
capitulares e membranas.

Observam-se glomerulonefrites, por ex, no
contexto de eritematose disseminada e após infecç. estre-
ptocócica.

Glomerulonefrite pós-estreptocócica

Verificou-se, desde há muito tempo (desde os fins do
séc. XIX), que algumas pessoas, principalmente crian-
ças e adolescentes, após infecções da rinofaringe ou das
amígdalas, tinham uma doença renal grave; as cri-
anças, após a amigdalite estas curada, 7, 15, 30
dias depois, tinham uma doença grave de início
agudo; por vezes a criança estava na escola e
começava a sentir-se mal e com arrepios,
com temperatura muito elevada. Verificava-se
na criança, na noite 1.º, 2.º, 3.º dia, não
podia segurar um cm³ de urina (se lhe fizes-
semos um cateterismo da bexiga, ela estava

vazia. A face da criança, começava a inchar após 2 a 3 horas do início da doença, ficando os olhos escondidos; ela mal podia abrir as pálpebras, queixava-se que tinha um peso nos olhos e não os podia abrir. As tensões eram muito altas, e podiam continuar a subir. Se a doença não era tratada, a criança morria ao 5º ou ao 6º dia.

Quando se soube que a amigdalite era devida a estreptococos, pensou-se que a lesão era provocada por eles, que se alojavam no rim. No entanto, as autópsias não mostravam estreptococos no rim.

Pensou-se então que a doença era produzida por toxinas dos estreptococos.

A certa altura soube-se que apenas os estreptococos β hemolíticos do grupo A é que produzia esta lesão; nem todos os estreptococos podiam produzir esta lesão renal.

Então pensou-se que os anticorpos produzidos contra o estreptococo de um certo tipo serológico, teriam possibilidade de reagir directamente com o glomérulo, provocando a lesão; ou seja, existiria uma comunidade antigénica entre o estreptococo β hemolítico do grupo A e o glomérulo renal. Então, dizia-se o seguinte: o doente tinha os seus estreptococos com certas características antigénicas; quando tivesse um segundo contacto com esse mesmo tipo de estreptococo, iria responder produzindo uma grande quantidade de anticóps, que iriam reagir com a estrutura renal, com a qual tinham comunidade antigénica. Dizia-se: o doente tem uma amigdalite, fica bem (aparentemente), mas continua com uma infecção latente, continua com estreptococos na amígdala (realmente verifica-se que os estreptococos ficam meses ou anos na faringe dos indivíduos que tiveram infecção uma vez); e, desde que eles estejam aí latentes, basta que eles comecem a dividir-se um pouco mais, para excitarem a resposta anticorpal.

Suplemente, após estudos imunológicos, veio a demonstrar-se que não era assim. Sabe-se que realmente, como já vimos, este mecanismo mediado por anticorpos antimembrana basal, existe. Mas não é o caso da glomerulonefrite pós-estreptocócica.

A glomerulonefrite pós-estreptocócica é mediada e produzida por uma fixação na membrana basal dos capilares glomerulares de complexos imunes (anti-estreptolisina O + estreptolisina). Isto está demonstrado, sobretudo por imunofluorescência; a lesão é típica de lesão provocada por mecanismos de imunocomplexos, e não de lesão provocada por mecanismos de antimembrana basal glomerular.

Essa fixação de complexos imunes iria implicar, como já vimos, a activação do factor de Hageman, a agregação plaquetária (com libertação de histamina e serotoninina), a activação da cascata das cininas, com libertação e aumento da permeabilidade, e hipertensão, com todas as consequências já vistas, com aparecimento de hematuria, hipertensão e edema agudo dos rins, com oligúria ou anúria.

A glomerulonefrite pós-estreptocócica é simplesmente uma doença por imunocomplexos. No entanto, não é fácil encontrar uma explicação clara para:

- 1) a electividade destes imunocomplexos para o rim;
- 2) porque é que só determinadas classes ou tipos de estreptococos levam à produção de imunocomplexos nefritogénicos, uma vez que em todos há imunocomplexos;
- 3) Também acontece que por ex, dois indivíduos podem ter uma infecção pelo mesmo agente, com o mesmo tipo, e um tem nefrite e o outro não. Só alguns destes tipos fixam os imunocomplexos nos glomerulos e sofrem lesões glomerulares.

IV Nefropatia lúpica

Em mais de 50% de doentes com lúpus há alterações renal clinicamente aparente, o que leva a um mau prognóstico. Esta nefropatia lúpica foi durante algum tempo considerada específica (mas não é), sobretudo os aspectos de M.E. Assim, alguns clínicos faziam precocemente a biópsia renal para estudos ao M.E., podendo fazer muito precocemente o diagnóstico de lúpus, iniciando o tratamento antes das lesões avançarem.

É tb uma lesão provocada por imunocomplexos, e é segmentar

Obs.: Na seberta de páticas e nome a uma revisão-prática, considera-se "segmentar" a lesão que atinge apenas uma parte do glomérulo. Numa outra revisão e no Moiz's chamam a este tipo de "focal". Por focal ser um termo que pode dar origem a confusões, seguiu a nomenclatura da seberta de páticas.

A nefropatia segmentar lúpica pode aparecer com grande variedade de lesões, como sejam:

- 1) glomerulonefrite segmentar com aspecto idêntico ao das lesões proliferativas e necrosantes, e em que podem aparecer corpos hematoxilínicos;
- 2) engrossamento focal das paredes capilares, com aspecto eosinofílico;
- 3) trombos micrinos nos capilares glomerulares;
- 4) combinações variáveis de aspectos proliferativos difusos e membranosos irregulares;
- 5) alterações membranosas difusas, semelhantes às que se dá na glomerulonefrite membranosa.

Tb é muito variável a duração dos distintos tipos de lesões, e portanto, o grau de esclerose glomerular.

A lesão que aparece com mais frequência é a lesão membranosa, em que os capilares glomerulares ficam com uma imagem típica, a chamada imagem em fio de creme, em que o lume dos capilares é bem visível apesar de membrana basal estar espessada, pela

de imunocomplexos. Ao H.E. podem ver-se
imunocomplexos entre as ϕ s endoteliais e a
membrana basal.

Em doentes com L.E.D. extraem-se dos rins anti-
anti-DNA, e há dados, claro, de que (antes
de ~~antes~~) o DNA é um constituinte antigénico im-
portante nestes complexos.

Segundo a natureza e duração da lesão, os rins
são grandes e pálidos, de tamanho normal
e pequenos, e cicatrizados.

Podem existir lesões secundárias à hipertensão.

A insuficiência renal é a causa de morte
mais importante no H.E.D., e as tentativas
de tratar as lesões glomerulares mediante corticóides,
agentes citotóxicos e outros agentes, até agora, teve
pouco êxito parcial.

obs.: o glomérulo em condições normais, fun-
ciona por uma atividade pulsátil: a cada sistole
de artéria aferente há uma pulsação capilar,
a matriz abre-se e as substâncias são embtidas; de-
pois o glomérulo responde novamente contraindo-se -
a pulsação chama-se pulsação de filtração. A hiper-
tensão do glomérulo na glomerulopatia lúpica, in-
terfere a propagação da onda sistólica, dificultando assim
a filtração glomerular.

Exemplos de outras patologias renais; alterações
principais

Aparecem alterações renais ligadas a muitas
doenças, como sejam a diabetes e a amiloidose
e Γ_b na gota, entre outras. Vamos referir-nos
a dois casos, ficando alguns exemplos por
fazer, o que faremos noutras aulas.

Tanto no rim e vias urinárias, como na
biliares, podem aparecer cálculos, de origem,
natureza e constituição diferentes.

Esses cálculos, no rim, chamam-se urolitíases, e aparecem com formas diversas, coraliformes (irregulares), arredondos, óvoides ou poliédricos. Eles formam-se pela precipitação de sais, quer por eles estarem em alta concentração, quer por existirem situações de desidratações (p.e., queimados).

Estes litíases, podem aparecer na gota p.e., em que a excreção pelo rim de grandes quantidades de urato pode dar lugar à formação de cristais na medula. Os cristais depositam-se principalmente nos tubulos colectores, ainda provocam a destruição local da parede tubular, podendo-se de uma reacção de defesas e, progressivamente, de tecido fibroso. As mudanças destrutivas dos tubulos colectores dão lugar à atrofia dos nefrónios correspondentes, pelo que o rim pode ser de tamanho pequeno com superfície irregular e presença de cicatrizes na medula.

O desenvolvimento dos cálculos pode dar lugar a cólicas renais, hematuria ou obstruções.

Por vezes estes cálculos ficam condições para que se estabeleça uma pielonefite.

A pielonefite é um processo inflamatório supurado do parênquima renal, em que está atingido essencial e principalmente o interstício renal (medula) sendo a maior parte das vezes unilateral ou até segmentar. Têm origem bacteriana e encontram-se nos lesões, os agentes causais, podendo ocorrer na forma aguda ou crónica.

A maioria dos casos devem-se a infecção ascendente do tracto urinário por Escherichia coli ou, com menor frequência, por outras bactérias fecais. É mais frequente nos mulheres que nos machos (homens) e, se for bilateral, pode levar à morte. Pode tb, menos frequentemente, ser originada por via descendente (sangrinas).

A origem directa da infecção é a obstrução infra ou supra vesical (a 1ª é mais frequente);

obstrução via condições de estagnação de urina, criando assim um meio favorável à multiplicação bacteriana; as bactérias vão então através do interstício directamente (atravessando as barreiras cápsular ou dos bacinetos ou a barreira piélica) ou indirectamente por via linfática (perivascular) unilateral.

Seja qual for a causa (litíase, tumor, etc) o urotel a que se verifica a obstrução, há sempre hidronefrose (dilatação da árvore piélocálica devido à obstrução de urina); se ela é unilateral haverá uma hidronefrose bilateral, mas já se for a nível do terço inferior do ureter haverá hidronefrose unilateral.

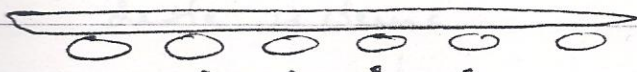
A piélo nefrite aguda pode complicar-se com aparecimento de piélo nefrose, ou seja, com a dilatação da árvore piélocálica por acúmulo de pus que para aí drenou, vindo dos microabscessos peritubulares, resultantes da piélo nefrite aguda. O rim aparece com cavidades de parede rugosa (de pus).

Pode tb surgir um abscesso perirrenal, quando o pus dos microabscessos é drenado para fora.

Ou ainda uma papilite necrosante, ou seja, a necrose das papilas renais (extremidades das pirâmides de Malpighi, que abrem nos cálices e são perfuradas pelos tubulos coletores), de causa isquémica.

SISTEMA IMUNOCOMPETENTE

Revestimento do saco vitelino



PRE-STEM CELLS

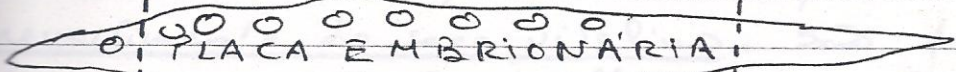
- LINFÓCITOS B & T
- LINFÓCITOS B (?)
- LINFÓCITOS T (?)
- PMN
- PLAQUETAS
- ÉRITRÓCITOS



LÍQUIDO VITELINO

TRANS ENDOTELIAL

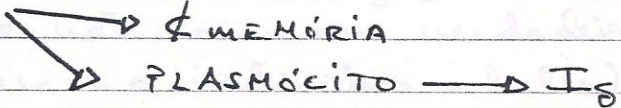
TRANSEPITELIAL



STEM CELLS

LINFÓCITO B

LINFÓCITO T



Sistema Imunocompetente

I Pontos de vista sobre a origem das ϕ s stem deste sistema

O elemento principal da resposta imunológica é o linfócito. É dos linfócitos e da sua actuação que passaremos a ocupar-nos nas próximas aulas.

Sobre a sua origem, sabemos hoje que, para a maior parte das espécies animais, as ϕ s do sistema hematopoiético (que se formam a partir de precursores na medula óssea), têm a sua primeira origem no revestimento do saco vitelino. São ϕ s desse revestimento, pré-stem cells, que se vão libertar, uadon através do líquido vitelino primordial e instalar-se na placa embrionária, fazendo parte dela como ϕ s livres e não como um verdadeiro tecido (o que tb se passa no indivíduo adulto), sob a forma de stem cells. A ϕ pré-stem é portanto uma ϕ com capacidade de navegação, encontro e diferenciação por encontro. As stem cells vão ser portanto elementos que a placa embrionária recebe de fora.

Isto leva ao aparecimento de uma teoria, que apresenta a ontogenia (desenvolvimento embriogénico do indivíduo) como uma recapitulação da filogenia (desenvolvimento da espécie); isto é, durante o tempo do seu desenvolvimento, o embrião vai como que repetir um esquema evolutivo que durou milhões de anos, ao passar desde a forma de ovo até atingir a configuração humana ao fim de 9 meses. Sendo assim, talvez a aquisição de ϕ s com capacidades diferentes (loco e fixação de oxigénio, actuação dos sistemas de coagulação, capacidades de fagocitose e memorização), seria equivalente a diferentes fases da evolução filogenética.

Talvez isto não seja rigorosamente assim,

o que é certo é que é o sistema imunológico que atua de modo quase exclusivo, a modulação das células ao longo do tempo, isto é, permitindo ou vedando o aparecimento de novas estruturas, de novas funções; o sistema imunológico é que rejeita ou tolera aquilo que aparece de novo no embrião, exercendo uma ação vigilante.

Começa-se hoje a acreditar que existem alterações* muito (*patológicas) precoces no embrião, desde a erosão da função destas células que migram através do líquido vitelino e se fixam no interior do embrião. Se durante esta viagem, essas células recebem sinais que não são os próprios do tempo de desenvolvimento desse embrião, temos como consequência uma embriopatia, uma alteração da concepção. É o caso da chamada malformação em pé (em que as configurações óssea, muscular e articular estão alteradas no sentido de um aspecto similar ao das serenas, com fusão dos membros inferiores e o crescimento de uma espécie de barbatana no ponto onde deveriam existir os pés) que pode ser adquirida por alteração da constituição química do líquido vitelino no período inicial do desenvolvimento embrionário.

Uma vez dentro do embrião, as células stem vão acompanhar o desenvolvimento dos órgãos, não estando ainda na medula óssea, mas sim em diversos locais. Nos primeiros dias, elas participam da circulação primordial do embrião e no fígado primitivo (assim como ele se começa a esboçar); as células vão-se manter durante muito tempo no fígado primitivo, por vezes até depois do nascimento (talvez devido à localização estratégica deste órgão na circulação), e movem-se para outros pontos. Repare-se que o fígado nunca perde a sua capacidade hematopoiética (sobretudo eritropoiética), que pode ser desencadeada a qualquer momento, desde que a função hematopoiética

da medula óssea (onde as stem cells se concentram) esteja afectada ou anulada (ex., tumores da medula óssea).

Mas este processo é ainda mais complicado. Admita-se hoje, que já as pré-stem cells provenientes do saco vitelino, terão modeladas as suas capacidades evolutivas, isto é, haverá pré-stem cells diferentes para os eritrócitos, para os linfócitos, para os PMN e para as plaquetas, que se libertam e vão permanecer em certos órgãos (fígado, baço, medula óssea) durante tempos diferentes. Veremos mais adiante que o ponto em que as pré-stem cells entram em contacto com a placa embrionária é tb diferentes de ϕ para ϕ .

[II] Histogénese do sistema imunocompetente (linfóide) concepções sobre a aquisição da capacidade T e B pelos elementos do sistema imunocompetente.

Sabemos, no que diz respeito ao sistema imunocompetente, que as stem cells (algumas delas, claro está) vão originar os linfócitos, de que o estudo cuidadoso veio revelar a existência de duas formas totalmente distintas do ponto de vista funcional; as formas B e T. Esta divisão é de tal forma marcada que tb se admitem uma ϕ stem para cada uma das formas (o que está razoavelmente demonstrado) e mesmo uma ϕ pré-stem para cada forma.

É talvez pelo facto de estas ϕ s entrarem no embrião em pontos diferentes, que se fará a separação em ϕ s pré-B e ϕ s pré-T.

A ϕ s T (ou que se destinam a isso) entrarão no embrião no local que corresponde à faringe primitiva, na zona branquial. Seria, deste modo, uma entrada transepitelial, que explicaria a designação de " ϕ s timodependentes", pois que à medida que a

aproximada a veuça, as travessias destas ϕ s fa-
zem-se na zona da 3^a e 4^a bolsas faríngeas, donde
vem o timo, que é um derivado epitelial que mi-
ra para a profundidade do mesênquima, embora
mantendo a sua origem epitelial (potente nos
escudos de Hassel). Esta passagem trans-epite-
lial representará assim a origem das funções T
e a formação de um clone só com essa função.

Quando o linfócito faz uma travessia trans-
epitelial, com entrada na circulação primordial do
embrião, ele assume a forma de uma ϕ que está
já programada, mas tem a possibilidade de respon-
der; é uma ϕ disponível. Essa disponibilidade
caracteriza o linfócito B, que responde a antg.s que
apareçam eventualmente. A função B não é gene-
ticamente condicionada e estável (como a T), mas é
uma função virgem, disponível para a aprendi-
zagem. É uma função (defectiva) diferente de T, como
veremos mais tarde. Se por ex. injetarmos um
determinado antg. na mãe (travessia posterior
através da barreira placentária) ou no feto, no
embrião, esse indivíduo vai nascer com ϕ s B
preparadas para combater esse antg., pela pro-
dução de antic.s; ou seja, a ϕ B apresenta
uma aprendizagem na vida embrionária, está
pronta para fazer uma aprendizagem antígenica
que a qualquer momento apareça, e que não
esteja prevista no desenvolvimento do embrião,
no desenvolvimento ontogénico. Esta, como vere-
mos, é uma diferença fundamental entre a ϕ
B e a ϕ T.

A aprendizagem da ϕ B faz-se através
da transformação plasmocitária com formação de
antic.s; o 1^o antic. será IgM e só depois sur-
tirão os outros, pois este é o antic. mais anti-
go na evolução biológica. Se houvesse apenas a
transformação em plasmócito, a ϕ B nunca apre-

deria; mas a verdade é que se forma tb uma q memória. Ou seja, a q B, depois de contactar com o antg., vai transformar-se e vai dividir-se em 2 q's: uma é o plasmócito, outra é a q memória. O plasmócito secreta antic. contra esse antg., e, caso seja o 1.º contacto, a maioria dos antic. será do tipo IgM (menos eficazes) e só alguns serão IgG; depois, o plasmócito morre, mas permanece a q memória, que já aprendeu, e que quando contacta de novo com o antg., vai responder muito mais rapidamente (não sendo necessário tanto antg. como de 1.ª vez para que ela responda), vai transformar-se de novo, dividir-se num plasmócito e numa q memória; este plasmócito secreta mais rapidamente, em maior quantidade, e em melhor qualidade (pois passa a produzir mais IgG e menos IgM). A este potenciar de resposta num contacto posterior ao primeiro chamamos resposta anamnéstica.

III Base celular e estrutural da tolerância imunológica.

É o sistema imunológico que tolera, ou rejeita, aquilo que de novo o embrião queira fazer aparecer. O embrião é limitado na sua capacidade evolutiva pela imunovigilância.

A medida que cada órgão do embrião se vai desenvolvendo, as suas q's, que no início possuem todos o mesmo património genético, a mesma capacidade para desempenhar esta ou aquela função, vão-se diferenciando progressivamente, de modo a aparecer no seu citoplasma a expressão de uma pequena parte do seu genoma; as q's vão ficar com uma expressão fenotípica própria. Quer isto dizer que as q's vão produzir no seu citoplasma, colocar na sua membrana e libertar para o exterior, marcadores proteicos (ex, antg. cancer embriológico, fe^o protei-

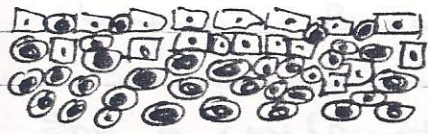
mal). Estas proteínas vão difundir-se, alterando a constituição do líquido intersticial do embrião (líquido vitelino e espaços intersticiais). Cada um destes macromoléculas é específico para um órgão ou grupo de órgãos, e vão funcionar como antígenos para o sistema imuno-competente primitivo que é o revestimento do saco vitelino. A φ do saco vitelino, ao receber o fragmento macromolecular no seu citoplasma, desloca-se e migra, entrando na fenogênese primitiva. Esta φ é a sua φ macromolecular (pelo fígado ou outro órgão) e até ao fim da sua vida vai ter uma relação com a proteína específica daquele órgão, constituindo o clone T próprio desse órgão.

No caso de haver um desequilíbrio temporal entre o desenvolvimento do clone T, p.e., do fígado, e o desenvolvimento das φs do fígado, surgirá doença; no caso de o clone T se desenvolver mais rapidamente que as φs hepáticas, vai haver uma rejeição, e o indivíduo nasce sem fígado. Será este mecanismo que faz desaparecer rapidamente, na vida embrionária, órgãos que são inúteis na natureza actual face evolutiva; aparecem algumas vezes, são rodeadas de linfócitos, e desaparecem.

Normalmente, a produção de antígenos hepáticos é tão grande e tão rápida, que inibe a produção do clone T hepático; mas ele existe e permanece até ao fim da vida do indivíduo; só que está inibido. Isto é a situação de tolerância imunológica; ela mantém um equilíbrio de funções T, mas apesar de tudo não é um equilíbrio instável, porque a qualquer momento ele pode desaparecer e haver rejeição.

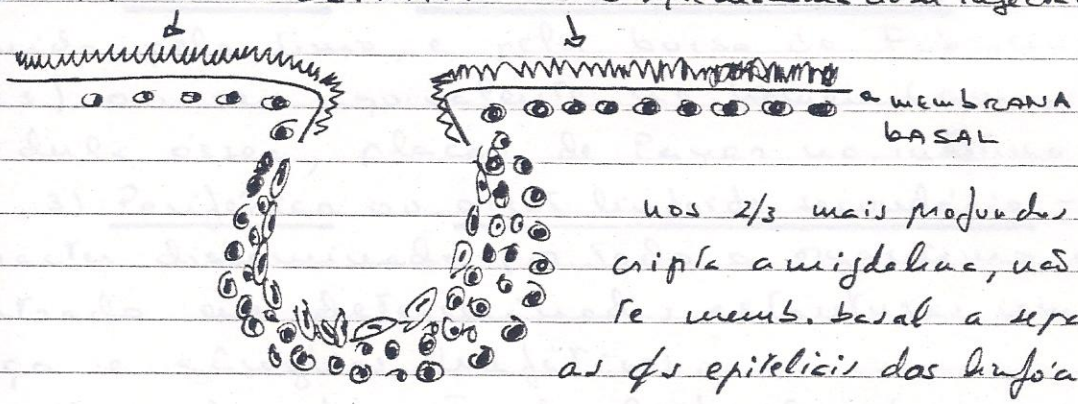
Ou seja, contrariamente à função B, que é uma função disponível que aprende o que de novo aparece no embrião, a função T é estável, geneticamente adquirida.

SISTEMA IMUNOCOMPETENTE



Na bursa existem relações (relações) entre as células epiteliais (□) e os linfócitos B (○)

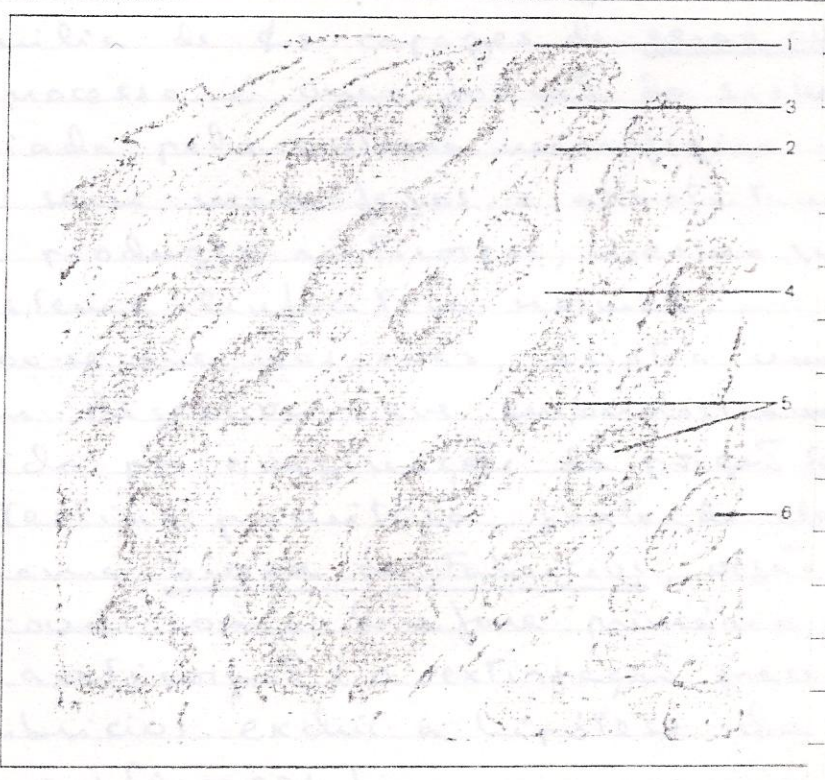
EPITÉLIO PAVIMENTADO ESTRATIFICADO (que desce como a ser infectado)



318

399. Tonsila (amígdala) palatina. Preparación histológica. Coloración con hematoxilina y eosina (X10).

- 1 - epitelio plano estratificado;
- 2 - infiltración difusa por linfocitos de la mucosa;
- 3 - vaso sanguíneo;
- 4 - cripta de la tonsila;
- 5 - folículos linfáticos;
- 6 - músculos del paladar blando.



I Linfome primário e linfome secundário, T e B.
Discussão do conceito de bursa - equivalência, no homem. Proposta de um equivalente da Bursa.

Sob o ponto de vista imunológico, o tecido linfóide encontra-se organizado em três sectores:

- 1) Medula óssea → local de produção das ϕ s mãe ou matrizes dos imunócitos;
- 2) Central ou orgão linfóide primário → constituído pelo timo, e pela bursa de Fabricius (nas aves) ou seu equivalente no homem (amígdalas, medula óssea, placas de Peyer no intestino?);
- 3) Periférico ou orgão linfóide secundário → com carácter disseminado por todo o organismo ou concentrado em determinadas estruturas, como o baço e gânglios linfáticos.

Uma das funções do linfócito é a capacidade de reconhecer as substâncias antigénicas e de gerar uma família de ϕ s capazes de gerar anticorpos; este processo é uma função do sistema linfocítico apoiada pelo sistema macrofágico — um indivíduo sem macrófagos é absolutamente incapaz de produzir anticorpos, mesmo que tenha um sistema linfocítico normal.

Demonstrou-se que, nas aves, existia um órgão de origem digestiva, que embriologicamente era produzido por evaginações da porção terminal do intestino primitivo, junto da cloaca, que se chama bursa de Fabricius, órgão esse que funciona como linfome primário para a função anticorpal (a extinção precoce da bursa de Fabricius exclui a hipótese da ave produzir anticorpos).

A estrutura da bursa é epitélio-linfóide, ou seja, constituída por uma evaginação epitelial, evaginação essa envolvida por linfócitos interepiteliais, em que alguns deles contactam in-

mente com as vilosidades das ϕ s epiteliais; a característica o epitélio linfóide é a inexistência de uma separação estrutural, reticulívica, física, ou mesmo glicoproteica, entre a estrutura epitelial e a população linfocítica; as relações são directas.

No homem, não se conhece ainda o equivalente da bursa, havendo autores que o colocam na medula óssea, outros nas placas de Peyer do intestino, outros na amígdala, etc.

Segundo o professor, a única área onde se encontram relações epitélio linfóides não conhecidas pela base da base é a parte alta da faringe. Assim, o linfonóculo central estaria representado no homem pela porção cística da amígdala faríngea, pelas vegetações adenoideas, na parede posterior da faringe e pelas papilas linfóides do V. lingual; em suma, pelo anel de Waldeyer.

Obs: os pontos brancos da amígdala não representam infecção; embora pareça uma substância branca ao pé, não é pé, é uma enorme hiperplasia dos componentes epitélio-linfóides. O agente etiológico é recebido pelas ϕ s epeliais da porção cística; na zona superficial não há infecção porque a zona infectada descama; não só na amígdala mas também na língua, cérvix, vulva, etc; a ϕ que seja invadida, imediatamente descama, impedindo assim a infecção.

O órgão epitélio-linfóide é um órgão que tem ϕ s B infectadas, com um determinado conhecimento antigénico; e como?

É que "infecção", chamemo-lhe assim, já acontece na zona cística onde as ϕ s têm um comportamento diferente; aí, as ϕ s, até são morfologicamente diferentes, rece-

bem o agente e vão fazer-lhe um processamento; não se sabe como, mas estas ϕ s vão retirar do agente, o complemento estrutural antigênico; e então, porque há uma circulação constante de linfócitos no epitélio, vai haver a transferência dessa informação processada pela ϕ epitelial, para os linfócitos.

Estas ϕ s epiteliais têm então uma função semelhante à das ϕ s do sist. M.M.

As ϕ s do sist. M.M. também podem captar o sinal antigênico, e vão ter uma atuação conjunta com as ϕ s B.

Por exemplo: nós vivemos em comensalismo com o estreptococo; ele mantém-se normalmente em número fixo, não nos afetando. O simples amolecimento das extremidades, afetando a circulação geral, permite o crescimento exponencial da colônia, originando infecção. O crescimento exagerado promove o aparecimento de toxinas na circulação sistêmica; essas toxinas vão funcionar como sinal antigênico, e são então fagocitadas pelo sistema monócítico macrofágico; uma pequena parte deste antg. será então colocada na membrana do monócito, exercendo um efeito de atração aos linfócitos B que já conhecem este sinal devido ao processamento epitelial; então, o linf. B que foi atraído entra em transformação plasmocitária, produzindo então duas estirpes celulares, uma com diferenciação em plasmócito e outra com diferenciação em ϕ memória.

Isto permite compreender o porquê de uma pessoa ter uma infecção aos 7 anos e aos 30-40 reconhecer ainda a antigenicidade do estreptococo; o clone vai transmitindo a informação aos descendentes do clone, e a

sucesso não se perde.

Outra grande função do linfócito é o combate de exertos, e eliminação de toxinas; este tipo de ação já pertence a família linfocitária, a família T.

O timo primário para as funções de se-
creção de exertos, de eventual participação nos tu-
mor, de ação citolítica direta e ainda para ações de hipersensibilidade retardada, é o
timó.

O timo não difere muito da estrutura testes, já que é tb um orgão linfo-epitelial
um orgão tb derivado do intestino foregut.
na de linfócitos nós distinguimos duas zo-
nas: a medular e a cortical. A zona medu-
lar tem linfócitos intimamente relacionados
as ps epiteliais. No cortex há uma gran-
dosa de linfócitos, de núcleo m^o denso, m^o
mente sem substância intersticial, sendo es-
tos linfócitos que vão fazer a viagem para o interior
do corrente circulatória. A área produtora de
linfócitos é o cortex e a área informadora é a
zona medular.

A Timectomia ao nascimento acarreta au-
to de imunidade celular e comprometimento,
ou mesmo importante, da imunidade humo-
ral, pelo menos em relação a alguns antígenos (de-
pende da colaboração T-B).

Paralelamente, indivíduos com vícios con-
tatos do timo apresentam alterações graves da
imunidade celular ou, mesmo, a sua falta.

Tinha-se dito na última aula que os ps T
sistemas rígidos; é verdade, mas está provado
que o timó durante algum tempo tem capa-
cidade de aprendizagem; se nós injetarmos
um embrião ps de outro indivíduo, duran-
te este fase, a criança vai nascer com tolerân-

cia às ϕ s do outro. No caso do homem, este período é muito curto e é intrauterino.

Dissemos já que em animais a quem se faz a timectomia neonatal, não se encontra a função T.

NOTA: Esta função pode ser reconstituída nestes animais, se nós lhes colocarmos em qualquer ponto do organismo (tecido subcutâneo, mesentérico, etc), uma câmara de plástico com fragmentos de timo, mesmo que os poros dessa câmara sejam tão finos que não permitam a entrada ou saída de ϕ s; verifica-se que passado algum tempo, as ϕ s linfocíticas produzidas na medula óssea deste animal, exibem periféricamente as funções T. Se nós colocarmos apenas linfócitos de origem tímica, não se restaura a função T; o linfócito tímico isolado, não restaura a função T. Se nós colocarmos lá ϕ s epiteliais do timo, mesmo sem nenhum linfócito, só as ϕ s epiteliais do corpúsculo de Hassel, restaura-se a função T. Isto prova que a epitelial do timo é capaz de fazer o mesmo dos linfócitos, não só através de um contacto ϕ a ϕ , mas tb através da libertação de autênticas substâncias mediadoras, que, em contacto com os linfócitos, lhes transmitem a função T. Isto assegura de forma absoluta a existência de hormonas tímicas, ~~que~~ capazes de "transportar" a função T.

II ontogenia e filogenia da função B - exemplos de possível imunidade adquirida pela espécie humana (caso da lepra e da tuberculose).

O modo como um mesmo agente produz uma situação de resposta, é variável de geração para geração.

Assim, p.e., verifica-se que a lepra se

reduzindo durante o curso dos anos, que tanto mais antigo é o contacto com o bacilo mais, dos grupos populacionais, mais fácil aparecimento de resistências à lepra.

O mesmo se verifica com a Tuberculose.

Assim, teremos que considerar 2 tipos de memória: a memória individual e a memória espécie.

O bacilo da lepra, sem como o da tuberculose, permanece no interior dos ϕ s do sistema macrofágico, embora não infectante.

Dessa fagocitose, 3 resultados poderão surgir: 1) ou o macrófago morre porque o agente adquire uma grande capacidade infectante, 2) o agente é destruído pelo sistema enzimático do ϕ , ou 3) o agente vai permanecer no ϕ .

A permanência de bacilos vivos, embora infectantes, no interior dos macrófagos, vai permitir que repetidas vezes o monócito exteriorize sinais antigénicos do bacilo e os coloque na membrana.

O sinal antigénico é constituído por pequenas lipoproteínas da membrana, que os ϕ s libertam no seu desenvolvimento.

Quando os monócitos se cansam biologicamente de ter os bacilos, e morrem, libertando-os, os linfócitos, que já têm a marca, imediatamente envolvê-los, até que eles se tornem fagocitados por outros macrófagos.

A transmissão da aprendizagem imunológica de uma espécie tem que ser assegurada por um mecanismo de transmissão genética.

No caso dos seres unicelulares, como os vírus e equacionais, não há problemas, porque todos os ϕ s filhas são exactamente iguais.

à mãe, tendo por isso a mesma informação genética.

Mas no caso dos grandes metazoários, há uma separação entre as ϕ s de expressão somática, diferenciadas para fazerem isto ou aquilo, e as ϕ responsáveis pela transmissão do património genético, que são o óvulo e o espermatozóide. Assim, nada pode ser transmitido, sem ser recebido e memorizado pelo espermatozóide e pelo óvulo.

Tanto o óvulo como o espermatozóide têm necessidade de se dividir antes de atingir o seu estado perfeito; têm que se dividir para se transformarem em ϕ s haplóides.

É precisamente quando a ϕ está na passagem de G_0 para G_1 , quando a ϕ se está a preparar para se dividir, que ela fica apta a receber informações exteriores, informações essas que produzem micromutações no ADN que vão começar a ser sintetizadas.

A hipótese que se vai actualizando é a de que os sinais que o monócito vai libertando, possam ser recolhidos pelo óvulo ou pelo espermatozóide, nestas fases, originando micromutações.

Seria então por isso que os filhos dos leprosos têm uma resistência maior, e as suas lesões são bastante diferentes (devido ao estado de resistência que obtiveram).

A lesão característica da resposta do indivíduo sensível ao bacilo de Hansen é a forma lepromatosa. É uma forma em que os monócitos carregados de bacilos se dividem constantemente, e os bacilos se dividem tb, até produzirem grandes massas tumoriformes chamadas lepromas; o leproma é portanto uma lesão activa, proliferativa, em que obci-

se encontra vivo no interior do macrófago.
A lepromatosa aparece em áreas descobertas
(narizes, mãos) sob a forma de
nódulos salientes que acabam por ulcerar a e-
piderme superficial, infectando secundária-
mente; o indivíduo fica deformado.

A forma normal de contágio é atrá-
vés da pele, pelo suor, pois que a glândula su-
perior elimina bacilos na forma lepromato-
sa; nas crianças, é normal o contágio pelos
pais, sobretudo no esquerdo, por inocula-
ção directa quando a mãe segura no filho.

Os indivíduos resistentes não têm este
tipo de lesões, tendo apenas uma lesão foli-
cular, granulomatosa, muito pequena, com
algumas ϕ s epitelióides e por vezes algumas
gigantes. E, enquanto na forma lepro-
matosa, ao fazer um Ziehl Nielsen nós vemos
muitos de bacilos, incontáveis, na lematuberculoide, granulomatosa, c/ ϕ s epitelióides
e gigantes envoltos por esclerose, nós
por vezes não conseguimos encontrar bacilos
livres, os bacilos foram completamente
destruídos.

Estas formas não são contagiantes.

Seguindo o mesmo raciocínio, é interes-
sante verificar o que se passa em países nórdicos,
ativamente à tuberculose.

O polém de certos pinheiros dos países nór-
dicos tem substâncias c/ as mesmas característi-
cas pelo menos c/ características muito semelhan-
tes da membrana do bacilo de Koch; existe
semelhança antigénica entre este polém e determi-
nadas antigénicas da membr. do bacilo.

É interessante verificar-mos que à ino-
culação do polém dos pinheiros, os nórdicos têm uma
lesão, não formas um granuloma c/ ϕ s epitelióides.

des, de grande tendência fibrosa, e sem caseificação, a que chamamos granuloma sarcoidótico, ou granuloma de sarcoidose.

Já houve grande polémica, pois que a princípio havia a ideia que todos os granulomas sarcoidóticos eram granulomas tuberculosos; ou seja, as pessoas que os apresentavam tinham sempre tuberculose, e portanto esses granulomas iniciam evolução para a necrose, para caseificação, para todas as formas apontadas na evolução da tuberculose. Foi no entanto possível demonstrar que diversas substâncias inertes podiam produzir este tipo de granuloma.

Apesar dos nórdicos apresentarem este tipo de granuloma ao incluírem o pólen, se um de nós, português, for por ex. à Suécia ou à Dinamarca e incluir este pólen, essa pessoa não vai apresentar nenhum granuloma.

O granuloma só se desenvolve quando as pessoas que incluem o pólen são hipersensíveis ao bacilo de Koch, e então têm preparado um mecanismo de resposta em relação ao fosfolípido de membrana. Não temos este resposta porque o pólen não tem capacidade de carácter lesivo, não temos sequer (salvo se fomos hipersensíveis) uma resposta inflamatória aguda, e não somos tão resistentes à tuberculose como os nórdicos.

Portanto, a transmissão genética da informação, faz com que o indivíduo se torne resistente, na medida em que aumenta o processamento desse antig.

Obs: existe uma outra teoria, se bem que de difícil comprovação — o Teoria da selecção natural: a longo prazo todos os indivíduos sensíveis de uma dada comunidade, impedindo a geração de novos indivíduos sensíveis. Os sobreviventes, resistentes ao bacilo, procriariam uma descendência Tb resistente, que seria perpetuada.

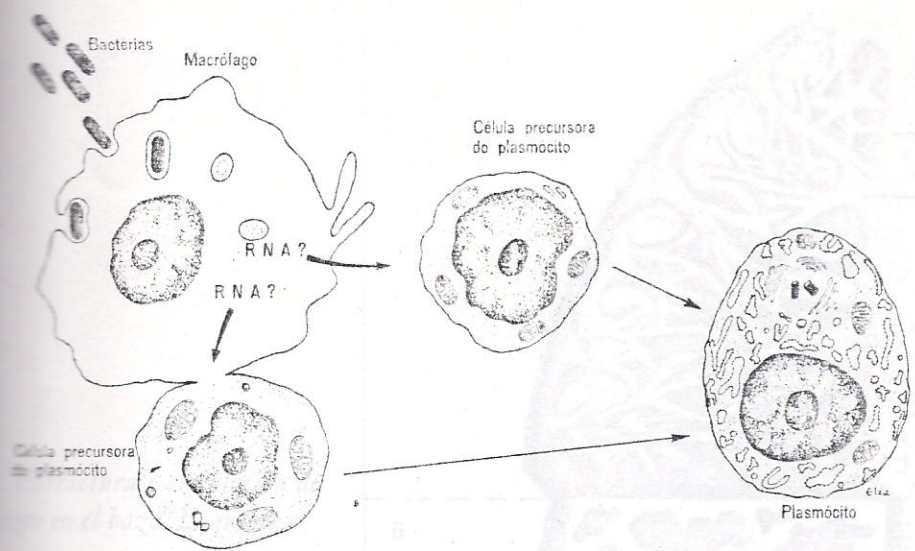


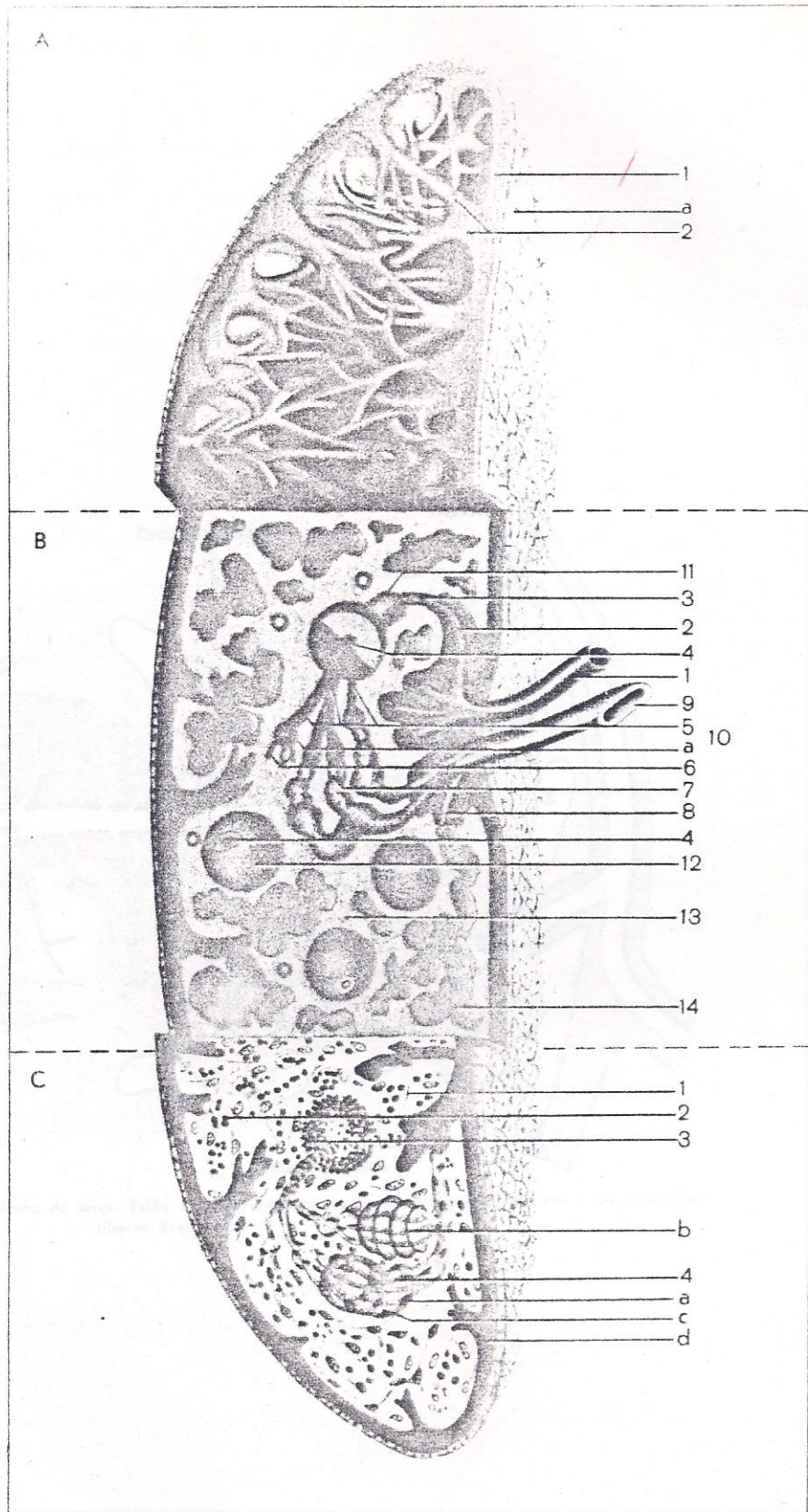
Fig. 5.17 — Esquema das relações entre o macrófago e o plasmócito. É possível que o macrófago possua direta ou indiretamente uma informação (RNA?) para as células precursoras dos plasmócitos. Já se observaram comunicações diretas entre aquelas células (parte inferior da figura).

Há ainda outra teoria: a capacidade de manipulação de um agente microbiano, depende de vários fatores → número, poder infectante, ritmo de crescimento, etc.; a presença de antibiótico diminui o número de agentes; há possibilidades de elaborar uma resposta macrofágica mais eficaz, que consegue manter o agente em locais de comensalismo; estas situações mantêm-se por longo tempo, com maior tendência dos tecidos para a fibrose.

DAVID ANDRADE

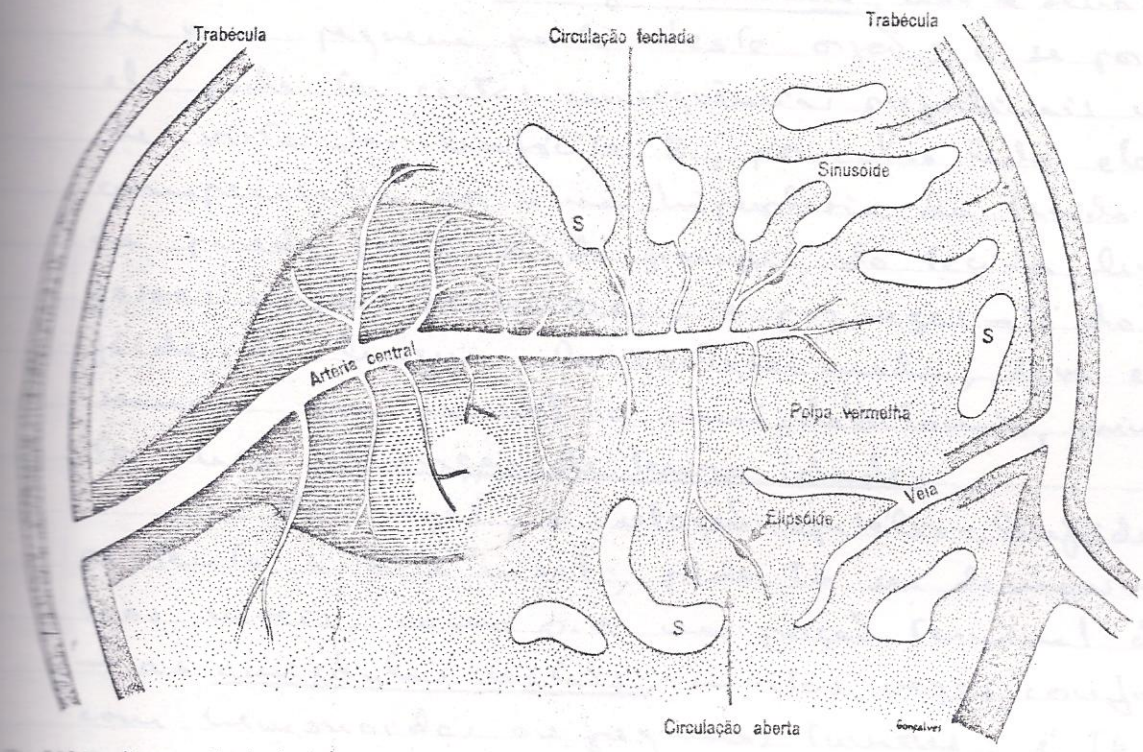
226. Estructura y circulación de sangre en el bazo. Esquema.

A - tónicas serosa y fibrosa; 1 - mesotelio; 2 - trabéculas del bazo; B - circulación sanguínea del bazo. 1 - arteria esplénica principal; 2 - arteria trabecular; 3 - arteria pulpar; 4 - arteria central (folicular); 5 - arteriolas ramificadas (penicilos): a - arteriolas elipsoidales; 6 - hemocapilar que se abre libremente en la pulpa (según la teoría de la circulación sanguínea abierta); 7 - hemocapilar que pasa por el seno del bazo (según la teoría de la circulación sanguínea cerrada); 8 - vena trabecular; 9 - vena esplénica; 10 - hilio del bazo; 11 - manguito linfático; 12 - folículo linfático (linfonódulo primario) - corpúsculo de Malphigi (pulpa blanca); 13 - pulpa roja; 14 - senos del bazo; C - tejido reticular; 1 - eritrocitos y leucocitos en la pulpa roja; 2 - folículo linfático lienal (corpúsculo de Malphigi); 3 - seno de las células reticulares del seno del bazo: a - núcleos de las células reticulares; b - fibras reticulares; c - cisuras; d - núcleos de los miocitos glabros (según Yu. Afanásiev).



O grande órgão linfático que se situa no baço, assim como também se encontra no fígado, é constituído pela porção criptica, quer das amígdalas, quer das amígdalas alveolares, quer das papilas linfáticas do V. lingual, quer da parede posterior da faringe — a qual faringe de Waldyer — e, na sua totalidade, é constituído por:

A base da amígdala de Waldyer, que se situa na base da faringe.



1414 — Esquema da circulação sanguínea do baço. Estão representadas as teorias da circulação fechada e da circulação aberta. S, sinusóide.

Polpa vermelha, que se situa no baço, assim como também se encontra no fígado, é constituído pela porção criptica, quer das amígdalas, quer das amígdalas alveolares, quer das papilas linfáticas do V. lingual, quer da parede posterior da faringe — a qual faringe de Waldyer — e, na sua totalidade, é constituído por:

As amígdalas são constituídas por epitélio (que se encontra em condições normais) no qual se encontram os linfócitos (cada vez mais à medida que se aprofundamos para a profundidade) e, além disso, contém uma f. a. f. que fornece a informação dos f. e. epitélio para os linfócitos. Além disso, verificamos que os linfócitos operam frequentemente, e, por isso, a grande significação, que, como sabemos, após receberem informação dos linfócitos, dividem-se e originam células que se encontram no baço.

[I] CONSIDERAÇÕES SOBRE O TIPO E FORÇA CRÍPTICA DO ANEL FARÍNGEO DE WALDEYER.

O grande órgão linfóide que referimos na aula anterior como provável equivalente à bursa de Fabricius no homem, constituído pela porção críptica quer das amígdalas, quer das vegetações adenóides, quer das papilas linfóides do V lingual, quer da parede posterior da faringe — o anel faríngeo de Waldeyer — é, na sua totalidade, inextirpável.

A benal amigdalectomia, não é senão a remoção de uma pequena parte deste órgão; e se por um lado ela pode ter certas consequências prejudiciais no ponto de vista dos linfócitos B, por outro lado ela pode ser compensada por uma hiperplasia do tecido linfóide da parede posterior da faringe, do tecido linfóide das fossas nasais posteriores, e por vezes até do tecido linfóide da língua. De qualquer modo, deve evitar-se sempre que possível a amigdalectomia, principalmente nos crianças de tenra idade.

Por vezes, a relação epitelio-linfóide directa existente a este nível, pode tb ser demonstrada a outros níveis, como p.e. na porção terminal do recto — as amígdalas rectais, — muitas vezes confundidas com hemorroides ou pequenos tumores; é tb o caso do esófago, aonde se encontrou, ao realizar uma autópsia, uma amígdala esofágica.

Nas amígdalas nós encontramos um epitélio (que só queratriza em condições anormais) no qual se misturam os linfócitos (cada vez mais à medida que caminhamos para a profundidade). Será este contacto ϕ a ϕ que trocará a informação dos ϕ s epiteliaes para os linfócitos. Aliás, verifica-se que os linfócitos aparecem frequentemente aos pares, o que é significativo, pois que como sabemos, após receberem informações, os linfócitos dividem-se, originando plasmócitos e ϕ s memória.

No que respeita ao timão, todos os autores estão de acordo de que ele é o linfonde primário para o sistema T.

Conviém no entanto dizer que, ao contrário do que até à pouco se pensava, tem que haver epitélio tímico durante toda a vida do indivíduo.

O epitélio tímico está organizado em lobulões, todos semelhantes às criptas amigdalinas. Na verdade, o timão não é mais do que um grupo de criptas que provém da 3ª e 4ª bolsas faríngeas, migrando depois para a parte superior do pericárdio. Cada lobulão tímico é uma unidade epitelial linfóide entrada pelo corpusculo de Hassal. No adulto, o que nós encontramos no interior dos corpusculos de Hassal, não é nada calcificada, mas sim massas de restos de material nuclear, que não pode ser eliminado. No momento do nascimento, o aspecto é diferente (porque o timão está muito activo), havendo um cortex intenso, como se milhões de linfócitos aqui tivessem que vir, neste período. Por vezes, no adulto, podemos encontrar timões idênticos ao do período neo-natal; é o que acontece em certos casos, como os de Lupus eritematoso disseminado, significando-se uma revivescência da actividade tímica; TB num indivíduo de 93 anos, quando autopsiamos, encontramos um timão activo, o que ninguém acreditaria à alguns anos atrás — mas hoje sabe-se que esta actividade é fundamentalmente defensiva contra a mutagenese intrínseca da idade; quanto mais velho é o indivíduo, mais é o número de mutantes que aparecem nos órgãos, e que têm de ser rejeitados — então, o timão tem seguramente que se reactivar na velhice, pois se o não fizer a função T não é permitida que os mutantes se organizem, se desenvolvam e cresçam, e este é uma das vias de origem de neoplasias malignas.

II Conceito de ecotaxia e ecotaxopatia.
 Teritórios, T e B nos diferentes órgãos
 linfóides.
 ϕ s TK, Ts e Th.

Já vimos que há migração de ϕ s do revestimento do saco vitelino para a placa embriônica.

Vimos tb que há um certo momento em que as ϕ s linfocíticas passam e ocupam a medula óssea; aí, não ficam as ϕ s stem, que produzem linfócitos durante toda a vida do indivíduo.

Assim, no adulto, existe um território primário, localizado na medula óssea, que produz linfócitos, supõe-se que já pré-B e pré-T; ou seja, os linfócitos saem da medula sem comprometimento, numa fase de nodes funcionais, e recebem os sinais solúveis ou contactam com o Timo (os T) ou com o avel faríngeo de Waldayer (os B), ficando então informados e aptos a desempenhar as suas funções nos órgãos periféricos.

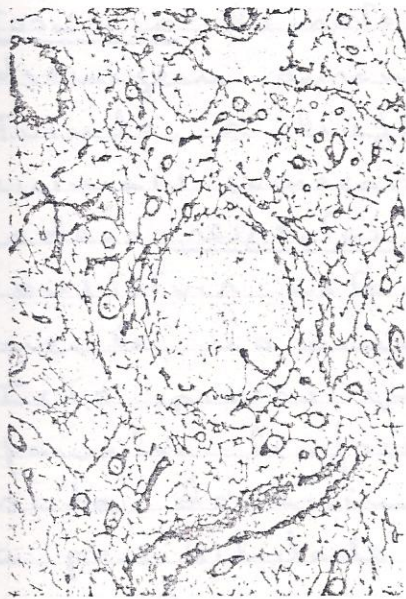
Verifica-se que nos órgãos epiteliais - linfóides nós encontramos vasos no epitélio, o que já não se vê (a não ser em situações muito especiais) nos outros epitélios. Esta angiogênese epitelial explica-se pela necessidade que os linfócitos têm de, após receberem a informação, passarem de imediato ao sangue, donde seguem até aos órgãos periféricos, onde vão actuar.

Então, após a aprendizagem, os linfócitos, estão preparados para irem ocupar nos linfonos periféricos, o território próprio de cada família.

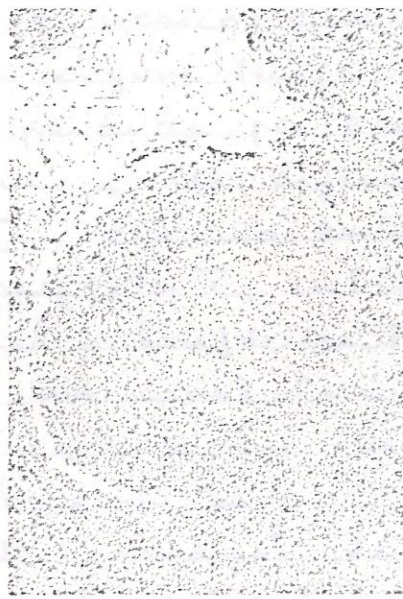
Os linfócitos não estão misturados

aceto nos ganglios e outros órgãos, estando
o conteúdo em zonas bem definidas, que
mostram mais adequadas para o exercício das
suas funções.

Ecotaxia dos linfócitos é a posição ade-
quada que os linfócitos ocupam nos diferentes
órgãos, depois de constatados em T ou B. A e-
cota depende, talvez, da amadureza proteica,
e certos sinais existentes na membrana dos
linfócitos, e quando na passagem no linfonó-
do de cada sistema, que determinariam a
passagem para o cortex ou para a medula do gan-
glion.



CENTRO GERMINATIVO.



CENTRO GERMINATIVO

Na periferia a abundância
de fibras de reticulina que
reforçam os vasos.

Em condições anormais, quando a medula pro-
duz linfócitos que não conseguem ser marca-
damente conectivamente, não ficam na presença
de um linfoma, que terá permanente, pois estes

células não desempenham funções, não se consumem, acumulando-se. É o que acontece na leucemia linfóide crônica, em que há uma produção permanente de medula óssea, de linfócitos que não são capazes de adquirir aptidões funcionais corretas, acumulando-se em todos os órgãos cegamente. Então, num destes ganglios, não há nem encontrar separação entre zona B e T. Temos então uma ecotaxopatia.

O conceito de ecotaxia dos linfócitos teve a contribuição de uma portuguesa.

Foi Bowman quem pela primeira vez colocou a hipótese de haver diferentes zonas, T e B. Este investigador fez experiências de obstrução do canal torácico do rato, e verificou que mantendo esta obstrução durante algum tempo, embora reconstruindo a linfa perdida por essa obstrução, estes animais começavam a ter dificuldade de desencadear respostas T; era no entanto possível reconstituir esta resposta T, introduzindo novamente no animal, linfócitos T de outro rato. Isto prova que no canal torácico circula uma família linfocítica, e, que quando esta é tirada do animal, perturbava a função T e não a possibilidade de formação de anticorpos.

O passo seguinte foi então dado por uma patologista portuguesa, Maria Augusta de Sousa, que, em Inglaterra, em trabalho conjunto com Panot, verificou existirem diferentes áreas de distribuição T e B nos ganglios e outros órgãos. Esta descoberta não foi intencional; ela foi devida à observação de que em animais que sofriam de timectomia neo-natal, uma parte dos ganglios aparecia desprovida de linfócitos, tendo-se depois realizado um programa de investigação sobre esse assunto.

obs.: por termo falado em timectomia, lembro-

que na última aula disse que a função T era re-
stituída pela colocação de bocados de timo em
uma zona. Contudo diz-se que há uma possibilidade
que não é totalmente recuperada, que é a da
função T+B. A função B não é uma função
autônoma, só pode exercer-se correcta e completa-
mente, quando apoiada ou estimulada, pela
função T helper, função T killer e função T supressor.

Chegou-se então à conclusão que havia áreas
A nos diferentes órgãos.

Nos gânglios, há 2 territórios funcionais, não
anatomicamente definidos, mas que se podem
emergir através de actividade funcional.
Assim, em pleno córtex, no centro, aparecem
folicúlos que ~~há~~ a estimulação antigénica respon-
dam com transformações blásticas e aparecimento
de plasmócitos. Entre estas ϕ , aparecem tb
do sist. M.M.; este conjunto constitui o
centro germinativo do gânglio; o centro ger-
minativo não é propriamente uma estrutura
do gânglio, mas corresponde sim a uma re-
ta funcional; assim, o gânglio em repouso
não tem centros germinativos, só quando
é estimulado há o aparecimento de cen-
tro germinativo. A este território chamamos
território B ou folicúlos. Só o território B
existe e constitui folicúlos chamados germinativos
blásticos. Os linfócitos vão aparecer normal-
mente colpores, pois se quando recebem a im-
munização antigénica, dividem-se fisicamente
em duas ϕ iguais e fisiologicamente em 2 ϕ
iguais, o linfócito depois de marcado, dura
15 dias.

O território que aparecia depletado após
neotomia neonatal, é o território T ou
folicúlos. É constituído por elementos celu-

lares de tipo reticular e por linfócitos. Os linfócitos T estão apoiados sobre o retículo argirofílico, ao contrário do que acontece com o território B (em que os linfócitos estão amontoados sem interposição de rede reticulínica). O território T é intra reticulínico e o território B é extra reticulínico. Os linfócitos T têm tendência para se acumularem à volta das veículas pós-capilares, formando "margas" mais ou menos espessas, o que não é de admirar; é que, ao contrário dos linfócitos B que são mais sedentários, os linfócitos T são recirculantes; eles abandonam o sangue nos ganglios linfáticos, passando através do endotélio colunar das veículas pós-capilares da zona parafolicular (TB chamada de cortex profunda) do ganglio; daí, passam para os seios medulares e abandonam o ganglio pelos linfáticos eferentes, voltando ao sangue pelos linfáticos maiores. Como seria de esperar, a linfa eferente (dos ganglios), contém muito mais linfócitos que a linfa aferente; no entanto, tem ainda alguns linfócitos (a linfa aferente) — o que prova que os linfócitos podem abandonar o sangue em tecidos não linfóides, entram em tecidos linfáticos, e passam depois aos ganglios regionais (mas este n.º é muito pequeno, quando se compara c/ os recirculantes).

Verificamos então a existência nos ganglios de dois territórios, um T e um B, respectivamente na zona parafolicular (ou cortex profunda) e na zona folicular (TB chamada cortex superficial).

Estas zonas só se vão tornar nitidamente diferenciadas quando há uma determinada estimulação antígenica.

Por exemplo: se injectarmos numa dada área de drenagem um antígeno solúvel que provoca resposta B, vamos verificar (se extrairmos o ganglio e fizermos uma biopsia) uma certa inversão das zonas dos ganglios e um grande acu-

do componente folicular sobre o perifolicular,
fica muito reduzido. Quer isto dizer que
há uma hiperplasia reaccional por parte das células
daquele ganglio, em resposta ao antígeno. O linfócito
B que recebe o estímulo vai transformar-se
num blasto; a diferença entre o linfócito
B e o blasto está no numero de organelas,
é maior no blasto; além disso, o blasto
restitui o linfócito B que se prepara para a
divisão, tornando-se o nucleo um pouco mais
denso, muito esférico, e no seu interior
o DNA vai iniciando o periodo de replicação.
O antígeno actua como mutagénico sobre o linfócito
B, e então a célula blastica vai originar,
por mitose, duas células filhas; estas células filhas
têm evoluções e comportamentos diferentes,
têm uma diferenciação diferente: uma, vem
deparar-se para desenvolver uma intensissima
actividade proteínica, com hiperplasia
do R.E.R., com o nucleo concentrado em
um pólo funcional (com aspecto em roda de cano),
com uma hiperactividade orientada para
a formação de anticorpos; é o plasmócito;
o plasmócito, após o seu trabalho secretor,
após alguns dias, "cansa-se" e torna-se num
célula senescente, acabando por morrer. A
outra célula filha vai evoluir para um linfócito
B aparentemente igual ao linfócito inicial,
com um citoplasma pouco definido, etc;
simplesmente, este novo linfócito B é uma
célula informada, que memorizou uma certa
informação relacionada com o antígeno que
activou a mutagenese inicial — é a célula
memória. E enquanto este linfócito existe
em circulação há possibilidades de se deparar
com uma reacção muito rápida, caso haja um
contacto com o antígeno sensibilizante.

Outro exemplo: se nós estimulamos, um ganglio com um antg. que leva a resposta T, verifica-se um franco predomínio da zona perifolículos, com a diminuição (ou às vezes até o desaparecimento) do componente folículos B. T_B a ϕ T responde com transformações blásticas e mitose. O blastó T não é tão volumoso como o B, o seu núcleo tem tendência a ser mais uniforme e mais pequeno que o B, mas o citoplasma é já muito maior que no blastó B. Este blastó dura pouco tempo, e divide-se originando populações diferentes do ponto de vista de capacidade funcional; e aqui há um grande problema: é que ao passo que as ϕs B originavam um elemento diferente de ϕ original (originavam o plasmócito), aqui nas T é muito difícil de distinguir, no aspecto histológico, as ϕ T inactivadas das ϕs T informadas; é portanto difícil a avaliação das variações do componente T; enquanto que no B, o aparecimento de grandes centros blásticos com plasmócitos, nos permite verificar que o componente B foi activado e está em fase de resposta, no caso do componente T nós vemos um território de ϕs T com área aumentada; isto levanta alguns problemas, pois este aumento de área pode ser devido não só a uma hiperplasia reaccional, mas tb a uma leucemia linfóide ou a um linfossarcoma. Felizmente, nós hoje dispomos de métodos, que permitem marcar, naquela toalha de linfócitos que parece toda igual, os diversos tipos de linfócitos. Assim, através da identificação das proteínas de membrana, distinguimos linfócitos T não informados, linfócitos T com capacidade killer (ϕs TK), ϕs T helper (ϕs TH), e ϕs T supressoras (ϕs TS), e ainda ϕs T memória.

há uma íntima colaboração entre os sistemas T_H e T_K, que no conjunto dos ϕ T se traduz pela existência de subfamílias que têm fundamentalmente 3 capacidades: supressora, maximiligente e citolítica directa, representadas pelos ϕ s T_S, T_H e T_K.

A ϕ T_H facilita a fixação ou a mobilização de macrófagos, através da secreção de certas substâncias com efeito imobilizadores de macrófagos e com efeito quimiotáctico, e facilita a transição mitogénica B com formação de plasmócitos, incluindo a produção de anticorpos. Além, no entanto ao caso "hiperplasia reaccional ou leucemia aguda", a presença abundante de macrófagos, é um bom índice de que há hiperplasia reaccional.

O nome de ϕ s T_K resulta do facto de poderem participar nos fenómenos de citotoxicidade dependente de anticorpos. A ϕ T_K tem como efeito principal a destruição de elementos celulares, (ϕ s alvo ou Target Cells), através de mecanismos de apoptose, mais do que propriamente por necroses enzimáticas; na apoptose se passa como se o equilíbrio geral do ϕ fosse perdido e cada um dos seus componentes passasse a um comportamento individual, desintegram-se a ϕ completamente: o núcleo, as mitocóndrias, o retículo, os lisossomas, tudo é eliminado, desfazendo-se a unidade celular. Esta transformação celular apoptótica parece poder ser iniciada pelo encostamento dos ϕ s T_K às ϕ s target. A ϕ target começa por ser imobilizada, depois perde-se a junção de membrana, começa a perder-se elementos citoplasmáticos e o núcleo. Costumam aparecer alguns neutrófilos (poucos) no local, pois que há uma ligeira inflamação provocada por elementos que se libertam. O aparecimento destes neutrófilos é muito

to fuzos, mas cloro que contribui para a destruição
lítica de ϕ . Este mecanismo T ϕ parece ser um
mecanismo que actua em condições normais
sobre ϕ s velhas; vai apressar-lhes a morte e a
eliminação. É provavelmente, T ϕ este mecanismo
é responsável pela eliminação de mutantes,
que teriam possibilidade de origens neopla-
sias malignas.

A função T ϕ suprime a acção de determi-
nados clones B, impedindo-lhes que actuem. Há
casos em que a função T ϕ suprime por com-
pleto a função B, paralisando a formação
de anticorpos e originando uma hipogama-
globulinemia ou uma agama-globulinemia. Es-
tas situações não deverão ser confundidas com
as de origem congénita, pois que são susce-
ptíveis de ser reparadas, desde que se suprima
a função T ϕ .

Isto veio a propósito de um exemplo
sobre as diferentes zonas T e B nos gânglios.
Mas T ϕ nos outros órgãos há zonas T e B; só
que a separação entre os territórios T e B não é
tão nítida como nos gânglios.

Assim, ao longo do tubo digestivo,
por ex., nos placas de Peyer, vamos encontrar
uma organização diferente (não incluímos no
que vamos dizer, a zona do anel faríngeo de
Waldeyer, em que a ligação epitélio lin-
fóide, como já sabemos, é diferente). Encon-
tramos uma organização em três camadas so-
brepostas, que partindo do lume para dentro
são: 1) camada de linfócitos B não informa-
dos; 2) zona de transformação blástica; 3) ca-
mada de linfócitos T.

O intestino está permanentemente a
ser vendido por substâncias antigénicas que
fazem parte dos nossos alimentos diários.

Os autg.s poderão ser eliminados por autc.s se se encontram na superfície dos ϕ s intestinais, as I₂A. Mas caso esta barreira seja ultrapassada, estarão lá os ϕ s B que de imediato produzem autc.s, não permitindo que o autg. segue a provocar efeitos sistémicos. E se TB esta barreira é ultrapassada aparecem então as T. Por exemplo: o bacilo de Koch ultrapassa a barreira epitelial, a basal, até que chegue ao ϕ s T, pelo que nós vamos encontrar os folículos tuberculosos constituídos na zona mais profunda da área linfóide, com necrose, etc.

Já no bazo, a relação entre o território B e T, é inversa de verificada nos outros órgãos. Nos órgãos epiteliais o território B é justaeptelicial e tem uma corja de T; no bazo, que é um órgão sanguíneo em que a função T é mais importante que a B, o território T é o núcleo principal.

O bazo é um órgão composto, constituído por: 1) unidades de tecido linfóide denominadas nódulos de Melpighi, ou colectivamente palpa branca; 2) uma rede vascular e sinustóides, denominadas palpa vermelha, a qual constitui a maior parte do órgão.

O bazo não é um órgão essencial, e no adulto pode ser retirado sem qualquer prejuízo para a saúde. No entanto, nas crianças, a esplenectomia leva de imediato a um aumento de susceptibilidade as infecções por bactérias piogénicas. Isto é devido à grande capacidade do bazo para destruir microorganismos do sangue antes que tenham tempo para desencadear uma resposta imune específica, com produção de anticorpos protectores.

O bazo tem importante função fisiológica, destrói os eritrócitos velhos, que são destruídos pelos macrófagos da palpa vermelha. A

bilinubina formada a partir da destruição da hemoglobina é secretada para o sangue, para^m excreção, conjugada e excretada pelas glândulas hepáticas, ao passo que o ferro é reutilizado na síntese da hemoglobina na medula óssea.

Os macrófagos da polpa vermelha têm ainda a função de excreção dos eritrócitos diversos, incluindo citoplasmas, e tb de eliminar os núcleos de qualquer neutróblasto que alcance a circulação, sendo depois as glândulas devolvidas ao sangue.

Talvez o baço seja ainda um importante lugar de destruição de leucócitos e plaquetas.

Relembramos a estrutura do baço: a disposição vascular do baço é muito importante em relação com as suas funções principais. As artérias maiores ramificam-se dentro das trabéculas, e originam arteríolas, as quais abandonam a trabécula e são envolvidas por uma manga de tecido linfóide, os folículos de Malpighi, a que proporcionam capilares. Na periferia do tecido linfóide, cada arteríola central divide-se em vênulas arteriais periciladas, muitas das quais mostram um engrossamento fusiforme da parede, denominado elipsoide. O elipsoide é constituído por uma capa interna de endotélio proeminente, rodeado por glândulas e fibros do retículo. Do elipsoide, partem capilares arteriais. Depois, há dúvidas, havendo duas teorias: 1) os capilares abrem-se directamente nos seios venozos - teoria da circulação fechada; 2) os capilares abrem-se na rede vascular da polpa vermelha e depois alcançam as vênulas - teoria da circulação aberta. Parece que a distribuição do sangue através destas 2 vias poderia ser controlada pelos elipsoides, que, segundo se crê, são contrácteis, ou então pelos extremos distais dos capilares arteriais. Os cordões esplênicos são constituídos por

arteriais e macrófagos, que constituem uma rede esponjosa contínua, através da qual pode ser passado o sangue, drenando finalmente para as veias. A circulação aberta através dos vasos esplênicos constitui uma oportunidade para remoção fagocítica de materiais anormais ou de células do sangue, enquanto que o circuito fechado constitui um caminho mais directo.

Habitualmente, o baço encontra-se em repouso, não estimulado. A ecotaxia (*normal) do baço * não responde a estímulos, e a seguinte: a zona branca tem uma porção central constituída por linfócitos T; tem depois uma segunda área de linfócitos B; tem ainda uma área periférica que é mistra de ϕ B e T.

A arteriola central está colocada quase ao centro da zona T, e a veíola de descarga está um pouco mais ao lado, atravessando a zona B e a zona T+B.

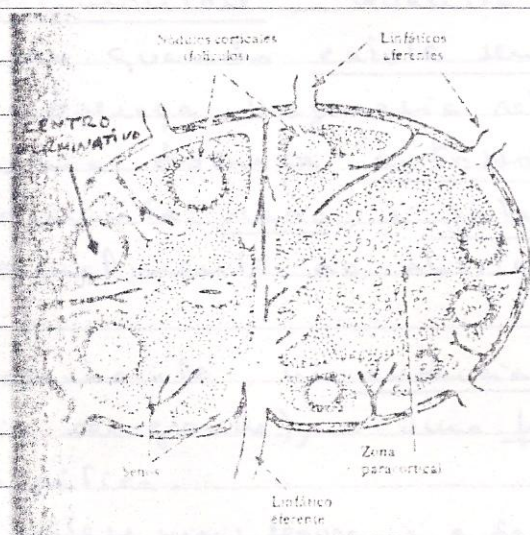
Não temos indicações sobre o baço normal, mas há indivíduos que são sujeitos à oblação do baço, sem que exista qualquer doença (p. e., indivíduos com fractura do baço após acidente de trânsito).

Os foliculos podem ser estimulados quer por antígenos que levam a resposta T, quer por antígenos que levam a resposta B. Por isso podem encontrar-se foliculos enormes e/ou grande aumento B e uma fina pellicula T, ou vice-versa.

Obs.: o baço possui condições para que determinadas células stem possam aí completar a sua maturação, manifestando a sua responsabilidade num determinado sentido. A medula óssea é formada por ilhotas de ϕ -pluripotentes, que não se misturam (megacariócitos, proeritoblastos, etc.). O baço tem condições para receber ϕ stem eritrocitárias por eritropoiese, em qual quer altura de vida,

como acontece por exemplo nas situações de aplasia medular, em que o baço apresenta a sua capacidade eritropoietica. A mielopoiese é mais rara no baço, aparecendo mais no fígado.

obs.: sobre anergia - o anergia B é a incapacidade de produzir γ s B ou anticorpos. Verificou-se num indivíduo clinicamente anergico, ao realizar a autópsia, que as suas amígdalas só possuíam uma população linfocítica T, profunda, centrada por veículos pós-capilares, encontrando-se o território B vazio. Este quadro pode ser induzido por acções medicamentosas, como é o caso de certos quimioterápicos anti-neoplásicos.



DAVID ANDRADE

Afeções do sistema imuno-competente

As imunodeficiências são classificadas em:

1) Primitivas, idiopáticas ou primárias, que são aquelas que resultam de uma alteração primária de resposta imune, não condicionada por agentes externos. Elas dividem-se em específicas (relacionadas, propriamente com alterações do processo imunológico T e B) e em não específicas (por deficiência do mecanismo fagocitário e de algumas proteínas séricas).

2) Secundárias ou adquiridas, que são aquelas condicionadas por agentes externos, tais como infecções, doenças malignas, perdas de proteínas, doenças auto-imunes, etc.

Vamos ocupar-nos de imunodeficiências primárias.

I Disgenesia reticular

É uma deficiência celular básica no desenvolvimento das fs stem hematopoiéticas, com alinfocitose e agranulocitose. Quando não existe a população stem, ou quando existe sem produzir, estamos perante a doença Disgenesia reticular.

É uma doença autossômica recessiva, extraordinariamente rara, e fatal em poucos dias, levando normalmente ao aborto intra-uterino^① ou ao nado morto.

Conseqüentemente, há ausência do Timo (que nesta altura deveria ser grande), e uma faixa eritropoiese, normalmente hepática.

A hipótese mais segura é a de que a ejeção não residiria nos fs de revestimento do saco vitelino, mas sim na zona de placa embrionária que estas fs teriam de atravessar para se organizarem no órgão epitélio-linfóide timo primordial. Não chega a haver diferenciação da zona que originaria os arcos bronquiais.

① - o a partir do sétimo mês

III Imunodeficiência grave combinada ou Agamaglobulinemia de tipo suíço.

Foram observadas crianças com deficiência de células T (e nesse altura disseram que elas tinham linfoplasia Tímica), e outras com deficiência de células B (e nesse altura disseram que elas tinham agamaglobulinemia de tipo suíço).
Mais tarde, concluiu-se que em ambos os casos havia deficiência de ambas as funções, T e B, com um alto grau de variações na manifestação de uma ou outra expressão clínica, o que estava dependente da expressividade e penetração dos genes; conhecem-se 2 formas de hereditariedade: 1) autossômica recessiva; 2) ligada ao X. Tb é rara.

O desenvolvimento tímico é rudimentar, ocorrendo poucos linfócitos T e B no sangue periférico (talvez até de produção extramedular, talvez de produção hepática), mas não nos seus locais (aparecem nos seios, etc, mas desorganizadamente).

A alinfoplasia com a agamaglobulinemia torna a vida difícil a estas crianças, que normalmente morrem antes do um ano de idade, com infecções recorrentes, principalmente nas zonas de barreira (mucosas e epiderme).

Nota: uma vacina com baços vivos, como atenvidos, é suficiente para curar uma criança destas, por infecção generalizada. ①

Esta situação pode ser atenvida com a transplantação de timo. Isto significa que a alinfoplasia não é total e que a medula ainda produz alguma coisa.

① - P. E., vacina anti-variolica (com o vírus da varíola), vacina BCG (com o bacilo de Calmette e Guérin)

III Displasia tímica

Histologicamente, o timo é normal, tem corpúsculos de Hassal e linfócitos. O problema é que não há um bom pool de fs pré-tímicas, de tal maneira que, embora o timo esteja bom, apenas injure um número reduzido de fs, o que implica uma hipofunção T; outro caso seria o de os linfócitos, existirem em número normal, mas não captarem bem a informação tímica.

Nota: como o timo está normal, desde que seja dada uma bom população linfocítica ao doente, ele recupera.

obs.: É claro que a função B, devido a cooperação T-B, tb é ligeiramente afectada.

IV Síndrome de Di George ou Aplasia tímica congénita

O sistema tímico é originado a partir de uma evaginação do 3º arco braquial, com alguma participação do 4º arco; esta evaginação origina tb as glândulas paratiróides.

É uma doença não hereditária, esporádica (devida a qualquer agente externo), resultante de alterações no desenvolvimento tímico (3º e 4ª bolsas faríngeas — hipoplasia ou aplasia), associada usualmente com hipoparatiroidismo por ausência das 2 paratiróides inferiores, mas por vezes tb com faces anormais e cardiopatia congénita (Tetralogia de Fallot); pode tb encontrar-se uma má formação da clavícula e da 1ª costela, ou uma fenda braquial para o exterior. Estes síndromes não são portanto todos iguais, e há síndromes parciais que curam espontaneamente.

Como o timo não se forma, esta doença é, do ponto de vista funcional, idêntica à

mielose tímica. Como é lógico, não só a imuni-
dade celular é afectada; tb a imunidade B pode
ser afectada. Observam-se infecções recorrentes por
vírus, bacterias, fungos ou protozoários, o que não
dá grande esperança de vida à criança.

Admitir-se que o timo não se forma devido à
má constituição do arco braquial, ou à sua defi-
ciente formação, com eliminação pelo sistema imu-
nológico. No entanto, a causa parece ser outra: ten-
do-se constituído o arco braquial, definir-se-ia o
esbogo paratiróide e tímico, mas acções externas
causam a emigração do timo a partir da bolsa fo-
retal, o esbogo paratiróide e tímico seria incapaz
de fazer a sua migração de maneira a aprofundar-se
na mesênquima e a ocupar o seu lugar normal. É
pelo estudo minucioso de autópsias com síndrome
de George, foi possível notar a existência de corpú-
sculos de Hassel numa situação alta, que, ou degeneram
encontrando-se dispersos, não podem exercer a sua
acção.

A má constituição das paratiróides inferiores faz
que os doentes (meninos) manifestem, durante
primeiros tempos de vida, sinais de hipopara-
tiroidismo, com crises de tetania, por altera-
ção do metabolismo cálcico.

Como o número de linfócitos é normal, (ou
vezes ligeiramente mais baixo), é possível restau-
rar as funções T enxertando o componente epife-
seal tímico.

V Síndrome de Nezelof

É tb um síndrome não hereditária e espo-
rádica. É praticamente idêntica ao anterior, mas
a constituição das paratiróides é normal e o in-
doente não tem tetania nem hipoparatiroidismo.
→ de doentes

Neste síndrome Tb não aparece fácies anormal (própria do síndrome de Di George como consequência do hipoparatiroidismo).

A migração do timo para o espaço reto-esternal não se dá, afectando portanto o componente imunológico celular, e indirectamente, Tb o componente B.

Tb neste síndrome há recuperação da função T existando o componente epitelial tímico.

VI Ataxia - telangiectasia ou Ataxia telangiectásica

É uma doença caracterizada por:

1) Ataxia - doença do sistema cerebelar em que há dificuldade de coordenação dos movimentos, sendo estes impulsivos, não podendo o doente evitá-los; há dificuldade na marcha. A ataxia é uma situação que pode ser congénita ou adquirida (p.e. um tumor ou anoxias no cerebelo).

2) Telangiectasia - o componente conjuntivo e a hemera glicoproteica que formam estauques os vasos e ~~seguram~~ seguram as ps endoteliais, const. trivem-se mal e os vasos vão-se dilatando em consequência da pressão sanguínea que dentro deles se manifesta, aparecendo imagens vermelhas de aranhas na face, membranas, vísceras, etc.. Há portanto alterações da constituição dos vasos a nível capilar, por alterações conjuntivas.

A ataxia-telangiectasia resulta de uma alteração do sistema mesenquimatoso que suporta os órgãos primordiais; o tecido constitui-se mal, sendo anormal, e perturbando o funcionamento de todos os órgãos em que o mesênquima tem uma capacidade funcional, não sendo apenas uma estrutura de suporte.

O timo só funciona bem se o tráfego de ps linfocíticas, para dentro ou para fora, se fi-

conectamente. A δ m \bar{e} -T tem que atravessar o endotélio do timo, isto é, tem que sair da veia e entrar o endotélio, ir até ao epitélio, e ser já injetado ao sangue; só assim será uma T.

É o tráfego que é perturbado nestas doenças, por constituições das membranas basais, tecido conectivo, etc.

(caso) Estas alterações, que são a nível geral, vão eventualmente levar a uma má constituição do cérebro provocando a ataxia.

Portanto, nós temos timo, temos linfócitos, mas o que é que está perturbado. Como há uma perturbação T, tb o sistema B não vai funcionar correctamente. Esta doença não é normalmente mortal.

É uma doença que afecta principalmente os linfócitos primários. A amígdala tb é afectada, o que contribui para o conceito de linfoma primário da amígdala.

Em resumo, podemos dizer que a ataxia-relaxação é uma doença caracterizada por relaxação múltipla, alterações neurológicas e acentuada susceptibilidade às infecções. Há atingimento tanto de células T como de B, e graves variações de células T foram observadas, que se tornaram mais graves com o avançar da idade.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

É uma doença recessiva ligada ao cromossoma X, caracterizada pela presença de eczema, infecções piopurulentas e trombocitopenia (suspeitas de rapozes que ao contrário têm trombocitopenia, com história familiar sugestiva).

É uma doença rara, em que há uma alteração da resposta T, e em que os indivíduos não respondem às vacinas vivas.

É uma doença adquirida e não propriamente congênita, apesar de haver transmissão hereditária. A resposta T, de início normal, diminui com a idade, e, a determinado momento o indivíduo pode responder bem a um antg (p.e., bacilo de Koch) e mal a outro (p.e., um fungo). O timo e os tecidos linfóides, são normais, diminuindo o número de linfócitos circulantes com o evoluir da doença.

Hoje pensa-se que a doença seja resultante de um mau funcionamento do sistema M.M., que processaria bem determinados antg's, e mal ou nada, outros.

Tb a imunidade humoral está atingida (como seria de esperar).

VIII Agamaglobulinemia de tipo Barton ou agamaglobulinemia congênita ligada ao sexo

É caracterizada pelo aparecimento de infecções recorrentes piogênicas (pneumococcus, haemophilus, etc) depois dos seis meses de idade (devido à presença de Igs maternas). Não há linfócitos B ou plasmócitos, os seus órgãos linfóides estão sem população B. Quando entram os antg's não há formação de centros blásticos, não há transformação plasmocitária, não há produção de anticorpos. O que caracteriza verdadeiramente esta situação é o não aparecimento de centros blásticos, porque não têm linfócitos B, ou, se têm, essa população está paralizada, não é susceptível de se transformar em plasmócitos e de produzir anticorpos. É portanto uma doença do sistema B, e diz-se agamaglobulinemia pois que não há praticamente Igs no sangue. A imunidade celular está conservada.

Estes doentes melhoram com a injeção intramuscular de globulina gama, o que é sintomático, pois que esta é de imediato meta.

é produzida e processada pelas ϕ s do sistema M.M., não sendo portanto como depósito imunológico que vá vencer as resistências do doente.

Hoje, crê-se que estes indivíduos têm uma função T supressora muito aumentada, e entãõ coloca-se a hipótese de que a administração intramuscular de globulina gama irá suprimir a actividade das Ts gastando-as, e como tal irá permitir a população B, existente mas pericligada, se multiplicar. Assim, estas crianças que antigamente morriam, hoje sobrevivem com o tratamento de globulina gama. E com o tempo de tratamento, as Ts seriam cada vez menos, permitindo, numa mais tardia, que o indivíduo vivesse sem infecções (por outro lado, é tb aceitável que esta função supressora T, exercida durante a vida em criança e nos primeiros anos de vida, se possa ir a perder progressivamente, retornando à fisiologia normal do sistema).

X Hipogama globulinemia primária adquirida

Atinge ambos os sexos em qualquer idade, habitualmente depois dos 30 anos. São frequentes as infecções prologadas recidivantes e há uma elevada incidência de doenças auto-imunes (artrite crônica, h.f.d., etc).

Possível causa: aumento de células T supressoras que podem perpetuar e agravar a imunodeficiência.

Em certas famílias verifica-se que há transmissão hereditária autossómica recessiva.

A síntese de anticorpos está muito afectada, o numero total de plasmócitos pode estar normal ou ligeiramente diminuído. A imunidade celular está normal.

Na medula óssea e no tecido linfóide as

áreas bursto-dependentes estão depletadas de plasmócitos.

X Disgama globulinemias ou discrasias plasmocitárias ou deficiências selectivas de Igs.

Devem-se à síntese deficiente de uma ou mais Igs, ou à produção de Igs funcionalmente anormais.

Sabemos que há Igs que só*produzem (*se) à superfície, quer das mucosas quer da pele (um pouco) como as IgA e as IgD. Tb sabemos que há Igs que se produzem logo após o primeiro contacto do antg. com o macrófago, como as IgM, que são os anticorpos mais antigos e que se produzem em más condições de definição antigénica, enquanto que há outras Igs que são muito mais elaboradas, como sejam as de família IgG, que são os antic. de maior especificidade (o mesmo específico é o IgE), que demoram mais tempo a formar-se.

Sabemos tb que a passagem de linfócito B a plasmócito (pode) se dá por mitose, provocada por uma acção mutagénica do antg.

Pois se essa mutação não for correcta, o linfócito pode dar origem a plasmócitos incapazes de produzir a Ig correspondente.

Assim, surgem diversas deficiências, como sejam a deficiência de IgA (a mais frequente), a deficiência selectiva de IgM, a deficiência selectiva de subclasses de IgG, ou mesmo imunodeficiência com hiper IgM (as IgM estão muito aumentadas, acompanhando uma imunodeficiência de IgG e IgA — rara).

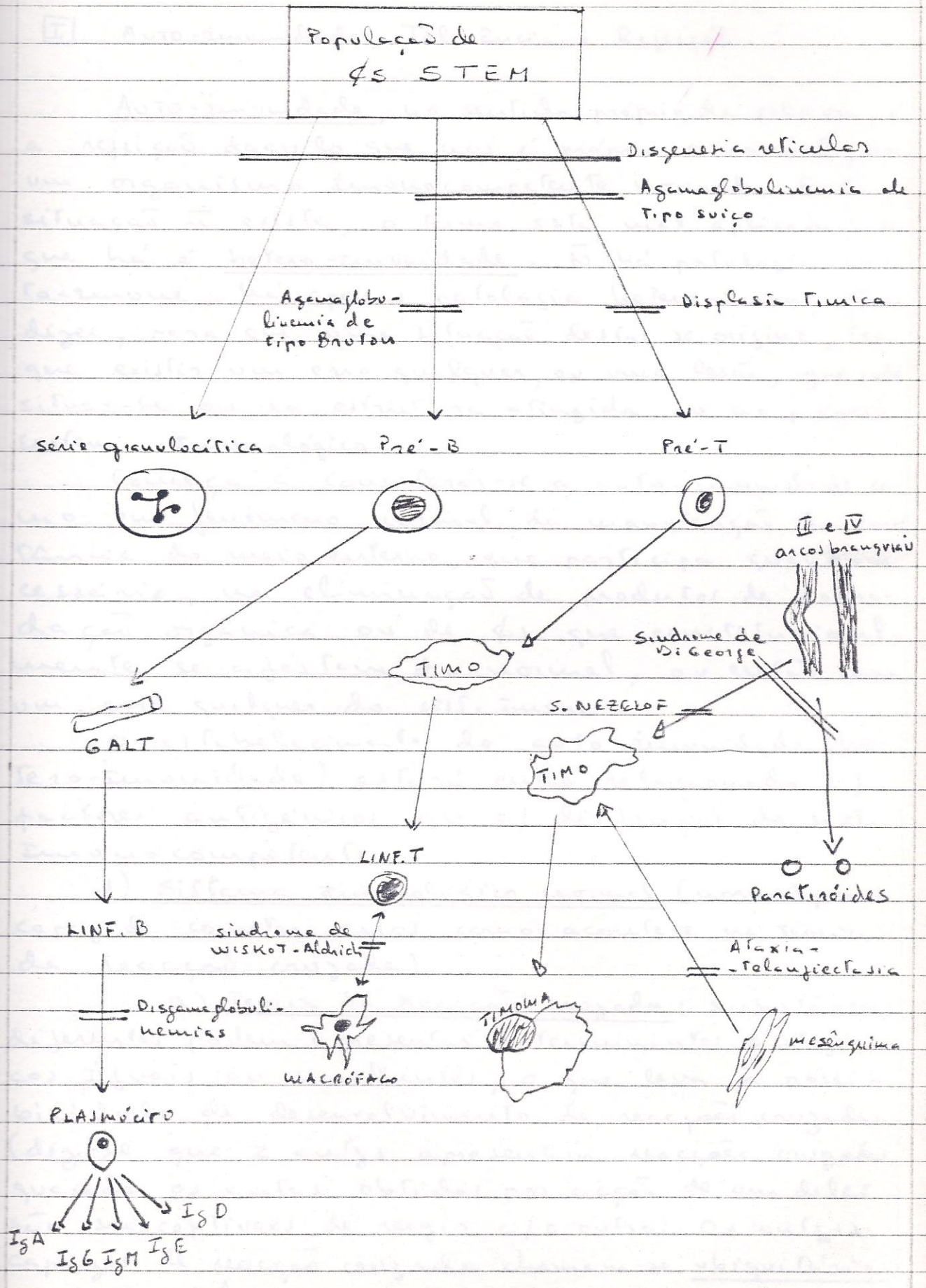
XI Timomas

São pequenos tumores dos ϕ s T, hiperplasia dos ϕ s T, podendo ser difusos ou nodulares.

como Tímoma não é o adequado, pois que não
é um verdadeiro tumor do Timo. O Tumor do Ti-
mo não tem expressão imunológica, ao contrário des-
se quadro, em que a maior parte dos indivíduos a-
presente principalmente uma hiperplasia dos ϕ s TS,
quando indivíduos com hipogamaglobulinemias
resistentes (porque quando se retira o nódulo "tímoma",
sempre recupera totalmente a sua função B).

Na página seguinte aparece um esquema em que
há uma ideia das diversas deficiências do sistema
imune. Aonde diz "população de ϕ s stem, devemos in-
ferir que existem diversas ϕ s stem para as diver-
sas células, e não uma população única. GALT
representa o tecido linfóide associado ao intestino; co-
m os tonsilos, era mais lógico se no esquema aparesces-
se o anel faríngeo de Waldeyer.

Esquema dos locais de deficiência nas doenças do sistema imune



PATOLOGIA AUTO-IMUNE

I AUTO-Imunidade, Tolerância e Rejeição.

AUTO-Imunidade, no sentido próprio da palavra, é a rejeição daquilo que nos é próprio e normal, por um organismo imunocompetente normal. Esta situação não existe, o termo está mal aplicado; o que há é hetero-Imunidade. Não há patologia auto-Imune, há apenas patologia hetero-Imune. Quer dizer, para que uma situação destas se origine, tem que existir um erro qualquer, ou uma lesão, que pode situar-se ou na estrutura atingida ou no próprio sistema imunológico.

Começa a considerar-se a auto-Imunidade como um fenómeno normal da manutenção da constância do meio interno, que participa quando necessário, na eliminação de produtos de degradação orgânica ou de ϕ s que constitucionalmente se afastam do normal, ou então como um erro qualquer do sist. Imune.

O estabelecimento de auto-Imunidade (hetero-Imunidade) estará então relacionado c/ factores antígenicos ou c/ distorções do sist. Imunocompetente.

1) Sistema imunológico normal (normal, mas capaz de cometer erros, como acontece na teoria de reacção cruzada)

a) Teoria de reacção cruzada: substâncias diferentes podem apresentar determinantes antígenicos iguais ou semelhantes, o que leva à possibilidade de desenvolvimento de reacções cruzadas (diz-se que 2 antg.s apresentam reacções cruzadas quando os antg.s obtidos por acção de um deles são susceptíveis de reagir c/o outro). Os antg.s capazes de reacção cruzada chamam-se ubiquitários ou heterófilos.

Assim, por ex, anticorpos anti-estreptocócicos por
reagir c/ antg's do músculo cardíaco e anticorpos
anti-E. Coli c/ componentes da mucosa intestinal.

b) Teoria do antg oculto ou sequestrado: como sabemos,
o contacto embrionário c/ os orgãos em formação, vai
criar c/ que haja tolerância das ϕ s linfocíticas para
estes mesmos orgãos. Há orgãos em que há falta de
indução de tolerância imunológica durante o desenvol-
vimento embrionário, por ausência de contacto c/ as
células linfóides (Estrôncio, Tubulos seminíferos, SNC, Tireoide),
mas se por qualquer causa (lesões traumáticas, inflamações,
etc) o contacto se dá, a autoimunização pode sur-
tir, o que depende Tb da dose do antg (pequenas do-
sas provocam tolerância T, mas ã B).

Assim, por ex, se há um trauma do globo
ocular c/ a sua destruição, a preocupação do médico
é retirar de imediato este olho, para que o indivi-
duo ã fique cego. Outro caso: os antígenos do esper-
matogóide ã contactados, durante o desenvolvimento em-
brionário, c/ o sist. imune — durante um trauma-
tismo, esse contacto pode verificar-se, e há então pro-
dução de antes ou de ϕ s T activadas, que podem
destruir toda a linha germinativa, ficando o in-
dividuo estéril.

c) Teoria da modificação da molécula do
antg: o antg pode adquirir características no-
vas, devido à acção de factores externos, passando
a ter uma antigenicidade nova, sendo reconhecido
como "o ~~antg~~ próprio".

2) Sist. imunológico anormal

a) Teoria do clone proibido: um clone de
linfócitos em relação aos antg's do organismo, po-
de, por qualquer razão, como p. ex. mutações so-
máticas, deixar de ser tolerante.

b) Teoria da deficiência imunológica: trata-
se de uma atenuação da actividade das ϕ s T su-
pressoras; então, em consequência de tudo ou

de falta de reactividade do sist. T (ex: por alterações tónicas, envelhecimento), haveria possibilidade dos "clones proibidos" mutantes \bar{u} serem destruídos, ou dos ϕ do sist. B fugirem à acção reguladora das ϕ s T, originando portanto a auto-immunização.

Tolerância — o autg potencial que contacta c/ ϕ s linfóides durante a vida embrionária, determina supressão específica de resposta imunológica a esse mesmo autg, quando o animal possui já maturidade imunológica — Tolerância imunológica.

Este conceito de Tolerância engloba tb o conceito de Parcialia Imunológica, obtida no adulto por: a) ministração de doses pequenas de antígeno, mas repetidas; b) ministração de doses elevadas de autg.

A Tolerância pode tb ser obtida pelo contacto neo-natal c/ um dado autg.

Rejeição é exacta /re o que a palavra significa; quer dizer que há algo que \bar{u} é aceite, e este algo pode ser próprio, ou não ~~próprio~~ próprio (caso dos transplantes).

II Doença de Hashimoto; alterações estruturais e seu significado imunológico.

A doença de Hashimoto ou tiroidite de Hashimoto, aparece principal/re nas mulheres e desde m^{to} cedo (17 anos), sendo mais rara a partir dos 40 anos; caracteriza-se por um aumento de volume da glândula, e tb por uma deformação da glândula que se torna irregular; a tiroide é grande, deformada, dura, (sendo estes os únicos motivos ~~que~~ que fazem o doente consultar o médico), e \bar{u} fixa o iodo (conforme se pode observar no cintilografia). Por vezes o aumento de volume é difuso, mas o que se mantém e se pode consi-

patognomónico é o nódulo do istmo tiroi-
de, que se encontra sempre.

Não se constitui verdadeira /te um quadro de
doença, pois que estas mulheres fazem uma vide
normal, sem febre, e a única coisa que têm é uma
glândula maior. Por vezes é acompanhada de mani-
festações de carácter sistémico, manifestações ar-
tralgicas, produção de auto-anticorpos (que não são todos anti-
tiroide), ou ainda leves surtos febris e hipertermia
local; no entanto não se nota uma evolução como
das doenças infecciosas.

Até há bem pouco tempo esta doença era con-
siderada uma doença auto-imune, uma rejeição
da tiroide normal nas mulheres normais. O serviço
de Anatomia Patológica realizou um estudo aprofun-
dado e chegou à conclusão de que esta doen-
ça não deveria ser classificada como auto-imu-
ne.

Após a biópsia encontra-se um leuocitocitoma
de ps imunes competentes, sendo a grande maioria
linfócitos B, que estão organizados em folículos
plasmáticos; estes folículos estão localizados nas áreas
de tiroidite do epitélio vesicular. O epitélio
residual é alto, c/ citoplasma fortemente eosi-
filo e granuloso; à microscopia electrónica en-
contramos um grande número de mitocondrias tu-
buladas. Não há sinais de secreção de colóide, de
~~resíduos~~ tiroglobulina.

Então, vê-se que a desorganização da estrutura ti-
roide vai aumentando; os elementos de natureza vesicular
estão desaparecendo, assim como o material colóide. Vemos
muitos ps T e B em transformação blástica, e veri-
fica-se que os inúmeros plasmócitos produzem grandes
quantidades de auto-anticorpos que atacam as ps tiroideas.

Vamos então tentar compreender o porquê de
ter considerado durante tanto tempo a doen-
ça de Hashimoto uma doença auto-imune.

Os adeptos da teoria auto-imune tentavam justificá-la utilizando duas linhas de argumentos:

1) Alterações morfológicas estruturais: em que davam grande importância ao facto de haver grande infiltração linfoplasmocitária, c/ linfócitos B organizados em folículos blásticos e ϕ s T tb em transformações blásticas; o facto de aparecerem véuclas pó-capilares c/ hialinizações ^{inf} aumentada à sua volta, mostrava que estas véuclas eram utilizadas durante ^{inf} tempo para o tráfego das ϕ imunes T. Além disso, todas as alterações do epitélio vesicular (as já descritas), eram tb utilizadas na sua defesa.

2) Alterações humorais: para além de se encontrarem inúmeros autoes dirigidos contra a ϕ tiroidea, encontravam-se tb inúmeros autoes anti-membrana mitocondrial, anti-membr. celular, anti-musculo estriado, e, ^{inf} raramente, anti-ADN. Estes doentes têm sinoviomatologia de formação de complexos auto-auto, tais como rash cutâneo febre, artralgias, tumefacção articular, fadiga muscular c/ um pequeno exercício, velocidades de sedimentação altas, etc.

Baseadas nestes elementos apareceram então diversas hipóteses:

1) Tentavam explicar a doença de Hashimoto pela teoria do auto oculto ou sequestrado, que neste caso seria o produto de secreção da vesícula tiroidea (que não existe enquanto o sist. imune é imaturo); por qualquer inflamação ou traumatismo, o colóide entraria em contacto c/ o sistema imuno competente e seria reconhecido como não próprio, gerando toda a reacção.

2) Tentavam explicar a doença pela teoria de modificação de molécula do auto; a ~~molécula~~ ^{teoria} por qualquer razão, modificaria a sua antigenicidade e seria então reconhecida como estranha, originando a reacção.

3) Tentaram explicar a doença dizendo que há uma constituição de doses linfocíticas auto-reativas, queariam enganar-se no reconhecimento e identificariam elementos próprios como se o fossem - teoria do dose proibido

Estas teorias, que numa primeira análise têm mais de tudo, após análise aprofundada tornam-se difícil/te aceitar; argumentos contra:

1) Em condições normais a secreção tiroideia é lançada para o sangue após ser iodada, e esta toda poderia talvez reter-lhe uma certa capacidade antigénica, mas cancela-lhe os determinantes antígenicos; mas o que é certo, é que a substância iodada, quer combinada c/ iodo, quer sem ser combinada c/ iodo, entra muito fácil/te em contacto c/ o sangue através da secreção ou de lesões superficiais; mas nunca se demonstrou que após esse contacto, ocorresse um processo de sensibilização, ou um processo de rejeição; pelo contrário, são raras as circunstâncias (técnicas cirúrgicas defeituosas, roturas das vesículas, bócio por deficiência de iodo) em que a substância coloidal entra em contacto c/ o tecido conjuntivo e não produzem Tiroidites de Hashimoto - notam-se algumas reacções macrofágicas que fagocitam o material coloidal.

2) A segunda hipótese tb não é aceitável, pois na realidade não se encontra uma infiltração reaccional verdadeira, como as que foram descritas nas outras áreas. Para além disso, os auto-anticorpos não são apenas anti-tiroide, mas também contra ~~diversos~~ inúmeros outros elementos.

3) Esta terceira hipótese, parece de todas a mais aceitável, pois que a Tiroidite de Hashimoto tem todas as características de destruição citolítica estrutura de tiroide, c/ um desenvolvimento anormal das estruturas linfóides no inter-

tição da glândula; a tireóide como que se transforma num órgão activo linfóide, com grandes centros blásticos, com áreas de transformação epitelioide, com neutrófilos linfócitos e plasmócitos; numa fase mais tardia observa-se já uma estabilização da resposta, permanecendo no entanto linfócitos difusamente distribuídos pela glândula, já sem características foliculares; o facto de aparecerem as vénulas pós-capilares hialinizadas pelo constante influxo dos ϕ s T, faz pensar que realmente haveria hipótese de existir uma alteração dos clones T, que iriam realizar um processo de rejeição; as ϕ s B interviriam, pois, como sabemos, não há praticamente respostas T puras, há normalmente cooperação T-B.

No entanto, e apesar de tudo isto, esta resposta não satisfaz o serviço, que tentou apanhar uma hipótese mais aceitável. O serviço de Patologia, após estudos realizados, é adepto de uma teoria diferente, e considera que:

quando se analisa a tireóide com doença de Hashimoto, nas suas diversas fases, não se encontra um verdadeira infiltração reaccional, mas sim a constituição de um órgão epitelio-linfóide do tipo linfonoe primário.

Nesta doença, pode-se encontrar um mau funcionamento do sistema B, mas não um verdadeiro quadro de doença auto-imune, como se observa por ex. no lúpus; não estão descritas lesões revais em nenhum doente de Hashimoto, nenhum tem glomerulopatia ou deposição de complexos auto-anticorpos nas membranas basais dos órgãos. Em resumo, estes doentes quase não têm doença; estas mulheres fazem uma vida normal, sem febre, indo ao médico só devido ao aumento de volume da glândula, e isto não justifica a classificação desta doença como auto-imune.

Quando se observa a tireóide nas pi-

nas fases da doença, não se observam im-
agens de migração linfocitária, que vêm ali
destruindo o epitélio glandular, mas sim
um tecido linfóide estabilizado.

Com base nestas considerações, formulei
a seguinte hipótese:

A tireoide, assim como a amígdala
e o timo, são derivados faríngeos, deri-
vados da bolsa faríngea; e, portanto, estes or-
gãos teriam toda a capacidade imunológica;
a tireoide, especializando-se na secreção hor-
monal, deixaria de lado o seu possível
importante de órgão epitélio-lin-
fóide. A origem epitélio-linfóide da Ti-
roide pode comprovar-se mediante a obser-
vação de um ducto tireoglossal, em que
se notam vestígios epitélio-linfóides.

Então, o que se verificaria na tireoi-
dite de Hashimoto, seria a manifestação
de focos linfóides que a glândula podia
apresentar e para a qual possui os ele-
mentos stem necessários (na tireoide nor-
mal persistiriam, como ϕ s isolados, esses elemen-
tos stem necessários para o desenvolvimento da
rede linfóide, mas normalmente não se manifestari-
am). Esta população linfocítica começaria a desenvol-
ver-se e o que se observa não será uma infil-
tração linfocítica, mas sim o desenvolvimento
de uma estrutura linfóide própria; o desenvolvi-
mento destas ϕ s stem iria criar condições novas. Que-
reria, a não maturação folicular (epitélio) da ti-
roide, faz com que estas ϕ s, à semelhança do que
ocorre no ϕ de Waldayer, tenham uma capacidade fixadora de
anticorpos, que vão constituir uma população re-
ativa, como os do anel. Haveria então uma modi-
cação estrutural num órgão abençoado epitélio-
linfóide, haveria uma manifestação de

ecotaxopatia, a criação de um território que atrai os linfócitos B produzidos pela medula óssea.

Os linfócitos saem da medula e vão escolher territórios conforme a sua aptidão funcional; o epitélio glandular tiroideu que se tem capacidade, em condições normais, de fixar linfócitos; mas, em condições anormais, esse epitélio adquire capacidade fixadora de linfócitos.

Mas então porque é que estes doentes têm anticorpos anti-elementos celulares?

Isso é devido ao facto destes doentes tiroideus, que se constituem por um erro de diferenciação do esboço tiroideu primordal, serem tb anormais; a população de linfócitos B da tiroide é anormal e forma clones que produzem anticorpos que não deveriam ser produzidos.

Então, os linfócitos T normais feriam c/ que os da tiroide não se desenvolvessem, gerando-se então na tiroide uma evolução para a sua destruição, realizada não só pelos anticorpos anormais dos ϕ s B anormais, mas tb pela interferência dos ϕ s T.

Ainda fica uma pergunta: porque é que esta doença se verifica c/ m^{to} mais frequência nas mulheres?

II Tirooidite de De Quervain: quadro morfológico e seu significado.

É uma doença que leva à destruição total da tiroide, desta vez c/ intervenção do mecanismo imunológico. É muito diferente da T. de Hashimoto. Originalmente era confundida c/ a doença de Hashimoto, mas ã tem nada a ver com ela.

A T. de De Quervain evoluciona como um processo agudo, (e ã crônico, como na T.H.), o doente tem febre, queixa-se, tem dores, a glândula está inchada, inflamada, de tal forma que leva a pensar numa Fleumão no pescoço. É nesta fase que o d^{te} vai ao médico. Se bem que passado algum tempo todo este aspecto tende a regressar, a ficar mais frio, mais tranquilo, mas sempre vem acesso inicial c/ febre. Este processo cessa-se mas as dores continuam, podendo o doente ter disfonias. Normalmente é impossível fazer a tireoidectomia, devido ao edema e hipervascularização da cápsula.

Histologicamente observo-se um intenso processo inflamatório granulomatoso, rico em células gigantes de corpo estreito e Tb de Langhans, que destroem completamente a glândula, digerindo-a, ficando no seu lugar uma cicatriz fibroesclerótica. As vesículas tiroideas apresentam um aspecto mais aproximado do normal do que o observado na T.H., ã se apresentando o aspecto eosinófilo e granular do citoplasma. Encontra-se um denso infiltrado linfocitário.

Pelo facto de aparecerem células gigantes c/ características de cel. de Langhans, (c/ os núcleos dispostos à periferia), chegou-se mesmo a pensar (antigamente) que seriam lesões provocadas pelo bacilo Koch, chamando-se nessa altura a esta doença Tuberculose da glândula tiroidea.

Ainda hoje a Tireoidite de De Quervain é chamada tb de Tireoidite Pseudo Tuberculosa.

Vê-se então que a ação dos ϕ s macrofágicas está orientada para a substância colóide.

Pensa-se hoje que esta destruição tireoideira é precedida de infecção vírica, que leva a uma alteração morfológica da glândula, c/ posterior destruição granulomatosa. Quer dizer, essa inflamação altera a colóide, originando uma tiroglobulina modificada, que sensibilizaria e seria então fagocitada.

Seja esta hipótese correta ou não, fica aberta a discussão, podem pensar outros melhores.

IV Doença de Riedel é patologia sistêmica do espaço retro-cervical, retro-mediastínico e retro-peritoneal.

A doença de Riedel é tb chamada tireoidite de Riedel ou tireoidite leucosa.

Nesta doença, a tireóide fica duríssima, pétreia, completamente imóvel, constituindo um bloco aderente ao plano cervical, vertebral.

A doença de Riedel não tem nada a ver c/ processos inflamatórios, não tem nada a ver com a tireóide tb, pois esta é atingida apenas secundariamente.

É uma doença de interpretação bastante difícil, de etiologia desconhecida, que leva à morte, por atingir não só a tireóide, mas tb progressivamente outros órgãos importantíssimos, tais como o rim, as suprarrenais, estruturas do mediastino posterior, a aorta, a faringe, o esôfago, etc.

A tireóide é atingida secundariamente na doença de Riedel, por um processo de fibrosclerose da região paravertebral, que quase sempre se

associa a um processo idêntico no mediastino e
às vezes no espaço retro-peritoneal. A doença de Ri-
edel é portanto uma fibrose infiltrativa, uma do-
ença sistémica do tecido conjuntivo, estando re-
lacionada com outras escleroses do tecido conjun-
tivo, tal como por ex. a esclerodermia, de que já
falámos.

Recordando esclerodermia: é uma situação de es-
clerose, de endurecimento, de enriquecimento de ma-
terial de natureza fibrosa, no tecido conjuntivo de
uma. Esta esclerose pode começar pela face, origi-
nando perda da expressão mimica, impedindo
a oclusão das pálpebras, atingindo a boca, etc,
tornando a vida impossível a esta pessoa. Todo
este processo vai-se alastrando a todo o corpo, atingin-
do tb o estômago, o miocárdio, o colón, o pâncreas,
rim, etc. . Esta doença foi considerada auto-
imune.

Uma hipótese para a explicação da tireoidite
Riedel, seria a de que ela seria uma mani-
festaçã visceral de esclerodermia, seria a evolu-
ção esclerótica do tecido colágeno, em consequên-
cia da existência de uma reacção imunológica con-
tra o colágeno normal - o organismo defende-se
produzindo um colágeno c/ menor quantidade
de água, mais duro, que originaria esta situação.

Lupus eritematoso disseminado: características
gerais da doença, mecanismo, alterações sis-
témicas viscerais, lesões cutâneas.

O L.E.D. é uma doença de difícil interpretação,
que existem manifestações em diversos órgãos, e
quadros m^{te} variados, que o tornam de diagnós-
tico difícil.

A designação francesa, "Lupus eritematoso vis-
ceral malignus" envolve os três elementos prin-

carais da doença: a lesão lúpica eritematosa, a participação das vísceras e/ carácter inflamatório (viscerite), e o carácter maligno (no sentido em que é uma doença grave no ponto de vista clínico, podendo matar, e por vezes rápida/te, e há porque esteja relacionada e/ tumores)

É portanto uma doença difícil, grave, em que o diagnóstico é muitas vezes tardio, ou então não chega mesmo a fazer-se. Perante um doente e/ determinada sintomatologia, cada vez mais frequentemente se deve colocar a hipótese de lúpus.

Os diversos componentes desta doença podem aparecer associados ou isoladamente.

O L.E.D. aparece e/ maior frequência nas ~~mulheres~~ mulheres do que nos homens.

Vamos tentar esquematizar as diversas manifestações do L.E.D.:

1) Eritema facial: é a forma típica do L.E.D., em que aparecem lesões de tipo eritematoso, principalmente no dorso do nariz e nas regiões malaras, por vezes em continuidade, dando o aspecto típico de borboleta — lesão em asa-de borboleta.

Aliás, Lupus é a designação clássica, que correspondia não só a esta doença, mas tb a outras com esta localização, tais como lesões cutâneas tuberculosas ou de lepra, que e/ a evolução assumiriam um aspecto semelhante ao das lesões provocadas por mordeduras de lobos; mas note-se que o L.E.D. só numa evolução muito tardia é que consegue produzir este tipo de lesões; podemos mesmo dizer que no ponto de vista dermatológico o lúpus é de carácter into benigno.

Vemos então lesões caracterizadas por eritema, (côr vermelha), devido a uma alteração vascular congestiva, e por eczema, em que há descamação anormal de pele.

Nas crises há edema no tecido celular

cutâneo, ficando a pele do doente c/ aspecto
lúcido, engraçado, e esticada.

A lesão pode evoluir e desaparecer ao fim de um
mês ou dois, ou ficar sob a forma de lesões re-
siduais assemelhando-se ao lupus fixo ou discóide
(que é uma lesão que pode não ter nada a ver
com o lupus).

A localização das lesões tem, ou parece ter, al-
guma relação c/ acções exógenas, como sejam a
luz solar. Efectivamente, as zonas mais atacadas são,
zonas descobertas, tais como o nariz, as regiões
malaras, a testa, por vezes o queixo, e em faces mais
tendidas as mãos e a nuca.

NOTA: o componente eritematoso cutâneo pode
parar e haver na mesma lupus.

Este ponto é constituído pelas múltiplas lesões
órgãos que o lupus pode apresentar, tais como:

- a) insuficiência renal, glomerulonefrite
- b) doença cardíaca
- c) quadros psíquicos, esquizofrenia, epilepsia
- d) lesões pulmonares
e) vasculites
- f) Poli-serosite (derames múltiplos, das seroses)
- g) doenças reumáticas
- h) " " hematológicas
- i) etc.

É lógico que não vamos analisar todos os pon-
tos, deixando para consulta dos interessados al-
guns deles.

Referir-se-ão apenas alguns casos que o mo-
dador considera importantes e c/ interesse para
a vida futura de um médico, que poderá de-
terminar c/ situações similares.

1) Descrição de um caso:

Falou-se do caso de um rapaz de 18 anos,
mas note-se que a doença é + frequente na mulher,
sendo normalmente o 1º sintoma, por volta dos 16 anos,

que, em consequência de alterações do comportamento, foi internado num hospital psiquiátrico; este rapaz tinha um estado de esquizofrenia em fase alísta, (a esquizofrenia é uma doença mental que pode apresentar várias formas, sendo uma delas a forma alísta, na qual o doente se fecha, não fala a ninguém, mete-se na cama cobrindo-se com um lençol, não querendo falar e / ninguém nem ver ninguém, confundindo o espaço, o tempo, as coisas, e este estado pode durar semanas, meses ou anos), o que levou a que fosse internado.

Mas a esquizofrenia não é uma doença febril, e, no entanto, este rapaz tinha um estado febril associado à esquizofrenia.

No decurso dos estudos dessa possível doença febril, fez-se um hemograma, viu-se a velocidade de sedimentação, e esta última era elevadíssima (110 a 120 mmH, na 1ª hora); pôs-se então a hipótese de ser uma doença infecciosa e fez-se uma radiografia pulmonar, que mostrou lesões de condensação, lesões micronodulares múltiplas e dispersas por ambos os campos pulmonares, lembrando uma granúlia tuberculosa.

Pensou-se então que teria um esquizofrénico c/ tuberculose associada (estão descritos casos assim em Portugal, se bem que não haja relação entre as duas doenças).

No entanto, a pesquisa de Bacilos de Koch na expectoração foi negativa; e, se se aceita que uma caverna fechada possa apresentar baciloscopia negativa, é já impossível que isso aconteça numa tuberculose exsudativa em fase granúlica, c/ ambos os pulmões atingidos e c/ uma temperatura alta.

Fez-se então uma electroforese das proteínas séricas, verificando-se o aumento de IgG, numa percentagem elevadíssima, com um curva estreita, lembrando uma gamopatia monoclonal.

Foi entã que pela 1ª vez se pôs a hipótese de que fosse Lupus; no entanto, o doente não tinha qualquer manifestação eritematosa.

2) Alguns doentes c/ Lupus, para além do quadro psicótico, apresentam tb epilepsia, uma epilepsia tãrdia, que aparece pela primeira vez por volta dos 25-30 anos

3) Podem aparecer doentes sem quadros psicóticos, mas com doença pulmonar; são usualmente internados como tuberculoses (mas bacilo - negativos). Este tipo de lesões pulmonares durante muito tempo, ou evoluem para uma esclerose pulmonar difusa, c/ quadro de sobrecarga e posterior insuficiência cardíaca crônica. Ficam doentes pulmonares crônicos, acabam por morrer por insuficiência cardíaca, e só na autópsia é que se verifica uma pneumopatia lípica, que se caracteriza por um predomínio de lesões vasculares, sobretudo arteriolas, c/ fibrose difusa.

4) Podem tb aparecer c/ quadros de poli-serosite e evolução anãstada, c/ temperatura alta e velocidade de sedimentação aumentada

Poli-serosite, é uma situação produzida por derrames múltiplos das serosas, por pericardite, pleurite c/ derrame, ascite, derrame da vagina testicular.

Os doentes têm várias crises, umas vezes c/ pericardio, outras c/ o peritoneu ou a pleura, outras vezes c/ todas as serosas atingidas ao mesmo tempo, podendo chegar a morrer.

5) O doente pode tb apresentar-se c/ sintomas de doença articular, c/ quadro semelhante ao do reumatismo articular agudo; mas isto prolonga-se e repete-se durante muito tempo, que leva o reumatologista a excluir a hipótese de Reumatismo articular agudo.

6) O d^o pode ter tb uma doença hemetológica, tal como neutropenia (diminuição do

u^o de PMN neutrófilos), ou perturbações de coagulação por trombocitopenia, ou anemia hemolítica por mecanismo imune.

7) Pode tb apresentar uma nefropatia.

Se for realizado um teste-erro adequado, estes doentes "não morrem", continuam vivos sem problemas.

É o estudo imunológico cuidadoso, o estudo pulmonar, ou renal, conforme as circunstâncias, que permite fazer o diagnóstico.

Há no entanto um fenómeno que, se bem que não aparece apenas nos doentes c/ lupus, ajuda bastante no diagnóstico.

Portanto, se estamos em presença de um doente que suspeitamos que tem lupus, devemos fazer uma colheita de sangue periférico, e procurar nele as ¢s de Hargraves (ou ¢s de L.E.), assim como fazer a provocação "in vitro" do fenómeno L.E. (ou roseta lipica); pode tb pesquisarem-se o fenómeno L.E. espontâneo; isto, portanto, é feito no sangue periférico e no sangue medular.

¢ de Hargraves: é um PMN. c/ núcleo à periferia, em forma de banana, e c/ corpos hematoxiúfilos fagocitados no seu citoplasma

corpos hematoxiúfilos: massas que coram bem pela hematoxilina, constituídas por ADN.

Fenómeno L.E.: conjunto de material nuclear rodeado de PMN. e linfócitos.

Por microcinematografia conseguiu-se filmar a ¢ de Hargraves, a sua formação, e tb a da roseta lipica. Vê-se então que: 1^o) um PMN imobiliza-se e o seu núcleo começa a aumentar de volume, perdendo-se os limites celulares e desaparecendo o citoplasma, ficando apenas a massa nuclear (corpo hematoxiúfilo); 2^o) há um intervalo de tempo em que não há qualquer reacção, a não ser o facto de este ADN ser coberto de IgG;

Este complexo ADN-IgG, ADN-ANTI-ADN, tem capacidade de activação do complemento, e este é um factores quimiotácticos que atraem os PMN, que se concentram à volta do ADN, dando o aspecto de roseta lípica.

É claro que tb pode acontecer apenas que o ADN seja fagocitado por um PMN, formando a φ de marguerite. E tb pode acontecer que um dos PMN se rosete, após deposição se separe dele, dando tb a φ L.E.

NOTA: como é lógico, ã foi por ^{micro}hematologia, por técnicas mais apuradas, que se verificou a formação do complexo ADN-ANTI-ADN.

Para provocar "in vitro" o fenómeno L.E. incubar o sangue do d^{to} durante cerca de 45 minutos, a 37°, após prévia adição de heparina que torna o sangue incogulável. Depois, o sangue é centrifugado à velocidade conveniente e fica separado em 3 camadas: a camada profunda, constituída por eritrócitos, a camada superficial, constituída pela parte líquida, e uma camada intermédia, turvescente, esbranquiçada, conhecida por "Buffy Coat", constituída por PMN e linfócitos. Faz-se então um esfregaço corado deste buffy coat, vendo-se as rosetas lípicas.

Estas rosetas lípicas, são então um ^{to} importante, e às vezes tem acontecido que se detecta L.E.D. por um simples hemograma; ã se deve contudo esquecer que este fenómeno ã é específico do L.E.D., podendo aparecer em algumas situações, tais como enfartes de miocárdio, formas de hepatopatia, lesões destrutivas renais, ou e mesmo em pessoas normais.

Considera-se esta doença de auto-imune, devido às múltiplas manifestações que ela apresenta.

O L.E.D é uma doença que se caracte-

intervenção das ϕ s B só pode fazer-se c/a intervenção das ϕ s T, primeiro Helper e depois T-superiores.

O que acontece no L.E.D. é que as fracturas são convenientemente reparadas; os doentes podem ter a deficiência de alguma enzima necessária à reparação; mas mesmo que isso não aconteça, eles libertam algum material alterado, que produz uma resposta do sistema B, anormal, c/ libertação de grandes quantidades de anticorpos; isto, porque o sistema T é incapaz de controlar a resposta, de ~~se~~ proliferarem apenas na medida do necessário, estabilizem, e depois descreçam. As ϕ s B entram em produção, não obedecem a nenhum controle, e o d^{Te} vai ter um surto de anticorpos anti-ADN que atacam mesmo as ϕ s normais, sobretudo as ϕ s envelhecidas, como sejam os PMN no sangue (os mais idosos); estes PMN ao serem destruídos vão libertar ainda mais ADN, para ser de novo fagocitado e atacado por linfócitos.

Podemos então dizer que o L.E.D. é um quadro desencadeado por uma deficiência do controle T.

3) Há vários anos, verificou-se que os ratos NZB (New Zealand Black) desenvolviam por vezes um quadro semelhante ao L.E.D.. Foi uma equipa da Nova Zelândia que, ao realizar estudos sobre o mecanismo de transmissão genética de cor do pelo, fez a observação. A partir de ratos cinzentos, eles arranjaram duas estirpes puras, uma branca e outra preta; à medida que iam fazendo o apareamento genético, começaram a aparecer doenças nos ratos, os animais viviam c/ crises de anemia hemolítica, e nas autópsias eram vistos nos rins e outros locais aspectos semelhantes aos do L.E.D..

→ impedir que as ϕ s B ...

Então, como se sabia que o L.E.D. tinha (e tem) uma incidência familiar na espécie humana, e uma significativa ligação ao sexo, admitiu-se então que o L.E.D. era uma doença genética/re condicionada.

Estes estudos caíram um pouco em desuso, quando um investigador de nómia equina da Nova Zelândia, demonstrou a presença de partículas víricas, quer nos testos reuais, quer no baço, quer na medula óssea — esses testos poderiam então ter relação c/ a presença do vírus.

Surgiu então a teoria vírica, c/ 2 interpretações:

a) Aquela teoria iria atacar o ADN das ϕ s onde se localizava, nomeadamente o dos PMN, das ϕ s epiteliais, ϕ s dos peritúquimos (hepático, pulmonar, etc), desencadeando um processo de sensibilização, c/ todas as suas consequências.

b) Mas Buruet pediu que estudassem cuidadosamente o timo daqueles animais, sendo-se então verificada a presença dos vírus TB no timo, mesmo durante o período neo-natal. Então, Buruet diz que, estes timos, ao serem infectados no período neo-natal, faziam c/ que houvesse uma modificação da informação dos clones T, que tinham então replicar o ADN normal.

Poder-se-á então concluir que o L.E.D. é uma doença exógena, adquirida, cujo agente é mal conhecido na espécie humana, mas que possível/re será uma vírose do timo.

4) No prosseguimento das diversas causas de lupus, temos ainda a considerar que se verificou uma síndrome semelhante ao L.E.D. pois administração de fármacos (hidralazina ou amina procainica).

Neste caso, a hipótese explicativa que considera a uma reparação do ADN, (já considerada aquando da luz solar), fazendo c/ que ele assumisse capacidade antígenica, parece ser a melhor.

Poderia dar-se tb uma alteração da capacidade de reconhecimento dos linfócitos, que iriam atacar o próprio corpo como se o não fosse. Esta alteração, derivaria por uma mutação somática que poderia ser a consequência da ação dos fármacos.

5) Por fim, também Tb fazer referência a um caso relatado por Burnet: apareceu um caso agudo de lúpus, endocardite e alterações pulmonares, numa rapariga de 14 anos. Burnet achou bem relacionar a limfocitose, mas pensava ele que havia uma excessiva estimulação, e talvez assim resolvesse o problema. Para espantá-lo, foi encontrar um timo único em folículos blastocitos, c/ grande população B; ora isso é normal, pois que esse tipo de timo só aparece nos 1^{os} meses de vida, e se verificando nunca no adulto essa riqueza em ϕ s B.

Pois neste indivíduo o timo foi novamente enriquecido por ϕ s B, que rodeavam a população T, que por sua vez rodeava o corpusculo de Hassel. Estas B são ecotaxopáticas, pois estão aqui e de modo a interferir; além disso, a sua capacidade reactiva perniciosa é anormal, e são estas ϕ s B que, sem serem controladas pelas T, vão provocar todas as lesões, secretando grande quantidade de anticorpos anti-determinadas substâncias, e/ produção de imunocomplexos e c/ a correspondente deposição destes nos diversos locais do organismo.

Vemos então que o L.E.D. é o protótipo das doenças auto-imunes. Ele é o teste para as doenças auto-imunes, e, à medida que surgem novas teorias sobre interação T-B, elas são testadas nesta doença.

Para terminar, vamos ver só umas notas finais sobre L.E.D.

1) como já devem ter concluído, as lesões cerebrais, musculares, da pele, etc, estão dependentes da variedade gerada pelos complexos imunes, que justificam

assim os depósitos fibrinóides e as álvecoas endoteliais e outros locais, como sejam as endocardites abacterianas c) ou sem micro-embolos à periferia.

2) Ao nível do baço, o L.E.D. manifesta-se por uma estricção peri-vascular do colagénio - as artérias centrais que atravessam os folículos linfóides (que fazem parte da polpa branca), apresentam uma fibrose e à sua volta aparecem camadas concêntricas de colagénio resultante da actividade fibroblástica - é a falsa imagem em casca de cebola (a verdadeira é na hipertensão arterial maligna em que a estrição é na própria parede da artéria).

3) O L.E.D. é sempre agravado pela gravidez.

4) O lupus, que pode estar subjacente a um quadro epiléptico, pode ser agravado por algumas drogas com capacidade anti-epiléptica.

5) O L.E.D. é a causa mais frequente de morte por insuficiência renal.

6) O Fenómeno K.E. II é positivo em todos os casos de L.E.D.

7) O L.E.D., embora mais raramente, pode também aparecer como causa de perturbações digestivas; no entanto, é predominantemente sob a forma de afecções renais ou pulmonares, associadas a Rash cutâneas, que a doença se manifesta.

Patologia auto-imune

I Síndrome de Sheehan na pós-parto, doença de Addison.

O síndrome de Sheehan ou doença de Simmonds, (pois foi Simmonds quem o descreveu pela primeira vez, e Sheehan quem estudou melhor a doença), é um dos exemplos mais comuns de hipofunção do lóbulo anterior da hipófise.

Ele é mais frequente nas mulheres, e caracteriza-se por uma perda progressiva da vitalidade; há uma perda de peso, um emagrecimento rápido, uma tendência para a calvície (desaparecimento normalmente o pêlo púbico e axilar); estas pessoas têm tb muito frio e tensões muito baixas; além disso, a pele torna-se progressivamente mais fina e despigmentada, e há a impressão geral de que estes doentes estão a miigar, a desaparecer progressivamente.

Na autópsia verifica-se que há microesplâncica, quer dizer, que todos os órgãos estão pequenos e delgados, como se fossem de uma criança; a hipófise e as suprarrenais quase não se vêem (caqueria de Sheehan).

Esta infantilização dos órgãos justifica-se, pois que estes doentes perdem progressivamente a função hipofisária; a função somatotrófica perde-se, e então deixa de ser possível o comando do aparelho reparador, regenerador dos órgãos, que era realizado pela somatotrofina.

Também os sintomas iniciais se justificam, pois o que acontece é que a hipófise deixa de trabalhar, e como tal isso vai fazer consequências para os órgãos (e respectivas ações), sobre os quais a hipófise actua; assim, o frio é uma manifestação de hipotiroidismo, ao passo que a deficiência em ACTH desencadeia a astenia, hipotensão, debilidade, etc.

Estes sintomas de hipofunção hipofisária podem surgir em situações diversas, e daí que conhecemos que definamos bem as causas que os originam. Para isso, vamos definir 3 situações:

1) síndrome de Sheehan pós-parto; 2) síndrome de Sheehan não pós-parto; 3) síndrome de Sheehan

1) Síndrome de Sheehan pós-parto.

Esta "doença" surge após uma gravidez, como o nome indica.

No decorrer da gravidez há um grande estímulo hipofisário, assim como no pós-parto que há um arranque hipofisário para a lactação (em situações normais a secreção de prolactina é muito discreta, mas após o parto ela é formada em grandes quantidades, para formação do leite pela glândula mamária).

Por isso, durante a gravidez e no pós-parto há um grande desenvolvimento vascular hipofisário, destinado à satisfação das necessidades metabólicas aumentadas da glândula.

Quando no decorrer do parto, por qualquer razão, se verificam grandes hemorragias, que levam a mulher a um estado de choque ou de hipotensão acentuada, isso cria condições para que esta mulher possa desenvolver uma síndrome de Sheehan pós-parto, nos anos que se seguem; é que, devido à grande perda de sangue, o afluxo sanguíneo hipofisário não vai ser suficiente, dando-se um enfarte de hipófise; o colapso circulatório baixa de tal maneira a perfusão sanguínea da hipófise, que ela entra numa necrose, c/ posterior cicatrização; a mulher recobra sangue após a hemorragia, recompõe-se, mas nos anos seguintes desenvolve a doença.

Nestas condições, o mecanismo não é automático, é antes uma deficiência vascular da hipófise.

2) Síndrome de Sheehan não pós-parto

Nós podemos encontrar um síndrome de Sheehan em mulheres que nunca tiveram filhos, e inclusive em homens.

Ao realizarmos a autópsia verificamos que existe ali uma reação de rejeição (na hipófise); vê-se um granuloma de rejeição, um granuloma epitelóide, de ϕ s monocíticas-macrofágicas e de ϕ s T, que envolvem a hipófise principalmente, mas tb as supra-renaes (por vezes).

A interpretação mais provável é a de que as glândulas de secreção interna, ao produzirem as hormonas, por qualquer motivo, sofreram uma mutação e passaram a produzir hormonas que são antigénicas e que vão desencadear uma resposta T+B; aliás, principalmente T, pois que muitas vezes a ϕ não segrega essas proteínas normais, e deposita-as na sua membrana (neste caso, há maior solicitação de resposta T que de B).

Este síndrome é então considerado como sendo do autoimune.

3) Síndrome de Sheehan

Poderia estar incluído no item (2). Não o fizemos pois que, se bem que aqui também é uma situação "não pós-parto", há já um mecanismo diferente, que já não é auto-imune.

É que o síndrome de Sheehan pode ainda surgir em homens ou mulheres, e não ter nada a ver c/ doenças auto-imunes, ou c/ partos.

Ele pode ocorrer de uma simples lesão hipofisária, causada por insuficiência vascular ou por tromboses que ocorrem após uma queda súbita da pressão arterial, seja qual for a causa dessa queda.

Desse modo, o síndrome de Sheehan pode seguir-se ao choque séptico, ao choque por queimadura, ou à hemorragia maciça por qual-

causa.

Justifica-se que o síndrome não se verifique com tanta frequência nestas situações, pois que nestes casos não existe a forte estimulação hipofisária, como acontece na gravidez.

A neurohipófise (lobo posterior), raramente é afectada.

A propósito do síndrome de Sheehan, vemos que há uma outra doença, a doença de Addison, que admite mecanismos semelhantes.

A doença de Addison é a produção de um hiposupra-neulismo crónico, e é muito frequente. Esta doença de Addison aparece já no síndrome de Sheehan, mas associada a outras manifestações.

Estes doentes apresentam debilidade, ansiedade, perda de peso e hipotensão (na ausência destas manifestações, o diagnóstico é pouco verosímil).

Na causa da hipotensão, estes doentes dificilmente conseguem de pé; além disso, apresentam uma pigmentação da pele muito acentuada (principalmente nas zonas expostas, nas cicatrizes e nos órgãos genitais externos); não se encontra aumento dos melanoblastos (que são em número fixo para todas as peças), mas sim uma maior actividade de produção de melanostomas, e uma maior transmissão de melanostomas para as ϕ s epiteliais (queratinócitos); isto vê-se pelo método de Masson-Fourneau, que mostra que o excesso de pigmentação não é de basal (onde estão os melanoblastos), mas sim do corpo mucoso de Malpighi, que está cheio de ramificações e de queratinócitos c/ pigmento melânico visível.

A doença de Addison pode surgir em circunstâncias diversas, tais como: Síndrome de Sheehan (já citado), amiloiose, carcinomatose, infecções fúngicas, etc, e tb por um mecanismo autoimune semelhante ao estudado no síndrome de Sheehan.

Neste caso, ao exame histológico encontramos um granuloma epitelioide, c/ ϕ s monociticas-mesofizicas e ϕ s T, que engloba as ϕ s da supra-renal, que vao sendo progressivamente destruidas ate que a supra-renal acabe por desaparecer.

Por apresentarem Tb ϕ gigantes de tipo Langhans, esta doenga ja teve Tb a designacao de tuberculose das supra-renais, Tal como tinha ja acontecido na doenga de De Quervain.

Em resumo, e no que se refere a patologia auto-imune, a hipovese mais movavel da destruicao de glandulas de secrecao interna, e aquela que adquire uma deficiente producao das hormonas, que vao funcionar como antigenuos para o individuo. Quando e atingida a hipofise, constitui-se o sindrome de Sheehan, mas Tb pode ser atingida outra glandula isoladamente, como por ex. a glandula supra-renal (e neste caso tratamos a doenga de Addison).

Verifica-se por ex idêntico mecanismo em certas formas de diabetes, em que ha destruicao das insulas, e onde se encontram anti-corpos anti-insulina anormal. - (Tb sabemos que ha resposta imune contra a insulina animal injectada nos diabeticos).

II Granulomas epitelioides como substracto da reaccao sarcoidotica.

Silicose, beriliose, poliuoses.

Sarcoidose - sindrome ou doenga?

Em determinadas situacoes de invasao do nosso organismo por particulas estranhas, o nosso organismo defende-se, c/ uma reaccao de determinados tipos de ϕ s, c/ uma reaccao sarcoidotica. Essa reaccao vai manifestar-se pelo aparecimento, em determinadas estruturas, de lesoes nodulares constituídas quase exclusivamente por ϕ s epitelioides, os granulomas.

epitelióides. Algumas destas ϕ s epitelióides possuem no seu citoplasma material cristalino ou pericristalino, e em M.E. aparecem os corpos esteróides (em forma de estrela) e os corpos concóides (em forma de lâmpada).

Este tipo de reacção surge em situações diversas, como sejam por exemplo aquelas que originam a silicose, a beriliose ou as poliuoses e na sarcoidose.

1) Silicose

É uma doença grave, incurável, a maior parte das vezes de origem profissional (indivíduos que trabalham em ambientes c/ poeiras de granito e quartzo).

É caracterizada por uma reacção sarcoidótica à sílica, que demora anos a constituir-se, e que pode atingir inúmeros órgãos do organismo.

Ela depende por ex. da inalação de sílica, ou de sua introdução nos tecidos em consequência de traumatismos, talz como acidentes de viação em que há fraturas c/ areia ou vidros.

Por ex., um indivíduo tem um acidente de trabalho e passados 6 ou 7 anos aparece a reacção à areia ou vidro incrustados. Não é a sílica que é antigénica, mas sim as alterações que produz, bem como o ácido silícico que liberta lentamente, e que lesa a fibra colagénica, fragmentando-a, e cujos fragmentos induzem a resposta sarcoidótica.

Os corpos esteróides não são mais que cristais de sílica e material conjuntivo, sobretudo colagénico, que são envolvidos pelas ϕ s epitelióides.

2) Beriliose

É uma reacção sarcoidótica em relação a partículas de berílio, como seja por ex. o das lâmpadas fluorescentes — um indivíduo que se corta c/ uma lâmpada destas vai desenvolver uma lesão sarcoidótica em tempos mais ou menos remotos.

3) Poliuoses

Quando inalamos pólen, normal/re temos uma

reacção, espirramos, e está tudo resolvido.

Em determinadas regiões em que há muito pólen, pode acontecer que esta reacção não se dê, e então o pólen atinge a corrente circulatória sendo jogotado. Esta jogotose poderá ser realizada por ϕ s do sist. H.M. e vir a sensibilizar o indivíduo, originando então uma reacção sarcoidótica.

4) A quarta situação que vamos estudar é a sarcoidose, acerca da qual há grande discussão, havendo pessoas que considerem a sarcoidose uma doença individualizada ao passo que outras a considerem um syndrome, ou seja, uma manifestação que pode aparecer em diversas doenças.

Na discussão sobre sarcoidose iremos desenvolver melhor os temas das doenças anteriormente referidas.

A sarcoidose caracteriza-se pela acumulação em diversos órgãos, quer simultânea quer sucessivamente, de agrupamentos de ϕ s. epitelióides, com pouca ou nenhuma tendência para a necrose; esta, quando existe, é de tipo moleolítico simples e/ou digestão das estruturas, as quais ficam e/ou com avermelhada (por isso se chama por vezes a esta necrose de necrose eosinófila); não há tendência para a necrose havendo antes uma tendência para uma progressiva fibrose local, e/ou desaparecimento total das ϕ s epitelióides.

O substrato morfológico da sarcoidose seria então o aparecimento de múltiplos nódulos em diversas vísceras; mas isso não basta para fazer-nos o diagnóstico de sarcoidose pois existem outras doenças e/ou estas manifestações.

Antigamente, diversas lesões deste tipo eram catalogadas como sarcoidose sem na realidade o serem. Há portanto necessidade de muito cuidado neste tipo de diagnóstico.

Para uma melhor compreensão citaremos alguns exemplos.

Caso 1: foi um caso que apareceu neste hospital; o doente tinha no epididimo um nódulo que se demonstrou histologicamente ser constituído de células epitelióides, sem tendência para a calcificação; ele tinha tb o pulmão invadido de granulocelões com maior densidade ao exame radiológico.

Excluiu-se a hipótese de Tuberculose pois que as baciloscopias eram negativas.

Assim, apresentou-se o resultado do exame como granuloma epitelióide do epididimo, sem bacilos de Koch e sem necrose de calcificação, pelo que se tratava de uma lesão sarcoidótica. Era portanto uma sarcoidose c/ pelo menos duas viscerais atingidas.

Como não se conhecia a causa, não se realizou qualquer tratamento, e o doente foi para casa.

Apareceu depois no hospital, muito constipado e c/ muita expectoração, e desta vez a baciloscopia foi positiva, revelando inúmeros bacilos de Koch. Foi então abandonado o diagnóstico de sarcoidose pois que, apesar de reacção testicular claramente sarcoidótica (onde não havia bacilos de Koch), o doente apresentava uma tuberculose pulmonar granulosa (esta provavelmente tinha estado fechada durante muito tempo, sem possibilidade de eliminação dos bacilos pela expectoração, e, depois, talvez devido à infecção genital, ficou aberta, permitindo a expulsão de bacilos).

Recl/te, quando se considera a evolução da tuberculose ao tempo, tudo parece indicar que, à medida que uma comunidade humana tem um contacto mais antigo e/ o bacilo de Koch, as lesões tuberculosas têm tendência a evoluir do ponto de vista estrutural para le-

sões do tipo sarcoidótico; à medida que se sucedem as gerações no contacto c/ o bacilo de Koch observam-se lesões cada vez menos exsudativas, menos necrosantes, e pelo contrário, cada vez mais proliferativas, mais epitelióides, cada vez mais secas e evoluindo mais fácil/te para a esclerose.

Caso 2: Aparecem por vezes casos de indivíduos que vêm parar a este hospital c/ diagnóstico de tuberculose, mas que na realidade não a apresentam, sendo baciloscópicos sucessivos sempre negativos.

Então, por se observarem lesões c/ ϕ s epitelióides c/ grande tendência para a esclerose, múltiplas, e espalhadas no parênquima pulmonar, poderá haver tendência (e isto acontecia frequentemente antigamente) para classificar a doença como sarcoidose.

Na grande parte das vezes esse diagnóstico não se justifica, podendo tratar-se por ex de uma silicose ou de uma beriliose.

Podem tratar-se de uma silicose pulmonar, sobretudo nas chamadas formas menores, (não a silicose intensa do mineiro que respira quantidades enormes de sílica, e em que se fez o diagnóstico de silicose c/ relativa facilidade), resultantes da inalação esporádica de sílica; nestes casos há uma evolução em que o doente apresenta lesões micronodulares pulmonares, c/ lesões ganglionares, e por vezes tb esplenicas, hepáticas, etc; estas formas menores apresentam-se então como um quadro de sarcoidose — mais uma vez o diagnóstico seria errado, diríamos sarcoidose em vez de Pneumoconiose por inalação de sílica.

É que as partículas de sílica pequenas são facilmente inspiradas, chegando ao ar alveolar, espalhando as ϕ s alveolares, comportando-se como verdadeiras agulhas microscópicas. Deste modo, quando da expiração, os cristais não são na sua maioria expulsos, ficando retidos na estrutura

...monar. Uma vez fixados nos alvéolos, estes cis-
... não são fagocitados por pneumócitos tipo II, que
... desenvolver (tal como faziam os fcs do Sist. M.M.) acti-
... das proteásicas e lipásicas.

Mes a sílica é uma substância cristalina, não
... muito sensível às actividades lipásica e proteásica. En-
... a sílica, colocada no meio biológico, em con-
... to com as substâncias líquidas desse meio e um
... determinado PH, vai começar a libertar parte dos
... seus componentes.

A sílica é constituída por trissilicatos cristal-
... zados, que em meio líquido têm tendência para se
... associar, dissolvendo-se um pouco e libertando
... as bases e ~~o~~ o ácido silícico (mais exactamen-
... te o radical SiO_2^-).

Seria este ácido silícico que, saindo do ci-
... toplasma do macrófago (pois é muito difusível), teria
... capacidade de actuar sobre as fibras colagénicas, fun-
... cionando como uma colagenase, fragmentando o cola-
... géneo, potenciando então a destruição de colagénio que
... estava a ser realizada pelos macrófagos activados
... pela sílica.

A hipótese que se põe é a de que estes
... fragmentos de colagénio seriam capazes de estimular a
... resposta do sistema monocítico-macrofágico; então, es-
... tes indivíduos teriam macrófagos que actuariam rápida-
... mente nos locais onde existisse um tipo de colagénio
... semelhante, um tipo de colagénio modificado.

Isso explica o porquê de doentes com silicose
... pulmonar apresentarem e/ou lesões sarcoidóticas em órgãos
... que não existe sílica; estes indivíduos têm uma
... stimulação sistémica do sist. M.M., e assim, muito
... facilmente se formam infiltrações de fcs epitelióidi-
... em locais de colagénio degradado.

O mesmo acontece em acidentes de urages
... que há areias ou vidros espedidos na pele.

Esta hipótese explica tb o envelheci-

mento muito rápido destes doentes; o doente ia envelhecendo progressivamente, porque o seu colagénio ia sendo substituído; o colagénio era destruído e substituído, fazendo c/ que o colagénio se formasse cada vez mais duro, mais denso e polimerizado. Haveria portanto um envelhecimento conjuntivo, por acção dos macrófagos.

3º caso: Um dos casos estudados em dermatologia, apresentava um nódulo numa coxa, e o diagnóstico foi de sarcoidose. Este doente tinha tb uma lesão muito rara, que pode levar à cegueira; tinha uma uveíte, uma infiltração do tracto uveal por pequenos nódulos, que ao exame histológico se confirmou serem constituídos por ϕ s epitelíoides; diagnosticou-se como sendo uma lesão terciária da uvea.

Mas ao examinar o nódulo da coxa foi encontrado um grande granuloma silicótico, cheio de artais de sílica (este doente tinha tido um acidente de motorizada à 6 anos).

Pergunta-se: porque é que este homem apresenta c/ silicose do tracto uveal? — é que ele tinha já 72 anos, e uma das alterações do envelhecimento é a modificação do colagénio no tracto uveal, que levava à reacção sarcoidótica.

Além disso havia tb granulomas noutros pontos do doente, e este queixava-se tb que as suas cicatrizes apareciam c/ formas nodulares.

4º caso: apareceram por vezes lesões nodulares nas glândulas, como sejam a parótida, a lacrimal, etc.

Tb estas lesões são por vezes diagnosticadas como lesões sarcoidóticas.

Orá, tb para estas lesões se aceita um mecanismo que as explica, neste caso um mecanismo auto-imune.

Por ex, as glândulas salivares produzem um conjunto de proteínas que constituem a secreção salivar, e que desde o início são se-

segreda para o exterior; o reconhecimento imunoló-
gico nunca se fez relativamente à secreção salivar pois
esta inicia-se na vida extrauterina, por um lado, e
na sua segregação para o exterior, por outro. Assim,
a saliva funciona para nós como uma substância es-
trangeira.

Em determinadas situações, nomeadamente em
obstruções da via excretora salivar (cálculos formados
no canal excretor da parótida, submandibular, etc),
ou inflamações dos canais, etc, existem condi-
ções para estase da saliva no segmento canalícu-
lo-alveolar, não podendo a saliva ser segregada.
Então, se há uma contração forte da glândula,
a saliva não pode sair, isto faz c/ que parte
da saliva se difunda entre as ϕ s lobulares, nos
alvéolos, no interstício da glândula.

Esta saliva actua então como substância
estrangeira, havendo uma reacção c/ PMN e ϕ B e
ET, pois que a saliva tem substâncias c/ capaci-
dade de estimular os sistemas B e T. A repetição des-
tas células poderia estimular o sist. M.M., levando
ao aparecimento de lesões epitelioídeas de tipo ser-
coidótico.

Caso 5: Uma das primeiras reuniões interna-
cionais sobre sarcoidose foi feita na Suécia, por
isso, nas estatísticas mundiais, o país mais afec-
tado por sarcoidose verdadeira.

A investigação por memorizada das con-
dições deste país revelou um facto importante, a
existência do chamado pinheiro nórdico; ele é um
pinheiro c/ um tipo de polinização diferente das
das pinheiros das regiões mais meridionais; nes-
tes últimos, a polinização é mais grosseira, o grão
de pólen é volumoso, enquanto que nos pinheiros
nórdicos, o pólen é finíssimo, sendo muito
facilmente aspirável.

Nestas doenças sarcoidóticas, nórdicas

É muito frequente o aparecimento da chamada φ de Schaumann, que possui no seu citoplasma corpos coincides ou corpos esteróides. A investigação ultraestrutural destes corpos conduziu-se que eles eram o resultado da fagocitose da cutícula fosfolipídica, lipoproteica, do óvulo do piúchero, pelas φs do sist. M.M.

O que acontece é que, durante o período de floração, o pólen ia ser incluído; e este pólen possui uma substância sensibilizante para o sist. M.M., originando então uma reacção do tipo sarcoidótica.

É por isso que estes indivíduos aparecem c/ lesões nasais, conjuntivais, ~~conjuntivais e~~ e sobretudo c/ lesões pulmonares e ganglionares.

A resposta epitelióide da Tuberculose é TB ~~condicionada~~ pelo componente fosfolipoproteico da membrana do B.K., responsável pela alcool. ácido resistência.

Há quem estabeleça⁽¹⁾ um paralelo entre a polinose nórdica e a tuberculose. Normalmente o granuloma tuberculoso nos indivíduos nórdicos é do tipo granuloma epitelióide, de grande tendência fibrosa e sem calcificações, o que significa que estes indivíduos estão já numa fase adiantada de evolução, são já marcadamente resistentes ao bacilo de Koch. Por outro lado, a cutícula do pólen dos piúcheros nórdicos apresenta semelhanças antigénicas c/ o componente sensibilizante do B.K. Então, como a comunidade nórdica é altamente resistente ao B.K., esse indivíduo, ao incluir o pólen, facilmente tem uma reacção sarcoidótica, idêntica à produzida em reacção ao B.K.

Quer dizer, se nós, membros de uma comunidade ainda não resistente ao bacilo de Koch, formos à Suécia ou à Dinamarca e incluirmos o pólen, não temos doença neuroma; como o pólen não possui capacidade lesiva, nós não

(1) e c/ toda a razão,

podemos, não temos uma reacção sarcoidótica. Este tipo de reacção não aparece unicamente em indivíduos resistentes ao B.K., ou em indivíduos hiperalérgicos.

Em resumo:

A sarcoidose manifesta-se muitas vezes no pulmão e nos gânglios, mas pode tb atingir outras vísceras, como p.e. o fígado ou a pele.

Esta doença tb se chama doença de Besnier-Boeck-Shaumann (BBS), 3 autores que contribuíram para o conhecimento desta "doença".

Boeck descreveu as formas cutâneas dermatodérmicas, em que observou nódulos grandes e pequenos, semelhantes aos que podem ser produzidos por proliferação maligna do tecido conjuntivo da derme (os sarcomas da derme). Como os nódulos lhe lembraram sarcoma, chamou à doença sarcoidose, por possuir sarcoides (~~os~~ os nódulos que se viu).

Alguns creem que a sarcoidose é uma doença individualizada, mas a realidade é que os inúmeros casos de sarcoidose, inexplicáveis, de etiologia desconhecida, vão sendo pouco a pouco desvendados, e cada vez mais a sarcoidose passa a ser considerada um síndrome. Para já, consideremos a sarcoidose como doença, única e exclusivamente nessas situações em que não se consegue encontrar qualquer explicação lógica para a sua etiologia. É isso que acontece em alguns casos em que aparecem granulomas pobres em células concóides, em corpos estereóides, ou mesmo sem cápsulas, e em que o doente possui apenas um nódulo duro sem que nada mais se possa fazer; então, neste caso a doença sarcoidótica seria vista como uma doença intrínseca do sistema mononuclear macrófagico, que o leva a proliferar em determinados órgãos, sem que se conheça

a causa.

III Discussão das fases da infecção sífilítica em termos de imunopatologia.

A sífilis é uma doença venérea, adquirida por contacto, causada por uma espiroqueta, o Treponema Pallidum.

Esta doença atinge normalmente os órgãos genitais, mas aparece tb na língua, nos lábios e nos dedos, que estabelecem contacto c/ as lesões infectantes.

Há o maior interesse no correcto conhecimento desta doença, pois que ela pode provocar lesões graves. Actualmente o médico pode detectar a doença logo na sua fase primária, em que existe a lesão primária ou canoço de inoculação (ou ainda canoço duro dada a natureza da base de implantação, ao contrário do canoço mole ou ulcera mole, provocada pelo Haemophilus Duceyi; há no entanto uma frequência cada vez maior de lesões primárias atípicas de sífilis, isto é, sem dureza).

Se o médico fizer um tratamento adequado na primeira fase da doença, esta não evolui, não passa para os períodos secundários e terciários, e então o doente não tem problemas.

As características morfológicas do canoço de inoculação são as de uma escavação central e/ bordo saliente; no bordo há um aspecto de irregularidade activa, este vermelho, ao passo que o fundo se apresenta amarelado, sujo; mas este aspecto amarelado corresponde a uma infecção secundária por agentes bacteri; daí, que para que o analista não seja induzido em erro, deva lavar bem a ferida, retirar essa capa fibrinosa purulenta, e depois fazer a colheita na parte mais profunda da lesão. Depois então fará um exame a fresco em fundo escuro e contraste de fase. Mas se o médico não está preparado para fazer isto, ele pode fazer cortes histológicos impregnados pela prata, se -

os metodos de Levaditi ou de Foukna-Tribondeau.

Então vê que os Trepouemas, nesta fase inicial, são extracelulares, que não ficam ainda fagocitados; os macrófagos não conseguem fagocitar o Trepouema nesta fase inicial. Assim, nesta 1ª fase a lesão vai apresentar uma costa essencialmente B, e/ grande actividade auto-celular, e/ inúmeros plasmócitos à volta das veias e capilares. Depois, o Trepouema entra na circulação; então esta lesão primária já não se justifica, não existe Trepouema, e cura espontaneamente; surge por vezes os doentes, que ficam convencidos que aquilo era coisa sem importância, pois que qualquer tratamento ficarem curados em duas ou três semanas.

Mas o Trepouema não foi destruído; os Trepouemas entram na circulação e abrigam-se em qualquer tecido, sendo aceites em comensalismo sem se dividirem; têm aí um tempo de adaptação, e depois iniciam a divisão.

É por isso que 30 dias (ou 3 meses, ou 6 meses, ou um ano ou mais) após a curatização, estes doentes ficam febris, e/ anémicos, e e/ um rash cutâneo, e/ umcas manchas eritematosas na pele. Este tema é um resposta alérgica, mediado por substâncias de tipo histamínico, em que há uma resposta puramente exsudativa, sem marginações leucocitárias; o doente tem prurido na zona de eritema.

Estas lesões já são do período secundário de febris, já são provocadas pela avalanche de Trepouemas no sangue; estes doentes têm grande quantidade de anticorpos anti-Trepouema, e quando Trepouema se começa a dividir e liberta anticorpos próprios vai haver uma reacção auto-ant.; complexos auto-ant. vão actuar como factores de descarga mastocitária originando um estado de inflamação exsudativa.

O Treponeuma vai agora fazer um segundo recolhimen-
to e desaparecem os sintomas da fase secundária.
 Este segundo recolhimento é mais perigoso, pois que
 o Treponeuma se vai instalar em vísceras, como o cé-
 rebro, o rim, etc, originando lesões graves, as lesões
 terciárias.

É que a persistência de Treponeumas vivos e a
 sua movimentação nas diferentes vísceras, e/ passa-
 gens repetidas do sangue para os tecidos e dos tecidos
 para o sangue, vão originar uma produção cada vez
 maior de diferentes tipos de Igs. As Igs que actua-
 vam sobre os mastócitos eram as IgE, mas agora vão
 aparecer grandes quantidades de outras mais elabora-
das, como sejam os IgG e IgM. Estas grandes quan-
 tidades de IgG e IgM leva à criação de grandes com-
plexos macromoleculares, que vão produzir as lesões
 viscerais, sobretudo lesões vasculares, ao nível dos
 pequenos vasos; assim, vão aparecer lesões mais frequen-
 temente nos órgãos e/ circulação capilar funcional
 muito rica, como sejam os pulmões, os rim e a
pele, mas tb outras vísceras.

No fim de contas, as lesões viscerais são resul-
 tantes do comprometimento progressivo da sua vascu-
 larização, com uma successiva deficiência nutritiva
a estes órgãos, que provoca a necrose. Assiste-se
 então a um tipo especial de necrose, a necrose
de gominificação ou necrose isquémica parcial. Na is-
 quémia de estabelecimento súbito, o que acontece é a
necrose de coagulação. Mas se se trata de um processo
 destes, em que existe após a morte os vasos vão ficando e/
 a sua capacidade de nutrição reduzida, o que vai
 acontecer é que o tecido vai economizando progres-
 sivamente o oxigénio, até que entra numa fase
 em que se torna inviável e necrosa. Esta necrose
 de gominificação, ao contrário de necrose de coagula-
 ção, caracteriza-se por uma certa persistência do de-
senho estrutural do órgão, em que aparecem ain-

estas celulares, pois que não há actividade proteo-
lítica muito intensa, ao contrário do que acontece
em outras formas de necrose, como sejam a necrose
caseosa e/ supuração, etc, em que há exaltação
muito rápida das enzimas proteolíticas lisossómicas.

Nota: que não se pense que este tipo de necrose é ex-
clusivo da sífilis, pois que ela aparece noutras situações.

Então, quando há um Treponema por ex, num pul-
mão, é lógico que à volta dele se vai dar todo um movi-
mento ~~que~~ leva ao aparecimento desta goma; quando
há um pulmão e/ 5 ou 6 gomas sífilíticas, nós sa-
mos que em cada goma há um Treponema a viver,
e ~~que~~ na sua volta cria uma área de necrobiose por
produção enzimática e por necessidades energéticas.
Soma marca a localização visceral do Treponema.

Portanto, nesta fase reacção temos a consideração
de goma sífilítica, mas tb outras lesões do tipo
vasculite, provocadas pelos complexos hiperimunes.

É que nem todos os Treponemas ficam presos; há
alguns que andam na corrente sanguínea, podendo produ-
zir em pontos diversos a activação do complemento, e/
libertação de neutrófilos e de plasmógenos, gerando
múltiplos pontos mini-inflamações.

É isto que se encontra por vezes nos vasa-va-
scula que nutrem por ex a aorta; então, vão apare-
cendo pequenas áreas de necrose na parede de aorta
e toda a sua volta (a irrigação dos vasa-vasorum
é feita anularmente); e como a irrigação dos vasa-
vasorum é feita por segmentos (o vaso entra num si-
tuado segmento de aorta), tb a necrose será segmen-
tar. É lógico que a seguir a uma inflamação deste ti-
po vai haver uma cicatrização, mas esta cicatriza-
ção da túnica média da aorta vai produzir uma
forte retracção do vaso neste local; constitui-
ndo aí um anel de sub-estenose aórtica. Acon-
tece tb que devido às inflamações da túnica mé-

dia, vai haver como que uma fusão entre a adven-
tícia e a própria parede. Este facto é utilizado
nos autópsias, para diferenciar a aortite sífilí-
tica de outras escleroses arteriais de origem poi-
ex. ateromatosa; é que enquanto numa esclerose
ateromatosa nós conseguimos facilmente des-
corticar a aorta, quer dizer, tirar-lhe a adven-
tícia, na aortite sífilítica há grande difi-
culdade ou mesmo impossibilidade de o fa-
zermos. Além desta manobra, usa-se tb a obser-
vação morfológica da lesão, pois que a lesão sí-
filítica tem tendência a ser circular e distribuí-
da, em "cana de bambu".

Como é lógico, devido à necrose, há maior
possibilidade de formação de aneurismas, formam-
-se por vezes os aneurismas sífilíticos de aorta; es-
te aneurisma tem tendência a ter um ponto de
saída localizada, a ser do tipo saciforme. Na ate-
romatose, embora existam pontos preferenciais, as
lesões são muito extensas, enquanto que na aor-
tite sífilítica as lesões são mais localizadas; en-
tão, num desses pontos de necrose em que a pere-
de está alterada é que se vai formar o aneuris-
ma sífilítico.

Os aneurismas correspondem já a uma fase
muito tardia na evolução sífilítica terciária, que
aparecem normalmente só cerca de 25 a 30 anos
após o contacto c/ o treponema.

Tb as lesões viscerais nos grandes órgãos
viscerais aparecem muito tarde; aparecem nor-
malmente em indivíduos c/ 50 ou 60 anos,
que tiverem o seu cenozo duro aos 20 ou 25 anos.
Elas tb são resultantes das lesões vasculares.

Por ultimo, e numa pequena propor-
ção de casos, aparecem duas doenças nervosas
importantes, a Tabes dorsal e a Paralisia geral.
Dado que estas lesões aparecem muitos anos

1971

Após da infecção, são denominadas lesões
intercurrenças. Elas são devidas à presença
de espiroquetas ao nível do sistema ner-
voso central.

A Tabes Dorsalis é uma doença caracterizada
pela abolição progressiva de coordenação dos
movimentos voluntários; acompanha-se de dores,
paralisia e/ou vômitos, perturbações cefálicas, auditivas,
etc. Sobretudo há falta de coordenação dos movimentos
voluntários dos membros inferiores; o doente a princípio
anda lançando as pernas, bruscamente, e acaba por
não poder caminhar.

A paralísia geral sífilítica não é uma verdadeira
psicose, é antes uma situação de défice funcional
cerebral, em que o doente apresenta um tipo de
intelectualidade complicada que cria grandes dificuldades
de interpretação psiquiátrica; estes doentes,
no mesmo tempo que são capazes de dar provas de
grande inteligência, têm alterações fôceis do com-
portamento, e/ou rigidez psicológica, e apresentam
muitas vezes manias diversas, como por ex. a
mania das grandezas.

As manifestações viscerais podem ser melhor
conhecidas na sífilis congênita, doença adquirida
na vida embrionária, por infecção transplacenta-
ria; o treponema existente no sangue da mãe
nesta, a partir do terceiro mês, as vilosidades
da placenta, passando à circulação fetal e
sendo distribuídos principalmente ao fígado e
bênegas. Entretanto, estes indivíduos, se nascem,
pois é frequente o aborto ao 3º mês), não apre-
sentam lesões viscerais graves.

O treponema durante os meses de ges-
tação pode crescer livremente, pois que o organiz-
mo não tinha ainda o seu mecanismo imunoló-
gico completo.

Este indivíduo pode ou não, conseguir

atingin o estado adulto e nota-se que em gravidades sucessivas o efeito sobre o embrião são menos severos.

Encontra-se entes neste individuo um dedo esclerosado, em que a fibrose é distribuída de maneira não regular; mas é uma fibrose que não afecta a continuidade do peritônio, e o individuo pode não ter grandes problemas, mas ter hipertensão portal ou sinais de insuficiência hepática mançada, se bem que possa apresentar icterícia.

No pulmões encontramos tb lesões fibrosas espalhadas pelo peritônio, dando-lhe um aspecto frizado. Mas as regiões à volta de fibrose são boas, de peritônio normal, e este individuo pode não apresentar sintomas de insuficiência respiratória grave, pode apresentar um coração direito perfeitamente normal.

As lesões ósseas e dos dentes são tb comuns.

A gravidez apresenta um efeito curiosamente favorável sobre as lesões sífilíticas de mãe, que pode parecer não apesar de dar à luz filhos sífilíticos.

Funopatologia no sistema B

[I] Biogênese do reumatismo articular agudo (lesões iniciais e lesões secundárias)

O R.A.A. ou febre reumática, é uma doença consecutiva às infecções estreptocócicas da faringe, levando a uma situação cujas circunstâncias clínicas se conhecem bem, mas cujo mecanismo levanta alguns problemas de interpretação.

A sua história clínica é estandardizada, ao contrário do que acontece c/ o lúpus.

O doente começa por ter uma infecção estreptocócica, c/ rubor, dor faríngea e temperatura; a amígdala apresenta um aspecto pseudopurulento, e o que nós vemos não é pus mas sim queratina que se acumulou no fundo das criptas; essencialmente, há uma infecção das criptas, quer sejam da rinofaringe, da base da língua ou de outro lado.

Depois, por qualquer razão, o doente não é tratado; fica de cama uns dias, aquilo passa-lhe, e ele retorna à sua vida normal.

Passadas 3 semanas, às vezes rigorosamente aos 14 dias do fim do estado infeccioso, (ou aos 21 do início da doença), o doente começa a queixar-se de que não pode andar, que lhe doem as articulações; estes analgésicos c/ edema das articulações, são jugares, e passadas horas podem desaparecer; isto passa, o doente não tem nada.

Mas passados alguns anos o doente entra no hospital c/ insuficiência cardíaca, como sistólica, dispneia do esforço, etc.

A febre reumática é mais frequente até aos 20 anos, mais rara entre os 20 e os 30, e raríssima a partir dessa idade.

Normalmente a amigdalite aparece na idade escolar, aparecendo os sintomas de insuficiência

doença, etc, por volta dos 16 anos, ou mesmo
ou 30 anos.

Não há dúvidas de que a infecção da garganta
é o factor etiológico mais importante.

Acontece porém que, quando se faz a punção do
artículo, não se encontram estreptococos;
a artrose não é estreptocócica, pois não se en-
contram estreptococos no líquido sinovial, nem na
cápsula sinovial quando se faz a biópsia.

Nas valvulas cardiacas tb não se encontram
estreptococos.

Foder-se-á então concluir que as lesões não
são devidas a acção directa do estreptococo; co-
mo se então a hipótese de que sejam provocadas
por modulos que o estreptococo elabora.

Não: nem todas as infecções estreptocócicas
têm origem a este quadro; ele é produzido ape-
nas por uma estirpe de estreptococos β -hemolítico,
grupo A da classificação de Lancefield.

Observou-se que as manifestações articular-
es eram mais frequentes naqueles indivíduos
em que a seguir à infecção estreptocócica, apresen-
tam títulos muito altos de anticorpos antiestrepto-
lisina (lisina produzida pelo estreptococo) no sangue.

Além disso, se a amigdalite não estava
presente, se o indivíduo ainda ficava com es-
treptococos activos na faringe, as crises de artrose
ocorriam-se (apresentam a particularidade de pos-
suírem carácter saltitante — um dia no joelho, no
outro dia no punho, no outro no cotovelo, etc.)

A administração prolongada de penicili-
na a doentes que tinham tido um ataque de
doença reumática reclusiva tb os sucessivos ataques.
Parece então estar provocada a interven-
ção do estreptococo e das substâncias que ele
produz, pelo menos indirectamente (os anticorpos)

Interpretação: trata-se de uma patologia

condicionada por grandes blocos de imunocomplexos com excesso de auto., que precipitam, se depositam e determinam o processo inflamatório.

Estes complexos não se fagocitados pelos macrófagos, e, se forem bem fagocitados e digeridos não chega a haver doença. Então, para haver um quadro reumático mal nome doença c/ infecção estreptocócica, é necessário que exista já uma deficiência, que poderia ser a de que a função macrófágica não se exaça corretamente, permitindo que os imunocomplexos se mantenham em circulação durante muito tempo, e sabemos que há uma atracção particular destes imunocomplexos ~~de~~ do auto ~~estabelece~~ anti-estreptocócico para o revestimento mesotelial e tb endotelial, que parecem ser determinante comuns c/ os auto-estreptocócicos; isto quer dizer que é possível a reacção cruzada; anticorpos anti-estreptocócicos podem reagir c/ determinantes do mesotélio e do endotélio.

Então, o excesso de auto actua sobre o endotélio das articulações, com activação do complemento, libertação de anafilatoxinas, etc, originando edema e inchaço da articulação. Como o título de auto é consumido na reacção, o edema desaparece e a articulação fica boa em horas. Se a amigdalite continua, ele terá vários surtos de artrite, conforme os ciclos da reprodução dos estreptococos e da produção de auto.

Há portanto uma reacção monoélica, apenas exsudativa, c/ libertação de componentes celulares e edema articular simples.

Nota: se estes doentes não forem tratados, estas manifestações polianticulares podem anestiar-se durante 30 dias, por vezes mais, sempre c/ surtos de febre e velocidade de sedimentação aumentada.

Nota: com o exudado spinea por vezes um li-

infiltrado de PMN, mas limitado pequeno para que
possamos dar-lhe importância.

Estas estão explicadas as lesões sinoviais articular-

Existente um certo paralelismo entre as sinoviais
articulares e as sinoviais das grandes serosas (da ca-
vidade pleural, da cavidade celômica, da cavidade peri-
cárdica). É por isso que é frequente que, na fase de
crise articular, (o doente tem as articulações ver-
melhas e inchadas), o doente apresenta uma ou
várias serosas c/ modificações exudativas; são
estas que apresentam uma certa imitação metoré-
tica, com um pequeno derrame pericárdico, pleu-
ral (pleurisia alérgica) ou ~~de~~ celômico; enquanto que
o derrame é raro, o derrame pericárdico pode ser
abundante (hidropericárdio) — o doente vem à con-
sciência com dificuldades respiratórias, dispnéia, faz
uma radiografia e vê-se um alargamento da
sombra cardíaca por derrame pericárdico.

Portanto, os mecanismos destas lesões são
idênticos aos da lesão articular.

Estes doentes têm, para lá destas, participa-
ções serosas, passadas alguns anos, insuficiência
cardíaca c/ somo sistólico, (que pode ser por este-
rose ou por destruição total da válvula cardíaca), pe-
sadas lesões vasculares, (principalmente nas arteriais
capilares), que levam a um quadro com lesões multi-
focais; aparecem tb nódulos reumáticos subcutâneos

A explicação para estes quadros já não pode ser
necessariamente a mesma.

A hipótese mais provável é tratar-se de le-
sões por imunocomplexos, com ativação do com-
plemento e chamada de PMN, levando à mo-
dificação local de enzimas proteolíticas, que vão ori-
ginar áreas pequenas de necrose; há portanto uma
lesão difésica.

No coração, durante a fase aguda, se bem

que assintomaticamente, estes doentes têm um quadro de faucardite, (inflamação simultânea das 3 túnicas do coração - endocárdio, miocárdio e pericárdio), podendo estar mais ou menos atípica esta ou aquela túnica.

Os inmuno-complexos são filtrados na circulação coronária e produzem áreas de necrose múltiplas no miocárdio; estas áreas são nodulares e tomam o nome de nódulos de Aschoff (Muir's text book afirma que estes nódulos tb aparecem no endocárdio, mas pouco definidos, ao passo que Robbins afirma "clássicamente encontrados no coração, apresentam algumas variantes menos específicas, que podem ser encontradas nas sinoviais das articulações, nas cápsulas articulares, nos tendões e juncões ou ao seu redor, e, com menor frequência, nas membranas serosas e tecidos subcutâneos).

O nódulo de Aschoff, quando plenamente desenvolvido, é constituído por uma parte central de necrose eosinófila, à volta de qual aparecem macrófagos, linfócitos e alguns PMN; aparecem tb gs gigantes.

Pergunta-se: como se produz a função das válvulas cardíacas? E a sua destruição? Qual é o mecanismo?

Teoria da isquemia relativa do endotélio

Tudo começa pela filtração de imuno-complexos, e/ activação do complemento e de outros mediadores, que originariam uma cardite com exsudação, com edema; este edema evolui para a cicatrização, para a fibrose; esta fibrose seria mais intensa na área subendotelial, que é a zona onde há maior quantidade de tecido conjuntivo (por o endotélio assentar sobre uma lâmina conjuntiva e por baixo é que se encontra o miocárdio; nessa zona o edema é maior); então, vai haver uma difficuldade de perfusão das células endoteliais, que descamam; vai haver tb difficuldade de cobertura da zona pelas outras células; isto leva a uma ulceração, que é facilitada pela acção trombótica do sangue aguçado da ejeção. É isto que origina a endocardite reumática.

Nas valvas o argumento é ainda mais fácil-
mente aceite, pois o tecido é mais macio, quer na
parede, quer na diástole em que a valva tem que
resistir a tensão do ventrículo; realmente encon-
tam-se projeções das placas de McCallum (aspecto
de forma de mapa, com áreas mais altas e mais baixas
que o endocárdio mural adquire) para as faces
anteriores da valva mitral; a parece estar uma
ulceração tanto na face inferior como nos bordos,
de causa mecânica, mas dependente de uma
hemia relativa que leva a uma demora na substi-
tuição das células endoteliais perdidas.

Esta ulceração leva a uma trombose fíbril-
plaguetária.

Como a valva é avascular, se as lesões fo-
rem só de microtrombozes, isso não traz grandes
consequências, resultando apenas um sopro ligeiro

Mas se as lesões forem maiores, ou se o indí-
cio tiver maior capacidade de resposta à fíbril-
da-se a neovascularização da valva, que ataca
a fíbril subendocárdica avançando para o
interior da valva. Esta neovascularização vai al-
terar a estrutura da valva, que passa de almofa-
da glicoproteica coberta de endotélio e facilmente
maleável, para uma estrutura menos maleável;
a valva passa a ter um tecido conjuntivo c/ fi-
bras colagénicas, neovessos, e, junto com os neovessos
há PMN, linfócitos e outros elementos figurados.

A partir daqui há duas hipóteses: ou há
atrofia progressiva destas estruturas c/ fusão das
folhas e estenose, ou há destruição proteolítica
realizada pelos elementos celulares, levando a
insuficiência mitral.

Este mecanismo descrito está correcto,
é ainda uma hipótese.

Assim, para outros, a causa é a fíbril

difusa, e' a existência de anticorpos anti-estreptolisina que são capazes de reagir com o musculo cardiaco e com a múmia perede, levando a um mecanismo citolítico directo; depois da lesão seguem-se os processos evolutivos já apresentados.

Na realidade há estudos que comprovam a existência de determinantes antigénicos comuns ao musculo cardiaco e à perede, e tb à estreptolisina; seria portanto possível a reacção cruzada, anticorpos anti-estreptolisina poderiam reagir com componentes da coração.

No entanto, estas teorias não conseguem explicar o porquê de não aparecerem na lesão típica, no nódulo de Aschoff, invasões complexas ou antes.

Possivelmente haverá uma explicação, ou mais complexa ou mais simples, mas pena já isso é uma incógnita.

Acerca do nódulo de Aschoff: as células gigantes que aparecem no nódulo são impossíveis de confundir com fs gigantes de corpo estreito ou de Langhans; elas têm núcleos pequenos e hipercromáticos, e um citoplasma fortemente eosinófilo; os núcleos não ultrapassam normalmente o número de 2 ou de 4 e têm uma cromatina muito densa. Alguns dizem que estes fs não são fs gigantes, mas sim miócitos polinucleados, a que chamam pseudomioblastos; é que quando há interrupção da continuidade do tecido muscular estriado, é fácil observar na ponta das fibras que foram partidas, este tipo de fs; é como se o tecido estivesse a fazer uma regeneração e a fs se tornasse semelhante ao mioblasto; a este fenómeno chama-se mesmo regeneração pseudo-mioblástica. No entanto, a interpretação mais correcta parece ser a de que são fs gigantes.

Nunca se conseguiu demonstrar a existência de bactérias no nódulo de Aschoff.

Como é lógico, o processo que se passa no cora-

amassa-se durante meses ou anos, não sendo de
de instantâneo.

E é claro que não é só a mitral a ser atingida,
também a tricúspide. É isto claro que tem as suas
sequências. Assim, por ex, caso haja estenose mitral,
da vez há uma maior dificuldade de passagem
de sangue; daí, que a própria lesão tem em si con-
dições para se potencia-ligeira, e, uma vez constituída,
manter-se e autopropaga-se, pois que ela pró-
pria cria a estimulação principal do factor conotivo,
e é a agressividade do fuso. Então, a única
forma de evitar a produção de lesões, é corrigir as
causas valvulares, o que se faz com cirurgia
segura, preferencialmente mecanicamente, reconstru-
indo o melhor possível a ductibilidade das val-
vas, ou substituindo-as por outras constituídas
partir de membranas ou outro tecido que não se
rejeita. Como é lógico, surgem as consequências
mais, caso não haja reparação das valvas; assim,
a estenose tricúspide vai surgir toda aquela quadro
estudado, com a fígado aumentado, ascite, mem-
branas inferiores com edema, podendo atingir a qua-
dras de anasarca.

Mas tb são atingidas outras vísceras que não
o coração, devido a alterações vasculares, que são
essencialmente arterites, e que são provocadas, prin-
cipalmente, por acções de complexos antig-antg. Há portanto
lesões multiviscerais, renais, hepáticas, pulmonares,
e mesmo cerebrais.

Estas últimas eram de reumatismo, pois que
os doentes apresentam uma sinomatologia cere-
bral após a infecção estreptocócica, a que chama-
mos Coreia reumatismal.

A coreia reumatismal é caracterizada por
movimentos automáticos, descoordenados; o doente
é obrigado a fazer movimentos de face, mãos,
do pescoço, da cabeça, etc, como

se tivesse tiques, repetindo-os várias vezes; por causa desses movimentos involuntários estes doentes deixam cair objectos, dão pontapéi nos colegas, fazem caretas, etc; como isto costuma acontecer em crianças ou adolescentes, o pai pensa por vezes que o filho é rebelde e bate-lhe; outras vezes leva o filho à igreja, pois pensa que ele tem espiritos; esta coreia evolui, mas depois de algumas semanas estes movimentos desaparecem. O que aconteceu, foi a existência de ~~uma~~ trombos de fibrina nos segmentos vasculares, que por vezes levam à obliteração de vasos, com a deficiente irrigação de zonas importantes, como por ex. a zona de coordenação extrapiramidal; mas esta situação é reversível, pois que a arteria vai ter uma reacção, tanto das fs subendoteliais, como das musculares (ou melhor, parece que não são as fs musculares, os miócitos, mas sim os microfibriloblastos); estas fs reconstituem as formações vasculares; no interior do trombo vai haver a fagocitose de fibrina e uma neovangiogénese, que leva à repermeabilização da zona.

Há certas semelhanças das lesões de arterite reumática com as da panarterite nodosa, com a diferença de que aqui os vasos são de menor calibre (na arterite reumática).

Por vezes o doente apresenta um quadro de glomerulonefrite pós-estreptocócica, que pode ser tão intensa que as próprias articulações são poupadas. É como se o rim estivesse a aguentar a todo a situação criada pelos imuno-complexos.

Há portanto resposta vascular face a depósitos de fibrina, sobre os quais não sabemos a origem, admitindo-se que procedem da acção de complexos imunes. Esta resposta é proliferativa e observa-se mesmo por vezes "pseudo-casca de cebola".

No rim, observam-se proliferações epiteliais.

Devido a depósitos de fibrina no endocárdio, aparecem por vezes microembolias; quer dizer, pequenas porções de fibrina entram em circulação após se des-

① por vezes

embrem do coração, obstruindo pequenos vasos; aparecem
embolias, nestes doentes, que podem despercebidas; ou
aponta do dedo que está vermelha, ou há alteração
visão por 2 ou 3 dias (miembro embolias da retina), etc.
estes são lesões mínimas, que obliteram pequenissimi-
mos vasos, e que não dão quadro sintomatológico
mas dão as embolias sistêmicas verdadeiras (ou de há
apreciamento de grandes vasos, como por ex.
endocardite infecciosa).

Por falar em endocardite infecciosa, convém
saber que a endocardite bacteriana subaguda tem uma
tendência em aparecer nos valves reumáticas,
mas também em que há apenas ligeira lesão.

Podemos então terminar dizendo que a febre
reumática não é uma infecção directa por estreptococo,
mas sim um quadro caracterizado por um con-
tacto de lesões resultantes do jogo do mecanismo
imunológico B, secundário à infecção estreptocóci-

Parabologia sistémica por imunocomplexos

Panarterite nodosa: lesões principais e patogenia

A panarterite nodosa ou poliarterite nodosa, foi
chamada de perianterite nodosa ou doença de Kuss-
Maier. No entanto, o termo perianterite está desactua-
da, pois que estes investigadores apenas observaram
lesão na fase inicial, que era mais acentuada na adven-
tícia.


A panarterite é um lesão exclusivamente vascular,
uma vasculopatia imunopática, que atinge deter-
minados vasos; assim, atinge as artérias de médio
calibre e de pequeno calibre; mas não é qualquer arté-
ria que é atingida; há como que uma predilecção es-
pecial pelas artérias viscerais, que são frequentemente
atingidas, ao contrário das artérias dos membros em
que só muito raramente se observam lesões.

Na fase terminal observam-se vasos c/ esclerose, vasos obliterados, vasos hialinizados e com denso infiltrado na zona da adventícia.

A fase evolutiva tem características de panarterite (c/ atingimento de todas as camadas, inclusive a serosa).

Na fase inicial há atingimento da muscular; é como se fosse uma microarterite resultante da filtração de imunocomplexos na parede arterial, a partir dos vasa vasorum (os vasa vasorum penetram em segmentos do vaso, perpendicularmente à camada muscular, distribuindo-se para cima e para baixo).

Pensa-se então que esta doença é provocada por filtração de complexos imunes, não se conhecendo o organismo de onde decem estes complexos, havendo ativação do complemento e liberação de ~~amínia~~ amínia vasoactiva, com exsudação e saída de PMN que exercem atividade proteolítica local, necrosando o tecido muscular da artéria; a saída dos PMN estaria dependente da ativação do factor XII, que originaria a formação de fibrine, com a consequente lise plasmínica; os fragmentos de fibrina têm actividade quimiotáctica sobre os PMN.

Como é mediada pelos vasa vasorum, esta lesão vai ser segmentar; há atingimento de segmentos transversais da artéria, podendo esta estar normal acima e abaixo; a lesão existe no local onde saíram os imunocomplexos; o doente tem signos da doença, mas sempre reparado por reparo normal; por isso, na coroideia descendente anterior, o destrucção originária da injeção em nosódica ; o infiltração contém nos paracelulares, hepáticas, etc.; os infiltração correspondem a microaneurismas, que aparecem no local de entrada dos vasa vasorum; isto porque a necrose diminui a parede, aparecendo a dilatação pois a parede não aguenta a tensão.

O exame histológico mostra um quadro de neutrofilia, eosinofilia, (em que a fibrina é diferente normal, não sendo tão facilmente destruída pela atividade fibrinolítica do plasma), devida à ação mediadora celular sobre o tecido muscular lizo; aparecem tb plasmócitos e linfócitos, e PMN.

Os plasmócitos têm sido um argumento a favor da teoria imunopática, cuja interpretação é a seguinte: os imunocomplexos, submeridos à intensidade da ação proteolítica dos PMN liberam o Ag; este, se não foi quimicamente alterado, adquire a sua capacidade antigênica, produzindo uma chamada de plasmócitos, que liberam anticorpos, produzindo agora uma reação direta.

A pancreatite não é uma doença muito frequente. Aparecem 2 a 3 casos por ano.

Estas lesões arteriais produzem enfartes múltiplos em diversas vísceras, e são uma das causas enfarte de miocárdio em indivíduos novos, com menos de 30 anos.

Esta doença tem, como todas as doenças imunopáticas, uma evolução repetida; a doença mantém-se, no entanto, o doente tem crises a intervalos perfeitamente regulares; a doença pode ser grave e progredir rapidamente até produzir a morte, mas normalmente é uma doença que se anuncia por vários anos, com períodos de quiescência alternando com a aparição de lesões; assim, os quadros são do gênero do doente que tem tido problemas renais, mais tarde teve problemas pancreáticos, mais tarde hepáticos, etc., uma doença polifóptica no tempo.

Nos casos severos há febre, prostração, leucocitose neutrofilica (e às vezes eosinofílica) e velocidade de sedimentação mto alta.

Entre as manifestações mais frequentes está a insuficiência cardíaca, a insuficiência renal e a hipertensão, e tb o enfarte intestinal.

A pouco disse-se que apareciam 2 a 3 casos por ano. No entanto, a exata incidência clínica desta doença é difícil de determinar. O diagnóstico clínico só pode ser estabelecido quando as lesões são muito extensas e graves, e a doença plenamente desenvolvida. Indubitavelmente, o comprometimento mínimo e os comportamentos bizcos são esquecidos, e não incluídos nas estatísticas de incidência. Além disso, no ponto de vista anatómico, há muitas discordâncias nos critérios morfológicos exactos para o diagnóstico, de modo que a frequência relatada em material post mortem varia de um a oito casos por 1000 autópsias. Os dados mais baixos parecem ser os mais razoáveis.

Para terminar, convém dizer que, embora esta doença possa ocorrer em qualquer idade, a maioria dos pacientes está entre os 20 e os 60 anos, e os homens são afectados duas ou três vezes mais do que as mulheres (o reverso da preponderância de sexo no h.E.D.).

Aspectos gerais de suficiência

I ponto de vista baseado no equilíbrio ecológico dos seres vivos.

Todo o indivíduo, num determinado ambiente, tem um mecanismo de proteção, de defesa; não só o homem, mas todo o ser vivo, tem um papel a desempenhar, e para tal tem que sobreviver; para isso, ele tem que possuir defesas.

O homem não é o único ser vivo de terra; ele não pode ser visto isoladamente, tem que ser considerado no meio onde habita.

O homem está inserido num conjunto de sistemas complexos que sobre ele exercem influência; são eles o cosmo-sistema, o ecosistema e o bio-sistema; o cosmo sistema é tudo aquilo que nos rodeia, sendo portanto para a maioria dos homens, a planeta terra (alguns passam parte do seu tempo na lua e no espaço); o eco-sist. é constituído por todas as relações do homem e/ou os outros seres, quer do mundo físico, quer do mundo animado; o Bio-sistema é constituído pelas relações que se estabelecem entre os seres vivos, numa situação de coexistência de todas as espécies biológicas.

Isto permite concluir que nós não devemos ver o mundo partindo do princípio que tudo está organizado para o bem do homem. Este conceito antropocêntrico é negativo, pois que sai fora da realidade biológica em que existimos.

É por isso que uma dada acção de um outro ser vivo, ao ser prejudicial para nós, pode não o ser para o contexto geral do bio-sistema.

Uma determinada suficiência pode matar, e isso não significa que essa morte não possa ser benéfica.

O homem não pode ser o ponto fulcral do universo, não pode ser o seu senhor; o homem vive sempre visto incluído no meio que o rodeia, como uma peça de uma máquina; quer dizer, essa peça é importante, mas não é a única que faz funcionar a máquina.

III Comensalismo e Parasitismo

Como sabemos, o organismo saprófita é aquele que se alimenta de matéria orgânica em decomposição. A relação estabelecida por este microorganismo foi a de Saprotitismo.

Quer dizer, o critério antropocêntrico é substituído pelo critério ecológico. Os microorganismos passam a estudar-se como populações, comunidades, ou espécies, nas suas relações c/ os factores ambientais, incluindo o homem.

Na referida gama de relações define-se então: Saprotitismo; o Comensalismo, em que o comensal beneficia do organismo em que se instala, mas sem o afectar; o Mutualismo, que é a associação de dois organismos, c/ utilidade para ambos, mas não indispensável, uma vez que podem viver separados; a Simbiose, tradução dos metabolismos complementares dos Simbiontes, complementaridade essa que não permite a sua sobrevivência quando separados; o Parasitismo, situação na qual só um dos organismos, o Parasita, beneficia, c/ maior ou menor dano para o organismo parasitado, o Hospedeiro; final/te há Hiperparasitismo, em que um parasita é parasitado por outro.

Dentro do Parasitismo há ainda classificações. Ele pode ser: Facultativo, se o organismo é capaz de viver no estado parasitário e no estado de vida livre; Incidental, se há

instalação do parasita num organismo normalmente não parasitado; ocasional ou periódico, em que há uma parasitação intermitente do hospedeiro, apenas para obter alimento; permanente, se o parasita fica toda a sua vida instalado no hospedeiro.

III Linhas de contacto (e defesa) "Homem-Ambiente"

Como se sabe, a invasão dar-se-á ou não, conforme as características invasoras do parasita, mas tb conforme a susceptibilidade do hospedeiro.

Para que o organismo invasor penetre no homem, ele vai ter que atravessar determinadas linhas de defesa.

III-1) Primeira linha — Revestimentos (pele, revestimento respiratório, digestivo, gènito-uriniário); componente estrutural e componente bioquímico.

a) Pele

Componente estrutural: é a coesão entre as fs, com a quase inexistência de espaços intercelulares que permitam a entrada de agentes microbianos. As bactérias dificilmente ultrapassam o epitélio pavimentoso queratinizado, na sua tentativa de atingirem o tecido conjuntivo. É uma barreira que pode apresentar as mais diversas especializações, como seja o caso da carapaça da tartaruga, que não é um elemento esquelético, mas uma especialização da queratina para suportar as elevadas pressões subaquáticas a grande profundidade, ou dos espinhos do ouriço cochinho, tornando-o tão agressivo que nenhum animal se atreve a "fagotá-lo". Vê-se então que a coesão das fs e a camada córnea são essenciais componentes estruturais de defesa.

Componente bioquímico: é o pH ácido, entre 3,5 a 5,5 - a maior parte dos agentes microbianos não se consegue dividir e proliferar em pH ácido. Ele é mantido por dois processos diferentes: 1) a capacidade de secreção sebácea em liberação sobretudo ácidos graxos (entre outros); 2) as bactérias comensais que vivem na pele, sobretudo as que estão nos cristas das glandulas sudoríferas, produzem, pelo seu trabalho metabólico, fragmentos moleculares ácidos. A flora saprófita exerce ainda um outro efeito (em todos os locais onde há pele), que inibe o crescimento microbiano patogênico, que é a competição da flora saprófita com os microorganismos patogênicos). Além disso, as secreções sebáceas e o suor possuem ação bactericida e fungicida, que inativam alguns microrganismos.

Já comprovadamente, agora que a excessiva permanência do corpo humano dentro de água, leva à doença. Por um lado ela leva a um alargamento real dos espaços intercelulares da pele, enquanto que por outro lado, a excessiva limpeza da pele, retirando a sua atividade da secreção sebácea, vai provocar um surto de pH até 6,5-7, criando-se condições favoráveis ao crescimento e invasão bacterianas.

É por isso que os nadadores de fundo e que ficam durante muitas horas nas piscinas, se voltam com uma grande quantidade de gordura (não confundir com a secreção ao fio, assegurada pela gordura endógena) na forma de pomada, que vai ser utilizada pelos agentes microbianos para a síntese de ácido láctico e de proteínas ácidas, baixando o pH da pele. Se o nadador não se lavar, vai haver um edema intersticial da pele e uma maior propensão a infecções cutâneas (dermatomicose ou dermo-epidermítes), de que é exemplo a traculose ou infecção das piscinas.

Também certas áreas mais pobres em secreções, como p.e. as plantas dos pés, são muito mais sensíveis a infecções por fungos.

b) Revestimento respiratório

Componente estrutural: é a existência de cílios vibráteis, que se movem permanentemente, arrastando para o exterior a película contínua de muco, carregada de agentes microbianos. O movimento em varredura dos cílios, do interior para o exterior, arrasta o muco para a superfície.

Componente bioquímico: é a produção de muco que possui propriedades Tixotrópicas, isto é, que pelas alterações da sua viscosidade se deixa embalar por substâncias, paralisando-as, ao mesmo tempo (sem que se enfrente a sua perda de vitalidade). O muco é arrastado para o exterior pelo componente estrutural, e, à medida que se vai aproximando das vias aéreas superiores, vai ser sujeito à intervenção de outros agentes microbianos e de enzimas segregadas por as células epiteliais próprias desta zona, transformando-se em licvido. Isto significa que o indivíduo praticamente não necessita de expectoras. Se, porém, a população microbiana for muito densa e o muco estiver muito carregado de agentes microbianos, não há um aumento da produção de muco, como uma alteração dos movimentos dos cílios vibráteis, que arrastam para a superfície quantidades muito maiores de muco, o que nos obriga a expectorar. É no muco, os agentes microbianos permanecem vivos, mas não ativos. E, quando (infelizmente) as pessoas expectoram para o solo, o que é muito comum entre nós, os agentes microbianos, enquanto o muco mantém as suas características tixotrópicas e de retenção de água, estão vivos e são infectantes. Após a sua secagem pela ação do sol, os agentes microbianos ficam presos e morrem, com a exceção do bacilo de Koch. Para além disso, as secreções nasais e do aparelho respiratório superior, contêm mucopolissacarídeos que são capazes, só por si, de inativar alguns agentes microbianos.

Existem muitas situações em que esta barreira

de junco. Por exemplo, a inalação súbita de frio, (comum em indivíduos que trabalham com câmaras frigoríficas), tem como efeito imediato a paralisação da movimentação dos cílios vibráteis e a diminuição da produção de muco. Assim, estabelecem-se condições para que os agentes microbianos proliferem e produzam infecção respiratória. Isto explica estes casos, como seja o do indivíduo que algumas horas depois de entrar numa câmara frigorífica apresenta com uma traqueíte aguda ou perda de voz por secura das cordas vocais.

Há doenças em que só ocorre paralisação dos cílios, e então os doentes andam permanentemente com uma infecção respiratória, têm catarro prolongado, falta de gamaglobulinas, etc.

Outras vezes é a secura de muco que é minimizada, laringite seca, estando as vias aéreas superiores sem a cobertura de muco. A esta secura associam-se infecções repetidas, sendo a laringite seca uma das causas que leva à infecção crônica e ao desenvolvimento de agentes microbianos que, por vezes, provocam fermentação das proteínas com libertação de SO_2 , dando um hálito sulfuroso e secura do nariz; não se trata de uma situação grave, mas é bastante desagradável.

C) Reversimento digestivo

As defesas não são as mesmas ao longo de todo o tubo digestivo, havendo algumas especializações.

A saliva tem mucopolissacarídeos capazes de inibir alguns agentes microbianos.

O muco digestivo (que é muito diferente na sua constituição química do muco respiratório), é uma barreira eficaz contra a infecção. Praticamente é impossível que se produza uma infecção de algum dos segmentos do tubo digestivo se não houver perturbação da produção e renovação deste muco.

Claro está, que no estômago, é acção prote-

clora do muco, vem somer-se o pH muito baixo. Ao pH habitual do conteúdo gástrico, a população microbiana é mínima, e não se desenvolve. Quando se alcaliniza por muito tempo o pH gástrico (p.e., com medicamentos, ou sucessivas refeições copiosas, ou qualquer outra situação), quando há alcalinizações prolongada do conteúdo gástrico, vamos assistir ao desenvolvimento de agentes microbianos e à produção de uma gastrite infecciosa, doença extremamente rara, mas TB extremamente grave, por levar à destruição do estômago, à perfuração e à morte. Mesmo sem existir esta gastrite, a neutralização do pH gástrico leva ao desenvolvimento de agentes microbianos que produzem SO_2 porque utilizam as proteínas como substrato, o que origina um gosto a ovo choco, correspondente a uma putrefação real das proteínas.

Ao nível do jejuno e do íleon, vê-se as microvilosidades utilizadas para a absorção, que vêm ter uma ação antimicrobiana.

É de realçar que, a nível do tubo digestivo, revestido por um epitélio cúbico onde os intervalos entre as ϕ s são maiores do que na pele, e de realçar que existe uma maior facilidade de penetração, pelo menos pelos agentes microbianos mais pequenos (obs: o mesmo acontece no aparelho respiratório). A existência deste "facilidade" vai ter uma resposta que é a possibilidade das ϕ s do sistema mononuclear-macrofágico poderem TB utilizar esta via, jagocitando os agentes microbianos. Além desta semelhança, os aparelhos digestivo e respiratório, podem, através dos linfócitos e ainda através de ϕ s epiteliais de revestimento, segregar IgA. Há quem diga que as IgA são segregadas só pelos linfócitos da basal ou do interepitélio, e que são apresentadas posteriormente às ϕ s epiteliais, que as fixam nas membranas, mas outros mantêm que certas ϕ s epiteliais podem produzir IgA. As IgA conseguem, só por si, paralisar e neutralizar

alguns agentes microbianos.

d) Revestimento périto-urinário

Componente estrutural: é o epitélio revestimento ureteral, da bexiga e da uretra, com uma grande capa celular. Normalmente, a urina, acima da junção uretero-vesical, é estéril, estabelecendo-se o primeiro contato com o meio externo depois da passagem dos ureteres no trigono vesical, estando a bexiga e a uretra povoados por ampla população microbiana concomitante.

Componente químico: é o pH ácido da urina, conjuntamente com o mecanismo estrutural, mantém em níveis não patogênicos a população concomitante.

pH ácido é mantido pelas substâncias eliminadas e produtos do metabolismo bacteriano. A população bacteriana concomitante mantém-se em níveis não patogênicos pelo fluxo; em qualquer circunstância, a permanência prolongada de colônias sem serem renovadas, condiciona condições de agressividade; deste modo, se a bexiga permanecer cheia com a mesma urina durante muito tempo, as colônias aumentam de número por unidade de volume e tornam-se agressivas. É o que acontece na hipertrofia prostática, com a compressão da uretra prostática e conseqüente dificuldade de micção. Por ex., as formas L podem ser a causa de infecções persistentes a nível urinário; mesmo os retaplastos e os esferoplastos podem persistir nas vias urinárias devido à pressão osmótica da urina; isto muito mais facilmente se a bexiga permanecer cheia muito tempo. A osmolaridade alta da urina é devida à presença de altas concentrações de ureia e de cloreto de sódio.

II - 2) Segunda linha - Resposta inflamatória

Quando é ultrapassada a primeira linha, o agente microbiano contato com o tecido conjuntivo

tivo, e desencadeia uma resposta de 2ª linha, a inflamação. Então, o objetivo da inflamação é fazer com que seja restabelecido o equilíbrio ecológico, fazer com que não haja nenhum agente microbiano para dentro da 1ª linha.

A infecção é a passagem da primeira barreira biológica.

Nem sempre esta segunda linha é bem sucedida, e há mesmo alguns casos em que a inflamação leva à morte; p.e., uma miocardite inflamatória → a resposta à invasão microbiana pode ser dada com um edema tão intenso que bloqueia a transmissão do impulso elétrico, do influxo nervoso a partir do nó, com arritmias e morte; isto aconteceu sem que houvesse uma doença global. Outro caso em que o indivíduo morre devido ao processo inflamatório, é o da encefalite → quando fazemos a autópsia, todos os órgãos estão normalmente intactos e o próprio encefalo pode não estar muito alterado; a morte ocorreu porque o edema se deu dentro da caixa craniana, que não é distensível, o que levou ao enclavamento do pedúnculo cerebral, das amígdalas cerebrais e da parte do bulbo, com a consequente paragem respiratória e morte. O edema angioneurótico da laringe não é uma situação muito grave, mas se não for tratado pode matar um indivíduo por asfixia.

A resposta febril é um componente anti-infecção desenvolvido pelo organismo, pois a 39 graus a maior parte dos agentes do organismo não se divide, e a 40° a maior parte deles não sobrevive, e, se esta temperatura se mantém durante algumas horas, o indivíduo consegue uma esterilização em relação à maior parte dos agentes causais da doença. — A febre pode ser desagradável (dores de cabeça, taquicardia, etc), mas é um grande erro baixá-la, a menos que ela ponha em risco a vida do doente.

I-3 Terceira linha - Produção de anticorpos

Que exige uma reacção inflamatória prévia, ou a selecção de determinados anticorpos, a partir dos agentes microbianos, no seu conjunto. É contra estes "anticorpos" que o sistema imune vai produzir anticorpos, estes que são mais úteis na reparação do hospedeiro, para que ele possa desenvolver uma resposta rápida numa segunda fase, mas tb para que seja capaz de manter em situações de comensalismo os agentes microbianos que conseguem chegar ao meténgimo (ex., *Freperium pallidum*).

Como sabemos, esta resposta é mediada pelo linfócito B, pelo plasmócito, em associação com o sistema monocítico-macrofágico.

I-4 Quarta linha - Imunidade celular.

Tal como a anterior, é específica e associada ao sistema monocítico-macrofágico; é mediada pelos linfócitos T.

O que constitui doença nesta resposta é a má organização da resposta imune, pois o linfoma epitelióide é doença para o ganglio linfático, que aumenta de volume e altera a sua estrutura e funções. Na realidade, o que ele é, é a neoplasia indispensável ao desenvolvimento da resposta imune, sem a qual a 4ª linha não se desenvolveria, sendo o indivíduo uma doença muito pior, mais generalizada.

Estas 4 linhas relativas a evolução filogenética do homem na resposta à infecção, são a história do desenvolvimento da nossa capacidade de coexistência com os agentes microbianos, em função do tempo.

Assim, a imunidade celular será a resposta mais

primitiva, uma resposta ϕ a ϕ , a imagem da sobrevivência dos dois primeiros seres vivos unicelulares diferentes que se encontram, e um matou o outro, sobrevivendo.

A produção de anticorpos é uma resposta mais actual, em que o organismo já se estrutura e envia efectores periféricos, os anticorpos.

A resposta inflamatória já se encontra em muitas espécies animais, é uma resposta complexa, mas ainda inespecífica, manifestando-se do mesmo modo para os diferentes agentes microbianos.

A resposta dos revestimentos é a mais actual, digamos que é a do primeiro contacto; é uma resposta cega, completamente inespecífica.

Se na ecologia humana surge um novo agente microbiano (por ex. um mutante vírico), ele vai ter que percorrer estas 4 linhas ao longo dos séculos até que a espécie seja capaz de o tolerar (que é o objectivo final da imunidade celular); o que significa que a expressão clínica da doença por ele causada está sempre a ser modificada. Assim, p.e., o actual mutante do vírus da gripe tem toda uma caminhada a percorrer; vai haver um simples "catano", uma possibilidade de haver inflamações, vai haver criação de anticorpos anti-víricos e finalmente atingiremos a tolerância. Nessa altura, esse vírus será completamente incapaz de provocar uma epidemia, será um vírus que foi englobado no património genético do homem, com perda da sua capacidade infectante.

Em conclusão, diremos que a resposta do revestimento é inespecífica e universal, que a inflamação é ainda inespecífica, mas um pouco mais evoluída, não aparecendo em todas as espécies, e que a imunidade é já específica, e direccionada contra os microorganismos que maior tempo têm de contacto conosco.

I Regeneração - Hiperplasia - Neoplasia

Conceito de cada uma destas situações

Regeneração é um processo celular que tende à substituição correcta das perdas; destina-se portanto a corrigir perdas estruturais.

Hiperplasia é um processo celular que leva à ampliação das capacidades de uma determinada estrutura; destina-se portanto a obter um efeito estrutural ou funcional ampliado.

Nas cidades, não confundir hiperplasia c/ hipertrofia. O aumento de volume e de peso de um órgão designa-se por hipertrofia do órgão. Se houve aumento de volume de todas as células de um órgão, diz-se que houve hipertrofia verdadeira; se houve hipertrofia de apenas algumas das células desse órgão, diz-se que houve hipertrofia pericelular ou segmentar; pode tb haver hipertrofia por hiperplasia, quer dizer, por aumento do número de células do órgão.

A observação da hipertrofia do órgão afectado é o ponto de partida quase universal da observação clínica, interessando depois concluir acerca da sua causa.

Neoplasia é um processo celular autónomo, c/ uma finalidade própria, c/ uma economia própria, e que deixa de obedecer aos interesses globais para obedecer às suas próprias leis, não participando no processo homeostático; quando o programa da neoplasia é divergente do do hospedeiro, leva à morte deste.

II Regeneração: mecanismos reguladores.

Pela utilização, os diversos órgãos gastam-se; para que o equilíbrio se mantenha é necessário que haja substituição das células perdidas, que haja a sua regeneração; é isso que acontece nos epitélios de fronteira c/ o meio ambiente, tais como a pele e o revestimento digestivo.

A regeneração tem diversos mecanismos e não está dependente dos mesmos factores em todos os órgãos. Além disso, nem todos os órgãos têm capacidade de regeneração.

Na pele e tecidos idênticos dá-se a regeneração sim-
plástica, quer dizer, há uma contínua perda de ϕ s e uma
contínua substituição, é um mecanismo que existe
e que está sempre a funcionar. Estas fronteiras bioló-
gicas têm ϕ s bases (das quais depende a capacidade
de regeneração) que possuem capacidade de entrarem
rapidamente em mitose; sabe-se tb que estas mitoses
são inibidas por um mecanismo difusível (mecanismo
hormonal) e por um mecanismo de inibição por contacto.
Quando uma ϕ do epitélio sai, deixa de haver in-
ibição por contacto, entrando a ϕ stem em divisão.

Mas nem todos os órgãos têm a mesma capacidade
regenerativa, nem todos eles respondem da mesma
maneira à necrose. Assim, podemos classificar os
tecidos em:

1) Tecidos estáveis: que são aqueles em que,
de própria lei biológica que os regula, possuem ϕ s
que atingiram uma fase de diferenciação estável, não
se eliminando nem se dividindo. O Ex. típico é
tecido nervoso, que é de tal maneira diferencia-
do e c/ funções tão bem definidas, que não se divi-
de nem se substitui; uma lesão numa destas ϕ s,
uma lesão focal, por não poder ser reparada, leva tb
a um defeito focal, em que é notada a associação
entre a manifestação periférica da lesão e a sua
localização. O grande problema dos tecidos estáveis
é precisamente o facto de que após a necrose de
uma ϕ , ela não pode ser substituída, originando
portanto perdas irreparáveis. A vantagem é que, de-
vido ao índice nulo de divisão, de mitoses, a canceriza-
ção não se verifica.

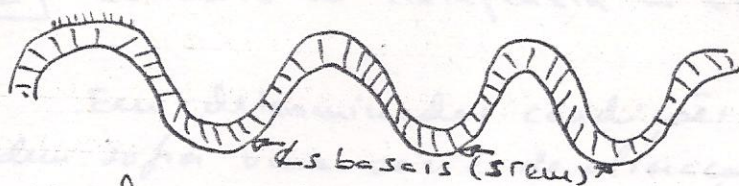
2) Tecidos labéis ou instáveis, que são aqueles
que, como a pele e mucosas, têm um programa de

substituição permanente, através do jogo da mitose, diferenciação e eliminação. Devido às constantes mitoses, são facilmente concorizáveis, (tecidos das fronteiras biológicas), e tb as glândulas sudoríferas, sebáceas, e mesmo a própria glândula mamária), mas tb são aqueles em que se torna mais fácil o Restitutio ad Integrum.

3) Tecidos intermedios, que estão entre a estabilidade e a instabilidade, tendo algumas características dos tecidos estáveis e outras dos tecidos lábilis. Os exemplos típicos são os parênquimas glandulares, como por ex. o fígado. As ϕ s têm uma função conforme o sítio onde estão, embora a sua especialização seja fácil/te intermutável (quer dizer, a ϕ que está num sítio pode desempenhar as funções da ϕ que está noutro local e reciprocamente). Em condições normais perdem-se algumas ϕ s por eliminação, (por ex, anastadas pela circulação), as quais são substituídas por mitoses das restantes; mas essas ϕ s perdidas são poucas. No entanto, esta resposta mitótica pode ser estimulada através da perda (de morte) de uma parte importante do tecido parênquimatoso; ou seja: o fígado é um órgão estável em condições fisiológicas, mas é capaz de se comportar como órgão lábil quando é chamado a responder; ele é potencialmente lábil e funcionalmente estável. Se bem que mesmo sujeitos a neoplasias, estes tecidos podem ter dificuldades em conseguir o Restitutio ad Integrum.

Exemplos de regeneração:

1) A eliminação celular pode ser um mecanismo programado; isso acontece nos pâncreas do tubo digestivo, por ex, no jejuno; sabe-se hoje que apenas as ϕ s do fundo da cripta têm possibilidades de entrar em mitose, possuindo depois por um ciclo de diferenciação e eliminação. Verifica-se que há uma associação perfeitamente regulada entre as ϕ s da superfície e as do fundo criptico.



→ 2 tipos de ϕ s:
 1) de absorção
 2) caliciformes

No caso da cripta a passagem das fezes avan-
 a um determinado número de ϕ s; quando elas des-
 amam, a actividade mitótica das ϕ s basais (no
 fundo da cripta), vai ser liberada da inibição por
 contacto; isso implica desde já que é necessário que
 exista um mediador difusível que informe a ϕ ba-
 sal que houve a perda de uma ϕ na superfície; essa
 basal vai então entrar em mitose, divide-se em duas
 ϕ s; mas só uma vai sofrer a diferenciação, ficando
 outra no mesmo local, como ϕ de reserva para a
 divisão seguinte. Portanto, embora o património ge-
 nético das duas ϕ s filhas seja o mesmo, a expres-
 são deste é completamente diferente; uma continua
 em posição de repouso tendo capacidade de entrar em
 divisão quando for necessário, enquanto a outra vai
 migrar (note-se que as ϕ s não estão mesas ao te-
 do conjuntivo) progressivamente até à superfície,
 quando um processo de diferenciação, que poderá ser
 de ϕ de absorção ou em ϕ caliciforme. O meca-
 nismo de sinais entre a ϕ basal e a ϕ de super-
 fície não é ainda bem conhecido.

A unidade regenerativa no intestino delgado
 portanto a cripta

2) No estômago, a unidade regenerativa é a porção
 média das estruturas tubo-glandulares, ou melhor,
 stem cell as localizada.

3) A pele tb possui unidades regenerativas, que
 são as chamadas unidades epiteliais proliferativas de
stem.

4) No fígado, as stem cells espalhadas pelo parên-
 quima, permitem a regeneração.

III Conceito de Metaplasia - exemplos.

Em determinadas condições patológicas certas ts podem sofrer uma série de alterações e dar origem a um novo tipo de tecido; este processo chama-se metaplasia; é uma alteração reversível. A modificação no desenvolvimento celular vai chamar-se modulação, em contraste c/ o processo de diferenciação (que é irreversível)

Exemplos:

1) O epitélio pseudo-estratificado da traqueia e dos brônquios, em fumadores crônicos, sob a ação irritante do tabaco, ou melhor, do fumo, pode ser substituído por epitélio estratificado pavimentoso.

2) Em casos de carência de vitamina A, o epitélio dos brônquios, o epitélio de revestimento da bexiga e muitos outros, são substituídos por epitélios estratificados pavimentosos corneificados.

3) Quando o estômago é sucessivamente atrofiado, (por alimentos, tóxicos ou outros), a regeneração pode fazer-se c/ pequenas alterações que estão dependentes da ação agressora do agente externo. Assim, pessoas que abusam do álcool constantemente, ficam c/ gastrites alcoólicas e, c/ a continuação, não ficam c/ o reversionamento do estômago c/ características estruturais, morfológicas e funcionais muito semelhantes ou iguais às do íleon, às do intestino delgado, praticamente sem componente glandular de secreção clorídricopéptica; a esta situação, que se acompanha de um desenvolvimento exaltado do componente superficial, chamamos Gastrite atrófica c/ metaplasia intestinal (atrófica, por haver atrofia do componente glandular, e, c/ metaplasia intestinal por haver alterações da mucosa gástrica no sentido de uma semelhança ou mesmo identidade c/ a mucosa intestinal).

Este exemplo demonstra bem que nem sempre a regeneração leva ao *Restitutio ad Integrum*.

O estômago, quando fica igual ao intestino, apresenta tb bordadura em escova.

A mucosa diz-se atrofica por faltar o componente glandular, mas pode estar ainda mais alta que o normal.

IV Consequências das lesões destrutivas na ausência de mecanismo regenerador (amolecimento cerebral).

A possibilidade de regeneração do S.N.C. é nula; a φ nervosa não tem possibilidades de regeneração.

O tecido glial tem alguma capacidade proliferativa, embora não suficiente para que se possa falar de regeneração; a glia cresce e prolifera quando tem que preencher espaços vazios.

A isquemia cerebral leva a uma situação típica. A isquemia segue-se o amolecimento cerebral c/ perda de tecido nervoso e c/ o aparecimento de um espaço vazio; dá-se então uma proliferação glial, mas esta resposta é muito lenta, de tal modo que não há formação de uma base estrutural para a constituição de uma cicatriz fibrosa, (já que as φs gliais são o tecido conjuntivo cerebral), como acontece por ex no coração, no rim, no pulmão ou no baço; não há reacção suficiente, e encontramos agora uma cavidade cheia de líquido - amolecimento pseudo-quístico cerebral. A cavidade enche-se de líquido por um lado devido à grande concentração de lípidos (hidrofílicos), que chamam a água, e por outro lado pela deficiente reacção da φ glial e por outro lado ainda, por o tecido necrosado ficar praticamente em contacto c/ o líquido cefalo-aquidiano, pois apenas os espaços a arachnóideos

de; o L.C.R., por diferenças de pressão coloidosmótica e pela sua constituição, entra estas na cavidade (esta parece ser a principal razão).

Outro tecido sem possibilidade de regeneração é o tecido muscular estriado, pois parece que as fíbrilas c/ possibilidade de regeneração se consomem todas durante o período embrionário. No entanto, as lesões do tecido muscular estriado são sempre reconstituídas por tecido fibroso.

As fíbrilas musculares estriadas são rodeadas por fíbrilas perimúsciais, que hoje se sabe serem miofibroblastos; sempre que existe rotura no músculo, (por ex, atletas, jogadores de futebol), este contraí-se, deixando entre as suas fibras um intervalo grande; é precisamente esse espaço que vai ser preenchido c/ miofibroblastos, que têm uma resposta de hiperplasia, e que vão permitir a continuidade dos tecidos. Estas roturas musculares podem tb ser resolvidas cirurgicamente, aproximando os topos do músculo, unindo a rotura.

Nota: o facto de não haver regeneração de fíbrilas muscular estriada, faz c/ que não haja tumores do tecido muscular estriado.

Nota: A resposta do tecido perimúscial é de tal modo importante, que muitas vezes o aspecto hiperplásico assume o carácter de uma auténtica substituição do elemento nobre, a fibra muscular, pelas fíbrilas do perimúscio — Tumores desmóides. Mas o tumor desmóide é uma lesão benigna, não é uma lesão tumoral no sentido biológico. Se ao fim de um ano o doente não tiver sido operado e pudermos observá-lo, verificamos que não houve grande modificação, pois que o tumor desmóide não tem tendência a crescer.

Nota: as roturas musculares que originam os tumores desmóides (ou fibromas desmóides) não necessitam de grandes esforços.

Nota: Na maioria das vezes os tumores desmóides

são operados, pois que existe o risco de que estes nódulos musculares que se observam no doente, sejam devidos a uma neoplasia maligna do músculo, o rabdomiossarcoma (em que tb aparecem nódulos).

Não se deve confundir o fibroma desmóide com o fibroma queloidiano. A estes, (fibromas queloidianos), podemos chamar, na sua forma menos avançada, queloides. O fibroma queloidiano é tb um tumor benigno do tecido conjuntivo, manifestando-se como uma massa nodular dura e palpável. Ele distingue-se do anterior por: 1) o anterior aparece em circunstâncias de rotura muscular, enquanto este se refere a lesões do tecido conjuntivo basal; 2) o anterior tem proliferação de ϕ s do perimísio, os miofibroblastos, os quais são chamados à rotura pelas quantidades de fibrina que aí se depositam, enquanto este tem proliferação de fibroblastos, que respondem a uma lesão no tecido conjuntivo basal; 3) enquanto o tumor desmóide é muito rico em ϕ s, o fibroma queloidiano é muito rico em fibras, em depósitos de colágeno, mas possui menos ϕ s.

Regeneração Hepática

A regeneração hepática desde há muito que foi observada; ela tem importância fundamental para a posterior compreensão dos diversos mecanismos das doenças que atacam o fígado.

I) Revisão geral da estrutura e funções do fígado: Princípio da unidade e Princípio do equilíbrio.

A regeneração tem como objectivo a restauração da função e da massa perdidas. Ela obedece a leis próprias, inseridas no conjunto da homeostasia em que se encontram todos os diversos componentes do fígado.

Existem 2 princípios fundamentais que o fígado tem que respeitar, se funcionar devidamente. Estes princípios, enunciados pelo Sr. Prof. Daniel Serrão são um de natureza celular e outro de natureza estrutural.

1) Princípio da Unidade: estabelece que o parênquima hepático é um todo celular, sem divisões estruturais nem especializações funcionais, todas e cada uma das ϕ s desempenhando as mesmas funções e cobrindo as mesmas actividades metabólicas; e que esta massa hepatocitária, este peso celular conjunto, constitui um quantum biológico fixo, mantido em cada indivíduo por compensação biológica das perdas.

2) Princípio do equilíbrio: diz que o morfológico hepático funciona em contacto directo c/ o sangue, a linfa e a bile; há entre as ϕ s hepáticas e o compartimento humoral qualquer espécie de filtro; o morfológico hepático está em equilíbrio directo

do meio externo. No fígado normal, o tecido conjuntivo desempenha apenas funções de suporte de vasos e ductos; quando a veícula porta terminal perfura a glissoniana e se transforma no labirinto sinusoidal, já há lâminas conjuntivas que a acompanham e os hepatócitos molham-se sobre os espaços vasculares; o gradiente tensional porto-suprahepáticas define o arranjo estrutural trabecular e condiciona a direção do fluxo, as trocas metabólicas, a produção de glicose e a secreção biliar.

Fluidez e equilíbrio, mantidos por fineza regulada homeostática, são os princípios de normalidade hepática.

O problema de regeneração nos parênquimas simplifica-se, pois que não se trata apenas de reconstruir uma perda de tecido, como nos epitélios, mas sim de reconstruir um órgão nas suas características estruturais e nas suas relações funcionais.

Convém lembrar que uma escola americana demonstrou que a estrutura lobular do fígado descrita em livros de histologia, e baseada no estudo do fígado do porco, não existia no homem.

Relembremos ainda que as ϕ s estão originadas pelo gradiente de pressão entre a Veia porta e as Veias suprahepáticas (ou seja, entre o influxo sanguíneo no fígado e o defluxo sanguíneo pelas Veias supra-hepáticas). Se o gradiente tensional se modifica, a tendência das ϕ s hepáticas será para se anastomosearem outra vez, tal como acontecia no fígado em condições normais.

A experiência tem demonstrado que a ablação até 3/4 de fígado de qualquer animal, é seguida imediatamente do desencadear

de um processo de regeneração; as ϕ s que ficam vão responder; para que elas se apercebam de que parte do fígado foi cortado é necessário que exista um mediador que lhes leve esse mensagem; acontece que os órgãos individualizados, como o fígado (e mesmo a pele) têm factores de regulação da mitose, a que chamamos Colunas; elas actuam como Inibidores, e $\frac{1}{2}$ são específicas de cada órgão; estas colunas \bar{u} estão individualizadas, \bar{u} sabemos ainda o que são; só sabemos que existem no órgão, tendo que ser moduladas pelas próprias ϕ s do órgão, e tendo que estar em equilíbrio c/o pool metabólico geral (quer dizer, existem em circulação).

Assim, quando se fez a hepatectomia, uma parte importante da coluna é retirada junto/te c/o fígado, o que fez c/ que a restante se vá distribuindo pelo organismo, para restabelecer o equilíbrio geral da morfina colunar; entã, o seu teor no fígado que restou, cai subitamente para valores m^{to} baixos, durante algum tempo; deixa entã de haver a accção inibidora das colunas e as ϕ s que até aí estavam a realizer as suas funções, vão parar c/ elas para começarem de imediato a duplicação do ADN; como pararam as suas funções, as ϕ s também \bar{u} produzem colunas; mantendo-se o nível das colunas baixo, a mitose vai-se efectuando; as novas ϕ s que vão conseguindo diferenciar-se, vão produzindo Inibidor; teremos entã uma proporção logarítmica: à medida que as ϕ s se vão diferenciando, vão segregando inibidor; este, permite a diferenciação de outras ϕ s, que são exponencial/te em n^{o} maior; o processo tende entã para a estabilização.

A regeneração dá-se até que o peso inicial se restabeleça, assim como a relação do tecido do órgão e do organismo.

Nota: 48 horas após a hepatectomia podemos encontrar núcleos e/ou dobro, o triplo ou o quadruplo do normal; o citoplasma, pelo contrário, está reduzido e concentrado. Esta transformação tem grande importância porque se aproxima do processo tumoral neoplásico.

Nota: Na regeneração, o citoplasma do fígado, ou melhor, dos hepatócitos, perde toda a sua aptidão funcional, concentrando a ~~total~~ sua energia metabólica na reprodução do ADN nuclear; o organelo deixa de lançar proteínas.

Situações típicas de regeneração:

1) A regeneração normal provocada pelo des-
corte do fígado

2) A regeneração de uma parte grande do fígado; por ex, se for tirado o lobo esquerdo do fígado, a parte restante (lobo direito) vai reconstruir o peso do fígado, mas não a forma que ele tinha em condições normais; o que vai acontecer é que o lobo direito vai ficar maior, vai aumentar a sua massa.

3) A regeneração de zonas espalhadas pelo fígado; por ex, devido à ação de um vírus, ou de tóxicos, ou ao excesso de álcool, múltiplas ~~as~~ zonas espalhadas pelo parênquima hepático, distribuídas irregularmente, vão necrosar; vê-se então que o processo de regeneração se vai dar na forma de nódulos, e/ou pontos de partida numa ~~que~~ ~~tem~~ forma inicial que se divide, originando o chamado fígado nodular; estas ~~que~~ ~~tem~~ não vão ser capazes de desempenhar as mesmas funções, vai haver uma perturbação funcional do fígado.

Podemos então dizer que o perigo dos tecidos intermedicários é a cicatrização c/ alteração de forma e perda das funções do órgão; isto acontece no fígado, no rim, na tireóide, na hipófise, etc.

II HISTOGENESE DA CIRROSE: importância da necrose vírica (Virus A, B e não-A não-B) e da regeneração modular. Ascite, Hematemeses, rectorragias, no quadro da cirrose c/ hipertensão portal.

A regeneração hepática só é eficaz quando há uma restauração de massa e das funções. Quando o processo regenerativo só conduz à restituição da massa sem reconstituição das relações funcionais, isto é suficiente para só possi, levar a uma anomalia de estrutura hepática, a uma doença, a esta cirrose hepática.

O indivíduo que possui este erro de regeneração tem o abdome distendido por uma acumulação de líquidos na cavidade peritoneal (ascite).

Por vezes, estes indivíduos têm alguma história clínica, a não ser que em determinada altura começaram a urinar menos, a aumentarem de peso e a ficar c/ uma bexiga maior.

A ascite faz perturbações ao indivíduo, como por ex. edema dos membros superiores, dificuldades de trabalho, dificuldade em se dobrar; o doente vai então ao médico, e este, partindo de ascite, poderá investigar e chegar a uma cirrose hepática.

Além disso, o doente tem por vezes hematemeses (perda de sangue por vômitos), o que pode levar à morte por anemia — o sangue vomitado resulta da rotura de varizes que se formam no 1/3 inferior do esôfago e no

do superior do estômago).

Podemos dizer que a cirrose é uma lesão hepática irreversível, em que existe regeneração nodular do parênquima, e que possui diversas causas, entre elas algumas hepatites víricas.

Os vírus da hepatite são vários; há alguns que são hepatotrópicos (são capazes de se localizar no núcleo das ϕ s hepáticas e participarem a constituir a origem da doença hepática).

Os vírus mais conhecidos são os vírus A, v. B, e uma coleção de vírus que se classificam como u-A e u-B, todos eles podendo causar hepatite, mas sendo uns mais fortes que outros.

Hepatite A: observam-se focos de ϕ s isolados que necrosam independentemente das outras, mantendo-se a estrutura do parênquima; a morte pelo vírus A é rápida e substituída pelo desligamento das outras ϕ s, e/ou proliferação eventual; a infecção pelo vírus A pode ser demorada, amarelada, mas é sempre benigna.

Hepatite B:

Normalmente adquirem-se duas possibilidades:

① Infecção e/ou extrema necrose inicial, a que se segue uma grande perda de parênquima, por vezes e/ou destruição completa de um dos lobos; neste caso, o doente pode entrar em coma hepático e morrer, ou então conseguir superar a crise aguda e sobreviver. Então, se o doente não morre, a porção boa do fígado vai regenerar e reconstituir o peso do fígado inicial; por ex, se a parte atingida foi o lobo esquerdo, 10 a 15 anos depois da doença o doente não o pos-

sua ajuda; mas em contrapartida possui um lóbulo direito um pouco maior, que restabeleceu o peso funcional do fígado; mas o mais importante é o facto de que este fígado regenerado, apesar de morfológica/te anormal, mantém correctas as relações entre a trabeícula hepática, a circulação sanguínea e a circulação biliar (por biópsia é impossível distinguir esta estrutura regenerada de uma estrutura normal). É isto que faz e/ que estes doentes não tenham problemas futuros, não tenham ascite nem varizes esofágicas.

2 Este segundo tipo de infecção por vírus B é menos grave, pois o doente não morre, surgindo a doença de uma forma anastada; no entanto, traz-lhe normal/ problemas no futuro.

O doente demora um tempo para ter uma icterícia hepática, tendo má disposição, mas podendo andar a pé; do ponto de vista morfológico, na fase aguda verifica-se que o fígado tem lesões múltiplas, plurifocais e em ambos os lobos, espalhadas pelo parênquima sem qualquer sistematização; esta necrose traduz-se por uma perda de parênquima, (note-se que aqui há zonas, há grandes grupos de ϕ s em necrose, ao contrário do vírus A) a qual vai pôr em movimento o mecanismo de regeneração. Existem alguns factores que podem ajudar a aumentar esta necrose:

1) O vírus atinge a própria ϕ stem, o que faz e/ que à sua volta a necrose progreda por incapacidade de substituição de ϕ s;

2) O vírus ou as suas partículas infectantes podem persistir no hepatócito, condicionando uma necrose repetitiva, que a regeneração não conseguiria compensar;

3) Possível interferência de um mecanismo imunológico, pois que se observam frequentemente anticorpos anti-hepatócito (anti-citoplasma), a partir de anticorpos antinucleares, anti-mitocôndria, anti-retículo liso e mesmo anti-condutores biliares.

Podemos admitir que a localização estratégica das lesões necróticas, leve à interrupção da continuidade de grandes áreas do parenquima hepático, e isto de uma forma irregular; o espaço onde ocorreu a necrose, em que existem restos de ϕ s e de sangue, devido à falta de corrente sanguínea, vai colapsar, ficando o espaço desorganizado; a regeneração vai-se fazer a partir do parênquima normal (restante), começando as ϕ s a trabalhar na replicação do ADN; as ϕ s vão dividir-se e tentar ocupar o espaço onde se deu a necrose, mas têm certos problemas:

1) É impossível a regeneração da estrutura dos vasos pois esta não se mantém, devido às múltiplas lesões necróticas (se se necrotizam, as ϕ s hepáticas cresceriam ao longo das estruturas capilares e reconstituí-las o parênquima);

2) Como as áreas de necrose colapsam, as ϕ s hepáticas que ainda estão vivas organizam-se entre si, (isto faz com que haja uma diminuição do volume do fígado - fase do colapso da estrutura - nas autópsias costuma dizer-se que o fígado tem atrofia amarela atônica), não dependendo que as outras cresçam concomitantemente.

Então, a regeneração não se vai poder processar normalmente, vai ter que ser uma regeneração extravascular, e o crescimento vai fazer-se exactamente como se fez durante a vida embrionária (nesta fase de regeneração

activa as ϕ s podem mesmo produzir proteínas que só existem na vida embrionária, como por ex a fetomorfina α — mas note-se que esta produção é menor nestes casos do que no caso de neoplasias malignas do fígado). Esta regeneração fora do esqueleto estrutural do órgão tem tendência a ser esférica, modular, pois esta é a forma que permite um maior nº de ϕ s c/ um menor aporte nutritivo; ao M.E. observa-se as esferas de regeneração, verificando-se que a organização de microvilosidades do hepatócito existe em toda a periferia de ϕ , pois que ela está a tentar aproveitar ao máximo as suas capacidades funcionais; ela \bar{u} tem uma relação vascular directa e portanto aproveita o mais possível a circulação intersticial. O fígado vai ficar semeado de pequenos nódulos de 4 a 200 células, os quais reconstituem o peso do fígado; mas as relações estruturais \bar{u} se mantiveram; \bar{u} há drenagem biliar, \bar{u} há afluxo sanguíneo correcto (pela fístula fora do circuito porto-supra-hepática), o que faz c/ que haja quase como que acurtamentos directos entre a V. porta e a supra-hepática, para facilitar a passagem do sangue. Este tipo de regeneração vai fazer consequências graves:

1) O interstício hepático vai ser utilizado como um teritório funcional — a troca plasmática vai fazer-se \bar{u} para a ϕ hepática mas para o interstício, indo depois o hepatócito buscar aí o seu material nutritivo; portanto, vê-se as condições de grande hipertensão no interstício hepático, donde resulta uma excessiva exsudação linfática, um aumento da drenagem linfática (que se dá para o canal torácico); este aumento pode ser para

além das capacidades de drenagem do canal torácico, o que pode provocar ascite (cirurgicamente pode fazer-se desaparecer a ascite fazendo-se uma fístula no canal torácico para o exterior, mas isto produz um desperdício molesto grande que pode levar à morte do doente se o líquido não for transfundido novamente). Essencialmente a ascite é a expressão do desequilíbrio da pressão intersticial do fígado.

2) A interrupção da continuidade do fluxo capilar, a desorganização das ligações porto-supra-hepáticas, pode fazer com que o sangue entre na veia porta mas não encontre ligações com as supra-hepáticas, pois não há território capilar por onde passar; assim, a pressão da supra-hepática é muito baixa; há grande tensão intersticial e dificuldade de passagem do sangue, há hipertensão no sistema porta (V. esplênica + V. mesentéricas), o que vai fazer com que o beco fique congestionado (se houver sobrecarga do sistema venoso da circulação esplênica); as ligações que se fazem na grande tuberosidade do estômago entre o sist. porta e o sist. azigos, fazem com que este sist. azigos funcione como um sist. de compensação da hipertensão; assim, este sist. começa a ficar dilatado, varicoso; como as V. do plexo submucoso e seroso do esôfago drenam para a V. azigos, elas vão ficando sobrecarregadas; esta sobrecarga faz com que o indivíduo, ao alimentar-se, fique sujeito a traumatismo nas veias do plexo esofágico; por vezes as varizes esofágicas rebentam originando vômitos de sangue, hematemese.

3) Ao mesmo tempo, estes doentes têm também sobrecarga do sist. hemorróidário superior, com varizes internas, sujeitos portanto a rectorragias.

gras.

O processo regenerativo é contínuo, e só para quando o fígado atinge o peso mínimo, normal. Normalmente, nas autópsias, os fígados cirróticos têm um peso menor que o normal, mas uma quantidade maior de tecido conjuntivo.

Quando o nódulo tem uma determinada dimensão crítica, há 2 possibilidades:

1) Começa a ser permeado por uma circulação sanguínea, c/ ϕ s de Kupfer e ϕ s endoteliais, que fazem do nódulo o mesmo que faz o esboço vascular embrionário, criando os túneis de circulação - o nódulo fica bem vascularizado e cresce c/ maior facilidade

2) Se o nódulo não se vasculariza, vai ter necrose na parte central - há perda de parênquima e nova/re o desencadear de todo o processo proliferativo (este, junta/re c/ a persistência dos vírus, s os mecanismos fundamentais de perpetuação da cirrose).

Enquanto no fígado normal o equilíbrio do órgão é mantido pela cápsula de Glisson e pelos seus septos, que s contínuos até ao hilo, sendo portanto este esqueleto que dá aos espaços entre os quais as ϕ s hepáticas têm liberdade para se movimentar, no caso do colapso da estrutura, elas vão ser apoiadas por um retículo angiófilo; vai haver uma reorganização do retículo angiófilo que constitui uma rede sobre a qual os hepatócitos se apoiam e para o interior do qual

~~_____~~ vai aparecer a circulação sanguínea, c/ ϕ s de Kupfer e ϕ s endoteliais - diz-se então que o nódulo está capilarizado. Esta capilarização tem vantagens e desvantagens: por um lado facilita a nutrição das ϕ s hepáticas, as trocas entre o san-

que e as fs , mas por outro lado a reticulina tem tendência à colagenização, e, quando isto acontece, a f fica isolada criando uma condição de necrose secundária nos nódulos.

REGRA: Só há cirrose quando há interrupção de continuidade do peritônio e/ regeneração nodular.

Todas as outras situações (cirrose biliar, cirrose cardíaca), não são cirroses, são falsas cirroses; são molificações conjuntivas do fígado, que não interrompem a continuidade morfológica, permanecendo as relações vasculares conservadas; há uma fibrose intensa em que o peritônio quase que desaparece, ficando só fortes septos fibrosos; Mas isso são falsas cirroses.

Por vezes, o processo cirrótico, devido à intensa actividade mitótica, que nem sempre é realizada em boas condições, transforma-se num processo neoplásico tumoral.

II) Considerações para uma melhor compreensão da dinâmica do fígado e de algumas das suas lesões.

Para já, relembre-se a dinâmica circulatória do fígado; a figura 1 permite observar que o fígado recebe sangue arterial pela artéria hepática, venoso pela veia porta, que lança depois o sangue para a grande circulação arterial das vis supra-hepáticas. Além disso há um circuito biliar; os hepatócitos excretam os seus produtos para canaliculos que se vão reunindo em canais maiores, sucessivos/te maiores, indo a bile armazenar-se no reservatório para mais tarde ser lançada no duodeno. Repare-se que a triada caminha lado a

FIGURA 1

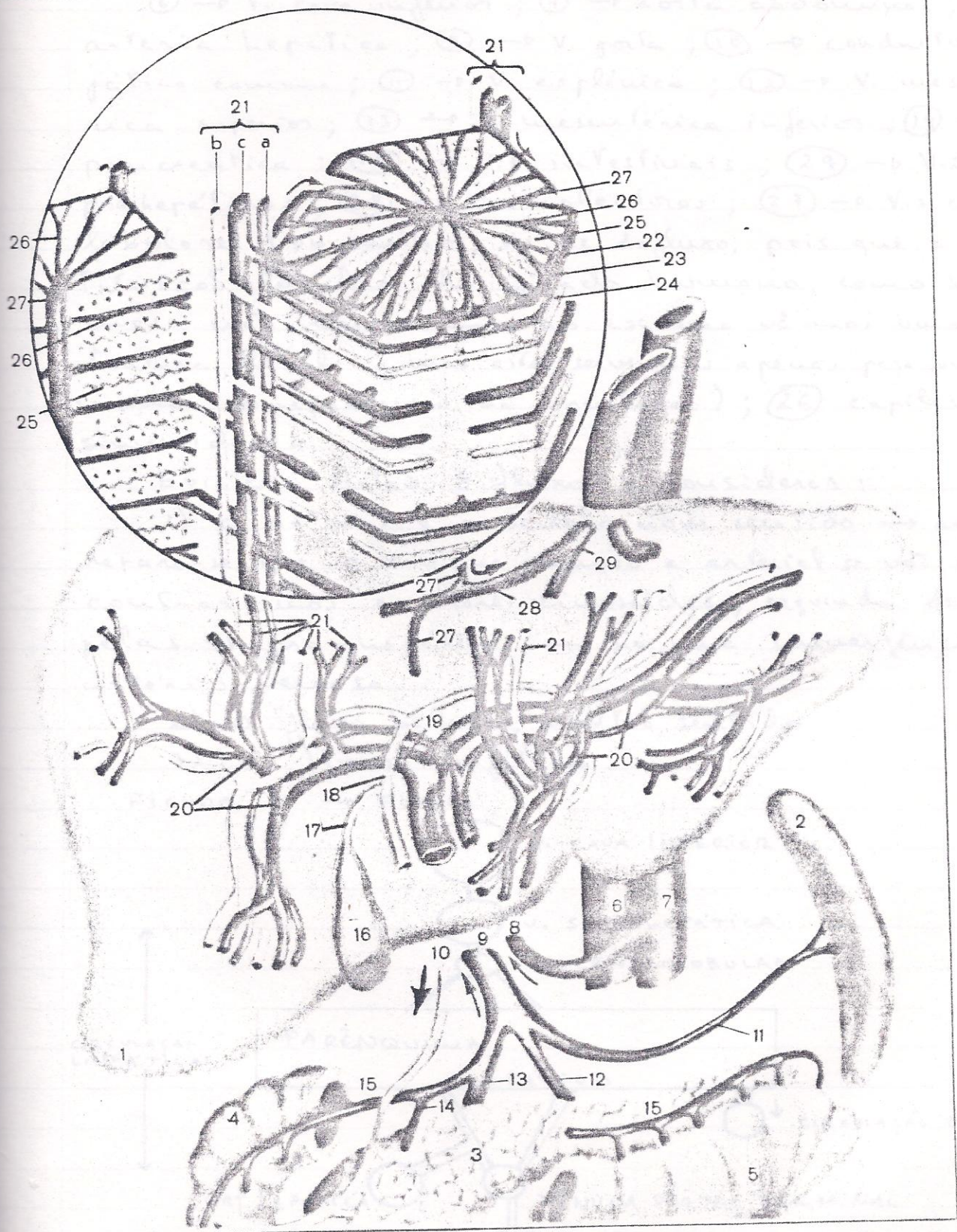


FIGURA 3
CAPILAR SINUSÓIDE + HEPATÓCITO AO M.E.



→ luz do capilar sinusóide; (1) → luz do canalículo biliar; (2) → glóbulo
 cubra; (3) → C. de Kupfer; (4) → fibras reticulares; (6) → micro-
 ssideles do hepatócito; (7) → desmossomas

Vamos então que o hepatócito é uma ϕ c/ grande actividade metabólica, muito rica em organelas, e que tem algo de diferente das outras; por um lado, o microambiente formado pelas ϕ s hepáticas está matricialmente em contacto directo c/ o sangue, donde extraem as substâncias necessárias; além disso, vê-se que são os hepatócitos que formam os canaliculos biliares, as suas paredes, mostrando as suas membranas muitas vilosidades para permitir uma maior superfície de contacto c/ o lumen do canalículo; podemos comparar o canalículo ao caso de esgoto das ϕ s hepáticas, que percorre as diversas ϕ s, as diversas casas; os detritos metabólicos formarão então a secreção biliar; os hepatócitos encontram-se banhados pelo líquido intersticial, e, constantemente há uma recursividade celular, a linfa, a qual é drenada 1º até aos septos conjuntivos, e, daí, segue dois destinos, um no sentido dos vasos do hilo, outro no sentido das veias supra-hepáticas; estes dois sentidos e o sentido de drenagem biliar equilibram-se. Assim, a condição essencial para que os capilares sinusoidais se encontrem no meio de um ou dois cordões de hepatócitos, quer dizer, para que se verifique aquilo que chamamos disposição trabecular dos hepatócitos, a condição será que se verifique um fluxo porto-supra-hepático normal.

Portanto, o hepatócito não é banhado por capilares c/ membr. basal, há antes um espaço sanguíneo funcional, mal limitado por ϕ s do tipo endotelial e por ϕ s de tipo monócito-macrófago, as ϕ s de Kupfer (estes 2 tipos de ϕ s estão entre a circulação e o parênquima hepático). A ϕ de Kupfer facilmente pode deixar o fígado, entrar na circulação e aparecer em pontos afastados. Não há basal colagénica, PAS⁺, entre as ϕ s endoteliais, ϕ s de Kupfer e a ϕ hepática — há apenas um espaço, o espaço de Disse, que

ção é mais que um espaço funcional, território de passagem entre a ϕ hepática e a corrente sanguínea. A ϕ hepática também oferece ao espaço de Ditté uma série de microvilosidades, para exercerem a sua actividade metabólica.

Para que o hepatócito desempenhe cabalmente as suas funções ele precisa de ter uma face funcional voltada para a corrente circulatória e outra face voltada para um espaço vazio, para o interior do qual a ϕ elimina determinados produtos, que muitos autores descrevem como o espaço de defecação da ϕ hepática.

O objectivo da regeneração é a restituição de todas estas relações, correctamente.

Qualquer alteração do gradiente porto-hepático pode provocar problemas graves. Mas não deve ficar c/ a ideia de que toda a alteração leva à cirrose.

Normalmente a pressão da V. porta (+ art. hepática) é superior à das V.s suprahepáticas, o que permite uma boa passagem de sangue. Mas se houver uma supressão ou uma diminuição sensível da entrada do sangue portal, então, vai haver desorganização das ϕ s hepáticas e/ou do espaço das estruturas, dos capilares. Do mesmo modo, se houver aumento de pressão nas suprahepáticas (Insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar crónica, fibrose pulmonar), há haver uma grande resistência à passagem do sangue; então, o órgão aumenta de volume até que se estabeleça um gradiente tensional que permita a passagem do sangue.

O equilíbrio biliar de saída é tb importante, e, se houver uma obstrução (cálculo no tumor do colédoco, ou tumor estenosante da cabeça do pâncreas), ou por qualquer compressão extrínseca do colédoco, por ex por tuberculose,

etc), então, há TB desequilíbrio

Uma obstrução linfática (por ex, por compressão dos gânglios do hilo por doença de Hodgkin), traz TB um desequilíbrio.

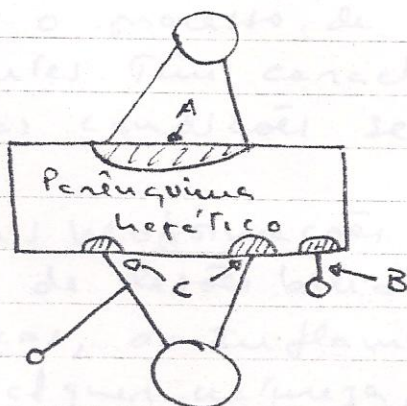
O importante nestas considerações é saber que todas estas alterações (insuficiência cardíaca, obstrução biliar, etc), não afectam a continuidade do peritônio, não originando portanto lesões cirróticas.

Assim, situações como as da insuficiência cardíaca congestiva vão afectar essencialmente as áreas de peritônio que ficam junto às v. de defluxo (fig. 4-A), as quais são atingidas por processos degenerativos e eventual/te TB necróticos.

No caso da obstrução biliar vamos ver áreas de necrose na zona onde a excreção biliar se inicia, pois a f. ainda produz bile durante algum tempo (fig. 4-B)

Há TB alterações de natureza tóxica ou toxicológica, veiculadas através da V. porta ou da c.n.t. hepática, que vão originar, para além das lesões portais próprias/te difus (Pórtites), TB afecções da zona hepática mais próxima; isto acontece por ex. em certas septicémias, sífilis do fígado, cisticercose, etc. (fig. 4-C)

FIG. 4



Todas estas lesões vão originar alterações que põem em movimento o processo regenerativo; simplesmente, como nestas formas de lesão a

continuidade do parênquima ã é afectada, a regeneraçãõ ã vai ter problemas, sendo uma regeneraçãõ c/ um arranque multi-focal, ocasional; a partir do momento que a causa desapareça, nós vamos ter um fígado normal, sem problemas. Por ex., um individuo que tinha um cálculo biliar, o qual nós extiramos por cirurgia, se nós lhe observarmos o fígado 2 ou 3 meses após a operaçãõ, nós ã o vamos conseguir distinguir de um fígado em que nunca houve lesãõ, deu-se o *Restitutio ad integrum*.

V Cirrose e fibrose hepática: diferenças histogenéticas.

Depois do que foi dito ã resta muito a dizer; focaremos apenas o mais importante.

Só em condições de descontinuidade mural da placa c/ promovaçãõ de nódulos, podemos usar a palavra cirrose. Ela é um processo evolutivo automatizado e permanente, que ã cura, pois isso só aconteceria se se restabelecesse a continuidade parenquimatosa, o que parece improvável; mesmo quando o nódulo é vascularizado, esta neovascularizaçãõ ã assegura a continuidade do parênquima. O nódulo é capaz de automatizar o processo de regeneraçãõ e as çs participantes têm características de çs stem; só nestas condições se pode falar de cirrose.

As fibroses, as neoformações conjuntivas constituídas a partir de lesões biliares ou vasculares, ou linfáticas, ou inflamatórias, ou traumáticas ou de qualquer natureza, ã merecem nunca a designaçãõ de cirrose. Não há cirrose na insuficiência cardíaca nem de origem alérgica; há fibroses difusas por estase conti-

uvada do fígado, por colangite ou por hepatite intersticial, mas não verdadeiras cirroses, pois não há descontinuidade nem evolutividade.

No entanto, note-se que por vezes há fibroses e/ou consequências mais graves que a cirrose verdadeira; por ex, determinadas situações de fibrose portal podem ser um ^{1º} mais tentativas na formação de uma hipertensão portal, do que as situações de verdadeira cirrose; isto porque a cirrose é normal encontrarem-se muitas questões portosuprahepáticas, quase sem envolvimento do parênquima hepático.

Conceitua ainda dizer que o rec. conj. hepático é um ^{1º} primário, não se encontrando no fígado as respostas inflamatórias presentes dos outros órgãos; daí, que as lesões se traduzem mais como uma perda de FS seguida de regeneração, do que por um verdadeiro processo inflamatório. Apenas no rec. conj. portal, nos prolongamentos ou septos da cápsula de Glisson, só aí nós poderemos encontrar verdadeiras alterações inflamatórias.

Nota: Se bem que se saiba que não são verdadeiras cirroses, são comuns os termos: cirrose biliar, cirrose cardíaca, cirrose consecutiva à estase crônica do fígado, etc.

V Regeneração Pancreática.

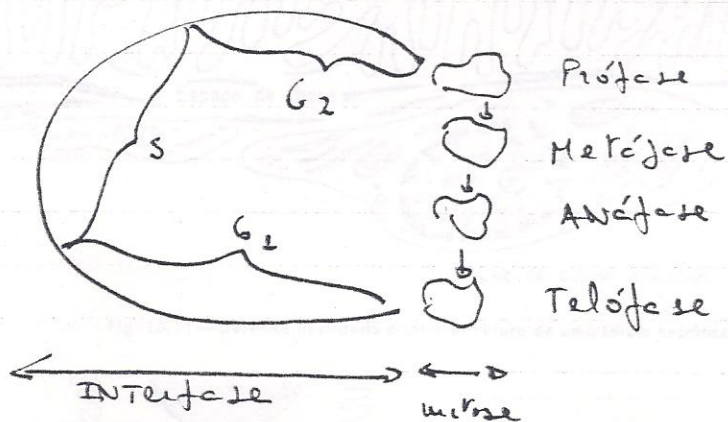
Duvida-se da capacidade regenerativa do pâncreas exócrino, por se tratar de um epitélio secretor cuja actividade funcional depende da alimentação do indivíduo.

Quanto à actividade regenerativa do pâncreas endócrino, das Ilhotas de Langerhans, elle existe, não há duvidas.

Está hoje demonstrado que o pâncreas

exócina tem Tb capacidade de regeneração, de compensar as perdas através da porção que restou. Demonstrou-se que após pancreatômia total, a injecção intraesplênica (na circulação portal) de um macerado de pâncreas é capaz de corrigir a situação de pancreatômica, tanto exócina como endócina (Diabetes por pancreatômia), etc, no animal.

Não conhecemos ainda a totalidade das alterações celulares que despoletam o processo regenerativo, mas tudo indica que elas se iniciam na membrana citoplasmática das ϕ s, depois pelos seus organelos e atingindo numa 3ª fase o núcleo, despoletando a síntese de ADN, saindo a ϕ do estado G_0 em que se encontra normal/te, e entrando no ciclo reprodutivo.



Relembrar: a fase G_0 citada pelo professor, equivale à fase do esquema → é a fase em que as ϕ s que acabaram de se dividir e que não vão sofrer nova mitose permanecem, até iniciarem um novo ciclo mitótico; durante a fase S ocorre a síntese de ADN, com a sua duplicação, atingindo então a fase G_2 , preparando-se para entrar em mitose.

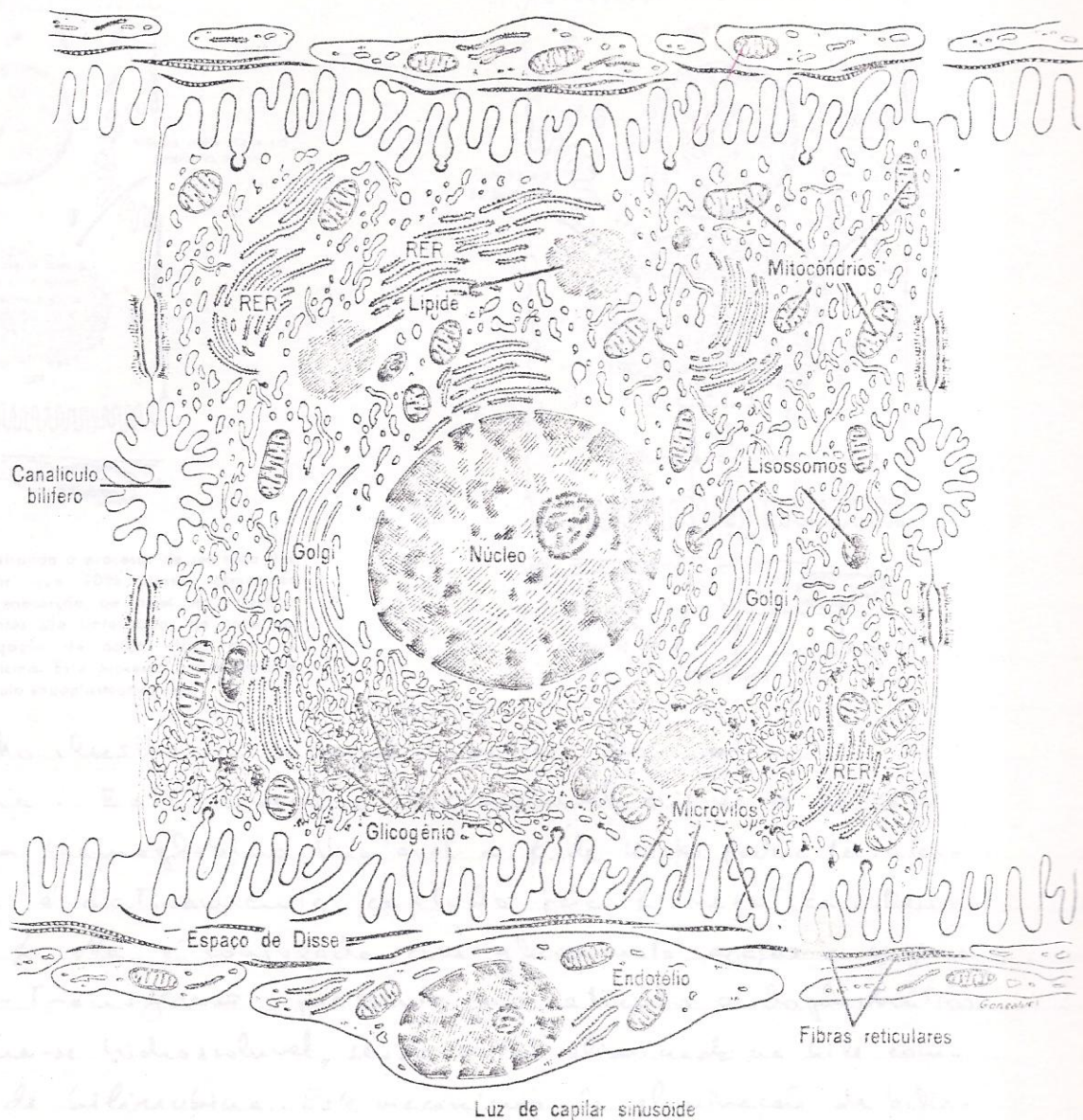


Fig. 16.11 — Desenho ilustrando a ultra-estrutura de uma célula hepática ampliada cerca de 10.000 X.

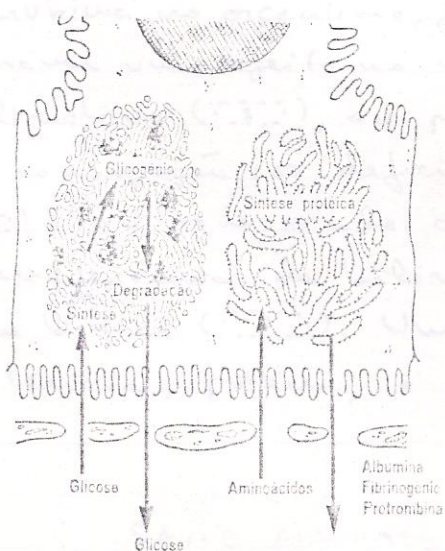
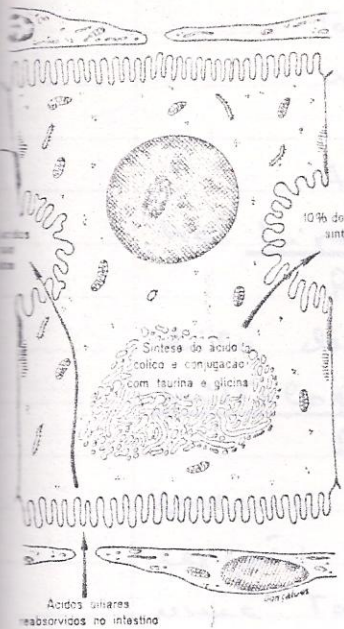


Fig. 16.14 — Esquema ilustrando o processo de acumulação de glicides e síntese proteica no fígado. A glicose é polimerizada e acumulada sob a forma de glicogénio graças a uma cadeia de enzimas. A degradação do glicogénio ocorre devido à ação de outra via enzimática. Quando ocorrem graves lesões hepáticas, os processos de síntese proteica das suas células encontram-se prejudicados, o que explica a queda da albumina, fibrinogénio e protrombina no sangue dos doentes. Existem vários tipos de doenças nas quais o mecanismo de degradação do glicogénio fica lesado, levando conseqüentemente a acúmulos anormais de glicogénio no hepatócito.

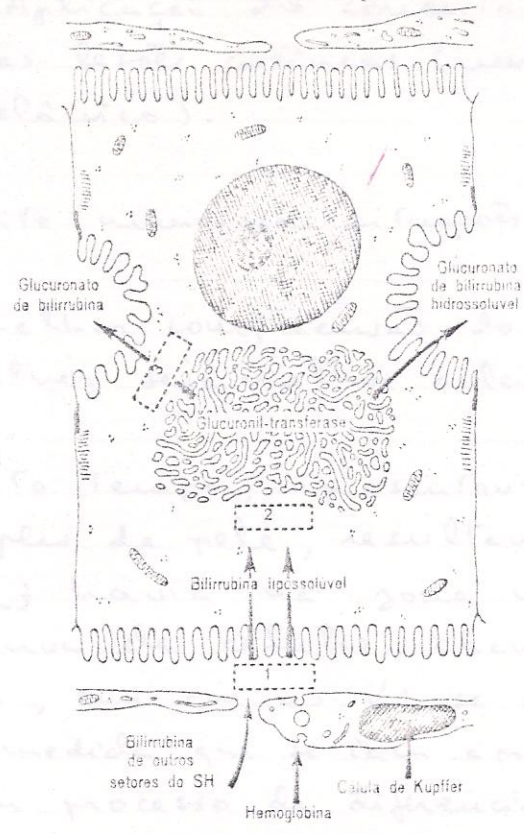


10% dos ácidos biliares são sintetizados de novo

Síntese do ácido cólico e conjugação com taurina e glicina

Ácidos biliares reabsorvidos no intestino

15 - Esquema ilustrando o processo de secreção dos biliares. Observar que 90% desses compostos provêm da reabsorção ao nível do intestino. Os 10% restantes são sintetizados de novo na fígado graças à conjugação de ácido cólico com os ácidos taurina e glicina. Este processo provavelmente ocorre no retículo endoplasmático liso.



Glucuronato de bilirrubina

Glucuronato de bilirrubina hidrossolúvel

Glucuronil-transferase

Bilirrubina lipossolúvel

Bilirrubina de outros setores do SH

Hemoglobina

Célula de Kupfer

O desenho ilustra a secreção hepática de bilirrubina. Este composto lipossolúvel origina-se do catabolismo da hemoglobina (na qual a célula de Kupfer poderá ter interferido), e é activamente captado pela célula hepática. Depois desta célula ele é conjugado com glucoronato, graças à enzima glucoronil-transferase, presente no retículo endoplasmático liso, e torna-se hidrossolúvel, sendo então eliminado na bile como glucuronato de bilirrubina. Este mecanismo de eliminação de bilirrubina pode ser alterado de várias maneiras, produzindo um acúmulo de bilirrubina no organismo, fenómeno chamado icterícia. Assim, pode haver um defeito no mecanismo de captura hepática da bilirrubina (icterícia hemolítica), ou pode ocorrer um defeito no processo de conjugação por deficiência de glucoronil-transferase (icterícia crônica), ou pode ainda ocorrer um defeito no processo de transferência de bilirrubina conjugada para o canalículo biliar (icterícia obstrutiva). Uma das causas mais frequentes de icterícia, porém, é a obstrução das vias biliares.

DAVID A. LILIANE

[I] HIPERPLASIA — Aplicações do conceito à interpretação de certas lesões cutâneas (verruca viruca, nevo neuromelânico).

A pele admite numerosas situações em que há hiperplasia.

Para uma melhor compreensão do que vai ser dito de seguida, talvez seja melhor relembrarmos a histologia da pele.

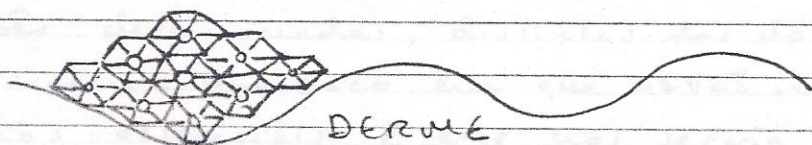
Durante muito tempo, apresentou-se um esquema muito simples de pele, resultante das concepções de Malpighi; havia na zona mais inferior uma folha contínua de células, chamada camada basal ou geradora, em que as ϕ s se dividiam, se acumulavam, e, à medida que se iam aproximando da superfície, sofriam um processo de diferenciação, originando as restantes camadas do epitélio (ou seja, o estrato espinuloso, o estrato granuloso, o estrato lúcido e o estrato córneo); estas camadas formavam a epiderme.

Mas, com o progresso de investigação, demonstrou-se que nem todas as ϕ s da camada basal são STEM; isto foi demonstrado em experiências em que se utilizou a timidina tritiada; esta, foi administrada a animais, verificando-se então que apenas algumas ϕ s da camada basal é que eram capazes de a fixar; isto quer dizer que só algumas delas eram capazes de estar em fase de duplicação de ADN, e portanto só algumas delas são stem. Observou-se tb que, quando se tinha uma pele estimulada, algumas das ϕ s em mitose, em vez de estarem realmente encostadas à camada basal glicomotéica, ao estrato papilar da derme, estavam ligeiramente mais acima.

Foi então que Potten veio propor um novo conceito da citoarquitetura da pele; para ele, o que existe são as unidades epiteliais proli-

ativas; assim, Forten descreve a pele como sendo cons-
tituída por unidades hexagonais, chamadas unidades
celulares proliferativas; as unidades hexagonais se-
rão constituídas por ϕ s justapostas umas às outras,
constituindo cilindros (prismas); haverá uma ϕ cen-
tral, rodeada por outras à periferia, cujas faces en-
tram em contacto com outros hexágonos; cada
unidade possuiria provavelmente apenas um ϕ
central, que se crê ser a central; estes hexágonos
dispostos alternadamente, deriam um aspecto como
da figura 1, em que há zonas mais altas e zonas
mais baixas.

Fig. 1



Isto foi estudado em animais, mas crê-se que
o homem tb se passará assim.

Estes hexágonos têm portanto as unidades
células, onde se iniciam orgânicas as respostas
e otimizações epitelial; quer dizer, se um epité-
lio necessita de aumentar a sua espessura por ter
sido sujeito a um determinado estímulo mais in-
tense que o habitual, várias destas unidades vão entrar
simultaneamente em resposta; obtemos então um
crescimento ordenado da pele, sem necessidade de
nos-mos em consideração com outros mecanismos.

Muitas vezes a hiperplasia surge como uma
necessidade fisiológica, é uma hiperplasia fisiol-
ógica.

É o que acontece por ex com a pele das
solas dos pés; há uma hiperplasia da pele da
zona, traduzida por hipercantose (aumento do
estrato espinhoso ou de Malpighi \rightarrow de 2 a 3 cam-
adas para 4 a 6 camadas), hipergranulose (aumento
do estrato granuloso de uma para 2 ou 3 cam-
adas), hiperlucidose (aumento do estrato lucido) e

Hiperqueratose (aumento do estrato córneo). Estas alterações não estão geneticamente determinadas, pois que o bebé quando nasce possui a pele dos pés tão fina como a das outras partes; para além disso, verifica-se que num doente acamado muito tempo, passados os primeiros 90 dias (duração do ciclo de renovação total do epitélio), a pele das plantas dos pés está já muito mais fina.

Conclui-se então que há um estímulo (peso do corpo, marcha, etc), que leva à hiperplasia. Por desaparecimento do estímulo, desaparece tb a hiperplasia.

A pele é uma fronteira biológica, com funções determinadas, distintas das dos órgãos vizinhos; ela é como um saco em que estão incluídos muitos órgãos essenciais, e que nos separa do que nos rodeia, do ar, da terra, da água. A pele, juntamente com outras estruturas, assegura a nossa individualidade em relação ao meio exterior. Ela impede a nossa dissolução na água, ao mesmo tempo que impede que nós perdamos água. Além, é essa a sua principal função, vendo-se facilmente as consequências de lesões da pele, tais como por ex, queimaduras. Por sua vez, a pele só exerce convenientemente as suas funções, se há associações estrutural e funcional com o tecido conjuntivo; o tecido conjuntivo é essencial.

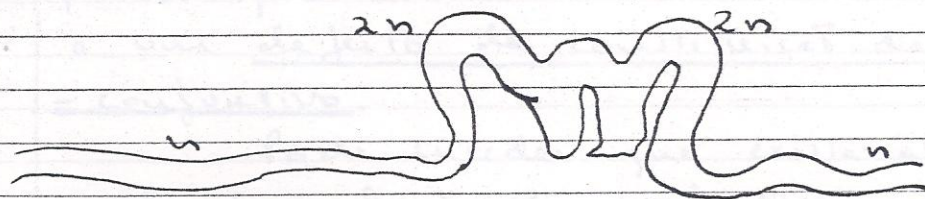
Há portanto situações em que a pele tem que responder, como fronteira biológica, a estímulos diversos externos; e muitas vezes essa resposta é fisiológica, existe para que a pele possa realizar correctamente as suas funções. É o que acontece nas plantas dos pés, ou nas pessoas que usam sapatos muito apertados, ou nas mãos dos levedores, etc; há uma resposta de optimização do epitélio; por ex, a camada córnea pode perder a ter uma espessura dez a quinze vezes superior à normal. Pode-se dizer que estas calosidades são lesões fisiológicas, ad-

ativas, funcionais.

Mas há lesões que não são devidas a mecanismos fisiológicos, mas sim a uma alteração autónoma dos ϕ s epiteliais, entrando estes em divisão por um mecanismo que não é normal, que não é o mecanismo homeostático da sua função de fronteira. Neste caso, teremos uma lesão hiperplásica, uma lesão com aumento de faveolas, com selên-

Verruga virica: é a vulgar carvo ou verruca. Surge por uma alteração do equilíbrio celular.

A introdução do vírus quer no citoplasma quer no núcleo do ϕ epitelial, vai introduzir um factor de desiquilíbrio na relação ADN-ARN; o vírus da verruca vulgar, ao (introduzir do) seu material nuclear, vai fazer com que o ϕ epitelial tente restabelecer o equilíbrio replicando o seu ADN, dividindo-se, originando uma proliferação focal, com aumento do número de ϕ s por unidade de superfície. Enquanto o vírus permanecer na ϕ e não for inibido a multiplicação continuará, originando uma espécie de eflorescência cutânea, bem delimitada, de contorno arredado, a verruca ou carvo.



As relações epitélio-conjuntivo são normalmente equilibradas, havendo a constituição de papilas e de cristas interpapilares. O vírus vai condicionar um aumento das ϕ s epiteliais, por ex, de n para $2n$, havendo nessa altura uma zona que vai suportar esse aumento de ϕ s por unidade de superfície, originando portanto uma expansão epitelial verrucosa.

Nas unidades epiteliais proliferativas, só o vírus introduzido na ϕ o

mas as stem foram afectadas pelo vírus, e então, há ali um crescimento anormal de 10, 20 ou 30 dessas unidades epiteliais, originando a lesão; assim, se por ex, a totalidade das as stem cujo radice genética foi alterado pela introdução do vírus, for retirada, (por ex. cirurgicamente ou por ablação mecânica respondendo a lesão), nós vamos conseguir a liquidação completa desse clone celular, conseguindo por completo a cura da lesão.

Por sua vez, se há uma verruga mas o vírus deixa de actuar (por acção do interferon ou outros mecanismos), a lesão desaparece rapidamente ao fim de um certo período (30, 60 ou 90 dias, ou múltiplos de 90 dias, que é a duração do ciclo de renovação epitelial).

Por vezes há diversos nódulos na mesma zona; se o vírus tiver parasitado as as numa mesma fase do ciclo, a supressão da lesão vai fazer-se simultaneamente e subitamente, tomando o aspecto de um milagre.

Existem outras situações anormais com aspecto de saliência, mas que nada têm a ver com parasitação viral. O mecanismo mais importante é um defeito da constituição da relação epitelio-conjuntiva.

Pode suceder que exista algo em determinada zona do tecido conjuntivo que obrigue o epitélio a cobrir esse algo que está a mais, fazendo uma saliência local; essa estrutura que está a mais porque o tecido conjuntivo se constituiu mal, (geralmente já existe ao nascimento), essa lesão dependente de alterações estruturais do tecido conjuntivo tem o nome de nevo. O nevo pode, nalguns casos, manifestar-se apenas alguns anos após o nascimento.

A classificação dos nevos depende da natureza do defeito estrutural do tecido conjuntivo.

Por exemplo, em condições normais, há uma determinada proporção entre quantidades de tecido conjuntivo e de tecido adiposo na derme; mas acontece que nalgumas pessoas, e na parte mais superficial da derme acumulam-se grandes quantidades de tecido adiposo, que constitui um pequeno nódulo coberto pelo epitélio e que faz aliência, estando sujeito a maior traumatismo, a se responde com uma pequena hiperqueratose reacional (diferente da verruga). Este nevo é um nevo adiposo ou lipomatoso, caracterizado por um engrossamento nodular adiposo da derme.

A derme apresenta uma inervação própria, variável consoante as zonas. Esta inervação representa provavelmente, no momento actual da evolução da nossa espécie, uma pequena amostra das capacidades sensoriais que já possuíamos no decurso da evolução filogenética; isto é, há milhões de anos teríamos uma maior capacidade de percepção táctil, dolorosa, térmica, mecânica, através da pele, do que a temos hoje, ao passo que animais próximos de nós as mantêm. Por outro lado, já sabemos que a ontogenia recapitula a filogenia, e é provável que muitas lesões névicas que todos nós temos em qualquer parte, correspondem a hiperplasias ou a involuções incompletas dos restos das estruturas sensoriais da pele, que tivemos que perder em consequência da evolução, mas que chegam a esboçar-se. Os nevos assim formados caracterizam-se essencialmente por um pedículo, um eixo de tipo shwan, por vezes com nervos imbricados entre elas que irradiam a partir de uma estrutura glandular (sebacea ou sudorípara), tendo estes nervos na sua extremidade uns "glomérulos", formados por células grandes, de núcleo claro, com a cromatina dispersa, e entre elas elementos pigmentados acastanhados, que dão uma cor acastanhada ao nevo quando observado macroscopicamente.

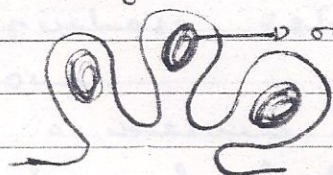
Este pigmento acastanhado é melanoide (semelhante à melanina, mas diferente quanto ao padrão de sua síntese) e pode ser induzido por ação da luz sobre esta formação, onde se situa dentro dos citoplasmas dos ϕ s.

Sabemos que muitos mediadores de transmissão neuronal (adrenelina, noradrenelina) podem ser transformados por via química, em subproduto da síntese de melanina e que noutras situações (na supra-renal e em certos paragangliosmas) se produzem pigmentos castanhos, devido à grande acumulação de mediadores.

Concluimos então que este nevo neuro-neuromatoso (impropriamente designado por nevo-melânico porque o pigmento não é a melanina) é uma lesão resultante do crescimento de uma estrutura nervosa, que provavelmente é um corpusculo sensorial aberrante, mal constituído, reduzido às ϕ s basais dessa estrutura, que produzem o mediador de uma forma cega e inútil.

As pessoas com estes nevos referem uma sensibilidade táctil nessas zonas, diferente de do resto do organismo.

O epitélio adapta-se sobre as lesões nervosas, chegando muitas vezes a ter o aspecto abaixo exemplificado:



os órgãos nervosos que são como que misturas de certos órgãos que os gatos usam como sensores.

Tb sabemos que nos invisíveis há uma capacidade de recuperação da formação de estruturas que provavelmente são vestigiais nos indivíduos normais, para a aquisição das informações necessárias na sua vida de relação.

O que acontece, e que é importante considerar, é que estes nevos neuro-neuromatosos são estruturas

que existem no embrião e não evoluem, mas são estáveis, acabadas, sem capacidade evolutiva maligna.

Estas lesões são extraídas unicamente pelo inóculo que causam os seus hematismos, sendo a ex-
tensão máxima uma doença em que os indivíduos ficam todos cobertos por nevomas, só schwann, ou só com um componente conjuntivo ou com um componente neuronal verdadeiro — Doença de Von Reck-
linghausen, hereditária.

Pelo contrário, as lesões que interferem com o aparelho melanofornador, as lesões de natureza melânica, são lesões a tal ponto inevitavelmente malignas, que alguns autores dizem que todo o melanoma é maligno.

Quando o aparelho melanofornador deixa a sua situação intraepitelial e avança para a derme, mesmo que só constitua um ou dois nodulos no corion papilar, estas lesões são já melanomas malignos e como tal devem ser tratadas.

Porém, há lesões do aparelho pigmentar que não são malignas. As sardas ou efe'lides, são áreas de hiperpigmentação em que, ao exame histológico, não existe passagem de elementos melanofornadores à derme, mas sim um enriquecimento de depósitos de melânica nos queratinócitos do estrato espinhoso, estando a pele mais pigmentada nessa zona.

Já o mesmo não acontece com outra lesão da pele chamada lentigo ou lentigena, que é uma lesão pigmentar por vezes múltipla, (mais frequente nos zones descobertas), em que há passagem de elementos melanofornadores para a parte mais superficial do corion papilar — é o que se chama uma actividade junctional, pois a actividade proliferativa das células melânicas processa-se na junção derme-epiderme.

Algumas lentigos têm uma atividade junctional marcada e algumas ϕ s melânicas durante a "migração" podem encontrar linfáticos e colônias de gânglios, o que significa que mesmo uma lentigem aparentemente benigna, podemos ter já expressão destas ϕ s neoplásticas nos gânglios, o que é um risco para o doente. Esses ϕ s são destruídos na maior parte dos casos, mas as exceções existem, e temos então lentigos malignas.

NEVO
NEURINOMATOSO

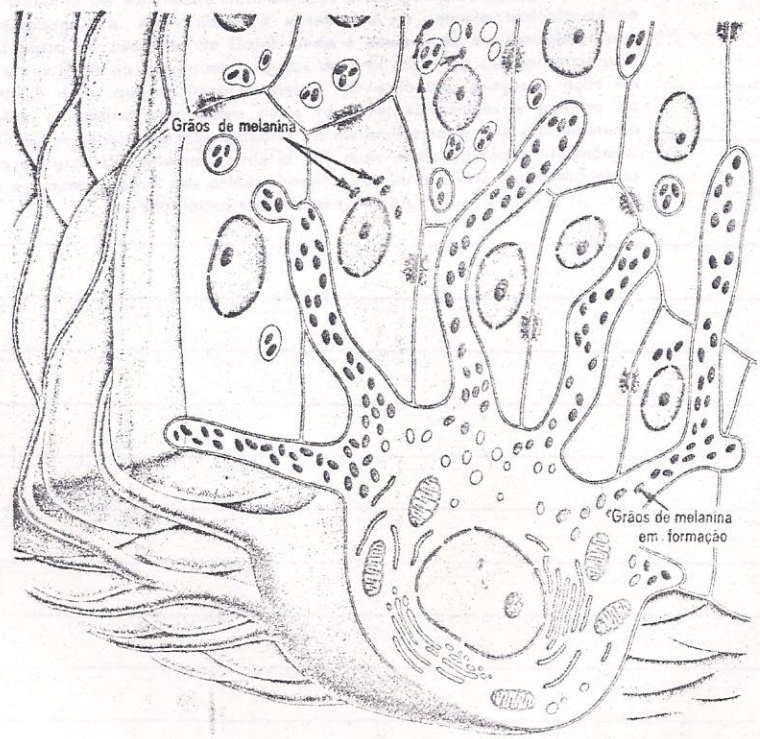
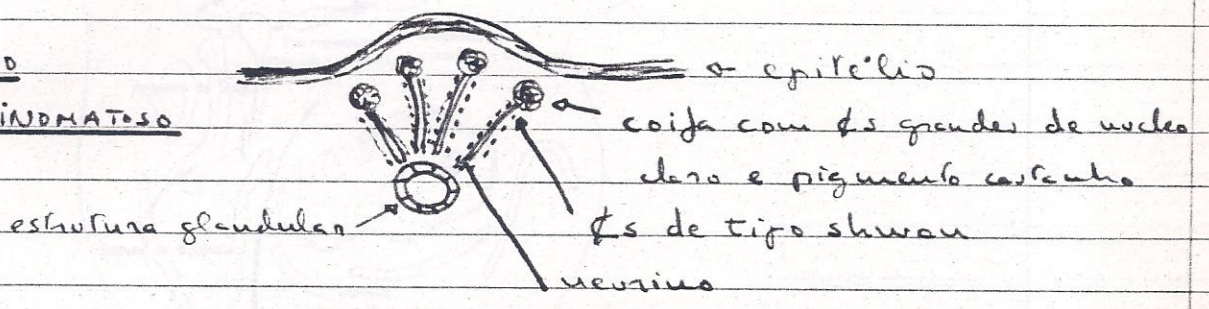


FIG. 18.5 — Desenho mostrando um melanócito. Observar os prolongamentos citoplasmáticos que se insinuam entre e dentro das células da camada basal da epiderme. Estes prolongamentos estão cheios de grãos de melanina que são jogados dentro do citoplasma das células da epiderme. A esquerda pode ser visto um pedaço de um prolongamento do melanócito desprendendo-se dentro do citoplasma de uma célula epitelial. Outros pedaços de prolongamentos podem ser vistos; alguns ainda conservam a dupla membrana (uma membrana da célula epitelial e outra do prolongamento do melanócito), outros apresentam somente uma membrana. Vêem-se também vários grãos livres dentro das células. No melanócito podem ser observados diversos estádios de formação dos grãos de melanina. (Baseado nos trabalhos de Fitzpatrick e Szabo, 1959.)

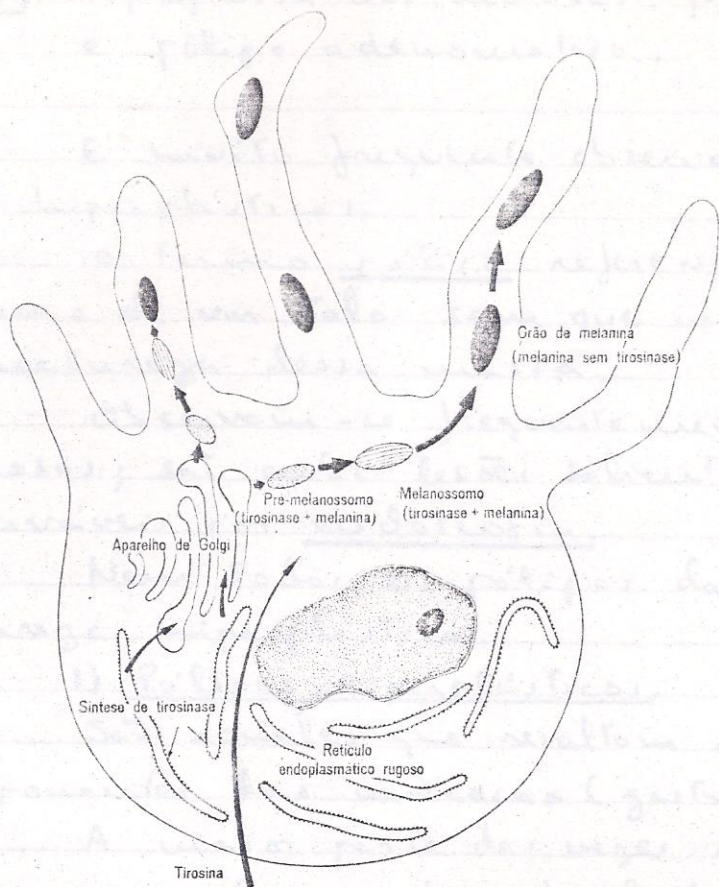


FIG. 18.8 — Desenho de melanócito ilustrando os principais processos que ocorrem durante a melanogênese. A tirosinase é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso e daí passa ao aparelho de Golgi, onde é acumulada em vesículas. Essas vesículas, uma vez livres no citoplasma e cheias de tirosinase, são chamadas de pré-melanossomos. É nelas que se inicia a síntese da melanina, graças à ação da tirosinase sobre a tirosina que chega pelos capilares sanguíneos e penetra no melanócito. O pré-melanossomo transforma-se em melanossomo, e este gradualmente se transforma em grão de melanina, onde já não mais existe atividade tirosinásica. Os grãos de melanina passam aos prolongamentos celulares e daí são introduzidos no citoplasma das células epiteliais.

II) Hiperplasia nas mucosas: pólipos hiperplásticos e pólipos adenomatosos.

É muito frequente observarmos nas mucosas lesões hiperplásticas.

O termo pólipo refere-se a uma massa no extremo de um talo, sem que indique algo acerca da natureza desta massa.

Observam-se frequentemente estes pólipos nas mucosas; são então lesões salientes e pediculadas, observáveis por endoscopia.

Nem todos os pólipos das mucosas são de natureza hiperplástica.

1) Pólipos Hiperplásticos.

São aqueles que resultam da hiperplasia de componentes das mucosas (gástrica, ou outras).

A maior parte das vezes os pólipos hiperplásticos representam a fase final de um processo regenerativo resultante da erosão e do desgaste excessivo da mucosa.

Por exemplo, uma vulgaríssima ulceração gástrica (que é uma perda de substância da mucosa gástrica, habitualmente localizada na pequena curvatura um pouco abaixo da incisura angular), nós vemos que, sobretudo nas fases aguda e subaguda, os locais da ulcera estão povoados de pequenas formações vegetantes, salientes e pediculadas, que são pólipos hiperplásticos resultantes do esforço regenerativo para a compensação da perda de substância; trata-se de uma hiperplasia poliposa, ou polipóide (quando a hiperplasia tem uma forma lenticular, sem pedículo evidente, em pastilha).

O pólipo hiperplástico é reversível, volta à normalidade logo que o estímulo deixe de actuar (ex: gastrite vegetante).

2) Pólipo adenomatoso

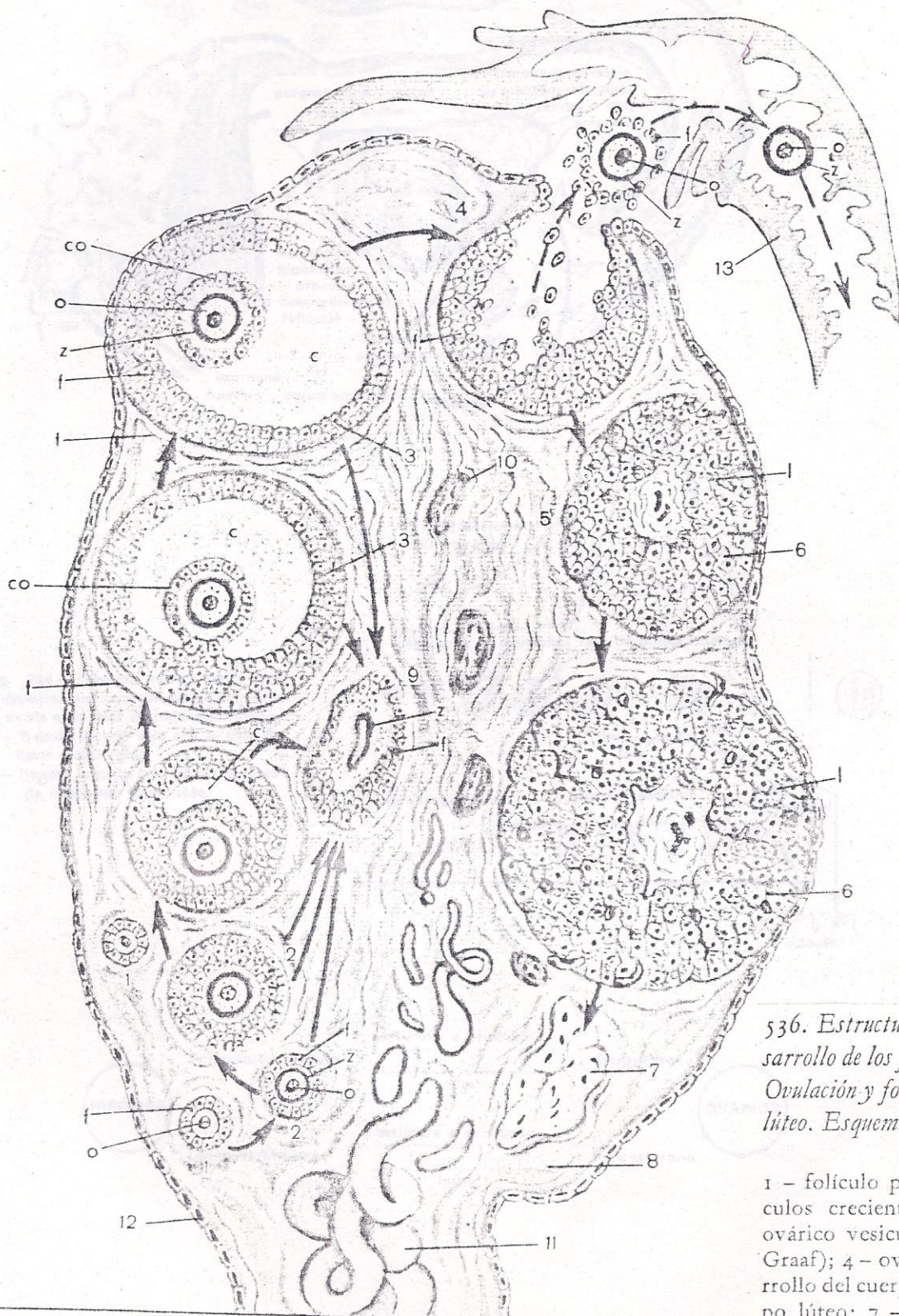
É muito importante distingui-lo do pólipo

250

hiperplásicos (em que existe normalmente um compo-
nente inflamatório e em que a relação epitelial cólona
está conservada), pois que o pólipo adenomatoso é já
uma lesão tumoral. Impõe-se portanto a sua dis-
tinção macroscópica e histológica, pois que o pólipo ade-
nomatoso é uma lesão eminentemente maligna, em
que um ou todos os pólipos gástricos ou do colón (po-
lipose adenomatosa múltipla familiar), sofrem trans-
formação maligna. É só uma questão de tempo. Na
verdade, se o indivíduo não morrer antes dos seus póli-
pos sofrerem a evolução para a malignidade, ele vai
ter uma neoplasia maligna do colón ou do estôma-
go, sendo ainda de realçar que à medida que, nes-
tas doenças familiares, as gerações avançam, maior
é a precocidade das transformações malignas. Ci-
ta-se o exemplo de uma rapariga de 19 anos, pri-
meiro membro da sua família a evidenciar tal
evolução, com uma brutal polipose adenomatosa
desde a válvula íleo-cecal até ao recto e que, pas-
sados meses após ter sido operada à doença, morreu;
isto porque os pólipos estavam na via de transfor-
mação maligna, e é que já ~~há~~ ^{há} mesmo malignos.

A polipose adenomatosa múltipla familiar é uma
doença congénita, transmitida por um gene autossómi-
co dominante (se bem que em algumas famílias a sua
expressividade, a sua penetração, seja pequena), não
se manifestando de imediato à nascença, mas sim al-
guns anos depois.

* etiam



536. Estructura del ovario. Desarrollo de los folículos del ovario. Ovulación y formación del cuerpo lúteo. Esquema.

1 - folículo primario; 2 - folículos crecientes; 3 - folículo ovárico vesiculoso (folículo de Graaf); 4 - ovulación; 5 - desarrollo del cuerpo lúteo; 6 - cuerpo lúteo; 7 - cuerpo albicante (corpus albicans); 8 - estroma ovárico; 9 - cuerpo atrésico; 10 - vaso sanguíneo; 11 - cordones epiteliales y túbulos de la médula del ovario - red ovárica; 12 - epitelio superficial (epitelio germinativo); 13 - tuba uterina; o - óvulo; f - foliculocitos ováricos; z - zona pelúcida; c - cavidad del folículo; t - teca folicular; co - cúmulo

Fig. 223 — Esquema representativo da ovulação, fecundação e nidadação.

- 1 — ovulação
- 2 — penetração do espermatozóide no óvulo
- 3 — fusão dos pronúcleos (fecundação)
- 4 — primeira divisão do ovo
- 5 — primeiras fases da segmentação
- 6 — início da nidadação
- 7 — embrião implantado na parede uterina

Notar a correlação entre as diferentes hormonas intervenientes no fenómeno.

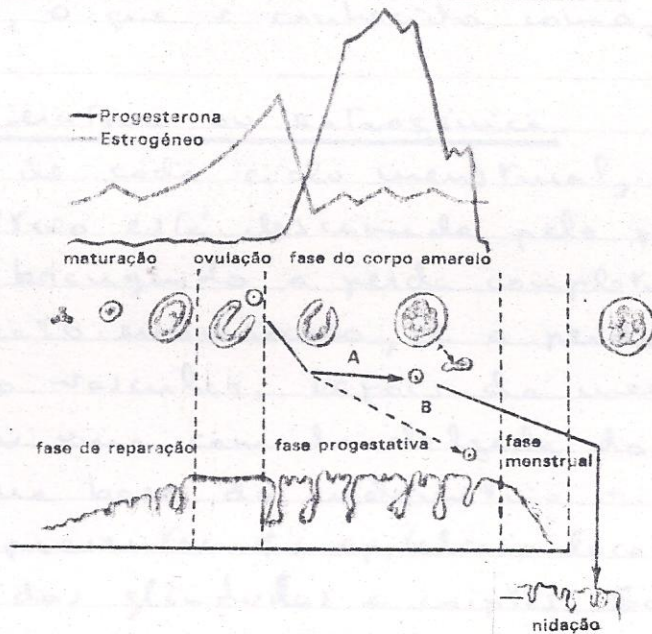
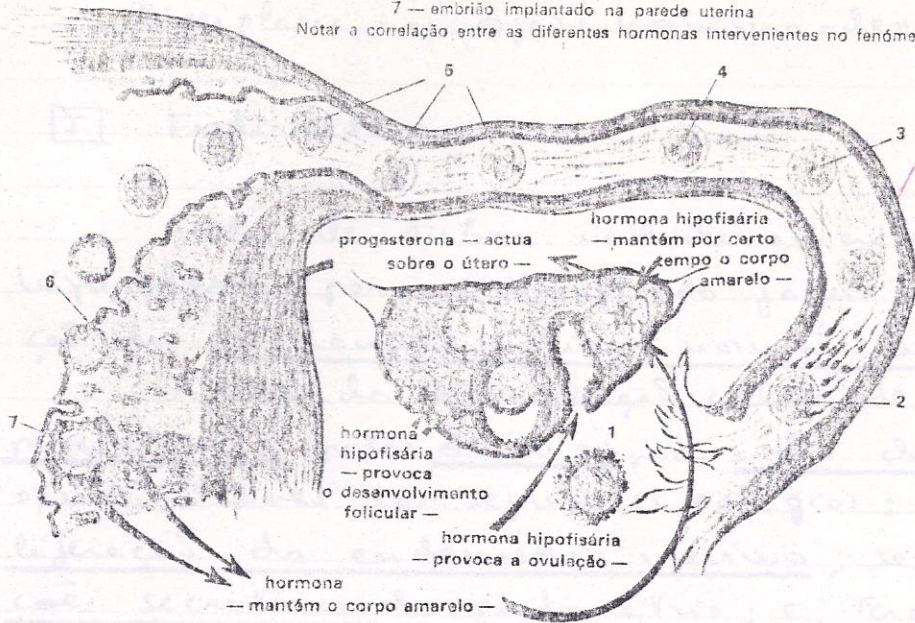
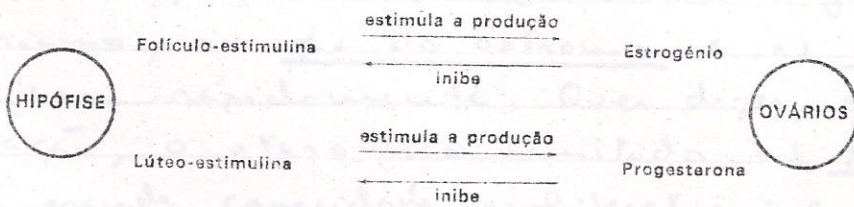


Fig. 224 — Esquema representativo dos fenómenos que ocorrem simultaneamente no ovário e no útero em cada ciclo ovárico.

- A — Trajecto seguido pelo ovo no caso de haver fecundação.
- B — Trajecto seguido pelo óocito no caso de não haver fecundação.



Hiperplasia nos órgãos hormônio-dependentes.

I Endométrio

Antes de entrar verdadeiramente nas situações de hiperplasia, parece apropriado fazer uma breve descrição das modulações cíclicas normais no endométrio.

Associado à modulação cíclica de estrogênios e progesterona pelos ovários, o ciclo do endométrio opera através dos seguintes estágios: primeiro, a proliferação do endométrio uterino; segundo, alterações secretoras do endométrio; e, terceiro, descamação do endométrio, o que é conhecido como menstruação.

1) Fase proliferativa ou estrogénica

No início de cada ciclo menstrual, a maior parte do endométrio está descamada pelo processo da menstruação, abrangendo a perda completa do epitélio e do estrato submucoso, e a perda da maior parte do estrato vascular. Depois da menstruação, permanece apenas uma camada delgada do estroma do endométrio, na base do endométrio original, e somente estas partes ϕ s epiteliais localizadas nas porções profundas das glândulas e criptas. Sob a influência do estrogênio, secretado em quantidades crescentes pelo ovário durante a 1ª fase do ciclo ovariano, as ϕ s do estroma e as ϕ s epiteliais proliferam rapidamente. Quer dizer, após a menstruação, o útero fica limitado às ϕ s stem, que têm grande capacidade proliferativa; e quer as ϕ s do epitélio, quer as ϕ s do corion citogénico (que não estão separadas por qualquer base) são hormônio-dependentes; e assim que se inicia a maturação do folículo, quer dizer, a partir do momento em que surgem no ovário ϕ s c/ capacidade de segregar estrogênio, estas ϕ s stem respondem com proliferação, reconstituindo em 12 a 14 dias

a mucosa perdida com a eliminação menstrual. Na ocasião da ovulação, o endométrio atinge uma espessura aproximada de 2 a 3 mm.

2) Fase secretora ou progesterônica

Permanecendo as ϕ s hormônio-dependentes, elas continuam a sofrer alterações funcionais. Após o folículo liberar o óvulo junto das fimbrias da trompa, inicia-se logo a transformação deste folículo em corpo amarelo, que representa o início de secreção da progesterona. Portanto, durante a última metade do ciclo sexual, a progesterona e os estrogênios, são secretados em grande quantidade pelo corpo lúteo, e estes causam uma proliferação celular adicional durante esta fase, enquanto que a progesterona leva a um considerável intumescimento e desenvolvimento de secreções do endométrio. As glândulas aumentam sua tortuosidade, acumulam-se substâncias secretoras nos ϕ s epiteliais glandulares, e as glândulas secretam pequenas quantidades de líquido endométrial. Já o citoplasma das ϕ s do estroma e os depósitos de lipídeos e glicogênio nos ϕ s aumentam; já a vascularização aumenta, tornando-se os vasos sanguíneos claramente tortuosos. Durante a fase secretora a espessura do endométrio atinge aproximadamente o dobro, de modo que no final do ciclo menstrual a sua espessura é de 4 a 6 mm.

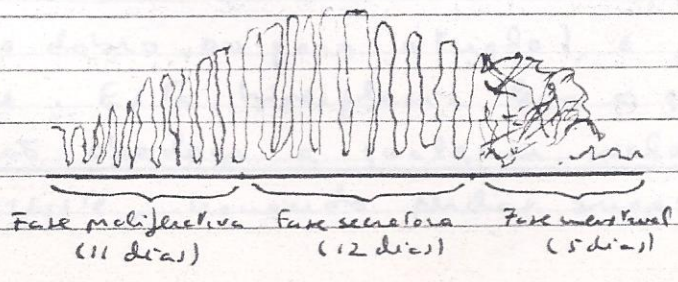
O objetivo global de todas estas alterações do endométrio é produzir um útero altamente secretor e contendo grandes quantidades de reservas nutritivas que possam proporcionar condições adequadas para a implantação de um óvulo fertilizado durante a última metade do ciclo menstrual. Na ocasião da fertilização, primeiramente a nidação do ovo em direção recede as secreções da trompa de Falópio e do útero, chamadas de leite uterino, que o mantêm até à implantação. Então, uma vez o ovo implantado no endométrio, as

As trofoblásticas da superfície do blastocisto começam a digerir o endométrio e a absorver as substâncias digeridas, tornando disponíveis ainda maiores quantidades de nutrientes para o embrião primordial. As trofoblásticas penetram até à zona mais profunda da mucosa, sem se atingir o miométrio, modificando a textura dos vasos e a sua riqueza em material glicoproteico; esta alteração dos vasos do corião citotegêntico tem o nome de placentação.

3) Fase menstrual

Se a nidadaçã não ocorrer, este tecido, que reconstituiu uma estrutura, toda ela adaptada a uma junçã, (pela criaçã de uma neovasculatura, pelo alargamento dos vasos, pela criaçã de um estado global de edema e lassidã), vai-se tornar inviável. Sem a persistência do corpo amarelado e da secreçã de progesterona, as condições de maturaçã de mucosa tornam-se condições de eliminaçã dessa mesma mucosa. Esta mucosa, inviável, é eliminada na sua totalidade ao fim de 14 dias, ficando apenas os elementos que asseguram a regeneraçã. O tecido descamado e o sangue na cavidade uterina, iniciam as contrações uterinas, responsáveis pela expulsã do seu conteúdo. É esta a última fase do ciclo endometrial, ciclo esse que normalmente se repete regularmente de 28 em 28 dias ou de 30 em 30 dias.

Dentro de 3 a 7 dias após o início de menstruaçã, a perda de sangue termina, e por esta ocasião o endométrio tornou-se completamente repitelizado.



Este mecanismo especializado em revestimento, é controlado por FS que obedecem a um controle hormonal, controle que se inicia no momento em que a hormona se fixa aos receptores para ela constituídos na membrana de ϕ , e se exerce sobre as atividades nucleares e depois sobre as atividades citoplasmáticas; há uma alteração do funcionamento celular por inibição e facilitação de determinadas capacidades de expressão nucleo-citoplasmáticas.

É precisamente esta hormono-dependência que explica os fenômenos de hiperplasia ao nível do endométrio.

A hiperplasia de qualquer tecido hormono-dependente pode ser explicada por dois mecanismos, que podem actuar isoladamente ou em associação:

1) A secreção de hormona é exagerada, desencadeando uma resposta em hiper do tecido dela dependente.

2) Há um defeito na resposta celular, que é exagerada para um estímulo condicionante normal.

As respostas por erro de estimulação são muito raras iatrogênicas, isto é, introduzidas pelo médico ao corrigir determinadas situações patológicas com a injeção de elevadas doses de hormonas (estrogénios, progesterona), injeção essa que vai produzir profundas alterações na mucosa, levando à hiperplasia.

Por outro lado, certos tumores ováricos, (leiomas), são tb capazes de produzir hiperplasia da mucosa uterina, tornando-a recorrente, como se tivesse gravidez. Esta hiperplasia produz-se por um aumento acentuado das dimensões da mucosa uterina, (passa para o dobro ou para o triplo), e por um aspecto polipóide. Esta hiperplasia leva a que o endométrio não obedeça a qualquer ciclo ovárico quando este persiste, havendo perdas sucessivas

das camadas mais superficiais, (mais do que uma vez por semana, por vezes), e metrorragias frequentes.

Estes quadros por persistente estimulação hormonal (progesterona), são mais frequentes em mulheres de 40 a 45 anos. Pelo contrário, os aspectos hiperplásicos de tipo proliferativo por persistência de efeitos estrogenicos, sem maturação folicular, permanecendo o endométrio na fase proliferativa, observa-se nas mulheres jovens, por vezes mesmo no início da menarca, com uma infertilidade consequente.

Embora só haja hiperplasia, há risco de estas proliferações se transformarem em neoplasias malignas, particularmente as hiperplasias pré ou pós-menopausa. A hiperplasia do endométrio deve ser considerada como uma lesão com alguma capacidade de transformação maligna, pelo que toda a mulher que tem uma destas hiperplasias tem um risco de cancerização maior do que aquelas que a não têm.

São quatro as situações de hiperplasia responsáveis por sangramento anormal: pólipos e hiperplasia polipóide, hiperplasia cística, hiperplasia adenomatosa e hiperplasia atípica. Destas, as que evoluem com maior facilidade para a cancerização são as 2 últimas.

1) Pólipos endometriais e hiperplasia polipóide

Os pólipos são massas salientes, pequenas, geralmente múltiplas, que apresentam áreas focais de hiperplasia cística. São mais comuns na menopausa ou próximo dela, mas podem aparecer em qualquer idade. Em algumas ocasiões os pólipos são numerosos e mostram em conjunto uma hiperplasia polipóide, de difícil distinção da hiperplasia cística. Há portanto uma hiperplasia focal do endométrio, que pode chegar a ter 3 cam, mas que geralmente tem muito menos. Ao exame histopatológico apresentam estroma edemaciado e glân-

dulas dilatadas císticas, semelhantes às da hiperplasia atípica.

2) Hiperplasia cística

Consiste no crescimento e espessamento anormais do endométrio, que pode chegar a medidas em cm, causados por um aumento relativo ou absoluto de estrogênio. É mais frequente pouco antes da menopausa ou durante a menopausa, quando surgem ciclos anovulatórios, com redução da atividade progesterônica (hiperestrogenismo relativo). É tb encontrada em tumores funcionais das glândulas da hipófise e da tireoide, em terapia prolongada por estrogênio, etc (hiperestrogenismo absoluto).

Macroscopicamente, o endométrio apresenta-se espesso e avermelhado, muito vascularizado e com superfície irregular. Histologicamente a característica dominante é a presença de glândulas dilatadas cisticamente, e revestidas a olho nu na superfície de corte (o aspecto lacunar do corte histopatológico tem um aspecto (como) como queijo; daí que se chama a esta hiperplasia, "hiperplasia em queijo suíço").

3) Hiperplasia atípica e hiperplasia adenomatosa

Para alguns trata-se da mesma situação, mas para outros se trata de situações distintas (estes distinguem-na por dizerem que a organização das glândulas é na primeira desordenada, e na segunda, ordenada).

Seja como for, ambas as situações se caracterizam por proliferação anormal do endométrio, que resulta do aumento do número de glândulas e do aspecto atípico do crescimento das mesmas. O epitélio de revestimento das glândulas é colunar, alto, c/ citoplasma claro eosinófilo. A quantidade de estroma está diminuída.

Aparecem tipicamente em mulheres próximas da menopausa e são frequentemente observada nos pacientes que subsequentemente desenvolvem adenocarcinoma do endométrio.

Parecem ser devidas a um hiperestrogenismo.

II Glândula mamária

A glândula mamária, bem como de um modo geral todo o organismo da mulher, tem tb um ciclo mensal. Há características, como as respostas de pele ou das mucosas e as perdas de água, que variam com as diferentes fases do ciclo ovárico. Acontece que a glândula mamária é muito sensível a esse jogo hormonal estrogênio - progesterona. A glândula mamária é uma especialização das glândulas sudoríferas; ela especializa-se na secreção de um suor especial, rico em determinadas substâncias, o leite; essa secreção é hormônio-dependente; a secreção láctea é estimulada apenas por uma hormona liberada pela hipófise no fim da gravidez, a prolactina, pelo que só esta deveria condicionar alterações estruturais da glândula. Mas não é isso que acontece; os receptores para a prolactina só a recebem se previamente preparados pela ação combinada dos estrogênios e da progesterona.

Mensalmente, a glândula mamária tb tem uma fase proliferativa e uma fase secretora

Fase proliferativa ou estrogênica

Tanto as terminações dos ductos mamários, como o tecido conectivo que os envolve, são proliferam; nos primeiros, um grupo de stem-cells vai-se dividir no sentido de ácinos secretores, enquanto que o segundo vai apenas proliferar. Dequi resulta uma alteração que muitas mulheres sentem como dores no seu seio durante a primeira fase do ciclo.

Fase secretora ou progesterônica; com o início

Se for secretora esta estrutura vai sofrer uma alteração semelhante à do endométrio; enrijecimento do tecido mantelar em glicoproteínas e uma marcação da estrutura dos ductos como a acinos, a uma estrutura acinosa. Estes ds, assim preparados, pelas ações destas hormonas, estão agora em condições de sofrer a influência da prolactina e de outras hormonas placentárias (durante a gravidez), com o aumento das alterações já referidas: cada vez maior difusão das terminações em fundo de saco do ducto e lassidão do tecido mantelar, com um aumento de dimensões da glândula, até com enrijecimento do tecido mantelar em ~~glicoproteínas~~ glicogénio, e o consequente aumento da fixação de água, e a transformação acinosa dos ductos.

No fim da gravidez, as mamas estão totalmente aptas à amamentação, mas são secretadas apenas poucos mililitros de líquido por dia. Este líquido é chamado colostró e contém essencialmente as mesmas quantidades de proteínas e lactose que o leite, mas quase nenhuma gordura.

Pensa-se que a avulsão da lactação durante a gestação seja devida ao efeito supressivo da progesterona e do estrogénio sobre o processo de secreção de leite das mamas, e tb à supressão da secreção de prolactina pela hipófise.

Entretanto, imediatamente após o nascimento do bebé, a perda súbita da secreção de estrogénio e de progesterona pela placenta, elimina os efeitos inibidores destes hormônios, e presumivelmente permite uma produção marcante de prolactina pela hipófise. A prolactina estimula a síntese de grandes quantidades de gordura, lactose e caseína pelas glândulas mamárias, e dentro de 2 a 3 dias as mamas começam a secretar grandes quantidades de leite em vez de colostró.

É claro que se não houver gravidez, duran-

Te o período menstrual a queda dos níveis de estrogénios e de progesterona é seguida pela decaimento das células epiteliais, pela atrofia do tecido conjuntivo tubalobuloso, e pela diminuição de tamanho da glândula (ductos e brotos alveolares).

Todo este processo de transformação da glândula mamária, hormono-dependente, leva-nos a concluir que ela é uma estrutura sensível à acção hormonal e que pode sofrer a influência dos dois mecanismos hiperplásicos já apontados.

Na verdade, ambas as situações se podem encontrar, sendo no entanto muito mais frequente o vício de resposta da própria glândula, pelo que não se atribui o sucesso da concepção estética de certas malformações do seio com injeções de estrogénios, progesterona ou de ambas. É curioso verificar que estes vícios de resposta são mais frequentes em partes mais afastadas de origem do esboço primitivo das glândulas mamárias (que se estendem de axila até à região inguinal, podendo às vezes aparecer glândulas supernumerárias, cuja extinção se impõe); é portanto na periferia da glândula que nos vão aparecer estes vícios de resposta, que se traduzem pela existência local de estruturas nodulares, palpáveis, a que chamamos fibroadenomas.

Os fibroadenomas caracterizam-se por uma hiperplasia que envolve simultaneamente o componente glandular e o componente conectivo, e que pode assumir aspectos diferentes, peri ou intracanaliculares.

Formam-se durante algum tempo até que se tornam evidentes. São mais frequentes após o início da puberdade, em que a resposta ao estímulo hormonal não é correcta.

Embora se tenha admitido que a prolactina tivesse alguma influência hiperplásica sobre a glândula mamária, o que é um facto é que os

Lactinomas (Tumores da hipófise com produção exagerada de prolactina) são extremamente raros, pelo que as situações hiperprolactinémicas não justificam a frequência dos fibroadenomas.

Por outro lado temos a considerar que o fibroadenoma, por si só, não representa um risco de cancerização maior do que a glândula normal. No entanto, verifica-se estatisticamente que as mulheres que por causa de um fibroadenoma ou de qualquer outra situação tiveram que ser submetidas a operações ao seio, têm mais riscos de cancerização do seio, isto é, a cancerização após um fibroadenoma tem um peso estatístico nas mulheres que são operadas.

Poder-se-á perguntar porque é que estamos a falar de fibroadenomas numa aula que trata de hiperplasia e não de neoplasia. É que, para além do facto de hiperplasia e neoplasia estarem intimamente ligados, este tumor benigno, o fibroadenoma, que se pode ser considerado uma variante das displasias mamárias. Muitas vezes são vistas em ~~alguns~~ casos de displasia mamária, áreas focais de fibroadenoma. Às vezes, estas áreas são pobremente delimitadas e misturam-se com as áreas de hiperplasia cística, tanto assim, (Astorastini) que se têm chamado muitas vezes a estas áreas, fibroadenomas atópicos, para as distinguir dos casos mais comuns, mais típicos e focais, em que há nodulos definitivos de fibroadenomas.

Doença quística hiperplásica localizada (displasia mamária)

Começa no período reprodutivo e dá lugar a um endurecimento irregular ou a discreta inchaco na mama, que necessita de extração cirúrgica para não se confundir com um carcinoma. Como a lesão não é dolorosa, passa desperçada com frequência. Os estudos de necropsa têm demons-

Grau hiperplasia epitelial significativa aproximadamente em 25% de mulheres. Nesta forma localizada de doença (pois ela pode ser generalizada - ver Hovio's) a formação de quistos pode ser escassa ou mesmo ausente. A epiteliose pode ser intensa e mostrar qualquer combinação das suas diversas variedades (epiteliose - termo usado para descrever uma lesão em que a hiperplasia do epitélio dos ductos, e ácinos dá lugar a uma estratificação das ϕ s, que podem chegar a encerrar a luz dos ductos, e ácinos, mais ou menos, por completo; esta hiperplasia pode ser de 3 tipos (a) forma sólida, em que os ductos, estão solidamente cheios, (b) variedade cribiforme, em que há tendência a uma disposição acinar sem formação de estroma e (c) variedade com disposição papilar, em que o crescimento epitelial tem menos estroma fibrovascular que os verdadeiros papilomas); além, a epiteliose é um dado essencial que diferencia a doença quística hiperplásica da mastopatia quística simples (em que, devido a obstrução ou a dilatação local dos ductos, ductos terminais ou ácinos, há formação de quistos na mama). O estudo em grande nº de mamas amputadas sugere uma desdiferenciação progressiva das ϕ s em proliferação. Mesmo dentro da mesma mama há ϕ s claramente malignas dentro dos ductos, e ácinos, ao lado de ϕ s perfeitamente benignas *. Isto permite estabelecer uma relação entre esta hiperplasia e determinados tumores, como sejam o carcinoma intraductal e o carcinoma intracáncer. No entanto, em muitas mamas com câncer infiltrante não se encontra epiteliose ou carcinoma intraductal. Algumas autoridades não creem que haja uma relação causal e sugerem que a epiteliose e o câncer representam diferentes respostas aos mesmos agentes etiológicos.

* As ϕ s malignas podem invadir o estroma à sua volta, como um carcinoma infiltrante normal.

Mas se conhece bem a causa da doença quística hiperplásica e do componente de epitelióse. Provavelmente estas alterações representam uma resposta a um estímulo endócrino, tal como o aumento de estrogênio, ou a uma falha na regulação normal das hormonas sexuais.

A doença quística hiperplásica nos adolescentes, acompanha-se às vezes de hiperplasia endometrial e menorreia.

Esta doença apresenta ainda um certo grau de fibrose da mama, resultante de colagenização do estroma, e de adenose (formação de novos lóbulos ou aumento dos lóbulos pré-existentes), em que os lóbulos mantêm o seu aspecto histológico normal.

III Próstata

Tal como os anteriores, a próstata é um órgão hormono-dependente.

É constituída por tecido muscular lizo, sobre o qual assenta um epitélio que não tem basal e é provavelmente de origem mesenquimática, separado da camada muscular por um corião funcionalmente semelhante, mas não igual ao corião citogénico do endométrio.

A hormono dependência da próstata diz respeito principalmente às relações entre a estrutura da glândula e as pequenas variações do teor de estrogénios circulantes, que são segregados pelo homem em pequena quantidade e na grande maioria inactivados rapidamente por conjugação e desintegração de sua molécula, e tb às relações próstata - testosterona. O nosso conhecimento da suas relações endócrinas é no entanto ainda um pouco nebuloso. Está claro que a castração produz atrofia da próstata e que a administração de an-

drogénios retarda o desenvolvimento dessa atrofia. Parece que a zona glandular externa compreende a chamada próstata masculina, sensível aos androgénios, enquanto a massa prostatica interna representa a chamada próstata feminina, sensível aos estrogénios. Em geral, o aumento de tamanho da próstata tem origem na massa interna, que presumivelmente é sensível à diminuição de secreção de androgénios e ao aumento relativo ou absoluto dos estrogénios. Assim, a diminuição de androgénios nos idosos poderia produzir a hiperplasia, por alteração da razão androgénios/estrogénios, mas isso ainda não está bem demonstrado.

A próstata permanece relativamente pequena por toda a infância, e começa a crescer durante a puberdade, por estímulo da testosterona. Esta glândula atinge um tamanho quase este último na idade dos 20 anos e permanece assim até aos 40 ou 50 anos. Nesta ocasião, em alguns homens, a próstata começa a degenerar, acompanhando o decréscimo da produção de testosterona pelos testículos.

A próstata tb pode apresentar um processo difuso de hiperplasia, com a constituição de nódulos, a chamada Hiperplasia nodular benigna; os nódulos caracterizam-se por uma actividade proliferativa muscular lisa e glandular, em resposta à estimulação hormonal. Esta estimulação parece ser essencialmente sobre os receptores estrogénicos (esta doença aparece principalmente nos idosos). Tal como sucede no endométrio e de uma forma indirecta no seio, tb a hiperplasia fibromioglândular da próstata pode constituir o substrato para o desenvolvimento de neoplasias malignas da próstata. Um indivíduo que chegue à meia-idade e tenha uma destas hiperplasias (por diminuição da síntese de androgénios) está em alto risco de vir a desenvolver um carcinoma da próstata.

O câncer de próstata é uma causa de morte extremamente comum, resultando em perto de 2 a 3% das causas de morte masculinas.

Uma vez ocorrendo o câncer de próstata, as células cancerosas usualmente são estimuladas a um crescimento mais rápido pela ação da testosterona, e são inibidas pela remoção dos testículos. Em geral, o câncer prostático Tb pode ser inibido pela administração de doses brutais de estrogênio, que paralisam os receptores e não permitem que os estrogênios atuem. Não há um verdadeiro desaparecimento do câncer, mas permite-se ao doente sobreviver alguns meses ou mesmo anos. Esta terapia estrogênica, de remoção dos testículos, ou ambas, são Tb eficazes nos casos em que já existem metástases.

